



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNDE
ERCC1 VE RRM1 GEN EKSPRESYONLARININ
PROGNOSTİK DEĞERİ**

DR. ÖZLEM OLGUNUS

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Serap HASTÜRK**

ADANA 2008

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamdaki değerli bilimsel katkıları, asistanlığım süresince gösterdiği ilgi ve anlayıştan dolayı hocam Prof. Dr. Serap Hastürk'e, uzmanlık eğitimime değerli bilimsel katkısı ve bu süreçteki manevi desteği nedeniyle hocam Prof. Dr. Ali Kocabaş'a teşekkür ederim. Kendilerinden öğrendiklerim uzmanlık hayatımda yol gösterici olacaktır.

Tezime gösterdiği yardımlarından ve asistanlık sürecindeki desteklerinden dolayı Yrd. Doç.Dr. Sedat Kuleci'ye, asistanlık eğitimime olan katkılarından dolayı Yrd.Doç. Dr. İsmail Hanta'ya teşekkür ederim. Tezimin biyokimyasal incelemelerini yapan Prof. Dr. Abdullah Tuli ve Dr. Ebru Dünder'a, istatistiksel değerlendirmesinde yardımcı olan Dr.Emine Özgür Bayman'a teşekkür ederim.

Tüm göğüs hastalıkları polikliniğindeki ve servisindeki çalışma arkadaşlarıma güler yüzlü tavırları, hoşgörülerini ve çalışmalarına gösterdikleri yardımlardan dolayı teşekkür ederim.

İlgi ve fedakarlıkları ile bugünlere gelmemde büyük katkıları olan aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Özlem Olgunus

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER	I
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
KISALTMA LİSTESİ	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. AKCİĞER KANSERİ	4
2.1.1. Epidemiyoloji	4
2.1.2. Etiyoloji	5
2.1.2.1. Sigara	5
2.1.2.2. Beslenme	7
2.1.2.3. Mesleki maruziyet	8
2.1.2.4. Asbestos	8
2.1.2.5. Radon	8
2.1.2.6. Hava Kirliliği	8
2.1.2.7. Genetik Duyarlılık	9
2.1.2.8. Geçirilmiş Akciğer Hastalıkları	10
2.1.3 Klinik	10
2.1.3.1. Primer Tümörle ilgili belirtiler	10
2.1.3.2. Akciğer kanserinin intratorasik yayılımına bağlı belirtiler	10
2.1.3.3. Akciğer kanserinin extratorasik yayılımına bağlı belirtiler	11
2.1.3.4. Paraneoplastik Sendromlar	12
2.1.3.5. Endokrin Paraneoplastik Sendromlar	12
2.1.3.6. İskelet sistemi ile ilgili Paraneoplastik Sendromlar	12
2.1.3.7. Nörolojik Paraneoplastik Sendromlar	13
2.1.4. Patolojik sınıflama	13
2.1.5 Moleküler Biyoloji	15
2.1.5.1. Onkogenlerin Aktivasyonu	15
2.1.5.2. Tümör supresör genler	16
2.1.5.3. Hücre siklus regülasyonu	16
2.1.5.4. Büyüme faktörleri ve reseptörleri	16
2.1.5.5. DNA tamirinde görev alan genlerde ortaya çıkan değişiklikler	17
2.1.6. Tanı ve Evrelendirme	17
2.1.6.1. Radyoloji	17
2.1.6.2. Balgam Sitolojisi	19
2.1.6.3. Bronkoscopi	19
2.1.6.4. Transtorasik İnce İğne Aspirasyonu	20

2.1.6.5. Bilgisayarlı tomografi	20
2.1.6.6. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)	20
2.1.6.7. Magnetik Rezonans	21
2.1.6.8. Mediastinoskopi	21
2.1.6.9. Video yardımcı torasik cerrahi (VATS)	22
2.1.6.10. Evreleme	22
2.1.7. Akciğer kanserinde prognostik faktörler	24
2.1.7.1. Hastaya ait faktörler	24
2.1.7.2. Hastalığın evresi	24
2.1.7.3. Klinik parametreler	25
2.1.7.4. Patolojik ve moleküler faktörler	26
2.1.7.5. ERCC1	27
2.1.7.6. RRM1	29
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	31
3.1. ERCC1 ve RRM1 gen ekspresyonunun ölçümü	31
3.1.1 Dokudan mRNA izolasyonu	31
3.1.2.cDNA sentezi	32
3.2. İstatiksel değerlendirme	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ	56
7. KAYNAKLAR	57
8. ÖZGEÇMİŞ	63

TABLO LİSTESİ

Tablo no	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1- Malign akciğer tümörlerinin histolojik sınıflama	14
Tablo 2- Akciğer kanserinin TNM tanımlaması	23
Tablo 3- Akciğer kanserinin Mountain everelendirilmesi	24
Tablo 4- Karnofsky ve ECOG performans skalaları	26
Tablo 5- Hastaların demografik özellikleri	37
Tablo 6- ERCC1 düzeylerinin yaş, cinsiyet, ECOG, histolojik tip, evre, kilo kaybı ile ilişkisi	38
Tablo 7- RRM1 düzeylerinin yaş, cinsiyet, ECOG, histolojik tip, evre, kilo kaybı ile ilişkisi	40
Tablo 8- Tüm hastaların ERCC1 ile RRM1 düzeyleri arasındaki ilişki	41
Tablo 9- Klinik prognostik faktörler	42
Tablo 10- Tüm hastaların ERCC1 ve RRM1 düzeylerinin sağkalımla ilişkisi	43
Tablo 11- Kemoterapi almayanlarda ERCC1 ve RRM1 düzeylerinin sağkalımla ilişkisi	44
Tablo 12- Gemsitabin/Sisplatin alanlarda ERCC1 ve RRM1 düzeylerinin sağkalımla ilişkisi	46
Tablo 13- Dosetaksel/Sisplatin alanlarda ERCC1 ve RRM1 düzeylerinin sağkalımla ilişkisi	46

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil no	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: ERCC1 ve RRM1 ile DNA hasar tamiri	28
Şekil 2: Gempitabinin etki mekanizması	30
Şekil 3: ERCC1 amplifikasyon eğrisi	34
Şekil 4: RRM1 amplifikasyon eğrisi	34
Şekil 5: Hastaların evrelerine göre ERCC1 düzeyleri	39
Şekil 6: Hastaların evrelerine göre RRM1 düzeyleri	40
Şekil 7: ERCC1 ve RRM1 arasındaki korelasyon	41
Şekil 8: Tüm hasta grubunda ERCC1 düzeyinin yaşam süresi ile ilişkisi	43
Şekil 9: Tüm hasta grubunda RRM1 düzeyinin yaşam süresi ile ilişkisi	44
Şekil 10: Kemoterapi almayanlarda ERCC1 düzeyinin sağkalımla ilişkisi	45
Şekil 11: Kemoterapi almayanlarda RRM1 düzeyinin sağkalımla ilişkisi	45
Şekil 12: Gempitabin/Sisplatin alanlarda ERCC1 düzeyinin sağkalımla ilişkisi	47
Şekil 13: Docetaxel/Sisplatin alanlarda ERCC1 düzeyinin sağkalımla ilişkisi	47
Şekil 14: Gempitabin/Sisplatin alanlarda RRM1 düzeyinin sağkalımla ilişkisi	48
Şekil 15: Docetaxel /Sisplatin alanlarda RRM1 düzeyinin sağkalımla ilişkisi	48

Kısaltma listesi

BT: Bilgisayarlı tomografi
DSÖ: Dünya sağlık örgütü
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
EGF: Epidermal growth faktör
EGFR: Epidermal growth faktör resertörü
ERCC1: Excision repair cross-complemetation group 1
FDG: Fluoro deoksi glukoz
GST: Glutasyon s-transferaz
KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LMS: Lamber-Eaton Sendromu
MR: Magnetik rezonans
NER: Nükleotide excision repair
PAH: Polisiklik aromatik hidrokarbon
PET: Pozitron Emisyon Tomografisi
RB: Retinoblastom
RRM1: Regulatory subunit of ribonucleotide reductase
RT-PCR: Reverse-transcriptaz polimeraz zincir reaksiyonu
TF: Transkripsiyon faktörü
TGF- α : Transforming growth faktör
TTİAB: Transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi
VAM: Video associated mediastinoskopi
VATS: Video associated thoracic surgery
VEGF: Vasküler endotelyal growth faktör
XPG: Kseroderma pigmentozum group G
XPF: Kseroderma pigmentozum group F

ÖZET

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kansерlerinde ERCC1 ve RRM1 Gen Ekspresyonlarının Prognostik Değeri

Amaç: Akciğer kanseri, tanı ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Prognozun belirlenmesi ve tedaviden yararlanımın artırılabilmesi için yeni moleküler belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. ERCC1 (Excision repair cross-complementation group 1) nükleotid eksizyon tamir kompleksinin 5' endonükleazını kodlayan DNA hasar tamir genidir ve RRM1 de (Regulatory subunit of ribonucleotide reductase) ribonükleotid redüktazın regülatuar alt birimini kodlayan genidir; her ikisi de akciğer kanserli hastaların prognozunu ve kemoterapiye yanıtı belirlemedeki yararları araştırılmaktadır. Biz de, ileri evre KHKDAK'li hastalarda RRM1 ve ERCC1 gen ekspresyon profillerinin prognozu ve tedaviye direnci belirlemedeki etkisini araştırmayı hedefledik.

Gereç ve yöntemler: Çalışmamızda ileri evre KHKDAK'li hastadan bronkoskopik yöntemle alınan biyopsi örneklerinin parafin blokları eritilerek elde edilen mRNA'lerden, RT-PCR yöntemi kullanılarak RRM1 ve ERCC1 gen ekspresyon profilleri incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 76 hastanın yaş ortalaması $59,8 \pm 9,3$ (yıl $\pm$ SS) idi. Gen ekspresyon düzeyleri ERCC1 için medyan 4,9 (aralık: 2-9), RRM1 için medyan 6,85 (aralık: 1,3-17,7) saptandı. Medyan ekspresyon değerleri cut-off değeri olarak alındığında ERCC1 ve RRM1 düzeyleri ile yaş, cinsiyet, histolojik tip, ECOG, kilo kaybı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Düşük ERCC1 mRNA düzeyli hastalar (medyan: 5 ay) ile yüksek düzeyli hastaların sağkalım süreleri (medyan: 6 ay) arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,41$). Benzer şekilde düşük ve yüksek RRM1 mRNA düzeyli hastaların sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,43$). Sağkalım analizleri kemoterapi alan ve almayan hastalara ayrı ayrı uygulandığında, ERCC1 ve RRM1 düzeylerine göre sağkalımlar arasında da anlamlı farklılık yoktu.

Sonuç: Çalışmamızda KHKDAK'li hastalarda ERCC1 ve RRM1 gen ekspresyonları düzeyi ile prognoz ve tedaviye direnç arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. ERCC1 ve RRM1 ekspresyonlarının prognozu ve tedaviye direnci belirlemede yardımcı belirteçler olarak kullanılmasını değerlendirebilmek için daha geniş serilerde çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar sözcükler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, ERCC1, RRM1,

SUMMARY

The Prognostic Value of Gene Expressions of ERCC1 and RRM1 in Non Small Cell Lung Cancer

Purpose: Despite the several improvements in diagnosis and treatment, non small cell lung cancer is the most common leading cause of death due to cancer in the world. New molecular markers are needed to predict the prognosis and to make the treatment benefit more better. ERCC1 is the DNA damage repair gene that encodes 5'endonuclease of nucleotide excision repair complex, and RRM1 is the gene that encodes the regulatory subunit of ribonucleotide reductase. It has been researched the roles of these genes in prediction of prognosis of lung cancer patients and response to chemotherapy. In our study, we aimed to evaluate the effects of ERCC1 and RRM1 gene expressions profiles on the prediction of the prognosis and the treatment resistance in NSCLC patients.

Material and methods: In our study, RRM1 and ERCC1 gene expression profiles were examined by RT-PCR method on the bronchoscopic biopsies of advanced stage NSCLC patients.

Results: The mean age of the patients in the study was 59.8 ± 9.3 (years $\pm$ SD) . The levels of gene expressions of ERCC1 and RRM1 were found to be 2-9 (median 49). and 1.3- 17.7 (median 6.8). No significant difference was detected between ERCC1 and RRM1 levels and age, gender, histologic type, ECOG, weight loss when the median gene expression levels were used as cut off value. Also, no significant difference was not observed for survival analysis between the patients that have low ERCC1 mRNA level (median: 5 months, $p=0.41$). In addition, no significant difference was detected for the survival analysis between the patients that have the low and high RRM1 mRNA levels ($p=0.43$). When the survival analyses were evaluated between the patients who had chemotherapy and who did not; no significant difference was detected according to ERCC1 and RRM1 levels.

Conclusion: In our study, no statistically important relation is determined between the ERCC1 and RRM1 gene expression levels and prognosis and resistance to therapy in NSCLC patients. We suggest that more expanded serial studies are needed to clarify the role of ERCC1 and RRM1 gene expressions in the treatment resistance and benefits in the prognosis of NSCLC.

Key words: Non small cell lung cancer, ERCC1, RRM1

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, dünya genelinde erkekler ve kadınlar arasında, kansere bağlı ölümlerin en yaygın nedenidir. ABD’de her yıl yaklaşık 1,2 milyon kişinin ölümüne neden olmaktadır.¹ Son 20 yıldaki tüm gelişmelere rağmen, sağkalım süresindeki düzelme çok sınırlıdır. Yüksek mortalite temelde kanserin geç tanısı ve hızlı yayılımına bağlıdır. Hastaların sadece % 15’inde yaşam süresi 5 yıl ya da daha uzundur.² Erken evre hastalıkta tam rezeksiyon sonrası yaşam süresi % 60-70 dir. Tümör aynı taraf mediastinal lenf nodlarına yayıldığı zaman (N2) 5 yıllık sağkalım % 13, karşı taraf lenf nodlarına yayıldığında ise (N3, evre IIIB) sadece % 5 dir. Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık % 85’ini oluşturan küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde (KHDAK), bugün için en önemli prognostik faktör hastalığın evresidir. Aynı evrede ve aynı prognostik özelliklere sahip hastalar için bile sağkalım süresinin farklı olabileceği bilinmektedir. Bu farklılığın mevcut evreleme sistemindeki yetersizlikler nedeniyle olduğu öngörülmektedir.³⁻⁵ Bu nedenle son yıllarda uzun süreli sağkalımı belirleyecek yeni evreleme sistemleri, bunları destekleyen biyolojik belirteçler belirlenmeye çalışılmaktadır. Tümörün klinik seyrinin moleküler düzeyde önceden anlaşılması, kötü ve iyi prognozlu hastaların ayırt edilmesini sağlayabilir. Böylece, erken nüks ya da yayılma özelliği bilinen hastalarda tedavi planı farklı tedbirleri (ek radyoterapi, kemoterapi ya da yeni tedavi ajanlarının denenmesi gibi) içerebilir, gereksiz cerrahi girişimlerden sakınılmasını sağlayabilir. Bu nedenle akciğer kanserli hastalarda, tümörün prognozunu önceden tahmin etmeye katkısı olabileceği düşünülen moleküler ve genetik özellikler araştırılmaktadır.^{6,7}

Microarrayler ve reverse-transcriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile gen ekspresyon profili yapmak, hastaların yeniden sınıflandırılmasında ve prognozu tespit etmede faydalı olabilir.^{8,9}

Akciğer kanseri çalışmalarında, profil oluşturma için seçilen genler önemli ölçüde farklılık gösterirler. Bu genlerin, amplifikasyonu/aşırı ekspresyonu kanser tümörogenezinde önemli bir yer tutar. Akciğer kanseri çalışmalarında profil oluşturma için çok çeşitli genler kullanılabilmeyle birlikte, sadece çok az sayıda gen sabit kalmaktadır. Özellikle son yıllarda RRM1 (Regulatory subunit of ribonucleotide

reductase) ve ERCC1 (Excision repair cross-complemetation group 1) genlerinin, farklı düzeylerde ekspresyonunun prognozu belirlemede, hatta ilaçlara direnci göstermede etkin olabileceği ileri sürülmektedir.¹⁰ ERCC1, NER (nükleotid excision repair) kompleksinin 5' endonükleazını kodlayan DNA hasar tamir genidir. RRM1, ribonükleotid redüktazın regülatuar alt birimini kodlayan gendir. 11p15.5 kromozom segmentinde lokalizedir. KHDAK'de bu bölgede heterozigosite sıklıkla kayıptır. Genin düşük düzeylerde ekspresyonu KHDAK'li hastalarda yaşam süresinin kısa olması ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.¹⁰ Bu yeni perspektifler ışığında, KHDAK hastalarında belirli genlerdeki değişimleri saptamada, hassas ve doğru yöntemler araştırılmaktadır. Ayrıca, gen ekspresyon profilleri microarray platformuna ve kullanılan analitik stratejiye göre değişkenlik gösterebilir.¹¹ Parafine gömülmüş patolojik örneklerle ya da taze doku örneklerinde RT-PCR metodu uygulanabilmektedir.

Tanı ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen akciğer kanseri mortalitesi yüksektir ve tüm ihtiyaçlara cevap verebilecek ideal ilaçlar mevcut değildir. Yeni tedavilerin geliştirilmesine ihtiyaç olduğu açıktır. Tedaviden yararlanım ve prognozun belirlenmesi için kullanılan moleküler tanımlayıcıların tanımlanmasında yeni gelişmeler, her bir hastanın moleküler tümör profiline göre akılcı klinik kararlar verilmesine olanak sağlayabilecektir. İlaç etkinliğini belirleyecek genler, bireysel tedavileri düzenlemeyi sağlayacaktır. Gemsitabin, platinum analogları ve taksenler KHDAK'de kemoterapide bugün için kullanılan temel ajanlardır. Bu ajanlarla ileri evre metastatik KHDAK'de ilk basamak tedavide, standart yaklaşım olarak uygulanan sisplatin yada karboplatinli yeni jenerasyon kombine tedavi uygulamaları arasında yanıt oranları ve sağkalım açısından (medyan sağkalım 7,9 ay, 1 yıllık sağkalım % 33) fark olmadığı; sağkalımda yaklaşık 2 ay gibi sınırlı fayda sağlanabildiği gösterilmiştir.¹² ERCC1; NER'in DNA hasarına katılan bölgeyi tanıyan ve DNA ipliğini kesen komponentidir. ERCC1 ekspresyonunun inhibisyonu cisplatin DNA adductlerinin tamirinin azalmasıyla sonuçlanmıştır. İnsanda, over ve mide kanserlerinde tümör dokusunda yükselmiş ERCC1 mRNA ekspresyonunun cisplatin direnci ile ilgili olduğu bildirilmektedir.¹³ RRM1'in ise gemsitabinin moleküler hedefi olduğu ve bu nedenle teropatik etkinliği için anahtar hücrel belirleyici olduğu gösterilmiştir.¹⁴

Bu bilgilerin ışığında, biz de ileri evre KHDAK'li hastalarımızda bronkoskopik biyopsi ile elde edilen dokuların parafin bloklarında RT- PCR yöntemini kullanarak

RRM1, ERCC1 gen ekspresyon profillerini, bunların prognozu belirlemede ve tedaviye direnci göstermede etkinliğini araştırmayı hedefledik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji

Kanser gelişmiş ülkelerde başlıca halk sağlığı sorunudur. Günümüzde Amerika Birleşik Devletleri'nde, her dört ölümden biri kanser nedeniyle olmaktadır. Akciğer kanseri tüm dünyada, erkekler ve kadınlar arasında en sık kanserden ölüm nedenidir. ABD'de 2007'de tahmini yeni vaka sayısının 213 380, tahmini ölüm sayısının ise 160 390 olacağı hesaplanmıştır. Yılda yaklaşık 1-2 milyon insan dünya genelinde bu hastalıktan ölmektedir. Erkekler arasında görülen en yaygın görülen 3 kanser; prostat kanseri, akciğer kanseri, kolon kanseridir. Kadınlarda ise meme kanseri, akciğer kanseri ve kolon kanseri yaygın görülen kanserler arasında ilk 3 sırayı oluşturur. Tahmin edilen ölüm oranları 2007 de erkeklerde % 31 akciğer kanseri , % 9 prostat kanseri, % 9 kolon kanseri nedeniyledir. Kadınlarda % 26 akciğer kanseri, % 15 meme kanseri, % 10 kolon kanseri nedeniyledir. Akciğer kanserinden ölümler erkeklerde kadınlardan daha fazladır. Akciğer kanserinde görülen cinsiyet farklılığı giderek daralmaktadır. Bu durum sigara içme hikayesi ile ilişkilidir. Kadınlarda akciğer kanserinden ölüm, 1987'de önde gelen ölüm nedeni olan meme kanseri nedeniyle ölümleri aşmıştır.¹⁵

Akciğer kanserinden ölümlerin büyük çoğunluğu sigara içimine dayandırılmaktadır. Sigara içimini engelleyen herhangi bir eylem akciğer kanserini önlemede atılacak önemli bir adımdır. Vaka kontrol ve kohort çalışmalarıyla yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, hastalık maruziyet ilişkisi değerlendirilmiş ve 1950'lerin sonlarındaki araştırmalarda akciğer kanserinin sigara ile ilişkisi gösterilmiştir. Yirminci yüzyılın sonlarında akciğer kanseri önlenabilir ölüm nedenlerinden biri olmuştur. Başlıca neden sigara içimi olarak bilinmesine rağmen bazı meslek dallarında çalışanlarda sık görüldüğünde bulunmuştur. Radon ilk mesleki solunumsal karsinojen olarak tanımlanmıştır. Asbest mesleki maruziyette önemli bir maddedir. Maruziyet yoğunluğu ve süreside önemlidir. 1970 başlarında diyet ile akciğer kanseri arasındaki ilişki yoğun bir şekilde araştırılmış ve diyetteki bazı elementlerin sigara içenlerde

akciğer riskini değiştireceği ileri sürülmüştür. Akciğer kanserini histolojik tipleride zaman içinde değişmiş, adenokarsinom sıklığı artarken epidermoid kanser sıklığı azalmıştır.¹⁶

Akciğer kanseri insidansı Afrikalı Amerikalılarda ve beyaz kadınlar arasında benzerdir. Ancak akciğer kanseri oluşması Afrikan erkeklerde beyazlara göre % 45 daha yüksektir. Akciğer kanseri mortalite oranları yerli Amerikalılarda, İspanya , Asya Pasifik Adalarındaki bireylerde daha düşüktür. Akciğer kanseri ABD’de büyük oranda sosyoekonomik düzeyi düşük bireylerde gözlenmektedir.¹⁶

Türkiye Cumhuriyeti sağlık bakanlığı verilerine göre 1999 yılı istatistiklerinde akciğer kanseri insidansı erkeklerde 14/100000, kadınlarda 1/100000’dir. Bu verilere göre erkeklerde % 29 oranla ilk sırada yer alırken kadınlarda % 4 ile 6. sırada yer almaktadır. Kanser ölümleri içinde erkeklerde % 41,4 kadınlarda % 16,5 oranlarıyla her iki cinstede 1. sıradadır.¹⁷

2.1.2. Etiyoloji

Akciğer kanserinin nedenleri büyük çoğunlukla çevresel olmasına rağmen solunumsal karsinojenlere bireysel yatkınlıkta önemlidir. Hastalık riski, etyolojik ajanlara maruziyet ve bu ajanlara bireysel yatkınlığın karşılıklı etkileşiminin yansıması olarak düşünülebilir. Akciğer kanserinin etyolojisi multifaktoriyel olup risk faktörleri arasındaki sinerjistik etkileşim riski artırmaktadır.¹⁶

2.1.2.1. Sigara

Akciğer kanserine başlıca neden olan etyolojik ajan sigaradır. Yaygın sigara içilen ülkelerde akciğer kanserinin yaklaşık % 90 nedenidir. Hiç sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, sigara içenlerde akciğer kanseri riski yaklaşık 20 kat artmıştır. Sigara içiciler arasında akciğer kanseri riski günlük paket sayısı ve içme süresiyle doğru orantılı olarak artar. Püro veya pipo içimi de akciğer kanserine neden olmaktadır. Genel olarak yapılan çalışmalar sigarayı bıraktıktan sonra, tütün tipi, cinsiyet ve histolojik tipten bağımsız olarak akciğer kanseri riskinde benzer oranlarda azalmalar olduğunu göstermiştir.¹⁶

Pasif sigara içiciliği sigara dumanının inhalasyonudur. Günümüzde ikinci el sigara içimi veya çevresel tütün maruziyeti şeklinde adlandırılmaktadır. Hiç sigara içmeyenler

arasında görülen akciğer kanserinin yaklaşık % 25'nin pasif sigara içimi nedeni ile olduğu tahmin edilmektedir.¹⁶ 2002 yılında Bofetta'nın metaanalizinde de akciğer kanseri riskinin sigara içicilerle evli bireylerde % 25 arttığı , işyeri maruziyetiyle pasif sigara içicilerde ise % 17 arttığı bulunmuştur.¹⁸

Akciğer kanserinin klasik ışık mikroskopisiyle sınıflandırılan bir çok histolojik tipi vardır. Dört başlıca tipi; skuamöz hücreli karsinom (epidermoid), adenokarsinom, büyük hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinomdur. Akciğer kanserlerinin histolojik tiplerinin görülme sıklıklarında önemli değişiklikler meydana gelmektedir. Adenokarsinom oranları tüm ırk ve cinsiyetlerde önemli ölçüde artmıştır. Bu durumun sigara özelliğindeki değişiklikler ve tanısal tekniklerdeki ilerlemeler nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Sigaranın başlıca 4 histolojik tipe değişen oranlarda neden olduğu gösterilmiştir.¹⁶

Sigara dumanına maruz kalan dokularda çeşitli morfolojik değişiklikler ve DNA hasarı meydana gelmektedir. Sigara dumanının karsinojenik etkisi, karsinojenlerin DNA'ya ulaşmasına, DNA'da hatalı kodlama ve mutasyon oluşturmaya bağlıdır. Sigara dumanındaki başlıca karsinojenler; polisiklik hidrokarbonlar, aromatik aminler, nitrozaminler, piridin alkaoloidler ve radyoaktif bileşenlerdir. Bunların arasında olan nitrozamin 4-(metilnitrozamin)-1-(3 piridil)-1-butanon (NNK) en güçlü ve mutajen karsinojendir.^{19,20}

Sigara içicisi tarafından inhale edilen dumanın ana bileşeni tütünün yanması sonucu meydana gelir ve cm³'de $1,3 \times 10^{10}$ partikül ve gaz fazında serbest radikalleri içerir. Karsinojenlerin büyük bir kısmı partikül fazındadır. Yan bileşen ise sigara ucundan havaya yayılan dumandır. Gaz/partikül oranı ana bileşenden farklıdır. Karbonmonoksit, amonyum, formaldehit, benzen, nikotin, akrolein ve pek çok mutajenik madde içermektedir.¹⁹

Sigaradaki karsinojen maddeler, DNA'da doğrudan hasar oluşturabildikleri gibi, enzimler tarafından aktif metabolitlerine dönüşerek de etki gösterebilirler. Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) dokuda ilk olarak fenol, dihidrodiol ve merkaptürik asitlere dönüşürler. Ara dioller ve fenol epoksitler, PAH'ın başlıca metabolitleri olup hücrel makromoleküllerle kovalent bağlar yaparlar ve DNA-hidrokarbon addüktlerini oluştururlar. Bu moleküllerin oranı karsinojenik aktivite ile orantılıdır. Addüktler oluştuktan sonra, DNA da nokta mutasyonlarına ve asenkron DNA replikasyonlarına

neden olurlar. Bu değişiklikler gen amplifikasyonuna ve malign transformasyona yol açar. Gerek akciğer kanserli hastalarda gerekse sigara içicilerde DNA addüktlerinin gelişimi gösterilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalarda sigarada bulunan kokarsinojenlerin (kendileri karsinojen olmayan ancak diğer maddelere karsinojen özellik kazandıran) ve tümör promotorlarında (karsinojenezisi reversibl olarak potansiyelize eden ve kendileri karsinojen olmayan maddeler) kanser gelişiminde önemli rol oynadığı ortaya konmuştur.¹⁹ “Field carcinogenesis” teorisine göre, sigara dumanına maruz kalan tüm bronş epitelinde morfolojik olarak birtakım değişiklikler meydana gelir ve bu değişiklikler kanser gelişimine neden olur. Bunlar sırasıyla; hiperplazi, metaplazi, displazi, karsinoma in-situ ve invaziv kanserdir.

Son yıllardaki çalışmalarla akciğer kanseri biyolojisi, moleküler belirleyiciler ve sigara etkileşimi üzerine oldukça önemli bilgiler elde edilmiştir. Kanser oluşumuna ait bilgiler arttıkça hedef moleküllere yönelik tedavi stratejileri geliştirmek mümkün olmaktadır. Ancak herkes tarafından kabul edilen gerçek, akciğer kanserini tedavi etmede en başarılı yöntemin sigaradan uzak kalarak daha oluşmadan önlenmesi olduğudur.²¹

2.1.2.2. Beslenme

Akciğer kanseri için değiştirilebilir risk faktörleri içinde diyetin muhtemel rolü üzerine yoğun araştırmalar yapılmıştır. Meyve ve sebzelerde antioksidanlar ve mikroelementler yoğun olarak bulunmaktadır. Diyetteki yüksek antioksidan içeriğın oksidatif DNA hasarını azaltacağı ve böylece kansere karşı koruyucu olabileceğı hipotezi kurulmuştur.¹⁶ Vaka kontrol ve prospektif kohort çalışmalarının sonuçları, akciğer kanseri riskinin diyetlerinde yüksek miktarda sebze ve meyve tüketenlerde düşük miktarda tüketenlere göre daha az olma eğiliminde olduğunu göstermiştir.²²

Yapılan çalışmalarda akciğer kanseri ile Beta karoten arasında güçlü, vitamin C için ise kanıt az olmakla birlikte yine de koruyucu ilişki olduğu gösterilmiştir.²³ Sigara içimi direkt olarak diyetel faktörlerin konsantrasyonunu etkileyebilmektedir. Sigara içenlerde antioksidan konsantrasyonları düşük olma eğilimindedir.¹⁶

2.1.2.3. Mesleki Maruziyet

Mesleki maruziyetle ilişkili kanserler arasında akciğer kanseri en yaygın olanıdır. Endüstriyel ülkelerde akciğer kanseri yüküne bakıldığında, mesleki maruziyetin rolü sigaraya göre daha düşük olmakla birlikte diğer birçok maruziyetin katkısından büyüktür. Sigara içimi bazı mesleki akciğer karsinogenlerinin etkisini artırır. Katran ve is (benzopren içerir) maruziyeti olanlarda akciğer kanseri riski artmıştır. Mesleki maruziyet arsenik, krom, nikel gibi akciğer kanserine neden olabilecek bir çok metali de içerir. Bir çok iş gurubunda bu metallere maruz kalınmaktadır.¹⁶

2.1.2.4. Asbestos

Asbest iyi bilinen bir mesleki karsinogenidir. Asbest liflerinin inhalasyonuna bağlı olarak akciğer kanseri gelişebilmektedir. Asbest maruziyeti arttıkça akciğer kanseri riski artmaktadır. Asbestin karsinogen etkisinin direkt ya da indirekt yolla mı (kronik inflamasyona neden olup sonrasında kanser gelişmesi gibi) olduğu kesin değildir. Asbest ve sigara içiminin her ikisinde akciğer kanserine bağımsız olarak neden olur. Ancak birlikte akciğer kanseri riskini artırmada sinerjik etkilidir. Sigara içimi asbest fiberlerinin tutulmasını artırarak riski artırabilir.¹⁶

2.1.2.5.Radon

Radon uranyum yıkılması sırasında içindeki radyumdan doğal olarak üretilen radyoaktif, renksiz, kokusuz bir gazdır. Radondan üretilen α partikülleri solunum epitel hücrelerinde DNA hasarına neden olur. Son yıllarda radona maruz kalan maden işçilerinde akciğer kanseri riskinin yüksek olduğu gözlenmiştir. Radon her yerde bulunabilen, iç ortamı kirleten ve binalara girebilen toprak gazıdır. Genel nüfusun radona kapalı ortam nedeniyle maruziyeti, uranyum madenleri gibi meslek gruplarının ulaştığından çok daha azdır. Uranyum madenlerinde radon düzeyi evdekinin ortalama 50-100 katıdır.^{16,22}

2.1.2.6. Hava kirliliği

Normal bir gün süresince yetişkin bir insan ortalama 10.000 lt hava inhale eder. Havada düşük konsantrasyonda bulunan karsinogenler bile akciğerler için risk faktörü olabilmektedir. Dış ortam hava kirliliği endüstriyel bölgelerde akciğer kanserinin daha fazla görülmesinde etkili olmaktadır. Poliaromatik hidrokarbonlar, arsenik, nikel, krom,

fosil yakıt ürünleri, kömür dumanı, egzoz dumanı havayı kirleten karsinojenik etkenlerdir.²²

2.1.2.7. Genetik duyarlılık

Akciğer kanserine genetik yatkınlık olduğu uzun süredir bilinmektedir. Çevresel ajanlar, sigara içimi bile akciğer kanserinin nedenini tümüyle açıklamaz. Epidemiyolojik çalışmalar akciğer kanserine genetik yatkınlık olduğunu desteklemektedir. Vaka kontrol ve kohort çalışmalarında ailesel kümelenme gösterilmiştir.²⁴ Elli iki soyağacının incelenmesine dayanan analizde, kromozom 6q23-25 lokusunun akciğer kanserine major yatkınlıkla ilişkili olduğu belirtilmiştir.²⁵

Karsinojenleri içeren toksik ajanların metabolizması genellikle 2 fazda ilerlemektedir. Faz 1'de reaktif olmayan nonpolar bileşiklere dönüştürülürler, bu genellikle oksidatif reaksiyonla olmaktadır. Bu sırada oldukça reaktif ara ürünler oluşur ve bu ara ürünler faz 2 konjugasyon reaksiyonlarıyla, konjuge olabilen moleküllerle kompleks oluşturabilmektedirler. Genellikle daha az reaktiftirler ve çok kolay sekrete edilirler. Ancak ara metabolitler DNA gibi diğer hücresel bileşenlerle konjugasyondan önce reaksiyona girebilir. DNA daki bu bağlanma karsinojenik ilerlemenin ilk basamağı olabilir. Faz 1'de sitokrom P450 enzimlerinden CYP2D6, CYP1A1 ve CYP2E1 yer alır. CYP1A1 için 2 spesifik polimorfizm gösterilmiştir. MspI ve exon 7'deki polimorfizm akciğer kanseri için artmış risk ile ilişkili bulunmuştur.¹⁶ Glutasyon S-transferaz faz 2 enzimidir. Polisiklik aromatik hidrokarbonların detoksifikasyonunu sağlar. Glutasyon S-transferazın izoenzimi M1 (GST M1), benzo(a)pireni inaktive etmektedir. GSTM1 geni olmayanlarda akciğer kanser riski yüksek saptanmıştır.¹⁶

Onkogenler, tümör süpresör genler ve DNA tamir kapasitesi sigara içenlerde yatkınlığı belirlemede diğer etkenlerdir. Tümör baskılayıcı bir gen olan p53'ün mutasyonları, KHAK'de % 90'dan fazla, KHDAK'de ise % 50'den fazla görülmektedir.¹⁶

2.1.2.8. Geçirilmiş Akciğer Hastalıkları

Hereditör faktörlere ek olarak altta yatan akciğer hastalığı akciğer kanserine artmış duyarlılıkla sonuçlanabilir. KOAH veya akciğer fonksiyonlarında bozulmayla akciğer kanserinin ortaya çıkması arasında ilişki olduğunu gösteren önemli kanıtlar mevcuttur. Sigara içimi KOAH ve akciğer kanserinin başlıca nedenidir. Silikozis varlığı akciğer kanseri için artmış risk ile ilişkilidir. İdiyopatik pulmoner fibrozis ve sistemik sklerozda da akciğer kanseri riski artmıştır.¹⁶

2.1.3. Klinik

Akciğer kanserinin tanısı genellikle geç konulmaktadır. Pulmoner anatomisinin özelliği, tanıdaki gecikmeden büyük ölçüde sorumludur. Semptomlar gelişmeden önce pulmoner nodül önemli ölçüde büyüebilmektedir. Sonuç olarak hastaların çoğu tanı anında ilerlemiş hastalığa sahiptir ve bu hastaların yaklaşık % 80'i inoperabldır. Bu gözlemler akciğer kanserinde 5 yıllık mortalite oranlarının % 85-90 olmasını açıklamaktadır.²⁶

2.1.3.1. Primer tümörle ilgili semptomlar

Öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve hemoptizi primer tümörle ilgili olabilecek semptomlardır. Öksürük akciğer kanserli hastalarda sık görülen bir semptomdur. Santral hava yollarındaki tümörler, postobstrüktif pnömoni, büyümüş lenf nodları öksürüğe neden olabilir. Nefes darlığı özellikle ilerlemiş akciğer kanserli olgularda yaygın görülen bir semptomdur. Göğüs ağrısı sık görülen bir semptom olup tümörün lokal veya metastatik yayılımına, tanısal işlem ve tedavinin toksik etkilerine bağlı olabilir. Hemoptizide akciğer kanserinde sıklıkla karşılaşılan başlangıç semptomudur. Kırk yaşın üstünde, sigara içme öyküsü ve KOAH'ı olan hastalarda göğüs radyografisi normal olsa bile dikkatle incelenmelidir.^{26,27}

2.1.3.2. Akciğer kanserinin intratorasik yayılımına bağlı semptomlar

Akciğer kanseri direkt genişleme yada lenfatikler yoluyla sinir, organ, diafragma ve göğüs duvarı tutulumu ile intratorasik yayılım gösterebilir. Bu da çeşitli semptom ve bulgulara neden olmaktadır. Rekürren laringeal sinir felci nedeniyle oluşan ses kısıklığı genellikle sol üst lob tümörlerinde görülmektedir. Frenik sinir felcinde tutulan

hemidiyafragmada yükseklik gözlemlenebilir. Bu durum nefes darlığı oluşumuna katkıda bulunabilir. Süperior sulcus tümörü üst lob apeksinin arka bölümüne ve brakial pleksusa yakın yerleşir. C8. sinir kökleri, 1. ve 2. torasik sinir kökleri yaygın olarak infiltridir. Bu da ağrıya, ciltte ısı değişikliklerine ve kas yorgunluğuna neden olur. Sempatik zincirin tutulumuyla tek taraflı enoftalmi, pitozis, myozis, aynı tarafta yüz ve üst ekstremitelerde anhidrozis ile karakterize Horner sendromuna neden olabilir. Süperior vena cava obstrüksiyonu küçük hücreli akciğer kanserinde daha sık görülmektedir. Yüz, boyun, göz kapaklarında ödem, ekstremiteler ve göğüsün üst bölümleri, omuz ve boyunda genişlemiş venler izlenir. Bu bulgulara baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, bulanık görme, göğüs ağrısı, nefes darlığı, öksürük ya da disfaji eşlik edebilir. Göğüs duvarı ve plevral invazyon göğüs ağrısına neden olmaktadır ve ağrı genellikle künt vasıflıdır. Retrosternal ağrı hiler ve mediastinal nodların tutulumuyla olabilmektedir. % 8-15 oranında plevral tutulum oluşabilir. Plevral sıvı birikimi göğüs ağrısı ve nefes darlığına neden olabilir.^{26,28}

2.1.3.3. Akciğer kanserinin extratorasik yayılımına bağlı semptomlar

Yaklaşık 1/3 hastada uzak metastaz ile ilişkili semptomlar vardır. Akciğer kanserinin sık uzak metastaz yaptığı yerler kemik, karaciğer, adrenal bezler, intraabdominal lenf nodları, beyin, spinal kord, skalen lenf nodları ve deridir. Herhangi bir kemiğe metastaz yapabileceği gibi en çok vertebralar, pelvis, kaburgalar ve femura yapmaktadır. Kemik tutulumunun başlıca semptomu lokalize kemik ağrısıdır. Karaciğer metastazı akciğer kanserli hastalarda yaygın olarak görülmektedir. Ancak karaciğer fonksiyon testleri metastaz büyüyünceye ve sayısı artıncaya kadar, nadiren anormal olarak bulunur. Karaciğer metastazında en yaygın semptomlar zayıflık ve kilo kaybıdır. Adrenal bez metastazı klinik bulgu vermediği için tanınması zordur. Santral sinir sistemi metastazı tanı anında % 10 hastada mevcuttur. Beyin metastazında baş ağrısı, bulantı, kusma, fokal nörolojik semptomlar, konfüzyon, kişilik değişiklikleri bulunabilir. Palpabl lenfadenopatilerin en yaygın bulundukları bölge supraklavikular fossadır. Tanı ve evrelemede oldukça yardımcıdır.^{26,28}

2.1.3.4. Paraneoplastik sendromlar

Paraneoplastik sendromlar, tümörün kendisi ve metastazların dışında, kansere bağlı olarak gelişen bir grup belirti ve bulgudan oluşmaktadır. Poliipeptid hormonlar, hormona benzer peptidler, antikorlar, immün kompleksler, prostoglandinler ya da sitokinler gibi tümör hücrelerinden salınan ürünlerle oluşur. Paraneoplastik sendromlar akciğer kanserli hastalarda % 10 oranında görülebilir. Bu sendromların tanınması altta yatan akciğer kanserinin erken tanı ve tedavisine olanak sağlayabilir.^{26,28}

2.1.3.5. Endokrin Paraneoplastik Sendromlar

Hiperkalsemi insidansı akciğer kanserli hastalarda % 2-12 arasındadır. Belirtileri; mide bulantısı, kusma, karın ağrısı, kabızlık dehidretasyon, poliüri, konfüzyon ve irritabiledir. hiperkalsemiyle en sık ilişkili olan epidermoid kanserdir. Hiperkalsemisi olan akciğer kanserli hastalarda paratiroid hormona benzer aktivitenin arttığı gösterilmiştir. Kemik rezorbsiyonunun artmasıyla açıklanan hiperkalsemi akciğer kanser hücrelerinden salınan paratiroid benzeri proteine dayandırılmıştır. Uygunsuz antiüretik hormon sendromunun da akciğer kanserli hastalarda görülme sıklığı yüksektir, ancak sadece % 1-5 hasta semptomatik olup konfüzyon, açıklanamayan inme, bilinç kaybı ve koma görülebilir. Bu sendrom daha çok küçük hücreli karsinomda görülür. Ektopik adrenokortikotrofik hormon üretimine bağlı olarak cushing sendromu görülebilir.^{26,28}

2.1.3.6. İskelet sistemi ile ilgili paraneoplastik sendromlar

Çomak parmak ve hipertrofik osteoartropati sıklıkla epidermid karsinom ve adenokarsinomla ilişkilidir. El bileği, diz ve topuk eklemlerinde simetrik poliartrit, uzun kemiklerde proliferatif periostit, el ve ayaklarda nörovasküler değişikliklerle karakterize hipertrofik pulmoner osteoartropati, çomak parmaktan daha az görülür. Çomak parmak ve hipertrofik osteoartropati gelişme mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Geçmişte nörojenik, hormonal ve vasküler mekanizmalarla açıklanırken günümüzde vasküler endotelial growth faktörün (VEGF) aşırı ekspresyonu nedeniyle olduğu düşünülmektedir.^{26,28}

2.1.3.7. Nörolojik paraneoplastik sendromlar

Lambert - Eaton sendromu (LEMS), limbik ensefalopati, polinöropati, serebellar dejenerasyon, retinopati, opsoclonus-myooclonus ve otonomik nöropatiyi içerir. LEMS proksimal kaslarda kuvvet kaybına yol açan psödomyastenik sendromdur. Nörolojik paraneoplastik sendromlar, otoimmün mekanizmalarla gelişmektedir. Hemen hemen tüm nörolojik paraneoplastik sendromlar tip 1 antinöronal nükleer antikor varlığı ile ilişkilidir. Presnaptik nöronal kalsiyum kanallarının aktivitesinde antikorların neden olduğu bozulma, asetilkolin salınımını, dolayısıyla nöromüsküler iletileri engellemektedir.^{26,28}

2.1.4. Patolojik sınıflama

Günümüzde sigara içme alışkanlığındaki değişiklikler akciğer kanserlerinin histolojik tipleri ve bunların görülme oranlarını etkilemektedir. Tümörlerin sınıflandırılması; hastaların tedavisinde uyum sağlanmasının yanı sıra epidemiyolojik ve biyolojik çalışmaların temelini oluşturması açısından oldukça önem taşımaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) önceki akciğer tümörleri sınıflaması 1981 yılında yapılmıştır. Bu tarihten sonra patolojik tanı yöntemleri ve kriterlerinde belirgin değişiklikler gerçekleşmiş, bunun üzerine sınıflama DSÖ tarafından 2004 yılında yeniden düzenlenmiştir.

Tablo 1: Malign akciğer tümörlerinde histolojik sınıflama

Malign Epitelyal Tümörler Skuamöz hücreli karsinom Papiller Berrak hücreli Küçük hücreli Bazoloid Küçük hücreli karsinom Kombine küçük hücreli karsinom Adenokarsinom Adenokarsinom, mikt tip Asiner adenokarsinom Papiller adenokarsinom Bronkoalveoler Non-müsinöz Müsinöz Miks müsinöz ve non-müsinöz ya da belirsiz hücre tipi Müsin salgılayan solid adenokarsinom Fetal adenokarsinom Müsinöz (kolloid) karsinom Müsinöz kistadenokarsinom Taşlı yüzük adenokarsinom Berrak hücreli adenokarsinom Büyük hücreli karsinom Büyük hücreli nöroendokrin karsinom Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom Bazoloid karsinom Lenfoepitelyoma benzeri karsinom Berrak hücreli karsinom Rabdoid fentipinde büyük hücreli karsinom Adenoskuamöz karsinom Sarkomatoid karsinom Pleomorfik karsinom İğ hücreli karsinom Dev hücreli karsinom Karsinosarkom Pulmoner blastom Karsinoid tümörler Tipik karsinoid Atipik karsinoid Tükrük bezi tipindeki karsinomlar Mukoepidermoid karsinom Adenoid kistik karsinom Epitelyal-myoepitelyal karsinom Preinvaziv lezyonlar Skuamöz hücreli in situ karsinom Atipik adenomatöz hiperplazi	Diffüz idyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi Mezenkimal tümörler Epiteloid hemanjiyotelyoma Anjiyosarkom Plöropulmoner blastom Kondroma Konjenital peribronşiyal miyofibroblastik tümör Diffüz pulmoner lenfanjiyomatozis İnflamatuvar miyofibroblastik tümör Lenfanjiyoleiyomiyomatozis Sinovyal sarkom Monofazik Bifazik Pulmoner arter sarkoması Pulmoner ven sarkoması Benign epitelyal tümörler Papillomalar Skuamöz hücreli papillom Ekzofitik Ters yerleşimli Glandular papilloma Mikst skuamöz hücreli ve glanduler papilloma Adenomalar Alveolar adenoma Papiller adenoma Tükrük bezi tipi adenom Müköz gland adenomu Pleomorfik adenom Diğerleri Müsinöz kistadenom Lenfoproliferatif tümörler MALT tipi marjinal zon B hücre lenfoması Diffüz büyük B hücreli lenfoma Lenfomatoid granülamatozis Langerhans hücreli histiyositozis Çeşitli tümörler Hamartoma Sklerozan hemanjiom Berrak hücreli tümör Germ hücreli tümör Teratom, matür İmmatür Diğer germ hücreli tümörler İntrapulmoner blastom Melanoma Metastatik tümörler
---	---

2.1.5. Moleküler biyoloji

Son 20 yıl içinde akciğer kanserinin moleküler biyolojisindeki gelişmeler sonucunda belirli hasta gruplarında adjuvan tedavi, konvansiyonel sitotoksik kemoterapi, özel hedeflenmiş ajanların tedavide kullanımları gündeme gelmiştir. Bu nedenle son yıllarda moleküler biyolojiye dayanan uzun süreli sağkalımı belirleyecek yeni evreleme sistemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır²⁹. Hastalığın biyolojik özelliklerinin daha iyi anlaşılması önceden prognoz belirlenmesine, hatta daha uygun tedavi seçeneklerinin oluşturulmasına neden olacağı öngörülmektedir. Bu alanda en belirleyici olanlar genetik biyolojik özelliklerdir.

Akciğer kanserinin karsinogenezinde önemli genetik olaylar şöyle sıralanabilir:

1. Onkogenlerin mutasyonel aktivasyonu
2. Tümör supresör genlerin inaktivasyonu
3. Hücre siklus regülasyonunda görev alan genlerde ortaya çıkan değişiklikler
4. Büyüme faktörleri ve reseptörlerine ilişkin değişiklikler.
5. DNA tamirinde görev alan genlerde ortaya çıkan değişiklikler

2.1.5.1. Onkogenlerin Aktivasyonu

H-ras, K-ras ve N-ras'tan oluşan ras ailesi, akciğer kanserinin gelişiminde nokta mutasyonu ile rol oynamaktadır. En sık görülen K-ras mutasyonu küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin (KHDAK) % 15-50'sinde saptanmaktadır. K-ras mutasyonu görülenlerde sağkalımda azalma, erken nüks ve kötü prognoz görülmektedir.^{29,30}

C-myc, N-myc ve L-myc'den oluşan myc geni sıklıkla amplifikasyon ve transkripsiyonel disregülasyon ile onkogen haline dönüşmektedir. KHAK'lerinin % 18-31'i, KHDAK'lerinin ise % 8-20'sinde myc aktivasyonu izlenmektedir. C-myc'nin, tümör büyüme hızında artış ve sağkalımda kısalma ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir^{30,31}. Tümör hücrelerini apoptozis'den koruyan başlıca onkoprotein Bcl-2'dir. Bcl-2 ekspresyonu KHAK'lerinin % 70-90'ında gösterilmiştir. Bcl-2 salınımının kemosenitivite, uzun süreli sağkalım ile ilişkisi ortaya konulmuştur. BAX, Bcl-2 ile ilgili bir protein olup tümörü baskılayıcı etki göstermektedir. Bcl-2/BAX oranı, hücrenin apoptotik duyarlılığını belirlemektedir.^{31,32}

2.1.5.2. Tümör supresör genler

İnsan kanserlerinde en sık görülen mutant gen p53 olup, 17p13 lokusunda yerleşiktir. Tüm kanserlerin % 50'sinde görülürken, KHAK'lerinin % 90'ında, epidermoid kanserin % 65'inde, büyük hücreli kanserin % 60'ında ve adeno kanserin % 33'ünde gösterilmiştir³³. Akciğer kanserindeki p53 mutasyonları sigara içimi ile ilişkilidir. Mutasyonların çoğu sigara dumanındaki karsinojenlerin oluşturduğu G-T transversiyonudur. Çalışmalarda klinik olarak akciğer kanseri tanısı konmadan bir yıl önce alınan balgam örneklerinde p53 ve ras mutasyonlarının varlığı gösterilmiştir. Bu nedenle erken tanıda önem taşıdıkları ileri sürülmektedir.³²⁻³⁴

Retinoblastom (RB) ilk bulunan tümör supresör gendir ve hücrel diferansiyasyonda çok önemli bir role sahiptir. RB protein yokluğu KHAK'lerinin hemen hepsinde görülürken, KHDAK'lerinin sadece % 10-30'unda görülmektedir.^{31,34,36}

2.1.5.3 Hücre siklus regülasyonu

Ökaryotik hücre siklusu G1, S, G2 ve M fazlarından oluşur. Karsinogenezis sırasında hücre büyümesinin G1 fazında koordinasyon noktasındaki değişiklikler kontrolsüz hücre proliferasyonu ile sonuçlanır. Hücre siklus regülasyonunda 3 önemli intrasellüler protein ailesi tanımlanmıştır; siklin bağımlı protein kinazlar (CDK), siklinler ve siklin bağımlı kinaz inhibitörleri (CDKİ). Kontrolsüz CDK aktivitesinin onkojenik olduğu ve CDKİ'lerin ise supresör fonksiyonları olduğu ileri sürülmektedir.²⁹

2.1.5.4. Büyüme faktörleri ve reseptörleri

Pek çok büyüme faktörü ve reseptörü akciğerde kanser hücreleri ve normal hücreler tarafından eksprese edilmektedirler. Dengeli büyüme için karşılıklı düzenleyici sistemler bir arada bulunur. Kanser hücrelerinde ise bu dengeler bozulmuştur.

Epidermal growth faktör (EGF) ve transforming growth faktör-a (TGF-a) hücre proliferasyon ve differansiyasyonunu uyaran mitojenik etkileri gösterilmiş olan peptidlerdir. Pek çok çalışmada aberran epidermal growth faktör reseptörü (EGFR) sinyalizasyonu ve EGFR regülasyon bozukluğunun tümör gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yüksek düzeyde EGFR ekspresyonu ileri evre hastalık, metastatik fenotip

gelişimi, sağkalımda azalma ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. KHDAK'lerin % 13-80'inde EGFR aşırı ekspresyonu saptanmıştır.²⁹

Transforming growth faktör-β1, fibroblast büyüme faktörü, matriks metallo proteinazlar ve vasküler endotelyal growth faktöründe kanser gelişimi regülasyonunda ki etkileri pek çok çalışmada gösterilmiştir.²⁹

2.1.5.5. DNA tamirinde görev alan genlerde ortaya çıkan değişiklikler

DNA tamiri normal hücre siklusunun devamı için esastır ve hatalı DNA tamiri karsinogenez gelişiminden sorumlu önemli bir faktördür. DNA hasarını gidermek üzere işlev gören başlıca genler kromozom 3p üzerinde lokalizedir. Kromozom 3p kayıpları akciğer kanseri gelişimini 14 kat arttırmaktadır. Diğer DNA tamir genleri(ERCC1, XPO, XPF, XRCC3, XRCC1, RRM1) ile de artan sayıda çalışmalar yapılmaktadır.²⁹

2.1.6. Tanı ve Evreleme

2.1.6.1. Radyoloji

Göğüs radyografisi akciğer kanserinin tanınmasında esas rolü oynamaktadır. Asemptomatik hastalarda anormal akciğer grafisi akciğer kanseri varlığını düşündüren ilk ipucu olmaktadır. Radyolojik görünüş değişken olabilir. Düşük bir farkla daha çok akciğer kanserleri sağ tarafta ve üst loblarda olma eğilimindedir. Santral yerleşim baskın olsada, santral veya periferik yerleşimli olabilir. Yaklaşık % 40 hastada santral tümörün neden olduğu havayolu obstriksiyonuna ikincil atelektazi ve parankimal konsolidasyon görülebilir. Periferik tümörler klasik olarak soliter pulmoner nodül olarak görülsede kitle ya da buzlu cam şeklinde de görülebilir. Göğüs radyografisi akciğer kanserinin tanısında yardımcıdır ancak histolojik tipini belirlemede yardımcı değildir. Adenokarsinom % 30-35 oranla en yaygın görülen histolojik tiptir. Genel olarak periferik yerleşimli olsa da santral yerleşimde gösterebilmektedir. Skuamoz hücreli karsinom % 30 oranında görülmektedir. Genellikle santral bronşlardan köken alır, hilus ve mediastene doğru genişler. Ancak parankimde de gelişebilir ve kavitasyon oluşturabilir.²⁶ Skuamoz hücreli karsinomlar en fazla kavitasyon gösteren tümör tipini oluşturur. Kavitasyon en iyi bilgisayarlı tomografi ile gösterilebilir. Klasik olarak tümör kavitasyonları eksantrik yerleşimli, kalın ve düzensiz duvarlıdır. Duvar kalınlığı

ortalama 8 mm kadardır, ancak 4 mm den ince duvarlı kavitelerde görülebilmektedir. Kavitelerde 15 mm'yi aşan duvar kalınlığı sıklıkla malign olarak kabul edilmelidir.³⁷ Büyük hücreli karsinom tüm akciğer kanserlerini % 10-20 sini oluşturur ve yaygın olarak periferik yerleşimlidir. Küçük hücreli karsinom % 15-25 oranında görülür ve genellikle proksimal hava yollarından gelişmektedir.³⁷

Radyolojik görüntüler ve klinik tablo küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHDAK) arasındaki olası ayrıma izin vermektedir. Masif lenfadenopati ve direkt mediastinal invazyon KHAK'de iyi tanımlanmış bir fenomendir. Kitlenin hilusa bitişik ya da içinde olması özellikle KHAK ya karakteristiktir. Vakaların % 78'inde görülmektedir. Paraneoplastik sendromlar KHAK'de siktir. Eğer KHAK'dan şüpheleniliyorsa mümkün olan en kolay yoldan tanıya ulaşılmalıdır. (örneğin; balgam sitolojisi, plevral sıvı varsa torasentez, metastatik bölgeden veya supraklavikular noddan ince iğne aspirasyonu, bronkoskopi) Eğer KHAK tanısı biyopsi örneğinde kesinleşirse yaygın ve sınırlı hastalık ayrımı radyolojik olarak yapılmalıdır. KHAK rutin evrelemesi göğüs ve abdomenin bilgisayarlı tomografisini, beyin ve kemik taramalarını kapsamaktadır.³⁸

KHDAK'den şüphelenilen hastalarda tanıya ulaşmada genellikle hastalığın evresinde belirlemeye yardım edecek yöntem kullanılmaktadır. Hastanın plevral efüzyonu varsa malign efüzyon (plevra tutulumu nedeniyle) ve paramalign efüzyon (lenfatik obstrüksiyon, atelektazi, hipoproteinemi nedeniyle) ayrımı yapılmalıdır. İkisini ayrımı önemlidir çünkü bu durum hastalığın evresini ve tedavisini etkilemektedir. Plevral metastaz daha yaygın olarak visseral plevradır. Pariyetal plevra tutulduğu zaman fokal olma eğilimindedir. Bu nedenle plevral sıvı sitolojisi perkutan plevral biyopsiden daha sensitif tanısal testdir. Malign efüzyonlu hastadan alınan 3 ayrı plevral sıvı örneğinin deneyimli bir sitolojist tarafından incelenmesinde birinin pozitif gelme oranı yaklaşık % 80 dir. Perkütan kapalı plevra biyopsisinin vakaların % 50'sinde malignite tanısı koyduğu raporlanmıştır. Torakoskopik plevra biyopsisi güvenlidir ve yüksek oranda doğru tanı konulmasını sağlamaktadır. Sensitivitesi % 80-99, spesitivitesi % 93-100 arasındır.³⁸

Metastatik KHDAK'da konstitüsyonel semptomlar (yorgunluk, kilo kaybı), organa özel semptomlar (kemik ağrısı vb.) veya anormal laboratuvar bulguları (anemi, karaciğer enzim yüksekliği gibi) genellikle vardır. Tanı metastatik bölgeden biyopsi ile

konulabilir. Metastatik bölgeye teknik olarak ulaşmak zor ise akciğerdeki lezyondan en kolay yöntemle tanıya ulaşılmalıdır. Mediastenin yaygın olarak tutulduğu hastalardır bronkoskopi ile transbronşiyal iğne aspirasyonu güvenli bir işlemdir. Tanı konulamayan durumlarda mediastinoskopi kullanılır. Trantorasik iğne aspirasyonu mediastinal kitlelerde güvenle kullanılabilir.³⁸

2.1.6.2. Balgam sitolojisi

Balgam sitolojisi, akciğer kanserinin tanısında en az invaziv olan ve duyarlılığı % 20-90 arasında değişen bir yöntemdir. Lezyonun santral lokalizasyonda olması, ve hemoptizi varlığı tanı oranını artırmaktadır. Örnek sayısının artması duyarlılığı artırır.³⁹ Erkilic ve arkadaşlarının 697 hasta ile yaptığı bir çalışmada sensitivite % 69, spesifite % 99 olarak bulunmuştur.⁴⁰ Akciğer kanserinden şüphelenilen hastada balgam sitolojisi tanısal olmazsa daha ileri testlere geçilmelidir.

2.1.6.3. Bronkoskopi

Günümüzde rijid ve fiberoptik bronkoskopi, akciğer kanserlerinin tanısı ve evrelemesi ile bazı tedavi uygulamalarında (brakiterapi, lazer ile tedavi vb.) kullanılmaktadır. Günümüzde endoskopik olarak görülebilen akciğer kanserlerinin tanısını koymak için ana yöntemdir. Tanı başarısı tümörün yerleşimi ve boyutu ile ilişkilidir. Endobronşiyal tümör, bronşiyal lümeni kısmen veya tamamen tıkayan egzofitik kitle lezyonu olabileceği gibi submukozal veya peribronşiyal hastalık şeklinde de olabilir.²⁸ Santral lezyonu olan 4507 hastanın tanımlandığı 35 çalışmada fiberoptik bronkoskopinin sensitivitesi % 88 oranında bulunmuştur. Transbronşiyal iğne aspirasyonu submukozal tümör yayılımında ve peribronşiyal tümörün neden olduğu dıştan bası durumunda kullanıldığında bronkoskopinin duyarlılığını artırmaktadır. Görülen lezyonlardan en az 3 biyopsi alınması önerilmektedir. Periferik lezyonlarda tanı koymak daha zordur. Fluoroskopi rehberliğinde transbronşiyal biyopsi, bronşiyal fırçalama ve yıkama örnekleri ile periferik akciğer tümörlerinin % 40-80'ine tanı konulabilmektedir.³⁸ Kawaraya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ultrason eşliğinde vakaların % 77'sine tanı konulmuş, % 69'unda benign lezyon % 82 malign lezyon saptanmış.⁴¹

2.1.6.4. Transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi (TTİAB)

Fluoroskopi, ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi eşliğinde uygulanan perkutan transtorasik iğne aspirasyonu, toraks malignitelerinin tanısında etkili ve güvenilir bir yöntemdir. Periferik lezyonlarda sensitivitesi fiberoptik bronkoskopiden daha yüksektir. TTİAB tanı olasılığı % 90'dır.^{28,38}

2.1.6.5. Bilgisayarlı tomografi (BT)

Bilgisayarlı göğüs tomografisi, akciğer kanserinde mediasteninde değerlendirilmesinde çok yaygın olarak kullanılır. Mediastinal lenf nodlarının malign tutulumunda çeşitli kriter kullanılmaktadır. En sık kullanılan kriter tansver kesitte lenf nodunun kısa ekseninde çapının ≥ 1 cm olmasıdır.⁴² Gould ve arkadaşlarının yayınlanan geniş metaanalizlerinde malign lenf nodlarının tanımlanmasında BT'nin sensitivitesi % 61 spesifitesi % 79 olarak raporlanmıştır.⁴³ Mediastinumu BT ile değerlendirilen KHKDAK'lı hastalarda iki önemli sorun mevcuttur. Birincisi; BT kriterlerine göre malign olduğu kabul edilen tüm nodların yaklaşık % 40'ı gerçekte benignidir. İkincisi ise BT kriterlerine göre benign olarak kabul edilen tüm nodların yaklaşık % 20'si gerçekte maligndir. Bu durum evreyi arttırabilir veya düşürebilir.⁴²

2.1.6.6. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

PET neoplastik hücrelerin biyolojik aktivitesine dayanan görüntüleme yöntemidir. Malign hücrelerde glukoz transport ve metabolizması artmıştır. Bu biyokimyasal değişiklikler bir glukoz analogu olan FDG (18-Fluoro deoksi glukoz) verilmesinden sonra PET ile görüntülenebilir. FDG fosforile edildiği zaman daha fazla metabolize edilemez ve hücre içinde kalır. Hücre içindeki FDG-6-fosfat miktarı PET ile belirlenir. Standart uptake değerinin $<2,5$ olması normal için eşik değeri olarak kullanılır. Standartizasyon eksikliklerine rağmen neoplastik hücreleri normallerden ayırdığı gösterilmiştir. Ancak granulamatoz infeksiyonlarda ve diğer inflamatuvar hastalıklarda pozitif PET görüntüleri bulunabilir. Küçük boyutlu lezyonlar (<7 mm) FDG uptakenin az olması nedeniyle PET ile tespit edilemeyebilir. Ayrıca iyi differansiye düşük gradeli malignensilerde özellikle bronkoalveolar karsinom ve tipik karsinoid tümörlerde yüksek yanlış negatif oranların olduğu bilinmektedir.⁴⁴⁻⁴⁷ Soliter pulmoner nodüllerde benign-malign ayrımında F-18FDG PET'in duyarlılığı % 90-% 100, özgüllüğü % 69-

%95dir.^{48,49,50} Hem BT hem de PET akciğer kanseri tanısında ve evrelemesinde önemli rol oynayan görüntüleme teknikleridir. PET/BT bu iki görüntüleme tekniğinin birleştirilmesi ile elde edilmiş görüntüleme sistemidir. PET ile dokuların metabolik ve biyolojik işlevi hakkında fikir edinilirken, bu bilgiler BT’de elde edilen anatomik görüntüler ile birleştirilmekte, böylece PET sayesinde yüksek duyarlılıkla saptanan anormal metabolizma gösteren dokular, BT ile vücut içerisinde anatomik olarak doğru lokalize edilebilmekte, boyut ve karakterlerinin anlaşılması mümkün olmaktadır. Yapılan çalışmalarda mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde PET’in sensitivitesi, % 74 spesifitesi % 85 hesaplanmıştır. Mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde PET’in sensitivite ve spesifitesi BT’ye göre daha yüksektir. Biyopsi yapılacak anormal lenf nodlarını BT’ye göre daha doğru olarak saptamaktadır. PET toraks dışı metastaz varlığı hakkındada önemli bilgi sağlayabilir.⁴²

2.1.6.7. Magnetik rezonans (MR)

MR’ın KHDAK’de mediastinumu değerlendirmeye ilgili sağladığı bilgiler sınırlı olmakla beraber BT kadar iyi olduğunu gösteren yayınlarda vardır. Akciğer kanserinin yayılımının tanımlanmasında toraksın bazı spesifik bölgelerinde, BT’ye üstünlüğü olabilir. Çünkü MR normal doku ile (kemik, yumuşak doku, lipoid doku ve vasküler yapılar) kanser dokusu arasındaki yoğunluk farklılıklarını belirleyebilir. Bu nedenle göğüs duvarı, mediasten, diyafram invazyonunu BT den daha doğru gösterebilir. Aynı zamanda beyin metastazını göstermede de BT’ye üstündür.⁴²

2.1.6.8. Mediastinoskopi

Mediastinoskopinin en önemli endikasyonu akciğer kanserinin ilk tanısı ve torakotomi öncesi lenf nodlarından biyopsi yaparak evrelemesidir. Mediastinoskopinin sensitivitesi % 87, spesifitesi % 100’dür. Mediastinoskopinin yalancı negatiflik oranı ortalama % 9 (% 4-16)’dur. Yalancı negatiflik paratrakeal bölgede çok düşükken (% 1-2), subkarinal bölgede % 6,1 oranındadır.^{51,52}

Video-yardımlı mediastinoskopi (VAM), hem direkt hem de monitör görüntüsü sağlayan yeni bir uygulamadır. Akciğer kanserinde mediastinal lenf nodu evrelemesinde VAM’ı açık mediastinal lenf nodu diseksiyonuyla karşılaştıran pek çok çalışma mevcuttur.^{51,52}

Mediastinoskopide mortalite oranı % 0-% 0,08 arasındadır. Komplikasyon oranı % 3'tür ve majör komplikasyonlar % 0,5'in altındadır. En sık görülen komplikasyonlar; hemoraji, pnömotoraks, rekürren sinir paralizi, insizyon yeri enfeksiyonu, trakeal hasar, özefagus perforasyonu, mediastinit ve kardiyak değişikliklerdir.^{51,52}

2.1.6.9. Video yardımcı torasik cerrahi (VATS)

VATS tüm plevral boşluğun direk olarak izlenmesi ve değerlendirilmesini sağlamaktadır. Buna göğüs yan duvarı ve mediastinal yüzeyde dahildir. Aynı zamanda pulmoner metastazların, göğüs duvarının tümör tarafından invazyonunun değerlendirilmesi ve ipsilateral tüm lenf nodu istasyonlarının araştırılmasında faydalıdır. Şüpheli metastatik lezyonlardan da biyopsi alabilme kolaylığı sağlamaktadır. VATS'ın en faydalı olduğu konulardan biri de plevral metastazların tespitidir. VATS preoperatif radyolojik incelemede tespit edilmeyen intraplevral metastazları tespit ederek ilerlemiş hastalık varlığında hastaları gereksiz torakotomilerden korumaktadır. Torasentez ile sitolojinin negatif olduğu ve malign plevral efüzyondan şüphelenilen olgularda da VATS kullanılabilir.⁵³

2.1.6.10. Evreleme

Akciğer kanserli bir hastada tedavi seçimi ve hastalığın prognozu, hastalığın tanı sırasındaki evresi ile yakından ilişkilidir. Analitik, tıropatik ve prognostik amaçlarla tümörün yaygınlığının ölçülmesi, tümör evrelendirmesi olarak tanımlanmaktadır. Akciğer kanserinde prognozu belirleyen en önemli faktör tümörün evresidir. Akciğer kanserinin evrelendirilmesinde kullanılan TNM (T: primer tümör; N: bölgesel lenf bezi; M: uzak metastaz) evrelendirme sistemi tanı sırasında hastalığın anatomik yaygınlığını gösteren önemli bir rehber olarak primer akciğer kanseri olan tüm hastalara uygulanabilmektedir. Akciğer kanserinin evreleme sisteminin revizyonu 1997 yılında Mountain tarafından yapılmıştır. 2002 yılında yeniden TNM sınıflandırılması yapılmış ancak akciğer kanser evrelendirilmesinde değişiklik yapılmamıştır.

Tablo 2: Akciğer kanserinin TNM tanımlaması

Tx	Tümörün büyüklüğü değerlendirilememiştir.
T0	Primer tümör belirtisi yok.
Tis	Karsinoma insitu.
T1	En geniş çapı ≤ 3 cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale (ana bronşa) invazyon göstermeyen tümör.
T2	Tümörün aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olması gereklidir: • En geniş çapı >3 cm; ana bronş invaze ancak ana karinaya uzaklık ≥ 2 cm; • Visseral plevra invazyonu; • Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni.
T3	Tümörün herhangi bir büyüklükte olup göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, mediastinal plevra, parietal perikard gibi yapılardan herhangi birine direkt invazyon göstermesi; veya karinaya 2 cm'den daha yakın ancak karinayı tutmayan ana bronştaki tümör; veya bütün bir akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör.
T4	Tümörün herhangi bir büyüklükte olup mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özefagus, vertebral kolon, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi; veya malign plevral veya perikardiyal sıvı ile birlikte olan tümör, veya tümörle aynı lob içinde satellit tümör nodül ve nodüller.
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.
Mx	Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi.
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz var.

Tablo 3: Akciğer kanserinin Mountain evrelendirmesi

Okült karsinom	Tx	N0	M0
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1	N0	M0
Evre 1B	T2	N0	M0
Evre IIA	T1	N1	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T1-2-3	N2	M0
	T3	N1	M0
Evre IIIB	Herhangi bir T	N3	M0
	T4	Herhangi bir N	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

KHAK’de TNM evrelendirmesinden ziyade yaygın hastalık olma özelliği nedeniyle “Veterans Administration Lung Cancer Group”un (VALG) önerdiği sınırlı ve yaygın hastalıktan oluşan ikili sınıflandırma daha çok kullanılmaktadır. “International Association for the Study Lung Cancer” (IASLC) bu sistemi tekrar düzenlemiştir:

Sınırlı hastalık: Bir hemitoraksa sınırlı tümör, aynı ya da karşı taraf hiler, mediastinal, supraklavikular lenf nodu metastazı, aynı taraf malign plevral effüzyon (TNM’ye göre evre I,II,III tümör)

Yaygın hastalık: Sınırlı hastalık kapsamına girmeyen tümör (TNM’ye göre evre IV tümör).⁵⁴

2.1.7. Akciğer kanserinde prognostik faktörler

2.1.7.1. Hastaya ait faktörler

İrk, yaş ve cinsiyetin prognoz üzerine etkileri; tümör histolojisi, evresi, hastanın performans ve komorbid hastalık durumu gibi faktörlerden daha sınırlıdır. Performansı ve kardiyopulmoner fonksiyonları iyi olan yaşlı hastalarda prognoz genç hastaların prognozuna benzer.⁵⁵

2.1.7.2. Hastalığın evresi

TNM evrelemesi pronozu belirleyen en önemli unsurdur.⁵⁶ Erken evre bir pulmoner neoplazmda bölgesel lenf nodu metastazları yoksa primer tümörün çapı önem

kazanmaktadır. T1 tümörlerde 5 yıllık sağkalım oranı % 60 olurken, T2 olduğu zaman bu oran % 40'a inmektedir. Klinik ve radyolojik evreleme ile patolojik evrelemeyi birbirinden ayırmak gereklidir. Patolojik evreleme operasyon sırasında alınan dokuların histopatpatolojik incelenmesi sonrası yapılan evrelemedir ve daha kesindir. N2 tanısı radyografi, transbronşiyal biyopsi veya mediastinoskopiden herhangi biriyle konulduğunda, cerrahi rezeksiyon uygulansa bile, bu olgularda 5 yıllık sağkalım % 2 civarında olmaktadır. N2 tanısı torokotomi ile konulmuşsa, rezektabilite şansı yükselmekte ve 5 yıllık sağkalım %15-30'a kadar çıkmaktadır.⁵⁷ Evre II KHDAK'li hastalarda lenf nodu tutulumlarına göre yaşam süresinde farklılıklar olur. Sadece segmental lenf nodu tutulumu olan hastaların prognozu bronşiyal lenf tutulumu olanlara göre daha iyidir.⁵⁸ Günümüzde kullanılan 6. TNM sınıflandırması 2002 yılında yayınlanmıştır, ancak akciğer kanseri evrelemesinde bir değişiklik yapılmamıştır.^{59,60} Evre IA da 5 yıllık yaşam süresi % 61, IB de % 38, evre IIA da % 34, evre IIB de % 24, evre IIIA da % 13, evre IIIB de %5, evre IV de % 1 dir.⁴² Bir çok çalışmada 6. TNM sınıflandırmasıyla öngörülen prognozun sabit olmadığı bulunmuştur. Daha geniş bilgiler elde edebilmek için 67725 küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgunun katıldığı 7. TNM sınıflandırılması yapılmasına çalışılmaktadır.⁶¹

2.1.7.3 Klinik parametreler

Pulmoner bir kanserin yol açtığı fonksiyonel etkiler ve klinik bulgular önemli prognostik faktörlerdir. Bu etkiler hastanın “performans durumu” olarak toparlanabilir. Kötü performans ve kilo kaybı kısa yaşam süresi ile ilişkilidir. Performans durumu, Karnofsky ve Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skalaları ile ölçülür. ECOG 0-2 arasında ve Karnofsky indeksi 70 üzerinde olan hastaların prognozu daha iyidir.^{55,62} Kilo kaybının habercisi olan iştah eksikliğide prognozu olumsuz olarak etkilemektedir.^{63,64}

Tablo 4: Karnofsky ve ECOG performans skalaları

ECOG		KARNOFSKY
0	Yakınması yok-Normal aktivite	90-100
1	Yakınması var-Normal aktivite	70-80
2	Yakınması fazla-Günün yarısından azını yatakta geçiren	50-60
3	Yakınması ciddi-Günün yarısından fazlasını yatakta geçiren	30-40
4	Yakınması ciddi-Günün tamamını yatakta geçiren	10-20

2.1.7.4. Patolojik ve moleküler faktörler

KHDAK’li hastalar yapılan eski çalışmalarda, adenokarsinom ve epidermoid karsinom ayrımının prognoza etkisi olup olmadığı konusunda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır.^{65,66} Prognozla ilişkili diğer patolojik faktörler differansiyasyon derecesi ve lenfatik invazyonu içerir. Her histolojik subtip değişik derecede differansiyasyon gösterebilir. Bazı çalışmalarda kötü differansiyasyon gösteren tümörlerin iyi differansiyasyon gösteren tümörlerden daha kötü prognoz gösterdiğine işaret etmektedir.⁶⁷

Lenfatik damar invazyon prognozu olumsuz etkilemektedir. Gizli lenf nodu metastazı KHDAK’li hastalarda lenf nodunda tümör markerlarının RT-PCR, immunohistokimyasal vb. yöntemlerle tespit edilebilir. Ancak bu çalışmalar laboratuvarlardaki standarizasyon eksikliği nedeniyle kısıtlanmaktadır.⁶⁸

Son zamanlarda retrospektif çalışmalarda bazı genlerin klinik belirteç olarak akciğer kanseriyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmalarda en çok bildirilen belirteçler; DNA sentezindeki nükleotidlerin metabolizmasını gösteren RRM1, apoptotik cevabı gösteren p53 ve DNA tamiriyle ilişkili ERCC1 dir. DNA tamir genleri ERCC1 ve RRM1 akciğer kanserli hastaların prognozunu ve kemoterapiye yanıtı tahmin etmede kullanılabileceği bildirilmektedir.⁶⁹

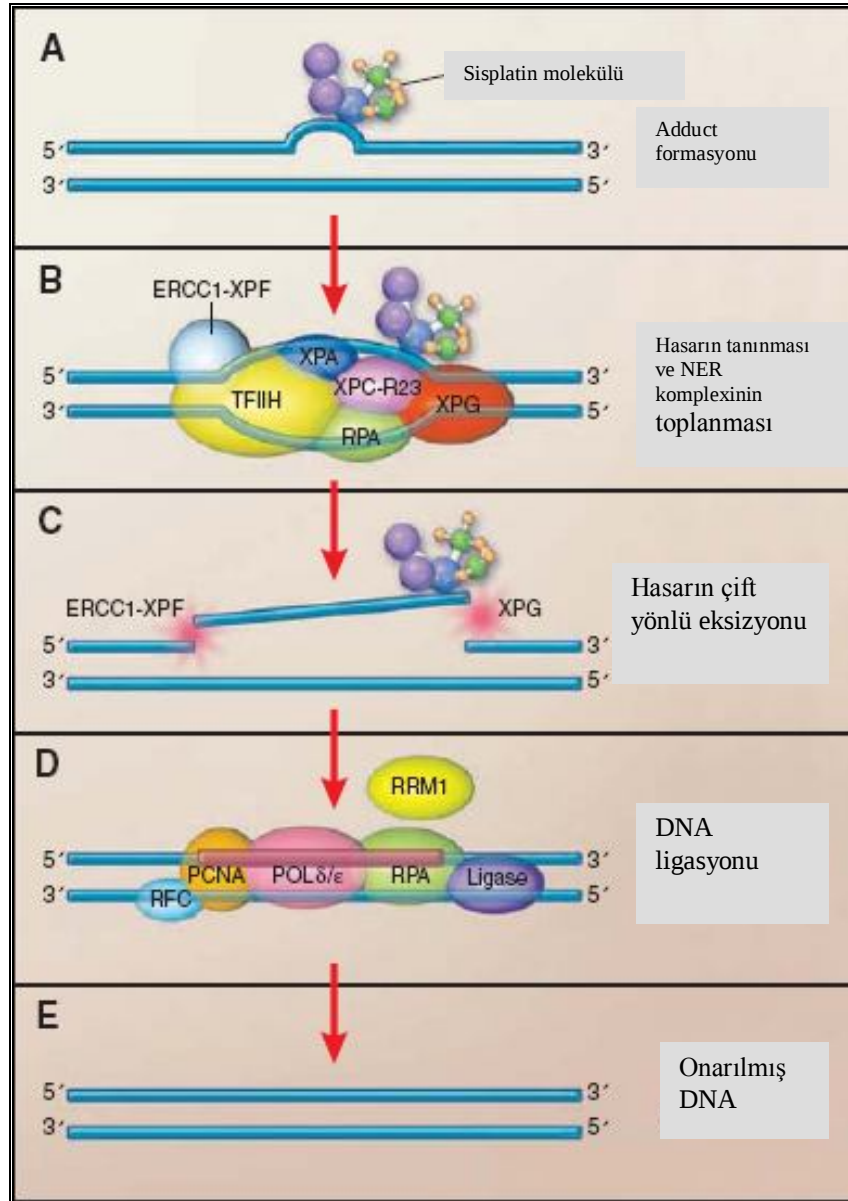
2.1.7.5. ERCC1

ERCC1, NER (nükleotid eksizyon tamir) kompleksinin 5' endonükleazını kodlayan DNA hasar tamir genidir.⁷⁰

DNA tamir kapasitesi hem karsinogenez için bir bariyer hem de sispatin bazı kemoterapilere olan dirençte en önemli moleküler yolaktır. Alkilleyici ajanlar DNA replikasyonu sırasında ilişkiye girerek DNA adduktları oluştururlar. Platinum DNA adductlarının kovalent ba lanmasıyla oluşan DNA hasarı, DNA replikasyonunu hücre ölümünü ba latarak hemen engeller. Ancak bazı kanser hücreleri kendi DNA tamir kapasitelerini artırarak kemoterapi etkilerine karşı dirençli hale gelirler. Kanser hücreleri bu etkiyi özellikle NER yolağını aktive ederek oluştururlar.⁷¹ NER mekanizması ultraviyole i ı ın neden olduğu deri kanserinden sorumlu DNA hasarlarının onarımını sağlayan en önemli mekanizmadır. Bunların d ı ında sigara içenlerde akciğer kanserine yol açan benzoapiren guaninin oluşturduğu DNA hasarları, polisiklik karsinojenler, karaciğer kanserine neden olduğu belirtilen asetilaminofluren guaninin oluşturduğu DNA hasarları, kanser tedavisinde kullanılan bazı ajanların oluşturduğu DNA hasarları bu mekanizma ile onarılmaktadır.⁷² Eksizyon onarım mekanizması genel olarak; hasarın tanınması, çift yönlü kesme, hasarı içeren oligonükleotidlerin çıkarılması, tamir bölgesinde oluşan bo lu un DNA polimeraz tarafından doldurulması ve oluşan  enti in ligasyonu ile DNA  ift zincirinin b t nl  n n tamamlanması basamaklarından oluşmaktadır.⁷³

 nsan NER mekanizmasında hasarın tanınması ve hasar bölgesinin yaklaşık 24-32 nükleotid içeren oligonükleotid parçası olarak çıkarılması altı onarım faktörü ile sağlanır. Bu proteinler kseroderma pigmentozum grup A (XPA) proteini, replikasyon proteini A(RPA), kseroderma pigmentozum grup C(XPC) proteini, transkripsiyon faktörü IIH (TFIIH), kseroderma pigmentozum grup G (XPG) proteini, kseroderma pigmentozum grup F proteini (Excision Repair Cross-Complementing group 1 (ERCC1) ile kompleks halde) (XPF.ERCC1) olarak tanımlanmıştır.⁷⁴  nsan hücrelerinde ERCC1, 15 kb, 19q kromozumunda lokalize 33kDa n kleazı kodlayan bir gendir. ERCC1 evrim sırasında yüksek oranda korunmuştur ve bütün dokularda yüksek oranda eksprese edilir. ERCC1'in DNA tamiri d ı ındaki diğer fonksiyonları tam olarak aydınlanmamakla beraber, ERCC1 hayat için gereklidir. İlk olarak tanımlanmış hayvan modelleri ERCC1 geninde mutasyon oluşturulmuş farelerdir. Farelerde ERCC1 geninin yok edilmesi

beyin hasarı, karaciğer yetmezliği ve ölüme sebep olur. ERCC1 geninde mutasyonun bulunduğu bir onarım bozukluğu patolojisinin insanda karşılığı tanımlanmamıştır. Önemli olarak ERCC1 NER kompleksinde hız sınırlayıcı enzimlerden biri olup aynı zamanda XPF proteininde zorunlu eşidir. ERCC1-XPF heterodimeri DNA'nın 5' insizyonundan sorumludur. 3' insizyondan XPG sorumludur.⁷⁵



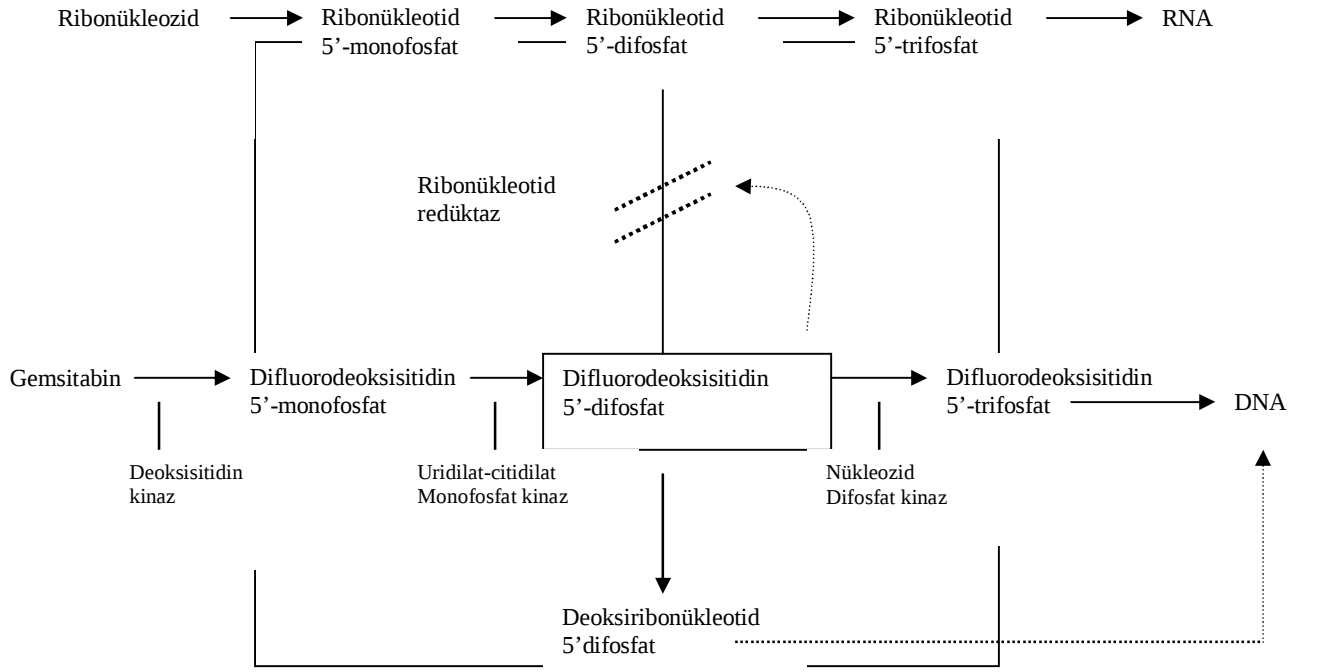
Şekil 1: ERCC1 ve RRM1 ile DNA hasar tamiri
(Kaynak 69'dan alınmıştır)

ERCC1 ekspresyonunu tümör tavrını etkileme mekanizması ERCC1'in hücrede DNA hasarını tamir etme yeteneğidir. Bozuk nükleer eksizyon tamiri genomik instabiliteyi artırır ve tümörün daha malign karakter kazanmasına neden olmaktadır. Bu durum da prognozu etkileyebilmektedir.⁷⁶

2.1.7.6. RRM1

DNA sentez ve tamirinde yer alan diğer bir enzim olan ribonükleotid redüktaz, karşılık gelen ribonükleotidlerden deoksiribonükleotid sentezini katalize eder. Ribonucleotid redüksiyonu RNA sentezinin öncüsüdür. Ribonükleotid redüktaz ribonükleotid 5'-difosfatı deoksiribonükleotid 5'-difosfata dönüştürür. Bu DNA sentezi için gereklidir. RRM1 ribonükleotid redüktazın regülatuar alt birimini kodlayan gendir. 11p15.5 kromozom segmentinde lokalizedir. KHDAK'de bu bölgede heterozigosite sıklıkla kayıptır.⁷⁶⁻⁷⁸ Ribonükleotid redüktazın aşırı ekspresyonu gemcitabin rezistant insan orofaringeal karsinoma ve insan lökemik hücre dizisinde gözlenmiştir. Nükleotid eksizyon tamir yolağı, UV tarafından oluşturulan nükleotid hasarını ve sisplatin DNA adductlarının her ikisinde eliminasyonunu kapsar ve boşluklar oluşur. Bu boşluklar RRM1 tarafından sağlanan DNA sentezinin öncülüğüyle doldurulur.¹³ RRM1 aynı zamanda KHDAK'yi de içine alan pek çok kanserde antimetabolit olarak kullanılan nükleozid analogu gemcitabin'in (2',2'-difluorodeoksisitidin) etkinliğine ilişkin predominant hücresel belirleyicidir.⁷⁹

Gemsitabin deoksisitidinin analogudur. Deoksisitidin-kinaz tarafından 5' monofosfata fosforilize edilir. Sonra üridilat-sitidilat monofosfotaz kinaz tarafından deoksiflororibonükleotid 5'-difosfat üretilir. Bu molekül Ribonükleotid redüktazın fonksiyonunun arasına girer ve deoksiribonükleotid 5'-difosfat havuzunun azalmasına neden olur. Genin düşük düzeylerde ekspresyonu KHDAK'li hastalarda kısa yaşam süresi ile ilişkilidir.⁸⁰ Genetik olarak modifiye akciğer kanser hücrelerinde RRM1 proteininin ekspresyonundaki artış fosfotaz ve tensin homologunun (PTEN) ekspresyonunu artırır. PTEN lipid ve protein fosfotaz aktivitesi üzerinden growth faktör sinyalinde zayıflama yapar. Tensin homologu hücre proliferasyonunun inhibitörüdür; fokal adhezyon kinaz fosforilasyonunu azaltır ve hücre migrasyon ve invazivliğini azaltır.⁸¹ RRM1 transgenine ilişkin artmış ekspresyonu olan neoplastik fare fibroblastları metastatik potansiyeli azalmıştır, ve transgenik farelerde yüksek RRM1 düzeyleri karsinogen etkili akciğer tümörlerine karşı direnç ile ilişkilidir.⁸²



Şekil 2: Gemcitabinin etki mekanizması
(Kaynak 13'den alınmıştır)

RRM1 malign fenotipin belirlenmesinde önemli bir gendir. RRM1 seviyesi sağkalım ve gemcitabinin etkinliği için belirleyici olabilmektedir.¹⁰

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde Haziran 2004 ile Ekim 2007 tarihleri arasında bronkoskopik biyopsi ile KHDAK tanısı konulan 76 hasta alındı.

Bronkoskopik biyopsi örnekleri kullanılan hastaların bronkoskopiye hazırlık aşamasında tam kan sayımı, kan biyokimyası, protrombin zamanı, kan grubu belirlendi. Solunum fonksiyon testi, elektrokardiyogram ve oksijen saturasyonu ölçümü tüm hastalara yapıldı. Bronkoskopi uygulaması için uygun görülen hastalar, bronkoskopiden en az 4 saat önce aç bırakıldı. Her hastaya intravenöz damar yolu açıldı. Premedikasyonda hastalara, orofaringeal ve bronşiyal sekresyonları azaltmak amacıyla 1 mg subkutan atropin sülfat ve sedasyon için 10 mg intramüsküler diazepam yapıldı. Lokal anestezi sağlamak üzere bronkoskopi öncesi 100 mg lidokain 2 cc % 0,9 NaCl ile nebulizasyon yoluyla, nazofarinks ve larinksin lokal anestezisi için 60 mg lidokain aeresol formunda ve bronkoskopi sırasında 400 mg % 2'lik lidokain havayollarına infüzyon şeklinde uygulandı. Bronkoskopi odasında uygun acil müdahale seti ve teknik eleman sağlandıktan sonra hastalar, fleksibl fiberoptik bronkoskopi (Olympus BF-XP20D) ile değerlendirildi. Bronkoskopi sırasında endobronşiyal lezyonu veya mukozal lezyonu görülen hastalarda bu lezyonlardan forseps biyopsi aleti ile en az 5 adet biyopsi alındı. Alınan materyaller formol içinde fikse edildi. Formol de fiske edilen materyal protokol numarası yazılı kasetlerde doku takip cihazında 13 saat izlendikten sonra parafine gömüldü. Parafin bloklardan mikrotom ile kesitler alındıktan sonra hemotoksilen eozin ile boyanarak cam preparatlar hazırlandı.

Hazırlanan preparatların histopatolojik değerlendirmesi Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. KHDAK tanısı konulan hastaların parafin bloklarından elde edilen dokuda ERCC1 ve RRM1 Gen ekspresyonunun ölçümü RT – PCR metodu ile Çukurova Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapıldı. Akciğer kanseri tanısı alan hastaların tanı anındaki demografik özellikleri, performans durumları, klinik evreleri kaydedildi. Performans durumu Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skalasına, klinik evresi American Cancer Society/American Joint Committee on Cancer tarafından 1997'de yeniden düzenlenen TNM sınıflandırmasına göre belirlendi. Performans durumu 0-2 arasında olan hastalar iyi, 2'nin üzerinde olan hastalar ise kötü performansta kabul edildi.

Haziran 2004 ile Ekim 2007 tarihleri arasında bronkoskopik biyopsi ile KHDAA tanısı konulan 76 hastanın dosya kayıtları Ağustos 2008 de incelendiğinde, 76 hastadan 5 tanesine erken evre olması nedeni ile cerrahi tedavi uygulandığı, performans durumu iyi olan 46 hastaya kemoterapi verildiği ve 1,5 ay sonraki kontrollerinde de (2 kür kemoterapi sonrası) tedaviye yanıtlarının değerlendirildiği saptandı. Tedavi yanıtını değerlendirirken, tam yanıt; tüm lezyonların tamamen regrese olması, parsiyel yanıt; 4 hafta boyunca hiçbir yeni lezyon olmaksızın tüm lezyon çaplarında % 50 azalma olması, progresif hastalık; yeni lezyon olması ya da ölçülebilir lezyonlarda % 25'ten fazla büyüme olması olarak değerlendirilmişti.

3.1. ERCC1 ve RRM1 gen ekspresyonunun ölçümü

3.1.1 Dokudan mRNA izolasyonu

Formalinle fikse edilmiş parafin bloğa gömülmüş doku örnekleri mikrotomla 5 mikrometre kalınlığında 10-20 yaprak kesilerek 1,5 ml'lik epandorf tüplere konuldu. Deparafinize etmek için 1 ml ksilen eklenerek 56° C'de 15 dakika bekletilip 5 dakika santrifüj edilerek süpernatant (üst sıvı) atıldı. Bu işlem 4 kere tekrarlandı. Daha sonra sırasıyla 1 mL % 100, % 80, % 60, % 40'lık etanolle yıkandı. Eriyen dokulardan mRNA elde etmek için High pure RNA doku izolasyon kiti (Roche) kullanıldı. Eriyen dokuların üzerine 500 µL % 100 lük etanol eklenerek karışım filtreli tüpe aktarıldı. 13000 devirde 30 sn santrifüj edilerek alttaki sıvı atıldı. 90 µL DNAaz inkübasyon tamponu ve 10 µL DNase I çözeltisi eklenerek 15 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. 8000 devirde 15 sn santrifüj edilerek alttaki sıvı atıldı. Sonra 500 µL yıkama çözeltisi I, 500 µL yıkama çözeltisi II, 300 µL yıkama çözeltisi II ile muamele edildi. Her çözelti eklemede 8000 devirde 15 sn santrifüj işlemi yapıldı. 100 µL elüsyon çözeltisi eklenerek 8000 devirde 1 dakika çevrildi. mRNA elde edildi.

3.1.2. cDNA sentezi

1.Aşama;

6 µl su

2 µl Random Hekzamer Primer
5 µl mRNA

13 µl → 10 dk 65°C'de inkübe edilir.

2.Aşama;

4 µl Transkripsiyon Reverse Transkriptaz reaksiyon çözeltisi
0,5 µl Transkripsiyon Reverse Transkriptaz
2 µl Deoksinükleotit karışımı
0,5 µl RNase inhibitörü

7 µl → 10 dk Oda sıcaklığında inkübe edilir.

cDNA için PCR protokolü;

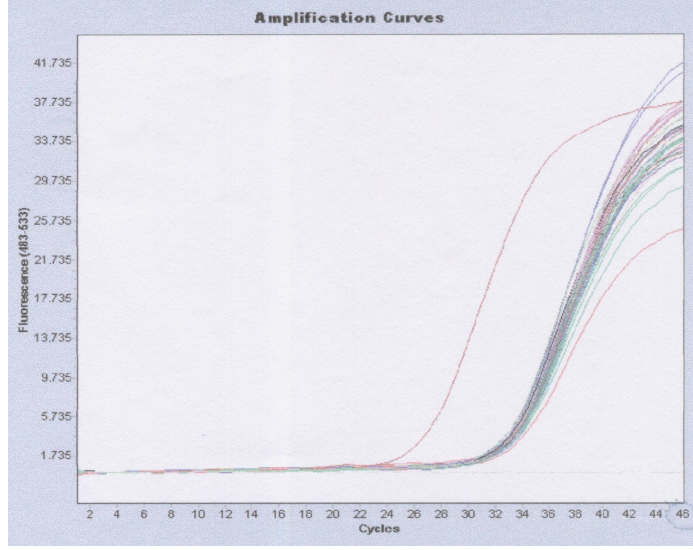
25 °C 10 dakika
50 °C 1 saat
85 °C 5 dk

13µl+7µl=20 µl (1. ve 2. aşama PCR ürünleri RT-PCR da kullanıldı.)

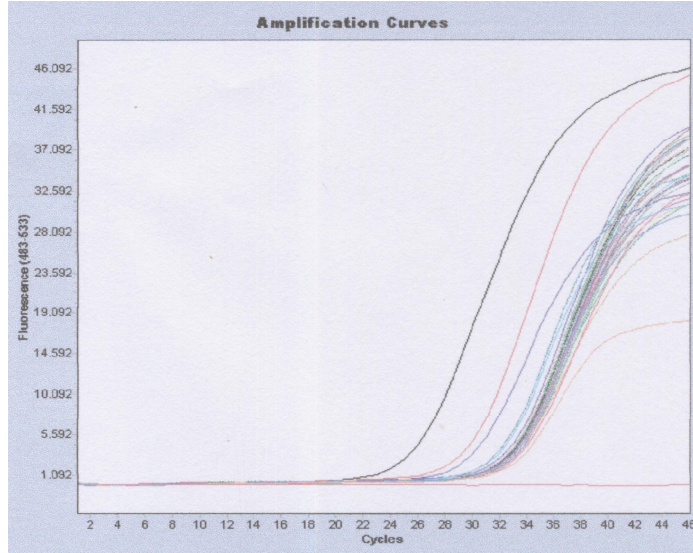
Floresans bazlı real-time yöntemi ile ERCC1 ve referans gen (beta aktin) için göreceli cDNA miktarları hesaplandı (Roche LC480 light cycler). Kullanılan primerler ve prob dizilimleri aşağıda belirtilmiştir. Her örnekte ilk primer forward PCR primeri, 2.reverse PCR primeri, 3. Taqman probudur.

ERCC1 forward 5'-gaaaccagcggacctcct-3', reverse 5'-cacgggtggcagacattcag-3', probe no #15 (Roche katalog. no. 04685148001); RRM1 forward 5'-ggcaaactcactagtagcacttc-3', reverse 5'-aaataatacatcccagttctcaaacc-3', probe no #11 (Roche katalog. no. 04685105001).

Toplam 25 mikrolitre hacminde olan PCR reaksiyon karışımında her primerden 600 nm, 200nm prob, Fast start Taq polimerazdan 2,5 ünite; dATP, dCTP, dGTP nin her birinden 200 mikromol, 400 mikromol dUTP, 5,5milimol MgCL2 ve referans boya içeren Taqman tamponu içermektedir. RT-PCR'de 50 °C'de 10 saniye, 95 °C'de 10 dak, 95 °C'de 15 saniye ve 60 °C'de 1 dak boyunca 46 döngü PCR yapılmıştır.



Şekil 3: ERCC1 amplifikasyon eğrisi



Şekil 4: RRM1 amplifikasyon eğrisi

RT-PCR sonunda hedef genimiz ve referans genimizin CT (cycle threshold) değerleri arasındaki fark alınarak karşılaştırma yapılmıştır. Sonuçlar referans gen olan ̢-aktin ile karşılaştırılmıştır. ERCC1 ekspresyon düzeyleri 2 -9 aralığında (medyan 4,9, ortalama 5,3 ve standart sapma 2,1) RRM1 ekspresyon düzeyleri 1,3-17,7 aralığında (medyan 6,85, ortalama 7,69 ve standart sapma 3,84) saptanmıştır. mRNA değerleri PCR ile tanımlanmıştır ve birimi yoktur. Gen ekspresyon düzeylerini düşük ve yüksek gruplara ayırmak için literatürdeki diğer çalışmalarda olduğu gibi bizde cut off değer olarak medyan değerleri kullandık.^{10,13}

3.2. İstatiksel değerlendirme

Yetmişaltı hastadan elde edilen verilerin analizi SPSS (versiyon 15) programı kullanılarak değerlendirildi. Sürekli değişkenler için ortalamalar ortalama $\pm$ standard sapma, katerogik değişkenler için ise frekans ve yüzde olarak verildi. Dağılımı normal olan yaş değişkenin iki grup arasındaki karşılaştırmalarında student t testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için ise kikare testi kullanıldı. RRM1 ve ERCC1 ekspresyon düzeyleri arasındaki korelasyon Spearman korelasyonu ile belirlendi. ERCC1 ve RRM1 ekspresyonları ile hastaların yaşam süreleri arasındaki ilişkiyi saptamak için Kaplan Meier analizi kullanıldı. Düşük ve yüksek ekspresyon düzeyleri için sağkalım sürelerinin farklı olup olmadığı log rank testi kullanılarak analiz edildi. P değeri 0,05'ten küçük olan test sonuçları istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 76 hastanın yaş ortalaması (ortalama yaş $\pm$ SD) 59,8 $\pm$ 9,3 idi. Yetmişaltı hastanın % 81,6'si erkek (n= 62) ve % 18,4 'ü (n=14) kadındı. Hastaların % 13,2'sinde (n=10) sigara öyküsü yoktu. Geri kalan 66 hastanın (aktif ve eski içici) sigara içme süresi ortalama 50,1 $\pm$ 27,2 yıld (ortalama $\pm$ SD). Histopatolojik olarak hastaların, 40'ı (% 52,6) epidermoid karsinom, 24'ü (% 31,6) adenokarsinom ve 12'si de (% 15,8) tipi tayin edilemeyen KHDAK idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Hastaların % 5,3'ü (n=4) evre IIB, % 17,1'i (n=13) evre IIIA, % 35,5'u (n=27) evre IIIB, % 42,1'i (n=32) evre IV idi. Çalışmaya alınan 76 hastadan % 39,5'u (n=30) kemoterapi almamıştı. % 43,4'ü (n=33) gemsitabin ve sisplatin kombinasyonu ile % 17,1'i (n=13) dosetaksel ve sisplatin kombinasyonu ile kemoterapi uygulandı. Çalışmaya alınan hastaların % 26'sı (n=20) radyoterapi verildi. Beş hastaya (% 6,6) akciğer kanserinin tedavisine yönelik radikal operasyon yapıldı. Altı hastanın (% 7,9) akciğer kanseri dışında ek malignitesi (larinks kanseri, meme kanseri, mesane kanseri) mevcuttu. Yetmişaltı hastanın % 60,5'inde (n=46) son 6 ayda mevcut kilosunun % 10 dan fazla kilo kaybı mevcut idi.

Hastaların yaşam süreleri, hasta veya yakınlarıyla telefon görüşmesi ile takip edilerek belirlendi. Medyan sağkalım süresi 6 ay (1-20 ay) idi. 76 hastadan 2 tanesi hala yaşıyordu.

Tablo 5: Hastaların demografik özellikleri

Özellikler	n	%
Cinsiyet		
Kadın	14	% 18,4
Erkek	62	% 81,6
Performans skalası (ECOG)		
0-2	58	%76,3
3-4	18	%23,7
Histolojik tip		
Epidermoid karsinom	40	% 52,6
Adenokarsinom	24	% 31,6
Tipi ayırt edilemeyen	12	% 15,8
Evre		
IIb	4	% 5,3
IIIa	13	% 17,1
IIIb	27	% 35,5
IV	32	% 42,1
Kilo kaybı	46	% 60,5
Cerrahi uygulanan	5	% 6,6
Kemoterapi alan		
Gemsitabin/ sisplatin	33	% 43,4
Dosetaksel/ sisplatin	13	% 17,1
Kemoterapi almayan	30	% 39,5
Tedaviye yanıt		
Parsiyel	26	% 34,2
Tam	2	% 2,6
Progresif	48	% 63,2
Metastaz		
Serebral	10	%13,2
Kemik	7	% 9,2
Karaciğer	8	%10,5
Plevra	7	%9,2

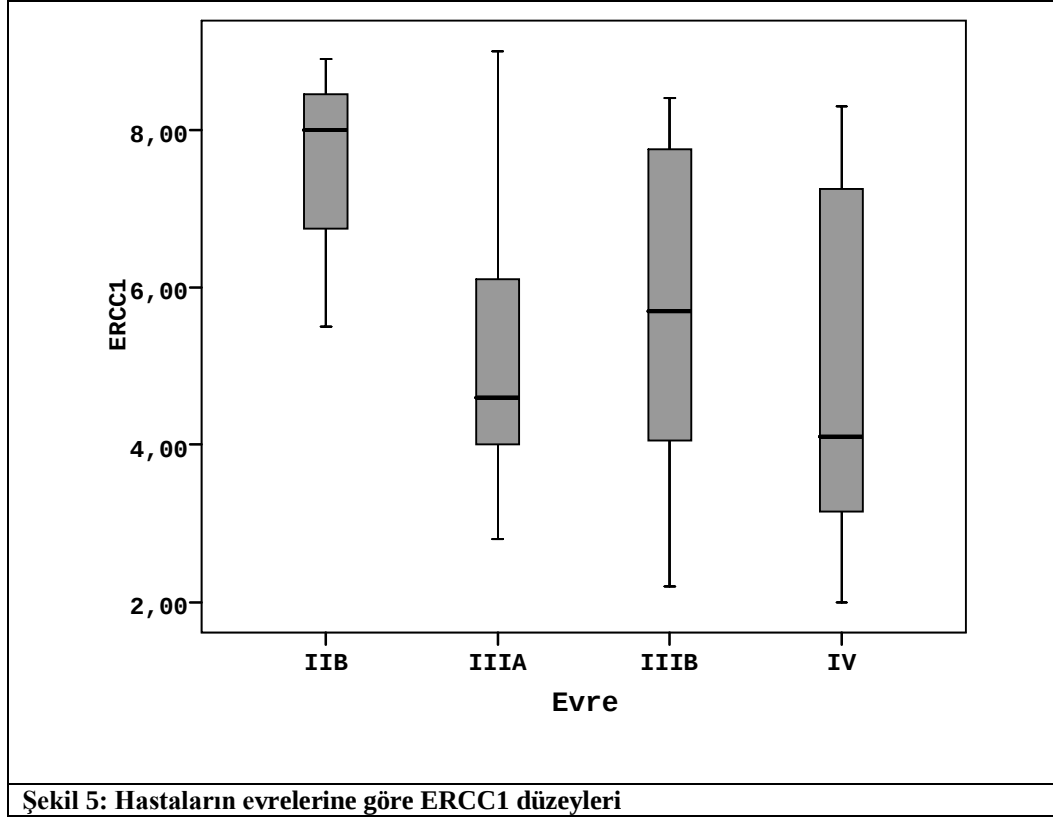
Radyoterapi alan	20	% 26
Ek malignitesi olan	6	% 7,9

ERCC1 ekspresyon düzeyleri 2 -9 aralığında (medyan 4,9, ortalama 5,3 ve SD $\pm$ 2,1) RRM1 ekspresyon düzeyleri 1,3-17,7 aralığında (medyan 6,85, ortalama 7,69 ve SD $\pm$ 3,84) saptanmıştır. Gen ekspresyon düzeylerini düşük ve yüksek gruplara ayırmak için medyan değer cut-off değeri olarak kullanıldı.

Medyan ekspresyon değerleri cut-off değeri olarak alındığında ERCC1 düzeyleri ile yaş, cinsiyet, histolojik tip, ECOG, kilo kaybı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak ileri evrelerde ERCC1 düzeylerinin daha düşük olduğu görüldü (p= 0,06). (Tablo 6, Şekil 5)

Tablo 6: ERCC1 düzeylerinin yaş, cinsiyet, ECOG, histolojik tip, evre, kilo kaybı ile ilişkisi

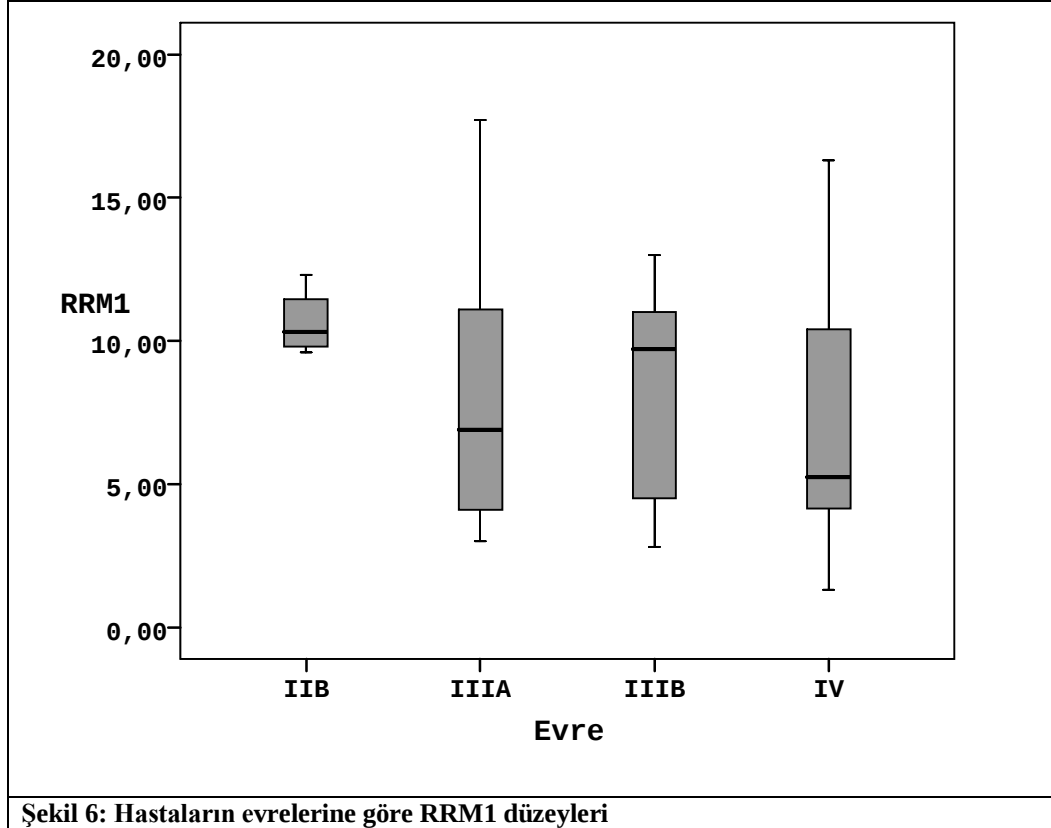
		ERCC1 ekspresyon düzeyleri (n(%))		P
		Düşük	Yüksek	
Yaş	<61	17 (%44,7)	21 (%55,3)	1,49
	>60	21 (%55,3)	17 (%44,7)	
Cinsiyet	Erkek	33 (%53,2)	29 (%46,7)	0,23
	Kadın	5 (%35,7)	9 (%64,7)	
Histolojik tip	Epidermoid Karsinom	20 (%50)	20 (%50)	1
	Adenokarsinom	12 (%50)	12 (%50)	
	Tipi ayırt edilemeyen	6 (%50)	6 (%50)	
ECOG	0-2	30 (%51,7)	28 (%48,3)	0,78
	3-4	8 (%44,4)	10 (%55,6)	
Kilo kaybı	Var	21 (%45,6)	25 (%54,3)	0,88
	Yok	17 (%56,6)	13 (%43,33)	
Evre	IIB	0	4 (%100)	0,06
	IIIA	7 (%53,8)	6 (%46,1)	
	IIIB	12 (%44,4)	15 (%55,59)	
	IV	19 (59,3)	13 (%40,6)	



Yine medyan ekspresyon değerleri cut-off değeri olarak alındığında RRM1 (düzeyleri ile yaş, cinsiyet, histolojik tip, kilo kaybı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak ileri evrelerde RRM1 düzeylerinin istatistiksel olarak düşük olduğu görüldü ($p=0,046$). (Tablo 7, Şekil 6)

Tablo 7: RRM1 düzeylerinin yaş, cinsiyet, ECOG, histolojik tip, evre, kilo kaybı ile ilişkisi

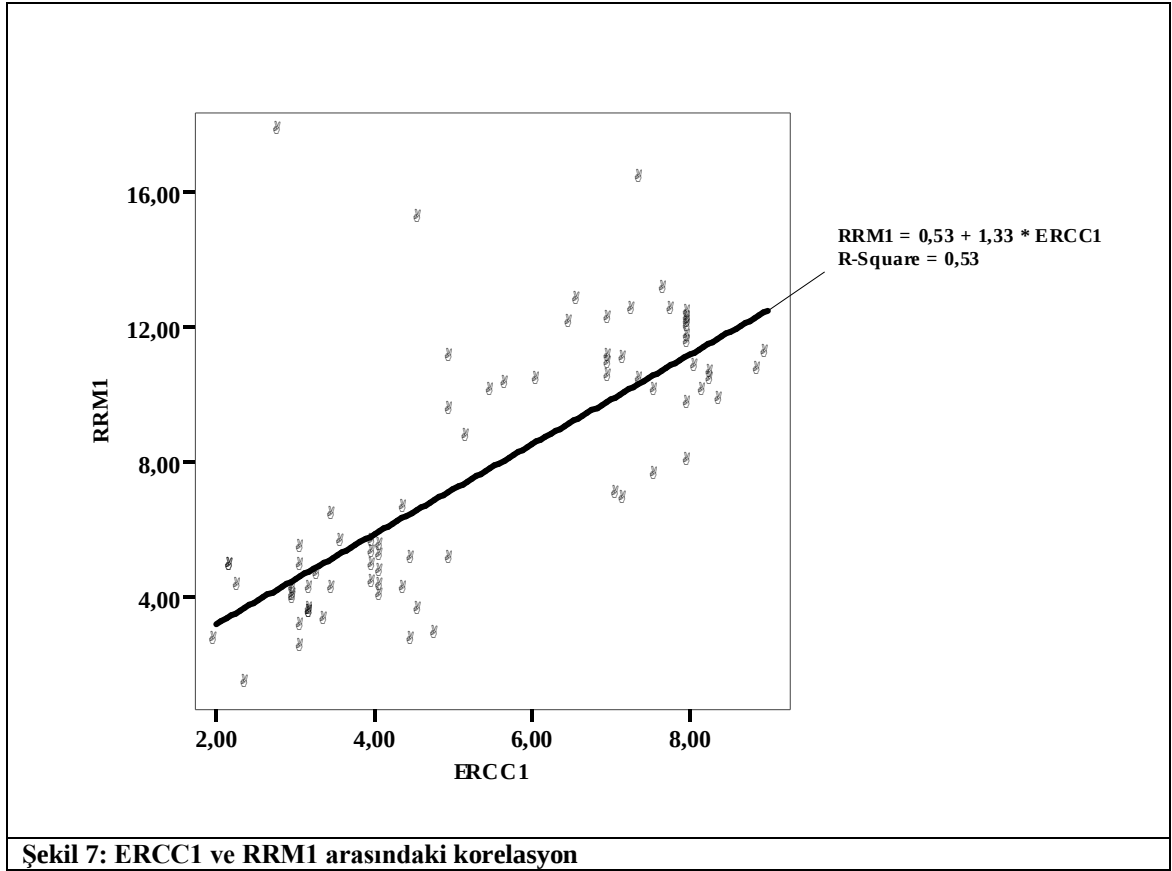
		RRM1 ekspresyon düzeyleri (n(%))		p
		Düşük	Yüksek	
Yaş	<61	18 (%47,4)	20 (%52,6)	0,81
	>60	20 (%52,69)	18 (%47,4)	
Cinsiyet	Erkek	34 (%54,8)	28 (%45,1)	3,1
	Kadın	4 (%28,5)	10 (%71,4)	
Histolojik tip	Epidermoid Karsinom	18 (%45)	22 (%55)	0,58
	Adenokarsinom	14 (%58,3)	10 (%41,7)	
	Tipi ayırt edilemeyen	6 (%50)	6 (%50)	
Kilo kaybı	Var	21 (%45,7)	25 (%54,3)	0,48
	Yok	17 (%56,7)	13 (%43,3)	
Evre	IIB	0	4 (%100)	0,046
	IIIA	6 (%46,2)	7 (%53,8)	
	IIIB	12 (%44,4)	15 (%55,6)	
	IV	20 (%62,5)	12 (37,5)	



Genel olarak tüm hasta grubunda ERCC1 ve RRM1 düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon olduğu görüldü ($p < 0,001$). (Tablo 8, Şekil 7)

Tablo 8: Tüm hastaların ERCC1 ile RRM1 düzeyleri arasındaki ilişki

		ERCC1 ekspresyon düzeyleri (n(%))		p
		Düşük	Yüksek	
RRM1	Düşük	36 (%94,7)	2 (%5,3)	<0,001
	Yüksek	2 (%5,3)	36 (%94,7)	



Klinik ve patolojik faktörlerin sağkalımla ilişkisine bakıldığında yaşın, evrenin, performans durumunun, kilo kaybının, kemoterapiye yanıt olmasının anlamlı prognostik faktörler olduğu tespit edilmiştir(Tablo 9).

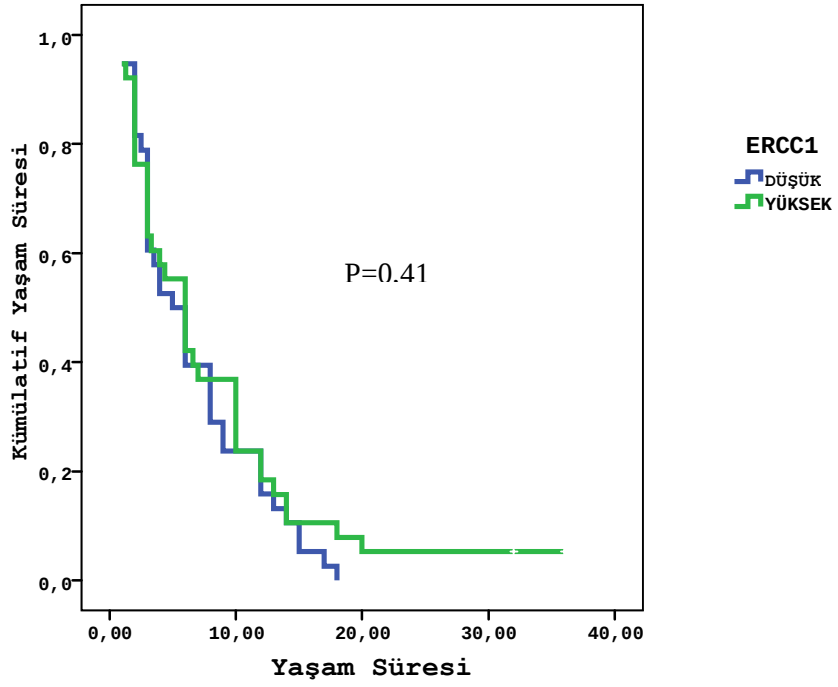
Tablo 9: Klinik prognostik faktörler

	n	Medyan sağkalım (ay)	Log-Rank	p
Cinsiyet				
Erkek	62	6	1,18	0,27
Kadın	14	4		
Evre				
IIb	4	18	12,5	<0,001
IIIa	13	9		
IIIb	27	6		
IV	32	3		
Kilo kaybı				
Var	46	3	26,9	<0,001
Yok	30	10		
ECOG				
0-2	58	9,5	10,4	<0,001
3-4	18	3		
Histoloji				
Epi. Ca	40	8	3,43	0,06
Adeno Ca	24	3		
Tipi ayırt edilemeyen	12	3,3		
Yanıt				
Parsiyel	21	12	37,1	<0,001
Progresif	48	3		

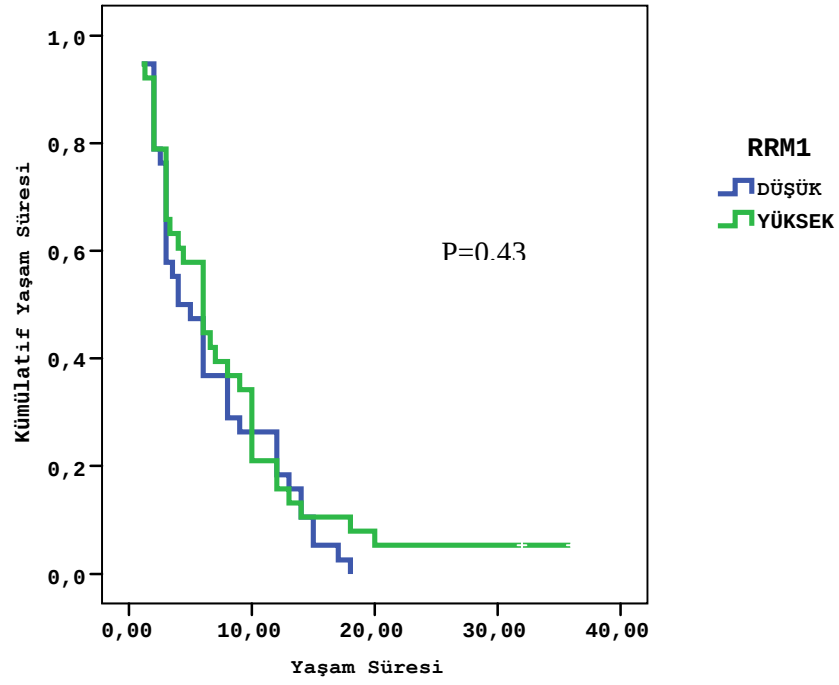
Medyan ERCC1 gen ekspresyon değerleri cut-off değeri olarak kullanıldığında düşük ERCC1 ($\leq 4,9$) mRNA düzeyli hastalar (medyan sağkalım: 5 ay) ile yüksek düzeyli ($>4,9$ hastaların) (medyan: 6 ay) sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,41$). Benzer şekilde medyan RRM1 gen ekspresyon değerleri cut-off değeri olarak kullanıldığında düşük ve yüksek RRM1 mRNA düzeyli hastaların sağkalım süreleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (4 aya karşı 6 ay, $p=0,43$). (Tablo 10, Şekil 8-9)

Tablo 10: Tüm hastaların ERCC1 ve RRM1 düzeylerinin sağkalımla ilişkisi

	n	Medyan sağkalım (ay)	Log-rank	p
ERCC1				
Düşük ($\leq 4,9$)	38	5	0,66	0,41
Yüksek ($>4,9$)	38	6		
RRM1				
Düşük ($\leq 6,85$)	38	4	0,61	0,43
Yüksek ($>6,85$)	38	6		



Şekil 8: Tüm hasta grubunda ERCC1 düzeyinin yaşam süresi ile ilişkisi

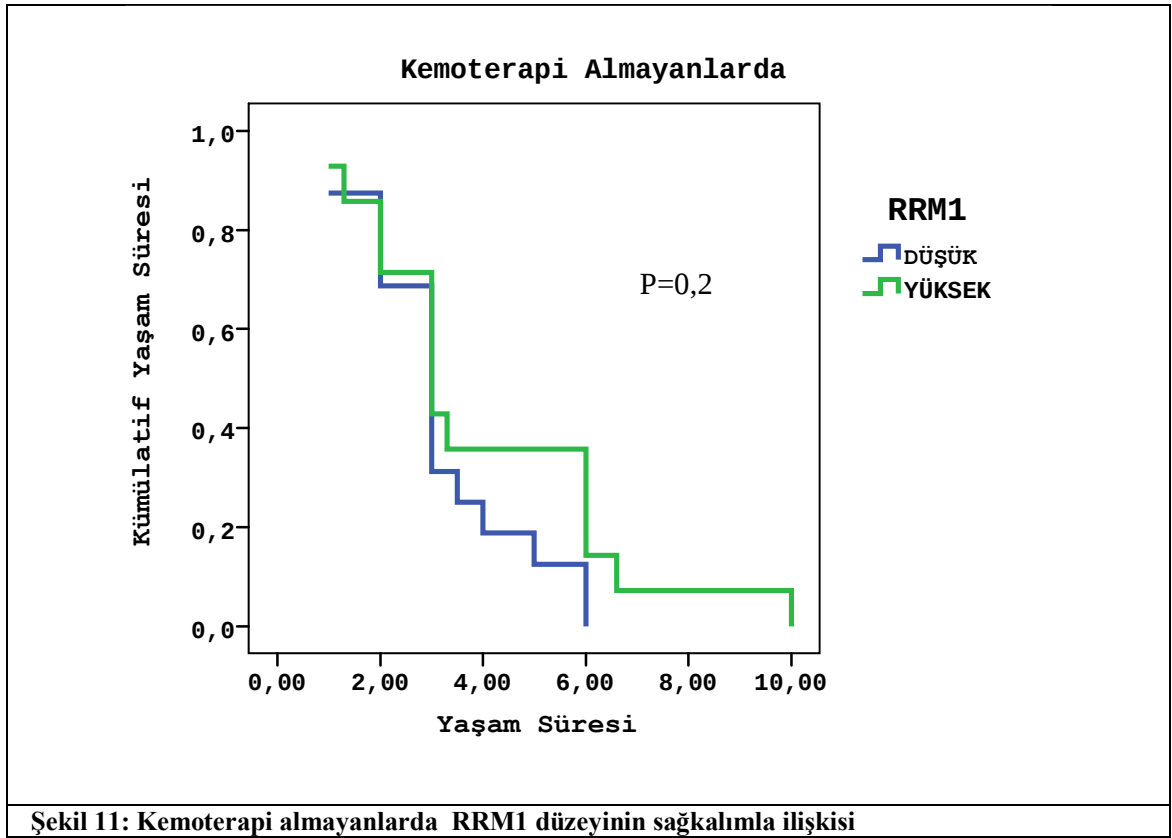
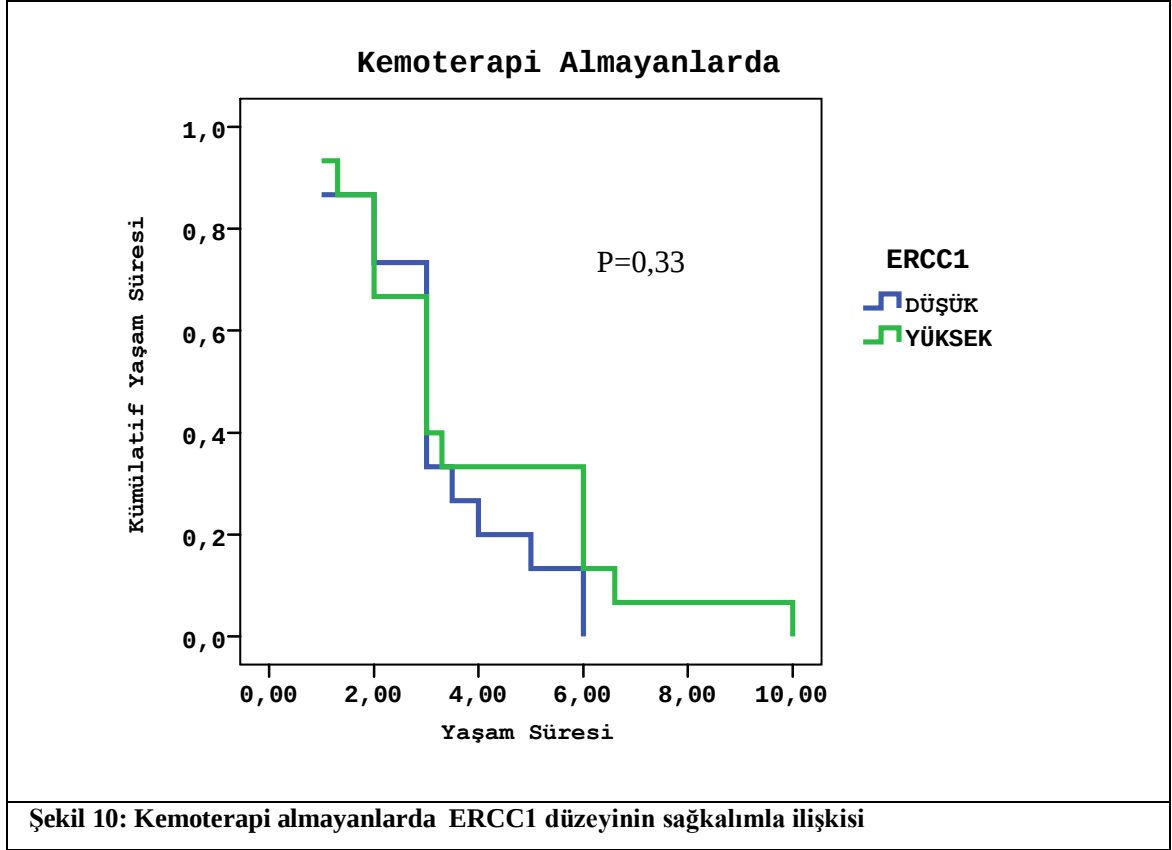


Şekil 9: Tüm hasta grubunda RRM1 düzeyinin yaşam süresi ile ilişkisi

Sağkalım analizleri kemoterapi alan ve almayan hastalarda ayrı ayrı uygulandığında, tüm hastaların sonuçlarına benzer şekilde ERCC1 ve RRM1 düzeylerine göre sağkalımlar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 11, Şekil 10-11).

Tablo 11: Kemoterapi almayanlarda ERCC1 ve RRM1 düzeylerinin sağkalımla ilişkisi

	n	Medyan sağkalım (ay)	Log-rank	p
ERCC1				
Düşük	15	3,2	0,91	0,33
Yüksek	15	3,8		
RRM1				
Düşük	16	3	1,16	0,2
Yüksek	14	4		



Gemcitabin/sisplatin ve dosetaksel/sisplatin alan hastaların ERCC1 ve RRM1 mRNA ekspresyon düzeyleri ile medyan sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 12-13, Şekil 12-13, Şekil 14-15)

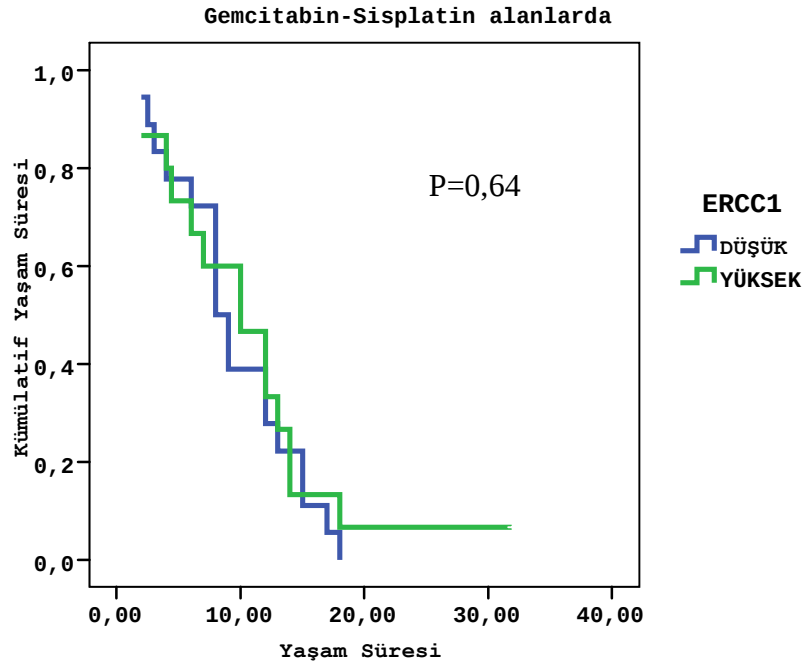
Tablo 12: Gemcitabin/Sisplatin alanlarda ERCC1 ve RRM1 düzeylerinin sağkalımla ilişkisi

Gemcitabin/sisplatin	n	Medyan sağkalım (ay)	Log-rank	p
ERCC1				
Düşük ($\leq 4,9$)	18	8	0,21	0,64
Yüksek ($> 4,9$)	15	10		
RRM1				
Düşük ($\leq 6,85$)	17	9,7	0,01	0,97
Yüksek ($> 6,85$)	16	10		

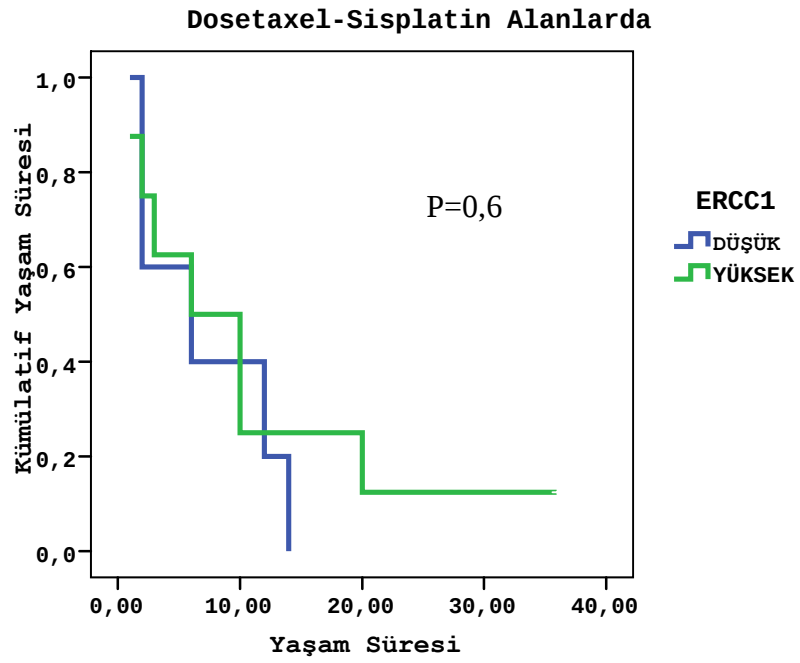
Tablo 13: Dosetaksel/Sisplatin alanlarda ERCC1 ve RRM1 düzeylerinin sağkalımla ilişkisi

Docetaxel/sisplatin	n	Medyan sağkalım (ay)	Log-rank	p
ERCC1				
Düşük ($\leq 4,9$)	5	6	0,26	0,60
Yüksek ($> 4,9$)	8	6		
RRM1				
Düşük ($\leq 6,85$)	6	6,2	0,29	0,57
Yüksek ($> 6,85$)	8	6,9		

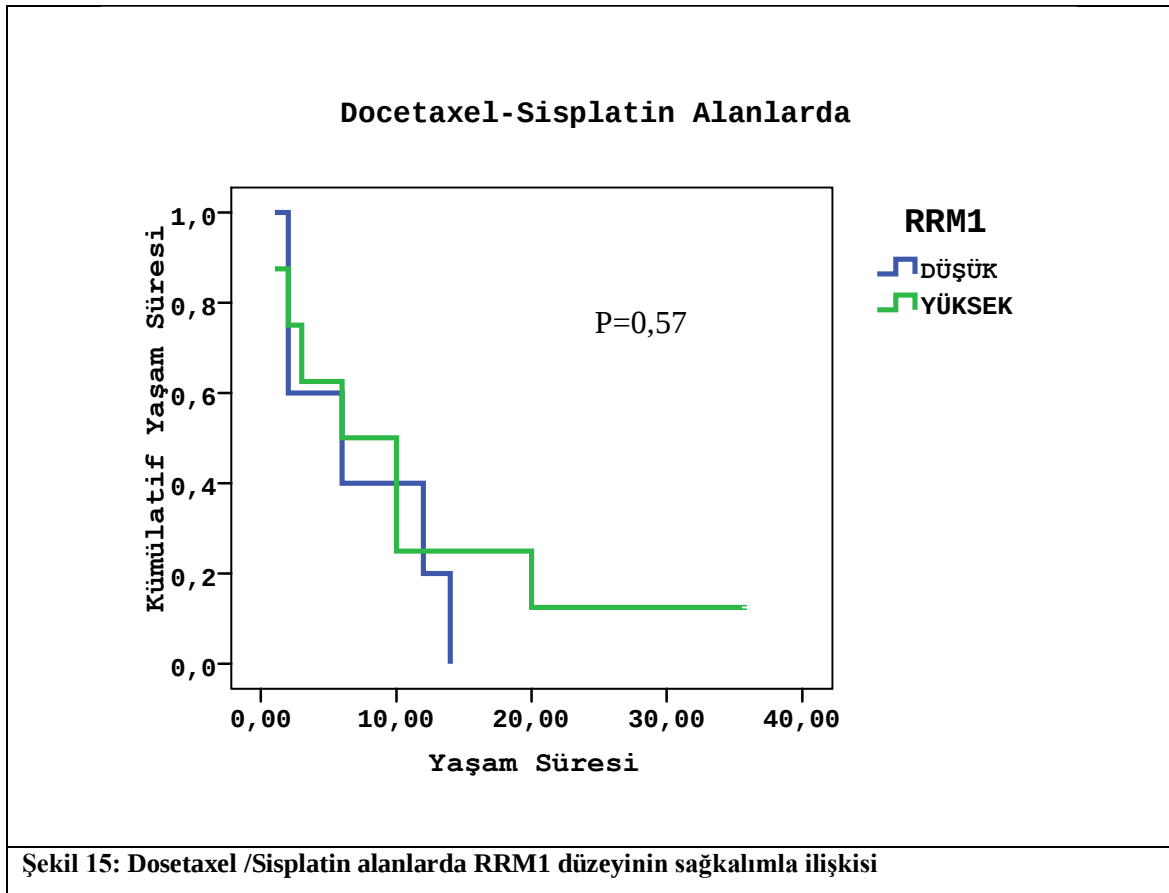
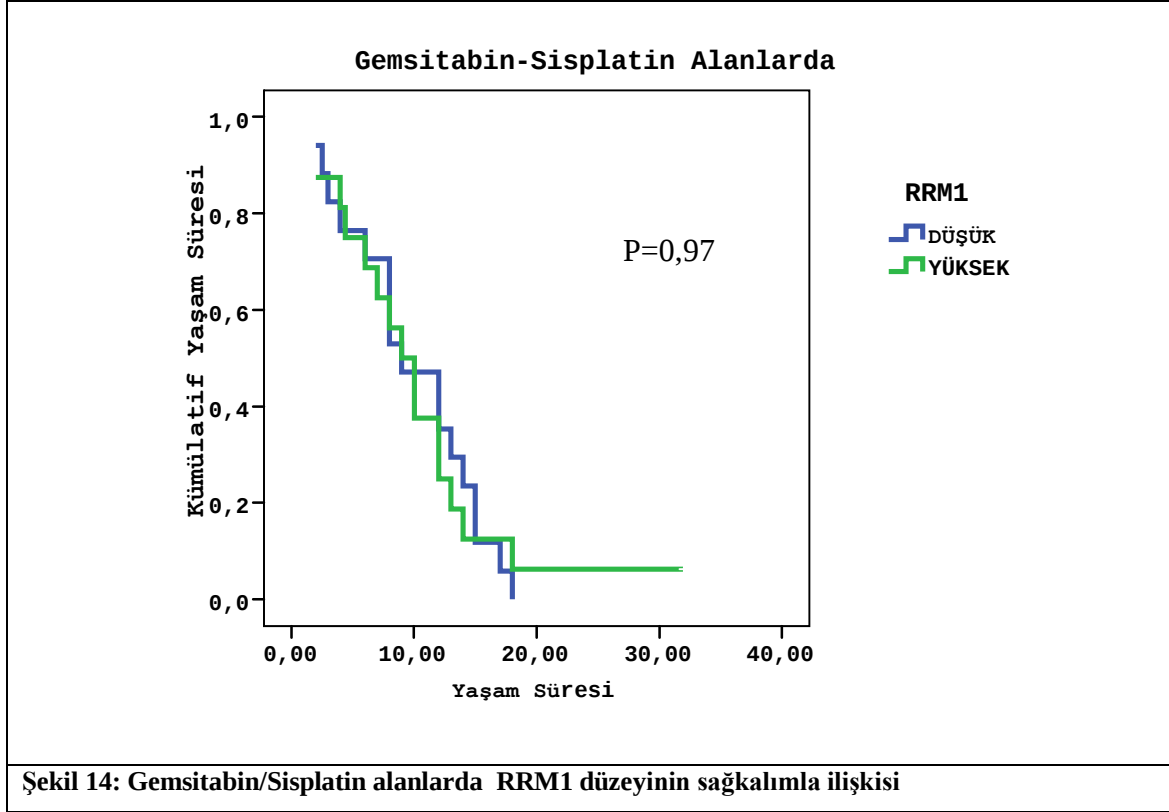
İki farklı kemoterapi grubu birbirleriyle karşılaştırıldığında gemcitabin/sisplatin alanlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da ERCC1 yüksek olan grupta medyan sağkalım 10 ay iken, dosetaksel/sisplatin alanlarda medyan sağkalım 6 ay olarak bulundu. RRM1 düzeyi düşük olan gemcitabin/sisplatin alan grupta medyan sağkalım süresi 9,7 ay, dosetaksel/sisplatin alan grupta ise 6,2 ay tespit edildi.



Şekil 12: Gemitabin/Sisplatin alanlarda ERCC1 düzeyinin sağkalımla ilişkisi



Şekil 13: Dosetaxel/Sisplatin alanlarda ERCC1 düzeyinin sağkalımla ilişkisi



5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri tüm dünyada kanser ölümlerinin en sık nedenidir.¹⁵ 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. Klinik evrelemede erken evrede sadece cerrahi rezeksiyon ile sağkalım pek değişmez iken patolojik evre IA, IB, IIA ve IIB de 5 yıllık yaşam oranları sırasıyla yaklaşık % 70, % 60, % 55, %40 dır. Tümör aynı taraf mediastinal lenf nodlarına yayıldığı zaman (N2) 5 yıllık sağkalım %13, karşı taraf lenf nodlarına yayıldığında (N3, evre IIIB) sadece % 5 dir. Hastalığın sistemik özelliği nedeniyle nükslerin birçoğu uzak metastaz şeklindedir.⁵⁶ Metastatik KHDAK'li hastalar için bugünkü standart tedavi sisplatinli, ikili kemoterapi rejimleridir. Kullanılan ajanlar sisplatin ya da karboplatin ile birlikte, doksetaksel veya paklitaksel, gemsitabin ve vinorelbindir.¹² Bu tedavilere yanıtlar % 17- % 37 , ortalama sağkalım 6.7-11.3 ay ve 1 yıllık sağkalım % 31-46; 2 yıllık sağkalım % 9-21 olarak bildirilmektedir.^{83,84} 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 hiçbirisi henüz tedavi seçeneğini belirlemede kullanılamamaktadır.^{6,7}

Microarrayler ve reverse-transcriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile gen ekspresyon profili yapmak hastaların yeniden sınıflandırılmasında ve prognozu tespit etmede faydalı olabilecek testler arasında görülmektedir.^{8,9} Özellikle son zamanlarda RRM1 (Regulatory subunit of ribonucleotide reductase) ve ERCC1 (Excision repair cross-complementation group 1) genlerinin, farklı düzeylerde ekspresyonunun, prognozu ve ilaçlara direnci belirlemede etkin olabileceği ileri sürülmektedir.⁶⁹

Biz de çalışmamızda, KHDAK'li (küçük hücreli dışı akciğer kanseri) hastalarda RRM1 ve ERCC1 gen ekspresyonunu göstermek, bunların sağkalım ve prognozla

ilişkilerini belirlemek, bu ekspresyon düzeylerinin akciğer kanseri tedavisindeki yerini tespit etmek amacıyla, ileri evre KHDAK olan hastalarda RRM1 ve ERCC1 gen ekspresyonlarını araştırdık. Çalışmada bronkoskopik biyopsi ile alınan parafine gömülü doku örnekleri kullanıldı. Yetmiş altı KHDAK'li hastanın % 52'sini epidermoid karsinom oluşturmaktaydı. Akciğer kanserli hastalarda tanı konulduğu anda hastaların çoğunluğunun yaygın hastalıklı olması ile uyumlu olarak, bizim hastalarımızın da çoğunluğunu evre IIIB ve IV oluşturmakta idi. Literatürde belirtildiği gibi çalışma grubumuzdaki hastaların evresi, performans durumu, kemoterapiye yanıtları ile yaşam süresi arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü. Kilo kaybıda negatif prognostik faktör olarak yaşam süreleri ile arasında kuvvetle ilişkili olduğu belirlendi.^{4,5} Yine literatürdeki diğer çalışmalarda olduğu gibi biz de ERCC1 ve RRM1 düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon tespit ettik.^{10,84}

Çalışma grubumuzdaki hastalarımızın ERCC1 ekspresyon düzeyleri 2 -9 aralığında olup, benzer çalışmalarda uygulandığı gibi bu medyan değeri cut-off olarak kabul edip ekspresyonu düşük ve yüksek ($\leq 4,9$, $>4,9$) olan gruplar şeklinde ayırdık.^{10,13} Bu değere göre ERCC1 düzeyleri yaş, cinsiyet, histolojik tip, kilo kaybı ile istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi. Sadece ileri evrede hastaların ERCC1 düzeylerinin daha düşük olduğu görüldü ($p= 0,06$). Medyan sağkalım süresi, düşük ve yüksek ERCC1 mRNA düzeyi olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi (5 aya karşı 6 ay, $p= 0,41$).

George ve arkadaşları erken evre olan ve rezeke edilen 51 KHDAK'li hastanın dondurulmuş doku örneklerinde ERCC1 ekspresyonunun sağkalım üzerine etkisi değerlendirilmiştir. ERCC1 mRNA ekspresyonunun medyan değerine göre hastalar yüksek ve düşük ERCC1 ekspresyonu olarak ayrılmışlardır. Bu çalışmada düşük ERCC1 ekspresyonlu hastalarda yüksek olanlara göre ortalama yaşam sürelerinin istatistiksel olarak daha kısa olduğu (35,5 aya karşı 94,6 ay) bulunmuş ($p=0.01$).⁸⁶

Yine Polonya'da 2000-2004 yılları arasında KHDAK küratif rezeksiyon yapılan 126 hastayı kapsayan Rosell ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise ERCC1 mRNA ekspresyonunun yaşam üzerine belirgin etkisi olmadığı görülmüştür. Ancak yine de yüksek ERCC1 ekspresyon düzeyleri arasındaki farkın istatistiksel olarak karşılaştırıldığında düşük ERCC1 ekspresyon düzeyinin daha iyi bir yaşam süresine eşlik ettiği bildirilmiştir.⁸⁷ Bu iki çalışmada erken evrede küratif rezeksiyon uygulanan

hastaların dokularında ERCC1 değerlendirilmiştir. George ve arkadaşları düşük ekspresyonda kötü prognozu ve kısa sağkalımı gösterirken Rossel daha yüksek olan hasta serisinde ekspresyon ile prognoz ve sağkalım arasında böyle bir ilişki olmadığını bildirmektedir. Erken evredeki hastalarda bile ERCC1 ekspresyonu ile prognoz arasında uyumsuz sonuçlar olduğu görülmektedir. Her ne kadar biz de bu prognostik ilişkiyi tespit edemesekde bizim hedef hasta grubumuz ileri evredeydi. Ayrıca doku materyalimiz parafine gömülü bronkoskopik biyopsi örnekleri idi. Bu materyal özelliği doku kaybına, hatta mRNA kaybına bile yol açmış olabilir. Bu nedenle ekspresyon düzeyi etkilenmiş olabilir.

Öte yandan Olussen ve arkadaşları rezeke edilen 761 KHDAK'de, immünohistokimyasal boyama kullanarak ERCC1 ekspresyonunu tanımlanmışlardır. ERCC1 ekspresyonu 761 tümör dokusunun 355'inde (%44) pozitif ve 426'sında (%56) negatif olarak bulunmuş. Bu çalışmada da ERCC1 ekspresyon düzeyini belirlemek için cut-off değeri olarak medyan değer kullanılmış ve yüksek- düşük değerler tespit edilmiştir. Hastalar sisplatinli adjuvan kemoterapi alan ve almayan gruplar olarak ayrılıp takip ve tedavi olacak şekilde randomize edilmiş. Adjuvan kemoterapi almayan kontrol grubunda tıpkı George'nin çalışması gibi ERCC1 (+) tümörlü hastaların, ERCC1 (-) tümörlü hastalardan daha uzun yaşam süresine sahip olduğu görülmüştür (HR 0.66, %95 CI 0.49-0.90; p= 0.009). Adjuvan kemoterapi alanlar arasında ise ERCC1 (-) tümörlülerde belirgin şekilde uzun yaşam süresine karşılık (HR 0.65 % 95 CI 0.50-0.86; p=0.002), ERCC1 (+) tümörlüler de daha kısa yaşam süreleri tespit edilmiştir (HR 1.14 %95 CI 0.84-1.55; p=0.4). Çalışma rezeksiyon yapılmış KHDAK'li hastalarda düşük ERCC1 ekspresyonunun sisplatinli adjuvan kemoterapiden yaşamsal yarar görebileceğini bildirmektedir. Yüksek ERCC1 düzeyi olan hastalar düşük olanlara göre daha iyi sonuçlara sahip, ancak sisplatinli tedaviye dirençliydi.⁸⁸ Olussen ve arkadaşlarını destekleyen diğer bir çalışmada Bepler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Prospektif olarak RT-PCR ile ileri evre hastalardan alınan taze dondurulmuş tümör örneklerinde ERCC1 mRNA seviyeleri ile 2 siklus gemitabin karboplatin kombinasyonuna yanıt arasında ilişki olup olmadığını araştıran Bepler ve arkadaşlarının çalışmasında 35 kişilik bir hasta grubunda ERCC1 seviyeleri ile tümör küçülmesi arasında ters korelasyon saptanmıştır. İstatistiksel anlamlılığı olmamasına rağmen düşük ERCC1 ekspresyonuna sahip tümörler yüksek ERCC1 seviyelerine

kıyasla daha iyi bir yaşam süresine sahip olduğu bildirilmektedir ($p=0.099$).⁸⁵ Bizim çalışmamızda 76 hastadan 46'sına sisplatin içeren kemoterapi rejimi uygulanmıştır. Bu hastalarda Olussen ve arkadaşlarının çalışmasının tersine sisplatinli kemoterapi alanlarda, ERCC1 ekspresyonunun düşük ve yüksek düzeylerde olması sağkalımla ilişkili bulunamadı. Ayrıca Olussen'in 761 hastalık çalışmasında immunohistokimyasal yöntem kullanılmış olup, metodolojik farklılık sonuçta etkili olabilir. Hastalarımızın daha ileri evrede olması ve onların immünohistokimyasal bizim ise RT-PCR yöntemlerinin sonuçlarını karşılaştırmamız bu farklılığa neden olabilir.

Bizim çalışmamıza benzer şekilde ileri evredeki hastalarla yapılan bir diğer çalışmada Lord ve arkadaşlarının gemsitabin ve sisplatin ile tedavi edilmiş ileri evre KHDAK'li 56 hastada tedaviye yanıt ve sağkalımı ERCC1 ekspresyonu ile korele ettikleri çalışmadır. Tedavi öncesi bronkoskopik tümör örneklerinden mRNA izole edip ERCC1 ekspresyon düzeyleri RT-PCR ile belirlemişlerdir. Bizim sonuçlarımıza uygun olarak ERCC1 düzeyleri ile sağkalım arasında anlamlı korelasyon bulunmadığını bildirmişlerdir. Yüksek ERCC1 ekspresyonlu hastalar ile kıyaslandığında (20,4 hafta, % 95 CI 6,9-33,9 hafta), düşük ekspresyonlu hastalarda (61,6 hafta, % 95 CI 42,4-80,7) medyan sağkalımın istatistiksel önem göstermese bile daha uzun olduğu görülmüştür.⁸⁹ Bizim 33 hastayı içeren, gemsitabin sisplatinli kemoterapi alan grubumuzda ise ERCC1'in düşük ya da yüksek ekspresyonunun sağkalımda istatistiksel farklılık göstermediği, ancak düşük ekspresyonda 8 ay yüksek ekspresyonda ise 10 ay sağkalım tespit edildi. Benzer şekilde Wachters ve arkadaşları, çalışmalarının sonucunda gemsitabin/platinum veya epirubisin/platinum tedavisinden fayda ile ERCC1 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulamadılar. Burada 33 ileri evre KHDAK'li hastada ERCC1 ekspresyonu immünokimyasal olarak tanımlanmıştır.⁹⁰ Buradaki hasta sayısı bizim tedavi grubu kadar olmasına karşılık onlar yöntem olarak immünohistokimyasal yöntem kullanmıştır.

Yine Richard ve arkadaşları bizimkine benzer şekilde 66 ileri evre KHDAK'li hasta ile yaptıkları çalışmada ERCC1 düzeyinin yüksek ve düşük olması ile medyan sağkalım süresi ve kemoterapiye yanıt arasında anlamlı bir ilişki saptamadılar.⁹¹ Onlar da bizim çalışmamıza benzer şekilde bronkoskopik biyopsilerin parafin blok materyallerini kullanmış ve RT-PCR ile ERCC1 mRNA ekspresyon düzeylerine bakmışlardır. Sonuçların diğer çalışmalardan farklı olarak anlamsız çıkması; laboratuvar

şartlarındaki standardizasyonun olmamasından, parafin blokların kullanılmasından, verilen kemoterapilerin heterojinitesinden ve ERCC1'deki polimorfizimden de kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda 76 hastanın RRM1 mRNA ekspresyon düzeyleri 1,3-17,7 aralığında olup medyan değer cutt-off değeri olarak kullanıldı ($\leq 6,85$, $>6,85$). RRM1 düzeyleri ile yaş, cinsiyet, histolojik tip, kilo kaybı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak ileri evrelerde RRM1 düzeylerinin düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,046$) (Şekil 4). Düşük ve yüksek RRM1 mRNA düzeyleri ile medyan sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (4 aya karşı 6 ay, $p=0,43$). Ayrıca kemoterapi almayanlarla, gemcitabin/sisplatin kombinasyonu alanlarda, RRM1 ekspresyonunun düşük ve yüksek düzeylerde olmasının sağkalımda anlamlı bir farklılığı olmadığı saptandı.

Bepler ve arkadaşları KHDAK'li hastalarda RT-PCR ile mRNA seviyesinde RRM1 ekspresyonunun prognostik değerini çalışmışlardır. Bu çalışmada cerrahi rezeksiyon yapılan KHDAK'li hastalarda tümör dokusundaki RRM1 ekspresyonu toplam sağkalım ($p=0,011$) ve hastalıksız sağkalım ($p=0,002$) için prognostik olarak anlamlı bulunmuştur. Yüksek ekspresyon seviyeli hastalar, düşük RRM1 ekspresyonlu hastalar ile karşılaştırıldığında daha uzun sağkalım süresine sahiptiler ve hastalıksız yaşam sürelerinin daha uzun olduğu bildirildi. Yüksek RRM1 ekspresyonu performans durumu ve kilo kaybından bağımsız olarak uzun sağkalım ile ilişkili bulunmuştur.⁸⁰ Yine başka bir çalışmada rezeke tümör örneklerinde RRM1 ve ERCC1'in ekspresyonuna bakılmıştır. Zheng ve arkadaşlarının bu çalışması tümör rezeksiyonu yapılan evre 1 KHDAK'li hastalarda yüksek RRM1 ekspresyonuna sahip olanlarda toplam sağkalımın (120 ay), düşük RRM1 ekspresyonlu hastalarla kıyaslandığında (60,2 ay) daha uzun olduğunu tespit etmişlerdir. RRM1 ekspresyonu ERCC1 ekspresyonu ile korele bulunmuştur.¹⁰ Bu iki çalışmada bizden farklı olarak rezeksiyon yapılan erken evreli akciğer kanserli hastalarda yapılmıştır. Zheng ve arkadaşlarının çalışmasında immünohistokimyasal yöntemler ile RRM1 ekspresyonunu tespit edilmiştir. Bu iki çalışmada erken evre hastalarda yapılmış olup birbirini destekler niteliktedir.

Literatürde bir çok çalışmada RRM1 in gemcitabinin moleküler hedefi olduğu ve bu nedenle teropatik etkinliği için anahtar hücrel belirleyici olduğu gösterilmiştir.¹⁴

Önceden tedavi edilmemiş KHDAK'li hastalarda gemsitabin ve karboplatinin etkinliğinde RRM1 ekspresyonunun rolünü değerlendirmek için bir prospektif faz II klinik çalışmada, bu in vitro veriler doğrulanmak istenmiştir. Bu çalışmanın bulguları RRM1 ekspresyonunun düzeyi ile tümör yanıtı anlamlı ve ters olarak koreleydi ($p=0,002$). Yani düşük RRM1 ekspresyonlu tümörler yüksek ekspresyonlu olanlara göre tedaviye daha iyi yanıt verdiler.⁸⁵ Nakahira ve arkadaşları ise pankreas kanserli 18 hastada gemsitabin mekanizmasını değerlendirmişler. Gemsitabinle tedavi edilen yüksek RRM1 düzeyli hastaların sağkalımının düşük seviyedekilere göre daha kötüydü($p= 0.016$).⁹² Bu çalışmalarda yüksek RRM1 ekspresyonu ile gemsitabine direncin birlikteliğinin bulunmasına karşın, bizim çalışmamızda gemsitabinli kemoterapi alanlarda RRM1 ekspresyon düzeyleri ile yaşam süresi arasında farklılık bulunamadı. Aynı zamanda bulgularımız RRM1 ekspresyonu ile ilaç direnci arasında paralellik göstermemektedir.

Ceppi ve arkadaşlarının ileri evre 70 akciğer kanserli hastanın parafine gömülmüş bronkoskopik biyopsi örneklerinden retrospektif olarak sisplatin ve gemsitabin kombinasyonu veya tek başına gemsitabin ile tedavi edilen hastalardaki ERCC1 ve RRM1 ekspresyon düzeylerini değerlendirdikleri çalışmada, düşük ERCC1 ve RRM1 tümör ekspresyonu olan hastaların yüksek ERCC1 ve RRM1 ekspresyonu olan hastalara kıyasla daha uzun medyan sağkalıma sahip olduklarını göstermişlerdir ($p=0,003$).⁸⁴ Yine benzer şekilde Rosell ve arkadaşları ileri evre 81 KHDAK'li hastada bronkoskopik biyopsi örneklerinde RRM1 mRNA ekspresyonunun gemsitabin içeren kemoterapi alan hastalarda sağkalımla ilişkisini değerlendirmişlerdir. Gemsitabin sisplatin alan hastalarda düşük RRM1 mRNA düzeyi olan hastaların yüksek düzeylilere göre daha uzun medyan sağkalım süresi olduğunu gösterdiler (13,7 aya karşılık 3,6 ay $p=0, 009$).¹³ Bu iki çalışmada genel olarak bizim hasta grubumuz ve çalışma yöntemimize benzemektedir. Grubumuzda tedavi alan hastaların (Toplam 46) 33'ü gemsitabin/sisplatin grubunda idi ve her iki çalışmanın sonuçları ile uyumlu değildi. Bu farklılığı yorumlamak bu hasta sayısı ile mümkün değildir. Daha geniş bir seride sonuçların daha net olacağı aşıkardır.

Tanı ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen akciğer kanseri sıklığı ve mortalitesi hala yüksektir; sağkalımı iyileştirecek ideal ilaçlar henüz mevcut değildir. Bu konuda yeni prognostik faktörler ve mevcut tedavilerin geliştirilmesine ihtiyaç olduğu açıktır.

Tedaviden yararlanımın artması ve prognozun iyileştirilmesi amacıyla kullanılabilecek moleküler tanımlayıcıların belirlenmesindeki yeni gelişmeler moleküler tümör profiline göre her hasta için uygun tedavi kararı verilmesine olanak sağlayacaktır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda medyan ekspresyon değerleri cut-off değeri olarak alındığında ERCC1 ve RRM1 düzeyleri ile yaş, cinsiyet, histolojik tip, ECOG, kilo kaybı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak ileri evrelerde ERCC1 ($p=0,06$) ve RRM1 ($p=0,046$) düzeylerinin düşük olduğu görüldü. Genel olarak tüm hasta grubunda ERCC1 ve RRM1 düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon olduğu görüldü ($p<0,001$). Düşük ERCC1 ($\leq 4,9$) mRNA düzeyli hastalar (medyan sağkalım: 5 ay) ile yüksek düzeyli ($>4,9$) hastaların (medyan sağkalım: 6 ay) sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,41$). Benzer şekilde düşük ve yüksek RRM1 mRNA düzeyli hastaların sağkalım süreleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (4 aya karşı 6 ay, $p=0,43$). Sağkalım analizleri kemoterapi alan (gemsitabin/sisplatin ve dosetaksel/sisplatin alan) ve almayan hastalarda ayrı ayrı uygulandığında, ERCC1 ve RRM1 düzeylerine göre sağkalımlar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Bu alanda yapılan pek çok çalışmada gerek ERCC1 gerekse RRM1 ekspresyonlarının sağkalımda prognostik değeri ve ilaç direncinde tedaviyi yönlendirici özelliği birbiri ile tam bir uyum göstermemektedir. Bu nedenle bizim küçük hasta grubumuzun sonuçları da bazı çalışmalarla uyumlu iken, diğerleri ile ters düşmektedir. Birbiri ile farklılık gösteren sonuçlar bu alanda daha fazla ve geniş seriler halinde çalışma yapılması gerekliliğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. **Parkin DM, Bray F, Felay J, Pisani P.** Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* **2005**; 55:74-108.
2. **Adi F. Gazdar, MD.** DNA repair and survival in lung cancer-The two faces of janus. *N Engl J Med* **2007**; 356(8):771-773.
3. **Port JL, Kent MS, Korst RJ, Libby D, Pasmantier M, Altorki NK.** Tumor size predicts survival within stage 1A non-small cell lung cancer. *Chest* **2003**; 124:1828-1833.
4. **Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ.** Prognostic factors in non-small cell lung cancer : A decade of progress. *Chest* **2002**; 122:1037-1057.
5. **Ginsberg MS, MD.** Epidemiology of lung cancer. *Seminars in Roentgenology* **2005**; 40(2):83-89.
6. **Bucherri G.** Circulating biomarkers for lung cancer. *Ann Ital Chir* **1999**; 70(6):831-883.
7. **Fleischhacker M, Beinert T, Possinger K.** Molecular genetic characteristic of lung cancer useful as real tumor markers? *Lung Cancer* **1999**; 25:7-24.
8. **Endoh H, Tomida S, Yatable Y, Kanishi H, Osada H, Tajima K, Kuwano H.** Prognostic model of pulmonary adenocarcinoma by expression profiling of eight genes as determined by quantitative real time reverse transcriptase polymerase chain reaction. *J Clin Oncol* **2004**; 22:811-819.
9. **Lossos IS, Czerwinski DK, Alizadeh AA, Wechers MA, Tibshirani R, Bostein D, Lewy R.** Prediction of survival in diffuse large-B-cell lymphoma based on the expression of six genes. *N Engl Med* **2004**; 350:1828-1837.
10. **Zheng Z, Chen T, Li X, Haura E, Sharma A, Bepler G.** DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in Lung cancer. *N Engl J Med* **2007**; 356:800-808.
11. **Chen HY, Yu SL, Chen CH, Chang GC, Yuan A, Cheng CL, Wang CH, Terng HJ.** A five-gene signature and clinical outcome in non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* **2007**; 356:11-20.
12. **Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J.** Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* **2002**; 346(2):92-98.
13. **Rosell R, Danenberg KD, Alberola V, Bepler G, Snchez JJ, Camps C, Provecio M, Isla D, Taran M, Diz P.** Ribonucleotide reductase Messenger RNA expression and survival in gemcitabine/ciplatin-Treated advanced non-small cell lung cancer patients. *Clinical Cancer Research* **2004**; 10:1318-1325.
14. **Davidson JD, Ma L, Flagella M, Geegan 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 lines. *Cancer Res* **2004**; 64:3761-3766.
15. **Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ.** Cancer Statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* **2007**; 57:43-66.
16. **Alberg AJ, Ford JG, Samet JM.** Epidemiology of lung cancer;ACCP Evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* **2007**; 132:29-55.

17. **T.C. Sağlık Bakanlığı.** Kanser İstatistikleri. Erişim:www.saglik.gov.tr
18. **Boffetta P.** Involuntary smoking and lung cancer. *Scand J Work Environ Health* **2002**; 28:30-40.
19. **Jeffery PK.** Cigarette smoke induce damage of airway mucosa. In:Lenfant C, Cheritn J, Dusser D, eds.Enviromental impact on the airways from injury to repair .*Biology of lung cancer*.New York, Marcel Inc **1996**; (93,13):299-353.
20. **Schuller HM.** Effects of tobacco smoke constituents on lung cells. In. Kane MA Bunn PA, eds. *Biology of lung cancer* New York, Marcel Dekker Inc **1998**;441-464.
21. **Köktürk N, Öztürk C, Kırıçoğlu CE.** Sigara ve akciğer kanseri. *Solunum* **2003**; 5(3):139-145.
22. **Alberg A J, Samet J M.** Epidemiology of Lung Cancer. *Chest* **2003**; 123:21-49.
23. **Wright ME, Mayne ST, Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Taylor PR, Virtoma J, Albones D.** Development of comprehensive dietary antioxidants index and application to lung cancer risk in cohort of male smokers. *Am J Epidemiol* **2004**; 160:68-76.
24. **Matakidou A, Eisen T, Houlston RS.** Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk . *Br J Cancer* **2005**; 93:825-833.
25. **Bailey –Wilson JE, Amos CI, Pinney SM, Petersen GM, Andrade M, Wiest JS, Fain P.** A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23-25. *Am J Hum Genet* **2004**; 75:460-474.
26. **Spiro SG, Ford JG, Samet JM.** Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, sign, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP Evidence-based clinical practice guidilines (2nd edition). *Chest* **2007**; 132:149-160.
27. **Aydın G.** Akciğer kanserinde sık görülen semptomlar ve tedavi yaklaşımları. *Solunum* **2005**; 7(2):85-94
28. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi.* **2006**; (7): 1-37
29. **Köktürk N, Kırıçoğlu CE, Öztürk C.** Akciğer kanseri moleküler biyolojisi. *Solunum* **2003**; 5: 127-138.
30. **Jacobson DR.** Ras mutations in lung cancer. In: Brambilla C,Brambilla E, eds. *Lung tumors fundamental biology and clinical management*. New York, Marcel Dekker Inc. **1999**: 139-156.
31. **Fong KW, Sekido Y, Minna JD.** Molecular pathogenesis of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* **1999**; 118:1136-1152.
32. **Hastürk S.** Akciğer kanserinin moleküler biyolojisi. Hastürk S, Yüksel M. Ed. *Akciğer Kanseri*. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık; **2000**:1-27.
33. **Hussain SP, Harris CC.** Molecular epidemiology and carcinogenesis: endogenous and exogeneus carcinogens. *Mutation Research*, **2000**; 39:311-322.
34. **Fong KM, Minna JD.** Molecular biology of lung cancer: clinical implication. *Clinics In Chest Medicine* **2002**; 23:83-101.
35. **Siegfried SM.** Biology and chemoprevention of lung cancer. *Chest* **1999**; 113: 40-45.
36. **Minna JD.** The molecular biology of lung cancer pathogenesis. *Chest* **1993**; 103: 445-456.

37. **Mcloud TC.** Imaging techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med* **2002**; 23:123-35
38. **Riviera MP, Metha CA,** Initial diagnosis of lung cancer: ACCP Evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* **2007**; 132:131-148.
39. **Spiro SG, JC Porter.** Lung Cancer- Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* **2002**; 166:1166-1196.
40. **Erkilic S, Ozsarac C, Kullu S.** Sputum cytology for the diagnosis of lung cancer: comparison of smear and modified cell block methods. *Acta Cytol* **2003**; 47:1023-1027.
41. **Kawaraya M, Gemba K, Ueoka H, Nishii K, Kiura T, Kodoni T, Tobata M.** Evaluation of various cytological examinations by bronchoscopy in the diagnosis of peripheral lung cancer. *Br J Cancer* **2003**; 89:1885-1888.
42. **Gerard A, Silvestri, Michael K, Gould, Mitchell L, Lynn T, Tanoue, Douglas M, Eric T, Frank D.** Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP Evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* **2007**; 132:178-201.
43. **Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Chan JK, Owens DK.** Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with nonsmall-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* **2003**; 139:879-892.
44. **Deterbeck FC, Falen S, Rivera MP, Halle JS, Socinski MA.** Seeking a home for a PET: part 2. Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the staging of patients with suspected lung cancer. *Chest* **2004**; 125:2300-2308.
45. **Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK.** Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions. *Jama* **2001**; 285(7):914-924
46. **Kim BT, Kim Y, Lee KS, Yoon SB, Cheon EM, Kwon OJ.** Localized form of bronchioloalveolar carcinoma: FDG PET findings. *AJR Am J Roentgenol* **1998**; 170:935-939.
47. **Higashi K, Ueda Y, Seki H, Yuosa K, Oguchi M, Naguchi T.** Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma. *J Nucl Med* **1998**; 39:1016-1020.
48. **Herder GJ, Golding RP, Hoekstra OS, Comans EF, Teule GJ.** The performance of (18F)-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in small solitary pulmonary nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2004**; 31:1231-1236.
49. **Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L.** Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *J Clin Oncol* **1998**; 16:1075-1084.
50. **Deterbeck FC, Falen S, Rivera MP, Halle JS, Socinski MA.** Seeking a home for a PET: part 2. Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the diagnosis of pulmonary nodules or masses. *Chest* **2004**; 125:2294-2303
51. **Poon RB.** Invasive diagnostic procedures. In: Shilds TW, Locicero III J, Poon RB, Rusch VW (eds). General Thoracic surgery, 6th ed. Philadelphia, *Lippincot Williams Wilkins*, **2005**:299-313.
52. **Reed CE, Silvestri GA.** Diagnosis and staging of lung cancer. In: Shilds TW, Locicero III J, Poon RB, Rusch VW (eds). General Thoracic surgery, 6th ed. Philadelphia, *Lippincot Williams Wilkins*, **2005**: 1534-1547.

53. **Yim APC, Shioe ADL.** Video-assisted thoracic surgery as a diagnostic tool. In: Shilds TW, Locicero III J, Poon RB, Rusch VW (eds). General Thoracic surgery, 6th ed. Philadelphia, Lippincot Williams Wilkins, **2005**; 314-326.
54. **Aysan T, Göksel T.** Akciğer kanserlerinde evreleme ve prognostik faktörler. In Haydaroğlu A Eds. *Akciğer Kanserleri tanı ve tedavi*. İzmir: Ege üniversitesi basımevi, **2000**; 91-101.
55. **Naruke T., Tsuchiya R, Kondo H, Asamura H.** Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-Staging classification: The Japanese Experience. *Ann Thorac Surg* **2001**; 71:1759-1764.
56. **Mountain CF.** Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* **1997**; 111:1710-7.
57. **Türktaş H.** Pulmoner neoplazmlar. Öztürk C, SynopsiS of disrase of the chest , 3. baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, **2006**; 338-366.
58. **Katsunari M, Shinichi S.** Prognostic factors in patients with pathologic T1-2N1M0 disease in non-small cell carcinoma of the lung. *J Thorac oncol* **2007**; 2:1098-1012.
59. **Sobin LH, Wittekind C.** Lung. In: UICC Against Cancer. TNM classification of malignant tumours. 6th ed. New York: Wiley-Liss; **2002**:99-103.
60. **Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG.** Lung. In: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York: Springer-Verlang; **2002**:167-177.
61. **Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al.** The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* **2007**; 2:706-14.
62. **Abdul R.Jazieh, Mohammad H., John A.** Prognostic Factors in Patients with Surgically Resected Stages I and II non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* **2000**; 70:1168-1171.
63. **Hoang T, Xu R, Schiller JH.** Clinical model to predict survival in chemonaive patients with advenced non-small-cell lung cancer treated with third-generation chemotherapy regimens based on eastern cooperative oncology group data. *J Clin Oncol* **2005**; 23:175-83.
64. **Blackstock AW.** Herndon JE 2nd; Paskett ED; Perry MC; Graziano SL; Muscato JJ; Kosty MP; Akerley WL; Holland J; Fleishman S; Green MR Outcomes among African-American/non-African-American patients with advanced non-small-cell lung carcinoma: report from the Cancer and Leukemia Group B. *J Natl Cancer Inst* **2002**; 94(4):284-90.
65. **Harpole DH, Herndon JE, Young WG, Sabiston DC.** Stage 1 non-small lung cancer: A multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence. *Cancer* **1995**; 76:787-96.
66. Postoperative T1 N0 non-small cell lung cancer. Squamous versus nonsquamous recurrences. The lung cancer study group. *J Thorac Cardiovasc Surg* **1987**; 94:349-54.
67. **Martini N, Bains MS, Burt ME, Zakowski MF, McCormack P, Rusch VW, Ginsberg RJ.** Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* **1995**; 109(1):120-129.
68. **Xi L; Coello MC; Litle VR; Raja S; Gooding WE; Yousem SA; El-Hefnawy T; Landreneau RJ; Luketich JD; Godfrey TE** A combination of molecular markers accurately detects lymph node metastasis in non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* **2006**; 15:2484-2491

69. **Bepler G, MD, PhD, Begum M.** Molecular analysis-based treatment strategies for non-small cell lung cancer. *Cancer control* **2008**; 15(2):130-139.
70. **Olaussen KE, Mountzios G, Soria JC.** ERCC1 as risk stratifier in platinum-based chemotherapy for nonsmall-cell lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* **2007**; 13:284-289.
71. **Fruta T, Ueda T, Anue G, Sarasin A, Kraemer KH, Pammier Y.** Transcription-coupled nucleotide excision repair as determinant of cisplatin sensitivity of human cells. *Cancer Res* **2002**; 62:4899-4902.
72. **Kulaksız G, Sancar A.** Nükleotid eksizyon onarımı ve kanser. *Türk Biyokimya Dergisi* 2007; 32 (3):104-111.
73. **Sancar A, Reardon JT.** Nucleotide excision repair in E. coli and man. *Adv Protein Chem* **2004**; 69:43-71.
74. **Sancar A, Lindsey-Boltz LA, Ünsal-Kaçmaz K, Linn S.** Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints. *Annu Rev Biochem* **2004**; 73:39-85.
75. **Nunez F, Chipchase MD, Clarke AR, Melton DW.** Nucleotide excision repair gene (ERCC1) deficiency causes G(2) arrest in hepatocytes and a reduction in liver binucleation: the role of p53 and p21. *Faseb J* **2000**; 14(9):1073-82.
76. **Bepler G, Gautam A, McIntyre LM, Beck AF, Chervinsky DS, Kim YC, Pitterle DM, Hyland A.** Prognostic significance of molecular genetic aberrations on chromosome segment 11p15.5 in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* **2002**; 20(5):1353-60.
77. **Bepler G, Garcia-Blanco MA.** Three tumor-suppressor regions on chromosome 11p identified by high-resolution deletion mapping in human non-small-cell lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1994**; 91(12):5513-5519.
78. **Pitterle DM, Kim YC, Jolicoeur EMC, Cao Y, YObriant KC, Bepler G.** Lung cancer and the human gene for ribonucleotide reductase subunit M1 (RRM1). *Mamm Genome* **1999** ;10(9):916-922.
79. **Bergman AM, Eijk PP, Haperen VW, Smid K, Veerman G, Hubeek I, Peters GJ.** In vivo induction of resistance to gemcitabine results in increased expression of ribonucleotide reductase subunit M1 as the major determinant. *Cancer Res* **2005**; 65(20):9510-9516.
80. **Bepler G, Sharma S, Cantor A, Gautam A, Haura E, Simon G, Sahrma A, Sommers E, Robinson L.** RRM1 and PTEN as prognostic parameters for overall and disease-free survival in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Onco* **2004**; 22(10):1878-85.
81. **Gatuam A, Li ZR, Bepler G.** RRM1-induced metastasis suppression through PTEN-regulated pathways. *Oncogene* **2003**; 22(14):2135-42.
82. **Gatuam A, Bepler G.** Suppression of lung tumor formation by the regulatory subunit of ribonucleotide reductase. *Cancer Res* **2006**; 66(13):6497-502.
83. **Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, Pawel J, Gatzemeier U, Tsao TC, Pless M, Muller T, Lim HL, Desch C.** Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* **2004**;22:1589-1597.
84. **Ceppi P, Volante M, Novello S, Rapa I, Dananberg KD, Cambrieri A, Selvaggi G. Savozzi S.** ERCC1 and RRM1 gene expressions but not EGFR are predictive of shorter survival in

advanced nonsmall-cell lung cancer treated with cisplatin gemcitabine. *Ann Oncol* **2006**; 17:1818-1825.

85. **Bepler G, Kusmartseva I, Sharma S, Gautam A, Cantor A, Sharma A, Simon G.** 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.
86. **Simon GR, Sharma S, Cantor A, Smith P, Bepler G.** ERCC1 expression is a predictor of survival in resected patients with non-small cell lung cancer. *Chest* **2005**; 127:978-983.
87. **Rosell R, Skrzypski M, Jassem E, Taron M, Bartolucci R, Sanchez JJ, Mendez P, Chaib I, Ryzman W, Puma F, Farabi R.** BRCA1: a novel prognostic factor in resected non-small-cell lung cancer. *Plos One* **2007**; 11:112-116.
88. **Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, Brambilla E, Andre F, Haddad V, Tranchon E, Filippis M, Pirker R.** DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* **2006**; 355:983-991.
89. **Lord RV, Brabender J, Gandara D, Alberola V, Cams C, Domine M, Sanchez CM, Cardenal F, Gumerlock PH, Taron M, Danenberg KD, Rosell R.** Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* **2002**; 8(7):2286-2291.
90. **Wachters FM, Wong LS, Timens W, Kampinga HH, Groen HJ.** ERCC1, hRad51, and BRCA1 protein expression in relation to tumour response and survival of stage III/IV NSCLC patients treated with chemotherapy. *Lung Cancer* **2005**; 50:211-219.
91. **Boaton R, Ward T, Ashcroft L, Morris J, Heigway 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 Clin Oncol* **2007**; 25:902-906.
92. **Nakahira S, Nakamori S, Tsujie M, Takahashi Y, Okami J, Yoshioka S, Yamasaki M, Marubashi S, Takemasa I, Miyamoto A, Takeda Y, Nagano H, Dono K, Umesaki K, Sakon M, Moden M.** Involvement of ribonucleotide reductase M1 subunit overexpression in gemcitabine resistance of human pancreatic cancer. *Int J Cancer* **2007**; 120:1355-1363.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : **Özlem Olgunus**

Doğum Tarihi ve Yeri : **07.10.1978, Mersin**

Medeni Durumu : **Bekar**

Adres : **Cemalpaşa mahallesi Cevatyardakul caddesi**
Meltem apt. Kat:1 Daire:2 Adana

Telefon : **05058748392**

E-mail : **oolgunus@hotmail.com**

Mezun olduğu Tıp Fakültesi : **Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi**

Dernek Üyelikleri : **Toraks Derneği**

Yabancı Dil : **İngilizce**