



T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**SKUAMÖZ HÜCRELİ AKCİĞER
KANSERLERİNDE
TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SONRASI
IFN GAMMA, TNF ALFA, GM-CSF, IFN
GAMMA INDUCIBLE PROTEİN 10, MONOSİT
KEMOTAKTİK PROTEİN 3, IL-6
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
PROGNOZA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. NURDAN ERKMEN SAKALLI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Aslıhan BÜYÜKÖZTÜRK KARUL

AYDIN-2019

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**SKUAMÖZ HÜCRELİ AKCİĞER
KANSERLERİNDE
TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SONRASI
IFN GAMMA, TNF ALFA, GM-CSF, IFN
GAMMA INDUCIBLE PROTEİN 10, MONOSİT
KEMOTAKTİK PROTEİN 3, IL-6
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
PROGNOZA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. NURDAN ERKMEN SAKALLI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Aslıhan BÜYÜKÖZTÜRK KARUL

AYDIN-2019

Bu araştırma Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TPF-18077 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın başlangıcından sonlandırıldığı ana kadar karşılaştığım her türlü sorunun aşılmasında bana yardımcı olan hoşgörüsü, desteği ve bilgisiyle bana yol gösteren değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Aslıhan BÜYÜKÖZTÜRK KARUL'a; çalışmam sırasında desteklerini esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Çiğdem YENİSEY'e, Doç. Dr. Yusuf KURTULMUŞ'a, Doç. Dr. Özge ÇEVİK'e, Dr. Öğretim Üyesi Mustafa YILMAZ'a, Dr. Öğretim Üyesi Ayça TUZCU'ya; birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarım Dr. Rabia TAN, Dr. Arzu ATEŞ ve Dr. Nurullah ÖZSARI'ya; Ömer ERDOĞAN, Burçin İrem ABAS ve Fatih BİRTEKOKAK'a,

Çalışmamım tüm aşamalarında desteğini hissettiğim canım arkadaşım ve hocam Dr. Öğretim Üyesi Esin OKTAY'a,

Bu çalışmama maddi yönden Bilimsel Araştırma Projesi ile destek sağlayan Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Rektörlüğü'ne,

İhtisasım süresince beraber çalıştığım, iyi günümde kötü günümde her zaman yanımda olan ve çalışmamda yardımlarını esirgemeyen tüm laboratuvar teknisyeni arkadaşlarıma, özellikle laboratuvar sorumlu teknisyeni Ümit UYAR ve Ayşegül ALKIŞ'a,

Hayatım boyunca sabırla desteğini esirgemeyen anne ve babama, eşim Mahmut SAKALLI'ya ve varlığıyla bana güç veren biricik oğlum Çınar Erdem'e teşekkür ederim.

Dr. Nurdan ERKMEN SAKALLI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO DİZİNİ.....	v
ŞEKİL DİZİNİ.....	vi
SİMGE VE KISALTMALAR.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Akciğer Kanseri Epidemiyoloji	2
2.2. Akciğer Kanseri Etiyoloji	6
2.2.1. Sigara	6
2.2.2. Mesleki ve Çevresel Maruziyet	7
2.2.3. Diyet	8
2.2.4. Genetik Faktörler	8
2.3. Moleküler Biyoloji	9
2.4. Histopatoloji	11
2.4.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri.....	17
2.4.1.1. Skuamöz hücreli karsinom	17
2.4.1.2. Adenokarsinom.....	17
2.4.1.3. Büyük hücreli karsinom	18
2.4.2. Küçük Hücreli Karsinom.....	18
2.5. Semptom ve Bulgular	18
2.6. Laboratuvar.....	20
2.7. Akciğer Kanseri için Tarama Programları.....	21
2.8. Tanı ve Evreleme.....	22

2.8.1. Evreleme	26
2.9. Akciğer Kanseri Prognostik Faktörler	28
2.9.1. Evre.....	28
2.9.2. Yaş	28
2.9.3. Cinsiyet.....	29
2.9.4. Performans Durumu	29
2.9.5. Kilo Kaybı	30
2.9.6. Histoloji	30
2.9.7. Moleküler çalışmalar	31
2.10. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi.....	31
2.10.1. Radyoterapi.....	32
2.11. Kanseri ve Sitokin	32
2.11.1. Kemokinler	33
2.11.2. TNF- α	35
2.11.3. İnterferon Gamma (IFN γ).....	37
2.11.4. IL-6	39
2.11.5. GM-CSF (Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör; Sargramostim)	41
2.11.6. IFN Gamma Inducible Protein 10 (CXCL10)	42
2.11.7. Monosit Kemotaktik Protein-3	44
2.12. Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA).....	45
2.12.1. Elisa yöntemleri:.....	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	48
3.1. İstatistiksel Analiz Raporu	50
4. BULGULAR	52
5. TARTIŞMA.....	63

6. SONUÇ VE ÖNERİLER	67
ÖZET	69
SUMMARY	71
KAYNAKLAR	73



TABLO DİZİNİ

Tablo I. Akciğer Kanserinde Sık Olarak Eksprese Edilen Onkogenler

Tablo II. Akciğer Kanserinde Ekspresyonu Azalmış Tümör Süpresör Genler

Tablo III. Akciğer Kanseri Sınıflaması

Tablo IV. Akciğer Kanseri 2015 DSÖ Sınıflaması.

Tablo V. En Sık Görülen Paraneoplastik Sendromlar

Tablo VI. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde TNM Sınıflaması (8. Baskı)

Tablo VII. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde TNM Sınıflamasına Göre Evreleme (8. Baskı)

Tablo VIII. ECOG Performans Skalası (Eastern Cooperative Oncology Group)

Tablo IX. Karnofsky Performans Skalası

Tablo X. ELISA Kitlerinin Özellikleri

Tablo XI. ELISA Kitlerinin Standart Dilüsyon Prensibi

Tablo XII. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Tablo XIII. Hastaların KT Öncesi ve Sonrası Sitokin Düzeyleri

Tablo XIV. Kemoterapi Yanıtı ile Sitokin Düzeyleri İlişkisi

Tablo XV. Lokal İleri ve Metastatik Grup ile Sitokin Düzeyleri İlişkisi

Tablo XVI. ECOG Performans Statüsü ile Tedavi Öncesi Sitokin Düzeyleri İlişkisi

Tablo XVII. Kemoterapi Tedavisi Öncesi Sitokinler ve Kemoterapi Yanıtı (Progresyon-Regresyon) İstatistiksel Özellikler

Tablo XVIII. Tedavi Öncesi Sitokin Düzeyleri–Ortalama Yaşam Süresi

ŞEKİL DİZİNİ

- Şekil 1.** Tüm Yaş Gruplarındaki Her İki Cinsiyette 2018’de En Çok Görülen ve En Çok Mortalite ile Sonuçlanan Kanseler ile Yüzde Dağılımları (Globocan 2018)
- Şekil 2.** Tüm Yaş Gruplarında Her İki Cinsiyette 2018 Yılı Türkiye’deki Yeni Vaka Sayısı
- Şekil 3.** Erkeklerde 2018’de En Çok Görülen ve En Çok Mortalite İle Sonuçlanan Kanseler ile Yüzde Dağılımları
- Şekil 4.** Kadınlarda 2018’de En Çok Görülen ve En Çok Mortalite ile Sonuçlanan Kanseler ile Yüzde Dağılımları
- Şekil 5.** Erkeklerde En Çok Görülen Kanseler ve Yüzde Dağılımları
- Şekil 6.** Kadınlarda En Çok Görülen Kanseler ve Yüzde Dağılımları
- Şekil 7.** KHDAK’nin Histolojik Sınıflandırmadan Moleküler Sınıflandırmaya Değişimi
- Şekil 8.** Toraks Kanselerinin Histolojik Tipleri ve Yüzde Dağılımları
- Şekil 9.** Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseleri
- Şekil 10.** Akciğer Kanseri Evrelerinin Yüzde Dağılımları
- Şekil 11.** Akciğer Kansesinde Tanı ve Evreleme Algoritması
- Şekil 12.** Kemokinlerin Moleküler Yapısı
- Şekil 13.** Kanserde Kemokinlerin Rolü
- Şekil 14.** TNF- α ’nın Kanserdeki Rolü
- Şekil 15.** Interferon Gama Uyarısı Sonucu JAK/STAT Aktivasyonu
- Şekil 16.** IL-6 Sinyal Yolakları
- Şekil 17.** GM-CSF’nin Yapısı
- Şekil 18.** Sandviç ELISA
- Şekil 19.** GM-CSF Tedavi Öncesi- Kemoterapi Yanıtı ROC Eğrisi
- Şekil 20.** IFN γ Tedavi Öncesi- Kemoterapi Yanıtı ROC Eğrisi
- Şekil 21.** IL-6 Tedavi Öncesi-Kemoterapi Yanıtı ROC Eğrisi

Şekil 22. MCP-3 Tedavi Öncesi-Kemoterapi Yanıtı ROC Eğrisi

Şekil 23. IP-10 Tedavi Öncesi-Kemoterapi Yanıtı ROC Eğrisi

Şekil 24. TNF- α Tedavi Öncesi-Kemoterapi Yanıtı ROC Eğrisi



SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADH	: Anti-Diüretik Hormon
ALK	: Anaplastik Lenfoma Kinaz
ATS	: American Thoracic Society/Amerikan Toraks Derneği
AUC	: Area under the ROC curve (Eğri altı alan)
BAL	: Bronkoalveolar Lavaj
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
Ca	: Kalsiyum
CCL7	: Kemokin Ligand 7/Monosit Kemotaktik Protein-3
CEA	: Karsino Embriyonik Antijen
CXCL-10	: Interferon Gamma Inducible Protein 10
DDBT	: Düşük Doz Bilgisayarlı Tomografi
DDR2	: Diskoidin Domain Reseptör 2
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EAA	: Eğri Altı Alan
EBUS	: Endobronşiyal Ultrasonografi
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü)
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ERS	: European Respiratory Society/Avrupa Solunum Derneği
FDG	: Fluorodeoksiglukoz
FGFR1	: Fibroblast Büyüme Faktörü 1
FHIT	: Fragile Histidine Triad Protein
FSH	: Foliküler Stimulan Hormon

GAS	: Interferon-Gamma-Activated Sequence
Globocan	: Global Cancer Observatory (Dünya Kanser İstatistikleri)
GM-CSF	: Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
Gp130	: Glikoprotein 130
HER-2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
IASLC	: International Association for the Study of Lung Cancer (Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği)
IFNγ	: İnterferon-Gama
IL	: İnterleukin
IP-10	: Interferon Gamma İnducible Protein 10
İİA/bx	: İnce İğne Aspirasyon/Biyopsi
JAK	: Janus Kinaz
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KRAS	: Kirsten Rat Sarkoma 2 Viral Onkogen Homolog
KT	: Kemoterapi
LAP	: Lenfadenopati
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LH	: Luteinizan Hormon
MAPK	: Mitogen-Activated Protein Kinase
MCP-3	: Monosit Kemotaktik Protein-3
MET	: Mezankimal-Epitelyal Transizyon
MHC	: Majör histokompatibilite kompleksi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NCCN	: The National Comprehensive Cancer Network
NFkB	: Nükleer Faktör Kappa B
NK	: Natural Killer hücresi
PD-1	: Programlanmış hücre ölümü-1
PD-L1	: Programlanmış hücre ölümü ligandı 1
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PI3-kinase	: Fosfotidilinozitol-3-kinaz
PTHrP	: Parathyroid hormone-related peptide/ Paratiroid Hormon Salgılatıcı Peptid
Rb	: Retinoblastom
ROC	: Receiver operator characteristics curve
ROS-1	: ROS proto-onkogen-1, reseptör tirozin kinaz
RT	: Radyoterapi
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
STAT	: Signal Transducer and Activator of Transcription (Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü)
Tc	: Sitotoksik T Hücresi
TKİ	: Tirozin Kinaz İnhibitörü
TNF-α	: Tümör Nekroze Edici Faktör-alfa
TNM	: Tümör Nod Metastaz
TTİA	: Transtorasik İğne Aspirasyonu
VATS	: Video Torakoskopik Cerrahi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, kanserle ilişkili ölümlerin en önemli sebebidir. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %85'ini küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) oluşturur. KHDAK başlıca adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom olarak üçe ayrılır (1).

Tanı sırasında hastaların büyük çoğunluğu ileri evrededir. KHDAK'lı hastalarda, performans durumu, kilo kaybı, hastalığın evresi, cinsiyet ve serum laktat dehidrogenaz düzeyi bilinen önemli prognostik faktörlerdir. En uygun tedavi seçeneklerinin belirlenmesi için prognostik faktörlerin bilinmesi gerekli olup, yeni prognostik faktörlere ihtiyaç duyulmaktadır (2).

Güncel tanı ve tedavilere rağmen skuamöz hücreli akciğer kanserli hastaların yaşam sürelerinde yeterli bir iyileşme sağlanamamıştır. Hedefe yönelik ajanlar genelde akciğer adenokanseri tedavisinde kullanırken; hala skuamöz hücreli akciğer kanserinde çalışmalar devam etmektedir. Son yıllarda kemoterapi ve/veya radyoterapinin yerini immünoterapi ve hedefe yönelik tedavilerin alması ile tedavi başarısı artmıştır. Yeni çalışmalar çoğunlukla bu alanda yapılmaktadır ve yakın gelecekte kanser tedavisinde immüno-onkolojik tedaviler kemoterapinin yerini alacaktır.

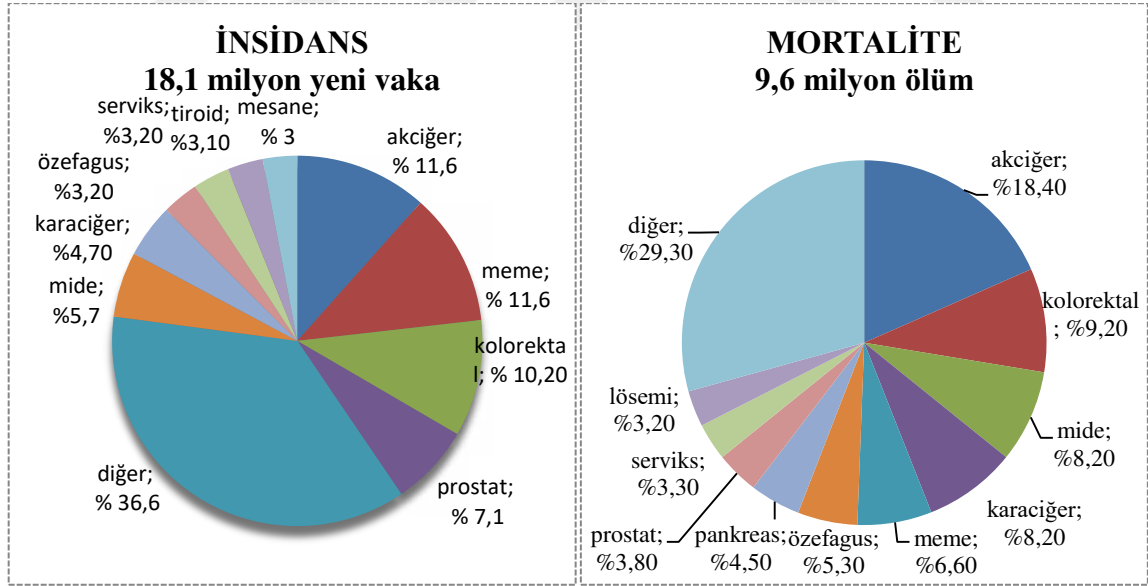
Biz de çalışmamızda skuamöz hücreli akciğer kanserlerinde tedavi öncesi ve kemoterapi tedavisi sonrası IFN Gamma, TNF- α , GM-CSF, IFN Gamma Inducible Protein 10, Monosit Kemotaktik Protein 3, IL-6 düzeylerinin değerlendirilmesini ve prognoza etkisini araştırmayı hedefledik. Çalışmamızda tanı anında ve kemoterapi tedavisi sonrası bu parametrelerde değişim, prognoz ve sağkalım ilişkisi de incelenecektir. Çalışmamızın skuamöz hücreli akciğer kanserli hastalarda tedaviye yönelik gelişmelere ışık tutmasını amaçlıyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanseri Epidemiyoloji

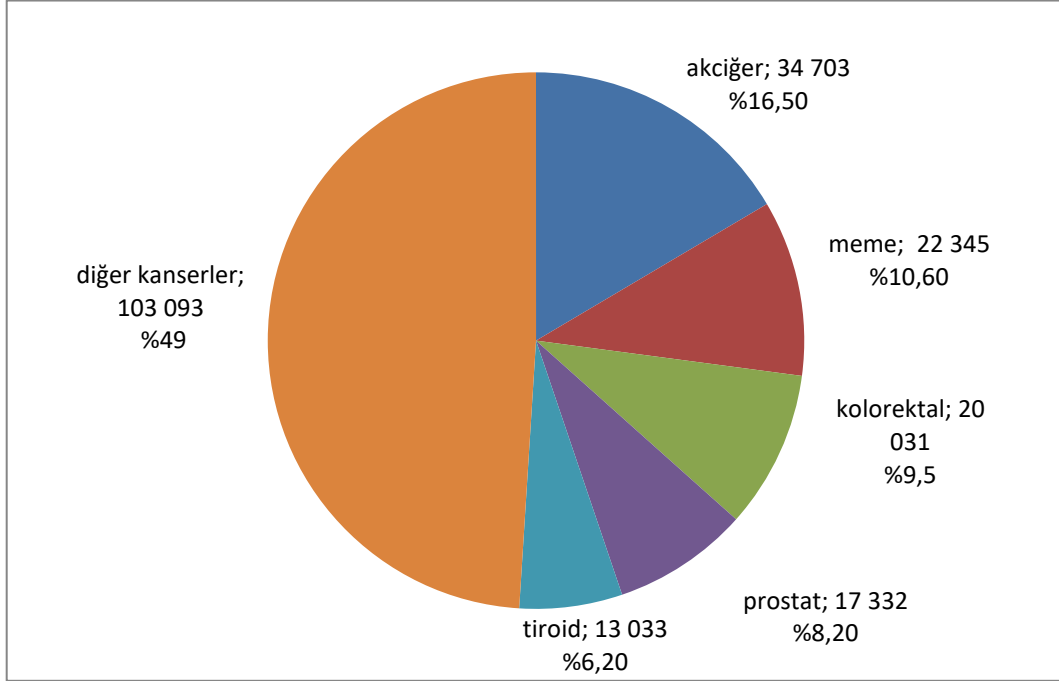
Akciğer kanseri, ülkemizde erkekler arasında ve dünyada her iki cinsiyette birinci sırada saptanan kanser türü olarak önemini uzun yıllardır korumaktadır. Dünyada Globocan (Global Cancer Observatory) 2018 verilerine göre 2018 yılında beklenen kanser vakası 18,1 milyondur, bunun 2,1 milyonunun yeni tanı akciğer kanseri olacağı tahmin edilmektedir. Yine dünyada 9,6 milyon kanser ölümü olması beklenmektedir ve bu sayının 1,8 milyonunun akciğer kanserine bağlı olacağı tahmin edilmektedir (kansere bağlı toplam ölümlerin %18,4'ü) (3).

Akciğer kanseri ortalama tanı konma yaşı 63 olmakla birlikte, 40 yaş altı kişilerde akciğer kanseri daha az görülmektedir. Akciğer kanserin %80'inin tütün ve tütün ürünleri kullanımına bağlı olduğu bilinmekte olup, toplumsal ve bireysel farkındalık ile bu kanserin sıklığının azaltılmasının mümkün olduğu unutulmamalıdır. Ülkemizde akciğer kanserlerinde %80 oranında küçük hücreli dışı histolojisine rastlanılmaktadır (4).



Şekil 1. Tüm Yaş Gruplarındaki Her İki Cinsiyette 2018'de En Çok Görülen ve En Çok Mortalite ile Sonuçlanan Kanseler ile Yüzde Dağılımları (Globocan 2018) (3).

Hastalık genellikle ileri evrelerde teşhis edilmekte olup, ülkemizde görülen vakaların %15'ini lokalize, %27'sini bölgesel, %58'ini ise uzak yayılım grubu oluşturmaktadır (5).

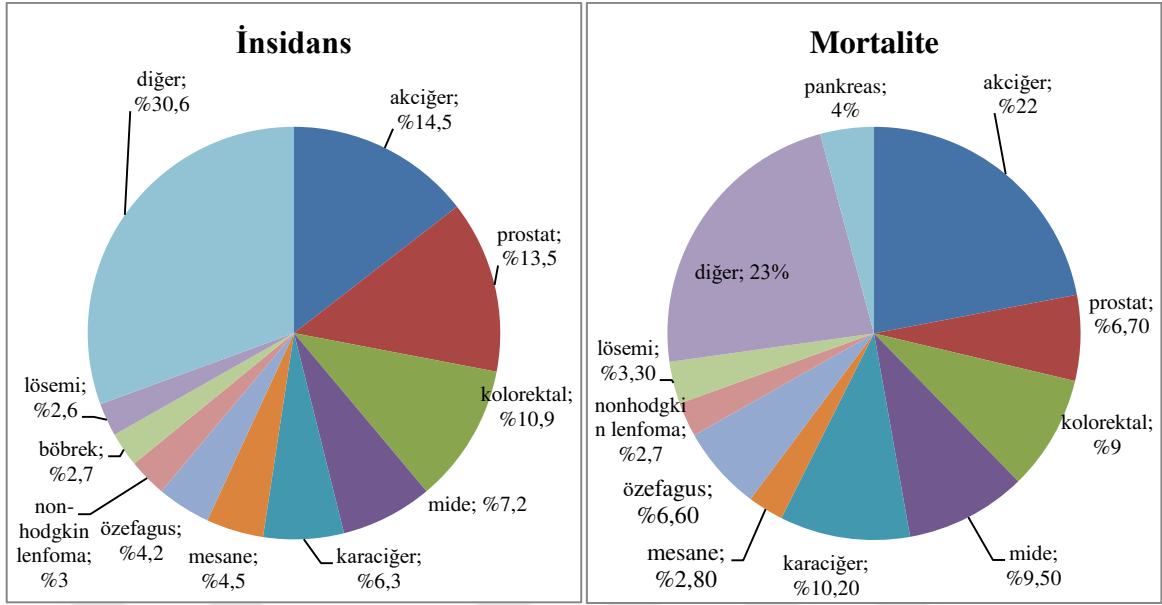


Şekil 2. Tüm Yaş Gruplarında Her İki Cinsiyette 2018 Yılı Türkiye’deki Yeni Vaka Sayısı (3).

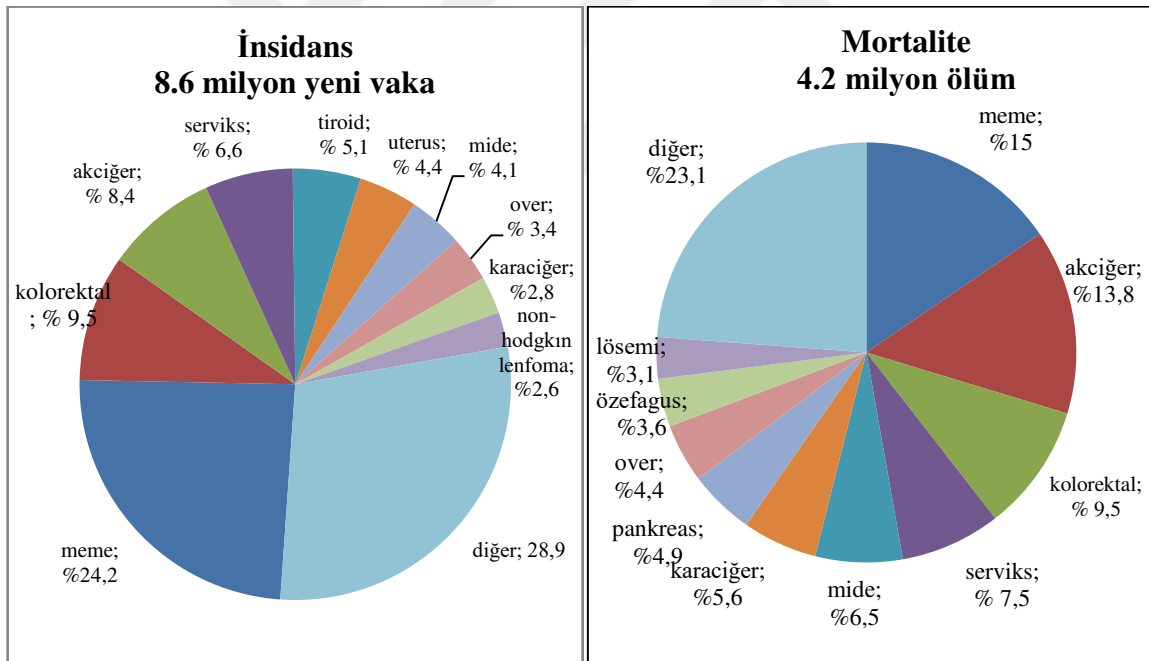
Globocan 2018 verilerine göre Türkiye’de 34 703 yeni akciğer kanseri vakası tanısı konmuştur ve bu toplam yeni tanı kanser sayısının %16,5’i ile ilk sırayı almaktadır. Vakaların 29 405’inin erkek, 5 298’inin kadın olduğu görülmüştür.

Cinsiyetten bağımsız olarak akciğer kanseri sıklık açısından teşhis edilen kanser çeşitleri arasında ilk sırayı almakta olup (toplam vakaların %11,6’sı) kanser ölümünün önde gelen sebebidir (toplam kanser ölümlerinin %18,4’ü) (3).

Erkeklerde görülen kanser tipleri arasında akciğer kanseri ilk sırayı almaktadır ve kanser nedeni ölümlerin bir numaralı sebebidir. Görülme sıklığı açısından akciğer kanserini sırasıyla prostat ve kolorektal kanser izlese de, mortalite sıralamasında akciğer kanserini karaciğer ve mide kanseri izlemektedir. Kadınlar arasında ise meme kanseri tanı konulan kanser tipleri arasında birinci sırada yer almakta olup, mortalite sıralamasında da ilk sırayı alır. Meme kanserini, kolorektal kanser ve akciğer kanseri izler (3).



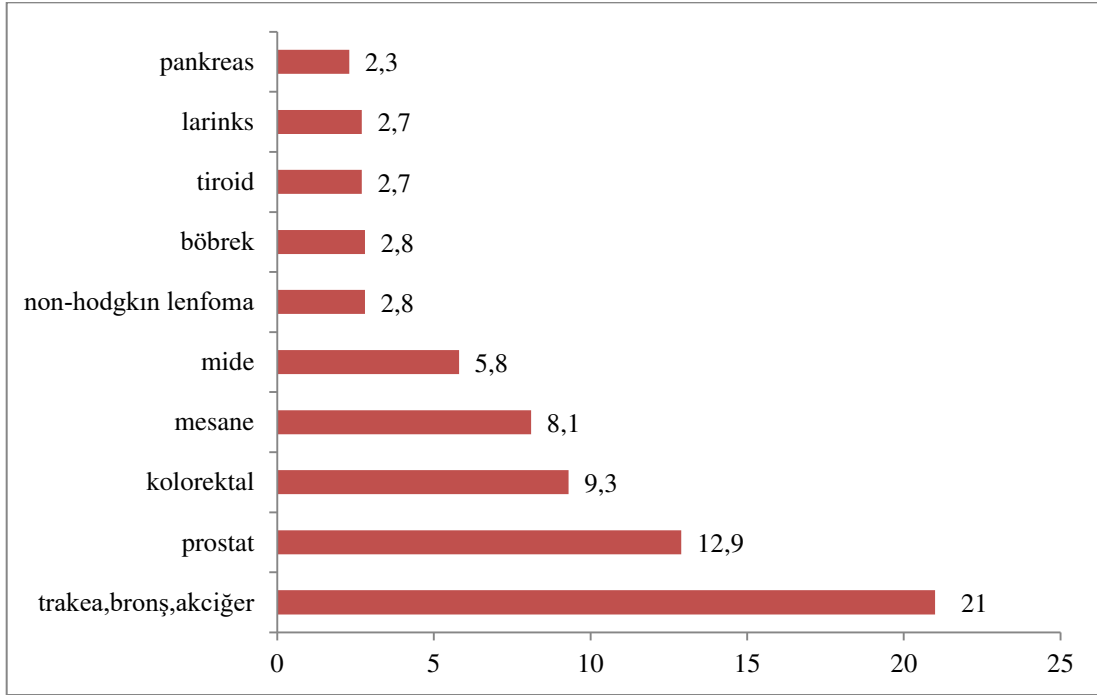
Şekil 3. Erkeklerde 2018'de En Çok Görülen ve En Çok Mortalite İle Sonuçlanan Kanserler ile Yüzde Dağılımları (3).



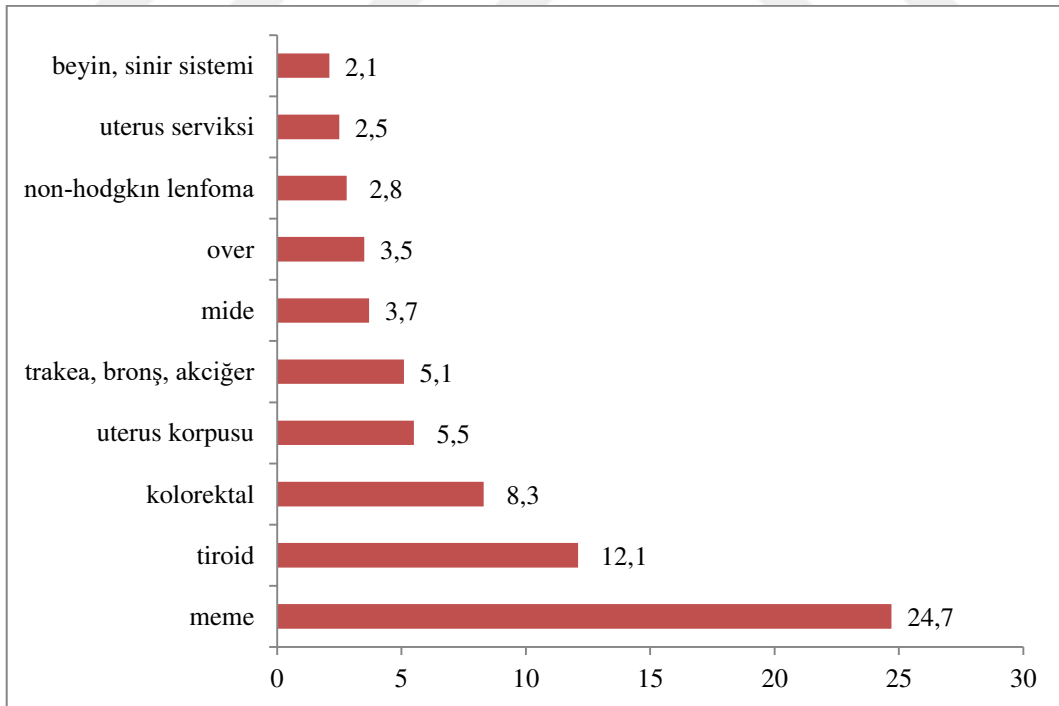
Şekil 4. Kadınlarda 2018'de En Çok Görülen ve En Çok Mortalite ile Sonuçlanan Kanserler ile Yüzde Dağılımları (3).

Türkiye'de ise Türkiye Kanser İstatistikleri 2015 yılı verileri incelendiğinde akciğer kanseri, görülme sıklığı açısından erkeklerde birinci, kadınlarda ise meme, tiroid, kolorektal ve uterus korpusu kanserlerinden sonra beşinci sırada yer almaktadır. Tüm yaş

grupları total değerlendirildiğinde tüm kanserlerin erkeklerde %21'ini, kadınlarda %5,1'ini akciğer kanseri oluşturmaktadır (100.000 kişide) (5).



Şekil 5. Erkeklerde En Çok Görülen Kanserler ve Yüzde Dağılımları (5).



Şekil 6. Kadınlarda En Çok Görülen Kanserler ve Yüzde Dağılımları (5).

2.2. Akciğer Kanserinde Etiyoloji

2.2.1. Sigara

Akciğer kanserine neden olan pek çok çevresel ve endüstriyel etken tanımlanmıştır. Ancak bunların içinde en önemlisi vakaların yaklaşık %85'inden sorumlu tutulan sigara kullanımıdır. Sigara kullanımı farklı histolojik tipteki akciğer kanserlerinin tümünün insidansını arttırmaktadır. Skuamöz ve küçük hücreli kanserleri sigara kullanımı ile en çok ilişkili akciğer kanseri türleridir. Adenokanserler ise genellikle sigara içmeyenlerde görülür ve kadın cinsiyetle birliktelik göstermektedir. Risk toplam sigara içilen yıl sayısı, günlük tüketilen sigara miktarı, sigaraya erken dönemde başlama, inhalasyonun derin yapılması, tar düzeyi artışı ve sigara bırakma sonrası sürenin azlığı ile artar.

Akciğer kanseri sigara kullananlarda 24-36 kat daha fazla görülür (6). Tütün bağımlılığı bilinen tüm akciğer kanseri histolojik alt tipleri ile ilişkiliyken, en büyük birlikteliği küçük hücreli akciğer kanseriyledir. Sigara içmeyen bireylerde adenokarsinom alt tipi en sık görülürken, bu tipte bile en büyük risk sigara içiciliğidir. Adenokarsinom alt tipi sıklığı yıllara bakıldığında artmaktadır. Bu durum filtre kullanımı ile ilişkilendirilmektedir (7).

Tütün dumanı, çok sayıda karsinojen ve büyüme faktörü içeren binlerce kimyasalın karışımıdır. N-nitrozaminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar, tütün ilişkili inhale karsinojenlerin iki büyük grubudur. Nitrozaminler sitokrom p450 enzim sistemi tarafından hidroksilasyonla aktive edilirler ve etkilerini DNA bileşikleri oluşturarak gösterirler. Oluşan DNA bileşiklerinin sayısı tüketilen sigara miktarı ile direkt ilişkilidir. DNA bileşikleri, sistemde belirgin bir değişikliğe uğramaksızın 5 yıl kadar uzun bir süre kalabilir ve fazla sigara içenlerde her hücre genomundaki 100 mutasyondan sorumlu olabilirler. Polisiklik aromatik hidrokarbonlar olan benzopiren ve dimetilbenzantrasen de DNA bileşiklerinin oluşmasına yol açan önemli kimyasal mutajenik/karsinojenik maddelerdir. Ayrıca yeni kanıtlar nikotin asetilkolin reseptörünü akciğer kanserine yatkınlık noktası olarak belirlemiştir (8, 9).

Akciğer kanseri için içilen sigara sayısı ve içicilik süresi ile doğrudan ilişkilidir. Kümülatif içicilik süresi günlük içilme miktarına oranla daha büyük risk teşkil eder. Bu yüzden ilk sigara içme yaşı toplum genelinde önem taşımaktadır. Sigara içen bireylerde kümülatif akciğer kanseri 16-20 kat artarken; ilk sigaraya başlama yaşı 15'in altına indiğinde bu risk iki kat daha artar (10).

Sigara kullanımını bıraktıktan sonraki 10-20 yıllık süreçte akciğer kanseri gelişme riski hiç içmeyenlerin seviyesine ulaşmaktadır. Erken dönemde tanı konan akciğer kanserli hastalarda sigarayı bırakmanın etkilerinin olumlu olduğu görülmüştür. Bununla birlikte; erken dönemde teşhis edilen, fakat sigara kullanımına devam eden hastalarda ölüm, sekonder tümör gelişimi ve hastalığın nüks oranlarında artış belirtilmiştir (11).

Pasif içicilik de tek başına önemli bir risktir. Hiç sigaraya maruz kalmayanlara oranla pasif içicilerde akciğer kanseri riski %20-30 daha fazladır (7).

Sigara dışında akciğer kanseri gelişimi açısından pipo ve puro içiciliği de risk taşımakla birlikte sigaraya oranla bu maddelerin kullanıcılarında inhalasyonun derinliğinin az olması ve içim sıklığı ile ilişkili olarak risk sigaraya göre daha düşüktür (12).

2.2.2. Mesleki ve Çevresel Maruziyet

Akciğer kanseri gelişiminde sigara dışında pek çok kanserojenin rol oynadığı bilinmektedir. Bunların bazıları, silika, arsenik, krom, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, kadmiyum, nikel, klorometil eter, vinil klorid, radyasyon, demir-çelik, asbest, radon, berilyum, formaldehiddir.

Asbest silika partikülleri karsinogenezde suçlanmıştır, kimyasal olarak inert olan bu molekül akciğerde bir ömür boyu kalabilir. Sigara içimi asbest maruziyeti ile birleştiğinde akciğer kanseri rölatif riski çarpıcı olarak 28,8'e çıkmaktadır (13).

Radon uranyumun doğal olarak oluşan bir bozunma ürünüdür. Ağır iyonize alfa partiküller yayan ve solunum epitel hücrelerindeki DNA'ya zarar veren ürünlere ayrışır. Radon maruziyeti genelde küçük hücreli akciğer kanseri gelişim riskini arttırmaktadır (14).

Çevresel faktörlerden hava kirliliği, pasif sigara içiciliği, petrol, dizel ve kimyasal atıkların akciğer kanseri gelişiminde rolü vardır (15).

Hava kirliliği oksidatif strese, inflamasyona, prokoagülatif durumun indüksiyonuna ve otonom sinir sisteminin disfonksiyonuna neden olarak akciğer kanserine neden olmaktadır (16).

Avrupa’da akciğer kanseri olan hastaların %11’inin etiyolojisinde hava kirliliğinin olduğu saptanmıştır (17).

2.2.3. Diyet

Yetişkin dönemde az sebze ve meyve tüketen insanlarda akciğer kanseri gelişme riskinin arttığı saptanmasının üzerine bazı besinlerin akciğer kanserinde koruyucu olup olmadığı araştırılmaya başlanmıştır. Özellikle araştırılan alfa-tokoferol, beta-karoten veya retinolün akciğer kanserini önlediğine dair net kanıt bulunamamıştır. Ayrıca sigara içenler ve asbeste maruz kalanlar gibi akciğer kanseri gelişme riski yüksek olan insanlarda beta-karoten alımının akciğer kanseri insidansını ve akciğer kanseri mortalitesini arttırdığı saptanmıştır (18, 19).

2.2.4. Genetik Faktörler

Soygeçmişinde akciğer kanseri öyküsü olan veya erken yaşta akciğer kanseri tanısı bulunan kişilerde akciğer kanseri gelişme riski 2 kat daha fazladır. Çalışmalarda hiç sigara içmemiş ve birinci derece yakınlarında akciğer kanseri olan kişilerin, akciğer kanseri olma olasılığı 2,7 kat fazla olduğu saptanmıştır (20, 21).

Çevresel risk faktörlerinin eşliğinde bazı konak faktörleri de akciğer kanseri gelişme riskini kolaylaştırır. Çoğu karsinojen DNA bağlantıları oluşturarak etki gösterir. Aynı zamanda karsinojenlerin internal etkilerinin görülmesi için de metabolize olmaları gereklidir. Bu metabolizma çoğunlukla sitokrom p450 sistemi üzerinden yürür. Dolayısıyla bireysel DNA tamir mekanizma yollarındaki farklılıklar ve sitokrom polimorfizmleri de kanser gelişim riskinde rol oynayabilir (22).

40-59 yaş arası sigara içmemiş hastalarda, birinci derece yakınlarında akciğer kanseri aile öyküsü artmış risk ile ilişkili bulunmuştur (23). Tanı sırasında 60 yaş altı olan, hiç sigara içmemiş ve adenokarsinom histolojisine sahip hastalarda aile öyküsü daha güçlü olarak tanımlanmaktadır. Özellikle kromozom 6q23-25’te bulunan akciğer kanseri

yatkınlık geni sorumlu tutulmaktadır (24). Yine 5p15.33 geni de Asyalı sigara içmemiş akciğer kanseri olgularında gösterilmiştir (25).

2.3. Moleküler Biyoloji

Akciğer kanserinin gelişimi karsinojenlerin indüklediği çok basamaklı bir süreçtir ve normal bronş epitelini önce hiperplastik, takiben displastik, karsinoma *in situ* ve son olarak invaziv karsinoma dönüştürür. Bu basamaklar onkogenlerin aktivasyonunu, tümör süpresör genlerin inaktivasyonunu ve genomik stabilitenin kaybını içerebilir. Bu değişiklikler genetik (örn; delesyon ve mutasyon) veya epigenetik (örn; metilasyon) olabilir ve hücre proliferasyonu, diferansiasyonu veya apoptozisi gibi farklı aşamaları kontrol edebilirler. KHDAK gelişimi çok sayıda tümör süpresör gen ve onkogenlerin mutasyonları ile ilişkilidir (Tablo I-II).

Tablo I. Akciğer Kanseri Sık Olarak Eksprese Edilen Onkogenler (1).

Protoonkogen	KHAK	KHDAK	Not
K-ras mutasyonu	Nadir	%15-20	Adenokarsinomda daha sık
Myc amplifikasyonu	%10-40	%5-10	
Her-2 /neu artmış ekspresyonu	%30	%19-33	Nadir gen amplifikasyonu
Bcl-2	%90	%25	
EGFR	%0	%40-80	
Telomeraz aktivitesi	%100	%10-35	

Tablo II. Akciğer Kanseri Ekspresyonu Azalmış Tümör Süpresör Genler (1).

Tümör Süpresör	KHAK	KHDAK	Not
P53 mutasyonu	%80-90	%50-60	
Rb inaktivasyonu	>%90	%15-30	
FHIT anormal transkripti	%80	%42	Kromozom 3p üzerinde
P16 protein ekspresyonu	%95	%60	Protein ekspresyonu metilasyonla eksik
P16 protein inaktivasyonu	<%10	%30-70	
Kromozom 3p	%90	%50	Bilinmeyen tümör süpresör

Akciğer kanserine neden olan mutasyonların bulunması ve bu mutasyonlara yönelik tedavilerin geliştirilmesi tedavi planlamasında yerini almıştır. Güncel tedavi kılavuzlarında moleküler değişiklikler ve biyomarkere yönelik tedaviler kullanılmakta ve bu durumdan hastalar için kişiye özgü tedavi belirleme konusunda yararlanılmaktadır.

Kullanılan biyomarkerlar:

Epidermal growth faktör reseptör geni (EGFR)

Anaplastik lenfoma kinaz geni (ALK)

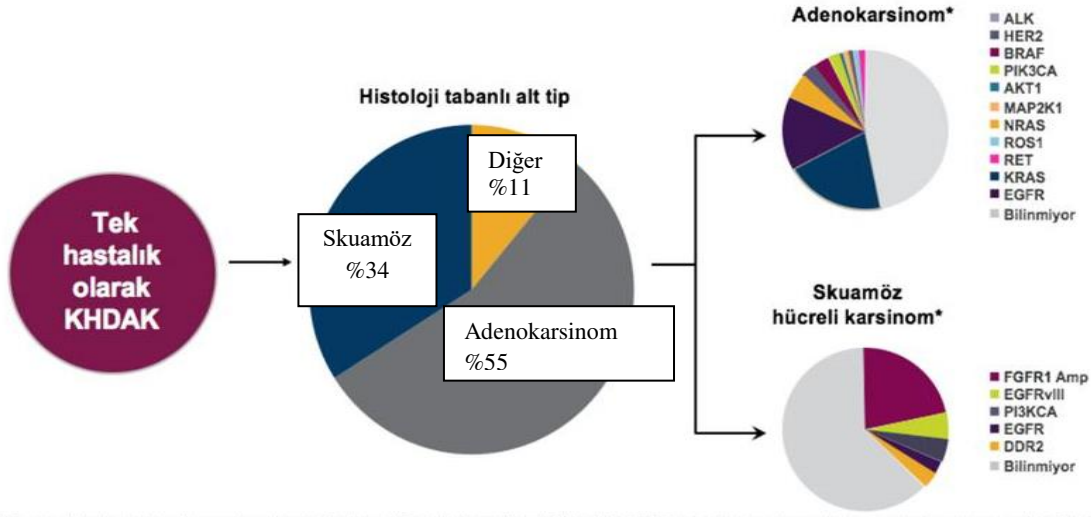
Mezankimal-epitelyal transizyon (MET)

ROS proto-onkogen 1, reseptör tirozin kinaz

Kirsten rat sarkoma 2 viral onkogen homolog (KRAS) (26).

EGFR'yi aktive edici mutasyonlar ve ALK füzyon genleri üzerindeki etkilerle ilgili son gelişmeler akciğer kanserinde kişiye özgü tedavi eğilimin prensibini oluşturmuştur. Skuamöz hücreli karsinomda da FGFR1(Fibroblast büyüme faktörü 1) ve DDR2 (diskoidin domain reseptör 2) gibi yeni hedefler üzerinde durulmaktadır. FGFR1 genindeki amplifikasyon skuamöz hücreli karsinomlarda %20 oranında görülmekle birlikte, adenokarsinomlarda daha az görülür. Çalışmalar, FGFR sinyalizasyonun engellenmesinin, proliferasyon ve apoptoz karşıtı etkileşime neden olabileceğini göstermektedir. Yeni FGFR inhibitörleri geliştirilmesi konusunda çalışmalar sürmektedir (27, 28). DDR2 reseptöründe görülen mutasyonlar skuamöz hücreli karsinomların yaklaşık %4'ünde belirlenmiştir (29).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde immunoterapide PD-1/PD-L1 (Programmed cell death-1/programmed cell death ligand-1) yolunun bloke edilmesi de yer almaktadır. Çalışmalarda tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonunun kötü prognoz ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. PD-1/PD-L1 yolu, T lenfositlerin aktivasyonunu ve proliferasyonunu inhibe ederek, sitokin üretimini azaltarak ve CD8+ T lenfositlerinin tükenmesini artırarak immun yanıtı negatif yönde regüle eder. Tümör dokusunda PDL1 proteini saptanan hastalar için immünoterapi bir tedavi seçeneğidir (30).



Şekil 7. KHDAK'nin Histolojik Sınıflandırmadan Moleküler Sınıflandırmaya Değişimi (31).

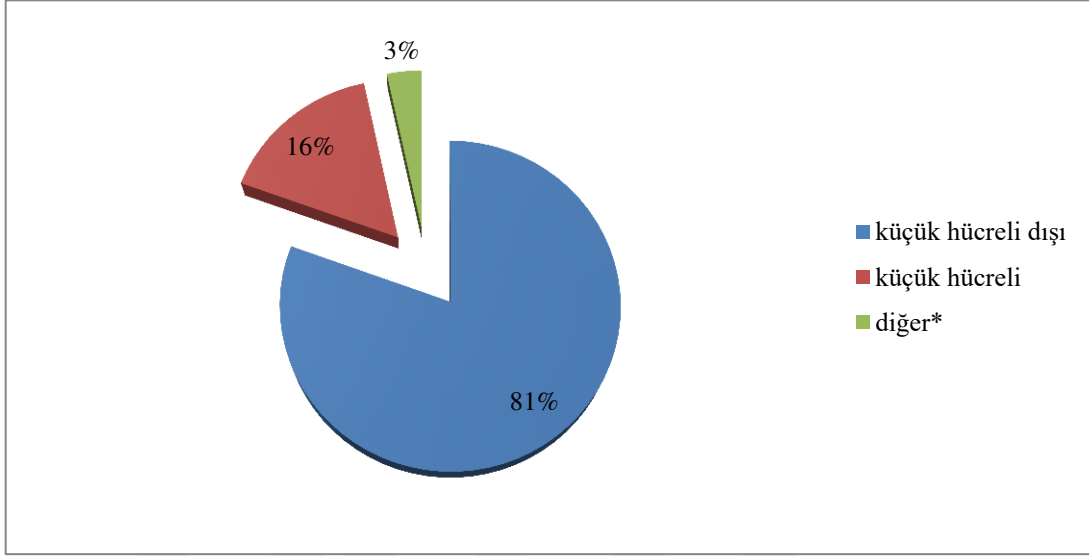
2.4. Histopatoloji

Akciğer kanseri 2004 Dünya Sağlık Örgütü kriterleri ile küçük hücreli ve küçük hücreli dışı olarak ikiye ayrılmıştır. Bu sınıflama genel olarak tümör histolojisi, tümörün tedavi yanıtı, metastaz hızı ve zamanlamasına göre yapılmıştır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri de; skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinom olmak üzere üçe ayrılmıştır (Tablo III).

Tablo III. Akciğer Kanseri Sınıflaması

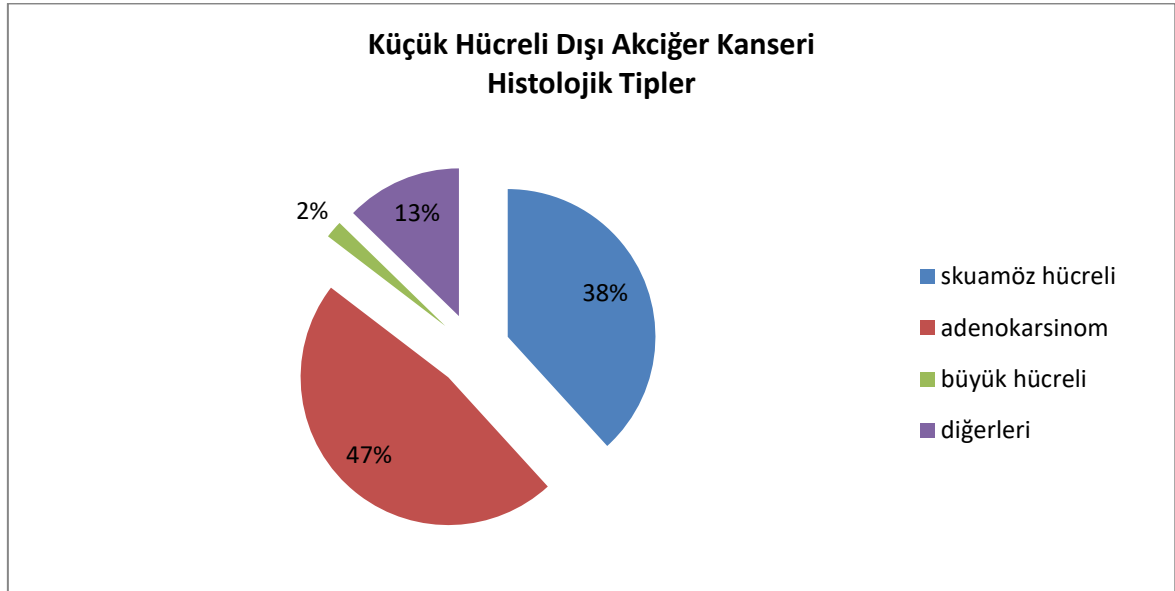
Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
Adenokarsinom Birinci sırada görülen akciğer kanseri tipidir Sıklıkla sigara kullanımı olmayanlarda ve kadın popülasyonda gözlenmektedir. Yerleşimi genellikle periferdedir. Hava bronkogramları görülebilir.
Skuamöz Hücreli Kanser İkinci sıklıkta rastlanır. Sigara kullanımı ile ilişkilidir.. Yerleşimi genellikle santraldir. Kavitasyonlarla seyredebilir.
Büyük Hücreli Kanser Daha ender görülen türdür. Yerleşimi genellikle periferiktir.
Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Sigara kullanımı ile daha yakın ilişkilidir. Yerleşimi genellikle santraldir. Mediastinal LAP görülme olasılığı yüksektir. Genellikle büyüme ve yayılımı diğer tiplere göre daha hızlıdır. Kemoterapi yanıtı diğer türlere göre daha hızlı ve daha iyidir.

2015 Türkiye Kanser İstatistikleri'ne göre akciğer kanserlerinin %81'i KHKDAK olup bunların %38,5'i skuamöz hücreli akciğer kanseridir.



Şekil 8. Toraks Kanserlerinin Histolojik Tipleri ve Yüzde Dağılımları (5).

*Sarkom, malign epitelyal tümör, mukoepidermoid karsinom malign epitelyom, karsinosarkom malign soliter fibröz tümör, yumuşak doku; fibromatöz neoplasmlar; lipomatöz neoplasmlar, germ hücreli; kan damarı tümörleri.



Şekil 9. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (5).

Son on yılda akciğer kanserleriyle ilgili sınıflandırmanın güncellenmesini gerektiren üç temel değişiklik oldu:

1. Özellikle ileri evre akciğer kanserlerinde küçük biyopsiler ve ince iğne aspirasyon sitolojisi çok yaygın olarak uygulanmaktadır. Patolojik tanı bu sınırlı materyalle verilmektedir. Rezeksiyon materyallerini temel alan 2004 DSÖ sınıflandırmasında değişiklik yapılması gerekli hale gelmiştir (32).

2. Küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde tedavi protokolü uzun süredir adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom için belirgin fark göstermektedir. Sınırlı miktarda doku ve hücrede alt tip tayini konusunda ayırıcı tanı yapabilmek için tümörün antijenik özelliklerini yansıtan immünohistokimyasal incelemeye çok sık başvurmak gerekmektedir. Böylece tümörlerin yalnızca histomorfolojik özellikleri değil, protein yapıları da patolojik tanı ve sınıflandırmada önemli olmaktadır.

3. Kişiye özgü/hedefe yönelik tedavi seçenekleri yaygın olarak uygulanmaya başladığı için tümörün genetik yapısını ortaya koyan moleküler testler gerekli ve günlük uygulamada kullanılır hale gelmiştir.

Bütün bu incelemelerle akciğer kanserleri hakkında ortaya çıkan yeni bilgiler, ayırıcı tanı süreçlerinin deneyimleri, klinik seyri izlenen hastalardan edinilen dersler 2015 DSÖ Akciğer Tümör Sınıflandırması'na yansıtılmaya çalışılmıştır (Tablo IV). Bu değişiklikler 2011 yılında yayınlanan IASLC/ATS/ERS (Uluslararası Akciğer Kanser Çalışma Grubu/Amerikan Toraks Derneği/Avrupa Solunum Derneği) sınıflandırmasıyla paralel özelliklere sahip olduğundan hızla benimsenmiş ve uygulanmaya başlanmıştır.

2015 DSÖ Akciğer Tümörleri Sınıflandırmasında Temel Değişiklikler (32):

1. Adenokarsinomların sınıflandırmasında önemli değişiklikler yapılmıştır. “Lepidik, mikropapiller, invaziv müsinöz, enterik, minimal invaziv” altbaşlıkları eklenmiştir. Preinvaziv tümörlerin en bilinen örneklerinden olan “Bronkioloalveoler karsinom” yerine, tümörün özelliklerine göre “in situ adenokarsinom”, “minimal invaziv adenokarsinom” ve “lepidik baskın adenokarsinom” terimlerinin kullanılması kararlaştırılmıştır.

2. Skuamöz hücreli karsinomlar keratinize, nonkeratinize ve bazaloid alt gruplara ayrılmıştır. Nonkeratinize skuamöz hücreli akciğer kanseri tanısı konulurken immünohistokimyasal incelemeyle skuamöz epitel yönünde farklılaşmanın gösterilmesi beklenmektedir.

3. Büyük hücreli karsinom tanısının yalnızca herhangi bir yönde morfolojik veya immünohistokimyasal farklılaşma saptanamayan rezeksiyon materyallerinde kullanılması benimsenmiştir.

4. Nöroendokrin tümörler aynı başlık altında toplanmıştır. Böylece daha önce farklı başlıklar altında olan küçük hücreli karsinom, büyük hücreli nöroendokrin karsinom, karsinoid tümörler ve diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi bir grup oluşturmaktadır.

5. Sklerozan hemangiom terimi “sklerozan pnömositom” olarak değiştirilip adenomlar başlığı altına alınmıştır.

6. “Hamartom” terimi “Pulmoner hamartom” olarak değiştirilmiştir.

7. “PEComatöz tümörler” ayrı bir başlık olarak tanımlanmıştır.

8. Akciğerde izole germ hücreli tümörler, intrapulmoner timoma, melanom ve meningiomlar “Ektopik kökenli tümörler” başlığı ile eklenmiştir.

9. Nadir görülen ve moleküler testlerle tanı konulan bazı tümörler ayrı başlıklar halinde sınıflandırmaya eklenmiştir:

a. Diğer ve sınıflandırılmayan tümörler başlığı altında ayrı bir başlık olarak eklenen NUT karsinomu,

b. EWSR1-CREB1 translokasyonu gösteren pulmoner miksoid sarkom,

c. EWSR1 gen rearrangement gösteren miyoepitelyoma ve miyoepitelyal karsinom,

d. Lenfoproliferatif tümörler grubu altına eklenen Erdheim-Chester hastalığı.

10. Epitelioid hemangioendotelyoma tanısında WTR1-CAMTA1 füzyonunun tanı değeri olmadığı kabul edilmiştir

Tablo IV. Akciğer Kanseri 2015 DSÖ Sınıflaması.

2015 Akciğer Kanseri DSÖ Sınıflaması	
1.Epitelial tümörler Adenokarsinom Lepidik adenokarsinom Asiner adenokarsinom Papiller adenokarsinom Mikropapiller adenokarsinom Solid adenokarsinom İnvaziv müsinöz adenokarsinom Mikst invaziv müsinöz / non-müsinöz adenokarsinom Kolloid adenokarsinom Fötal adenokarsinom Enterik adenokarsinom Minimal invaziv adenokarsinom Non-müsinöz/Müsinöz Preinvaziv lezyonlar Atipik adenomatöz hiperplazi Adenokarsinoma in situ Non-müsinöz/Müsinöz Skumöz hücreli karsinom Keratinize skumöz hücreli karsinom Non-keratinize skumöz hücreli karsinom Bazaloid skumöz hücreli karsinom Preinvaziv lezyon Skumöz hücreli karsinom in situ Nöroendokrin tümörler Küçük hücreli karsinom Kombine küçük hücreli karsinom Büyük hücreli nöroendokrin karsinom Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom Karsinoid tümör Tipik karsinoid tümör Atipik karsinoid tümör Preinvaziv lezyon Diffüz idiopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi Büyük hücreli karsinom Adenoskuamöz karsinom Sarkomatoid karsinomlar Pleomorfik karsinom İğsi hücreli karsinom Dev hücreli karsinom Karsinosarkom Pulmoner blastom Diğer ve sınıflandırılmayan karsinomlar Lenfoepitelyoma-benzeri karsinom Nut karsinomu Tükürük bezi tipi tümörler Mukoepidermoid karsinom Adenoid kistik karsinom Epitelyal myoepitelyal karsinom Pleomorfik adenom Papillomlar Skumöz hücreli papillom Egzofitik/inverted Glandüler papillom Mikst skumöz hücreli ve glandüler papillom Adenomlar	Sklerozan pnömositom Alveolar adenom Papiller adenom Müsinöz kist adenom Müsinöz gland adenomu 2. Mezenkimal Tümörler Pulmoner hamartom Kondrom PEComatöz tümörler Lenfanjiioleiomyomatozis PEComa, benign Şeffaf hücreli tümör PEComa, malign Konjenital peribronşial myofibroblastik tümör Diffüz pulmoner lenfanjiomatozis İnflamatuar myofibroblastik tümör Epiteloid hemanjiendotelyoma Plöropulmoner blastom Sinoviyal sarkom Pulmoner arter intimal sarkomu EWSR1-CREB1 translokasyonu ile giden pulmoner miksoid sarkom Myoepitelyal tümörler Myoepitelyoma Myoepitelyal karsinom 3. Lenfhistiyositik Tümörler Mukoza ilişkili lenfoid dokunun ektranodal marjinal zon lenfoması Diffüz büyük B hücreli lenfoma Lenfomatooid granülomatozis İntravasküler büyük B hücreli lenfoma Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis Erdheim-Chester hastalığı 4. Ektopik Orijinli Tümörler Germ hücreli tümörler Teratom, matür Teratom, immatür İntrapulmoner timoma Melanom Menenjiom, sınıflandırılmayan 5. Metastatik Tümörler

Akciğer kanseri histolojik tipleri ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Genel olarak erkeklerde adenokarsinom insidansı skuamöz hücreli akciğer kanseri insidansından daha yüksektir. Buna karşın Hindistan, Rusya, Belarus, Hollanda gibi bazı ülkelerde skuamöz hücreli akciğer kanseri insidansı daha yüksektir. Çin, Japonya ve Suudi Arabistan gibi ülkelerde kadınlarda adenokarsinom insidansı skuamöz hücreli akciğer kanserinden beş kat daha fazla saptanmıştır. Tüm dünyada adenokarsinom insidansı erkeklerde stabil seyrederken kadınlarda artma eğilimindedir. Güney Asya ülkelerinde yapılan çalışmalarda kadınlarda sigara alışkanlığı az olmasına rağmen kadınlardaki adenokarsinom sıklığındaki artışın pasif içicilik ve yemek pişirme sırasında açığa çıkan duman maruziyetine bağlı olduğu düşünülmektedir (34).

Akciğer kanseri histolojisinde değişiklikler görüldüğü bilinmekle birlikte, skuamöz hücreli akciğer kanseri insidansında yıllar geçtikçe bir azalma; buna karşın adenokarsinom insidansında bir artış gözlemlenmiştir. Kadın ve erkekler arasında da histolojik tiplerin oranlarında değişiklikler gözlenmiştir. KHAK kadınlardaki akciğer kanserinin %17-34' ünü oluştururken; erkeklerde bu oran %15-20'dir. 1960'lardan beri adenokarsinom en sık görülen histolojik tip olup, kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir ve çeşitli çalışmalarda sıklığı %20 ile %60 arasında değişmektedir. Yine bronkoalveoler karsinom sıklığı da kadınlarda 2-4 kat daha fazladır. Skuamöz hücreli tipin görülme sıklığı erkeklerde daha fazladır. Erkeklerde skuamöz hücreli akciğer kanseri %30-55 sıklıkla görülürken, kadınlarda bu oran %10-30 arasında değişmektedir (35).

Sigara içmeyen kadınlarda daha yüksek oranda adenokarsinom görülmesi sigara dışında farklı etyolojik faktörlerin de olduğunu düşündürmektedir. Pasif içicilik, kadınların sigaraya başlama yaşının daha geç olması, kadınlardaki nikotin metabolizma farklılığı, mesleki maruziyetler, cinsiyete spesifik genetik farklılıklar, östrojenin etkileri gibi durumların, kadın ve erkek arası farkların oluşmasında etkili faktörler olabileceği düşünülmektedir (35).

2.4.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

2.4.1.1. Skuamöz hücreli karsinom

Skuamöz hücreli karsinom veya epidermoid karsinom eskiden KHDAK'nin en sık görülen tiptiydi, günümüzde ise ikinci en sık görülen tiptir ve KHDAK'lerinin %34'ünü oluşturmaktadır (1).

Skuamöz hücreli karsinom en sık proksimal bronşlardan köken alır. Santral lokalizasyon ve hücrelerin dökülme eğiliminde olması nedeniyle balgamin sitolojik incelemesi ile tanı konulabilir. Zamanla bu tümörler bronşial obstrüksiyona neden olur; atelektazi ve pnömoni ile sonuçlanır. Lokalize kalıp kavitasyon da oluşturabilir. Pancoast tümörü adı verilen, akciğerin üst bölgesine yerleşen ve Horner sendromuna neden olan kitle ile presente olabilir.

KHDAK'lerinin alt tipleri arasında sigara ile en yakın ilişkili olan skuamöz hücreli akciğer kanseridir. Patolojik olarak keratinizasyon, desmozomların varlığı ve hücreler arası köprüleşmelerle karakterizedir. Artmış PTHrP (Parathyroid hormone-related peptide) sekresyonu nedeniyle bu alt tip hiperkalsemi ile ilişkilidir (1).

2.4.1.2. Adenokarsinom

Adenokarsinom KHDAK'nin en sık görülen tipidir. Sigara içimi tüm akciğer kanseri histolojik tiplerinin insidansını arttırmakla birlikte; sigara içmeyenlerde ve kadınlarda adenokanserler daha sık görülür.

Diğer akciğer kanseri tipleri ile kıyaslandığında; adenokarsinomun daha yavaş büyüme ve akciğer dışı yayılım olmadan saptanma şansı vardır. Bu tümörler tipik olarak periferik yerleşimlidir, bu durum filtrelerin sigaraya eklenmesi ile büyük partiküllerin akciğere ulaşmasının azalmasına bağlı olabilir, derin inhalasyonla sonuçlanır ve periferik lezyona sebep olmaktadır (36).

Adenokarsinom yüzey epitelinin bronşial mukozal bezlerinden köken alır. Histolojik incelemede; bez formasyonu, papiller yapılar veya müsin üretimi gösterirler.

Pulmoner adenokarsinom, hipertrofik pulmoner osteoartropati ve Trousseau sendromu ile ilişkili olabilir (1).

2.4.1.3. Büyük hücreli karsinom

Tüm akciğer kanserlerinin %5-10'unu oluşturur. En az görülen alt tiptir. Histo-patolojik tekniklerin gelişimi ile daha önce undiferansiye büyük hücreli karsinom tanısı almış vakalarda tanı adenokarsinom veya skuamöz hücreli akciğer kanserine dönmüştür. Sıklıkla santral yerleşimle başlangıç gösterir, bazen lenf nodlarına yakın, bazen de göğüs duvarı ve uzak organ yayılımı ile presente olabilir. Sigara maruziyeti ile yakın ilişkilidir (36).

2.4.2. Küçük Hücreli Karsinom

Oldukça agresif malign epitelyal tümördür. Paraneoplastik sendromların en sık eşlik ettiği histolojik alt tiptir. Sigara kullanımı ile yakın ilişkili kanserlerdir. Hastalar tipik olarak hızlı büyüyen, semptomatik hastalıkla başvururlar ve tanı anında uzak metastaz sıktır. Olguların büyük çoğunluğu kemoterapiye oldukça duyarlıdır, fakat hastalık sıklıkla tekrarlar ve kısa sürede ölümle sonuçlanır (1).

2.5. Semptom ve Bulgular

Akciğer kanseri genellikle ileri evrelerde tanı almaktadır. Bu durum kanserin agresif biyolojik yapısına ve ileri evrelere ulaşana kadar asemptomatik kalmasına bağlıdır.

Akciğer kanserinin belirti ve semptomları tümör kitlesinin lokalizasyonuna ve paraneoplastik sendromların gelişmesine bağlıdır. Santral lokalize hastalar öksürük, hemoptizi, göğüs ağrısı, dispne, wheezing, stridor, obstrüksiyon ve postobstrüktif pnömoni tablosuna neden olurken, periferik lezyonlar plevranın ve göğüs duvarının tutulumu nedeniyle öksürük, ağrı ve restriktif tip dispneye sebep olabilirler.

İntratorasik sinirleri tutan lezyonlar, çeşitli sendromlara sebep olabilirler. Ulnar dağılımla kola yayılan omuz ağrısıyla karakterize pancoast sendromu, sekizinci servikal ve birinci torakal sinirlerin tümör tarafından invazyonu nedeniyle oluşur. Enoftalmi, ptozis, miyozis ve ipsilateral dishidroze ile karakterize Horner sendromu tümörün paravertebral sempatik sinirlere basısıyla oluşur.

Sol rekürren larengeal sinir mediastinal lenf nodu tutulumuna bağı zedelenebilir ve vokal kord paralizisi ile ses kısıklığına yol açar. Mediastenin tümöral invazyonu frenik sinir paralizisine ve sonuç olarak hemidiaframın yükselmesine sebep olur.

Plevra efüzyonlu hastalar nefes darlığı ve öksürük ile prezente olurlar. Perikardial invazyona bağı perikardial efüzyon, nefes darlığı, ortopne, taşikardi, göğüs ağrısı ve tamponad bulgularına neden olur. Yüz ve kolun şişmesi ile yüzeysel venlerin genişlemesiyle karakterize vena kava superior sendromu, sağ akciğerdeki santral bir tümör veya mediastinal lenfadenopati nedeniyle gelişir. Özefagus basısına bağı disfaji kliniğı de görülebilir.

KHDAK sıklıkla metastatiktir ve metastazlara bağı semptomlar sıktır. En sık metastaz bölgeleri hiler ve mediastinal lenf nodları, plevra, karşı akciğer, karaciğer, adrenal bez, kemik ve santral sinir sistemidir.

Kemik metastazları ağrı, patolojik kırıklar veya spinal kord basısına neden olabilir. Karaciğer metastazı sıklıkla asemptomatik olup ağrı ve sarılığa neden olabilir. Santral sinir sistemi metastazları nöbet, baş ağrısı, bulantı, kusma, mental durumda değışiklik ve fokal nörolojik bulgulara neden olabilir. Tümör ilişkili kaşeksi sık görülen bir prezentasyon şeklidir ve bağımsız bir kötü prognostik faktördür (1).

Ektopik hormon veya hormon benzeri maddelerin salınımı akciğer kanserlerinde sıktır ve paraneoplastik sendromlara sebep olurlar. Bu sendromlar daha çok KHAK'de görülmekle birlikte KHDAK'de de nadir değıdir.

KHDAK'de en sık görülen iki paraneoplastik sendrom; hiperkalsemi ve hipertrofik pulmoner osteoarteropatidir.

PTHrP'in ektopik üretimi veya kemik metastazlarına bağı hiperkalsemi, KHDAK'de en sık görülen ikinci paraneoplastik sendromdur. PTHrP kemikler üzerine etki ederek kemik rezorbsiyonuna ve böbreklerden fosfat atılımına neden olur. Hiperkalsemi en sık skuamöz hücreli tipte görülür (1).

Kanser kaşeksi KHDAK'de sık görülen bir paraneoplastik sendromdur. Kilo kaybı, bağıışıklık sisteminde bozulma, güçsüzlük ve performans durumunda azalmayla

karakterizedir. Bu durumda görülen kilo kaybı, kötü nutrisyonel alım ve gastrointestinal sistemin tutulumuna bağlı kaşeksiden farklıdır. Kaşeksi oluşum mekanizması tam olarak bilinmemektedir, ancak tümörün salgıladığı sitokinler üzerinde durulmaktadır (37).

KHAK'de fazla miktarda kortikotropin salgılanmasına bağlı olarak Cushing Sendromu görülebilir. Cushing sendromu kas güçsüzlüğü, hiperglisemi, hipokalemi ile seyreden bir sendromdur. Tümörün hızlı yayılımına bağlı olarak klasik cushing stigmaları her zaman görülmeyebilir (38).

Tablo V. En Sık Görülen Paraneoplastik Sendromlar.

En Sık Görülen Paraneoplastik Sendromlar	
Hematolojik Anemi, polisitemi Lökositöz ve eozinofili Trombositöz Koagülopatiler Derin venöz tromboz Dissemine intravasküler koagülasyon	Endokrin Sendromlar Cushing sendromu Hipertiroidizm Jinekomasti Uyumsuz ADH salınımı Hiperkalsemi Yüksek LSH ve FSH düzeyi Karsinoid sendrom
Sistemik Sendromlar Ateş Ortostatik hipotansiyon Anoreksi ve kaşeksi Kollajen-vasküler sendromlar Vaskülit Sistemik lupus eritematozus	Nörolojik Sendromlar Mononörotis multipleks Lambert-Eaton Sendromu Limbik Ensefalopati Ensefalomiyelit Serebellar dejenerasyon Subakut sensöriyal nöropati
Cilt Hipertrikoz Tylosis Eritrodermi Pemfigus Eksfoliyatif dermatit Akrokeratoz Sweet sendromu Polimiyozit/dermatomiyozit	Metabolik Sendromlar Hipoürisemi Metabolik laktik asidoz Hiperamilazemi
Renal Sendromlar Nefrotik sendrom Glomerulonefrit	İskelet Sistemiyle İlgili Sendromlar Parmaklarda çomaklaşma Hipertrofik osteoartropati

2.6. Laboratuvar

Akciğer kanserine özgü bir laboratuvar bulgusu henüz mevcut değildir. Laboratuvar testlerinde görülen değişiklikler sıklıkla metastaz ve paraneoplastik sendromlara bağlı olarak oluşmaktadır. Anemi genellikle görülmekle birlikte spesifik değildir. Eozinofili genellikle büyük hücreli ve skuamöz hücreli akciğer kanserine eşlik eder. Nekroz

mevcudiyeti olduğunda ve ilerlemiş vakalarda da eozinofil sayısında belirgin şekilde artış görülür. Tümör basısı nedeniyle gelişen obstrüktif pnömonide lökositoz; kemik iliği metastazlarında da lökopeni, trombositoz ve trombositopeni görülebilir. Kemik iliği aspirasyon biyopsileri özellikle küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda mutlaka yapılmalıdır. Kalsiyum, kemik metastazı olan hastalarda osteolitik metastaza bağlı olarak yükselir. Yine alkalen fosfataz osteoblastik metastazlarda; transaminazlar ve bilirubin de karaciğer metastazı nedeniyle yüksek bulunabilir. Sodyum, glukoz ve albumin düzeylerinin sıklıkla düşük olduğu belirlenmiştir. Bakır seviyelerinde artış, çinko seviyelerinde ise düşüş görülür (39).

Birçok moleküler ve biyolojik madde (nöron spesifik enolaz, CEA, β -HCG, pro-GRP, sialik asit gibi) akciğer kanserinin mevcudiyetini, yayılımı ve evresini göstermek için klinik araştırmalarda çalışılmıştır. Halen akciğer kanserlerini erken dönemde saptamak ve takipte kullanılmak üzere geliştirilmiş bir tümör markerı yoktur (40).

2.7. Akciğer Kanseri için Tarama Programları

Akciğer kanseri, kansere bağlı ölümler arasında ilk sırada yer almaktadır. Olguların %86'sının ilerlemiş tedavi yöntemlerine rağmen, beş yılda kaybedildiği görülmüştür. Erken dönemde saptanan hastaların beş yıllık yaşama oranı %70'lere yakinken, gecikmiş vakalarda bu oranın oldukça düşük olduğu görülmektedir. Bu sebeple, akciğer kanserinin, semptomatik olmadığı, olguların doktora başvurma gereksinimi duymadığı evrede saptanabilmesi için uğraş verilmektedir. Yıllık akciğer grafisi çektirmenin ve/veya balgam tetkiklerinin, mortaliteyi önlemede veya azaltmada ya da geç evrede tanı koyma ihtimalini azaltmada bir etkisi olmadığı görülmüştür.

İdeal bir tarama testinde bulunması gereken özellikler; hastalara erken dönemde yani semptomlar gelişmeden ve tedavinin daha etkili olabileceği bir aşamada tanı konulabilmesini sağlaması, yanlış pozitiflik oranının düşük olması, gereksiz invaziv tetkiklere neden olmaması, hastalıklı çoğunluğun bu yöntemden zarar görmemesi, topluma ciddi bir ekonomik yük getirmemesi ve mortaliteyi azaltmasıdır.

Ulusal Akciğer Kanseri Tarama Çalışması (National Lung Cancer Screening Trial) Amerika'da 2002'de başlayarak, 18 ay devam eden çok merkezli bir çalışmadır.

Çalışmaya 530 000 halen sigara içen veya daha önce sigara içmiş hastalar dahil edilmiştir. Çalışmada 55 ile 74 yaşları arasında sağlıklı kişilerden seçilen en az 30 paket yıl sigara kullanım öyküsü olan ve 15 yıl ve daha az süre içinde bırakmış olanlar akciğer kanseri için yüksek risk taşıyan kişiler olarak tanımlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 530 000 kişiye üç yıllık izlem süresi boyunca düşük doz bilgisayarlı tomografi (DDBT) ile yılda bir kez tarama yapılmış ve,

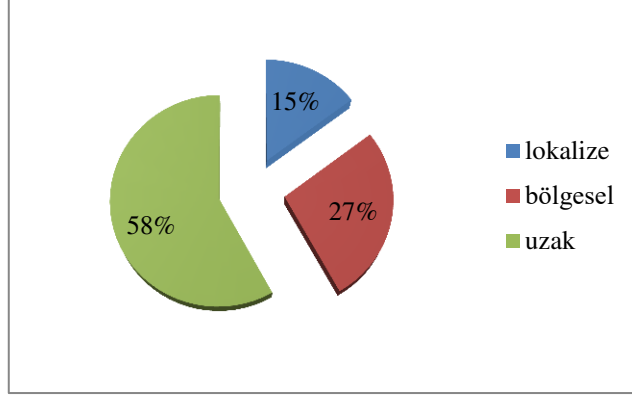
- Erken dönemde akciğer kanseri saptanma olasılığının arttığı,
- Geç dönemde akciğer kanseri saptanma olasılığının azaldığı,
- Tarama sırasında akciğer kanseri tanısı alan hastalarda tedavi ile kansere bağlı mortalitede %20 oranında azalma görüldüğü,
- Yine aynı hastalarda tüm sebeplerle ilişkili mortalitenin %7 oranında azaldığı belirlenmiştir.

Akciğer kanserini daha erken evrede saptama amaçlı tarama programlarının daha iyi yanıtlar vermesi için sigarayı bıraktırmaya yönelik çalışmalarla birlikte uygulanması gerekmektedir (42, 43).

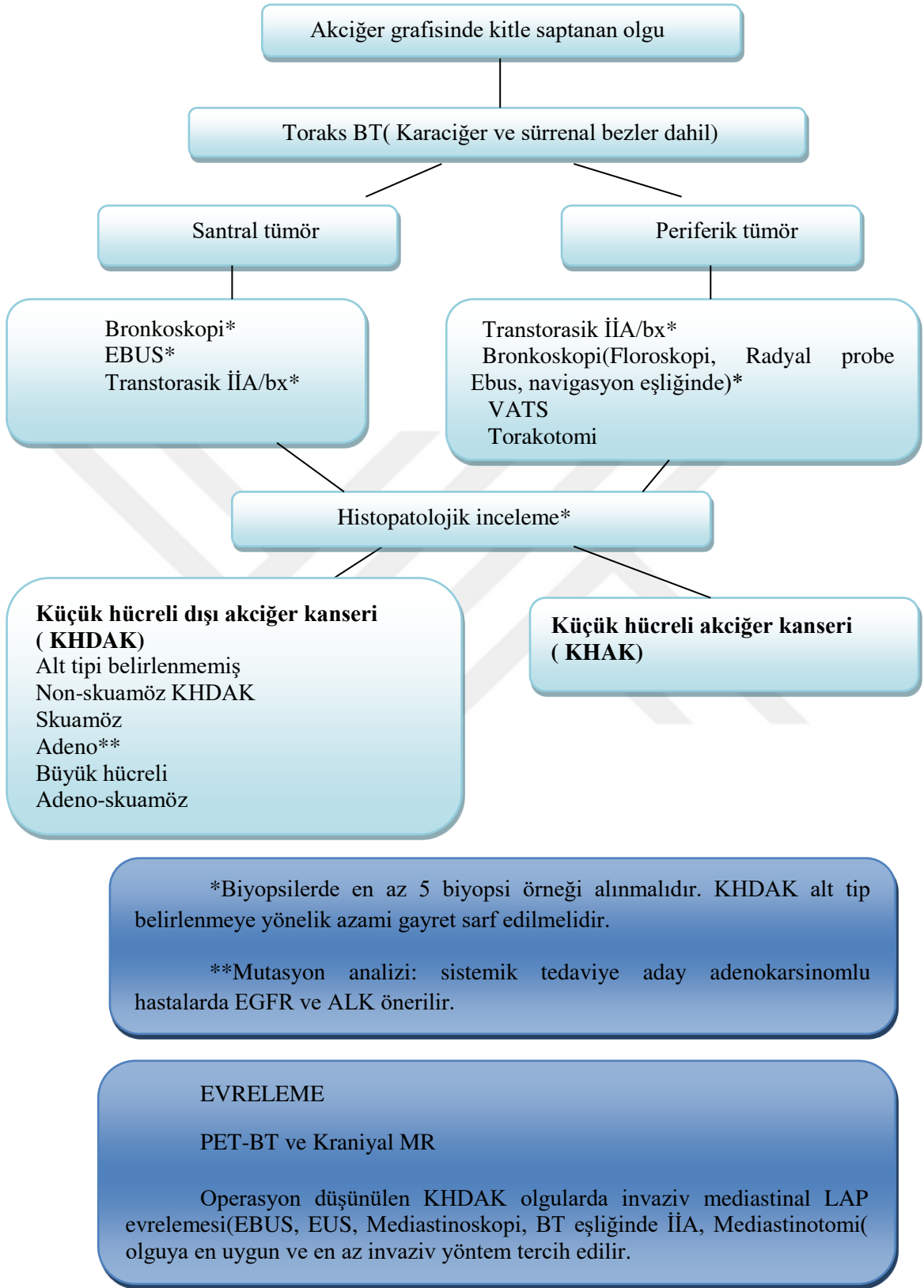
Amerika ve Kanada'da DDBT ile akciğer kanseri taraması yüksek riskli sağlıklı kişiler için tarama programları içinde yerini almıştır. Ülkemizde ise akciğer kanseri için henüz bir tarama programı yoktur. Bu konuda yüksek riskli grubun belirlenmesi ve maliyet-etkililik hesaplamalarının yapılması açısından daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (41).

2.8. Tanı ve Evreleme

Erken evre akciğer kanseri sıklıkla asemptomatiktir. Lokal ileri ve metastatik evre olana kadar çoğunlukla belirti vermez. Bu da hastalığın ne kadar agresif bir biyolojiye sahip olduğunu gösterir. Ayrıca efektif bir tarama testinin olmaması da ileri evrede tanı alınmasından sorumlu faktörlerden biridir.



Şekil 10. Akciğer Kanseri Evrelerinin Yüzde Dağılımları (5).



Şekil 11. Akciğer Kanserinde Tanı ve Evreleme Algoritması (41).

Akciğer kanserlerinin tanı ve evrelendirilmesinde lokal ve sistemik yayılımı belirleyebilmek amacıyla direk grafipler, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR), ultrasonografi ve pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılmaktadır.

Akciğer grafisi akciğerlerin değerlendirilmesinde ilk ve en sık kullanılan yöntemdir, hastalar sıklıkla büyük bir hiler kitle ya da yer kaplayan mediastinal lenfadenopati ile presente olurlar. Ancak ileri tetkik ve evrelemede BT daha önemli rol üstlenmektedir. Tümör boyutu, göğüs duvarı invazyonu, mediastinal yapılarla ilişki değerlendirilmesinde BT, akciğer grafisine göre daha üstündür (44).

Akciğer kanserinin tanısında balgam sitolojisi, fiberoptik bronkoskopi, transbronşial iğne aspirasyonu, endobronşial ultrasonografi (EBUS) ve transtorasik iğne aspirasyonu (TTİA) ve biyopsisi kullanılabilir. Balgam sitolojisi en az invaziv yöntem olup, invaziv girişimi reddeden ve riskli hastalarda tanıya yardımcı olabilir. Akciğer kanseri tanı ve evrelemede ilk başvuru tanı yöntemi fiberoptik bronkoskopi'dir. Lezyondan endobronşial forceps biyopsi, endobronşial fırçalama, bronş lavajı, bronkoalveolar lavaj (BAL), transbronşial iğne aspirasyonu gibi yöntemler kullanılarak tanıya gidilebilir. EBUS, fiberoptik bronkoskopi ile saptanamayan alanlarda havayoluna yakın lezyonları ve lenf nodlarının görüntülenmesini sağlar. TTİA da bronkoskopi ile ulaşılamayan parankim içindeki periferik yerleşimli lezyonların tanısında kullanılır. Noninvaziv ve endoskopik yöntemlerle tanı konulamayan olgularda nadiren de olsa mediastinoskopi ya da VATS (video torakoskopik cerrahi) ile tanı konulabilir (45).

Tanı, evreleme, tedaviye cevabı değerlendirmede ve izlemde glukoz analogu olan 18- florodeoksiglukozu kullanan PET kullanılır. PET'in avantajı malign dokunun glukozu normal dokuya göre daha fazla tutmasına bağlıdır. PET uzak metastaz varlığını araştırmak için de kullanılabilir. PET/BT, anatomik bilgilerden ziyade invivo biyolojik, fizyolojik ve patolojik süreçler hakkında bilgi edindiğimiz, invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir. PET, malign ve benign lezyonları ayırt etmede BT'den daha üstündür (44, 46).

2.8.1. Evreleme

Malign hastalıklarda tedaviyi yönlendiren ve prognozu belirleyen en önemli parametrelerden birisi hastalığın yaygınlığı yani evresidir. Tümör Nod Metastaz (TNM) sistemi pek çok kanserde olduğu gibi KHDAK evrelemesi için de kullanılmaktadır. Bu sistem tümörleri tümörün karakteristiklerine (T), lenf nodu tutulumuna(N) ve uzak metastaza (M) göre kategorize eder.

Akciğer Kanseri 7. TNM Evreleme Sistemi Ocak 2010'dan bu yana kullanılmaktaydı. Güncel revizyonu olan 8. Evreleme sistemi ise Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği'nin (IASLC) Uluslararası Evreleme Projesi tarafından tamamlanıp Ocak 2017'de kullanıma sunuldu (47) (Tablo VI).

Tablo VI. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde TNM Sınıflaması (8. Baskı)

Primer Tümör (T)	
Tx	Balgam ya da bronkoalveoler lavaj sitolojisinde malign hücrelerin tespit edilmesi fakat görüntüleme yöntemleri ya da bronkoskopik olarak tümörün gösterilememesi
T0	Primer tümöre ait kanıt yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör en büyük çapı ≤ 3 cm, akciğer ya da visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lobar bronşun daha proksimaline invazyon bulgusu yok T1a(mi): minimal invaziv adenokarsinom T1a: tümör en büyük çapı ≤ 1 cm T1b: tümör en büyük çapı > 1 cm fakat ≤ 2 cm T1c: tümör en büyük çapı > 2 cm fakat ≤ 3 cm
T2	Tümör en büyük çapı > 3 cm fakat ≤ 5 cm, veya aşağıdaki özelliklerden birine sahip; • Karinaya uzaklığından bağımsız olarak ana bronş tutulumun karina tutulumu olmadan olması • Visseral plevra invazyonu • Hilusa uzanan, akciğerin bir kısmını ya da tamamını kapsayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni ile beraber olması T2a: tümör en büyük çapı > 3 cm fakat ≤ 4 cm T2b: tümör en büyük çapı > 4 cm fakat ≤ 5 cm
T3	Tümör en büyük çapı > 5 cm fakat ≤ 7 cm veya primer tümör ile aynı loba'daki başka tümör nodülü veya nodüllerinin varlığı veya direk olarak aşağıdaki yapılardan birini invaze etmiş olması: • Göğüs duvarı (pariyetal plevra ve süperior sulkus tümörleri dahil) • Frenik sinir • Pariyetal perikard

Tablo VI. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde TNM Sınıflaması (8. Baskı)
(Devamı)

Primer Tümör (T)	
T4	Tümör en büyük çapı > 7 cm veya primer tümörün olduğu lobdan başa ipsilateral loblarda tümör nodül veya nodüllerinin olması veya aşağıdaki yapılardan birini invaze etmiş olması: diafragma, mediastinum, kalp, büyük damarlar, trakea , rekürren laringeal sinir , özefagus , vertebra korpusu, karına
Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu (N)	
Nx	Bölgesel lenf nodu tutulumu değerlendirilememekte
N0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf nodu tutulumu ve intrapulmoner lenf nodu tutulumu mevcut
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodu tutulumu mevcut
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral ya da kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf nodu tutulumu mevcut
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz mevcut M1a: Kontralateral lobda başka tümör nodülü veya nodüllerin olması; plevral veya perikardiyal nodül/nodüllerin olması veya malign plevral veya perikardiyal effüzyonun olması M1b: Tek ekstratorasik metastaz mevcut M1c: Bir veya daha çok organda multipl ekstratorasik metastaz mevcut

Tablo VII. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde TNM Sınıflamasına Göre Evreleme
(8. Baskı)

	N0	N1	N2	N3	M1a	M1b	M1c
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

2.9. Akciğer Kanseriinde Prognostik Faktörler

Akciğer kanseri prognozu genellikle kötü olup, hastaların yarısından fazlası tanıdan sonraki bir yıl içinde kaybedilir, beş yıllık sağkalım %18 oranında olduğu görülmüştür. Vakaların yarısı ileri evre akciğer kanseri tanısı ile başvurduğundan dolayı metastatik evre hastada beş yıllık sağkalım oranı %4 olarak saptanmıştır (48).

Tüm kanserlerde prognostik faktörler, sonucu önceden tahmin etmede oldukça önemli rol oynamaktadır. Kanserinin biyolojik davranışının tedavi öncesi belirlenebilmesi; tedavi tipine karar verme ve tedaviyi yönetme konusunda yol gösterici olacaktır (49).

Akciğer kanseri heterojen biyolojik davranış özelliğine sahiptir. Olgular aynı histolojik tipte de olsalar, kemoterapi (KT) ve radyoterapiye (RT) yanıt yönünden farklılıklar gösterebilirler. Yapılan çalışmalar sonucunda birçok prognostik faktör tanımlanmıştır. Akciğer kanserinde başlıca prognostik faktörler:

2.9.1. Evre

Hastalığın evresi ile prognoz arasında ters orantılı bir ilişki görülmektedir. Evre 1 hastalık için beş yıllık sağ kalım oranı %60-80 olarak saptanmışken, evre 2 hastalık için beş yıllık sağ kalım oranı %30-50 olarak bulunmuştur. Uzak metastazı olan evre 4 hastalıkta ortalama beş yıllık sağ kalım %1 olarak bulunmuştur (50, 51).

2.9.2. Yaş

Kırk yaş altında tanı gecikmesinden dolayı prognoz kötü olmakta ve çoğuna ileri evre kanser tanısı konmaktadır. İleri yaş ile birlikte komorbiditenin artması ve organ fonksiyonlarının azalması ile birlikte tedaviye uyum ve tedavi komplikasyonları artacağından sağ kalımda azalma görülebilmektedir (52).

Yapılan çalışmalarda vakaların iki yıl süren takibinde 65 yaş altı olguların sağkalımının daha fazla olduğu görülmüştür. Yaşlı hastalarda tedaviye bağlı komplikasyonlar ve eşlik eden hastalıklar sebebiyle yaşam süresi kısalmaktadır (53). Ancak bazı çalışmalarda da 70 yaş üzeri olgularda diğer gruba göre daha iyi prognoz saptandığını bildirilmiştir (54).

2.9.3. Cinsiyet

İleri evre KHDAK olgularda kadın cinsiyetin erkek cinsiyetle karşılaştırıldığında uzun sağkalım açısından bağımsız prognostik faktör olduğu görülmüştür (55,56).

Güneybatı onkoloji grubunun yaptığı çalışmada akciğer kanseri tanısı sonrası 1. ve 2. yıl sağkalım oranlarının kadınlarda belirgin şekilde daha yüksek olduğu (kadınlarda ortalama sağkalım 11 ay olarak saptanmışken, 1.yıl %46 ve 2.yıl %19 sağkalım) görülmüştür. Erkeklerde ise ortalama sağkalım 8 ay bulunmuş, 1.yıl %35 ve 2.yıl %13 sağkalım olduğu belirlenmiştir. Kadınlarda ölüm riskinin %14 daha düşük olduğu görülmüştür (57).

Yine yapılan çalışmalarda kadınların kemoterapi yanıtının erkeklere göre daha iyi olduğu saptanmıştır (58).

2.9.4. Performans Durumu

ECOG 0-2 veya Karnofsky performans durumu %70'in üzerinde olan hastalarda prognoz daha iyidir (59). ECOG ve Karnofsky performans durum skalaları Tablo VIII ve IX' da gösterilmiştir.

Tablo VIII. ECOG Performans Skalası (Eastern Cooperative Oncology Group)

0. Yaşam kısıtlaması olmadan aktif olarak yaşantısını sürdürebiliyor.
1. Zorlayıcı fiziksel aktivitelerde kısıtlanıyor ancak normal yaşantısını sürdürebiliyor.
2. Özbakımını gerçekleştirebiliyor ancak diğer aktivitelerde zorlanıyor günün yarısından fazlasını yatak dışında geçiriyor.
3. Sınırlı düzeyde özbakımını gerçekleştirebiliyor, günün yarısından fazlasını yatağa bağımlı olarak geçiriyor.
4. İleri düzeyde hastalık bulgularına sahip, özbakımını yapamıyor, tüm vaktini yatağa bağımlı olarak geçiriyor.

Tablo IX. Karnofsky Performans Skalası

Normal, şikayeti yok, hastalık belirtisi bulunmuyor.	100
Normal aktivitesini yapabiliyor, minör belirti ve semptomlar var.	90
Zorlanarak normale yakın aktivite, hastalığa ait bazı bulgu ve belirtiler var.	80
Kendine bakabiliyor ancak, normal aktivite ve aktif işini yapamaz.	70
İhtiyaçlarını giderebilir, nadiren yardıma ihtiyaç duyar.	60
Sıklıkla tıbbi destek ve yardım gerekmektedir.	50
Özel yardım ve bakıma ihtiyaç duyar.	40
Ciddi düşkün olup, hastane şartlarında bakımı gerekmektedir.	30
Çok hasta, hastanede aktif bakım ihtiyacı bulunmaktadır.	20
Ölümcül düzeyde olan	10
Ölüm	0

2.9.5. Kilo Kaybı

Özellikle ileri evre akciğer kanserlerinde kilo kaybının sağ kalımı kötü yönde etkilediği kabul edilmektedir (37, 60).

2.9.6. Histoloji

Akciğer kanserinde histolojiye göre prognoz değerlendirildiğinde öncelikle küçük hücreli akciğer kanserli hastaların prognozu, küçük hücreli dışı akciğer kanserli olanlara göre daha kötüdür.

Skumöz hücreli karsinom ile adenokarsinom prognoz açısından karşılaştırıldığında çelişkili sonuçlar olduğu görülmektedir. Tarihsel olarak, histoloji; ileri KHDAK çalışmalarında prognostik veya prediktif bir değişken olarak açıkça veya tutarlı bir şekilde tanımlanmamıştır. Literatürde adenokarsinomlu veya non-skumöz histolojisi olan hastalar için daha olumlu sonuçlar ortaya koyan bazı çalışmalar bulunmakla birlikte skumöz hücreli karsinomu olan hastalar için daha olumlu sonuçlar veren başka çalışmalar da mevcuttur. Hedefe yönelik tedavilerin gelişimi ve histolojik sınıflandırmaların iyileştirilmesi göz önüne alındığında, histolojik alt tiplerin analizini ve etkinlik sonuçları ile ilişkisini içeren daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (62).

Adenokarsinom çeşitli invaziv paternler sergilemekte olup lepidik patern grade 1; asiner patern grade 2; mikropapiller ve solid patern grade 3 şeklinde prognostik gruplara ayrılmıştır. Bunlardan mikropapiller ve solid patern yüksek metastaz riski ve kötü prognoz

gösterirken, lepidik patern genelde daha iyi prognoz gösterir, asiner ve papiller grup ise orta riskli grubu oluşturmaktadır. Skuamöz hücreli karsinomda da keratinizasyon gibi diferansiasyon bulguları olanlar daha iyi prognozlu grubu oluşturur (63).

2.9.7. Moleküler çalışmalar

Baskılayıcı onkogen (p53) değişiklikleri, dominant onkogen aşırı ekspresyonu (c-myc, K-ras, erb-B2) KHDAK'de siktir ve kötü prognozla ilişkilidir. KHDAK'de saptanan EGFR mutasyonları ise iyi prognozla ilişkili olup hedefe yönelik tedavilere alınacak yanıtın tahmin edilmesinde faydalı görünmektedir.

Hedefe yönelik tedavi olarak kullanılan erlotinib, gefitinib ve crizotinib'e yanıtı belirlemek için tümör dokusunda EGFR mutasyonu ve EML4- ALK füzyon onkogenin varlığı önemlidir. Erlotinib ve gefitinib tedavisine yanıt veren olguların daha iyi prognozlu ve daha düşük nüks oranları olduğu saptanmıştır (64).

2.10. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tedavi kararı verilirken hastalığın evresi, tümör histolojisi, metastaz ve metastaza bağlı semptomlar, hastanın yaşı, mevcut ek hastalıkları ile akciğer fonksiyonları, performans durumu ve hedeflenebilir mutasyon varlığı gibi kriterler değerlendirilir.

Birinci ve ikinci evre hastalıkta asıl tedavi cerrahidir. Ek hastalıkları sebebiyle operasyona uygun bulunmayan ya da operasyonu kabul etmeyen, lezyonu periferik yerleşimli olan evre I hastalarda radyoterapi (RT) uygulanabilir. Cerrahi girişim uygulanan yüksek riskli birinci evre hastalıkta ve ikinci evredeki vakalara adjuvan sisplatin bazlı kemoterapi tedavisi önerilmektedir. Evre III hastalık, lokal ileri evre olarak adlandırılır. Üçüncü evrede asıl tedavi kemoterapi ve radyoterapinin birlikte verilmesidir. Bazı evre III hastalarda cerrahi girişim de uygulanabilmektedir. Dördüncü evrede asıl tedavi sistemik tedavidir. Bazı evre IV vakalarda sistemik tedavi ile beraber semptomları giderme amaçlı radyoterapi ya da cerrahi girişim yapılabilir. Kemoterapi tedavisi olarak genelde platin bazlı tedaviler uygulanır ve kemoterapi süresi 4-6 siklustur.

EGFR, ROS-1 ve ALK gibi hedeflenebilir mutasyonu olan vakalarda bu mutasyonu hedefleyen ajanların kullanılmasının kemoterapi tedavisi ile karşılaştırıldığında daha etkili olduğu saptanmıştır. Yine Anti PD-1 ve anti PD-L1 monoklonal antikorlarına bağlı gelişen yan etkilerin kemoterapiye göre daha az olduğu ve sağkalım oranlarında iyileşme görüldüğü bildirilmiştir (65,66). Kemoterapiye immünoterapi ilacı pembrolizumab veya nivolumab (monoklonal PD-1 antikorudur) eklenmesinin, 4. evre küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin skuamöz hücreli alt türünde yaşam süresini belirgin bir şekilde uzattığına dair klinik araştırma sonuçları mevcuttur (67).

2.10.1. Radyoterapi

Küçük hücreli akciğer kanserleri başta olmak üzere indifferansiye kanserler ile skuamöz hücreli kanserler radyoterapiye daha hassastır. Adenokarsinomların radyoterapiye duyarlılığı diğer tiplere göre daha az olup, büyük hücreli kanserlerin ise radyoterapi duyarlılığı çok azdır. Evre olarak cerrahiye uygun olan ancak solunum fonksiyon testlerinde anormallik, yeni geçirilmiş miyokard infarktüsü, pulmoner hipertansiyon ve kan gazının uygunsuz olması gibi nedenlerle operasyona alınamayan vakalarda, cerrahi sonrası evre 1 hastalıkta, basıya bağlı semptomlara neden olan ana bronş, karina ve trakea tutulumu olan vakalarda radyoterapi yapılabilmektedir (66).

2.11. Kanser ve Sitokin

Günümüzde kanser oluşumu ve gelişiminde biyokimyasal mekanizmalar, apoptoz ile ilişkili genler, hücre büyüme ve bölünmesini kontrol eden proteinler, sitokinler ve reseptörler gibi yapıların; moleküler düzeyde anlaşılması ile birlikte daha yeni tedavi modalitelerinin gelişmesi söz konusudur (68).

Sitokinler çözünebilir peptid veya glikoprotein yapıda moleküller olup birçok hücre tipi tarafından üretilir. İnflamatuvar yanıtın regülasyonunda, hücrenin büyüme ve iyileşmesinde önemli etkileri bulunmaktadır. Sitokin ekspresyonu ve aktivitesinin birçok kanser tipinde inflamasyon ile beraber bozulduğu görülmektedir (69).

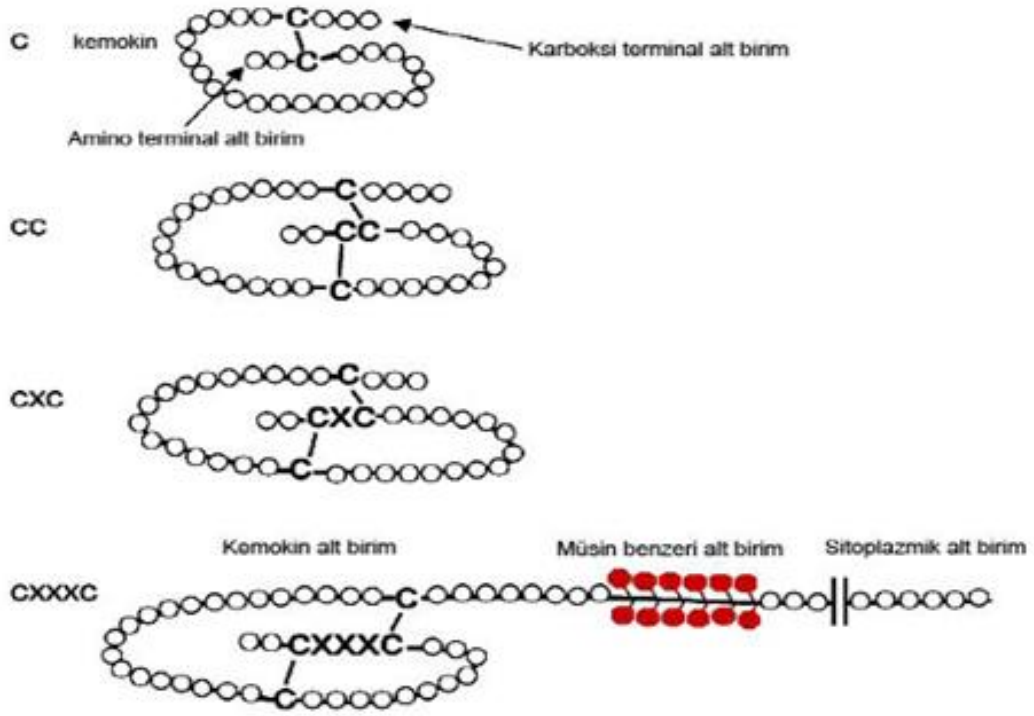
Hücre siklusu ve büyümesinde sitokinler etkili olmaktadır. Hücrenin büyüme, farklılaşma, hücre ölümü gibi durumlarında regülatuar etkileri bulunmaktadır. Sistemik olaylarda hücreler arası düzeydeki rolleri sebebiyle, günümüzde sitokinler ve sitokin resep-

törlerinin kanserle ilişikinden yararlanılmaktadır. Kanserin ve kanser tedavisinin daha net anlaşılabilmesi için sitokinlerin kimyasal yollar, hücre siklusu, apoptoz ve diferansiasyon mekanizmalarındaki rollerinin daha ayrıntılı çalışılması gerekmektedir (70).

2.11.1. Kemokinler

Kemokin terimi, kemotaktik ve sitokin kelimelerinin bir birleşimidir. Hücrelerin enfeksiyon ve hasar alanına göç etmesini sağlayan multifonksiyonel bir sitokin ailesini tanımlamak için kullanılmaktadır. Kemokinler fonksiyonel olarak iki ana gruba ayrılabilir. Birinci grup, homeostatiktir; sentezlenmeleri ve salınımları devamlıdır. Bu grup genel olarak lenfosit trafiğinde, immün takipte ve antijen sunan lenfositlerin lenfatik sistemde lokalizasyonunda görev alırlar. Diğer grup kemokinler ise yalnızca enfeksiyon anında ya da proinflatuvar salınım esnasında lökositlerin enfeksiyon ya da hasar alanına göç etmesini sağlamak amacıyla salınırlar. Bu kemokinler aynı zamanda immün cevabın aktive olmasını ve yara iyileşmesinin düzenlenmesini de uyabilirler.

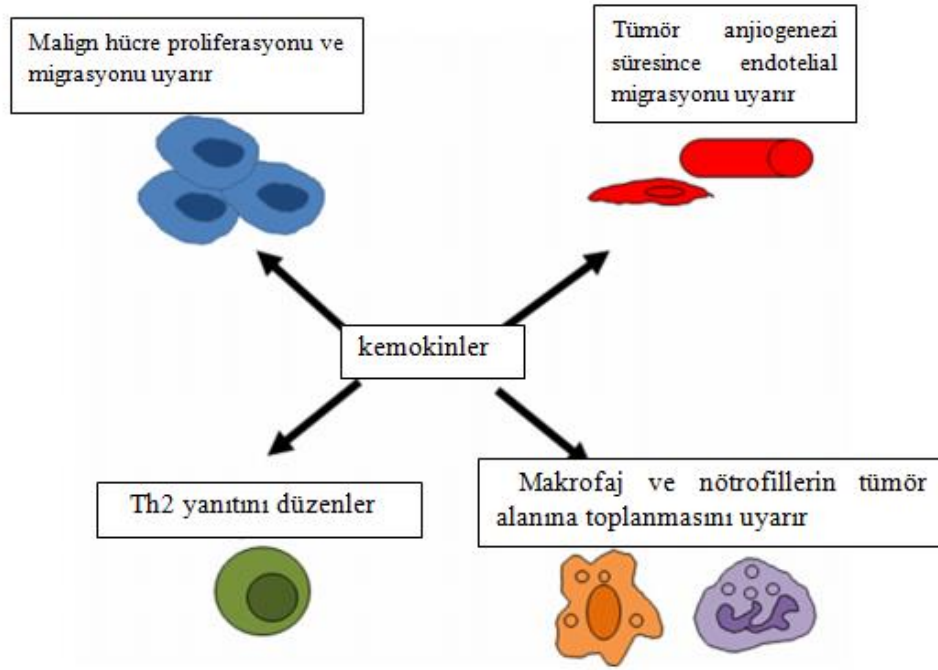
Kemokinler yapısal olarak birbirlerine benzerler, çoğu değışkenlik göstermeyen 4 adet sistein motifi içermektedir. Bu kemokinlerin ilk iki sistein aminoasidinin yerleşimine bağlı olarak kemokin ailesi 4 üst aileye ayrılmaktadır: CXC, CC, C ve CX3C. Kemokinler propeptitler olarak sentezlenmektedirler ve salınım esnasında işlenerek aktif protein haline geçer ve G-protein bağlı reseptörlere bağlanarak iş görür. İnsanlarda rastlanan kemokinler CXC ve CC süper familyasına aittir ve sırasıyla 16 ile 28 üyeden oluşmaktadır (71).



Şekil 12. Kemokinlerin Moleküler Yapısı (72).

Alfa-kemokinler, amino terminal ucundaki iki sistein arasında bir amino asit bulunduğu için CXC kemokinleri olarak tanımlanmaktadırlar. CXC kemokinler glutamat-lösin- arjinin (ELR) motifinin bulunup bulunmamasına göre de ikiye ayrılmaktadırlar. Beta-kemokinler ise uçtaki sisteinler yan yana oldukları için CC-kemokinler olarak isimlendirilirler. C kemokin olarak adlandırılan lenfotaktin tek sistein içermektedir. CX3C kemokin ise fraktalkin veya nörotaktin olarak adlandırılmaktadır (72).

Kemokin reseptörlerinin sınıflandırılması da, kemokin moleküllerinin sınıflandırmasına benzer şekilde yapılır; CXCR, CCR, CR ve CX3CR gibi. CC kemokinler için 10 farklı reseptör (CCR1, CCR2,...CCR10) ve CXC kemokinler için 6 farklı reseptör (CXCR1,...CXCR6) vardır. Kemokin reseptörlerinin çoğu birden fazla kemokin ile bağlanabilir. Bir lökosit subpopülasyonu üzerinde de değişik kemokinlere ait reseptörler bulunabildiğinden bir kemokinin birden fazla hedef hücresi bulunabilir. Böylece hücreler değişik reseptörler aracılığıyla farklı moleküllere yanıt verebilirler. Bir hücre hangi reseptörünün aktive edildiğine bağlı olarak değişik tepkiler verebilir. Pek çok kemokin benzer reaksiyonlara yol açabilir (71).



Şekil 13. Kanserde Kemokinlerin Rolü (73).

2.11.2. TNF- α

TNF temel olarak stabil homotrimerler olarak düzenlenmiş bir tip II transmembran proteini olarak üretilir. Bu membrana bağlı formdan, metaloproteaz TNF- α dönüştürücü enzim (TACE) tarafından proteolitik bölünme yoluyla salınır ve çözünebilir forma dönüşür. Membrana bağlı TNF (memTNF) ve çözünür TNF'nin (sTNF) her ikisi de TNF reseptör ailesinin üyesi olan, TNF-R1 ve TNF-R2'ye bağlanır. MemTNF, her iki TNF reseptörünü aktive ederken, sTNF, daha çok TNF-R1'i uyarır, TNF-R2 üzerindeki sinyal kapasitesi ise sınırlıdır. TNF-R1, dokuların çoğunda yapısal olarak eksprese edilir, TNF-R2 ise tipik olarak bağışıklık sisteminin hücrelerinde bulunur. Hücrelerin çoğunda, TNF-R1, TNF sinyalleşmesinin asıl düzenleyicisi gibi görünmekte iken, lenfoid sistemde TNF-R2 önemli bir rol oynamaktadır (74).

TNF- α mikroplara, özellikle gram negatif bakteri lipopolisakkaritlerine karşı geliştirilen immün yanıtta başlıca makrofajlar tarafından üretilmektedir. Monositler ve makrofajlar, ana TNF- α kaynağıdır, ancak diğer hücre tiplerinin, özellikle T ve B lenfositlerin ve büyük granüler lenfositlerin, stimülasyon üzerine TNF- α ürettiği gösterilmiştir. İnflamasyon gelişiminde, sitokinlerin uyarımında önemli rolü vardır.

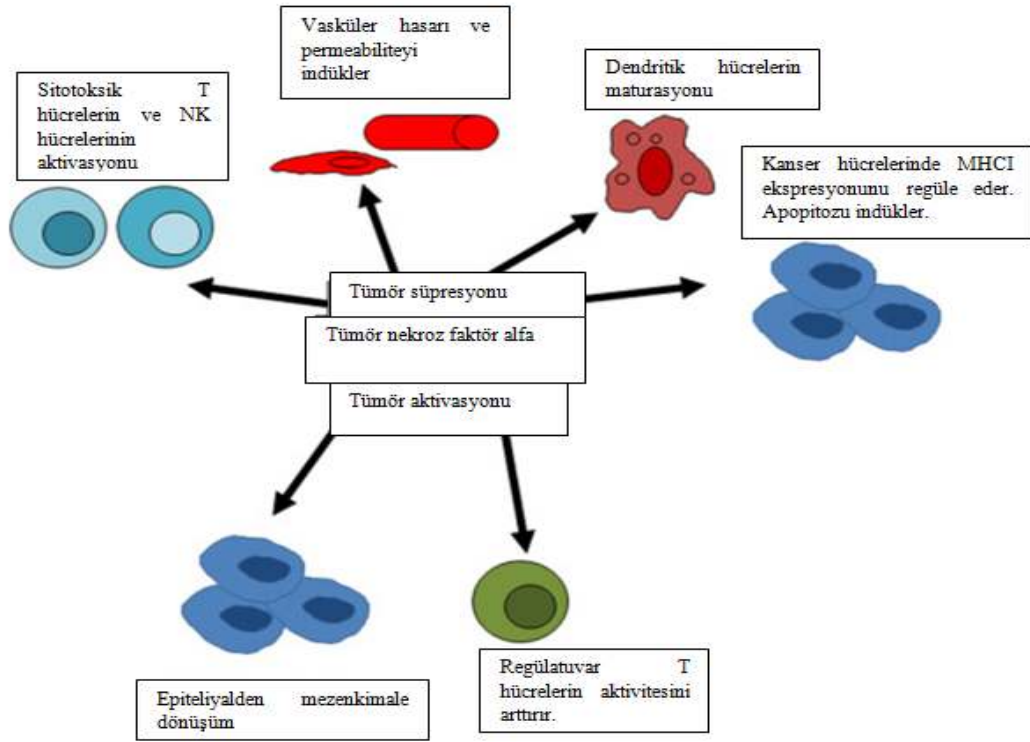
Özellikle endotel hücreleri üzerinde adezyon moleküllerinin, kemokinlerin salınım ve kontrolü ile fagositlerin enfeksiyon bölgelerine göç etmesinde aracılık eder. TNF- α 'nın akut faz proteinlerinin sentezinde, damarlaşmanın artışında, hipotalamusu etkileyerek ateş yükselmesinde etkisi bulunmaktadır. TNF- α yağ asitlerinin kullanımını azaltarak yağ dokusunda lipoprotein lipazı inhibe ettiği için kaşeksin olarak da bilinir. Bu kaşeksi ile sonuçlanır. TNF- α deney hayvanlarında belirli tümörlerin ölümüne ve nekrozuna neden olur. Bunu damar içi pıhtılaşmayı arttırarak tümör dokusunda enfarktüse yol açarak yapabilmektedir (75, 76).

Çalışmalarda, yüksek dozda TNF- α 'nın kanserli dokuda lokal olarak kan damarlarına zarar verirken aynı zamanda anjiogenik faktörleri uyardığı saptanmıştır. Kronik olarak ise tümör gelişimi ve yayılması için gereken endojen bir tümör destekleyici görevi görebilir (77).

TNF- α , fibroblast ve makrofaj aktivitesini, tümör hücresinin motilite ve invazyonunun stimülasyonu ile tümörün yeniden şekillenmesini uyarır, bunu matriks metalloproteinlerinin indüklenmesi yoluyla yapmaktadır (78).

TNF- α 'nın, tümör hücrelerinde etkisi çift yönlüdür. MHC1 ekspresyonunu düzenler, apoptozu uyarır, sitotoksik T hücrelerini ve NK hücrelerini aktive eder, dendritik hücrelerin maturasyonunu ve vasküler hasar ile permeabiliteyi indükler ve böylece tümör süpresyonuna neden olurken; regülatuar T hücrelerinin artışı ve epitelden mezenkimale dönüşüm ile tümör aktivasyonuna neden olur (70).

Romatoid artrit, psöriatik artrit ve ankilozan spondilit gibi otoimmün hastalıklarda TNF- α inhibitörleri kullanılmaya başlanmış olup, bu tedavilerin yeni kullanıma girmiş olması nedeniyle güvenilirlik ile ilgili bilgileri daha kısıtlıdır; enfeksiyon ve malignite sıklığını arttırdıkları yönünde sonuçlar olmakla birlikte, çelişkilidir. Anti-TNF tedavi verilen hastalarda kanser sıklığının arttığını destekleyen çalışmalar yanında, aksini savunan çalışmalar da bulunmaktadır (79).



Şekil 14. TNF- α 'nın Kanserdeki Rolü (70).

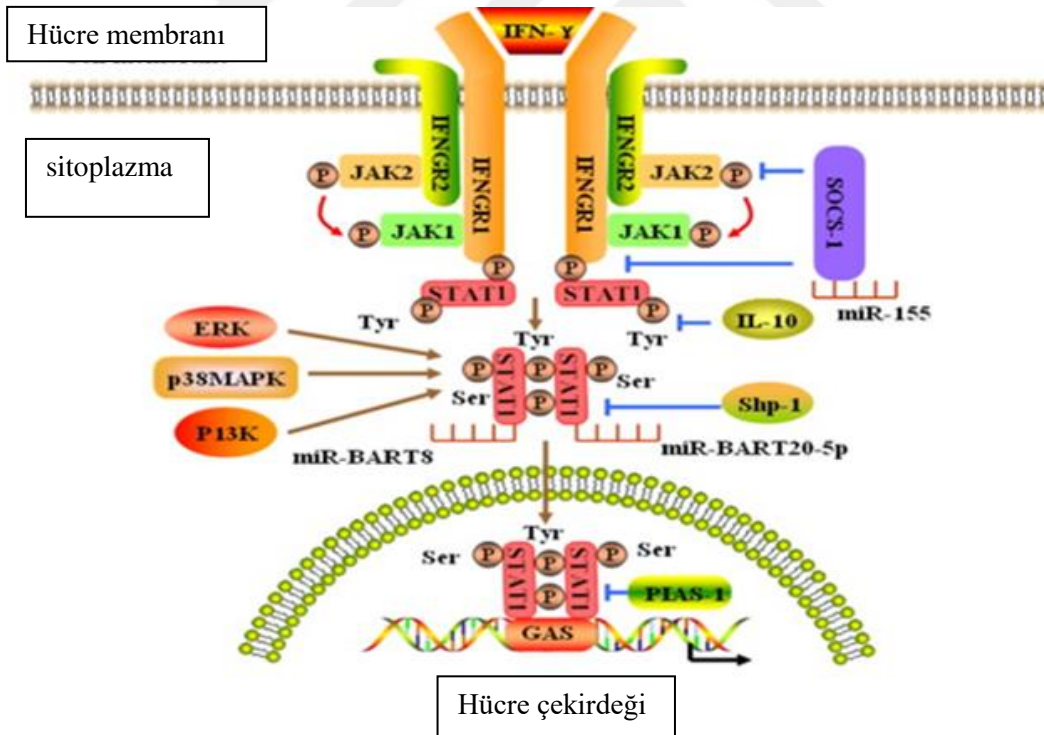
2.11.3. İnterferon Gamma (IFN γ)

İnterferonlar, immün düzenleyici ve antiproliferatif etki gösteren diğer bir sitokin ailesidir. IFN γ (makrofaj aktive edici faktör olarak da bilinir), bu ailenin bir üyesi olup, antijenler, alloantijenler veya mitojenler tarafından aktive edildiğinde üretilen bir proteindir. IFN γ , öncelikle Th1 hücreler tarafından sentezlenmekle birlikte daha az oranda Tc ve NK hücrelerince de üretilebilir. Doğal ve kazanılmış bağışıklık sisteminin her ikisinde rolü vardır. Makrofajların, NK hücrelerinin ve nötrofillerin fagositik aktivitesinin en güçlü etkinleştiricilerinden biridir. Güçlü bir mikrobisidal olan reaktif oksijen radikallerini üreten NADPH oksidaz sentezini uyararak malign hücelere ve mikroorganizmalara karşı savunmada rol alır. Çeşitli hücre tiplerinde sınıf I ve II MHC proteinlerinin sentezini artırır. Böylece hücrelerin antijen sunumunu artırır (80, 81).

Endojen olarak üretilen IFN γ , tümör oluşumunda önemli bir etkiye sahiptir ki, bunu sadece tümörlere karşı koruyucu konak cevabı artırarak değil, aynı zamanda tümörlerde immün saldırıdan kaçmayı kolaylaştıran cevapları düzenleyerek de yapar (82).

IFN γ üretiminin devamlı olarak düşük seviyede sürmesi, tümör gelişimini artırır-ken; sürekli yüksek seviyede IFN γ üretimi, önemli antitümör etki gösterir. Bu sonuçlar, IFN γ 'nın tümör gelişiminde veya tümör immün tedavisinde “iki-taraflı kılıç” gibi görev aldığını göstermektedir (83).

IFN γ 'nın biyolojik etkisi, hücre içi moleküler sinyal ağının aktivasyonu ile ortaya çıkar ki bunun da en iyi tanımlanmış olanı JAK-STAT (Janus kinaz/signal transducer and activator of transcription) sinyal yolağıdır. Klasik IFN γ sinyal yolağı, IFN γ 'nın hücre yüzey reseptörleri olan IFN γ R1 ve IFN γ R2 'ye bağlanması ile başlar ve bunu reseptörün oligomerizasyonu izler. JAK 1 ve 2'nin aktivasyonu, JAK'ların ve reseptör alt ünitelerinin transfosforilasyonuna olanak sağlar. Reseptörün tirozin fosforilasyonundan sonra bir transkripsiyon faktörü olan STAT1, reseptöre bağlanır ve bir homodimer oluşturur. Fosforilize olmuş olan bu homodimer, çekirdeğe geçer ve gen transkripsiyonunu başlatmak için promotorlardaki GAS (Interferon-Gamma-Activated Sequence) elementlerine bağlanır (84).

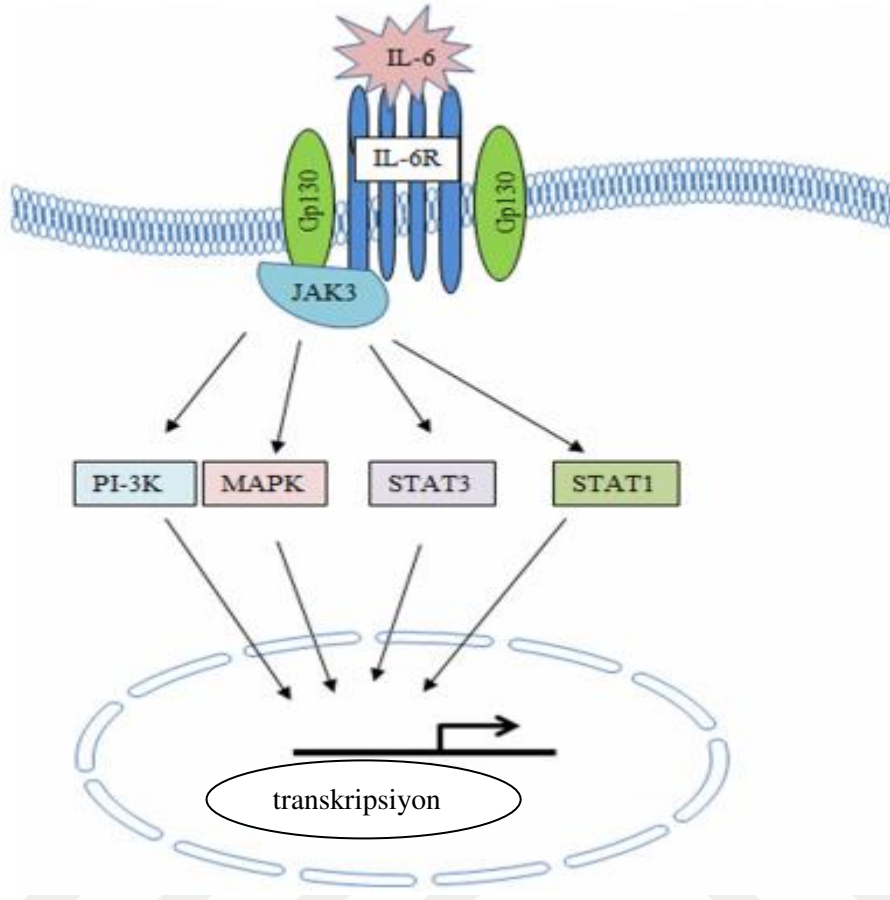


Şekil 15. Interferon Gama Uyarısı Sonucu JAK/STAT Aktivasyonu (85).

2.11.4. IL-6

184 aminoasitten oluşan yaklaşık 26 kD'luk bir sitokindir. IL-6 reseptörü iki alt birimden oluşmaktadır. Bunlardan biri 80 kD'luk bağlanma proteini iken, diğeri sinyal iletiminden sorumlu gp130'dur (86).

IL-6 iki yolla hücrelerde etki oluşturur. İlki klasik sinyal yolağı olan membran reseptörü yoluyladır. Bu yolakta IL-6 ilk olarak IL-6 reseptör α 'ya (IL-6R α , 80-kDa zinciri, gp80) bağlanır. Bu bağlanma ile sinyal iletilici protein (130-kDa transmembran zinciri) ile IL-6R α arasında homodimerizasyon oluşur. Bu dimerizasyon ile gp130, JAK-STAT yolunu aktive ederek gen transkripsiyonuna yol açar. Diğer sinyal yolağı ise transsinyal yolağıdır. Membran reseptörü bulunmayan hücrelerde etki ortaya çıkarmak için kullanılır. Transsinyal yolağında, sıvı içinde çözünmüş olarak bulunan IL-6 reseptörü (sIL-6R α), IL-6 ile bağlandıktan sonra, hücre membranı üzerinde bulunan gp130 ile etkileşir ve JAK-STAT yolağı aktive olur. IL-6 JAK1 yoluyla STAT proteinleri olan STAT1 ve STAT3'ün fosforilasyonunu sağlar. IL-6'nın sinyal transdüksiyonunda STAT3'ün rolü daha önemli olup, hücrenin malign yapıya dönüşümü ve çoğalması ile ilgilidir. STAT1 tersine bir davranış sergileyerek tümör gelişimini inhibe eder (86). IL-6 sadece JAK/STAT aktivasyonu üzerinden etki göstermez, aynı zamanda mitojen aktive protein kinaz (MAPK= mitogen-activated protein kinase) yolunun aktivasyonunu sağlar ve çoğu kanserde görülen bir mutasyonel guanin trifosfataz (GTPaz) olan ras protoonkogeninin aktive olmasına neden olur (87).



Şekil 16. IL-6 Sinyal Yolakları (85).

IL-6'nın başlıca sentez edildiği hücreler makrofajlar, T ve B lenfositler, monositler, fibroblastlar, keratinositler, kemik iliği stromal hücreleri, endotel hücreleri, astrositler ve mezenşimal hücrelerdir. Hipotalamusu etkileyerek ateşe neden olan ve akut faz proteinlerinin karaciğer tarafından üretilmesini sağlayan proinflamatuvar bir sitokindir. İmmünglobulin salgılayan plazma hücrelerinin farklılaşması için de IL-6'ya ihtiyaç vardır (88).

IL-6, enflamasyonun düzenlenmesinde, hücre farklılaşmasında, hücre çoğalmasında, bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde, hematopoezde ve tümör oluşumunda rol oynayan ve geniş spektrumlu biyolojik etkinliği olan, pleotropik bir sitokindir. Aynı zamanda B hücrelerinden immünglobulin yapımının uyarılmasında, T hücre aktivasyonunda, IL-2 sentezinin stimülasyonunda rol oynamaktadır. IL-6'nın hücre siklusunun devamı ve apoptoz inhibisyonunda yeri olduğu bilinmektedir ve bu nedenle tümör gelişiminde IL-6'nın önemli bir rolü vardır. Otoimmün hastalıklar ve kanser gibi

kronik inflamatuvar hastalıkların patogenezinde IL-6 üretiminde bozuklukların da etkisi mevcuttur (86).

2.11.5. GM-CSF (Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör; Sargramostim)

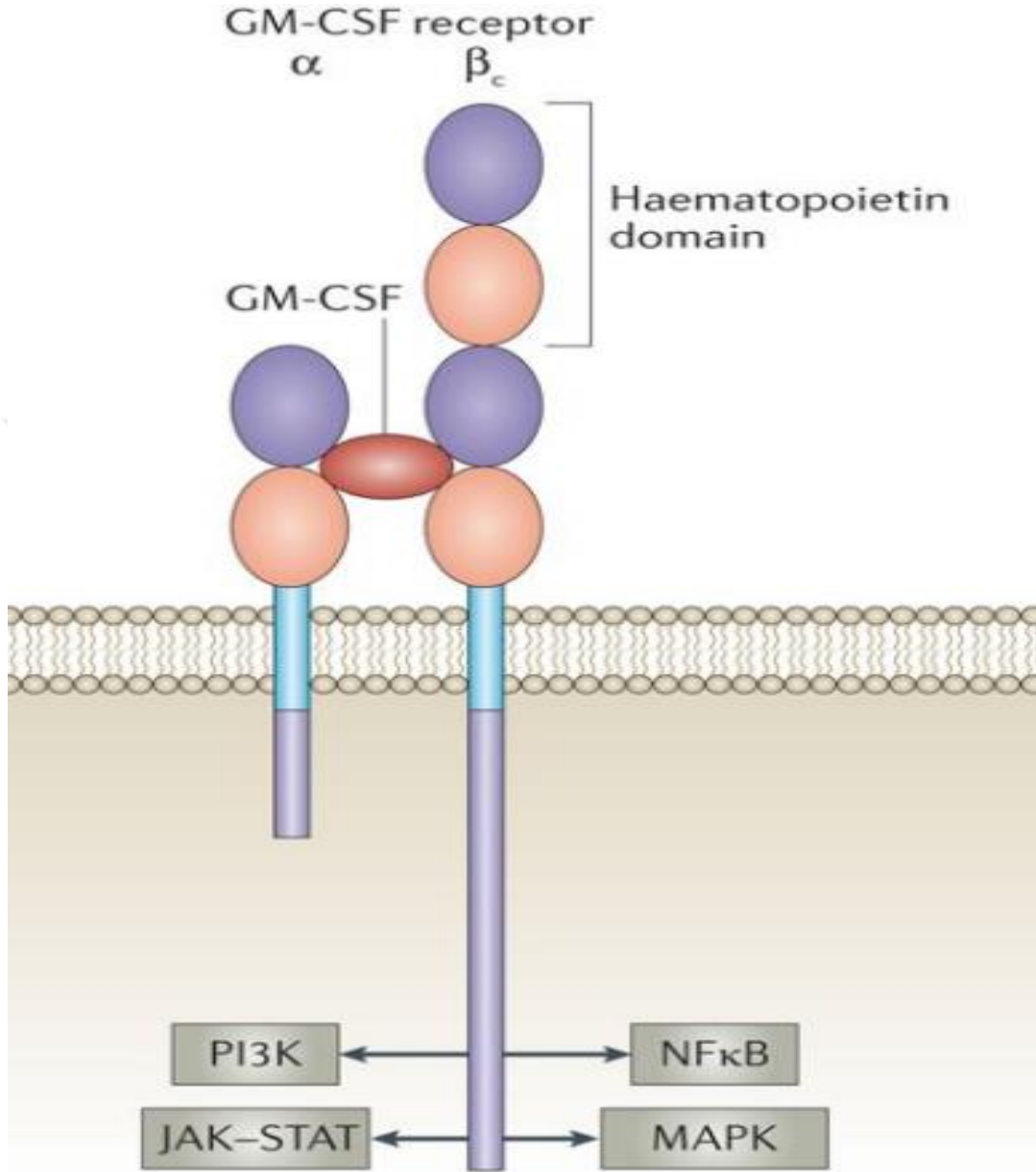
GM-CSF ilk kez lipopolisakkarit ile uyarılmış fare akciğer hücrelerinden saflaştırılarak elde edilmiştir (89).

GM-CSF kemik iliği ve kanda; granülosit, makrofaj ve eozinofil gibi kan hücrelerinin oluşumunu ve çoğalmasını uyaran bir glikoproteindir. Bu sitokin sadece kan hücreleri için değil; fibroblast, keratinosit ve endotel hücreleri gibi hematopoetik kökeni olmayan hücreler için de uyarıcıdır. Fiziksel zedelenme, immun kompleksler, toksinler, bakteri ve bakteri artıkları gibi pek çok faktörle inflamasyon uyarılır. İnflamasyonun uyarılması ile birçok sitokin, büyüme faktörü ve stimulan ajan salınır. GM-CSF de bu stimulan faktörlerden biridir. Makrofajlar, fibroblastlar, endotel hücreler ve aktive T lenfositler gibi çok sayıda farklı hücre tipinin GM-CSF sentez yeteneği vardır. Farelerde akciğer, kemik iliği, dalak ve plasenta gibi organların bulunduğu ortamda ve doku örneklerinde fiziksel ve kimyasal uyarı ile GM-CSF miktarında büyük oranda artış saptanmıştır (90).

GM-CSF reseptörü myeloid hücrelerde ve endotel hücreler gibi bazı nonhematopoetik hücrelerde eksprese edilir, T hücreler üzerinde ekspresyonu yoktur. GM-CSF reseptörü düşük afinite ile GM-CSF bağlayan alfa alt ünitesi; IL-3 ve IL-5 reseptörleri tarafından paylaşılan beta alt ünitesinden oluşur. Beta alt ünitesi Janus kinaz 2 (JAK2) üzerinden sinyal yolağını başlatarak, STAT, PI3K (fosfotidilinozitol 3 kinaz), mitojenle etkileşen protein kinaz (MAPK) ve NFkB (nükleer faktör kappa B) aktivasyonunu başlatır (91).

GM-CSF'nin etkileri 2 beta zincir rezidüsü üzerinden doza bağımlı olarak regüle edilir. GM-CSF'nin düşük konsantrasyonlarında sağlıklı insan dokularında olduğu gibi sinyal yolağı beta zincirinin Ser585 üzerinden oluşur ve PI-3 aktivasyonu ile myeloid hücre oluşumu sağlanır. İnflamasyon gibi yüksek GM-CSF konsantrasyonlarında ise Ser585 üzerindeki sinyal yolağı kapanarak Try577 rezidüsü üzerinden Jak2/STAT5,

Ras/mitojenle etkinleşen protein kinaz ve PI-3 kinaz aktivasyonu olur; hücre proliferasyonu ve aktivasyonu ile devam eder (89).



Şekil 17. GM-CSF'nin Yapısı (92).

2.11.6. IFN Gamma Inducible Protein 10 (CXCL10)

Interferon gamma inducible protein 10 (IP-10) proinflatuvar bir sitokin olup C-X-C kemokin ailesine aittir. Bir diğer adı CXCL10 olup biyolojik etkisini gösterebilmek için CXCR3 reseptörüne bağlanır. CXCL10 kemotaksi, apoptoz uyarımı, hücre büyümesinin ve anjiostatik etkilerin düzenlenmesinde önemli bir mediatördür. CXCL10

enfeksiyon hastalıkları, kronik inflamasyon, immun disfonksiyon, tümör gelişimi, metastazlar ve tümör yayılımı gibi pek çok hastalık ile ilişkilidir (93).

Proinflamatuvar durumlarda CXCL10; IFN γ ' ya yanıt olarak lökositler, aktive nötrofiller, eozinofiller, monositler, endotel hücreleri, stromal hücreler (fibroblastlar) ve keratinositler gibi çok çeşitli hücrelerden salınır. Böylece aktive edilmiş Th1 lenfositler inflamasyon alanına çekilir. CXCL10'nun ayrıca monositler, T hücreleri ve NK hücreler için kemoatraktan etkisi vardır. N terminallerinde glutamik asit-lösin-arginin (Glu-Leu-Arg) dizilimi gösteren CXC kemokinler ELR(+) kemokinler olarak adlandırılırken; göstermeyenler ise non-ELR ya da ELR(-) kemokinler olarak adlandırılır. ELR (+) CXC kemokinleri aynı zamanda anjiyojeniktirler ve endotel hücrelerine kemotaktiktirler. CXCL10; ELR (-) bir CXC kemokin olup anjiogenezi azaltır ve antitümör etkisi vardır. Bununla birlikte artmış CXCL10 ekspresyonu ve CXCR3 reseptör düzeyinin malign melanom, over kanseri, multiple myelom gibi ileri evre kanserlerle de ilişkili olduğu gösterilmiştir (93).

Kemokinlerin sinyal yollarının aktivasyonundaki rolü tümör hücre büyümesi, proliferasyonu ve migrasyonu için gereklidir. Kemokinler PI3K ve MAPK gibi tümör progresyonunda etkili yolları aktive edebilirler. PI3K, MAPK-ERK (extra cellular signal-regulated kinase) yollarının aktivasyonu ile NF- κ B (nuclear factor- κ B) yolağı aktive olur. NF- κ B onkogenез ve hücre proliferasyonunda önemli bir transkripsiyon faktörüdür, standart tedavi yanıtlarında prognostik marker olarak kullanılmaktadır. CXCL10'un ekspresyonu pekçok kanserde artmaktadır ve CXCL10 düzeyleri kötü prognoz göstergesi olarak kullanılmaktadır (94).

Kemokinler ve kemokin reseptörleri arasındaki etkileşimlerin kanserin başlaması ve ilerlemesi üzerinde önemli etkisi daha önceki çalışmalarda saptanmıştır. CXCL10' un tümöroenez üzerine çift etkili olduğu; CXCR3-B reseptörünün büyüme üzerine inhibitör etkisi varken, CXCR3-A reseptörünün hücre diferansiyasyonunu arttırıcı etkisinin saptanması ile anlaşılmıştır (93).

ELR negatif CXC kemokinlerin anjiogenezi inhibe ettikleri gözlenmiştir. Akciğer adenokarsinomu, skuamöz hücreli akciğer kanseri ve lenfomanın ksenograft modellerinde CXCL10 üretiminin tümör büyümesi ile ters orantılı olarak etkilendiği gözlenmiştir. İleri

evre endometrium kanserlerinde CXCL10; angiogenez inhibisyonunu fibroblast büyüme faktörü (bFGF) aracılığıyla etkileyebilmektedir (95).

CXCL10 serviks kanserlerinde kapiller formasyonu azaltır, hücre proliferasyonunu sağlayan nükleer antijen ekspresyonu ve human papilloma virus onkoproteini olan E6 ve E7 ekspresyonu ile apoptotik hızda artış sağlar. Östrojen pozitif meme tümörlerinde CXCL10 vasküler endotelial growth faktörü inhibe ederek tümör yükünü azaltır (96).

Fare glioblastoma modellerinde terapötik etkinlik için CXCL10 ilişkili immün stimülasyonun vasküler inhibisyonundan daha önemli rolü olduğu görülmüştür (96).

Sıçan glioma ve melanom modellerinde yapılan çalışmalar göstermiştir ki; CXCL10 geni immünomodülatör özellikleri ile tümörlere karşı belirgin sinerjistik etki göstermektedir (97).

2.11.7. Monosit Kemotaktik Protein-3

Monosit Kemotaktik Protein-3 aynı zamanda CCL7 (kemokin ligand 7) ; CC süperfamilyasına aittir. İlk kez osteosarkom supernatantından elde edilmiştir (98).

MCP-3 fizyolojik koşullarda stromal hücreler, solunum yolu düz kas hücreleri ve keratinositlerden eksprese edilirken; patolojik koşullarda tümör hücrelerinden de eksprese edilir. MCP-3 monosit, eozinofil, bazofil, dendritik hücreler, NK hücreleri ve aktive T lenfositler için kemoatraktant etki gösterir. MCP-3 enfekte dokulara lökositlerin toplanmasını sağlayarak, uygun immün yanıtı sağlar. Bununla birlikte anormal MCP-3 artışı psöriazis, AIDS, akut nötrofilik akciğer hasarı ve pulmoner fibrozis gibi hastalıkların tablolarında kötüleşmeye neden olmaktadır (99).

MCP-3 lökosit migrasyonu, yayılma, diapedez, ekstrasvazasyon ve immün yanıtla ilişkili inflamasyon gibi olayları etkilemektedir (100).

Ekzojen ve endojen sinyaller ile kaskat aktive olur ve MCP-3 seçici olarak inflamasyon sahasına konsantrasyon gradientine göre lökositleri toplar, bazal membrandan kan dolaşımına monosit mobilizasyonunda MCP-3'ün olumlu etkisi özellikle belirgindir ve

benzer şekilde monositlerin iltihaplanma bölgelerine alınmasında da güçlü bir etki gözlenir (101).

Tümör gelişiminde 2 önemli faktörün rolü vardır; doğal tümör karakteristikleri ve tümör hücreleri ile stromal hücreler arasındaki etkileşim tümör gelişimi etkiler. Stromal hücreler ile tümör hücreleri arasındaki etkileşim inflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri ve kemokinler tarafından düzenlenir. MCP-3 stromal hücreler ile tümör hücreleri arasındaki resiprokal etkileşimde önemli bir regülatördür; sadece tümör gelişimine katılmaz, bazı özel durumlarda antitümöral etki gösterir. Artmış MCP-3 düzeyi monositleri tümör periferine toplayarak kanser gelişimi için uygun mikroçevre oluşmasına yardım eder. Ayrıca bu durumun tersine davranarak, daha çok lökosit etkileyerek antitümör yanıtı aktive edebilir (102).

Artmış MCP-3 düzeyi genellikle kötü prognoz göstergesidir. T3 evreli renal hücreli karsinom dokularında MCP-3 seviyeleri ile let-7d ekspresyonu arasında negatif korelasyon vardır. Düşük let-7d düzeyleri ile birlikte yüksek MCP-3 düzeyleri ileri tümör evresi ve yüksek tümöral grade göstergesidir (103). Meme kanseri ve diffüz tip mide kanserinde de aynı korelasyon görülmektedir (104). Gastrik kanserli hastalarda yüksek MCP-3 seviyesi olanlarda; düşük MCP-3 seviyesi olanlara göre yaşam süresinin daha kısa olduğu ve yaygın invazyon, lenf nodu metastazı ve yüksek TNM evresi saptandığı görülmüştür (105). Kolorektal kanserli hastalarda belirgin MCP-3 ekspresyonu genellikle karaciğer metastazı ve kötü prognoz göstergesidir (106).

2.12. Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA)

ELISA temelde enzimle işaretli antijenle, işaretsiz antijenin antikor ile reaksiyona girmek için yarışması ve oluşan antijen-antikor kompleksinin enzim aktivitesinin, ortama bir substrat ilave edilerek spektrofotometrik olarak ölçülmesine dayanan bir yöntemdir.

ELISA, peptitler, proteinler, antikorlar, ilaç düzeyi ve hormonlar gibi çok düşük konsantrasyondaki maddelerin saptanması ve ölçülmesi için kullanılan plaka bazlı bir analiz tekniğidir.

ELISA'lar tipik olarak 96 kuyucuklu plakalarda gerçekleştirilir. Serum bir kuyucuk içinde inkübe edilir ve her kuyucuk farklı bir serum içerir. Serumda bulunan

antikorlar veya antijenler, karşılık gelen antijen veya katı yüzeye kaplanan antikor ile yakalanır. Bir süre sonra, plaka bir dizi yıkama tamponu ile serum ve bağlanmamış antikorları veya antijenleri çıkarmak için yıkanır. Bağlı antikorları veya antijenleri tespit etmek için, her bir kuyucuğa peroksidaz veya alkalın fosfataz gibi bir enzime bağlanan bir ikincil antikorlar eklenir. Bir inkübasyon periyodundan sonra, bağlanmamış ikincil antikorlar yıkanır. Uygun bir substrat eklendiğinde, enzim bir renk üretmek için onunla reaksiyona girer. Bu renk, verilen örnekte bulunan antijen veya antikorların bir fonksiyonu veya miktarı olarak ölçülebilir. Renk/optik yoğunluğu 450nm’de ölçülür. Rengin yoğunluğu, antijen veya antikor miktarının bir göstergesidir (107).

2.12.1. Elisa yöntemleri:

1. Direkt ELISA
2. İndirekt ELISA
3. Sandviç ELISA
4. Kompetitif (yarışmacı) ELISA
5. Direkt Hücresel ELISA (hücre yüzey antijenlerinin belirlenmesi için)
6. İndirekt Hücresel ELISA (yüzey antijenleri için spesifik antikorların belirlenmesi için).

Çalışmamızda sandviç ELISA yöntemi kullanılmıştır. Sandviç ELISA’da antijeni belirlemek için mikrotitrasyon pleytlerin kuyucukları spesifik bir antikorla kaplanır, antijen içeren test solüsyonu ile inkübe edilir. Bağlanmayan antijen yıkandıktan sonra bir başka antijene özgü antikora bağlı enzim eklenir ve tekrar inkübe edilir. Bağlanmamış konjugat yıkanır ve substrat eklenir. Diğer bir inkübasyondan sonra substrat hidrolizinin miktarı ölçülür. Substrat hidrolizinin miktarı, test çözeltisindeki antijen miktarıyla orantılıdır. Bu test çok az miktarda spesifik antikor mevcut olduğunda ve saflaştırılmış antijen olmadığı durumda spesifik antikorları test etmek için kullanılmaktadır (108).



Şekil 18. Sandviç ELISA (108).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi 2017 tarih ve 1250 sayılı Tıbbi Etik Kurul onayı ile Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğünce TPF-18077 numaralı proje kapsamında verdiği destek ile gerçekleştirilen çalışmamızda, 1 Ocak 2018'den 1 Haziran 2019 tarihine kadar Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi ile Aydın Atatürk Devlet Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine ilk kez başvuran, öncesinde kemoterapi öyküsü olmayan ve patolojik olarak skuamöz hücreli akciğer kanseri tanısı almış 80 hasta değerlendirmeye alındı.

18 yaşından büyük; skuamöz hücreli akciğer kanseri tanısı olan, enfeksiyon bulgusu olmayan; öncesinde radyoterapi ve/veya kemoterapi almamış, lokal ileri ve metastatik 80 hastadan tedavi öncesi ve kemoterapi tedavisinin üçüncü ayında alınan kan numunelerinde IFN γ , TNF- α , GM-CSF, IFN γ Inducible Protein 10, Monosit Kemotaktik Protein 3, IL-6 düzeyi bakılması planlandı. Ancak 80 hastanın 50'si kemoterapi tedavisini tamamladığından tedavi sonrası 50 hastadan kan alınabildi. Çalışmaya dahil edilen hastalara çalışma öncesi bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okundu ve imzalı onayları alındı. Hastaların dosyalarına poliklinik arşivinden, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi ve Aydın Atatürk Devlet Hastanesi hastane arşivinden ya da telefon yoluyla hasta yakınlarından istem şeklinde ulaşıldı. Tüm katılımcıların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, evreleme gibi bilgileri kaydedildi. Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan tüm hastalardan tedavi öncesi ve kemoterapi tedavisi sonrası 3.ayda, sabah açlık kanları 2 adet düz tüpe konuldu. Toplanan kanların oda sıcaklığında 20 dakikalık bekleme süresinden sonra 3000 rpm'de 20 dakika santrifüj edildi ve serum numuneleri kapaklı Eppendorf tüplerine alınarak çalışılacak olan parametreler için geçen sürede -80°C derecede saklandı. Hasta sayısı tamamlandığında ELISA yöntemi ile üretici talimatları doğrultusunda IFN γ , TNF- α , GM-CSF, IFN γ Inducible Protein 10, Monosit Kemotaktik Protein 3, IL-6 düzeyleri çalışıldı. IFN γ ölçüm aralığı 2-600 ng/L olup tedavi öncesi bir, tedavi sonrası iki hastanın değeri ölçüm aralığında olmadığından, bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. TNF- α ölçüm aralığı 3-900 ng/L olup, tedavi sonrası iki hastanın değeri ölçüm aralığında olmadığından bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. GM-CSF ölçüm aralığı 1,5-360 ng/L olup tedavi öncesi bir, tedavi sonrası iki hastanın değeri ölçüm aralığında

olmadığından bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. MCP-3 ölçüm aralığı 5-1200 pg/ml olup tedavi öncesi bir hastanın değeri ölçüm aralığında olmadığından bu hasta çalışma dışı bırakıldı. IL-6 ölçüm aralığı 3-600 ng/L olup tedavi öncesi bir hastanın değeri ölçüm aralığında olmadığından bu hasta çalışma dışı bırakıldı. IFN γ Inducible Protein 10 ölçüm aralığı 75-6000 pg/ml olup, tedavi öncesi bir, tedavi sonrası iki hastanın değeri ölçüm aralığında olmadığından bu hastalar çalışmanın dışında bırakıldı. Hastaların kemoterapi tedavisi öncesi ve sonrası IFN γ , TNF- α , GM-CSF, IFN γ Inducible Protein 10, Monosit Kemotaktik Protein 3, IL-6 düzeyleri arasında fark olup olmadığı ve prognozla ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirildi.

Tablo X. ELISA Kitlerinin Özellikleri

ELISA Kit	Katalog no:	Duyarlılık (Sensitivity):	Saptama limiti (Assay Range):	Birim	Intra-Assay:	Inter-Assay:
Human (IFN γ)	201-12-0106	1,706	2-600	ng/L	CV<%10	CV<%12
Human (TNF- α)	201-12-0083	2,827	3-900	ng/L	CV<%10	CV<%12
Human (IL-6)	201-12-0091	2,112	3-600	ng/L	CV<%10	CV<%12
Human(IP10/CXCL10)	201-12-0413	35,113	75-6000	pg/mL	Korelasyon koeffisienti > 0.95 olarak belirtilmiştir.	
Human (GM-CSF)	201-12-0108	1,117	1,5-360	ng/L	CV<%10	CV<%12
Human (MCP-3)	201-12-0127	4,772	5-1200	pg/mL	CV<%10	CV<%12

Hastaların IFN γ , TNF- α , GM-CSF, IFN γ Inducible Protein 10, Monosit Kemotaktik Protein 3, IL-6 seviyelerinin ölçümünde Sunred Biological Technology firmasına ait araştırma kiti (www.srbooo.com) kullanılmış ve direktiflere göre aşağıdaki adımlar uygulanmıştır. Tüm kitlerin çalışma prosedürleri aynıdır.

İnsan IFN γ , TNF- α , GM-CSF, IFN γ Inducible Protein 10, Monosit Kemotaktik Protein 3, IL-6'ya karşı geliştirilmiş olan spesifik monoklonal antikorlar ile kaplanan 96 kuyucuktan oluşan mikropaklar (microplate) pipetleme öncesi 30 dk oda sıcaklığında bekletilerek hazır hale getirildi. Çalışma gününe kadar -80°C'de saklanan serum örnekleri tamamen çözünene kadar oda sıcaklığında bekletildi ve homojen hale gelmesi için karıştırıldı. Standart reaktifi farklı oranlarda dilüe edilerek altı adet standart solüsyonu elde edildi. Kör için ayrılan kuyucuklara önce kromojen A solüsyonu, ardından kromojen B solüsyonu ile stop solüsyonu ilave edildi. Standart solüsyonundan 50 μ L ve streptavidin-HRP solüsyonundan 50 μ L standartlar için ayrılan kuyucuklara ilave edildi. Serum

numunelerinden 40 µL, mevcut kitin antikorundan (antibody) 10 µL ve streptavidin-HRP solüsyonundan 50 µL örnekler için ayrılan kuyucuklara ilave edilerek, plate 37°C’de 1 saat süresince karıştırıcı (shaker) üzerinde inkübasyon yapıldı. Yıkama solüsyonu 30 kez distile su ile dilüe edildi ve beş kez yıkandı. Tüm kuyucuklara kromojen A solüsyonundan ve kromojen B solüsyonundan 50 µL ilave edilerek plak (plate) 37°C’de on dakika boyunca ışık görmeyecek şekilde inkübasyon uygulandı. İnkübasyon sonrası tüm kuyucuklara 50 µL stop solüsyonu eklendi ve kuyucuklardaki maviden yeşile olan renk değişimi gözlemlendi ve en geç 5 dk içerisinde Diagnostic Automation marka elisa plate okuyucu ile 450 nm dalga boyunda köre karşı okutuldu. Standartların absorbensları ile elde edilen grafik vasıtası ile numunelerin seviyeleri hesaplandı. Elde edilen sonuçlar Statistical Package for Social Sciences version 22 (SPSS) programında değerlendirildi. ELISA kitlerinin standart eğri r^2 değeri tüm kitler için 0.99 olarak hesaplandı.

Tablo XI. ELISA Kitlerinin Standart Dilüsyon Prensibi

ELISA Kit	Birimler	Standard no.5	Standard no.4	Standard no.3	Standard no.2	Standard no.1
Human (IFN γ)	ng/L	320	160	80	40	20
Human (TNF- α)	ng/L	480	240	120	60	30
Human (IL-6)	ng/L	320	160	80	40	20
Human(IP10/CXCL10)	pg/mL	3200	1600	800	400	200
Human (GM-CSF)	ng/L	192	96	48	24	12
Human (MCP-3)	pg/mL	640	320	160	80	40

IFN γ , TNF- α , GM-CSF, IFN γ Inducible Protein 10, Monosit Kemotaktik Protein 3, IL-6 eşik (cut-off) değerleri, SPSS’te receiver operator characteristics curve (ROC) analizi ile hesaplandı. Tüm sitokinler için eşik (cut-off) değerleri, sensitivite ve spesifite değerleri Tablo No XVII ile gösterilmiştir. Eşik (Cut off) değerlerinin üstündekiler yüksek, eşit ve altındakiler düşük olarak belirtildi.

3.1. İstatistiksel Analiz Raporu

Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesi için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler açısından gruplar Mann Whitney U ya da Kruskal Wallis H testi ile karşılaştırıldı. Bağımlı ölçümler arasında farklılık olup olmadığı Wilcoxon T testi ile incelendi. Nitel değişkenler arasındaki ilişki “ki kare” testi ile değerlendirildi ve bu değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri frekans (%) şeklinde belirtildi. Normal dağılmayan nicel değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ise

medyan (25-75. persantil) şeklinde gösterildi. Progresyon grubu için kesim noktası ROC analizi ile belirlendi. $p<0.05$ değerleri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi. Yaşam süresi analizinde Kaplan-Meier yöntemi ile Log-Rank analizi kullanıldı.



4. BULGULAR

Çalışmaya 80 hasta alınmış olup, bu hastaların 77'si (%96,3) erkek, 3'ü (%3,8) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 67,02 olup minimum 52, maksimum 87 yaşında hasta mevcuttu. Hastaların sigara tüketimine bakılacak olursa hastaların 2'si (%2,5) hiç sigara içmemiş, 50'si (%62,5) sigara içmeyi bırakmış, 28'i (%35) aktif olarak içmeye devam etmekteydi. Hastaların ECOG performans statüsüne bakılacak olursa hastaların 6'sı (%7,5) ECOG 0; 53'ü (%66,25) ECOG 1; 18'i (%22,5) ECOG 2; 3'ü (%3,75) ECOG 3 olup hastalardan hiçbiri ECOG 4 değildi. Hastaların sadece ikisinde Vena cava superior sendromu görülmüştü. Hastaların 41'i (%51,25) lokal ileri evredeyken, 39'unun (%48,75) metastatik evrede olduğu saptandı. En sık metastazın lenf nodu, kemik, karaciğer ve sürrenalde olduğu görüldü. Hastaların ek hastalıkları sorgulandığında 21 hasta ile KOAH en sık ek hastalık olarak görüldü. KOAH'ı hipertansiyon, diabetes mellitus ve koroner kalp hastalığı izledi. Ailede onkolojik hastalık öyküsüne bakıldığında hastaların 17'sinin öyküsünde ailede akciğer kanseri olduğu görüldü.

Tablo XII. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Yaş	Median yaş 67,02 (52-87)
Cinsiyet	Kadın 3 (%3,8) Erkek 77 (%96,3)
ECOG Performans Statüsü	
ECOG 0	6 (%7,5)
ECOG 1	53 (%66,25)
ECOG 2	18 (%22,5)
ECOG 3	3 (%3,75)
ECOG 4	0 (%0)
Evre	
Lokal İleri	41 (%51,25)
Metastatik	39 (%48,75)
Metastaz	
Lenf Nodu	44
Kemik	16
Karaciğer	10
Sürrenal	8
Karşı akciğer	7
Beyin	4
Özefagus	1
Met yok	7
Ailede Onkolojik Hastalık Öyküsü	
Akciğer Kanser	17
Meme Kanser	5
Lösemi-lenfoma	3
Kolon Kanser	1
Pankreas Kanser	1
Kc Kanser	1
Ailede Onkolojik Hastalık yok	52

Tablo XII. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri (Devamı)

Sigara	
İçmiyor	2 (%2,5)
Bırakmış	50(%62,5)
Aktif içici	28(%35)
Ek hastalık	
KOAH	21
Hipertansiyon	10
Koroner Arter Hastalığı	7
Diabetes Mellitus	7
Konjestif Kalp Yetmezliği	3
Tiroit Hastalığı	3
Benign Prostat Hiperplazisi	2
Serebrovasküler Hastalık	2
Ek hastalık yok	29

Hastaların aldıkları kemoterapi ve tedavi yanıtları değerlendirildiğinde 80 hastanın 30'unun tedavi sırasında takipten çıktığı görüldü. 50 hastanın 34'ü gemsitabin+platin bazlı kemoterapi tedavisi; 16'sı taksan+platin bazlı kemoterapi aldı. Hastaların takibinde 4 hastanın kontrol kanları alınamadan exitus olduğu görüldü. Üç hastanın 3 ay içerisinde, 2 hastanın 6 aylık izlemde, 5 hastanın da 1 yıllık izlem sırasında exitus olduğu saptandı. 1 yıllık izlemde 70 hastanın hayatta olduğu görüldü. Hastaların kemoterapi yanıtı; kontrol PET raporuna göre progresyon ve regresyon olarak değerlendirildi. Hastaların 33'ünde regresyon, 15'inde progresyon izlenirken, kalan 32 hastanın takip sırasında exitus olması ya da takibe gelmemesi nedeniyle kontrol PET çekilemediğinden yanıt değerlendirmesi yapılamadı.

Tablo XIII. Hastaların KT Öncesi ve Sonrası Sitokin Düzeyleri

Sitokinler	KT Öncesi Median (25-75 Persentil)	KT Sonrası Median (25-75 Persentil)	p Değeri
IFN γ	100,96 (82,86-125,75)	197,31 (166,83-226,02)	<0,001
TNF- α	121,53 (95,49-143,00)	124,52 (110,70-135,87)	0,76
IP-10	773,35 (655,36-960,02)	1301,45 (1208,53-1481,36)	<0,001
MCP-3	166,18 (135,80-223,31)	130,13 (109,62-150,03)	<0,001
IL-6	107,80 (85,98-137,20)	113,20 (102,23-126,46)	0,95
GM-CSF	29,76 (24,79-36,52)	58,84 (54,92-66,20)	<0,001

Hastaların sitokin düzeyleri incelendiğinde IFN γ , IP-10, MCP-3, GM-CSF düzeylerinde kemoterapi öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki olduğu görüldü (Tablo XIII).

Tablo XIV. Kemoterapi Yanıtı ile Sitokin Düzeyleri İlişkisi

Sitokin	Progresyon		Regresyon		p değeri	
	Tedavi Öncesi Median (25-75 Persentil)	Tedavi Sonrası Median (25-75 Persentil)	Tedavi Öncesi Median (25-75 Persentil)	Tedavi Sonrası Median (25-75 Persentil)	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
IFN γ	97,73 (73,74-116,90)	201,91 (184,72-224,73)	100,96 (88,22-125,47)	190,49 (160,33-212,59)	0,51	0,13
TNF- α	115,04 (90,03-128,20)	122,95 (113,87-132,34)	124,25 (106,60-147,89)	125,56 (105,47-137,10)	0,22	0,67
IP-10	797,72 (631,38-911,80)	1272,81 (1220,28-1443,53)	803,40 (683,39-1006,53)	1308,10 (1186,81-1487,89)	0,33	0,17
MCP-3	166,18 (146,87-208,81)	134,56 (122,21-148,81)	177,71 (146,15-226,61)	128,31 (110,67-151,18)	0,39	0,84
IL-6	106,65 (71,05-121,35)	120,20 (102,98-123,65)	107,80 (88,28-144,44)	113,20 (101,37-129,56)	0,63	0,97
GM-CSF	27,44 (22,59-33,83)	57,95 (55,12-68,77)	31,47 (24,86-35,93)	57,90 (51,80-66,06)	0,29	0,26

Hastaların sitokin düzeyleri ile kemoterapi yanıtı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki olmadığı gözlemlendi (Tablo XIV).

Tablo XV. Lokal İleri ve Metastatik Grup ile Sitokin Düzeyleri İlişkisi

Sitokinler	Evre	Tedavi Öncesi Median (25-75 persentil)	Tedavi Öncesi p değeri	Tedavi Sonrası Median (25-75 persentil)	Tedavi Sonrası p Değeri
IFN γ	Lokal ileri	115,06 (88,87-130,27)	0,018	200,92 (172,28-223,38)	0,57
	Metastatik	93,32 (73,18-104,80)		190,81 (126,51-226,80)	
TNF- α	Lokal ileri	124,25 (104,40-145,32)	0,15	127,14 (115,24-137,03)	0,22
	Metastatik	122,57 (72,19-132,61)		122,57 (72,19-132,61)	
IP-10	Lokal ileri	856,74 (749,65-992,13)	0,006	1413,82 (1229,38-1756,39)	0,09
	Metastatik	689,53 (646,42-858,93)		1277,18 (1188,92-1406,87)	
MCP-3	Lokal ileri	176,29 (141,65-228,32)	0,168	139,86 (119,30-161,07)	0,03
	Metastatik	152,58 (119,37-206,51)		126,06 (90,41-138,61)	
IL-6	Lokal ileri	119,97 (97,46-141,51)	0,43	120,20 (105,73-130,20)	0,18
	Metastatik	99,76 (76,10-134,45)		110,10 (83,45-123,99)	
GM-CSF	Lokal ileri	33,44 (28,38-36,88)	0,004	61,58 (53,98-73,95)	0,58
	Metastatik	26,11 (22,80-31,47)		58,04 (55,37-64,83)	

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakılan sitokin düzeyleri ve evre karşılaştırması yapıldığında; IFN γ , IP-10 ve GM-CSF düzeylerinde tedavi öncesi dönemde lokal ileri ve metastatik grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Tedavi sonrasında ise sadece MCP-3 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (Tablo XV).

Tedavi için gemitabin+platin bazlı tedavi alan grupla, taksan+platin bazlı kemoterapi alan grup arasındaki sitokin düzeyleri incelendiğinde kemoterapi grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı görüldü.

Tablo XVI. ECOG Performans Statüsü ile Tedavi Öncesi Sitokin Düzeyleri İlişkisi

Sitokinler	ECOG	Tedavi Öncesi Median(25-75 persentil)	Tedavi Öncesi p Değeri
IFN γ	0-1	103,47 (85,97-128,00)	0,04
	2-3	88,04 (72,74-104,35)	
TNF- α	0-1	124,25 (102,38-145,46)	0,04
	2-3	105,71 (84,42-128,20)	
IP-10	0-1	824,67 (708,98-978,85)	0,004
	2-3	655,36 (535,99-856,74)	
MCP-3	0-1	175,76 (141,14-231,06)	0,041
	2-3	150,11(102,11-177,89)	
IL-6	0-1	111,48 (89,88-142,26)	0,02
	2-3	87,24 (71,80-117,85)	
GM-CSF	0-1	30,54 (25,76-36,95)	0,04
	2-3	26,88 (22,58-31,45)	

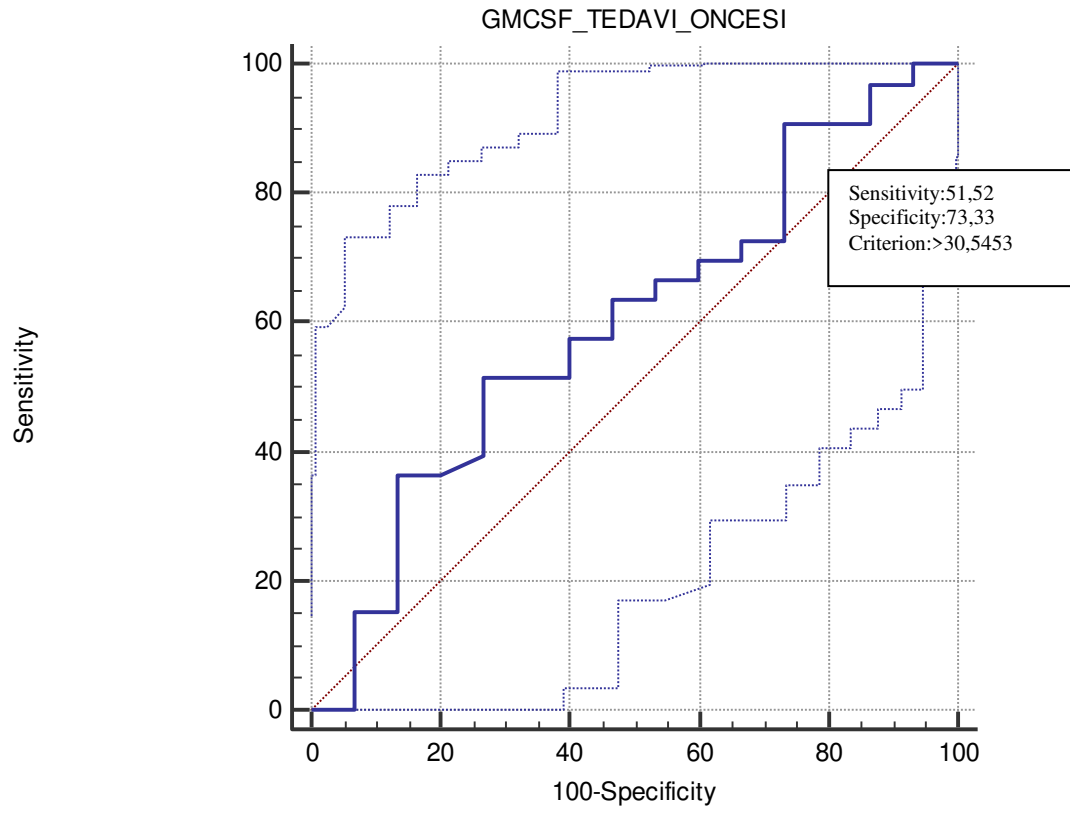
Hastaların ECOG performans statüsü 0-1 ve 2-3 şeklinde gruplanarak; gruplar arası sitokin düzeyleri incelendiğinde; tedavi öncesi bakılan sitokin düzeylerinin ECOG 0-1 grubunda, ECOG 0-2 grubuna göre daha yüksek saptandığı ve bu durumun istatistiki olarak anlamlı olduğu belirlendi (tablo XVI). Tedavi sonrası grupta istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı görüldü.

Hastaların CEA, albumin, LDH ve CRP düzeyleri ile kemoterapi yanıtları değerlendirildiğinde progresyon saptanan grup ile regresyon saptanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

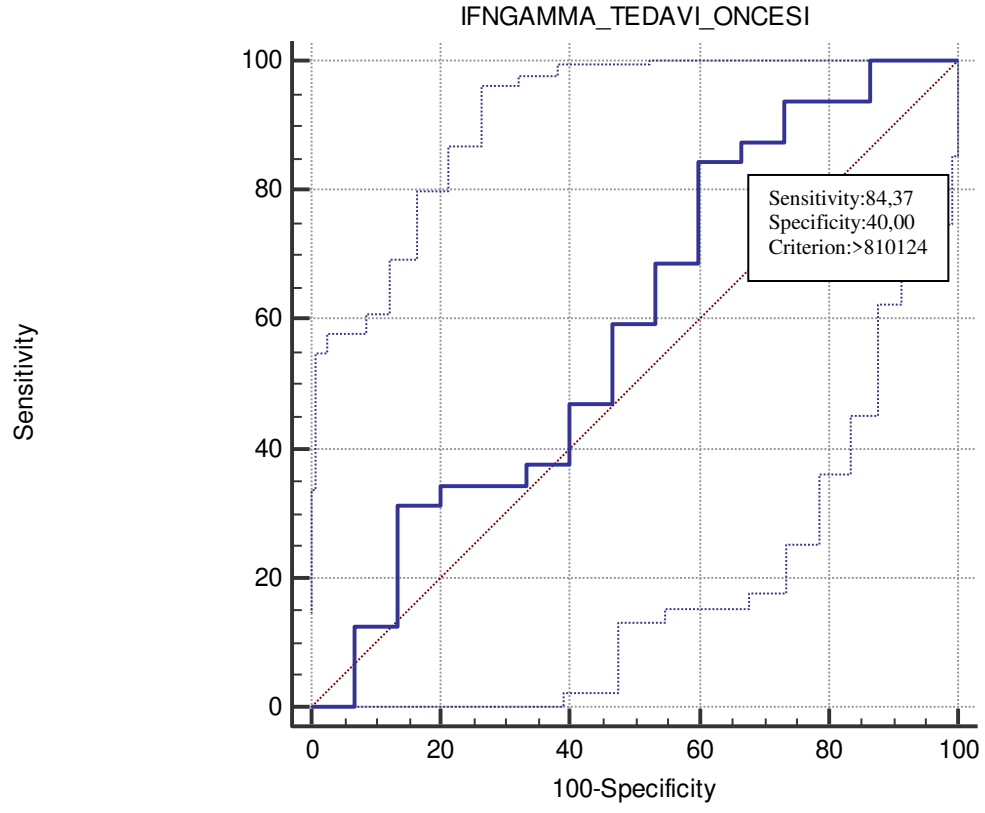
Sigara kullanım öyküsü ile sitokin düzeyleri incelendiğinde; sigara bırakmış grup ile aktif içici grup arasında tedavi öncesi ve sonrası sitokin düzeyleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmedi

Tablo XVII. Kemoterapi Tedavisi Öncesi Sitokinler ve Kemoterapi Yanıtı (Progresyon-Regresyon) İstatistiksel Özellikler

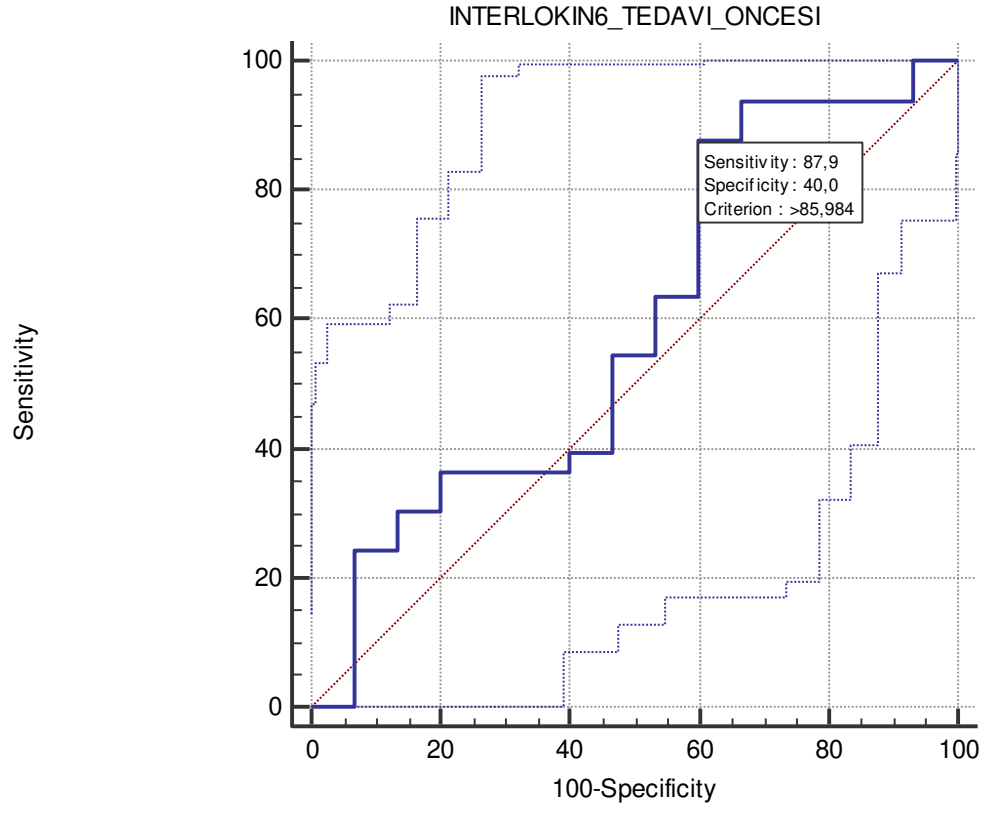
Sitokinler	Eğri Altı Alan (EAA)	Eşik Değer (Cut-off)	%95 Güven Aralığı	Duyarlılık (Sensitivite)	Özgüllük (Spesifite)	p Değeri
IFN γ	0,590	81,01	0,437-0,731	84,37	40,00	0,35
TNF- α	0,619	139,58	0,468-0,755	30,30	93,33	0,18
IP-10	0,595	990,22	0,442-0,736	27,27	100,00	0,30
MCP-3	0,547	120,45	0,395-0,693	96,87	20,00	0,62
IL-6	0,590	85,98	0,439-0,730	87,88	40,00	0,34
GM-CSF	0,601	30,54	0,450-0,740	51,52	73,33	0,26



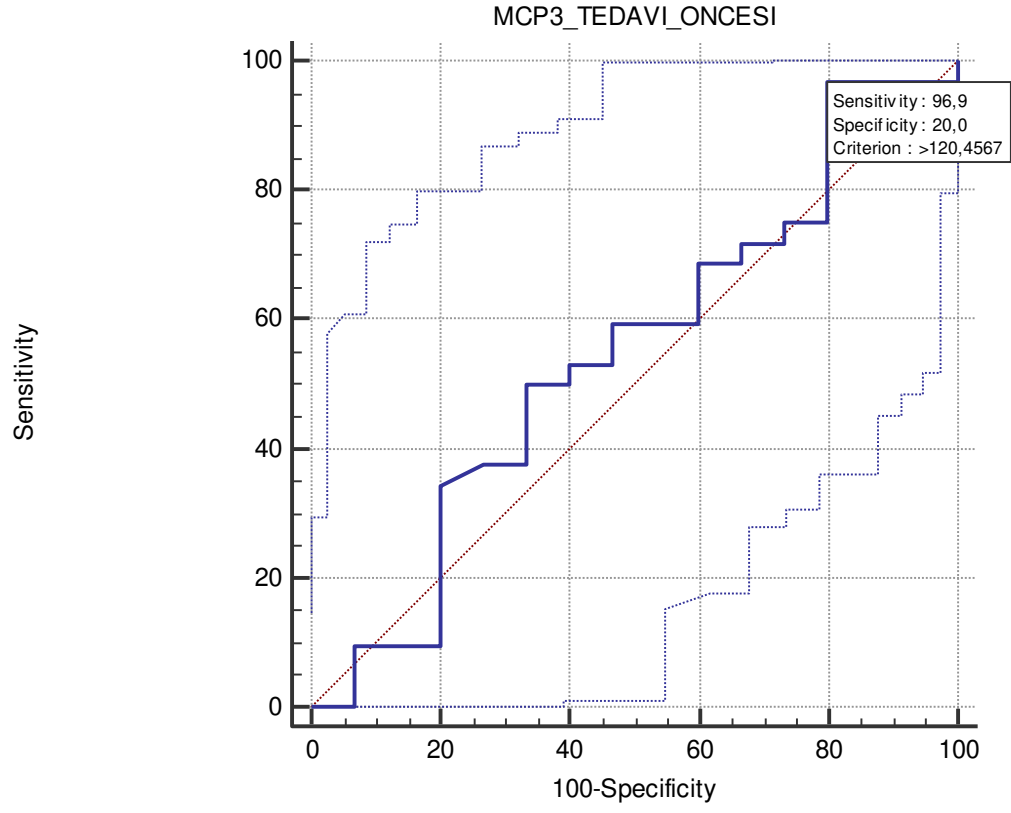
Şekil 19. GM-CSF Tedavi Öncesi- Kemoterapi Yanıtı ROC Eğrisi



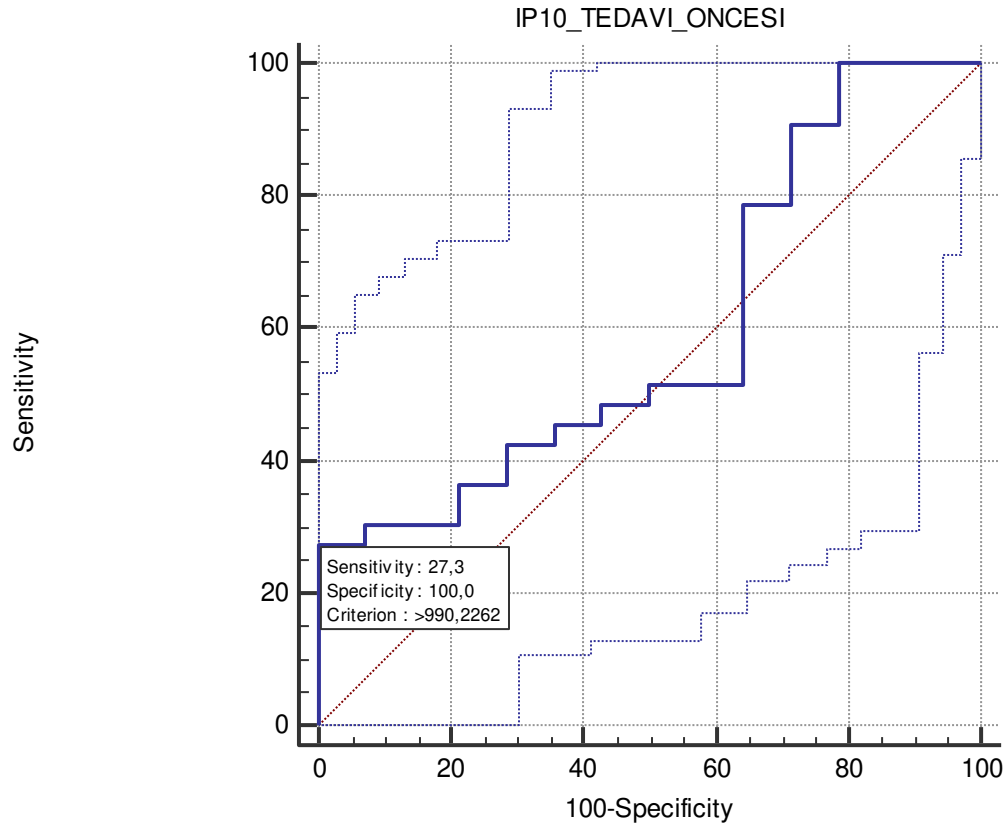
Şekil 20. IFN γ Tedavi Öncesi- Kemoterapi Yanıtı ROC Eğrisi



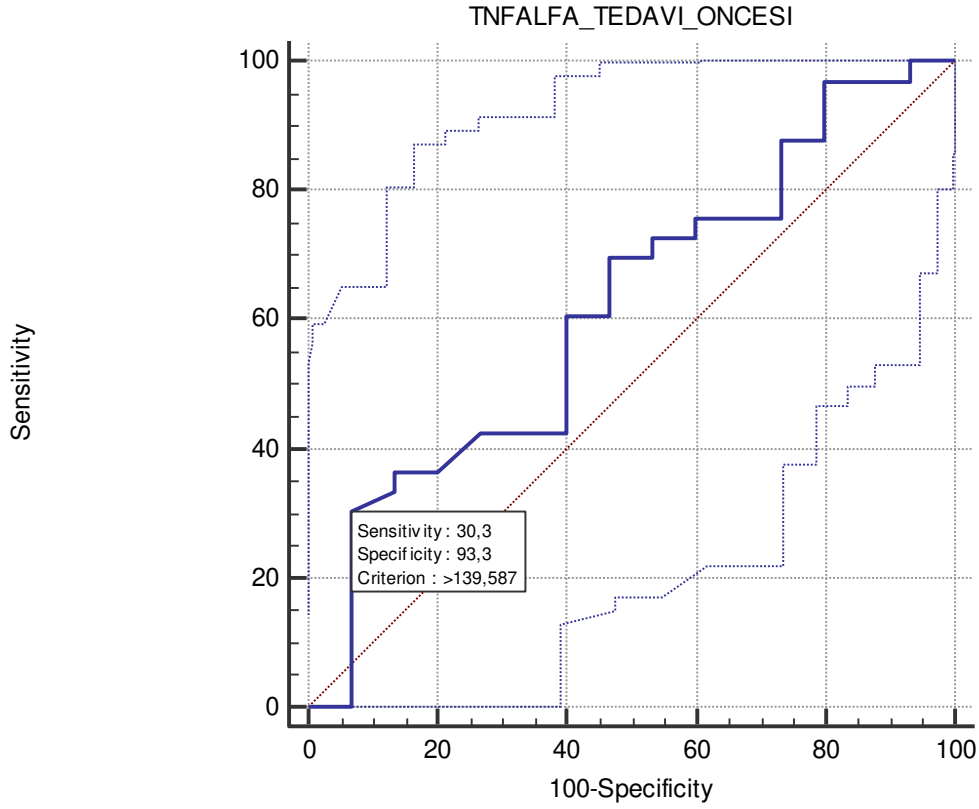
Şekil 21. IL-6 Tedavi Öncesi-Kemoterapi Yanıtı ROC Eğrisi



Şekil 22. MCP-3 Tedavi Öncesi-Kemoterapi Yanıtı ROC Eğrisi



Şekil 23. IP-10 Tedavi Öncesi-Kemoterapi Yanıtı ROC Eğrisi



Şekil 24. TNF- α Tedavi Öncesi-Kemoterapi Yanıtı ROC Eğrisi

Çalışmamızda sağkalım öyküsü değerlendirildiğinde 1 yıllık izlemde 10 hastanın exitus olduğu; ortalama sağkalım süresinin 11,7 ay olduğu saptandı (standart sapma 0.88). Sitokin düzeyleri ile sağkalım ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (Tablo XVIII).

Tablo XVIII. Tedavi Öncesi Sitokin Düzeyleri–Ortalama Yaşam Süresi

Sitokinler	Eşik Değer (Cut off)	Ortalama Yaşam Süresi (ay)	Standart Sapma	%95 Güven Aralığı		p Değeri
				Alt Sınır	Üst Sınır	
IFN γ	$\leq 81,01$	12,0	2,17	7,73	16,26	0,93
	$> 81,01$	11,52	0,95	9,65	13,38	
TNF- α	$\leq 139,58$	12,07	1,11	9,89	14,26	0,86
	$> 139,58$	10,88	1,44	8,05	13,71	
IP-10	$\leq 990,22$	12,05	1,05	9,97	14,12	0,53
	$> 990,22$	10,87	1,59	7,74	14,00	
MCP-3	$\leq 120,45$	12,66	3,73	5,34	19,98	0,90
	$> 120,45$	11,47	0,85	9,79	13,15	
IL-6	$\leq 85,98$	13,94	2,68	8,68	19,19	0,36
	$> 85,98$	11,05	0,75	9,58	12,53	
GM-CSF	$\leq 30,54$	11,96	1,43	9,15	14,78	0,78
	$> 30,54$	11,61	1,02	9,6	13,62	

Tedavi öncesi sitokin düzeyleri incelendiğinde eşik değer üzeri düzeyler ile eşik değer altı düzeyler arasında ortalama sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.



5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri mortalitesi oldukça yüksek olan bir kanserdir. Bunun en önemli nedeni de tedavi rejimlerindeki gelişmelere rağmen akciğer kanserinde hastalık progresyonunun önüne geçilememesidir. Prognozu tayin etmek ve tedavi yöntemlerinden maksimum fayda sağlamak açısından yeni markerlar geliştirilmeye çalışılmaktadır ancak halen akciğer kanseri için spesifik bir tümör markerı geliştirilememiştir. Hastalığın evresi, performans durumu, kilo kaybı, yaş, cinsiyet ve serum LDH düzeyi prognozu belirleyen en önemli faktörlerdendir (109).

Akciğer kanserinde kür oranlarını arttırmak amacıyla farklı yollar üzerine etkili tedavi yöntemleri araştırılmaktadır. Hedefe yönelik moleküler ajanlar genelde akciğer adenokanseri tedavisinde kullanırken hala skuamöz hücreli akciğer kanserinde çalışmalar devam etmektedir. Son yıllarda kemoterapi ve/veya radyoterapinin yerini immünoterapi ve hedefe yönelik tedavilerin alması ile tedavi başarısı artmıştır. Yeni çalışmalar çoğunlukla bu alanda yapılmaktadır ve yakın gelecekte kanser tedavisinde immünoonkolojik tedaviler kemoterapinin yerini alacaktır

Akciğer kanseri patogenezindeki moleküler mekanizmaların anlaşılması ile birlikte mevcut tedavi yöntemlerine yenilerinin eklenmesi kaçınılmaz görünmektedir, yine bu mekanizmaların anlaşılması ile tanı ve tedavi takibi açısından yeni markerlar keşfedilmesi için çalışmalar devam etmektedir. Biz de çalışmamızda akciğer kanseri sağkalımında ve prognozunda potansiyel sitokin konsantrasyonlarının etkisini araştırmayı hedefledik.

Çalışmamızda yeni tanı almış ve henüz tedavisi başlanmamış lokal ileri veya metastatik evredeki skuamöz hücreli akciğer kanserli hastalarda tedavi öncesi ve sisplatin bazlı kemoterapi sonrası IFN γ , TNF- α , GM-CSF, IFN γ Inducible Protein 10, Monosit Kemotaktik Protein 3, IL-6 düzeylerinin değerlendirilmesini ve prognoza etkisini araştırmayı hedefledik.

Taş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ileri evre 28 KHDAK'lı hastada 2 kür sisplatin ve vinorelbin tedavisi öncesi ve sonrası bakılan TNF- α düzeyleri ile sağkalım süreleri arasında anlamlı ilişki olmadığı ve yine TNF- α düzeyinin kemoterapi yanıtını

gösterme konusunda yetersiz olduğu saptanmıştır (110). Aynı çalışmada bakılan IL-6 seviyeleri kemoterapi ile azalmış ancak kemoterapi yanıtı ile ilişkili olmadığı belirlenmiştir ve IL-6 düzeylerinin kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır. Bizim yaptığımız çalışmada da hastaların TNF- α ve IL-6 düzeyleri incelendiğinde kemoterapi öncesi ve kemoterapi sonrası sitokin düzeylerinde istatistiki olarak anlamlı sonuç çıkmamıştır. Yine hastaların sitokin düzeyleri ile kemoterapi yanıtı ve sağkalım arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Derin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da platin bazlı kemoterapi alan 57 KHDAK'li hastada serum TNF- α düzeylerinin kemoterapi ile yükseldiği; bu yükselişin kemoterapi yanıtından bağımsız olduğu ve sağkalım açısından istatistiksel anlamı olmadığı görülmüştür (111).

Silva ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 77 KHDAK'li hastada yüksek IL-6 plazma düzeyi saptanan hastalarda; düşük IL-6 düzeyi olan gruba göre sağkalımın istatistiksel olarak daha kötü olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada bakılan TNF- α ve IFN γ için istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır (112).

Enewold ve arkadaşlarının yaptığı 353 KHDAK'li hastanın katıldığı çalışmada Afroamerikan grup ile beyaz ırkta bakılan IL-6, GM-CSF, IFN γ ve TNF- α düzeyleri ile sağkalım ilişkisi araştırılmış ve her iki grupta yüksek IL-6 düzeyinin sağkalım açısından kötü prognostik faktör olduğu görülmüştür. Beyaz ırk için artmış TNF- α düzeyinin kötü prognozla ilişkili olduğu saptanırken IFN γ ve GM-CSF için anlamlı sonuç elde edilememiştir (113). Bizim çalışmamızda da IFN γ ve GM-CSF düzeylerinin, kemoterapi öncesi ve kemoterapi sonrası değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülürken ($p<0,001$), kemoterapi yanıtı ve sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Arenberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KHDAK'li tümör dokusunda IP-10'un tümör büyümesi, metastaz ve anjiogenezi inhibe edici etkisi olduğu ve adenokarsinoma göre skuamöz hücreli akciğer kanserinde daha yüksek düzeyde olduğu görülmüştür. Tümör içi IP-10 uygulamasının tümör büyümesini, neovaskülarizasyonu, anjiogenik aktiviteyi ve spontan akciğer metastazlarını inhibe ettiği saptanmıştır (114). Yine Arenberg ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada anjiostatik bir kemokin olan

IP-10'un fare modelinde tümör içi uygulanmasının tümör büyümesini ve akciğer metastazlarını azalttığı gösterilmiştir.

Qian ve arkadaşlarının 200 ileri evre pankreatik duktal adenokarsinomlu hastada yaptığı çalışmada yüksek IP-10 (CXCL10) düzeyi olan grupta sağkalım süresinin daha uzun olduğu saptanmıştır. Metastatik pankreatik duktal adenokarsinomlu hastalarda plazma IP-10 düzeyinin sağkalım için bağımsız prognostik prediktör olduğu saptanmıştır (115).

Yine yapılan çalışmalarda melanom, sarkom ve akciğer kanser modellerinde retroviral CXCL-10 gen transdüksiyonunun tümör büyümesini inhibe edici etkisi olduğu görülmüştür (116, 117).

Bizim çalışmamızda kemoterapi tedavisi öncesi ve kemoterapi tedavisi sonrası IP-10 seviyelerinde anlamlı istatistiki ilişki bulunurken ($p < 0,001$), IP-10 düzeyi ile kemoterapi yanıtı ve sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Keeley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kanser tanısından 2 yıl önce bakılan GM-CSF ve TNF- α düzeylerinin gelecekte akciğer kanseri olma ihtimali ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir (118).

Tsuruta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada skuamöz hücreli akciğer kanserli hücre serilerinde GM-CSF üretiminin invitro invazivliği arttırdığı ve kanserin lokal progresyonu üzerinde etkili olduğu gözlenmiştir (119).

Artmış MCP-3 düzeyi genellikle kötü prognoz göstergesidir. Yapılan çalışmalarda renal hücreli karsinomda yüksek MCP-3 düzeylerinin ileri tümör evresi ve yüksek tümöral grade göstergesi olduğu belirtilmiştir (103). Gastrik kanserli hastalarda yüksek MCP-3 seviyesi olanlarda; düşük MCP-3 seviyesi olanlara göre yaşam süresinin daha kısa olduğu ve yaygın invazyon, lenf nodu metastazı ve yüksek TNM evresi saptandığı görülmüştür (105). Kolorektal kanserli hastalarda da belirgin MCP-3 ekspresyonu genellikle karaciğer metastazı ve kötü prognoz göstergesidir (106). Çalışmamızda MCP-3 düzeyinin kemoterapi tedavisi öncesi ile kemoterapi sonrası değerlendirildiğinde arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p < 0,001$). Kemoterapi yanıtı ile MCP-3 düzeyi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlemlendi. MCP-3 düzeyi ile

evre karşılaştırması yapıldığında ise, lokal ileri grup ile metastatik grup arasında, tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p= 0.03$).

Çalışmanın eksik yönleri incelendiğinde ilk olarak hasta sayımızın düşüklüğü ve izlem süremizin kısa olması çalışmayı kısıtlayan faktörlerdendir. Ayrıca hastaların tanı sonrası, tedavi ve takip için farklı merkezlere başvurması nedeniyle, tedavi öncesi kan alınan 80 hastanın 30'undan tedavi sonrası kan alınamadı. Bu hastaların sitokin düzeylerinin değerlendirilememesi ve dosya bilgilerine ulaşamaması da çalışmamızı kısıtlayan faktörlerden biri olmuştur. Yine bazı hastaların kemoterapi almak istememelerinden dolayı tedavi sonrası sitokin düzeyleri değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak, onkolojik alanda yapılan çalışmalara ve immunoterapideki gelişmelere rağmen akciğer kanserinde sağkalım oranlarında yeterli yanıtı ulaşamamıştır. Mevcut bilgiler ışığında tedavi modalitelerini geliştirmek için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda skuamöz hücreli akciğer kanserli hastalarda tedavi öncesi ve platin bazlı tedavi sonrası IFN γ , MCP-3, GM-CSF, IL-6, TNF α ve IP-10 düzeylerini değerlendirmeyi ve bu sitokinlerin prognoza etkisini araştırmayı hedefledik. 1 Ocak 2018'den 1 Haziran 2019 tarihine kadar Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi ile Aydın Atatürk Devlet Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvuran 80 hasta değerlendirildi. Seksen hastanın 50'sinin tedavi sonrası kanı alınabildi.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında ölçülen IFN γ , MCP-3, GM-CSF ve IP-10 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasına rağmen; hastaların kemo-terapi yanıtı ve sağ kalımı değerlendirildiğinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası sitokin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakılan sitokin düzeyleri ve evre karşılaştırması yapıldığında; IFN γ , IP-10 ve GM-CSF düzeylerinde tedavi öncesi dönemde lokal ileri ve metastatik grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p değeri sırasıyla 0,018; 0,006 ve 0,004). Tedavi sonrasında ise sadece MCP-3 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p: 0,03).

Hastaların ECOG performans statüsü 0-1 ve 2-3 şeklinde gruplanarak; gruplar arası sitokin düzeyleri incelendiğinde tedavi öncesi grupta her iki ECOG grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (IFN γ , TNF- α , MCP-3 ve GM-CSF için p değeri 0,04; IL-6 için p değeri 0,02 ve IP-10 için p değeri 0,004 bulundu).

Hastaların CEA, albumin, LDH ve CRP düzeyleri ile kemoterapi yanıtları değerlendirildiğinde progresyon ve regresyon saptanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

Sigara kullanım öyküsü ile sitokin düzeyleri incelendiğinde; sigara bırakmış grup ile aktif içici grup arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası sitokin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların sağkalım öyküsü değerlendirildiğinde 1 yıllık izlemde 10 hastanın exitus olduğu saptanırken, ölen grupla sağ kalan grup arasında sitokin düzeyleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda erkek popülasyonda akciğer kanseri sıklığı kadınlara oranla daha fazlaydı ve sigara ile akciğer kanseri yakın ilişkisi öne çıkan bulgulardı. Akciğer kanserinin önüne geçilebilmesi için sigaranın bırakılması teşvik edilmeli, kampanyalar düzenlenmelidir.

Bu sonuçların daha geniş hasta sayısının olduğu ve alt grup analizi için yeterli homojenitenin sağlandığı iyi tasarlanmış prospektif çalışmaların sonuçları ile desteklenmesi gerektiğini düşünöyoruz.

ÖZET

SKUAMÖZ HÜCRELİ AKCİĞER KANSERLERİNDE TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SONRASI IFN GAMMA, TNF ALFA, GM-CSF, IFN GAMMA INDUCIBLE PROTEİN 10, MONOSİT KEMOTAKTİK PROTEİN 3, IL-6 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE PROGNOZA ETKİSİ

Akciğer kanseri tüm dünyada kadın ve erkeklerde kansere bağlı ölümlerin en önemli sebebidir. Akciğer kanseri patogenezindeki moleküler mekanizmaların anlaşılması skuamöz hücreli akciğer kanserinde yeni tedavilerin gelişmesine olanak sağlayabilir. Son 10 yıl içerisinde kanser tedavisinde kemoterapinin yerini immünoterapi ve hedefe yönelik tedaviler almaya başlamıştır.

Akciğer kanseri progresyonunun izlemi açısından inflamatuvar biyomarkerler kullanılabilir. Biz de çalışmamızda skuamöz hücreli akciğer kanserlerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası IFN γ , TNF- α , GM-CSF, IFN γ Inducible Protein 10, Monosit Kemotaktik Protein 3, IL-6 düzeylerinin değerlendirilmesi ve prognoza etkisini incelemeyi amaçladık.

Daha önce kemoterapi almamış patolojik olarak skuamöz hücreli akciğer kanseri tanısı almış; lokal ileri ya da metastatik evrede 80 hasta değerlendirmeye alındı. Seksen hastadan tedavi öncesi ve platin bazlı kemoterapi tedavisinin üçüncü ayında alınan kan numunelerinde sitokin düzeylerinin bakılması planlandı. Ancak 80 hastanın 50'si kemoterapi tedavisini tamamladığından, tedavi sonrası 50 hastadan kan alınabildi. Sitokin düzeyleri ELISA yöntemiyle değerlendirildi. İstatistiksel analizler SPSS paket program aracılığıyla yapıldı.

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası sitokin düzeyleri incelendiğinde IFN γ , IP-10, MCP-3, GM-CSF düzeylerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$) . Hastaların sitokin düzeyleri ile kemoterapi yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakılan sitokin düzeyleri ve evre karşılaştırması yapıldığında; IFN γ , IP-10 ve GM-CSF düzeylerinde tedavi öncesi dönemde lokal ileri ve metastatik grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p

değerleri sırasıyla 0,018; 0,006; 0,004) . Tedavi sonrasında ise sadece MCP-3 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p değeri 0,03).

Hastaların ECOG performans statüsü 0-1 ve 2-3 şeklinde gruplanarak; gruplar arası sitokin düzeyleri incelendiğinde tedavi öncesi grupta her iki ECOG grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Tedavi sonrası grupta istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı görüldü.

Hastaların sağkalım öyküsü değerlendirildiğinde 1 yıllık izlemde 10 hastanın exitus olduğu saptanırken, ölen grupla sağ kalan grup arasında sitokin düzeylerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak çalışmamızda IFN γ , TNF- α , GM-CSF, IFN γ Inducible Protein 10, Monosit Kemotaktik Protein 3, IL-6 düzeylerinin skuamöz hücreli akciğer kanserindeki prognoza olan etkisini inceledik, sitokin düzeyleri ile prognoz ve sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık. Kompleks etkileri olan bu sitokinlerin potansiyel etkilerini araştırmak için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Skuamöz Hücreli Akciğer Kanseri, IFN γ , TNF-A, GM-CSF, IFN γ Inducible Protein 10, Monosit Kemotaktik Protein 3, IL-6, Prognoz, Sağkalım

SUMMARY

EVALUATION OF INTERFERON GAMMA (IFN γ), TUMOR NECROSIS FACTOR ALFA (TNF- α), GRANULOCYTE-MACROPHAGE COLONY-STIMULATING FACTOR (GM-CSF), INTERFERON GAMMA INDUCIBLE PROTEIN 10 (IP-10), MONOCYTE CHEMOTACTIC PROTEIN-3 (MCP-3), INTERLEUKIN 6 (IL-6) LEVELS IN SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE LUNG BEFORE AND AFTER TREATMENT AND EFFECT ON PROGNOSIS.

Lung cancer is the most important cause of cancer-related deaths in women and men worldwide. Understanding the molecular mechanisms in the pathogenesis of lung cancer may allow the development of new treatments for squamous cell lung cancer. In the last 10 years, chemotherapy has been replaced by immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment.

Inflammatory biomarkers can be used to monitor lung cancer progression. In this study, we aimed to evaluate the effects of IFN γ , TNF-Alpha, GM-CSF, IFN γ Inducible Protein-10, Monocyte Chemotactic Protein-3, IL-6 levels before and after treatment in squamous cell lung cancer and its effect on prognosis.

Eighty patients with advanced or metastatic stage who had not previously received chemotherapy were evaluated. Cytokine levels were planned to be measured in blood samples taken from eighty patients before treatment and at the third month of platinum-based chemotherapy treatment. However, 50 of 80 patients completed chemotherapy treatment, 50 patients were able to take blood after treatment. Cytokine levels were evaluated by ELISA. Statistical analysis was performed by SPSS software.

The pre-treatment and post-treatment cytokine levels of the patients showed a significant difference between IFN γ , IP-10, MCP-3, GM-CSF levels before and after treatment ($p < 0.001$). There was no statistically significant relationship between cytokine levels and chemotherapy response.

When cytokine levels and stage were compared before and after treatment; IFN γ , IP-10 and GM-CSF levels were significantly different in the local advanced and metastatic groups in the pre-treatment period (p values 0.018; 0.006; 0.004, respectively). After

treatment, only statistically significant difference was found in MCP-3 levels (p value 0.03).

ECOG performance status of the patients were grouped as 0-1 and 2-3; when the cytokine levels between groups were examined, a statistically significant relationship was found between the two ECOG groups in the pretreatment group. There was no statistically significant relationship between the groups after treatment.

When the survival of the patients was evaluated, it was found that 10 patients died in a 1-year follow-up, but no statistically significant difference was found between the nonsurviving group and the surviving group when cytokine levels were evaluated.

In conclusion, we investigated the effect of IFN γ , TNF Alpha, GM-CSF, IFN γ Inducible Protein 10, Monocyte Chemotactic Protein 3, IL-6 levels on the prognosis of squamous cell lung cancer, when cytokine levels and survival were compared before and after treatment there was no statistically significant relationship between cytokine levels and survival. However, further studies are needed to investigate the potential effects of these complex cytokines.

Key words: Squamous Cell Lung Cancer, IFN γ , TNF α , GM-CSF, IFN γ Inducible Protein 10, Monocyte Chemotactic Protein 3, IL-6, Prognosis, Survival

KAYNAKLAR

1. Gibbons D, Pisters KM, Johnson F, Eapen GA. Küçük hücre dışı akciğer kanseri. Kantarjian HM, Wolff R, Koller CA(ed.ler). MD Anderson Tıbbi Onkoloji. çev. F. İçli, N. Taçyıldız, D. Kılıç. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi. 2013;345-81.
2. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. Chest. 2002;122:1037-57.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries CA Cancer J Clin, Published online 12 September 2018;68:394-424.
4. Gültekin M. Ülkemizdeki Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Akciğer Kanseri Çalıştay Sonuç Raporu, Ankara 2016.
5. Kara F, İlter H, Keskinlik B. Türkiye Kanser İstatistikleri Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, Ankara 2018.
6. Jemal A, Thun MJ, Ries LA, Howe HL, Weir HK, Center MM, Ward E, Wu XC, Ehemann C, Anderson R. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends including cancer, tobacco use, and tobacco control. J Natl Cancer Inst. 2008;100:1672-94.
7. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest. 2003;123:21-49.
8. Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V, et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. Nature.2008 Apr 3;452(7187):633-7.
9. Thorgeirsson TE, Geller F, Sulem P, et al. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. Nature 2008; Apr 3;452(7187):638-42.
10. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May;143(5 Suppl):e1S-e29S.

11. Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:b5569.
12. Boffetta P, Pershagen G, Jockel K, et al. 1999. Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: a multicenter study from Europe. *J Natl Cancer Inst*. 91:697–701.
13. Kjuus H, Langård S, Skjærven R, et al. A case-referent study of lung cancer, occupational exposures and smoking: II. Role of asbestos exposure. *Scand J Work Environ Health*. 1986 Jun;12(3):203-9.
14. Samet JM. Radon and Lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81(10):745-57.
15. Bilgel N. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi. In: Engin K, Özyardımcı N. 6. Uludağ Onkoloji Sempozyumu Kitabı ve konsensus raporu. Bursa; Uludağ üniversitesi yayınları, 2001:35-8.
16. Künzli N, Tager IB. Air pollution: from lung to heart. *Swiss Medical Weekly*. 2005 Dec 10;135(47-48):697-702.
17. Boffetta P. Human cancer from environmental pollutants: the epidemiological evidence. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2006;608 (2):157-62.
18. Cortés-Jofré M, Rueda JR, Corsini-Muñoz G, Fonseca-Cortés C, Caraballoso M, Bonfill Cosp X. Drugs for pre-venting lung cancer in healthy people. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012, Issue 10. Art. No.: CD002141.
19. Albanes D, Heinonen OP, Taylor PR, Virtamo J, Edwards BK, Rautalahti M, et al. α -Tocopherol and β -carotene supplements and lung cancer incidence in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study: effects of base-line characteristics and study compliance. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(21):1560-70.
20. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer*. 2005;93(7):825-33.
21. Shaw GL, Falk RT, Pickle LW, Mason TJ, Buffler PA. Lung cancer risk associated with cancer in relatives. *J Clin Epidemiol*. 1991;44(4-5):429-37.

22. Peluso M, Munnia A, Hoek G, Krzyzanowski M, et al. DNA adducts and lung cancer risk: a prospective study. *Cancer Res.* 2005 Sep 1;65(17):8042-8.
23. Schwartz AG, Yang P, Swanson GM. Familial risk of lung cancer among nonsmokers and their relatives. *Am J Epidemiol* 1996;144(6):554-62.
24. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol.* 2007 Feb 10;25(5):561-70.
25. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet PJ. Lung Cancer in Never Smokers—A Review. *Eur J Cancer.* 2012;48:1299-1311.
26. Korpanty GJ, Graham DM, Vincent MD, Leighl NB. Biomarkers That Currently Affect Clinical Practice in Lung Cancer: EGFR, ALK, MET, ROS-1, and KRAS. *Front Oncol.* 2014;4:204.
27. Weiss J, Sos ML, Seidel D, et al. Frequent and focal FGFR1 amplification associates with therapeutically tractable FGFR1 dependency in squamous cell lung cancer. *Sci Transl Med.* 2010;2:62ra93.
28. Geoffrey R. Oxnard, Adam Binder, and Pasi A. Janne New Targetable Oncogenes in Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(8):1097–1104.
29. Hammerman PS, Sos ML, Ramos AH, et al. Mutations in the DDR2 kinase gene identify a novel therapeutic target in squamous cell lung cancer. *Cancer Discov.* 2011;1: 78-89.
30. Long Jia, Qi Zhang, and Rongxin Zhang. PD-1/PD-L1 pathway blockade works as an effective and practical therapy for cancer immunotherapy. *Cancer Biol Med.* 2018;15(2):116-23.
31. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2011;12(2):175-80.
32. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol* 2015;10:1243-60.
33. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Duhig E, Flieder DB, Geisinger K, Hirsch FR, Ishikawa Y, Kerr

- KM14, Noguchi M, Pelosi G, Powell CA, Tsao MS, Wistuba I; WHO Panel. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243-60.
34. Wu AH, Henderson BE, Pike MC, Yu MC , Smoking and Other Risk Factors for Lung Cancer in Women. *J Natl Cancer Inst.* 1985;74(4):747-51.
35. Barrera-Rodriguez R, Morales-Fuentes J. Lung cancer in women. *Lung Cancer (Auckl).* 2012;3:79–89.
36. Cecilia Z, Shaker AM. Non-small cell lung cancer: Current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res.* 2016;5(3):288–300.
37. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011; 12:489-95.
38. Kanaji N, Watanabe N, Kita N, Bandoh S, Tadokoro A, Ishii T, Dobashi H, Matsunaga T. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J Clin Oncol.* 2014;5(3):197-223.
39. ATS guidelines: pretreatment evaluation of nonsmall cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:320-32.
40. Ferrigno D, Buccheri G, Biggi A. Serum tumour markers in lung cancer. *Eur Respir J.* 1994;7:186–97.
41. Akciğer Kanseri Yol Haritası, İmmüno-Onkoloji Derneği, Türk Akciğer Kanseri Derneği, Türk Tıbbi Onkoloji Derneği ve Türk Toraks Derneği, Birinci Basım: Şubat 2016.
42. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Isaacs C, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Ragard LR, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hsing AW, Izmirlian G, Pinsky PF, Kramer BS, Miller AB, Gohagan JK, Prorok PC; PLCO Project Team. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(2):125-32.

43. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM, Sicks JD. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395-409.
44. Sever F, Göksel T. Akciğer Kanseri Tanı ve Evreleme Yöntemleri Türkiye Klinikleri. *J Med Oncol-Special Topics*. 2013;6(4):6-11.
45. Balcı P. Akciğer Kanserinde Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J Thorax Dis*. 2004;2(3):203-16.
46. Kitajima K, Doi H, Kanda T, Yamane T, Tsujikawa T, Kaida H, Tamaki Y, Kuribayashi K. Present and future roles of FDG-PET/CT imaging in the management of lung cancer. *Jpn J Radiol*. 2016 Jun;34(6):387-99.
47. Rami-Porta R, Eberhardt WEE. Clinical implications of the innovations in the primary tumour and metastasis of the 8th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 22):S2682-S2685.
48. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):7-30.
49. Akkoçlu A, Öztürk C. Akciğer Kanseri, Multidisipliner Yaklaşım. *Toraks Kitapları*, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi,1999:238
50. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, Goldstraw P, IASLC International Staging Committee, Cancer Research and Biostatistics, Observers to the Committee, Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007;2:694.
51. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K; American College of Chest Physicians. Treatment of Stage I and II Non-small Cell Lung Cancer. *Chest*. 2007 Sep;132(3 Suppl):234S-242S.
52. Antkowiak JG, Regal AM, Takita H. Bronchogenic carcinoma in patients under age 40. *Ann Thorac Surg*. 1989;47(3):391-3.

53. Wigren T, Oksanen H, Kellokumpu-Lehtinen P. A practical prognostic index for inoperable non-small-cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1997;123:259–66.
54. Albain K, Crowley J, LeBlanc M, Livingston RB. Survival Determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: The Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991;9:1618–26.
55. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol*. 1995;13:1221-30.
56. Shinkai T, Eguchi K, Sasaki Y, et al. A prognostic-factor risk index in advanced non-small-cell lung cancer treated with cisplatin-containing combination chemotherapy. *Cancer Chemoter Pharmacol*. 1992;30:1-6.
57. Albain KS, Unger J, Gotay CC; for the Southwest Oncology Group Lung Committee. Toxicity and survival by sex in patients with advanced non-small cell lung carcinoma (NSCLC) on modern Southwest Oncology Group (SWOG) trials. *J Clin Oncol*. 2007;25(Suppl 18):7549.
58. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346:92-8.
59. Feld R, Abratt R, Graziano S, Jassem J, Lacquet L, Ninane V, et al. Pretreatment minimal staging and prognostic factors for non-small cell lung cancer. *Lung cancer*. 1997;17 Suppl 1:S3-10.
60. Scott HR1, McMillan DC, Forrest LM, Brown DJ, McArdle CS, Milroy R. The systemic inflammatory response, weight loss, performance status and survival in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Brit J Cancer*. 2002;87:264-7.
61. Johnson DH, Blanke CD. Small cell lung cancer: Diagnosis, treatment and natural history. In: Fishman AP, Elias JS, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York. 1998:1819-33.
62. Hirsch FR, Spreafico A, Novello S, Wood MD, Simms L, Papotti M. The Prognostic and Predictive Role of Histology in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2008;3(12):1468-81.

63. Rinaldi S, Berardi R. Lung cancer prognosis: can histological patterns and morphological features have a role in the management of lung cancer patients? *Ann Transl Med.* 2017;5(17):353.
64. D'Angelo SP, Janjigian YY, Ahye N, et al. Distinct clinical course of EGFR-mutant resected lung cancers: results of testing of 1118 surgical specimens and effects of adjuvant gefitinib and erlotinib. *J Thorac Oncol.* 2012;7(12):1815-22.
65. Hanna N, Johnson D, Temin S, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2017;35:3484-3515.
66. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines in oncology: Non-Small Cell Lung Cancer. *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 2019, version 1.
67. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:2040-51.
68. Yokuş B, Çakır DÜ. Kanser Biyokimyası. *Dicle Üniv Vet Fak Derg.* 2012; 1(2):7-18.
69. Akdoğan M, Yöntem M. Sitokinler. *Online Türk Sağlık Bil Derg.* 2018;3(1): 36-45.
70. Yao M, Brummer G, Acevedo D, Cheng N. Cytokine Regulation of Metastasis and Tumorigenicity. *Adv Cancer Res.* 2016;132:265-367.
71. Fernandez EJ, Lolis E. Structure, function, and inhibition of chemokines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2002;42:469-99.
72. Burke-Gaffney A, Brooks AVS, Bogle RG. Regulation of chemokine expression in atherosclerosis. *Vascul Pharmacol.* 2002;38(5):283-92.
73. Welch DR, Fisher PB. Advances in cancer research. Molecular and Cellular Basis of Metastasis: Road to Therapy 1. baskı Saint Louis: Elsevier Science, 2016;132:308.
74. Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death Differ.* 2003;10(1):45-65.
75. Male D, Brostoff J, Roth DB, Roitt I. *İmmünoloji.* Çev. Ed. Turgut İmir. Ankara: Palme Yayıncılık, 2008:129-31.

76. Ferrajoli A, Keating MJ, Manshouri T, Giles FJ, Dey A, Estrov Z, et al. The clinical significance of tumor necrosis factor-alpha plasma level in patients having chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002;100(4):1215-9.
77. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001;357(9255):539-45.
78. Szlosarek P, Charles KA, Balkwill FR. Tumour necrosis factor-alpha as a tumour promoter. *Eur J Cancer*. 2006;42(6):745-50.
79. Aydın V, Akıcı A. Romatolojik hastalıklarda TNF-alfa inhibitörü kullanımına bağlı enfeksiyonlar. *Jour Turk Fam Phy*. 2018;09(1):13-24.
80. Ivashkiv LB. IFN γ : signalling, epigenetics and roles in immunity, metabolism, disease and cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(9):545-58.
81. Hodny Z, Reinis M, Hubackova S, Vasicova P, Bartek J. Interferon gamma/NADPH oxidase defense system in immunity and cancer. *Oncoimmunology*. 2015;5(2):e1080416.
82. Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. The roles of IFN- γ in protection against tumor development and cancer immunoediting. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2002;13(2):95-109.
83. He YF, Wang XH, Zhang GM, Chen HT, Zhang H, Feng ZH. Sustained low-level expression of interferon- γ promotes tumor development: potential insights in tumor prevention and tumor immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother*. 2005;54(9), 891-7.
84. Gough DJ, Levy DE, Johnstone RW, Clarke CJ. IFN- γ signaling-Does it mean JAK-STAT? *Cytokine Growth Factor Rev*. 2008;19(5-6):383-94.
85. Yu XH, Zhang J, Zheng XL, Yang YH, Tang CK. Interferon- γ in foam cell formation and progression of atherosclerosis. *Clin Chim Acta*, 2015;441:33-43.
86. Lin WW, Karin M. A Cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J Clin Invest*. 2007;117(5):1175-83.

87. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Müller-Newen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J*. 2003;15;374 (Pt 1):1-20.
88. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(10): a016295.
89. Shiomi A, Usui T. Pivotal roles of GM-CSF in autoimmunity and inflammation. *Mediators Inflammation*. 2015;568543:1-13.
90. Becher B, Tugues S, Greter M. GM-CSF: From Growth Factor to Central Mediator of Tissue Inflammation. *Immunity*. 2016;15;45(5):963-73.
91. Guthridge MA, Barry EF, Felquer FA, McClure BJ, Stomski FC, Ramshaw H, Lopez AF. The phosphoserine-585-dependent pathway of the GM-CSF/IL-3/IL-5 receptors mediates hematopoietic cell survival through activation of NF-kappaB and induction of bcl-2. *Blood*. 2004;1;103(3): 820-7.
92. Wicks IP, Roberts AW. Targeting GM-CSF in inflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):37-48.
93. Liu M, Guo S, Stiles JK. The emerging role of CXCL10 in cancer (Review). *Oncology Letters*. 2011;2:583-89.
94. Ma B, Khazali A, Wells A. CXCR3 in carcinoma progression. *Histol Histopathol*. 2015;30(7):781-92.
95. Sato E, Fujimoto J, Tamaya T. Expression of interferon-gamma-inducible protein 10 related to angiogenesis in uterine endometrial cancers. *Oncology*. 2007;73:246-51.
96. Enderlin M, Kleinmann EV, Struyf S, Buracchi C, Vecchi A, Kinscherf R, Kiessling F, Paschek S, Sozzani S, Rommelaere J, Cornelis JJ, Van Damme J, Dinsart C. TNF-alpha and the IFN-gamma-inducible protein 10 (IP-10/ CXCL-10) delivered by parvoviral vectors act in synergy to induce antitumor effects in mouse glioblastoma. *Cancer Gene Ther*. 2009;16(2):149-60.
97. Jiang XB, Lu XL, Hu P and Liu RE. Improved therapeutic efficacy using vaccination with glioma lysate-pulsed dendritic cells combined with IP-10 in murine glioma. *Vaccine*. 2009 Oct 19;27(44):6210-6.

98. Van Damme J, Proost P, Lenaerts JP, Opdenakker G. Structural and functional identification of two human, tumor-derived monocyte chemotactic proteins (MCP-2 and MCP-3) belonging to the chemokine family. *J Exp Med.* 1992;176(1):59-65.
99. Liu Y, Cai Y, Liu L, Wu Y, Xiong X. Crucial biological functions of CCL7 in cancer. *PeerJ.* 2018;6:e4928.
100. Weber KSC, von Hundelshausen P, Clark-Lewis I, Weber PC, Weber C. Differential immobilization and hierarchical involvement of chemokines in monocyte arrest and transmigration on inflamed endothelium in shear flow. *Eur J Immunol.* 1999;29(2):700-12.
101. Tsou CL, Peters W, Si Y, Slaymaker S, Aslanian AM, Weisberg SP, Mack M, Charo IF. Critical roles for CCR2 and MCP-3 in monocyte mobilization from bone marrow and recruitment to inflammatory sites. *J Clin Invest.* 2007;117(4):902-9.
102. Kojima Y, Acar A, Eaton EN, Mellody KT, Scheel C, Ben-Porath I, Onder TT, Wang ZC, Richardson AL, Weinberg RA, Orimo A: Autocrine TGF-beta and stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) signaling drives the evolution of tumor-promoting mammary stromal myofibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(46): 20009-14.
103. Su B, Zhao W, Shi B, Zhang Z, Yu X, Xie F, Guo Z, Zhang X, Liu J, Shen Q, Wang J, Li X, Zhang Z, Zhou L. Let-7d suppresses growth, metastasis, and tumor macrophage infiltration in renal cell carcinoma by targeting COL3A1 and CCL7. *Mol Cancer.* 2014;13:206.
104. Wu CM, Lee YS, Wang TH, Lee LY, Kong WH, Chen ES, Wei ML, Liang Y, Hwang TL. Identification of differential gene expression between intestinal and diffuse gastric cancer using cDNA microarray. *Oncol Rep.* 2006;15(1):57-64.
105. Hwang TL, Lee LY, Wang CC, Liang Y, Huang SF, Wu CM. CCL7 and CCL21 overexpression in gastric cancer is associated with lymph node metastasis and poor prognosis. *World J Gastroenterol.* 2012;18(11):1249-56.
106. Cho YB, Lee WY, Choi SJ, Kim J, Hong HK, Kim SH, Choi YL, Kim HC, Yun SH, Chun HK, Lee KU. CC chemokine ligand 7 expression in liver metastasis of colorectal cancer. *Oncol Rep.* 2012;28(2):689-94

107. Mehmetoğlu İ. Klinik Biyokimya El Kitabı. 1.baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi,2013: 33
108. Görmüş U. Laboratuvar Dünyası. 2.baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2019:147-52.
109. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest* 2002;122:1037-57.
110. Tas F, Duranyildiz D, Argon A, Oğuz H, Camlica H, Yasasever V, Topuz E. Serum Levels of Leptin and Proinflammatory Cytokines in Advanced-Stage Non-Small Cell Lung Cancer, *Med Oncol.* 2005;22(4):353-8.
111. Derin D, Soydinç HO, Guney N, Tas F, Camlica H, Duranyildiz D, Yasasever V, Topuz E. Serum levels of apoptosis biomarkers, survivin and TNF-alpha in nonsmall cell lung cancer. *Lung Cancer* 2008; 59(2):240-5.
112. Silva EM, Mariano VS, Pastrez PRA, Pinto MC, Castro AG, Syrjanen KJ, Longatto-Filho A. High Systemic IL-6 Is Associated With Worse Prognosis In Patients With Non-Small Cell Lung Cancer *PLoS One.* 2017;12(7):e0181125
113. Enewold L, Mechanic LE, Bowman ED, Zheng YL, Yu Z, Trivers G, Alberg AJ, Harris CC. Serum Concentrations of Cytokines and Lung Cancer Survival in African Americans and Caucasians. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(1):215-22
114. Arenberg DA, Kunkel SL, Polverini PJ, Morris SB, Burdick MD, Glass MC, Taub DT, Iannettoni MD, Whyte RI, Strieter RM. Interferon-gamma-inducible protein 10 (IP-10) is an angiostatic factor that inhibits human non-small cell lung cancer (NSCLC) tumorigenesis and spontaneous metastases. *J Exp Med.* 1996;184(3):981-92.
115. Qian L, Yu S, Yin C, Zhu B, Chen Z, Meng Z, Wang P. Plasma IFN- γ -inducible chemokines CXCL9 and CXCL10 correlate with survival and chemotherapeutic efficacy in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreatology.* 2019;19(2):340-5.
116. Feldman AL, Friedl J, Lans TE, Libutti SK, Lorang D, Miller MS, Turner EM, Hewitt SM, Alexander HR. Retroviral gene transfer of interferon-inducible protein 10 inhibits growth of human melanoma xenografts. *Int J Cancer* 2002; 99(1):149-53.

117. Sun Y, Finger C, Alvarez-Vallina L, Cichutek K, Buchholz CJ. Chronic gene delivery of interferon-inducible protein 10 through replication-competent retrovirus vectors suppresses tumor growth. *Cancer Gene Ther* 2005;12(11):900–12.
118. Keeley BR, Islami F, Pourshams A, Poustchi H, Pak JS, Brennan P, Khademi H, Genden EM, Abnet CC, Dawsey SM, Boffetta P, Malekzadeh R, Sikora AG. Prediagnostic serum levels of inflammatory biomarkers are correlated with future development of lung and esophageal cancer. *Cancer Sci.* 2014;105(9):1205-11
119. Tsuruta N, Yatsunami J, Takayama K, Nakanishi Y, Ichinose Y, Hara N. Granulocyte-macrophage-colony stimulating factor stimulates tumor invasiveness in squamous cell lung carcinoma. *Cancer.* 1998;82(11):2173-83.