



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PLATİN BAZLI ADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN KÜÇÜK
HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA ERCC1
EKSPRESYONUN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. Erdem ÇUBUKÇU

UZMANLIK TEZİ

Bursa – 2008



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PLATİN BAZLI ADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN KÜÇÜK
HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA ERCC1
EKSPRESYONUN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. Erdem ÇUBUKÇU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Osman MANAVOĞLU

Bursa – 2008

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	ii-iii
İngilizce Özet	iv-v
Giriş ve Amaç	1-18
Gereç ve Yöntem	19-21
Bulgular	21-27
Tartışma ve Sonuç	28-33
Kaynaklar	34-46
Özgeçmiş	47
Teşekkür	48

ÖZET

Akciğer kanseri tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Irk, cinsiyet, yaş, coğrafi ve sosyoekonomik koşullar gibi faktörler görülme sıklığını etkilemektedir. Akciğer kanserlerinin % 80'ini küçük hücreli dışı akciğer kanseri oluşturmaktadır. Erken evre KHDAK' inde öncelikli tedavi cerrahidir. Postoperatif toraks ışınlanması ve sistemik kemoterapinin (KT) yaşam süresini uzattığı gösteren yeni çalışmalar mevcuttur.

Memeli hücrelerinde farklı DNA hasarları farklı DNA tamir yolları ile tamir edilmektedir. Ekzisyon tamiri BER ve NER olmak üzere ikiye ayrılır. NER mekanizması en az 20 proteinin görev aldığı bir kesme ve yapıştırma mekanizmasıdır. Platinum grubu ilaçların oluşturduğu DNA hasarları daha çok NER ile onarılmaktadır. Bu da NER ile bu ilaç grubunun tedavi etkinliği arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. NER tamir mekanizmasının en önemli ayağı ERCC1' dir. Literatürde ERCC1 gen düzeyi ile kanserlerin metastaz durumu, evresi, prognostik önemi, tedaviye yanıtları, progresyon zamanı, genel sağkalım ve hastalısız sağkalım arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma mevcuttur. Over, kolon, serviks, testis, mesane ve küçük hücreli dışı akciğer kanserli hücre gruplarında ERCC1'in m RNA ekspresyonunun platinum rezistansı gösterdiği invitro çalışmalarla gösterilmiştir. Çalışmamızda retrospektif olarak adjuvan platin bazlı kemoterapi alan KHDAK 'li hastalarda tümör dokusu ERCC1 gen düzeyi ile hastalısız sağkalım ve genel sağkalım arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Çalışmaya 82 hasta dahil edilmiştir. Hastalara ait biyopsilerin parafin bloklarından kesitler alınarak immünohistokimyasal yöntemle ERCC1 gen ekspresyonu belirlenmiştir. Elde edilen veriler, hastaya ait demografik özellikler, evre, hastalısız sağkalım ve genel sağkalım verileri göz önünde tutularak karşılaştırılmıştır.

Çalışma sonucunda ERCC1 gen ekspresyonu olmayan grupta progresyonsuz sağkalım süresinin ve genel sağ kalım süresinin ERCC1 pozitif grupla karşılaştırıldığında daha uzun olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlılık ifade etmediği görüldü.

Sonuç olarak bu sınırlı sayıda hasta ile yapılmış çalışmada, platin bazlı adjuvan kemoterapi alan KHDAK'li hastalarda ERCC1 aşırı ekspresyonun hastalısız sağkalımı ve genel sağkalımı olumsuz yönde etkileyebileceği tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: küçük hücreli dışı akciğer kanseri, ERCC1, adjuvan kemoterapi, sisplatin.

SUMMARY

THE PROGNOSTIC IMPORTANCE OF ERCC1 GENE EXPRESSION ON THE NSCLC PATIENTS TREATED WITH PLATINUM BASED ADJUVANT CHEMOTHERAPY

Lung cancers are the most common cause of death all over the world. Race, sex, age, geographic and economic status effects the frequency of lung cancer. 80 % of lung cancers are non-small cell lung cancer (NSCLC). Surgery is the primary management of early stage NSCLC. Recent studies show that post-operative Chemotherapy and radiotherapy extends the survival.

Each DNA damages has different repair pathway in mammalian cells. Excision repair has 2 different pathways called BER and NER. NER pathway is a cut/paste pathway consists of 20 different proteins. Platinum based DNA damages are usually repaired by NER pathway. This information thought that there may be a relationship between NER pathway and efficiency of the treatment with this group of medications. The most important component of NER repair pathway is ERCC1. There are a lot of studies that shows the relationship between ERCC1 gene levels and the cancers stage, metastasis, prognosis, response to treatment, progression and survival. It has been reported in several invitro studies that ERCC1 mRNA expression shows platinum resistance in ovarian, colon, cervix, testicular, bladder and NSCL cancer group. In our study we retrospectively search the relationship between ERCC1 gene levels and

disease free survival and survival in NSCLC patient treated with adjuvant platinum based chemotherapy.

In our study we stain 82 patients paraffin block with immunohistochemical stains to determine ERCC1 gene expression. The obtained data compared with the patients stage, demographic properties, disease-free survival and general survival. We found that the overall survival is longer in ERCC1 gene expression negative group compared with ERCC1 positive group but this information is not statistically significant.

As a result in our small sized study we established that ERCC1 gene expression is negatively effect the overall survival in NSCLC patients treated with platinum based adjuvant chemotherapy.

Keywords: Non-small cell Lung cancer (NSCLC), ERCC1, Adjuvant chemotherapy, cisplatinum

GENEL BİLGİLER

Epidemiyoloji

Akciger kanseri dünyada en çok ölüme yol açan kanser türüdür(1). Erkeklerde daha sık görülür. Erkeklerde tüm kanserlerin % 38.6'sını, kadınlarda ise % 5.2'sini oluşturur(1,2,7). ABD'de insidans erkeklerde 1980'de pik yapmış, daha sonra azalmaya başlamıştır, fakat kadınlarda insidans artmaya devam etmektedir. Bu değişiklik kadınlarda artan sigara içme oranlarına bağlanmaktadır. Akciğer kanserlerinin % 80' ini küçük hücreli dışı akciğer kanseri oluşturmaktadır(3).

Genel olarak akciğer kanserinin insidansı global olarak tüm dünyada her yıl % 0,5 artmaktadır(4). ABD'de 2002 yılında 169.400 kişi akciğer kanseri tanısı almıştır, 2003 yılında ABD'de tanı konulan 171.900 kişinin 157.200' ünde ölümlerle sonuçlanmıştır(5,12). Yaklaşık 1 milyon kişinin her yıl tüm dünyada bu hastalıktan öldüğü tahmin edilmektedir(5,6,8). Ülkemizde toplamda ve erkeklerde en sık görülen kanser tipidir(6,11). Yıllık insidans erkeklerde: 100.000'de 61.6, kadınlarda; 100.000'de 5.1 dir(7,9,10).

Akciğer Kanseri Etyolojisi

Sigara: Kanser gelişme riskini etkileyen faktörler sigara içme süresi, içilen sigara sayısı, içilen sigara tipi ve sigaraya başlama yaşıdır. Sigara ile en fazla ilişkili histolojik tipler skuamoz hücreli karsinom ve özellikle kadınlarda olmak üzere küçük hücreli karsinomdur(13). Her iki cinste de adenokarsinomlar sigara içmeyenlerde çok daha sıktır(13,18).

Pasif sigara içiciliği: Batı ülkelerinde sigara içmeyenlerde çevresel maruziyete bağlı olgu oranı %20-30'dur(14). Pasif içicilerin aldığı yan duman (side stream), sigara içenler tarafından doğrudan inhale edilen dumanda tanımlanan tüm krasinojenleri içermekte ve sigara filtresinden de geçmediği için, ana dumandaki karsinojen ağırlığının 100 katı kadarını bulundurmaktadır.

Asbest: Asbestin kanserojen etkisi, sigara ile birleştiğinde 91 kat artar(14).

Beslenme: Taze meyve, sebze ve karotenoid tüketiminin, tüm histolojik tipler için sigara içenlerde ve bırakanlarda kanser riskini düşürdüğü gösterilmiştir(16). Daha yüksek seviyedeki tüketimle daha düşük seviye karşılaştırıldığında, sigara içimi, yaş, cinsiyet ve akciğer kanseri için diğer risk faktörleriyle birlikte değerlendirildiğinde %40-50 arasında risk azalması söz konusudur(17).

Genetik faktörler: Akciğer kanserlerinin gelişiminde genetik faktörlerin olduğu bildirilmiştir. Tümör süpresyon geni olan P53 ve retinoblastom geni akciğer kanserli hastaların çoğunda mutasyona

uğramıştır. Bu iki genin mutasyona uğradığı hastalarda akciğer kanseri riski belirgin artmıştır(19).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerin alt tiplerinin histopatolojik Özellikleri

Skvamöz hücreli karsinoma: Erkeklerde daha sık rastlanır. Büyük bronşların santralinden çıkmaya eğilimlidir. Lokal hiler lenf nodlarına kolay yayılır; fakat toraks dışına diğer tiplerden daha geç yayılır.

Skvamöz hücreli karsinoma, bronş epitelinde yıllar öncesinde başlayan metaplazi veya displazi izleyen in-situ karsinomdan sonra ortaya çıkar. Mukozada 1-2 cm çapında kalınlaşma ve irregüler nodül şeklinde kabarıklık oluşmaya başlar. Bu safhada klinik açıdan bir bulguya rastlanmamasına rağmen; balgamda atipik epitel hücrelere rastlanır. Kısa süre içerisinde tümör; bronş lümenini kapatacak şekilde bir kitle haline gelir, akciğerin diğer kısımlarına invaze olur. Histolojik olarak, keratin inciler ve intersellüler köprüler oluşturan iyi diferansiye tip ya da az derecede skuamöz özelliğe sahip andiferansiye tip şeklinde görülür Skvamöz hücreli karsinomlar metastaz yapmadan önce büyük ve bronşları tıkayan bir kitle oluşturdukları için diğer tiplerden daha iyi bir prognoza sahiptir(20) .

Adenokarsinoma: Kadınlarda ve sigara içmeyenlerde en yaygın görülen tiptir. Genellikle akciğerdeki mukus üreten hücrelerden kaynaklanır. Adenokarsinomada tümör hücreleri tarafından mükün üretimi gerçekleşir ya da glandular farklılaşma olur. Çoğunlukla periferal yerleşimlidir. Yavaş büyür ve daha küçük

kitle oluştururlar. Diğer alt tiplere göre daha erken safhada metastaz yaparlar. Histolojik olarak neoplastik hücreler genellikle küboidal ve kolumnardır ve msin salgırlar. Tipik olarak tubuler, asiner ya da papiller yapılar oluştururlar. Tedaviye, diğer alt tiplere göre daha az yanıt verir(21).

Bronkoalveolar karsinoma: Özel bir adenokarsinoma tipidir. Bronkoalveolar karsinoma terminal bronkoalveolar bölgelerdeki pulmoner parankimde oluşur. Tüm akciğer kanserlerinin %1-9'unda çeşitli Őekillerde bronkoalveolar karsinomaya rastlanır. Çoğunlukla oluşturdukları kitle bir lobda sınırlı kalır, bazen ise birden fazla loba tutanabilirler(22). Bronkoalveolar karsinomanın prognozu diğer akciğer karsinomlarına oranla daha iyidir. Multifokal tipte 5 yıllık yaşam %20-25 oranında gözlenirken; lokalize tek kitle yapan tipte bu oran %50-70 civarlarındadır(22,23).

Büyük hücreli karsinoma: Sitolojik diferansiyasyon göstermez. Hücreler genellikle anaplastiktir ve büyük veziküler nukleusları vardır. Çoğunlukla periferal yerleşimli olup büyük hacimlidirler. Erken fazda metastaz görülür; bu nedenle kötü prognoza sahiptir. Tanı konuların hastaların çoğunda beyin metastazı vardır ve 5 yıllık yaşam oranı %2-3'dr(22).

Evreleme

1946'da ilk kez Denoix tarafından nerilen TNM sistemi, 1966'da "International Union Against Cancer" (UICC) ve 1973' de "American Joint Committee onCancer" (AJCC) tarafından akciğer kanserlerine de uyarlanmıştır. Bu farklı yaklaşımlar 1986'da AJCC ve UICC'nin yıllık toplantılarında yeniden gözden geçirilerek;

“Uluslar Arası Akciğer Kanseri Evreleme Sistemi” adı altında tek bir sistem haline getirilmiştir(23).

TNM sınıflaması

TNM sistemi en son 1997’de modifiye edilmekle beraber; temel prensipleri aynı kalmıştır. Hem küçük hem de büyük hücreli akciğer kanserini içeren akciğerin 4 temel histolojik tipini içerir. TNM sınıflandırılmasının en son düzenlenmiş şekli 1997’ de UnionInternational Contre le Cancer (UICC) ve American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından düzenlenmiştir.

Akciğer kanserinde TNM Sınıflaması

Primer Tümör (T)

Tx Primer tümörün belirlenememesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerinin tespit edilip görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi

T0 Primer tümör belirtisi yok

Tis Karsinoma in situ

T1 Tümörün en geniş çapı ≤ 3 cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon göstermeyen tümör (örn. ana bronşta invazyon yok)

T2 Tümörün aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olması: En geniş çapı >3 cm Ana bronşa invaze, ancak karinaya uzaklık >2 cm Visseral plevra invazyonu Hiler bölgeye ulaşan, ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni

T3 Tümör herhangi bir büyüklükte olup, göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diafragma, mediastinal plevra, parietal perikard gibi yapılardan herhangi birine direkt invazyon göstermesi veya karinaya 2 cm'den daha yakın, ancak karinayı tutmayan ana bronştaki tümör; veya bütün akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör

T4 Tümör herhangi bir büyüklükte olup, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özefagus, vertebra korpusu, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi veya malign plevral veya perikardiyal sıvı ile birlikte olan tümör veya tümörle aynı lob içinde satelit nodül veya nodülleri

Bölgesel Lenf Bezi (N)

Nx Bölgesel lenf bezi değerlendirilememesi

N0 Bölgesel lenf bezi metastazı yok

N1 Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması

N2 Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz

N3 Karşı taraf mediastinal, hiler; aynı veya karşı taraf supraklavikular veya skalen lenf bezi metastazı

Uzak Metastaz (M)

Mx Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz var

* Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki yüzeysel tümör de T1 grubuna girer.

** Akciğer kanseri ile birlikte olan plevral effüzyonların çoğu tümöre bağlıdır. Bununla birlikte bazı hastalarda plevral sıvının yinelenen sitolojik incelenmesinde tümör saptanamaz. Bu olgularda sıvı kanlı ve eksüda özelliğinde değildir. Klinik durum ve sıvının özellikleri tümörü düşündürmüyorsa sıvı evrelemede dikkate alınmamalı ve T1, T2 veya T3 olarak değerlendirilmelidir. Perikardiyal sıvı da aynı kurallara göre değerlendirilmelidir. Tümörün olduğu lob dışındaki tümör nodülleri M1 olarak sınıflandırılır(23,24,26).

TABLO 1: KHDAK' inde TNM' ye göre evreleme(23,25)

Evre	TNM
Evre 0	Karsinoma in situ
Evre IA	T1N0M0
Evre IB	T2N0M0
Evre IIA	T1N1M0
Evre IIB	T2N1M0 T3N0M0
Evre IIIA	T3N1M0 T2N2M0 T1N2M0 T3N2M0
Evre IIIB	T4N0M0 T4N1M0 T1N3M0 T4N2M0 T2N3M0 T4N3M0

Evrelere Göre Sağkalım

Evre I:

Tüm dünyadaki büyük merkezlerden alınan sonuçlara göre T1N0M0küçük hücre dışı akciğer kanserli hastalarda diğer alt gruplara göre daha iyi sağkalım beklentisi vardır. Mountain ve

arkadaşlarının 1997'de yaptıkları çalışma sonucunda p Evre IA hastaların %70 'sinde ve Evre IB hastaların % 60 'ında tam rezeksiyon sonrası 5 yıldan fazla sağkalım gözlenmiştir.(27,28)

Evre II:

Değerlendirmelere göre cT1N1M0 tümörlü hastalarda %34 ve cT2N1M0 hastalarda %24 tedavi sonrası 5 yıldan fazla sağkalım beklenmektedir. T2N1M0 tümörle cT3N0M0 arasında 5 yıllık sağkalım oranlarında çok az fark gözlenmiştir (%24 ve %22)(28). Bu neredeyse benzer sağkalım oranları bu iki alt grubun evre IIB olarak düzenlenmesini desteklemektedir. cT1N1M0 hastalığın cerrahi patolojik bulgulara göre evre atlaması sıktır. pT1N1M0 hastaların %55'inde tam rezeksiyon sonrası 5 yıldan fazla sağkalım beklenmektedir(10,11)(29). pT2N1M0 tümörlerde %39 ve pT3N0M0 tümörlerde de %35 oranında 5 yıldan fazla sağkalım beklenmektedir. Sağkalım oranları değerlendirildiğinde pT1N1M0 hastaların Evre IIA ve pT2N1M0 ve pT3N0M0 hastaların ise benzer sürvi oranlarına sahip olmaları nedeniyle Evre IIB olarak düzenlenmesi öngörülmüştür. Tümör boyutu ve lokalizasyonunun intrapulmoner ve hilar lenf nodu metastazı ile ilişkili olarak prognostik etkileri de tanımlanmıştır(29,37,39).

Evre IIIA:

Dört alt kategori Evre IIIA olarak tanımlanmaktadır: T3N1M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0. cT3N1M0 tümörlü hastalar en kötü prognoza sahiptirler. Toplam 5 yıllık sağkalım oranı cT1-2-3N2M0'da %13 iken cT3N1M0 hasta grubunda % 9'dur. pT3N1M0 hastalarda rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağkalım oranı %25 iken

pT1-2-3N2M0 hastalarda %23'tür. pT1N2M0 tümörlü hastalar cerrahi ile tedavi edilen populasyonun %3'ünü oluşturmakta ve pT2-3N2M0 hasta grubuna göre daha iyi sağkalım oranına sahiptirler(30,34).

Evre IIIB ve IV:

T4N0-1-2M0 alt gruplu hastalarda 5 yıllık sağkalım sonuçları birbirine benzerdir: 1 yıllık sağkalım oranı %29-43, 2 yıllık %14-15 ve 5 yıllık sağkalım oranı %6-8 arasında değişmektedir. Herhangi bir T,N3M0 hastalarda ise prognoz daha kötüdür:1.yıl %32, 2.yıl %11 ve 5.yıl %3 sağkalım oranları bildirilmektedir(32,35)IV hastalarda (Herhangi bir T, herhangi bir N, M1) hastalarda 1.yıllık sağkalım oranı %20, 2 yıllık %5 ve 5 yıllık da %1'dir. Evre IIIB olguların 2 grubu arasında (T4 herhangi bir NM0 ve herhangi bir TN3M0) sağkalım oranları açısından anlamlı fark yok iken, bu gruplar M1 hastalarla karşılaştırıldığında fark belirgindir. T4 herhangi bir NM0 \geq 5 yıllık sağkalım %7 iken, herhangi bir T herhangi bir NM1'de ise %1'dir(31,32).

Evrelere Göre Tedavi Modaliteleri

KHDAK'da evre IA ve IB'de tedavi cerrahidir(. Postoperatif toraks ışınlamasının ve sistemik kemoterapinin (KT) yaşam süresini uzattığı gösterilememiştir. Tam rezeke edilemeyen ve tamamlayıcı cerrahi uygulanmayan olgularda, primer tümör alanına ve mediastene radyoterapi uygulanır. Medikal inoperabl olan ya da operasyonu kabul etmeyen olgularda toraks ışınlaması uygulanır(29,37,39).

Evre IIA ve IIB'de standart tedavi yaklaşımı cerrahidir. Tam rezeke edilemeyen olgularda cerrahi tedavi ve tamamlayıcı cerrahi uygulanamayan olgularda ve medikal inoperabl olgularda primer tümör alanına ve mediastene toraks ışınlanması uygulanır (30,32,34).

Pancoast tümörleri uzak metastaz ya da mediastinal lenf bezi tutulumu yoksa cerrahi yönden değerlendirilmelidir. Tüm değerlendirmeler sonunda cerrahiye uygun olgular neoadjuvan KT ve RT ya da RT programına alınmalıdır. Evre IIIA olgulardan, T3 (N1) olgularda tedavi cerrahidir. Cerrahi sonrası tam rezeke edilen olgularda toraks ışınlamasına gerek yoktur. Tam rezeksiyon sağlanmayan olgularda postoperatif ışın tedavisi uygulanabilir. N2 olgularda, "bulky" veya çok istasyonlu nodal lenf nodu tutulumu varsa cerrahi uygulamanın konvansiyonel seçeneklere daha üstün olduğunu söylemek mümkün değildir. İndüksiyon tedavisine yanıt varsa (evrede küçülme) cerrahi tedavi uygulanabilir. Günümüz koşullarında bu hastalar spiral toraks bilgisayarlı tomografi, mediastinoskopi ya da pozitron emisyon tomografisi ile değerlendirilmelidir(33,36).

Tam rezeksiyon sağlanan olgularda postoperatif toraks ışınlanması uygulanır. Preoperatif değerlendirmeler esnasında tek N2 varsa, kapsül invazyonu yoksa, indüksiyon kemoterapisi ya da KT ve ışın tedavisi sonrası cerrahi tedavi uygundur. Preoperatif N2 tespit edilemeyen olgularda "frozen" çalışmasında N2 saptanan olgularda tam rezeksiyon sağlanacaksa operasyona devam edilebilir. Tam rezeksiyon mümkün değil veya ekstrakapsüler

nodal hastalık, “bulky” veya çok istasyonlu lenf nodu tutulumu varsa operasyona devam edilmemelidir(34).

Evre IIIB seçilmiş olgularda (superior vena kava, sol atrium, vertebra cismi, ana karina, distal pulmoner arter minimal tutulum) indüksiyon KT’si sonrasında cerrahi tedavi açısından değerlendirilir. Stabil ya da progresyonu olan olgular toraks ışınlanması ya da eş zamanlı kemoradyoterapiye alınır. Cerrahi için uygun olmayan olgularda ardışık ya da eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanır. Birincil seri sistemik KT’ye yanıt alınamayan olgularda 2. seri KT uygulanabilir. Eşzamanlı radyoterapi ve kemoterapi uygulaması ardışık uygulanıma göre sağkalım avantajı olmasına rağmen daha toksik bir uygulamadır(40). Evre IIIB olgularda plevral efüzyonunun uzun süre devam etmesi durumunda, drenaj ve plörediz yapılmalıdır. Vena kava süperior sendromu varsa deksametazon 16mg/gün başlanması; radyoterapi yapılması önerilmektedir(35,36).

Üç trakeal halka tutulumu olan T4N0-1 olgularda pnömonektomi yapılabilir. Aynı lobta satellit lezyon saptanan olgularda T4N0-1M0 olgularda cerrahi uygulanması önerilir(37).

Yaşam süresini uzatmak amacıyla evre I-II-III tam rezeke edilmiş olgularda postoperatif toraks ışınlanması ve KT önerilmemektedir. Ancak, başka bir çalışmada sisplatin bazlı adjuvan KT’nin 5 yıllık yaşam süresinde %5’lik bir düzelleme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(38,39).

Adjuvan Tedavi ve Prognoz

Tedavi hastalığın evresi ve hastanın performans durumu göz önüne alınarak planlanmalıdır. Akciğer kanserli olgularda 5 yıllık yaşam süresi 1974-76 yılları arasında %12 iken, 1992-97 yılları arasında çok az yükselmiş ve %15 oranına ulaşmıştır(37,38,39). Adjuvan tedavi olarak kemoterapi, radyoterapi ve kemoradyoterapi tedavi uygulanmaktadır.

ADJUVAN KEMOTERAPİ

Sitotoksik kemoterapi KHDAK' nin tedavisinde artan öneme sahip olmaktadır. 1995' ten sonra yapılan çalışmalara göre adjuvan kemoterapi ile birlikte yaşam süresinin anlamlı derecede uzatmaktadır. Teorik olarak adjuvan kemoterapinin, mikrometastatik hastalıkların tedavisi, yüksek fraksiyonda hücre ölümünün sağlanması ve minimal rezistan klonların tedavisinde önemli olduğu düşünülmektedir. Alkilleyici ajanlarla yapılan ilk çalışmalarda yaşam süresine katkısı olmadığı bulunmuştur. KHDAK 'de adjuvan kemoterapinin faydası ilk olarak 1995 'de 4357 hasta üzerinde yapılan meta analizde gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre sisplatin bazlı rejimlerin hastalarda % 5 oranında sağkalıma katkısı olduğu gösterilmiştir(31,39).

KHDAK' li hastalarda adjuvan tedavi üzerine yapılan önemli, büyük prospektif randomize çalışmalar mevcuttur.(tabloX) Adjuvan Lung Cancer Italy (ALPI) bu çalışmalardan birisidir. Bu çalışmada opere edilmiş evre 1-3A KHDAK'li 1209 hastada MVP (mitomisin, vindesin, sisplatin) verilmiştir. Çalışma sonucunda ortalama yaşam

süresinin tedavi grubunda uzun olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(28,30,32).

KHDAK' li hastalarda postoperatif kemoterapi üzerine yapılan en büyük çalışma IALT (The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group) çalışmasıdır. Bu çalışma 1867 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastalardan 932 tanesine 4 kür sisplatin bazlı kemoterapi (etoposid, vinorelbine, vindesin yada vinblastin ile birlikte) verilmiştir. 835 hasta kontrol grubu olarak alınmıştır. Çalışma sonucunda kemoterapi grubunda 5 yıllık yaşam süresinin kontrol grubuna göre daha uzun olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Bu çalışma cerrahi sonrası kemoterapi uygulamanın yaşam süresini uzattığını gösteren en büyük çalışmadır(28,30,32).

Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) çalışmasında cerrahi tedavi uygulan 840 hasta alınmış ve 407 hasta ya 4 kür sisplatin-vinorelbin tedavisi verilmiştir. 433 hasta kontrol grubu olarak alınmış. Çalışma sonucunda kemoterapinin özellikle evre 1 dışındaki hastalarda önemli derecede fayda sağladığı bulunmuştur. Evre 1 hastalarda her iki grup arasında 5 yıllık yaşam süresi arasında istatistiksel fark saptanmamıştır(28,30,32).

The Lung Adjuvan Cisplatin Evaluation Study (LACE) çalışması ; ALPI, IALT, ANITA, BLT ve NCI-C gibi 5 büyük çalışmayı içeren ve ASCO 2006 da yayınlanan 4584 hastayı içeren büyük boyutlu bir meta analizdir. Bu meta analize göre kemoterapinin 5 yıllık yaşam süresine % 5,3 oranında katkısı gösterilmiştir(28,32,34).

Tablo 2: KHDAK 'da adjuvan kemoterapi ile yapılan çalışmalar(34)

Çalışma	Evre	Tedavi	n	5 yıllık yaşam (%)	p
ALPI	1-3	MVP	548	50	0.59
		Kontrol	540	45	
IALT	1-3	CDDP-bazlı	932	40.4	<0.03
		Kontrol	835	44.5	
BLT	1-3	CDDP-bazlı	192	60	0.9
		Kontrol	189	58	
ANITA	1B-3A	CDDP- vinorelbine	407	51.2	0.017
		Kontrol	433	42.6	
BR10	1B-2	CDDP- vinorelbine	242	69	0.03
		Kontrol	240	54	
CALGB	1B	Carboplatin	173	59	0.1
		-paclitaxel	171	57	

**DNA VE EXCISION REPAIR CROSS-COMPLEMENTATION
GROUP 1**

Normal hücrelerden çok daha hızlı büyüyen kanser hücrelerinin deoksiribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asit (RNA) sentezi için çok daha fazla nükleotide gereksinimleri

bulunmaktadır. Nükleotidler purin veya pirimidin azotlu bazların birer pentoz olan riboz veya deoksiriboz ile birleşmesi ve fosforik asitle esterleşmesi ile oluşur(41).

Purin / pirimidin

Fosforik asit

} Nükleozid ==> Nükleotid

Riboz/deoksiriboz

Nükleik asitlerin, deoksiribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asit (RNA) olmak üzere kimyasal olarak farklı iki tipi vardır. DNA ve RNA yapısında purin bazları adenin (A), guanin (G) ve pirimidin bazlı sitozin (C) bulunmaktadır. DNA yapısındaki timin (T) pirimidinine karşılık RNA'da urasil (U) pirimidini yer almaktadır(42). DNA yapısında deoksiriboz, RNA yapısında ise riboz bulunmakta olup, purin ve pirimidinler bunlara bağlanarak nükleotidleri oluşturmaktadırlar. Nükleotidler; hücrelerde nükleik asitlerin yapı birimi olarak görev yapmalarının yanı sıra enerji taşıyıcı, enzim kofaktörlerinin bileşeni ve kimyasal haberci gibi fonksiyonları da üstlenirler. Genetik bilgi taşıyan DNA, bu bilgileri replikasyonla aktarabilmekte, veya mutasyonla, rekombinasyonla, transpozisyonla değişikliğe uğratabilmektedir. RNA'da protein sentezini yöneterek DNA tarafından taşınan genetik bilginin ifade edilmesini sağlamaktadır.

İnsan genomik DNA'sının bütünlüğü çevresel faktörlerin etkisiyle sürekli olarak tehdit altındadır. DNA replikasyonu ve DNA rekombinasyonu gibi hücresel olaylar sırasında da endojen olarak DNA'nın yapısında değişiklikler oluşabilir. Genetik materyalin moleküler bütünlüğünde ekzojen veya endojen faktörlerin etkisiyle

meydana gelen tüm değişiklikler "DNA hasarı" olarak adlandırılır(43,44).

Hücrede DNA hasarına karşı dört önemli yanıt oluşur(44,48).

- a.Hasarlı DNA' nın çıkarılarak DNA çift zincirinin doğru bir şekilde yeniden yapılandırılması (DNA onarımı).
- b.DNA hasarı kontrol noktalarının aktivasyonu ile hücre döngüsünün ilerlemesinin engellenmesi,bu şekilde hasarlı genetik materyalin tamirine imkan sağlanması ve hasarlı kromozomların genetik geçişinin önlenmesi.
- c.Hücredeki gen transkripsiyon düzeylerinin hücrenin yararına olacak şekilde değişmesi.
- d. Ciddi olarak hasar görmüş hücrelerin elenmesi.

Prokaryotik ve ökaryotik organizmalar DNA' larını korumak için çeşitli DNA tamir mekanizmalarına sahiptir. Memeli hücrelerinde farklı DNA hasarları farklı DNA tamir yolları ile tamir edilmektedir. Ekzisyon tamiri BER ve NER olmak üzere ikiye ayrılır(43,49).

NER mekanizması en az 20 proteinin görev aldığı bir kesme ve yapıştırma mekanizmasıdır. ERCC1, ERCC2/XPD, ERCC3/XPB, ERCC4/XPF, ERCC/XPG, ERCC6/CSB, XPA, XPC, NER mekanizması içerisinde yer alan en önemli tamir genleridir. NER tamir mekanizmasının en önemli ayağı ERCC1' dir(45,46,47).

ERCC1 geni 19q13.2 kromozomal yerleşimli, 15-17 kb gen büyüklüğünde olan, 297 a.a içeren bir protein kodlamaktadır. ERCC1 geninin molekül ağırlığı 32.5 kDa' dur(45,61,62,101). Bu kodlanan proteinde ERCC1, XPF, ERCC-4 bir kompleks olarak bulunmaktadır. Bu kompleks nukleotid eksizyon onarımında rol almaktadır. ERCC1 DNA çift zincir kırıklarının tamirinde ve zincir arasındaki çapraz. bağların tamirinde rol oynar. ERCC1 tümörün doğal biyolojik karakterini yansıtabilme özelliği bulunmaktadır.ERCC1'in NER yolunda hız kısıtlayıcı rolü vardır. ERCC1 ayrıca DNA zincirleri arasında ki çapraz bağların onarımında ve rekombinasyon işleminde de rol oynadığı bilinmektedir(46).

DNA hasarı onarım mekanizmaları kanser oluşumları dışında kanser tedavilerinin etkinliğinde de önem taşımaktadır(48). Cerrahi olmayan tedavi yöntemleri DNA hasarı oluşturarak hücreyi apoptoza götürmektedirler(50). DNA hasarı ve DNA onarımı arasındaki denge bu tedavilerin etkinliğini belirleyici faktörlerdendir. DNA onarım mekanizmalarının etkinliğinde artış olmasının kemoterapötik ilaçlar ve radyoterapiye direnç gelişiminde rol oynadığı belirtilmektedir(51,52,58). Platinum grubu ilaçların oluşturduğu DNA hasarları daha çok NER ile onarılmaktadır. Bu da NER ile bu ilaç grubunun tedavi etkinliği arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir(53,54). Over, kolon, serviks, testis, mesane ve küçük hücreli dışı akciğer kanserli hücre gruplarında ERCC1'in mRNA ekspresyonunun platinum rezistansı gösterdiği invitro çalışmalarla gösterilmiştir(56,57,60,102).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 1980-2007 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı' da erken evre KHDAK nedeniyle platin bazlı adjuvan kemoterapi alan hastalardahil edildi. Olgulara ait demografik özellikler retrospektif arşiv dosya taraması ile dökümente edildi.

Hastalara ait tümör dokusu örnekleri konusunda uzman bir patolog tarafından yeniden değerlendirilerek küçük hücreli dışı akciğer karsinom tanısı doğrulandı. Patoloji arşivinden elde edilen formalin fiske parafinli bloklardan immünohistokimyasal yöntemle ERCC-1 ekspresyonu değerlendirildi. Bunun için bloklardan 4 µm kalınlıkta kesitler alındı. Poly-L-lysine ile kaplı lamlara alınan kesitler 60°C'de bir saat deparafinize edildi. Deparafinizasyon xylene (5'er dakika üç değişim xylene) ile tamamlandı. Alkol (10'ar dakika iki ayrı %96 alkol) ile rehidrasyon yapıldı. %3 H₂O₂ ile 20 dakika peroksidaz blokajı uygulandı. PBS (fosfat buffer saline) ile yıkanan kesitler ERCC1 antikor (1:300 dilüsyonlu) ile oda ısısında 60 dakika inkübe edildi. Kesitler tekrar PBS (fosfat buffer saline) ile yıkandı.

İmmünohistokimyasal değerlendirmede olgular boyanma (lekelenme) yoğunluğu ve boyanma yüzdesine göre değerlendirildi. Boyanma yoğunluğu 0'dan 3'e kadar derecelendirildi(63,64). Boyanma yüzdesi fokal (boyanan tümör dokusu %25 den daha az olan) (Resim 1-4) veya diffüz (boyanan tümör dokusu %25 den daha fazla olan) olarak derecelendirildi(Resim 5-7).

Boyanma yoğunluğunun derecelendirilmesi(65):

(-) = Boyanma yok

(+) = Boyanma var

1 (+)=Zayıf boyanma

2 (+)= Orta derecede

3 (+)= Gulü boyanma

Sonuç olarak tüm hastalarda ortaya konan klinikopatolojik özellikler, tedavi etkinliğine ait kriterler aşağıdaki gibi özetlenebilir.

1-Yaş

2-Cinsiyet

3-ERCC-1 ekspresyon düzeyi

4-Evre

5-Patolojik tümör zellikleri

6-Tedavi etkinliğine ait veriler: Progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım

Elde edilen tüm bu veriler değerlendirilerek ERCC1 ekspresyonunun diğer klinikopatolojik özellikler ve tedavi etkinliğine ait parametrelerle ilişkisi incelendi. Veriler ortalama değer ve standart hata olarak verildi.

Progresyonsuz sağkalım: Tanı anından progresyon tespit edilene kadar veya progresyon olmadan başka bir sebeple kaybedilen hastalarda ölüm tarihine kadar geçen süre olarak belirlendi.

Genel sağkalım: Tanı anından hastanın ölümüne veya yaşayan hastalar için son takip vizitine kadar geçen olarak belirlendi.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler için SPSS for Windows 14,0 istatistik paket programı kullanıldı. Veriler Kruskal-Wallis, Kaplan-Meier, Mann-Whitney U Test, Chi-square Test ve Cox Regression testleri kullanılarak irdelendi. ERCC1 ekspresyonu ile genel sağkalım arasındaki ilişki Kruskal Wallis testi, Mann-Whitney U Testi ve Kaplan-Meier analizi ile, ERCC1 ekspresyonu ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki univariate olarak Kruskal Wallis testi ve Mann-Whitney U Testi ile ve multivariate olarak Cox Regression analizi ile değerlendirildi. Altbirim analizi yapıldığında yassı epitel ve adeno karsinom ile ERCC1 nin iki düzeyi (-,+ arasındaki farklılık Chi-Square testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 82 hasta alındı. Hastalara ait özellikler Tablo 3 de özetlenmiştir. Çalışmaya 76 (%92.7.3) erkek, 6 (%7.3) kadın alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması 57.45 ± 9.05 (39-76) yıl olarak bulunmuştur. Olguların 40'ı (%48.8) yassı epitel , 36'sı (%43.9) adeno karsinom , 1'i (%1.2) büyük hücreli karsinom , 5'i (%6.1) diğer tanıli KHDAK tanısı almıştı.(Tablo 4) Çalışmaya alınan hastaların 7'si (%8.5) evre I, 22'si (%26.8) evre II, 43'i (%52.4) evre IIIA ve 10'u (%12.2) evre IIIB idi.(Tablo 5) 29 hastada (%35.4) ERCC1 ekspresyonu negatif, 15 hastada (%18.3) pozitif , 38 (46,3) hastada ise preparatlara ulaşılamadığından boyama

yapılmadı. Çalışmaya dahil olan hastaların % 73.2 'si sisplatin ,% 26.8'i karboplatin içeren kemoterapi almakta idi.

Çalışmaya dahil edilen 82 hastanın ortalama hastalıksız sağkalım 19.67 ± 21.74 ay , ortalama genel sağkalım 27.57 ± 26.54 ay, ortalama yaş 57.45 ay ± 9.03 ay bulundu.

ERCC1 ekspresyonu negatif olan 29 hastanın ortalama hastalıksız sağ kalım 26.75 ± 30.66 ay, genel sağ kalım 33.30 ± 29.01 ay, ERCC1 ekspresyonu pozitif olan 15 hastanın ortalama hastalıksız sağ kalım 15.46 ± 14.51 ay, genel sağ kalım 22.40 ± 17.41 ay bulundu. 38 hastanın preperatlarında boyama yapılamadı. Boyanma yapılmayan 38 hastanın hastalıksız sağ kalım 15.92 ± 13.50 ay, genel sağkalım 25.32 ± 27.38 ay olarak bulundu(Tablo 6).

Sürekli değer olan hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım değişkenleri ERCC1'in 3 düzeyi arasındaki (-,+ ,bulunamadı) farklılık Kruskal- wallis testiyle karşılaştırıldı ve anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı. Analiz sonucunda iki değişken içinde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Hastalıksız sağkalım $p = 0.752$ ($p > 0.05$), genel sağ kalım $p = 0.290$ ($p > 0.05$) (Tablo 7).

Veriler Kaplan-Meier testi ile hesaplandığında ERCC1 enzim düzeyi ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı($p > 0.05$).

Yaş, cinsiyet, evre, patolojik tanı, progresyona kadar geçen süre ve ERCC1 ekspresyonu düzeyi dahil edilerek yapılan multivariate Cox Regression analizi ile ERCC1 düzeyi ile genel

sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.297$) fakat analiz sonucunda proresyona kadar geçen süre değişkeninin genel sağkalım üzerine etkisi anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$) PGS değişkeni mortaliteyi 1.08 kat arttırmıştır.

Alt grup analizi yapıldığında yassı epitel ve adeno karsinom ile ERCC-1 nin iki düzeyi (-,+) arasındaki farklılık Chi-Square testi ile irdelendiğinde küçük hücreli dışı akciğer kanserinin adenokarsinom alt tipinde ERCC1 boyanma sınırın (-) olması anlamlı saptandı. ($p=0.028$).

Tablo 3. Cinsiyete ile ve ERCC1 ekspresyonu arasındaki ilişki

Cinsiyet	sayı	Yaş(ortalama)	ERCC1(-)	ERCC1(+)	Bulunamadı
erkek	76	57.59 ± 9	26	15	35
bayan	6	55.66 ± 9	3	0	3

Tablo 4. Çalışmaya alınan hastaların cisiyete göre patolojik tanıları

Cinsiyet	Yassı epitel	Adenoca	Büyük hücreli	Diğer	Total
erkek	39	32	1	4	76 (% 92.7)
bayan	1	4	0	1	6 (% 7.3)
Total (%)	40 (% 48.8)	36 (% 43.9)	1 (% 1.2)	5 (% 6.1)	82 (% 100)

Tablo 5. Çalışmaya alınan hastaların cisiyete göre evre durumları

Cinsiyet	Evre 1	Evre 2	Evre 3a	Evre 3b	Total
erkek	7	19	41	9	76 (% 92.7)
bayan	0	3	2	1	6 (% 7.3)
Total (%)	7 (% 8.5)	22 (% 26.8)	43 (% 52.4)	10 (% 12.2)	82 (% 100)

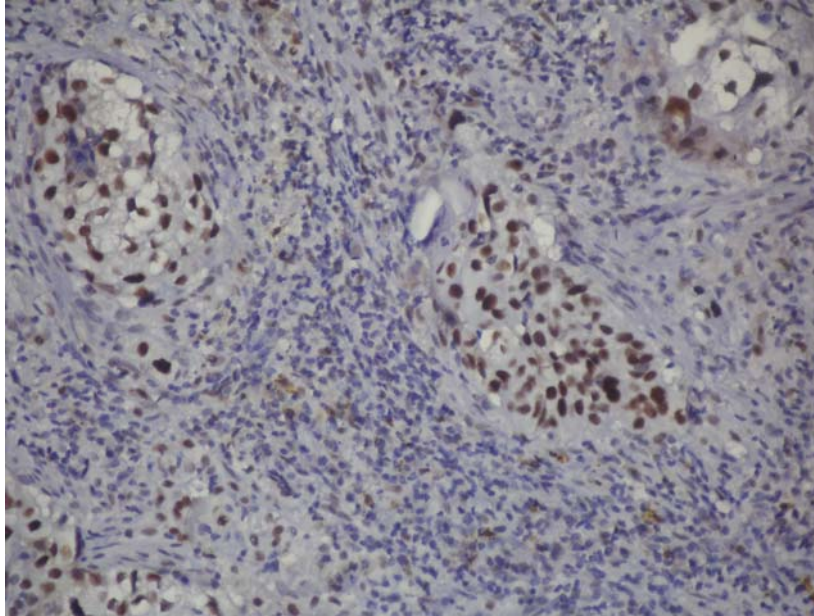
Tablo 6. Çalışmaya alınan hastaların ERCC1 durumları ile hastalısız ve genel sağ kalım süreleri

ERCC1 düzeyi (n)	Hastalısız sağ kalım (ay)	Genel sağ kalım (ay)	p Mann-Whitney Testi
Negatif (29)	26.75 ± 30	33.20 ± 29	P= 0.511
Pozitif (15)	15.46 ± 14	22.40 ± 17	P= 0.298
Bulunamadı (38)	15.92 ± 13	25.32 ± 27	P> 0.05
Total (82)	19.67 ± 21	27.57 ± 26	

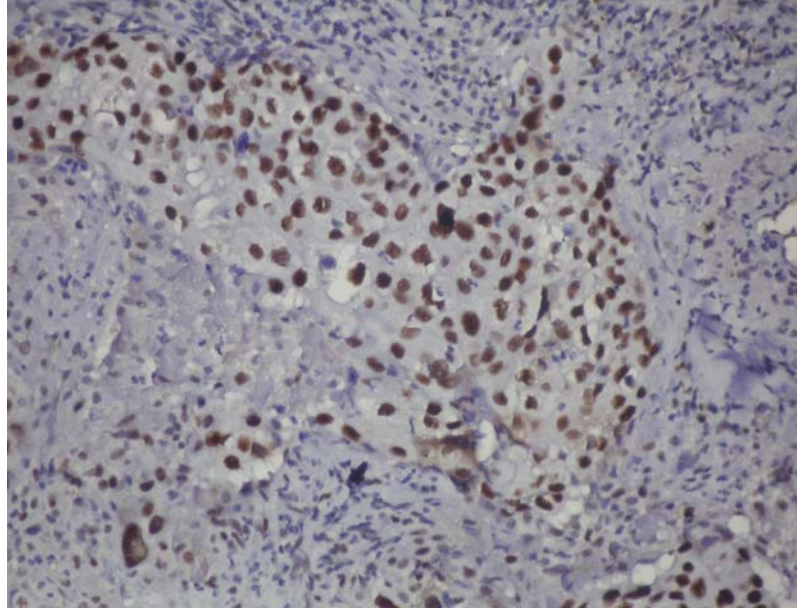
Tablo 7. Çalışmaya alınan hastaların ERCC1 durumları ile hastalısız ve genel sağ kalım süreleri

	test	p	test	p
Hastalısız sağ kalım (ay)	Mann-Whitney Testi	p>0.05	Kruskal- wallis	p= 0.752
Genel sağ kalım (ay)	Kaplan-Meier test	p>0.05	Kruskal- wallis	p= 0.290

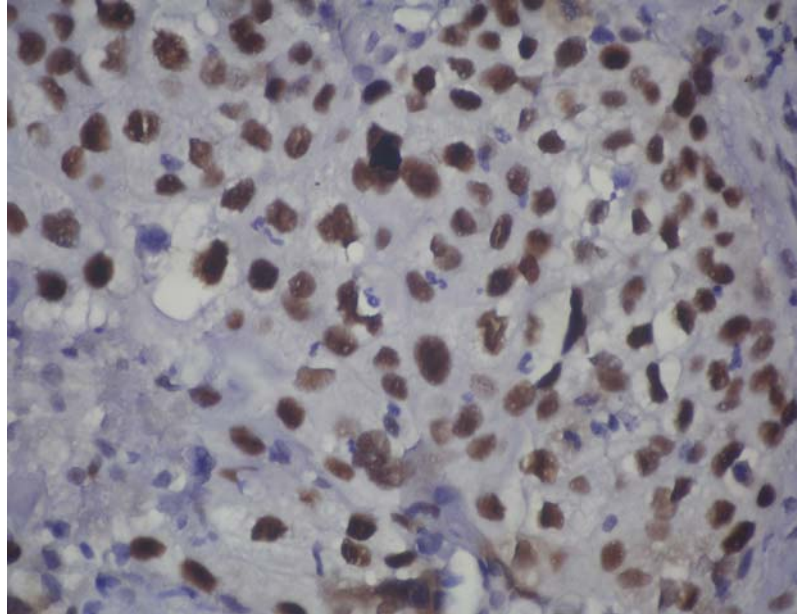
Resim 1: ERCC1 fokal güçlü boyanma (x100)



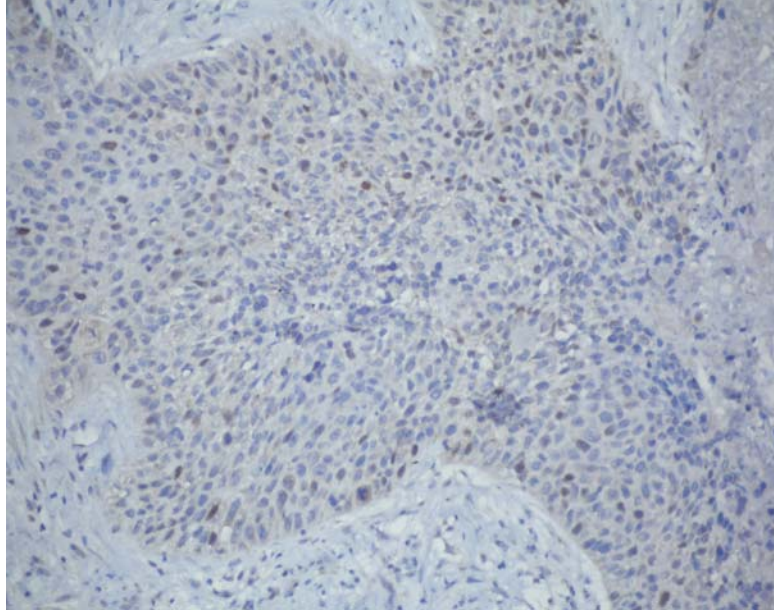
Resim 2: ERCC1 fokal güçlü boyanma (x200)



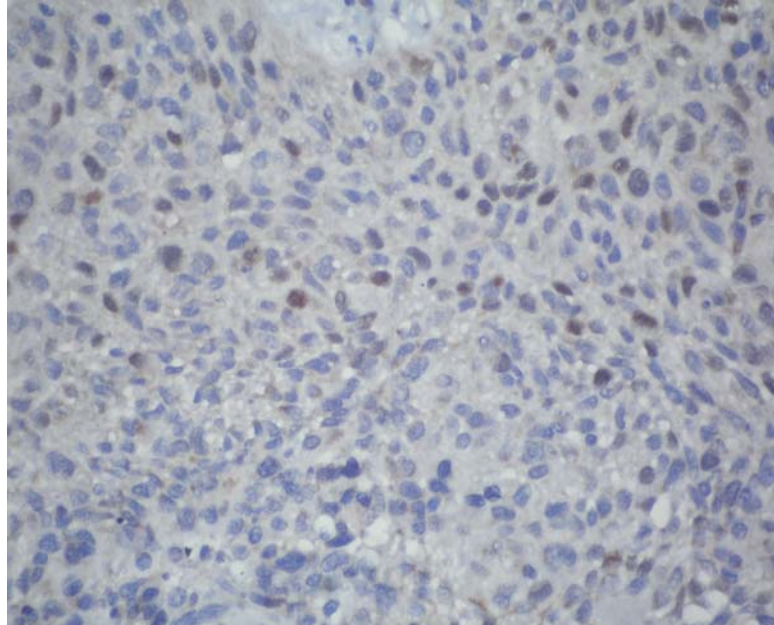
Resim 3: ERCC1 fokal güçlü boyanma (x400)



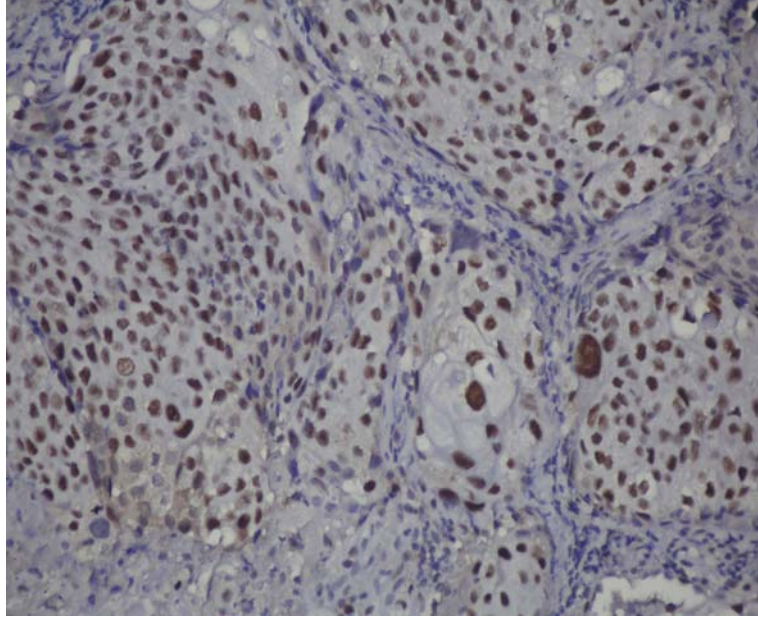
Resim 4: ERCC1 diffüz zayıf boyanma (x100)



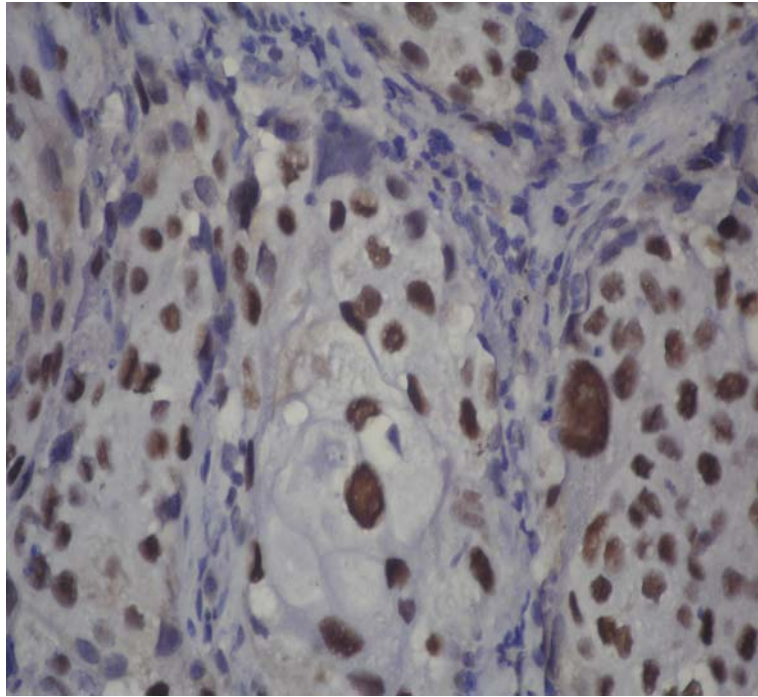
Resim 5: ERCC1 diffüz zayıf boyanma (x200)



Resim 6: ERCC1 diffüz güçlü boyanma (x200)



Resim 7: ERCC1 diffüz güçlü boyanma (x400)



TARTIŞMA VE SONUÇ

KHDAK' in öncelikli tedavisi cerrahi rezeksiyondur.(65) Fakat son yıllarda yapılan çalışmalar tek başına cerrahi tedavinin beklenen başarıyı sağlayamadığı ve hastalarının önemli bir kısmının nüks ettiği gözlenmiştir(66). Bu durum adjuvan kemoterapinin uygulanmasının gerekliliğini gündeme getirmektedir (67). Yapılan büyük randomize çalışmalarda(68) sisplatin bazlı adjuvan KT'nin 5 yıllık yaşam süresinde %5'lik bir düzelme sağladığı ortaya konmuştur.

Ancak hangi hastalarda adjuvan kemoterapinin daha fazla yarar sağlayabileceği halen netlik kazanmamıştır(69,70,71). Günümüzde hastalığın evresi ve hastanın performans durumu dikkate alınarak adjuvan kemoterapi kararı verilmektedir(72,73). Bununla birlikte bazı moleküler belirteçlerin tedaviyi belirleyici özellikleri araştırılmaktadır. ERCC 1 bu belirteçlerden biridir(74,75,76). Yapılan invitro çalışmalar DNA tamir mekanizmalarının sisplatin rezistansında önemli bir sebep olduğunu göstermiştir(77). ERCC 1 bu yolda görev alan en önemli enzimlerden birisi olup platin- DNA bileşimleri üzerine etkilidir. Platin-DNA bileşimleri hücre yıkımında rol oynar. Bu oluşumlar DNA zincirleri arasında kovalent çapraz bağlar oluşturarak DNA replikasyonunu inhibe eder. NER yolunda ERCC 1 enzimi sınırlayıcı rol oynar bu da sisplatin – DNA bileşimlerini tanıyarak ve hücreden uzaklaştırarak sisplatin rezistansı gelişimine sebep olur(78,79).

Bu çalışmada platin bazlı adjuvan kemoterapi alan KHDAK'li hastalarda ERCC1 ekspresyonunun sağ kalıma etkisi araştırıldı. Tümör hücresinde immunohistokimyasal yöntemle ERCC1 ekspresyonu bakıldı ve korelasyonunun anlamlı olmadığı saptandı.

The Internatiol Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) sonuçlarına göre tümöral dokudaki ERCC 1 ekspresyonu düşük düzeyde olan hastalarda platin bazlı adjuvan tedavi sonrası yaşam süresi ERCC1 ekspresyonu yüksek düzeyde olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur(80).

Olaussen ve arkadaşlarının(80) KHDAK'li 761 hasta üzerinde yaptığı çalışmada adjuvan kemoterapi alan ERCC 1 negatif hastalarda ERCC1 pozitiflere göre sağ kalım anlamlı olarak uzadığı bulunmuştur. ($p=0.002$) Çalışmanın diğer kolunda adjuvan kemoterapi almayan hastalarda ERCC 1 pozitif olanlarda ERCC 1 negatif olanlara göre sağ kalımın daha uzun olduğu bulunmuştur.($p=0.009$) Bu da ERCC1 'in DNA hasarını tamir etmesiyle ilişkilendirilmiştir.

Simon ve arkadaşlarının(81) KHDAK nedeniyle opere edilen 51 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada intratümöral ERCC1 ekspresyon düzeyleri ile sağ kalım arasındaki ilişki araştırılmıştırBizim çalışmamızdan farklı olarak ERCC1 ekspresyon düzeyleri Taqman prosedürü ve ABI prism sequence analiz sistemi ile ölçülmüş ve tümöral dokudaki ERCC1 ekspresyon düzeyi cut-off değeri 50 μ L olarak alınmıştır(81,82). Çalışma sonucu ERCC1düzeyi >50 olanlarda ortalama yaşam

süresi 94.6 ay, ERCC1 düzeyi <50 olan hastalarda ortalama yaşam süresi 35.5 ay olarak bulunmuştur. Çalışmada ERCC1 düzeyleri kendi arasında 30 dan az , 30-100 arasında ve 100 'den fazla olarak 3 gruba ayrılarak irdelenmiş ve ortalama yaşam süresi ; ERCC1 düzeyi <30 'da olan hastalar için ortalama yaşam süresi 35.5 ay, ERCC1 düzeyi 30 -100 olan hastalar için 62.1 ay ve ERCC1 düzeyi >100 olan hastalar için 94.6 ay olarak bulunmuştur. ERCC1 ekspresyonu düzeyinin sağkalım için bağımsız bir prediktör olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda ERCC1' in intra tümöral dokudaki miktarı immunohistokimyasal yöntemle ölçülmüştür. Bu çalışmada ise bizim çalışmamızdan farklı olarak ERCC1 düzeyleri PCR yöntemiyle ölçülmüştür. Her iki yöntem karşılaştırıldığında immunohistokimyasal incelemenin daha çok değerlendiren kişiye bağımlı olacağından yanılma payı daha yüksektir. Bu nedenle daha iyi değerlendirme yapılabilmesi için PCR tekniğinin kullanılması daha uygun olacaktır(82,83).

Kondo ve arkadaşlarının(84) komplet rezeksiyon uygulanan ve platin bazlı adjuvan tedavi uygulanan evre 1-3 küçük hücreli dışı akciğer kanserli 86 hasta ile yapılan çalışmada ERCC1 düzeyleri ile 5 yıllık yaşam süresi karşılaştırılmış. Çalışma sonucunda 86 hastanın 58 tanesinde ERCC1 ekspresyonu ölçülmüştür. Çalışma da ERCC1 mRNA ekspresyonu PCR yöntemiyle ölçülmüştür. Çalışma sonucunda ERCC1 düzeyi düşük olanlarda 5 yıllık survey oranı % 66.2 olarak bulunurken ERCC1 düzeyi yüksek olan hastalarda bu oran % 42.7 olarak değerlendirilmiştir.

Lord ve arkadaşlarının (85) ilerlemiş küçük hücreli dışı akciğer kanserli 56 hastada sisplatin ve gemsitabin kombinasyon

tedavisine yanıt ve genel sağ kalım, ERCC1 düzeyleri ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaya göre ERCC1 düzeyleri ile genel sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmış. Çalışmada ERCC1 düzeyleri düşük olanlarda (cutt-off 5.8) ortalama genel sağ kalım süreleri daha uzun olarak bulunmuş. Bizim çalışmamıza benzer olarak çalışma sonrası ERCC1 düzeyleri ile tedaviye cevap arasında istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır(85). ERCC1 düzeyleri bizim çalışmamızdan farklı olarak PCR ile ölçülmüştür

Kyung -Hun Lee ve arkadaşları(88,89), Ocak 1997 - Aralık 1998 tarihleri arasında Seoul National University Hospital de küratif cerrahi tedavi uygulanan 133 hasta alınmış, 97'si erkek 33'ü kadın 130 hastanın preparatlarında çalışma yapılmıştır(86). Hastalara cerrahi tedavi olarak lobektomi, bilobektomi ya da pnemonektomi uygulanmıştır. Platin bazlı adjuvan tedavi alan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Değerlendirme parafin bloklardan yapılan intratümöral boyanma 0,1,2,3 (negatif,zayıf,orta,güçlü) olarak (0-%100 boyanma) ve H-score (histokimyasal skorlama) 0-300 cutt-off olarak değerlendirilmiş(86). Çalışmada H-score kullanılmıştır. H-score cutt-off değeri >10 pozitif ,cutt-off değeri < 10 negatif olarak değerlendirilmiştir. ERCC1 düzeyi 80 hastada pozitif, 50 hastada ERCC1 negatif olarak bulunmuş(87). Çalışmada ERCC1 pozitif hastalarda ortalama yaşam süresi 7.6 yıl, ERCC1 negatif hastalarda ortalama 4 yıl olarak bulunmuş. Çalışmaya göre platin bazlı tedavi almayan, sadece küratif cerrahi tedavi uygulanan hastalarda ortalama yaşam süresi ERCC1 ekspresyon düzeyi pozitif olanlarda negatif olanlarla karşılaştırıldığında anlamlı derecede iyi olduğu saptanmış. Bunu da DNA hasar tamir geni olarak görev yapmasıyla ilgili olduğu ile ilişkilendirilmiş. Çalışma da Platin bazlı tedavi alan hasta grupları

ile yapılan diğer çalışmalarda ERCC1 düzeyi yüksek olanlarda ortalama yaşam süresinin daha kısa olmasının, temelde DNA hasarı ile etki eden platin bazlı kemoteröpatik ilaçlara karşı ERCC1'in oluşan DNA hasarını hızlıca tamir etmesi nedeniyle tedaviye rezistans oluşturmasında ve böylece ortalama yaşam süresinin kısılmasında önemli bir bağımsız prediktif marker olduğu şeklinde değerlendirilmiştir.

Çok merkezli ve vaka sayısı fazla olan çalışmalarda ERCC1 ekspresyonu ile platin bazlı tedaviye cevap, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ters bir korelasyon olduğu saptanmıştır(90). ERCC 1 düzeyi yüksek olan hastalar da genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım süreleri hem nitelik hemde istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur.

Bu ilişki sadece küçük hücreli dışı akciğer kanserinde saptanmayıp, over kanseri, metastatik kolorektal kanser, gastrik kanser, özefajial kanserlerde de saptanmıştır(90,91,92). Yine çalışmalara bakıldığı zaman sadece küretif cerrahi tedavi alan hastalarla yapılan çalışmalara bakıldığında ERCC1 düzeyi ile genel sağ kalım arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu saptanmıştır(93,94,102).

Bizim çalışmamızda ERCC1 düzeyi ile genel sağ kalım ve hastalıksız sağkalım arasında süre olarak anlamlı bulunmuş fakat istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Bu durum çalışmamızdaki vaka sayısının yeterli düzeyde olmamasına, diğer çalışmalarda kullanılan adjuvan kemoterapide daha çok yeni nesil rejimlerin kullanılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir(95,96,100). Bizim çalışmamızda ki hastalarda daha çok etoposid + sisplatin

tedavisi uygulanmıştır. Benzer büyük merkezli çalışmalarda platin bazlı kemoterapi + vinorelbin veya platin bazlı kemoterapi + paklitaksel ile tedavi edilen hastalar çalışmalara dahil edilmiştir(97,98,99). Bu da genel sağ kalım süresinin bizim çalışmamızda genel sağ kalım süresinin az olmasına neden olmuş olabilir.

SONUÇ

Adjuvan platin bazlı kemoterapi alan opere küçük hücreli dışı akciğerli hastalarda yaptığımız bu çalışmada ERCC1 ekspresyonu ile progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım arasındaki ilişki süre olarak anlamlı iken sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu gibi çalışmaların artması ile özellikle over kanseri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, kolon kanseri, gastrik kanserli hastalarda tedavi öncesi ERCC1 düzeylerinin ölçülmesi ile adjuvan tedavide uygun rejimler seçilerek başarı oranlarının yükselmesi sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710–7.
2. Dubey, S., Powell, C. A. (2008). Update in Lung Cancer 2007. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 177: 941-946
3. Mack, P. C. , Gandara, D. R. , Bowen, C., Edelman, M. J., Paglieroni, T., Schnier, J. B. Gelmann, E. P., and Gumerlock, P. H. RB status as a determinant of response to UCN-01 in non-small cell lung carcinoma. *Clin. Cancer Res.* , 5: 2596–2604, 1999.
4. American Thoracic Society / European Respiratory Society. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. *Am J Respir Care Med* 1997;156:320
5. Dubey, S. , Powell, C. A. (2007). Update in Lung Cancer 2006. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 175: 868-874
6. Fırat D, Çelik İ: Cancer Statistics in Turkey and in the World 1993-1995 Turkish Association For the Cancer Research and Control. Ankara, 1998
7. Fırat D: Cancer Mortality in Turkey and in the World 1981-1981.The Turkish Association For the Cancer Research and Control. Ankara, 1983
8. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003;123:21-49.
9. Akpınar O. Akciğer kanseri epidemiyolojisi ve etyolojisi, Akciğer Kanserleri. Ege Üniversitesi Kansere Savaş Araştırma Uygulama Merkezi.1996:3-13.
10. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994. T.C. Sağlık Bakanlığı Kansere Savaş Daire Başkanlığı, Yayın No:582, Ankara 1997.
11. The Ministry of Health Department of Cancer Control. Cancer Control Programme and Cancer Statistics in Turkey (1995-1999). Ankara 2002:135- 161.

12. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingpo CA. Cancer statistics. *Cancer J Clin* 2000; 50:7-33.
13. Pierce JP, Fiore MC, Novotny TE et al. Trends in cigarette smoking in the U.S: Educational differences are increasing. *JAMA* 1989; 261: 56-64.
14. National Cancer Institute/National Institutes of Health Stat bite, Trends in prevalence of cigarette smoking among US adults. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 405-31.
15. Williams MD, Sandler AB. The epidemiology of lung cancer. *Cancer Treat Res* 2001;105:31-52
16. National Cancer Institute/National Institutes of Health Stat bite, Trends in prevalence of cigarette smoking among US adults. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91 :405-31.
17. Schatzkin, A. (2007). Can Biomarkers Help Us Understand the Nutritional and Lifestyle Factors Important in Cancer Prognosis? . *J. Nutr.* 137: 249S-252S.
18. Garfinkel L & Stellman SD. Smoking and lung cancer in women: findings in prospective study. *Cancer Res* 1988 ; 48 : 6951-5.
19. Herbst, R. S., Lippman, S. M. (2007). Molecular Signatures of Lung Cancer -- Toward Personalized Therapy. *NEJM* 356: 76-78
20. Friedberg JS, Kaiser LR. Epidemiology of lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1997;7 :56-9.
21. Travis VD, Lubin J, Ries L, Devesa S. United States lung carcinoma incidence trends declining for most histologic types among males, increasing among females. *Cancer* 1996; 77: 2464-70.
22. Göksel T, Akkoçlu A. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey, 1994-1998. *Respiration* 2002; 69: 207-10.
23. Addario, G.D.,Felip,E., On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Non small cell lung cancer: ESMO Clinical Recommendations for

diagnosis, treatment and follow-up. European Society for Medical Oncology 2008

24. Epidemiology of Lung Cancer: Miller AB In Thoracic Surgery eds: Pearson FG, Cooper JD et al. Thoracic Surgery Churchill Livingstone 2002, Ch 31 s.784-797
25. General Features of Pulmonary Resections: Shield TW eds: Shields TW, LoCicero J. et al General Thoracic Surgery 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins 2005, Ch 26 s: 420-432
26. Non Small Lung Cancer, Surgical Management Ginsberg RJ., Martini N In Thoracic Surgery eds: Pearson FG, Cooper JD et al. Thoracic Surgery Churchill Livingstone 2002, Ch 32 s.837-858
27. Martin J, Ginsberg RJ, Venkatraman ES, et al. Long-term results of combined-modality therapy in resectable non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2002;20: 1989–95.
28. Wakelee, H., Dubey, S., Gandara, D. (2007). Optimal Adjuvant Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer--How to Handle Stage I Disease. The Oncologist 12: 331-337
29. Turrisi, A., Keller, S. (2007). Since Chemotherapy Is Now the Standard in Node-Positive Lung Cancer, What Is the Role of Postoperative Radiotherapy?. JCO 25: 459-460
30. Khuri, F. R., Roman, J. (2008). From Nihilism to Individualism: The Evolution of Lung Cancer Therapy. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 177: 1299-1300
31. Garfield, D. Two drugs better than one for NSCLC. Lancet Oncol. 2002;3: 389.
32. Wakelee, H, Dubey, S, Gandara, D. (2007). Optimal Adjuvant Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer--How to Handle Stage I Disease. The Oncologist 12: 331-337
33. Ost, D. , Goldberg, J. , Rolnitzky, L., Rom, W. N. (2008). Survival after Surgery in Stage IA and IB Non-Small Cell Lung Cancer. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 177: 516-523

34. Rajewsky MF, Müller R. DNA repair and the cell cycle as targets in cancer therapy. In: Alison M, ed. *The Cancer Handbook*. London: Nature Publishing Group; 2002:1507-1519.
35. Johnson, D. H., Rusch, V. W., Turrisi, A. T. (2007). Scalpels, Beams, Drugs, and Dreams: Challenges of Stage IIIA-N2 Non-Small-Cell Lung Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst* 99: 415-418
36. Pisters, K. M.W. , Evans, W. K., Azzoli, C. G., Kris, M. G., Smith, C. A., Desch, C. E., Somerfield, M. R., Brouwers, M. C., Darling, G., Ellis, P. M., Gaspar, L. E., Pass, H. I., Spigel, D. R., Strawn, J. R., Ung, Y. C., Shepherd, F. A. (2007). Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Adjuvant Chemotherapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stages I-III A Resectable Non Small-Cell Lung Cancer Guideline. *JCO* 25: 5506-5518.
37. Sarries C, Haura EB, Roig B, et al. Pharmacogenomic strategies for developing customized chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Pharmacogenomics* 2003;3 : 763–80.
38. Khuri, F. R. , Roman, J. (2008). From Nihilism to Individualism: The Evolution of Lung Cancer Therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 177: 1299-1300
39. Haasbeek, C. J.A. , Senan, S., Smit, E. F., Paul, M. A., Slotman, B. J., Lagerwaard, F. J. (2008). Critical Review of Nonsurgical Treatment Options for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *The Oncologist* 13: 309-319
40. Burkes RL, Ginsberg RJ, Shepherd FA, et al. Induction chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin for stage III unresectable non-small-cell lung cancer: Results of the Toronto phase II trial. *J Clin Oncol* 1992;10: 580–6.
41. Sancar A. [1996] DNA excision repair. *Annu Rev Biochem.* 65: 43-81.
42. Petit C, Sancar A. [1999] Nucleotide excision repair: From E. Coli to man. *Biochimie.* 8: 5 25.

43. Sancar A, Reardon JT. [2004]Nucleotide excision repair in E.Coli and Man. *Advances in Protein Chemistry*. 69: 43-71.
44. Reardon JT, Bessho T, Kung HC, Balton PH, Sancar A. [1997]In vitro repair of oxidative DNA damage by human nucleotide excision repair system: possible explanation formneurodegeneration in xeroderma pigmentosum patients *Proc Nat Acad Sci USA*. 94: 9463-9468.
45. Orren DK, Sancar A. [1987]New discoveries in the enzymology of DNA repair. *Cancer Rev* 7: 5-27.
46. Schwartz, A. G. , Prysak, G. M., Bock, C. H., Cote, M. L. (2007). The molecular epidemiology of lung cancer. *Carcinogenesis* 28: 507-518
47. Sancar A, Lindsey-Boltz LA, Ünsal-Kaçmaz K, Linn S. Molecular mechanisms of Mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints. [2004]*Annu Rev Biochem*. 73: 39-85.
48. Friedberg EC. [1984]*DNA Repair*, s:1-2. Freeman WH and Company, New York.
49. De Baer J, Hoeijmakers JHJ. [2000]Nucleotide excision repair and human syndromes. *Carcinogenesis*. 21 [3]: 453-460.
50. Furuta T, Ueda T, Aune G, et al. Transcription-coupled nucleotide excision repair as a determinant of cisplatin sensitivity of human cells. *Cancer Res*. 2002; 62: 4899-4902
51. Kelland, L. R (2008). *DNA Repair Enzymes and Platinum Drug Resistance in Tumors*. aacredbook 2008: 209-213
52. Rosell R, Taron M, Barnadas A, Scagliotti G, Sarries C, Roig B. Nucleotide excision repair pathways involved in cisplatin resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Control* 2003;10: 297–305
53. Rosell R, Lord RVN, Taron M, Reguart N. DNA repair and cisplatin resistance in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 38: 217–27.
54. Martin, L. P, Hamilton, T. C, Schilder, R. J. (2008). Platinum Resistance: The Role of DNA Repair Pathways. *Clin. Cancer Res*. 14: 1291-1295

55. Smith, S., Su, D., Rigault de la Longrais, I. A., Schwartz, P., Puopolo, M., Rutherford, T. J., Mor, G., Yu, H., Katsaros, D. (2007). ERCC1 Genotype and Phenotype in Epithelial Ovarian Cancer Identify Patients Likely to Benefit From Paclitaxel Treatment in Addition to Platinum-Based Therapy. *JCO* 25: 5172-5179
56. Darcy, K. M., Tian, C., Reed, E. (2007). A Gynecologic Oncology Group Study of Platinum-DNA Adducts and Excision Repair Cross-Complementation Group 1 Expression in Optimal, Stage III Epithelial Ovarian Cancer Treated with Platinum-Taxane Chemotherapy. *Cancer Res.* 67: 4474-4481
57. Bellmunt, J, Paz-Ares, L, Cuello, M, Cecere, F., Albiol, S, Guillem, V, Gallardo, E, Carles, J, Mendez, P, de la Cruz, J., Taron, M, Rosell, R, Baselga, J, On behalf of Spanish Oncology Genitourinary Group, (2007). Gene expression of ERCC1 as a novel prognostic marker in advanced bladder cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 18: 522-528
58. Gazdar, A. F. (2007). DNA Repair and Survival in Lung Cancer -- The Two Faces of Janus. *NEJM* 356: 771-773
59. Zheng, Z, Chen, T, Li, X., Haura, E., Sharma, A., Bepler, G. (2007). DNA Synthesis and Repair Genes RRM1 and ERCC1 in Lung Cancer. *NEJM* 356: 800-808
60. Shirota Y, Stoehlmacher J, Brabender J, et al. ERCC1 and thymidylate synthase mRNA levels predict survival for colorectal cancer patients receiving combination oxaliplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2001;19: 4298-4304.
61. Vogel U, Dybdahl M, Frentz G, et al. DNA repair capacity: inconsistency between effect of over-expression of five NER genes and the correlation to mRNA levels in primary lymphocytes. *Mutat Res.* 2000;461:197-210.
62. Vogel U, Moller P, Dragsted L, et al. Inter-individual variation, seasonal variation and close correlation of OGG1 and ERCC1 mRNA levels in full blood from healthy volunteers. *Carcinogenesis.* 2002; 23: 1505-1509.

63. Olausson, K. A. , Fouret, P. , Kroemer, G. (2007). ERCC1-Specific Immunostaining in Non-Small-Cell Lung Cancer. *NEJM* 357: 1559-1561
64. Sancar A. [1984]Mechanisms of DNA excision repair. *Science* 266 [23]: 1954-1956.
65. Rosell R, Taron M, Alberola V, Massuti B, Felip E. Genetic testing for chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003;41: S97–102.
66. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group. *JCO* (2008). 26: 3552-3559
67. Martin J, Ginsberg RJ, Venkatraman ES, et al. Long-term results of combined-modality therapy in resectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1989–95.
68. Schiller, J. H. , Harrington, D. , Belani, C. , Langer, C. , Sandler, A. , Krook, J. , Zhu, J , and Johnson, D. H. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 346: 92–98, 2002.
69. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Br. Med. J.* , 311: 899–909, 1995.
70. Soria, J. CERCC1-Tailored Chemotherapy in Lung Cancer: The First Prospective Randomized Trial. *JCO* 25: 2648-2649, (2007).
71. . Wilcox, J. E. , Cecere, F. , Bria, E., Rosell, R., Grenader, T., Shavit, L., Dunant, A., Fouret, P., Soria, J.-C. (2006). DNA Repair by ERCC1 in Non-Small-Cell Lung Cancer. *NEJM* 355: 2590-2591
72. Breen, D., Barlesi, F. (2008). The place of excision repair cross complementation (ERCC1) in surgically treated non-small cell lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 33: 805-811
73. Andrieux, L. O., Fautrel, A., Bessard, A., Guillouzo, A., Baffet, G., Langouet, S. (2007). GATA-1 Is Essential in EGF-Mediated Induction of

Nucleotide Excision Repair Activity and ERCC1 Expression through ERK2 in Human Hepatoma Cells. *Cancer Res.* 67: 2114-2123

74. Yu, D., Zhang, X., Liu, J., Yuan, P., Tan, W., Guo, Y., Sun, T., Zhao, D., Yang, M., Liu, J., Xu, B., Lin, D. (2008). Characterization of Functional Excision Repair Cross-Complementation Group 1 Variants and Their Association with Lung Cancer Risk and Prognosis. *Clin. Cancer Res.* 14: 2878-2886
75. Ozols, R. F. , Herbst, R. S. , Colson, Y. L. , Gralow, J. , Bonner, J. , Curran, W. J. Jr, Eisenberg, B. L. , Ganz, P. A., Kramer, B. S., Kris, M. G., Markman, M., Mayer, R. J., Raghavan, D., Reaman, G. H., Sawaya, R., Schilsky, R. L., Schuchter, L. M., Sweetenham, J. W., Vahdat, L. T., Winn, R. J. (2007). *Clinical Cancer Advances 2006: Major Research Advances in Cancer Treatment, Prevention, and Screening--A Report From the American Society of Clinical Oncology.* *JCO* 25: 146-162
76. Filipits, M., Haddad, V., Schmid, K., Huynh, A., Dunant, A., Andre, F., Brambilla, E., Stahel, R., Pignon, J.-P., Soria, J.-C., Popper, H. H., Le Chevalier, T., Pirker, R. (2007). Multidrug Resistance Proteins Do Not Predict Benefit of Adjuvant Chemotherapy in Patients with Completely Resected Non-Small Cell Lung Cancer: International Adjuvant Lung Cancer Trial Biologic Program. *Clin. Cancer Res.* 13: 3892-3898
77. Breen, D., Barlesi, F. (2008). The place of excision repair cross complementation 1 (ERCC1) in surgically treated non-small cell lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 33: 805-811
78. Fink D, Aebi S, Howell SB. The role of DNA mismatch repair in drug resistance. *Clin Cancer Res.* 1998; 4: 1-6.
79. Fink D, Zheng H, Nebel S, et al. In vitro and in vivo resistance to cisplatin in cells that have lost DNA mismatch repair. *Cancer Res.* 1997; 57: 1841-1845

80. Olausson, K. A. , Fouret, P. , Kroemer, G.,Dunant, A., Fouret, P. DNA Repair by ERCC1 in Non-Small-Cell Lung Cancer and Cisplatin-Based Adjuvan Chemotherapy. *NEJM* 2006;355: 983-991
81. George R. Simon, MD, FCCP; Swati Sharma, MS; Alan Cantor, PhD; Prudence Smith, MD; and Gerold Bepler, MD, PhD. ERCC1 Expression Is a Predictor of Survival in Resected Patients With Non-small Cell Lung Cancer. *Chest* 2005;127;978-983
82. Rosell, R., Green, M., and Gumerlock, P. Advances in the treatment of non-small cell lung cancer: molecular markers take the stage. *Semin. Oncol.*, 28: 28–34, 2001.
83. Gibson, U. E., Heid, C. A., and Williams, P. M. A novel method for real time quantitative RT-PCR. *Genome Res.* , 6: 995–1001, 1996.
84. Horn, L., Sandler, A. Lung Cancer Adjuvan Therapy. *The Cancer Journal* 2007; 13: 210-216
85. Lord RV, Brabender J, Gandara D, et al. Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2286–2291
86. Lee KH, Min HS, Han SW, Oh DY, Lee SH, Kim DW, Im SA, Chung DH, Kim YT, Kim TY, Heo DS, Bang YJ, Sung SW, Kim JH. ERCC1 expression by immunohistochemistry and EGFR mutations in resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2008 Jun;60(3):401-7.
87. Heid, C. A. , Stevens, J. , Livak, K. J. , and Williams, P. M. Real time quantitative PCR. *Genome Res.* , 6: 986–994, 1996.
88. Zeng-Rong N, Paterson J,Alpert L, et al. Elevated DNA repair capacity is associated with intrinsic resistance of lung cancer to chemotherapy. *Cancer Res.* 1995; 55: 4760-4764.
89. Siddik ZH. Mechanisms of action of cancer chemotherapeutic agents: DNA-interactive alkylating agents and antitumour platinum- based drugs.

In: Alison M, ed. The Cancer Handbook. London: Nature Publishing Group; 2002:1295-1313.

90. Dabholkar M, Vionnet J, Bostick-Bruton F, et al. Messenger RNA levels of XPAC and ERCC1 in ovarian cancer tissue correlate with response to platinum-based chemotherapy. *J Clin Invest.* 1994; 94: 703-708.
91. Metzger R, Leichman CG, Danenberg KD, et al. ERCC1 Mrna levels complement thymidylate synthase mRNA levels in predicting response and survival for gastric cancer patients receiving combination cisplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1998;16: 309-316.
92. Metzger, R. , Leichman, C. G. , Danenberg, K. D. , Danenberg, P. V. , Lenz, H. J. , Hayashi, K. , Groshen, S. , Salonga, D. , Cohen, H. , Laine, L. , Crookes, P. , Silberman, H. , Baranda, J. , Konda, B. , and Leichman, L. ERCC1 mRNA levels complement thymidylate synthase mRNA levels in predicting response and survival for gastric cancer patients receiving combination cisplatin and fluorouracil chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* , 16: 309–316, 1998.
93. Dabholkar, M. ,Vionnet, J. , Bostick-Bruton, F. , Yu, J. J. , and Reed, E. Messenger RNA levels of XPAC and ERCC1 in ovarian cancer tissue correlate with response to platinum-based chemotherapy. *J. Clin. Investig.*, 94: 703–708, 1994.
94. Li, Q. , Yu, J. J. , Mu, C. , Yunmbam, M. K. , Slavsky, D. , Cross, C. L. , Bostick -Bruton, F. , and Reed, E. Association between the level of ERCC-1 expression and the repair of cisplatin-induced DNA damage in human ovarian cancer cells. *Anticancer Res.* , 20: 645–652, 2000.

- 95 Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, et al. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann Oncol.* 2002; 13: 1539-1549.

96. Alberola, V., Camps, C., Provencia, M., Rosell, R., Vadell, C., Bover, I., Rui Zcasado, A., Azagra, P., Jimé'nez, U., Gonza'lez-Larriba, J., Cardenal, F. A. A., Carrato, A., Morales, S., and Sa'nchez, J. Cisplatin/Gemcitabine (CG) versus cisplatin/Gemcitabine/vinorelbine (CGV) versus sequential doublets of Gemcitabine/vinorelbine followed by ifosfamide/vinorelbine (GV/IV) in advanced NSCLC: results of a Spanish Lung Cancer Group Phase III trial (GEPC/98-02). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* , 20: 308a, 2001.
97. Gatzemeier U, von Pawel J, Gottfried M, et al. Phase III comparative study of high-dose cisplatin versus a combination of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 3390-3399.
98. Lord RV, Brabender J, Gandara D, et al. Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2002; 8: 2286-2291. *function. Oncogene.* 2001; 20: 7694-7698
99. Reed, E. Platinum-DNA adduct, nucleotide excision repair and platinum based anti-cancer chemotherapy. *Cancer Treat. Rev.* , 24: 331-344.
100. Reardon, J. T. , Vaisman, A. , Chaney, S. G. and Sancar, A. Efficient nucleotide excision repair of cisplatin, oxaliplatin, and bis-acetoammine-dichloro-cyclohexylamine-platinum(IV) (JM216) platinum intrastrand DNA diadducts. *Cancer Res.* , 59: 3968-3971, 1999. 5
101. Yu, J. J. , Lee, K. B. , Mu, C., Li, Q., Abernathy, T. V., Bostick-Bruton, F., and Reed, E. Comparison of two human ovarian carcinoma cell lines (A2780/CP70 and MCAS) that are equally resistant to platinum, but differ at codon 118 of the ERCC1 gene. *Int. J. Oncol.* , 16: 555-560, 2000.
102. van Moorsel, C. J. , Pinedo, H. M. , Veerman, G. , Bergman, A. M. , Kuiper, C. M. , Vermorken, J. B., van der Vijgh, W. J., and Peters, G. J. Mechanisms of synergism between cisplatin and gemcitabine in

ovarian and non-small-cell lung cancer cell lines. *Br. J. Cancer*, 80: 981–990, 1999.

ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Samsun'un Çarşamba ilçesinde doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Çarşamba 'da tamamladım.

1997 yılında başladığım Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2003 yılında mezun oldum. 2003 yılında tıpta uzmanlık sınavında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalını kazandım.

Halen Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi borçlu olduğum İç hastalıkları ABD, Kardiyoloji ABD, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz ABD ve Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları ABD öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tez danışmanım Prof. Dr. Osman Manavoğlu'na, tezin her aşamasında aktif katkılarını esirgemeyen Onkoloji Bilim Dalı Öğretim üyeleri Doç. Dr. Özkan Kanat'a, Doç. Dr. Ender Kurt'a ve Prof. Dr. Turkkın Evrensel'e uzmanlık eğitimim ve tez sürecimdeki katkılarından ötürü teşekkür ederim.

Tezime olan katkılarından dolayı Prof. Dr. Ömer Yerci'ye, Uzm. Dr. Özlem Saraydaroğlu'na ve Mehmet Kovacıoğlu'na teşekkür ederim.

Bana her zaman koşulsuz destek olan anneme, babama, eşime ve ablalarımaya teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, hoşgörü ve desteklerini esirgemiyen bütün asistan, hemşire ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.