



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

AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA PROGNOTİK ve PREDİKTİF  
BİYOBELİRTEÇLERİN SERUM DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Belkıs Nihan COŞKUN

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2012



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

AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA PROGNOTİK ve PREDİKTİF  
BİYOBELİRTEÇLERİN SERUM DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Belkıs Nihan COŞKUN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. Türkkân EVRENSEL

BURSA – 2012

## İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet .....	ii
İngilizce Özet .....	iv
Giriş ve Amaç .....	1
Gereç ve Yöntem .....	31
Bulgular .....	35
Tartışma ve Sonuç .....	44
Kaynaklar .....	50
Teşekkür .....	60
Özgeçmiş .....	61

## ÖZET

İleri evre akciğer kanserinde ortalama sağkalım süresi oldukça kısadır. Kanser tedavisinin etkinliğini erken dönemde saptamak, sağkalım için önemlidir.

Sitokeratinler, epiteliyal hücrelerde yüksek düzeylerde bulunmakta, serumda ölçülebilmektedir. Onkojenik transformasyondan sonra bu ekspresyon devam etmekte hatta artmaktadır. Hücre ölümü belirteçleri olan M30 (Apoptoz belirteci) ve M65 (Nekroz belirteci) antijenlerinin birçok kanser türünde prognozda ve kanser tedavisine cevabı değerlendirmede önemli belirteçler olduğu bilinmektedir.

Bu çalışmaya, potansiyel rezektabil akciğer kanseri tanılı 48 hasta, 38 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Hastaların 43'ünde kemoterapi öncesi ve kemoterapiden 48 saat sonra serum M30, M65 seviyeleri çalışılmıştır. Kanserli hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre tedavi öncesi serum M30, M65 seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.001$  ve  $p<0.05$ ) derecede yüksek olduğu görülmüştür. Kemoterapi sonrası her iki belirteç de tedavi öncesine oranla anlamlı derecede yükselmiştir ( $p<0.001$ ).

Tedaviye yanıt veren hastalarda ( $n=28$ ) M30 değerinin %34 arttığı, M65 değerinin ise %68 arttığı görüldü. Progrese olan hastalarda ( $n=12$ ) M30 değerinin % 78 arttığı, M65 değerinin ise %54 arttığı görüldü. Hastaların yüzde değişimi göz önüne alındığında tedaviye cevap veren ve vermeyenlerin M30, M65 düzeyleri karşılaştırıldığında M65 değerlerinde farklılık saptanmazken, progrese olan hastalarda M30 değerinin anlamlı olarak arttığı saptandı ( $p=0.694$ ,  $p<0.05$ ).

Sonuç olarak, akciğer kanserli hastalar, belirgin yüksek M30, M65 seviyelerine sahiptir. Bu da M30, M65 antijenlerinin prediktif marker olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Tedaviye yanıt veren hastalarda M65 seviyeleri daha çok artarken, tedaviye yanıt vermeyenlerde M30 seviyeleri daha çok artmıştır. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte;

yalnızca apoptozun değil, total hücre ölümünün (apoptoz + nekroz) ölçülmesi, taksan-bazlı kemoterapiye yanıt hakkında daha iyi bir fikir sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** Akciğer kanseri, prognoz, M30 ve M65 antijeni, tedaviye yanıt.

## SUMMARY

### **Assessment of Serum Levels of Prognostic and Predictive Biomarkers Patients with Lung Cancer**

In advanced lung cancer, the mean survival is extremely short. It is very important to establish effectiveness of cancer therapy in early stages for survival of the patient.

Cytokeratins are present at high amounts, in epithelial cells and can be detected at serum. Expressions of these markers still continuous after oncogenic transformation and moreover may be increased. It is known that, among the cell death markers, M30 (marker of apoptosis) and M65 (marker of necrosis) antigens are important in prognosis and assessment of response to cancer therapy.

In this study we aimed to compare M30, M65 levels in patients with local advanced lung cancer with healthy controls. Secondly we aimed to investigate the role of these markers in determining the response to therapy. Forty-eight patients, diagnosed with potentially resectable lung cancer and 38 healthy volunteers were included. M30, M65 levels before and 48 hours after chemotherapy are studied in 43 out of 48 patients. M30, M65 levels in patients with lung cancer before treatment were significantly increased when compared to healthy controls ( $p<0.001$  and  $p<0.05$ ). Both of the markers were significantly increased after chemotherapy when compared prior to the treatment ( $p<0.001$ ).

The mean increase in M30, M65 levels was 34% and 68% respectively among the patients who responded to therapy and the mean increase in M30, M65 levels was 78% and 54% respectively among the patients who did not responded to therapy. While the M65 levels did not vary according to response to therapy the M30 levels were significantly increased in non-responder group ( $p=0.694$ ,  $p<0.05$  respectively).

In conclusion, the patients with local advanced lung cancer have significantly higher levels of M30, M65. Accordingly, M30, M65 antigens may be used as a predictive marker. While much more increase observed in serum levels of M65 in patients with respond; M30 levels were higher in non-responder group. However, this increase was not significant; not only apoptosis, also evaluation of total cell death (apoptosis and necrosis) could provide better opinion on taxan-based chemotherapy.

**Key words:** Lung cancer, prognosis, M30 and M65 antigens, response to therapy.

# GİRİŞ

## I- Epidemiyoloji

Akciğer kanseri, yirminci yüzyılın başlarında ender olmasına karşın günümüzde sıklığı artan, önemli bir sağlık problemidir (1).

Akciğer kanseri erkeklerde ve de kadınlarda tüm dünya çapında kansere bağlı mortalitede birinci sırada yer almaktadır. Yaklaşık olarak her yıl 1.300.000 kişinin bu hastalık nedeniyle öldüğü bilinmektedir. Yeni kanser olgularının %12,7'sini ve tüm kanser ölümlerinin %18,2'sini akciğer kanseri oluşturmaktadır (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2010 yılında 222.520 yeni vaka bildirilmiş ve 157.300 vaka bu hastalık nedeniyle ölmüştür (3).

Akciğer kanserinin görülme sıklığı dramatik olarak artış göstermektedir. Akciğer kanserinin sıklığı, sigara içme alışkanlığındaki artışa bağlı olarak, giderek artmıştır ve dünyada en sık görülen kanser türü haline gelmiştir (4). Örneğin, ABD'de 1930 yılında erkeklerde prostat kanseri ve akciğer kanseri sıklığı benzerlik göstermekteyken 1953 yılından itibaren akciğer kanseri sıklığında çok hızlı bir artış izlenmiştir (3). Kadın popülasyonunda ise 1973 ve 1994 yılları arasında akciğer kanseri görülme sıklığı ortalama her yıl % 4.1 oranında artmıştır. Günümüzde erkeklerde görülme sıklığında azalma başlamışken, kadınlardaki artma eğilimi halen devam etmektedir (3). ABD'de, 1990'larda muhtemelen erkeklerdeki sigara kullanımındaki azalmaya ve kadınlardaki artmaya bağlı olarak, akciğer kanseri insidansı erkeklerde % 1.4 azalırken kadınlarda % 1.7 artmaktadır (5). 1990- 1994 yılları arasında akciğer kanserine bağlı ölüm erkeklerde % 1.3 azalırken, 1994- 2006 yılları arasında %2 azalmıştır. Kadınlarda akciğer kanserine bağlı ölüm oranları 2003 yılına kadar artmış sonrasında ise stabil seyretmiştir (3).

Akciğer kanseri genellikle bir ileri yaş hastalığıdır ve 35 yaşından küçüklerde çok nadir olarak gözlenmektedir. Hastaların %90' ı 40 yaşından



büyüktür. İnsidans hızı 35 yaştan sonra logaritmik olarak artmakta, plato yapmakta ve 80-85 yaşlardan sonra düşüş göstermektedir (6).

Türkiye’de istatistiksel veriler düzenli ve kesin olmamakla birlikte akciğer kanseri görülme sıklığı, Sağlık Bakanlığı’nın 2005 yılı kanser istatistik verilerine göre yüz binde 30,13 olarak rapor edilmiştir (7). Aynı verilere göre, erkeklerde yüz binde 52,73 ile en sık görülen kanser çeşidiyken kadınlarda yüz binde 7,20 ile dördüncü sıradadır.

Akciğer kanseri ya da bronkojenik karsinoma terimleri hava yolları veya pulmoner parankimden köken alan maligniteleri ifade eder. Tüm akciğer kanserlerin yaklaşık olarak %95’i küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak sınıflandırılır. Bu sınıflandırma evreleme, tedavi ve prognoz da oldukça önemlidir. KHDAK, tüm akciğer kanserlerinin %80’ini oluşturur ve KHDAK hastaların yaklaşık 1/3’ü tanı anında lokal ileri hastalığa sahiptir (8).

Bilinen risk faktörleri ortadan kaldırıldığında %85-100 oranında gelişiminin engellenebileceği tahmin edilmektedir. Bu konuda en önemli basamak sigara kullanımının tümüyle önlenmesidir (9).

## II- Etyoloji

**Tablo-1:** Primer Bronş Kanserinde Etyolojik Faktörler (10)

A-Sigara
B-Diğerleri
a) Yaş,
b) Irk,
c) Cinsiyet,
d) Meslek,
e) Hava kirliliği,
f) Radyasyon,
g) Geçirilmiş Akciğer Hastalığı Sekeli,
h) Diyet,
i) Viral Enfeksiyonlar,
j) Genetik Faktörler,
k) İmmünolojik Faktörler.

### II.A. Sigara

Günümüzde akciğer kanserinin %90'nın sigaraya bağlı olduğu tahmin edilmektedir (11). Sigara içmeyen pasif içiciler de artmış akciğer kanseri riskine sahiptirler(12). Sigara ile akciğer kanseri arasındaki doz-cevap ilişkisi kanıtlanmış olsa da ve riskin içilen sigara miktar ve süreye bağlı olduğu gösterilmiş olsa da (13), halen sigara içen bireylerin sahip olduğu rölatif akciğer kanseri riski, hayatında hiç içmeyen bireylerden yaklaşık 11-17 kat daha yüksektir (12). Ayrıca sigaranın bırakılmasıyla risk zamanla azalmaktadır (14).

Her iki cinste de adenokarsinomlar sigara içmeyenlerde çok daha sıktır; fakat sigaradan bağımsız olarak skuamöz hücreli karsinom erkeklerde, adenokarsinom ise kadınlarda daha sıktır. Sigara ile en fazla ilişkili histolojik tipler skuamöz hücreli karsinom ve özellikle kadınlarda küçük hücreli karsinomdur (15).

## **II.B. Diğer Etyolojik Faktörler**

### **II.B.a. Yaş**

Akciğer kanserinin insidansı yaşla artmaktadır. Bu artış altı ile yedinci dekadlarda pik yapmaktadır. Genç erişkinlerde (50 yaş altında %5-10 dolayında) sıklığı daha azdır. Bu yaş grubunda görülen akciğer kanseri sıklıkla adenokanser olup genellikle aile öyküsü eşlik etmektedir (4). Türkiye'de gençlerde adenokanser yaşlılara göre daha fazla izlenmektedir. Ülkemizde en sık saptanan kanser tipi skuamöz hücreli kanserdir. Genel olarak akciğer kanseri teşhis koyma yaşı 50-80 arasında değişmektedir (9,16).

### **II.B.b. Irk**

Amerika'da yapılan çalışmalarda, akciğer kanseri zencilerde daha fazla saptanmıştır (17).

### **II.B.c. Cinsiyet**

Aynı doz ve sürede sigara kullanan kadınların erkeklerle eşit oranda akciğer kanserine yakalanma riski taşıdığı son dönemde yapılan çalışmalarla gösterilmiştir(18). Sigara alışkanlığı erkeklerde daha fazla olduğu için akciğer kanseri erkekte daha fazladır. Kadın cinsiyet için en önemli problem pasif sigara dumanı maruziyetidir. Sigara dumanına pasif maruz kalan kadınlar, hiç sigara kullanmamış kadınlara kıyasla %27 daha fazla akciğer kanserine yakalanma riskine sahiptir (19).

### **II.B.d. Meslek**

Çeşitli mesleki faktörlerin akciğer kanseri gelişiminde risk oluşturabileceği bilinmektedir. En iyi bilinen faktörler; asbest, arsenik, biklorometileter, krom, formaldehit, nikel, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, ağır metal tozları ve vinil kloriddir (20-21). Özellikle asbestin kullanıldığı; gemi yapımı, yapı malzemesi, çanak çömlek yapımı ve badana gibi işlerde uğraşanlarda akciğer kanseri daha fazla görülür. Bir Hollanda kohort çalışmasında mesleki olarak asbeste maruz kalan 58.279 erkek izlenmiş ve bu grupta 524 akciğer kanseri geliştiği bildirilmiştir (22). Asbeste maruz kalanların sigara içmeleri halinde akciğer kanseri geliştirme riski daha da artmaktadır.

### **II.B.e. Hava Kirliliği**

Büyük sanayi devrimleriyle birlikte akciğer kanserinin görölme sıklığında artış ortaya çıkmıştır. Havayı kirlettikleri saptanan kanser yapıcı maddeler arasında 3-4 benzpiren, 1-12 benzperilen, arsenik oksit, kömür katranı, kömür tozları, petrol ve petrol türevi dumanlar ve radyoaktif maddeler yer almaktadır (23). Kentlerde kırsal kesimde oturanlara göre akciğer kanseri gelişimi 1.26- 2.33 kat daha fazladır (5).

### **II.B.f. Radyasyon**

Uranyum-238 ve radyum-226'nın bir ürünü olan radon akciğer kanseri gelişiminde bir risk faktörüdür. Bu gaz solunum epitelinde alfa partikül emisyonuna yol açarak epitel hasarına neden olur. Maden işçilerinde bu madde ile temas akciğer kanseri riskini artırır ve birlikte sigara içiciliği de varsa risk anlamlı derecede artmaktadır (24-25).

### **II.B.g. Geçirilmiş Akciğer Hastalığı Sekeli**

İyileşirken akciğer ve bronşlarda sekel bırakan tüberküloz, bronşiektazi, kronik abse, yabancı cisim maruziyeti ve diffüz interstisyel fibrozis olgularında skar karsinoma gelişmektedir. Örneğin akciğer tüberkülozu geçiren olgularda akciğer kanseri gelişme riski sekiz kat fazladır (26). Silikozis varlığı akciğer kanseri için artmış risk ile ilişkilidir. İdiyopatik pulmoner fibrozis ve sistemik sklerozda da akciğer kanseri riskini arttırmaktadır (27). KOAH (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı) primer akciğer kanseri riskini 2- 4 kat artırırken, alfa-1 antitripsin eksikliği akciğer kanseri gelişim riskini 2 kat artırır (28-29).

### **II.B.h. Diyet**

Elma, greyfurt, domates, havuç, soya ve çayda bulunan flavonoidlerin akciğer kanserine karşı koruyucu olabileceği, zeytinyağı, omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinden zengin diyetin ise akciğer kanserini azalttığı tespit edilmiştir (30).

Diyetinde  $\beta$ -karoten/retinol miktarı yüksek olan olgularda akciğer kanserinin göreceli riski 0.59'a düşmektedir (31). Vitamin A' dan fakir diyetle beslenenlerde, vitamin A' dan zengin diyetle beslenenlere göre akciğer kanseri riski 4.6 kat daha fazla bulunmuştur. Vitamin E ve selenyum da

benzer şekilde antioksidan etkiyle riski azaltmaktadır. Yüksek yağlı diyetle beslenen sigara tiryakilerinde akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (31).

### **II.B.i. Viral Enfeksiyonlar**

Akciğer kanseri gelişiminde onkojenik virüslerin rolü kesin olarak bilinmemektedir, ancak bronkoalveoler karsinom ile Human Papilloma Virüs arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir (32).

### **II.B.j. Genetik Faktörler**

Akciğer kanserinin, diğer kanserler gibi pek çok genetik anormalliklerle de ilişkisi belirlenmiştir. Bunlar; kromozom aberasyonları, onkogenlerin overekspresyonları, tümör supresör genlerde delesyon ve / veya mutasyonlar ve telomeraz aktivitesidir.

Kromozom anormallikleri, 3p, 8p, 9p, 11p, 15p ve 17p aberasyonları ile 3p, 7, 11, 13 ve 19 gen delesyonlarıdır (33). 3p delesyonu KHAK'nin %90'unda, KHDAK'nin %50'sinde izlenir, sigara bağımlı DNA hasarı ile oluşur ve erken dönem de oluşan bir değişikliktir (34). KHDAK' de %50 oranında 8p kromozom kaybı; 9p, p16, p15 kayıpları bildirilmiştir. p16 ve p15 tümör supresör genler olup, G1 siklin bağımlı kinaz CDK4 inhibisyonu yaparlar (35).

Ras, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), HER-2, c-Met, Bcl-2 aktivasyonları bildirilmiştir. Buna karşın KHDAK'de tümör supresör genlerde fonksiyon kaybı izlenir. Bunlar; p53, retinoblastom (Rb) geni, p16INK4a, p15INK4b, kromozom 3p'dir. Tüm bu anomaliler sigara içenlerde, sigara içmeyenlere göre daha fazla görülür (36).

Akciğer kanserinde görülen genetik anormalliklerin sıklığı tablo-2'de belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda, birinci derecede akrabasında akciğer kanseri olan kişilerde akciğer kanseri gelişme riskinin 5 kat arttığı görülmüştür.

**Tablo-2: Akciğer Kanserinde Görülen Genetik Anormallikler**

<b>Onkogen</b>	<b>Anormallik</b>	<b>Sıklık (%)</b>
<b>K-RAS</b>	Nokta mutasyonu	30
<b>Myc</b>	Aşırı salınım	4-10
<b>EGRF-2*</b>	Aşırı salınım	27-36
<b>P53</b>	Aşırı salınım Nokta mutasyonu Delesyon	50-70
<b>Rb**</b>	Delesyon Nokta mutasyonu	10
<b>3p</b>	Delesyon	50
<b>Bcl-2***</b>	Salınım	
<b>Diğerleri</b>	H-ras Anöplodi MDR-1 Kan grubu antijen kaybı	

\***EGRF**: Epitelyal büyüme faktör reseptörü, \*\***Rb**: Retinoblastom, \*\*\***Bcl-2**: B hücre lenfoma-2

### **II.B.k. İmmünolojik Faktörler**

Sellüler immünite, onkogeneizde önemli rol oynar. Temel olay genetik mutasyondur (37).

### **III- Klinik Bulgular**

Akciğer kanserinin bulguları lokal hastalığa, hastalığın bölgesel ve uzak yayılımına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Ciddi ve gerilemeyen öksürük, hemoptizi, dispne, göğüs ağrısı ilk başvuru şikayetleridir.

Tümörün çevreye doğru genişlemesi; plevra veya göğüs duvarı tutulumuna bağlı ağrı, öksürük, dispne ve nadiren obstrüktif pnömoniye sekonder abse oluşumuna neden olabilir. Tümörün toraks içinde bölgesel büyümesiyle; trakeal obstrüksiyon, özofageal basıya bağlı disfaji, rekürren larengeal sinir tutulumuna bağlı ses kısıklığı, frenik sinir tutulumuna bağlı

diyafram felcinin neden olduğu dispne görülebilir. Süperior sulcus tümörlerinde (pankoast) servikal sempatik sinir tutulumuna bağlı olarak Horner sendromu gelişebilir. Vasküler obstrüksiyona bağlı süperior vena cava sendromu görülebilir.

Metastatik akciğer kanserine bağlı olarak en sık görülen klinik problemler anoreksi, kilo kaybı, halsizlik, ağrı, patolojik kırıklar ve nörolojik defisittir.

Akciğer kanserli hastaların %10'nunda paraneoplastik sendromlar görülebilir. En sık karşılaşılan paraneoplastik sendromlar endokrin, skletal-bağ dokusu, nörolojik ve hematolojik sendromlardır (38).

Akciğer kanserli hastalarda saptanan yakınma ve bulguların sıklığı tablo-3'te özetlenmiştir (38).

**Tablo-3:** Akciğer kanserli hastalardaki yakınma ve bulguların sıklığı

Yakınma-Bulgu	Sıklık (%)
Öksürük	8-75
Kilo kaybı	0-68
Nefes darlığı	3-60
Göğüs ağrısı	20-49
Hemoptizi	6-35
Kemik ağrısı	6-25
Çomak parmak	0-20
Ateş	0-20
Kas güçsüzlüğü	0-10
VKSS	0-4
Disfaji	0-2
Wheezing ve stridor	0-2

#### IV- Patoloji

Akciğer kanseri, küçük hücreli ve küçük hücreli dışı olmak üzere başlıca iki ana gruba ayrılmaktadır. Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %80'ini küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) oluşturmaktadır. Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) klinik seyri, tedavi yaklaşımı ve prognoz açısından farklı olduğundan ayrı bir grup olarak incelenmektedir.

Akciğer tümörlerinin histolojik sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2004 yılında yeniden düzenlenmiştir (Tablo-4) (39).

Adenokarsinom, olguların %25-40'ını oluşturur. Genellikle periferik yerleşir ve metastaz riski yüksektir. Sigara ile ilişkisi, skuamöz hücreli akciğer kanserindeki kadar belirgin değildir. 40 yaşının altındaki kadınlarda daha sık görülür. Rezeke edilebilen hastalar %30-40 oranında beş yıl yaşarlar. Adenokarsinom insidansında son yıllarda bir artış izlenmektedir. Bunun düşük tar içeren filtreli sigaralar nedeniyle olduğu düşünülmüşse de ispat edilememiştir (40-41).

Skuamöz hücreli karsinom %20 sıklıkla görülür. Erkeklerde daha sıktır. Bronş ağacının merkezinden çıkma eğilimindedir. Bu nedenle bronşu tıkayarak daha erken dönemde belirti vererek tanının daha erken aşamada olmasına olanak verir. Histolojik olarak bu tümörler, iyi diferansiye tip (keratin incilerinden oluşur) ve indiferansiye tip (minimal skuamöz özelliği vardır) arasında çeşitlilik gösterir.

Büyük hücreli karsinom, KHDAK'lerin %10-15'ini oluşturur. Kötü prognozlu olup erken dönemde uzak metastaz yapma eğilimindedirler.

Küçük hücreli akciğer karsinomu, tüm akciğer kanserlerinin %20'sini oluşturur. Erkeklerde daha sık görülür. Santral yerleşim gösteren bu tümörlerin histolojik görüntüsünde küçük, yuvarlak lenfosit benzeri, dar sitoplazmalı, hiperkromatik çekirdekli çok mitoz gösteren hücrelerden oluşur. Mediastinal lenf nodlarını erken fazda tutar. Submukozal damarlara penetrasyon sık görülür. Akciğerin nöroendokrin hücrelerinden köken alan bu tümörler çeşitli hormonlar salgılar (nöron spesifik enolaz, adrenokortikotropik



hormon, kalsitonin) ve çeşitli paraneoplastik sendromlarla sıkça birlikte görülür (41).

**Tablo-4:** Malign akciğer tumorlerinde histolojik sınıflama (DSO, 2004).

<p>Malign Epitelyal Tümörler</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Skuamoz hücreli karsinom</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <i>Papiller</i></li> <li>➤ <i>Berrak hücreli</i></li> <li>➤ <i>Küçük hücreli</i></li> <li>➤ <i>Bazaloid</i></li> </ul> </li> <li>• <b>Küçük hücreli karsinom</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <i>Kombine küçük hücreli karsinom</i></li> </ul> </li> <li>• <b>Adenokarsinom</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <i>Adenokarsinom, mikst tip</i></li> <li>➤ <i>Asiner adenokarsinom</i></li> <li>➤ <i>Papiller adenokarsinom</i></li> <li>➤ <i>Bronkioloalveoler</i></li> <li>➤ <i>Non-müsinöz</i></li> <li>➤ <i>Müsinöz</i></li> <li>➤ <i>Mikst müsinöz ve non-müsinöz ya da belirsiz hücre tipi</i></li> </ul> </li> <li>➤ <i>Musin salgılayan solid adenokarsinom</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <i>Fetal adenokarsinom</i></li> <li>➤ <i>Musinoz (kolloid) karsinom</i></li> <li>➤ <i>Musinoz kistadenokarsinom</i></li> <li>➤ <i>Taşlı yüzük adenokarsinom</i></li> <li>➤ <i>Berrak hücreli adenokarsinom</i></li> </ul> </li> <li>• <b>Büyük hücreli karsinom</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <i>Büyük hücreli nöroendokrin</i></li> </ul> </li> <li>➤ <i>Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <i>Bazaloid karsinom</i></li> <li>➤ <i>Lenfoepitelyoma benzeri karsinom</i></li> <li>➤ <i>Berrak hücreli karsinom</i></li> <li>➤ <i>Rabdoid fenotipinde büyük hücreli karsinom</i></li> </ul> </li> <li>• <b>Adenoskuamoz karsinom</b></li> <li>• <b>Sarkomatoid karsinom</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <i>Pleomorfik karsinom</i></li> <li>➤ <i>İğ hücreli karsinom</i></li> <li>➤ <i>Dev hücreli karsinom</i></li> <li>➤ <i>Karsinosarkom</i></li> <li>➤ <i>Pulmoner blastom</i></li> </ul> </li> <li>• <b>Karsinoid tümörler</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <i>Tipik karsinoid</i></li> <li>➤ <i>Atipik karsinoid</i></li> </ul> </li> <li>• <b>Tükrük bezi tipindeki karsinomlar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <i>Mukoepidermoid karsinom</i></li> <li>➤ <i>Adenoid kistik karsinom</i></li> <li>➤ <i>Epitelyal-miyoeptelyal karsinom</i></li> </ul> </li> <li>• <b>Preinvazif lezyonlar</b></li> <li>• <b>Skuamoz hücreli in situ karsinom</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Atipik adenomatoz hiperplazi</b></li> <li>• <b>Diffuz idyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi</b></li> </ul> </li> </ul>	<p>Mezenkimal tümörler</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Epiteloid hemanjiyodotelyoma</i></li> <li>• <i>Anjiyosarkom</i></li> <li>• <i>Ploropulmoner blastom</i></li> <li>• <i>Kondroma</i></li> <li>• <i>Konjenital peribronşiyal miyofibroblastik tumor</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Diffuz pulmoner lenfanjiyomatozis</i></li> <li>• <i>İnflammatuar miyofibroblastik tümör</i></li> <li>• <i>Lenfanjiyoleiyomiyomatozis</i></li> <li>• <i>Sinovyal sarkom</i></li> <li>➤ <i>Monofazik</i></li> <li>➤ <i>Bifazik</i></li> <li>• <i>Pulmoner arter sarkoması</i></li> <li>• <i>Pulmoner ven sarkoması</i></li> <li>• <i>Benign Epitelyal tumorler</i></li> <li>• <i>Papillomalar</i></li> <li>• <i>Skuamoz hücreli papillom</i></li> <li>➤ <i>Ekzofitik</i></li> <li>• <i>Ters yerleşimli</i></li> <li>• <i>Glanduler papilloma</i></li> <li>• <i>Mikst skuamoz hücreli ve glanduler papilloma</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Adenomalar</i></li> <li>➤ <i>Alveoler adenoma</i></li> <li>➤ <i>Papiller adenoma</i></li> <li>➤ <i>Tükrük bezi tipi adenom</i></li> <li>✓ <i>Mukoz gland adenomu</i></li> <li>✓ <i>Pleomorfik adenom</i></li> <li>✓ <i>Diğerleri</i></li> <li>➤ <i>Müsinöz kistadenom</i></li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• <i>Lenfoproliferatif tümörler</i></li> <li>• <i>MALT tipi marjinal zon B-hücre lenfoması</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Diffuz büyük B hücreli lenfoma</i></li> <li>• <i>Lenfomatoid granulomatozis</i></li> <li>• <i>Langerhans hücreli histiyositozis</i></li> <li>• <i>Çeşitli tumorler</i></li> <li>• <i>Hamartoma</i></li> <li>• <i>Sklerozan hemanjiom</i></li> <li>• <i>Berrak hücreli tumor</i></li> <li>• <i>Germ hücreli tumor</i></li> <li>➤ <i>Teratom, matür</i></li> <li>➤ <i>İmmatür</i></li> <li>➤ <i>Diğer germ hücreli tümörler</i></li> <li>• <i>İntrapulmoner blastom</i></li> <li>• <i>Melanoma</i></li> <li>• <i>Metastatik tümörler</i></li> </ul> </li> </ul>
--	---

## **V. Tanı**

Akciğer kanserlerinde tanı ve evreleme amacıyla yapılabilecek birçok invaziv ve noninvaziv tanı yöntemi vardır.

### **V.A. Noninvaziv Tanı Yöntemleri**

İlk seçilecek radyolojik yöntem iki yönlü akciğer grafisidir. Bilgisayarlı tomografi(BT), akciğer kanseri tanısında yardımcı olan diğer bir radyolojik görüntüleme yöntemidir. Spiral toraks bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans (MR) ve PET incelemeleri özellikle akciğer kanserinin evrelendirilmesinde kullanılan diğer görüntüleme yöntemleridir (42).

BT, akciğer kanserinde değerlendirmede, evrelemede ve tedavinin planlanmasında en değerli radyolojik yöntemdir, fakat enflamatuar hastalıklar neoplaziden ayırt etmede yetersiz kalmaktadır.

PET, şüpheli lezyonların malign doğasını tespit etmede, lenf nodu tutulumu da dahil olmak üzere tümör yayılımını daha doğru belirlemede ve tedavi planlamasında giderek daha fazla kullanılmaktadır. En sık kullanılan radyofarmasötik, F-18 işaretli florodeoksiglükozdur (FDG). F-18 FDG kullanılarak yapılan çalışmaların temel alındığı meta analizlerde; soliter pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısında duyarlılık %96, özgüllük %78-80 olarak bildirilmektedir. Mediastinal ve hiler lenf nodlarının invazyonunun gösterilmesinde ise genel olarak duyarlılık %98, özgüllük %92 olarak bildirilirken; BT'de normal büyüklükte lenf nodu olan olgularda duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %73 ve %97, normalden büyük lenf nodu olanlarda ise bu değerler %95 ve %76 olarak rapor edilmektedir. Toraks dışı uzak metastazların gösterilmesinde duyarlılık ve özgüllük %93 ve %98 gibi yüksek oranlardadır. Sürrenal bez metastazlarının saptanmasında ise %96 ve %99 gibi değerler bu yöntemin duyarlılık ve özgüllük değerleri olarak sunulmaktadır (42-44).

### **V.B. İnvaziv Tanı Yöntemleri**

Akciğer kanserinin patolojik tanısında kullanılan tanı yöntemleri, primer tümöre yönelik yöntemler ve metastaz bölgesine yönelik yöntemler olarak gruplandırılabilir. Balgam sitolojisi, fiberoptik bronkoskopi ve

transtorasik iğne aspirasyonu primer tümöre yönelik başlıca tanısal yöntemlerdir. Torasentez, kapalı plevra biyopsisi, torakoskopi, lenf bezi ve cilt biyopsisi metastatik lezyona yönelik tanısal girişimler olarak sayılabilir (42,45).

#### **V.B.a. Bronkoskopi**

Bronkoskopi, endoskopik olarak görülebilen akciğer kanserlerinin tanısını koymak için ana yöntemdir, tanı başarısı tümörün yerleşimi ve boyutu ile ilişkili olup santral tümörlerin tanısında yüksek tanı değerine sahiptir. Bu tümörlerin tanısında kullanılan tanısal işlemler bronşiyal yıkama, fırçalama, bronkoskopik biyopsi ve bronkoskopik iğne aspirasyonudur. Santral tümörlerin tanısında bronkoskopik tanısal işlemlerin sensitivitesinin değerlendirildiği bir meta analizde sensitivite değeri endobronşiyal biyopsi için % 74, fırçalama için % 59 ve bronşiyal yıkama için % 48 olarak ölçülmüştür. Bronkoskopik iğne aspirasyonu için % 23 ile % 90 arasında değişen sensitivite değeri bildirilmiştir (45). Bir başka çalışmada ise sensitivite değeri bronkoskopik biyopsi için % 82.7, fırçalama için % 68.4, endobronşiyal iğne aspirasyonu için % 68.6 ve bronşiyal yıkama için % 31.6 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada tanısal işlemler kombine edildiğinde bronkoskopinin tanı değeri % 89.8 olarak bulunmuştur (46). Periferik lezyonların tanısında kullanılan yöntemler transbronşiyal biyopsi, fırçalama, bronkoalveolar lavaj veya bronşiyal yıkama ve transbronşiyal iğne aspirasyonu olup bu işlemler için bildirilen ortalama sensitivite değeri sırasıyla % 46, % 52, % 43 ve % 67'dir. Bu yöntemler birlikte uygulandığında sensitivite değeri % 69 olarak ölçülmüştür (45).

#### **V.B.b. Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TTİAB) ve Kesici Biyopsi**

Fluoroskopi, ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi eşliğinde uygulanan bu yöntemler, özellikle periferik lezyonların tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu iki yöntemin tanı değerinin kıyaslandığı çalışmalarda benzer sensitivite değerleri rapor edilmiştir (45). Arslan ve arkadaşları (47), ince iğne aspirasyonunun malign lezyonlardaki tanı değerini

% 88 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada yanlış pozitif tanı oranı % 0 olarak ölçülmüştür.

#### **V.B.c. Torasentez**

Plevral efüzyon, akciğer kanserli olguların yaklaşık % 50'sine eşlik eden bir bulgudur. Malign olma kuşkusu olan plevra sıvılarından materyal elde etmenin en basit şekli torasentezdir. Tanı değeri %50-60 olarak kabul edilmektedir. Olguların %65'inde 50-100 cc plevra sıvısının sitolojik incelenmesi malign hücre saptanmasında yeterlidir. Sitolojik tanı tümörün tipine bağlıdır, en iyi sonuçlar adenokarsinomda elde edilirken, küçük hücreli akciğer karsinomu, lenfoma ve mezotelyomada daha düşüktür (42).

#### **V.B.d. Mediastinoskopi**

Mediastinoskopinin en önemli endikasyonu akciğer kanserinin ilk tanısı ve cerrahi öncesi lenf nodlarından biyopsi yaparak evrelemesidir. Sensitivitesi %87, spesifitesi %100'dür. Mediastinoskopinin yalancı negatiflik oranı ortalama %9 (%4-16)'dur (48).

### **VI. Evreleme**

Akciğer kanserinin tanıyı takiben uygun bir şekilde evrelendirilmesi tedavi yönteminin seçilmesi ve prognoz açısından önemlidir. Akciğer kanserinde Tümör Nodül Metastaz (TNM) evreleme sistemi uluslararası kabul gören sistemdir. 1966'da International Union Against Cancer (IUCC) tarafından akciğer kanserinde TNM sınıflaması önerilmiştir. 1973'te The American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından yeniden düzenlenmiştir. 1986, 1997 ve son olarak 2010'da yeniden düzenlenerek son halini almıştır (49,50)

Günümüzde AJCC tarafından kabul görülen TNM evrelemesi yeniden gözden geçirilmiş ve 7. baskısı yayınlanmıştır. Halen kullanılmakta olan bu baskıya göre TNM evrelemesi aşağıdaki gibidir (50).

## **2010 yılındaki (7. baskı) haline göre TNM evrelemesi:**

### **Primer Tümör (T):**

**Tx;** Primer tümörün belirlenememesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip, görüntüleme yöntemleri veya bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi

**T0;** Primer tümör belirtisi yok

**T1;** Tümörün en geniş çapı 3 cm veya daha az, tümör akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon göstermeyen tümör (ana bronшта tümör yok)

**T1a;** en geniş çapı 2 cm veya daha küçük olan tümör

**T1b;** en geniş çapı 2 cm ile 3 cm arasında olan tümör

**T2;** Tümör aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip ise:

- En geniş çapı 3 cm'den büyük
- Ana bronşu invaze etmiş ancak karinanın 2 cm uzağında
- Visseral plevra invazyonu
- Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya

da obstrüktif pnömoni

**T2a;** en geniş çapı 3cm ile 5 cm arasında olan T2 tümör

**T2b;** en geniş çapı 5 cm ile 7 cm arasında olan T2 tümör

**T3;** Tümörün 7 cm'den daha büyük olması veya

Tümörün herhangi bir büyüklükte olup göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, paryetal perikard gibi yapılardan herhangi birine 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 veya primer lobda bulunan nodül varlığı

**T4;** Tümörün herhangi bir büyüklükte olup mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, recürrent laryngeal sinir, özofagus, vertebral kolon, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi veya tümörle aynı taraf farklı lobda yer alan satellit nodülün varlığı

### **Bölgesel Lenf Nodları (N) :**

**Nx;** Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi

**N0;** Bölgesel lenf bezi metastazı yok

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

**N2;** Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz

**N3;** Karşı taraf mediastinal, hiler lenf bezi tutulumu; aynı veya karşı taraf

supraklavikuler veya skalen lenf bezi metastazı

**Uzak Metastaz (M) :**

**M0;** Uzak metastaz yok

**M1a;** Malign plevral effüzyon veya perikardiyal effüzyon varlığı

Plevral nodülün olması

Karşı AC de metastatik nodülün olması

**M1b;** Uzak metastaz varlığı

**Tablo-5:** TNM sistemine göre evreleme

<b>Evre 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Evre 1A</b>	T1a,b	N0	M0
<b>Evre 1B</b>	T2a	N0	M0
<b>Evre 2A</b>	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
<b>Evre 2B</b>	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Evre 3A</b>	T1a,b, T2a,b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
<b>Evre 3B</b>	T4	N2	M0
	Herhangi bir T	N3	M0
<b>Evre 4</b>	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a-1b

2010'da yeniden düzenlenen TNM evrelemesinin 7. baskısında 6.baskıya göre bazı değişiklikler yapılmıştır. Bu değişiklikler, aşağıdaki tablo-6'da gösterilmiştir.

**Tablo-6:** AJCC 7. baskıya göre evrelemede yapılan değişiklikler (51)

<b>Değişen Özellik</b>	<b>Yapılan Değişiklik</b>
T1 iki alt gruba ayrılmış	T1a: 2 ve 2cm'den küçük tümör T1b: Tümör 2-3cm arasında (3cm dahil)
T2 iki alt gruba ayrılmış	T2a: Tümör 3-5 cm arasında (5cm dahil) T2b: Tümör 5-7 cm arasında
T2 tümör 7cm'den büyük ise	T3'e dahil edilmiş.
Aynı lobda tümör nodülü olması	T4'ken T3'e dahil edilmiş.
Farklı lobda tümör nodülleri olması	M1'ken T4'e dahil edilmiş.
Plevral, perikardiyal effüzyon olması	T4'ken M1a'ya dahil edilmiş.
M1 iki alt gruba ayrılmış	M1a: Plevral perikardiyal effüzyon Karşı akciğerde nodüller M1b: Uzak metastaz varlığı

## **VII. Tedavi**

### **VII.A. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımları**

Tedavi planı yapılırken hastalığın evresi ve hastanın performans durumu dikkate alınmalıdır. Evrelere göre tedavi yaklaşımı gözden geçirilmiştir.

#### **VII.A.a. TXN0M0 ve yüzeysel tümörlerde tedavi**

İnvazyon derinliği 3 mm'yi ve uzunluğu 1 cm'yi geçmeyen yüzeysel tümörlerde önerilen tedavi cerrahidir. Cerrahiyi kabul etmeyen olgularda fotodinamik tedavi, brakiterapi, argon plazma koagulasyon, elektrokoter, kriyoterapi tercih edilecek başlıca yöntemlerdir (42,52). Komplet cevap ve rekürrens oranları sırasıyla fotodinamik tedavi için % 86 ve % 13, elektrokoter için % 80 ve % 0, kriyoterapi için % 91 ve % 28 olarak rapor edilmiştir. Brakiterapi ve Nd-YAG lazer terapi için bildirilen komplet cevap oranları ise sırasıyla % 85 ve % 100'dür (52).

### **VII.A.b. EVRE IA-IB'de tedavi**

Cerrahi olarak tümörün ilgili akciğer dokusuyla beraber çıkartılması ve hiler, mediastinal lenf bezi diseksiyonu ile tam rezeksiyon standart yaklaşımdır (53). Postoperatif torasik RT veya sistemik KT'nin yaşam süresini uzattığı gösterilememiştir. Bu nedenle tam rezeksiyon yapılmış olgulara operasyon sonrası başka bir tedavi verilmesi önerilmemektedir. Cerrahi sınır pozitifliği mevcutsa, tamamlayıcı cerrahi rezeksiyon yapılır. Cerrahi yapılamıyorsa tercih edilecek yöntem radioterapidir (54).

Tümör boyutunun 4 cm'yi geçmediği evre IB hastalarda da cerrahi sonrası adjuvan kemoterapinin sağkalımı kötüleştirdiği saptanmıştır (55). Ancak tümör boyutunun 4 cm'yi geçtiği evre IB vakalarda seçilmiş hastalarda cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi önerilir. Postoperatif RT'nin ise lokal rekürrensi azalttığı tam olarak gösterilememiştir, ancak cerrahi sınır pozitif olanlarda uygulanır (56). Medikal inoperabl evre I olguların tedavi yöntemi ise radioterapidir (57). Cerrahi rezeksiyon uygulanan olgularda 5 yıllık sağ kalım oranı evre IA olgular için % 71.25, evre IB olgular için ise % 57'dir. Radioterapi ile tedavi edilen olgularda ise bu oran % 30 olarak rapor edilmiştir (54).

### **VII.A.c. EVRE IIA-IIB'de tedavi**

Standart yaklaşım, cerrahi olarak tümörün tam rezeksiyonudur. Hiler ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu rutin olarak yapılmalıdır. Evre IB hastaların %50'si, evre II hastaların %70'i ve evre IIIA hastaların büyük bir çoğunluğu küratif cerrahi sonrası tekrarlar ve hastalığa bağlı ölümler gerçekleşir. Bu nedenle opere olmuş evre IB, II ve IIIA KHDAK'da adjuvant kemoterapi mutlaka verilmelidir. Hem ASCO hem de NCCN tam cerrahi rezeksiyon yapılan evre II KHDAK'de, cerrahi sonrası cisplatin bazlı adjuvan kemoterapisini önermektedir (58-59).

T3N0 olgularda da cerrahi tedavi tercih edilmelidir. Tam rezeke edilen olgularda 5 yıllık yaşam süresi %40 civarındadır. Tam rezeke edilen olgularda postoperatif RT'ye gerek yoktur (60-62).



Patolojik evresi T1N1M0, T2N1M0 ve T3N0M0 olan olgular için 5 yıllık sağ kalım oranı sırasıyla % 57, % 42 ve % 34 olarak rapor edilmiştir (63).

#### **VII.A.d. Evre III'de Tedavi**

Evre III akciğer kanseri lokal ileri akciğer kanseri olarak adlandırılır, bu evre de uzak metastaz olmadan primer tümör, ya ekstrapulmoner alana uzanım gösterir (T3 veya T4) ya da mediastinal lenf nodu tutulumu (N2 veya N3) mevcuttur. Mediastinal lenf nodu tutulumu olan hastalarda lenf nodunun kısa aks çapı 3 cm'nin üzerinde ise, multipl lenf nodu tutulumları mevcutsa veya 2'den fazla lenf nodu tutulumu varsa bulky mediastinal lenf nodu tanımı yapılır (64). Genelde bulky hastalıklar nonoperabl kabul edilir.

T3 (N1) olgularda tercih edilecek tedavi, hastalığın cerrahi olarak tam rezeksiyonudur. Cerrahiye adjuvan kemoterapi takip etmelidir. Superior sulkus (Pancoast) tümörlerinde (T3-4N1M0) cerrahi sonrası kemoradyoterapi uygulanır (65).

N2 olgularda neoadjuvan kemoterapi ya da neoadjuvan kemoradyoterapi üzerinde son 10 yıldır yoğun bir tartışma mevcuttur. Neoadjuvan (indüksiyon) tedavi rezektabil hastalarda cerrahi öncesi KT ve/veya RT ile yapılan tedavi şeklidir. Neoadjuvan tedavinin avantajları tümör boyutunu azaltarak cerrahi tedavisinin başarı şansını arttırmak ve uzak mikrometastazları erken tedavi etmektir, ayrıca preoperatif kemoterapi adjuvan kemoterapiye göre hastalarca daha iyi tolere edilir. Pass, Roth ve Rosel tarafından yapılan, ilk çalışmalarda, neoadjuvan KT ile belirgin sağkalım avantajı sağlandığı bildirilmiştir (66-67). Depierre'nun çalışmasında evre IIIA'da neoadjuvant kemoterapi ile sağkalım avantajı sağlanamamıştır (62). Intergrup çalışmasında neoadjuvan kemoradyoterapi ile neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası cerrahi karşılaştırılmıştır (68). Üç yıllık sağkalımda 2 grup arasında anlamlı bir fark gözlenmez iken, hastalısız sağkalım neoadjuvant grup lehine sonuçlanmıştır. Neoadjuvan kemoterapiye yanıt alınan olgularda, cerrahi ile radyoterapinin karşılaştırıldığı EORTC çalışmasında ise iki grup arasında 5 yıllık genel ve hastalısız sağkalım açısından fark gözlenmemiştir. Ancak neoadjuvan kemoterapi ile down stage

olan olgularda yapılan cerrahi, sağkalımı uzatmıştır (69). Neoadjuvan tedavi alan hastalarda tercih edilen yaklaşım, neoadjuvan tedavi sonrası progresyon olmadığı takdirde operasyonun yapılmasıdır.

Rezeksiyon potansiyeli olan T4 N0-1 M0 olgularda (süperior vena kava, sol atrium, vertebra cismi, ana karina, distal pulmoner arterin minimal tutulduğu seçilmiş olgular) 2-3 kür sisplatin bazlı sistemik indüksiyon KT'si uygulandıktan sonra, primer tümörde küçülme varsa cerrahi tedavi yönünden tekrar değerlendirilir. Stabil ya da progresyon varsa, radikal torasik RT veya eş zamanlı kemoradyoterapi programına alınır. Cerrahi için uygun olmayan ve performans durumu ECOG 0-1, Evre IIIA ve IIIB olgularda ardışık ya da eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanır. KT + RT kombine modellerde sisplatin bazlı kombinasyon rejimleri kullanılmalıdır (70).

Rezeke edilemez evre IIIA bulky N2 li hastalarda (BT de pozitif tümörlü mediastinal lenf nodu 2-3 cm üzerinde olan ve özellikle ektranodal yayılım olan veya paket oluşturmuş çok sayıda küçük pozitif lenf nodu olan hastalar) veya rezeke edilemez T4 tümörlü hastalarda (malign plevral effüzyonu olmayanlar) standart tedavi kemoradyoterapidir. Tedaviye tanıdan hemen sonra başlanmalıdır. Bu hastalarda kombine KT ve RT uygulanacaksa (indüksiyon tedavisi de dahil) KT sayısı en az 2 kür olmalı, indüksiyon KT'si 2-4 kür arasında yapılmalıdır. KT'ye iyi yanıt veren olgularda toplam KT sayısı en fazla 6 kür olmalıdır. Kemoterapi ajan olarak cisplatin bazlı kombinasyon rejimleri kullanılmalıdır.

Eş zamanlı KT/RT, birinci seçenek tedavi yöntemi olmalıdır. RT'nin tedavinin erken döneminde başlaması tercih edilmelidir. Tedavinin başlangıcında KT/RT ye başlanamayacak hastalarda indüksiyon kemoterapisi verilerek daha sonra KT/RT şeklinde devam edilebilir. Japonya'da 320 unrezektebil evre III KHDAH hastasında yapılan çalışmada eşzamanlı KT+RT ile iki kür KT sonrası RT kıyaslanmış ve eş zamanlı KT+RT alan grupta hem cevap oranında, hem ortalama sağkalımda hem de 2 ve 5 yıllık sağkalımda iyileşme saptanmıştır (71). RTOG (Radyasyon Terapi Onkoloji Grup) çalışma grubunda ise 610 unrezektebil hastada eş zamanlı KT+RT ile ardışık tedavi kıyaslanmış ve eşzamanlı tedavi alan grupta

ortalama sağkalım ve 4 yıllık sağkalımda iyileşme saptanmıştır. Bu çalışmada eş zamanlı tedavi ile akut toksisite de artış saptanırken, geç toksisite ve tedaviye bağlı ölüm oranları benzer bulunmuştur (72). Eş zamanlı kemoradyoterapide platin bazlı kemoterapötikler tercih edilmelidir. Cisplatin+etoposid kombinasyonu ile haftalık carboplatin+ paklitaksel en çok kullanılan ve hastalar tarafından iyi tolere edilebilen rejimlerin başında gelirler (73). Lokal ileri KHDAK tedavisinde eşzamanlı kemoradyoterapi uygulamasını değerlendiren birçok faz I ve II çalışma, cisplatin ve dosetaksel kombinasyonunun uygulanabilirliğini kanıtlamıştır. Bu çalışmalarda objektif yanıt oranları %40 ile %90 arasında seyrederken tolerabilite kabul edilebilir düzeyde bildirilmiştir. Doz kısıtlayıcı toksisite olarak özofajit bildirilmiştir (74, 75).

Kemoradyoterapi öncesi indüksiyon kemoterapisi verilmesi toksisiteyi arttırırken, sağkalım üzerinde de avantajı yoktur. CALBG (kanser ve lösemi grup B) çalışmasında unrezektabl evre 3 hastalarda 2 siklus indüksiyon kemoterapisi (karboplatin+paklitaksel) sonrası kemoradyoterapi ile sadece kemoradyoterapi alanlar randomize edilmiş ve her iki grupta da ortalama sağkalım, 2 yıllık sağkalım ve toksisite benzer bulunmuştur (76). Ancak çok büyük tümörü olan ve bu yüzden radyoterapinin yetersiz kaldığı durumlarda tedavide kemoradyoterapi öncesi indüksiyon kemoterapisi kullanılabilir.

Kemoradyoterapi sonrası verilen konsolidasyon (sağlamlaştırma) kemoterapisinin de sağkalım üzerine herhangi bir avantajı olmadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu konuda yapılan HOG (Hoosier Onkoloji Grup) çalışmasında hastalar kemoradyoterapi sonrası 3 siklus docetaksel tedavisi ve ilaçsız izlem şeklinde randomize edilmiştir. Her iki grup arasında ortalama sağkalım arasında fark gözlenmezken, aksine docetaksel alan grupta hastaneye yatma, pnömoni ve tedaviye bağlı ölüm oranında artma saptanmıştır (77).

Ardışık KT/RT, eş zamanlı kemoradyoterapiyi tolere edemeyecek olan hastalarda uygulanmalıdır. 2-3 siklus KT, daha sonra torakal RT uygulanır. KT'ye yanıt veren hastalara RT sonrası KT devam edilebilir. RT öncesi ve sonrasında toplam en fazla 6 kür KT verilir. Evre III KHDAK'de

yapılan CALBG çalışmasında tekli RT ile ardışık KT+RT (2 kür cisplatin sonrası RT) kıyaslanmış, Intergroup çalışmasında da hastalarda tekli RT ile ardışık KT+RT (vinblastin-cisplatin sonrası RT) kıyaslanmış ve her iki çalışmada da ardışık tedavi alan grupta tekli RT alan gruba göre sağkalımda iyileşme saptanmıştır (78-79).

Unrezektabil olup kombine tedaviyi tolere edemeyenlerde, tedavi sonrası izole torasik nüksü olanlarda ve performansı kötü olan hastalarda palyatif tedavi amaçlı radyoterapi uygulanır. 1988-2002 yılları arasında 7465 evre II ve III KHDAK vakasının incelendiği meta-analizde N0 ve N1 grubu hastalarda postoperatif RT ile 5 yıllık sağkalımda azalma saptanırken, tersine N2 grubu hastalarda 5 yıllık sağkalımda anlamlı artışlar saptanmıştır (80). Faz III ANİTA çalışmasında ise N2 grubu evre III hastalarda hem adjuvan KT+RT verilmesi, hem de tekli RT verilmesi RT verilmeyen gruba göre medyan sağkalımda artışa sebep olurken, N1 grubu hastalarda KT ile birlikte RT verilmesi sağkalım üzerinde olumsuz etkiye neden olur (81).

#### **VII.A.e. EVRE IV'de tedavi**

Evre IV olguların standart tedavisi kemoterapidir. Bu olgularda bazı durumlarda palyatif amaçlı radyoterapi uygulanabilir. Mevcut tedavi olanaklarının hiçbirisi ile kür sağlamak mümkün değildir. KT uygulamasında amaç semptom kontrolü ile progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda uzama elde etmeye yöneliktir. Tedavi seçiminde hastanın yaşı, fonksiyonel kapasitesi, ek hastalığı, önceki tedavileri ve EGFR mutasyonunun bulunması gibi faktörler etkilidir. Fonksiyonel kapasitesi iyi olan hastalarda sitotoksik ajanlar veya hedefe yönelik ajanlar kullanılan tedavi seçenekleridirler. Sitotoksik kemoterapikler EGFR mutasyonu olmayan ileri evre KHDAK'de temel tedaviyi oluştururlar.

Palyatif KT, tekli ajan veya kombinasyon şeklinde olabilir. KHDAK'de şu anda yaygın olarak kullanılan tekli ajanlar; platinler (cisplatin, carboplatin), taksanlar (paclitaxel, docetaxel), vinorelbin, gemicitabin, premetreksed ve tekan grubu (irinotekan, topotekan) kemoterapötiklerdir. Yaşlı hastalarda veya performans skoru düşük olan hastalarda genelde tek ajanla tedavi tercih edilir (82). Son yıllarda yapılan çalışmalar palyatif kemoterapinin

yaşam kalitesini ve sağkalım süresini arttırdığını göstermiştir. 725 ileri evre KHDAK hastasının dahil edildiği bir çalışmada cisplatin kemoterapisi alan gruba destek tedavisi alan grup karşılaştırılmıştır. KT alan grupta ortalama sağkalım süresi sadece destek tedavisi alan gruba göre anlamlı derecede artmıştır (8 ay/ 5.7 ay) (83). Yaşam kalitesinin değerlendirildiği bir çalışmada ise KT alan grupta destek tedavisi alan gruba göre yaşam kalitesinde anlamlı bir fark saptanmamıştır (84). 2714 vakalık bir meta-analizde KT alan grupta patoloji, performans ve yaştan bağımsız olarak yaşam süresinde 12 ay düzelme saptanmıştır (85).

Evre IV hastada kombine KT verilecekse tedavi hastanın performans durumunun iyi olduğu sırada verilmelidir. Vinorelbin, paklitaksel, docetaksel, gemsitabin, irinotekan, etoposid ve premetreksed platin grubu kemoterapikle kombine edilen ajanlardır. Platinsiz kemoterapik kombinasyonlar ise gemsitabin+docetaksel, gemsitabin+paklitaksel, gemsitabin+vinorelbin, paklitaksel+vinorelbin ve premetreksed+gemsitabindir (82). Kombinasyon tedavisinde herhangi birisinin diğerine üstünlüğü gösterilememiştir. Yapılan bir randomize çalışmada dört kombinasyon (gemsitabin+cisplatin, docetaxel+cisplatin, paclitaxel+carboplatin, cisplatin+paclitaxel) birbiriyle karşılaştırılmış ve median sağkalım, yanıt oranı ve 1-2 yıllık yaşam süresi açısından aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır (86). Birçok randomize çalışmada cisplatin içeren kombinasyonlar ile tek ajanla tedavi karşılaştırılmıştır. Kombinasyon tedavisinin tek ajana göre tedaviye yanıt oranı ve sağkalımda anlamlı derecede artış saptanmıştır (87). Başlangıç kemoterapisinde platinyum bazlı kombinasyonlar önerilmektedir (88).

Tedaviye üçüncü bir ajan eklendiğinde yanıt oranında anlamlı artış görülürken yaşam süresi üzerinde herhangi bir etki saptanmamıştır. Bu nedenle tedavide ikili ajan önerilmektedir ancak üçüncü bir ajan eklenecekse bunun bevacizumab veya cetuximab gibi biyolojik ajan olması önerilmektedir (82).

Tirozin kinaz inhibitörleri (erlotinib veya gefitinib) ve yeni geliştirilen biyolojik ajanlar (bevacizumab veya cetuximab) kemoterapiye kombine edilebilir ya da monoterapi olarak uygulanabilir. EGFR mutasyonu pozitif olan

hastalarda sitotoksik kemoterapötiklerdense EGFR inhibitörleri (erlotinib veya gefitinib) temel tedaviyi oluşturur. Bevacizumab VEGF antikoru olup seçilmiş vakalarda platin bazlı kemoterapiyle kombine edilmesi hem hastalıksız sağkalımı hem de genel sağkalımı artırır. Cetuximab ise EGFR antikoru olup, EGFR salgılayan tümörlerde kemoterapi ile kombine edilmesi genel sağkalımı artırırken, hastalıksız sağkalım üzerinde etkisi yoktur. Cetuximabın faydalı olduğu durumlar ve hangi hastalarda kullanılabileceği ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (82).

Tedaviye rağmen progresyon gösteren KHDAK'de ikinci seçim kemoterapötikler kullanılır. Docetaksel, premetreksed gibi sitotoksik ajanlar, EGFR tirozin kinaz inhibitörleri veya palyatif RT kullanılan tedavi seçeneklerdir (82).

Semptom oluşturan primer tümöre bağlı ağrı, disfaji, nefes darlığı, hemoptizi, süperior sulkus tümörleri, total atelektazi, kemik, beyin metastazı ve spinal kord kompresyonları palyatif RT endikasyonlarıdır. Beyin metastazlı olgularda kortikosteroid önerilir ve RT başladıktan sonra azaltılarak kesilir. Genel durumu iyi, beyinde tek metastazı olup primeri kontrol altında olan semptomatik hastalarda önce cerrahi, daha sonra RT düşünülür (89). Akciğerdeki tümör operabl (evre I ve II), başka organ metastazı yok ve beyinde tek metastaz varsa, önce beyine cerrahi, daha sonra primer tümöre yönelik cerrahi planlanır. Akciğerdeki tümör operabl (evre I ve II), başka organ metastazı yok ve izole sürrenal metastazı varsa, hem sürrenale hem de primer tümöre cerrahi tedavi uygulanabilir. Bu nedenle tek taraflı sürrenal bezde metastaz şüphesi varsa biyopsi gereklidir (90).

#### **VII.B. Küçük Hücreli Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımları**

Sınırlı evre hastalarda, cerrahi tedavi şansına sahip olabilecek hasta sayısı oldukça az olduğundan, günümüzde sınırlı evre KHAK'nin tedavisi, sistemik KT ve torasik RT kombinasyonudur. Genel olarak RT'nin erken dönemde KT'ye eklenmesi önerilmektedir Bugün için kabul gören uygulama şekli, birinci veya ikinci kürden itibaren RT'nin KT'ye eklenmesi ile eşzamanlı uygulanmasıdır (91).

Performansı iyi olan Evre IA olgularda, cerrahi tedavi sonrasında 4 kür KT önerilir. KT sonrası torasik RT tartışmalıdır. Tam rezeke edilen olgularda koruyucu kraniyal ışınlama uygulanır (92).

Yaygın evre KHAK tedavisinde en sık kullanılan KT rejimleri sisplatin / etoposid, carboplatin/ etoposid ile siklofosfamid, doksorubisin ve vinkristinden oluşan CAV rejimidir. Yüksek doz kemoterapi, idame tedavisi, alternan kemoterapi, konsolidasyon kemoterapisi uygulamalarının standart uygulamaya bir üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir (93-95).

### **VIII-Prognoz ve Prognostik Faktörler**

Akciğer kanserli hastalarda çok sayıda prognostik faktör tanımlanmıştır. Bu faktörler hastaya (Performans durumu, yaş, cinsiyet, ırk vb), tümöre (evresi, metastaz olup olmaması, yerleri ve sayısı) ya da serumda ve kanda bakılan bazı maddelere (enzim, elektrolit, tümör belirteçleri) bağlıdır. Planlanacak olan tedavinin yoğunluğu tedaviye alınacak olan cevap ile ilişkili olduğu için, tedavi öncesinde hangi hastanın KT'ye iyi cevap vereceğinin bilinmesi klinisyenler açısından önemlidir. Örneğin pek çok kötü prognostik faktöre sahip olan bir hastaya birinci ya da ikinci basamak tedavi için karar verirken bu faktörler belirleyici olabilir. Stanley, yaklaşık 5000 inoperabl akciğer karsinomlu hastada 77 prognostik faktörü değerlendirmiştir. Sağkalımı etkileyen en önemli 3 prognostik faktör; performans durumu (Karnofsky skoru), evre ve kilo kaybı gibi hastaya özgü değişkenlerdir. Hemen hemen bütün çalışmalarda prognozu etkileyen en önemli faktörler evre ve hastanın performans durumudur (96). KHDAK için tümör evresinin prognostik rolü IASLC çalışmasında da göstermiştir (97). KHAK'de de diğer birçok kanser tipinde olduğu gibi evrenin prognozla ilişkisi pek çok çalışmada gösterilmiştir. Kemoterapiye cevabın sınırlı evrede, kadınlarda ve nötrofil sayısı normal olanlarda daha iyi olduğu saptanmıştır (98).

Performans durumunun değerlendirmesi için en çok kullanılan yöntemler Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ve Karnofsky skalalarıdır (Tablo-7) (Tablo-8) (99-100).

**Tablo-7: ECOG performans skalası**

ECOG	Hasta özellikleri
0	Asemptomatik (Tam aktif)
1	Semptomatik fakat tamamen ayakta (Zorlu fizik aktivitede kısıtlama var, ancak ayakta ve hafif işleri yapabilir.)
2	Semptomatik, %50'den daha az yatakta (Ayakta ve kendi bakımını yapabilir, ancak herhangi bir işte çalışamaz ve gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasını ayakta geçirebilir.)
3	Semptomatik, %50'den daha fazla yatakta (Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor, gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasında yatakta)
4	Yatalak (Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye veya yatağa bağımlı)

**Tablo-8: Karnofsky performans skalası**

Karnofsky (%)	Hasta özellikleri
100	Normal, yakınması yok, semptom yok.
90	Normal aktivitesini sürdürebilir, hastalığın birkaç semptom ve bulgusu olabilir.
80	Bazı zorluklarla beraber normal aktivitesini sürdürür.
70	Kendine bakabilir, normal aktivite ve işini yapamaz.
60	Gereksinimlerini karşılayabilir, nadir yardım gerekir.
50	Sıkça yardım ve tıbbi bakım gerekir.
40	Düşkün, özel bakım ve yardım gerekir.
30	Çok düşkün, hospitalize edilmeli
20	Ağır hasta, aktif destekleyici tedavi gerekir
10	Agoni
0	Ölüm

Sınırlı evredeki hastalarda, ileri yaş, erkek cinsiyet, performans skoru 3 ve 4, ALP yüksekliği kötü prognostik faktörlerdir (101). Mandrekar ve arkadaşları kötü performans skorunun, beyaz küre yüksekliğinin ve aneminin ileri evre KHDAK hastalıkta sağkalım üzerine olumsuz etki yaptığını belirtmişlerdir. LDH seviyesinin yaşam süresini etkilemediği birçok çalışmada gösterilmiştir. Bununla beraber birkaç çalışmada LDH seviyesinin bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur (102-103). Değişik görüşler olmasına rağmen, NSE'nin de kötü prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. Osterlind



tarafından yapılan literatür araştırmasında LDH ve NSE'nin prognostik önemleri karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma sonucu her iki marker de prognostik açıdan önemli bulunmakla beraber LDH'nin daha belirleyici ve ucuz olması nedeniyle NSE'ye tercih edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (104). NSE değerleri yaygın hastalıkta daha yüksek bulunmuştur. Hipoalbuminemi ve hiponatremi de prognozu olumsuz etkiler.

Sigara içmeye devam edilmesi kötü prognostik faktördür. Sigara içenlerde tedavinin yan etkileri daha fazladır. Uzun süre yaşayan hastalarda ikinci kanser gelişme riski sigara içenlerde daha yüksektir. Ayrıca sigarayla yakın ilişkili olan ve pekçok hastada kanserle birlikte görülen KOAH ve iskemik kalp hastalığını (İKH) sigara daha da kötüleştirir. Bu da bu hastalarda morbidite ve mortalite oranlarını yükseltir.

Tüm akciğer kanseri tipleri gözönüne alındığında %80'inde genel yaşam süresi yaklaşık 1 yıl olup, 5 yıl ve daha fazla yaşam oranı %5-15'dir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalar, küçük hücreli akciğer kanserli olanlara göre daha iyi prognoza sahiptirler. Evre ilerledikçe prognoz kötüleşir, ortalama sağkalım süresi evre IA, IB, IIA, IIB, IIIA ve IIIB'de sırasıyla 59, 48, 30, 24, 14 ve 9 aydır (105). Periferik tümörlerde daha iyi prognoz gözlenmiştir. Performans durumu %100 olan inoperabl olgularda ortalama yaşam 9 ay, %80-90 olanlarda 6-9 ay, %60-70 olanlarda 3-6 ay, %40-50 olanlarda 2 ay ve %20-30 olanlarda 1 aydır.

Mauntain CF'den alınan tabloda evrelemenin prognostik önemi gösterilmiştir (Tablo-9) (49).

**Tablo-9:** Evrelemenin prognostik önemi

Klinik evre	3 yıllık sürvi (%)	5 yıllık sürvi (%)
IA (n=687)	71	61
IB (n=1189)	46	38
IIA (n=29)	38	34
IIB (n=357)	33	24
IIIA (n=511)	18	13
IIIB (n=1030)	7	5
IV (n=1427)	2	1

Evre ve performans dışında literatürde 150'nin üzerinde prognostik faktör tanımlanmıştır. Aşağıdaki tablo-10'da bir kısmı özetlenmiştir.

**Tablo-10:** Prognostik Faktörler

Esas Faktörler	Ek Faktörler	Yeni Biyomarkerlar
Evre	Cinsiyet	Ki-67
Kilo kaybı	Yaş	K ras
Performans durumu	Plevral effüzyon	P53
	LDH	c-erbB-2
	Anemi	EGF-R
	Lökositoz	VEGF
	Nötrofil sayısı	ERCC1
	Hipoalbüminemi	RRM1
	NSE	MMP7
	Proteinuri	
	Hayat kalitesi	
	Evlilik durumu	
	Depresif mod	

Akciğer kanserinde özellikle adenokarsinom histolojisinde (%20-30) K ras mutasyonu görülür. Akciğer adenokarsinomlarındaki RAS mutasyonlarının %90'ını K ras mutasyonu oluşturur. Hiç sigara içmemiş adenokarsinomlarda bu mutasyona rastlanmamıştır. K ras mutasyonu, tirozin kinaz inhibitörleri ve platin/vinorelbin grubu kemoterapötiklere dirençle ilişkilidir (106).

P53 geni, genetik hasarda, özellikle hücrelerin büyümesinde durmaya veya apoptozise girip girmeyeceğini belirlemede anahtar rol oynar. Akciğer kanserinde P53 anormalliği, prognostik önem taşır. Örneğin, iyonizan radyasyon ve kemoterapötik ajanlardan bazıları için eğer hücrelerde P53'ün fonksiyonu normal değilse apoptotik hücre ölümüne direnç görülmektedir (106).

EGFR normalde epitelyal hücrelerin yüzeyinde bulunur ve malignitelerde değişen derecelerde overekspresyonu saptanır. EGFR mutasyonu özellikle bronkioloalveoler differansiyasyon ile ilişkilidir. Küçük

hücre dışı akciğer kanserlerinde EGFR mutasyonu prognoz ile ilişkili olmamakla birlikte, tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavide gösteredir (107).

VEGF, endotelial hücre büyümesinde rol oynayan anjiogenik bir faktördür. Damar geçirgenliğini artırır ve endotele özgü mitojenik faktör olarak etki gösterir. Endotel hücrelerinin proliferasyonuna, migrasyonuna ve differensiasyonuna yol açar (108). VEGF ekspresyonu KHDAK hastalarının %50-95'inde bildirilmiştir (109). Yapılan çalışmalarda, VEGF yüksekliği, KHDAK'de kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (110).

ERCC1 (Eksizyon Onarımı Çapraz Tamamlama 1 Proteini), DNA onarım mekanizmalarından biri olan nükleotit eksizyon onarımında görevli bir proteindir. KHDAK'lerde cisplatine dirençli olan gruplarda ERCC1 mRNA'sının daha fazla miktarda üretildiği, sağkalımın daha düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca, yapılan çalışmalarda, tek başına ERCC1 yüksekliğinin iyi prognostik değer olduğu gösterilmektedir (111-112).

RRM 1 (Ribonükleotit redüktaz M1), DNA sentezi ile ilgili anahtar enzimlerden biridir. RRM1'in seviyesinin yüksek olması, gemcitabin bazlı kemoterapilere dirençle ilişkili bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda, RRM1 gen ekspresyonunun artması, KHDAK'de kötü sağkalımla ilişkili bulunmuştur (113-114).

MMP7 (Matriks Metalloproteinaz 7) inhibisyonunun akciğer kanserinde invazyonu azalttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (115). Ayrıca, KHDAK'de MMP7 negatif tümörlerin pozitif tümörlere göre sağkalımının daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (116).

## **IX. Sitokeratinlerin Önemi**

Kanserin hücre proliferasyonunda artış ve apoptozda azalmaya bağlı olarak geliştiği bilinmektedir (117). Hücre ölümü inhibe olduğunda hasarlı hücreler birikmekte ve dokuda hasara neden olmaktadır. Kemoterapi ile etkin tedavinin sonucunda hücrelerde apoptoz meydana gelmektedir (118). Birçok antikanser ilaç, tümör hücre DNA sentezine ve hücre bölünmesine etki ederek apoptoz indüksiyonuna neden olmaktadır. İlaç tedavisinden sonra

hücresinin apoptoza duyarlılığının değişmesinin, edinilmiş ilaç direncinde önemli bir mekanizma olduğu düşünülmektedir. Bu bilgiler ışığında, kanserde ilaç tedavisinin en önemli hedeflerinden birinin, neoplastik hücrelerde apoptozu hızlandırmak olduğu düşünülmektedir (119). Hücre ölümünün izlenmesi antikanser tedavinin etkinliğinin takip edilmesini sağlar. Hücre ölümünün izlenmesinde ölü hücreler tarafından üretilen ve salınan maddelerin kandaki miktarını ölçmek basit bir yoldur. Kanda ölçülen bu belirteçlerden biri olan sitokeratinlerin, apoptoz-nekroz ayırımını da sağlamasından dolayı diğer belirteçlerden daha avantajlı oldukları öngörülmektedir (120).

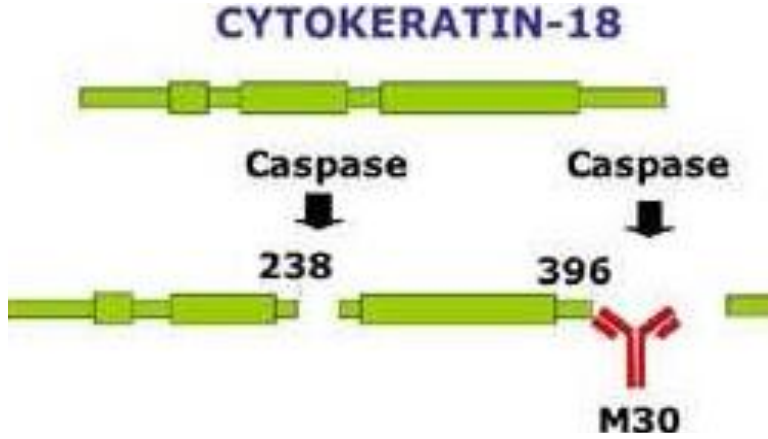
Hücre iskeleti ara filament, aktin içeren filament, mikrotübüller olmak üzere 3 farklı tip filament sistemi içerir (121). Sitokeratin 18 (CK18) epitelyal ve endotelyal hücre ara filamentlerinin başlıca elemanıdır (122). CK'ler apoptotik veya proliferasyon halindeki hücrelerden salgılanırlar. CK-18 aynı zamanda, endometriozis, karaciğer sirozu, malign tümörler (kolon, meme, over, akciğer, endometriyal ve servikal kanser) gibi proliferasyondaki dokularda da aşırı miktarda salgılanır (123).

Epitel hücre kanserlerinde tedaviye cevabın hızlı değerlendirilmesinde ve rekürrensien erken saptanmasında CK protein fragmanları vücut sıvılarında saptanabilir. CK'ler tedavinin izlenmesinde, tedaviye cevabın değerlendirilmesinde tümör progresyonunun ve metastatik formasyonun erken saptanmasında ve semptomatik hastalarda büyüme aktivitesine bağlı bulguların saptanmasında yardımcıdırlar (124).

CK'ler, tümör hücrelerinden salındığında, kan, idrar, kist sıvısı, asit, plevral effüzyon ve BOS'ta saptanabilir. Normalde sağlıklı bireylerde CK'lerin, dolaşımdaki düzeyleri düşüktür. Epitel hücresiyle ilişkili kanserlerde anlamlı düzeyde yükseliş gözlenir (122).

Total CK-18, proliferasyon halindeki hücrelerde bol miktarda üretilir ve nekroz sırasında membran bütünlüğü bozulunca dolaşıma salgılanır. Kırılmış CK-18 sadece apoptozisle ölen hücrelerde, total CK-18'in kaspazlarla kırılması sonucunda oluşur. Kısaca, Total CK-18, hücreler

nekrozisle ölünce dolaşıma salgılanır, kırılmış CK-18 ise apoptozis sırasında oluşur ve hücreler sekonder nekrozise giderken dolaşıma salgılanır (125).



**Şekil-1:** Kırılmış Sitokeratin 18

Apoptozis esnasında CK 18, kaspazlarla aspartat 238 ve aspartat 396 noktasında kırılır. M30 monoklonal antikor, özellikle CK-18'in aspartat 396'da kırılan fragmanı (M30 antijen) tanır. Böylece CK'ler apoptotik belirteç olarak kullanılabilir (126).

Sitokeratin 18'in epiteliyal kaynaklı olması, serum düzeyinin epiteliyal olmayan organlardan (KT'den en çok etkilenen organ olan kemik iliği gibi) etkilenme olasılığını ortadan kaldırmaktadır. Bu da CK18'in kanser tedavisinde hücrelerin yanıtını izlemedeki önemini ve avantajını göstermektedir (127).

Sonuç olarak; sitokeratinler epiteliyal hücrelerde yüksek düzeylerde bulunmakta ve serumda ölçülebilmektedir. Onkojenik transformasyondan sonra bu ekspresyon devam etmekte hatta artmaktadır (128). Hücre ölümü belirteçleri olan M30, M65 antijenlerinin birçok kanser türünde prognozda önemli belirteçler olduğu bildirilmektedir. M30 ve M65 düzeylerinin de kanser tedavisine cevabı değerlendirmede bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Bu parametreler birlikte değerlendirildiklerinde prognoz ve tedaviye cevabı değerlendirmedeki etkilerinin daha da artacağı düşünülmektedir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı tarafından izlenmiş potansiyel rezektabil akciğer kanseri tanılı hastalar gönüllülük esası içinde dahil edildi. Tüm hastalara gönüllü bilgilendirme formu okunarak bilgi verildikten sonra onam formu imzalatıldı. Çalışmaya 36-77 yaşları arasında 2 kadın ve 46 erkek hasta dahil edildi. Kontrol grubu herhangi bir ilaç kullanmayan ve bilinen bir hastalığı olmayan, 38-65 yaşları arasında 2 kadın ve 36 erkek bireyden oluşturuldu. Çalışma kriterlerine uygun bulunan tüm hastaların veri analizleri yapıldı ve tedaviye cevap oranı belirlendi. Çalışmamıza Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından 28 Eylül 2010 tarihli 2010-9/13 nolu kararı ile etik kurul onayı verilmiştir.

Hasta grubunu oluşturan bireylerden serum sitokeratin 18 ölçümü için kan alımları KT kürleri ve kontroller sırasında UÜTF Kemoterapi Ünitesi'nde gerçekleştirildi. Örnekler hastanın onayına bağlı olarak periferik venden kuru tüpe alındı. Kontrol grubundan sadece bir defa kan alındı.

Hastaların evrelemesinde TNM evreleme sistemi kullanılmış olup öncelikli olarak CT ile görüntüleme yapılmıştır, ancak CT'nin evrelemede yetersiz kaldığı durumlarda PET CT kullanılmıştır.

Tedavi bitiminde hastaların kemoterapiye cevabı RECIST kriterlerine göre belirlenmiştir. Buna göre tümörün tamamen yok olması tam cevap, tümör boyutunun %30'dan daha fazla azalması kısmi cevap, tümör boyutunun %20'den daha fazla artması ilerleyici hastalık, bu kriterlerinin dışındaki küçük değişiklikler ise stabil hastalık olarak değerlendirildi.

Hastalarımızın yaş, cinsiyet, histoloji, TNM evresi, aldığı kemoterapi protokolü, kemoterapiye bağlı yan etki, tedaviye verdiği en iyi cevap (kısmi yanıt, stabil hastalık, progresif hastalık) parametreleri değerlendirildi ve analiz edildi.

Serumda CK 18 düzeyleri, M65-ELISA (Peviva, AB-Sweeden) ve M30-ELISA (Peviva, AB-Sweeden) kitleri kullanılarak ölçüldü. M30 ELISA

(Enzyme-linked immunosorbent assay) kiti, kaspaz-kesimli CK18' in (CK18Asp396-NE: M30 neo-epitope) kantitatif spesifik ve sensitif ölçümü için geliştirilmiş bir yöntemdir. M65-ELISA kiti ise toplam CK18'in ölçümü için geliştirilmiş bir yöntemdir. M65 ELISA kitinin M30 ELISA Kiti ile kombine bir şekilde kullanılmasıyla apoptotik/toplam hücre ölüm oranı belirlenebilmektedir. Alınan tüm serum örnekleri, kit standartları ve kontrol örnekleri çalışılarak ortalamaları değerlendirmeye alındı.

### **I. M30 Antijen Metodu**

Apoptozis esnasında sitoskeletonin önemli bir proteini olan CK18 sadece apoptotik hücrelerde aktifleşen bir enzim grubu olan kaspazların etkisiyle kırılarak kırılmış CK18'i (CK18-Asp396) oluşturmaktadır (129). M30 monoklonal antikor, özellikle CK18'in Asp396'da kırılan fragmanını (M30 antijen) tanıyarak CK'lerin apoptotik bir belirteç olarak kullanımını sağlamaktadır (Şekil-2) (126). Böylece apoptozise özgü bir belirteç olan kırılmış CK18 ELISA yöntemiyle saptanmaktadır. Bu özel CK18'i tanıyan M30 antikoru hücrelerin bulunduğu ortamla temas ettirilirse ve eğer ortamda apoptotik hücreler de varsa, apoptozisin varlığı gösterilmiş olur.

Serumlar M30 Apoptosense<sup>®</sup> ELISA (PEVİVA, İsveç) kit prospektüsüne uygun olarak çalışıldı.

\* Standartlar, kontroller ve serumlar kitin içinden çıkan striplere 25 µl pipetlendi.

\* Üzerlerine 75 µl konjugat eklendi.

\* 4 saat çalkalayıcıda 600 rpm'de oda sıcaklığında inkübe edildi.

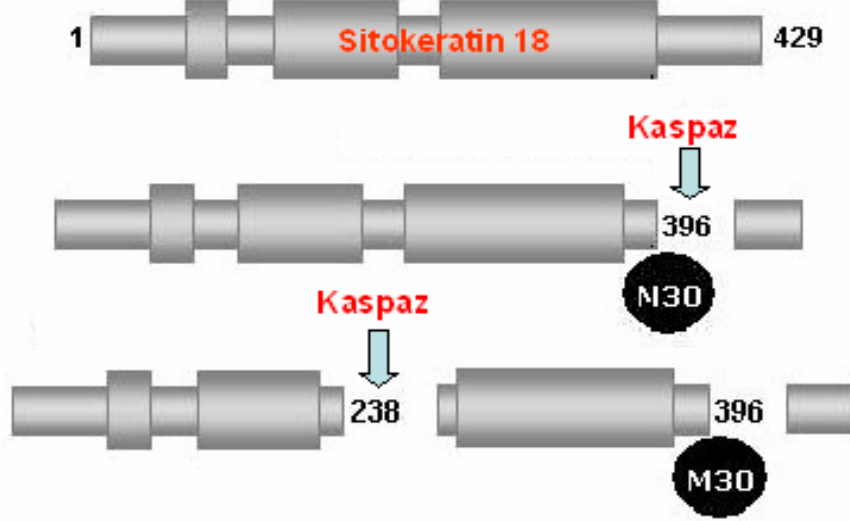
\* 250 µl yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı.

\* 200 µl TMB substratı ilave edildi. 20 dakika karanlıkta oda sıcaklığında bekletildi.

\* Reaksiyonu durdurmak için 1N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> içeren 100 µl stop çözeltisi ilave edildi.

\* Oluşan renk şiddeti spektrofotometrik olarak 450 nm'de (FLASHScan S12, Analytik Jena AG, Almanya) okundu.

- \* Hesaplama standart eğri grafiği kullanılarak yapıldı.
- \* Absorbanslar üniteye çevrilerek (U/l) M30 antijen değerleri belirlendi.



**Şekil-2:** Sitokeratin 18'in kaspazlar ile kırılması ve M30 antikorumun bu bölgeleri tanınması.

## II. M30 Antijen Metodu

Serumlar M65<sup>®</sup> ELISA (PEVİVA, İsveç) kit prospektüsüne uygun olarak çalışıldı.

- \* Standartlar, kontroller ve serumlar kitin içinden çıkan striplere 25 µl pipetlendi.
- \* Üzerlerine 75 µl konjugat eklendi.
- \* 2 saat çalkalayıcıda 600 rpm'de oda sıcaklığında inkübe edildi.
- \* 250 µl yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı.
- \* 200 µl TMB substratı ilave edildi. 20 dakika karanlıkta oda sıcaklığında bekletildi.
- \* Reaksiyonu durdurmak için 1N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> içeren 100 µl stop çözeltisi ilave edildi.
- \* Oluşan renk şiddeti spektrofotometrik olarak 450 nm'de (FLASHScan S12, Analytik Jena AG, Almanya) okundu.
- \* Hesaplama standart eğri grafiği kullanılarak yapıldı.



\* Absorbanslar üniteye çevrilerek (U/L) M65 değerleri belirlendi.

Bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS 16.0 Windows istatistik programı kullanıldı. İstatistiksel değerlendirme yapılırken Mann Whitney U, Wilcoxon işaretlenmiş sıralar, Kolmogorov-Smirnov, Pearson korelasyon ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. İstatistiksel olarak p değeri  $< 0,05$  ise anlamlı olarak değerlendirildi.

## BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı'nda KT tedavisi alan 48 akciğer kanseri tanılı hasta ve 38 sağlıklı gönüllü birey çalışmaya dahil edildi.

Hastaların ortalama yaşı  $57.5 \pm 9,3$  olup yaş aralığı 36-77 arasında değişmektedir. Cinsiyet olarak belirgin erkek özelliği olup hastaların %95.8'i erkek, sadece %4.2'si kadındı. En dominant histolojik tip yassı hücreli karsinom olup hastaların %87.5'ünü oluşturmaktadır. Geri kalan %8.3 hasta adenokarsinom, %4.2 hasta ise büyük hücreli karsinom tipine sahiptir. Hastaların evreye göre dağılımı ise %47.9 evre IIIA, %39.6 evre IIIB ve %12.5 evre IV şeklindedir. Çalışmaya dahil edilen hastaların sigara içme süresi  $48.75 \pm 38.25$  paket yılıdır.

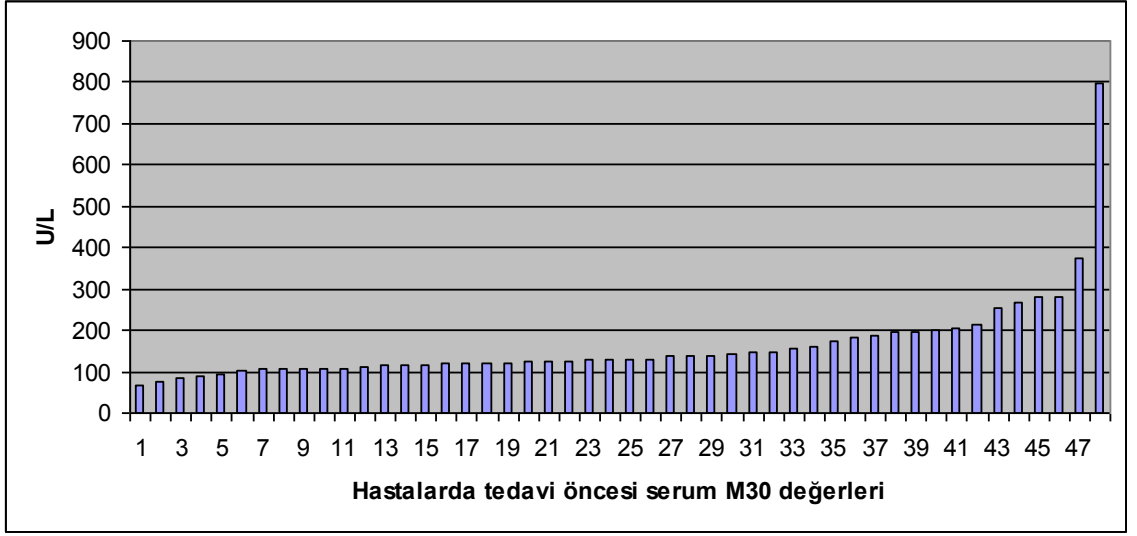
Kontrol grubu, bilinen herhangi bir hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan 38-65 yaş arası 38 bireyden oluşturuldu. Cinsiyet olarak belirgin erkek özelliği olup hastaların %94.7'si erkek, sadece %5.3'ü kadındı. Hasta ve kontrol gruplarının özellikleri tablo-11'de gösterilmiştir.

**Tablo-11:** Hastaların ve sağlıklı gönüllülerin demografik verileri.

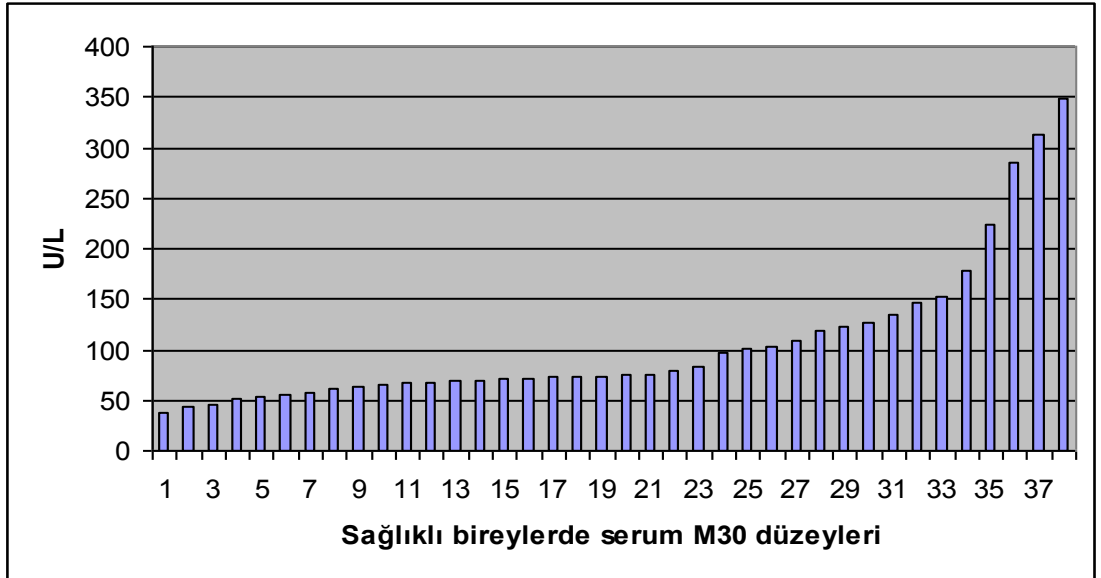
<b>ÖZELLİK</b>		<b>HASTA BİREYLER (n=48)</b>	<b>SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLER (n=38)</b>
<b>YAŞ</b>	Ortalama yaş Yaş aralığı	57.5±9.3 36-77	49.1±7.9 38-65
<b>CİNSİYET</b>	Erkek (%) Kadın (%)	46 (%95.8) 2 (%4,2)	36 (%94.7) 2 (%5.3)
<b>PATOLOJİ</b>	Yassı epitelyal Adenokarsinom Büyük hücreli	42 (%87.5) 4 (%8.3) 2 (%4.2)	
<b>EVRE</b>	3a 3b 4	23 (%47.9) 19 (%39.6) 6 (%12.5)	

Hastaların 36'sı (%75) taxotere+cisplatin, 9'u (%18.8) paclitaxel+carboplatin tedavisi alırken 3 hasta (%6.3) da gemcitabin+cisplatin tedavisi aldı.

Hasta grubunun KT tedavisine başlamadan önceki (bazal) ve kontrol grubunun serum M30 antijen düzeyleri grafik 1 ve 2'de gösterilmektedir. Ayrıca hasta grubunun bazal serum M30 antijen düzeyleri, KT tedavisinden 48 saat sonra alınan tedavi sonrası serum M30 antijen düzeyleri ve sağlıklı gönüllülerin serum M30 antijen düzeyleri tablo-12'de gösterilmiştir.



**Grafik-1:** Hastaların tedavi öncesi (bazal) serum M30 antijen düzeyleri



**Grafik-2:** Sağlıklı gönüllülerin serum M30 antijen düzeyleri

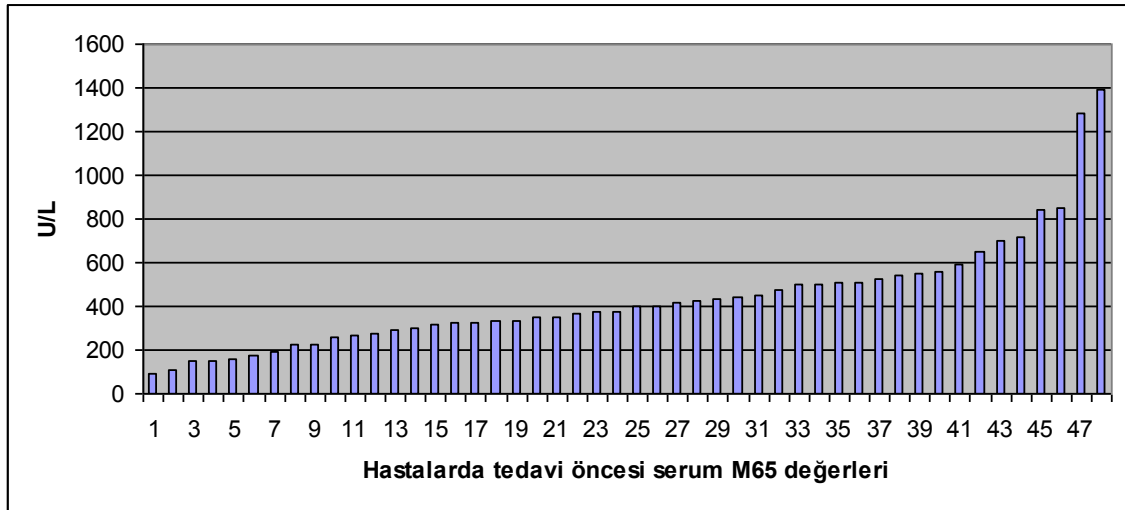
**Tablo-12:** Serum M30 düzeylerinin gruplara göre dağılımı

Tanımlayıcı istatistikler	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=38)	Kemoterapi Öncesi (0.saat) (n=48)	Kemoterapi Sonrası (48.saat) (n=43)	p değeri
<b>X±SS</b>	106.44±73.65	163.83±11.42	249.74±266.67	<0.001*
<b>Ortanca</b>	74.5	127.5	176	<0.001**
<b>Min.-max.</b>	37-349	69-797	78-1724	

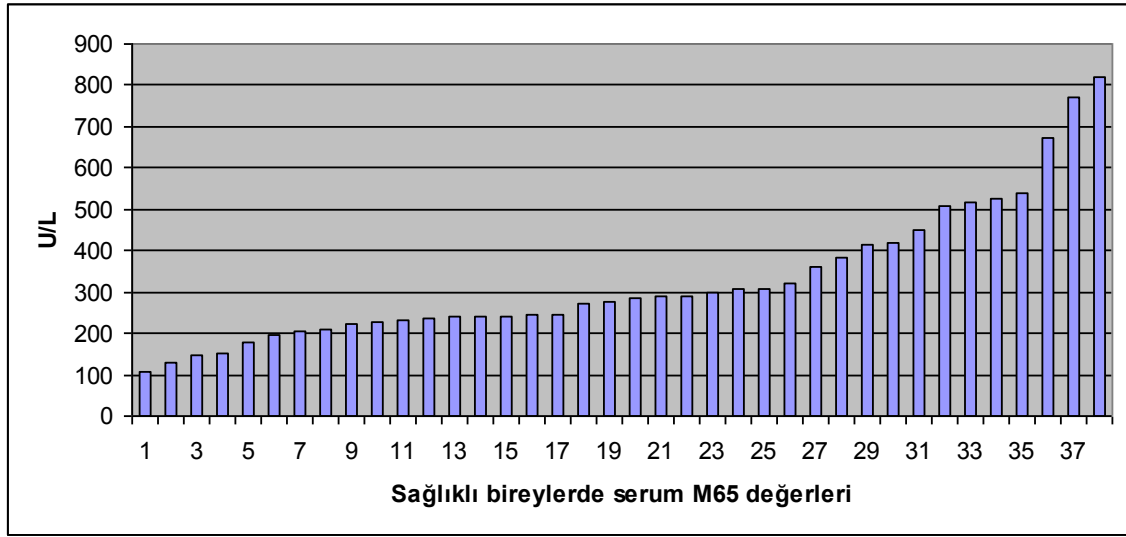
\* Sağlıklı kontrol grubunun serum M30 antijen düzeyleri ile kemoterapi öncesi serum M30 antijen düzeyleri karşılaştırıldığında.

\*\* Kemoterapi öncesi ve sonrası serum M30 antijen düzeyleri karşılaştırıldığında.

Hasta grubunun KT tedavisine başlamadan önceki (bazal) ve kontrol grubunun serum M65 düzeyleri grafik 3 ve 4'te gösterilmektedir. Ayrıca hasta grubunun bazal serum M65 antijen düzeyleri, KT tedavisinden 48 saat sonra alınan tedavi sonrası serum M65 antijen düzeyleri ve sağlıklı gönüllülerin serum M65 antijen düzeyleri tablo-13'de gösterilmiştir.



**Grafik-3:** Hastaların tedavi öncesi (bazal) serum M65 antijen düzeyleri



**Grafik-4:** Sağlıklı gönüllülerin serum M65 antijen düzeyleri

**Tablo-13:** Serum M65 düzeylerinin gruplara göre dağılımı

Tanımlayıcı istatistikler	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=38)	Kemoterapi Öncesi (0.saat) (n=48)	Kemoterapi Sonrası (48.saat) (n=43)	p değeri
<b>X±SS</b>	328.87±168.78	436.87±258.64	656.65±394.15	<0.05*
<b>Ortanca</b>	280	386	575	<0.001**
<b>min.-max</b>	109-821	93-1390	220-2024	

\* Sağlıklı kontrol grubunun serum M65 antijen düzeyleri ile kemoterapi öncesi serum M65 antijen düzeyleri karşılaştırıldığında.

\*\* Kemoterapi öncesi ve sonrası serum M65 antijen düzeyleri karşılaştırıldığında.

Kontrol grubu ile hastalarda KT öncesi M30 ve M65 düzeyleri karşılaştırılmış ve anlamlı fark saptanmıştır (p<0.001, p<0.05) (Tablo 12-13).

Çalışmaya dahil edilen 48 hastadan biri kemoterapi sonrası kraniyal enfarkt sebebiyle dış merkezde interne edildiğinden 4 hasta da şehir dışından geldiğinden kemoterapiden 48 saat sonra kontrol kanı alınamadı. Tedavi sonrası kontrol kanı alınan 43 hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası M30 ve M65 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmıştır (Wilcoxon Signed Ranks Testi, p<0.001, p<0.001) (Tablo 12-13).

RECIST kriterlerine göre neoadjuvan tedaviye cevap oranı %60.5 olarak bulunmuştur, cevap veren hastaların 4 tanesinde (%9.3) tam cevap görülürken, 22 tanesinde (%51.2) ise kısmi cevap saptanmıştır. Ayrıca tedaviden sonra 3 hastada (%7) stabil hastalık, 14 hastada ise (%32.5) tedaviye rağmen progresyon saptanmıştır. Neoadjuvan kemoterapiye cevap oranları tablo-14'te gösterilmiştir.

**Tablo-14:** Tedaviye cevap oranları.

Cevap	N	%
Tam cevap	4	9.3
Kısmi cevap	22	51.2
Stabil hastalık	3	7.0
Progresyon	14	32.5

Tedaviye yanıt veren hastalarla progrese olan hastaların tedavi öncesi (bazal) M30 ve M65 değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (Mann Whitney U testi,  $p=0.795$ ,  $p=0.097$ ) (Tablo-15).

**Tablo-15:** Tedaviye klinik yanıtla göre bazal serum M30 ve M65 antijen düzeyleri

	Tedaviye yanıt veren hastalar (n=29)	Progrese olan hastalar (n=14)	p değeri
<b>Serum M30 antijen düzeyi</b>	159.24±65.30	192.57±181.98	0.795*
<b>Ortanca</b>	138	126	
<b>min.-max.</b>	85-376	102-797	
<b>Serum M65 antijen düzeyi</b>	406.55±239.51	553.64±296.60	0.097**
<b>Ortanca</b>	371	501	
<b>min.-max.</b>	105-1390	147-1283	

\* Tedaviye yanıt veren hastalarla progrese olan hastaların bazal serum M30 antijen düzeylerinin karşılaştırılması

\*\* Tedaviye yanıt veren hastalarla progrese olan hastaların bazal serum M65 antijen düzeylerinin karşılaştırılması

M30, M65 ve evre arasındaki karşılaştırmada anlamlı farklılık saptanmadı (Kruskal Wallis testi, p=0.435, p=0.059) (Tablo-16).

**Tablo-16:** Evreye göre serum M30 ve M65 antijen düzeyleri.

	Evre 3A	Evre 3B	Evre 4	p değeri
<b>Serum M30 antijen düzeyi</b>	174.52±145.31	145.78±71.62	180.0±57.01	0.435*
<b>Ortanca min.-max.</b>	127 85-797	126 69-376	191 107-255	
<b>Serum M65 antijen düzeyi</b>	401.26±242.25	446.47±309.17	543.0±82.27	0.059**
<b>Ortanca min.-max.</b>	353 147-1283	371 93-1390	544.5 403-651	

\* Hastalık evresi ile bazal serum M30 antijen düzeylerinin karşılaştırılması

\*\* Hastalık evresi ile bazal serum M65 antijen düzeylerinin karşılaştırılması

Ortalama hayatta kalma süresi 14.75±9.51 ay, 12 aylık yaşam olasılığı % 68.4 bulundu. Hayatta kalma süresi ile tedavi öncesi (bazal) M30 ve M65 değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (Pearson Correlation, p=0.678, p=0.055).

Kemoterapi protokollerine göre docetaxel+cisplatin tedavisi verilen 36 hasta ile paclitaxel+carboplatin tedavisi verilen 9 hastanın tedavi öncesi (bazal) M30 ve M65 değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (Mann Whitney U testi, p=0.267, p=0.686).

Hastalarda KT'den sonra serum M30 ve M65 düzeylerinin KT öncesine göre değişiminin hangi oranda olduğu yüzde (%) değişim ile hesaplandı. Hastalarda birinci KT'den iki gün sonraki serum M30/M65 düzeylerinin tedavi öncesine göre % değişimi aşağıdaki formülle hesaplanmıştır:

$$\% \text{ Değişim} = 100 \times (\text{KT'den iki gün sonraki M30/M65 düzeyi} - \text{KT'den önceki M30/M65 düzeyi}) / \text{KT'den önceki M30/M65 düzeyi}$$

Tedaviye yanıt veren hastalarda M30 değerinin %34 arttığı, M65 değerinin ise %68 arttığı görüldü. Progrese olan hastalarda M30 değerinin % 78 arttığı, M65 değerinin ise %54 arttığı görüldü. Hastaların yüzde değişimi



göz önüne alındığında tedaviye cevap veren ve vermeyenlerin M30/M65 düzeyleri karşılaştırıldığında M65 değerlerinde farklılık saptanmazken, progrese olan hastalarda M30 değerinin anlamlı olarak arttığı saptandı (Mann-Whitney U testi,  $p=0.694$ ,  $p<0.05$ ).

Neoadjuvan kemoterapi tedavisi alan 48 hastanın 18 tanesine tedavi sonrası operasyon yapılabilmiştir. Opere olan 18 hastanın 8'inde patolojik tam yanıt saptanmıştır. Patolojik tam yanıt veren hastaların ortalama serum M30 antijen düzeyi  $142.75\pm 58.97$ , ortalama serum M65 antijen düzeyi  $169.75\pm 85.63$  saptandı. Patolojik tam yanıt alınamayan 10 hastanın hastaların ortalama serum M30 antijen düzeyi  $140.90\pm 54.16$ , ortalama serum M65 antijen düzeyi  $158.20\pm 52.24$  saptandı. Patolojik tam yanıt veren ve vermeyen hastaların tedavi öncesi (bazal) M30 ve M65 değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (Mann Whitney U testi,  $p=0.965$ ,  $p=0.203$ ) (Tablo-17). Hastaların yüzde değişimi göz önüne alındığında patolojik tam yanıt veren ve vermeyenlerin serum M30 ve M65 antijen düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (Mann-Whitney U testi,  $p=0.696$ ,  $p=0.274$ ).

**Tablo-17:** Patolojik cevaba göre bazal serum M30 ve M65 antijen düzeyleri

	<b>Patolojik tam yanıt veren hastalar (n=8)</b>	<b>Patolojik tam yanıt alınamayan hastalar (n=10)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Serum M30 antijen düzeyi</b>	$142.75\pm 58.97$	$140.90\pm 54.16$	0.965*
<b>Ortanca</b>	126	132	
<b>min.-max.</b>	90-282	85-268	
<b>Serum M65 antijen düzeyi</b>	$169.75\pm 85.63$	$158.20\pm 52.24$	0.203**
<b>Ortanca</b>	145	144	
<b>min.-max.</b>	78-362	81-278	

\* Patolojik tam yanıt veren hastalarla tam yanıt alınamayan hastaların bazal serum M30 antijen düzeylerinin karşılaştırılması

\*\* Patolojik tam yanıt veren hastalarla tam yanıt alınamayan hastaların bazal serum M65 antijen düzeylerinin karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen 48 hastanın 23'ü kaybedildi. Yaşayan 25 hastada ortalama serum M30 düzeyi  $171.64 \pm 139.71$ , kaybedilen 23 hastada ortalama serum M30 antijen düzeyi  $155.34 \pm 71.3$  saptanırken; yaşayan hastalarda ortalama M65 değeri  $419.68 \pm 253.86$ , kaybedilenlerde  $455.56 \pm 268,154$  bulundu. Hayatta kalan hastalar ile kaybedilen hastalar arasında bazal M30 ve M65 değerleri kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.959$ ,  $p=0.584$ ) (Tablo-18). Hayatta kalan 24 hastanın tedavi sonrası serum M30 antijen düzeylerinde %33 artış saptanırken, kaybedilen 19 hastanın tedavi sonrası serum M30 antijen düzeylerinde %62 oranında bir artış saptandı. Hayatta kalan 24 hastanın tedavi sonrası serum M65 antijen düzeylerinde %72 artış saptanırken, kaybedilen 19 hastanın tedavi sonrası serum M30 antijen düzeylerinde %55 oranında bir artış saptandı. Hastaların yüzde değişimi göz önüne alındığında hayatta kalan ve kaybedilen hastaların serum M30 ve M65 antijen düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (Mann-Whitney U testi,  $p=0.126$ ,  $p=0.340$ ).

**Tablo-18:** Hayatta kalan ve kaybedilen hastalarda bazal serum M30 ve M65 antijen düzeyleri

	Hayatta olan hastalar (n=25)	Kaybedilen hastalar (n=23)	p değeri
<b>Serum M30 antijen düzeyi</b>	$171.64 \pm 139.71$	$155.34 \pm 71.30$	$p=0.959^*$
<b>Ortanca</b>	131	127	
<b>min.-max.</b>	85-797	69-376	
<b>Serum M65 antijen düzeyi</b>	$419.68 \pm 253.86$	$455.56 \pm 268.15$	$p=0.584^{**}$
<b>Ortanca</b>	363	420	
<b>min.-max.</b>	105-1283	93-1390	

\* Hayatta olan ve kaybedilen hastaların bazal serum M30 antijen düzeylerinin karşılaştırılması

\*\* Hayatta olan ve kaybedilen hastaların bazal serum M65 antijen düzeylerinin karşılaştırılması

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde kanser tedavisinin etkinliğini erken dönemde saptamak, hastanın sağkalım süresi için önemlidir. Böylelikle tedaviye yanıt, olabilecek en erken zamanda belirlenebilir ve tedavi protokolünde daha erken modifikasyonlar yapılabilir. Kanser tedavisinin apoptozis aracılığıyla tümör hücresi ölümüne sebep olduğu gösterildiğinden (130), apoptozis kanser tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli bir parametredir. Apoptozisin değerlendirilmesinde hem tümör dokusu hem de hasta serumu araştırılabilir. Ancak tümör dokusunu elde etmek invaziv teknikler gerektirir ve her zaman mümkün olmayabilir. Kemoterapi tedavisi sırasında ölen tümör hücrelerinden salınan makromoleküllerin serumda ölçülmesi, uygulanan tedavinin etkinliğinin izlenmesini sağlayan etkin ve ucuz bir yöntem olarak kabul edilmektedir.

Hücre iskeletinin yapısındaki filamentlerden olan sitokeratinler (CK), hem normal hem de transforme epitelyum hücrelerinde bulunan ve meme, prostat, akciğer, karaciğer, over ve kolonu da kapsayan birçok kanser çeşidinde eksprese olan proteinlerdir (131-132). Kırılmış CK-18 (M30), sadece apoptozisle ölen hücrelerde, total CK-18, apoptozise özgü enzimler (proteazlar) olan kaspazlarla kırılması sonucunda oluşur. Apoptotik hücre ölümünü gösteren sitokeratinlerin M30 fraksiyonu ile toplam hücre ölümünü gösteren M65 fraksiyonunun oranı hücrenin, hücre ölüm şeklini (apoptotik/nekrotik) yansıtmaktadır (125).

Biz çalışmamızda apoptotik hücrelerden kaynaklanan ürünlerden biri olan M30 ve M65 antijen düzeylerini ELİSA yöntemi ile ölçtük ve hastaların tedaviye yanıtlarını öngörmede, prognostik ve prediktif bir parametre olarak kullanılabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Hücre ölüm şeklini değerlendirmede (nekroz, apoptozis) total ve kırılmış CK-18'in oranına bakılmasının uygun bir yöntem olduğu Kramer ve ark.'nın (125) yaptıkları bir çalışmada belirtilmiş ve bu çalışmanın sonucuna göre meme kanserinin cisplatinle tedavisinden 24 ve 48 saat sonra, apoptotik

hücrelerin sayısında artış saptanmıştır. Aynı çalışmada endometriyum kanserinde ve benign endometriyal durumlarda total CK-18 ve kırılmış CK-18'in periferik ve lokal kan düzeyleri araştırılmış ve total CK-18 ve kırılmış CK-18 düzeyleri, malign tümörlü hastaların tümör dokusuna yakın bölgeden alınan kanında, benign durumlardakine göre daha yüksek bulunmuşlardır. Malign hastaların lokal kanındaki total CK-18 ve kırılmış CK-18 düzeylerinin, periferik kan düzeylerinden daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Sonuç olarak; total CK-18 ve kırılmış CK-18'in tümör tarafından üretildiği düşünülmüştür. Ayrıca bu çalışmada KT tedavisi alan prostat kanserli 25 hastanın serum CK-18 düzeyleri ölçülmüş ve hastadan hastaya M30 ve M65 değerlerinin farklılık gösterdiği belirlenmiştir. Tedavi sırasında her zaman baskın hücre ölüm tipi apoptozis olmadığından, sadece apoptozis değil total hücre ölümünün de izlenmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Ulukaya ve ark.'nın (133) yaptığı bir çalışmada akciğer kanserli 60 hastada, benign akciğer hastalığı olan 22 hastada ve 32 sağlıklı gönüllüde serum M30 antijen düzeylerine bakılmıştır. Akciğer kanserli hastalarda M30 antijen düzeyi ortalama  $109.03 \pm 152.59$  olup benign hastalardan ( $16.03 \pm 35.31$ ) ve sağlıklı gruptan ( $35.97 \pm 51.41$ ) yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada 18 hastada cisplatin bazlı kemoterapinin 24 ve 48. saatinde serum M30 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Kemoterapi sonrası M30 antijen seviyeleri ile hayatta kalma süresi arasında bir ilişki saptanmamıştır. Araştırmamızda serum M30 antijeninin ortalama düzeyleri; sağlıklı grupta  $106,44 \pm 73.65$  U/L, akciğer kanserli hastalarda  $163.83 \pm 111.42$  U/L bulunmuştur. Bu çalışmadan farklı olarak, hastalarımızda serum M65 antijen düzeylerini de değerlendirilmiştir. Hastalardaki bazal serum M65 antijen düzeylerinin ortalaması  $436.87 \pm 258.64$  U/L, sağlıklı gönüllülerin serum M65 antijen düzeylerinin ortalaması  $328.87 \pm 168.78$  U/L bulunmuştur ve M30 düzeyinde olduğu gibi, hastalardaki serum M65 antijen düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Kemoterapi sonrası 48. saatte bakılan serum M30 antijen düzeylerinin ortalaması  $249.74 \pm 266.67$  U/L, serum M65 antijen düzeylerinin ortalaması  $656.65 \pm 394.15$  U/L bulunmuştur. Bu çalışma ile benzer olarak biz de kemoterapi sonrası serum

M30 antijen düzeylerini tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır.

Hou ve ark.'nın (134) küçük hücreli akciğer kanseri tanısı almış 88 hastada yaptıkları bir çalışmada tekli analizlerde serum M30/M65 antijen düzeylerinin sağkalım açısından prognostik olarak önemli olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada serum M30/M65 antijen düzeylerinin 48. saatte pik yaptığı, 22. günden sonra azaldığı, bunun da tümör cevabını gösterdiği belirtilmiştir. 48. saatteki yükselme erken cevap ve toksisite ile ilişkilendirilmiştir.

Sitokeratinler hiçbir tümöre spesifik olmadığı gibi, karaciğer hastalıkları, böbrek hastalıkları gibi pek çok hastalıkta da yükselebildiğinden tümör spesifik de değildirler (135). Literatürde meme, akciğer, kolon, testis, prostat, mide, pankreas ve endometrium kanseri gibi pek çok kanserde sitokeratinler ile yapılmış çalışmalar mevcuttur. Öztürk ve ark.'nın (136) lokal ileri baş boyun kanserli 40 hastada yaptıkları bir çalışmada, serumda M30 ve M65 antijen düzeylerine bakmışlardır. Hastaların sağlıklı kontrollere göre daha yüksek M30 ve M65 antijen düzeylerine sahip olduğu görülmüştür. Fakat M65 artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Baş boyun tümörlerinde yüksek serum M30 seviyelerinin prognostik önemi olabileceği düşünülmüştür.

Ueno ve ark.'nın (126), 82 sağlıklı gönüllü ve 201 meme kanserli hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada serumda M30 antijen düzeylerine bakmışlardır. Meme kanserli hastaların serum M30 düzeylerinin sağlıklı bireylerden yüksek olduğu saptanmıştır. Klinik olarak durumu kötü olan hastaların M30 antijen düzeylerini diğer hastalara kıyasla daha yüksek bulmuşlardır. Hastaların prognozu ile M30 antijen seviyeleri arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Demiray ve ark.'nın (137) neoadjuvan tedavi alan, 42 lokal ileri meme kanserli hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada, M30 antijen düzeylerinin kemoterapinin başlangıcından 24 ve 48 saat sonra, tedavi öncesi değerine göre anlamlı olarak arttığını bulmuşlardır. Tedaviye cevap değerlendirildiğinde, tedaviye cevap alınan hastalarda serum M30 antijen

düzeylerinde, 24 ve 48.saatte anlamlı bir artış saptanırken, tedaviye cevap alınamayan hastalarda düzeylerin değişmediğini belirtmektedirler.

Metastatik meme kanserli 32 hastada yapılan bir çalışmada, kemoterapiye tümör cevabı ve CK-18 arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Tedavi sırasında serumda M30 antijen düzeylerinin arttığı bulunmuştur. Bu artışı, en çok tedaviye cevap veren hastalarda saptamakla birlikte, yalnızca apoptozisin değerlendirilmesinin, tedavinin etkinliğini belirlemede yetersiz olacağını ileri sürmüşlerdir. Biven ve arkadaşları tedavinin takibi için serum M30 antijen ölçümünün kullanılmasının mümkün olduğunu düşünmektedirler (138). Biz de çalışmamızda, kemoterapi tedavisinin M30 ve M65 düzeylerini arttırdığını bulduk. Tedaviye yanıt veren hastalarda (n=28), M65 seviyesinde gözlenen artışın, M30 seviyesinden 2 kat daha yüksek olduğu gözlenmiştir (sırasıyla, tedavi öncesi değerlerin %68'i ve %34'ü). Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda (n=12) M65 seviyesinde gözlenen artışın, M30 seviyesinden düşük olduğu gözlenmiştir (sırasıyla, tedavi öncesi değerlerin %54'ü ve %78'i). Bununla birlikte, çalışmamızda tedaviye cevapla serum M65 antijen artışları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Hormon refrakter prostat kanserli 82 hastada yapılan bir çalışmada, hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum M30 ve M65 antijen düzeyine bakılmıştır. Docetaxel kemoterapisi verilen grupta tedavi sonrası serum M30, M65 antijen düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış saptanmıştır. Docetaxel ile indüklenmiş artışların şiddeti, bazal PSA ve bazal M30, M65 antijen düzeyleriyle korele bulunmuş, M30 antijeninin de tümöral kaynaklı olduğu düşünülmüştür. İkinci, üçüncü ya da dördüncü seçim kemoterapilerde docetaxel alan hastaların serumlarında M30 ve M65 düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Tümör apoptozisini değerlendirmede CK-18 kullanılabileceği gösterilmiştir. Hormon refrakter prostat kanserli hastalarda docetaxel'in klinik etkinliğini göstermede CK-18'in çoklu tedavi sikluslarında kullanılabileceği belirtilmiştir (139).

Mide kanserli 34 hastada yapılan bir çalışmada, M65 antijen düzeyleri ileri evre mide kanserinde sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuş ve M30, M65 antijen düzeylerinin de progresyonsuz sağ kalım ile

ilgili olduğu gösterilmiştir (140). İleri evre mide kanserli hastalarda yapılan bir başka çalışmada M30 ve M65 antijen düzeyleri hastalarda kontrollere göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Serum M30 düzeylerinin sağ kalım ve tümör yükünü belirlemede faydalı olduğu belirtilmektedir (141).

Tedavi sonrası apoptozisin indüklenmesinin keşfi kanserli hastaların daha iyi tedavi edilmesine yol açar. Bu fikre göre, neoadjuvan kemoterapi alan lokal ileri meme kanserli hastalarda klinik cevap ve artmış apoptozis arasında pozitif ilişki rapor edilmiştir (142). Araştırmamızda M30 ve M65 antijen seviyeleri ile hayatta kalma arasında bir ilişki saptanmamıştır. Ancak uzun dönem prognoz ve sitokeratinler arasındaki korelasyon için uzun takipli prospektif çalışmaların önemli olacağı düşünülmektedir.

Endometriyum kanserinde erken apoptotik protein olan M30 düzeyine ve bunun prognozla olan ilişkisine bakılan bir çalışmada M30 antijeninin, kanserin biyolojik davranışı ve prognozuyla korelasyon gösterdiği saptanmıştır (143).

Dissemine testiküler germ hücreli kanser tanılı 34 hastada yapılan bir çalışmada tedavi öncesi ve bleomycin, etoposide ve cisplatin tedavisi esnasında serum M30, M65 antijen seviyelerine bakılmıştır. Tedavi öncesi serum M30, M65 seviyeleri ile klasik prognostik belirteçler olan, laktat dehidrogenaz, alfa-fetoprotein,  $\beta$ -human koryonik gonadotropin arasında korelasyon saptanmıştır. Bunun da muhtemelen tümör yükünü gösterdiği düşünülmektedir. Çalışmanın sonunda kötü prognozlu hastalarda tedavi sonrası serum M30, M65 düzeylerinin anlamlı olarak daha çok arttığı tespit edilmiştir (144).

Ausch ve ark.'nın (145-146) evre 1-4 arası kolorektal kanserli hastalarda yaptıkları bir çalışmada; operasyon öncesi, operasyondan 7 gün sonra ve kemoterapi sonrası serum M30 ve M65 antijen düzeyleri bakılmıştır. Hastaların 24'ünde cerrahi sonrası anlamlı derecede serum M30 antijen düzeylerinde düşme saptanırken, 7 hastanın serum M30 antijen düzeylerinde artış saptanmıştır. Sonuç olarak, M30 antijen seviyelerinin düşük ve ileri evre kolorektal kanserlerde rezidüel tümör ve erken rekürrens açısından ilgi çekici bir marker olduğu görülmüştür. Capecitabine/oxaliplatin kemoterapisinden

sonra M30 antijen düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır ve kemoterapi ile ilişkilendirilmemiştir. Hastaların 19'unda cerrahi sonrası serum M65 antijen düzeyleri anlamlı olarak azalırken, 12 hastada artmıştır. Serum M65 antijen düzeyin azalan 19 hastadan 2'sinin (%10) kemik iliğinde yaygın tümör hücresi bulunmuştur. Serum M65 antijen düzeyi artan 12 hastanın 6'sında (%50) yaygın tümör hücresi bulunmuştur. Sonuç olarak serum M65 antijen düzeyinin yaygın hastalığı gösterebileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda da kemoterapi protokollerine göre docetaxel+cisplatin tedavisi verilen 36 hasta ile paclitaxel+carboplatin tedavisi verilen 9 hastanın bazal M30 ve M65 değerleri karşılaştırıldığında benzer olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Evre 3A hastaların ortalama serum M65 antijen düzeyi  $401.26 \pm 242.25$ , evre 3B hastaların ortalama serum M65 antijen düzeyi  $446.47 \pm 309.17$  saptanırken evre 4 hastaların ortalama serum M65 antijen düzeyi  $543.0 \pm 82.27$  bulunmuştur. Evre arttıkça serum M65 düzeyi artarken istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmamıştır.

Keratin fragmanlarının epitelyal tümörü olan hastaların serumlarında saptanabilmesi, keratinlerin tanısal potansiyeli olduğunu düşündürmektedir (147).

Sonuç olarak, çalışmamızdaki akciğer kanserli hastalarda, sağlıklı bireylere göre serum M30, M65 seviyelerinde belirgin şekilde yükseklik saptanmıştır. Bu da M30, M65 antijenlerinin prediktif bir marker olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Kemoterapinin 48. saatinde serum M30, M65 seviyeleri anlamlı olarak artmıştır. Tedaviye yanıt veren hastalarda serum M65 seviyeleri daha çok artarken, tedaviye yanıt vermeyenlerde serum M30 seviyeleri daha çok artmıştır. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte; yalnızca apoptozun değil, total hücre ölümünün (apoptoz + nekroz) ölçülmesi, taksan-bazlı kemoterapiye yanıt hakkında daha iyi bir fikir sağlayabilir.



## KAYNAKLAR

1. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingpo CA. Cancer statistics. *Cancer J Clin* 2000;50:7-33.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers c, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J cancer*. 2010;127:2893-917.
3. American Cancer Society. Cancer facts and figures – 2010: 15. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-027766.pdf> (Accessed on August 06, 2011).
4. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1166-96.
5. Jemal A, Murray T Ward E. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:1006-130.
6. Faye MJ, Katherine MWP. Non-small cell lung cancer. In: Kantarjian MH (eds). *MD Anderson Manual of medical oncology*. First edition. Texas: McGraw-Hill; 2006. 326-8.
7. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserele Savaş Daire Başkanlığı Epidemiyoloji ve Koruma Şube Müdürlüğü 2005 yılı Türkiye Kansere İstatistikleri. <http://ketem.org/istatistik.php> (Erişim tarihi Ocak 10, 2012).
8. Bulzebruck H, Bopp R, Drings P, et al. New aspects in the staging of lung cancer: Prospective validation of the International Union Against Cancer TNM classification. *Cancer* 1992;70:1102-10.
9. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM; American College of Chest Physicians. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. 2nd edition. *Chest*. 2007;132:29-55.
10. Akkoçlu A & Öztürk C: Akciğer Kanserinde Multidisipliner Yaklaşım. *Toraks Kitapları Sayı:1*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi;1999.
11. States S, Got U. A report of the Surgeon General: The health benefits of smoking cessation. Washington DC: U.S.Department of Health and Human Services;1990. [www.hhs.gov](http://www.hhs.gov) (Accessed on January 10, 2012).
12. 9.Respiratory Health Effects of Passive Smoking: Lung Cancer and other disorders. Washington, DC: Environmental Protection Agency;1992. [www.hhs.gov](http://www.hhs.gov) (Accessed on January 10, 2012).
13. Bach PB, Kattan MW, Thorngquist MD, et al. Variations in lung cancer risk among smokers. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:470-8.
14. Garfinkel L, Silverberg E. Lung cancer and smoking trends in the United States over the past 25 years. *CA Cancer J Clin* 1991;41:137-45.
15. Rostmus PE. Epidemiology of Lung Cancer. In: Fishman AP (eds). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. Third edition. USA: The McGraw-Hill Companies; 1998. 1706-25.
16. Çırak K, Tatar D, Özacar R, Halilçolar H. 40 yaş altı akciğer kanseri olgularımız. XXI. Ulusal Türk Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi Kitabı 1996; 417-22.
17. Engin K, Özyardımcı N. 2000'li yıllarda Akciğer kanserleri 2001:48.

18. Freedman ND, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer in men and women analysis of prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008;9:649-56.
19. Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int J Epidemiol.* 2007;36:1048-59.
20. Chen CL, Hsu LI, Chiou HY, et al. Ingested arsenic, cigarette smoking, and lung cancer risk: a follow-up study in arseniasis-endemic areas in Taiwan. *JAMA* 2004;292:2984-90.
21. Coggon D, Harris EC, Poole J, Palmer KT. Extended follow-up of a cohort of British chemical workers exposed to formaldehyde. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1608-15.
22. Van Loon AJ, Kant IJ, Swaen GM, Goldbohm RA. Occupational exposure to carcinogens and risk of lung cancer: results from The Netherlands cohort study. *Occup Environ Med* 1997;54:817-24.
23. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55-74.
24. Grosche B, Kreuzer M, Kreisheimer M, et al. Lung cancer risk among German male uranium miners: a cohort study, 1946-1998. *Br J Cancer* 2006; 95:1280-7.
25. Darby S, Hill D, Auvinen A, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* 2005; 330:223.
26. Tatar D, Kılınç O, Yorgancıoğlu A ve ark. Akciğer tümörü ve akciğer tüberkülozu birlikteliği. *Solunum* 2000;2:56-60.
27. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey 1994-1998. *Respiration* 2002;69:207-10.
28. Turner MC, Chen Y, Krewski D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:285-90.
29. Yang P, Sun Z, Krowka MJ, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. *Arch Intern Med* 2008; 168:1097-103.
30. Divisi D, Di Tommaso S, Salvemini S, Garramone M, Crisci R. Diet and cancer. *Acta Biomed.* 2006;77:118-23.
31. İtil O. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. Haydaroğlu A (editör). Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. 1. Baskı. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000:15-34.
32. Brouchet L, Valmary S, Dahan M, et al. Detection of oncogenic virus genomes and gene products in lung carcinoma. *Br J Cancer* 2005; 92:743-6.
33. Devereux TR, Taylor JA, Barrett JC. Molecular mechanisms of lung cancer. Interaction of environmental and genetic factors. Giles F. Filley Lecture. *Chest* 1996; 109:14-19.

34. Hirao T, Nelson HH, Ashok TD, et al. Tobacco smoke-induced DNA damage and an early age of smoking initiation induce chromosome loss at 3p21 in lung cancer. *Cancer Res* 2001; 61:612-5.
35. Ohata H, Emi M, Fujiwara Y, et al. Deletion mapping of the short arm of chromosome 8 in non-small cell lung carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 1993; 7:85-8.
36. Sanchez-Cespedes M, Ahrendt SA, Piantadosi S, et al. Chromosomal alterations in lung adenocarcinoma from smokers and nonsmokers. *Cancer Res* 2001; 61:1309-13.
37. Ursavaş A: Akciğer Kanserleri, Akciğer Hastalıkları El Kitabı, Cilt:2. 1. Baskı. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi; 2001. 456-492.
38. Spiro SG, Ford JG, Samet JM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, sign, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP Evidencebased clinical practice guidelines, 2nd edition. *Chest* 2007;132:149-60.
39. Travis WD, Brambilla E, Muller-Mermelink HK, Harris CC (eds). Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. First edition. Lyon: IARC Pres; 2004. 1-344.
40. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW, Klinkhamer PJ, et al. Is there a common etiology for the rising incidence of and decreasing survival with adenocarcinoma of the lung? *Epidemiology* 2001;12:256-8.
41. Kumar Cotran Robbins (eds). Basic Pathology, 6. edition. Philadelphia: Elsevier Inc. 2004.
42. Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2006;7:1-37.
43. Kumanlioğlu K, Değirmenci B. Akciğer kanserlerinde nükleer tıbbın yeri. Haydaroğlu A (editör). Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000.139-46.
44. Dwamena BA. Metastases from NSCLC: Mediastinal staging in the 1990s-Meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999; 213:530-6.
45. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer. Summary of published evidence. *Chest* 2003;123:115-28.
46. Karahalli E, Yilmaz A, Turker H, Ozvaran K. Usefulness of various diagnostic techniques during fiberoptic bronchoscopy for endoscopically visible lung cancer: Should cytologic examinations be performed routinely?. *Respiration* 2001;68:611-4.
47. Arslan S, Yilmaz A, Bayramgurler B, Uzman O, Unver E, Akkaya E. CT-guided transthoracic fine needle aspiration of pulmonary lesions: Accuracy and complications in 294 patients. *Med Sci Monit* 2002;8:493-7.
48. Reed CE, Silvestri GA. Diagnosis and staging of lung cancer. In: Thomas WS (eds). General Thoracic surgery. 6th edition. Philadelphia: Lippincot Williams Wilkins; 2005. 1534-47.
49. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710-7.

50. Yurdakul AS. Akciğer Kanserinde Yeni Evreleme Sistemi. Türk Toraks Dergisi 2010;11, 4:173-80.
51. Summary of Changes: Understanding the changes from the sixth to the seventh Edition of the AJCC Cancer Staging Manual. [www.cancerstaging.org/staging/changes2010.pdf](http://www.cancerstaging.org/staging/changes2010.pdf). (Accessed on February 06, 2012).
52. Mathur PN, Edell E, Sutedja T, Vergnon JM. Treatment of early stage non-small cell lung cancer. Chest 2003;123:176-80.
53. Ginsberg RJ, Port JL. Surgical therapy of stage I and non T3N0 stage II nonsmall cell lung cancer. In: Pass HI (eds). Lung cancer, principles and practise. Second edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:683-93.
54. Smythe WR. Treatment of stage I non-small cell lung carcinoma. Chest 2003;123:181-7.
55. Vincent MD, Butts C, Seymour L, et al. Updated survival analysis of JBR.10: A randomized phase III trial of vinorelbine/cisplatin versus observation in completely resected stage IB and II non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 2010;28:29-34.
56. Cai XW, Xu LY, Wang L, et al. Comparative survival in patients with postresection recurrent versus newly diagnosed non-small-cell lung cancer treated with radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:1100-5.
57. Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II nonsmall cell lung cancer in patients not fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. Thorax 2001;56:628-38.
58. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines [www.nccn.org](http://www.nccn.org). (Accessed on August 06, 2010).
59. Pisters KM, Evans WK, Azzoli CK, et al. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non small-cell lung cancer guideline. J Clin Oncol 2007;25:5506-18.
60. Depierre A, Westeel V. Overview of the role of neoadjuvant chemotherapy for early stage non-small cell lung cancer. Semin Oncol 2001;28:29-36.
61. Pisters KW. Adjuvant and neoadjuvant therapy for early stage nonsmall cell lung cancer. Semin Oncol 2001; 28:23-8.
62. Depierre A, Milleron M, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (Except T1N0), II, and IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2002;20:247-53.
63. Inoue K, Sato M, Fujima S et al. Prognostic assessment of 1310 patients with non-small cell lung cancer who underwent complete resection from 1980-1993. J Thorac Cardiovasc Surg 1998;116:407-11.
64. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Stewens CW. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2007;132:243-65.

65. Management of stage III non-small cell lung cancer. Last literature review version 18. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (Accessed on September 03, 2010).
66. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999;26:7-14.
67. Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998;21:1-6.
68. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:379-86.
69. Van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al. Randomised controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:442-50.
70. 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. *BMJ* 1995;311:899-909.
71. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2692-9.
72. Curran WJ, Scott C, Langer C, et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III non small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:621-35.
73. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non small cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol* 2005;23:5883-91.
74. Mudad R, Ramsey M, Kovitz K, et al. Concomitant weekly docetaxel, cisplatin and radiation therapy in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer: a dose-finding study. *Lung Cancer* 2003;39:173-7.
75. Segawa Y, Ueoka H, Kiura K, et al. A phase I/II study of docetaxel (TXT) and cisplatin (CDDP) with concurrent thoracic radiotherapy (TRT) for locally advanced non-small-cell lung cancer (LA-NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:795-802.
76. Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2007;25:1698-704.

77. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* 2008;26:5755-60.
78. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, et al. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALBG) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1210-5.
79. Sause W, Kolesar P, Taylor S, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000;117:358-64.
80. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small cell lung cancer using the surveillance, epidemiology and results database. *J Clin Oncol* 2006;24:2998-3006.
81. Douillard JY, Rosell Y, De Lana M, et al. Impact of Postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II or IIIA non-small cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:695-704.
82. Initial systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer Last literature review version 18. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (Accessed on September 03, 2010).
83. Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL, et al. Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. *Thorax* 2004;59:828-36.
84. Brown J, Thorpe H, Napp V, et al. Assessment of quality of life in the supportive care setting of the big lung trial in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7417-27.
85. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008;26:4617-25.
86. 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.
87. Delbaldo C, Michelis S, Syz N, et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2004;292:470-84.
88. Azzoli CG, Baker S, Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small cell lung cancer: *J Clin Oncol* 2009;27:6251-66.
89. Patchel RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastase of the brain. *N Eng J Med* 1990;322:494-500.

90. Bonnette P, Puyo P, Gabriel C, et al. Surgical management of nonsmall cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest* 2001;119:1469-75.
91. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small cell lung cancer. A randomized study. *J Clin Oncol* 1997;15:893-900.
92. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Eng J Med* 1999;341:476-84.
93. Humblet Y, Symann M, Bosly A, et al. Late intensification chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in selected small cell carcinoma of the lung: Randomized study. *J Clin Oncol* 1987;5:1864-73.
94. Spitzer G, Farha P, Valdivieso M, et al. High dose intensification therapy with autologous bone marrow support for limited small cell bronchogenic carcinoma. *J Clin Oncol* 1986;4:4-13.
95. Ihde DC, Mulshine JL, Kramer BS, et al. Prospective randomized comparison of high dose and standard dose etoposide and cisplatin chemotherapy in patients with extensive-stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:2022-34.
96. Stanley KS. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:25-32.
97. Feld F, Borges M, Giner V, et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1994;11:19-23.
98. Osterlind K. LDH or NSE or LDH and NSE as pretreatment prognostic factors in small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000;30:51-3.
99. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-55.
100. Yates JW, Chalmer B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. *Cancer*. 1980;45:2220-4.
101. Turrisi A, Kim K, Blum, et al. Twice daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited stage small cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide *N Engl J Med* 1999;340:265-71.
102. Mandrekar SJ, Schild SE, Hillman SL, et al. A prognostic model for advanced stage nonsmall cell lung cancer. Pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group trials. *Cancer* 2006;107:781-92.
103. 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 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1995;13:1221-30.
104. Lassen UN, Osterlind K, Hirsch FR, et al. Early death during chemotherapy in patients with small cell lung cancer: Derivation of a

- prognostic index for toxic death and progression. *Br J Cancer* 1999; 79: 515-9.
105. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, et al. 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 (sevent) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2:694-702.
  106. Tsao MS, Aviel-Ronen S, Ding K, et al. Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25: 5240-7.
  107. Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J Clin Oncol* 2008;26:1472-8.
  108. Kleespies A, Guba M, Jauch KW, Bruns CJ. Vascular endothelial growth factor in esophageal cancer. *J Surg Oncol* 2004;87:95-104.
  109. Linder C, Linder S, Munck-Wikland E, Strander H. Independent expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF) in patients with carcinoma and sarcoma. *Anticancer Res* 1998;18:2063-8.
  110. Herbst RS, Sandler AB. Non-small cell lung cancer and antiangiogenic therapy: what can be expected of bevacizumab? *Oncologist* 2004;9:19–26.
  111. Cappi P, Volante M, Novello S, Rapa I, Danenberg KD, Danenberg PV, et al. ERCC1 and RRM1 gene expressions but not EGFR are predictive of shorter survival in advanced non small-cell lung cancer treated with cisplatin and gemcitabine. *Ann Oncol* 2006;17:1818–25.
  112. Lord RVN, Brabender J, Gandara D, Alberola V, Camps C, Domine M, et al. Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:2286–91.
  113. Goan YG, Zhou B, Hu E, Mi S et al. Overexpression of ribonucleotide reductase as a mechanism of resistance to 2,2-difluorodeoxycytidine in the human KB cancer cell line *Cancer Res* 1999,59:4204-7.
  114. Bepler G, Sharma S, Cantor A, et al. RRM1 and PTEN as prognostic parameters for overall and disease-free survival in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1878-85.
  115. Yue W, Sun Q, Landreneau R, Wu C, Siegfried JM, Yu J, Zhang L. Fibulin-5 suppresses lung cancer invasion by inhibiting matrix metalloproteinase-7 expression. *Cancer Res.* 2009;69:6339-46.
  116. Liu D, Nakano J, Ishikawa S, Yokomise H, Ueno M, Kadota K, Urushihara M, Huang CL. Overexpression of matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) correlates with tumor proliferation, and a poor prognosis in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2007;58:384-91.
  117. Meng Xw, Lee Sh, Kaufmann Sh. Apoptosis In The Treatment Of Cancer: A Promise Kept? *Curr Opin Cell Biol* 2006;18:668-76.
  118. Kaufmann Sh, Gores Gj. Apoptosis In Cancer: Cause And Cure. *Bioessays* 2000;22:1007-17.



119. Fisher De. Apoptosis In Cancer Therapy: Crossing The Threshold. *Cell* 1994;78:539-42.
120. Caulin C, Salvesen Gs, Oshima Rg. Caspase Cleavage Of Keratin 18 And Reorganization Of Intermediate Filaments During Epithelial Cell Apoptosis. *J Cell Biol* 1997;138:1379-94.
121. Ueno T, Toi M, Linder S. Detection Of Epithelial Cell Death In The Body By Cytokeratin 18 Measurement. *Biomed Pharmacother* 2005;59:359-62.
122. Moll R, Franke WW, Schiller DL et al. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982;31:11-24.
123. Starzinski-Powitz A, Gaetje R, Zeitvogel A, et al. Tracing cellular and molecular mechanisms involved in endometriosis. *Hum Reprod Update* 1998;4:724-9.
124. Barak V, Goike H, Panaretakis WK, Einarsson R, Clinical utility of cytokeratins as tumor markers. *Clin Biochem* 2004;37:529-40.
125. Kramer G, Erdal H, Mertens HJ, et al. Differentiation between cell death modes using measurements of different soluble forms of extracellular cytokeratin 18, *Cancer Res* 2004;64:1751-56.
126. Ueno T, Toi M, Biven K, Bando H, Ogawa T, Linder S. Measurement of an apoptotic product in the sera of breast cancer patient. *Eur J Cancer* 2003;39:769-74.
127. Stasiak Pc, Purkis Pe, Leigh Im, Lane Eb. Keratin 19: Predicted Amino Acid Sequence And Broad Tissue Distribution Suggest It Evolved From Keratinocyte Keratins. *J Invest Dermatol* 1989;92:707-16.
128. Pankov R, Umezawa A, Maki R, Der Cj et al. Oncogene Activation Of Human Keratin 18 Transcription Via The Ras Signal Transduction Pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:873-7.
129. Leers MP, Kolgen W, Bjorklund V, et al. Immunocytochemical detection and mapping of a cytokeratin 18 neo-epitope exposed during early apoptosis. *J Pathol* 1999;187:567-72.
130. Hickman JA, Beere HM, Wood AC, Waters CM. Mechanisms of cytotoxicity caused by antitumour drugs. *Toxicol Lett* 1992;64-65:553-61.
131. Linder S, Havelka Am, Ueno T, Shoshan Mc. Determining Tumor Apoptosis And Necrosis In Patient Serum Using Cytokeratin 18 As A Biomarker. *Cancer Lett* 2004;214:1-9.
132. Olofsson Mh, Ueno T, Pan Y, Xu R et al. Cytokeratin-18 Is A Useful Serum Biomarker For Early Determination Of Response Of Breast Carcinomas To Chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2007;13:3198-206.
133. Ulukaya E, Yilmaztepe A, Akgoz S, Linder S, Karadag M. The levels of caspase-cleaved cytokeratin 18 are elevated in serum from patients with lung cancer and helpful to predict the survival. *Lung cancer* 2007;56:399-404.
134. Hou JM, Greystoke A, Lancashire L et al. Evaluation of circulating tumor cells and serological cell death biomarkers in small cell lung cancer patients undergoing chemotherapy. *Am J Pathol.* 2009;175:808-16.

135. Linder S. Cytokeratin markers come of age. *Tumor Biol* 2007;28:189-95.
136. Ozturk B, Coskun U, Sancak B, Yaman E, Buyukberber S, Benekli M. Elevated serum levels of M30 and M65 in patients with locally advanced head and neck tumors. *Int Immunopharmacol* 2009;9:645-8.
137. Demiray M, Ulukaya E, Arslan M. et al, Response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer could be predictable by measuring a novel serum apoptosis product, caspase-cleaved cytokeratin 18: a prospective pilot study. *Cancer Invest* 2006;24:669-76.
138. Biven K, Erdal H, Hagg M, Uneo T, Zhou R, Lynch M. et al,. A novel assay for discovery and characterization of proapoptotic drugs and for monitoring apoptosis in patient sera, *Apoptosis* 2003;8:263-8.
139. Kramer G, Schwarz S, Hagg M, Havelka AM, Linder S. Docetaxel induces apoptosis in hormone refractory prostate carcinomas during multiple treatment cycles. *Br J Cancer* 2006;94:1592-8.
140. Bilici A, Ustaalioglu BB, Ercan S, Orcun A, Seker M, Salepci T, Gumus M. Is there any impact of plasma M30 and M65 levels on progression-free survival of patients with advanced gastric cancer? *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;68:309-16.
141. Yaman E, Coskun U, Sancak B, Buyukberber S, Ozturk B, Benekli M. Serum M30 levels are associated with survival in advanced gastric carcinoma patients. *Int Immunopharmacol*. 2010;10:719-22.
142. Tiezzi DG, De Andrade JM, Cândido dos Reis FJ, Marana HR, Ribeiro-Silva A, Tiezzi MG, Pereira AP. Apoptosis induced by neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Pathology*. 2006;38:21-7.
143. Wu YX, Wang JH, Wang H. et al. Study on expression of Ki-67, early apoptotic protein M30 in endometrial carcinoma and their correlation with prognosis. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2003;32:314-8.
144. de Haas EC, di Pietro A, Simpson KL et al. Clinical evaluation of M30 and M65 ELISA cell death assays as circulating biomarkers in a drug-sensitive tumor, testicular cancer. *Neoplasia* 2008;10:1041–8.
145. Ausch C, Buxhofer-Ausch V, Olszewski U, Hinterberger W, Ogris E, Schiessel R, Hamilton G. Caspase-cleaved cytokeratin 18 fragment (M30) as marker of postoperative residual tumor load in colon cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35:1164-8.
146. Ausch C, Buxhofer-Ausch V, Olszewski U, Schiessel R, Ogris E, Hinterberger W, Hamilton G. Circulating cytokeratin 18 fragment M65 - A potential marker of malignancy in colorectal cancer patients. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:2020-6.
147. Weber K, Osborn M, Moll R et al. Tissue polypeptide antigen (TPA) is related to the non-epidermal keratins 8, 18 and 19 typical of simple and non-squamous epithelia: re-evaluation of a human tumor marker. *Embo J* 1984;3:2707-14.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerini paylaşan, yetişmemde büyük emeği geçen başta İç Hastalıkları AD Başkanı Sayın Prof. Dr. Mustafa YURTKURAN olmak üzere tüm İç hastalıkları AD öğretim üyelerine, ayrıca Kardiyoloji AD, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD, Tıbbi Biyokimya AD öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman bilgilerini bizimle paylaşan, eğitimim ve tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı değerli hocam ve uzmanlık tezi danışmanım Sayın Prof. Dr. Türkkın Evrensel'e ayrıca Prof. Dr. Osman Manavoğlu'na, Doç. Dr. Ender Kurt'a, Doç. Dr. Özkan Kanat'a, Uzm. Dr. Mustafa Canhoroz'a, Uzm. Dr. Nilüfer Avcı'ya, Uzm. Dr. Erdem Çubukçu ve Uzm. Dr. Ömer Fatih Ölmez'e,

Tez çalışmalarım esnasındaki yardımları için Prof. Dr. Engin ULUKAYA'ya, Yrd.Doç. Dr. Arzu YILMAZTEPE ORAL'a, Uzm.Dr.Şeniz KORKMAZ'a ve Onkoloji Kemoterapi Ünitesi'nde çalışan tüm hemşire arkadaşlarıma,

Sıkıntılı asistanlık sürecini benimle birlikte paylaşan ve keyifli hale getiren birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Yoğun asistanlık eğitimim boyunca her zaman desteğini hissettiğim sevgili eşime, biricik kızım İnci'ye ve yetişmemdeki büyük katkılarından dolayı babama ve rahmetli anneme teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Ankara'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Bursa'da tamamladım.

2000 yılında başladığım Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2006 yılında mezun oldum. 2006 yılında tıpta uzmanlık sınavını (TUS) kazandım ve 20 Kasım 2006'da Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.