



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN LOKAL İLERİ EVRE KÜÇÜK  
HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE HİSTOPATOLOJİK  
CEVABIN VE PROGNOZİK BELİRTEÇLERİN SAĞKALIMLA  
KORELASYONU**

**YANDAL UZMANLIK TEZİ  
Dr. Nadire KÜÇÜKÖZTAŞ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Özden ALTUNDAĞ**

**ANKARA-2014**

## ÖNSÖZ

Onkoloji eğitimim süresince attığım her adımda desteğini daima yanımda hissettiğim, azmi, bilimselliği ve çalışkanlığı ile örnek aldığım ve her zaman örnek alacağım, mesleki eğitimimin gerektirdiği tüm olanakları ve fırsatları bana hoşgörüyle sağlayan, emeklerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim hocam ve tez danışmanım *Prof. Dr. Özden Altundağ'a*, her zaman gösterdiği içten yakınlık ve eğitimime verdiği katkılar nedeni ile bölüm başkanımız *Prof. Dr. Özgür Özyılkan'a*, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve eğitimim sırasında her zaman yakın desteğini gördüğüm *Doç. Dr. Ömer Dizdar'a*, yan dal eğitimim süresince desteğini hiç esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk ve huzur duyduğum çalışma arkadaşlarım *Uz. Dr. Selim Yalçın'a*, *Uz. Dr. Samed Rahatlı'ya*, *Uz. Dr. Arzu Oğuz'a*, *Uz. Dr. Gül Sema Keskin'e*, *Emine Cebeci'ye*, *medikal onkoloji kemoterapi hemşireleri ve çalışanlarına*, *iç hastalıkları asistanlarına*, tez çalışmam sırasındaki yardımlarından dolayı *Uz. Dr. Merih Tepeoğlu'na*, *Doç. Dr. Dalokay Kılıç'a*, *Uz. Dr. Ali Murat Sedef'e*,

Benim bu günlere gelmemi sağlayan emeklerinin karşılığını ödeyemeyeceğim *aileme*, desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim *Uz. Dr. Mustafa Fatih Küçüköztaş'a* ve neşe kaynağım kızım *Neva'ya*

SONSUZ TEŞEKKÜRLER...

## ÖZET

Akciğer kanserlerinin kadın ve erkeklerde kanserden ölümlerin en sık nedenidir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tüm akciğer kanserlerinin %80-85'ini oluşturmaktadır. KHDAK'lerinin yaklaşık üçte biri lokal ileri evrede (evre III) tanı alır. Evre III heterojen hasta grubunu kapsar. Bu nedenle tedavisi en tartışmalı olan gruptur ve halen definitif tedavide standardize bir yaklaşım yoktur. Bu çalışmada neoadjuvan kemoterapi almış olan evre III KHDAK hastalarında neoadjuvan tedavi yanıtlarının belirlenmesi ile, prognoza katkısı ile ERCC1 ve RRM1 ekspresyonunun tedavi yanıtı ve prognozla ilişkisinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

Bu çalışmaya Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi (BÜTF) Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda 2003-2013 yılları arasında Evre III KHDAK tanısıyla neoadjuvan kemoterapi alıp Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Bölümü tarafından opere edilmiş 27 hasta dahil edildi. Neoadjuvan platin alan hastaların akciğer biyopsi dokularında ERCC1 ve gemsitabin alan hastaların biyopsi materyallerinde RRM1 protein ekspresyonu immünohistokimyasal yöntemle değerlendirildi. İlk tanı anından lokal ya da uzak metastaz gelişene kadar geçen süre hastalısız sağkalım (HSK), ölüme kadar geçen süre genel sağkalım (GSK) olarak değerlendirildi. Neoadjuvan kemoterapi alan hastaların HSK ve GSK süreleri hesaplandı. Ayrıca ERCC1 ve RRM1 ekspresyonlarının patolojik yanıt ve sağkalım arasındaki ilişki değerlendirildi.

Yaşları 45 ile 75 arasında değişen 1 (%3,7) kadın ve 26 (%96,3) erkek hasta çalışmaya alındı. Medyan yaş 59 (45-75) idi. Hastaların 14 (%51,9)'una lobektomi, 13 (%48,1)'ine pnömonektomi, uygulandı. TNM evreleme sistemine göre 19 (%70,4)'ü evre IIIA, 8 (%29,6)'sı evre IIIB idi. Hastaların hepsi neoadjuvan platin bazlı kemoterapi aldı. Hastaların 13 (48,1)'i adjuvan platin bazlı KT aldı, sadece 3 (%11,1) hasta postoperatif RT aldı. Hastaların 15 (%55,6)'sında takiplerinde nüks tespit edildi. Ortanca takip süresi 36 aydı. Takipte 14 hasta ex oldu. Tüm olgulara ilişkin ortalama hastalısız sağkalım 26.6 aydı. Ortalama genel sağkalım ise 48 ay bulundu (Şekil 4). Evre IIIA ve IIIB açısından bakıldığında HSK (p=0,379) ve GSK (p=0,69) açısından anlamlı fark bulunmadı. Hastaların 16 (%59,3)'ünde neoadjuvan KT sonrası cerrahi patoloji materyallerinde viabl tümör oranı %10'nun ve altında, 11 (%40) hastada ise viabl tümör oranı %10'nun üstünde

bulundu. Bu açıdan da değerlendirildiğinde HSK ( $p=0,16$ ) ve GSK ( $p=0,097$ ) farkı saptanmadı. Adjuvan kemoterapi alan hastalarda almayanlara göre HSK ( $p=0,846$ ) ve GSK ( $p=0,6$ ) farkı yoktu.

ERCC1 ekspresyonu açısından değerlendirildiğinde, düşük ERCC1 ekspresyonu olan grupta hayatta kalan hasta sayısı daha fazla olmasına rağmen düşük ERCC1 ekspresyonu olan hastalarla yüksek ERCC1 ekspresyonu olan hastalar arasında sağkalım farkı saptanmadı (HSK için  $p=0,99$  ve GSK için  $p=0,18$ ). Gemcitabin direncini gösteren RRM1 yüksek ekspresyonu olan hastalar da düşük ekspresyon olan hastalar ile benzer sağkalım oranlarına sahipti (HSK için  $p=0,18$ , GSK için  $p=0,9$ ).

Sonuç olarak çalışmamızda neoadjuvan kemoterapi alan evre III KHDAK'li hastalarda HSK ve GSK süreleri genel verilere göre daha uzun bulundu. Yayımlanmış çalışmaların ve küçük ölçekli de olsa çalışmamızın sonuçları yakın gelecekte özellikle evre IIIA ve uygun evre IIIB KHDAK'li hastalarda neoadjuvan kemoterapinin standart yaklaşım olarak uygulanabileceğini düşündürmektedir. Sisplatin ve gemcitabin tedavisi açısından prediktif markerlar olan ERCC1 ve RRM1 ile tedavi yanıtı ve sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Bu hasta sayımızın az olması ve tam yanıtsız hasta popülasyonumuzun olmaması ile ilişkili olabilir.

## ABSTRACT

Lung cancer is the most common cause of death from cancer in women and men. Non-small cell lung cancer (NSCLC) constitutes 80-85% of all lung cancers. Approximately one third of NSCLC is diagnosed at locally advanced (stage III). Stage III involves heterogeneous group of patients. Therefore, it is the group of patients with most controversial for treatment. Currently there is no standardized approach to definitive treatment. In this study, we aimed to determine the response and prognosis to neoadjuvant chemotherapy in patients with stage III NSCLC who had received neoadjuvant therapy. We also aimed to determine the relationship with prognosis and treatment response of the expression of ERCC1 and RRM1.

Twentyseven patients with stage III NSCLC were included in this study who received neoadjuvant chemotherapy at the Department of Medical Oncology and had been operated by the Department of Thoracic Surgery at Baskent University Faculty of Medicine between 2003 and 2013. Lung tissue biopsies were evaluated by immunohistochemical methods for ERCC1 protein expression in patients who received neoadjuvant cisplatin and for RRM1 protein expression in patients who received neoadjuvant gemcitabine. Disease free survival (DFS) was accepted as passing time from initial diagnosis until the formation of local or distant metastasis. Overall survival (OS) was accepted as passing time from initial diagnosis until death. OS and DFS durations were calculated for patients who received neoadjuvant chemotherapy. In addition, the relationship between pathological response and survival of the expression of ERCC1 and of RRM1 were evaluated.

One (3.7%) women and 26 (96.3%) male patients were enrolled in the study. Median age was 59 (45-75). 14 patients (51.9%) underwent lobectomy and 13 patients (48.1%) were performed pneumonectomy. According to the TNM staging system; 19 patients (70.4%) were at stage 3A and eight patients (29.6 %) were at stage 3B. All of the patients received neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy. 13 patients (48.1%) received adjuvant cisplatin-based chemotherapy. Three patients (11.1%) received postoperative radiotherapy. 15 patients (55.6%) were identified of relapse during follow-up. The median follow-up time was 36 months. In follow-up, 14 patients have died. In all patients, the average DFS was 26.6 months. The average OS was 48 months. From the perspective of stage 3A and

3B; DFS ( $p = 0.379$ ) and OS ( $p = 0.69$ ) did not differ significantly in terms. 16 patients (59.3%) after receiving neoadjuvant chemotherapy was found viable tumor ratio equal and under 10% in the surgical pathology materials. 11 patients (40%) was found viable tumor above the rate of 10%. When considered from this point of view DFS ( $p = 0.16$ ) and OS ( $p = 0.097$ ) showed no difference. The DFS ( $p = 0.846$ ) and OS ( $p = 0.6$ ) was not different between patients who received adjuvant chemotherapy and who did not.

More patients survived in the group with low ERCC1 expression. Between patients with low ERCC1 expression and patients with high ERCC1 expression showed no difference in terms of survival. ( $P = 0.99$  for DFS and  $p = 0.18$  for OS) Patients with high RRM1 expression showing resistance to gemcitabine and with low RRM1 expression had similar survival rates. ( $p = 0.18$  for DFS and  $p = 0.9$  for OS)

In conclusion, in patients with stage III NSCLC who received neoadjuvant chemotherapy found longer OS and DFS durations than from literature. Published studies and the results of our study albeit small scale, suggests that in the near future especially for patients with stage IIIA and stage IIIB NSCLC will be suitable for neoadjuvant chemotherapy as standard approach applied. ERCC1 and RRM1 expressions that were predictive markers of response of the treatment for cisplatin and gemcitabine was not correlated to therapy and survival. This may be associated with less number of and is a lack of full-refractory patient population.

# İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa No:</b>
ÖNSÖZ .....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	ix
TABLolar.....	x
ŞEKİLLER.....	xi
RESİMLER .....	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akciğer Kanseri .....	3
2.1.1. Epidemiyoloji .....	3
2.1.2. Etyoloji .....	4
2.1.2.1. Sigara .....	4
2.1.2.2. Pasif İçicilik .....	4
2.1.2.3. Radyoterapi .....	4
2.1.2.4. Diğer Faktörler .....	5
2.1.3. Patolojik Sınıflama .....	5
2.1.4. Klinik.....	7
2.1.5. Tanı.....	9
2.1.5.1. Radyolojik İnceleme .....	9
2.1.5.2. Girişimsel Tanı Yöntemleri .....	9
2.1.6. Evreleme.....	10
2.1.7. Tedavi.....	12
2.1.7.1. Evre I/II Hastalarda Tedavi.....	12
2.1.7.2. Evre III Hastalarda Tedavi.....	13
2.1.7.3. Evre IV Hastalarda Tedavi.....	15
2.1.8. Akciğer Kanserinde Prediktif ve Prognostik Faktörler .....	16
2.1.8.1. ERCC1 (Excision Repair Cross-Complementation Group 1) .....	16
2.1.8.2. RRM1 (Ribonükleotide Redüktaz M1 Subunit) .....	17

3. MATERYAL VE METOD .....	18
3.1. Hasta Grubu .....	18
3.2. Kemoterapi Protokolü.....	18
3.3. Histopatolojik Değerlendirme.....	19
3.4. Evrelendirme ve Takip.....	19
3.5. İstatistiksel Analiz.....	20
4. BULGULAR .....	21
4.1. Hasta Grubu .....	21
4.2. İmmünohistokimyasal Değerlendirme Sonuçları .....	22
4.3. Sağkalım Analizleri .....	24
4.4. Tedavi Yanıtı Açısından Prediktif Faktörler.....	31
5. TARTIŞMA.....	32
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	37
7. KAYNAKLAR.....	38



## KISALTMALAR VE SİMGELER

BT	: Bilgisayarlı tomografi
CALGB	: The Cancer and Leukemia Group B
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ERCC1	: Excision repair cross-complementation group 1 protein
ERCC2	: Excision repair cross-complementation group 2 protein
GSK	: Genel sağkalım
HO	: Hazard oranı
HSK	: Hastaliksız sağkalım
IASLC	: International Association for the Study of Lung Cancer
İHK	: İmmünohistokimya
KHDAK	: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
KRT	: Kemoradyoterapi
KT	: Kemoterapi
LACE	: Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation
mRNA	: mesajcı Ribonükleotid asit
NCI	: National Cancer Institute
NCNN	: National Comprehensive Cancer Network
PET	: Pozitron emisyon tomografi
RR	: Ribonukleotide redüktaz
RRM1	: Ribonükleotide redüktaz M1 subunit
RRM2	: Ribonükleotide redüktaz M2 subunit
RT	: Radyoterapi
RT-PCR	: Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction
TNM	: Tümör Nod Metastaz
WHO	: World Health Organization
VATS	: Video eşliğinde torakoskopi

## TABLULAR

### Sayfa No:

<b>Tablo 2.1.</b> Akciğer tümörlerinin 2004 WHO/IASCL patolojik sınıflaması.....	6
<b>Tablo 2.2.</b> Paraneoplastik Sendromlar.....	8
<b>Tablo 2.3.</b> Akciğer Kanseri tanısı almış 3500 hastanın başvuru anındaki semptomları.....	8
<b>Tablo 2.4.</b> KHDAK’de TNM sınıflaması.....	11
<b>Tablo 2.5.</b> TNM sınıflamasına göre evreleme.....	12
<b>Tablo 2.6.</b> Patolojik ve Klinik Evrelemeye göre KHDAK için 5 Yıllık Sağkalım.....	12
<b>Tablo 2.7.</b> Metastatik KHDAK’de kullanılan ajanlar ve Sağkalıma katkıları.....	15
<b>Tablo 4.1.</b> Hastaların Demografik Özellikleri.....	22
<b>Tablo 4.2.</b> İmmünohistokimyasal Değerlendirme Sonuçları.....	23

## ŞEKİLLER

### Safya No:

<b>Şekil 2.1.</b>	Sağlık Bakanlığı Kanser Dairesi Başkanlığı 2009 verilerine göre cinsiyete göre kanser tiplerinin sıklığı .....	3
<b>Şekil 2.2.</b>	Akciğer Kanseri Histolojik Sınıflaması (2004 SEER database).....	6
<b>Şekil 4.1.</b>	Tüm olgulara ilişkin hastalıksız sağkalım eğrisi.....	25
<b>Şekil 4.2.</b>	Tüm olgulara ilişkin genel sağkalım eğrisi .....	26
<b>Şekil 4.3.</b>	Viabl tümör yüzdesi ile hastalıksız sağkalım ilişkisi .....	27
<b>Şekil 4.4.</b>	Viabl tümör yüzdesi ile genel sağkalım ilişkisi .....	28
<b>Şekil 4.5.</b>	ERCC1 ekspresyonu ile Hastalıksız Sağkalım ilişkisi.....	29
<b>Şekil 4.6.</b>	ERCC1 ekspresyonu ile Genel Sağkalım ilişkisi.....	30

## RESİMLER

### Sayfa No:

- Resim 4.1. a** ERCC-1, düşük ekspresyon (ERCC, x200), **b** ERCC1, yüksek ekspresyon (ERCC, x200) ..... 23
- Resim 4.2. a** RRM-1, yüksek ekspresyon (RRM-1, x200), **b** RRM-1, yüksek ekspresyon (RRM-1, x200)..... 23

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akciğer kanseri, günümüzde kadın ve erkeklerde kanser ilişkili ölümlerde birinci sırada yer almaktadır. Meme, kolon ve prostat kanserlerinden farklı olarak akciğer kanseri tanısı almış hastaların yaklaşık %85'i yine bu hastalık nedeniyle kaybedilmektedir.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) tüm akciğer kanserlerinin %80-85'ini oluşturmaktadır. Hastaların yaklaşık %35'inde tanı anında lokal ileri evre (evre III) hastalık vardır. Tedavisi en tartışmalı olan gruptur ve halen definitif tedavide standardize bir yaklaşım yoktur. KHDAK'de lokalize hastalıkta primer tedavi cerrahidir. Ancak evre III hastalarda tek başına cerrahinin sağkalım üzerine katkısı sınırlı olduğu randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. Son 20 yılda çok sayıda farklı tedavi stratejilerini içeren çalışmalar yapılmıştır. Faz II-III çalışmaların konfirmatif çalışmalarında çelişkili sonuçlar olması bu hastalarda uygun klinik tedavi planı yapılmasını zorlaştırmaktadır. Özellikle patolojik N2 hastalığa yaklaşım başta olmak üzere definitif tedavide standartlar net değildir. İndüksiyon kemoterapisi (KT) uygulanmalı mı, KT protokolü ne olmalı, cerrahi uygulanmalı mı, ne zaman uygulanmalı, cerrahi teknikler, cerrahi sonrası radyoterapi (RT) uygulanmalı mı, sadece kemoradyoterapi (KRT) mi uygulanmalı, radyasyon dozları ve süreleri ne kadar olmalı gibi halen cevaplanması gereken sorular vardır. Ancak yapılmış olan çalışmalarda sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin çok çeşitli olması heterojen bir grup olduğunu kanıtlamaktadır.

Evre III KHDAK hastalarında platin bazlı kombinasyonlarla neoadjuvan tedavinin etkinliğini gösteren çalışmalar vardır. Ancak standart bir kemoterapi protokolü belirlenememiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda etkin prediktif ve prognostik marker olarak "excision repair cross-complementation group 1 protein" (ERCC1) öne çıkmaktadır. ERCC1 nükleotide eksizyon tamir yolağında platin-DNA eklentilerini ortadan kaldıran anahtar bir enzimdir. Bu nedenle ERCC1 eksprese eden tümörlerde platin direnci ortaya çıkmaktadır. ERCC1 negatif tümörlerde sağkalımın ERCC1 pozitif olanlara göre daha uzun olduğu gösterilmiştir.

Ribonukleotide redüktaz (RR) DNA sentez ve tamirinde hammadde olan deoksiribonükleotide difosfatın oluşumunda katalizör rolü oynar. RR'ın M1 subuniti nükleotid bağlayıcı bölgedir ve enzimin spesifitesi ile aktivitesini belirler. Aynı zamanda

gemsitabin için hücresel hedefdir. RRM1'nin gemsitabin direncine neden olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.

Evre III KHDAK'de neoadjuvan kemoterapi sonrası opere edilen evre III KHDAK'li hastalarda tedaviye histopatolojik yanıt ile sağkalım ilişkisini gösteren ve yine histopatolojik yanıt ile prediktif markerların ilişkisini gösteren çalışmalar vardır. Ancak bunlar standartımızı belirleyecek düzeyde değildir.

Bu çalışmada neoadjuvan kemoterapi almış olan evre III KHDAK hastalarında neoadjuvan tedavi yanıtlarının belirlenmesi ile, prognoza katkısı ile ERCC1 ve RRM1 ekspresyonunun tedavi yanıtı ve prognozla ilişkisinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

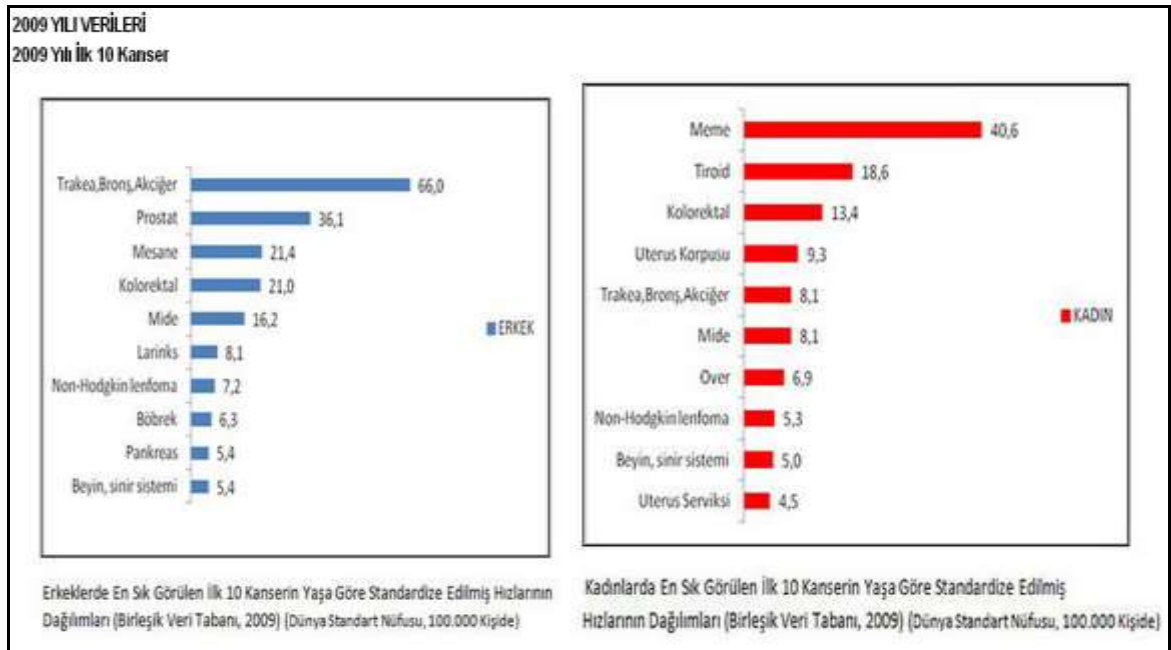
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Akciğer Kanseri

#### 2.1.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri hem kadınlarda hem de erkeklerde tüm kanserler arasında ikinci en sık görülen kanser olmasına rağmen her iki cinste de en sık ölüme neden olan kanserdir. Sigara içiminin artmasına bağlı olarak sıklığı yirminci yüzyılın başından bu yana dramatik olarak artmıştır. İnsidansı ülkeler arasında farklılık göstermektedir.

Amerika Birleşik devletlerinde 2014 verilerine göre 224.000 yeni vaka olması beklenmektedir. Tüm kanserlerin yaklaşık %27'si akciğer kanseridir. Erkeklerde kansere bağlı ölümlerin %28'inden, kadınlarda ise kansere bağlı ölümlerin %26'sından sorumludur (1). Ülkemizde yılda beklenen yeni olgu sayısı yaklaşık 30.000 civarındadır. Sağlık bakanlığı kanser dairesi başkanlığının 2009 verilerine göre yaşa göre standardize edildiğinde insidansı erkeklerde 100.000'de 66, kadınlarda 100.000'de 8.1 olarak bildirilmiştir. Toplumda tüm kanserlerin %20'sini; erkeklerde %25.7'si, kadınlarda %4.8'ini akciğer kanseri oluşturmaktadır (2-3).



Şekil 2.1. Sağlık Bakanlığı Kanser Dairesi Başkanlığı 2009 verilerine göre cinsiyete göre kanser tiplerinin sıklığı

### **2.1.2. Etiyoloji**

Çevresel ve yaşam tarzıyla ilgili bir takım faktörlerin akciğer kanseri gelişmesi ile ilişkisi bilinmektedir.

#### **2.1.2.1. Sigara**

Akciğer kanserinin gelişiminde sigara içimi bilinen en önemli etyolojik faktördür. Sigara içme ve akciğer kanseri ilişkisi 1950'lerin başında tespit edilmiştir (4). Akciğer kanserlerinin %90'dan fazlasının sebebi sigaradır. Kırk yıl günde bir paket sigara kullanmış ve halen devam eden bir kişide kanser gelişme riski hiç kullanmayanların 20 katıdır. İçilen sigaranın süresi ve miktarı kadar asbest ve radon gibi diğer karsinojenlere maruziyet de kanser gelişme riskini arttırmaktadır. Sigarada 300'den fazla karsinojen vardır ve bunların 40 tanesi potent karsinojendir. Genel olarak, sigara içimi erkek cinsiyette, düşük sosyoekonomik ve düşük eğitim düzeyinde daha yaygındır. Sigara ile akciğer kanseri arasındaki ilişki, içilen yoğunluk kadar içilme süresi ile de ilgilidir (5,6).

#### **2.1.2.2. Pasif İçicilik**

Batı ülkelerinde sigara içmeyenlerde çevresel maruziyete bağlı olgu oranı %20-30'dur. Pasif içicilerin aldığı yan duman (side stream), sigara içenler tarafından doğrudan inhale edilen dumanda tanımlanan tüm karsinojenleri içermekte ve sigara filtresinden de geçmediği için, ana dumandaki karsinojen ağırlığının 100 katı kadarını bulundurmaktadır (7).

#### **2.1.2.3. Radyoterapi**

Başka kanserler nedeni ile RT alınması ikinci primer akciğer kanseri gelişme riskini artırır. Mastektomiden sonra RT alan meme kanserli sigara içen kadınlarda akciğer kanseri gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (8). Benzer şekilde Hodgkin lenfoma nedeni ile RT alanlarda da 2. primer akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (9).



#### **2.1.2.4. Diğer Faktörler**

*Çevresel maruziyet:* Akciğer kanseri riskini artıran çok sayıda mesleki ve çevresel karsinogen vardır. Bunlar arasında en iyi bilinenler asbest, radon, arsenik maruziyeti, diklorometil eter, krom, formaldehit, iyonize radyasyon, nikel, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, ağır metal tozları ve vinil kloriddir (10,11). Bu faktörlerden bir kısmı, sigara ile sinerjistik etkileşim göstermek yoluyla, akciğer kanseri gelişimine yol açarken, bir kısmı da sigaradan bağımsız bir risk faktörüdür.

*Pulmoner fibrosis:* Bazı çalışmalar pulmoner fibrozisde akciğer kanseri riskinin 7 kat arttığını göstermektedir. Bu risk sigara içiminden ayrı bir risk faktörüdür (12).

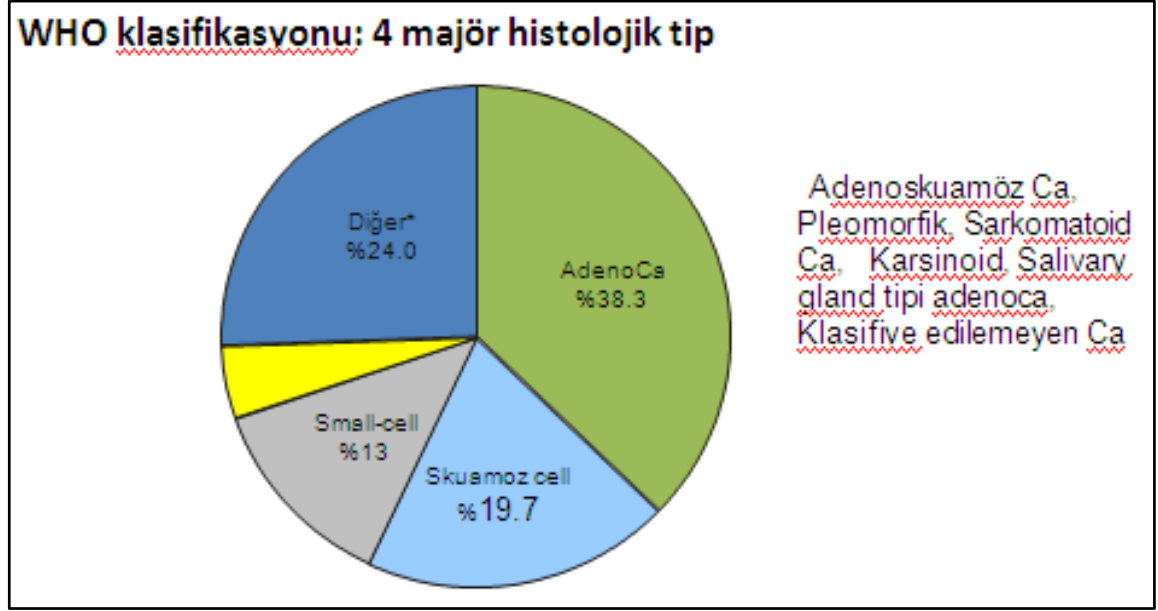
*Genetik faktörler:* Akciğer kanserinin genetik temelleri henüz tam olarak anlaşılmış değildir ama yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalarda ailede akciğer kanseri öyküsü olmasının riski arttırdığı görülmüştür (13). Sigara kullananların hepsinde akciğer kanserinin gözlenmemesi, hastalığın gelişiminde genetik predispozisyonun rol alabileceğini düşündürmektedir. Sigaradaki çoğu karsinogen p450 sitokrom sistemi tarafından metabolize edilmektedir. Bu enzimin subtiplerindeki değişiklikler ve enzimdeki polimorfizmler genetik predispozisyonun bir nedeni olabilir (14).

*Diyet:* Alfa-tokoferol, beta-karoten veya retinolün, tek başına veya kombinasyon halinde kullanılmalarının, akciğer kanserini önlediğine dair net kanıt yoktur. Aksine, akciğer kanseri (Sigara ve / veya asbest mesleki maruziyet) için yüksek risk faktörleri olan kişilerde farmakolojik dozlarda retinol ile beta-karotenin akciğer kanseri riskini arttırdığı ve akciğer kanseri olan hastalarda da mortaliteyi arttırdığına dair veriler bulunmaktadır (15,16).

#### **2.1.3. Patolojik Sınıflama**

WHO sınıflandırmasına göre, primer akciğer kanserinin dört ana histolojik hücre tipi vardır; adenokarsinom (%38,3), skuamoz hücreli karsinom (%19,7) büyük hücreli karsinom (%5) ve küçük hücreli karsinomdur (%13), diğer nadir histolojiler kalan %24'lük kısmı oluşturur (Şekil 2.2). Akciğer kanserinin, WHO (World Health Organization) ve

IASLC (İnternational Association for the Study of Lung Cancer) tarafından 2004 yılında yapılan sınıflaması Tablo 2.1’de verilmiştir (17).



**Şekil 2.2.** Akciğer Kanseri Histolojik Sınıflaması (2004 SEER database)

**Tablo 2.1.** Akciğer tümörlerinin 2004 WHO/IASCL patolojik sınıflaması

<b>Skvamöz hücreli karsinoma (SHK)</b>	<b>Büyük hücreli karsinom</b>
Varyant	Varyantlar
Papiller	Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Şeffaf hücreli	Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Küçük hücreli	Bazaloid karsinom
Bazaloid	Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
<b>Küçük hücreli karsinom</b>	Şeffaf hücreli karsinom
Varyant	Rabdoid fenotip içeren büyük hücreli karsinom
Kombine küçük hücreli karsinom	<b>Adenoskuamöz karsinom</b>
<b>Adenokarsinom</b>	<b>Pleomorfik, sarkomatoid veya sarkomatöz elementler içeren karsinom</b>
Asiner	Ig veya Dev hücreler içeren karsinomlar
Papiller	Pleomorfik karsinom

Bronkoalveolar karsinoma	İğ hücreli karsinom
Non-müsinöz (clara hücresi tip II pnömosit tipi)	Dev Hücreli Karsinom
Müsinöz (goblet hücre tipi)	Karsinosarkom
Mikst müsinöz ve non-müsinöz (clara hücresi tip II pnömosit ve goblet hücre tipi) veya belirsiz	Blasiom (pulmoner blasiom)
Müsin yapan solid adenokarsinom	Diğer
Mikst	<b>Karsinoid tümör</b>
Varyantlar	Tipik karsinoid
İyi diferansiye fötal adenokarsinom	Atipik karsinoid
Müsinöz	<b>Tükrük bezi karsinomlar</b>
Müsinöz kistadenokarsinom	Mukoepidermoid karsinom
Signet ring	Adenokistik karsinom
Şeffaf hücreli	Diğerleri
	<b>Sınıflandırılmayan karsinomlar</b>

#### 2.1.4. Klinik

Akciğer kanserli hastaların %90'ından fazlasında başvuru yakınmalar mevcuttur. Bir çalışmada akciğer kanserli hastaların sadece %6'sının yakınmasız olduğu, %27'sinin primer tümör ile ilişkili yakınmalar, %27'sinin iştahsızlık ve kilo kaybı gibi nonspesifik sistemik yakınmalar ve %32'sinin ise metastaz düşündürülen yakınmalar tanımladığı rapor edilmiştir (18). Semptomlar tümörün lokal etkilerinden, bölgesel yada uzak metastazından ve tümörün metastaz ile ilişkili olmayan uzak etkilerinden (paraneoplastik) kaynaklanabilir (19). Akciğer kanserine bağlı saptanan paraneoplastik sendromlar tablo 2.2'de gösterilmiştir. Akciğer Kanseri tanısı almış hastaların başvuru anındaki semptomları tablo 2.3'de belirtilmiştir (20).

**Tablo 2.2.** Paraneoplastik Sendromlar

<b>Paraneoplastik Sendromlar</b>	
Endokrin	Cushing sendromu, non-metastatik hiperkalsemi, uygunsuz ADH sendromu, jinekomasti, hiperkalsitoninemi, FSH, LH artışları, hipoglisemi, hipertiroidi, karsinoid sendrom
Norolojik	Subakut duyuşal noropati, mononoritis multipleks, intestinal psodo-obstruksiyon, Lambert-Eaton sendromu, kanserle ilişkili retinopati, ensefalomyelit (limbik, beyin sapı, subakut kor tikal serebellar), nekrotizan myelopati
Metabolik	Metabolik laktik asidoz, hipouürisemi, hiperamilazemi
İskelet	Parmaklarda çomaklaşma, hipertrofik osteoartropati
Renal	Glomerulonefrit, nefrotik sendrom
Cilde ait	Cilde ait Hipertrikoz, lanuginosa, eritema gyratum repens, paraneoplastik akrokeratoz (Bazex hastalığı), eritrodermi (eksfolyatif dermatit), akantozis nigrikans, iktiyozis, palmoplanter keratodermi, Leser-Trelat bulgusu, Sweet sendromu, prurit, ürtiker
Hematolojik	Anemi, lokositoz, eozinofili, lokomoid reaksiyon, trombositoz, trombositopenik purpura
Sistemik	Ateş, anoreksi, kaşeksi, ortostatik hipotansiyon, hipertansiyon
Kollajen-Vasküler	Dermatomyozit, polimyozit, sistemik lupus eritematozus, vaskulit

**Tablo 2.3.** Akciğer Kanseri tanısı almış 3500 hastanın başvuru anındaki semptomları (20)

<b>Semptom</b>	<b>Hastalar (%)</b>
Öksürük	%45-74
Kilo kaybı	%46-68
Nefes darlığı	%37-58
Göğüs ağrısı	%27-49
Hemoptizi	%27-29

## **2.1.5. Tanı**

### **2.1.5.1. Radyolojik İnceleme**

Akciğer kanserinde radyolojik görüntülemenin amaçları, tümör tanısının konulması ve tümörün evrelendirilmesidir. İlk seçilecek radyolojik yöntem iki yönlü akciğer grafisidir. Akciğer grafisinde kör noktalar olarak tanımlanan bazı bölgeler vardır. Spiral toraks bilgisayarlı tomografi (BT), akciğer kanseri tanısında yardımcı olan diğer bir radyolojik görüntüleme yöntemidir. Akciğer kanserlerinin çoğunun ileri evrede tespit edilmesi, bu hastaları nasıl erken ve kürabl aşamada tespit edebiliriz sorusunu akla getirmektedir. Buna yönelik son yıllarda yapılan büyük çaplı çalışmalarda özellikle yüksek riskli hastalara akciğer grafisi yerine düşük doz spiral BT ile görüntüleme yapılmasının hastalığın daha erken evrede tespit edilmesini sağladığı ve akciğer kanseri mortalitesini azalttığı tespit edilmiştir (21,22).

Manyetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografi (PET) incelemeleri özellikle akciğer kanserinin evrelendirilmesinde kullanılan görüntüleme yöntemleridir (23).

### **2.1.5.2. Girişimsel Tanı Yöntemleri**

Akciğer kanserinin patolojik tanısında kullanılan tanı yöntemleri primer tümöre 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 (24).

Balgam sitolojisi, non-invaziv bir yöntemdir. Tanı koymadaki duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %42-97 ve %66-100'dür. Fakat balgam sitolojisinin duyarlılığı akciğer kanserinin yerleşimine göre değişir (24). Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada, görüntüleme tetkiklerine balgam sitolojisinin eklenmesi ile istatistiksel anlamlı olmasa da mortalitede %10 düşüş saptanmıştır (25).

Bronkoskopi, akciğer kanseri kuşkusu olan hastada tanı, evreleme, tedavi ve tedaviyi takip etmekte kullanılmaktadır. Akciğer kanserlerinde endobronşiyal tümör, submukozal tümör, peribronşiyal tümör şeklinde bronkoskopik görünüm olabilir. Bronkoskopi ile saptanan lezyon tipine göre bronş biyopsisi, transbronşiyal biyopsi, bronşiyal fırçalama, bronş lavajı, transbronşiyal iğne aspirasyonunu bronkoalveoler lavaj yapılmaktadır (24). Merkezi endobronşiyal lezyonlarda akciğer kanseri tanısını koymak için bronkoskopinin duyarlılığı %88'dir (26).

Transtorasik iğne aspirasyonu, ultrasonografi veya BT gibi radyolojik yöntemlerle beraber uygulandığında, özellikle periferik lezyonların tanısında kullanılmaktadır. Transtorasik iğne aspirasyonunun akciğer kanseri tanısı için duyarlılığı %90'dır (24,26).

Akciğer kanseri olgularının yaklaşık %8-15 kadarında plevral sıvı vardır. Bu sıvıdan örnek elde etmede en kolay ve en sık kullanılan yöntem torasentezdir. Yaklaşık %50-60 hastada tanısal özelliktedir. İlk seferde tanısal sonuç alınamadığı takdirde işlem tekrarlanmalıdır (23).

Video Eşliğinde Torakoskopi (VATS), tanı konulamamış plevral sıvı ve kalınlaşmalarda tanı ve tedavi amaçlı kullanılmaktadır (27).

Mediastinoskopi, trakea, karina ve vena kava süperior komşuluğundaki lezyonların tanısı, mediastinal lenf bezlerinin preoperatif evrelemesi amacıyla yapılmaktadır (28). Patolojik evrelemede mediastinoskopi altın standard olarak kabul edilmektedir. Fakat opere olmuş 40000 hasta grubunda yapılan bir çalışmada hastaların sadece %27 'sinde preoperatif mediastinoskopi yapıldığı rapor edilmiştir (29). National Comprehensive Cancer Network (NCNN) klavuzu KHDAK hastalarında PET kullanımını standard evreleme yöntemi olarak kabul etmektedir (30).

### **2.1.6. Evreleme**

Akciğer kanserinin tanıyı takiben uygun bir şekilde evrelendirilmesi tedavi yönteminin seçilmesi ve prognoz açısından önemlidir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin (KHDAK) evrelemesinde TNM sistemi kullanılmaktadır. Bu sistemde T primer tümörü, N bölgesel lenf bezlerini ve M uzak metastazı tanımlar. Günümüzde, 1997 yılında tanımlanan

ve daha sonra bazı revizyonlar yapılan sınıflama kullanılmaktadır (31,32). TNM sınıflaması tablo 2.4’de, TNM sınıflamasına göre evreleme ise tablo 2.5’de belirtilmiştir. Tümör evresine göre hastaların 5 yıllık sağkalım oranları tablo 2.6’da gösterilmektedir (33).

**Tablo 2.4.** KHDAK’de TNM sınıflaması

<b>Primer Tümör (T)</b>	
TX	Tümör hücrelerinin balgam veya bronşiyal yıkamada bulunması fakat görüntüleme veya bronkoskopi ile tümör varlığının gösterilememesi
T0	Primer tümör ait kanıt yok
T1	Tümör en büyük çapı $\leq 3$ cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrilmiş, bronkoskopik değerlendirmede lobar bronkustan daha proksimalde invazyon yok T1a: Tümörün en büyük çapı $\leq 2$ cm T1b: Tümörün en büyük çapı $>2$ cm fakat $\leq 3$ cm
T2	Tümör $> 3$ cm fakat $\leq 7$ cm, veya aşağıdaki özelliklerden birine sahip; Ana bronşa invaze, karinaya uzaklığı $\geq 2$ cm, Visseral plevraya invazyonu var, Hiler bölgeye yayılan fakat bütün akciğeri kapsamayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile ilişkili olması T2a: Tümörün en büyük çapı $> 3$ cm ve $\leq 5$ cm T2b: Tümörün en büyük çapı $> 5$ cm ve $\leq 7$ cm
T3	Tümör çapı $> 7$ cm veya aşağıdaki durumlardan biri olması <ul style="list-style-type: none"> <li>Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, parietal perikard invazyonu</li> <li>Tümör ana bronşa karinaya 2 cm’den daha yakın mesafede</li> <li>Akciğerin tamamını kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni</li> <li>Tümörle aynı lobda satellit nodül</li> </ul>
T4	Aşağıdaki yapılara invaze eden herhangi bir büyüklükteki tümör <ul style="list-style-type: none"> <li>Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina</li> <li>Primer tümörle aynı akciğerde fakat ayrı lobta satellit nodül.</li> </ul>
<b>Lenf Bezleri (N)</b>	
NX	Bölgesel lenf bezlerinin tutulumu değerlendirilememekte
N0	Bölgesel lenf bezi tutulumu yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezi tutulumu ve intrapulmoner bez tutulumu var
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerinde tutulum var
N3	Kontralateral mediastinal ve/veya hiler, ipsilateral ve/veya kontralateral skalen veya supraklavikular lenf bezlerinde tutulum var
<b>Uzak Metastaz (M)</b>	
MX	Uzak metastaz değerlendirilememekte
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var <b>M1a:</b> Kontralateral akciğerde metastatik nodül; malign plevral veya perikardial effüzyon veya plevrada tümör nodülleri <b>M1b:</b> Uzak organ metastazı

**Tablo 2.5.** TNM sınıflamasına göre evreleme

T/M	N0	N1	N2	N3
T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIIB	IIIA	IIIB
T3	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1a	IV	IV	IV	IV
	IV	IV	IV	IV
M1b	IV	IV	IV	IV

**Tablo 2.6.** Patolojik ve Klinik Evrelemeye göre KHDAK için 5 Yıllık Sağkalım

---

<b>Evre Klinik Patolojik</b>
Ia %50 %73
Ib %43 %58
IIa %36 %46
IIb %25 %36
IIIa %19 %24
IIIb %7 %9
IV %2 %13

---

## 2.1.7. Tedavi

### 2.1.7.1. Evre I/II Hastalarda Tedavi

KHDAK hastalarının yaklaşık %25'i bu evrelerde tanı alır. Bu hastalarda hedef tam kür sağlamaktır. Tam kür evre I hastaların %60-80'inde evre II hastaların ise %40-50'sinde sağlanabilir. Standart yaklaşım, cerrahi olarak tam rezeksiyon ve mediastinal lenf nodu disseksiyonudur. Bu hastalardaki primer ölüm nedeni komplet cerrahi rezeksiyon sonrası 5



yıl içinde uzak metastaz gelişimidir (34). Randomize klinik çalışmalarda evre II hastalarda adjuvan platin bazlı kemoterapinin sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (35). Ancak evre I hastalar için adjuvan KT'nin net bir yararı gösterilememiştir. Evre IA hastalıkta R0 rezeksiyon yapılabilmişse tedavisiz izlem önerilmektedir. Evre IB'de eğer hastada yüksek risk faktörleri (kötü farklılaşma, vasküler invazyon, wedge rezeksiyon, tümör > 4 cm, visseral plevra tutulumu) varsa adjuvan KT düşünülebilir. CALGB (The Cancer and Leukemia Group B) çalışmasının alt grup analizinde tümör boyutu 4 cm'den daha fazla olanlarda adjuvan kemoterapi ile sağ kalım avantajı sağlandığı bulunmuştur (36). LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) metaanalizinde, adjuvan KT'nin KHDAK'de sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir ancak yararı evreye göre farklılık göstermektedir. Evre IA için adjuvan tedavinin zararlı olduğu görülmüştür ve evre IA hastalar ekarte edildikten sonra evre ile adjuvan kemoterapi etkinliği arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (37). NCI çalışmasında, evre IB ve II olgulara adjuvan vinorelbin+sisplatin tedavisi uygulandıktan sonra gözlem grubuyla karşılaştırıldığında 5 yıllık sağkalım sırasıyla %69 ve %54 olarak bulunmuştur ( $p<0.03$ ) (38).

Cerrahi sınır pozitif hastalara ek olarak RT önerilebilir, bunun dışında radyoterapinin bu evrelerde sağkalım üzerine etkisi olmadığı hatta bazı çalışmalara göre negatif etkisi olduğu bilinmektedir. Bunun dışında medikal olarak inoperabl olan hastalarda veya cerrahi kabul etmeyenlerde primer tedavi RT'dir (39). Konvansiyonel RT ile hastaların %20'sinde kür sağlanabilmektedir. Timmerman ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada stereotaktik vücut RT ile 3 yıllık lokal kontrol %96, 3 yıllık hastaliksız sağkalım %48 ve 3 yıllık genel sağkalım %56 bulunmuştur (40).

### **2.1.7.2. Evre III Hastalarda Tedavi**

KHDAK hastalarının yaklaşık %35'i evre III'te tanı alır. Bu evrede lokal ivazyon (T3/T4 tümör) ve/veya mediastinal lenf nodu inazyonu (N1/N2/N3) vardır. Bu tümörler çoğunlukla primer cerrahi rezeksiyon için uygun değildir. Bu evrede tanı anında genellikle sistemik mikrometastazlar mevcuttur. Geçmişte lokal ileri evre KHDAK'de sadece cerrahi veya RT ile sık uzak nüklere bağlı olarak 5 yıllık sağkalım %5'in altındaydı. Günümüzde multimodal tedaviler ile 5 yıllık sağkalım %15'lere kadar yükselmiştir (33). Heterojen bir

grup olduğundan evre III KHDAK tedavisi konusunda tek tip uygun bir tedavi için fikir birliği yoktur (41,42).

Tedavi seçeneklerinden biri cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan KT uygulamasıdır. Bu özellikle T3N1(evre IIIA) hastalar için geçerli olabilir (37,43). Tam rezeke edilen ve N2 saptanmayan olgularda postoperatif RT standart değildir (44). Postoperatif RT genel sağkalımı etkilememekle beraber lokal nüks riskini azaltmaktadır. Özellikle performansı iyi, ek hastalığı olmayan N1 olgularda değerlendirilebilir (38). Son yıllarda yayınlanan metaanalizlerde evre III KHDAK’de operabl hastalarda cerrahi öncesi kemoterapinin daha etkin olduğu gösterilmiştir (45,46).

Evre IIIA N2 hastalık preoperatif tetkiklerde saptanırsa, neoadjuvan tedavi yöntemleri standart olarak uygulanmaktadır. N2 olgularda neoadjuvan KT ya da KRT ve neoadjuvan KT sonrası cerrahi yada radyoterapi uygulaması ile ilgili son yıllarda yoğun bir tartışma mevcuttur. EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) çalışmasında, hastalar KT sonrası RT ve cerrahi kollarına randomize edilmişlerdir. Gruplar arasında genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından fark bulunamamıştır (47). Intergrup 0139 çalışmasında; definitif KRT ile neoadjuvan KRT ve sonrası cerrahi grupları karşılaştırılmıştır. Her iki kola da mevcut tedaviler sonrasında ek 2 kür sisplatin-etoposid kombinasyonundan oluşan konsolidasyon kemoterapisi uygulanmıştır. Genel sağkalım açısından 2 grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunamamakla beraber, hastalısız sağkalım cerrahi uygulanan grupta daha uzun bulunmuştur (p:0.017). Alt grup analizlerinde sadece cerrahi olarak lobektomi+l enf nodu diseksiyonu yapılmış hasta grubunda neoadjuvan KRT ile anlamlı sağkalım farkı elde edilmiştir (OS değerleri sırasıyla 33 ve 21 ay) (48). Genel olarak N2 olgularda neoadjuvan tedavi sonrası patolojik tam yanıt ya da evrede gerileme gözlenirse, cerrahi sağkalım avantajı sağlanmaktadır (48-50).

Evre IIIB KHDAK’nde standart tedavi yaklaşımı definitif kemoradyoterapidir (51).Evre IIIB KHDAK’li performans durumu 0 veya 1 olan ve kilo kaybı $\leq$ 5 olan hastalar için platin bazlı KT ile konkomitant KRT önerilmektedir (50). Eş zamanlı KRT ardışık tedaviye göre daha fazla sağkalım avantajına ve daha fazla toksisteye sahiptir ancak tedavi ilişkili mortalitede yüksek değildir (52). Seçilmiş hastalarda cerrahi rezeksiyon ile sağkalımın arttığını gösteren çalışmalar vardır (53). Genellikle 2 -3 kür KT (tercihen sisplatin bazlı) uygulandıktan sonra primer tümörde küçülme varsa, hasta cerrahi yönünden

değerlendirilir. Tümör stabil ise ya da progresyon varsa sadece RT veya eşzamanlı KT + RT uygulanır. Cerrahi uygulanamayan, performans durumu Karnofsky %70 ve üzeri olan Evre IIIA ve IIIB olgularda ardışık ya da eş zamanlı KRT uygulanır (54,55).

### 2.1.7.3. Evre IV Hastalarda Tedavi

Hastaların %40'tan fazlası bu evrede tanı alır. Evre 4 hastalıkta genel olarak amaç hastada kür sağlamak değil; sağkalımı arttırmak ve palyasyon sağlamaktır. Evre IV hastalarda kullanılan ajanlar ve sağkalıma katkıları tablo 2.7'de özetlenmiştir (56,57).

**Tablo 2.7.** Metastatik KHDAK'de kullanılan ajanlar ve Sağkalıma katkıları

	<b>Kemoterapi ajanları</b>	<b>Median Sağkalım(ay)</b>	<b>1-yıllık sağkalım(%)</b>	<b>2-yıllık sağkalım(%)</b>
<b>Destek Tedavisi</b>		4-5	5-10	< 5
<b>1. jenerasyon kemoterapi rejimleri</b>	Sisplatin, vinblastin, mitomisin	5-6	10-15	< 5
<b>2. jenerasyon kemoterapi rejimleri</b>	Karboplatin, etoposid	6	20-25	< 10
<b>3. jenerasyon kemoterapi rejimleri</b>	Paklitaksel ve dosetaksel, gemsitabin, vinorelbin, pemetrekset	8-9	35-40	10
<b>Non-skuamöz histoloji (hemoptizi yok)</b>	Karboplatin ve paklitaksel+bevasizumab	12	50	20
<b>Non-skuamöz histoloji</b>	Platin+pemetrekset	12	50	20
<b>EGFR mutant</b>	Erlotinib	18-27		
<b>EML-4/ALK (+)</b>	Crizotinib		70	55

### **2.1.8. Akciğer Kanserinde Prediktif ve Prognostik Faktörler**

Akciğer kanserinde kişiselleştirilmiş tedavi ile ilgili gelişmeler 21.yüzyılın başlarına rastlamaktadır. Bu gelişmeler akciğer kanserinin moleküler düzeyde yeniden sınıflandırılmasına yol açmıştır. Ancak moleküler tedavilerden belli bir patolojik ve moleküler alt grup yaralanabildiğinden platin bileşikleri halen geçerliliğini korumaktadır. Ancak platin bazlı tedavilerden de her hasta aynı düzeyde yanıt alamamaktadır. Bu nedenle son yıllardaki moleküler çalışmaların hedeflerinden biri sitotoksik ajanların bireysel etkinliğini saptayabilecek markerlar bulmaktır. DNA çoğu antikanser ilacının moleküler hedefidir. DNA tamirinin anormal kapasitesi de kemoterapi direnci ile yakından ilişkilidir. Sitotoksik ajanların etkinliğini predikte eden marker lar genellikle DNA onarım ve sentez aşamasında görevli enzimler ya da bunların katalizörleridir. Son on yılda ortaya çıkmış en umut vaat edici markerlar DNA onarım enzimleri olan ERCC1 ve RRM1'dir (58,59).

#### **2.1.8.1. ERCC1 (Excision Repair Cross-Complementation Group 1)**

ERCC1 geni 19q13.2-q13.3 kromozomunda yer alır ve 10 ekzon içerir. Bu genin birçok fonksiyonu vardır. Birincisi, tek veya çift sarmallı DNA yapılarını tanır ve bulky lezyonları, platin bileşiklerini veya ultraviyolenin indüklediği timin dimerlerini taşıyan DNA zincirlerini keser. İkinci olarak hücre döngüsü sentez fazında durmuş olan DNA replikasyon çatallarının onarımını sağlar. Son olarak çift ve tek zincir kırık onarımı ile de ilişkilidir (60). Sonuç olarak ERCC1 kemoterapinin tümör dokusu üzerinde yaptığı DNA hasarını tanıyıp onarmaya çalışmaktadır, bu da kemoterapi direncine neden olmaktadır. Bu nedenle ERCC1 ekspresyonu platin tedavi yanıtı için negatif prediktif bir faktördür. Düşük ERCC1 ekspresyonu olan tümörlerin platin tedavisine yanıtının daha iyi olduğu kanıtlanmıştır (61).

ERCC1 ekspresyonunun prognozla ilişkisine dair çok çeşitli yorumlar vardır. Yakın zamanda yayımlanmış bir meta-analiz sonucunda erken evre KHDAK tanısı olup sadece cerrahi ile tedavi edilmiş olan hastalarda yüksek ERCC1 ekspresyonu düşük ERCC1 ekspresyonuna göre daha uzun sağkalımla ilişkili bulunmuştur ( $p < 0,0001$ ). Bu da erken evre hastalarda yüksek ERCC1 ekspresyonunun iyi prognostik bir faktör olduğu ancak ileri

evre platin bazlı KT alan hastalarda tedavi direncini gösteren negatif prediktif bir faktör olduğu şeklinde yorumlanmıştır (62).

Tümör dokusunda ERCC1 ekspresyonunu belirlemek için immünohistokimya (İHK) ve kantitatif RT-PCR yöntemleri kullanılmaktadır. İHK ile ERCC1 protein ekspresyonu, RT-PCR ile ERCC1 mRNA düzeyi belirlenir. Bu iki tekniğin birbirine üstünlüğü olup olmadığına dair henüz net bir bilgi yoktur. Bu konuda yapılmış çalışmalarda RT-PCR yönteminin belirgin bir farkı olmadığı görülmüştür. İHK ucuz ve kullanışlı bir yöntem olduğundan daha sık kullanılmaktadır (58).

### **2.1.8.2. RRM1 (Ribonükleotide Redüktaz M1 Subunit)**

RRM1 geni 11p15.4 kromozomunda yer alır, 792 aminoasid proteini kodlayan 10 ekzon içerir ve deoksiribonükleotidlerin yeniden sentezinde ana enzim olan ribonükleotid redüktazın büyük katalitik subunitidir. Bu genin ana görevi DNA replikasyonu ve DNA onarım süreçlerinde yeniden DNA sentezini sağlamaktır (60). Ribonükleotide redüktazın bir görevi de RRM1 ile p53R2'nin (p53 ile regüle edilen RRM2'nin paraloğu) birleşmesini sağlamaktır. Yakın zamanda yapılmış çalışmalarda p53R2 aşırı ekspresyonunun DNA hasarı oluşturan ajanların meydana getirdiği apoptoza karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (63). Bir nükleozid analogu olan gemsitabin insan ribonükleotide redüktazın oligomerleri olan fonksiyonel RRM1/RRM2 veya RRM1/p53R2'yi inaktive eder (58). Bu nedenle RRM1 ekspresyonu yüksek olan tümörlerde gemsitabin yanıtı düşüktür. RRM1 gemsitabin tedavisi için prediktif bir marker olmasının yanı sıra prognostik değeri de vardır (60). Düşük RRM1 ekspresyonu iyi prognozla ilişkilidir.

Tümör dokusunda RRM1 ekspresyonu da ERCC1 gibi IHC veya RT-PCR yöntemleri ile belirlenebilir. Ancak burada da çoğunlukla İHK yöntemi tercih edilmektedir (64). RRM1 RNA serum düzeyinin gemsitabin tedavi yanıtını predikte edebileceği gösterilmiştir (61).

### **3. MATERİYAL VE METOD**

#### **3.1. Hasta Grubu**

Bu çalışmaya Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi (BÜTF) Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda 2003-2013 yılları arasında Evre III KHDAK tanısıyla neoadjuvan kemoterapi alıp Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Bölümü tarafından opere edilmiş 27 hasta dahil edildi. Hasta dosyaları retrospektif incelenerek cinsiyet, tanı anındaki yaş, sigara kullanımı, uygulanan tedaviler, operasyon tarihleri, nüks tarihleri, ölüm tarihleri kaydedildi. İlk tanı anından lokal ya da uzak metastaz gelişene kadar geçen süre hastaliksız sağkalım (HSK), ölüme kadar geçen süre genel sağkalım (GSK) olarak değerlendirildi. Neoadjuvan KT sonrası operasyon patoloji materyalinde viabl tümör negatif olan ve metastatik lenf nodu saptanmayan hastalar patolojik tam yanıt olarak değerlendirildi. Diğerleri parsiyel yanıt olarak değerlendirildi.

#### **3.2. Kemoterapi Protokolü**

Tıbbi Onkoloji Bölümünce değerlendirilen performansı durumu uygun evre III hastalara neoadjuvan sisplatin bazlı kemoterapi uygulandı. Gemcitabin + Sisplatin kombinasyonunda Gemcitabin 1250 mg/m<sup>2</sup> 1. ve 8. günler, Sisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> 1. gün, 21 günde bir verildi. Dosetaksel ve sisplatinin kombine verildiği hastalarda dosetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> dozunda 60 dakika infuzyon şeklinde sisplatin, dosetakselten sonra 75 mg/m<sup>2</sup> dozunda 21 günde bir verildi. Vinorelbin ve sisplatin kombine edildiğinde vinorelbine 25 mg/m<sup>2</sup> dozunda 1 ve 8. günler, sisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> birinci gün ve her 21 günde bir verildi. Tüm protokollerde kürler 21 gün arayla uygulandı. Tedavi gününde Hb 10 gr/dL, trombosit sayısı 100.000/mm<sup>3</sup> veya mutlak nötrofil sayısı 1500/mm<sup>3</sup> altında ise tedavi ertelendi. Uzamış nötropenilerde koloni stimüle edici faktörler kullanıldı. Anemisi olan hastalarda Hb değeri 10gr/dL üzerinde olacak şekilde eritrosit süspansiyonu verildikten sonra tedaviye doz değişikliği yapılmadan devam edildi. Kreatinin klerensi düşük olan 1 hastaya sisplatin yerine karboplatin verilmişti. Karboplatin AUC 5'ten verildi. Antiemetik profilaksisi olarak deksametazon ve serotonin reseptör antagonistleri kullanılmıştı. Cerrahi sonrası tam remisyona elde edilemeyen hastalara ya da neoadjuvan 4 kürden az kemoterapi

almış olan hastalara adjuvan KT verildi. Adjuvan olarak neoadjuvan aldığı tedaviye devam edildi ya da Sisplatin+Vinorelbin kombinasyonu kullanıldı.

### **3.3. Histopatolojik Değerlendirme**

Hastaların biyopsilerinden ve/veya cerrahi olarak çıkarılan dokularından hazırlanan preparatlar Patoloji Anabilim Dalı'nda uzman bir patolog tarafından değerlendirildi. Ayrıca cerrahi materyallerinde tümör çapları, tekli/çoklu odak olması, damar invazyonu, plevra invazyonu, cerrahi sınır pozitifliği ve çıkarılan lenf nodları da incelendi. Hastalar histopatolojik olarak skuamöz hücreli akciğer kanseri, akciğer adenokarsinomu, adenoskuamöz akciğer kanseri ve tiplendirilemeyen olarak gruplandırıldı.

Neoadjuvan platin alan hastaların akciğer biyopsi dokularında ERCC1 ve gemitabin alan hastaların biyopsi materyallerinde RRM1 protein ekspresyonu immünohistokimyasal yöntemle değerlendirildi. Parafin bloklardan (4µm) kesitler alınarak preparatlar hazırlandı. Doku kesitleri ERCC1 ve RRM1 spesifik antikolarla işaretlendi. Hemotoksilen ile karşıt boyama yapıldı. Pozitif kontrol olarak ERCC1 nükleer boyanma pozitif kontrol için insan tonsil dokusu örnek preparatları, RRM1 sitoplazmik boyanma pozitif kontrol için insan plasenta dokusu örnek preparatları kullanıldı. Boyama oranı şöyle skorlandı; skor 1: düşük ekspresyon yok; skor 1:%1-10 ekspresyon; skor 2:%11-50 ekspresyon;skor 3: >%50 ekspresyon. İstatistiksel değerlendirmede skor 1 ve 2 düşük ekspresyon ve skor 2 ve 3 yüksek ekspresyon olarak ele alındı.

### **3.4. Evrelendirme ve Takip**

Hastaların evrelendirilmesi 2010'da tanımlanan TNM evrelendirme sistemine göre yapıldı. Uzak metastaz taramaları abdomen, toraks ve bilgisayarlı tomografisi, kranial MR, kemik sintigrafisi ve pozitron emisyon tomografi ile yapıldı. Cerrahi sonrası hastalar Göğüs Cerrahi ve Tıbbi Onkoloji Bölümlerinde takip edildi.

### **3.5. İstatistiksel Analiz**

Hastaların demografik ve klinik özellikleri için tanımlayıcı istatistik uygulandı. Gruplar arasında oranların karşılaştırılması için Ki-Kare testi kullanıldı. Sağkalım üzerine önceden tanımlanmış faktörlerin etkisini incelemek amacıyla Kaplan-Meier analizi uygulandı. Farklı grupların sağkalımları ise log-rank testi kullanılarak karşılaştırıldı. HSK veya genel sağkalım GSK ile ilişkili faktörlerin çokdeğişkenli analizini yapmak amacıyla Cox-regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel analizler SPSS yazılım sürümü 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) ile yapıldı ve istatistiksel anlamlılık değeri p değerinin 0.05'ten düşük olması olarak belirlendi.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Hasta Grubu

Yaşları 43 ile 76 arasında değişen 1 (%3,7) kadın ve 26 (%96,3) erkek hasta çalışmaya alındı. Medyan yaş 59 (45-75) idi. Hastaların 15'i (%55,6) skuamöz hücreli karsinom, 10'u (%37) adenokarsinom, 1'i (%3,7) adenoskuamöz ve 1'i (%3,7) tiplendirilemeyen KHDAK idi. Sigara içen hasta sayısı 26 (%96) olup ortalama 42 paket/yıl idi. Hastaların 14'üne (%51,9) lobektomi, 13'üne (%48,1) pnömonektomi, uygulandı. TNM evreleme sistemine göre 19'ü (%70,4) evre IIIA, 8'i (%29,6) evre IIIB idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Hastaların hepsi neoadjuvan kemoterapi aldı. 27 hastadan 12'si (%44,4) sisplatin ve gemsitabin, 8'i (%29,6) sisplatin ve vinorelbin, 6'si (%22,2) sisplatin ve dosetaksel, 1'i (%3,7) karboplatin vepaklitaksel kemoterapi kombinasyonlarını aldı. Hastaların 13'ü (%48,1) adjuvan platin bazlı KT aldı. Sadece 3 (%11,1) hasta postoperatif RT aldı. Hastaların 15'inin (%55,6) takiplerinde nüks tespit edildi. Ortanca takip süresi 36 aydı. Takipte 14 hasta ex oldu.

Neoadjuvan KT ile hastaların 4'ünde (%14,8) patolojik tam yanıt elde edilmişti. Hastaların 16'sında (%59,3) neoadjuvan KT sonrası cerrahi patoloji materyallerinde viabl tümör oranı %10'nun ve altında, 11 (%40) hastada ise viabl tümör oranı %10'nun üstünde bulundu.

**Tablo 4.1.** Hastaların Demografik Özellikleri

Değişkenler	N (%)
<b>Yaş</b>	59 (45-75)
<b>Cinsiyet</b>	
Kadın	1(%3,7)
Erkek	27 (%96,3)
<b>Sigara (paket/yıl)</b>	42
<b>Patoloji</b>	
Skvamöz hücreli karsinom	15 (%55,6)
Adenokarsinom	10 (%37)
Adenoskuamöz karsinom	1 (%3,7)
Tiplendirilemeyen	1 (%3,7)
<b>Neoadjuvan Kemoterapi</b>	
Sisplatin+Gemsitabin	12 (%44,4)
Sisplatin+Vinorelbin	8 (%29,6)
Sisplatin+Doksetaksel	6 (%22,2)
Karboplatin+Gemsitabin	1 (%3,7)
<b>Cerrahi</b>	
Lobektomi	14 (%53,8)
Pnöminektomi	13 (%42,3)
<b>Evre</b>	
Evre IIIA	19 (%70,4)
Evre IIIB	8 (%29,6)

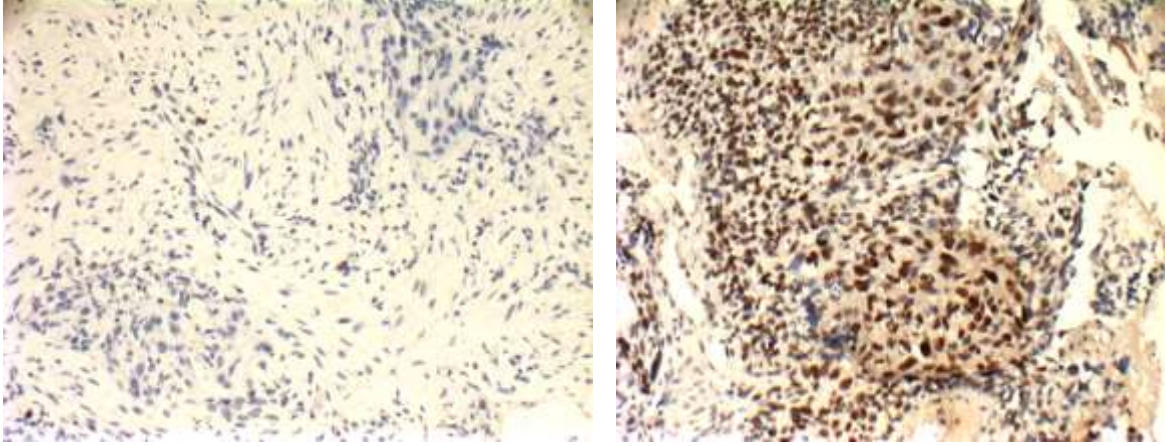
#### 4.2. İmmünohistokimyasal Değerlendirme Sonuçları

Neoadjuvan platin bazlı kemoterapi alan hastaların akciğer tümör dokusu biyopsi örneklerinde ERCC1 protein ekspresyonu bakılması amaçlanmıştır. 24 hastanın akciğer biyopsisi parafin blokları elde edildi, 3 hastanın parafin bloklarına ulaşamadı. Ancak 2 hastanın parafin bloğundan alınan kesitlerde tümör dokusu bulunmadığından boyama

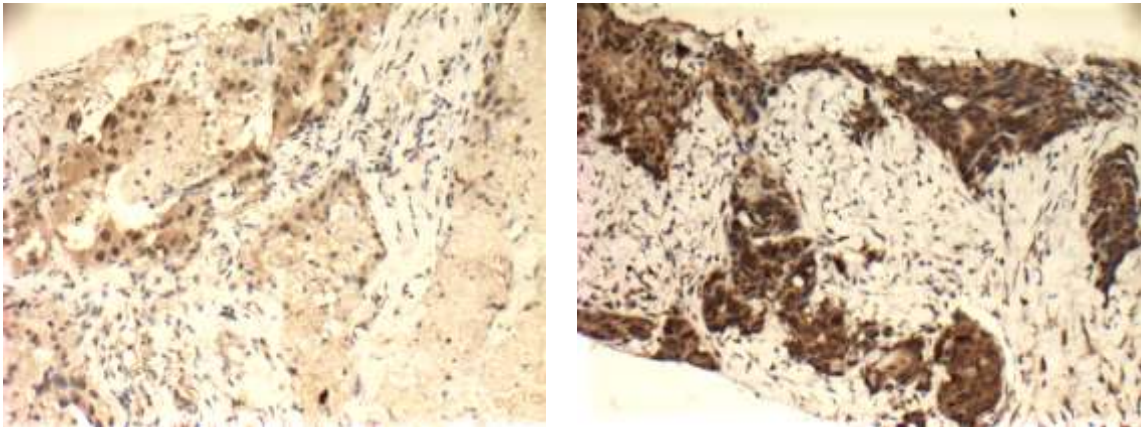
yapılamadı. Aynı şekilde neoadjuvan gemsitabin alan 12 hastadan 9'unun parafin bloğu temin edilebildi. Hastaların immünohistokimyasal değerlendirme sonuçları tablo 4.2'de belirtilmiştir. ERCC1 ekspresyon oranları resim 1a ve 1b'de, RRRM ekspresyon oranları resim 2a ve 2b'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** İmmünohistokimyasal Değerlendirme Sonuçları

	Düşük ekspresyon	Yüksek ekspresyon
ERCC1	11 hasta	10 hasta
RRM1	4 hasta	5 hasta



**Resim 4.1.** a ERCC-1, düşük ekspresyon (ERCC, x200), b ERCC1, yüksek ekspresyon (ERCC, x200)

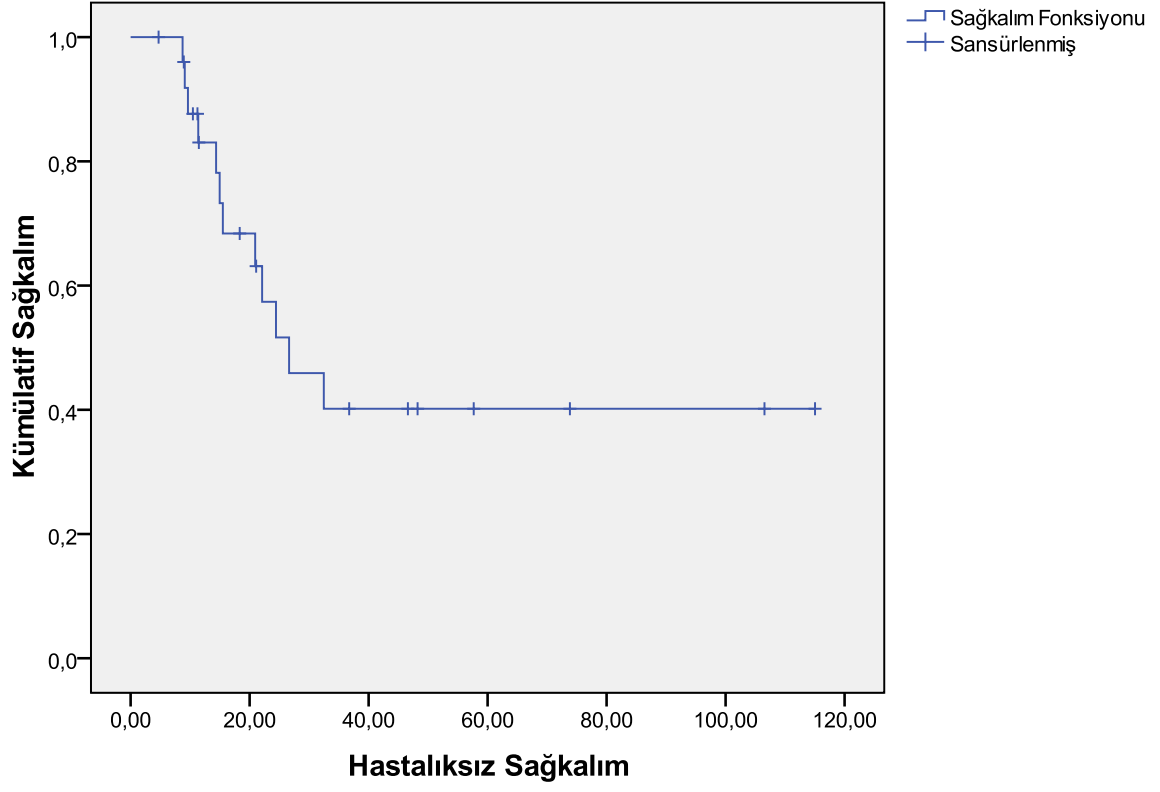


**Resim 4.2.** a RRM-1, yüksek ekspresyon (RRM-1, x200), b RRM-1, yüksek ekspresyon (RRM-1, x200)

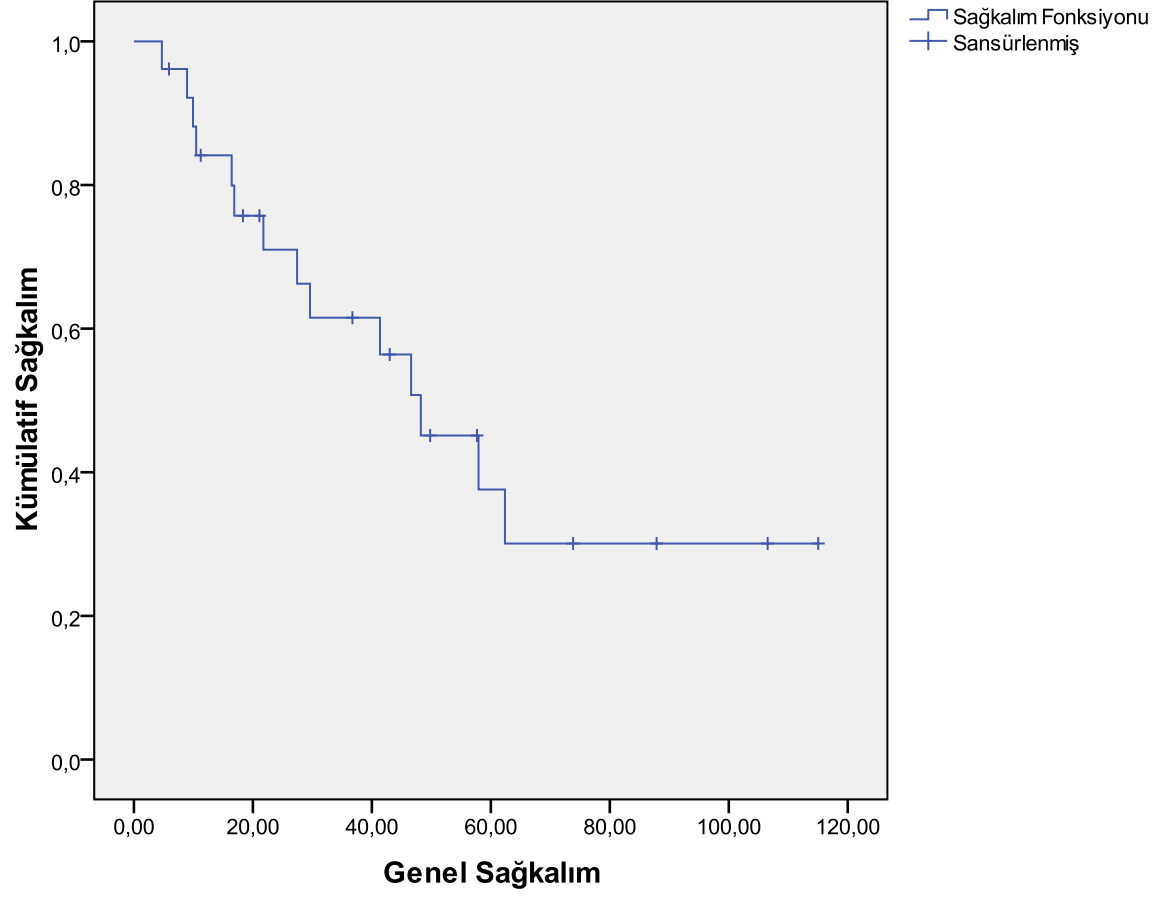
### 4.3. Sağkalım Analizleri

Tüm olgulara ilişkin ortalama hastalıksız sağkalım 26.6 aydı (Şekil 4.1). Ortalama genel sağkalım ise 48 ay bulundu (Şekil 4.2). Evre IIIA ve IIIB açısından bakıldığında HSK ( $p=0,379$ ) ve GSK ( $p=0,69$ ) açısından anlamlı fark bulunmadı. Neoadjuvan KT sonrası viabl tümör yüzdesi açısından değerlendirildiğinde  $\leq 10\%$  viabl tümörü olanlarda ortalama HSK 36 ay, viabl tümör yüzdesi  $> 10\%$  olanlarda ise ortalama HSK 15,5 ay saptandı, sonuç anlamlı değildi ( $p=0,16$ ) (şekil 4.3). Viabl tümör yüzdesine göre GSK açısından değerlendirildiğinde sırasıyla  $\leq 10\%$  hastalarda 62 ay,  $> 10\%$  olanlarda ise 27 aydı, ancak sonuç anlamlı bulunmadı ( $p=0,097$ ) (şekil 4.4). Adjuvan kemoterapi alan hastalarda almayanlara göre HSK ( $p=0,846$ ) ve GSK ( $p=0,6$ ) farkı yoktu.

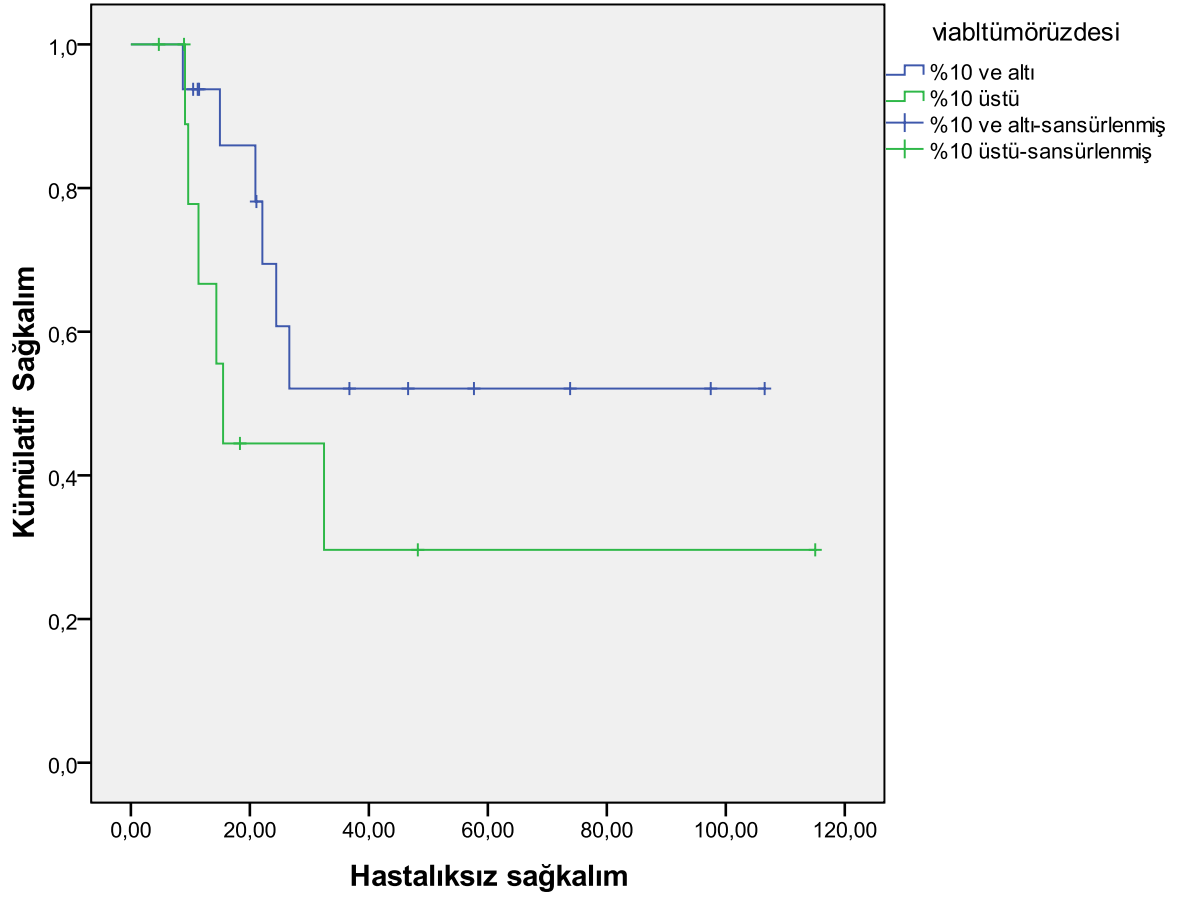
ERCC1 ekspresyonu açısından değerlendirildiğinde, düşük ERCC1 ekspresyonu olan grupta hayatta kalan hasta sayısı daha fazla olmasına rağmen düşük ERCC1 ekspresyonu olan hastalarla yüksek ERCC1 ekspresyonu olan hastalar arasında sağkalım farkı saptanmadı (HSK için  $p=0,99$  ve GSK için  $p=0,18$ ) (Şekil 4.5 ve Şekil 4.6). Gemcitabin direncini gösteren RRM1 yüksek ekspresyonu olan hastalar da düşük ekspresyon olan hastalar ile benzer sağkalım oranlarına sahipti (HSK için  $p=0,18$ , GSK için  $p=0,9$ ).



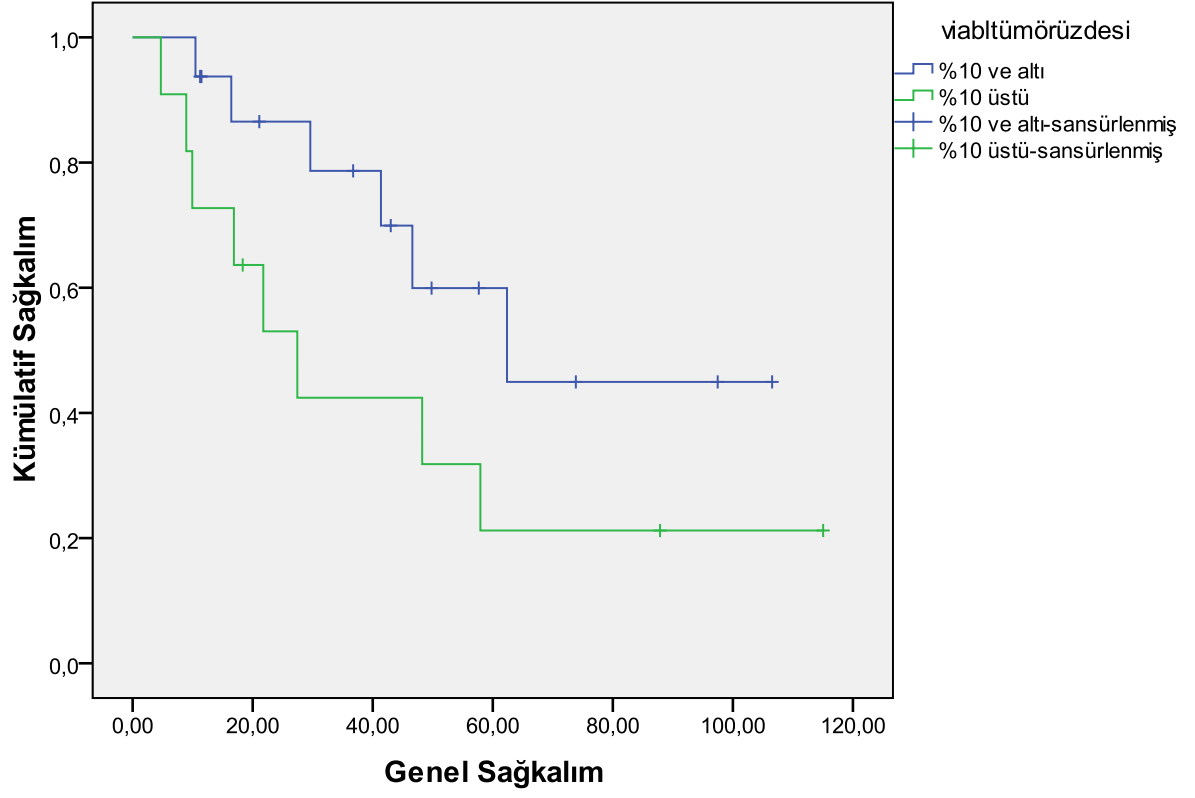
Şekil 4.1. Tüm olgulara ilişkin hastaliksız sağkalım eğrisi



Şekil 4.2. Tüm olgulara ilişkin genel sağkalım eğrisi

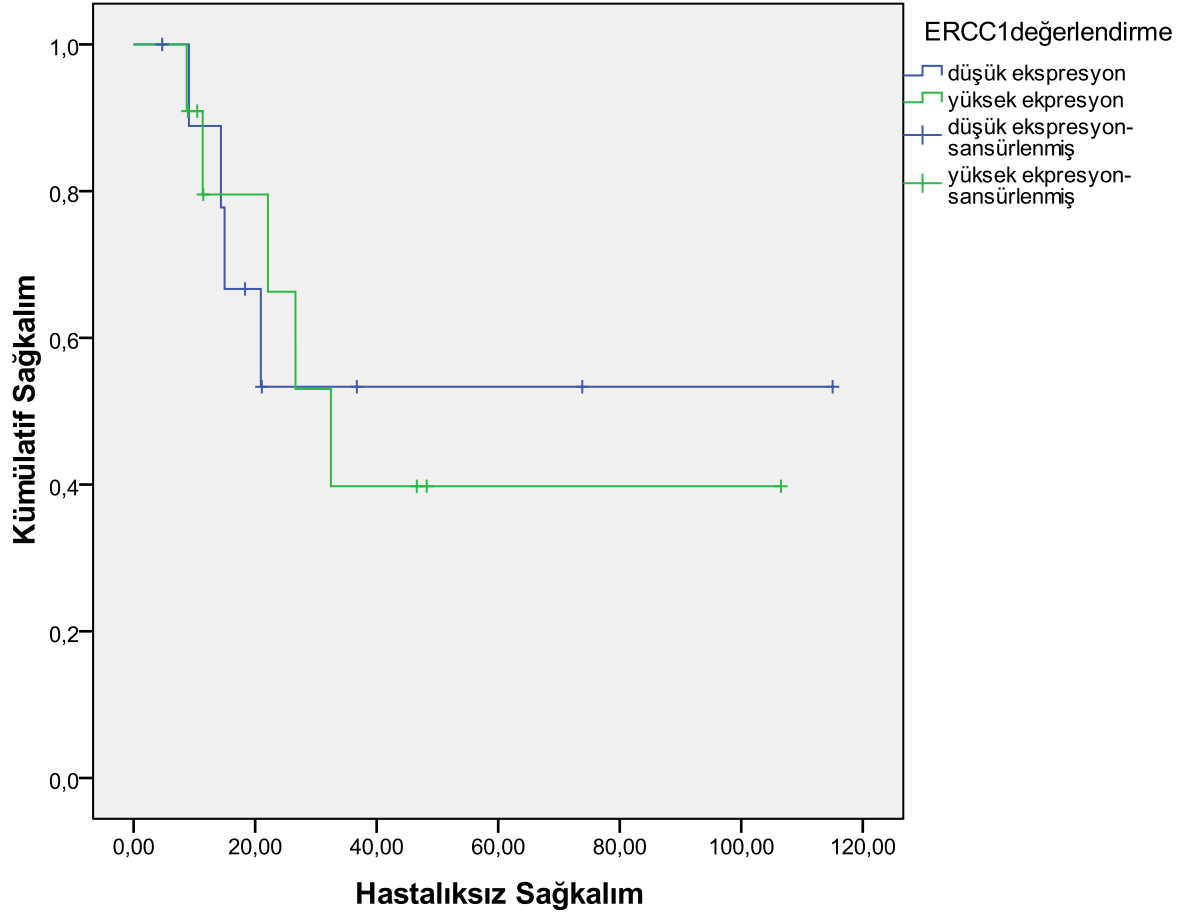


Şekil 4.3. Viabl tümör yüzdesi ile hastaliksız sağkalım ilişkisi

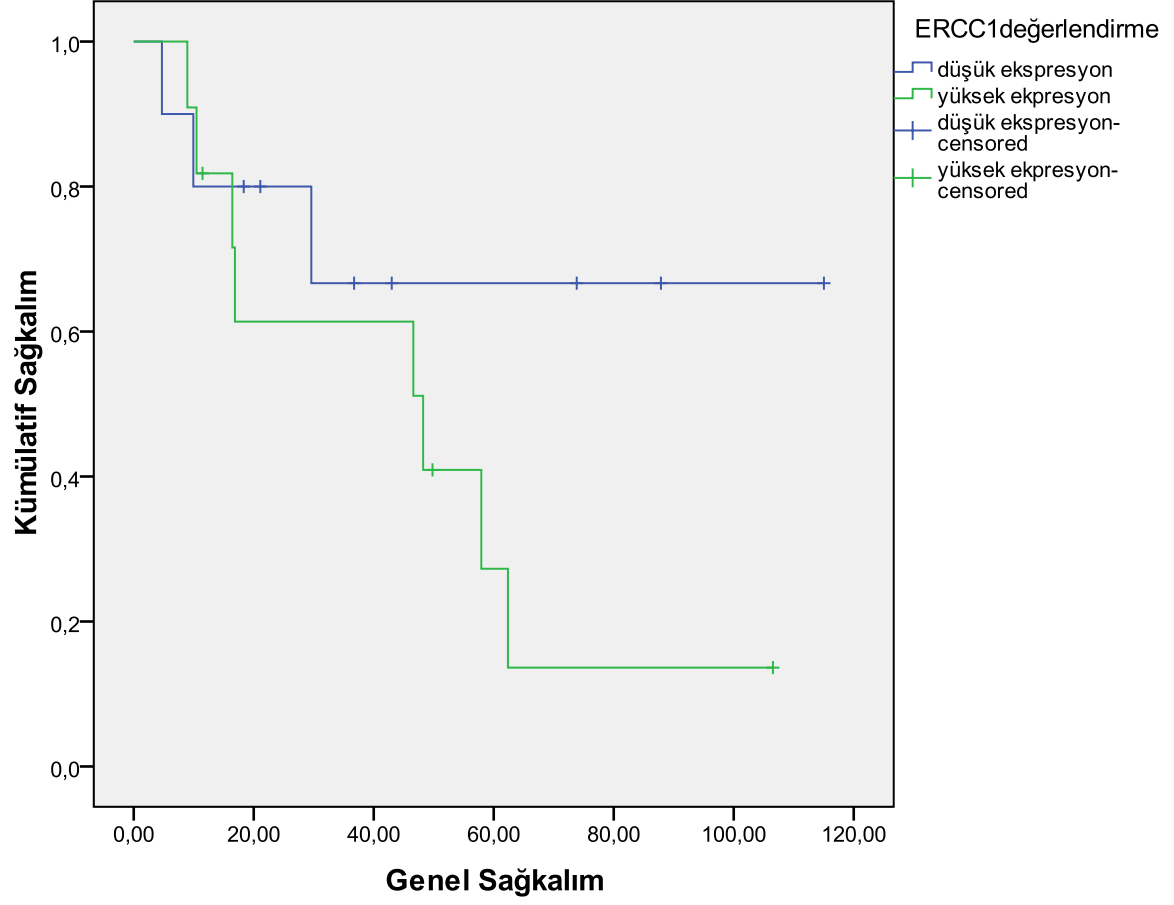


Şekil 4.4. Viabl tümör yüzdesi ile genel sağkalım ilişkisi





Şekil 4.5. ERCC1 ekspresyonu ile Hastalıklı Sağkalım ilişkisi



Şekil 4.6. ERCC1 ekspresyonu ile Genel Sağkalım ilişkisi

#### 4.4. Tedavi Yanıtı Açısından Prediktif Faktörler

Neoadjuvan tedaviye yanıt alınan hastaların yarısından fazlasında ERCC1 ekspresyonu yüksekti. Ancak neoadjuvan tedaviye histopatoloji yanıt açısından (viabl tümör yüzdesi  $\leq$  %10 ve altı,  $>$ %10 olanlar) karşılaştırıldığında ERCC1 ekspresyonu açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0,5$ ). RRM1 ekspresyonu açısından da iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,18$ ). Patolojik alt tipler açısından değerlendirildiğinde skuamöz hücreli tümörü olan hastaların 11'inde (%73) tedavi yanıtı iyiydi (viabl tümör oranı %10'un altında), adenokanser patolojisi olan hastaların sadece 4'ünde (%40) tedavi yanıtı iyiydi (viabl tümör oranı %10'un altında). 60 yaş cut-off alınarak değerlendirildiğinde yaş ile tedavi yanıtı arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,175$ ). Sigara içme durumu ile tedavi yanıtı, ERCC1 ve RRM1 ekspresyonları arasında anlamlı ilişki yoktu. Evre IIIA ve evre IIIB hastalarda ERCC1 ve RRM1 ekspresyonları açısından fark yoktu. Neoadjuvan tedavi sonrası evre IIIA hastaların %52,6'sında, evre IIIB hastaların %75'inde viabl tümör oranı  $\leq$ %10 idi, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,28$ ).

## 5. TARTIŞMA

Evre III KHDAK heterojen bir hasta popülasyonunu kapsar. Bu hastalar lokal-ileri hastalığa sahiptir ve uzak ve lokal hastalık nüksü nedeniyle sağkalımları kötüdür. Sağkalımı iyileştirmeye yönelik değişik tedavi modaliteleri tartışılmaktadır. Neoadjuvan kemoterapi de bu tedavi modalitelerinden biridir. Burdett ve arkadaşlarının 2006 yılında yayımlanan meta-analizinde preoperatif kemoterapi sonrası cerrahinin tek başına cerrahiye göre 5 yılda %6 daha iyi sağkalım avantajı sağladığı görülmüştür (65). Ancak bu meta-analizin küçük ölçekli çalışmaları kapsamı nedeniyle standardı değiştirecek kadar güçlü bir çalışma olmadığı belirtilmiştir. 2007 yılında Gilligan ve arkadaşları tarafından yapılmış olan randomize çok merkezli MRC LU22 çalışmasında neoadjuvan kemoterapinin sağkalım avantajı sağlamadığı görülmesi (HR:1.22, P=0.86) neoadjuvan kemoterapiye olan güveni sarsmıştır (66). Ancak sonrasında yayımlanan çalışmalarda ve meta-analizlerde neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi yapılan hastalarda sağkalım tek başına cerrahiye göre daha iyi bulunmuştur. Sağkalım avantajı özellikle evre III hastalarda daha belirgindir. Bunlardan birincisi Song ve arkadaşları tarafından yayımlanmış olan meta-analizdir. Burada evre III hastalar için alt grup analizi yapılmış ve neoadjuvan kemoterapi alan kolda sağkalım anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (HR:0,84, P=0.005). Horita ve arkadaşları ise özellikle evre III hastalarda preoperatif kemoterapinin etkili olduğu sonucuna varmışlardır (HR:0.77, p<0.001) (45). Yakın zamanda Lancet dergisinde yayınlanmış meta-analizde de neoadjuvan kemoterapinin etkin olduğu sonucuna varılmıştır (46). Çalışmamızda da neoadjuvan kemoterapi alıp sonrasında cerrahiye giden hastalarda hastaliksız sağkalım 26,6 ay ve genel sağkalım 48 ay olarak bulunmuştur. Diğer evre III hastaları kapsayan neoadjuvan kemoterapi çalışmasında ortalama olaysız sağkalım 27,5 ay, ortalama genel sağkalım ise 66,7 ay bulunmuştur (50). Depierre ve arkadaşları tarafından neoadjuvan KT alıp cerrahi yapılmış olan hastaları kapsayan çalışmada ise olaysız sağkalım 26,7 ay ve genel sağkalım ise 37 ay bulunmuştur (67). Literatüre bakıldığında tek başına cerrahiye giden veya neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanan hastalarda ortalama hastaliksız sağkalım 12 ayı ve ortalama genel sağkalım 24 ayı geçmemektedir. Küçük ölçekli olsa da çalışmamızda ve literatürdeki evre III KHDAK'li hastalarda yapılmış neoadjuvan kemoterapi çalışmalarında bu sürelerin daha uzun olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar neoadjuvan kemoterapinin özellikle evre IIIA ve uygun evre IIIB KHDAK'de etkin bir tedavi olabileceğini düşündürmektedir.

Neoadjuvan kemoterapinin sağkalıma olan katkıları halen tartışmalı olsa da, neoadjuvan kemoterapi ile patolojik olarak yanıt alınan hastalarda sağkalımın iyileştiği gösterilmiştir. 3 kür neoadjuvan dozetaksel-sisplatin alan N2 hastaların dahil edildiği çok merkezli faz II çalışma sonucunda N2'den N1-N0'a gerileyen hastalarda 3 yıllık genel sağkalımın iyileştiği görülmüştür (3 yıllık sağkalım %60'a %10,  $p < 0,0001$ ) (68). Pataer ve arkadaşları ise neoadjuvan kemoterapi sonrası  $\leq 10\%$ 'dan az viabl tümörü olanlarla  $> 10\%$ 'dan fazla viabl tümörü olan hastaları karşılaştırmışlar.  $\leq 10\%$ 'dan az viabl tümörü olan hastalarda genel sağkalım ve hastaliksız anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (5 yıllık GSK %85'e %40,  $p < 0,0001$ , 5 yıllık HSK %78'e %35,  $P < 0,0001$ ) (48). Bizim çalışmamızda da anlamlı olmasa da viabl tümörü  $\leq 10\%$  olan hastalarda ortalama HSK ve GSK viabl tümör oranı  $> 10\%$  olan hastalara göre daha uzun bulunmuştur (ortalama HSK 36 aya 15.5 ay  $p = 0,16$ ), ortalama GSK 62 aya 27 ay  $P = 0,097$ ). Çalışmamızda da sonuçların anlamlılığa ulaşamamış olması hasta sayımızın az olmasından kaynaklanabilir.

Neoadjuvan kemoterapi alan KHDAK hastalarında yapılmış çalışmalarda bazı çalışmalarda da öne çıkan diğer bir prognostik faktör patolojik tam yanıttır. Patolojik tam yanıt cerrahi olarak çıkarılan materyalde viabl tümör saptanmamasıdır. Mouillet ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada patolojik tam yanıt alınan hastalarda patolojik tam yanıt alınmayanlara göre 5 yıllık genel sağkalım oranı daha yüksek bulunmuştur (5 yıllık GSK oranları sırasıyla %80,1 ve %44,8,  $p < 0,0001$ ) (69). Çalışmamızda patolojik tam yanıt alınan hasta oranı kısıtlı (%14,8) olduğundan patolojik tam yanıtın sağkalıma etkisi değerlendirilmemiştir.

KHDAK'de adjuvan ya da neoadjuvan platin bazlı KT tedavinin köşetaşını oluşturmaktadır. Ancak buna rağmen neoadjuvan tedaviye cevap %33-64 ve adjuvan tedavi ile mutlak genel sağkalım %5-15 artmaktadır. Bu nedenle prediktif markerların standart olarak kullanılmaya başlanması ile hastaya uygun tedavinin belirlenebileceği böylece yanıtın artacağı ve gereksiz toksisitenin de azalacağı düşünülmektedir (70). Bu amaçla üzerinde son yıllarda en sık durulan prediktif marker platin direnci ile ilişkili olan ERCC1 ve gemsitabin tedavi yanıtını predikte eden RRM1'dir. Bizim çalışmamızda da neoadjuvan platin bazlı kemoterapi alan hastaların biyopsi materyallerinde ERCC1 ve gemsitabin alan hastaların biyopsi materyallerinde RRM1 İHK yöntemiyle çalışıldı. Daha önce yapılmış çalışmalarda yüksek ERCC1 ekspresyonunun platin direncine yol açtığı gösterilmiştir (71). Olausen ve arkadaşları KHDAK'li hastalarda ERCC1'in prediktör

rolünü araştırmışlardır. ERCC1 negatif olup adjuvan platin alan hastalarda sağkalımın uzun olduğu sonucuna varmışlardır ( $HO=0,65$ ,  $p = 0,0002$ ) (72). Bir prospektif faz III randomize çalışmada kontrol grubuna sisplatin+dosetaksel verilmiş, genotip çalışma grubunda ise ERCC1 düşük hastalara sisplatin+dosetaksel ve ERCC1 yüksek olanlara ise gemitabin+dosetaksel verilmiş. Genotip alışma grubunda kontrol grubuna göre yanıt oranları anlamlı olarak yüksek bulunmuş ( $p=0,02$ ). Bu alışma ERCC1'in prediktif önemini belirleyen ilk randomize prospektif çalışmadır (73). Ancak alışmamızda patolojik yanıt ile ERCC1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki yoktu. Bunun hasta sayımızın az olması ve tam yanıtızsız hasta populasyonumuzun olmaması ile ilişkili olabileceğini düşündük. Ancak literatürde de bizim sonuçlarımıza benzer sonuçlar vardı. Li ve arkadaşları da lokal ileri evre KHDAK'li hastalarda neoadjuvan tedavi yanıtı ile çeşitli gen ekspresyonlarının ilişkisini araştırmışlardır. Ancak onlar da ERCC1 ekspresyonu ile histopatolojik yanıt arasında korelasyon saptamamışlardır (74). Cappi ve Lord tarafından yapılmış olan çalışmalarda da histopatolojik yanıt ile ERCC1 ekspresyonu korele değildir (75,76).

Yüksek RRM1 ekspresyonunun gemitabin direnci ile doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir (77). Yang düşük RRM1 ekspresyonu ile gemitabine tedavi yanıtının daha iyi olduğunu kanıtlamıştır(78). Yakın zamanda yayımlanmış olan meta-analizinde düşük RRM1 ekspresyonu olan hastalarda gemitabine tedavi yanıtı belirgin olarak yüksek bulunmuştur (yanıt oranları %44.9'a %22.2,  $p<0,00001$ ) (79). Ancak bizim sonuçlarımızda RRM1 ekspresyonu ile gemitabin tedavi yanıtı korelasyonu anlamlı değildi. Aynı şekilde Lee ve arkadaşlarının çalışmasında da RRM1 ekspresyonu ile tedavi yanıtı arasında ilişki yoktu ( $p = 0,149$ ) (80). Benzer sonuç Rosell ve Liu tarafından yapılmış çalışmalarda da ortaya konmuştur (81,82).

ERCC1 ve RRM1 ekspresyonlarının aynı zamanda prognostik önemi de vardır. Prognostik etkileri hastanın tedavi alıp almamasına göre değişmektedir. Genel olarak yayınlanmış çalışmalarda platin bazlı kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda yüksek ERCC1 ekspresyonunun düşük sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunlarda biri yakın zamanda Qin ve arkadaşları tarafından yayınlanmış olan çalışmadır. Bu çalışmada platin tedavisi ile bağımlı olarak yüksek ERCC1 ekspresyonunun düşük sağkalımla ilişkili olduğu bulunmuştur. ERCC1 düşük ekspresyonu olan hastalarda ortalama genel sağkalım 27,7 ay, yüksek ekspresyonu olanlarda genel sağkalım 20,6 ay bulunmuş ( $p=0,003$ ) (83).

Bir çalışmada platin tedavisinden bağımsız olarak ERCC1 pozitif hastalarda sağkalım ERCC1 negatif olan hastalara göre daha uzun bulunmuştur (64). Bu konuda 2007 yılında yayımlanmış bir review analizde yüksek ERCC1 ekspresyonunun platin tedavisi alan hastalarda düşük sağkalımla, sadece cerrahi ile tedavi edilen hastalarda ise artmış sağkalımla ilişkili olduğu vurgulanmıştır (84). Bunun sonrasında yapılmış olan Jiang ve arkadaşlarının meta-analizinde aynı şekilde sadece cerrahi ile tedavi edilen erken evre KHDAK'li hastalarda yüksek ERCC1 ekspresyonunun iyi prognozla ilişkili olduğu, ancak adjuvan, neoadjuvan veya palyatif amaçla kemoterapi alan hastalarda yüksek ERCC1 ekspresyonu düşük sağkalımla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (62). Bizim çalışmamızda neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda ERCC1 ve RRM1 ekspresyon oranı ile hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Fuji ve arkadaşlarının çalışmasında bizim çalışmamıza benzer şekilde ERCC1 protein ekspresyonu ile hastaliksız ve genel sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (85). Ancak tersi sonuçlar da vardır. Kang ve arkadaşlarının çalışmasında platin bazlı neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda düşük ERCC1 ekspresyonu düşük sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (86).Yine yakın zamanda yapılmış platin bazlı tedavi alan ileri evre hastaları kapsayan bir çalışmada ERCC1 ve RRM1 ekspresyonu yüksek olan hastalarda ortalama genel sağkalım daha uzun bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0,03 ve 0,028) (87). Ancak RRM1 ile ilişkili yapılmış çalışmalarda ve meta-analizlerde RRM1 ekspresyonunun gemsitabin tedavi yanıtını predikte eden bir marker olduğu tek başına prognostik öneminin olmadığı sonucuna varılmıştır (80, 88).

Düşük ERCC1 ekspresyonunun platin tedavisi için, düşük RRM1 ekspresyonunun gemsitabin tedavisi için prediktif olduğunu bilinmektedir. Ancak yukarıda tartıştığımız gibi bazı çalışmalarda yüksek ekspresyon olan hastalarda tedavi yanıtı daha iyi çıkmıştır. Prognoza etkileri de çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Bazı çalışmalarda bu sorunun çalışma yönteminin farklılığından kaynaklanabilir. İHK yöntemi ile protein ekspresyonu bakılması RT-PCR ile mRNA bakılmasına göre daha ucuz ve kolaydır. Bu nedenle sık tercih edilmektedir. Bu ikisinin birbirine belirgin üstünlüğü olmadığı çalışmalarda gösterilmiştir (58,59). ERCC1 ekspresyonuna KT sonrası operasyon dokusunda çalışılmasının da sonuçları etkileyebilir. KT duyarlı tümörlerde KT ile DNA hasarından dolayı ERCC1 ekspresyonunun artabileceği düşünülmektedir. Rosell ve arkadaşlarının çalışmasında sisplatin+gemsitabin tedavisi sonrası opere olan hastaların cerrahi materyalinde ERCC1 ekspresyonuna bakılmıştır. Literatürden farklı olarak ERCC1

ekspresyonu ile histopatolojik yanıt arasında ilişki bulamadıkları gibi, düşük ekspresyonun yüksek ölüm riski ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (81). Bu nedenle biz çalışmamızda biyopsi materyalinde ERCC1 ve RRM1 ekspresyonuna baktık. Ancak sonuçlarımız histopatolojik yanıt ve sağkalım ilişkisini gösteremedi. Bir diğer çalışmada da biyopsi materyalinde ekspresyon bakılmış olmasına rağmen Rosell'in çalışması ile benzer sonuca varılmıştır (81). Bu nedenle tedaviyi predikte eden bu markerların rutin kullanma girmesi için prospektif dizayn edilmiş, homojen hasta popülasyonunu kapsayan çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda neoadjuvan kemoterapi alan evre III KHDAK'li hastalarda hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım süreleri literatüre göre daha uzun bulundu. Evre III hastalarda neoadjuvan kemoterapi ile adjuvan kemoterapiyi karşılaştıran randomize kontrollü çalışmaların kısıtlılığı, aynı şekilde neoadjuvan KT ile neoadjuvan kemoradyoterapiyi karşılaştıran çalışmaların eksikliği evre III KHDAK definitif tedavisinde standartların oluşmasını zorlaştırmaktadır. Ancak yakın zamanda yayımlanmış meta-analizlerin ve küçük ölçekli de olsa çalışmamızın sonuçları yakın gelecekte özellikle evre IIIA ve uygun evre IIIB KHDAK'li hastalarda neoadjuvan kemoterapinin standart yaklaşım olarak uygulanabileceğini düşündürmektedir. Özellikle neoadjuvan tedaviye histopatolojik yanıtın iyi olması prognostik bir faktör olduğundan bu hastalara adjuvan tedavi gerekliliği de tartışılmalıdır. Sisplatin ve gemitabin tedavisi açısından prediktif markerlar olan ERCC1 ve RRM1 ile tedavi yanıtı ve sağkalım arasında ilişki bulamadık. Bunun hasta sayımızın az olması ve tam yanıtı olmayan hasta popülasyonumuzun olmaması ile ilişkili olabilir. Ama yayımlanmış diğer çalışmalarda da birbirine tezat sonuçlar olması ERCC1 ve RRM1 prediktif rutin kullanıma girebilmesi için randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014 Jan-Feb;64(1):9-29.
2. Moore MA, Eser S, Iginov N, Iginov S, Mohagheghi MA, Mousavi-Jarrahi A, Ozentürk G, Soipova M, Tuncer M, Sobue T. Cancer epidemiology and control in North-Western and Central Asia - past, present and future. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010;11 Suppl 2:17-32.
3. Türkiye halk sağlığı kurumu Kanser Daire Başkanlığı 2009 kanser istatistikleri.
4. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *Br Med J* 1950 Sep 30;2(4682):739-48.
5. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 123:21-49, 2003.
6. Singh N, Aggarwal AN, Gupta D, Behera D, Jindal SK. Quantified smoking status and non-small cell lung cancer stage at presentation: analysis of a North Indian cohort and a systematic review of literature. *J Thorac Dis.* 2012 Oct;4(5):474-84.
7. Rostmus PE: Epidemiology of Lung Cancer. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders.* The McGraw-Hill Companies 1998, 1706-25
8. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *J Clin Oncol* 26:392-8, 2008.
9. Hodgson DC, Koh ES, Tran TH, Heydarian M, Tsang R, Pintilie M, Xu T, Huang L, Sachs RK, Brenner DJ. Individualized estimates of second cancer risks after contemporary radiation therapy for Hodgkin lymphoma. *Cancer* 110:2576-86, 2007.
10. 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.
11. Coggon D, Harris EC, Poole J. Extended follow-up of a cohort of british chemical workers exposed to formaldehyde. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95:1608.

12. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:5-8.
13. Wu X, Lin J, Etzel CJ, Dong Q, Gorlova OY, Zhang Q, Amos CI, Spitz MR. Interplay between mutagen sensitivity and epidemiological factors in modulating lung cancer risk. *Int J Cancer*. 2007;120(12):2687-95.
14. Vineis P, Anttila S, Benhamou S, Spinola M, Hirvonen A, Kiyohara C, Garte SJ, Puntoni R, Rannug A, Strange RC, Taioli E. Evidence of gene-gene interactions in lung carcinogenesis in a large pooled analysis. *Carcinogenesis*. 2007;28(9):1902-5.
15. Caraballoso M<sup>1</sup>, Sacristan M, Serra C, Bonfill X. Drugs for preventing lung cancer in healthy people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD002141.
16. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994;330:1029-1035.
17. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. *Pathology and Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon, IARC, 2004
18. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer. Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003; 123: 97s-104s.
19. Spiro SG, Gould MK, Colice GL, Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer: Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes; Diagnosis And Management Of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (Alberts WM) 2nd Edition *Chest*, 132:149-160, 2007.
20. Hyde L, Hyde CI. Clinical manifestation of lung cancer. *Chest* 1974; 65:299-306.
21. Aberle DR, DeMello S, Berg CD, Black WC, Brewer B, Church TR, Clingan KL, Duan F, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis CA, Gierada DS, Jain A, Jones GC, Mahon I, Marcus PM, Rathmell JM, Sicks J; National Lung Screening Trial

- Research Team. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med*. 2013;369(10):920-31.
22. National Lung Screening Trial Research Team, Church TR, Black WC, Aberle DR, Berg CD, Clingan KL, Duan F, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gierada DS, Jones GC, Mahon I, Marcus PM, Sicks JD, Jain A, Baum S. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(21):1980-91.
  23. Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2006; 7 (Ek 2): 1-37.
  24. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer. Summary of published evidence. *Chest* 2003;123:115s-128s.
  25. Doria-Rose VP, Marcus PM, Szabo E, Tockman MS, Melamed MR, Prorok PC. Randomized controlled trials of the efficacy of lung cancer screening by sputum cytology revisited: a combined mortality analysis from the Johns Hopkins Lung Project and the Memorial Sloan-Kettering Lung Study. *Cancer*. 2009;115(21):5007-17.
  26. Rivera MP, Mehta AC, Initial Diagnosis of Lung Cancer, Diagnosis And Management of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (Alberts WM) 2nd Edition *Chest* 132:131–148, 2007.
  27. Ak G: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri:Tanı ve Evreleme. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, editör. *Solunum sistemi ve hastalıkları temel başvuru kitabı*. İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi; 2010. s.1397-1421
  28. Landreneau RJ, Hazelrigg SR, Mack MJ, Fitzgibbon LD, Dowling RD, Acuff TE, Keenan RJ, Ferson PF. Thoracoscopic mediastinal lymph node sampling: Useful for mediastinal lymph node stations inaccessible by cervical mediastinoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993; 106: 554-8.
  29. Little AG, Rusch VW, Bonner JA, Gaspar LE, Green MR, Webb WR, Stewart AK. Patterns of surgical care of lung cancer patients. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 2051-

2056; discussion 2056.

30. Bordoni R. Consensus conference: multimodality management of early- and intermediate-stage non-small cell lung cancer. *Oncologist*. 2008; 13: 945-53.
31. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-7.
32. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, Postmus PE, Rusch V, Sobin L; International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007;2(8):706-14.
33. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009;136 (1):260-271.
34. Gadgeel SM, Ramalingam SS, Kalemkerian GP. Treatment of lung cancer. *Radiol Clin North Am* 2012;50(5):961-74.
35. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient. *Lancet* 2010;375:167-77.
36. Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, Gillenwater HH, Watson DM, Sugarbaker DJ, Schilsky RL, Vokes EE, Green MR. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol*. 2008;26(31):5043-51.
37. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, Dunant A, Torri V, Rosell R, Seymour L, Spiro SG, Rolland E, Fossati R, Aubert D, Ding K, Waller D, Le Chevalier T; LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3552-9.

38. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, Cormier Y, Goss G, Incelet R, Vallieres E, Fry W, Bethune D, Ayoub J, Ding K, Seymour L, Graham B, Tsao MS, Gandara D, Kesler K, Demmy T, Shepherd F; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR.10 Trial Investigators. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(25):2589-97.
39. Saynak M, Higginson DS, Morris DE, Marks LB. Current status of postoperative radiation for non-small-cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2010 Jul;20(3):192-200.
40. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010;303:1070–6.
41. Ng T, Birnbaum AE, Fontaine JP, Berz D, Safran HP, Dipetrillo TA. Pneumonectomy after neoadjuvant chemotherapy and radiation for advanced-stage lung cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(2):476-82
42. Crinò L, Weder W, van Meerbeeck J, Felip E, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group: Early stage and locally advanced (nonmetastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010, 21(Suppl 5): 103-115.
43. Douillard JY, Rosell R, De Lena 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: 695-701.
44. PORT Meta-Analysis Trialist Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1.
45. Horita N, Miyazawa N, Morita S, Kojima R, Kimura N, Kaneko T, Ishigatsubo Y. Preoperative chemotherapy is effective for stage III resectable non-small cell lung cancer: metaanalysis of 16 trials. *Clin Lung Cancer.* 2013;14(5):488-94

46. Preoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. *Lancet*. 2014 Feb 24. pii: S0140-6736(13)62159-5.
47. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, Tjan-Heijnen VC, Biesma B, Debruyne C, van Zandwijk N, Splinter TA, Giaccone G; European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(6):442-50.
48. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT 3rd, Shepherd FA, Smith C, Chen Y, Livingston RB, Feins RH, Gandara DR, Fry WA, Darling G, Johnson DH, Green MR, Miller RC, Ley J, Sause WT, Cox JD. 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(9687):379-86.
49. Pataer A, Kalhor N, Correa AM, Raso MG, Erasmus JJ, Kim ES, Behrens C, Lee JJ, Roth JA, Stewart DJ, Vaporciyan AA, Wistuba II, Swisher SG; University of Texas M. D. Anderson Lung Cancer Collaborative Research Group. Histopathologic response criteria predict survival of patients with resected lung cancer after neoadjuvant chemotherapy. *J Thorac Oncol*. 2012;7(5):825-32.
50. Liao WY, Chen JH, Wu M, Shih JY, Chen KY, Ho CC, Yang JC, Yu CJ. Neoadjuvant chemotherapy with docetaxel-cisplatin in patients with stage III N2 non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2013;14(4):418-24.
51. Fakhrejehani F, Sadraei NH, Mekhail T. The Role of Consolidation Treatment in Locally Advanced Unresectable NSCLC. *Curr Oncol Rep* (2013) 15:424–432
52. Curran W, Scott C, Langer C, et al. Phase III comparison of sequential vs concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III non-small-cell lung cancer: Initial Report of Radiation therapy Oncology Group (RTOG) 9410. In *American Society of Clinical Oncology*, 2000.
53. Farjah F, Wood DE, Varghese TK Jr, Symons RG, Flum DR. Trends in the operative management and outcomes of T4 lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2008; 86: 368-374.

54. Jett JR, Schild SE, Keith RL, Kesler KA; American College of Chest Physicians. Treatment of non-small cell lung cancer, stage IIIB: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):266S-276S.
55. Anderson CS, Curran WJ. Combined modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2010;20(3):186-91
56. Schiller JH. Lung Cancer: Non-small Cell Lung Cancer Treatment. Moore A. ASCO Sep 2012. p160-168.
57. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, Riely GJ, Gainor J, Engelman JA, Shapiro GI, Costa DB, Ou SH, Butaney M, Salgia R, Maki RG, Varella-Garcia M, Doebele RC, Bang YJ, Kulig K, Selaru P, Tang Y, Wilner KD, Kwak EL, Clark JW, Iafrate AJ, Camidge DR. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2011;12(11):1004-12.
58. Besse B, Olaussen KA, Soria JC. ERCC1 and RRM1: ready for prime time? *J Clin Oncol*. 2013 Mar 10;31(8):1050-60.
59. Bergot E, Levallet G, Campbell K, Dubois F, Lechapt E, Zalcman G. Predictive biomarkers in patients with resected non-small cell lung cancer treated with perioperative chemotherapy. *Eur Respir Rev*. 2013;22(130):565-76.
60. Tantraworasin A, Saeteng S, Lertprasertsuke N, Arayawudhikul N, Kasemsarn C, Patumanond J. The prognostic value of ERCC1 and RRM1 gene expression in completely resected non-small cell lung cancer: tumor recurrence and overall survival. *Cancer Manag Res*. 2013;5:327-36.
61. Zhang GB, Chen J, Wang LR, Li J, Li MW, Xu N, Wang Y, Shentu JZ. RRM1 and ERCC1 expression in peripheral blood versus tumor tissue in gemcitabine /carboplatin-treated advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;69(5):1277-87.
62. Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q. ERCC1 expression as a prognostic and predictive factor in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2012;39(6):6933-42.



63. Shang H, Li Q, Feng G, Cui Z: Molecular analysis and functions of p53R2 in zebrafish. *Gene* 2011; 475:30-38.
64. Tseden-Ish M, Choi YD, Cho HJ, Ban HJ, Oh IJ, Kim KS, Song SY, Na KJ, Ahn SJ, Choi S, Kim YC. Disease free survival of patients after surgical resection of non-small cell lung carcinoma and correlation with excision repair cross complementation group 1 expression and genotype. *Respirology*. 2012;17(1):127-33.
65. Burdett S, Stewart LA, Ryzewska L. A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2006;1(7):611-21
66. Gilligan D, Nicolson M, Smith I, Groen H, Dalesio O, Goldstraw P, Hatton M, Hopwood P, Manegold C, Schramel F, Smit H, van Meerbeeck J, Nankivell M, Parmar M, Pugh C, Stephens R. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRCLU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet*. 2007;369(9577):1929-37.
67. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, Chevret S, Quoix E, Lebeau B, Braun D, Breton JL, Lemarié E, Gouva S, Paillot N, Bréchet JM, Janicot H, Lebas FX, Terrioux P, Clavier J, Foucher P, Monchâtre M, Coëtmeur D, Level MC, Leclerc P, Blanchon F, Rodier JM, Thiberville L, Villeneuve A, Westeel V, Chastang C; French Thoracic Cooperative Group. 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(1):247-53.
68. Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Tötsch M, Hansen E, Joss C, von Briel C, Schmid RA, Pless M, Habicht J, Roth AD, Spiliopoulos A, Stahel R, Weder W, Stupp R, Egli F, Furrer M, Honegger H, Wernli M, Cerny T, Ris HB. Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*. 2003;21(9):1752-9.
69. Mouillet G, Monnet E, Milleron B, Puyraveau M, Quoix E, David P, Ducloné A, Molinier O, Zalcman G, Depierre A, Westeel V; Intergroupe Francophone de

Cancérologie Thoracique (IFCT). Pathologic complete response to preoperative chemotherapy predicts cure in early stage non-small-cell lung cancer: combined analysis of two IFCT randomized trials. *J Thorac Oncol.* 2012;7(5):841-9.

70. Bepler G, Sommers KE, Cantor A, Li X, Sharma A, Williams C, Chiappori A, Haura E, Antonia S, Tanvetyanon T, Simon G, Obasaju C, Robinson LA. Clinical efficacy and predictive molecular markers of neoadjuvant gemcitabine and pemetrexed in resectable non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008;3(10):1112-8.
71. Britten RA, Liu D, Tessier A, Hutchison MJ, Murray D. ERCC1 expression as a molecular marker of cisplatin resistance in human cervical tumor cells. *Int J Cancer.* 2000;89(5):453-7.
72. Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, Brambilla E, Andre F, Haddad V, Taranchon E, Filipits M, Pirker R, Popper HH, Stahel R, Sabatier L, Pignon JP, Tursz T, Le Chevalier T, Soria JC. DNA repair by ERCC1 in non-small cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:983-91.
73. Cobo M, Isla D, Massuti B, Montes A, Sanchez JM, Provencio M, et al. Customizing cisplatin based on quantitative excision repair cross-complementing 1 mRNA expression: a phase III trial in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2747-54.
74. Li J, Li ZN, Yu LC, Bao QL, Wu JR, Shi SB, Li XQ. Association of expression of MRP1, BCRP, LRP and ERCC1 with outcome of patients with locally advanced non-small cell lung cancer who received neoadjuvant chemotherapy. *Lung Cancer.* 2010;69(1):116-22.
75. 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.
76. 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.

77. Simon GR, Begum M, Bepler G. Setting the stage for tailored chemotherapy in the management of non-small cell lung cancer. *Future Oncol* 2008;4: 51-9.
78. Yang Z, Liu D, Chen F, Chen J, Qin S, Lin E. The effect of RRM1 expression in lung cancer tissues for predict chemotherapeutic effect of Gp. *Chin J Oncol Prevent Treat* 2009.
79. Gong W, Zhang X, Wu J, Chen L, Li L, Sun J, Lv Y, Wei X, Du Y, Jin H, Dong J. RRM1 expression and clinical outcome of gemcitabine-containing chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer*. 2012;75(3):374-80.
80. Lee JJ, Maeng CH, Baek SK, Kim GY, Yoo JH, Choi CW, Kim YH, Kwak YT, Kim DH, Lee YK, Kim JB, Kim SY. The immunohistochemical overexpression of ribonucleotide reductase regulatory subunit M1 (RRM1) protein is a predictor of shorter survival to gemcitabine-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*. 2010;70(2):205-10.
81. Rosell R, Felip E, Taron M, Majo J, Mendez P, Sanchez-Ronco M, et al. Gene expression as a predictive marker of outcome in stage IIB–IIIA–IIIB non-small cell lung cancer after induction gemcitabine-based chemotherapy followed by resectional surgery. *Clin Cancer Res* 2004;10:4215s–9s.
82. Liu H, Wang H, Yang J. RRM1 expression and efficacy analysis of gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer. *Pract Prevent Med* 2009:11-4.
83. Qin X, Yao W, Li W, Feng X, Huo X, Yang S, Zhao H, Gu X. ERCC1 and BRCA1 mRNA expressions are associated with clinical outcome of nonsmall cell lung cancer treated with platinum-based chemotherapy. *Tumour Biol*. 2014 Jan 18
84. Breen D, Barlési F. The place of excision repair cross complementation 1 (ERCC1) in surgically treated non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 May;33(5):805-11.
85. Fujii T, Toyooka S, Ichimura K, Fujiwara Y, Hotta K, Soh J, Suehisa H, Kobayashi N, Aoe M, Yoshino T, Kiura K, Date H. ERCC1 protein expression predicts the

response of cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008;59(3):377-84.

86. Kang CH, Jang BG, Kim DW, Chung DH, Kim YT, Jheon S, Sung SW, Kim JH. The prognostic significance of ERCC1, BRCA1, XRCC1, and betaIII-tubulin expression in patients with non-small cell lung cancer treated by platinum- and taxane-based neoadjuvant chemotherapy and surgical resection. *Lung Cancer* 2010;68(3):478-83.
87. Jian-Wei B, Yi-Min M, Yu-Xia S, Shi-Qing L. Expression levels of ERCC1 and RRM1 mRNA and clinical outcome of advanced non-small cell lung cancer. *Pak J Med Sci*. 2013;29(5):1158-61.
88. Bepler G, Williams C, Schell MJ, Chen W, Zheng Z, Simon G, Gadgeel S, Zhao X, Schreiber F, Brahmer J, Chiappori A, Tanvetyanon T, Pinder-Schenck M, Gray J, Haura E, Antonia S, Fischer JR. Randomized international phase III trial of ERCC1 and RRM1 expression-based chemotherapy versus gemcitabine/carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013 1;31(19):2404-12.