

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

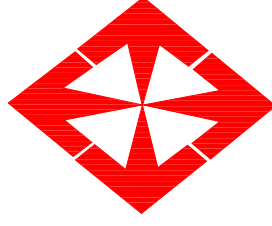
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

**KÜÇÜK HÜCRELİ OLMAYAN AKCİĞER KANSERLİ
HASTALARDA C-erbB-2 ONKOGEN İFADESİNİN
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. Züleyha ÇALIKUŞU

ANKARA 2007



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

**KÜÇÜK HÜCRELİ OLMAYAN AKCİĞER KANSERLİ
HASTALARDA C-erbB-2 ONKOGEN İFADESİNİN
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

YANDAL UZMANLIK TEZİ
Uzm.Dr. Züleyha ÇALIKUŞU

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Özgür ÖZYILKAN

ANKARA 2007

Bu tez çalışması Başkent Üniversitesi araştırma fonu ile desteklenmiştir.

Proje no: KA06/50.

TEŞEKKÜR

Öncelikle Tıbbi Onkoloji yan dal uzmanlık eğitimime olanak sağlayan, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mehmet Haberal'a en içten saygı ve şükranlarımı sunmayı bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim süresince , bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, disiplinli çalışmalarını her zaman kendime örnek aldığım, iyi hekimlik yolunun hoşgörü ve empati yapabilmekten de geçtiğini öğreten, hekimlik mesleğinin inceliklerini kendisinden öğrendiğim, yanında çalışmaktan gurur duyduğum değerli hocam, Prof Dr. Özgür Özyılkan'a, Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlığım süresince, her zaman desteğini gördüğüm titiz, yenilikçi ve disiplinli çalışmalarını örnek aldığım, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hocam Doç. Dr. Zafer Akçalı'ya, bizlerden destek, ilgi ve güvenini esirgemeyen Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Merkez Müdürü Yrd. Doç. Dr. Turgut Noyan'a, birlikte çalışmaktan gurur duyduğum Uz. Dr. Hakan Sakallı'ya, birlikte çalıştığım yan dal asistanı arkadaşlarım, Dr. Bahattin Yılmaz, Dr. Hüseyin Mertsoylu, Dr. Dilşen Çolak ve Dr. Yeşim Yıldırım'a, istatistik çalışmalarındaki yardımlarından dolayı saygıdeğer hocam Prof. Dr. Refik Burgut'a, çalışmada emeği geçen Uz. Dr. Nebil Bal'a, eğitimim için hiçbir fedakarlığı esirgemeyen sevgili annem ve babama, desteğini her zaman yanımda hissettiğim ve minnet borçlu olduğum eşim M.Meriç Çalikuşu'na ve biricik kızım Hülya Çalikuşu'na teşekkürlerimi sunarım.

Uz. Dr. Züleyha ÇALIKUŞU

ÖZET

Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanserli Hastalarda C-erbB-2 Onkogen İfadesinin Prognostik Önemi

Küçük hücreli olmayan akciğer karsinomlu (KHOAK) hastaların % 30'undan fazlasında, c-erbB-2 proteininin oldukça fazla eksprese edildiği ve bunun da kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Araştırmamızda, KHOAK'li hastaların doku örneklerinde immünohistokimyasal yöntem ile c-erbB-2 ekspresyonunu ve bunun sağkalım üzerine olan etkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya KHOAK tanısı olan 89 hasta alındı. Hastalara ait tümör preparatlarından immünohistokimyasal boyanma için uygun olanları, seçilerek immünohistokimya işlemi uygulandı. Şiddetli boyanma (3+), orta şiddette kesintili boyanma (2+), ve soluk kesintili boyanma (1+), membran boyanması göstermeyen (-) olarak kabul edildi. Çalışmaya alınan 89 hastanın 84'ü (%94,4) erkek, 5'i (%5,6) kadındı. Hastaların yaş ortalaması; c-erbB-2 (-) olanların 60 (35-78), c-erbB-2 (+) olanları ise 62 (47-77) idi. Hastaların KHOAK hücre tiplerine göre dağılımında; 45 (% 50,6) hasta adenokarsinom, 32 (%36) hasta epidermoid karsinom, 12 (% 13,5) hasta NSCLC idi. Toplam 89 hastanın 18 (% 20,2)'inde c-erbB-2 pozitif bulundu. 3 (% 3,4)'ünde (+), 13 (% 14,6)'ünde (++) , 2 (% 2,2)'sinde (+++) idi. Sağkalım süreleri Kaplan-Meier analizine göre değerlendirildiğinde c-erbB-2 (-) hastaların ortalama sağkalım süresi 13 ay % 95 CI (10-15), c-erbB-2 (+) olan hastaların, sağkalım süresi ise 6 ay % 95 CI (2-10) olarak bulundu ve sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı $p=0.022$. C-erbB-2 pozitifliği ile klinik evre arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı $p=0,798$. C-erbB-2 pozitifliği ile histoloji arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı $p=0,13$. Cox regresyon analizinde sağkalıma etki eden faktörler (c-erbB-2, patoloji, evre) değerlendirildiğinde, c-erbB-2 ve klinik evrenin sağkalım üzerine etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi. C-erbB-2 (+) olanların ölüm riski c-erbB-2 (-) olanlara göre 1,96 kat daha fazla % 95 CI (1,08-3,54) bulundu $p=0,26$. Sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi. İleri evre hastaların ölüm riski, erken evredeki hastalara göre 4 kat daha fazla % 95 CI (1,6-10,3) bulundu $p=0,001$. Sonuç olarak, literatür bilgileri ile uyumlu olarak c-erbB-2 aşırı ekspresyonunun KHOAK'de kötü prognozun bir belirleyicisi olduğu sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: c-erbB-2, KHOAK, sağkalım, prognoz.

ABSTRACT

Prognostic Important Of C-erbB-2 Oncogen Expression In Patient Non-small cell lung cancer

It was reported that, in more than 30% of non-small cell lung cancer (NSCLC), c-erbB-2 was over-expressed and was related with poor prognosis. In our study, we aimed to evaluate c-erbB-2 expression in tissue samples of patients with NSCLC by immunohistochemistry and it's relation with prognosis.

Eigthy nine NSCLC cases were included. The pathological specimens which were suitable for immunohistochemistry were choosen and immunohistochemistry was applied. Of 89 cases, 84 (%94.4) were male and 5 (%5.6) were female. The mean age was 60 (35-78) in c-erbB-2 negative cases and 62 (47-77) in c-erbB-2 positive cases. 45 (% 50.6) cases was adenocarcinoma, 32 (%36) was epidermoid carsinoma and 12 (% 13.5) was NSCLC. C-erbB-2 was positive in 18 (% 20.2) of 89 patients, of them 3 (% 3.4) were 1+, 13 (% 14.6) were 2+, 2 (% 2,2) were 3+. Survival was evaluated by Kaplan-Meier survival analysis. Overall survival was 13 months in c-erbB-2 negative cases (% 95 CI, 10 to 15) and 6 months in c-erbB-2 positive cases (% 95 CI, 2 to 10) ($p=0.022$). There was no relationship between c-erbB-2 expression and stage of the disease ($p=0.798$). There was also no relationship between c-erbB-2 expression and histological subtype ($p=0.13$). In Cox regression analysis, among prognostic factors (c-erbB-2, histological subtype, stage), c-erbB-2 and stage were found to be effective in survival. The risk of mortality was 1.96 times higher in c-erbB-2 positive cases (% 95 CI, 1.08 to 3.54) ($p=0.26$). In advanced stage the risk of mortality was found 4 times higher (% 95 CI, 1.6 to 10.3) ($p=0.001$).

In conclusion, as in the literature, we found that c-erbB-2 over-expression was an independent, unfavorable prognostic factor in NSCLC.

Keywords: c-erbB-2, KHOAK, survival, prognosis.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akciğer Kanseri	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	3
2.1.3. Sınıflama ve Patolojik Özellikler.....	9
2.1.4. Klinik Bulgular	11
2.1.5. Tanı	11
2.1.6. Evreleme	12
2.1.7. Evrelere Göre Sağkalım.....	14
2.2. Kanserin Moleküler Temelleri.....	15
2.2.1. C-erbB-2 ve Akciğer Kanseri	19
2.2.2. C-erbB-2 ve Prognoz	21
3. HASTALAR ve YÖNTEM	23
3.1. İstatiksel Analiz	26
4. BULGULAR.....	27
4. TARTIŞMA	37
5. KAYNAKLAR	42

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 3.1 C-erb B2 ile negatif boyanma (C-erb B2 x 400)	24
Şekil 3.2 C-erb B2 ile 1 + boyanma (C-erb B2 x 400)	24
Şekil 3.3 C-erb B2 ile 2 + boyanma (C-erb B2 x 400)	25
Şekil 3.4 C-erb B2 ile 3 + boyanma (C-erb B2 x 400)	25
Şekil 4.1. C-erbB-2 (-) olan hastaların yaş dağılımları.....	27
Şekil 4.2. C-erbB-2 (+) olan hastaların yaş dağılımları.....	28
Şekil 4.3. Hastaların yaş ortalaması.....	29
Şekil 4.4. C-erbB-2 pozitif ve c-erbB-2 negatif hastaların sağkalım eğrileri	31
Şekil 4.5. Histolojisine göre sağkalım eğrisi	34
Şekil 4.6. C-erbB-2 pozitifliğinin sağkalım üzerine olan etkisi.....	36

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. Akciğer Kanseri İle İlgili Karsinojenler	6
Tablo 2.2. Akciğer Tümörlerinin 1999 WHO/IASLC Patolojik Klasifikasyonu	10
Tablo 2.3. KHOAK'de TNM Sınıflaması	13
Tablo 2.4. TNM'ye Göre KHOAK'de Evreleme	14
Tablo 4.1. Hastaların KHOAK Hücre Tiplerine Göre Dağılımı.....	29
Tablo 4.2. Hastaların Evrelerine Göre Dağılımı.....	30
Tablo 4.3. KHOAK Vakalarında c-erbB-2 Pozitifliği.....	30
Tablo 4.4. KHOAK Vakalarında Klinik Evreye Göre c-erbB-2 Pozitifliği	32
Tablo 4.5. Erken Evre ve İleri Evre KHOAK'li Hastalarda c-erbB-2 Pozitifliği.....	32
Tablo 4.6. Histolojik Tipine Göre c-erbB-2 Pozitifliği.....	33
Tablo 4.7. Hastaların Cinsiyetine Göre Histolojik Dağılımı	34
Tablo 4.8. Hastaların Histolojik Tiplerine Göre Evreleri	35
Tablo 4.9. Cox Regresyon Analizine Göre Sağkalıma Etki Eden Faktörler	36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, ABD’de ve tüm dünyada kanser ölümlerinin hala en sık nedenidir. Akciğer kanserinde mortalite fazladır. Bunun sebebi hem görülme sıklığının fazla olması, hem de hastaların tanı anında ileri evrede olmalarıdır. Bu istatistiksel veriler akciğer kanserinin ölümcül bir hastalık olduğunu ve aynı zamanda kötü prognozlu olduğunu gösterir (1-4). 5 yıllık sağkalım oranı %15’in altındadır. Tanı anında hastaların % 70’ten fazlası ileri evrede olup küratif tedavi için uygun değildir (3).

ABD’de Erkeklerde kansere bağlı ölümlerin % 31’i, kadınlarda % 22’ si akciğer kanserine bağlıdır. Akciğer kanseri diğer en sık görülen üç kanserden (kolon, meme prostat kanseri) daha fazla ölüm nedenidir (1,2).

Akciğer kanseri bu yüzyılın başında nadir bir hastalık iken yeni etkenlere maruziyet ve artan yaşam süresiyle birlikte 20. yüzyılda önemli bir ölüm sebebi olmuştur (2,3).

Son 25 yıldır bir çok kanser tipinin tedavisinde ilerlemeler olmasına rağmen akciğer kanserli hastalarda 5 yıllık sağkalım oranında önemli bir artış sağlanamamıştır. Bu şartlar altında akciğer kanseri tedavisinde gelişme sağlayabilmek için yeni stratejiler araştırılmış ve sitogenetik ve moleküler biyoloji alanındaki çalışmalara ağırlık verilmiştir (5). Akciğer kanserinde de diğer kanserlerde olduğu gibi bazı spesifik genlerde (protoonkogen, tümör süpresör gen) veya bunların regülasyon bölgelerinde meydana gelen mutasyon, amplifikasyon veya viral genom entegrasyonu gibi değişiklikler normal hücrenin malign transformasyonuna neden olmaktadır (6,7). Bu genetik değişikliklerden birisi insanlarda 17 ve 21q kromozomunda bulunan protoonkogen c-erbB-2’de olmaktadır. Bu protoonkogen normalde 185.000 dalton molekül ağırlığında tirozinkinaz aktivitesi gösteren bir transmembran glukoproteini kodlar (8). Normal solunum yolu epitel hücrelerinden salgılanan Her-2/neu olarak isimlendirilen bu protein normal akciğer epitelinin gelişim ve diferansiyasyonunda rol oynar (9).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde vakaların yaklaşık 1/3’ünde bu proteinin yapımının arttığı ve özellikle de adenokarsinomlarda c-erbB-2 gen çoğalması ve artmış c-erbB-2 protein yapımı olup bunun kötü prognoz ile de bağımsız olarak ilişkili olduğu iddia edilmektedir. Küçük hücreli karsinomlarda c-erbB-2 ifadesi ya çok minimal bulunmuş ya da hiç tesbit edilmemiştir. (4,10,11)

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda adanokarsinomların %26.6’sında serumda yüksek konsantrasyonda Her-2-neu tesbit edilmiş ve bunun artmış tümör yükü ile ilerlemiş hastalığın göstergesi olduğu düşünülmüştür. Küçük hücreli dışı akciğer

kanserinde c-erbB-2 ifadesinin tedaviye yanıtında etkili olduğu ileri sürülmüştür. Nyugen ve arkadaşlarının(11) yaptıkları çalışmada küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin %30'unda tesbit edilen c-erbB-2 ifadesinin hastalarda kemoterapiye direnç oluşturduğu ve invitro olarak HER-2 /neu proteinin ekstrasellüler parçasının monoklonal antikor yöntemi ile bloke edilmesinin sisplatin sensitivitesini arttırdığı gösterilmiştir .

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri, ABD’de ve tüm dünyada kanser ölümlerinin hala en sık nedenidir. Akciğer kanserinde mortalite fazladır. Bunun sebebi hem görülme sıklığının fazla olması, hem de hastaların tanı anında ileri evrede olmalarıdır. ABD’de 2005 yılında yaklaşık 172,570 kişi yeni akciğer kanseri tanısı almış, ve yaklaşık 163,510 kişi bu hastalık nedeniyle ölmüştür. Bu sayılar, bu toplumdaki yeni tanı kanser vakalarının % 12,6’sını, kansere bağlı ölümlerin ise % 28,7’sini oluşturur (1-4).

Bu istatistiksel veriler akciğer kanserinin ölümcül bir hastalık olduğunu ve aynı zamanda kötü prognozlu olduğunu gösterir. 5 yıllık sağkalım oranı %15’in altındadır. Tanı anında hastaların % 70’ten fazlası ileri evrede olup küratif tedavi için uygun değildir.

ABD’de Erkeklerde kansere bağlı ölümlerin % 31’i, kadınlarda % 22’ si akciğer kanserine bağlıdır. Akciğer kanseri diğer en sık görülen üç kanserden (kolon, meme prostat kanseri) daha fazla ölüm nedenidir.

1990-1994 yılları arasında mortalite hızına bakıldığında erkeklerde artış hızı yılda % 1.4 azalmış, kadınlarda sigara içiminin artışına bağlı olarak % 1.7 oranında artmıştır. Akciğer kanseri bu yüzyılın başında nadir bir hastalık iken yeni etkenlere maruziyet ve artan yaşam süresiyle birlikte 20.yüzyılda önemli bir ölüm sebebi olmuştur.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi’nin 1997 yılında yayınlanan raporunda akciğer kanserleri 1994 yılında tüm kanserler içinde % 17.6 oranıyla birinci sırada yer almaktadır. Erkeklerde % 26.3 oranı ile birinci, kadınlarda % 4.5 ile 8. sıradadır (1-4).

2.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Yaş

Akciğer kanseri 35 yaş altında nadiren görülür. Akciğer kanseri görülme sıklığı yaşla artmakta, 65-85 yaşları arasında tepe yapmaktadır (3, 4).

Cinsiyet

Akciğer kanseri erkeklerde daha sık görülmektedir. Ancak son yıllarda görülme sıklığı kadınlarda erkeklere göre daha hızlı artış göstermektedir. Bu sonuçların sigara içme alışkanlığındaki değişikliklerle ilgili olduğu düşünülmektedir. Kadınlarda akciğer kanseri

gelişiminde başka faktörler de suçlanmaktadır. Özellikle adenokarsinom gelişmesinde ekzojen ve endojen östrojenlerin rol oynayabileceği bildirilmiştir.

Histolojik tip ve sağkalım açısından cinsiyetler arasında farklılıklar vardır. Sigara içmeyen kadınlarda ve erkeklerde adenokarsinom daha sık görülmektedir. Adenokarsinomun göreceli yüksek insidansı, özellikle sigara içmeyen kadınlarda erkeklere göre yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni, kadınların akciğerlerinin sigara dumanının karsinojenik etkilerine erkeklerden daha duyarlı olması olabilir. Ayrıca adenokanser oranındaki artıştan, giderek artan light sigara kullanımı ve bu sigaranın dumanının akciğerin daha periferine kadar çekilmesinin de sorumlu olduğu düşünülmektedir (1, 3).

Sigara

Sigara içenlerde akciğer kanseri riski, içmeyenlerden 24-36 kat daha fazladır. Akciğer kanseri gelişiminden % 94 oranında sigara sorumludur. Skuamöz hücreli kanserlerin % 90'ı, küçük hücreli akciğer kanserinin (KHAK) önemli bir bölümü sigara ile ilişkili iken, adenokanserlerde bu oran % 40'dır. Uzun süreli sigara içicilerde oluşan mutasyonların kalıcı olması nedeniyle sigarayı bıraksalar bile, hiç sigara içmeyen bireylerin akciğer kanseri riskine dönemezler. Pasif sigara içiminde risk % 3-5'dir. Sigara yakılmasıyla 980-1050 °C'lik sıcaklık meydana gelir. Bu sıcaklıkta tütün bileşikleri kısmen veya tamamen yeni bileşiklere dönüşürler. Sigara dumanında 4.000'den fazla kimyasal bileşen vardır. Sigara dumanının katran kısmında karsinojen ve tahriş edici maddeler bulunur.

Sigara dumanındaki aktif karsinojenlerden polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH)'ların en önemlisi benzo (a) piren maddesidir. PAH' lar mikrozomal enzimler tarafından epoksit türevlerine dönüştürülür (1-3). Epoksit türevleri hücrelerde DNA moleküllerinin arillenmesine neden olurlar. Tütünün işlenmesi sırasında içindeki nikotin ve diğer alkaloidler oldukça karsinojen olan tütüne özgü nitrozaminler oluşur

Tütünün yanması iki tip duman oluşturur. Bunlar ana duman ve yan dumandır: Sigara içen kişinin dışarıya üflediği ana duman olup, yan dumana göre daha yüksek ısıda oluşur ve içen kişi için duman maruziyetinin asıl kaynağıdır. Yan duman ise sigara kendiliğinden yanarken (600 °C) havaya yayılan dumandır ve çevresel sigara dumanı adını da alır.

Çevresel sigara dumanında duman bileşiklerinin konsantrasyonları ve total miktarı sigara içen kişi tarafından inhale edilenden çok daha düşüktür. Maruziyet dozundaki bu fark sigara içmeyenlerdeki düşük hastalık oranını açıklamaktadır. Bununla beraber çevresel

tütün dumanı maruziyeti, aktif sigara içiminden daha erken başlar. Özellikle sigara içenlerin çocuklarında, karsinojen maruziyet süresi akciğer kanseri riskinin güçlü bir belirleyicisidir (4).

Duman partikülleri çökünce normal akciğerin temizleme mekanizmalarıyla temizlenir. Bunlar alveoler makrofajlar ve mukosilier transporttur. Bununla birlikte dumanın akut ve kronik solunumu bu klirens mekanizmalarını değiştirebilir. Sigara dumanındaki tahriş edici maddeler siliatoksiktir. Sigara dumanının akut inhalasyonu siliostaz ve mukosilier klirens azalmasıyla sonuçlanır. Kronik inhalasyonu ise hava yolunun inflamatuvar amfizematöz daralmasıyla mukus miktarı ve karakterini değiştirerek silli epiteli silsiz epitele dönüştürür. Klirensin değişimi, karsinojenlerin hava yollarında daha uzun süre birikimiyle sonuçlanır. Akciğer kanseri gelişme riski yüksek olan sigara içicilerde ekfoliatif sitoloji, metaplaziden displaziye ve karsinoma insituya doğru progresyon gösterir (2, 3).

Çevresel ve mesleki faktörler

Akciğer kanseri sigara içiminden başka çevresel ve mesleki olarak kanserojen ajanlara maruz kalma ile de meydana gelir. Bunlar; Arsenik, asbestoz, berilyum, klorometil eter, kromisin, hidrokarbonlar, mustard gazı, radon, nikel ve radyasyondur. Asbestin kanserojen etkisi sigara ile birleştiğinde 91 kat artar. Akciğer kanseri ile ilgili karsinojenler tablo 2.1'de gösterilmiştir (1-3).

Tablo 2.1. Akciğer Kanseri İle İlgili Karsinojenler

Karsinojen	Risk oranı	İlgili meslekler
Asbest Sigara içmeyen Sigara içen	5 92	Madenciler, tekstil, izolasyon ve tersane işçileri
Uranyum Sigara içmeyen / içen	7/ 38	
Kömür kurumu, katran	2-6	Havagazı işçileri, asfalt, katran, kok fırını işçileri, baca temizleyicileri, madenciler
Hardal gazı	2-36	Hardal gazı işçileri
Vinil klorür	4.2	Plastik sanayi işçileri
Arsenik	3-8	Maden ve kaynak işçileri, böcek öldürücüler, şarap üreticileri, petro-kimya işçileri
Krom	3-40	Krom çıkaran, işleyen ve kullananlar,asetilen ve anilin işçileri, çamaşır suyu üreticileri, cam,seramik, muşamba ve batarya işçileri
Nikel		Nikel rafinerisi
Biskloremetileter		Tekstil, boya, ev izolasyonu
Demir-çelik		Dökümhaneler, çelik işçileri
Dizel-egzoz		Kamyon sürücüleri, demiryolu işçileri
Berilyum		Berilyum işçileri
Kadmiyum		Eritme işçileri
Elektromanyetik alanlar		Radar işçileri, telekomünikasyon, mikrodalga
Silis		Silis tozuna maruz kalanlar
Formaldehid		Kimya endüstrisi

Sosyoekonomik Durum

Mesleki gelir ve eğitime göre belirlenen düşük ve yüksek sosyal sınıflar arasında mortalitede 2 kat fark görülmüştür. Eğitim düzeyi düşük olanlarda sigara içme prevalansı ve zararı artmaktadır. Sosyoekonomik düzey sağlık hizmetlerine ulaşımı, kaliteyi ve kullanımı etkilemektedir.

Diyet

Vitamin A ve β -karotenden fakir diyet akciğer kanseri riskini arttırır. Diyetinde β -karoten/retinol miktarı yüksek olan kişilerde akciğer kanseri göreceli riski 0.59'a düşmektedir. Karotenoid alımının ve serum karoten seviyelerinin, skuamöz hücreli ve küçük hücreli akciğer karsinomunda (KHAK) diğer histolojik tiplere oranla daha koruyucu olduğu gösterilmiştir.

Retinolün hücrel farklılaşmayı arttırarak antineoplastik etki gösterdiği ileri sürülürken, karotenin antioksidan etkisi nedeniyle antikanserojen etkiye sahip olduğu düşünülmektedir.

Vitamin E, C ve selenyum benzer şekilde antioksidan etkiyle riski azaltmaktadır. Yüksek yağlı diyetle beslenen sigara içicilerinde akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir. Çay (özellikle yeşil çay) tüketimi de koruyucu etki gösterebilir. Sigarayı bırakan kişilerden yeşil ve sarı sebze tüketimi az olanlarda, akciğer kanserinden ölüm sıklığı çok tüketenlere göre 3 kez daha fazla izlenmektedir (3, 4).

Geçirilmiş Akciğer Hastalıkları

Lokalize pulmoner skar alanlarına yakın oluşan ve yaygın akciğer fibrozisi olan hastalarda gelişen akciğer kanserleri bildirilmiştir. Skar ve fibrozis sonucu gelişen avaskülarite ve doku anoksisinin epitel metaplazisine yol açtığı ve karsinogenezisi hazırladığı düşünülmektedir. Tüberküloz, bronşektazi, pnömoni, abse, pulmoner emboli, interstisyel akciğer hastalıklarında olduğu gibi akciğerlerde skar dokusunun kanser gelişimine zemin oluşturduğu ve akciğer tüberkülozu geçiren olgularda akciğer kanseri gelişme riskinin 8 kat fazla olduğu belirtilmektedir. Zheng ve arkadaşları yaş, cinsiyet ve sigara öyküsünde dikkate alındığında, 20 yıl ve daha öncesinde akciğer tüberkülozu tanısı almış kişilerde kanser riskinde belirgin artış olduğunu bildirmektedirler. Bu hasta grubunda adenokarsinom subtipi skuamöz veya oat cell (yulaf hücreli) karsinomdan daha fazla görülmektedir ve granülomatöz fibrotik lezyonların yerleşimi de bu alt tipin yerleşimine benzerdir.

Fibrozisle giden skleroderma ve sarkoidoz gibi hastalıklarda da akciğer kanseri riskinin arttığı değişik çalışmalarda bildirilmiştir.

Akciğer kanser riskinin arttığı diğer bir hastalık ise kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) dır. Riskteki artış, fibrozis ya da KOA sonucu oluşan yapısal bozukluklar nedeni ile karsinojenlerin klirensinin azalmasına bağlanmaktadır. Skuamöz

metaplazi ve atipik epitelyal proliferasyonun, malign değişikliklere zemin hazırladığı saptanmıştır (2, 3).

Genetik Faktörler

Ailesel Yatkınlık

Akciğer kanserli hastaların sigara içen akrabaları, kontrol grubunun sigara içen akrabaları ile karşılaştırıldığında, bunlarda akciğer kanserinden ölüm riski 2-2,5 kat daha fazla bulunmuştur. Ayrıca akciğer kanserli hastaların akrabalarında akciğer dışı kanser sıklığında da artış gözlenmiştir. Yapılan bu araştırmaların sonucunda, akciğer kanseri için ailesel bir yatkınlığın olabileceği düşünölmektedir (2, 4).

Genotipik İlişkiler

Skuamöz hücreli akciğer kanserlerinde HLA-B12 antijeninin beklenenden daha fazla olduğu görölmüştür. Kontrol grubunda a4 Ha-ras onkojenik alleli % 15 sıklıkta görölmürken, KHDAK hastalarında bu allele % 29 oranında rastlanmıştır. Özellikle KHAK' li hastalarda 3, 13 ve 17 numaralı kromozomlarda kopmalara rastlanmaktadır. Bu kromozomlardan kopan bölgelerin resesif rb ve p53 onkogenlerini barındırdığı düşünölmektedir. KHAK'de hücre dizilerinin % 50'sinden fazlasında myc ve myc ile ilişkili genlerde (C-myc, L-myc, N-myc) artış saptanmıştır. Bazı akciğer adenokarsinomlarında da K-ras geninin aktivasyonu gösterilmiştir (3, 4).

Fenotipik İlişkiler

Bazı fenotipik enzim yetersizliklerinde kansere yatkınlığın artabileceği düşünölmektedir. Bunlardan en çok incelenen, sitokrom p-450 sistemidir. Bu sistemin substratları, tütün ürünleri, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve nitrozaminler gibi prokanserojenlerdir. p-450 sisteminde yer alan aril hidrokarbon hidroksilaz (AHH) enziminin yüksek aktivite gösterdiği kişilerde, akciğer kanseri riski 8 kat artar. AHH, sigara dumanında bulunan polisiklik hidrokarbonları metabolizma yolu ile aktif karsinojenlere çeviren enzim sistemidir. Bu enzim, benzopiren ve aromatik hidrokarbonların metabolizmasının ilk basamağında görev alır ve ortaya çıkan metabolitler DNA mutasyonları ve hücrelerde malign transformasyona neden olur. AHH'ı denetleyen genin 2. kromozomda olduğu bilinmektedir. Bunun aksine, CYP2D6 geni 22 numaralı kromozomda yer almaktadır. p-450 enzimi CYP2D6'nın antihipertansif bir ilaç olan

debrizokin sülfatı metabolize etme yeteneği ile, artmış akciğer kanseri riski arasında bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir (2, 3).

Hücre büyümesi ile ilgili işlevlerle görevli genlerin radyasyon, kimyasal maddeler ve virüsler gibi dış etkenlerle “onkogen” haline geçerek karsinogenezde çok yönlü gelişmelere yol açtıkları anlaşılmıştır.

Viral Etkenler

Akciğer kanseri ve virüs ilişkisi değerlendirildiğinde HPV, EBV, SV-40’ın akciğer kanseri gelişimi ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür. Akciğer kanserlerinin viral etyolojisinde, virüsün asıl onkojenik bir etken olarak kabul edilebileceği (genital sistemdeki HPV gibi) ya da mezotelyomadaki gibi önemli bir yardımcı etken olabileceği (asbestozis ve SV-40) düşünülür. Akciğer kanserindeki viral enfeksiyon sıklığı, EBV ile infekte nadir olgular ve HPV ile ilişkili birkaç olgu ile sınırlıdır (4).

2.1.3. Sınıflama ve Patolojik Özellikler

Günümüzde sigara içme sıklığı ve alışkanlıklarındaki değişiklikler tüm dünyada akciğer kanseri sıklık ve mortalitesini büyük ölçüde değiştirmektedir. Bu değişikliklerin akciğer kanserlerinin histolojik tipleri ve bunların görülme oranları üzerine de etkisi olmaktadır. Tümörlerin sınıflandırılması; hastaların tedavisinde uyum sağlanması yanı sıra epidemiyolojik ve biyolojik çalışmaların temelini oluşturması açısından oldukça önem taşımaktadır (1-3).Akciğer kanserlerinin sınıflaması Tablo 2.2’de gösterilmiştir.

Tablo 2.2: Akciğer Tümörlerinin 1999 WHO/IASLC Patolojik Klasifikasyonu

* WHO: World Health Organization

IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer

1-Skuamöz hücreli karsinom Alt tipler; *Papiller *Şeffaf hücreli *Küçük *Bazaloid	4- Büyük hücreli karsinom Alt tipler; *Büyük hücreli nöroendokrin karsinom (kombine büyük hücreli karsinom) *Bazaloid karsinom *Lenfoepitelyoma benzeri karsinom *Şeffaf hücreli karsinom *Rabdoid fenotip içeren büyük hücreli karsinom
2-Küçük hücreli karsinom Alt tipler; *Kombine küçük hücreli karsinom	5-Adenoskuamöz karsinom 6-Pleomorfik,sarkomatoid veya sarkomatözelemanlar içeren karsinomlar *Spindle ve/veya dev hücre içeren karsinomlar (Pleomorfik karsinom, Spindle hücreli karsinom, Dev hücreli karsinom)
3- Adenokarsinom *Asiner *Papiller *Bronkioloalveoler Non-müsinöz Müsinöz Mikst müsinöz ve non müsinöz *Müsin yapan solid adenokarsinom *Mikst *Alt tipler İyi differansiye fütal adenokarsinoma Müsinöz (kolloid) Müsinöz kistadenokarsinom Taşlı yüzük hücreli Şeffaf hücreli	*Karsinosarkom *Pulmoner blastom *Diğerleri 7- Karsinoid tümörler (Tipik, atipik) 8-Tükrük bezi tipindeki karsinomlar *Mukoepidermoid karsinom *Adenoid kistik karsinom *Diğerleri 9- Sınıflandırılmayan karsinomlar

2.1.4. Klinik Bulgular

Bazı hastalarda başka bir nedenle çekilen akciğer grafisinde semptomla yol açmayan kitle olduğu görülür. Ancak çoğu akciğer kanserli hasta yeni ortaya çıkan veya kötüleşen klinik şikayet veya bulguları araştırmak amacıyla yapılan tetkikler sonucunda tanı alır.

Akciğer kanseri için tanı koydurucu olmamakla birlikte klinik bulgu ve semptomlar 4 sınıfta incelenebilir.

- 1- Tümörün çevresine doğru büyümesi ve intratorasik yayılımı
- 2- Uzak metastazlara bağlı
- 3- Nonspesifik sistemik semptomlar
- 4- Paraneoplastik sendromlar

1- Tümörün büyümesi ve intratorasik yayılıma bağlı semptomlar: Öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi, pnömoni, vokal kord paralizisi, vena kava superior sendromu, plevral effüzyon, pankoast sendromu, perikardial effüzyon, yutma güçlüğü, stridor, frenik sinir paralizisine bağlı bulgular

2- Uzak metastazlara bağlı bulgular: Küçük hücreli akciğer kanserlerinin yaklaşık olarak % 60'ı, küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinin ise % 30-40'ı metastatik hastalık ile kendilerini gösterirler. En sık merkezi sinir sistemi, kemik, karaciğer ve böbreküstü bezlerine metastaz yaparlar. Kemik metastazlarına bağlı kemik ağrısı, karaciğer metastazına bağlı olarak sağ üst kadranda ağrısı, bulantı, kilo kaybı, anemi görülür. Böbreküstü bezlerine yayılımda genellikle şikayet olmaz. Merkezi sinir sistemi metastazlarına bağlı olarak baş ağrısı, mental durum değişiklikleri, nöbetler ya da sınırlı güç kaybı görülebilir. Epidural ve intrameduller spinal kord metastazlarına bağlı nörolojik bulgular olabilir (2-4).

3- Sistemik semptomlar: Anoreksi, kilo kaybı, yorgunluk, ateş, anemi

4- Paraneoplastik sendromlar: Uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması (SIADH), Ektopik adrenokortikotropik hormon salgılanması, hiperkalsemi, Eaton-Lambert sendromu, hipertrofik pulmoner osteoartropati.

2.1.5. Tanı

Radyolojik Yöntemler

Akciğer Grafisi: Ön-arka ve yan akciğer grafisi akciğer kanseri tanısında en basit tetkiklerden biridir. Kitle, nodül, atelektazi, postobstrüktif pnömoni, abse, bronşiolitis, kot erozyonu, plevral effüzyon, görülebilir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT): KHOAK evrelemede bilgisayarlı toraks tomografisi oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Toraks BT, toraks içerisindeki tümörün yerleşimi, büyüklüğünü (T durumu), rezektabilitesini, ve anatomik yapılar ile ilişkisini gösterebilmektedir. BT mediastinal lenf nodlarının (N2 durumu) değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır (3,4).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI): Mediastinal yağ dokusu ve damarsal yapıların işgalini değerlendirmede ya da hiler vasküler yapılarla lenfadenopati ayırımında yarar sağlar (1-3). Özellikle süperior sulkus tümörlerinde ve göğüs duvarı invazyonlarında yardımcı olmaktadır.

Positron Emisyon Tomografi (PET): PET kullanımı özellikle son yıllarda popüler olmuştur. İlk olarak 1987 yılında Nalob ve arkadaşları tarafından kullanılmış ve günümüzde; soliter pulmoner nodüllerin benign/malign ayırımında, mediastinal tutulumun değerlendirilmesinde, nüks ve metastazların saptanmasında, akciğer kanserinin evrelemede ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde oldukça güvenilir sonuçlar veren bir yöntem haline gelmiştir.

Diğer Yöntemler: Doku tanısı elde etmek için balgam sitolojisi, bronkoskopi, transtorasik iğne biyopsisi, torasentez, plevra biyopsisi veya cerrahi yöntemler kullanılabilir (1-4).

2.1.6. Evreleme

Akciğer kanserinin doku tanısının belirlenmesinden sonra, hastalığın yaygınlığının saptanması, doğru tedavinin seçilmesi ve prognozunun belirlenmesi amacıyla evrelendirme yapılır. Tablo 1.3'de TNM sınıflaması Tablo 1.4'de TNM evrelendirme sistemi görülmektedir.

Tablo 2.3. KHOAK’de TNM Sınıflaması

PRİMER TÜMÖR(T)
Tx: Primer tümörün belirlenememesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin tesbit edilip görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi
To: Primer tümör belirtisi yok
T1: Tümörün en geniş çapı ≤ 3 cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon göstermeyen tümör* (örn. Ana bronшта lezyon yok)
T2: Tümörün aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olması: <ul style="list-style-type: none">• En geniş çapı >3 cm• Ana bronşa invaze, ancak karinaya uzaklık >2 cm• Visseral plevra invazyonu• Hiler bölgeye ulaşan, ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni
T3: Tümör herhangi bir büyüklükte olup, göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diafragma, mediastinal plevra , parietal perikard gibi yapılardan herhangi birine doğrudan invazyon göstermesi veya karinaya 2 cm’ den daha yakın, ancak karinayı tutmayan ana bronştaki tümör; veya bütün akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör.
T4: Tümör herhangi bir büyüklükte olup, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özefagus, vertebra korpusu, karina gibi yapılardan herhangi birinin işgali veya malign plevral veya perikardiyal sıvı ile birlikte olan tümör** veya tümörle aynı lob içinde serbest nodül
BÖLGESEL LENF BEZİ (N)
Nx: Bölgesel lenf bezi durumunun değerlendirilememesi
No: Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1: Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı tarafta hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün doğrudan yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması
N2: Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3: Karşı taraf mediastinal, hiler; aynı veya karşı taraf supraklavikuler veya skalen lenf bezi metastazı
UZAK METASTAZ (M)
Mx: Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi
Mo: Uzak metastaz yok
M1: Uzak metastaz var ***

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

** Akciğer kanseri ile birlikte olan plevral effüzyonların çoğu tümöre bağlıdır. Bununla birlikte bazı hastalarda plevral sıvının yinelenen sitolojik incelenmesinde tümör saptanamaz. Bu olgularda sıvı kanlı ve eksuda özelliğinde değildir. Klinik durum ve sıvının özellikleri tümörü düşündürmüyorsa sıvı evrelemede dikkate alınmamalı ve T1, T2 veya T3 olarak değerlendirilmelidir. Perikardiyal sıvıda aynı kurallara göre değerlendirilmelidir.

*** Tümörün olduğu lob dışındaki tümör nodülleri M1 olarak sınıflandırılır.

Tablo 2.4: TNM'ye Göre KHOAK'de Evreleme

EVRE	TNM
0	Karsinoma insitu
IA	T1N0M0
IB	T2N0M0
IIA	T1N1M0
IIB	T2N1M0, T3N0M0
IIIA	T3N1M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0
IIIB	T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0, T1N3M0, T2N3M0, T3N3M0, T4N3M0
IV	Herhangi bir T, herhangi bir N, M1

2.1.7. Evrelere Göre Sağkalım

Evre IA ve IB: Evre IA küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde ortalama 5 yıllık yaşam oranı yaklaşık olarak % 61-67 dir. Evre IB küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde ortalama 5 yıllık yaşam oranı yaklaşık olarak % 38-40'dır (1,2). Bu grup hastalar da T durumu ve tümörün histolojik tipinin yaşam süresi üzerine etkisi vardır.

Evre IIA ve IIB: Evre II A hastalıkta 5 yıllık yaşam süresi % 37-40, Evre IIB hastalıkta % 24-30'dur (3, 4).

Evre IIIA: Küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinin yaklaşık olarak % 25-40' 1 evre III hastalıktır. Evre IIIA hastaların ortanca yaşam süresi 12 ay, 5 yıllık yaşam oranı ise % 9 - % 13'tür (3, 4).

Evre IIIB: Evre IIIB hastalıkta ortanca yaşam süresi 8 aydır. 5 yıllık yaşam oranı ise % 5'ten daha azdır (3, 4).

Evre IV: 1 yıllık sağkalım oranı % 20, 5 yıllık sağkalım oranı %1'dir (3, 4).

2.2. Kanserin Moleküler Temelleri

Son yıllarda kanserin kökeninin anlaşılması konusunda çok yol katedilmiştir. Kanserli doku, normal dokuları aşan, onlarla uyum sağlamayan ve değişime yol açan, uyarı durduktan sonra bile aynı şekilde aşırı büyümeye devam eden aykırı bir doku kitlesidir. Buna göre anormal kitle, kendi metabolik gereksinimlerini karşılamak için normal hücre ve dokularla yarışmaya girer (13, 14).

Kanserin moleküler temeli konusunda son yıllarda çok fazla araştırma yapılmıştır. Karsinogenezin temelinde ölümcül olmayan genetik hasar vardır. Kimyasallar, radyasyon veya virüsler gibi çevresel ajanların etkisi ile ya da kalıtsal olarak bu tip mutasyon oluşabilir. Genetik hasarın esas hedefi 3 tip düzenleyici gen dir. Bunlar;

- 1- Büyüme yi sağlayan protoonkogenler
- 2- Büyüme yi inhibe eden tümör önleyici genler
- 3- Programlı hücre ölümü (apoptozu) düzenleyen genler.
- 4- Hasarlı DNA tamirini düzenleyen genler

Karsinogenez hem fenotipik hem de genetik düzeyde çok aşamalı bir işlemdir. Malign bir neoplazm aşırı büyüme, çevreyi işgal, ve uzak metastaz oluşturma yeteneği gibi çeşitli fenotipik özelliklere sahiptir.

Onkogen ve Kanseri: Onkogenler, protoonkogenlerden kaynaklanırlar. Bunlar büyüme ve farklılaşmayı sağlayan genlerdir. Protoonkogenler ilk olarak retrovirüslerde ortaya çıkarılmışlardır. Protoonkogenler, retroviral transdüksiyon ile (v-onc) ya da in situ davranışlarını değiştiren ve böylece onları hücre sel onkogenlere çeviren (c-onc) etkilerle onkogenik hale gelebilirler.

Onkogenlerin Protein Ürünleri: Onkogenler, onkoprotein adı verilen proteinleri şifreler. Onkoproteinlerin fonksiyonlarını daha iyi anlayabilmek için öncelikle normal hücre çoğalmasını hatırlamak gerekir: Büyüme faktörünün hücre membranındaki özgül reseptöre bağlanması, hücre zarının iç yaprağındaki çeşitli uyarı iletici proteinleri etkinleştiren büyüme faktörü reseptörünün geçici ve sınırlı etkinleşmesi, iletilen uyarının ikincil ulaklar aracılığı ile sitozolden çekirdeğe taşınması, DNA transkripsiyonunu başlatan nükleer düzenleyici faktörlerin uyarılması ve etkimleşmesi, hücre bölünmesi ile sonuçlanan, hücrenin döngüye girişi ve ilerlemesi.

Gen Sayısının Çoğalması: Protoonkogenlerin ürünlerinin aşırı ekspresyonu nedeniyle etkinleşmeleri DNA dizilerinin kopyalanması ve çoğaltılması sonucu olabilir. Bu tip bir çoğalma tümör hücrelerinde yüzlerce protoonkogen oluşumuna neden olur. En ilginç olanları nöroblastomdaki N-myc geni ve meme kanserlerinde HER-2/neu ' da

olanlardır. Bu genler tümörlerin % 30-40' ında çoğalmıştır ve her birinde de çoğalma kötü prognoz ile ilgilidir. Benzer şekilde L-myc ve N-myc çoğalması da akciğerin küçük hücreli karsinomunun ilerlemesi ile yakından ilgilidir.(13-15).

Büyüme Faktörleri: Normal hücrelerin çoğalmasını sağlayan polipeptid büyüme faktörleri tümör gelişiminde de rol oynar. Büyüme faktörünü şifreleyen genlerin mutasyonu onları onkogenik hale getirebilir. Çoğu kanser hücresi kendilerine duyarlı olan benzer büyüme faktörlerini yapabilme yeteneğini kazanırlar. Trombositlerden gelen büyüme faktörünün β (PDGF β) zincirini kodlayan protoonkogen SIS özellikle astrositom ve osteosarkomlar olmak üzere çoğu tümörlerde fazla üretilmişlerdir. Bununla birlikte bir otokrin kanalın, kendi kendine değişmemiş veya mutasyona uğramış büyüme faktör genin çoğu örneklerinde birkaç tümörün patogenezinde önemli bir sebep olarak düşünülmektedir. Daha yaygın olarak ras gibi diğer onkogenlerin üretimi (çoğu sinyal iletim yolları boyunca uzamış olan) büyüme faktör genlerinin aşırı ekspresyonuna neden olur. Böylece hücreler transforme edici büyüme faktörü gibi (TGF α) büyüme faktörlerini yüksek miktarlarda salgılamaya başlarlar. Bu büyüme faktörü yani TGF α , epidermal büyüme faktörü (EGF) ile ilişkilendirilmiştir. EGF ve EGF reseptörüne bağlanarak hücre çoğalmasına neden olur. TGF α , EGF karsinomlarda saptanmışlardır. Hepatosit büyüme faktörü (E-GF) ve onun reseptörü c-met büyüme uyarıcısı otokrin bir kanal oluşturarak tiroidin folliküler karsinomlarında aşırı ekspresyon olmuşlardır. Transforme hücrelerin büyüme faktörü ilişkili otokrin uyarısının yaygın olmasına rağmen kendi kendilerine ürettikleri artmış büyüme faktörü neoplastik dönüşüm için yeterli değildir. Yaygın hücre çoğalması bütün ihtimallerde kendiliğinden risk artması ile veya hücre topluluğunda etkilenmiş mutasyonlar ile malign fenotipe katkıda bulunur.

Büyüme Faktör Reseptörleri: Büyüme faktör reseptörlerini şifreleyen birkaç onkogen bulunmuştur. Bu reseptörler, ligand bağlayan hücre dışı bölgeye, plazma membranındaki transmembran alana ve tirozin kinaz aktivitesine sahip hücre içi bölgeye sahiptir. Tirozin kinaz reseptörleri normal formlarında onlara özgü büyüme faktörlerinin bağlanması ile geçici olarak etkinleşir ve arkasından reseptör ikilenmesi ve tirozin fosforlanması oluşur. Bu reseptörlerin onkogenik tipleri büyüme faktörüne ihtiyaç duymadan ikilenir ve etkinleşir. Mutant reseptörler hücrelere sürekli mitojenik sinyaller verir.

Büyüme faktör reseptörleri insan tümörlerinde birkaç mekanizma ile etkinleşirler; Bunlar mutasyonlar, gen yeniden düzenlemeleri ve aşırı ekspresyonu içerir. RET

protoonkogeni, bir tirozin kinaz reseptörü mutasyonlar ve gen yeniden düzenlenmeleriyle onkogenik dönüşüme örnek gösterilebilir. RET tiroidin parafoliküler C hücreleri, adrenal medulla ve paratiroid hücre öncülleri gibi nöroendokrin hücrelerden salınan ve glial hücrelerden kaynaklanan nörotropik faktör için reseptördür. MEN 2A'da RET hücre dışı bölgesindeki nokta mutasyonlar meduller tiroid karsinomu, adrenal ve paratiroid tümörlerine yol açan oluşturuçu ikilenme ve etkinleşmeye neden olur. MEN 2B'de RET sitoplazmik katalitik alanında nokta mutasyonlar sonucunda seçiciliği değişir ve tiroid ile adrenal tümörlerine yol açar (14, 15).

Protoonkogenlerin mutasyonlarına ek olarak protein ürünlerinin aşırı ekspresyonu da karsinogenez üzerine etkilidir. Sporadik papiller tiroid karsinomlarında c-met hemen hemen her vakada aşırı ekspresse edilmiştir. Bu tümörlerde c-met 'in artmış ekspresyonu gen mutasyonu ile ilişkilendirilmemiştir. Bazı tümörlerde artmış reseptör ekspresyonu gen çoğalması sonucunda oluşur. Fakat çoğu vakalarda artmış reseptör ekspresyonunun moleküler temeli tam olarak bilinmez. Bunun örneği EGF ailesidir.

Epidermal Büyüme Faktör Reseptörleri: EGF reseptör ailesi dört homolog epidermal büyüme faktörü reseptörü şifreleyen dört geni kapsar. Reseptörlerin tamamı çeşitli dokulardaki hücre zarlarında bulunur. Bu genler için farklı isimlendirme sistemleri kullanılmıştır. İlk olarak rat nöroblastomundan saflaştırılarak rat neu gen ismini almıştır. Diğer isimlendirmeler tavukta eritroblastomaya homolog (erb) genlerin ve insan büyüme faktörleri kodlayan genlerin (HER) keşfinin bir sonucudur. Bununla birlikte HER tanımlama için en yaygın olarak kullanılmaktadır. HER 2 kromozom 17q21'de haritalanmış bir protoonkogenidir. Basitçe HER 2 protein veya reseptör olarak adlandırılmış olan p185/HER2 gibi tanımlanmış 185 kDa molekül ağırlıklı 1255 aminoasitli bir transmembran glikoproteini kodlar.

HER reseptör ailesinin dört üyesi, epidermal büyüme faktör reseptör (EGFR) veya HER 1, HER 2, HER 3 ve HER 4' ü kapsar. HER reseptörleri hücre zarında bulunurlar. Reseptörlerin hepsi sisteinden zengin bir hücre dışı büyüme faktör ligand bağlayan alan, lipofilik bir transmembran parça ve düzenleyici bir karboksi terminal parçalı bir hücre içi tirozin kinaz bölgesi kapsayan benzer bir yapıyı paylaşırlar.

HER ailesi insan embriogeneğinde önemli bir rol oynar. İnsan fetüsünde HER 2 sinir sisteminde, kemik, kas, deri, kalp, akciğer ve intestinal epitelinde saptanmıştır.

HER proteinler hücre zarında monomerler şeklinde bulunur. HER etkinleşmesi genellikle bağlananlar ve HER ailesinin diğer reseptörleri olarak adlandırılmış küçük moleküllerin varlığına bağlıdır. Ligand bağlanmasını takip ederek 4 farklı reseptör

homodimerler (HER-1-HER-1) veya heterodimerler (HER-1-HER-2) olabilen 10 farklı reseptör ikilisi yapısında her biri diğeri ile ilişkilenebilir. Bir ligand ve 2 reseptör arasında oluşmuş ikili bileşiği monomerik bir reseptör bileşiğinden daha dayanıklıdır.

HER reseptör proteinleri monomerler ve üzerine ligand bağlanan homo veya heterodimer yapısındadırlar. HER ligandları bivalan büyüme faktör molekülleridir. Karboksi uç üzerinde düşük istekli bölgeler bulunurken, amino ucu üzerindeki yüksek istekli bölgeler sınırlı bir özgüllüğe sahiptir ve HER 1, HER 3 veya HER 4'e bağlanır. Burada aracı olan yardımcı reseptör tipik olarak HER 2'dir. Yardımcı reseptör olarak HER 2'nin düşünülmesinin sebebi, geniş özgüllüğe bir reseptör geliştirmesi ve bir HER 2 spesifik ligandın yokluğudur (13-15).

HER 2 diğer HER proteinleri ile düzenli bir etkileşim sergiler. Doğasında tirozin kinaz aktivitesi olmayan HER ailesi arasında benzersiz olan en etkili ikilenme ortağı HER-3'dür. HER-2'nin overekspresyonu HER 2-HER 3 heterodimerleri, homodimerlerinden daha etkilidir. HER 2 içeren heterodimerlerin, HER 2 içermeyenler ile karşılaştırıldığında özellikle daha yüksek bir ligand bağlama ve sinyalleme gücüne sahip oldukları görülür. HER-2 heterodimerler ile sinyallenme nispeten daha uzun sürelidir ve mitojenik etkiyi etkinleştiren protein kinaz (MAPK) yolu gibi sinyallenme yollarının aşırı etkinleşmesine neden olur (13, 14).

Etkinleşmiş HER 2 ile sinyallenme: HER sinyal iletişim şebekesi bir stromal girdi tabakası (ligandlar ve büyüme faktörleri), bir sellüler bilgi süreçleme tabakası (reseptörler, SH2 proteinler, transkripsiyon faktörleri) ve bir çıktı tabakasını (hücre büyümesi, farklılaşması veya göçünü) içerir. Reseptör ikilenmesi biolojik mesajların bir çevirim sırası ile iletimleri için esastır. Bu modele uyan bütün şebekenin yönetimi HER-2 ile yapılmıştır. İkilenme, reseptörlerin sitoplazmik alanında tirozin kinazın etkinleşmesine yol açar. Daha sonra reseptörlerin hücre içi kısmındaki tirozin parçalarının fosforlanması sinyal iletimini başlatır. HER şebekesi hücre zarında reseptörlerin 10 farklı bileşimini gösterir. HER 2 içeren heterodimerlere bivalent bağlanma, bu bileşimlerin artmış gücünü açıklayabilen uzun bir zaman için ligand bağlanmasına işaret eder. Sinyal iletim zamanının uzamasına neden olan bir diğer neden ise HER 2 yıkımı (HER 2'nin lizozomal sindirimi) sırasında HER 2'nin döngüye tekrar girmesidir. Bu sebeplerin malign seyirin nedeni olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda yapılan araştırmalarda, HER 2'ye özgül antikörlerin, HER 2 aşırı ekspresse eden kanser hücrelerinin etkisizleştirme gücünün onkoproteinlerin yıkılması sırasında hücre yüzeyinden HER' nin hızlandırılmış endositik yolla ortadan kaldırılmasına olan etkilerine bağlı olduğu düşünülmüştür.

HER 2 (Her-2'nin lizozomal sindirimi): Artmış endositozda immünoterapinin rolü için yapılan araştırmalar HER 2 yıkımına sebep olan biyokimyasal süreç üzerine odaklanmıştır. Genel olarak reseptöre bağlı ligandlar endositoza uğramışlardır. Burada oluşan veziküller erken endozomlar yapısındadır. Endozom içerisinde ligand reseptörden ayrılmıştır ve daha sonra reseptör ya hücre yüzeyinde yeniden döngüye girer veya ligandla birlikte endozom ile lizozoma taşınıp sindirilir. Öncelikle HER 1 homodimer lizozoma gider ve yıkılır. Bununla birlikte HER-1, HER-2 ile heterodimerize olduğunda HER-2 ile birlikte yeniden döngüye girerek hücre yüzeyine döner ve ileti aktarılmasına devam eder. Bu döngü HER-1 ile sinyallenmeyi uzatır. Ve muhtemelen bu durum onkogeneizde rol oynamaktadır. Erken endozomda oluşan işlev, lizozomda yıkılmış olan bazı reseptörlerde yanıtlar nedeni ile kritiktir. Bu alandaki araştırmalar yeni döngü/yıkım yolunu kontrol eden c-Cbl adı verilen bir uyum sağlayıcı proteinin tanımlanmasına gider. C-Cbl, ligand ile birleşince reseptörlerin lizozoma doğru yıkımına neden olur. C-Cbl'nin ubiquitinyasyonu sağlamak (proteinlerin uzun zincirler halinde sindirimini sağlayan kısa zincirli proteinler) ve sonra da lizozomda reseptörün yıkımı için, erken endozomda reseptör ile ilişkilenmiş hale geldiği görülür. C-Cbl' yi güçlü olarak bağlayan HER 1'den farklı olarak HER 2, bu uyum sağlayıcı protein ile sadece zayıfça etkileşir. HER 2 aşırı ekspresse olduğunda iletişimin HER 2 ve HER ailesinin diğer üyeleri arasında öncelikle heterodimerler ile aktarıldığı görülür. Bu HER 2 heterodimerler proliferasyon için hücreye ileti gönderen, etkili, güçlü tam ligand bağlar ve endositoz sonrası hücre zarına yüksek bir oranda yeniden döngüye girer (iletişim zamanları uzar). Bu etkin iletişim artmış hücre çoğalması ile ve malign dönüşüm ile sonuçlanır. Plazma membranına HER 2'nin yeniden döngüye girmesi lizozomda HER 2'nin yıkımına yol açan Herceptin (trastuzumab) benzeri antikolar ile etkisizleştirilmiştir. HER 2'nin azalmış miktarları HER 2 ile ikilenmeyen HER ailesinin diğer üyelerine aracı olur ve böylece bunlar HER 2 olmaksızın kendi aralarında homo ve heterodimerler oluşturarak güçlenirler. Bu hücre büyümesi için zayıf iletiler oluşmasına neden olur, böylece hücrelerin malignleşmesi için oluşabilecek etki azaltılır(13-15).

2.2.1. C-erbB-2 ve Akciğer Kanseri

Her-2 neu reseptörünün onkojenik gücü vardır ve nokta mutasyonları, mutasyona uğramamış protoonkogenlerin çoğalması, kromozomların dengeli kopyalanması (polizomi) ve protein ürünlerinin kısaltılmasını içeren çok sayıda genetik etkiler yoluyla etkinleşebilir. Gen çoğalmasının, her-2 neu'nun etkinleşmesi ve ardından oluşan meme kanserindeki

proteinin aşırı ekspresyonu için en sık etken olduğu bildirilmiştir. Gen çoğalması akciğer kanserindeki her-2 neu aşırı ifadesinin sık rastlanılan bir nedeni değildir. Akciğer kanserinde her-2 neu'nun aşırı ifadesi için sorumlu etken kromozom 17'nin polizomimidir (9, 13, 15).

Birkaç çalışmada akciğer kanserli hücre dizilerinde Her-2 neu ifadesi değerlendirilmiştir. Pozitif NSCLC hücre dizilerinde ortalama % 31 olarak bulunmuştur. Bu farklı sonuçların nedeni, Her-2 neu ifadesi saptarken akım sitometrisi, IHC ve Western blot gibi farklı yöntemlerin kullanılmasıdır. Histolojik alt tiplerin kıyaslandığı çalışmalarda pozitif Her-2 neu ekspresyonları epidermoid karsinom veya büyük hücreli karsinomlara kıyasla en sıklıkla adenokarsinomda gösterilmiştir. Her-2 neu SCLC'de nadiren gözlenmiştir.

Farklı farmakolojik ilaçlarla gerçekleşen büyümenin engellenmesini araştıran çalışmalarda pek çok akciğer kanserli hücre dizileri kullanılmıştır. Rekombinant toksinin (OLX-209) dozla ilişkili invitro büyümeyi engellediği gösterilmiştir. Trastuzumabı da içeren birkaç anti-p185/HER2 antikoru Her2/neu pozitif NSCLC hücre dizilerinin büyümesini engeller. Colorado Üniversitesinde farklı histolojik alt tiplerden oluşan hücre dizileri, akım sitometrisi, IHC ve FISH incelemeleri ile çalışılmıştır. Akım sitometri, HercepTest ve FISH sonuçlarını kıyaslamada güçlü bir ilişki vardı. Akım sitometri ile HER2 aşırı ifadesi, çalışılan 22 NSCLC hücre dizisinin 2'sinde (% 9) bulunmuş ve 11 SCLC hücre dizisinin hiçbirisinde saptanmamıştır. Pozitif HercepTesti 19 NSCLC hücre dizisinden 6'sında ve 3 SCLC hücre dizisinden bir tanesinde saptanmıştır (10, 13).

Yüksek dereceli aşırı ifade oranları ve gen çoğalması oranları KHOAK'de meme kanserinden belirgin şekilde daha düşüktür ve gerçek çoğalmadan ziyade polizomi, KHOAK hücre dizilerinin çoğunda artmış HER2 ifadesinin ana nedenidir (13).

Aynı hücre dizileri farklı sitotoksik ilaçlar (gemcitabin, paklitaxel, vinorelbin ve cisplatin) trastuzumab ile tedavi edildi. Bu çalışmalarda trastuzumabın HER2/neu pozitif hücre dizilerinde önemli büyüme engelleyici etki gösterdiği ancak HER2/neu negatif olanlarda anlamlı büyüme engellemesi yapmadığı saptanmıştır. KHAK hücre dizisinde hiç büyüme engellemesi görülmedi. HER2/neu ifade eden KHOAK hücre dizisinde Trastuzumab ve sitotoksik ilaçların birlikte kullanılmasıyla sinerjistik büyüme engellenmesi gözlemlendi. Daha önceden 20 KHOAK hücre dizisinde HER2/neu ifadesi ve doğal kemoterapi direnci arasında bağlantı tanımlanmıştır. HER2/neu ile birlikte çalışan diğer genetik değişikliklerin, kanser hücrelerinde kemoduyarlılık veya kemodirenç ortaya çıkardığı sonucuna varılmıştır. Topoizomeraz 2 α pek çok antikanser ilaç için

(doksorubisin, epirubisin, etoposid) moleküler hedeflerdir. Topoizomeraz 2 α engelleyicilere duyarlılık kanser hücrelerinde topoizomeraz 2 α ekspresyon seviyelerine bağlıdır ve düşük derişimlerde topoizomeraz 2 α proteini olan hücreler yüksek derişimli hücrelere göre topoizomeraz 2 α engellenmesine daha az duyarlıdır. Araştırmacılar, topoizomeraz 2 α gen çoğalması ve kopmasının, topoizomeraz 2 α bölgesindeki özgül genetik etkiye bağlı olan antrasiklin tedavisine direnç ve görece kemoduyarlılıktan sorumlu olduğunu düşündürür ve HER2/neu, topoizomeraz 2 α genindeki genetik değişiklikler ile ilişkisinden dolayı kemoseleksiyon için bir belirleyici olabilir. Ancak, trastuzumabın hem tek başına hem de farklı sitotoksik ilaçlarla birleştirilmesinde invitro kemoduyarlılığın altında yatan düzenekleri netleştirmek için akciğer kanserinde daha ileri çalışmalar gereklidir (9, 13).

KHOAK tümörlerinin % 1,8-78'sinde HER2/neu protein aşırı ifadesi veya HER2/neu onkogeninin çoğaldığı bildirilmiştir. 3 pozitif HercepTest boyanması ve gen çoğalması aynı zamanda sıklıkla adenokanserlerde bildirilmiştir. Daha önceki çalışmalarda bildirilen anlamlı sonuçların geniş dağılımı, yöntem, antikolar, doku muamele yöntemleri ve olumlu sonuçların tanımlanması için kullanılan kıstaslardaki farklılığa bağlı olabilir (9, 10).

Akciğer kanserlerinin ortalama olarak meme kanserinden daha düşük HER2/neu protein ifadesi ve hücre başına daha düşük sayıda HER2/neu gen kopyası sergiledikleri görülmüştür. Akciğer kanseri daha fazla 1+ / 2+ reseptör ifadesi olması ve hücre başına daha az sayıda HER2/neu gen kopyasına sahip olması nedeniyle daha arada bir örnek gösteririler. Akciğer tümörlerinde HER2/neu protein ifadesi meme kanserinde oluşan gerçek gen çoğalmasından daha fazla dengeli kromozom/gen ikilenmesi (polizomi) ile daha sıklıkla ilişkili gibi görünmektedir (9, 13).

2.2.2. C-erbB-2 ve Prognoz

Akciğer kanser hastalarında HER2/neu'nun prognostik değerini esas alan kafa karıştırıcı sonuçlar vardır. Birkaç çalışmada,KHOAK hastalarında HER2/neu ifadesinin daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bazı raporlar bu sonuçları desteklemez. Korrapati ve arkadaşları 2+/3+ HER2/neu ifadesi olan hastalarda sağkalımda anlamlı bir kısalma saptamadılar, ancak daha yüksek seviyeli HER2/neu ifadesi olan akciğer kanserli hastalarda yüksek oranda nüks buldular (9). Bazı raporlarda HER2 pozitif tümörü olan hastalarda kemoterapiye yanıt daha az saptandı. KHOAK'nin yaklaşık % 25'inde 2+ veya fazla HER2/neu ifadesi görülür ancak bu tümörlerin sadece % 6'sında 3+ aşırı ifade saptanır. Bu sonuçlar yöntem, antikor doku muamelesi ve kullanılan sayım

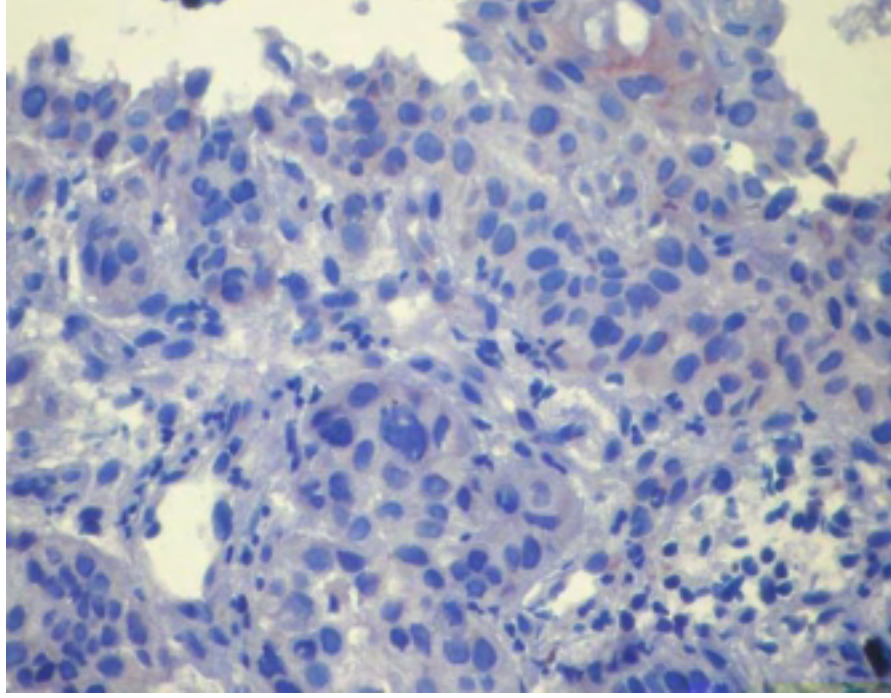
sisteminin yorumlanmasına bağlıdır. Adenokarsinomlarda en yüksek HER2/neu ifadesi saptanırken, skuamöz hücreli karsinomda en düşük sıklıkta saptanır ve KHAK nadiren HER2/neu ifade eder (9, 13). FISH analizi ile KHOAK de %10' dan daha az gerçek HER2/ neu gen çoğalması saptanırken, HER2/neu protein aşıırı ifade eden akciğer kanserinin çoğunda kromozom 17 polizomisinden dolayı HER2/neu geninin fazla kopyaları saptanır. İnvitro çalışmalarda trastuzumabın büyüme engelleyici etkisi HER2/neu negatif hücre dizilerinde saptanmaz iken, HER2/neu pozitif KHOAK hücre dizilerinde saptanır. HER2/neu pozitif hücre dizilerinde, değişik sitotoksik ilaçlar ile birlikte trastuzumab uygulamasının sinerjistik etkileri görülür (9).

3. HASTALAR ve YÖNTEM

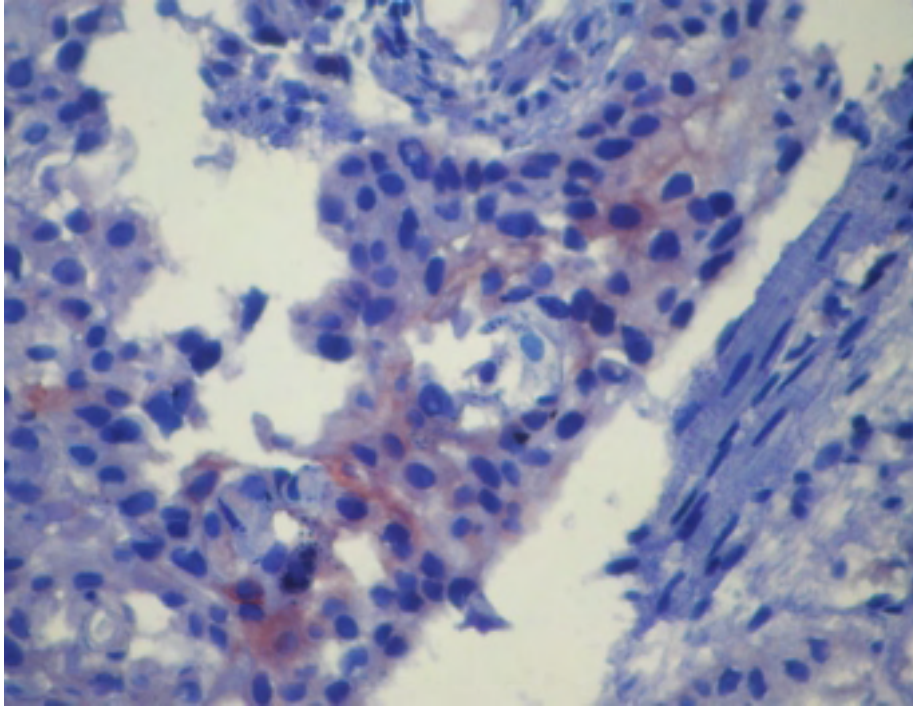
Çalışmamız, Başkent Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na 2000-2005 yılları arasında KHOAK tanısı ile başvuran, aynı zamanda patoloji tanısı hastanemizde konulan 89 hastanın retrospektif olarak incelenmesi ile yapılmıştır. Öncelikle hastalara ait hastane dosyaları arşivden bulunarak yaş, cinsiyet, patoloji tanısı ve evresi incelenmiş ve tablolaştırılmıştır. Hastalara veya yakınlarına ait telefon kayıtlarına dosyalarından ulaşıldı. Bu telefon numaraları aranarak yaşayan hastaların kendileri ile görüşüldü, son durumları ile ilgili olarak bilgi alındı. Ölmüş olan hastaların ise yakınları ile görüşüldü ve ölüm tarihleri öğrenilerek kaydedildi.

Patoloji preparat arşivinden hastalara ait tümör camları incelendi ve immünohistokimyasal boyanma için uygun olanları, seçilerek parafin blok arşivinden bu preparatlara ait parafin bloklar çıkarılarak immünohistokimya işlemi uygulandı.

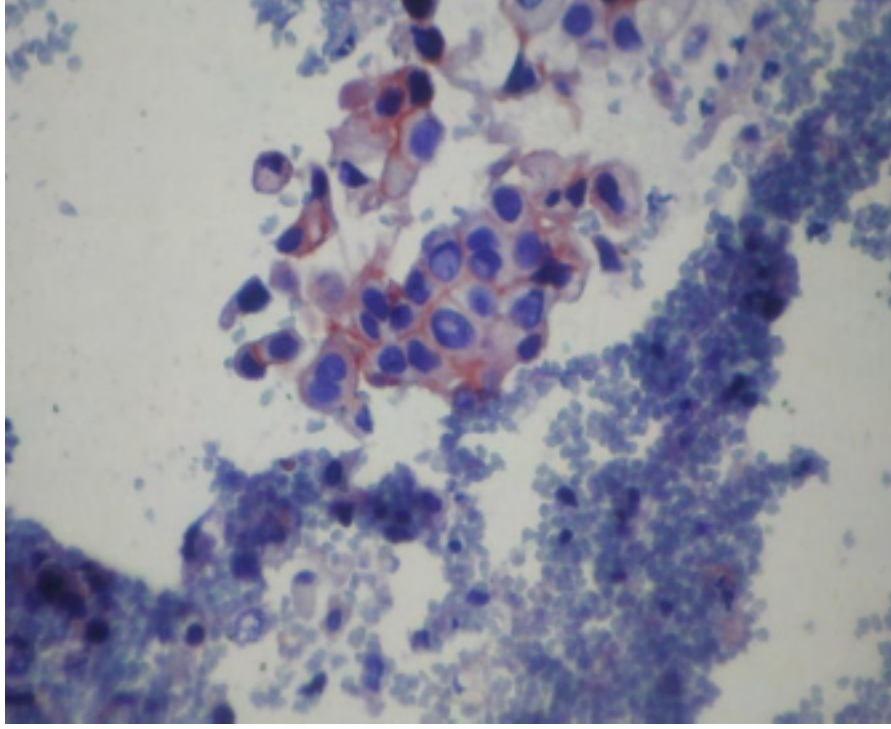
Olgulara ait parafin bloklardan 5 mikron kalınlığında kesitler hazırlandı. Deparafinizasyon işlemi sonrası kesitler antijen retrieval işlemi için 10mM pH 6.0 olan sitrat tampon sıvısında 500 watt ısıda 5 dakika, 400 watt ısıda 5 dakika ve 350 watt ısıda 5 dakika olmak üzere toplam 15 dakika mikrodalga fırında kaynatıldı. %3 hidrojenperoksit ile muamele edilen kesitler bu sıvıda 15 dakika bekletildi ve endojen peroksitler uzaklaştırıldı. TP- 125- HU ile 5 dakika Ultra V blok yapıldı. c erb B2 antikor (Ms- 730-R7, ready to use) damlatılarak 45 dakika beklendi. Tris buffer saline (TBS) ile 10 dakika yıkama yapıldıktan sonra Biotin (Goat anti polyvalent) TP-125-HB uygulandı ve TBS ile tekrar 10 dakika yıkama yapıldı. Streptovidin peroksidaz ile 15 dakika muamele edilen kesitler yeniden TBS ile 10 dakika yıkandı. AEC kromojeni (RTU lot: 065020) damlatıldı. Mayer hematoksilin ile karşı boyama yapıldı ve kesitler kapatıldı. Işık mikroskobunda incelenen kesitlerde tümör hücre zarlarındaki kahve kırmızı renkte boyanma pozitif olarak kabul edildi. Membran boyanması göstermeyen (-) (şekil 3.1), soluk kesintili boyanma (1+) (şekil 3.2), orta şiddette kesintili boyanma (2+) (şekil 3.3), şiddetli boyanma (3+) (Şekil 3.4) olarak kabul edildi.



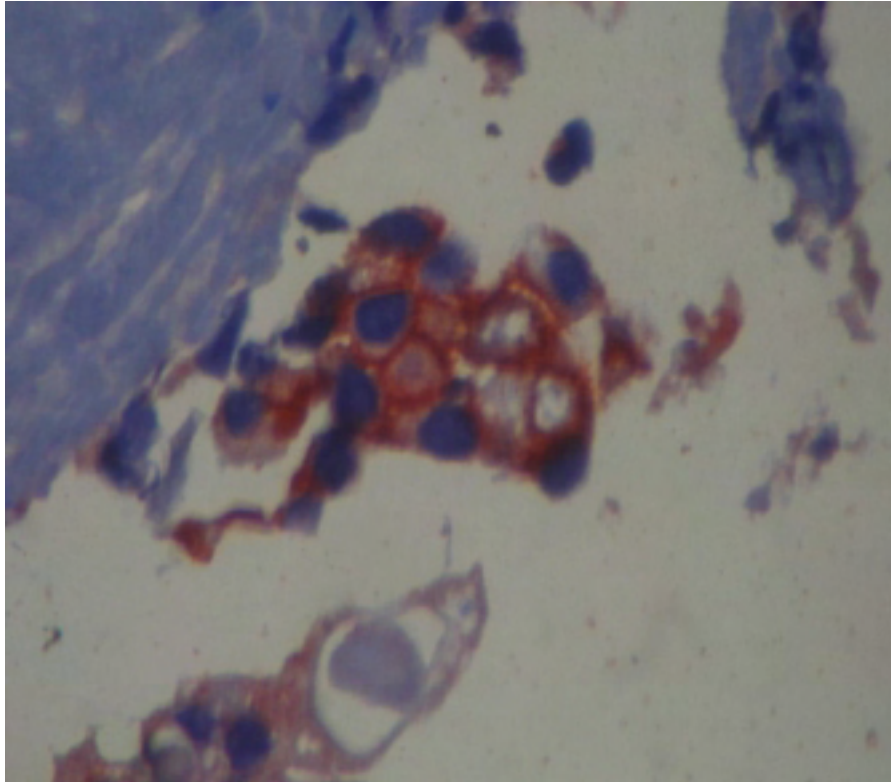
Şekil 3.2: C-erb B2 ile negatif boyanma (C-erb B2 x 400)



Şekil 3.2: C-erb B2 ile 1 + boyanma (C-erb B2 x 400)



Şekil 3.3: C-erb B2 ile 2 + boyanma (C-erb B2 x 400)



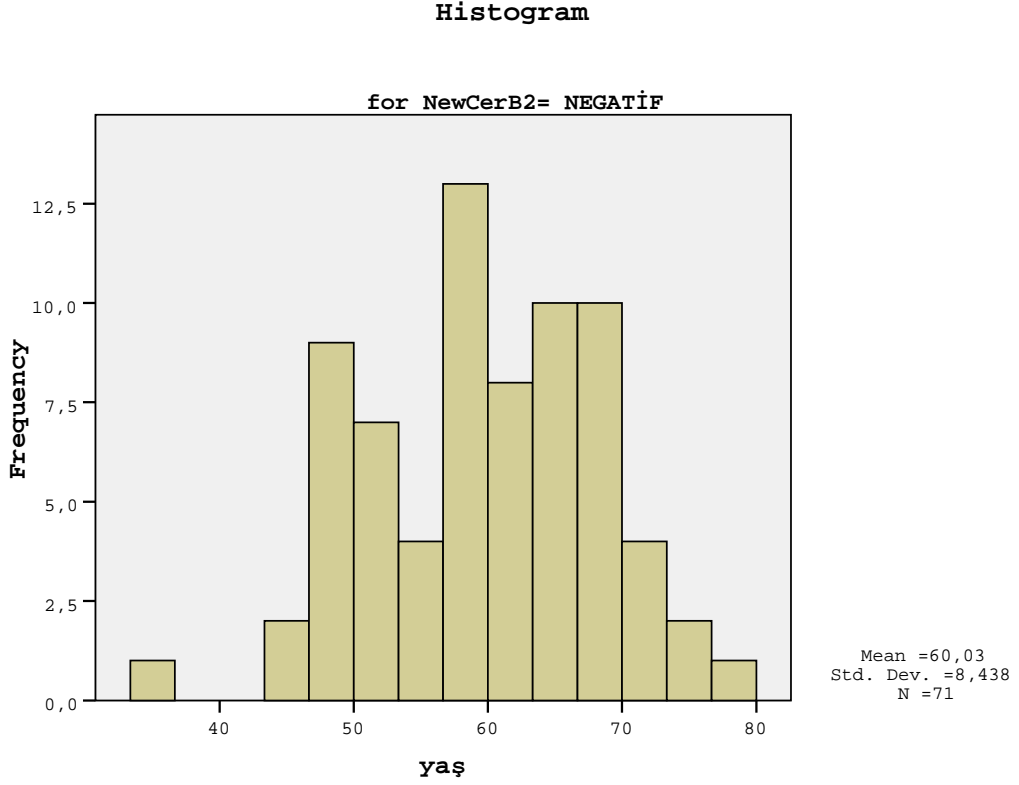
Şekil 3.4: C-erb B2 ile 3 + boyanma (C-erb B2 x 400)

3.1. İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel inceleme için SPSS (Statistical Package for social Sciences) versiyon 15 kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler verildikten sonra yaşam eğrileri Kaplan Meier yöntemi ile çizildi. Değişkenlere göre yaşam eğrileri arasındaki farklılıklar Log-rank istatistiği kullanılarak test edildi. Kategorik veriler arasındaki ilişkilerin araştırılmasında ki-kare test istatistikleri kullanıldı. Histoloji, c-erbB-2 ve hastalık evresinin aynı anda yaşam olasılıkları üzerine etkileri Cox-Regresyon modeli kullanılarak araştırıldı. Olasılık katsayısı $p=0,05$ veya $p < 0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

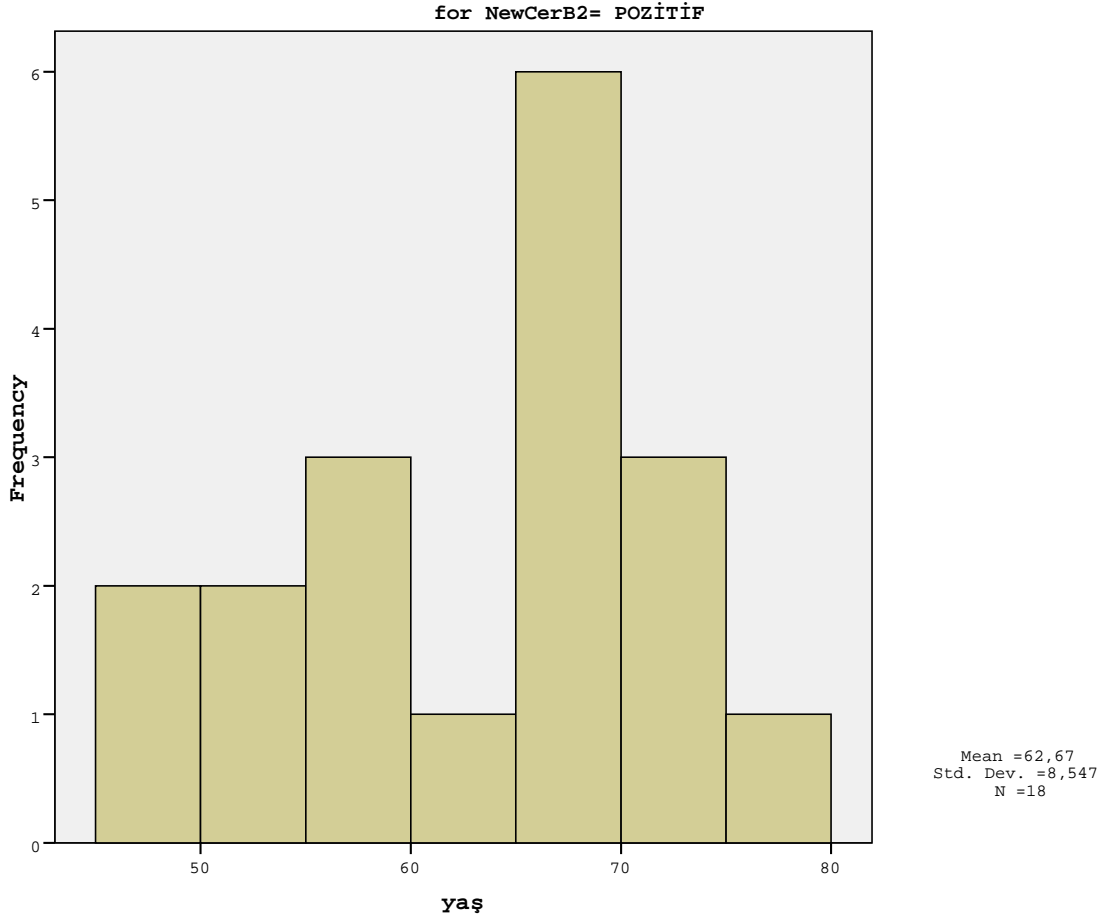
Bu çalışmada, 89 hastanın 84'ü (% 94,4) erkek, 5'i (% 5,6) kadındı. C-erbB-2 (-) olan hastaların yaş dağılımları Şekil 4.1'de görülmektedir.



Şekil 4.1: C-erbB-2 (-) olan hastaların yaş dağılımları

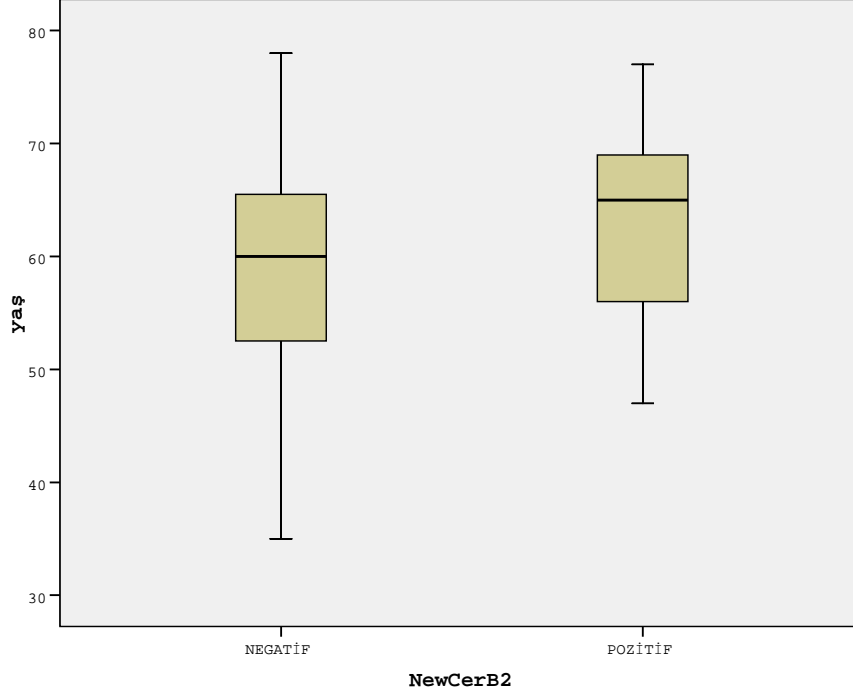
C-erbB-2 (+) olan hastaların yaş dağılımları ise Şekil 4.2'de görülmektedir.

Histogram



Şekil 4.2: C-erbB-2 (+) olan hastaların yaş dağılımları

Hastaların yaş ortalaması; c-erbB-2 (-) olanların 60, c-erbB-2 (+) olanları ise 62 idi (Şekil 4.3).



Şekil 4.3: Hastaların yaş ortalaması

Hastaların KHOAK hücre tiplerine göre dağılımında; 45 (% 50,5) hasta adenokarsinom, 32 (%36) hasta epidermoid karsinom, 12 (% 13,5) hasta diğer tiplerdi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Hastaların KHOAK Hücre Tiplerine Göre Dağılımı

Histolojik tip	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Adenokarsinom	45	50,5
Epidermoid karsinom	32	36
Diğer	12	13,5
Toplam	89	100

Hastaların evrelerine göre dağılımında; 1 (%1,1) hasta evre IA, 2 (%2,2) hasta evre IIB, 8 (%9) hasta evre IIIA, 30 (%33,8) hasta evre IIIB, 48 (%53,9) hasta evre IV idi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Hastaların Evrelerine Göre Dağılımı

Evre	Hasta sayısı	Yüzde (%)
IA	1	1,1
IIB	2	2,2
IIIA	8	9
IIIB	30	33,8
IV	48	53,9
Toplam	89	100

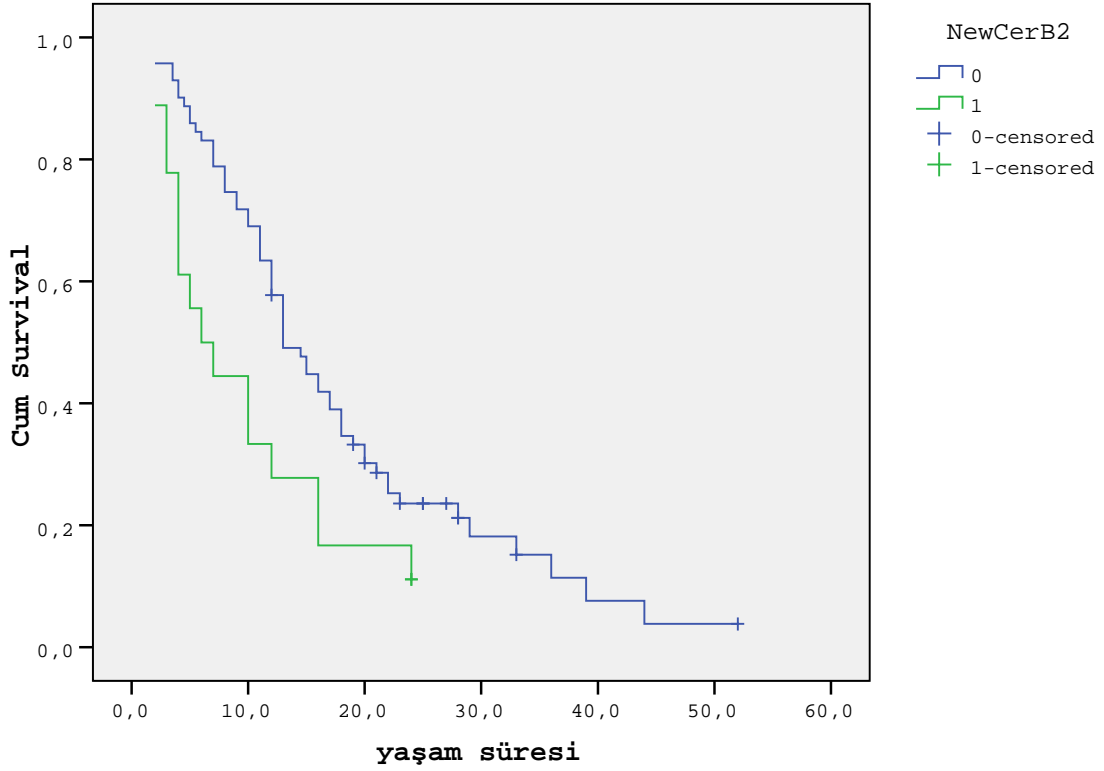
Toplam 89 hastanın 18 (%20,2)'inde c-erbB-2 pozitif bulundu. 3 (% 3,4)'ünde (+), 13 (%14,6)'ünde (++) , 2 (%2,2)'sinde (+++) idi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: KHOAK Vakalarında c-erbB-2 Pozitifliği

C-erbB-2	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
1 (+)	3	3,4
2 (++)	13	14,6
3 (+++)	2	2,2
Negatif	71	79,8
Toplam	89	100

Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemi ile çizildi ve sağkalım eğrileri arasında farklılık olup olmadığı Log-rank testi (Mantel-cox) ile araştırıldı. Klinik izlemi yapılan hastaların sağkalım süreleri Kaplan-Meier analizine göre değerlendirildiğinde tüm hastaların sağkalım süresi 13 ay, % 95 CI (11,3-14,6) olarak bulundu (Şekil 4.4). C-erbB-2 (-) hastaların ortanca sağkalım süresi 13 ay % 95 CI (10,3-15,6), c-erbB-2 (+) olan hastaların, sağkalım süresi ise 6 ay % 95 CI (1,8-10,15) olarak bulundu ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı $p=0.022$.

Survival Functions



Şekil 4.4. C-erbB-2 Pozitif ve c-erbB-2 Negatif Hastaların Sağkalım Eğrileri

Klinik evre ile c-erbB-2 arasında ilişki değerlendirildiğinde, C-erbB-2 (+) toplam 18 hastanın, 1 (% 5,6)'sı evre IIB, 1 (% 5,6)'sı evre IIIA, 6 (% 33,3)'ü evre IIIB, 10 (% 55,6)'sı evre IV idi. C-erbB-2 pozitif hastaların hiçbirisi Evre IA değildi. hastaların hiçbirisinde c-erbB-2 pozitifliği saptanmadı. C-erbB-2 negatif toplam 71 hastanın 1(% 1,4)'ü evre IA, 1 (% 1,4)'ü evre IIB, 7 (% 9,9)'u evre IIIA, 24 (% 33,8)evre IIIB, 38 (53,5) evre IV idi (Tablo 4.4).Bu bulgular ile c-erbB-2 pozitifliği ile klinik evre arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı $p=0,798$.

Tablo 4.4: KHOAK Vakalarında Klinik Evreye Göre c-erbB-2 Pozitifliği.

Evre	c-erbB-2 (-) hasta sayısı ve yüzdesi (%)	c-erbB-2 pozitif hasta sayısı ve yüzdesi (%)
IA	1 (% 1,4)	0 (% 0)
IIB	1 (% 1,4)	1 (% 5,6)
IIIA	7 (% 9,9)	1 (% 5,6)
IIIB	24 (% 33,8)	6 (% 33,3)
IV	38 (% 53,5)	10 (% 55,6)
Toplam	71 (% 100)	18 (%100)

Hastalar erken evrede (I, II, IIIA) ve ileri evrede (IIIB), (IV) olan hastalar olarak ayrıldığında, bu gruplar arasında da c-erbB-2 pozitifliği ve klinik evre arasında, istatistiksel olarak yine anlamlı ilişki saptanmadı $p=0,98$ (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Erken Evre ve İleri Evre KHOAK'li Hastalarda c-erbB-2 Pozitifliği.

Evre	c-erbB-2 negatif hasta sayısı ve yüzdesi (%)	c-erbB-2 pozitif hasta sayısı ve yüzdesi (%)
IA-IIB-IIIA	9 (% 12,7)	2 (% 11,1)
IIIB	24 (% 33,8)	6 (% 33,3)
IV	38 (% 53,5)	10 (% 55,6)
Toplam	71 (% 100)	18 (% 100)

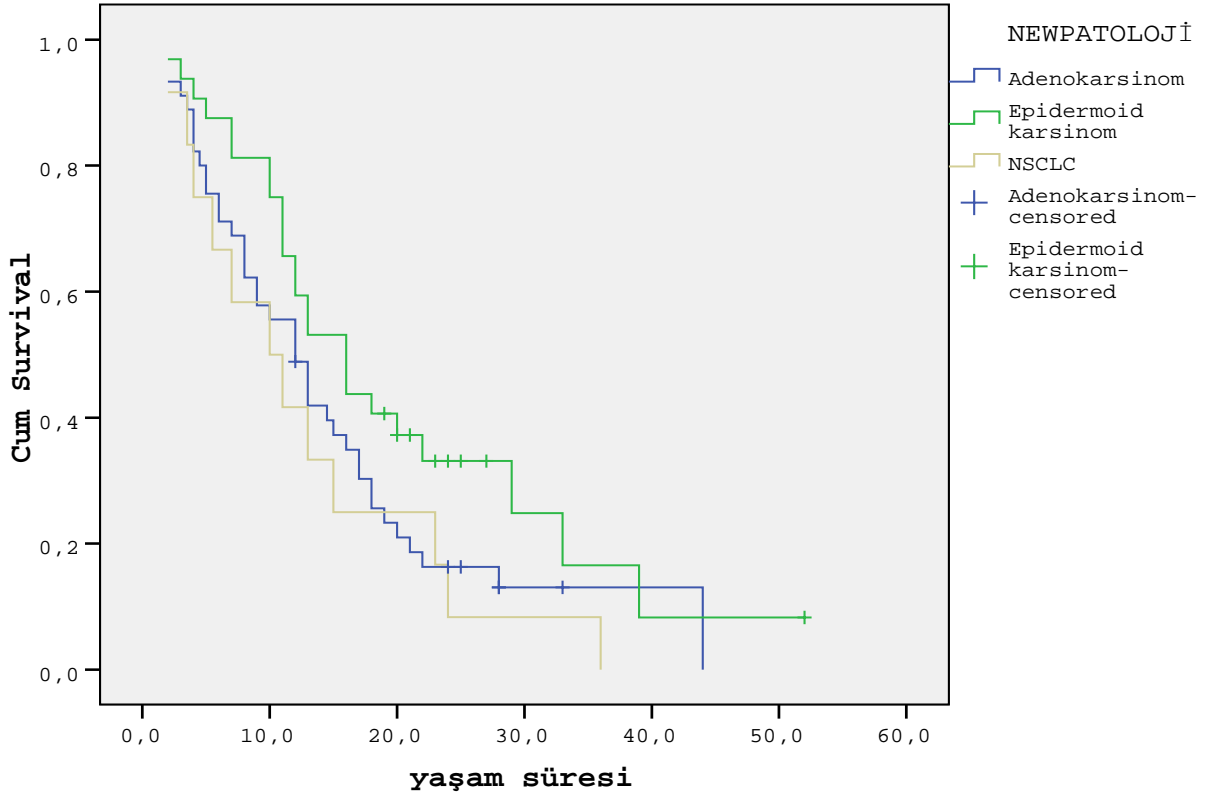
Histolojisine göre bakıldığında adenokarsinomu olan hastaların 7 (% 15,6) 'sinde, Epidermoid karsinomu olan hastaların 6 (%18,8) 'sında, diğer hastaların ise 5(% 41,7)'inde c-erbB-2 pozitif olarak bulundu. Adenokarsinom ve epidermoid karsinomu olanlarda benzer, diğer hastalarda ise c-erbB-2 pozitifliği diğerlerine göre daha fazla bulundu (Tablo 4.6). Ancak sayı yetersiz olduğu için sonuç istatistiksel olarak anlamsız olarak bulundu $p=0,13$.

Tablo 4.6. Histolojik tipine göre c-erbB-2 pozitifliği

Histoloji	c-erbB-2 negatif hasta sayısı	c-erbB-2 pozitif hasta sayısı	Toplam
Adenokarsinom	38 (% 84,4)	7 (% 15,6)	45 (% 100)
Epidermoid karsinom	26 (% 81,3)	6 (% 18,8)	32 (% 100)
Diğer	7 (% 58,3)	5 (% 41,7)	12 (% 100)
Toplam	71 (% 79,8)	18 (% 20,2)	89 (% 100)

Histolojisine göre sağkalım süreleri arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı değerlendirildiğinde ortanca sağkalım süreleri; adenokarsinom için 12 ay % 95 CI (9-15), epidermoid karsinom için 16 ay % 95 CI (12-20), diğer hastalar için 10 ay % 95 CI (3-16) tüm hastalar için ise 13 ay % 95 CI (11-14) olarak bulundu. Adenokarsinom-epidermoid karsinom sağkalım süreleri karşılaştırıldığında $p=0,09$, adenokarsinom-diğer hastalar sağkalım süreleri karşılaştırıldığında $p=0,53$, epidermoid karsinom-diğer hastalar sağkalım süreleri karşılaştırıldığında $p=0,073$ olarak bulundu. Epidermoid kanserli hastalar en uzun yaşayan hasta grubunu, diğer hastalar ise en az yaşayan hasta grubunu oluşturmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (şekil 4, 5).

Survival Functions



Şekil 4.5: Histolojisine göre sağkalım eğrisi

Hastaların cinsiyeti ile histolojileri arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildiğinde, erkek hastaların, % 48'i, adenokarsinom, % 38'i epidermoid karsinom, %14'ü diğerleri idi. Kadın hastaların ise hepsi adenokarsinom idi (Tablo 4.7). Bu bulgular ile hastaların cinsiyeti ile histolojileri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı $p=0,07$.

Tablo 4.7: Hastaların Cinsiyetine Göre Histolojik Dağılımı

Cins	Adenokarsinom	Epidermoid karsinom	Diğer	Toplam
Erkek	40 (% 47,6)	32 % 38,1)	12 (% 14,3)	84 (% 100)
Kadın	5 (% 100)	0 (% 0)	0 (% 0)	5 (% 100)

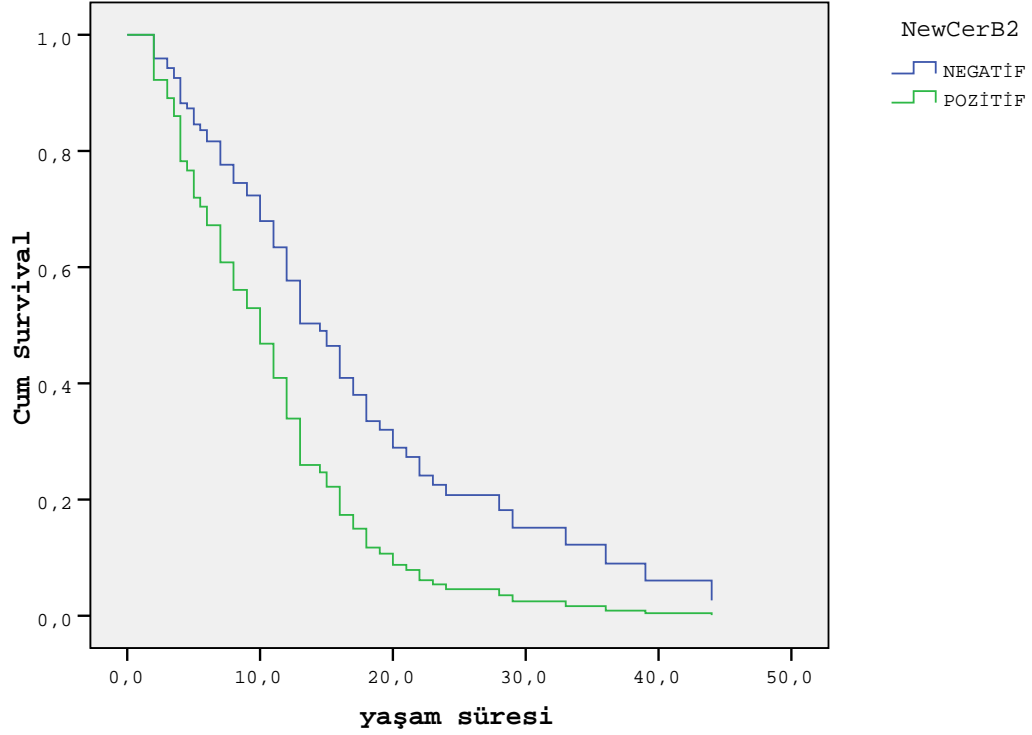
Hastaların histolojileri ile evreleri arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildiğinde; adenokarsinomlu hastaların % 11,1'i evre IA-IIB-III A, % 22,2'si evre IIIB, % 66,7'si evre IV idi. Epidermoid karsinomlu hastaların %18,8'i evre IA-IIB-III A, % 43,8 evre IIIB, % 37,5'u evre IV idi. Diğer histolojik tipe sahip olan hastalardan erken evrede gelen hiç yoktu, bu gruptaki hastaların hepsinin tanı anında ileri evrede (%50 evre IIIB,% 50 evre IV) olduğu görüldü. Adenokarsinomlu hastalar en fazla evre IV (% 66,7) hasta grubunda bulundu (Tablo 4.8). Sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi P=0,05.

Tablo 4.8: Hastaların Histolojik Tiplerine Göre Evreleri

Evre	Adenokarsinom	Epidermoid karsinom	Diğer
IA-IIB-III A	5 % 11,1	6 % 18,8	0 % 0
IIIB	10 % 22,2	14 % 43,8	6 % 50
IV	30 % 66,7	12 % 37,5	6 % 50
Toplam	45 % 100	32 % 100	12 % 100

Cox regresyon analizinde sağkalıma etki eden faktörler (c-erbB-2, patoloji, evre) değerlendirildiğinde, c-erbB-2 ve klinik evrenin sağkalım üzerine etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir. C-erbB-2 (+) olanların ölüm riski c-erbB-2 (-) olanlara göre 1,96 kat daha fazla % 95 CI (1,08-3,54) bulundu p=0,026 (Şekil 4.6). Sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi.

Survival Function for patterns 1 - 2



Şekil 4.6: C-erbB-2 Pozitifliğinin Sağkalım Üzerine Olan Etkisi

İleri evre hastaların ölüm riski, erken evredeki hastalara göre 4 kat daha fazla % 95 CI (1,6-10,3) bulundu $p=0,001$. Sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi. Histolojik tanıların hastaların ölüm riskini etkilemediği gözlemlendi. istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı $p=0,29$ (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Cox Regresyon Analizine Göre Sağkalıma Etki Eden Faktörler

	P	% 95 CI
C-erbB-2	0,026	(1,086 - 3,546)
Evre	0,001	(0,62 - 4,5)
Histoloji	0,29	(0,44 - 1,27)

4. TARTIŞMA

Akciğer kanseri tüm dünyada hem kadın hem erkeklerde kanser ölümlerinin hala en sık nedenidir. Akciğer kanseri bu yüzyılın başında nadir bir hastalık iken yeni etyolojik ajanlara maruziyet ve artan yaşam süresiyle birlikte 20.yüzyılın önemli bir ölüm sebebi olmuştur.(10,15,18).

Son 25 yıldır bir çok kanser tipinin tedavisinde ilerlemeler olmasına rağmen akciğer kanserli hastalarda 5 yıllık sağkalım oranında önemli bir artış sağlanamamıştır. Bu şartlar altında akciğer kanseri tedavisinde gelişme sağlayabilmek için yeni stratejiler araştırılmış ve sitogenetik ve moleküler biyoloji alanındaki çalışmalara ağırlık verilmiştir. Akciğer kanserinde de diğer kanserlerde olduğu gibi bazı spesifik genlerde (protoonkogen, tümör süpresör gen) veya bunların regülasyon bölgelerinde meydana gelen mutasyon, amplifikasyon veya viral genom entegrasyonu gibi değişiklikler normal hücrenin malign transformasyonuna neden olmaktadır. Bu genetik değişikliklerden birisi insanlarda 17 ve 21q kromozomunda bulunan protoonkogen c-erbB-2'de olmaktadır. Bu protoonkogen normalde 185.000 dalton molekül ağırlığında tirozinkinaz aktivitesi gösteren bir transmembran glukoproteini kodlar. Normal solunum yolu epitel hücrelerinden salgılanan Her-2/neu olarak isimlendirilen bu protein normal akciğer epitelinin gelişim ve diferansiyasyonunda rol oynar (17,18).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde vakaların yaklaşık 1/3'ünde bu proteinin yapımının arttığı ve özellikle de adenokarsinomlarda c-erbB-2 gen çoğalması ve artmış c-erbB-2 protein yapımı olup bunun kötü prognoz ile de bağımsız olarak ilişkili olduğu iddia edilmektedir. Küçük hücreli karsinomlarda c-erbB-2 ifadesi ya çok minimal bulunmuş ya da hiç tesbit edilmemiştir (17).

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda adenokarsinomların %26.6'sında serumda yüksek konsantrasyonda Her-2-neu tesbit edilmiş ve bunun artmış tümör yükü ile ilerlemiş hastalığın göstergesi olduğu düşünülmüştür. (20,21). Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde c-erbB-2 ifadesinin tedaviye yanıtında etkili olduğu ileri sürülmüştür. Nyugen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin %30'unda tesbit edilen c-erbB-2 ifadesinin hastalarda kemoterapiye direnç oluşturduğu ve invitro olarak HER-2 /neu proteinin ekstrasellüler parçasının monoklonal antikor yöntemi ile bloke edilmesinin sisplatin sensitivitesini arttırdığı gösterilmiştir (11).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde vakaların yaklaşık 1/3'ünde c-erbB-2 proteinin yapımının arttığı ve özellikle de adenokarsinomlarda c-erbB-2 gen çoğalması ve

artmış c-erbB-2 protein yapımı olup bunun kötü prognoz ile de ilişkili olduğu iddia edilmektedir (11,13,14).

C-erbB-2 meme kanserli hastalarda standart olarak bakılmaktadır. Kötü prognoz göstergesidir. Metastatik meme kanserli c-erbB-2 pozitif olan hastaların tedavilerine anti-HER-2 monoklonal antikor olan Trastuzumab'ın eklenmesiyle , yaşam süreleri, sağkalım oranları ve yaşam kalitelerinde belirgin iyileşme görülmektedir. Benzer etkiyi akciğer kanserli hastalar üzerinde de görebilme ihtimali vardır. Yapılan çalışmalarda ilerlemiş akciğer karsinomu olan hastalarda, Cisplatin bazlı kombinasyon rejimleri ile yaşam süresi 8-9 ay , 1 yıllık yaşam oranı ise %30-35 olarak bulunmuştur. C-erbB-2 pozitif olan hastaların tedavi rejimlerine Trastuzumab eklenmesiyle yaşam süresinde (14-16 ay) ve 1 yıllık yaşam oranında artış olduğu gösterilmiştir (11-13).

Birkaç çalışmada akciğer kanserli hücre dizilerinde c-erbB-2 ifadesi değerlendirilmiştir. Pozitif NSCLC hücre dizilerinde ortalama % 18-55 arası, ortalama % 31 olarak bulunmuştur. Histolojik alt tiplerin kıyaslandığı çalışmalarda pozitif c-erbB-2 ifadeleri epidermoid karsinom veya büyük hücreli karsinoma kıyasla en sıklıkla adenokarsinomda gösterilmiştir. C-erbB-2, KHAK' de nadiren gözlenir (10).

Birçok çalışmada, KHDAK' lerin % 30'undan fazlasında, özellikle c-erbB-2 gen çoğalması ve c-erbB-2 proteininin oldukça fazla ifade edildiği ve bunun da kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Literatürde yapılan klinik çalışmalarda c-erbB-2 ifadesi % 1,8-78 oranında bulunmuştur (18).

Yapılan çalışmaların birçoğunda, KHOAK'li hastalarında c-erbB-2 ifadesinin daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18). Ancak desteklemeyen çalışmalarda vardır. Korrapati ve arkadaşları 2+/3+ C-erbB-2 ifadesi olan hastalarda sağkalımda anlamlı bir kısalma saptamadılar, ancak daha yüksek seviyeli C-erbB-2 ifadesi olan akciğer kanserli hastalarda yüksek oranda relaps buldular (10). Bazı raporlarda c-erbB-2 pozitif tümörü olan hastalarda kemoterapiye yanıt daha az saptanmıştır (10,12).

Schneider ve arkadaşları KHDAK'lerin özellikle adenokanser alt tipinde daha fazla olmak üzere % 54 oranında c-erbB-2 aşırı ifadesi saptamışlardır (22). Shou ve arkadaşları % 78 oranında (23), Selvaggi ve arkadaşları % 12 oranında saptamışlardır (24).

Turken ve arkadaşları % 35 oranında (25), Salepçi ve arkadaşları % 56,8 (26), Işık ve arkadaşları % 60,5 olarak buldular (27). Biz çalışmamızda c-erbB-2 pozitifliğini % 20,2 olarak bulduk.

C-erbB-2 pozitifliğinin histolojik altgruplara göre değişkenliği birçok çalışmaya konu teşkil etmiştir. Ghong Sen Yu ve arkadaşları KHDAK'lerin özellikle adenokanser alt

tipinde daha fazla olmak üzere % 36,8 oranında c-erbB-2 aşırı ifadesi saptamışlar ve bu negatif bir prognostik faktör olarak bulunmuştur (28). Han ve arkadaşları , % 29 oranında c-erbB-2 pozitifliği saptamışlar, adenokarsinom alt tipinde daha fazla olduğunu ve bunun sağkalım ile negatif ilişkisini bildirmişlerdir (29). Aynı şekilde Shi ve arkadaşları 114 KHDAK 'inin adenokarsinom alt tipinde % 81 oranında (30), Osaki ve arkadaşları ise yine 40 adenokanserin % 42'sinde aşırı ifade saptamışlardır (31). Nakamura ve arkadaşları yaptıkları metaanalizde, Her-2 pozitifliğinin histolojik tipe göre değişiklik gösterdiğini buldular. Bu çalışmada, adenokarsinomların % 38'inde, skuamöz hücreli karsinomların % 16'sında ve büyük hücreli karsinomların % 18'inde pozitif bulundu (18). Bizim çalışmamızda c-erbB-2 pozitifliği ile tümörün histolojisi arasında (adenokarsinomlarda % 15,6, epidermoid karsinomlarda % 18,8, NSCLC olanlarda % 41,7, NSCLC olanlarda daha fazla pozitif olmasına rağmen sayı yetersiz olduğu için, istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tateishi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, c-erbB-2 pozitifliğini adenokarsinomlarda % 28, epidermoid karsinomlarda % 2 oranında , Pfeiffer ve arkadaşları, adenokarsinomlarda % 30, epidermoid karsinomlarda ise % 14 olarak buldular (32,33). Bu iki çalışmada c-erbB-2 pozitifliği, adenokarsinomlarda daha fazla bulunmuştur. Buna karşılık Kristiansen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada c-erbB-2 pozitifliğini, adenokarsinomlarda % 36,9 epidermoid karsinomlarda ise % 37,2 olarak benzer oranda buldular (34). Turken ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada c-erbB-2 pozitifliğini, adenokarsinomlarda % 33 epidermoid karsinomlarda ise % 36 olarak benzer oranda buldular (25).

C-erbB-2 pozitifliğinin prognostik önemini belirleme açısından yapılan çalışmalarda, pozitifliğin varlığı ve yokluğu ile sağkalım süresi kıyaslanmıştır. İlk defa Kern ve arkadaşları adenokarsinomlarda % 48 oranında c-erbB-2 pozitifliği saptamışlar ve bunun sağkalım ile negatif ilişkisini bildirmişlerdir (35). Tateishi ve arkadaşları % 28 oranında c-erbB-2 pozitifliği saptadılar ve bunun kısa 5 yıllık sağkalım, tümör boyutu ve ve ileri evre ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişkisini bildirmişlerdir (32). Bu çalışmada yıllık sağkalım, c-erbB-2 pozitif boyananlarda % 52'ye karşı c-erbB-2 negatif boyananlarda % 30 bulunmuştur. Schneider ve arkadaşları, % 48 oranında c-erbB-2 pozitifliği saptamışlar ve bunun sağkalım ile negatif ilişkisini bildirmişlerdir (33). Selvaggi ve arkadaşları c-erbB-2 pozitifliğini % 12 oranında buldular, ve bunun sağkalım ile negatif ilişkisini bildirmişlerdir (24).

Nakamura ve arkadaşlarının yaptıkları metaanalizde, Her-2 neu aşırı ifadesinin sağkalım üzerine olan etkisini tahmin etmek için Der-Simonian-Laird random etki analizi kullanıldı. Her-2 neu aşırı ifadesi olmayan sağkalım oranından Her-2 neu aşırı ifadesi olan hastaların sağkalım oranı çıkarıldı. 1, 3 ve 5 yıl sonunda değerlendirmeler yapıldı. Toplam 2579 hasta son analize dahil edildi. 1, 3 ve 5 yılın sonunda sağkalım farkı sırasıyla % 2,7, % 15,2, % 16,4 olarak bulundu. Her-2 aşırı ifadesi olanlarda özellikle operasyon sonrası, 3 ve 5 yılın sonunda belirgin olarak kötü sağkalım oranı gözlemlendiği bildirildi. Adenokarsinom histolojisi olanlarda 5 yıl sonunda sağkalım farkının % 26 olarak gözlemlendiği ve bu metaanalizde Her-2 neu aşırı ifadesinin, KHDAK için kötü prognostik etkisinin belirgin olduğu bildirildi. Bu metaanalizde, akciğer karsinomunda ilk raporlarda adenokarsinomda kötü prognozu tahmin ettiği, skuamöz hücreli karsinomla ilişkisinin olmadığı belirtildi (18).

Shou ve arkadaşları 119 hastayı içeren çalışmalarında c-erbB-2 pozitifliğini % 78 oranında buldular, ancak bunun sağkalım ile ilgili olarak negatif ilişkisini gösteremediler (23). Nakamura ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 50 opere akciğer karsinomlu hastada c-erbB-2 aşırı ifadesini immünohistokimyasal yöntem ile %26 oranında, gen çoğalmasını ise FISH yöntemi ile % 44 oranında bildirdiler. Adenokarsinom histolojisi olan hastalarda, skuamöz hücreli karsinomu olanlara göre daha fazla buldular, ancak c-erbB-2 protein ekspresyonundaki artış ve gen kopya sayısındaki artış ile sağkalım süresi arasında negatif bir ilişki gösteremediler (13). Bizim çalışmamızda c-erbB-2 (-) hastaların sağkalım süresi 13 ay, c-erbB-2 (+) hastaların ise ortalama sağkalım süresi 6 ay olarak bulundu. C-erbB-2 (-) olanlarda yaşama riski c-erbB-2 (+) olanlara göre 1,96 kat daha fazla idi. Bu sonuçlar ile bizim çalışmamızda da c-erbB-2 aşırı ifadesinin kötü bir prognostik faktör olduğu ve sağkalımı önemli ölçüde azalttığı gösterildi.

C-erbB-2 pozitifliği ile klinik evre ve tümör histolojisi arasında herhangi bir ilişkinin olup olmadığı bazı araştırmalarda rapor edilmiştir. Shi ve arkadaşları, histolojiyi gözönüne almadan c-erbB-2 ifadesinin evre II ve III tümörlerde, evre I tümörlere göre daha fazla eksprese edildiğini, c-erbB-2'nin KHOAK'de prognostik anlamlılığını önermişlerdir (30). Giatromanolaki ve arkadaşlarının, 107 operabl KHOAK'li hasta (30 adenokarsinoma, 69 skuamöz hücreli karsinoma) ile yaptıkları çalışmada da c-erbB-2 ifadesi, TNM evresi, grade, histoloji gibi tümör parametreleri ile karşılaştırılmış ve bu etkenlerin hiçbiri ile ilişkisinin olmadığı, ancak c-erbB-2 ifadesinin kötü prognostik faktör olduğu ve sağkalımı azalttığı gösterilmiştir (35). Kristiansen ve arkadaşları yaptıkları çalışma da, c-erbB-2 ifadesini ileri evre KHDAK'de daha yüksek oranda buldular (34).

Cox ve arkadaşlarının çalışmasında da, c-erbB-2 ifadesi ileri evre KHDAK'de daha fazla bulundu (38).

Buna karşılık bazı araştırmacılar) hastalık evresi ile c-erbB-2 ifadesi arasında ilişki bulamadılar (33,39-43). Yine Salepçi ve arkadaşlarının çalışmasında, c-erbB-2 ifadesi ile evre ve tümör grade'i arasında istatistiksel ilişki saptanmamıştır (26). Turken ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada c-erbB-2 aşırı ifadesi ile tümör büyüklüğü, grade ve histolojisi arasında ilişki bulamadılar (25). Ancak hastaları erken evre (I-III A) ve ileri evre (IIIB-IV) olarak gruplara ayırdıkları zaman ileri evre ve özellikle adenokarsinomu olan hastalarda c-erbB-2 ifadesini daha fazla buldular. Işık ve arkadaşlarının çalışmasında da tümör evresi ile c-erbB-2 pozitifliği arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (27).

Bizim çalışmamız da da aynı şekilde, c-erbB-2 pozitifliği ile klinik evre ve tümör histolojisi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı.

C-erbB-2 geninin prognostik önemi ile ilgili olarak farklı laboratuvarlardan çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir (10,43-46). Bu sonuçlar metodoloji, antikör doku muamele ve kullanılan skorlama sisteminin yorumlanmasına bağlı olabileceği gibi, aynı zamanda test tekniklerine ek olarak hastaların klinikopatolojik özelliklerinin (evre, cinsiyet, histolojik tip) immünohistokimyasal boyama üzerine olan etkisinden olabileceği çalışmalarda bildirilmiştir. (10,47,48). Epidermal büyüme geninde olduğu gibi etnik ve coğrafik gruplardaki karsinoma patogenezindeki moleküler farklılık Her 2 için de geçerli olabileceği bildirilmiştir. Fakat çalışmalardaki farklı sonuçların nedenleri tam olarak bilinmemektedir (49-51).

Sonuç olarak, literatür bilgileri ile uyumlu olarak HER-2/neu'nun KHOAK'da kötü prognozun bir belirleyicisi olduğu sonucuna vardık.

5. KAYNAKLAR

- 1- Scottenfeld D, Searle JG. The etiology and epidemiology of lung cancer. Lung Cancer Principles an Practice (Pass H, Carbone D, Johnson D, Minna D, Turrısı A). Third edition. Philadelphia, Lippincott Williams-Wilkins. 3-21, 2005.
- 2- Faye M. Johnson, Katherine M.W.Pisters. Non-Small Cell Lung Cancer. MD Anderson Manual Of Medical Oncology. (Kantarjian M.H, Wolff A.R, Koller A.C). Houston, Texas. McGraw-Hill. 257-289, 2006.
- 3- Figlin A.R,Cameron B, Turrısı A. Non-Small Cell Lung Cancer. Cancer Treatment. (Haskell M.C.). Fifth edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company. 598-629, 2001.
- 4- David S. Schrupp, Nasser K. Altorki, Claudia L. Henschke, Darryl Carter, Andrew T. Turrısı, Martin E. Gutierrez. Non-Small Cell Lung Cancer. Cancer Principles an Practice of Oncology. (Devita T.V, Hellman S, Rosenberg H.S.). 7th edition. Philadelphia, Lippincott Williams-Wilkins 2005.
- 5- Pastorino U, Andreola S, Tagliabue E et al. Immunocytochemical markers in stage I lung cancer: relevance to prognosis. J Clinical Oncology 15: 2858-2865, 1997.
- 6- Carbone D.P, Minna J.D. The molecular genetics of lung cancer. Advances in Internal Medicine 37:153-167, 1992.
- 7- Makela T.P, Mattson K, Alitalo K. Tumor markers and oncogenes in lung cancer. Eur J Cancer. 27 : 1323-1327, 1991.
- 8- Osaki T, Mitsudomi T, Oyama T et al. Serum level and tissue expression of c-erbB-2 protein in lung adenocarcinoma. Chest; 108: 157-162, 1995.
- 9- Mountain C.F. New prognostic factors in lung cancer. Chest. 108: 246-254, 1995.
- 10- Hirsch FR, Franklin WA, Veve R, Varella-Garcia M, Bunn PA. HER2/neu expression in malignant lung tumors. Seminars in Oncology 29: 51-58, 2002.
- 11- Nguyen D, Kuang J.Q, Duong M.N. Induction of chemosensitivity to cisplatin in nonsmall cell lung cancer by 9-cis retinoic acid: modulation by thespecific erbB-2/P185 tyrosine kinase inhibitor cp 127, 374. Chest 1998; Abstracts of original investigations 268s.
- 12- Swanton C, Futreal A, Eisen T. Her-2 targeted therapies in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res.15: 437-4383. 2006.
- 13- Nakamura H, Saji H, Ogata A, Hosaka M, Hagiwara M, Kawasaki N. Correlation between encoded protein overexpresuon and copy number of the HER2 gene with survival in non-small cell lung cancer. Int. J. Cancer,103:61-66, 2003.
- 14- R Jr. The erbB/HER receptor protein-tyrosine kinases and cancer. Biochemical and biophysical research communications 319:1-11, 2004.

- 15- Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Biology of Tumor Growth, Neoplasia In: Frederick J Schoen, editor. Robbin's Pathology 5th ed. W.B. Saunders. Chapter 7, 293-296, 1992.
- 16- Yarden Y, Biology of HER2 and Its Importance in Breast Cancer. *Oncology*. 2: 1-13, 2001.
- 17- Ritter C.A and Arteaga C.L, The Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase: A Promising Therapeutic Target in Solid Tumors. *Seminars in Oncology*, 30: 3-11, 2003.
- 18- Nakamura H, Saji H, Kawasaki N, Taguchi M, Kabasawa K. Association of HER-2 overexpression with prognosis in nonsmall-cell lung carcinoma: A Metaanalysis. *Cancer* 103:1865-1873, 2005.
- 19- Carbone D.P, Minna J.D. The molecular genetics of lung cancer. *Advances in Internal Medicine*. 37: 153-167, 1992.
- 20- Kern J.A, Mc Lennan G. Genetic and molecular changes in human lung cancer. In: Fishman A.P ed. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd ed. New York, McGraw-Hill. 107: 1695-1705, 1997.
- 21- Osaki T, Mitsudomi T, Oyama T et al. Serum level and tissue expression of c-erbB-2 protein in lung adenocarcinoma. *Chest* 108: 157-162, 1995.
- 22- Schneider P, Prauer H, Stoeltzing O. Multiple molecular marker testing (p53, C-Ki-ras, c-erbB-2) improves estimation of prognosis) in potentially curative resected non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 83: 473-479, 2000.
- 23- Shou Y, Hirano T, Gong Y. Influence of angiogenetic factors and matrix metalloproteinases upon tumour progression in non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 85:1706-1712.
- 24- Selvaggi G, Scagliotti G, V Torri. HER-2/neu overexpression in patients with radically resected non-small cell lung carcinoma. Impact on long-term survival. *Cancer* 94:2669-2674, 2002.
- 25- Turken O, Kunter E, Cermik H, Isıtmangil T, Kandemir G, Yaylacı M, Ozturk A. Prevalance and prognostic value of c-erbB-2 expression in non-small cell lung cancer. *Neoplasma* 50:257-260, 2003.
- 26- Salepci B, Özdemir N, Özdoğan S, Kırıl N, Salepci T, Çağalayan B. Akciğer kanseri hastalarında C-erbB-2 onkogen ekspresyonu. *Solunum* 3:121-125, 2001.
- 27- Işık N, Erkan L, Yurt S, Yeğen S, Kalkan N, Ürer N, Koşar F, Çağatay P. Akciğer kanserlerinde C-erbB-2 onkogen ekspresyonu ve bunun prognostik faktörlerle karşılaştırılması. *Solunum* 7:51-57, 2005.

- 28- Ghong-Sen Y, Chia TS, Yong PC. Sialomucin expression is associated with erbB-2 oncoprotein overexpression, Early recurrence and cancer death in non-small cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 155:1419-1427, 1999.
- 29- Han H, Landreu RJ, Santucci ST, Tung MY, Macherey SR, Shackney SE, Sturgis CD, Raab SS, Silverman JF. Prognostic value of immunohistochemical expressions of p53, HER-2/neu and bcl-2 in stage I Non-small-cell lung cancer. *Human Pathology*, 33: 105-110, 2002.
- 30- Shi D, He G, Cao S. Overexpression of the c-erbB-2/neu coded p185 protein in primary lung cancer. *Mol Carcinog* 5:213, 1992.
- 31- Osaki T. Serum level and tissue expression of c-erbB-2 protein in lung adenocarcinoma. *Chest* 108:157-162, 1995.
- 32- Tateishi M, Ishida T, Mitsudomi T. Prognostic value of c-erbB-2 protein expression in human lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer* 27:1372-1375, 1994.
- 33- Pfeiffer P, Clausen P, Andersen K, Rose C. Lack of prognostic significance of epidermal growth factor receptor and the oncoprotein p185HER-2 in patients with systemically untreated non-small-cell lung cancer: an immunohistochemical study on cryosections. *Br J Cancer*. 74:86-91, 1996.
- 34- Kristiansen G, Yu Y, Peterson S, Kaufmann O, Schlüns K, Dietel M, Petersen I. *European Journal of Cancer* 37: 1089-1095, 2001.
- 35- Kern J, Slebos R, Top B. C-erbB-2 expression and codon 12 K-ras mutations both predict shortened survival for patients with pulmonary adenocarcinomas. *J Clin Invest* 93:516-520, 1994.
- 36- Schneider MP, Hung MC, Chiocca MS, Manning J, Zhao X, Fang K, Roth AJ. Differential expression of the c-erbB-2 gene in human small cell and non-small cell lung cancer. *Cancer research* 49:4968-4971, 1989.
- 37- Giatromonolaki A, Koukouris M, O'Byrne K. Non-small cell lung cancer c-erbB-2 overexpression correlates with low angiogenesis and poor prognosis. *Anticancer Research* 16: 3819-3829, 1996.
- 38- Cox G, Vyberg M, Melgaard B, Askaa J, Oster A, Byrne O. Herceptest: HER2 expression and gene amplification in non-small cell lung cancer. *Int. J. Cancer* 92: 480-483, 2001.
- 39- Lopez-Guerrero JA, Bolufer-Gilabert P, Vera-Sempere FJ, Marugan De La Concha I, Barragon Gonzales E. C-erbB-2 expression and its relationship with ploidy, p53 abnormalities and epidermal growth factor receptor content in human non-small cell lung cancer. *Clin Chim Acta* 285:105-120, 1999.

- 40- Reinmuth N, Brandl B, Kunze WP, Junker K, Thomas M, Achatzy R, Scheld HH, Semik M. Ploidy, expression of erbB1, erb b2, p53 amplification of erbB1,erbB2 and erbB3 in non-small cell lung cancer.Eur Respir J 16:991-996, 2000.
- 41- Volm M, Eferih T, Mattern J. Oncoprotein (c-myc, c-erbB-1, c-erbB-2, c-fos) and supressor gene product (p53) expression in squamous cell carcinomas of the lung. Clinical and biological correlations.Anticancer Res 12: 11-20,1992.
- 42- Hirsch FR, Langer JL. The role of HER2/neu and Trastuzumab in non-small cell lung cancer. Seminars in Oncology 31: 75-82, 2004.
- 43- Azzoli CG, Krug LM, Miller VA, Kris MG, Mass R. Trastuzumab in the treatment of non-small cell lung cancer. Semin Oncol. 29:59-65, 2002.
- 44- Andre F, Le Chevalier T, Soria JC. Her2-neu target in lung cancer?.Ann Oncol. 15:3-4, 2004.
- 45- Lara PN jr, Laptalo L, Longmate J, Lau DH, Gandour-Edwards R, Gumerlock PH, Doroshow JH, Gandara DR. Trastuzumab plus docetaxel in HER2/neu-positive non-small-cell Lung Cancer: a California Cancer Consortium screening and phase II trial. Clin Lung Cancer. 5:231-236, 2004.
- 46- Zinner RG, Glisson BS, Fossella FV, Pisters KM, Kies MS, Lee PM, Massarelli E, Sabloff B, Fritsche HA Jr, Ro JY, Ordonez NG, Tran HT, Yang Y, Smith TL, Mass RD, Herbst RS. Trastuzumab in combination with cisplatin and gemcitabine in patients with Her2-overexpressing, untreated, advanced non-small cell lung cancer: report of a phase II trial and findings regarding optimal identification of patients with Her2-overexpressing disease. Lung Cancer. 44: 99-110, 2004.
- 47- Cappuzzo F, Varella-Garcia M, Shigematsu H, Domenichini I, Bartolini S, Ceresoli GL, Rossi E, Ludovini V, Gregorc V, Toschi L, Franklin WA, Crino L, Gazdar AF, Bunn PA Jr, Hirsch FR. Increased HER2 gene copy number is associated with response to gefitinib therapy in epidermal growth factor receptor-positive non-small-cell lung cancer patients. J Clin Oncol. 23:5007-5008, 2005.
- 48- Capuzzo F, Bemis L, Varella-Garcia M. HER2 mutation and response to trastuzumab therapy in non-small-cell lung cancer. N Engl J Med.15: 2619-21, 2006.
- 49- Ugocsai K, Mandoky L, Tislavicz L, Molnar j. Investigation of HER2 overekspression in non-small cell lung cancer. Anticancer Res.25:3061-6, 2005.
- 50- Gatzemeier U, Groth G, Butts C, Van Zandwijk N,Shepherd F, Ardizzoni A, Barton C, Ghahramani P, Hirsh V. Randomized phase II trial of gemcitabine-cisplatin with or without trastuzumab in HER2-positive non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 15:3-4, 2004.
- 51- Meert AP, Martin B, Verdebout JM, Ninane V, Sculier JP. Does c-er bB-2 play arole in the first steps of lung carcinogenesis? Anticancer Res. 25:2005-2008, 2005.