

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. LÜTFİ KIRDAR KARTAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ KLİNİĞİ**

KLİNİK ŞEFİ: UZM. DR. ALPASLAN MAYADAĞLI

**LOKAL İLERİ KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI
AKCİĞER KANSERİNDE PROTEİN KİNAZ
B/AKT İLETİ YOLUNUN PROGNOZLA İLİŞKİSİ**

(UZMANLIK TEZİ)

**DR.ŞULE KARABULUT GÜL
İSTANBUL,2009**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince disiplinli ve yenilikçi çalışmalarını örnek aldığım, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, iyi niyetini bizden esirgemeyen, yanında çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum sayın hocam klinik şefi Uzm. Dr. Alpaslan Mayadağlı'ya,

Tezimin belirlenmesinde ve oluşmasında yardım ve desteklerini esirgemeyen, sorunlarımızı sabırla dinleyip çözüme ulaştıran Uzm. Dr. Mihriban Koçak'a ve Uzm. Dr. Halil Alper Özkan'a ,istatistik konusunda desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Atınç Aksuya,

Çalışma sürem boyunca tecrübelerinden yararlandığım ve desteklerini benden esirgemeyen kliniğimizin değerli uzmanlarına,

Asistanlık süresince beraber çalıştığım acısıyla tatlısıyla çok şey paylaştığım asistan arkadaşlarıma, klinikte birlikte çalıştığım süre boyunca bana katlanan ve sabretmeyi öğreten, yardımlarını ve dostluğunu esirgemeyen arkadaşım Dr. Ahmet Fatih Oruç'a,

Desteklerini ve sevgilerini hep yanımda hissettiğim hemşire arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum fizikçi, teknisyen, sekreter ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma,

Tez hastalarının prepatlarının boyanması ve yorumlanmasında yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Nagehan Özdemir Barışık'a,

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan manevi desteğini hep yanımda hissettiğim rahmetli babama, desteklerini ve sevgilerini esirgemeyen aileme

Bölümüme girmeme vesile olan, hayatıma girdiği günden beri beni her konuda destekleyen hayat arkadaşım sevgili eşim Hakan Levent Gül ve tez çalışmalarımı sabote eden fakat tüm şirinliği ile bunu unutturan güzel kızım Dilara'ya

**EN İÇTEN
SEVGİLERİMLE...**

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
1-EPİDEMİYOLOJİ	2
2-AKCIĞER KANSERİNDE ETYOLOJİ	2
3-AKCIĞER KANSERİNDE SEMPTOM VE BULGULAR	3
4-TANI VE EVRELEME	5
KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCIĞER KANSERİNDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI	12
1-KONVANSİYONEL RADYOTERAPİ TEKNİKLERİ	16
2-RADYOTERAPİNİN YAN ETKİLERİ	18
PROTEİN KİNAZ B/AKT YAPISI FONKSİYONLARI VE REGÜLASYONU	19
PROTEİN KİNAZLAR VE SİNYAL İLETİMİ	21
AKCIĞER KANSERİN MOLEKÜLER BİYOLOJİSİ	27
AKCIĞER KANSERİNDE HÜCRE SIKLUS KONTROLÜ	28
GEREÇ VE YÖNTEM	30
BULGULAR	33
TARTIŞMA	42
SONUÇ	47
KAYNAKLAR	48

GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri tüm dünyada hem kadınlarda hem erkeklerde kansere bağlı ölümlerin başında yer alır. Tüm kanser ölümlerinin %28.4'ünden akciğer kanseri sorumludur. Dünya çapında 1 milyonun üzerinde insan her sene akciğer kanseri nedeniyle hayatını kaybetmektedir (1). Bu olguların yaklaşık %85'i küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHDAK), geriye kalanı ise küçük hücreli akciğer kanseridir (KHAK) (2). Güncel tedaviler cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiyi içerir. Kemoterapi, KHDAK hastalarının sağkalım oranını artırır, ancak medyan 5 yıllık sağkalım oranı hala %15'lerdedir (3). KHAK'nde sigara içimi etyolojide önemli yer tutar ve hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %5'ten azdır (4). Akciğer kanseri moleküler biyolojisine ait pek çok nokta aydınlanmamış olup, son 20 yıl içinde bu yönde çalışmalar artmıştır. Akciğer kanseri tedavisinde sitotoksik ajanlar yaşam kalitesinde bir düzelme sağlasa bile, hastalara gelişmiş sağkalım yararı sağlamak için ilave terapötik yaklaşımlara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Onkojenlerin mutasyonel aktivasyonu, tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu, hücre siklusu regülasyonu ve DNA tamirinde rol oynayan genlerde ortaya çıkan farklılıklar akciğer kanserinde görülen başlıca moleküler değişikliklerdir. Geçmiş yıllarda, kanser gelişiminden sorumlu moleküler mekanizmalar üstüne ayrıntılı şekilde çalışılmış ve anormal Ras ve fosfoinozitid 3-kinaz (PI3K) sinyal iletiminin, tümörün büyümesi, devamlılığı ve kemorezistansına katkıda bulundukları detaylı olarak belgelenmiştir (5). Proteinkinaz B(PKB) olarak da bilinen AKT, büyüme hormonları ile aktive olan intrasellüler bir sinyal transdüksiyon proteinidir. Hücre hayatının devamı, hücre büyümesi ve farklılaşması, hücre döngüsü, transkripsiyon, translasyon ve hücre metabolizması gibi çeşitli hücresel işlevleri düzenleyen AKT, çeşitli kanser tiplerinde sıklıkla aktive olmaktadır. Fakat akciğer kanseri gelişimi ve progresyonundaki rolü halen tam olarak tanımlanmamıştır.

Bu çalışmanın amacı bir serin/treonin kinaz olan AKT'ın akciğer kanserindeki prognostik değerini belirlemektir.

GENEL BİLGİLER

1-EPİDEMİYOLOJİ

Akciğer kanserinin tüm dünyada görülme sıklığı giderek artmaktadır ve kanser mortalitesinin en yaygın nedenidir (6,7). Amerika Birleşik Devletlerinde kalp hastalıklarından sonra ölümlerin en sık nedeni olup, erkeklerde ve kadınlarda birinci sıradadır. Ayrıca mortalite oranı diğer sık görülen(meme kanseri, kolorektal kanser ve prostat kanseri) üç kanserin yol açtığı mortaliteden fazladır (8). Ülkemizde Sağlık Bakanlığının tüm sağlık kuruluşlarında tanı alan kanser olgularının kaydedildiği pasif kanser kayıt bilgilerine göre akciğer kanseri insidansı 11.5/100.000'dir (9). Yine Sağlık Bakanlığı verilerine göre akciğer kanseri sıklığı batı bölgelerimizde en yüksek (Akdeniz 41.0/100000, Ege ve İç Anadolu 39.5/100000), doğu (17.7/100000) ve güneydoğu anadolu (11.7/100000) bölgelerimizde en düşük olarak saptanmıştır (10). Yine bakanlığın 1999'da yaptığı araştırmada akciğer kanseri erkeklerde 4.707 vaka (%29.38) ile ilk sırada , kadınlarda ise 404 vaka (%4.07) ile altıncı sıradadır (11). Ancak bu verilerin çok sağlıklı olmadığı bilinmektedir.

2.AKCIĞER KANSERİ ETYOLOJİSİ

Akciğer kanserinde en önemli etyolojik faktör sigaradır (%96). Sigara dışında etyolojik faktörler yaş, ırk, cinsiyet, meslek, hava kirliliği, radyasyon, geçirilmiş akciğer hastalığı sekeli, beslenme, viral enfeksiyonlar, genetik faktörlerdir.

Sigara kanser ilişkisi ilk kez 1761'de John Hill adlı araştırmacının enfiye olarak buruna çekilen tütün tozunun burunda polip oluşumunu saptamasına dayanmaktadır (12). Sigara kansere neden olan tek ajan olmayıp içindeki kimyasal bileşenlerden hangilerinin kansere neden olduğu tam bilinmemektedir. Sigara içimi ile kanser arasında güçlü bir doz cevap ilişkisi vardır. İçilen sigara sayısı, içme süresi, inhalasyon derecesi, sigaraya başlama yaşı ile artan, sigarayı bırakmayla azalan bir doz-cevap ilişkisi görülmektedir (13). Çocuklukta dumana maruz kalmak bile artmış kanser riski ile bağlantılıdır (14,15). Her iki cinstede adenokarsinomlar sigara içmeyenlerde çok daha sıktır. Sigara ile ilişkili olarak en fazla skuamöz hücreli karsinom ve özellikle kadınlarda küçük hücreli karsinom bulunmuştur (16). Hastaların çoğu 50-70 yaş grubunda olup erken yaşta sigara içimi kanser görülme oranını artırmaktadır. Akciğer kanseri tüm dünyada, sigara alışkanlığı erkeklerde daha fazla olduğu için erkeklerde daha sık görülmektedir. Fakat kadınlarda sigara içme oranının

artmasıyla insidans erkeklere göre daha hızlı artmaktadır (17,18). ABD’de yapılan çalışmalara göre zencilerde daha sık görülmektedir. Organik ve inorganik maddelerle ilgili meslek sahiplerinde akciğer kanseri riski artmıştır. Asbest, arsenik, nikel, krom, silika, klorometil eter, hardal gazı, vinil klorür başlıca karsinojenlerdir. Uranyumun parçalanma ürünleri olan radon etkisi altında kalanlar ve terapötik olarak supradiyafragmatik radyoterapi uygulanan hastalar, radyasyon çalışanları risk altındadırlar (14,19). Geçirilmiş akciğer hastalıklarının bir sekeli olarak skar karsinomu gelişebilmektedir (17,20). Yapılan son çalışmalarda diyetteki A ve C vitamini eksikliklerinde bronşiyal epitelde metaplazi gelişmekte ve kanser riski etkilenmektedir. Kansere neden olan tüm genetik faktörler açıklanamamışsa da çevresel karsinojenleri aktif hale dönüştüren aril hidrokarbon hidroksilaz enziminin artmış olmasının akciğer kanseri oluşumunda bir etken olduğu düşünülmektedir (19,21). Genetik olarak kanser oluşumunda proto-onkogenler, tümör supresör genleri ve deoksiribonükleik asit tamir genlerindeki mutasyonlar rol oynamaktadır (17,22).

3-AKCIĞER KANSERİNDE SEMPTOM VE BULGULAR

Akciğer kanserli olgularda çoğu zaman bir fizik muayene bulgusu saptanmayabilir. Akciğer kanserinde hastalığın intrapulmoner, intratorasik ve ekstratorasik yayılımına göre semptom ve klinik bulgularda farklılıklar gözlenir. Santral yerleşimli tümörlerde öksürük en sık bulgudur. Kronik akciğer hastalığı olan olgularda öksürük karakterinin değişmesi veya hemoptizi çoğu kez ipucu olabilir. Omuz ağrısı, ulnar sinir trasesi boyunca ağrı ve kas atrofisi, radyolojik olarak 1. ve 2. kosta destrüksiyonu superior sulkus tümörünü düşündürmelidir. Yine ses kısıklığı, disfaji, dispne, stridor intratorasik yayılıma bağlı gözlenebilir. Ekstratorasik yayılıma bağlı olarak santral sinir sistemi bulgularına, kemik metastazına bağlı ağrıya, serum kalsiyum ve alkalen fosfataz yüksekliğine, karaciğer metastazına bağlı iştahsızlığa, epigastrik ağrıya rastlanabilir. Ayrıca kansere bağlı ortaya çıkan ve bir takım semptomlara yol açan paraneoplastik sendromlar gelişebilir (23).

AKCIĞER KANSERLERİNDE PARANEOPLASTİK SENDROMLAR

ENDOKRİN

Ektopik PTH sekresyonu ve hiperkalsemi

Uygunsuz ADH sekresyonu

Ektopik ACTH sekresyonu ve Cushing sendromu

PERİFERİK

Çomak parmak

Hipertropik pulmoner osteoartropati

NÖROLOJİK

Easton –Lambert,miyastenik sendrom

Periferik nöropati

Subakut serebellar dejenerasyon

HEMATOLOJİK

Gezici tromboflebitler

Bakteriyel olmayan trombotik endokardit

Yaygın damar içi pıhtılaşması

ÇEŞİTLİ

Anoreksi

Dermatomyozit

Nefrotik sendrom

METASTATİK TÜMÖR YAYILIMINA BAĞLI

Santral sinir sistemi tutulumu

Karaciğer tutulumu

Kemik ve kemik iliği tutulumu

Diğer tutulumlara bağlı bulgular

4-TANI VE EVRELEME

Radyolojik değerlendirme:

Akciğer kanseri ön tanısı alan hastalarda belirtilerin başlangıcı ve seyrine ait anamnez, fizik muayene, posteroanterior ve lateral akciğer grafisi ile ön değerlendirme yapılmalıdır. İyi çekilmiş akciğer grafisi genellikle akciğer kanserini ekarte ettirir. Akciğer grafisinde nodül-kitle, hiler-mediastinal genişleme, atelektazi-konsolidasyon, plevral effüzyon, diafragma yüksekliği gibi bulgular akciğer kanseri ön tanısını kuvvetlendirir. Klinik ve radyolojik olarak akciğer kanseri olduğu düşünülen olgularda balgam sitolojisi, varsa plevral effüzyon incelemesi veya metastatik cilt lezyonlarından supraklaviküler veya skalen lenf nodundan biopsi yapılarak tanı konulabilir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) mediasten tutulumu ve lenfadenopatileri belirlemede en hassas tanı yöntemidir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) özellikle büyük damar ve perikard invazyonunu saptamada değerlidir. MRG akciğer kanserinde rutin bir radyolojik bir tanı yöntemi değildir. Superior sulcus tümörü düşünülen olgularda tanı ve evrelemede MRG tercih edilmelidir.

Pozitron emisyon tomografisi (PET) tanı zorluğu yaşanan hastalarda fokal pulmoner lezyonların ve mediastinal lenf nodlarının benign malign ayırımında, uzak metastazların ve nükslerin belirlenmesinde tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılır. Yüksek duyarlılık (%83-100) ve özgüllük (%63-90) gösterir. Mediastinoskopinin yapılamadığı durumlarda intratorasik evrelemede önemli rolü vardır.

Sitolojik değerlendirme

Balgam sitolojisi malignitenin teşhisi amacıyla kullanılabilir. Son yıllarda balgamda ve bronkoalveolar lavajda bronş kanserine spesifik antikorlar bulunmuştur. Özellikle küçük hücreli dışı akciğer kanserinde monoklonal antikorların erken tanıda önemli olabileceği gösterilmiştir. Balgam sitolojisi santral lezyonlarda %70, periferik lezyonlarda %10-20 oranında tanı değerine sahiptir.

Girişimsel Yöntemler:

Bronkoskopi : Günümüzde rijid ve fiberoptik bronkoskopi akciğer kanserinin tanısı ve evrelemesi ile bazı tedavi uygulamalarında, tedaviyi takip etmede kullanılmaktadır. Esnek fiberoptik bronkoskop manevra yeteneğinin fazlalığı nedeniyle, özellikle üst lobların değerlendirilmesinde avantaj sağlamaktadır. Bronkoskopi endoskopik olarak görülebilen akciğer kanserlerinin patolojik tanısına ulaşabilmek için kullanılan ana

yöntem olup, periferik yerleşimli akciğer karsinomlarında bronkoskopik bir bulgu saptanamayabilir.(24)

Transtorasik ince iğne aspirasyonu: Akciğer kanseri tanısında modern skopik ve sitopatolojik tekniklerle beraber 18-20 nolu iğnelerle perkütan transtorasik iğne aspirasyonu uygulaması 1960'lı yıllara dayanır. Akciğerlerde malignite şüpheli nodül, kitle ve konsolidasyon oluşturan lezyonların tanısında, mediastinal kitlelerin tanısında, hilus, mediasten, göğüs duvarı ve plevraya malign yayılımdan şüphelenilen hastaların evrelenmesinde bronkoskopi ile tanı konulamamışsa endikedir. Ultrason veya tomografi eşliğinde perkütan uygulanır. Özellikle 3cm'den küçük tümörlerde tanı oranı %80 ile %95'dir (25).

Plevral sıvı aspirasyonu /plevral biyopsi: Plevral sıvının sitolojik olarak değerlendirilmesinin tanı değeri %60-75 olup adenokanser için tanı değeri daha yüksektir.

Video eşliğinde torakoskopi(VATS): Alt lob tümörlerinde, periferik yerleşimli sol üst lob tümörlerinde, tanı konulamamış plevral sıvı ve kalınlaşmalarda, 1 cm'den küçük subplevral nodüllerde VATS tanı için uygun bir yöntemdir (26).

Mediastinoskopi: Trakea, karina, vena cava superior komşuluğunda yerleşimli lezyonların tanısı, üst-alt paratrakeal, pretrakeal, hiler, subkarinal, lenf bezlerinin preoperatif değerlendirilmesinde kullanılır. Evrelemedeki değeri kür elde edilebilecek tedavi seçiminde önemlidir.

Torakotomi: Tanı ve rezeksiyon amacıyla uygulanabilmektedir.

AKCİĞER KANSERİNDE PATOLOJİK EVRELEME

Primer akciğer kanseri; küçük hücreli ve küçük hücreli olmayan olarak ayrılır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) akciğer kanserindeki evrelemesi 1981'de yapılmış, patolojik tanı yöntemleri ve kriterlerinde belirgin değişiklikler gerçekleşmesi üzerine sınıflama yine DSÖ tarafından 2004 yılında yeniden düzenlenmiştir (23-27).

Skuamöz hücreli kanser tüm akciğer kanserlerinin %30'unu oluşturur. Genellikle santral yerleşim gösterirler. Lokal kalma eğilimindedirler. Tedavi sonrası lokal tekrarlamalar daha fazladır. Adenokanserler ve büyük hücreli kanserler tüm akciğer kanserlerinin %60'ını oluştururlar .Sigara içmeyenlerde ve kadınlarda en sık adenokanser görülür. Periferde yerleşme eğilimindedirler ve bu tümörlerin metastaz eğilimi daha fazladır.



AKCİĞER'İN MALİGN TÜMÖRLERİ:

Epitelyal Tümörler
Skvamöz hücreli karsinom
Papiller
Berrak hücreli
Küçük hücreli
Bazaloid
Küçük hücreli karsinom
Kombine küçük hücreli karsinom
Adenokarsinom
Asiner
Papiller
Bronkiolo-alveoler karsinom Non-müsinöz Müsinöz Mikst müsinöz ve non-müsinöz
Müsin içeren solid adenokarsinom
Mikst subtipleri olan adenokarsinom Fetal adenokarsinom Müsinöz (kolloid) karsinom Müsinöz kistadenokarsinom Taşlı yüzük adenokarsinom Berrak hücreli adenokarsinom
Büyük hücreli karsinom
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Bazaloid karsinom
Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
Berrak hücreli karsinom
Rabdoid fenotipinde büyük hücreli karsinom
Adenoskuamöz karsinom
Sarkomatoid karsinom
Pleomorfik karsinom
İğ hücreli karsinom
Dev hücreli karsinom
Pulmoner blastom
Karsinoid tümörler
Tipik karsinoid
Atipik karsinoid
Tükruk bezi tipindeki karsinomlar
Mukoepidermoid karsinom

AKCİĞER KANSERLERİNDE EVRELEME

Akciğer kanserlerinde tedavi seçimi ve prognozun belirlenmesi için hastalığın evresini bilmek gereklidir. Akciğer kanserinde evreleme ile ilgili ilk çalışmalar 1946 yılında Denoix tarafından bildirilmiş, zamanla ilk ortaya atılan sistemin eksiklikleri ortaya çıkmış ve birçok defa yeniden düzenlenmiştir. TNM (tümör-nod-metastaz) sistemi en son 1997’de Mountain tarafından yeniden gözden geçirilmiş ve Amerikan Joint Comitte for Cancer (AJCC) tarafından aynı yıl kabul görmüştür (28). Günümüzde daha çok KHDAK’de bu sistem kullanılmaktadır. Küçük hücreli akciğer kanserinde ise sınırlı hastalık ve yaygın hastalık olmak üzere iki basamaklı evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bölgesel lenf bezlerinin durumu akciğer kanserli hastaların evrelendirilmesinde, tedavinin planlanmasında ve etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli bir faktördür. Lenf bezlerinin durumunu daha standart bir şekilde değerlendirmek amacıyla haritalar geliştirilmiştir. İlk olarak 70’li yıllarda Naruke ve ark. tarafından geliştirilen harita, AJCC tarafından da kabul edilmiştir. 1983’te American Thoracic Society tarafından geliştirilen ikinci bir harita daha sonraki yıllarda North American Lung Cancer Study Group tarafından yeniden düzenlenerek yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) ve AJCC’nin 1997’deki toplantılarında bu iki harita birleştirilmiş ve tek bir bölgesel lenf bezi haritası kullanılması önerilmiştir (28).

Aşağıdaki tablolarda TNM sınıflaması ve TNM’ye göre evreleme verilmiştir (23,29).

TNM SINIFLAMASI

PRİMER TÜMÖR (T)

Tx: Primer tümörün belirlenememesi veya balgam yada bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip, görüntüleme teknikleri yada bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi.

T0: Primer tümör belirtisi yok.

Tis: Karsinoma in situ T1: En geniş çapı ≤ 3 cm, akciğer veya viseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale (ana bronşa) invazyon göstermeyen tümör (ana bronшта olmayan)*.

T2: Tümörün aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olması, en geniş çapı >3 cm,

ana bronşa invaze ancak ana karinaya uzaklık ≥ 2 cm, visceral plevra invazyonu, hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi yada obstrüktif pnömoni.

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

T4: Tümörün herhangi bir büyüklükte olup, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özofagus, vertebral kolon, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi; veya malign plevral veya perikardial sıvı ile birlikte olan tümör**, veya tümörle aynı lob içinde satellit lezyon.

BÖLGESEL LENF NODU (N)

Nx: Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi.

N0: Bölgesel lenf bezi metastazı yok.

N1: Aynı taraf peribronşial ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz, ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner lenf bezlerinin tutulması.

N2: Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz.

N3: Karşı taraf mediastinal, hiler; aynı veya karşı taraf supraklaviküler veya skalen lenf bezi metastazı.

UZAK METASTAZ (M)

Mx: Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi.

M0: Uzak metastaz yok.

M1: Uzak metastaz var***.

*Ana bronşun proksimaline uzanan bronşial duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeyel tümör de T1 grubuna girer.

**Akciğer kanseri ile birlikte olan plevral efüzyonların çoğu tümöre bağlıdır. Bununla birlikte bazı hastalarda plevral yinelenen sitolojik incelemelerde tümör saptanamaz. Bu olgularda sıvı kanlı ve eksuda özelliğinde değildir. Klinik ve sıvının özellikle tümörü düşündürmüyorsa sıvı evrelemede dikkate alınmamalı ve hasta da T1, T2 veya T3

olarak değerlendirilmelidir. Perikardial sıvı da aynı kurallara göre değerlendirilmelidir.
 ***Tümörün olduğu lob dışında aynı taraf akciğerdeki tümör nodülleri M1 olarak sınıflandırılır.

TNM'ye Göre Evreleme

EVRE 0	Tis N0 M0
EVRE IA	T1 N0 M0
EVRE IB	T2 N0 M0
EVRE IIA	T1 N1 M0
EVRE IIB	T2 N1 M0
	T3 N0 M0
EVRE IIIA	T3 N1 M0
	T1 N2 M0
	T2 N2 M0
	T3 N2 M0
EVRE IIIB	T4 N0 M0
	T4 N1 M0
	T4 N2 M0
	T1 N3 M0
	T2 N3 M0
	T3 N3 M0
	T4 N3 M0
EVRE IV	Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Akciğer kanserinin tedavisinde cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi yaygın olarak kullanılan üç modalitedir. Hastalığın durumuna bağlı olarak tek başlarına veya kombine olarak kullanılabilirler. İmmunoterapi ve monoklonal antikorlar da tedavi yaklaşımı olarak halen araştırılmaktadırlar. Akciğer kanserinde uzun bir sağ kalım ve kürabilite sağlamak açısından en önemli tedavi seçeneği cerrahi olarak kabul

edilmektedir. Akciğer kanserinin histopatolojik sınıflaması ile cerrahi tedavinin başarı oranı değişmektedir. Cerrahi tedavi ile skuamöz karsinomlarda 5 yıllık sağ kalım oranı %73, diğer tiplerde ise %49 kadardır. Küçük hücreli akciğer kanserinde ise cerrahi endikasyonlar daha sınırlı olup, kemoterapi ve radyoterapi, cerrahiye göre daha etkindir (30). Tümörün supraklaviküler lenf nodu dahil hemitoraks dışına yayılımı, malign plevral effüzyon, mediastinal uzanım, rekürren laringeal sinir invazyonu, mediastinal lenf nodu tutulumu, medikal inoperabilite ve hastanın operasyon istememesi cerrahinin uygulanamayacağı durumlardır (31). Sınırlı evre hastalıkta VATS ile sınırlı wedge rezeksiyon iyi sonuçlar gösterse de, mümkün ise lobektomi +lenf nodu örneklemesi tercih edilmelidir. Preoperatif ve postoperatif pulmoner fonksiyonlar değerlendirilerek, lezyonun santral yerleşimli ve ana bronşa yakın olduğu durumda total pnömonektomi gerekmektedir.

Akciğer kanserlerinde radyoterapi preoperatif olarak büyük çaplı tümörleri küçültmek amacıyla, postoperatif olarak lokal rekürrensi önlemek amacıyla, küratif amaçla inoperabl tümör tedavisinde, palyatif amaçla, profilaktik amaçla (kranyal ışınlama) kullanılmaktadır. Postoperatif radyoterapi ile cerrahi sonrası %30'lar civarında olan lokal nüks oranını azaltmak ve teorik olarak sağkalımı artırmak amaçlanmaktadır. Ancak yapılan pek çok çalışmada radyoterapinin lokal kontrol oranını arttırdığı ancak bu artışın sağkalım oranlarına yansımadağı gösterilmiştir. Bu nedenle KHDAK'de postoperatif radyoterapinin yeri tartışmalıdır. Postoperatif radyoterapinin yerini inceleyen 11 randomize çalışma ile yapılan PORT meta-analizinde de postoperatif radyoterapinin sağkalıma katkısı gösterilememiştir. Buna ilaveten, evre I-II olgularda postoperatif radyoterapinin tedaviye bağılı ölüm riskini arttırdığı ve sağkalımda %7 azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Evre IIIA (N2) olgularda ise radyoterapi uygulanan olgularda anlamlı olmayan bir sağkalım avantajı gösterilmektedir. Ancak bu meta-analiz gerek hasta seçimi, gerekse uygulanan radyoterapi yönünden içerdiği çalışmaların çok heterojen olması ve uygulanan radyoterapilerin güncel teknoloji, doz ve fraksiyon sayısından farklı olmaları nedeniyle sonuçları bakımından eleştirilmektedir. Güncel teknoloji ile yapılan çalışmalarda ise postoperatif radyoterapinin, evre II-III olgularda tedaviye bağılı ölüm oranının hastalık dışı beklenen ölüm oranından daha az olduğu gösterilmiştir. Tüm bu bulgularla cerrahi sonrası pozitif cerrahi sınır varlığında, toraks duvarı tutulumunda tümör volumüne, N2

tutulumu olan olgularda ise mediasten ışınlaması tavsiye edilmekte ve pekçok merkezde uygulanmaktadır. Erken evre olgularda ise postoperatif radyoterapinin yeri yoktur. Ancak yeterli düzeyde kanıt olmamasına rağmen bazı durumlarda (hiler N1, bulky N1, perinodal yayılım vb.) radyoterapinin uygulanması yönünde bir eğilim mevcuttur. (32,33). İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde sıklıkla kemoterapinin etkinliğinin düşük ve toksisitesinin fazla olduğu düşünülmekteyken, yapılan çalışmalarda en iyi destek tedavisi ile karşılaştırıldığında çok ajanlı kemoterapinin istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme sağladığı, ayrıca kemoterapinin semptom kontrolünde ve hastanın yaşam kalitesinin artırılmasında etkili olduğu gösterilmiştir (19).

1990'lardan itibaren vinorelbin, paklitaksel, gemsitabin, docetaxel ve irinotekan gibi yeni ajanlar KHDAK tedavisinde tek ajan olarak veya platinlerle kombine tedavide kullanılmaktadırlar (34-35).

Akciğer kanserlerinin tanı esnasında yaklaşık %80-85'inin inoperabl olduğu göz önüne alındığında, radyoterapinin önemi daha çok anlaşılmaktadır (30).

Evre I'de önerilen tedavi biçimi tam cerrahi rezeksiyondur. Lobektomi, segmentektomi ve wedge rezeksiyonlara göre daha iyi lokal kontrol sağlamaktadır. Özellikle 2 cm'den küçük tümörlerde, lobektominin yapılamadığı durumlarda segmentektomi veya wedge rezeksiyon uygulanabilir. Adjuvan kemoterapi evre I hastalıkta rutin olarak önerilmez. Ancak evre IB hastalarda yapılan randomize çalışmalarda kemoterapinin sağkalım avantajı sağladığı iddia edilmiştir. Tam rezeke edilmiş evre I hastalıkta postoperatif radyoterapi eğer amaç sağkalımı uzatmak veya lokal yineleme sıklığını azaltmak ise önerilmez. Eğer herhangi bir nedenle cerrahi yapılamayacaksa radikal radyoterapi düşünülmelidir.

Evre II hastalıkta tedavide standart yaklaşım cerrahidir. Operasyon tümörü tam olarak çıkaracak şekilde planlanmalıdır. Pnöminektomi; primer tümör veya lenf nodlarının ana bronşu veya ana pulmoner arteri invaze ettiği veya major fissürü geçtiği durumlarda yapılır. Uygun olgularda sleeve rezeksiyon pnöminektomiye tercih edilmelidir. Hiler ve mediastinal lenf bezi diseksiyonunun rutin olarak uygulanması önerilmektedir (36,37).

Evre IIIA (T3N0-1 ve T3N2) olgularda cerrahi önerilen tedavi şeklidir. İnsidental saptanan N2 olgularda cerrahi yapılmış olması uygun bir tedavidir. Evre

IIIA olan ve histolojik olarak N2'si olan hastalar, cerrah tarafından potansiyel olarak teknik açıdan rezeke edilebilir olarak değerlendirilir ve operasyon planlanırsa preoperatif kemoterapiden sonra opere edilebilir. Bulky N2 veya unrezektabl N2 tanımı zordur. Tomografide 2-3 cm'den büyük lenf nodu varsa özellikle ektranodal ve birden fazla lenf nodu tutulumunda ve/veya evre IIIA olan ve histolojik olarak N2'si olan hastalar, cerrah tarafından teknik açıdan potansiyel olarak rezeke edilebilir olarak değerlendirilir ve operasyon planlanırsa preoperatif eşzamanlı kemoterapi ve radyoterapiden sonra opere edilebilir. Bulky N2 hastalık unrezektabl kabul edilmelidir. Evre IIIA bulky N2 hastalarda sadece kemoradyoterapi, preoperatif kemoterapi ve cerrahi ile karşılaştırılmış ve iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bu hastalarda standart tedavi yaklaşımı kemoradyoterapidir. Eş zamanlı tedavi modalitesi için hastanın performans statüsü ECOG 0-1 olmalı, son üç ayda ağırlık kaybı %5'in altında olmalıdır. Ayrıca solunum fonksiyonu uygun olmalı (kan gazı bakıldığında PaO₂>70 mmHg olmalı) ve organ fonksiyonları yeterli olmalıdır. Amaç, lokal tümörün tekrarlama riskini azaltmak ise, tam olarak rezeke edilmiş olan N2 hastalıkta postoperatif radyoterapi uygulanabilir. N2 hastalıkta meta-analiz sonuçları, postoperatif radyoterapi uygulanan hastalarda sağkalım avantajı gözlenmediği şeklindedir. Evre IIIB hastalıkta tedavi yaklaşımları farklı olabilmektedir. Nodal durumu N0-N1 olan T4 tümörler rezektabl ise tedavi seçenekleri evre IIIA ile benzerdir. Cerrahi veya indüksiyon kemoterapisi veya eşzamanlı kemoradyoterapi sonrası cerrahi yapılabilir. Plevral efüzyonu bulunmayan nonrezektabl T4, N0-1 tümörlerde, eşzamanlı kemoradyoterapinin ardından konsolidasyon kemoterapisi önerilen tedavi şeklidir. Klinik evresi IIIB olan hastalarda eğer ilk tedavi indüksiyon kemoterapisi veya eşzamanlı kemoradyoterapiden oluşmaktaysa, adjuvan tedavi seçeneği cerrahidir. Eğer cerrahi sınır pozitifse, postoperatif radyoterapi ve ardından adjuvan kemoterapi tedavi seçeneğidir. Satelit lezyonları bulunan rezektabl T4, N0-1 tümörlerde, başlangıçta cerrahi rezeksiyon ve ardından kemoterapi önerilmektedir. T1-3, N3 yani kontralateral mediastinal lenfnodları tutulumu varsa cerrahi rezeksiyon önerilmez. Şüpheli N3 hastalığı bulunanlarda, nodal durumun mediastinoskopiyle ve supraklavikuler lenfnodu biyopsisi, torakoskopi, iğne biyopsisi veya mediastinostomi ile patolojik olarak doğrulanmalıdır. T4, N2-3 hastalık için genel olarak cerrahi düşünülmemektedir. Bu grupta da eş zamanlı kemoradyoterapi ve ardından

konsolidasyon kemoterapisi uygulanmaktadır. Kemoradyoterapi lokal ileri unrezektabl KHDAK hastalarında standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilse de radyoterapi ve kemoterapinin uygulama sırası büyük bir belirsizlik konusudur. Ardışık tedavinin faydalı etkisi büyük ölçüde sistemik metastazların eradikasyonuyken, eş zamanlı kemoradyoterapinin lokal kontrolü iyileştirdiği ve hastaların daha iyi sağkalım gösterdiği sonucuna varılmıştır.

Superior sulkus akciğer kanseri genellikle 30-50Gy dozlarda preoperatif radyoterapi ve takiben en blok rezeksiyonla tedavi edilirler. Preoperatif radyoterapi ve cerrahi sonuçları uygun sahalarla verilen 65-70Gy doz küratif radyoterapi sonuçlarıyla benzerdir. Sahalar aynı taraf supraklavikuler nodları, bitişik vertebral korpusu, üst lob, üst mediastinal lenf nodları ve aynı taraf hiler lenf nodlarını içermelidir.

Evre IV hastalarda mevcut tedavi yöntemlerinin hiçbirisi ile kür sağlamak mümkün değildir. Temel yaklaşım uygun hastalarda kemoterapi uygulamaktır. Genellikle sisplatin ile kombine kemoterapi rejimleri kullanılmaktadır. Amaç semptom kontrolü ile progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda uzama elde etmeye yöneliktir (30,36).

1-KONVANSİYONEL RADYOTERAPİ TEKNİKLERİ

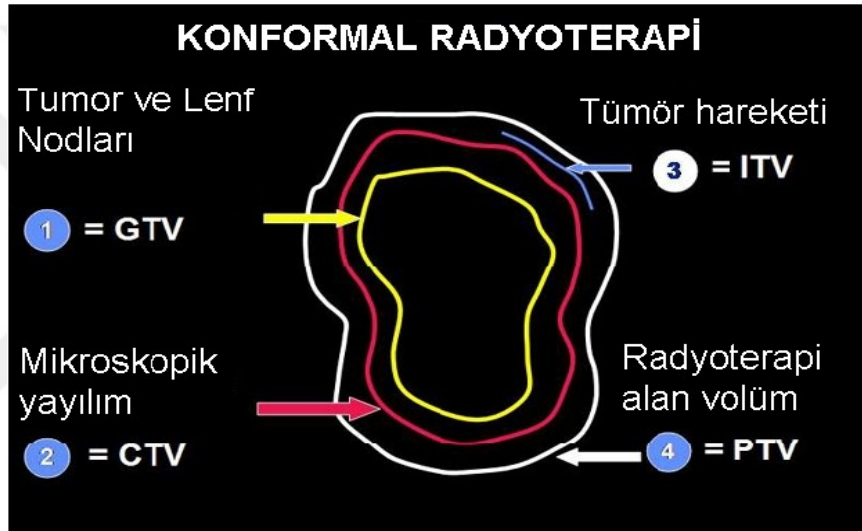
Volüm, Alanlar ve Işın Düzenlemeleri

Akciğer kanserinde tedavide kullanılan alan primer tümör volümünü ve komşu mediasteni içerir. Tedavi edilecek volüm ve radyoterapi alanı, primer tümörün yerleşimine, büyüklüğüne, lenfatik drenaj bölgesine, histolojik tipine ve mevcut cihaz ve ışın enerjilerine göre ayarlanır. Tipik olarak ön-arka alan kullanılarak gross tümör etrafına 2cm, eğer ışınlanacaksa elektif lenf nodları etrafına 1cm marj verilerek bir saha oluşturulur. KHDAK’de tümör evresi hastanın durumu ve radyoterapi fraksiyonasyonuna bağlı olarak günlük 1.8-2Gy fraksiyonla 50-79.2 Gy tümör dozu uygulanmaktadır. RTOG tarafından son 30 yılda unrezektabl lokal ileri akciğer kanseri

için kabul görmüş standart doz günlük 2Gy fraksiyonda toplam 60Gy 'dır (38). Eğer primer tümör üst lobda ise, aynı taraf supraklaviküler bölgede tedavi sahasına alınmalıdır ve alt saha sınırı karinanın 5-6 cm altında olmalıdır. Eğer primer tümör orta veya alt lobda ise mediastinal LAP yoksa supraklaviküler bölgeyi tedavi etmeye gerek yoktur. Eğer tomografide veya mediastinoskopide gösterilmiş gross üst mediastinal tümör varsa, aynı taraf supraklaviküler bölge de tedavi sahasına dahil edilmelidir. Aynı taraf hilus genellikle ışınlanan volüme dahil edilir ancak eğer kontralateral hiler bölge tutulu değilse karşı hilus saha dışı bırakılır. Eğer indüksiyon kemoterapisi uygulanmışsa primer tümör volümünün tanımı kemoterapi öncesi belirlenen volüme göre yapılmalıdır. Birçok çalışma göstermiştir ki 3 boyutlu konformal radyoterapi kullanılarak 60Gy üzerine çıkıldığında daha iyi lokal kontrol ve sağkalım sağlanmıştır (39,40). Üç boyutlu radyoterapinin amacı, çevre normal dokulara daha düşük dozlar verirken, dozun hedef volüm şekline uydurulmasıdır.

Gross tümör hacmi (GTV) primer tümör ve tutulu lenf nodlarını içerir. Klinik hedef hacim (CTV) gros tümör volümüne subklinik hastalığı eklemekle oluşturulur. Gross tümör volümünün büyüklüğünü belirlerken gerçek tümör ile postobstruktif atalektazi veya pnömoninin ayırımını yapabilmek önemli bir problemdir. Hedef volümün belirlenmesinde klinisyenler arasında önemli farklılıklar görülmüştür (41). Lenf nodları 1,5 cm üzerindeyse %90 olasılıkla patolojik tutulum gösterdiğinden lenf nodları da GTV içine alınmalıdır. Akciğer kanseri cerrahi piyeslerinin değerlendirildiği bir çalışmada, Giraud ve arkadaşları planlama yaparken GTV etrafına mikroskopik tümörü kapsamak amaçlı adenokanser için 6mm, skuamöz hücreli kanser için ise 8mm bir marj verilerek oluşturulacak bir CTV oluşturulmasının gerekliliğini bildirmişlerdir (42). Normal ekspirasyon sonunda akciğer volümü stabil iken normal inspirasyon sonunda akciğer volümü belirgin olarak artmaktadır. Buna bağlı olarak tümör hareketi göz önüne alınarak Internal Target Volume (ITV) ortaya atılmıştır. ITV CTV'yi ve dahili sınırı kapsayan hacmi temsil etmek için kullanılır. Planlanan hedef volüm (PTV) ve tedavi edilen volüm hesaplanırken, tümörün ve normal organların solunumla hareketi de göz önüne alınmalıdır. Planlama yaparken kritik organlar akciğerler, kalp, spinal kord, özefagus, karaciğer işaretlenmeli ve doz ayarlaması yapılmalıdır. İstenilen doz dağılımını sağlamak için başlangıçta anteroposterior/posteroanterior alanlar kullanılır, sonrasında açılı alanlar ve sonrasında daha da küçültülmüş alanlar

kullanılarak tedavi sonlanır. Başlangıç primer tümör ve nodal dokular için (PTV1) 50Gy doz; daha sonra primer tümör ve büyümüş aynı taraf veya mediastinal lenf nodlarını içeren PTV2 için 65-80 Gy doz verilir. Doz dağılımı ve doz volüm histogramlarının analizinde hedef volümün kapsanmasına ve normal doku volümünün aldığı spesifik dozun volümünü ayarlamaya özellikle dikkat edilmelidir. Akciğerlerin radyasyon toleransının düşük olması (20Gy) nedeniyle, elektif nodal doku ışınlaması ihmal edilerek veya primer tümör ve nodal volüm alanlarının elektif tedavisinde daha az doz verilerek, normal akciğer dozu azaltılmaya çalışılmalıdır (43,44).



2-RADYOTERAPİNİN YAN ETKİLERİ

Erken görülen yan etkiler

Radyoterapi sırasında veya radyoterapinin tamamlanmasından itibaren bir ay içinde gelişen yan etkilerdir ki bunlar özefajit, öksürük, cilt reaksiyonları ve yorgunluktur.

Akut radyasyon özefajiti 2-3 hafta içinde yaklaşık olarak 30Gy dozlarda görülür ve tedavi bittikten sonra 2-3 hafta sürer. Akut radyasyon özefajiti tedavisinde mukozal anestetikler (viskoz lidokain) ve irritasyona uğrayan yüzeyi kaplamak üzere antiasit süspansiyonlar verilir. Sıvı analjezikler özellikle RT ve KT kombinasyonlarında sıklıkla gerekir. Eğer semptomlar iyileşmezse nazogastrik tüp,

geçici gastrostomi veya intravenöz hiperalimentasyon gerekebilir. Süperenfeksiyona bağlı özefageal moniliazise rastlamak mümkün olup nistatin tedavisi verilir.

Öksürük muhtemelen bronş mukozasının irritasyonuna bağlı olup çoğunlukla ciddi olmayıp kodeinli veya kodeinsiz antitusif tedavi yeterli olur.

Lhermitte sendromu %10-15 hastada gözlenir; baş fleksiyona getirildiğinde kollarda elektrik çarpması benzeri his olur. Geçici olup klinik önemi yoktur.

Cilt reaksiyonları megavoltaj tedavilerde orta derecede görülür. Topikal nemlendirici kremler veya kuru kabuklanma ve kaşıntı olduğu zaman bademyağı sürmek hastayı rahatlatır.

Geç görülen yan etkiler:

Geç yan etkiler aylar veya yıllar sonra bile ortaya çıkabilir. Bunlar; radyasyon pnömonisi, pulmoner fibrozis, özefageal darlıklar, kardiyak sekeller, medulla spinalisin myelopatisi ve brakial pleksopatidir.

Radyasyon pnömonisi ve fibrozisi RTOG'un çalışmalarında görülen en sık yan etkilerdir. Pnömoniler yaklaşık % 10 grade 2, %4.6 grade 3; pulmoner fibrozisler ise yaklaşık %20 grade 2 ve %8 grade 3 veya daha üstünde bulunmuştur(45).

Radyasyon pnömonisi için eşik doz değeri 20-22Gy'dir. Radyasyon pnömonisi insidansı ve derecesi toplam doz, fraksiyonasyon ve ışınlanan akciğer volümüne bağlıdır (46). Bunların içinde en önemlisi akciğer volümüdür (47). Radyasyon pnömonisi 1-3 ay içinde görülür, 6-12 ay hatta yıllar sonra akciğer fibrozu gelişebilir.

Radyasyon myelopatisi spinal kordda kalıcı bir hasarın meydana gelişi olup radyasyon dozuna, ışınlanan kord parçasının uzunluğuna ve fraksiyon şemasına bağlıdır. Radyasyon myelopatisini önlemek için ışınlanan medulla spinalis parçasının 10 cm'yi aştığı sahalarda 45Gy'in üzerine çıkılmamalıdır, daha kısa parça saha içinde kalıyorsa 50Gy verilebilir (47). Spinal kordun daha uzun parçaları ışınlanacaksa veya daha yüksek fraksiyonlar verilecekse total dozun daha düşük tutulması gereklidir (48).

Özefageal stenoza, ülserasyon, fistül oluşumu nadir görülebilir. Özefagus hasarı 63Gy/30 fraksiyonda %5 iken, 66.5 Gy /30 fraksiyonda %50'ye yükselir (49)

Kardiyak sekeller hastaların sağkalım süreleri kısa olduğundan fazla görülmez. En sık görülen kardiyak hasar radyasyon perikarditidir. Bu komplikasyon ışınlanan kalp volümüne ve doza bağlıdır. Steward ve Fajarto 42.81 Gy'lik ortalama dozlarda %6.6 oranında kardiyak yan etki görüldüğünü bildirmişlerdir (50).

Brakial pleksopati daha çok meme kanseri nedeniyle ışınlanan hastalarda nadiren görülmektedir. Fakat akciğer apeksinde yerleşen tümörlerin 60 Gy üstündeki dozlarda ışınlanmaları ile %3.2 oranında brakial pleksopati bildirilmiştir (47).

PROTEİN KİNAZ B/AKT YAPISI FONKSİYONLARI VE REGÜLASYONU

Akt ilk kez 1991 yılında tanımlanmıştır. Akt 60kDa'luk serin/treonin kinaz'dır. Hem protein kinaz C, hem protein kinaz A'ya olan benzerliği sonucu olarak; protein kinaz B(PKB) veya RAC(**R**eleted to the **A** and **C** kinaz) olarak da adlandırılmıştır. Her üç isim de bu kinazı tanımlamak için sıklıkla kullanılmaktadır. PKB/Akt fosfoinositid 3-OH kinaz (PI3K) için hedeftir ve çeşitli hücre fonksiyonlarında anahtar rol oynamaktadır.

PKB/Akt'ın regülasyonu

PKB/Akt'ın tam aktivasyonu, Thr 308 ve Ser 473'ün fosforilasyonuna ihtiyaç duyar. PKB/Akt tedavi olan hücrelerdeki platelet derived growth faktör(PDGF), epidermal growth faktör(EGF), insülin, trombin ve nerve growth faktör(NGF)'ü içeren geniş yelpazedeki büyüme uyarıcıları ile aktive olur. PKB/Akt regülasyonunda lipid kinaz PI3K gerekmektedir.

PI3K'nın aktive edilmiş formlarının sentezi, PKB/Akt uyarımı ile sonuçlanır. PI3K aktivasyonu sonrası membran-sınır lipid fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfat(PIP3) sentezlenir ve PH alanına bağlanarak 3-fosfatidilinositol bağımlı kinaz(PDK1)'e katılır. IP3 ve fosfatidilinositol 3,4-bifosfat, PKB/Akt'ın PH alanı ile etkileşerek PKB/Akt'ı plazma membranına katar. PDK1, PKB/Akt'ın Thr 308'ini ve PDK2 Akt'ın Ser 473'ünü fosforile eder. Her iki tarafta fosforilize edilen PKB/Akt aktif hale gelir ve hedef proteinleri fosforilize eder. Diğer taraftan mitojen aktive edilmiş protein kinaz(MAPK) ve aktive edilmiş protein kinaz 2(MAPKAP-kinaz 2) in vitro olarak Ser 473'ü fosforilize edebilir ve PKB/Akt'ın çeşitli hücrel stres durumlarında aktivasyonuna yol açabilir.

PKB/Akt hücrelerin büyüme faktörü uyarımını takip eder. Kafa travması, hiperosmolarite ve cAMP gibi diğer uyarıcılar PKB/Akt'ı PI3K'dan bağımsız olarak aktive eder.

PKB/Akt'ın fonksiyonları

PKB/Akt hücre sağkalımı, hücre büyümesi, hücre farklılaşması, hücre siklus progresyonu, transkripsiyon, translasyon ve hücresel metabolizma gibi çeşitli hücresel fonksiyonları regüle eder.

PKB/Akt apoptoz ve protein sentezi gibi çeşitli hücresel olaylarda görev alır. Ayrıca Glikojen sentaz kinaz-3(GSK-3)'ün insülin tarafından fosforilasyon ve inaktivasyonunda görev alır. GSK-3 glikojen sentezinin negatif düzenleyicisidir, GS(glikojen sentaz) aktivitesini inhibe eder. GSK-3'ün PKB/Akt ile fosforilasyonu kendisinin inaktivasyonu ve buna bağlı glikojen sentezinin aktivasyonu ile sonuçlanır.

PKB/Akt'ın başka bir hedefi ribozomal protein S 6 kinazdır. Bu kinaz protein sentezi düzenlenmesinden sorumludur. Ek olarak, PKB/Akt'ın glukoz alımı ve glukoz transporter-4(GLUT-4) translokasyonunu uyarmadığı ve adipozit farklılaşmasına sebep olduğu bulunmuştur.

Özet olarak; büyüme faktörleri, sitokinleri ve antijen reseptörlerini içeren ekstrasellüler uyarılar PKB/Akt aktivasyonunu tetikler. Çoğunlukla bu uyarılar hücre sağkalımı ve proliferasyonunu desteklerler. Her ne kadar PKB/Akt aktivasyonuna yol açan hücre proliferasyonunun mekanizması tam olarak anlaşılmada, bazı PKB/Akt hedefleri hücre sağkalımına yol açmaktadır.

PROTEİN KİNAZLAR VE SİNYAL İLETİMİ

Karsinogenezin temelinde, hücrenin yaşaması, büyümenin kontrolü ve diferansiasyon gibi biyolojik olayları etkileyen mutasyonların aşamalı olarak bir araya gelmesi yer almaktadır. Kanserin gelişimi sürecinde tümör hücreleri birçok fenotipik özellikler kazanır. Bu değişimler, tümör hücrelerinin hızlı ve sınırsız çoğalmalarına ve çevre dokuya yayılmalarına neden olur. Ayrıca, bu hücreler özgün mikroçevreden bağımsız olarak yaşamını devam ettirme ve metastaz yapma özelliğine sahiptir. Protoonkogenlerin ve tümör baskılayıcı genlerin seri mutasyonları farklı mekanizmalar aracılığıyla malign fenotipin oluşumuna katkıda bulunur (51). Sinyal iletimi yollarını ve sinyal proteinlerini hedef alan onkojenik mutasyonlara sık olarak rastlanmaktadır (52). Sinyal iletiminde meydana gelen değişimler hücrenin çoğalma ve/veya yaşama işlevlerinin kontrolünü ortadan kaldırır. Böylelikle, onkojenik sinyal iletimi tümör gelişimi ile invazyon/metastaz sürecinde etkin rol oynamaktadır.

İnsan Genom Projesi'nin verilerine göre, insan genomundaki yaklaşık 32.000 genin %20'si sinyal iletiminde görev alan proteinleri kodlamaktadır (53). Bu proteinler arasında hücre membranında yerleşen reseptörler, G-proteinler ve sinyal ileten enzimler yer almaktadır. Protein kinazlar, sinyal iletimi sırasında protein fosforilasyonunu/aktivasyonunu sağlarlar. Protein kinazlar membran yerleşimli olanlar ve sitoplazmik tirozin kinazlar olarak iki ana gruba ayrılır. Bu proteinler, katalitik özelliklerine göre (fosforilasyona uğrayan aminoasit türü) tirozin ve serin/treonin kinazlar olarak da sınıflandırılır (54,55).

Membranda yerleşim gösteren proteinlere reseptör tirozin kinazlar (RTK) denilmektedir. RTK süperailesinde 58 transmembran protein bulunmaktadır. Bu reseptörler arasında insülin reseptörü, büyüme faktörleri (EGF, VEGF, PDGF, FGF, NGF) reseptörleri ve efrin reseptörleri (EphA, EphB) yer almaktadır (55). RTK'lar, sitoplazmik kısımlarında aktivasyondan sorumlu bir bölge (tirozin kinaz bölgesi) içerirler. İstirahat halindeki hücrelerde, RTK'nın inaktif ve aktif konformasyonları denge halindedir. Bu reseptörler büyüme faktörleri ile bağlandıktan sonra aktif hale geçerler ve sitoplazmadaki hedef proteinleri ile etkileşerek sinyal iletimini gerçekleştirirler. RTK aktivasyonu, reseptörün kendi kendini fosforile etmesiyle başlar. İkinci aşamada ise, bu fosforlanan bölgelere çeşitli adaptör proteinler bağlanırlar ve uyarının hücre içine iletimini sağlarlar. Adaptör proteinlerin ortak yapısal özelliği SH2 (Src-homology-2) bölgeleri içermeleridir. Bu proteinler, SH2 bölgeleri aracılığıyla reseptöre bağlanarak, RTK ile sitoplazmadaki efektör proteinleri arasında köprü görevi yapmaktadır. RTK aktivasyonunun sonlandırılmasından fosfataz grubu proteinler sorumludur. Buna göre, fizyolojik koşullarda sinyal iletimi tersinir özellik taşır ve RTK aracılı iletim kontrol altında tutulur.

Karsinogenez sürecinde ise, sürekli ve kontrolsüz RTK aktivitesi söz konusudur (53). Sitoplazmik protein kinazlar arasında Src, Abl, fokal adezyon kinazı (FAK) ve "Janus Family Kinases (JAK)" proteinleri yer almaktadır (53). İstirahat halindeki hücrelerde bu proteinler sitoplazmada inaktif halde bulunurlar. Büyüme faktörleri veya sitokinler ile hücrenin uyarılmasından sonra aktif hale gelen bu proteinler, sitoplazmadaki veya nükleustaki hedeflerine yönelirler. Sitoplazmik tirozin kinazların sürekli aktivasyonu ve onkogenik sinyal iletimi, transformasyon, tümör büyümesi, motilite ve invazyon artışı ile anjiyogenez gibi malign fenotipe özgü hücresel olayları hızlandırır (56,57).

Protein kinazlar dört mekanizma aracılığıyla onkojenik transformasyona yol açabilir :

1. Protoonkogenin retroviral transdüksiyonu,
2. Genomik rearanjmanlar, sinyal iletimi mekanizmaları ve kanser,
3. “Gain of function (GOF)” mutasyonlar,
4. Protein kinazın aşırı sentezlenmesi.

Retroviral transdüksiyon diğer canlılarda (örneğin; rodentler) karşılaşılan transformasyon yoludur. Genomik rearanjmanlar arasında Philadelphia (Ph) kromozomu önemli bir yer tutar. Bu kromozom t(9;22) (bcr-abl) translokasyonu sonucunda oluşur. Sentezlenen p210Bcr-Abl onkojenik füzyon proteini ise sürekli kinaz aktivitesine sahiptir. Bu aktivite hücre çoğalması, apoptozis ve adezyon ile ilgili kontrolsüz sinyal iletimlerine neden olmaktadır (58). İmatinib mesilat (STI 571 = Gleevec), kronik miyelositer lösemide bu proteinin kinaz aktivitesini inhibe etmektedir (59,61). Protein kinazların devamlı aktivasyonuna yol açan GOF mutasyonlara Src tirozin kinaz ve c-kit örnek verilebilir. Src tirozin kinaz proteininin c-ucunda meydana gelen kısalma, proteinin inaktif hale dönmesini önler ve onkojenik potansiyel kazandırır (57). C-kit protoonkogeninde ise, nokta mutasyonu sonrası sürekli kinaz aktivasyonu söz konusudur. İmatinib mesilat, gastrointestinal stromal tümörlerde de c-kit kinaz aktivitesini baskılamaktadır (58).

Tümör hücrelerinde, protein kinaz sentezinin artması da onkojenik transformasyonda etkili olmaktadır. Örneğin; Erb-B reseptör ailesinde yer alan proteinlerin (örneğin; EGFR, HER2) sentezinin artması akciğer kanseri patogenezi doğrudan etkilemektedir (62).

Meme karsinomalarında da HER2/neu sentezi artmaktadır. Son yıllarda ivme kazanan hedeflenmiş tedavi yaklaşımlarında, tümör hücresi büyüme faktörleri reseptörlerini bloke eden monoklonal antikorlar (örneğin, Herceptin) veya doğrudan tirozin kinaz aktivitesini inhibe eden ilaçlar (örneğin, Gleevec) ile klinik çalışmalar yürütülmektedir (63).

MAP kinaz sinyal iletim yolu

MAP kinazlar, “Mitogen-activated protein kinases” süper ailesinde yer alırlar (64). Ökaryotik hücrelerin tümünde mevcut olan bu proteinler hücre membranından çekirdeğe bilgi aktarılmasında çok önem taşımaktadır. Bu sinyal iletimi kaskadları,

embriyogenezis, yaşama, çoğalma, diferansiasyon ve apoptozis işlevlerinin düzenlenmesinde rol alır.(65):

MAP kinaz yolu reseptör aracılı uyarının hücre içine iletiminden sorumlu bir kinaz kaskadı olarak çalışır. Kaskad sistemi hem sinyalin amplifikasyonu hem de düzenleyici etkileşimler (sinyalin süresi, şiddeti ve kinetiği) açısından önem taşır. Sinyalin iletimi G-protein aktivasyonu (Ras aktivasyonu) ile başlar ve MAPKKK'nın (MAP kinaz kinaz kinaz) aktivasyonundan sonra sırasıyla MAPKK (MAP kinaz kinaz) ve MAPK (MAP kinaz) aktive olur. MAPK ise sitoplazmik substratlarını (hücre iskeleti elemanları, diğer protein kinazlar) ve/veya nükleusta transkripsiyon faktörlerini fosforilasyon yoluyla aktive eder ve hücrenin biyolojik cevabı oluşur (66).

Ras/Raf/MEK/ERK sinyal iletim yolu ve kanser

Hormonlar, büyüme faktörleri, diferansiasyon faktörleri ve tümör promoter maddeler bu sinyal yolunu kullanırlar. Bu iletim yolu Ras aktivasyonu ile başlar ve sırasıyla Raf (= MAPKKK), MEK (= MAPKK) ve Erk (= MAPK) proteinleri ile kinaz kaskadı ilerler. Ras ve Raf protoonkogendir. Ras proteinlerinin aktif hale gelmesi için transasyon sonrası modifikasyondan (farnesilasyon) sonra membrana yerleşmesi gerekir. İstirahat halindeki hücrelerde Ras proteinleri inaktif (Ras-GDP) halde bulunurlar. Hücrenin uyarılması ile GDP'nin yerine GTP bağlanarak aktif konformasyona dönüşüm (Ras-GTP) tetiklenir. Ras aktivasyonu tersinir bir süreçtir. Bu aktivasyonda rol oynayan moleküller, SOS (son of sevenless) ve Grb2 (growth-factor-receptor-bound protein 2) adaptör proteinleridir. Bu sinyal yolunun efektör molekülleri, SOS üzerinde negatif düzenleyici etki ile Ras aktivasyonunu sonlandırmaktadır. Aktive olan Ras proteinleri Raf kinazlara yüksek afinite ile bağlanırlar ve Raf kinazların hücre membranına yerleşimini ve aktivasyonunu sağlarlar (66,67). Raf kinaz inhibitörleri ile yapılan çalışmalar Faz I-II aşamalarında sürmektedir (67). İnsan tümörlerinin %30'unda Ras/Raf/MEK/ ERK yolunun aşırı aktivasyonu söz konusudur (66). Bu oran tümörlerdeki Ras mutasyonu sıklığı ile uyumludur. Mutant Ras proteinleri, aktif RAS-GTP formunda kalırlar; bu nedenle, hücrenin kontrolsüz uyarılmasından sorumlu tutulmaktadır. Diğer yandan, farnesil transferaz inhibitörleri Ras aktivasyonunu önlerler. Klinik çalışmalar, bu ajanların antitümöral etkilerinden tedavide yararlanılabilme olasılığını güçlendirmektedir (68).

Ras iletim yolu ile tetiklenen transformasyon sürecinde sinerjik etkileşim de önem taşır. Normal koşullarda, EGF ve PDGF gibi büyüme faktörlerinin fosfoinozimid-3 kinaz (PI-3K) yolunu uyarmalarında Ras'ın etkinliği minimal düzeydedir. Buna karşılık onkojenik Ras, PI-3K yolunun güçlü bir aktivatörüdür. Onkojenik Ras bu yolu aktive ederek apoptozisi baskılar (61,69).

İnsan kanserlerinin önemli bir bölümü epitel hücrelerinden köken alır. Dolayısıyla, bu hücrelerde apoptozisin baskılanması karsinogenez sürecinde kritik etkenlerden birini oluşturur. Ayrıca, onkojenik Ras uyarısı, transforme hücrelerde normal hücrelerden farklı genlerin ekspresyonunu da uyarabilir (61).

PI-3 kinaz/protein kinaz B sinyal iletim yolu ve kanser

Fosfoinozimid-3 kinaz (PI-3K) ailesi, büyüme ve yaşama sinyallerinin iletiminden sorumlu proteinlerdir (70). Reseptörün uyarılmasından sonra PI-3K, hücre membranında inozitol fosfolipidlerin fosforilasyonunu katalizler. Fosfatidilinozitol trifosfat (PIP3), bu yolla oluşan bir lipid mediatördür. PIP3, PIP3 bağımlı kinazlar (PDK) ve protein kinaz B (PKB)'nin aktivasyonundan sorumludur (53). Protein kinaz B, Akt1 ve Akt2 genleri tarafından kodlanan bir proteindir. Bu genler, viral v-akt onkogeninin insanda bulunan homologlarıdır (71).

Sitokinler ve büyüme faktörleri PI-3K ve PKB yolunu aktive ederek hücreler için yaşama sinyalleri oluştururlar. Tümör baskılayıcı proteinlerden PTEN ise, PIP3 oluşumunu inhibe ederek negatif düzenleyici rol oynar (72,73). Protein kinaz B uyarısı hücre içinde çeşitli proteinlerin aktivitelerini etkilemektedir. Bunlardan biri, “mammalian target of rapamycin (mTOR)” proteindir. Kinaz aktivitesine sahip olan bu proteinin rapamisin tarafından inhibe olduğu gösterilmiştir.

mTOR'un önemli fonksiyonları şunlardır (74)

1. S6 kinaz (S6K) aktivasyonu ile S6 ribozomal proteinini aktive ederek, 5'TOP mRNA'ların translasyonunu uyarır.
2. Ökaryotik inisiasyon faktörü 4E ile bağlanan proteini (4E-BP) inaktive ederek, 4E'nin serbest hale gelmesini sağlar. Aktif hale gelen 4E ribozomal proteinlerin translasyonunu uyarır. 5'TOP mRNA'lar, hücredeki RNA miktarının %20'sini oluşturur ve translasyon işlevinde etkilidirler. 4E proteini de, bu mesajların translasyonunda etkilidir. Sentezlenen proteinlerin, büyüme faktörleri, onkoproteinler

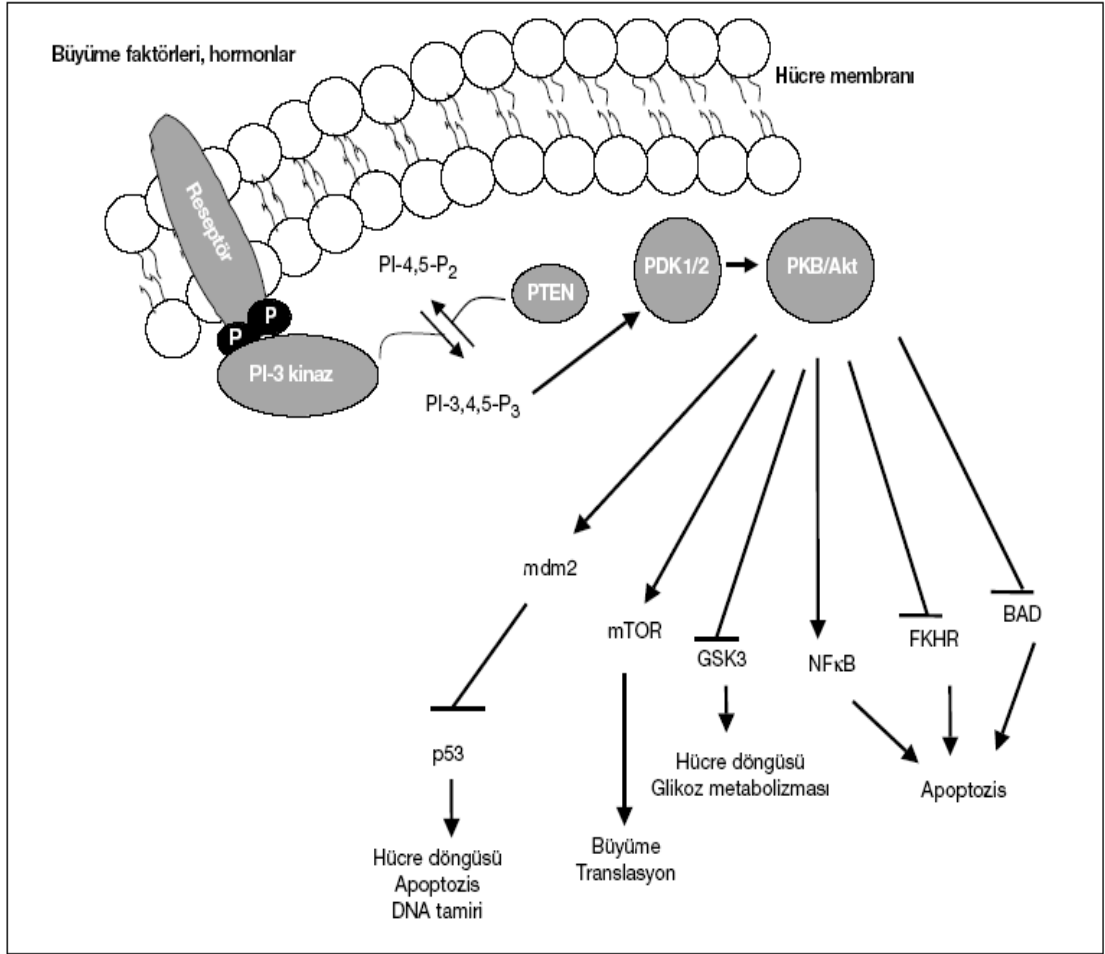
veya hücre döngüsünün düzenleyici proteinleri olması mTOR'un önemini ortaya koymaktadır. Rapamisinin, mTOR sentez artışı görülen tümörlerde antitümör etki gösterdiği bildirilmektedir (73,75).

Karsinogenezde etkili olan PI-3K sinyal yolu değişimleri şöyle sıralanmaktadır

1. PI-3K'nın sentezi artabilir.
2. PTEN tümör baskılayıcı proteini mutasyon ile fonksiyon kaybına uğrayabilir.
3. PKB sentezi kanser hücrelerinde (meme, over, mide, pankreas, prostat) artabilir.
4. PTEN'in işlev kaybı veya PKB'nin aşırı sentezlenmesi sürekli mTOR aktivasyonuna yol açmaktadır.
5. 4E proteininin sentezi de artabilir.

Protein kinaz B aktivasyonunun hücre döngüsü üzerindeki etkileri de karsinogenez sürecinde önem taşır. p21 proteini hücre döngüsünün erken G1 fazında siklin D ve siklin bağımlı kinaz 4/6 (cdk4/6) kompleksi üzerinde pozitif uyarıcı etki yapmaktadır. Protein kinaz B, p21'in stabil formunun oluşumunu tetikler ve hücre döngüsünün ilerlemesine uyarıcı yönde etki eder. Buna ek olarak, p21'in degradasyonunu uyaran proteini de inhibe etmektedir (70). Hücre döngüsünün inhibitör proteinlerinden p27'nin siklin-siklin bağımlı kinaz kompleksine bağlanması için, sitoplazmadan hücre çekirdeğine yer değiştirmesi gerekir. Onkojenik uyarı halinde (PTEN mutasyonu, HER2 veya EGFR aktivasyonu) bu protein fosforilasyona uğrar. Bunun sonucunda, p27 sitoplazmaya geri döner ve hücre döngüsündeki inhibitör etkisi ortadan kalkar (76). Bu çalışmalar, sürekli ve/veya kontrolsüz protein kinaz B uyarısı ile tümör hücrelerinin çoğalması arasındaki doğrudan ilişkiyi göstermektedir (77-78).

Protein kinaz B uyarısının doğrudan etkili olduğu hücresel işlevlerden biri de apoptozistir (Şekil 1). PKB, proapoptotik BAD proteini ile kaspaz 9 üzerinde inhibitör etki gösterirken, NF.B uyarısı ile de antiapoptotik cevabı desteklemektedir (70).



AKCİĞER KANSERİ MOLEKÜLER BİYOLOJİSİ

Akciğer kanserinde görülen başlıca moleküler değişiklikler; onkojenlerin mutasyonel aktivasyonu, tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu ve hücre siklusunun regülasyonunda ve DNA tamirinde görev alan genlerde ortaya çıkan değişikliklerdir.

Son 20 yıl içinde akciğer kanseri moleküler biyolojisinde ortaya çıkan gelişmeler ile, belirli hasta gruplarında adjuvan tedavi, konvansiyonel sitotoksik kemoterapi veya yeni gelişmekte olan özel hedeflenmiş ajanların tedavide kullanımları gündeme gelmiştir. Bu nedenle son yıllarda moleküler biyolojiye dayanan uzun süreli sağkalımı belirleyebilecek yeni evreleme sistemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır (79,81). Kanserlerde oluşan genetik değişiklikler, kromozomal düzeyde ya da tek bir nükleotid düzeyinde oluşabilir. Kanser hücresinin büyüme ve çoğalma sürecinde meydana gelen genetik değişiklikler (onkojenler, tümör süpresör genler), konakçı

faktörleri (enzim polimorfizmi) ve tümör konakçı etkileşimi (anjiogenez, invazyon, metastaz) sonucunda tümöral kitle oluşur (82,83).

Bazı genlerin, özellikle de karsinojen metabolizması ile ilişkili genlerdeki kalıtsal polimorfizmin çeşitli çevresel maruziyetler ile stümlasyonu sonucu bireyde akciğer kanseri gelişme olasılığının arttığı gösterilmiştir.

Bunun dışında, DNA tamiri, hücre büyümesi, sinyal iletimi ve hücre siklus kontrolu ile ilişkili genler de akciğer karsinogenezisinin değişik aşamalarında hasar görebilir. Akciğer kanserlerinde görülen genomik dengesizlik; pek çok kromozomal (anöploidi) ve yapısal sitogenetik anormallikleri (delesyon, amplifikasyon, nonresiprokal translokasyonları) içerir. Anöploidi, mitotik checkpoint (kontrol noktası) fonksiyonlarındaki kayıp ile ilişkilidir. Günümüzde genomik hibridizasyon, flörosan in-situ hibridizasyon (FISH) gibi teknikler sayesinde bu genetik ve preneoplastik hücresel değişiklikler daha ayrıntılı incelemektedir. Klinik olarak akciğer kanseri gelişene kadar 10-20 adet genetik hasarın oluşması gerektiği bilinmektedir (82,84).

Akciğer karsinogenezinde majör genetik olaylar şöyle sıralanabilir:

I. Onkojenlerin mutasyonel aktivasyonu

II. Tümör süpresör genlerin inaktivasyonu

III. Hücre siklus regülasyonunda görev alan genlerde ortaya çıkan değişiklikler

IV. DNA tamirinde görev alan genlerde ortaya çıkan değişiklikler (80,83,85).

V. Büyüme faktörleri ve reseptörlerine ilişkin değişiklikler

AKCİĞER KANSERİNDE HÜCRE SİKLUS KONTROLÜ

1. Hücre proliferasyonunun kontrolü

Ökaryotik hücre siklusu G1, S, G2 ve M fazlarından oluşur. Kromozomal replikasyon ve mitojenik ayrılma, S ve M fazlarında meydana gelir. Bu fazlarda gelişen olaylar ise bu fazlardan önce gelen G1 ve G2 fazlarında regüle edilir. Bu nedenle G1 fazındaki hücreler belli olayları tamamladıktan sonra hücre siklusunu tamamlama emri alırlar (86). Hücre büyümesi G1 fazında hücre siklus transiti restriksiyon noktası (R) tarafından koordine edilir. Hücre siklus transiti için hücrenin belli bir kütleye ulaşması gereklidir. Hücreler R noktasında büyüme faktörlerine ve büyüme uyaranlarına duyarlıdır. R noktasını geçen hücreler, kromozomal replikasyon

ve kromozomal ayrılma emri alırlar. Karsinogenezis sırasında R noktasındaki değişiklikler kontrolsüz hücre proliferasyonu ile sonuçlanır(86).

2. Checkpoint (Kontrol noktası) kontrolü

Hücre siklusunda belli önemli olayların geçtiği noktalara checkpoint (kontrol noktası) denir. Bu kontrol noktalarında meydana gelen değişiklikler mutant hücre proliferasyonuna neden olarak malignitelerin ortaya çıkmasına neden olur. Sağlıklı hücrelerde DNA hasarı, DNA replikasyonu olmadan önce G1 fazında tamir edilir. DNA hasarı olan hücrelerin S fazına geçişi p53 bağımlı bir olay ile inhibe edilir. Eğer hasar tamir edilemez ise hücre apoptoza uğrar. Hatalı p53 bulunan hücrelerde ise mutasyonlar ortaya çıkar ve malignite gelişir. Kontrol noktaları, S fazındaki DNA replikasyonunu ve mitoz sırasındaki kromozom ayrılmasını regüle ederler. Eğer bu işlemlerde hata olursa hücre siklus progresyonu bloke edilir (86).

3. Protein fosforilasyonu ile hücre siklusunun kontrolü

Hücre siklus regülasyonunda 3 önemli intrasellüler protein ailesi tanımlanmıştır. Bunlar siklin bağımlı protein kinazlar, siklinler ve siklin bağımlı kinaz inhibe edici proteinlerdir(87).

1. Siklin-bağımlı protein kinazlar (CDK): Fosfat donörü olarak ATP kullanarak protein fosforilasyonu yapan enzimlerdir (86). CDK ailesi hücre siklusunda önemli rol oynarlar ve posttranslasyonel olarak regüle edilirler. Kinaz üniteleri, hücre siklusunda sırasında siklinlere bağlanarak aktive olurlar. 7 çeşit CDK tanımlanmıştır. CDK 4 ve 6, G1'de R noktasında; CDK 2 S fazına girişte, CDK 1 M fazına girişte görev alır. CDK 7 diğer CDKları fosforile eder (86). Hücre siklus kontrol regülasyonunda bu siklin proteinlerinin belirli evrelerdeki sentezi rol oynar.

2.Siklinler: Siklin D ve siklin E, G1 fazında; siklin A, S fazında; siklin B, G2 ve M fazında sentezlenir. Siklin proteinlerinin düzenli yıkımı da kontrol mekanizmasına katkıda bulunur. Ortamda siklin olduğunda CDK ile kompleks oluşturabilir. Aktive olan CDK, siklusta bir sonraki faza geçiş için gereken gen ürünlerini fosforile eder. Siklin A, E ve B CDK2 ile birleşerek DNA replikasyonunu kontrol eder (87).

3.Siklin bağımlı kinaz inhibitörleri (CKİ): Bu proteinler CDK' nın diğer CDK subunitelerine bağlanmasını, CDK-siklin kompleksi oluşumunu ve DNA replikasyonunu inhibe eder. Bazı durumlarda kontrolsüz CDK aktivitesinin onkogenik olduğu düşünülürse CKİ'lerinin tümör süpresör fonksiyonları olduğu ileri

sürülmektedir (86,87). p15 ve p16 gen delesyonları KHDAK'inde sık görülür. Bu bölgeler CDK4 inhibitörlerini kodlar. CDK4 hücre siklusunda G1'de checkpoint oluşturur. Bu fonksiyonun kaybı kontrolsüz hücre proliferasyonu ile sonuçlanır(83).

Akciğer kanseri gelişimi son derece kompleks moleküler olaylara dayanmaktadır. Şu ana kadar olan gelişmeler ile yüksek risk grupları preinvaziv fazda belirlenmeye çalışılmaktadır. FISH ve RT-PCR teknikleri ile pek çok yeni molekül keşfedilmekte ve bunların kanser gelişimindeki rolleri araştırılmaktadır. Şu ana kadar akciğer kanseri gelişiminde en çok suçlanan iki grup protein, protoonkojenlerin aktivasyonu ve tümör süpresör genlerin inaktivasyonudur. En çok suçlanan onkojenler arasında Ras ve Myc ailesi yer alır. Bunlardan Ras ailesi KHDAK'lerde daha çok nokta mutasyonlar ile rol alırken, Myc ailesi KHAK'lerde amplifikasyon ile rol oynar. Bunların dışında büyüme faktörlerinden cERB12, özellikle KHDAK'lerinde, c-met, c-src, c-raf-1 de KHAK'lerinde rol oynamaktadır. Tümör süpresör genlerden p53 ve RB genlerine ilişkin değişiklikler de KHAK'lerinin % 75-100'ünde ve KHDAK'lerinin de % 15-50'sinde görülür. Tümör süpresör genlere ilişkin mutasyonlar anormal protein ekspresyonları şeklinde olabileceği gibi kromozom delesyonları sonucunda da olabilir. Bunun dışında apoptozis, hücre siklusu ile ilişkili genler de akciğer kanseri gelişiminde rol oynarlar.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda, 2003-2008 tarihleri arasında kliniğimize akciğer kanseri tanısıyla başvuran ve herhangi bir onkolojik tedavi almamış olan, patoloji preparatlarına ulaşılabilen 32 hasta değerlendirilmiştir. Çalışmaya 18-70 yaş arası ECOG performans skoru 0-2 olan ve histolojik olarak küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tanılı hastalar çalışmaya dahil edildi. Radyolojik olarak (PA Akciğer grafisi, tomografi veya PET-CT) hastalığın saptanmış olması ve radyokemoterapiyi tolere edebilecek yeterli hematolojik rezerve (hemoglobün ≥ 10 gr/dl, nötrofil ≥ 2 , trombosit ≥ 100.000 /nL), normal hepatik (serum bilirubin seviyesi = 1.5 x üst normal limit, ALT ve AST 3 x üst normal limit) ve renal (serum kreatinin = 1.5 x üst normal limit) fonksiyonlara sahip olma şartı arandı. Olguların evrelendirilmesi AJCC tarafından 1996 yılında kabul edilen uluslararası akciğer kanserleri sınıflamasına göre yapıldı. Başvuru anında olguların performans statüleri belirlenmiştir. Hastalar öksürük, ağrı, hemoptizi, dispne, disfaji, disfoni, anoreksi, alışkanlıkları son 6 aydaki kilo kaybı

yönünden sorgulanmıştır. Evreleme işlemi için yine her hastanın PA ve lateral akciğer grafisi, toraks BT, batın US veya BT'si, beyin BT veya MR'ı ve endike olduğu durumlarda kemik sintigrafisi ve PET BT'si çekilmiştir. Çalışmaya patoloji preparatlarına ulaşılabilen 32 hasta alınmıştır. Tüm hastalara radyoterapiyle eş zamanlı 30 mg/m²/gün dozda docetaxel ve 20 mg/m²/gün dozda cisplatin içeren haftalık kemoterapi şeması düzenlenmiştir. Her iki ilaçta 500 cc %0.9 izotonik içinde ve premedikasyon düzenlenerek (5HT₃ antagonistlerinden 1mg granisetron, 16 mg deksametazon, 50mg difenhidramin ve 50 mg ranitidin) intravenöz yoldan 1 saatlik infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Tedavi sonrası 1000 cc %0.9 izotonik ile hidrasyon sağlanmıştır. Haftalık poliklinik kontrollerinde kemoterapi toksisitesi görülen hastalarda sadece radyoterapi ile devam edilmiştir. 14 hastada radyoterapi doğrusal hızlandırıcı (GE Saturn 41) cihazı kullanılarak 6-15 MV fotonla uygulanmıştır. Bu 14 hastada karşılıklı AP-PA sahalar kullanılmıştır ve doz hesabı ve tedavi planlaması "Target II treatment planning system" aracılığıyla yapılmıştır. Gerekli olduğunda standart veya özel bloklardan yararlanılmıştır. Radyoterapi sırasında PTV, gross primer tümörü ve tutulu mediastinal lenf nodlarını 2 cm emniyet marjıyla saracak şekilde belirlenmiştir. 4600 cGy tedavi sonrası spinal kord alan dışında olacak şekilde yalnızca görünen tümöre 2 cm marjla boost tedavisine geçilerek toplam doz 6600cGy'e tamamlanmıştır. 18 hastada CMS XIO 4.3.3 planlama sistemi kullanılarak, SIEMENS ONCOR IMPRESSION IMRT PLUS cihazında tedaviye alınmıştır. Hi speed GE marka CT simülatöre yatırılan hastalardan alınan 0.5cm'lik kesitler taranarak elde edilen görüntüler planlama sistemine aktarılmıştır. Kritik organlar (akciğer, kalp, spinal kord, özefagus, karaciğer) gross tümör ve tutulu lenf nodları işaretlenerek planlama yapılmıştır. Başlangıç primer tümör ve nodal dokular için (PTV1) 46Gy doz; daha sonra primer tümör ve büyümüş aynı taraf veya mediastinal lenf nodlarını içeren PTV2 için 20Gy ek doz verilmiştir. İstenilen doz dağılımını sağlamak için anteroposterior /posteroanterior veya açılı alanlar (tümörün yerleşimine ve kritik organların aldığı doza göre) ve sonrasında daha da küçültülmüş alanlar kullanılarak tedavi uygulanmıştır. Tüm hastalara günde tek fraksiyon, haftada 5 gün olmak üzere 33 fraksiyonda toplam 6600cGy doz uygulanmıştır. 20 Gy doz alan total akciğer volümünü %30'un altında, 30 Gy alan volümü de %20'nin altında tutulması hedeflenmiştir. Benzer şekilde spinal kordun 44 Gy, özefagusun da 12 cm' lik bölümü

boyunca 66 Gy' in üzerine dozlara çıkmamasına özen gösterilmiştir. Özefajit başlar başlamaz (Grad 1) semptomatik tedavi (analjezik, proton pompa inhibitörü, steroid tedavi) verilmeye çalışılmıştır. Tümör cevapları sırasıyla kemoradyoterapiden 4-6 hafta sonra çekilen BT ile yapılmıştır. Tedaviye yanıtlar [tam yanıt, parsiyel yanıt, stabil hastalık ve progresif hastalık] Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği kriterlere göre yapılmıştır. Tedaviye bağlı yan etkiler Amerikan "Ulusal Kanser Enstitüsü'nün" (NCI) "Genel Toksisite Kriterleri" (CTC) (88) öngörülerine göre derecelendirilmiştir. Veriler SPSS 16 programı yardımıyla hazırlanan veritabanına girilmiştir ve istatistiki testler gene bu program üzerinde yapılmıştır. Çalışmada sağkalım analizleri Kaplan-Meier metodu kullanılarak yapılmıştır (89). Progresyona kadar geçen süre tanı anından nüks, metastaz veya nüks olmadan başka nedenle ölüm gelişene kadar geçen süre; genel sağkalım ise tanı anından ölüme kadar geçen süre olarak dikkate alınmıştır. Patoloji preparatları immunhistokimyasal olarak patoloji laboratuvarında incelenmiştir. Patologlarca seçilen parafin bloklardan elde edilen 3-5 mm kalınlığındaki kesitler poly-L-Lizin kaplı lamlara alınmıştır. 1 gece etüvde 37 C' de bekletilmiştir. 15 dakika ksilende bekletildikten sonra 15 dakika % 96'lık alkolde rehidrate edilip, 5 dakika distile suda yıkanmıştır. Mikrodalga fırında 4 defa 5'er dakika sitratlı tampon (pH 6) içerisinde kaynatılmıştır (750W, 350W, 350W, 350W). Aynı tampon içerisinde 20 dakika oda ısısında soğumaya bırakılıp, distile su ile yıkanmıştır. Endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak için % 3'lük hidrojen peroksit çözeltisi damlatılarak 10 dakika beklenmiştir. 3 kez PBS (Fosfat Buffer Solüsyonu) ile yıkanıp, 5 dakika protein blok (LabVision , Large Volume Ultra V Block, TA-125-UB) uygulanmıştır. Blok solusyonunun fazlası dökülerek yıkama yapılmadan primer antikor (AKT (Ser473), rabbit polyclonal antibody, RB-10369-P1) 40 dakika inkübe edilmiştir. 3 defa PBS ile yıkanmıştır. Sekonder antikor (Labvision, Biotinylated Goat Anti Polyvalent TP-125-BN) 15 dakika uygulanmış. 3 defa PBS ile yıkanmış, tersiyer antikor (Labvision, Large Volume Streptavidin Peroxidase, TS-125-HR) 15 dakika inkübe edilmiştir. 3 defa PBS içinde yıkanmıştır. AEC kromojen (Labvision, Large Volume AEC Substrate System, TA-125-HA) damlatarak 10 dakika bekletildikten sonra distile suyla yıkanmıştır. Dokular Mayer's Hematoksilen (Bio-Optica, Mayer's Hematoxylin 06002L) içinde 1 dakika süreyle zıt boyanmıştır. Akan su altında hematoksilen morartılıp, fazlası yıkanmıştır. Aköz kapama maddesi (Bio-Optica, Mount quick

aqueous mounting medium, 05-1740) ile kapama yapılmıştır.

Immunohistokimyasal p-Akt ekspresyonu, ışık mikroskopunda incelendi. Olgular tümör hücrelerinde nükleer ve sitoplazmik boyanma şiddetine ve yaygınlığına göre değerlendirildi. Yaygınlık derecesi için boyanan tümör hücrelerinin nükleer ve sitoplazmik boyanma yüzdesi göz önüne alındı. Yoğunluk derecesine göre ise zayıf, orta, kuvvetli nükleer ve sitoplazmik boyanma ve hiç boyanma olmayan olgular ise boyanma yok olarak kabul edildi (90,91).

BULGULAR

Çalışmaya, 2003 ve 2008 tarihleri arasında Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği' ne medikal inoperabl veya lokal ileri KHDAK tanısıyla tedavi olmak üzere başvurmuş ve patoloji preparatlarına ulaşılabilen 32 hasta dahil edilmiştir. Olguların 31'i (%96.9) erkek, 1 tanesi (%3.1) kadındı. Medyan yaş 63'(41-80) tür. Başvuru anındaki performans durumu 9 hastada ECOG 0 (%28.1), 21 hastada ECOG 1 (%65.6) ve 2 hastada ECOG 2 (%6.2) dir. 29 hasta (%90.6) sigara içmekteydi. 6 hastada (%8.8) aile öyküsü mevcuttu. 10 hastada eşlik eden sistemik hastalık (diabet, hipertansiyon gibi) mevcuttu. Başvuru anında 24 hastada (%75) öksürük, 19 hastada (%59.4) dispne, 10 hastada (%31.2) hemoptizi, 13 hastada (%40.6) kilo kaybı, 10 hastada (%31.2) ses kısıklığı, 4 hastada (%12.5) disfaji, 13 hastada (%40.6) anoreksi başlangıç semptomu olarak mevcuttu. T evresine bakıldığında 1 hasta (%3.1) T1, 3 hasta (%9.4) T2, 5 hasta (%15.6) T3, 23 hasta (%71.9) T4 idi. N evrelemesine bakıldığında 7 hasta (%21.9) N0, 1 hasta (%3.1) N1, 20 hasta (%62.5) N2, 4 hasta (%12.5) N3 idi. 1 hasta evre II B (%3.1), 6 hasta evre III

A (%18.8), 25 hasta evreIII B (%78.1) olarak değerlendirilmiştir. Histolojik olarak bakıldığında 3 hasta (%9.4) adenokarsinom, 21 hasta (%65.6) skuamöz hücreli karsinom, 8 hasta (%25) küçük hücre dışı akciğer karsinomu olarak bildirilmiştir. Tümör median çapı 5cm.(2-13) idi. Hasta özellikleri tablo 1’de gösterilmiştir. Tüm hastalar 66 Gy radyoterapiyi tamamlamıştır. Radyoterapi ile eş zamanlı haftalık kemoterapi ortalama 5 kür uygulanabilmiştir (minimum3-maksimum 7). 4 hastada (%12.5) radyoterapiye yaklaşık 1 hafta ara verilmiştir. Ara verilme nedeni; 1 (%3.1) hastada cilt reaksiyonu ve ösefajit, 3 (%9.4) hastada ise özefajittir .30 hastada (%93.8) tedaviye bağlı toksisite gözlenmiştir. 3 hastada grade 1 trombositopeni (%9.4), 2 hastada grade 1 nötropeni (%6.2), 1 hastada grade 4 nötropeni (%3.1) gözlenmiştir. 8 hastada (%25) hafif bulantı, 4 hastada (%12.5) hafif kusma, 1 hastada (%3.1) şiddetli kusma gözlenmiştir. 10 hastada (%32) halsizlik, 9 hastada (%28.1) iştahsızlık gözlenmiştir. 4 hastada (%12.5) grade 1, 3 hastada (%9.4) grade 2, 2 hastada (%6.2) grade 3 eritem gözlenmiştir. 12 hastada (%37.5) grade 1 disfaji, 11 hastada (%34.4) grade 2 disfaji, 6 hastada (%18.8) grade 3 disfaji gözlenmiştir. Tedavi sonrasında semptomsuz pnömoni 8 hastada (%25), semptomatik tedavili pnömoni 6 hastada (%18.8) saptanmıştır. Tedaviye bağlı yan etkiler tablo2’de özetlenmiştir.

Takip süresi ortalama 14.5(3-49) aydır. 6 (%18.8) hastada tedavi sonrası radyolojik olarak tam yanıt elde edilmiştir. Takip süresince 6 hastada uzak metastaz (%18.8) gözlenmiştir. Metastaz bölgeleri; 2 hastada beyin (%6.2), 2 hastada kemik (%6.2), 2 hastada supraklaviküler bölge (%6.2) dir. Hastalıksız sağkalım tüm hastalar için ortalama 24.9 (16-33.9) aydır. Genel sağkalım ortalama 26.37(17.7-35)aydır.

Patoloji preparatları incelenen hastalarda hem nükleer hem sitoplazmik boyanma 11 (%34.4) hastada görülmüştür. Sadece nükleer boyanma 20 (%62.5) hastada, sadece sitoplazmik boyanma 21 hastada (%65.6) pozitifdir. 2(%6.3) hastada ise her iki boyamada negatif bulunmuştur.

HASTA ÖZELLİKLERİ

Tablo 1

Özellik	n (%)
Cinsiyet	
Kadın	1(%3.1)
Erkek	31(%96.9)
Yaş	
50 yaş ve altı	8(%25)
50yaş üstü	24(%75)
Performans durumu	
ECOG0	9(%28.1)
ECOG1	21(65.6)
ECOG2	2(%6.2)
Aile öyküsü	6(%8.8)
Evre	
IIB	1(%3.1)
IIIA	6(%18.8)

IIIB	25(%78.1)
T evresi	
T1	1(%3.1)
T2	3(%9.4)
T3	5(%15.6)
T4	23(%71.9)
Nodal durum	
N0	7(%21.9)
N1	1(%3.1)
N2	20(%62.5)
N3	4(%12.5)
Histopatolojik alt tip	
Skvamöz hücreli karsinom	21(%65.6)
Adenokarsinom	3(%9.4)
Diğerleri	8(%25)
Sigara alışkanlığı	29(%90.6)
Tedavi öncesi şikayet	
Öksürük	24(%75)
Dispne	19(%59.4)
Disfaji	4(%12.5)
Hemoptizi	10(%31.2)
Disfoni	10(%31.2)
Kilo kaybı	13(%40.6)
Anoreksi	13(%40.6)

Tablo 2

Tedaviye bağı yan etkiler	n(%)
Trombositopeni	
Grade I	3(%9.4)
Nötropeni	
Grade I	2(%6.2)
Grade IV	1(%3.1)
Bulantı	
Hafif	8(%25)
Kusma	
Hafif	4(%12.5)
Şiddetli	1(3.1)
Halsizlik	10(%32)
İştahsızlık	9(%28.1)
Eritem	
GradeI	4(12.5)
GradeII	3(%9.4)
GradeIII	2(%6.2)
Disfaji	
GradeI	12(%37.5)
GradeII	11(%34.4)
GradeIII	6(%18.8)

50 yaşın altındaki 8 hastanın 1'inde (%12.5), 50 yaşın üstündeki 24 hastanın ise 10'nunda (%41.7) hem nükleer hem sitoplazmik boyanma görülmüş olup istatistiksel

olarak anlamlı değildir.($p=0.133$). Hiç boyanma olmayan 2 hastanın 1'i (%50) 50 yaş ve altı 1'i (%50) 50 yaş üstündedir ($p=0.399$). Sadece nükleer boyanma 50 yaş ve altında 5 (%62.5) hastada, 50yaş üstünde 15 hastada (%62.5) pozitifdir ($p=0.668$). Sadece sitoplazmik boyanma 50 yaş ve altında 3 hastada (%37.5), 50 yaş üstünde 18 hastada (%75) pozitifdir ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.05$).

T1-T2 evresindeki 1 (%1.4) hastada, T2-T3 evresindeki 10 (%9.6) hastada hem nükleer hem sitoplazmik boyanma olmuştur ($P=0.5$). Sadece nükleer boyanma T1-T2 evresindeki 3 hastada (%75), T3-T4evresindeki 17 (%60.7) hastada tesbit edilmiştir ($P=0.5$). Sadece sitoplazmik boyanma T1-2 evresindeki 2 hastada (%50), T3-T4 evreli 19 hastada (%67.9) tesbit edilmiştir ($P=0.4$). T evresinin boyama ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Nodal tutulum olmayan hastalarda hem nükleer hem sitoplazmik boyama 2 (%28.6) hastada, nodal tutulum olan hastalarda her iki boyanma 9 hastada (%36) gözlenmiştir ($P=0.5$). Nodal tutulum olmayan hastalarda sadece nükleer boyanma 4 (%57.1) hastada, nodal tutulumlu hastalarda 16 (%64) hastada pozitifdir ($P=0.5$). Sadece sitoplazmik boyanma nodal tutulum olmayan hastaların 4'ünde (%57.1), nodal tutulumu olan hastaların 17'sinde (%16.4) görülmüştür ($P=0.4$). Nodal durumun boyanma ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamsızdır.

Evre IIIA 6 hastanın 2'sinde (%33.3), evre III B 26 hastanın 9'unda (%34.6) nükleer ve sitoplazmik boyanma görülmüştür ($P=0.670$). Sadece nükleer boyanma evre IIIA hastalarının 4'ünde (%66.7), evre IIIB hastalarının 16'sında (%61.5) görülmüştür ($P=0.670$). Sadece sitoplazmik boyanma evre IIIA hastalarının 4'ünde (%3.9), evre IIIB hastalarının 17'sinde (%65.4) görülmüştür ($P=0.6$). Evre ile boyanma arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsızdır.

Squamos histolojiye sahip 21 hastanın 10'nunda (%47.6), diğer histolojilere sahip 11 hastanın yalnızca 1'inde (%9.1) nükleer ve stoplazmik boyanma görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.033$). Histoloji ile diğer boyanma grupları arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Tümör çapı 5cm ve üstünde olan 9 hastanın 3'ünde (%33.3), tm çapı 5 cm altında olan 23 hastanın ise 17'sinde (%73.9) nükleer boyanma görülmüş olup sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.03$). Diğer gruplarla tümör çapı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tam yanıt alınamayan 26 hastanın 11' inde (%42.3) nükleer ve sitoplazmik boyanma görülürken, tam yanıt elde edilen 6 hastanın hiçbirinde boyanma saptanmamıştır ve p değeri anlamlıdır (p=0.049). Yine tam yanıt alınamayan grupta 20 hastada (%76.9), yanıt alınan 1 hastada (%16.7) sitoplazmik boyanma görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.005)

Nükleer boyanma olmayan hastalarda hastalıksız sağkalım ortalama 29.9 ± 6.77 ay, nükleer boyanma gösteren hastalarda ortalama 19.96 ± 4.81 ay olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (P=0.52).

Sitoplazmik boyanma olmayan hastalarda hastalıksız sağkalım 21.15 ± 6.06 , sitoplazmik boyanma gösterenlerde 26.80 ± 5.49 aydır ve istatistiksel olarak anlamlı değildir (P=0.6).

Herhangi boyanma olmayan hastalar için ortalama hastalıksız sağkalım 26.85 ± 5.35 aydır. Boyanma olmayan 21 hastadan 8'i ölü 13'ü yaşamaktadır. Hem sitoplazmik hem nükleer boyanma gösteren hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım 13.31 ± 1.48 aydır. Hastaların 5'i ölü 6'sı yaşamaktadır. Hastalıksız sağkalımda her iki boyanmanında olup olmaması istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.6).

Nükleer boyanma olmayan hastalarda genel sağkalım ortalama 32.27 ± 5.76 ay, nükleer boyama olan hastalarda ise genel sağkalım 19.56 ± 3.52 aydır (p=0.2).

Sitoplazmik boyanma olmayan hastalarda ortalama genel sağkalım 24.28 ± 5.44 ay, sitoplazmik boyanma gösteren hastalarda genel sağkalım ortalama 29.53 ± 4.93 'tür (p=0.8).

Nükleer ve sitoplazmik boyanmanın birlikte olmadığı hastalarda genel sağkalım ortalama 29.53 ± 5.38 aydır. Her iki boyanmanın görüldüğü olgularda ise genel sağkalım 14.44 ± 10 aydır. Her iki boyanmanın olup olmasının sağkalım üzerine etkisi de istatistiksel olarak anlamlı değildir (P=0.3).

	N.B (+)	N.B (-)	S.B(+)	S.B(-)	N.B (+), S.B(+)	N.B (-), S.B(-)
TAM YANIT	5(%25)	1(%8.3)	1(%4.8)	5(%45.5)	0	6(%28.6)
TAM YANIT YOK	15(%75)	11(%91.7)	20(%95.2)	6(%54.5)	11(%100)	15(%71.4)
P(Chi-	P=0.248		P=0.005		P=0.049	

Square)			
-------------	--	--	--

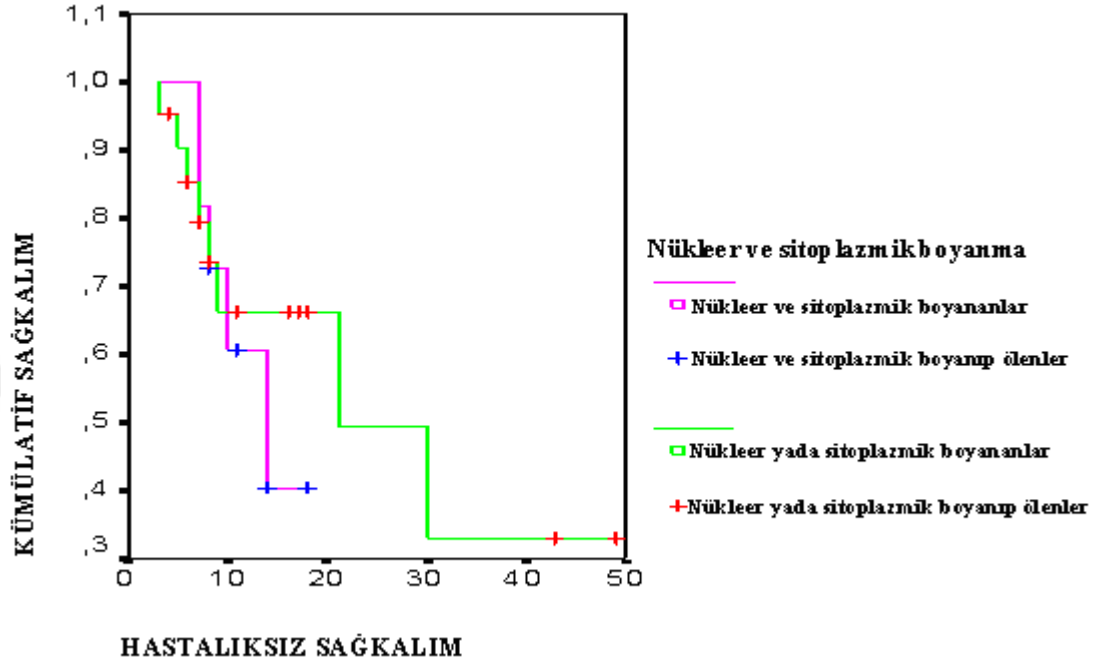
Tedavi sonrası cevap ile boyanmanın ilişkisi

	N.B (+)	N.B (-)	S.B(+)	S.B(-)	N.B (+), S.B(+)	N.B (-), S.B(-)
Skumöz patoloji	n=15 (%75)	n=6 (%50)	n=16 (%76.2)	n=5 (%45.5)	n=10 (%90.9)	n=11 (%52.4)
diğerleri	n=5 (%25)	n=6 (%50)	n=5 (%23.8)	n=6 (%54.5)	n=1 (%9.1)	n=10 (%47.6)
P(Chi- Square)	P=0.145		P=0.6		P=0.03	

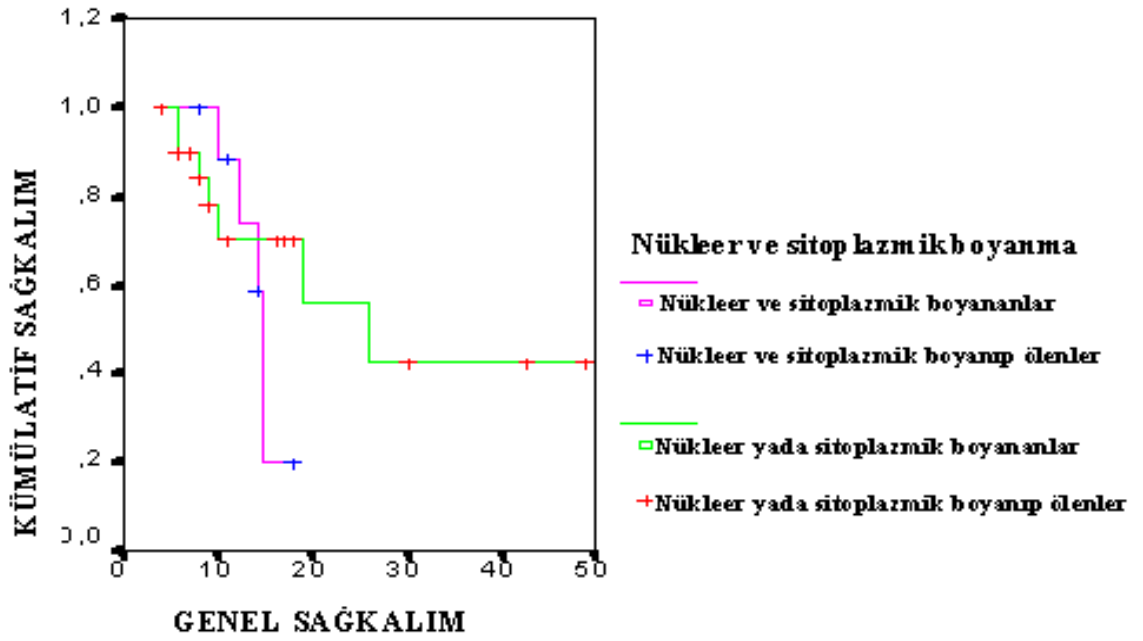
Histopatolojinin boyanma ile ilişkisi

	N.B (+)	N.B (-)	S.B(+)	S.B(-)	N.B (+), S.B(+)	N.B (-), S.B(-)
Tümör çapı 5cm ve altı	n=3 (%15)	n=6 (%50)	n=8 (%38.1)	n=1 (%9.1)	n=2 (%18.2)	n=7 (%33.3)
Tümör çapı 5cm üstü	n=17 (%85)	n=6 (%50)	n=13 (%61.9)	n=10 (%90.9)	n=9 (%81.8)	n=14 (%66.7)
	P=0.03		P=0.08		P=0.3	

Tümör çapı ile boyanmanın ilişkisi



Kaplan-Meier (Hem nükleer hem sitoplazmik boyanma olan veya olmayan gruplar arası) hastalıksız sağkalım grafiği



Kaplan-Meier (hem nükleer hem sitoplazmik boyanma olan veya olmayan gruplar arası) genel sağkalım grafiği

TARTIŞMA

Akciğer kanseri bütün dünyada kanserle ilişkili mortalitenin önde gelen nedeni olup küçük hücreli dışı akciğer kanseri (NSCLC) olguların ~%80'inden sorumludur. Cerrahi, kemoterapi ve radyoterapideki ilerlemelere rağmen 5 yıllık NSCLC sağkalım oranında majör artışlar olmaması, akciğer kanseri tedavisini geliştirmeyi amaçlayan yeni strateji arayışlarına yöneltmektedir. Akciğer kanserinin biyolojisinin anlaşılması bu hastalığın tedavisi ve kemoterapisi için yeni hedeflerin saptanmasına yol açabilir.

Akt veya protein kinaz B, büyüme faktörü ile bağlantılı hücre sağkalımını düzenleyen bir serin/treonin kinazdır (92). Akt, v-akt onkojeninin hücresel homolog ürünüdür ve üç izoformu vardır, Akt-1, Akt-2 ve Akt-3. Üç izoformun tümü de normal dokularda bol miktarda eksprese edilmektedir ama ekspresyon düzeyleri dokuya göre değişebilir. Akt-1 ve Akt-2 beyinde, timüste ve akciğerlerde ve Akt-3 beyinde ve testiste eksprese edilmektedir. Akt insülin, insülin benzeri büyüme faktörü-I ve epidermal büyüme faktörü dahil çeşitli büyüme faktörleri tarafından fosfatidilinozitol 3-kinaz (PI3K) tarafından aşağı doğru aktive edilmektedir. Tam aktivite kinaz

aktivasyon kulpunda Thr308/309 yerinde ve COOH-terminal kuyruğunda Ser473/474 yerinde fosforilasyonla sağlanmaktadır (93).

Onuncu kromozomda silinmiş olan tümör süpresör fosfataz ve tensin homologu (PTEN) PI3K'yi antagonize ederek Akt'nin aktivitesini düzenleyen bir fosfolipid fosfatazdır. Spesifik olarak, PTEN kaybı Akt'nin aktivasyonuna yol açmakta bu da tümörögenizde esansiyel olduğuna inanılan antiapoptotik ve hücre siklüsü giriş yollarını teşvik etmektedir. Bir kez aktive olduğunda, fosfo-Akt (p-Akt) hücre sağkalımının güçlü bir teşvikçisidir çünkü apoptotik kaskadın değişik bileşenlerini antagonize ve inaktive etmektedir. Bunlar arasında proapoptotik Bad (2), kaspaz-9 (94) ve forkhead transkripsiyon faktörü aile üyeleri (95) vardır. Akt transkripsiyon faktörü nükleer faktör-kB'yi aktive ederek antiapoptotik ve proinflamatuvar genlerin transkripsiyonuna yol açmaktadır (96). Akt'nin siklin D1 stabilitesinin regülasyonu ve hücre siklüsü inhibitörü p27Kip1'in inhibisyonuyla hücre siklüsünü etkilediği gösterilmiştir (97). İlaveten, Akt kanser gelişmesinde iki önemli proses olan anjiyogenezin (98) ve metastazın (99) regülasyonundan sorumlu tutulmaktadır.

Karsinogenezde Akt'nin rolü iyi belgelenmiştir ve Akt değişik insan kanseri tiplerinde aşırı eksprese edilmektedir (93, 99). Akt pankreas kanserinde (100) ve gliomlarda (101) tümörögenizin başlaması ile bağlantılıdır ve prostat kanserinde evre ve tümör gradı ile korelasyona sahip gibi görünmektedir (102). İlaveten, PTEN insan kanserlerinde mutasyonla sıklıkla kaybolmasına veya inaktive olmasına karşın (103) Akt'nin pozitif düzenleyicisi olan PI3K sıklıkla yukarı regüle edilmektedir (104). Son olarak, aktive Akt'nin hücrel transformasyonu indüklediği gösterilmiştir (105).

Odile David ve arkadaşları 61 hastalık çalışmalarında pAkt'nin aşırı ekspresyonunun kısa sağkalım için öngördürücü olabileceği varsayımını ortaya atmışlardır. NSCLC dokusunun diziler içinde temsil edildiği 61 olgudan 14'ünde pAkt antikoruyla güçlü bir boyanma mevcuttur. 14 hastadan 13'ü takip döneminin sonunda ölmüştür. Bu gruptaki hastalar için tanıdan itibaren ortalama sağkalım 36.2 aydır. NSCLC dokusunun dizilerde temsil edildiği 61 olgudan 47'si pAkt antikoruyla zayıf boyanma göstermiştir. 47 hastadan 35'i takip döneminin sonunda ölmüştür. Bu grupta tanıdan itibaren ortalama sağkalım zamanı 57.0 aydır.

Bu popülasyondaki hastaların tümünde evre ile uyumlu sağkalım oranları görülmüştür. Olağan dışı özellikler yoktur. Sağkalım eğrilerinin kalıpları beklenildiği

gibi artan evre ile azalan bir eğilim göstermiştir ki, bu eğilim istatistiksel olarak anlamlıdır ($P=0.03$).

Güçlü pAkt boyaması (grup 2) ve zayıf pAkt boyaması olan veya hiç olmayan (grup 1) 14 hasta için sağkalım farkı log-rank ($P=0.04$) ve Breslow analizi ($P=0.04$) istatistiksel olarak anlamlıdır. pAkt grup 2 için medyan sağkalım 19 ay olmasına karşılık pAkt grup 1 için 56 aydır. Bizim çalışmamızda da pAkt antikoru ile hem stoplazmik hem nükleer boyanan grupta ($n=11$) genel sağkalım 14.4 ay olup bu hastalardan 6 'sı yaşamakta, 5'i ölüdür. Boyanma olmayan grupta ($n=21$) ise genel sağkalım 29.5 ay olup bunlardan 14'ü yaşamakta ve 7'si ölüdür. Bu sonuçlar rakamsal ve grafiksel olarak p-akt ekspresyonunun görüldüğü hastalarda sağkalımda kötü prognozu düşündürsede muhtemelen hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. ($p=0.3$)

Sağkalım analizi pAkt'nin tanıda anlamlı bir faktör olduğunu bulmuştur. Tanıdaki yaş bu popülasyonda anlamlı değildir. Ne var ki evre anlamlıdır; evreyi hesaba kattıktan sonra bile pAkt anlamlı bir faktör olup ($P=0.004$) kuvvetli boyanma olan hastalarda mortalite boyanma olmayanlara göre daha yüksektir.

Kuvvetli boyanma olan hastalarda, boyanma olmayanlara göre daha düşük bir evrede tanı konulma eğilimi vardır. Bu dağılım farkı marjinal olarak anlamlıdır ($P=0.063$ ki kare testiyle). Yine aynı evrede olan ve kuvvetli boyanma gösteren hastalar, boyanma olmayan hastalara göre ortalama olarak biraz daha yaşlı olma eğilimindedir. Ortalamalar arasındaki fark marjinal olarak anlamlıdır ($P=0.061$). Bizim çalışmamızda ise sadece stoplazmik boyanmanın 50 yaş ve üzerinde daha sık görüldüğü tespit edilmiş, diğer grupların yaş ile bağlantısı ve yine tüm grupların evre ile ilişkisi gösterilememiştir.

Binaifer R.Balsara ve arkadaşlarının yaptığı 110 hastalık çalışmasında 23 hastada (%21) yüksek AKT aktivitesi saptanmıştır. Bu çalışmada p-AKT ekspresyonunun histolojik subtiplerle ($p=0.1779$) ve sağkalımla ($p=0.7964$) bağlantılı olmadığı gösterilmiştir. Ortalama sağkalım 24 ay olarak bulunmuştur. Median sağkalım p-AKT negatif ve pozitif grup arasında farklılık göstermemiştir. Bu süre negatif grup için 26 ay, pozitif grup için 23 aydır. AKT pozitifliği düşük evredeki (evreI-II) ve yüksek evredeki hastalarda benzer sıklıktadır ($p=0.4357$). Ayrıca iyi diferansiye ve kötü diferansiye tümörlerde p-AKT pozitifliği benzer sonuçlar vermiştir

($p>0.3391$). Dolayısıyla bu sonuç AKT aktivasyonunun tümör progresyonunun erken döneminde olduğu olasılığını düşündürmektedir.

Amit Shah ve arkadaşlarınca değerlendirilen 78 olgudan, %96'sı P-Akt için immünoreaktiftir. P-Akt ekspresyonu yalnızca tümör hücreleriyle sınırlıdır. Her individüel kesitte pozitif boyanan tümör hücrelerinin yüzdesi %1 ile %90 arasındadır (medyan %15); ancak, pozitif boyanan bütün tümör hücrelerinde sitoplazmik P-Akt (CP-Akt) boyanması gözlemlenmiştir. İlâveten, olguların %42'sinde nükleer boyanma gözlemlenmiştir. Nükleer boyanma var ya da yok olarak analiz edilmiştir. Membranöz boyanma yalnızca olguların %5'inde görülmüş olup tümör hücrelerinin %1 ile %5'i pozitif boyanmıştır. CP-Akt ve NP-Akt iyi diferansiye tümörlerle güçlü korelasyona sahiptir (sırasıyla $P=0.008$ ve 0.017). NP-Akt nodal tutulumun varlığı ile koreledir ($P=0.013$) ve skuamöz olmayan karşısında skuamöz histolojik alt tip ile korelasyon göstermektedir ($P=0.037$). Lee ve arkadaşlarının çalışmasında histolojik alt tipler arasında fark bulunamamıştır (21). Ama Lee ve arkadaşlarının çalışmasında sadece 43 hasta çalışmaya alınmıştır. CP-Akt ve NP-Akt ve diğer klinikopatolojik faktörler arasında başka korelasyon görülmemiştir. P-Akt/alfa-aktin ve tümör nodu metastazı evresi yegane bağımsız prognostik faktörlerdir (sırasıyla $P=0.04$ ve 0.009). Patolojik tümör evresi bağımsız bir prognostik faktör değildir ($P=0.059$). Cinsiyet, histolojik alt tip, tümör derecesi ve nodal statü ünivaryant analizde prognostik faktörler değildir ($P>0.1$). CP-Akt veya NP-Akt ekspresyonunda prognostik anlamlılık görülmemiştir (sırasıyla $P=0.368$ ve 0.291). Bizim çalışmamızda hem nükleer hem sitoplazmik boyanma skuamöz patolojili 10 hastada (%47.6), diğer patolojilerde ise yalnızca 1 hastada (%9.1) görülmüştür. Bu değer istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.03$). Nodal tutulum ve T evresinin boyanma ile ilişkisinin anlamlı olmadığı görülmüştür.

P-Akt ve metastazın bağlantısı daha önce başka tümör tiplerinde bildirilmiştir (26, 31). Buna rağmen kanıtlar P-Akt'nin, hastalığın gelişmesinden ziyade progresyonun gelişmesinde bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Lee ve arkadaşları primer NSCLC tümörü ve karşılık gelen metastatik nod arasında P-Akt düzeylerinde fark görmemiştir (21). Amit Shah ve arkadaşlarınca, subsellüler lokalizasyon dikkate alınmadan P-Akt için pozitif boyanan tümörlerin yüzdesi analiz edildiğinde (veriler gösterilmemiştir) benzer bir bulguya ulaşmıştır; ancak, NK-Akt ve lenf nodu metastazı arasında bir korelasyon bulmak ilginç olmuştur ($P=0.022$)

Junji Tsurutani ve arkadaşları Akt fosforilasyonu ile klinik sonuçlarını ilişkilendirmek için 252 hasta değerlendirilmiştir. Akt'nin tam olarak aktive olabilmesi için iki fosforilasyon olayı gereklidir ama şimdiye kadar klinik küçük hücreli dışı akciğer kanseri (NSCLC) numunelerinde tek bir fosforilasyon yeri (S473) değerlendirilmiş olup bu da NSCLC'de Akt aktivasyonunun prognostik anlamına ilişkin çelişkili sonuçlara neden olmuştur. Bu çalışmada Junji Tsurutani ve arkadaşları T308'de Akt fosforilasyonunun prognostik kesinliği artırıp artırmayacağını belirlemeye çalışmışlardır.

S473 veya T308'in fosforilasyon çoğu NSCLC numunesinde pozitifdir ama çevresindeki normal dokularda nadiren saptanmaktadır. Akt aktivasyonu her iki fosforilasyon yeri kullanılarak tanımlandığında Akt aktivasyonu, çevresindeki doku karşısında NSCLC tümörleri için spesifiktir (%73.4 v %0; $P<.05$). Skuamöz hücre karsinomuna göre adenokarsinomda daha yüksektir (%78.5 v %68.5; $P=.040$) ve bütün hastalık evrelerinde daha kısa sağkalım ile bağlantılıdır (log-rank $P=.041$). Multivaryant analizlerde tek başına T308'in artmış fosforilasyonu evre I hastaları veya <5 cm olan tümörler için kötü bir prognostik faktördür (log-rank sırasıyla $P=.011$ ve $P=.015$).

Bu sonuçlar T308'de Akt fosforilasyonunun izlenmesinin Akt aktivasyonunun değerlendirilmesini iyileştirdiğini düşündürmekte ve Akt aktivasyonunun bütün NSCLC evreleri için kötü bir prognostik faktör olduğunu göstermektedir. Öte yandan, bu antikorlarla boyanma yaş, cinsiyet, tümör büyüklüğü, klinik evre veya tümör diferansiyasyonu ile ilişkili değildir. Tümörleri her iki yer için pozitif olan NSCLC hastaları en az bir yer için negatif olan numunelerle karşılaştırıldığında, S473 ve T308'de Akt fosforilasyonu daha kötü bir sağkalımla ilişkilendirilmiştir ($P=.041$). Bu iki gruptaki hastaların medyan sağkalımları ve 5 yıllık sağkalım oranları her iki yeri pozitif olanlar için sırasıyla 3.4 yıl ve %36.9 iken bir yeri negatif olanlar için 3.9 yıl ve %41.4 olmuştur. Univaryant analizin tersine cinsiyet, hastalık evresi ve tümör büyüklüğü için ayarlama yapılan multivaryant analiz iki grup arasındaki sağkalım farkının anlamlı olmadığını düşündürmektedir. Junji Tsurutani ve arkadaşları evreleme için kriterlerden biri tümör büyüklüğü olduğundan Akt fosforilasyonu ile tümörleri 5 cm'den küçük olan hastalarda sağkalım arasında korelasyonu değerlendirmişlerdir. Her ne kadar normal evrelemede eşik olarak 3 cm kullanılmakta ise de NSCLC

hastalarında sağkalımı ayırt etmek için 5 cm'lik bir eşik kullanılabilir. Tümörleri 5 cm'den küçük olan ve tek başına T308 fosforilasyonu olan hastalarda sağkalım anlamlı ölçüde daha kötüdür. Tümörleri tek başına S473 fosforilasyonu için pozitif olan hastalarda daha kötü sağkalım yönünde bir eğilim vardır ama fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu çalışmalar Akt aktivasyonunun primer tümörleri 5 cm'den küçük olan evre I NSCLC hastaları için kötü bir prognostik faktör olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda da nükleer boyanma tümör çapı 5 cm üzerinde olan hastalarda anlamlı düzeyde daha sık gözükmekteydi.

SONUÇ

Pakt'ın akciğer kanserinin prognozuna ve tedaviye yanıtına olan etkilerini araştırmak üzere 32 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamızda evre, nodal durum ve T evresinin boyanma ile istatistiksel olarak bağlantısı gösterilememiştir. Yaş ise sadece sitoplazmik boyanma ile anlamlı bir ilişki göstermiştir. Histopatolojik durum, tümör çapı, tedavi yanıtı ile boyanma arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır. Squamoz histolojide ($p=0.03$), 5 cm üzerindeki tümörlerde ($p=0.03$) daha fazla boyanma görülmekte ve boyanan hastalarda daha az tam yanıt ($p=0.049$) ve daha kısa sağkalım ($p=0.3$) gözlenmektedir.

AKT çeşitli kanserlerde sıklıkla aktive olmaktadır fakat akciğer kanseri gelişimindeki ve progresyonundaki rolü iyi tanımlanmamıştır. P-AKT aktivasyonu kötü prognoz , kemoterapi ve radyoterapi direnci ile bağlantılı olabilir. KHDAK tedavisi için potansiyel bir terapötik hedef olabilir. Bunun için fazla sayıda hastaya ve çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1-Parkin DM,Bray F, Ferlay J. Pisani P. Int J Cancer 2001; 94(2): 153-6
- 2-Jackman Dm, Johnson BE. Lancet 2005; 366 (9494): 1385-96
- 3-Molina JR, Adjei AA, Jett JR. Chest 2006; 130 (4): 1211-9
- 4-Govindan R, Paye N, Morgensztem D, et al. J. Clin.Oncol. 2006; 24 (28): 4539-44
- 5-Shaw RJ. Cantley LC. Nature 2006; 441 (7092): 424-30
- 6-Travis WD, Lubin J, Ries L, Devesa S. United States lung cancer incidence trends. Cancer 1996; 77: 2464.
- 7-Pisani P, Parkin DM, Perlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden. Int J Cancer 1993; 55:891.
- 8-James D.Crapo: Bone's atlas of pulmonary and critical care medicine. Edited by G.Douglas Campbell Jr,D.Keith Payne.2nd ed c2001: 247-260
- 9-Arslan S, Bölükbaş N,(2003) Kanserli Hastalarda Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi, AÜHYO Dergisi, 6(3):38-48

- 10-**Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 83:18-29.
- 11-**Sağlık Bakanlığı Kanseri İstatistikleri 1999
- 12-**Crofton J, Douglas A. Lung cancer. In: Crofton J, Douglas A, eds. *Respiratory diseases*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science 1981;631-69.
- 13-**Çelik İ. Akciğer kanserinde epidemiyoloji. In: Engin K, Özyardımcı N, eds. *Akciğer kanserleri tanı ve tedavide temel ilkeler ve uygulamalar*. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd. Şti. 2001;50-56.
- 14-**Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD. *Diagnosis of Diseases of the Chest Pulmonary Carcinoma*. 4th edition. Philadelphia. 1999. 1070-1228
- 15-**Engin K, Özyardımcı N. *Akciğer Kanserleri*. Bursa 2001.145-72
- 16-**Carney DN. Lung cancer :time to move on from chemotherapy. *N Engl J Med* 2002;346:1236-127
- 17-**Spitz MR, Hong WK, Amos CI, Wu X, Schabath MB, Dong Q, Shete S, Etzel CJ. A risk model for prediction of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:715-26.
- 18-**Detterbeck FC, Decamp MM, Kohman LJ, Silvestri GA. Invasive staging. *Chest* 2003;123:1675-1755
- 19-**Torun E. Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Tedavi Öncesi Prognostik Faktörler ve Tedavi Sonuçları. Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği. Uzmanlık Tezi. İSTANBUL-2005
- 20-**Fishman AP, Elias JA, Fishman JA et al. *Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd edition. Small cell lung cancer: Diagnosis, treatment and natural history. Johnson DH, Blanke CD. Newyork. 1998. 1819-1831
- 21-**Engin K, Özyardımcı N. *Akciğer Kanserleri*. Bursa 2001.145-72
- 22-**Ursavaş A. Akciğer Kanserleri. Özyardımcı N, ed. *Akciğer hastalıkları el kitabı* 2. cilt. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi 2001;456-92.
- 23-**Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi (2006), *Toraks Dergisi*, Cilt 7, Ek 2, Ağustos.
- 24-**Nesbitt JC. Superior vena cava syndrome (2000): surgery and stents. In: Pass HI, Mitchell JB, Jhonson DH; eds. *Lung cancer principle and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 1056-70.

- 25-**Çağırıcı U.Akciğer kanserlerinin semptomları, bulguları. Haydaroglu A (Ed) Akciğer kanserleri tanı ve tedavi. Ege Üniversitesi Basımevi Bornova-İzmir 2000:165-73.
- 26-**Landseurau RJ, Hazelrigg SR, Mack MJ et al. Thoracoscopic mediastinal lymph node sampling: Useful for mediastinal lymph node stations inaccessible by cervical mediastinoscopy. J Thorac Cardiovasc Surg 106:554-8,1993.1
- 27-**World Health Organization. Histological typing of lung and pleural tumors. World Health Organization, Copenhagen, 1999.
- 28-** Engin K, Özyardımcı N. Akciğer Kanserleri-Tanı ve tedavide temel ilkeler ve uygulamalar. 1. baskı, İstanbul, 2001. 135-83
- 29-**Mountain CF.(1997) Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest 111:1710-7.
- 30-**Solunum Sistemi Hastalıkları (2001) Editör: Prof Dr. Numan Numanoğlu, Antip AŞ. Ankara.
- 31-**Nealon TE. Choice of operation and technique for cancer of the lung. In: Proceedings of the Sixth National Cancer Conference. Philadelphia: JB Lippincott, 1970.
- 32-**PORT Metaanalysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in nonsmall cell cancer: a systematic review and metaanalysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. Lancet 1998; 352; 267-63.
- 33-** Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM, et al.: Effectiveness of postoperative irradiation in stage IIIA non-small cell lung cancer according to regression tree analyses of recurrence risks. Ann Thorac Surg 64 (5): 1402-7; discussion 1407-8, 1997
- 34-**Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. Clin Oncol 1994; 12:360-367.
- 35-**Gandara DR, Edelman MJ, Lara PN, et al. Gemcitabine in combination with new platinum compounds: an update. Oncology (Huntington). 2001;15:19-24.
- 36-**Nonspesifik Akciğer hastalıkları (1999). Editör: Prof Dr. Nihat Özyardımcı, Cilt 2, Bursa.

- 37-**Ginsberg RJ, Port JL.(2000), Surgical therapy of stage I and stage II nonsmall cell lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH et al; eds. Lung cancer principles and practice. Philadelphia : Lippicott Williams&Wilkins, 682-93.
- 38-**Perez CA, Sranley K, Rubin P, et al. A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat cell carcinoma of the lung: Preliminary report by the Radiation Therapy Oncology Group. Cancer 1980;45:2744-2753.
- 39-**Armstrong J, Raben A, Zelefsky M, et al. Promising survival with three-dimensional conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer. Radiother Oncol 1997;44: 17-22.
- 40-**Hayman JA, Martel MK, Ten Haken RK, et al. Dose escalation in non-small-cell lung cancer using three-dimensional conformal radiation therapy: Update of a phase I trial. J Clin Oncol 2001; 19: 127-136
- 41-**Seman S, van Somsen de Koste J, Samson M, et al. Evaluation of a target contouring protocol for 3D conformal radiotherapy in non-small cell lung cancer. Radiother Oncol 1999;53:247-255.
- 42-**Giraud P, Antoine M, Larrouy A, et al. Evaluation of microscopic tumor extension in non-small cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:1015-1024.
- 43-**Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. 3-D conformal radiotherapy for lung cancer: The Washington University experience. In :Meyer JA, Purdy JA, eds. Frontiers of radiation therapy and oncology: 3-D conformal radiotherapy. Basel:Karger, 1996:188-198
- 44-**Sunyach MP, Falchero L, Pommier P, et al. Prospective evaluation of early lung toxicity following three-dimensional conformal radiation therapy in non-small-cell lung cancer : preliminary results, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:459-465
- 45-**Perez CA, Azarnia N, Cox JD, et al. Sequelae of definitive irradiation in the treatment of carcinoma of the lung. In:Motta G, ed.Lung cancer: advanced concepts and present status . Genoa,Italy: G.Motta Publishing, 1989.
- 46-**Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45:323-329

- 47-**Emami B, Graham MV : Lung.Principles and Practice of Radiation Oncology , 3.baskı (Ed:CA Perez,LW Brady)'da. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers. 1997,1181-220
- 48-**Simpson , Francis M, Perez-Tamayo : Palliative radiotherapy for inoperable carcinoma of the lung: Final report of RTOG multi-institutional trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 11:751-8,1985
- 49-**Emami B, Perez CA, Herkovic A ve ark: Phase I/II study of treatment of locally advanced non-oat cell lung cancer with high dose radiotherapy. Radiation Therapy Oncology Group Study .Int J Radiat Oncol Biol Phys 15:1021-5 ,1988
- 50-**Swedish Council on Technology Assesment in Health Care:Radiotherapy for cancer. Acta Oncologica Suppl.7(2):46-52,1996
- 51-**McCormick F. Signalling networks that cause cancer. Trends Cell Biol 1999; 12:53-6.
- 52-**Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000; 100:57-70.
- 53-**Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signaling. Nature 2001; 411:355-64.
- 54-**Pawson T, Raina M, Nash P. Interaction domains: From simple binding events to complex cellular behavior. FEBS Letters 2002; 513:2-10.
- 55-**Pawson T. Regulation and targets of receptor tyrosine kinases. Eur J Cancer 2002; 38(Suppl 5):3-10.
- 56-**Jones RJ, Brunton VG, Frame MC. Adhesion-linked kinase in cancer; emphasis on Src, focal adhesion kinase and PI 3kinase. Eur J Cancer 2000; 36: 1595-606.
- 57-**Frame MC. Src in cancer: Deregulation and consequences for cell behavior. Biochim Biophys Acta 2002; 1602:114-30.
- 58-**Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate- A new oral targeted therapy. N Engl J Med 2002; 346: 683-93.
- 59-**Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2001; 344:1031-7.
- 60-**Goldman JM, Melo JV. Targeting the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2001; 344:1084-6.
- 61-**Peggs K, Mackinnon S. Imatinib mesylate-The new gold standard for treatment of chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003; 348:1048-50.

- 62**-Hirsch FR, Scagliotti GV, Langer CJ, et al. Epidermal growth factor family of receptors in preneoplasia and lung cancer: Perspectives for targeted therapies. *Lung Cancer* 2003; 41:29-42.
- 63**-Kim JA. Targeted therapies for the treatment of cancer. *Am J Surg* 2003; 186:264-8.
- 64**-Liem AA, Chamberlain MP, Wolf CR, Thompson AM. The role of signal transduction in cancer treatment and drug resistance. *EJSO* 2002; 28:679-84.
- 65**-Platanias LC. Map kinase signaling pathways and hematologic malignancies. *Blood* 2003; 101: 4667-79.
- 66**-Kolch W. Meaningful relationships: The regulation of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway by protein interactions. *Biochem J* 2000; 351:289-305.
- 67**-Lee JT, McCubrey JA. The Raf/MEK/ERK signal transduction cascade as a target for chemotherapeutic intervention in leukemia. *Leukemia* 2002;16:486507.
- 68**-Karp JE, Lancet JE, Kaukmann SH, et al. Clinical and biologic activity of the farnesyltransferase inhibitor R115777 in adults with refractory and relapsed acute leukemias: A phase I clinical-laboratory correlative trial. *Blood* 2001; 97: 3361-9.
- 69**-Blalock WL, Navolanic PM, Steelman LS, et al. Requirement for the PI3K/Akt pathway in MEK1-mediated growth and prevention of apoptosis: Identification of an Achilles heel in leukemia. *Leukemia* 2003; 17:1058-67.
- 70**-Chang F, Lee JT, Navolanic PM, et al. Involvement of PI3K/Akt pathway in cell cycle progression, apoptosis, and neoplastic transformation: A target for cancer chemotherapy. *Leukemia* 2003; 17: 590-603.
- 71**-Staal SP. Molecular cloning of the akt oncogene and its human homologues AKT1 and AKT2: Amplification of AKT1 in a primary human gastric adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 5034-7.
- 72**-Cantley LC, Neel BG. New insights into tumor suppression: PTEN suppresses tumor formation by restraining the phosphoinositide 3 kinase/AKT pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:4240-5.
- 73**-Nicholson KM, Anderson NG. The protein kinase B/Akt signalling pathway in human malignancy. *Cellular Signalling* 2002;14: 381-95.
- 74**-Vogt PK. PI 3-kinase, mTOR, protein synthesis and cancer. *Trends Mol Med* 2001; 7:482-4.

- 75-**Sekulic A, Hudson CC, Homme JL, et al. A direct linkage between the phosphoinositide 3-kinase-AKT signaling pathway and the mammalian target of rapamycin in mitogen-stimulated and transformed cells. *Cancer Res* 2000; 60:3504-13.
- 76-**Blain S, Massagué J. Breast cancer banishes p27 from nucleus. *Nat Med* 2002; 8:1076-8.
- 77-**Viglietto G, Motti ML, Bruni P, et al. Cytoplasmic relocation and inhibition of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 by PKB/Akt-mediated phosphorylation in breast cancer. *Nat Med* 2002; 8:1136-44.
- 78-**Liang J, Zubovitz J, Petrocelli T, et al. PKB/Akt phosphorylates p27, impairs nuclear import of p27 and opposes p27-mediated G1 arrest. *Nat Med* 2002; 8:1153-60.
- 79-**Cox G, Jones JL, Andi A, ve ark. A biological staging model for operabl non-small cell lung cancer. *Thorax* 2001;56:561-566.
- 80-**Field JK. Selection and validation of new lung cancer markers for the molecular-pathological assessment of individuals with a high risk of developing lung cancer. In: Brambilla C, Brambilla E, eds. *Lung tumors fundamental biology and clinical management*. New York, Marcel Dekker Inc.1999: 287-302.
- 81-**Groeger AM, Esposito V, Mueller MR, ve ark. Advances in the understanding of lung cancer. *Anticancer Research* 1997;17: 2519-2522.
- 82-**Akbulut H, Akbulut KG. Karsinogenez In: İçli F, ed. *Tıbbi Onkoloji*. Ankara, ANTIP Afi Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınlar 1997:23-38.
- 83-**Lecture GFF. Molecular mechanisms of lung cancer. Interaction of environmental and genetic factors. *Chest* 1996;109 (Suppl): 14S-19S.
- 84-**Fong KM, Minna JD. Molecular biology of lung cancer: clinical implication. *Clinics In Chest Medicine* 2002;23:83-101.
- 85-**Jacobson DR. Ras mutations in lung cancer. In: Brambilla C, Brambilla E, eds. *Lung tumors fundamental biology and clinical management*. New York, Marcel Dekker Inc.1999:139-156.
- 86-**Sclafani RA, Schaurer IE, Langan TA. Alterations in cell cycle conyrol in lung cancer. In: Kane MA, Bunn PA , eds. *Biology of lung cancer*. New York, Marcel Dekker Inc. 1998;295-315.
- 87-**Çay F. Hücre siklusu ve apoptozis. In: İçli F, eds. *Tıbbi Onkoloji*. J Surg Oncol 1989;42:16-20. Ankara, ANTIP Afi Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınlar.1997-17-22.

- 88**-National Cancer Institute. Common toxicity criteria (Version 2), Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute, USA: Bethesda, 1999.
- 89**-Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Assoc* 1958;53:457-481.
- 90**-Odile David, Helena LeBeau, Arnold R. Brody et al, Phospho-Akt Overexpression in Non-Small Cell Lung Cancer Confers Significant Stage-Independent Survival Disadvantage, *Chest* 2004;125;152-DOI 10.1378/chest.125.5-suppl.152S
- 91**-Amit Shah, William A. Swain et al, Phospho-Akt is Associated with a Favorable Outcome in Non-Small Cell Lung Cancer; *Clin Cancer Res* 2005;11(8)
- 92**-Kulik G, Klippel A, Weber Mj. Antiapoptotic signalling by the insulin-like growth factor I receptor, phosphatidylinositol 3-kinase, and Akt. *Mol Cell Biol* 1997;17:1595-606.
- 93**-Coffer PJ, Jin J, Woodgett JR, Protein kinase B(c-Akt): a multifunctional mediator of phosphatidylinositol 3-kinase activation. *Biochem J* 1998;335:1-13.
- 94**-Cardone MH, Roy N, Stennicke HR, et al. Regulation of cell death protease caspase-9 by phosphorylation. *Science* 1998;282:1318-21
- 95**-Brunet A, Bonni A, Zigmond MJ, Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a forkhead transcription factor. *Cell* 1999;96:857-68.
- 96**-Kane LP, Shapivov VS, Stokoe D, Weiss A. Induction of NF- κ B by the Akt/PKB kinase. *Curr Biol* 1999;9:601-4
- 97**-Muisse-Helmericks RC, Grimes HL, Bellacosa A, Malstrom SE, Tsichlis PN, Rosen N, Cyclin D expression is controlled post-transcriptionally via a phosphatidylinositol 3-kinase Akt-dependent pathway. *J Biol Chem* 1998;273:29864-72.
- 98**-Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM, Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 1999;399:601-5.
- 99**-Staal Sp. Molecular cloning of the akt oncogene and its human homologues AKT1 and AKT2: amplification of AKT1 in a primary human gastric adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:5034-7.
- 100**-Ruggeri BA, Huang L, Wood M, Cheng Jo, Testa JR. Amplification and over expression of the AKT2 oncogene in a subset of human pancreatic ductal adenocarcinomas. *Mol Carcinog* 1998;21:81-6.

101-Ermonian RP, Furniss CS, Lamborn KR, et al. Dysregulation of PTEN and protein kinase B is associated with glioma histology and patient survival. Clin Cancer Res 2002;8:1100-6.

102-Malik SN, Brattain M, Ghost PM, et al. Immunohistochemical demonstration of phospho-Akt in high Gleason grade prostate cancer. Clin Cancer Res 2002;8:1168-71.

103-Cantley LC, Neel BG. New insights into tumor suppression: PTEN supresses tumor formation by restraining the phosphoinositide 3-kinase/AKT pathway. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:4240-5

104-Shayesteh L, Lu YL, Kuo WL, et al. PIK3CA is implicated as an oncogene in ovarian cancer. Nat Genet 1999;21:99-102.

105-Mende I, Malstrom S, Tsichlis PN, Vogt PK, Aoki M. Oncogenic transformation induced by membrane-targeted Akt2 and Akt3. Oncogene 2001;20:4419-23.