



T. C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI

SİSPLATİN –DOSETAKSEL TEDAVİSİ ALAN İLERİ
EVRE AKCİĞER ADENOKARSİNOMLU HASTALARDA
ERCC1 İLE TTF-1’İN PREDİKTİF VE PROGNOSTİK
ÖNEMİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DR. MUSTAFA DİKİLİTAŞ

KAYSERİ 2010



T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI

SİSPLATİN –DOSETAKSEL TEDAVİSİ ALAN İLERİ
EVRE AKCİĞER ADENOKARSİNOMLU HASTALARDA
ERCC1 İLE TTF-1’İN PREDİKTİF VE PROGNOSTİK
ÖNEMİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DR. MUSTAFA DİKİLİTAŞ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR.METİN ÖZKAN

KAYSERİ 2010

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
ETYOLOJİ	3
PATOLOJİ	3
TANI	5
EVRELEME	7
KHDAK'DE TEDAVİ	10
ERCC1	14
TTF-1	15
3. HASTALAR VE METOD	16
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA	24
6. SONUÇ	28
7. KAYNAKLAR	29
KABUL VE ONAY	38

KISALTMALAR

ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EGF	: Epidermal Growth Factor
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ERCC1	: Enzyme repair cross- complementation group 1
FDT	: Fotodinamik tedavi
IASLC	: International Association for the Study Lung Cancer
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı akciğer Kanseri
KT	: Kemoterapi
KRT	: Kemoradyoterapi
NER	: Nuclear Excision Repair
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PBS	: Phosphate Buffered Saline
RECIST	: Radiologic Evaluation Criteria in Solid Tumors
RT	: Radyoterapi
SWOG	: South West Oncology Group
TTF-1	: Troid transkripsiyon faktör-1
VATS	: Video-assisted Thoracoscopy
VALG	: Veterans Administration Lung Cancer Group
VEGF	: Vascular Endothelial growth Factor

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Küçük hücreli akciğer kanserinde ikili evreleme sistemi	7
Tablo 2: Tümör (T) sınıflaması	8
Tablo 3: Lenf nodu (N) sınıflaması	9
Tablo 4: Metastaz (M) sınıflaması	9
Tablo 5: TNM evrelemesi	9
Tablo 6: KHDAK’de TNM evrelemesindeki değişiklikler.....	10
Tablo 7: Genel hasta özellikleri	18
Tablo 8: ERCC1 negatif ve pozitif hastalarda tedavi cevapları	19
Tablo 9: TTF-1 negatif ve pozitif hastalarda tedavi cevapları	19

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: ERCC1 negatif ve pozitif hastalarda progresyonsuz sağkalım	20
Şekil 2: ERCC1 negatif ve pozitif hastalarda genel sağkalım	21
Şekil 3: TTF-1 negatif ve pozitif hastalarda progresyonsuz sağkalım	22
Şekil 4: TTF-1 negatif ve pozitif hastalarda genel sağkalım	23

ÖZET

Giriş ve Amaç: Akciğer kanseri erkeklerde ve kadınlarda kanserden ölümün en sık nedenidir. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) akciğer kanserlerinin yaklaşık %85 kadarını oluşturur. İleri evre KHDAK’de platin bazlı kemoterapiler standart tedavidir. Kemoterapiden elde edilecek yarara eşlik edecek toksisite göz önünde bulundurulduğunda hangi hastaların tedaviden fayda göreceğini öngörebilecek ipuçlarına ihtiyaç vardır. Bu çalışma sisplatin-dosetaksel kombinasyon kemoterapisi ile tedavi edilen ileri evre akciğer adenokarsinomu hastalarında tedavi cevabı ve sağkalımla ilişkili oldukları bilinen enzyme repair cross- complementation group 1 (ERCC1) ve Troid transkripsiyon faktör-1’in (TTF-1) prediktif ve prognostik önemini değerlendirmek üzere planlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya Erciyes Üniversitesi ve Gaziantep Üniversitesi Tıbbi Onkoloji kliniklerinde 2006-2009 tarihleri arasında sisplatin-dosetaksel kombinasyonu ile tedavi edilen 32 ileri evre akciğer kanserli hasta alındı. Hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirildikten sonra immünohistokimyasal inceleme için doku örnekleri uygun olanlar çalışmaya dahil edildi. Tümoral dokuda ERCC1 ve TTF-1 ekspresyonu immünohistokimyasal boyama tekniği ile değerlendirildi.

Bulgular: ERCC1 17 hastada (%53) pozitif olarak değerlendirilirken 15 hastada (%47) negatif bulundu. TTF-1 26 hastada (%82) negatif, 6 hastada (%18) ise pozitif boyandı. Medyan progresyonsuz sağkalım genel hasta grubu için 7 ay olarak (2-36 ay) medyan genel sağkalım 16 ay (4-36 ay) bulundu. Tedavi cevabı ile ERCC1 arasındaki ilişki değerlendirildiğinde negatif grupta 16 hastada (%94) klinik fayda elde edilirken, (parsiyel cevap ve stabil hastalık) pozitif grupta 11(%73) hastada klinik fayda gözlemlendi. Tedavi cevabı ERCC negatif grupta daha yüksek olsa da aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p=0.106$). Progresyonsuz sağkalım ERCC1 pozitif hastalar için ortalama 6 ay, ERCC1 negatif hastalar için ise 8 ay olarak bulundu. Progresyonsuz sağkalım ERCC 1 negatif hastalarda daha uzun olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi ($p=0.234$). Benzer şekilde aradaki fark anlamlı olmasa da genel sağkalım ERCC1 negatif grupta ortalama genel sağkalım daha uzun idi (18 ay ve 14 ay, $p=0.474$). TTF-1 pozitif hastalarda %66 klinik fayda gözlenirken negatif grupta

bu oran %88 olarak bulundu. TTF-1 pozitif grupta ortalama 5 ay olan progresyonsuz sağkalım negatif grupta 8 ay, genel sağkalım ise TTF-1 pozitif grupta 13 ay negatif grupta ise 15 ay olarak bulundu. Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.060$ ve $p=0.482$).

Sonuç: ERCC1 ile tedavi cevabı ve sağkalım arasındaki ilişki incelendiğinde genel olarak literatürle benzer sonuçlar bulunmuştur. Hasta sayısı az olmakla birlikte çalışmalardaki sonuçlar arasındaki farklılıklar da dikkate alındığında ERCC1 negatif ve pozitif gruplar arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış olmasını tek başına buna bağlamamak gerekmektedir. TTF-1'in prognostik önemi ile ilgili olarak ulaşılan sonuçlar literatürle uyumsuz olsa bu durum yorumlanırken hasta grubunda, olasılıkla kullanılan teknikle ilgili olarak elde edilen düşük TTF-1 pozitiflik oranı mutlaka dikkate alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: Akciğer adenokarsinom, sisplatin-doksetel, ERCC-1, TTF-1.

**PREDICTIVE AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ERCC1 AND TTF-1 IN
PATIENTS WITH ADVANCED LUNG ADENOCARCINOMA TREATED
WITH CISPLATIN AND DOCETAXEL COMBINATION**

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer is the most common cause of cancer related death both men and women. Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts 85% of lung cancer and platin based chemotherapy is the standard of care in advanced disease. Given the limited efficacy with toxicity, some clues are needed to determine who are the candidates for treatment. We aimed to determine predictive and prognostic significance of ERCC1 and TTF-1.

Patients and methods: Thirty-two patients having advanced lung adenocarcinoma , treated with cisplatin-docetaxel in medical oncology departments of Gaziantep and Erciyes University were included in the study. Medical records have been evaluated retrospectively and whom having tumoral tissue available for immunohistochemical staining were selected.

Results: Seventeen (%53) and 15 (%47) patients had positive and negative staining for ERCC1, respectively. TTF-1 were positive in 6 (%18) and 26 (%82) patients, respectively. Clinical benefit was obtained in 16 (%94) and 11 (%73) of ERCC1 negative and positive patients, respectively. Although response to treatment was higher in ERCC1 negative patients, the difference was not statistically significant ($p=0.106$). Median progression free survival was 6 months for ERCC1 positive patients and 8 months for negative ones, the difference was not statistically significant ($p=0.234$). Similarly, although statistically not significant median overall survival was longer in ERCC1 negative patients (18 vs 14 months, $p=0.474$). Clinical benefit was observed in %88 and %66 of TTF-1 positive and negative patients respectively. Median and overall survival was 5 and 13 months in TTF-1 patients, and 8 and 15 months in TTF-1 negative patients. The difference between two groups in respect to median and overall survival was not statistically significant ($p=0.060$ and $p=0.482$).

Conclusion: Concordant with the literature ERCC1 negative patients did better than the negative ones in terms of response to treatment and survival. The difference was not

statistically significant but this is not only a result of small number of patients, as conflicting results were reported also in the literature. When interpreting the results associated with prognostic significance of TTF-1, it must be kept in mind that this may be related with lower expression of TTF-1 than expected as a result of technical problems experienced with immunohistochemical staining.

Key words: Lung adenocarcinoma, cisplatin- doctaxel, ERCC1, TTF-1.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri erkeklerde ve kadınlarda kanserden ölümün en sık nedenidir (1) Ülkemizde Sağlık Bakanlığının tüm sağlık kuruluşlarında tanı alan kanser olgularının kaydedildiği pasif kanser kayıt sistemi verilerine göre akciğer kanseri insidansı 11.5/100.000'dir.(2) Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK), akciğer kanserlerinin yaklaşık %85 kadarını oluşturur (3). Son 20 yıl içerisinde adenokarsinomlar en sık görülen histolojik tip haline gelmiştir (4). Hastalığın erken evrelerinde cerrahi küratif olabilse de hastaların %70'inden fazlası tanı sırasında ileri evrede başvurmaktadır ki bu dönemde cerrahi tedaviye aday değildirler (5). Bugün için rezeke edilemeyen evre III KHDAK' de kemoradyoterapi standart tedavi rejimini oluştururken metastatik hastalıkta kemoterapi ilk seçenektir. Yalnız en iyi destek bakımla ileri evre hastalarda median sağkalım 5 ay civarındayken (6,7), bir yıllık genel sağkalım %10 kadardır (1). Destek bakımla elde edilen sonuçları iyileştirebilmek için birçok farklı kemoterapi rejimleri değerlendirilmiştir. Sonuçta metaanalizler destek bakımla karşılaştırıldığında kemoterapinin hastaların sağkalımında küçük iyileşmeler sağlamakla birlikte (8-10), hastaların semptomlarını azalttığını ve yaşam kalitesini arttırdığını göstermiştir (11). Sisplatinle birlikte yeni kuşak kemoterapotik ajanların kombinasyonları tedavinin temel bileşenleri olup sisplatinli farklı kombinasyonlar arasında etkinlik açısından belirgin fark gözlenmezken platinli kombinasyonların platin içermeyenlere göre sağladığı sağkalım avantajı fazla değildir (12). Bugün geline nokta da öyle gözükmektedir ki kemoterapi ile elde edilen etkinlik konusunda bir plato seviyesine ulaşılmıştır. Kemoterapiden elde edilecek yarara eşlik edecek toksisite göz önünde bulundurulduğunda hangi hastaların tedaviden fayda göreceğini öngörebilecek,

yani tedaviyi kişiselleştirebilecek ipuçlarına ihtiyaç vardır. Bu durum tümör biyolojisi esas alınarak, tedavi cevabında iyileştirmeler sağlayabilecek prediktif ve prognostik faktörlerin belirlenmesine yönelik araştırmalara yön vermiştir. Prediktif bir belirteç hastanın özgün bir tedaviye cevap verebilme olasılığını gösterirken, prognostik bir belirteç tedaviden bağımsız olarak prognoz hakkında bilgi verir.

Enzyme repair cross- complementation group 1 (ERCC1) nükleotid eksizyon onarım yolağında anahtar rol oynayan bir enzimdir. Çalışmalarda ERCC1 ekspresyon düzeylerinin ileri evre KHDAK'de kemoterapi ile elde edilen sağkalım avantajı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13-15). Troid transkripsiyon faktör-1 (TTF-1) surfaktanı kodlayan akciğere özgü gen uyarıcılarının aktifleştirilmesi aracılığıyla bronkoalveolar hücrelerin gelişimi ve ayrışmasında önemli rol oynar. Akciğer adenokarsinomlarında TTF-1 ekspresyonunun uzun sağkalım ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (16,17).

Bu çalışma sisplatin-dosetaksel kombinasyon kemoterapisi ile tedavi edilen ileri evre akciğer adenokarsinomu hastalarında ERCC1 ve TTF-1'in prediktif ve prognostik önemini değerlendirmek üzere planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Akciğer kanseri en sık görülen visseral malignite olup kabaca tüm kanser ölümlerinin üçte birinden sorumludur ve hem erkeklerde hem de kadınlarda kanserle ilişkili ölümlerin en sık nedenidir. Tüm Dünya’da her yıl yaklaşık bir milyon insan akciğer kanseri nedeniyle hayatını kaybetmektedir Erkeklerde hastalığın görülme sıklığı azalırken kadınlarda artmaktadır, daha da korkutucu olan hiç sigara içmemiş genç kadınlarda akciğer kanseri insidansında son zamanlarda görülen artıştır.

ETYOLOJİ

1-Sigara: Akciğer kanserinin %90 nedenidir. Sigara dumanı 40.000’den fazla kanserojen içermektedir.

2-Çevresel Faktörler: Asbest, nikel, kadmiyum, krom, iyonize radyasyon

3- Besin maddeleri: Vitamin A ve B karotenden fakir diyet

4-Akciğer hastalıkları: Tüberküloz, bronşektazi, pnömoni, interstisyel akciğer hastalıkları

5-Genetik yatkınlık: Aril hidrokarbon hidroksilaz enziminin artmış aktivitesi

PATOLOJİ

A- KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ

Akciğer kanserlerinin %15 kadarını oluşturur. Nöroendokrin bir tümör olup Culchitzky hücrelerinden köken alır. Yassı hücreli karsinomla birlikte sigarayla en fazla ilişkili olan histolojik tiptir, genellikle santral yerleşimli kitle olarak kendini gösterir. Tanı sırasında hastaların yaklaşık üçte ikisi yaygın hastalık evresindedir. Paraneoplastik sendromlara

sık rastlanır. Hastalığın klinik seyri çok hızlı olup toraksa sınırlı gözüken erken olgularda da bile sıklıkla hematojen metastaz gelişmiştir. Tedavi edilmeyen olgularda yaşam süresi evreye göre değişmekle genellikle 5-12 hafta arasındadır. KHDAK'den farklı olarak kemoterapiye son derece duyarlıdır.

B- KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ

Tüm akciğer kanserlerinin %85 kadarını oluşturmaktadır. Adenokarsinom, yassı hücreli ve büyük hücreli karsinomdan oluşan alt tipleri klinik gidiş ve tedavi benzerlikleri nedeniyle genel olarak KHDAK olarak sınıflandırılmaktadır. Benzer özelliklerine rağmen bugün için histolojik tipin kemoterapi cevabı ile ilişkili olduğunun gösterilmesi ve özellikle adenokarsinom tipinde tedavi seçenekleri arasında hedefe yönelik ajanların bulunması bu alt tipler arasında kesin ayrımı gerekli kılmaktadır.

1-Adenokarsinom

KHDAK'lerinin %50-60 kadarını oluşturmaktadır. Sigara içmeyenlerde özellikle de genç kadınlarda en sık görülen histolojik tiptir, ancak olguların çoğunluğu sigara ile ilişkilidir. Adenokarsinomların görülme sıklığı son zamanlarda artmaktadır. Başlangıçta periferik nodül şeklinde ortaya çıkan tümörlerin yarısından fazlası tanı sırasında bölgesel lenf nodlarına metastaz yapmıştır. Adenokarsinomlar ve bunlara benzer gidiş gösteren büyük hücreli karsinomlar sıklıkla hematojen yolla toraks dışına yayılma eğilimindedir. Kemik, karaciğer ve beyin en sık tutulan bölgelerdir.

Adenokarsinomlar içerisinde farklı bir alt grup olan bronkoalveolar karsinom invazyon bulgusu olmaksızın bronşiolle içerisinde yayılımla karakterizedir. Radyolojik olarak yaygın infiltratif görünüm vardır ve genellikle multisentriktir. Epidemiyolojik olarak sigara içmeyen genç kadınlarda sık rastlanmaktadır.

2-Yassı Hücreli Karsinom

KHDAK'ler içerisinde oranı %20-25 kadardır. Önceleri adenokarsinomların daha sık periferik nodül, yassı hücreli karsinomların ise santral kitle şeklinde ortaya çıktığı düşünülse de bugün için her iki histolojik tipinde farklı radyolojik görünümlere neden olabileceği bilinmektedir. Diğer histolojik türlerden farklı olarak yassı hücreli karsinomlar hastalığın erken dönemlerinde lokalize kalma eğilimindedir ve kemoterapi veya radyoterapi sonrası lokal olarak tekrarlama eğilimindedirler. Paraneoplastik sendromlar arasında hiperkalsemiye en sık yassı hücreli karsinomlarda rastlanır.

3- Büyük Hücreli Karsinom

Tiplendirilmeyen formlarla birlikte KHDAK'lerinin % 5-10'unu oluşturur. Büyük hücreli karsinomlarda klinik tablo ve gidiş adenokarsinomlarla benzerlik göstermektedir.

TANI

Tanısal değerlendirme işlemi kesin tanı ve doğru evreyi ortaya koyacak şekilde yürütülmelidir. Eğer akciğer kanserinden şüphelenilecek belirti ve bulgular mevcutsa başlangıçtaki sınırlı radyolojik ve laboratuvar testlerin ardından histolojik tipi ortaya koyacak doku tanısı elde edilmelidir. Bu işlem yapılırken hasta için en az invaziv olacak işlemlerle başlanacak bir algoritma izlenmelidir.

a- Balgam sitolojisi: Önceleri oldukça sık kullanılan bir yöntem olmakla birlikte bugün için yerini flexible bronkoskopiye bırakmıştır. En iyi serilerde bile tekrarlanan balgam sitolojileri santral yerleşimli tümörlerde %60-80, periferik tümörlerde ise %15-20 oranında pozitif bulunmuştur

b-Flexible fiberoptik bronkoskopi: Periferde yerleşik küçük tümörler dışında tüm olgularda mutlaka yapılmalıdır. Akciğer kanserlerinin yaklaşık üçte ikisi bronkoskopide doğrudan görülebilir. Dıştan bası sonucu indirekt tümör bulgularının görüldüğü olgularda tranbronşial biyopsilerle tanıya gidilebilir.

c-Perkütan transtorasik biyopsi: Bronkoskopinin ulaşamayacağı periferik lezyonlarda tanı seçeneğidir. Deneyimi ellerde 1 cm'den küçük lezyonlarda bile pozitif sonuç elde etme oranları %90'nın üzerindedir.

Histopatolojik tanı kesinleştirildikten sonra hangi hastaların palyatif tedavi alacağını hangilerinin ise küratif tedaviye aday olduklarının belirlenebilmesi için aşağıdaki tetkiklerin yapılması gerekmektedir:

1- Kemik sintigrafisi: Hastalarda kemik ağrısı ve buna eşlik eden alakalen fosfataz veya hiperkalsemi olması durumunda yapılmalıdır.

2- Beyin BT veya MRI: Küçük hücreli akciğer kanserinde asemptomatik olan hastalarda dahi rutin evrelemenin bir parçası olarak yapılması önerilirken KHDAK'de erken evrede semptomu olmayan hastalar için önerilmemektedir. Bununla birlikte adenokarsinomların daha sık beyin metastazı yaptıkları göz ardı edilmemelidir.

3-Mediastinoskopi: Şu durumlarda yapılmalıdır;

KHDAK de rutin preoperatif değerlendirmede,

Bronkoskopinin negatif olduğu mediastinal kitlesi olan hastalarda,

Mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde; postobstrüktif pnömopatiye sekonder reaktif lenf nodlarına sık rastlanır. BT’de görülen lenf nodlarının patolojik olarak metastatik olmadığının gösterilmesi hastaya cerrahi şansı verir.

Bugün için Pozitron Emisyon Tomografisinde (PET) tümörde tutulum olmasına rağmen mediastinal lenf nodlarında tutulum olmayan evre I hastalıkta mediastinoskopiden kaçınılabileceği bildirilmektedir.

4-PET: Akciğerdeki kitlelerin değerlendirilmesinde tek başına BT’ye göre üstünlüğü gösterilmiş olup mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde mediastinoskopiye tamamlayıcı bir yöntemdir. Günlük pratikte asıl kullanım yeri preoperatif değerlendirmede uzak metastazların dışlanması ve tedavi sonrası yeniden evrelemededir.

5-Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi: Küçük hücreli akciğer kanserinin rutin evrelemesinde önerilmekle birlikte hematolojik parametreler ve laktik dehidrogenaz seviyelerinin normal olduğu hastalarda gereksiz olduğunu savunanlar da vardır. KHDAK’de nadiren başvurulmuş bir yöntemdir.

6-Torasentez: Akciğerde kitleye eşlik eden pleural sıvının varlığında inoperabl vakaların ortaya konmasında faydalı bir yöntemdir.

7-Torakoskopi: Video-assisted Thoracoscopy (VATS) akciğer kanserinin tanısında, evrelendirilmesinde ve cerrahisinde sıklıkla kullanılmaktadır. VATS ile periferik nodüller minimal invaziv işlemle eksize edilebilir ve mediastinal lenf nodları örneklenebilir. Pleural hastalıkların değerlendirilmesinde ve palyasyonunda özellikle yardımcıdır.

8-Torakotomi: Tipik olarak tümörlerin %95’inden fazlası torakotomiye gerek kalmadan doğru bir şekilde tanı alıp evrelendirilir. Bununla birlikte çok az sayıdaki hastada tanısal torakotomi gerekebilir ki bu hastalar genellikle küçük bir tümöral odağın geniş bir enflamasyon sahasınca maskelendiği hastalardır.

EVRELEME

Akciğer kanserli hastalarda evreleme asıl olarak tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve metastaz kriterlerinin esas alındığı TNM evrelendirme sistemine göre yapılmaktadır. Bununla birlikte KHAK’de “Veterans Administration Lung Cancer Group’un (VALG) önerdiği sınırlı ve yaygın hastalıktan oluşan ikili sistem pratik hayatta daha çok kullanılmıştır. “International Association for the Study Lung Cancer” (IASLC) 1989’da bu sistemi tekrar düzenlemiştir (18). Kabaca Evre I, II, III’ü sınırlı, Evre IV’ü yaygın hastalık kabul edebileceğimiz bu sistem Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Küçük hücreli akciğer kanserinde ikili evreleme sistemi

Sınırlı Hastalık: Bir hemitoraksa sınırlı tümör; aynı yada karşı tarafa hiler, mediastinal ve supraklaviküler lenf nodu metastazı
(TNM’ye göre evre I,II,III)

Yaygın Hastalık: Sınırlı hastalık kapsamına girmeyen tümör
(TNM’göre evre IV)

KHDAK’de Evreleme:

Evreleme, tedavi stratejisinin belirlenmesi ve prognoz tahmini açısından en önemli parametredir. KHDAK’de teşhis anında hastaların %65-80’inin inoperabl olduğu tahmin edilmektedir. İleri derecede invaze tümör (T4) ve/veya kontralateral mediastinal lenf tutulumu (N3) ve/veya uzak metastaz varlığı (M1) inoperabilite kriterleridir. Akciğer kanseri evrelendirilmesinde son olarak AJCC ve Union Internationale Contre le Cancer tarafından 5319 olgunun veri tabanı esas alınarak yeniden düzenleme yapıldı ve bu değişiklikler Mountain tarafından 1997 yılında yayınlandı (19).

TNM SINIFLAMASI

Tablo 2: Tümör (T) sınıflaması

TX	Primer tümörün belirlenememesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip, görüntüleme yöntemleri veya bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi
T0	Primer tümör belirtisi yok
Tis	Karsinoma insitu
T1	Tümörün en geniş çapı 3cm veya daha az, tümör akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon göstermeyen tümör
T2	Tümör aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip ise: • En geniş çapı 3cm'den büyük • Ana bronşu invaze etmiş ancak ana karinamın 2cm uzağında • Visseral plevra invazyonu • Hiler bölgeye ulaşan, ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni
T3	Tümör herhangi bir büyüklükte olup, göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), diafragma, mediastinal plevra, parietal plevra, perikard gibi yapılardan herhangi birine direkt invazyon göstermesi veya ana karinaya 2cm'den daha yakın ancak karinayı tutmayan ana bronştaki tümör veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör
T4	Aşağıdaki yapılardan birini invaze etmiş herhangi büyüklükteki tümör: • Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özefagus, vertebra korpusu ve karina • Malign plevral ya da perikardial sıvıya neden olan tümör • Tümör ile aynı lob içinde bulunan satellit tümör

Tablo 3: Lenf nodu (N) sınıflaması

x	Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilememesi
0	Lenf nodu metastazı yok
1	Aynı taraflı peribronşial ve/veya aynı taraf hiler lenf nodlarına metastaz ve intrapulmoner lenf nodlarının tutulumu
2	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarının tutulumu
3	Karşı taraf mediastinal, karşı taraf hiler, aynı taraf veya karşı taraf skalen ve supraklaviküler lenf nodu tutulumu

Tablo 4: Metastaz (M) sınıflaması

x	Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi
0	Metastaz yok
1	• Uzak metastaz mevcut • Primer tümör ile farklı lobda olan satellit nodül bulunması

Tablo 5: TNM evrelemesi

EVRE 0	TisN0M0
EVRE IA	T1N0M0
EVRE IB	T2N0M0
EVRE IIA	T1N1M0
EVRE IIB	T2N1M0 T3N0M0
EVRE IIIA	T1N2M0 T2N2M0 T3N2M0 T3N1M0
EVRE IIIB	T4N0M0 T4N1M0 T4N2M0 Herhangi bir T N3M0
EVRE IV	Herhangi bir T Herhangi bir N M1

Yakın zamanda Uluslararası Evreleme Komitesi (ISC) ve Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu (IASLC) 68,463 KHDAK ve 13,032 KHAK hastasının verilerini incelemiş, sağkalım farklılıklarını esas alarak TNM sınıflamasının 7. sürümü için bazı değişiklikler yapılmasını öngörmüştür (20). Asıl olarak tümör ve metastaz tanımlamalarında önerilen değişiklikler tablo.6’ da özetlenmiştir.

Tablo 6: KHDAK’de TNM evrelemesindeki değişiklikler

Değişiklik yapılan bileşen	Öngörülen değişiklik
T	T1 tümörler için T1a: <2cm ve T1b: >2cm <3cm T2 tümörler için T2a: >3cm <5cm T2b: >5cm < 7cm T2 olarak sınıflanan T>7cm T3 olarak T4 olarak sınıflanan aynı lobdaki nodül T3 M1 olarak sınıflanan aynı akciğerde farklı lobdaki nodül T4 T4 olarak sınıflanan malign pleural sıvı M1
N	Değişiklik yok
M	M1 iki alt gruba ayrıldı M1a: Karşı akciğerde nodül veya malign pleural sıvı M1b: Uzak metastaz

KHDAK’ de Tedavi Yaklaşımları

Tedavi, hastalığın evresi ve performans durumu göz önüne alınarak planlanmalıdır

EVRELERE GÖRE TEDAVİ YAKLAŞIMI

TXN0M0 ve yüzeysel tümörlerde tedavi

Yüksek risk grubu olup, akciğer radyografisi ve fizik muayenesi normal olan ancak pozitif balgam sitolojisi saptanan olgularda spiral toraks BT taraması önerilir. Spiral toraks BT’de lezyon saptanırsa cerrahi tedavi önerilir. Spiral toraks BT’de lezyon saptanamayan olgularda otofloresan bronkoskopi yapılmalıdır. İnvazyon derinliği 3 mm’yi ve uzunluğu 1 cm’yi geçmeyen yüzeysel tümör saptanan olgularda önerilen tedavi cerrahidir. Cerrahiye uygun olmayan ya da kabul etmeyen olgularda tedavi seçenekleri fotodinamik tedavi (FDT), brakiterapi, argon plazma koagülasyon,

elektrokoter, kriyoterapidir. Spiral BT ya da otofloresan bronkoskopi ile tümör saptanamayan olgular izlenmelidir

EVRE IA-IB'de tedavi

Evre IA ve IB tümörlerinin tedavisinde standart yaklaşım, cerrahi olarak tümörün ilgili akciğer dokusuyla beraber çıkartılması ve hiler, mediastinal lenf bezi diseksiyonu ile tam rezeksiyonudur. Tercih edilen rezeksiyon tipi lobektomidir, gerekirse daha geniş rezeksiyon yapılabilir. Pulmoner rezervi sınırlı olgularda, segmentektomi, wedge rezeksiyon düşünülebilir. Hiler ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu rutin olarak yapılmalıdır. Prospektif, randomize çalışmalarda, sistematik mediastinal lenf bezi örnekleme ya da komplet mediastinal lenf bezi diseksiyonu arasında lokal nüks oranları ve yaşam süreleri açısından fark saptanmamıştır (21). Tam olmayan rezeksiyonda (cerrahi sınır pozitifliğinde), olgunun kardiyopulmoner rezervleri uygunsa tamamlayıcı cerrahi, uygun değilse radyoterapi (RT) uygulanır.

EVRE IIA-IIB'de tedavi

Evre IIA (N1) ve IIB (N1) tümörlerinin tedavisinde standart yaklaşım, cerrahi olarak tümörün tam rezeksiyonudur. Operasyon, tam rezeksiyonu sağlayacak şekilde planlanmalı, uygun olgularda sleeve rezeksiyon pnömonektomiye tercih edilmelidir. Hiler ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu rutin olarak yapılmalıdır. Opere olmuş KHDAK'da adjuvant kemoterapi (KT) son yıllarda üzerinde en çok durulan konuların başında gelir. 1995 yılında yapılan meta-analizde eski rejimler ve konvansiyonel sisplatin kombinasyonları değerlendirmeye alınmış ancak sağkalım üzerinde istatistiksel bir fark bulunmamıştır (22). Evre I - IIIA olgulardaki adjuvan mitomisin, vinblastin ve sisplatin (MVP) kombinasyonunun etkinliğini değerlendiren ALPI çalışmasında da kemoterapi grubunda sağkalım avantajı gözlenmemiştir (23). Yine evre I - IIIA olgularda sisplatin-vindesin, mitomisin, ifosfamid ve sisplatin (MIC), MVP; sisplatin-vinorelbinin analiz edildiği Big Lung Trial çalışmasında da adjuvan kemoterapinin sağkalım üzerine etkisi gösterilememiştir (24). Ancak IALT çalışmasında sisplatin bazlı adjuvan KT alan grupta 5 yıllık yaşam süresinde % 4,1'ik bir düzelme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.03$) (25) NCI'n çalışmasında evre IB ve II olgularda adjuvan 4 kür sisplatin-vinorelbin etkinliği değerlendirilmiştir. KT grubunda 5 yıllık sağkalım % 69 olarak saptanırken, kontrol grubunda % 54 olarak bulunmuştur ($p<0.03$). Ancak alt grup analizinde IB de sağkalım farkı saptanamamıştır (26). ANITA

çalışmasında ise evre IB - IIIA olgularda adjuvant olarak yine 4 kür sisplatin-vinorelbin uygulanmış ve hem 5 hem de 7 yıllık sağkalımlarda KT lehine istatistiksel olarak anlamlı avantaj saptanmıştır [5 yıllık sağkalım: % 51, % 43 ($p < 0.03$); 7 yıllık sağkalım: % 45,2, % 36 ($p < 0.03$)]. NCI çalışması gibi bu çalışmada da evre IB’de adjuvan kemoterapinin katkısı olmadığı gözlenmiştir (27). NCI ve ANITA çalışmalarında Evre IB’de adjuvant kemoterapinin yararı gözlenmez iken, IB olgularda karboplatin paklitakselin etkinliğini değerlendiren CALGB çalışmasında 4 yıllık sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir (%71, %59) (28) Sonuç olarak, günümüzde opere olgularda adjuvan kemoterapinin Evre IA’da yeri yoktur, evre IB ve evre II’de yeni platin kombinasyonları ile adjuvan kemoterapi uygulamasının yararı konusunda deliller bulunmaktadır.

EVRE IIIA’da tedavi

Göğüs duvarı, mediastinal plevra, pariyetal perikard, mediastinal yağ dokusu ve ana bronş tutulumu nedeniyle T3 (N1) olgularda tercih edilecek tedavi, hastalığın cerrahi olarak tam rezeksiyonudur. Tam rezeke edilen olgularda rutin olarak postoperatif torasik RT uygulanmasının sağ kalımı uzattığına dair kanıt olmamakla beraber, lokal nüksü azalttığı bildirilmiştir. Preoperatif mediasten değerlendirmesi (BT, mediastinoskopi, diğer nodal biyopsiler, PET) ve torakotomi anında yapılan “frozen” çalışmalarında N2 saptanmayan olgularda; primer tümörün rezeksiyonu ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu ile operasyon tamamlanır. Tam rezeke edilen ve N2 saptanmayan olgularda postoperatif torasik RT programına gerek yoktur (29,30). Preoperatif mediasten değerlendirmesi (BT, mediastinoskopi, diğer nodal biyopsiler, PET) negatif olan, ancak torakotomi anında yapılan “frozen” çalışmalarında N2 saptanan olgularda; tam rezeksiyon sağlanabilecekse operasyona devam edilir. Tam rezeke edilen olgular, lokal nüks riskini azaltmak amacıyla postoperatif torasik RT programına alınırlar (31). Tam rezeksiyon mümkün değilse veya ekstrakapsüler nodal hastalık , “bulky” veya çok istasyonlu nodal hastalık varsa planlanan rezeksiyona devam edilmemelidir (30). N2 olgularda neoadjuvan kemoterapi ya da neoadjuvan kemoradyoterapi üzerinde son 10 yıldır yoğun bir tartışma mevcuttur. Çalışma dizaynı açısından iyi olan Depierre’nun çalışmasında evre IIIA’da neoadjuvant kemoterapi ile sağkalım avantajı sağlanamamıştır (29). Çok önemli iki çalışmadan biri olan Intergrup çalışmasında neoadjuvan kemoradyoterapi ile neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası cerrahi

karşılaştırılmıştır (32). Üç yıllık sağkalımda 2 grup arasında anlamlı bir fark gözlenmez iken, hastalıksız sağkalım neoadjuvant grup lehine sonuçlanmıştır. EORTC çalışmasında neoadjuvan kemoterapiye yanıt alınan olgularda cerrahi ile radyoterapi karşılaştırılmıştır. İki grup arasında 5 yıllık genel ve hastalıksız sağkalım açısından fark gözlenmemiştir. Cerrahi ancak neoadjuvant kemoterapi ile “down stage” olan olgularda sağkalımı uzatmıştır (5 yıllık sağkalım; down stage olan olgularda %29, olmayan olgularda %7, $p=0,0009$). Bu çalışmadan çıkan diğer önemli bir sonuç da; pnömonektomi uygulanan olgularda lobektomiye göre belirgin bir sağkalım dezavantajına neden olduğunun gösterilmesidir (5 yıllık sağkalım; lobektomide % 27, pnömonektomide % 12, $p=0,009$). Sonuç olarak; N2 olgularda neoadjuvan KT sonrası “down stage” gözlenirse cerrahi uygulanması yönünde görüş birliği vardır. “Down stage” olmayan olgularda cerrahinin yeri tartışmalıdır ve pnömonektomi gerektiren olgularda yüksek mortalite riski nedeniyle cerrahiden kaçınılmalıdır. Bulky N2’si olan olgularda uygun tedavi seçeneği kemoradyoterapidir (KRT). Tam rezeke olgularda postoperatif torasik RT lokal nüks riskini azaltmak amacıyla uygulanmalıdır (33). Neoadjuvant kemoterapiye yanıt alınmış ve opere olmuş olgularda aynı protokole adjuvant olarak 2-3 kür daha devam edilmelidir.

EVRE IIIB’de tedavi

Rezeksiyon potansiyeli olan T4 N0-1 M0 olgularda (süperior vena kava, sol atrium, vertebra cismi, ana karina, distal pulmoner arterin minimal tutulduğu seçilmiş olgular) 2-3 kür sisplatin bazlı sistemik indüksiyon KT’si veya KRT uygulandıktan sonra, primer tümörde küçülme varsa cerrahi tedavi yönünden tekrar değerlendirilir. Cerrahi için uygun olmayan ve performans durumu ECOG 0-1, Evre IIIA ve IIIB olgularda ardışık ya da eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanır. KHDAK’de KT’nin etkinliğinin sınırlı olması ve malign plevral sıvı birikiminin uzun süre devam etmesinin akciğer ekspansiyonunu güçleştirmesi nedeniyle bu hasta grubunda semptomatik sıvının lokal kontrolü öncelik taşımaktadır.

Semptomatik ya da belirgin sıvısı olan hastalarda eğer kontrendikasyon yoksa drenaj sonrası plöredez yapılmalıdır. Malign plevral effüzyon nedeniyle T4 olan olgularda bronş obstrüksiyonu ve atelektazi varsa önce obstrüksiyonu gidermek amacıyla palyatif dozlarda eksternal torasik RT veya endobronşiyal girişimler düşünülebilir.

EVRE IV'DE TEDAVİ

1975-1988 yılları arasında sisplatinli kemoterapilerin değerlendirildiği 2500 hastayı kapsayan SWOG çalışması göstermiştir ki sisplatin bağımsız değişken olarak hastalarda sağkalım avantajı sağlamıştır (34). 1990'lı yıllarda platinler yeni kuşak ajanlar olan vinorelbin, gemcitabin ve taksanlarla kombine edilmiştir. Bu kombinasyonlar platinli eski rejimlere göre cevap oranları ve sağkalımda üstünlük ortaya koymuş ve performans durumu iyi olan hastalarda standart haline gelmişlerdir (6,7,35). Sisplatinle yeni kuşak kemoterapi ajanlarının arasında karşılaştırma yapılan ECOG çalışmasında ise sağkalım açısından hiçbirinin diğerine üstün olmadığı gösterilmiştir (36). Performans durumu ECOG 2 olan olgularda sisplatin bazlı kombinasyonların destek tedavisine göre üstünlük sağlamadığı yönünde yayınlar vardır (37,38). Yaşı 70 üzerinde seçilmiş olgularda tek ajanlı kemoterapinin, destek tedaviye üstün olduğu yönünde çalışmalar da vardır (39). Yakın zamanda yeni bir kemoterapotik ajan olan pemetrexed yassı hücreli olmayan KHDAK'nin ikinci sıra tedavisinde ruhsatlandırılmıştır. Kemoterapi ile elde edilen yarada platoya ulaşılmasının ardından hedefe yönelik tedavi ajanları ile çalışmalar başlamıştır. Asıl olarak Epidermal Growth Factor (EGF) ve Vascular Endothelial growth Factor (VEGF) yolaklarının hedeflendiği çalışmalarda EGFR inhibitörleri olan tirozin kinaz inhibitörleri erlotinib ve gefitinib seçilmiş hasta gruplarında etkinlik gösterirken monoklonal VEGF antikoru olan bevacizumab yassı hücreli olmayan tipte standart kemoterapiye eklendiğinde sağkalım avantajı sağlamıştır (40). Akciğerdeki tümör operabl (evre I ve II), başka organ metastazı yok ve beyinde tek metastaz varsa, önce beyine cerrahi / radyocerrahi, daha sonra primer tümöre yönelik cerrahi planlanır. Akciğerdeki tümör operabl (evre I ve II), başka organ metastazı yok ve izole sürrenal metastazı varsa, hem sürrenale hem de primer tümöre cerrahi tedavi uygulanabilir (41).

ERCC1

DNA tamir mekanizmaları sisplatin direncinde önemlidir. Hücrelerin sisplatin tarafından hasarlanması için sisplatinin DNA'ya bağlanması ve platin-DNA eklentilerinin oluşması gerekir. Bu eklentilerin bazıları DNA zincirleriyle kovalent bağlanarak replikasyonu engellerler. Nükleotid eksizyon onarımı (NER), DNA onarımında hayati öneme sahiptir ve sisplatin direnciyle ilişkilidir (42). The excision

repair cross-complementation group 1 (ERCC1), nükleotid eksizyon onarım yolağında hız kısıtlayıcı role sahiptir ve sisplatinle hasarlanmış DNA'yı tanıyarak uzaklaştırır. KHDAK'lı hücre kültürlerinde platin direnci konak hücre reaktivasyonunda artışla ilişkili bulunmuştur (43). ERCC1 muhtemelen karboplatin ve oksaliplatinle ilişkili DNA hasarında da benzer etkiler gösterecektir ancak bu konudaki veriler çok daha sınırlıdır. Düşük ERCC1 düzeylerinin platin cevabının belirleyicisi olmasının yanı sıra yüksek düzeyler karsinojenik DNA lezyonlarını uzaklaştırma kapasitesindeki artışla ilişkili olarak pozitif bir prognostik gösterge de olabilir.

TTF-1

TTF-1 dokuya spesifik genler için ana bir düzenleyici transkripsiyon faktörüdür. TTF-1 embriyogenez sırasında asıl olarak troid ve akciğerde ifade edilir ve bu dokuların gelişiminde ve morfogenezde fizyolojik bir rol oynar (44). Normal akciğer dokusunda TTF-1 terminal bronşiollerde normal fonksiyonun sürdürülmesini sağlar, surfaktan A,B,C, ve Clara hücresi salgı proteininin sentezini düzenler. Bununla birlikte karsinogenezdeki rolü tam olarak bilinmemektedir. Primer akciğer adenokarsinomlarının diğer bölgelerden akciğere metastaz yapmış tümörlerle ayırıcı tanısı bazen güçlük göstermektedir ve TTF-1 en sık bu ayrımın yapılmasında kullanılmaktadır (45). Akciğer adenokarsinomlarında TTF-1 pozitifliği kullanılan tekniğe bağlı olarak %20-80 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (46-48). TTF-1'in ayırıcı tanıdaki rolü net biçimde ortaya konsada akciğer kanserli hastalardaki prognostik önemi çok iyi bilinmemektedir. Az sayıdaki immünohistokimyasal çalışmada TTF-1 ekspresyonunun sağkalım avantajı ile ilişkili olduğu gösterilse de hasta sayısının azlığı, hasta popülasyonunun heterojenitesi ve kullanılan tekniklerdeki değişiklikler nedeniyle çalışmaların istatistiksel gücü zayıftır (49-52).

3. HASTALAR VE METOD

Çalışmaya Erciyes Üniversitesi ve Gaziantep Üniversitesi Tıbbi Onkoloji kliniklerinde 2006-2009 tarihleri arasında tedavi edilen 32 ileri evre akciğer kanserli hasta alındı. Hastaların tümü bronkoskopi ve ya transtorasik iğne biyopsileri ile elde edilmiş akciğer adenokarsinom histopatolojik tanısına sahipti. Hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirildikten sonra immünohistokimyasal inceleme için doku örnekleri uygun olanlar çalışmaya dahil edildi. Evre III hastalar sisplatin ve dosetakselle birlikte kemoradyoterapi programını tamamladıktan sonra aynı ajanlarla (sisplatin 75mg/m², dosetaksel 75mg/m² 21 günde bir) dört kür konsolidasyon tedavisi alırken evre IV hastalar için aynı tedavi şeması toplam altı kür olarak planlandı. En az 3 kür kemoterapi almış olan hastalar cevap değerlendirmesi için uygun kabul edildi. Kemoterapi cevabının değerlendirilmesinde RECIST (Radiologic Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterleri kullanıldı. İmmünohistokimyasal değerlendirme için formalin fiksasyonulu parafine gömülü dokulardan Poly-L-Lisine kaplı lamlara 5 mikronluk kesitler alındı. Alınan kesitler 60°C etüvde bir saat deparafinize edildi. Etüvden çıkan kesitler, 15 dakika ksilol ile deparafinize edildikten sonra % 100'lük absolu alkolde 2 kez 3'er dakika bekletilip sırası ile % 95, % 70'lik alkollerde 3'er dakika işleme tabii tutuldu. Ardından 10 dakika distile su ile yıkandı. ERCC1 ve TTF1 için citrate buffer uygulanarak mikrodalga fırında 2 kez 10'ar dakika süre ile antijen retrieval işlemi yapıldı. Sonra 20 dakika oda ısısında soğumaya bırakıldı. Beş dakika distile su ile yıkanan kesitler 10 dakika Phosphate Buffered Saline (PBS)'de bekletildi. Daha sonra % 3'lük hidrojen peroksit ile tüm antikorlar 45 dakika inkübe edilip, spesifik olmayan

boyamalar ve zemin boyaması en aza indirildikten sonra 5 dakika distile su ile yıkanıp, 5 dakika PBS’de tutuldu. Primer antikorlar uygulanarak 30 dakika inkübasyona bırakıldı. ERCC1 için 1:100 dilüsyonda Neomarker fare monoklonal antikor, TTF-1 içinse 1:75 dilüsyonda Neomarker tavşan monoklonal antikor kullanıldı. Antikorların inkübasyon süresi bitince 10 dakika PBS’de yıkandı. Bundan sonra boyamada streptavidin-biotin kiti (Dako Cytomation) kullanarak avidin-biotin-peroksidaz metodu uygulandı. İmmunohistokimyasal boyanmalar değerlendirilirken, pozitif kontrol için doku içi boyanmalar dikkate alındı. ERCC1 ve TTF1 boyamalarında nükleus boyanmaları pozitif kabul edildi. Her iki boya içinde, boyanmanın yoğun olduğu alanda bin hücre sayılıp pozitif boyanan nükleusların oranı hesaplandı. % 10'un üstü pozitif olarak kabul edildi.

İmmünhistokimyasal boyama sonuçları hastaların tedavi sonuçlarından habersiz bağımsız bir patoloğ tarafından değerlendirildi.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 15.0 bilgisayar için hazırlanmış paket program kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 26 (%82) erkek 6 kadın (%18) toplam 32 hasta alındı. Hastaların 26'sı (%82) sigara içmişken 6'sı (%18) içmemiştir. Hasta özellikleri tablo7. de verilmiştir. Tedavi genel olarak iyi tolere edilirken hematolojik toksisite olarak bir hastada (%3) grad 4, üç hastada (%10) ise grad 2 nötropeni tespit edildi. En sık görülen non-hematolojik toksisiteler ise 6 hastada (%20) grad 1-2 bulantı kusma, iki hastada (%6) grad 3 nöropati ve iki hastada (%6) grad 2-3 diyare idi. Tedavi sonrası yapılan değerlendirmede 4 hastada iyi parsiyel cevap (%12) , 11 hastada parsiyel cevap (%34), 12 hastada stabil hastalık (%37) ve 5 hastada progresyon (%17) gözlendi.

Tablo7: Genel hasta özellikleri

	hastalar (n) (%)
Hasta Sayısı	32
Kadın	6(18)
Erkek	26 (82)
Yaş (ortanca)	52 yr (32–74)
Evre (%)	
IIIA	3(9)
IIIB	3 (9)
IV	26 (82)
Metastaz Bölgesi	
Karşı Akciğer	11 (42)
Karaciğer	3 (13)
Kemik	5 (19)
Beyin	2 (7)
Çoklu metastaz	5 (19)
Performans durumu (ECOG)	
1	25 (83)
2	9 (17)
Toplam kemoterapi sayısı (ortanca) (Toplam)	6 (3-10)

ERCC1 17 hastada (%53) pozitif olarak değerlendirilirken 15 hastada (%47) negatif bulundu. TTF-1 26 hastada (%82) negatif, 6 hastada (%18) ise pozitif boyandı. Ortanca progresyonsuz sağkalım genel hasta grubu için 7 ay olarak (2-36 ay) ortalama genel sağkalım 16 ay (4-36 ay) bulundu. Hastaların 26'sı (%82) ikinci sıra tedavi alırken, iki hasta da hedefe yönelik tedavi ajanlarından erlotinib aldı. ERCC1 pozitif ve negatif gruplarda tedavi cevapları tablo.7'de gösterilmiştir. ERCC negatif grupta (%94) klinik fayda elde edilirken, (parsiyel cevap ve stabil hastalık) pozitif grupta 11 (%73) hastada klinik fayda gözlemlendi. Tedavi cevabı ERCC negatif grupta daha yüksek olsa da aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (%95 güven aralığı p=0.106).

Tablo 8: ERCC1 negatif ve pozitif hastalarda tedavi cevapları

	parsiyel cevap	stabil hastalık	progresyon	klinik fayda
ERCC1 negatif	7 (%42)	9 (%52)	1 (%4)	16 (%94)
ERCC1 pozitif	8 (%53)	3 (%20)	4 (%27)	11 (%73)

Progresyonsuz sağkalım ERCC1 pozitif hastalar için ortalama 6 ay, ERCC1 negatif hastalar için ise 8 ay olarak bulundu. Progresyonsuz sağkalım ERCC 1 negatif

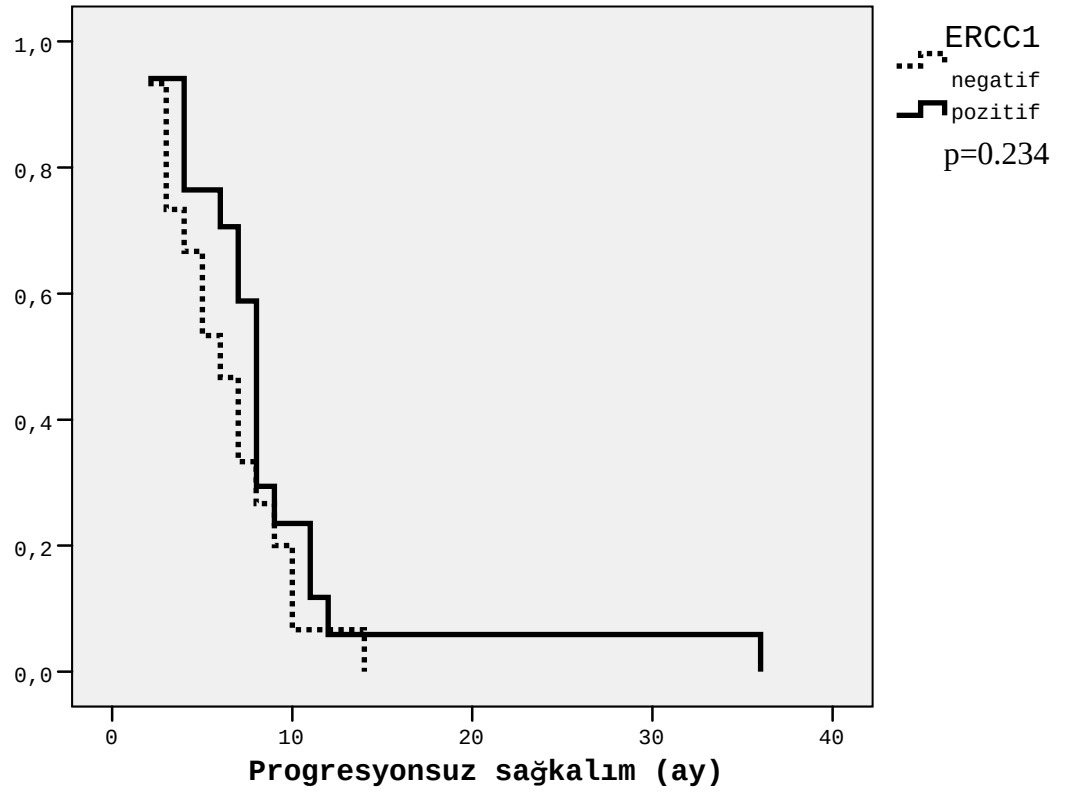
hastalarda daha uzun olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi ($p=0.234$) (Şekil 1). Benzer şekilde aradaki fark anlamlı olmasa da genel sağkalım ERCC1 negatif grupta daha uzun idi (şekil 2) (18 ay ve 14 ay, $p=0.474$). TTF-1 negatif ve pozitif hastalarda tedavi cevapları tablo.8’de gösterilmiştir. TTF-1 pozitif hastalarda %66 klinik fayda gözlenirken negatif grupta bu oran %88 olarak bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.308$).

Tablo 9. TTF-1 negatif ve pozitif hastalarda tedavi cevapları

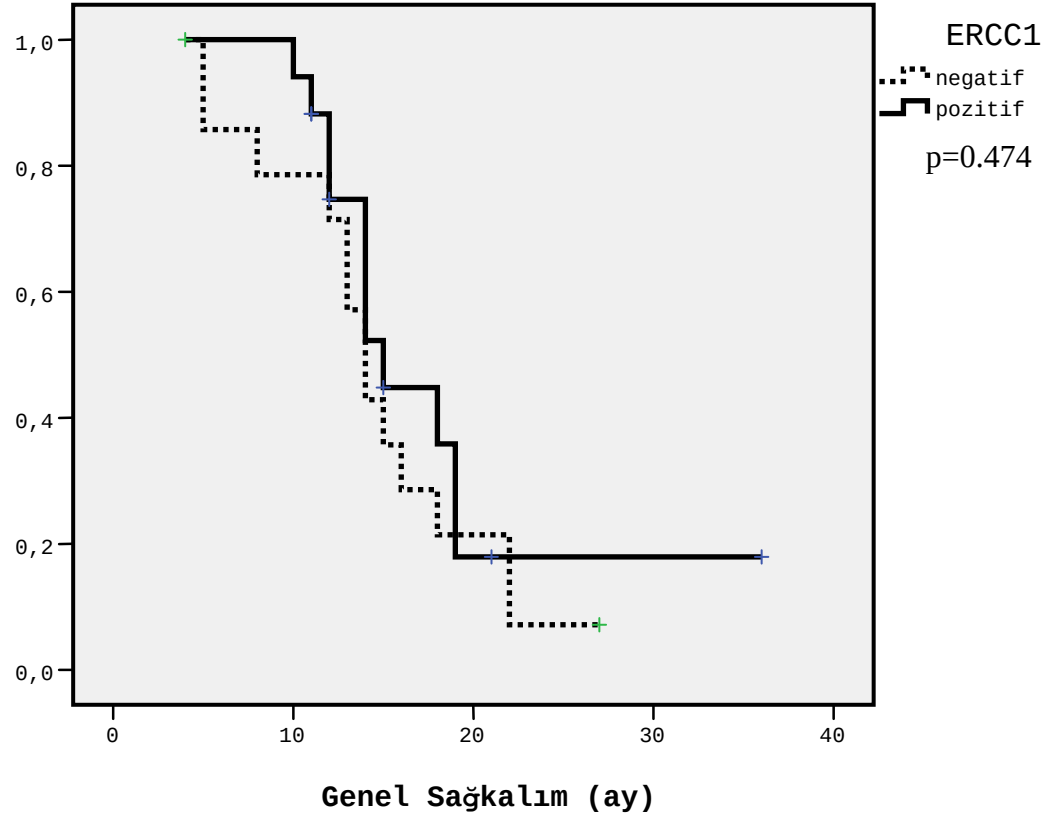
	Parsiyel cevap	stabil hastalık	progresyon	klinik fayda
TTF-1 negatif	12 (%46)	11 (%42)	3 (%12)	16 (%88)
TTF-1 pozitif	3 (%50)	1 (%16)	2 (%34)	11 (%66)

TTF-1 pozitif grupta ortalama 5 ay olan progresyonsuz sağkalım negatif grupta 8 ay, genel sağkalım ise TTF-1 pozitif grupta ortalama 13 ay negatif grupta ise 15 olarak bulundu. Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p= 0.060$ ve $p= 0.482$) (şekil 3ve 4). ERCC1 negatif ve TTF-1 birlikte pozitif olan grup değerlendirildiğinde de (3 hasta) ortalama hastalıksız sağkalım 6 ay ortalama genel sağkalım ise 15 ay olarak bulundu. Grubun geneli ile karşılaştırıldığında medyan yaşam süreleri daha kısa olmakla birlikte fark anlamlı değildi ($p=0.340$).

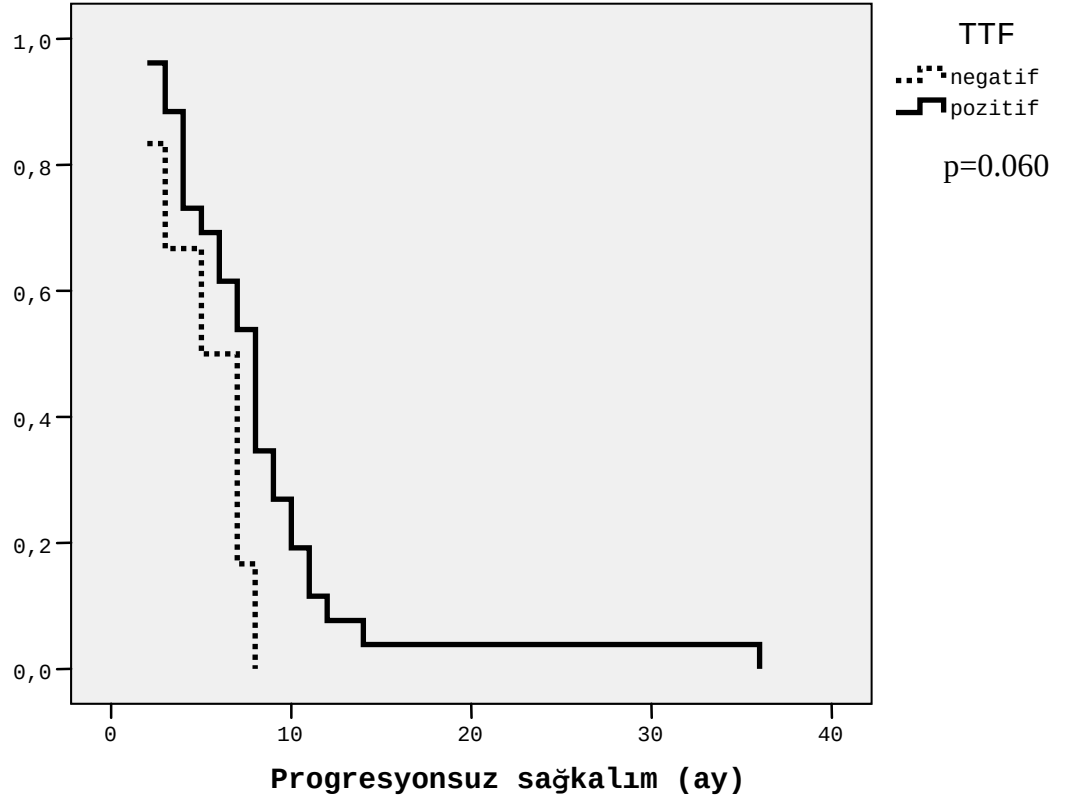
Bu çalışmanın sonucunda dikkat çeken bulgulardan birisi de sisplatin-dosetaksel kombinasyonunun akciğer adenokarsinom alt tipinde literatürde bildirilenden daha uzun bir genel sağkalım süresi sağlaması idi.



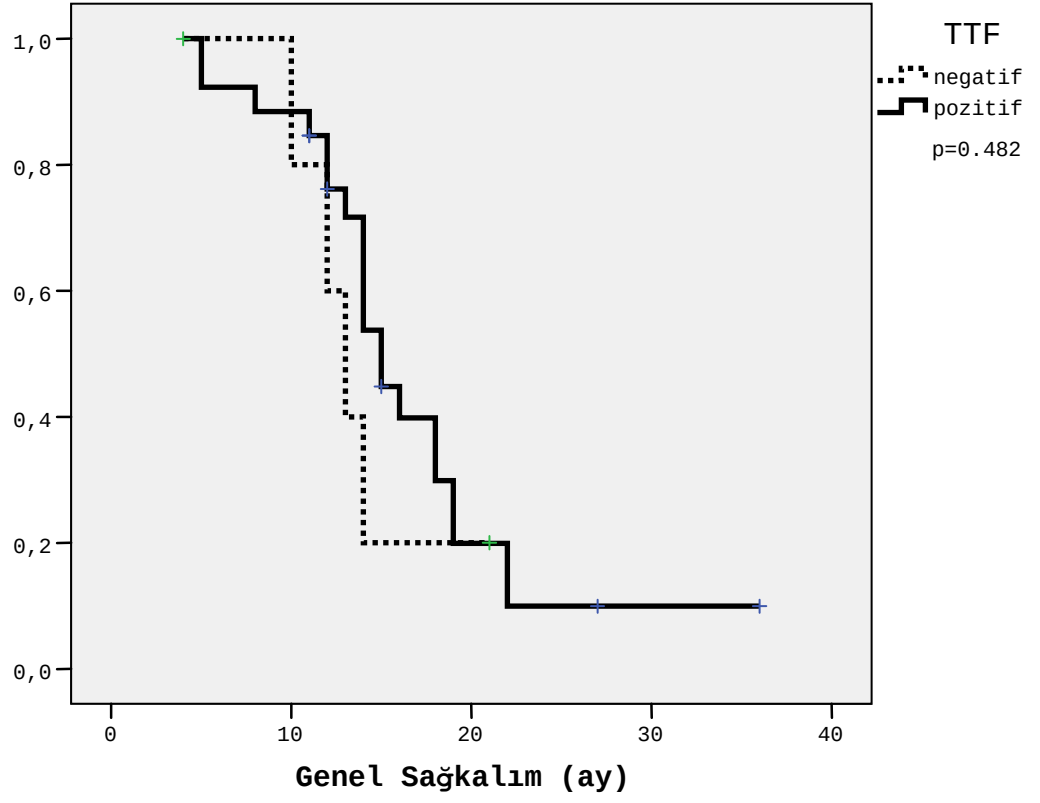
Şekil 1: ERCC1 negatif ve pozitif hastalarda progresyonsuz sağkalım



Şekil 2: ERCC1 negatif ve pozitif hastalarda genel sağkalım



Şekil 3: TTF-1 negatif ve pozitif hastalarda progresyonsuz sağkalım



Şekil 4: TTF-1 negatif ve pozitif hastalarda genel sağkalım

5. TARTIŞMA

İleri evre KHDAK’de kemoterapinin sağkalımda getirdiği küçük katkının yanı sıra asıl olarak, performansı iyi olan hastaların yaşam kalitesinde iyileşmeler sağladığı bilinmektedir. Bugün için yeni kuşak ajanları içeren platin bazlı kemoterapiler hastalığın tedavisinde standart hale gelmiştir. Kemoterapi ile elde edilen faydada bir plato değere ulaşılmasından sonra tedavi alanına giren hedefe yönelik ajanlar da belli hasta alt grupları dışında genel hasta grubu için çok belirgin bir yarar sağlamamıştır. Bu durumla birlikte özellikle performans durumu iyi olmayan hastalarda kemoterapi faydalı olmamakta ve bunun da ötesinde hastanın yaşam kalitesini bozabilmektedir. İleri evre KHDAK’de farklı tedavi cevap oranları ile birlikte sağkalımın bir yıldan kısa olduğu kötü prognoz bu hastalarda tedavinin kişiselleştirilmesini gerektiren ana nedenlerdir. Bu durum hangi hastaların tedaviden fayda görebileceğini, bunun yanı sıra hangilerinin kemoterapinin toksik etkilerinden uzak tutulması gerektiğini öngörebilecek prediktif ve prognostik belirteçlerin belirlenmesine yönelik çalışmalara yön vermiştir. ERCC1, platin bazlı kemoterapiye cevap hakkında bilgi sağlayan en önemli prediktif belirteçdir. KHDAK dışında over kanseri (53-56), mide kanseri (57), ve kolorektal kanserde de (58,59) platin bazlı tedavi cevabıyla ilişkisi değerlendirilmiştir.

Adjuvan sisplatin bazlı kemoterapi alan KHDAK’li 389 hastanın değerlendirildiği çalışmada Olaussen ve arkadaşları (60) ERCC1 ekspresyonu düşük olan hastalar lehine ortalama sağkalımda 6 aylık bir fark bildirmişlerdir. Bununla birlikte Kondo ve arkadaşları (61) adjuvan tedavi alan 86 hastada bunun tersine bir eğilim belirlemişlerdir. Beş yıllık sağkalım ERCC1 yüksek olan grupta sınırdan istatistiksel anlamlılıkla yüksek bulunmuştur ($p=0.053$). İleri evre KHDAK de gerçekleştirilen ilk büyük randomize

klirik çalışmada Cobo ve arkadaşları (62) gerçek zamanlı PCR tekniğini kulanmış ve sisplatin bazlı kemoterapi alan 366 hastada ERCC1'in sağkalım ve tedavi cevabı ile olan ilişkisini değerlendirmişlerdir. Çalışmada dūřuk ve yūksək ERCC1 ekspresyonuna sahip hastalar arasında hastalıksız ve genel sağkalım açısından herhangi bir fark saptanmazken cevap oranları açısından dūřuk ERCC1 ekspresyonuna sahip grup anlamlı olarak yūksək oranlara sahipti (%53 ve %39, $p=0.03$). Buna karşılık gene gerçek zamanlı PCR tekniğinin kullanıldığı diğer iki çalışma da Ceppi ve arkadaşları (63) ve Lord ve arkadaşları (64) dūřuk ERCC1 dūzeylerine sahip hastalarda sağkalım avantajı ortaya koymuşlardır. Booton ve arkadaşları ise (65) sisplatin ve karboplatin bazlı kemoterapi alan 66 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında her ne kadar fark istatistiksel olarak anlamlı olmas da yūksək ERCC1 dūzeyine sahip hastaların daha iyi cevap oranları ve sağkalım sūrelerine sahip olma eğiliminde olduklarını gōstermiřlerdir. Benzer şekilde Wathers ve arkadaşları (66) ile Isla ve arkadaşları (67) immūnhistokimya ve PCR'ı kullandıkları çalışmalarında sonlanım noktaları olan sağkalım ve cevap oranları açısından dūřuk ve yūksək ERCC1 grupları arasında herhangi bir fark olmadığını gōstermiřlerdir. İleri evre KHDAK'de karboplatinli kemoterapi rejimleri alan hastalarda ERCC1'in prediktif öneminin değerlendirildiği çalışmalarda ise Bepler ve arkadaşları (68) PCR tekniğini kullanarak istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ERCC1 dūzeyleri ile tedaviye cevap olasılığı arasında doğru orantı olduğunu gōsterirken, Azuma ve arkadaşları (69) immūnhistokimyasal teknikle ERCC1 negatif grupta cevap oranları açısından fark olmamasına karşın hastalıksız ve genel sağkalım oranlarının daha yūksək olma eğiliminde olduğunu gōstermiřlerdir. Adjuvan tedavi ve ileri evre hastalarda yapılan çalışmaların dışında literatūrede neoadjuvan basamakta sisplatin bazlı kemoterapi alan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada mevcuttur. Bu alışmada Fujii ve arkadaşları (70) sisplatin ve irinotekan alan hastalarda ERCC1 negatifliğinin neoadjuvan tedaviye cevapla ilişkili olduğunu gōstermiřlerdir. KHDAK'de ERCC ile birlikte Metallothionein ve p53'ūn prediktif ve prognostik öneminin birlikte değerlendirildiği bir çalışmada (71) yazarlar p53'ūn aşırı ekspresyonunun ileri evre hastalarda kōtū prognozla ilişkili olduğunu ancak ERCC1 ve metallothioneinin platin direnciyle ilişkili olduğunu sōyleyebilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir. ERCC1'in KHDAK'de sisplatinle birlikte uygulanan hedefe yōnelik tedavi ajanı cetuximaba cevabı da bir çalışma da değerlendirilmiştir. Jing-Jing ve arkadaşları (72) sonuç olarak ERCC1'in aşırı ekspresyonunun platin

direncinin yanı sıra EGFR yolağının engellenmesi nedeniyle cetuximaba dirençle de ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir.

Literatürdeki veriler dikkate alındığında farklı basamaklarda platin bazlı kemoterapi alan hastalarda ERCC1 ile çalışmalarda primer sonlanım noktası olan sağkalım ve tedavi cevabı arasındaki ilişki konusunda kesin bir yargıya varmak mümkün değildir. Kullanılan teknikler farklı olmakla birlikte (PCR veya immünhistokimya) aynı teknikle yapılan çalışmalar kendi içerisinde değerlendirildiğinde dahi sonuçlar homojen değildir. Bununla birlikte literatürdeki çalışmalarda düşük ERCC1 düzeylerinin sonlanım noktaları ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirten çalışmalar daha fazladır (60,62,63,64,68,69,70,71,72). Bizim çalışmamızda da negatif ve pozitif ERCC1’li hasta grubu karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ERCC1 negatif grupta progresyonsuz ve genel sağkalım daha uzun, tedavi cevapları ise daha yüksek bulunmuştur. Aradaki farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmamasında hasta sayısının azlığının etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

TTF-1 asıl olarak primer ve metastatik akciğer adenokarsinomlarının ayırıcı tanısında kullanılan bir belirteç olmakla birlikte akciğer kanserlerinde prognostik öneme de sahiptir. Literatürdeki az sayıdaki çalışmada akciğer adenokarsinomlarında prognostik önemi araştırılmıştır. Valsamo ve arkadaşları (73) evre I akciğer adenokarsinomlu hastalarda TTF-1’in prognostik önemini araştırdıkları çalışmalarında TTF-1 ekspresyonu gösteren hastaların daha uzun bir medyan genel sağkalıma sahip olduklarını ve TTF-1’in bu hasta grubunda tek başına bağımsız bir prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir. Barletta ve arkadaşları (74) ise TTF-1 ekspresyonu ve gen amplifikasyonunu birlikte değerlendirdikleri çalışmalarında TTF-1 ekspresyonunun iyi klinik gidişle ilişkili olduğunu buna karşın TTF-1 ekspresyonu ile birlikte veya TTF-1 ekspresyonu olmayan hastalarda TTF-1 gen amplifikasyonunun daha kötü prognozla göstergesi olduğunu ortaya koymuşlardır. Martins ve arkadaşları (75) ileri evre akciğer adenokarsinomlarında matrix metalloproteinaz-9 (MMP-9) ile birlikte TTF-1’in prognozla ilişkisini değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonuç bölümünde yazarlar yüksek TTF-1 ekspresyonu iyi prognozla ilişkiliyken artmış MMP-9 ekspresyonunun yüksek metastaz riskiyle ilişkili olduğunu dolayısıyla sağkalım üzerine olumsuz etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda TTF-1 ekspresyonu ile sağkalım ve tedavi cevabı arasında ters bir ilişki bulunmuştur. Bu durum literatürde bildirilen sonuçlarla

uyuşmamakla birlikte TTF-1 pozitifliğinin beklenen oranların altında kalması teknik bir sorun olabilir ve bunun sonuçların yorumlanmasında göz önünde bulundurulması gerektiği düşüncesindeyiz.

ERCC1 ve TTF-1 ile yapılan çalışmalarda çoğunlukla daha ucuz olması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle immünhistokimyasal boyama tekniği tercih edilmiştir. Bununla birlikte, immünhistokimyasal değerlendirmede tekniğe bağlı ortaya çıkabilecek sorunlar ve ya değerlendirme kriterlerindeki farklılıklar sonuçları etkileyebilir.

Çalışmamızda hastaların genel sağkalım süreleri literatürde bildirilenden uzun bulunmuştur. Şu ana kadar yapılan çalışmaların tümünde bildirilmese de özellikle TAX 326 çalışmasında sisplatin dosetaksiel kombinasyonunun etkinlik olarak benzer olsa da yaşam kalitesi açısından daha üstün olduğu gösterilmiştir (76). Tümüyle adenokarsinomlardan oluşan hasta grubumuzda elde ettiğimiz uzun sağkalım sisplatin-dosetaksiel kombinasyonunun daha etkili olabileceği görüşünü desteklese de sonuç yorumlanırken hasta sayısının azlığı, hastaların büyük kısmının ikinci sıra kemoterapi ve bir kısmında hedefe yönelik tedavi almış olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Sonuçta bu kombinasyonun adenokarsinom alt grubundaki etkinliği daha büyük çalışmalarla değerlendirilmelidir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak;

1-Çalışmamızda sisplatin- dosetaksel kombinasyon kemoterapisi ile tedavi edilen ileri evre akciğer adenokarsinomlu hastalarda ERCC1 ve TTF-1'in prediktif ve prognostik önemi araştırılmıştır ve bu hasta grubunda iki parametrenin birlikte değerlendirildiği ilk çalışmadır.

2-Çalışmamızda sisplatin-dosetaksel kombinasyonu akciğer adenokarsinom alt tipinde etkili bulunmuş, literatürde bildirilenlerden uzun genel sağkalım süresi elde edilmiştir.

3- ERCC1 ile tedavi cevabı ve sağkalım arasındaki ilişki incelendiğinde genel olarak literatürle benzer sonuçlar bulunmuştur. Hasta sayısı az olmakla birlikte çalışmalardaki sonuçlar arasındaki farklılıklar da dikkate alındığında ERCC1 negatif ve pozitif gruplar arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış olmasını tek başına buna bağlamamak gerekmektedir.

4- TTF-1'in prognostik önemi ile ilgili olarak ulaşılan sonuçlar literatürle uyumsuz olsa bu durum yorumlanırken hasta grubunda, olasılıkla kullanılan teknikle ilgili olarak elde edilen düşük TTF-1 pozitiflik oranı mutlaka dikkate alınmalıdır.

5-Özellikle ERCC1 için siplatinle birlikte hedefe yönelik ajanların etkinliğini öngörebilecek diğer belirteçlerin değerlendirilmesi araştırılmaya değer yeni bir alan gibi gözükmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin. 2008; 58: 71–96
2. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire başkanlığı. Yayın no: 582, Ankara 1997.
3. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007; 132: 29S– 55S.
4. Gabrielson E. Worldwide trends in lung cancer pathology. Respirology. 2006; 11: 533-8.
5. Proceedings of the European Consensus Conference on Medical Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. Lung Cancer 2002;38(suppl 3): S1-S85.
6. Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M et al. A multicenter, randomized phase III study of docetaxel plus best supportive care in chemotherapy naive patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2000;27:145-157
7. Ranson M, Davidson N, Nicolson M et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 2000;92:1074-1080

8. Marino P, Pampallona S, Preatoni A, Cantoni A, Invernizzi F. Chemotherapy vs. supportive care in advanced non-small-cell lung cancer: results of a meta-analysis of the literature. *Chest* 1994;106:861-5.
9. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using up- dated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995;311:899-909.
10. Grilli R, Oxman AD, Julian JA. Chemotherapy for advanced non-smallcell lung cancer: how much benefit is enough? *J Clin Oncol* 1993;11:1866-72
11. Cullen M, Billingham J, Woodraffe C, et al. Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: effects on survival and quality of life. *J Clin Oncol* 1999;17:3188-94
12. Goffin J, Lacchetti C, Ellis PM et al. First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol* 2010 Feb; 5(2) 260-74
13. Lord RV, Brabender J, Gandara D, Alberola V, Camps C, Domine M, et al. Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in nonsmall cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:2286—91.
14. Taron M, Rosell R, Felip E, Mendez P, Souglakos J, Ronco M, et al. BRCA1 mRNA expression levels as an indicator of chemoresistance in lung cancer. *Hum Mol Genet* 2004;13:2443—9.
15. Ceppi P, Volante M, Novello S, Rapa I, Danenberg K, Danenberg P, et al. ERCC1 and RRM1 gene expressions but not EGFR are predictive of shorter survival in advanced non-small-cell lung cancer treated with cisplatin and gemcitabine. *Ann Oncol* 2006;17:1818—25
16. Berghmans T, Paesmans M, Mascaux C, Martin B, Meert AP, Haller A, et al. Thyroid transcription factor 1—a new prognostic factor in lung cancer: a metaanalysis. *Ann Oncol* 2006;17:1673–6.

17. Barlesi F, Pinot D, Legoffic A, Doddoli C, Chetaille B, Torre JP, et al. Positive thyroid transcription factor 1 staining strongly correlates with survival of patients with adenocarcinoma of the lung. *Br J Cancer* 2005;93:450–2.
18. Stahel RA, Ginsberg R, Havemann K et al. Staging and prognostic factors in small- cell lung carcinoma of the lung. Consensus report. *Lung Cancer* 1989;5:119-26.
19. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997 Jun;111(6):1710-1717.
20. Rami-Porta R, Crowley J, Goldstraw P. The revised TNM staging for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009 ;15(1) 4-9
21. Watanabe S, Oda M, Go T. Should mediastinal nodal dissection be routinely undertaken in patients with peripheral small-sized (2 cm or less) lung cancer? Retrospective analysis of 225 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20:1007-11.
22. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis 1995;311:899-909.
23. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II or IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1453-61.
24. Waller D, Peake MD, Stephens RJ et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:173-82.
25. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351-60.
26. Winton T, Livingston R, Johnson D et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. Observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2589-97.

27. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. Douillard JY, Rosell R, De Lena et al. *Lancet Oncol.* 2006 Sep;7(9):719-27. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2006 Oct;7(10):797
28. Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in Stage IB nonsmall cell lung cancer: Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *J Clin Oncol* 2004;22 (suppl 14):7019s.
29. Depierre A, Milleron M, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (Except T1N0), II, and IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO*; 2002: 247-253.
30. Gandara DR, Leigh B, Vallieres E, Albain KS. Preoperative chemotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: long term outcome. *Lung Cancer* 1999; 26: 3-6.
31. PORT Meta-analysis Trialists' Group: Postoperative radiotherapy in NSCLC: Systematic review and metaanalysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet* 1998;352: 257-63.
32. Rosell R, Codina JG, Camps C et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999; 47: 7-14.
33. Albain KS, Scott CB, Rusch VR. Phase III comparison of concurrent chemotherapy plus radiotherapy (CT/RT) and CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-smallcell lung cancer (NSCLC): Initial results from intergroup trial 0139 (RTOG 93-09). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003.
34. Albain KS, Crowley CC, LeBlanc M et al. Survival determinants in extensive-stage non-small cell lung cancer: Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991;9:1618-1626.

35. Bunn PA Jr, Kelly K. New chemotherapeutic agents prolong survival and improve quality of life in non-small cell lung cancer: a review of the literature and future directions. *Clin Cancer Res* 1998;4:1087-1100.
36. Schiller JH, Harrington M, Belani CH et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *NEJM* 2002;346(2):92-97.
37. Soria JC, Brisgand D, Le Chevalier T. Do all patients with advanced non-small cell lung cancer benefit from cisplatin –based combination therapy. *Ann Oncol* 2001; 12: 1667-70.
38. Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM et al. Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: effects on survival and quality of life. *J Clin Oncol* 1999;17: 3188-94. 186.
39. Johnson DH, et al. E1594: a randomized phase III trial in metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC). Outcome of PS 2 patients: an Eastern Cooperative Group Trial (ECOG). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1999; 18: a1779.
40. Targeted therapy in non-small cell lung cancer. Gettinger S. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008 Jun;29(3):291-301.
41. Bonnette P, Puyo P, Gabriel C et al. Surgical management of nonsmall cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest* 2001; 119: 1469-75.
42. Reed E. Platinum-DNA adduct nucleotide excision repair and platinum based anticancer chemotherapy. *Cancer Treat Rev*. 1998;24:331-44.
43. Zeng-Rong N, Paterson J, Alpert L, et al: Elevated DNA repair capacity is associated with intrinsic resistance of lung cancer to chemotherapy. *Cancer Res* 1995;55:4760-4764.
44. Kimura S, Hara Y, Pineau T, et al: The T/ebp null mouse: Thyroid-specific enhancer-binding protein is essential for the organogenesis of the thyroid, lung, ventral forebrain, and pituitary. *Genes Dev* 10:60-69, 1996.
45. Sheppard MN: Specific markers for pulmonary tumours. *Histopathology* 2000;36:273-276.

46. Yatabe Y, Mitsudomi T, Takahashi T: TTF-1 expression in pulmonary adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 2002;26:767-773.
47. Stenhouse G, Fyfe N, King G, et al: Thyroid transcription factor 1 in pulmonary adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 2004;57:383-387.
48. Di Loreto C, Di Lauro V, Puglisi F, et al: Immunocytochemical expression of tissue specific transcription factor-1 in lung carcinoma. *J Clin Pathol* 1997; 50:30-32.
49. Berghmans T, Paesmans M, Mascaux C, et al: Thyroid transcription factor 1: A new prognostic factor in lung cancer—A meta-analysis. *Ann Oncol* 2006;17:1673-1676.
50. Barlesi F, Pinot D, Legoffic A, et al: Positive thyroid transcription factor 1 staining strongly correlates with survival of patients with adenocarcinoma of the lung. *Br J Cancer* 2005; 93:450-452.
51. Myong NH: Thyroid transcription factor-1 (TTF-1) expression in human lung carcinomas: Its prognostic implication and relationship with expressions of p53 and Ki-67 proteins. *J Korean Med Sci* 2003; 18:494-500.
52. Tan D, Li Q, Deeb G, et al: Thyroid transcription factor-1 expression prevalence and its clinical implications in non-small cell lung cancer: A highthroughput tissue microarray and immunohistochemistry study. *Hum Pathol* 2003;34:597-604.
53. Darcy K, Tian C, Reed E. A gynecologic oncology group study of platinum–DNA adducts and excision repair cross complementation group 1 expression in optimal, stage III ovarian cancer treated with platinum-taxane chemotherapy. *Cancer Res* 2007;67(9):4474–81.
54. Smith S, Su D, Rigault de la Longrais I, Schwartz P, Puopolo M, Rutherford TJ, et al. ERCC1 genotype and phenotype in epithelial ovarian cancer identify patients likely to benefit from paclitaxel treatment in addition to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2007;25:5172–9.

55. Chung H, Kim M, Kim J, Park NH, Song YS, Kang SB, et al. XRCC1 R399Q polymorphism is associated with response to platinum-based neoadjuvant chemotherapy in bulky cervical cancer. *Gyn Oncol* 2006;103:1031–7.
56. Codegoni AM, Broggin M, Pitelli MR, Pantarotto M, Torri V, Mangioni C, et al. Expression of genes of potential importance in the response to chemotherapy and DNA repair in patients with ovarian cancer. *Gyn Oncol* 1997;65:130–7.
57. Kwon H, Roh M, Oh S, Oh Y, Kim SH, Kim MC, et al. Prognostic value of expression of ERCC1, thymidylate synthase, and glutathione S-transferase P1 for 5- fluorouracil/oxaliplatin chemotherapy in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2007;18:504–9.
58. Ruzzo A, Graziano F, Loupakis F, Rulli E, Canestrari E, Santini D, et al. Pharmacogenetic profiling in patients with advanced colorectal cancer treated with first-line FOLFOX-4 chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25:1247–54.
59. Stoecklacher J, Park DJ, Zhang W, Yang D, Groshen S, Zahedy S, et al. A multivariate analysis of genomic polymorphisms: prediction of clinical outcome to 5-FU/oxaliplatin combination chemotherapy in refractory colorectal cancer. *Brit J Cancer* 2004;91:344–54.
60. Olausson K, Dunant A, Fouret P, Brambilla E, André F, Haddad V, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006;335:983–91.
61. Kondo K, Fujino H, Takizawa H, Miyoshi T, Hirose Y, Nagao T, et al. ERCC1 expression is one of prognostic factors in completely resected non-small cell lung cancer patients with an adjuvant-platinum based chemotherapy. 12th World Conference on Lung Cancer, Seoul, Korea, September 2–6, 2007. *J Thorac Oncol* 2(8) Suppl. 4:S646;2007.
62. Cobo M, Isla D, Massuti B, Montes A, Sanchez JM, Provencio M, et al. Customizing cisplatin based on quantitative excision repair cross-complementing 1 mRNA expression: a phase III trial in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2747–54.

63. Ceppi P, Volante M, Novello S, Rapa I, Danenberg KD, Danenberg PV, et al. ERCC1 and RRM1 gene expressions but not EGFR are predictive of shorter survival in advanced non-small-cell lung cancer treated with cisplatin and gemcitabine. *Ann Oncol* 2006;17:1818–25.
64. Lord R, Brabender J, Gandara D, Alberola V, Camps C, Domine M, et al. Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:2286–91.
65. Booton R, Ward T, Ashcroft L, Morris J, Heighway J, Thatcher N. ERCC1 is not associated with response and survival after platinum-based chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:902–6.
66. Wathers FM, Wong LSM, Timens W, Kampinga HH, Groen HJM. ERCC1, hRAD51 and BRCA1 protein expression in relation to tumour response and survival of stage III/IV NSCLC patients treated with chemotherapy. *Lung Cancer* 2005;50:211–9.
67. Isla D, Sarries C, Rosell R, Alonso G, Domine M, Taron M, et al. Single nucleotide polymorphisms and outcome in docetaxel-cisplatin-treated advanced nonsmall-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1194–203.
68. Bepler G, Kusmartseva I, Sharma S, Gautam A, Cantor A, Sharma A, et al. RRM1 modulated in vitro and in vivo efficacy of gemcitabine and platinum in non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4731–7.
69. Azuma K, Komohara Y, Sasada T, Terazaki Y, Ikeda J, Hoshino T, et al. Excision repair cross complementation group 1 predicts progression free survival and overall survival in non-small cell lung cancer patients treated with platinum based chemotherapy. *Cancer Sci* 2007;98(9):1336–43.
70. Fujii T, Toyooka S, Ichimura K et al. ERCC1 expression predicts the response of cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2008;59:377–84.

71. Huang PY, Liang XM, Lin SX et al. Correlation analysis among expression of ERCC1, metallothionein, p53 and platinum resistance in advanced non-small cell lung cancer. *AI Zeng* 2004;23 (7): 845-50.
72. Jing-Jing Li, Dan-Dan Li, Rui-Quing Peng et al. The overexpression of ERCC-1 is involved in the resistance of lung cancer cells to cetuximab combined with DDP. *Cancer Biology & Therapy* 2009; 8:20, 1914-1921.
73. Anagnostou V, Syrigos K, Bepler G et al. Thyroid Transcription Factor 1 Is an Independent Prognostic Factor for Patients With Stage I Lung Adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(2); 271-277.
74. Barletta JA, Sven P, Iafrate AJ. Clinical significance of TTF-1 protein expression and TTF-1 gene amplification in lung adenocarcinoma. *J. Cell. Mol. Med.* 2009 Vol 13, No 8B, 1977-1986.
75. Martins SJ, Takagaki TY, Silva GP et al. Prognostic relevance of TTF-1 and MMP-9 expression in advanced lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2009; 64:105–109.
76. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J et al. Randomized, Multinational, Phase III Study of Docetaxel Plus Platinum Combinations Versus Vinorelbine Plus Cisplatin for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The TAX 326 Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21(16):1-9

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Araş. Gör. Dr. Mustafa. Dikilitaş'a ait Sisplatin- Dosetaksel kombinasyon kemoterapisi alan ileri evre Akciğer Adenokarsinomlu hastalarda ERCC1 ve TTF-1'in prediktif ve prognostik önemi adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :
İmza

Başkan.....*Doç.Dr. Mehmet Örtün*..... İmza



Üye.....*Prof.Dr. Celal Hacı Çamcı*..... İmza



Üye.....*Prof. Dr. Uğur Coşkun*..... İmza



Üye.....*Prof. Dr. Mustafa Çetin*..... İmza



Üye.....*Doç. Dr. Bülent Eser*..... İmza

