

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

ÖZEĞAGUS CA, MEME CA, AKCİĞER CA TANILI
HASTALARDA G-CSF RESEPTÖR EKSPRESYONU

Dr. Hümeyra BAŞCI

Tez Yöneticisi

PROF. DR. Salim Başol TEKİN

Uzmanlık Tezi

ERZURUM 2011

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
ONAY.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. MATERYAL VE METOD.....	30
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
7. KAYNAKLAR.....	48

ONAY

“Özefagus Ca, Meme Ca, Akciğer Ca tanılı hastalarda G-CSF reseptör ekspresyonunun araştırılması” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Başkanlığı’nın 21.05.2009 tarih 04 sayılı oturumu, 2 no’lu İç Hastalıkları Anabilim Dalı kurulu kararı, Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’nun 23.07.2009 tarihli 5 sayılı oturumunun 86 no’lu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı’nın 26.06.2009 tarihli 06 sayılı oturumunun 210 no’lu kararı ile Prof. Dr. Salim Başol TEKİN denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Hümeysra BAŞCI tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve onay verilmiştir.

AKCİĞER, MEME VE ÖZEFAGUS KANSERLERİNDE GCSFR EXPRESYONU

ÖZET

Solid tümörlerin tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanların neden olduğu nötropenin tedavisinde G-CSF'ler sıklıkla kullanılmaktadır. Bunların kullanımı, tümör büyümesini uyarma gibi çok önemli sorunu gündeme getirmektedir. Bu çalışmada bazı solid tümörlerde normal kişilere göre G-CSFR açısından bir farklılık var mı, bu soruya cevap verme asıl amacı oluşturmaktadır.

Bu çalışmaya Aralık 2008 ve Aralık 2010 tarihleri arasında Atatürk üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji kliniği, Göğüs Cerrahisi kliniği ve Genel Cerrahi kliniğinde endoskopik, bronkoskopik veya tru-cut biyopsi yöntemlerinden herhangi biriyle tanı almış, 15 özefagus kanseri, 15 meme kanseri ve 15 küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastasıyla, 15 hasta olmayan kontrol grubu dahil edildi. Hastalardan alınan biyopsi örneklerinin patolojik bloklarından elde edilen DNA'dan RT-PCR yöntemiyle G-CSFR ekspresyon seviyeleri ölçüldü. Kontrol grubu, küçük hücre dışı akciğer kanseri, meme ve özefagus kanserli hastalardaki ortalama G-CSFR ekspresyon seviyeleri sırasıyla 21.99 ± 52.2 , 6.01 ± 13.8 , 13.3 ± 38.5 , 5.99 ± 11.72 idi. G-CSFR ekspresyonu yönünden, kontrol grubuyla akciğer kanseri, meme kanseri ve özefagus kanseri olan hastaları karşılaştırdığımızda aralarında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu.

G-CSF'nin ekspresyonunda hastalık ve kontrol grubu arasında fark tesbit edilemedi. Bu hastalara nötropeni sırasında verilen G-CSF'nin uygulanmasında bir engel olmayacağı sonucuna ulaşıldı.

Anahtar kelimeler: G-CSFR ekspresyonu, G-CSF ve Solid tümörler, Akciğer kanseri, Özefagus kanseri, Meme kanseri

THE EXPRESSION OF GCSF RECEPTOR AT LUNG, ESOPHAGUS AND BREAST CANCERS

ABSTRACT

G-CSF's are used frequently in the treatment of neutropenia which caused by chemotherapeutic agents in solid tumor cure. Using these agents may cause a big problem as stimulating tumor growing. In this research; it is aimed to find an answer to the question of "Is there any difference between normal and solid tumor persons?"

The 15 esophagus cancer, 15 breast cancer and 15 small outer small cell lung cancer patients which consulted with one of the methods of endoscopic, bronchoscopic or tru-cut biopsy in Atatürk University Medicine Faculty internal disease medical oncology clinic, breast surgery clinic and general surgery clinic and health 15 non-patient, as control group were included to this research, between December 2008 and December 2010.

G-CSF Receptor expression levels were measured from DNA's of the pathological blocks of the samples taken from the patients with the method of RT-PCR. The average GCSFR expression levels of the control, non small cell lung cancer, breast and esophagus cancer groups were found as, 21.99 ± 52.2 , 6.01 ± 13.8 , 13.3 ± 38.5 , 5.99 ± 11.72 , respectively. There was no stastically significantly differance among the control group and the patients who have lung cancer, breast cancer, esophagus cancer according to G-CSFR expression.

There was no difference between control and disease group in expression of GCSF. We conclude that there was no obstacle to application of G-CSF, which has been applicated to these patients while they were neutropenic

Key words: G-CSFR expression, G-CSF and solid tumors, lung cancer, esophagus cancer, breast cancer

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADH	: Anti diüretik hormon
ACTH	: Adrenocortikotropik hormon
DCIS	: İnsitu ductal karsinom
DHEA	: Dihidroepiandosteron
ER	: Östrojen reseptör
G-CSF	: Granülosit koloni sitümulan faktör
GCSF-R	: Granülosit koloni sitümulan faktör reseptörü
KHDAK	: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
LCIS	: İnsitu lobuler karsinom
NSCLC	: Non small cell lung ca
PET CT	: Pozitron emisyon computer tomografi
PMNL	: Polimorf nükleer lökosit
PR	: Progesteron reseptörü
SCC	: Squamöz cell karsinom
SCLC	: Small cell lung ca
SIADH	: Syndrome of inappropriate secretion antidiüretik hormon
VCS	: Vena cava superior
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser tüm dünyada hemen her ülkede mortalite ve morbidite oranları açısından önde gelen sağlık problemlerinden birini oluşturmaktadır. Yüzyılın başında ölüme neden olan hastalıklar arasında kalp hastalıklarından sonra ikinci sırayı almaktadır. Bu kanserlerden en sık gözlenenlerden bazıları da özefagus, akciğer ve mide kanserleridir (1).

Ülkemizin en önemli sağlık problemlerinden biri giderek artan akciğer kanser insidansı ve mortalite oranıdır. Akciğer kanseri, erkeklerde prostat kanserinden sonra gelen ikinci sıklıktaki kanserdir. İnsidans hızı 75 yaşında pik yapmaktadır. Olguların %90'ı erkek olup etyolojinin %90'ını sigara oluşturmaktadır. Son yıllarda kadınlarda insidansta giderek artış görülmektedir. En sık saptanan tip, yassı epitel hücreli kanserdir (2).

Özefagus kanseri geç belirti veren, bu nedenle, hastaların hekime geç başvurduğu, çoğunluğu inkütabl dönemde teşhis edilen bir hastalıktır. Cerrahi tedaviyi takiben yaklaşık olarak %12-%22 arasında 5 yıllık sürvi bildirilmektedir. Özefagus kanserinin görülme sıklığı coğrafi olarak büyük değişiklikler gösterir. Batı ülkelerinde 100.000'de 20 civarında olan insidans uzak doğu ülkelerinde 100.000'de 100 civarındadır. Ülkemizde Doğu Anadolu'da daha sık görülür. Sık görüldüğü bölgelerde en sık skauamöz hücreli kanser görülürken, batı ülkelerinde adenokarsinom oranı artmaktadır (3).

Meme kanseri kadınlarda en çok görülen kanserdir, tüm kanserlerin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır. Mortalite ve morbidite verileri, ülkelere göre değişiklik gösterir. Avrupa'da yılda 180.000, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 204.000 olgu saptanmaktadır. Avrupa ülkelerinde görülme sıklığı kuzey ülkelerinden güneye ve batı ülkelerinden doğuya doğru gittikçe azalmaktadır. Görülme sıklığındaki en büyük artış Kanada, ABD, İspanya ve İsveç'te ortaya çıkmıştır (1).

İnvitro olarak Granülosit koloni-sitümile edici faktör reseptörlerinin (G-CSF) çoğunun nötrofillerde, çok azının ise monositlerde olduğu görülmüştür. G-CSF, granülosite spesifik koloni gelişimini uyarır ve polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) fonksiyonel aktivasyonunu sağlar. Antikora bağlı hücrel toksisiteyi, kemotaksisi, IgA için Fc reseptör yüzeylerinin artmasını sağlar. PMNL'lerin hem sayısını hem de fonksiyonunu arttırdığı için enfeksiyonlara karşı korunmada önemli rolü vardır ve

tümör büyümesini kontrol edebilir. Preklinik deneylerde G-CSF'nin Escherichia Coli, Pseudomonas Aeruginosa, Stafilokokus Aureus, Candida Albicans' a karşı koruyuculuk sağladığı görülmüştür. G-CSF, P.Aeruginosa için kullanılan antibiyotiklerle sinerjik etki gösterir (4-6).

Gerek solid tümörlü hastalarda, gerekse hematolojik malignitelerde tedavi sırasında, protokolde yer alan ilaçların özelliklerine göre değişik derecelerde nötropeni meydana gelir. Nötropeniye bağlı infeksiyonların ve dolayısıyla mortalitenin engellenmesinde G-CSF'nin rolü tartışılmazdır. Bu tedavi esnasında bir büyüme faktörü olan G-CSF'nin tümör progresyonuna yol açabileceği düşüncesi vardır. Böyle bir etkinin genellikle G-CSF reseptörleri aracılığı ile yürütüldüğü düşünülmektedir.

Bu çalışmadaki amaç işte bu reseptörlerin bazı çok sık görülen malignitelerdeki (özefagus, akciğer ve meme ca) ekspresyon derecesini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.1. G-CSF reseptörü

Granülosit koloni-sitümile edici faktör reseptörü (G-CSFR) hematopoetin reseptör süper ailesinin iyi karakterize olan bir üyesidir (7). G-CSFR, aralarında T hücreleri ve antijen sunan hücrelerinde yer aldığı çeşitli hücreler tarafınca yapılır (8). G-CSFR gen, bir seri mutasyonlar ve nadir polimorfizimler myeloid hücre hastalıklarının çeşitli tiplerinde, ciddi konjenital nötropenide, miyelodisplastik sendromda (MDS) ve de-novo akut myeloid lösemide (AML) bildirilmiştir (9-11). G-CSF 19.6 kDa olan bir glikoproteindir ve hemopoetik kök hücrelerinin hareketi ve farklılaşmasından sorumludur (12). Uygun stimülasyonun ardından pek çok hücre tipi G-CSF salgılayabilirken monosit, mezotelyal hücreler, fibroblast, endotelyal hücreler en önemli kaynaktır (13-16). G-CSF reseptörü matür ve prekürsör nötrofillerde, monositlerde ve trombositlerde bulunur (17). G-CSF reseptörleri küçük hücreli akciğer kanseri, endotelyal hücreler gibi hematopoetik olmayan hücre yüzeyinde de bulunabilir (18).

Granülosit koloni uyarıcı faktörün (G-CSF) biyolojik aktiviteleri, cevap veren hücre yüzeylerindeki çok özel reseptörlerce düzenlenir. G-CSFR miyeloid öncü hücreler, miyeloid lösemik hücreler, olgun nötrofiller, trombositler, monositler ve bazı T ve B-lenfoid hücre serileri üzerinde bulunur. Ayrıca G-CSFR; endotelyal hücreler, plasenta, trofoblastik hücreler ve bazı küçük hücreli akciğer karsinom hücreleri gibi nonhematopoetik hücre tiplerinde de tespit edilmiştir (18).

Granülositik öncü hücreler üzerindeki G-CSFR sayıları, nötrofilik farklılaşma ile birlikte artar; olgun insan nötrofillerinde hücre başına yaklaşık 200 ila 1000 reseptör bulunur. G-CSFR ekspresyonunun, normal miyeloid farklılaşmanın bir belirteci olarak bildirilmiştir ve olgunlaşmamış miyeloid hücrelerin G-CSF'ye yanıtında G-CSFR upregüle olmuştur. Nötrofilik farklılaşmayı indükleyen alfa retinoik asit ile akut promiyelositik lösemnin deneysel tedavisinin; nötrofilik farklılaşma ile birlikte G-CSFR ekspresyonunda artışı indüklediği gösterilmiştir. Nötrofilleri aktive eden GM-CSF, tümör nekroz faktör, lipopolisakaritler, C5a, f-met-leu-phe ve forbol esterleri gibi çeşitli ajanların nötrofiller üzerindeki G-CSFR ekspresyonunu down regüle ettiği bildirilmiştir ki; bu durum, sitokin stimülasyonunun etkilerini sınırlamaktadır. Çapraz deneyler, fare ve insan G-CSFR proteinlerinin 130.000-150.000 dalton gibi belirgin bir moleküler ağırlığa sahip olduğunu göstermektedir. Norman insan nötrofilleri, tek sınıf

yüksek affiniteli G-CSF bağlayan bölgeleri eksprese eder ki; bu bölgeler 200-500 pmol/L'lik çözünme katsayısına sahiptir.

Fare miyeloid NFS-60 hücre serilerinden saflaştırılan G-CSFR üzerinde yapılan ligand-bağlanma analizleri; düşük affinite (2.6 ila 4.2 nmol/L) ve yüksek affinite (120 ila 360 pmol/L) olmak üzere iki bağlanma affinitesini ortaya koymuştur. Düşük affiniteli bağlanma, monomiyelik G-CSFR proteinlerinden köken alırken, yüksek affiniteli bağlanma monomiyelik G-CSFR proteinlerinin homodimerizasyonundan kaynaklanmıştır. Çünkü sağlam NFS-60 hücreleri, G-CSF'ye yüksek affinite ile bağlanır. Bu durum, homodimerik moleküller gibi G-CSF'yi bağlayan sağlam hücreler üzerinde G-CSFR'nin eksprese edildiğini gösterir (18).

Fare ve insan G-CSFR'lerini kodlayan cDNA'ların klonlanması; fare ve insan G-CSFR proteinlerinin 812 ve 813 aminoasitlik tek bir transmembran polipeptidi olduğunu göstermiştir. Bunlar nükleotit seviyesinde %72.5 ve aminoasit seviyesinde %62.5 ortalama homolojiye sahiptir. G-CSFR, tek bir hücre dışı, transmembran ve sitoplazmik alanı ihtiva eder.

G-CSFR'nin yapısal analizi, bunun sitokin reseptör süper familyasının bir üyesi olduğunu göstermiştir. Bu familyaya, IL-2, IL-9, IL-11, IL-12, GM-CSF, eritropoetin, trombopoetin, büyüme hormonu, prolaktin, silier nötrofilik faktör, gp130 sinyal proteini ve lösemi inhibitör faktör reseptörünün zinciri de dahildir. Bu ailenin üyeleri, hücre dışı bölgelerinde 4 adet korunmuş sistin artığı ve bir WSXWS motifinin bulunması ile karakterizedir. Bu reseptörlerin sitoplazmik alanları, çok iyi korunmamıştır (18).

G-CSFR'nin hücre dışı alanı, bir Ig benzeri alan, bir sitokin reseptör homolog bölge ve üç fibronektin tip-3 alan ihtiva eden karmaşık bir yapıya sahiptir. G-CSFR'nin CRH bölgesinin amino ucunda sistinden zengin bir motif, karboksi ucunda ise WSXWS motifi vardır. G-CSFR cDNA'sının delesyon analizi, CRH bölgesinin (-200 amino asit kalıntıları) ligand bağlanması için gerekli olduğunu göstermiştir. E.coli maltoz bağlayan protein füzyon sistemi kullanılarak yapılan çalışmalar, CRH bölgesinin amino uç alanının (~ 100 amino asit kalıntıları) ligand bağlanması için yeterli ancak oligomenik bir yapı oluşturmak için yetersiz olduğunu göstermiştir. Yüksek affiniteli ligand bağlanması, G-CSFR'nin CRH bölgelerinin hem amino terminal hem de karboksi terminaline ihtiyaç duyduğunu göstermiştir. Özellikle ligand bağlanmasını dimerize eden büyüme hormon reseptörünün hücre dışı bölgesini ihtiva eden şimerik

reseptörler ve G-CSFR hücre içi bölgesinin GH-bağımlı sinyalleri uyumlu hale getirdiği gösterilmiştir ve bu durum, G-CSFR'nin homodimerize olduğunu da gösterir. Bu sonuçlar, homo-dimerik moleküller gibi G-CSF'yi bağlayan sağlam hücreler üzerinde G-CSFR'nin eksprese edildiği gözlemiyle uyumludur.

G-CSFR'nin CRH bölgesi (-300 amino asit kalıntısı) ve Ig-benzeri alanı kodlaya genin ekspresyonunun genellikle bir dimer olarak saflaştırdığı gösterilmiştir ve ligand bağlanmasından sonra bir tetramere çevrilmiştir. Tetramerik kompleksin moleküler bileşimi, 4 Ig-CRH'ye bağlanan 4 ligand molekülünün sitoizomeri ile uyumluydu. CD spektrum spektroskopisi, Ig-CRH'nin GH-R benzeri bir yapıya sahip olduğunu göstermesine rağmen, bu sonuçlar G-CSFR için bir oligomerik mekanizmayı destekler ki bu, GH-R için bildirilenden farklıdır.

G-CSFR'nin sitoplazmik alanı, diğer sitokin reseptörlerine karşı sınırlı sekans homolojisine sahip birkaç amino asit parçası ihtiva eder. G-CSFR'nin proksimal membran sitoplazmik bölgesinde “kutu 1” ve “kutu 2” olarak adlandırılan korunmuş iki sekans parçası uzanır. G-CSFR'nin distal membran sitoplazmik bölgesi, sadece IL-6 sinyal uyumlaştırıcı protein gp130 ile paylaşılan “kutu 3” homoloji bölgesini içerir. Sitokin reseptörlerindeki bu korunmuş sekansların fonksiyonları, henüz tam olarak aydınlatılamamıştır olsa da kutu 1 ve kutu 2'yi ihtave eden proksimal membran bölgesi mitogenik sinyallerin transdüksiyonunda önemli gibi görünmektedir (18).

Alternatif RNA kesilmesinden doğan beş farklı insan G-CSFR isoformu veya sınıfları, izole edildi; tamamı ekstraselüler alanda identik ancak downstream sekanslarında farklılık gösterir. Bir form eriyebilir bir reseptör (sınıf II) içerirken diğer reseptör izoformları intrasitoplazmik sekanslarında farklılık gösterir ve çeşitli büyüklükteki proteinleri kodlar. Doğal suş (WT) veya 25-1 G-CSFR proteini (sınıf I), 183 amino asitlik bir sitoplazmik alana sahiptir ve en çok fare G-CSFR'si ile homoloji gösterir. Sınıf III reseptörü, kutu 1 ve kutu 2 arasındaki bölgede 27 amino asitlik bir insersiyon içerir. D7 G-CSFR (sınıf IV), sınıf I G-CSFR'nin 87 karboksi terminal amino asitine sahip değildir ve 34 amino asitlik farklı bir karboksi terminali ihtiva eder. SD (sınıf V) reseptör molekülleri, sınıf IV ile identik ancak kutu 2'ye uzak kesilen değiştirilmiş bir karboksi terminal ucu içerir. Sınıf I G-CSFR; olgun insan nötrofilleri, plasental hücreler ve U937 monositik lösemi hücrelerinde eksprese edilir. Çözülebilir sınıf II reseptör formunun sadece U937 hücrelerinde eksprese edildiği tespit edilmiştir.

İnsan plasentası ve HL-60 hücreleri de sınıf III reseptörünü eksprese eder. Sınıf IV ve V reseptör formları, normal insan granulositlerinde eksprese edilir, ancak sınıf I G-CSFR ile kıyasla anlamlı ölçüde daha düşük düzeylerde dir. Sınıf IV izoformunun da insan plasentasında eksprese edildiği tespit edilmiştir.

Çeşitli insan G-CSFR izoformları ve fizyolojik rolleri ve bunların ekspresyonlarının nasıl düzenlendiği bilinmemektedir. Sınıf II çözünebilir reseptörler, epidermal büyüme faktörünün çözülebilir reseptörleri ile ilgili bildirildiği gibi ligandlara bağlanmak için doza bağımlı bir şekilde doğrudan membran bağı reseptörlerle yarışarak sinyal vermeyen bir alıcı gibi çalışmak suretiyle G-CSF'ye yanıtı negatif bir şekilde değiştirebilir (18).

Alternatif olarak sınıf II reseptörü; GCSF'yi hücre dışı bölgede parçalanma veya yok olmadan koruyan bağlayıcı bir protein gibi çalışarak G-CSF'ye yanıtı pozitif bir şekilde değiştirebilir. Membrana bağı reseptör izoformlarının, miyeloid hücrelerde çoğalma ve olgunlaşma sinyallerini farklı bir şekilde düzenlediği tahmin edilmektedir. Çeşitli G-CSFR sınıflarının ekspresyon anomalilerinin, granülopoiez bozukluklarının patogene zisinde rol oynadığı öne sürülmektedir.

Fare G-CSFR'sini kodlayan iki farklı cDNA, NFS-60 hücrelerinde hazırlanan cDNA kütüphanelerinden izole edilmiştir. pG17 cDNA, CRH alanının karboksi ucunu; pJ63 üçüncü fibronektin tip 111 alanı ise karboksi ucunu kaybetmiştir. Bu cDNA'ların alternatif kesim mekanizması ile oluştuğu gösterilmiştir. Farklı fare G-CSFR mRNA'larının biyolojik önemi bilinmemektedir.

3.7 kb'lık mRNA'yı kodlayan insan G-CSFR geni, kromozom 1p32-35'e haritalandırılmıştır. İnsan G-CSFR geni, 16.5 kb'lık bölge üzerine dağılmış 17 ekson ihtiva eder ve her bir haploid genomda tek bir kopya olarak bulunur. Ekson 3-17, G-CSFR proteini kodlar ve G-CSFR'nin sub domainin her biri, bir seri ekson tarafından kodlanır. Primer ekstansiyon analizi kullanılarak majör ve minör transkripsiyon başlangıç bölgeleri tespit edilmiştir. Promotor bölgeler, AP-1, AP-2, ve GF'nin bağlanması için konsensus dizilere sahiptir. Majör transkripsiyon başlangıç bölgesinin yaklaşık 110 nükleotid yukarısı, 18 nükleotidin bir elementidir ki; bu, insan miyeloperoxidaz ve nötrofil elastaz genlerini ihtiva eden nötrofil spesifik enzimler için çeşitli genlerin promotorları içerisinde bulunan dizilere homologtur. Bu element, nötrofilik granulosit hattının hücreleri içindeki bu genlerin dokuya özel ekspresyonunda

önemli rol oynayabilir.

Fare G-CSFR'leri için gen, Lmyc, Lck, ve Fgr'ye sıkı bir şekilde bağlı fare kromozom 4'ün alt bölgesine haritalanmıştır. İnsan G-CSFR'si ihtiva eden diğer sitokin reseptörlerinin aksine, fare genomu G-CSFR'yi kodlayan iki gene sahiptir. Bunlardan biri, fonksiyonel reseptör gen; diğeri ise işlenmiş psödogendir (18).

2.1.2. G-CSF

Endojen G-CSF granülositer serinin farklılaşmasını, üretimini ve fonksiyonunu regüle eder. Fare ve köpeklerde G-CSF eksikliği, nötropeniye yol açmıştır. G-CSF eksikliği olan farelerde endojen G-CSF apoptozisi azalmaktadır ve bu granülosit ömrü için önemlidir. Ancak G-CSF, granülositin kemik iliğinden dolaşıma geçişinde gerekli değildir. Endojen G-CSF pek çok farklı hücre tarafınca sentez edilir. Bunlar myeloid ve non myeloid hücrelerdir. Normal serum G-CSF 20-100 pg/ml olsa da bakteriyemi ve ya nötropeni durumlarında 2000 pg/ml'ye kadar yükselir (19).

rHu G-CSF'nin ticari olarak dört formu vardır. Filgrastim endojen G-CSF 'ye benzer aminoasid sekansını içeren bir rekombinant proteindir. Filgrastimde İnsan G-CSF'sinde bulunan glikolizasyonu ve bir N-terminal metiyonini yoktur. Bu protein Escherichia coli tarafından yapılır. rHu G-CSF'nin ortalama yarılanma ömrü iv ve sc uygulamadan sonra, hem kanserli hastalarda hem de sağlıklı kişilerde 3.5 saattir. Ancak tüm vücuttan atılması kan nötrofil konsantrasyonunda artışla artar. Pegfilgrastim filgrastimden daha uzun yarı ömre sahiptir ve daha az enjeksiyon gerektirmektedir. 10 kanser hastasının alındığı bir çalışmada, pegfilgrastimin yarılanma ömrü ortalama 33 saattir. Tüm vücuttan atılması kan nötrofil konsantrasyonu ile direkt ilişkilidir. Diğer rHu G-CSF'ler lenograstim ve nartograstimdir. Ekzojenöz rHu G-CSF verildiğinde sirkülasyondaki nötrofil miktarı artmaktadır. Bunu nötrofillerin kemik iliğinden geçişi hızlandırarak ve nötrofil apoptozis inhibisyonu yaparak gerçekleştirir. Bu etkiler kemik iliğinde progenitör nötrofillerin sayılarında artması ve S fazındaki progenitör myeloid yüzdesinin artması ile ilişkilidir. Kanıtlar rHu G-CSF'un stem ve progenitör hücreleri hücrel sıklusa girişini stimüle ettiğini öne sürmektedir (19).

Veriler G-CSF'in invitro nötrofil kemotaksisi, fagositoz ve oksidasyonunun arttığını ve invivo antikor bağımlı selüler sitotoksiteyi artırdığını öne sürmektedir.

Kemik iliği aspirasyonunda G-CSF ve diğer myeloid growth faktörlerini kullanan hastalarda sola kayma mevcuttur. İntravenöz G-CSF kullanımından sonra nötrofil

miktarı geçici olarak azalır.

rHu G-CSF'nin en sık yan etkisi kemik ağrısıdır. Düzenli beyaz küre takibi, tedavi esnasındaki lökositozdan korunmak için yapılmalıdır. Kemoterapi bağımlı nötropenide nötrofil hücre sayısı 10.000/ul ye ulaşınca tedavi kesilmelidir. Nadiren ciddi bir yan etki olarak alerjik reaksiyon, dalak rüptürü ve yetişkin respiratuvar distress sendromu gelişebilir (19).

2.1.3. G-CSF'nin onkolojideki yeri

Otolog veya allojenik transplantasyondan sonra G-CSF'nin kullanımı nötropeni süresini kısaltır ve enfeksiyon komplikasyonunu azaltır.

2.1.3.1. Akut myeloid lösemi

G-CSF AML hastalarında indüksiyon ve konsolidasyon tedavilerinde, kemoterapinin indüklediği nötropenide kullanılmaktadır. Genellikle primer profilaktik postindüksiyon G-CSF, nötrofilin geri dönüşümünü 2'den 6 güne azaltır. Sonuçta antibiyotik kullanımı ve hastanede kalış süresi kısalmır. Ne tam yanıt hızı veya sağ kalımdaki kalıcı etki ne de lösemik büyüme stimülasyonu veya ilaç rezistansı hakkında kanıt gösterilememiştir. Primer G-CSF kullanımının ekonomik faydası tartışmalıdır. Benzer olarak post konsolidasyon G-CSF kullanımının ciddi nötropenide enfeksiyon hızını azaltırken hayatta kalma süresini değiştirmez. Günümüzdeki kanıtlar tekrarlayan AML'de G-CSF kullanımını desteklemez (19).

2.1.3.2. Akut lenfoblastik lösemi (ALL)

Pediyatrik ve yetişkin ALL'nin G-CSF postindüksiyonundaki faydaları değişkendir. G-CSF nötropeni süresini kısaltsa da, enfeksiyon insidansı gibi, hastanede kalma süresi de farklılık gösterir. Hastalıktan bağımsız hayatta kalma veya tüm hastaların hayatta kalma süresi ile ilgili gelişme gösterilememiştir (19).

2.1.3.3. Myeloblastik sendrom

G-CSF myelodisplastik sendrom hastalarında nötrofil miktarını arttırsa da, bu sayı G-CSF kesilmesiyle azalmaktadır. Randomize bir çalışmada rHu G-CSF alan iyi bakımlı yaşam süresi kısa refrakter anemili hasta ile artmış blastı olan rHu G-CSF alan hasta karşılaştırılmış. Burada G-CSF kullanımı önerilmemektedir (19).

2.1.3.4. Febril nötropenide tanı yöntemleri

Kan kültürleri tanıda yardımcı olabilir. İnate ateşi olan geniş spektrumlu antibiyotik alan hastalarda %1'den daha az oranda mikroorganizma üretilmektedir.

Öksüren hastadan balgam kültürü alınmalıdır. Ancak pulmoner enfeksiyonu olan pek çok nötropenik hastanın balgamı yoktur. Pozitif balgam kültürü pulmoner enfeksiyon yapan ajanı belirleyebilir. Enfeksiyon belirtisi veren her hangi bir yerden patojenin kültürü için aspirasyon veya biyopsi yapılabilir. Ancak trombositopenisi olan hastalarda biyopsi yapmak kontrendike olabilir. Klasik metodlar yerini vücut sıvı örneği ve dokudan bakılan polimeraz zincir reaksiyonuna bırakmıştır. Polimeraz zincir reaksiyonu mikrobiyal DNA, mikrobiyal antijen belirlemede, aspergillus ve bazı viral ajanları belirlemede kullanılır. Serolojik testler nötropenik hastalarda enfeksiyon tanısında yardımcı yöntemdir (26).

2.2. Özefagus Ca

Özefagus kanserlerinin büyük kısmı squamöz hücreli kanser ve adenokanserdir. ABD’de scc insidansı giderek azalırken adenokarsinom insidansı artmaktadır. Her iki kanser türünde de prognoz kötüdür. Hastalar erken evrelerinde ameliyat veya endoskopik ablasyon terapisiyle tedavi edilmelerine rağmen 5 yıllık sağ kalım %10-13 tür (20).

2.2.1. Epidemiyoloji:

Özefagus kanserinin görülme sıklığı coğrafi olarak büyük değişiklikler gösterir. Çin’den Ortadoğu’ya uzanan kanser kuşağında insidansı dünyanın diğer bölgelerinden çok yüksektir. Batı ülkelerinde 100.000’de 20 civarında insidans uzak doğuda 100.000’de 100 civarındadır. Ülkemizde Doğu Anadolu’da daha sık görülür. Sık görüldüğü bölgelerde en sık skuamöz hücreli kanser görülür. Batı ülkelerinde adenokarsinom oranı artmaktadır. Özefagus kanseri yaşlı hastaların hastalığıdır. Hastaların 2/3’ü 65 yaş üstü hastalardır. Son 20 yıldır özefagusun alt 1/3’ü ve gastrointestinal bileşkede adenokarsinomun insidansında belirgin artış mevcuttur. Özefagus kanser hızını alkol ve sigara kullanımının azaltılması ve diyetle taze sebze meyve kullanımının artırılması yavaşlatır. Özefagus kanseri, tüm kanserler arasında 6. sıradadır ve tüm gastrointestinal sistem kanserlerinin % 5-7’sini oluştururken ülkemizde de önemli bir sağlık problemi olan özefagus kanserlerinin gelişiminde; sigara ve alkol kullanımı, beslenme ile ilgili etkenler, genetik ve çevresel faktörler ve bazı predispozan hastalıklar rol almaktadır.

Özefagus normalde squamöz mukoza ile örtülüdür. Özefagusun normal squamöz epitelden kolumnar epitele transformasyonu ve sonrasında adenokarsinoma gelişme

sürecinde bazı olaylar dizisi mevcuttur. Bu transformasyon gastroözefagial reflü ile başlar, devamında metaplastik kolumnar epitel gelişir. Şimdilerde endoskopik biyopside kolumnar mukozal segmentte goblet hücrelerinin görülmesi premalignite lehine değerlendirilir. Bu tür lezyonlar Barret Özefagus olarak kabul edilebilir. Barret özefagus, özefagus adenokarsinom için preküsör lezyondur (20).

2.2.2. Etyopatogenezi:

Özefagus kanserinin etyolojisi histolojik subtip ve farklı coğrafik bölgelerde gelişimine göredir. İki majör subtipi vardır. Bunlar squamöz hücreli kanser ve adenokanserdir.

2.2.2.1. Alkol ve sigara

Batıda squamöz hücreli kanser alkol ve sigara kullanımıyla kuvvetle ilintiliyken Çin'deki gibi diğer ülkelerde etyoloji daha komplekstir. ABD'de sigara ve alkol kullanımı squamöz hücreli kanser riskini daha fazla artırsa da adenokanser riskini de artırır. Avrupa, Güney Amerika, kuzeydoğu Çin, Hong Kong'ta vaka kontrol çalışmalarında alkol ve sigaranın birlikte kullanımında özefagus kanseri 7-10 kat artar.

2.2.2.2. Diyet faktörü

Diyette sebzenin, meyvenin, günlük ürünlerin, A, C vitaminin riboflavin alımının eksikliği özefagus kanserine eğilim yaratır. Peterson Brown- Kelly sendromuna bağlı demir eksikliği anemisi squamöz hücreli kanseriyle ilişkilidir. Batıda beslenmeye bağlı eksiklik özefagus kanserinin etyolojisinde daha az önemlidir. Adenokarsinom obezite ve gastroözefageal reflü ile ilişkilidir (20).

2.2.2.3. Altta yatan özefagus hastalığı

Akalazya, kostik striktür gibi özefagusun altta yatan hastalığı varsa özefageal scc gelişme riski artar.

2.2.2.4. Human papilloma virüs

Belli infeksiyon ajanları özefageal scc patogeneğinde rol oynarlar. Human papilloma virusün özellikle 16 ve 18 serotipleri en fazla göz önünde bulunması gerekenidir.

2.2.2.5. Tylosis

Tylosis el ve ayaklarda hiperkeratozla ve yüksek özefageal scc ile karakterize nadir bir hastalıktır. Tylosisin kalıtsal formu özefageal scc ile en çok ilişkili formudur. Bu

hastalık otozomal dominanttır ve ilgili genetik lokusu, tümör supresör gen taşıyan 17q25.1 dir. Özefageal scc'nin sporadik formunda bu delesyon mevcuttur.

2.2.2.6. Bifosfonatlar

Oral bifosfonatların kullanımı özefageal adenokarsinom ve scc ile bağlantılıdır. İlaçla ilişkili eroziv özefajitli hastaların yapılan biyopsilerinde, kristalin maddesi bulguları alendronata bağlı gelişen özefajitteki bulgulara benzerdir. Özefajit iyileştikten sonraki anormalliklerin kanserojen olduğu öne sürülmektedir. Bu gözlemlerin sonucunda Amerikan Gıda İlaç Birliği'nin önerisi Baret özefagusu olan hastalarda bu ilaçların kullanılmamasıdır.

2.2.2.7. Üst aerodigestif yol kanserleri

2.2.2.8. Gastroözefageal reflü hastalığı

Adenokarsinomların pek çoğu Barret metaplazi alanından gelişir. İsveç'te yapılan vaka kontrol çalışmalarında reflü semptomlarının özefagus adenokarsinomuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Uzun zamandır reflüsü olan ve ciddi semptomları olan hastalarda risk artmıştır.

2.2.2.9. Obezite

Obezite özefageal adenokanser ile ilişkilidir. Obezite özefageal squamöz hücreli kanser riskini artırmaz. Obezite Baret özefagusla gastroözefageal reflü vasıtasıyla indirek ilişkilidir. Santral obezite burada en güçlü prediktördür.

2.2.2.10. Helicobacter Pylori infeksiyonu

Özefagustaki gastrik metaplazide kolonize olan h.pylori adenokansere yol açabilir.

Kolesistektomi, alt özefagus sfinkter basıncını artıran ilaçlar, Zollinger Ellison sendromu gibi asit sekresyonunu artıran ilaçlar özefagus adenokanserine neden olabilirler.

2.2.3. Patoloji

2.2.3.1. Squamöz hücreli kanser

Squamöz hücreli kanserin büyük bir bölümü özefagusun orta kısmına yerleşmiştir. SCC poliplerden erozyone epitelden veya plaktan gelişir. Bu lezyonlar genellikle incedir ve endoskopiyle gözden kaçabilir. SCC'nin endemik olduğu Çin'de yapılan bir seri çalışmada displazi veya kanser içeren biyopsi örneği olan 31 hastanın 25'inde özefagusta hem fokal kırmızı alan, erozyon, plak hem de nodül mevcuttu. Ayrıca orta derecede displazi veya karsinomali 16 hastanın 15'inde görülen, alınan kısıtlı

biyopsilerde karsinoma ve displazi gözden kaçabilir. Scc erken evrede submukozayı infiltre eder ve özefagus duvarına doğru yayılır.

Lokal lenf nodları lamina propriyada olduğu için bu lenf nodlarına yayılım hızlı olur. Gastrointestinal sistemde lenf nodları muskularis mukoza altında olduğundan yayılım daha yavaştır. Tümör özefagus etrafındaki rejyonal lenf nodlarına, paraaortik ve paraçölyak lenf nodlarına yayılır. Lokal yapılara invazyon fistül ile sonuçlanabilir. Özefagotrakeal fistül aortaya invazyon, üst gastrointestinal sistem kanamasına neden olabilir. Hastaların %30'unda karaciğer, kemik, akciğer gibi uzak organ metastazı olabilir. Buna ek olarak malign hücreler monoklonal antibodylerle boyandığında %40 kemik iliği metastazı belirlenebilir.

2.2.3.2. Adenokanser

Barret özefaguslu hastaların takibi esnasında, erken kanser tanımlaması yüzünden özefagus adenokanserinin erken patolojisi daha fazla bilinmektedir. Olguların büyük kısmı gastroözefageal bileşkede yerleşmiştir ve Barret özefagus ile ilişkilidir. Barret özefagus endoskopide ülser lezyon, nodül olarak görülebilirken endoskopik olarak hiçbir belirtisi de olmayabilir. Erken adenokarsinom gastroözefageal bileşkedeki nodül, ülser, plaktan olan Barret özefagus ile ilişkili değildir. Scc'ye benzer olarak erken dönemde regional lenf nodu metastazı yapar. Tümör lokalizasyonu gastroözefageal olduğundan çölyak ve perihepatik lenf nodu metastazı sıktır (20).

2.2.4. Klinik

Adenokanserin distal özefagusta daha sık olması dışında scc ve adenokanserin klinikleri birbirine benzerdir. Kilo kaybının sıklıkla eşlik ettiği tümörün özefagus lümenini tıkamasının bir sonucu olarak ortaya çıkar. Disfaji şikâyeti mevcuttur. Tümörün bulunduğu bölgede özefagus lümeninin çapı 13mm'nin altına düşmüşse hastalık ilerlemiştir. Disfaji, diyet değişikliği ve tümör anoreksisi yüzünden kilo kaybı gelişir. Özefagus kanserinin semptomları nonspesifiktir. Hastalar retrosternal yanma ve rahatsızlık hissinden yakınır. ABD'de erken özefageal kanser tarama esnasında veya Barret özefagusun takibi esnasında belirlenir. Gastrik sekresyonların bulaşmadığı tükrük ve yiyeceklerin regürjitasyonu yine ilerlemiş hastalıkta görülür. Rekürren laringeal sinir tutulursa ses kısıklığı ortaya çıkar ancak nadir görülür. Özefagus kanserine bağlı kronik gastrointestinal sistem kanaması ve demir eksikliği sık görülür. Buna rağmen hastalarda melena ve kanla karışık gıda artıkları nadir görülür. Benzer olarak, pulmoner arterin

veya bronşial arterin tümör invazyonuna bağlı akut üst gastrointestinal sistem kanaması nadir görülür. Trakeabronşial fistül, özefageal kanserin geç komplikasyonudur. Fistül özefagus duvarının bronşa invazyonunun neticesinde olur. Bazı hastalarda inatçı öksürük ve sıklıkla pnömoni olur. Bu komplikasyon geliştikten sonra hastalarda yaşam beklentisi dört haftadır (20).

2.2.5. Evreleme

Tablo 1: Özefagus kanserinin TNM sınıflaması (1,3)

TX	Tümörün değerlendirilememesi
T0	Primer tümörün belirtisi yok
TİS	Karsinoma insitu
T1	Lamina propria veya submukozaya invaze
T2	Muscularis propriaya invaze
T3	Adventisyaya invaze
T4	Komşu yapılara invaze
NX	Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilememesi
N0	Bölgesel lenf nodlarının metastazının olmaması
N1	Bölgesel lenf nodu metastazının olması
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 2: TNM'ye göre evrelemeler

EVRE0	TİS	N0	M0
EVRE1	T1	N0	M0
EVRE2A	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
EVRE2B	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
EVRE3	T3	N1	M0
	T4	HERHANGİ N	M0
EVRE4	HERHANGİ T	HERHANGİ N	M1

2.3. Akciğer Ca

Akciğer kanseri tüm dünyadaki kadın ve erkeklerdeki en yaygın kanseridir ve her yıl 1.2 milyon insanın ölümüne neden olur. ABD’de 2010 yılında yaklaşık 222.000 yeni akciğer kanseri vakası ve 157.000 ölüm olabilir. Aksine kolorektal, meme ve prostat kanserinin kombinasyonu 118.000 ölümden sorumlu tutulmaktadır. Akciğer kanserinin ölüm hızı giderek artmaktadır. 1953 yılında akciğer kanseri erkeklerde kanserden ölümlerin en sık nedeni haline gelmişken 1985 yılında kadınlarda en sık kanserden ölüm nedenidir. Akciğer kanserinden ölümlerinin artmaya başlamasıyla sigara kullanımında azalma görülür. Kadınlarda hemen hemen ölümlerinin dörtte biri kansere bağlı ölüm olmasına rağmen, ölüm hızındaki artış platoya ulaşmıştır. Akciğer kanseri ve bronkojenik kanser havayolundan veya pulmoner parankimden başlar. Tüm akciğer kanserlerinin %85’i küçük hücreli akciğer kanseri veya küçük hücre dışı akciğer kanseridir. Bu ayrım evreleme, tedavi ve prognoz için gereklidir. Diğer hücre tiplerini kapsayan maligniteler %15’tir (21).

2.3.1 Risk faktörleri

Özellikle sigara olmak üzere çevresel faktörler ve yaşam şekli akciğer kanseriyle ilişkilidir.

2.3.1.1. Sigara

Sigara akciğer kanserinin gelişmesinde birincil etkindir. Tüm akciğer kanserlilerin %90’ı sigara içicileridir. 40 yıl boyunca günde bir paket sigara içende akciğer kanseri gelişme riski içmeyene göre 20 kat fazladır. Asbestoz gibi karsinojenik maddeye maruz kalanlarda da risk artmıştır.

2.3.1.2. Radyoterapi

Başka bir malignite nedeniyle radyoterapi yapılan hastada sekonder akciğer kanseri gelişme riski artar. Mastektomiye takiben radyoterapi yapılan sigara içenlerde akciğer kanseri riski artar. Meme kanserine benzer olarak Hogkin lenfoma için yapılan radyoterapi sonrası sekonder akciğer kanseri riski artar.

2.3.1.3. Diğer faktörler

2.3.1.3.1 Çevresel toksinler

Çevresel faktörlerle akciğer kanseri ilişkilidir. Bunlar pasif içicilik, asbestoz, radon, arsenik, krom, nikel gibi metallere maruziyet, iyonize radyasyon ve polisiklik aromatik hidrokarbonlardır.

2.3.1.3.2. Pulmoner Fibrozis

Pek çok çalışmada pulmoner fibrozisin akciğer kanseri riskini yedi kat arttırdığı gösterilmiştir. Bu artan risk sigaradan bağımsızdır.

2.3.1.3.3. HIV İnfeksiyonu

HIV’le enfekte kişilerde akciğer kanseri riski artar.

2.3.1.3.4. Genetik Faktörler

Genetik faktörler hem riski hem de prognozu etkiler. Akciğer kanserinin genetik temelleri aydınlatılmasa da ailesel risk olduğu bilinmektedir. Akciğer kanserinin gelişimi ile spesifik genetik faktörler ilişkilidir (21).

2.3.2. Patoloji

WHO akciğer kanserini dört histolojik tipe ayırmıştır. 1.adenokanser %38, 2.squamöz hücreli kanser %20, 3.büyük hücreli kanser %5, 4.küçük hücreli kanser %13, 5. diğer sınıflanamayan non small cell ca %18 6. Adenokanserin relatif insidansı dramatik olarak artarken nscle ve scle insidansı azalır.

2.3.3. Klinik

Akciğer kanserli hastaların büyük kısmı klinik bulgular ortaya çıktığında hastalığı ileri evrededir. Bu hastalığın agresif yapıda olduğunu gösterir. Lokal ileri veya metastatik hastalık gelişinceye kadar semptom izlenmez ve etkin tarama testi de yoktur. Semptomlar tümörün lokal etkilerinden, rejyonal veya uzak yayılımın veya paraneoplastik sendromların neticesinde gelişir. Hastaların yaklaşık dörtte üçünde tanı anında bir veya daha fazla semptom vardır (21).

2.3.3.1. Öksürük

Öksürük akciğer kanserli hastaların %50-%75’inde görülür ve santral hava yollarını tuttuğundan daha sıklıkla küçük hücreli akciğer kanserinde ve squamöz hücreli kanserde görülür. Sigara içenlerde veya daha önce sigara içmiş kişilerde yeni başlangıçlı öksürük akciğer kanseri varlığı riskini artırmaktadır. Büyük miktarda mukoid sekresyonlu öksürük bronkoalveolar kanserin özelliği olabilir ve genellikle ilerlediğini gösterir. Küçük hücreli akciğer ca ve küçük hücre dışı akciğer kanserinin her ikisinde post obstruktif pnömoni görülür.

2.3.3.2. Hemoptizi

Bronşit en sık görülen semptom olsa da akciğer kanserinde hemoptizinin görülme sıklığı %25-50’dir. Büyük miktarda hemoptizi, asfiksiye neden olabilir. Akciğer kanseri

şüphesi olmayan veya PA akciğer grafisi normal hemoptizili sigara içen kişilerde, bronkoskopi ile %5'ine akciğer kanseri tanısı konur.

2.3.3.3. Göğüs ağrısı

Akciğer kanseri olan hastaların %20'sinde göğüs ağrısı mevcuttur. Ağrı çok çeşitli karekterdedir ve yaşlılarla kıyaslandığında ağrı gençlerde daha sık görülür. Ağrı sıklıkla primer tümörün olduğu yerdedir.

2.3.3.4. Nefes darlığı

Nefes darlığı tanı anında görülen sık semptomdur ve hastaların yaklaşık %25'inde görülür. Dispne ekstresek ve intraluminal hava yolu tıkanması nedeniyle olur. Bunlar obstruktif pnömoni veya atelektazi, lenfanjitik yayımlı tümör, tümör embliisi, plevral eüzyon ve perikardiyal tamponadır. Bronşun kısmi obstrüksiyonu da lokalize wheezing yapar. Stridor büyük hava yollarının obstrüksiyonu ile olur. Frenik sinir hasarıyla diyafragmanın tek taraflı paralizisi olur. Hastalar asemptomatik olur veya nefes süresi kısalmır.

2.3.3.5. Ses kısıklığı

İnatçı ses kısıklığı olan sigara içicilerinde ayırıcı tanıda laringeal kanser ve akciğer kanseri vardır. Hastada rekürren laringeal sinir tutulmuştur.

2.3.3.6. Plevral efüzyon

Tümör visseral plevraya yayılmasıyla tümör evresi T2, pariyetal plevraya yayılmasıyla tümör evresi T3 olur. Tümör hücrelerinin plevral sıvıda olmasıyla, hastalığın evresi 4'e yükselir. Malign efüzyonu olan hastalar inkürabldır ve palyatif olarak tedavi edilir. Malign efüzyon dispne ve öksürüğe sebep olsa da plevral metastazı olan akciğer kanserli hastaların dörtte biri asemptomatiktir. Malign plevral efüzyon küratif rezeksiyonla önlenbilse de tüm plevral efüzyonlar malign değildir. Malign efüzyon tipik olarak eksudadır. Seroz, seroanjinoz veya kanlı olabilir.

2.3.3.7. Vena cava süperior sendromu

Vena cava süperiorun tıkanıklığı başta dolgunluk hissi ve dispneye neden olur. Daha az sıklıkta öksürük, disfaji, ağrı görülür. Fizik muayenede dilate boyun venleri, fasiyal ödem, pletorik görünüm mevcuttur. Akciğer grafisinde mediasten geniştir ve sağ hiler dolgunluk mevcuttur. CT, obstrüksiyon düzeyini, kollateral venöz direnajın genişliğini belirler.

2.3.3.8. Pancoast sendromu

Pancoast sendromu akciğer kanserinin süperior sulkusa ulaşmasıyla omuzda kolun ön kısmında, skapulada el parmaklarında ağrı, horner sendromu, kemik destrüksiyonu, el kaslarında atrofiyle karakterizedir. Bu sendrom NSCLC 'da sıkken SCLC'da nadirdir.

2.3.3.9. Ekstratorasik metastaz

Akciğer kanseri vücudun herhangi bir yerine yayılabilir. Metastatik yayılım sonucu pek çok semptom gelişebilir. Akciğer kanserinin en sık metastaz yaptığı organlar karaciğer, adrenal bezler, kemik ve beyindir (21).

2.3.3.10. Paraneoplastik sendromlar

Tümörün paraneoplastik etkisi dolaylı etkidir ve direk invazyon, obstrüksiyon, metastazla ilişkili değildir.

2.3.3.10.1. Hiperkalsemi

Akciğer kanserli hastada hiperkalsemi kemik metastazından veya daha az sıklıkla tümör sekrete eden paratiroid ilişkili protein, kalsitriol veya diğer sitokinler, osteoklast aktive edici faktör salınımıyla meydana gelir. 1149 akciğer kanserli hastanın olduğu bir çalışmada hastaların %6'sında hiperkalsemi mevcuttu. Hiperkalsemisi olan pek çok hasta ileri evrededir ve ortalama yaşam süresi sadece birkaç aydır.

2.3.3.10.2. SIADH sendromu

Uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu sıklıkla SCLC'de görülür ve hiponatremiyle sonuçlanır. SCLC'nin %10 kendini uygunsuz ADH sekresyonu olarak gösterir. Tüm maligniteyle ilişkili SIADH sendromunun %75'i SCLC'de görülür. Semptomların ciddiyeti, hiponatreminin derecesine bağlıdır. Bu semptomlar anoreksiya, bulantı ve kusmadır. Serebral ödem hiponatremnin hızlı gelişmesiyle olur. Serebral ödemde irritabilite, kişilik değişikliği, konfüzyon, koma ve respiratuvar arrest görülür. SIADH tedavisinde öncelikle malignite tedavisi yapılmalıdır. SCLC hastalarında kemoterapiye başladıktan haftalar içinde hiponatremi düzelir.

2.3.3.10.3. Paraneoplastik Nörolojik Sendromlar

Akciğer kanseri paraneoplastik nörolojik sendromlarla ilişkili en sık kanserdir. Tipik olarak SCLC ile ilişkilidir. Paraneoplastik nörolojik sendromlar immunité ile ve otoantikorlarla ilişkili olabilir. Bunlar Eaton Lambert myastenik sendrom, serebellar ataksi, sensorial nöropati, limbik ensefalits, ensefalomyelit, otonomik retinopati, nöropati ve opsomyoklonustur. Eaton Lambert myastenik sendrom, SCLC hastalarının

yaklaşık %3'ünde görülmektedir. Nörolojik sendromla birlikte paraneoplastik otoantikoru olan hastalar malignite açısından değerlendirilmelidir. Bu hastalara öncelikle CT çekilmelidir. CT negatif ise PET CT malignitenin yerinin belirlenmesinde faydalı olabilir. Eğer akciğer ve mediastende anormallik mevcut ise biyopsi ile tanı koymak gerekir. Paraneoplastik nörolojik sendromlar, genellikle immünsüpresif tedavi ile gelişmez. Neoplazm tedavisi ile paraneoplastik beyin sendromu stabilize edilebilir.

2.3.3.10.4. Hematolojik bulgular

2.3.3.10.4.1. Anemi

Anemi, akciğer kanserinde sık görülür ve bu hastalarda yorgunluk ve dispne eşlik eder. Buna örnek olarak bir çalışmada tedavisiz hemoglobini 12'nin altında olan hastalar %40 iken kemoterapi yapılan hastalarda bu oran %80'dir. Anemi pek çok nedenden kaynaklanırken bunlardan biri de tedavidir.

2.3.3.10.4.2. Lökositoz

Bir çalışmada akciğer kanserli hastalarda tümörle ilişkili lökositoz %15'tir. Lökositoz granülosit koloni stimüle edici faktörün fazla salgılanmasıyla NSCLC'da meydana gelir. Lökositoz akciğer kanserli hastalarda kötü prognoz göstergesidir.

2.3.3.10.4.3. Trombositoz

Trombositoz akciğer kanserli hastalarda çok yaygındır ve tanı anında %14 hastada görülür. Kısalmış surveyi belirlemede, trombositoz bağımsız bir risk faktörüdür.

2.3.3.10.4.4. Eozinofili

Eozinofili kanda nadir olsada büyük hücreli akciğer kanserli hastalarda görülebilir (21).

2.3.3.10.4.5. Hiperkoagülabilite

Pek çok hiperkoagülabilite sendromu akciğer kanserinde görülebilir. Bunlar trosseu sendromu, derin ven trombozu, trombotik ve non trombotik mikroanjiopatidir.

2.3.3.10.4.6. Hipertrofik osteoartropati

Hipertrofik osteoartropati, parmaklarda çomaklaşma ve trabeküler kemiklerde periostal proliferasyonu olarak tanımlanır ve akciğer kanseri ve diğer akciğer hastalıkları ile ilişkilidir. Klinik olarak simetrik ağrılı ayak bileği, diz, dirsek ve el bileği tutulumu ile karakterizedir. Metatarsal, metakarpal ve falangeal eklemler de tutulabilir. Uzun kemiklerin radyolojik görüntülerinde periostal yeni kemik yapımı ile karakterizedir. PET-CT uzun kemiklerde, diffüz uptake'i gösterir. Tümör rezeksiyonundan sonra semptomlar geriler. İnoperable olan vakalarda bifosfonatlar ve non steroid antiinflamatuvar ilaçlar kullanılır.

2.3.3.10.4.7. Dermatomyozit, polimiyozit

Dermatomyozit ve polimiyozit inflamatuvar myopatinin iki ayrı formudur ve klinik olarak kas zayıflığı mevcuttur. Bu hastalıklar akciğer kanserinin ileri evrelerinde gelişir. Ayrıca serviks, mide, over, pankreas kanserine de eşlik edebilir.

2.3.3.10.4.8. Cushing sendromu

ACTH'nın ektopik üretimi cushing sendromuna yol açabilir. Hastalarda tipik olarak kas güçsüzlüğü, kilo kaybı, hipertansiyon, hirsutismus ve osteoporoz hipokalemik alkaloz ve hiperglisemi genellikle görülebilir.

2.3.4. Evreleme

Tablo 3: Akciğer kanserinin TNM sınıflaması (22)

Tx	Primer tümör saptanamadı
T0	Primer tümör kanıtı yok.
Tis	Karsinoma insitu.
T1	En geniş çapı 3 cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronsundan daha proksimale (ana bronşa) invazyon göstermeyen tümör.
T2	Tümörün aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olması gereklidir: En geniş çapı 3 cm; ana bronş invaze ancak ana karinaya uzaklık 2 cm; Visseral plevra invazyonu; Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni.
T3	Tümörün herhangi bir büyüklükte olup göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, mediastinal plevra, pariyetal 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, özefagus, vertebral kolon, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi; veya malign plevral veya perikardiyal sıvı ile birlikte olan tümör, veya tümörle aynı lob içinde satellit tümör nodül ve nodüller.
Nx	Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi.
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok.
N1	Aynı taraf peribronsiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması.
N2	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz.
N3	Karsı taraf mediastinal, hiler; aynı veya karşı taraf supraklavikular veya skalen lenf bezi metastazı.
Mx	Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi.
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz var.

Tablo 4: Akciğer kanserinin Evrelemesi (TNM'ye göre)

Okült karsinom	Tx	N0	M0
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1	N0	M0
Evre 1B	T2	N0	M0
Evre IIA	T1	N1	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T1-2-3	N2	M0
	T3	N1	M0
Evre IIIB	Herhangi bir T	N3	M0
	T4	Herhangi bir N	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.4. Meme Ca

Meme kanseri ABD’de kadınlarda görülen en sık kanserdir, kadınlarda kanserden ölümlerin en sık ikinci nedendir ve 40-59 yaş arası ölümlerin en sık nedenidir. Vakaların yarısında açıklanabilen risk faktörleri menarj, ilk doğum yaşı, menapoz ve proliferatif meme hastalığıdır. %10 hastada pozitif aile öyküsü vardır (23).

2.4.1. Epidemiyoloji

ABD’de 2010 yılında yaklaşık 210.000 yeni invaziv meme kanseri tanısı konması ve hastalıktan 40.000 kişinin ölmesi beklenmektedir. 1980 yıllarından başında meme kanseri her yıl temel insidanstan %3.7 artmaktadır. Bunun nedeni mamografi kullanımının artması, duktal karsinoma insutu ve evre 1 karsinomanın artması yüksek evrelerdeki hastalıkların hem azalması hem de stabil kalmasıdır. İnsidansta 1994’ten 1999’a kadar artıştan sonra, meme kanserindeki artış hızı 1999’dan 2006’ya kadar yıllık %2 azalmıştır. Hormon tedavisinin kesilmesinden sonra meme kanseri insidansında azalma meydana gelir. SEER programının 1992 ile 1998 arasındaki verilerinde östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü negatif meme kanseri azalırken, östrojen progesteron reseptör negatif hastalık artmaktaydı. En azından 1980 ile 1990 arasındaki bu artış HT ER//PR pozitif tümör riskini artırdığından beri hormon tedavisine yüklenebilir.

Başka SEER verileri 1987 ve 1999 tarihleri arasında lobüler kanser sıklığının iki kat arttığını belirlenmiştir. (invaziv duktal kanserinde oran aynı süre zarfında sabit kalmıştır. Tüm dünyada, meme kanserinin insidansının en yüksek olduğu yerler Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'dayken en az görüldüğü yerler Asya ve Afrika'dır.

İnsidans hızı Kuzey Amerika'da azalmasına rağmen, Asya ve Afrika'da meme kanser insidansı artmaktadır. Bunun nedeni bölgeler arası farklılıklar endüstrileşme sonucu sosyal değişikliklerle ilişkili olabilir. Meme kanser hızı 1975'ten itibaren azalmaktadır. Bu durum adjuvan tedavilerin kullanımındaki gelişmelere ve mamografinin kullanımındaki artışa bağlanmaktadır. Siyah kadınlardaki ölüm hızı beyaz kadınlarda daha fazladır. 50 yaş altındaki kadınlarda yaşlı kadınlara göre mortalite hızı azalmıştır.

ER/PR pozitif meme kanserli kadınlarda ER/PR negatif tümöre göre daha fazla mortalite azalmıştır.

2.4.2. Risk faktörleri

2.4.2.1. Yaş ve cinsiyet

Yaş ve cinsiyet meme kanserinde önemli bir risk faktörüdür. Meme kanseri kadınlarda erkeklere oranla 100 kat daha fazla görülür. 2010 yılında ABD'de tahmini kadınlarda 207.000 invazive meme kanseri tanısı konmuşken erkeklerde 2000 invaziv meme kanseri tanısı konmuştur.

2.4.2.2. Etnik köken

ABD'de meme kanseri her major etnik grupta en yaygın kanserdir ve ırklar arası farklılıklar görülebilir. Tüm bu etnik farklılıklar yaşam tarzı ve sosyoekonomik duruma dayandırılmaktadır. Genetik ve biyolojik faktörlerinde katkısı olabilir. Siyah kadınlarda Kafkas kadınlarına göre daha erken pik vardır. Siyah kadınlarda beyaz kadınlara göre daha fazla ölüm görülmektedir. Bazı veriler siyah kadınlarda hastalığın daha agresif olduğunu ve mortalite hızının daha yüksek olduğunu göstermektedir.

2.4.2.3. Benign meme hastalıkları

Benign meme hastalıkları patolojik olarak geniş spektrumludur. Memenin nonproliferatif lezyonları meme kanser riskini artırmaz (fibrokistik değişiklikler, soliter papillom, tek fibroadenom), multiple nonproliferatif hastalıklar meme kanseri riskini ılımlı olarak artırır. Non invaziv veya invaziv meme kanserlerinin en önemli preküsörü sitolojik atipi ile olan proliferatif lezyonlardır. Atipi olmayan proliferatif

lezyonlarda invaziv kanser riski hafifçe artmıştır. (kompleks fibroadenom, ılımlı hiperplazi, sklerozan adenozis, intraduktal papilloma) Proliferatif lezyonda multifokal atipi varsa risk çok yüksektir (atipik lobuler hiperplazi, atipik duktal hiperplazi).

2.4.2.4. Geçirilmiş meme kanseri öyküsü

İnvaziv veya insitu meme kanseri öyküsü olan kişide diğer memede invaziv meme kanseri gelişme riski artmıştır. İn situ lezyonlarda diğer memede 10 yıllık kanser gelişme riski %5'tir. İnvaziv meme kanserli premenapozal veya postmenapozal kadınlarda diğer memede kanser gelişme riski her yıl %1-0.5'tir.

2.4.2.5. Yaşam tarzı ve diyet faktörü

Yüksek sosyoekonomik durumda olan kadınlar meme kanseri için yüksek risk taşımaktadır. Yüksek sosyoekonomik durumda olanlar, düşük sosyoekonomik durumda olanlardan iki kat daha fazla risk altındadır. Kilo ve beden kitle indeksinin premenapozal meme kanserinin postmenapozal meme kanseriyle karşılaştırıldığında ters etkiye sahiptir. Yüksek kilo post menopozal kilo alımının meme kanseri riskini artırdığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Premenapozal meme kanseri ve obezite arasında ters etki vardır. Azalmış östrojen ve progesteron düzeyiyle meme kanseri riski azalmıştır. Pek çok çalışmada premenapozal ve postmenapozal meme kanseriyle boy artışı arasındaki ilişki gösterilmiştir. Uzun boylularda meme kanseri riski artmıştır. Düzenli fiziksel aktiviteyle meme kanserine karşı ılımlı koruma sağlar. Alkol alımı ile hormon reseptör pozitif meme kanseri arasında ilişki vardır. Ayrıca hayvan ve ekolojik çalışmalar yağ alımıyla meme kanseri riskinin artışında pozitif korelasyonu göstermişlerdir. Premenapozal kadınlarda düşük yağlı diyet, kalsiyum ve D vitamini alımı ile meme kanseri arasında ters ilişki mevcutken postmenapozal kadınlarda bu ilişki yoktur. Fitoöstrojenler yapısında 17 beta östradiol bulunan bitkilerdir. Bunlar isoflavinler ve lignanlardır. İsoflavinler soya fasülyesinde, lignanlar çeşitli meyve ve sebzelerde bulunur. İsoflavinler östrodiol ile karşılaştırıldığında daha zayıf östrojenlerdir. Bir çalışmada yüksek soya tüketimi ılımlı derecede meme kanseri riskini azaltmaktadır. Vitamin E, C veya beta karotenin meme kanserindeki riski bilinmemekteyken A vitamini ve meme kanseri arasında ters ilişki vardır. Bazı çalışmalar selenyumla meme kanseri arasında düşük dozlarda artmış risk olduğunu söylemektedir. Sigara içmeyle meme kanseri riski arasındaki ilişki değişken olmakla birlikte pek çok çalışma sigaranın meme kanseri riskini artırdığı yönündedir.

2.4.2.6. Reprodüktif ve hormonal risk faktörleri

Yüksek konsantrasyonlardaki endojen östrojen ve uzun zaman östrojene maruziyet ile meme kanseri riski artar. Östrojen subtiplerinin üretimi over tarafından yapılır. Menapozdan sonra östrojenin esas kaynağı dihidroepiandosterondur. DHEA adrenal bezde yapılır ve periferik yağ dokularında östrodiol ve östrona metabolize olur. Reprodüktif faktörlerden meme kanseri riskini etkileyen faktörler menarş yaşı, ilk canlı doğum yaşı, menapoza giriş yaşı, parite ve emzirmedir. Erken yaşta menarş ile meme kanseri riski artmıştır. Bir çalışmada menarşta her iki yıllık gecikmede meme kanseri riski %10 azalmaktadır. Geç yaşta menapozda da meme kanseri riski artmaktadır. Her yıl geç menapoz için relatif kanser risk %1 artar. 40 yaşından önce bilateral ooferektomi ile risk %50 azalır. İnfertilite ve anovolutuvar hastalıklar meme kanseri riskini azaltır. Nulipar kadınlarda da meme kanseri riski artmıştır. Gebeliğin koruyucu etkisi doğumdan 10 yıl sonraya kadar görülmez. Pek çok çalışmada da gebelik sayısı arttıkça riskin azaldığı yönündedir.

Genç yaştaki ilk gebelikle meme kanseri riski azalır. Pek çok vaka kontrol ve kohort çalışmasında emzirmenin meme kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir. Emzirmenin koruyucu etkisi birinci derece akrabasında meme kanseri olan ve premenapozal meme kanserinde güçlü koruyucu etkiye sahiptir. Obez postmenapozal kanserli hastalarda meme kanseri riski artar. Kemikte östrojen reseptörü bulunmaktadır ve kemik östrojene karşı çok hassastır. Uzun dönem endojen östrojene maruz kalanlarda kemik mineral dansitesi marker olarak kullanılabilir. Yüksek kemik dansitesinde meme kanseri riski artar Tamoksifen meme dansitesini azaltırken hormon replasman tedavisi dansiteyi artırır. Artmış meme dansitesi de meme kanseri riskini artırır. Pek çok epidemiyolojik çalışma oral kontraseptif kullanımı ve meme kanseri arasındaki ilişkiyi göstermede başarısız olsa da meme kanseri riski rölatif olarak artmıştır.

2.4.2.7. Aile öyküsü ve genetik risk faktörü

Aile öyküsü önemli bir risk faktörüdür. Ancak meme kanserli hastaların %6,5-8'inde pozitif aile öyküsü vardır. Bir çalışmada 50.000'den fazla meme kanserli hastada 100.000 kişilik kontrol grubunda bir tane birinci derece akrabası olanlarda meme kanseri riski 1.8 kat artmıştır. İki tane birinci dereceden akrabası meme kanseri olan kişilerde risk 2.93 kat artar. Etkilenen yakın genç ise kadınlar için risk daha da artar. Kadının yakını 30 yaş altında meme kanserine yakalandıysa meme kanseri gelişme riski

2.9 kat artarken 60 yaş üstündeyse risk 1.5 kat artar. Meme kanserine predispozan spesifik genetik mutasyonlar nadirdir. Kalıtsal meme kanserinin sadece %5-6'sı BRCA1, BRCA2, p53, ATM ve PTEN genetik mutasyonlarına dayandırılabilir (23).

2.4.2.8. İyonize radyasyon

Hogkin lenfoma tedavisi veya atom bombasına maruz kalma, genç yaşta iyonize radyasyona maruz kalma ile meme kanseri riski artar.

2.4.3. Patoloji

Meme kanserlerinin %95'i meme epitelinden kaynaklanır. Skuamöz hücreli karsinom, *phyllodes* tümör, sarkom ve lenfoma gibi adenokarsinom dışı malign tümörler ise %5'den az bir grubu oluşturmaktadır. Meme kanseri, mikroskopik görünüm ve biyolojik davranışlarına göre çeşitli grupları kapsamaktadır. İlki insitu karsinomlardır, tümör hücreleri duktus veya lobüle sınırlıdır. Işık mikroskopunda stromaya invazyon yoktur. Diğer grupta olan invaziv (infiltratif) karsinomlarda ise tümör hücreleri bazal membranı aşarak stromaya invazyon göstermektedir. Bu nedenle invaziv karsinomlar, lenfatik ve kan damarlarını invaze ederek bölgesel lenf düğümlerine ve uzak organlara metastaz yapabilmektedir. En sık kullanılan tanısal sınıflandırma sistemi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasıdır (24). Bu sınıflamaya göre meme kanserleri:

1. İn situ karsinom

- İn situ duktal karsinom (DCIS)
- İn situ lobuler karsinom (LCIS)

2. İnvaziv karsinom

- İnvaziv duktal karsinom (% 70-80)
- İnvaziv lobuler karsinom (% 5-10)
- Tubuler karsinom (% 2)
- İnvaziv kribriform karsinom
- Medüller karsinom (% 1-5)
- Müsinöz (kolloid) karsinom (% 1-2)
- İnvaziv papiller karsinom (% 1)
- İnvaziv mikropapiller karsinom
- Apokrin karsinom

- Sekretuar (juvenil) karsinom
- Adenoid kistik karsinom
- Metaplastik karsinom
- Nöroendokrin karsinom
- İnflamatuvar karsinom

2.4.4. Klinik

Lokal ileri evre meme kanserli bazı vakalarda meme difüz olarak infiltrate olsa da ve kitle lezyon olmasa da pek çoğu gözle görülebilir ve ele gelebilir. Cildin memenin aksiler, supraklavikular ve servikal lenf nodlarının dikkatle palpasyonu değerlendirmedeki ilk basamaktır. Büyük tümör çapı, göğüs duvarına fiske olması, tek taraflı satellit cilt lezyonu, fiks ve sert lenf nodu, tek taraflı infraklavikular veya supraklavikular lenf nodu lokal ileri evre meme kanseri anlamına gelmektedir. Hastalar öncelikle anamnez, fizik muayene ile değerlendirilmeli, bilateral mamografi çekilmeli, gerekirse meme ultrasonografisi çekilmeli, tam kan sayımı yapılmalı karaciğer fonksiyon testlerine ve alkalen fosfataza bakılmalıdır. Mamografi ile tümör kitlesi, kalsifikasyon alanı veya parankimal distorsiyon belli olur. Ayrıca mamografi tümör çapını, multifokal ve multisentrik hastalığı belirlemede kullanılır. Fakat, lokal ileri evre meme kanserlerinde, meme dokusunun arkasını göstermede mamografi yetersizdir. Bu yüzden, ultrason ve manyetik rezonans görüntüleme kullanılmalıdır. Tümör çapı büyüdükçe aksiller metastaz riski artar. Eğer uygunsa palpable veya şüpheli lenf nodundan ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyonu tümör evrelemesi için yapılmalıdır. Klinik değerlendirmede aksiller negatif lenf nodlu ve sentinel lenf nodlu kişiler biyopsi açısından değerlendirilmelidir. Lokal ileri evre meme kanserli hastalar kemik, karaciğer ve pulmoner metastazlar açısından riskleri arttığından ek görüntüleme teknikleriyle değerlendirilmelidirler(23).

2.4.4.Evreleme

Tablo 5: Meme kanserinde TNM sınıflaması (25)

Primer tümör (T)	
TX	Primer tümör saptanamamaktadır
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma <i>in situ</i> ,
Tis (DC_S)	İntraduktal karsinoma <i>in situ</i>
Tis (LC_S)	Lobüler karsinoma <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Kitle olmadan meme basının <i>Paget</i> hastalığı (Not: Tümör olan <i>Paget</i> hastalığı, primer tümörün boyutuna göre sınıflandırılır.)
T1	Tümörün en büyük boyutu 2 cm veya daha az
T1mic	En büyük boyutu 0,1 cm veya daha az mikroinvazyon
T1a	En büyük boyutu 0,1 cm.den büyük, 0,5 cm.den küçük tümör
T1b	En büyük boyutu 0,5 cm.den büyük, 1 cm.den küçük tümör
T1c	En büyük boyutu 1 cm.den büyük, 2 cm.den küçük tümör
T2	En büyük boyutu 2 cm.den büyük, 5 cm.den küçük tümör
T3	En büyük boyutu 5 cm.den büyük tümör
T4	Herhangi bir boyutta ancak (a) göğüs duvarına veya (b) cilde direkt yayılım, fakat aşağıda belirtildiği gibi (Not: Göğüs duvarına; kostalar, interkostal kaslar ve serratus anterior kası dahildir, fakat pektoral kas hariç tutulmuştur)
T4a	Pektoral kasa ulaşmamış göğüs duvarı yayılımı
T4b	Meme cildinde ödem (<i>peau d'orange</i> dahil) veya ülserasyon, veya aynı memede <i>satellit</i> deri nodülleri
T4c	Yukarıdakilerin her ikisi (T4a ve T4b)
T4d	inflamatuvar karsinoma (Not: inflamatuvar karsinoma, genellikle ele gelen bir kitle olmadan, meme cildinin erizipeloid sınırlı endüasyonu ile karakterize klinikopatolojik bir durumdur. Radyolojik olarak, bir kitle bulunabilir ve meme üzerindeki deride karakteristik kalınlaşma görülebilir. Bu klinik durum, yüzeysel kapillerlerin obstrüksiyonu ve dermal lenfatiklerin tümör embolizasyonu nedeniyle ortaya çıkmaktadır)

Tablo 5: (devamı)

Bölgesel lenf nodları (N)	
NX	Bölgesel lenf nodları saptanamamaktadır (örn. daha önceden çıkartılmış)
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral lenf nod(lar)ında metastaz (fikse değil)
N2	Fikse veya gruplaşmış ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı olmadığı durumlarda klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarial nodlarında metastaz
N2a	Birbirlerine veya çevre dokulara fikse ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz
N2b	Sadece klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı olmadığında klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarial nodlarda metastaz olduğunda
N3	Aksiller lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın ipsilateral infraklaviküler lenf nod(ları) metastazı veya klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarial lenf nod(ları) metastazı ile birlikte klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı; veya aksiller ya da internal mammarial lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın ipsilateral supraklaviküler lenf nod(ları) metastazı
N3a	ipsilateral infraklaviküler lenf nod(lar)ında metastaz
N3b	ipsilateral internal mammarial lenf nod(lar)ında veya aksiller lenf nod(ları)nda metastaz
N3c	ipsilateral supraklaviküler lenf nod(ları)nda metastaz
Uzak Metastaz (M)	
MX	Uzak metastaz bulunamıyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var (Tümörün olduğu tarafta supraklaviküler lenf nodları ve karşı memenin bölgesel lenf nodlarına metastazlar dahil)

Tablo 6: Meme kanseri evrelerinin gruplandırılması

EVRE 0	Tis	N0	M0
EVRE I	T1	N0	M0
EVRE IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
EVRE IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
EVRE IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
EVRE IIIB	T4	Herhangi bir N	M0
EVRE IIIC	Herhangi bir T	N3	M0
EVRE IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

3. MATERYAL ve METOD

3.1. İncelenecek örneklerin toplanması

Bu çalışma 2010-2011 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı tarafından hazırlanmış olan Akciğer, Özefagus, Meme kanseri tanılı 15'er hastaya ait doku örneği alındı. Ayrıca kanserli olmayan 5 meme, 5 akciğer, 5 özefagus doku örneği de kontrol grubu olarak belirlendi. Çalışma ve kontrol gruplarında GCSFR ekspresyon seviyeleri karşılaştırmalı olarak analizi edildi. Örneklerin çalışmamıza alınabilirliğine dair etik kurul kararı Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul komitesinden alındı.

Bu örnekler için protokol numarası, örneklerin ait olduğu hastaların; ad-soyad, yaş, klinik belirti ve bulguları kaydedildi.

3.2. Dokudan mRNA izolasyonu

Formalinle fikse edilmiş parafin bloğa gömülmüş olan doku örnekleri mikrotomla 5 mikrometre kalınlığında 5-10 yaprak kesilerek 1,5 ml'lik epandorf tüplere konuldu. Deparafinize etmek için 1 ml ksilen eklenerek 25 °C'de 5 dakika inkübe edildikten sonra 1ml %100 etanol ile 1300 rpm'de santirfüjlenerek yıkama yapıldı. Tüp içerisindeki etanolü tamamen uçurmak amacı ile 10 dk 55°C'de kurutma işlemi gerçekleştirildi. Deparafinize edilen dokulardan mRNA elde etmek için High pure RNA doku izolasyon kiti (Roche) kullanıldı. Dokuların üzerine 100 µL Lysis Buffer, 16 µL %10'luk SDS ve 40 µL Proteinase K eklenerek 55 °C'de overnight inkübasyon gerçekleştirildi. 55 °C'de overnight inkübasyondan sonra tüplere 325 µL Binding Buffer ve 325 µL %100 eklenerek kolon tüplerine aktarıldı ve 9200 rpm'de 30sn santirfüj edildi. Santirfüj sonunda kolon yeni tüpe aktararak 500 µL Wash I ve Wash II ile yıkaması yapıldı. Her yıkama işlemi 9200 rpmde 15 sn olacak şekilde gerçekleştirildi. Yıkama sonunda kolon yeni tüpe aktararak 90 µL elüsyon ve 9200rpm'de 1dk santirfüj edildi. Santirfüj sonunda kolon atıldı ve tüpteki sıvı üzerine 10 µL DNase inkübasyon Buffer ile 1 µL DNase eklenerek 37°C'de 45 dk inkübe edildi. Inkübasyon sonrasında tüpe 20 µL Lysis Buffer, 18 µL %10'luk SDS, 40 µL Proteinase K eklendi ve 55°C'de 1 saat inkübe edildi. Süre sonunda tüplere 325 µL Binding Buffer ve 325 µL %100 eklenerek kolon tüplerine aktarıldı ve 9200 rpm'de 30sn santirfüj edildi. Santirfüj sonunda kolon yeni tüpe aktararak 500 µL Wash I ve Wash II ile yıkaması yapıldı. Her

yıkama işlemi 9200 rpm'de 15 sn olacak şekilde gerçekleştirildi. Yıkama sonunda kolon yeni tüpe aktarılarak 50 µL elüsyon ile 1 dk oda ısısında inkübe edildikten sonra 9200rpm'de 1dk santirfüj edilerek mRNA elde edilmiş oldu. Elde edile mRNA'lar cDNA sentezi yapılmıncaya kadar -80°C'de muhafaza edildi.

3.3. cDNA sentezi

İlk aşama olarak her bir hasta için 0.2 µL'lik PCR tüpüne 2 µL ddH₂O ve 6 µL mRNA eklenerek Primus Thermal Cycler cihazında 65°C'de 15 dk inkübe edildi. Süre sonunda tüpler 5dk için -20°C'deki soğuk bloklarda bekletildi.

Roche First Strand cDNA Sentez kiti kullanılarak, her bir hasta için toplam hacim 11.8 µL olacak şekilde Tablo 7'deki bileşenler sırasıyla 0.2 µL PCR tüpüne konuldu ve Tablo 8'de ısı değişiklikleri verilmiş olan Primus Thermal cycler cihazında cDNA sentez aşaması tamamlandı.

Tablo 7: CSF mRNA'dan cDNA Sentezinde PCR Bileşenleri ve Miktarları

cDNA	Miktar
PCR içeriği	[µl]
Buffer	2
MgCl ₂	4
Deoksinükleotid mix	2
Oligo Primer	2
RNase İnhibitör	1
AMV Reverse	0.8
Transkriptaz	
Mix Toplam	11.8
mRNA+ ddH ₂ O	6+2
Genel toplam	29.8

Tablo 8: CSF mRNA'dan cDNA Sentezinde PCR Isı Değişiklikleri

Basamak	Sıcaklık	Zaman	Döngü sayısı
1	25 °C	10 dk	1
2	42 °C	60 dk	1
3	99 °C	5 dk	1
4	4 °C	∞	1

3.4. G-CSF Gen ekspresyonunun ölçümü

Her bir örneğe ait cDNA'lar kullanılarak CSF geni ekspresyonunu kantitatif olarak değerlendirilebilmesi için referans gen olarak G6PD'nin kullanıldığı Floresans bazlı real-time yönteminde; kullanılacak cDNA, ddH₂O, MgCl₂ (25mM), CSF Primer probe (Roche Conf. No; 100012026, version 2.0, Assay ID; 14545), G6PD Primer probe (Roche Cat. No; 0546114001, version.06) ve Lightcycler Fastart DNA Master Hybprobe (Roche Cat No; 03003248001, version 13.0) miktarlarının optimizasyonu gerçekleştirildi, Tablo 9 ve Tablo 10'da verildi. Her bir primer ve prob final konsantrasyonu 2 µM olacak şekilde hazırlandı.

Tablo 9: CSF LC2.0 master mix PCR bileşenleri ve miktarları

	Miktar
PCR içeriği	[µl]
ddH ₂ O	8.6
MgCl ₂	2.4
Primer Probe	2
Faststart DNA master Hybprobe	2
Mix Toplam	15
cDNA	5
Genel Toplam	20

Tablo 10: G6PD LC2.0 master mix PCR bileşenleri ve miktarları

cDNA	Miktar
PCR içeriği	[µl]
ddH ₂ O	6.6
MgCl ₂	2.4
Primer	2
Probe	2
Faststart DNA master Hybprobe	2
Mix Toplam	15
cDNA	5
Genel Toplam	20

Her bir kanser çalışma grubu ve kontrolleri ile birlikte 6 tane G6PD standardı Roche LC2.0 light cycler cihazına yüklendi.

Tablo 11: Meme CA örneklerinin Roche LC2.0 light cycler yükleme listesi

1	G6PD STD1	1	G6PD STD1	1	G6PD STD1
2	G6PD STD2	2	G6PD STD2	2	G6PD STD2
3	G6PD STD3	3	G6PD STD3	3	G6PD STD3
4	G6PD STD4	4	G6PD STD4	4	G6PD STD4
5	G6PD STD5	5	G6PD STD5	5	G6PD STD5
6	G6PD STD6	6	G6PD STD6	6	G6PD STD6
7	G6PD KONTROL 1	7	G6PD KONTROL 14	7	G6PD ÖRNEK 12
8	CSF KONTROL 1	8	CSF KONTROL 14	8	CSF ÖRNEK 12
9	G6PD KONTROL 2	9	G6PD KONTROL 15	9	G6PD ÖRNEK 13
10	CSF KONTROL 2	10	CSF KONTROL 15	10	CSF ÖRNEK 13
11	G6PD KONTROL 3	11	G6PD ÖRNEK 1	11	G6PD ÖRNEK 14
12	CSF KONTROL 3	12	CSF ÖRNEK 1	12	CSF ÖRNEK 14
13	G6PD KONTROL 4	13	G6PD ÖRNEK 2	13	G6PD ÖRNEK 15
14	CSF KONTROL 4	14	CSF ÖRNEK 2	14	CSF ÖRNEK 15
15	G6PD KONTROL 5	15	G6PD ÖRNEK 3		
16	CSF KONTROL 5	16	CSF ÖRNEK 3		
17	G6PD KONTROL 6	17	G6PD ÖRNEK 4		
18	CSF KONTROL 6	18	CSF ÖRNEK 4		
19	G6PD KONTROL 7	19	G6PD ÖRNEK 5		
20	CSF KONTROL 7	20	CSF ÖRNEK 5		
21	G6PD KONTROL 8	21	G6PD ÖRNEK 6		
22	CSF KONTROL 8	22	CSF ÖRNEK 6		
23	G6PD KONTROL 9	23	G6PD ÖRNEK 7		
24	CSF KONTROL 9	24	CSF ÖRNEK 7		
25	G6PD KONTROL 10	25	G6PD ÖRNEK 8		
26	CSF KONTROL 10	26	CSF ÖRNEK 8		
27	G6PD KONTROL 11	27	G6PD ÖRNEK 9		
28	CSF KONTROL 11	28	CSF ÖRNEK 9		
29	G6PD KONTROL 12	29	G6PD ÖRNEK 10		
30	CSF KONTROL 12	30	CSF ÖRNEK 10		
31	G6PD KONTROL 13	31	G6PD ÖRNEK 11		
32	CSF KONTROL 13	32	CSF ÖRNEK 11		

Tablo 12: CSF Gen ekspresyon tayininde LC2.0 light cycler cihazı PCR Programı

Basamak	Sıcaklık	Zaman	Döngü sayısı
Denatürasyon	95 °C	10 dk	1
Nicleme	95 °C	10 sn	45
	60 °C	15 sn	
	72 °C	10 sn	
Eritme	95 °C	20 sn	1
	40 °C	20 sn	
	85°C	20 sn	
Soğutma	40 °C	30 sn	1

RT-PCR sonunda; sistem kullanılmış olan G6PD standlarına göre bir standart curve eğrisi oluşturarak (Error; 0.0109, Efficiency; 2-2.3) her örneğin referans geni G6PD ve GCSF'ne ait konsantrasyon değerlerini verdi. Her bir örneğin GCSF konsantrasyonunun referans gene oranı o örneğin Ratio olarak hesaplandı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Hastalardan elde edilen verilerin analizi SPSS (versiyon 13.0) programı kullanılarak değerlendirildi. Sürekli değişkenler için ortalamalar ortalama $\pm$ Standard sapma, katerogik değişkenler için ise frekans ve yüzde olarak verildi. Kontrol ve hasta gruplarının karşılaştırılmasında t testi, tüm grup karşılaştırmalarında ise General Linear model kullanıldı. P değeri 0,05'ten küçük olan test sonuçları, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Hastaların özellikleri

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı kliniği, Göğüs Cerrahisi kliniği, Genel Cerrahi kliniği veya polikliniklerinde Aralık 2008 ile Aralık 2010 tarihleri arasında endoskopik, bronkoskopik ve tru-cut biyopsi ile özefagus kanseri tanısı alan 15, yine aynı yöntemlerle KHDAK tanısı konulan 15 hasta, meme kanseri tanısı konan 15 hasta ve 15 sağlıklı kontrol grubu alındı. Hastaların hiçbirisi çalışmaya dahil edilmeden önce kemoterapi veya radyoterapi almamıştı.

Özefagus kanseri tanısı ile çalışmaya alınan 15 hastanın 7'si (%46,7) erkek, 8'i (%53,3) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 57,7 (41-80)' idi. TNM evreleme sistemine göre hastaların 1'i (% 6,7) evre II, 4'ü (% 26,7) evre III, 10'u (%66,7) evre IV idi.

KHDAK tanısı ile çalışmaya alınan 15 hastanın 11'i (%73,3) erkek, 4'ü (%26,7) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 61,6 (31-79)' idi. TNM evreleme sistemine göre hastaların 3'ü (% 20) evre I, 7'si (% 46,7) evre II, geri kalan 5'i (% 33) evre III idi.

Meme tanısı ile çalışmaya alınan 15 hastanın 15'i (%100) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 52,9 (36-75)' idi. TNM evreleme sistemine göre hastaların 7'si (% 46,7) evre II, 6'sı (% 40) evre III, 2'si(%13,3) evre IV idi.

KHDAK hastaların 9'unun (% 60) öz-soy geçmişinde malignite için herhangi bir risk faktörü bulunmamaktaydı.

Çalışmaya alınan KHDAK hastaların ortalama hemoglobulin düzeyi 13.5 ± 2.5 gr/dl, ortalama lökosit sayısı 9450 ± 2954 mm³/ml, ortalama trombosit sayıları $285.000 \pm 50,000$, ortalama eritrosit sedimentasyon hızları $48,75 \pm 45,57$ mm/saat, ortalama alanin amino transferaz serum düzeyleri 25 ± 14 IU/ml, ortalama kreatinin düzeyleri 1 ± 0.62 mg/dl olarak tespit edildi. Çalışmaya alınan KHDAK tanılı hastalara ait demografik veriler Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13: Akciğer kanserli hastaların demografik verileri

Özellik	Alt grup (min)	Sayı(maks)	Yüzde	Ortalama (std)
Cinsiyet	Erkek	11	73.3	
	Kadın	4	26.7	
Evre	Evre I	3	20.0	
	Evre II	7	46.7	
	Evre III	5	33.3	
Histopatolojik Tanı	KüçükHc dış	15	100	
Öz-soy geçmiş	Sigara içen	6	40	
	Sigara içmeyen	9	60	
	Min	Mak		Ortalama (std)
Yaş	31	79		61.6±11.4
GCSFR	1	52.9		6.02±13.87
Tmçap	25.0	75.0		39.17±14.12
Hb	10	17		13.5±2.5
BK	5500	16000		9450±2954
Plt	219000	366000		285.3±50.0
Sedim	10	120		48.75±45.57
AST	12	50		25.0±14.0
ALT	8	60		26.6±17.5
Crea	1.0	1.0		1.00
Albümin	2.8	4.8		3.95±0.6

Özefagus kanseri tanısı ile çalışmaya alınan hastaların 8'i (% 53.3) histopatolojik tanısı yassı epitel hücreli karsinom, 6'sı (% 40) adenokarsinom, 1'i (% 6,7) taşlı yüzük hücreli karsinom idi. Hastaların 7'sinin (% 46,7) öz-soy geçmişinde sigara öyküsü bulunmaktaydı.

Çalışmaya alınan özefagus kanserli hastaların ortalama hemoglobin düzeyi 12.7 ± 2.2 gr/dl, ortalama lökosit sayısı 9757 ± 7099 mm³/ml, ortalama trombosit sayıları $299,000 \pm 121,000$, ortalama eritrosit sedimentasyon hızları $7,5 \pm 0,7$ mm/saat , ortalama alanin amino transferaz serum düzeyleri $21 \pm 9,6$ IU/ml , ortalama kreatinin düzeyleri 1,0 mg/dl olarak tespit edildi. Çalışmaya alınan özefagus kanserli hastalara ait demografik veriler Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14: Özefagus kanserli hastaların demografik verileri

Özellik	Alt grup (min)	Sayı(maks)	Yüzde	Ortalama (±std)
Cinsiyet	Erkek	7	46.7	
	Kadın	8	53.3	
Evre	Evre II	1	6,7	
	EvreIII	4	26.7	
	EvreIV	10	66,7	
Histopatolojik Tanı	Adenokanser	6	40	
	Yassıepitel	8	53.3	
	Taşlı-yüzük	1	6.7	
Öz-soy geçmiş	Sigara içen	7	46.7	
	Sigara içmeyen	8	53.3	
	Min	Mak		Ortalama (std)
Yaş	41	80		57.7±11.25
GCSFR	0.13	44.8		5.9±11.7
Tmçap	27	70		43.6±10.8
Hb	9	16		12.7±2.2
BK	2300	32000		9757±7099
Plt	88	544		299.1±121.6
sedim	7	80		7.5±0.7
AST	11	52		21±9.9
ALT	6	22		13.2±5.4
Crea	1.0	1.0		1.00
Albümin	2.8	4.8		3.9±0.7

Meme kanseri tanısı ile çalışmaya alınan hastaların 12'sinin (% 80,4) histopatolojik tanısı invaziv duktal kanser, 2'sinin (% 13,3) invaziv duktal+lobuler kanser, 1'i (% 6,7) paget hastalığıydı. Hastaların 15'inin (% 100) öz-soy geçmişinde malignite için bir risk faktörü bulunmamaktaydı.

Çalışmaya alınan meme kanserli hastaların ortalama hemoglobulin düzeyi 12.2 ± 2.3 gr/dl, ortalama lökosit sayısı 6840 ± 1265 mm³/ml, ortalama trombosit sayıları $299,000 \pm 55700$, ortalama eritrosit sedimentasyon hızları $7,5 \pm 0,7$ mm/saat, ortalama alanin amino transferaz serum düzeyleri $19,9 \pm 5,1$ IU/ml, ortalama kreatinin düzeyleri 1 mg/dl olarak tespit edildi. Çalışmaya alınan meme kanserli hastalara ait demografik veriler Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15: Meme kanserli hastaların demografik verileri

Özellik	Alt grup	Sayı	Yüzde	
Cinsiyet	Erkek	0		
	Kadın	15	100	
Evre	Evre II	7	46,7	
	Evre III	6	40	
	Evre IV	2	13,3	
Histopatolojik Tanı	Inv duct	12	80.4	
	Inv d+l	2	13.3	
	Paget	1	6.7	
Öz-soy geçmiş	Sigara içmeyen	15	100	
	Min	Mak		Ortalama (std)
Yaş	36	75		52.9±10.8)
GCSFR	0.01	151		13.3±38.6
Tmçap	17	110		45.9±28.4
Hb	7	16		12.2±2.3
BK	4600	9300		6840±1265.9
Plt	235	401		299.1±55.7
sedim	7	8		7.5±0.7
AST	14	29		19.9±5.1
ALT	5	23		16.0±4.9
Crea	1.0	1.0		1.00
Albümin	4.1	4.6		4.3±0.2

4.2. RT-PCR ile ölçülen GCSFR ekspresyonunun kantitatif sonuçları ve hasta gruplarına göre dağılımları

Özefagus kanserli hastaların tümör dokusunda RT-PCR ile kantitatif olarak ölçülen GCSFR'ünün kontrol grubundaki GCSFR'üne oranı 0,13 ile 44,8 arasında değişmekteydi. Kontrol grubunun ortalama değeri $21,99 \pm 52,2$ akciğer kanseri olan grubun ortalama değeri $5,99 \pm 11,72$ olarak hesaplandı. **Özefagus kanserli hastalar ile kontrol grubu arasında GCSFR ekspresyonu yönüyle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$).**

KHDAK tanılı hastaların tümör dokusunda RT-PCR ile kantitatif olarak ölçülen GCSFR'ünün kontrol grubundaki G-CSFR'üne oranı 0,002 ile 52,9 arasında değişmekteydi. Ortalama değer $6,01 \pm 13,8$ olarak hesaplandı. **Akciğer kanserli hastalar ile kontrol grubu arasında G-CSFR ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$).**

Meme kanserli hastaların tümör dokusunda RT-PCR ile kantitatif olarak ölçülen G-CSFR'ünün kontrol grubundaki G-CSFR'üne oranı 0,01 ile 151 arasında değişmekteydi. Ortalama değer $13,3 \pm 38,5$ olarak hesaplandı. **Meme kanserli hastalar ile kontrol grubu arasında G-CSFR ekspresyonu yönüyle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$).**

Tablo 16: Sağlam hasta grubu ve kanserli hasta gruplarına ait bazı laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	N	KONTROL	N	HASTA	ÖNEM DURUMU
GCSFR		21,99±52,28		8,43±24,3	*
TM ÇAP		YOK		42,6±17,49	Önemsiz
HEMOGLOBİN		12±2,24		12,8±2,28	Önemsiz
BEYAZ KÜRE		9061,53±3562,43		8808,82±4934,80	Önemsiz
TROMBOSİT		319,38±171,95		295,14±87,225	Önemsiz
SEDİMENTASYON		73±		39,6±32	Önemsiz
AST		22,2±7,37		21,6±10,2	Önemsiz
ALT		16,9±7,98		16,2±11,8	Önemsiz
KREATİNİN		1,053±0,14		1,0±0,0	*
ALBÜMİN		4,07±0,58		3,4±0,58	Önemsiz

* ($p<0.05$) Önemli; **($p<0.01$) Çok önemli

Genel olarak akciğer, özefagus, meme kanserli hastaların tümü ile sağlam bireyler arasında istatistiksel analiz sonucunda G-CSFR ve kreatinin dışında kalan özelliklerde istatistiksel bakımdan önemli fark bulunamamıştır. G-CSFR sağlam bireylerde 21,99 iken kanser hastalarında 8.44 olarak belirlenmiş ve istatistikî olarak önemli ($p<0,05$) bulundu.

Tablo 17: Kanserli hasta grubu ile kontrol grubunun GCSFR ve diğer bazı önemli parametreler yönünden karşılaştırılması

	N	KONTROL	N	AKCİĞER CA	N	ÖZEĞAGUS CA	N	MEME CA	ÖNEM DURUMU
GCSFR	15	21,99±52,2	15	6,01±13,8	15	5,99±11,72	15	13,3±38,5	ÖNEMSİZ
TM ÇAP	0		12	39,1±14,1	14	43,6±10,7	9	45,8±28,3	ÖNEMSİZ
HB	13	12,03±2,24	10	13,5±2,5	15	12,7±2,1	10	12,2±2,29	ÖNEMSİZ
BEYAZ KÜRE	13	9061,53±3562,4	10	9450±2954,56	14	9757,14±7099,15	10	6840±1265,9	ÖNEMSİZ
PLT	13	319,3±171,9	10	285,3±50	15	299,0±121,5	10	299,1±55,7	ÖNEMSİZ
SEDİM	1	73±	8	48,7±45,5	12	38,9±16,11	2	7,5±0,7	ÖNEMSİZ
AST	11	22,7±7,3	10	25,2±14	14	21±9,9	10	19,9±5,0	ÖNEMSİZ
ALT	11	16,9±7,98	10	46,6±17,5	12	16,1±5,4	10	16±4,9	ÖNEMSİZ
CREATİN	13	1,28±0,88	10	1±0,0	13	1±0,0	10	1±0,0	ÖNEMSİZ
ALBÜMİN	13	4,33±0,58	9	3,97±0,57	12	3,95±0,74	9	3,4±0,19	**

* (p<0.05) Önemli; ** (p<0.01) Çok önemli

Tablo-17’de ayrı ayrı kanserli hastalarla sağlam bireyler karşılaştırıldı. Albümin düzeyleri bakımından istatistikî olarak çok önemli (p<0,01) fark bulundu. Kanserli hasta gruplarında kontrole göre daha düşük albümin düzeyleri tespit edildi. Bu bulgu literatürdeki bulgularla uyumlu bulundu. İncelenen diğer özelliklerde ise hasta ve sağlam gruplar arasında istatistikî olarak önemli fark bulunamadı.

Çalışmaya alınan KHDAK, meme, özefagus kanserli hastaların, TNM evrelemesi, WHO sınıflaması (p>0,05), hasta yaşı, hastanın cinsiyeti, sigara kullanımı ile G-CSFR ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

5. TARTIŞMA

G-CSFR ekspresyonunu, bazı solid organ tümörlü hastalarda araştırdığımız bu çalışmaya 15 kontrol grubu, 15 meme kanserli hasta, 15 özefagus kanserli hasta ve 15 küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastası alındı. Çalışmada hastaların G-CSFR ekspresyonları patolojik tanıda kullanılan bloklardan elde edilen doku örneklerinde RT-PCR yöntemi ile tespit edildi. Çalışma sonunda özefagus kanserli, meme kanserli ve KHDAK hastalarda, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında G-CSFR ekspresyonu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Çalışma sonunda özefagus, meme ve KHDAK hastalarında hastaların TNM evresi, WHO sınıflaması, hasta yaşı, hastanın cinsiyeti, sigara kullanım düzeyleri ile G-CSFR ekspresyonları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi ($p>0.05$).

Nötropenik ateş gerçek bir onkolojik acildir. Antibiyotiklerin zamanında başlanması ile sepsis gelişmesi engellenebilir. Nötrofiller insan vücudunu bakteri ve mantarlara karşı koruyan beyaz kan hücreleridir. Nötropeni, nötrofil sayısının <1000 hücre/uL olması olarak tanımlanırken, ağır nötropeni nötrofil sayısının <500 hücre/ uL olarak tanımlanır. Derin nötropeni nötrofil sayısının <100 hc/ uL olarak tanımlanır. Enfeksiyonlar, nötropenik hastada mortalite ve morbiditenin artışına yol açar. Nötropeni esnasında enfeksiyon riski değişmektedir.

Febril nötropenik hastaların başlangıç tedavisi riske göredir. Daha sonraki tedavi klinik yanıtı göre modifiye edilir. Düşük riskli solid tümör hastalarına ayaktan oral tedavi verilmesi uygundur. Kemoterapi sonrası ateş gelişmesinde en önemli risk faktörleri nötropenin süresi ve derecesidir. 1980’li yıllardan önce aerobik gram negatif bakteriler nötropenik hastalardaki en sık görülen patojen iken, günümüzde gram pozitif koklar, özellikle *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* ve streptokoklar bu hasta popülasyonunda daha sık görülmektedir. Mukozite yol açan kemoterapotik ajanların kullanımı, santral venöz kateter kullanımıyla gram pozitif bakteriyel enfeksiyonlar artarken profilaktik antibiyotik kullanımıyla gram negatif bakteriler artmaktadır. *Candida albicans* ve noncandidal türler lösemik ve kemik iliği nakli yapılan hastalarda önemli patojenlerdir. *Aspergillus* enfeksiyonu uzamış ve derin nötropenili hastalarda önemli problemlere yol açar. *Fusarium* ve *Trichosporon* gibi diğer funguslar, profilaktik antifungal ilaç kullanımıyla, enfeksiyona yol açmaları engellenebilir.

Nötropenik hastalar immünsüpresedirler ve enfeksiyona karşı inflamatuvar yanıtları bozulmuştur. Müköz membranlardaki veya ciltteki lezyonlar viral(herpes simplex, varicella zooster), bakteriyel(ektima gangrenozum) veya fungal(dissemine candida, aspergillozis veya Fusarium) olabilir. Hatta bazı enfeksiyonlar invaziv ve fatal olabilir. Karın ağrısı, distansiyon, kanlı ishal, bulantı ve kusma nötropenik enterokolitte tipiktir. Perianal absesi olan hastalarda perianal semptomlar olabilir. Febril nötropenik hastalarda pulmoner hastalığın ayırıcı tanısında pek çok hastalık göz önünde bulundurulmalıdır. Bunlar enfeksiyonlar, radyasyonun ve kemoterapinin oluşturduğu yan etkiler, pulmoner hemoraji ve pulmoner enfarktür. Akciğer grafisi tamamen normal olan nötropenik hastaların %30'unda fizik muayene bulguları mevcuttur. Olguların büyük kısmında, nötropenik ateş, enfeksiyon kaynağının klinik kanıtı olmaksızın görülebilir. Hastalardaki bakteriyemi gastrointestinal sistem kaynaklıdır.

Önceleri ateşi olan nötropenik hastalarda sıklıkla tespit edilen mikroorganizma gram negatifken sonraları gram pozitif mikroorganizmalar daha çok nötropenik ateş nedeni olmaktadır (26).

Buraya kadar anlatılanlardan anlaşılacağı üzere nötropenik hastalarda nötropeni süresi uzadıkça ve nötrofil sayısı sıfıra yaklaştıkça çok ağır enfeksiyonlar gelişebilir. Bu durumu engellemek için büyüme faktörü G-CSF(filgrastim, lenograstim) verilmektedir. Ancak bu ajanların kullanılması, kanserli hücre üzerinde bulunma ihtimali olan G-CSFR'ünü uyararak tümör büyümesini indükleyebilir. Bu çalışmadaki amaç ise çok sık karşılaşılan kanser türlerinde, kemoterapi sırasında sıklıkla gelişen nötropenin tedavisinde kullanılmak zorunda kalınan G-CSF'nin gerçekten böyle bir etkiye sahip olma potansiyelini araştırmaktır. Şayet bu tümörler üzerinde G-CSFR'ü olması gerekenden fazla sayıda ise nötropeni tedavisi sırasında verilen G-CSF ile tümör büyümesi uyarılabilir. Ancak bu konuda yapılan çalışmalar farklı sonuçlar sunmaktadır. G-CSFR'ü ile ilgili daha çok hematolojik malignitelerde çalışmalar yapılmaktadır. Bununla ilgili örnekler aşağıda verilmiştir.

Tachibana M ve arkadaşlarının (27) çalışmasında fonksiyonel G-CSF reseptörünün, G-CSF üreten mesane kanserinde ekspresyonunu tanımlamışlardır. Bu da G-CSF ile indüklenen mesane kanser hücrelerinin otokrin büyümesinin direk kanıtını sağlamaktadır. Kültüre hücrelerde G-CSF reseptörünün mRNA'sının ekspresyonu RT-PCR metodu ile gösterilmiştir. Neticede kültüre kanser hücrelerinin proliferasyonu,

ekzojen G-CSF verilmesiyle stimüle olmuş ve bu stimülasyon G-CSF antikorunun eklenmesiyle inhibe olmuştur. Bu yüzden mesane kanserinde G-CSF kullanımına dikkat edilmelidir.

Yang ve arkadaşlarına (28) göre; yapılan immünohistokimyasal analizlerde, G-CSF reseptörünün insan kolorektal kanserinde de olduğu gösterilmiştir (42 hastanın 25'inde %59.52). Kanserli hücrelerle normal mukoza hücreleri karşılaştırıldığında G-CSFR'nin up regülasyonu gözlenmiştir. G-CSFR ekspresyonu, tümör evresi ve tümör farklılaşması arasında korrelasyon varken; G-CSFR ekspresyonu ile yaş, cinsiyet ve tümör çapıyla arasında ilişki yoktur. Bu sonuçlar, G-CSFR'nin insan kolorektal kanserinde genelde eksprese olduğunu göstermektedir. Bu G-CSF'nin kolorektal kanser patofizyolojisinde rolü olabileceğini desteklemektedir.

Fan Juan ve arkadaşları (29) akut myelositer lösemide G-CSFR ekspresyonunu analizini yaptılar. Sonuçta G-CSFR ekspresyonu akut lösemide normal kontrol grubundan belirgin derecede daha düşük bulundu. AML'deki G-CSFR ekspresyonunun yaş, cinsiyet, beyaz küre, hemoglobin ve trombosit sayısı ile korrelasyonu yokken kemik iliğindeki blast oranı ile korele olarak bulundu. Bu çalışmaya göre, G-CSFR ekspresyonu akut lösemili hastalarda düşüktür.

Yamano Tomoki ve arkadaşlarının (30) 77 yaşındaki gastrik kanserli hastada yaptığı immünohistokimyasal analizle, G-CSFR'nin ileri evrede, kötü diferansiye adenokarsinomada sentezlendiği gösterildi. Ancak erken evre, iyi diferansiye kanserde sentez gösterilemedi. Bu sonuçlara göre tümördeki histolojik değişiklikler G-CSF üretimini etkilemekte ve gastrik kanserde hızlı progresyona eşlik etmektedir.

Uemura Y ve arkadaşları (31) G-CSF ve GM-CSF'nin akciğer kanserinin hücre gruplarından PC-9, LA-1 ve A549 üzerindeki etkileri incelenmiş. GM-CSF reseptörü akciğer kanserinde tüm hücre gruplarında görülürken, G-CSF reseptörü aşırı ekspresyonu akciğer kanser hücrelerinden PC-9'da bulunmaktadır.

Shagun Khera ve arkadaşlarının (32) çalışma sonuçlarına göre kadavra gözlerinden alınan D407 RPE hücrelerinde G-CSF R ekspresyonu mevcuttur. G-CSF reseptör varlığına rağmen ekzojen G-CSF verilmesi bu hücrelerde proliferasyona yol açmaz. G-CSF, farklılaşma faktörü gibi rol oynar. D407 RPE tarafından G-CSF R ekspresyonu, RPE hücrelerinin sürdürülmesinde önemli bir faktör olabileceği anlaşılmıştır.

Chakraborty ve arkadaşları (33) invaziv mesane kanserinin önemli bir bölümünde G-CSFR'ünü eksprese ettiğini belirlediler. Mesane kanseri hücrelerinin bir bölümü G-CSF sekrete ederler, ancak bunlarda G-CSFR ekspresyonu yoktur. Bu çalışmada Mesane kanseri hücre grupları kullanılarak proliferasyon, yaşam süresi ve in vivo büyüme değerlendirildi. Mesane kanseri hücreleri G-CSF üretilmesine rağmen G-CSFR ekspresyonuna rastlanılmadı. Çalışmamızda tümör tipi ve evreleme ile GCSFR ekspresyonu arasında anlamlı fark yoktu.

Lee J ve arkadaşları (34) KML hastaları ve sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubunun periferik granülositlerindeki plazma G-CSF ve GM-CSF ve bunların reseptörlerinin kantitatif değerlendirilmesini temel almışlardır. Bu çalışmada reseptörlerdeki kalitatif ve kantitatif değişiklikler kadar G-CSF ve GM-CSF düzeyleri arasındaki farklılıklar analiz edilmiştir. Periferdeki granülositlerde G-CSFR ve GM-CSFR'ü kantitatif flow sitometri ile analiz edildi. G-CSF ve GM-CSF reseptörü miktarındaki değişiklikler de ölçüldü. G-CSF ve GM-CSF plazma konsantrasyonu KML hastaları ve normal kontrol grubunda benzerdi. Nötrofillerdeki G-CSFR'ü, diğer hücre gruplarıyla karşılaştırıldığında çok daha fazla eksprese olmaktadır. KML hastalarında reseptör sayısı normal kontrol grubuna göre daha azdı. Aşırı miktarda G-CSF ile inkübasyondan sonra nötrofil ve monositlerdeki G-CSFR miktarı her iki grupta azalmış olarak bulundu. Ancak KML hastalarında farklılık olmaksızın sağlıklı kontrol grubunda monositlerdeki G-CSFR'ü azalmıştır. KML hastalarında granülopoezde granülositlerde G-CSFR'ü veya GM-CSFR ekspresyon miktarında farklılık yoktu. G-CSF'nin G-CSFR'üne bağlanma kapasitesi monositlerde normal, kontrol grubunda farklı olduğundan, KML hastalarının monositlerinde yapısal değişikliklerin olabileceği düşünülmektedir.

Morales-Arias ve arkadaşlarına göre (35) Ewing sarkomundaki malign hücreler G-CSF ve G-CSF reseptörünün in vivo ve in vitro eksprese etmektedir. Bu çalışmada in vivo ve in vitro insan G-CSF ve G-CSF reseptör ekspresyonu Ewing sarkom hücre gruplarında analiz edilmiştir. 68 parafinli ve 15 frozenli Ewing Sarkomlu hastadan alınan tümör doku örneğinde, G-CSF ve G-CSFR ünün varlığı incelenmiş, G-CSF'nin anjiogenez ve kemik iliği hücrelerinin migrasyonu üzerindeki in vivo etkisi TC/7-1 insan Ewing Sarkom fare modeli kullanılarak belirlenmişti. Sonuç olarak G-CSF'nin verilmesi in vivo tümör büyümesini artırabileceğinden, G-CSF reçete ederken dikkatli

olunmalıdır. Bizim çalışmamızda G-CSFR'ünün ekspresyonunda kanserli hastalarla sağlam kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Lee KY ve arkadaşları (36) hastalık durumlarında ve farklı lökositlerde G-CSFR'ünün ekspresyonunun değerini araştırmışlar. Sonuç olarak, lökositteki G-CSFR'ün miktarı lökositin farklı tiplerinde değişmektedir.

Buraya kadar sunulan pek çok çalışmada özellikle bazı solid organ tümörlerinde G-CSFR'ünün aşırı eksprese olduğu görülmektedir. Bazı çalışmalarda ise tam tersine G-CSFR ekspresyonu olmadığından bahsedilmektedir. Bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlar daha çok bu ikinci grubun bulunduğu sonuçlarla uyum göstermektedir. Bu çalışmaların diğer kanserleri de içeren daha geniş bir hasta popülasyonunda yapılması uygun olacaktır.

Kemoterapi verilen hastalarda febril nötropeni hayatı tehdit eden komplikasyon olup, bu hastalarda enfeksiyonun da gelişmesiyle mortalite daha da artmaktadır. Bu nedenle nötropenik hastalarda nötropeniden erken çıkmak için rHu G-CSF sık kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda solid organ tümörlerinde G-CSF reseptör ekspresyonunu açısından hasta ve sağlam kişiler karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenemedi. Buradan kemoterapi verilen hastalarda rHu G-CSF kullanımının solid organ tümörlerine etkili olmadığı, tümör büyümesini indüklemediği sonucu çıkmaktadır. Bu çalışmada rHu G-CSF'nin akciğer, meme ve özefagus kanserinin büyümesinin hızlanmasında etkisi olmadığı için bu hastalarda güvenle kullanılabilir kanaati ortaya çıktı.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Özefagus, meme ve küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde (KHDAK) G-CSFR ekspresyonunun araştırıldığı bu çalışmada sonuç olarak:

1. Çalışmaya alınan 15 özefagus kanserli 15 KHDAK vakanın ve 15 meme kanserli hasta kontrol grubuyla karşılaştırıldığında G-CSFR ekspresyonu açısından aralarında istatiki olarak anlamlı fark yoktur.

2. Çalışmamıza alınan özefagus, meme, akciğer kanserli hastaların TNM evrelemesi, WHO sınıflaması, hasta yaşı, hastanın cinsiyeti sigara içme durumu ile G-CSFR ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

3. Albümin değeri ise tüm kanserli hastalarda beklendiği üzere düşük tespit edildi.

4. Bölgemizdeki özefagus meme ve KHDAK hastalarında G-CSFR ekspresyonu göz önüne alındığında, bu hastaların G-CSF kullanımının tümör büyümesinde etkili olmadığı düşünülmüştür.

5. rHu G-CSF'nin akciğer kanseri, meme kanseri ve özefagus kanserine etkisi olmadığı için bu hastalarda güvenle kullanılabileceği hasıl oldu.

7. KAYNAKLAR

- (1). Haydaroğlu A, Bölükbaşı Y, Özşaran Z. Ege Üniversitesinde Kansere kayıt Analizleri. Türk Onkoloji Dergisi, 2007; 22:022-028.
- (2). Ece T. Akciğer Kanseri Genel Bakış, in. Aydın A, Can G(eds) Akciğer Kanseri Tedavi ve Bakım, İstanbul 2010; s:1-6.
- (3). Özçelik MF. Özefagus Kanseri: Tanı ve Cerrahi Tedavi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. İstanbul 2001; 241-251.
- (4). Khwaja A, Goldstone AH. Haemopoietic Growth Factors, Stimulation of White Cells and Platelets May transform Cancer Chemotherapy. BMJ 1991; 302:1164-1165.
- (5). Lindemann A, Herrmann F, Oster W, Haffner G, Meyenburg W. Et al hematologic effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients with malignancy. Blood 1989; 74:2644-2651.
- (6). Sieff CA. Hematopoietic growth factors. J Clin Invest 1987; 79:1549-57.
- (7). Bazan JF. Structural design and molecular evolution of a cytokine receptor superfamily. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A 1990; 87: 6934-6938.
- (8). Boneberg E.M, Hareng L, Gartner F, Wendel A, Hartung T. Human monocytes express functional receptors for granulocyte colony-stimulating factor that mediate suppression of monokines and interferon-gamma. Blood 2000; 95:270-276.
- (9). Dong, F, Brynes KR, Tıdow N, Welte K, Löwenberg B, Touw PI. Mutations in the gene for the granulocyte colony-stimulating-factor receptor in patients with acute myeloid leukemia preceded by severe congenital neutropenia. N. Engl. J. Med 1995; 333: 487-493.
- (10). Awaya N, Uchida H, Miyakawa Y, Kinjo K, Matsushita H, Nakajima H, Ikeda Y, Kızakı M. Novel variant isoform of G-CSF receptor involved in induction of proliferation of FDCP-2 cells: relevance to the pathogenesis of myelodysplastic syndrome. J. Cell. Physiol 2002; 191: 327-335.
- (11). Dong F, Paasen M, Buitenen CV, Hoefsloot LH, Lowenberg B, Touw IP . A point mutation in the granulocyte colony-stimulating factor receptor (G-CSF-R) gene in a case of acute myeloid leukemia result in the overexpression of a novel G-CSF-R isoform. Blood 1995; 85: 902-911.

- (12). Welte K, Platzer E, Lu L, Gabrilove LJ, Levi E, Mertelsmann R. Purification and biochemical characterization of human pluripotent hematopoietic colony-stimulating factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82:1526–1530.
- (13). Koeffler HP, Gasson J, Renyard J, Souza L, Shepard, Munker R. Recombinant human TNF alpha stimulates production of granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 1987;70:55–59.
- (14). Kaushansky K, Lin N, Adamson JW. Interleukin 1 stimulates fibroblasts to synthesize granulocyte-macrophage and granulocyte colony-stimulating factors. Mechanism for the hematopoietic response to inflammation. *J Clin Invest* 1988; 81:92–97.
- (15). Vellenga E, Rambaldi A, Ernst TJ, Ostapovicz D, Griffin JD. Independent regulation of M-CSF and G-CSF gene expression in human monocytes. *Blood* 1988; 71:1529–1532.
- (16). Zsebo KM, Yuschenkoff VN, Schiffer S, Chang D, McCall E, Dinarello CA, Brown MA, Altrock B, Bagby GC. Vascular endothelial cells and granulopoiesis: interleukin-1 stimulates release of G-CSF and GM-CSF. *Blood* 1988;71:99–103.
- (17). Boneberg EM, Hareng L, Gantner F, Wendel A, Hartung T. Human monocytes express functional receptors for granulocyte colony- stimulating factor that mediate suppression of monokines and interferon-gamma. *Blood* 2000; 95:270–276.
- (18). Avalos BR. Molecular analysis of the granulocyte colony-stimulating factor receptor. *Blood* 1996; 88:761–777.
- (19). Holter JL, Ozer H. Hemapoetic Growth Factors, In Devita, Hellman S, Rosenberg SA,(eds) *Cancer Principles and Practice of Oncology*,7th Edition. Lipincott Williams and Wilkins. Philedelphia. 2005.p:2442-2459.
- (20). Sampliner RE, LaMont TJ, Travis AC, Epidemiology, pathobiology, and clinical manifestations of esophageal cancer, [www.uptodate.com/contents/ Epidemiology-pathobiology- and- clinical- manifestations- of- esophageal- cancer](http://www.uptodate.com/contents/Epidemiology-pathobiology-and-clinical-manifestations-of-esophageal-cancer). September 2010.
- (21). Midthun DE, Jett RJ, Ross ME, Overview of the risk factors, pathology, and clinical manifestations of lung cancer, [www.uptodate.com/contents/ Overview-of- the-risk- factors- pathology- and- clinical- manifestations- of- lung- cancer](http://www.uptodate.com/contents/Overview-of-the-risk-factors-pathology-and-clinical-manifestations-of-lung-cancer). September 2010.

- (22). Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111:1710–1717.
- (23). Costanza ME, Chen WY, Hayes DF, Lerner R, Epidemiology and risk factors for breast cancer . [www.uptodate.com/contents/ Epidemiology –and- risk- factors- for- breast- cancer](http://www.uptodate.com/contents/Epidemiology-and-risk-factors-for-breast-cancer). December 2010.
- (24). Dupont WD, Page DL, Rogers LW. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312(3):146-51.
- (25). Schnitt, SJ, Guidi, AJ. Pathology of invasive breast cancer. In: Diseases of the Breast, Harris, JR, Lippman, ME, Morrow, M, Osborne, CK, (Eds), 3rd ed, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2004; p.393
- (26). Kenneth V.I. Bodey P.G.R, Infection in the Cancer Patient, In, Hong WK, BastCR, Hait WN(eds) Holland-Frei Cancer Medicine.(8.ed) People's Medikal Publishing House-USA, Shelton. 2010.
- (27). Tachibana M, Miyakawa A, Tazaki H, Nakamura K, Kubo A, Hata J. et al Autocrine growth of transitional cell carcinoma of the bladder induced by granulocyte-colon stimulating factor, *Cancer Res* 1995;55:3438-43.
- (28). Yang X, Liu F, Xu Z, Chen C, Wu X, Li G, Li J. Expression of granulocyte colony stimulating factor receptor in human colorectal cancer, *Postgrad Med J* 2005;81:333-337.
- (29). Juan FAN, Jian Xu, Gong-Li Xu et al. Detection and clinical significance of GCSF receptor, *Chinese Journal of Immunology* 2002;04.
- (30). Yamani T, Morii E, Ikeda JI, Aozasa K. Granulocyte Colony-stimulating Factor Production and Rapid Progression of Gastric Cancer after Histological Change in the Tumor, *Jpn J Oncol* 2007;37(10): 793-796.
- (31). Uemura Y, Kobayashi M, Nakata H, Kubota T, Saito T, Bandobashi K, Taguchi H. Effects of granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony- stimulating factor on lung cancer: roles of cyclooxygenase-2, *Oncol Rep* 2007;17(4):955-61.
- (32). Khera S, Tiwari A, Srinivasan R, Gupta A, Guptasarma ML. Expression of granulocyte colony stimulating factor and its receptor by retinal pigment epithelial cells: a role in maintaining differentiation-competent state, *Current eye research* 2011; 36(5): 469-80.

- (33). Chakraborty A, Guha S. Granulocyte colony-stimulating factor/granulocyte stimulating factor receptor biological axis growth of bladder cancer cells, *Urology* 2007;69(6):1210-5.
- (34). Lee J, Kim Y, Lim J, Kim M, Han K GCSF and GMCSF concentrations and receptor expression in peripheral blood leukemic cells from patients with chronic myelogenous leukemia, *Ann Clin Lab Sci* 2008;38(4):331-7.
- (35). Morales-Arias J, Meyers PA, Bolontrade MF, Rodriguez N, Zhou Z, Reddy K. et al, Expression of granulocyte-colony-stimulating factor and its receptor in human Ewing sarcoma cells and patient tumor specimen: potential consequences of granulocyte-colony-stimulating factor administration, *Cancer* 2007;110(7):1568-77.
- (36). Lee KY, Suh BG, Kim JW, Lee WB, Kim SY, Kim YY. et al Varying expression levels of colony stimulating factor receptors in disease states and different leukocytes, *Exp Mol Med* 2000;32(4):210-215.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Özefagus Ca, Meme Ca , Akciğer Ca, Tanılı Hastalarda G-CSF
Reseptör Ekspresyonu**

Dr. Hümeypa BAŞCI

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 02.07.2007

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 02.08.2011

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 03.01.2012

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Salim Başol TEKİN

Jüri üyesi : Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU

Jüri üyesi : Prof. Dr. Salim Başol TEKİN

Jüri üyesi : Doç. Dr. Ömer YILMAZ

Jüri üyesi : Doç. Dr. Hakan DURSUN

Jüri üyesi : Doç. Dr. Kerim ÇAYIR

Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı/Başkanı

OCAK-2012
ERZURUM