

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

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ
HASTALARDA ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ
ENZİM GENİ
I/D POLİMORFİZMİ VE PROGNOZ ÜZERİNE
ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ


Dr. Serkan DEĞİRMENCİOĞLU


TEZ SORUMLUSU

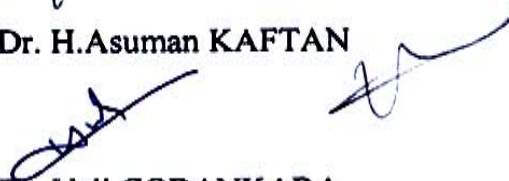
Yrd. Doç. Dr. Arzu YAREN

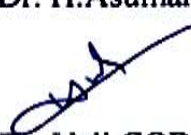
DENİZLİ, 2007


İş bu çalışma jürimiz İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'nda
TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan Prof.Dr. Ali KESKİN 

Üye Prof.Dr. A.Nadir YÖNETCİ 

Üye Doç.Dr. H.Asuman KAFTAN 

Üye Doç.Dr. Veli ÇOBANKARA 

Üye Yrd.Doç.Dr. Arzu YAREN 

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

08.12.2007
Prof. Dr. Feriye ARDIÇ
Dekan V.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam sayın Prof. Dr. Ali KESKİN 'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarında her zaman desteklerini gördüğüm tez hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Arzu YAREN'e ve ayrıca hocalarım sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIZ'a, Prof. Dr. Nadir YÖNETÇİ'ye, Doç. Dr. Veli Çobankara'ya, Doç. Dr. Murat ÇOLAKOĞLU'na, Doç. Dr. Mustafa YILMAZ 'a, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma uzmanlık tez çalışmamda emekleri geçen Fizyoloji Anabilim Dalı'nda görev yapan hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma ve her konuda desteğini benden esirgemeyen eşim başta olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Serkan DEĞİRMENCİOĞLU

KISALTMALAR

- ABD= Amerika Birleşik Devletleri
ADE = Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ADR β 2= β 2 adrenerjik reseptör
AJCC =American Joint Committee on Cancer
ANG II= Anjiyotensin II
AT I= Anjiyotensin II reseptör I
AT II= Anjiyotensin II reseptör II
bFbF= Bazik fibroblast büyüme faktörü
BT=Bilgisayarlı tomografi
D= Delesyon
EBFR= Epidermal büyüme faktörü reseptörü
FDG=2-(florin-18)Fluo-2-deoxy-D-glukoz
GSTP1=Glutatyon – S transferaz π 1
HT= Hipertansiyon
I= İnsersiyon
IIAB=İnce iğne aspirasyon biyopsisi
KHDAK= Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
KHAK= Küçük hücreli akciğer kanseri
LDH= Laktat dehidrogenaz
MRG=Manyetik rezonans görüntüleme
mRNA= Messenger (haberci) Ribo Nükleik Asit
PET=Pozitron emisyon tomografi
PZR= Polimeraz zincir reaksiyonunu
RAS = Renin anjiyotensin sistemi
RIA= Radyoimmünassay
RFLP= Restriction fragment length polymorphism
TGB β 1= Transforme edici büyüme faktörü β 1
TNF α =Tümör nekroz faktör α
UICC= International Union Against Cancer
VEBF= Vasküler endotelial büyüme faktörü

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ve AMAÇ	8
GENEL BİLGİLER	10
KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KARSİNOMU	10
EPİDEMİYOLOJİ	10
ETYOPATOGENEZ	10
GENETİK VE MOLEKÜLER PATOGENEZ	11
PATOLOJİ	16
KLİNİK BULGULAR	17
TANI VE EVRELEME	18
PROGNOSTİK FAKTÖRLER	22
TARAMA VE ERKEN TANI	27
TEDAVİ	28
ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM (ADE) VE ADE GEN POLİMORFİZMİ	37
GEREÇ ve YÖNTEM	42
BULGULAR	46
TARTIŞMA	55
ÖZET	61
YABANCI DİL ÖZETİ	62
KAYNAKLAR	63

TABLO ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Tablo -1 Akciğer Malign Epitelyal Tümörleri Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması	16
Tablo -2 Akciğer Kanserlerinde TNM (Tümör-Nod-Metastaz) sınıflaması	21
Tablo -3 İleri evre KHDAK 'de prognostik faktörler	26
Tablo -4 Hasta özellikleri	48
Tablo -5 KHDAK hastaları ve kontrol grubunda ADE genotipi ve allel frekansı dağılımı	49
Tablo -6 KHDAK hastalarında ADE genotipleri ve klinik parametreler arasındaki ilişki	50
Tablo -7 KHDAK hastalarında ADE allelleri ve klinik parametreler arasındaki ilişki	51
Tablo -8 Gemsitabin – platin tedavisi alan hastalarda genotip dağılımının kemoterapiye yanıt etkisi	54
Tablo -9 Gemsitabin – platin tedavisi alan hastalarda allel dağılımının kemoterapiye yanıt etkisi	54
Tablo -10 Taksan – platin tedavisi alan hastalarda genotip dağılımının kemoterapiye yanıt etkisi	54
Tablo -11 Taksan – platin tedavisi alan hastalarda allel dağılımının kemoterapiye yanıt etkisi	54

ŞEKİL ÇİZELGESİ

	Sayfa No	
Şekil -1	ADE' nin RAS ve Kinin-Kallikrein sistem üzerine etkisi	37
Şekil -2	Akciğer kanserinde ADE I / D poliforfizminin PCR analizi. DD (Sütun 1, 5, 7, 8), ID (sütun 3,6), II (sütun 2,4), M (Markır, 100 bp)	44
Şekil -3	ADE genotiplerine göre (DD, ID ve II) tüm sağkalım eğrileri	52
Şekil -4	ADE genotiplerine göre (DD, ID ve II) progresyonsuz sağkalım eğrileri	52
Şekil -5	ADE allellerine göre (D ve I) tüm sağkalım eğrileri.	53
Şekil -6	ADE allellerine göre (D ve I) progresyonsuz sağkalım eğrileri	53

GİRİŞ

Akciğer kanseri her iki cinste de kanser nedenli ölümler arasında ilk sırada yer almaktadır. Rezeke edilebilir hastalığı olan hastalarda, cerrahi ve adjuvan kemoterapi ile kür sağlanabilmektedir. Hastaların büyük çoğunluğu ileri evrededir ve bu grup hastalarda kemoterapi, radyoterapi ve hedefe yönelik tedaviler, tek başına veya kombine olarak uygulanmaktadır. Multimodal tedavilerde son yıllarda önemli gelişmeler kaydedilmiş olmasına karşın, akciğer kanserinde prognoz son 20 yıl içinde önemli bir değişiklik göstermemiştir (1). Bu durum, pek çok araştırmacıyı hastalığın genetik, moleküler ve biyolojik özelliklerini ortaya koymaya ve buna göre etkin, hedefe yönelik tedaviler geliştirmeyi amaçlayan çalışmalar yapmaya yöneltmiştir (2).

Akciğer kanserli hastalarda prognostik faktörlerin belirlenmesine yönelik çalışmalar önceleri hastaya ve tümöre ilişkin klinik özelliklere (hastalığın yaygınlığı, kilo kaybı gibi) dayalı iken (2), daha sonra klinik-laboratuvar temelli olanlar (3) ve son dönemlerde de akciğer kanserinin moleküler ve genetik özelliklerinin anlaşılmasına yönelik çalışmaları içermektedir (2,4,5). Literatürde pek çok prognostik faktör tanımlanmış olmasına karşın, evre halen en önemli prognostik faktör olma özelliğini korumaktadır (6). Kilo kaybı ve performans durumu gibi hastaya ilişkin faktörler diğer önemli prognostik faktörleri oluştururken, tümörün histolojik, biyolojik ve genetik özelliklerini yansıtan faktörler ümit vadeden faktörler olarak tanımlanmakta ve bu parametrelere ilişkin çalışmalar sürmektedir.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)'nde çevresel faktörlerin yanında genetik, bireysel farklılığın ortaya konmasında önemli bir rol oynamaktadır. Hücre siklusunun düzenlenmesinden sorumlu, farklılaşmada, anjiyogenezde, invazyonda rol alan ve DNA tamir genlerindeki mutasyonlar akciğer kanserinin gelişiminde rol oynamaktadır.

Renin anjiyotensin sistemi (RAS) normal fizyolojide önemli bir role sahiptir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE), vazodilatör kininleri yıkıma

uğratarak RAS sisteminin etkili peptidi Anjiyotensin II (Ang II)'yi ortaya çıkarmaktadır. Serum ADE düzeylerindeki farklılıklar ADE geninin delesyonu (D aleli) veya insersiyonu (I aleli) ile genetik olarak düzenlenmektedir. D alelinin vücut dokularında ve plazmada yüksek ADE aktivitesine, I alelinin ise düşük ADE aktivitesine neden olduğu bildirilmektedir (7).

Son yıllarda ADE gen polimorfizminin kanser gelişiminde etkili olabileceği ileri sürülmektedir. Ang II' nin, reseptörleri (AT-I ve AT-II) aracılığı ile anjiyogenezde etkin bir role sahip olduğu ileri sürülmektedir. (8). Ayrıca ADE'nin malign hastalıkların infiltratif büyümesinden sorumlu olabileceği de ileri sürülmektedir. Bununla birlikte uzun dönem ADE inhibitörlerinin kullanımının kansere karşı koruyucu nitelik taşıdığı, hatta tümör hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği, tümör ve tümör büyümesini azalttığı gösterilmiştir (9).

Kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer alan ve toplumda önemli bir sağlık sorunu olan KHDAK'de ADE I/D gen polimorfizminin sıklığını, bunun prognoz, tedavi yanıtı ve sağkalım üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla bu çalışmayı planladık.

GENEL BİLGİLER

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KARSİNOMU EPİDEMİYOLOJİ

Sigara kullanma alışkanlığının ve içilen sigara miktarının artışına bağlı olarak akciğer kanserinin görülme sıklığı giderek artmaktadır. Tüm dünyada 1920'li yıllarda 956 hastadan bahsedilirken, 1960'da erkeklerde yüzbinde 38.2, kadınlarda yüzbinde 5.7 olarak bildirilmiştir. Ölüm hızında ise 1960'dan beri erkeklerde % 96, kadınlarda % 451 oranında artma olmuştur. Tüm kanser ölümleri içinde her iki cinsde en sık ölüm nedeninin akciğer kanseri olduğu, tüm kanser olgularının % 12.8'inden ve kanser ölümlerinin de % 17.8'inden sorumlu olduğu belirtilmektedir. Erkek kanser ölümlerinin yaklaşık % 31'i, kadın kanser ölümlerinin % 25'i akciğer kanserine bağlanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 'nde 2006 yılında 92700'ü erkek, 81770'ü kadın 174470 yeni olgu ve 162460 akciğer kanserine bağlı ölüm (90330'u erkek ve 72130'u kadın) hesap edilmiştir (10,11). Avrupa'da 2000 yılında yaklaşık 241000 akciğer kanseri olgusu tespit edilmiş olup, 192000'inin erkek, 49000'inin kadın olduğu belirtilmektedir. Aynı yıl akciğer kanseri nedeniyle görülen ölümlerin 183000'i erkek, 49000'i kadın olduğu görülmüştür. Ülkemizin de yer aldığı bu değerlendirmede, 10000 erkek olgu, 1000 kadın olgu bildirilmiştir ve ölüm oranları sırasıyla 95000 ve 1000 olgudur (12). Sağlık Bakanlığı'nın 1999 yılı verilerine göre akciğer kanseri insidansı yüzbinde 14.19 olup, erkeklerde ilk sırada, kadınlarda ise altıncı sırada görülen kanser türüdür (13).

ETYOPATOGENEZ

Sigara içimi, akciğer kanserli olgularının % 90'ından sorumludur. Akciğer kanseri hiç içmeyenlere oranla erkek içicilerde 22 kat, kadınlarda ise 12 kat fazla görülmektedir. Sigaraya başlama yaşı, kullanım süresi ve günlük içilen sigara sayısı ve içeriğindeki katran miktarı ile ölüm riski orantılı olarak artmaktadır. Günde 25 ve daha fazla sayıda sigara içen 35 yaşında bir erkekte 75 yaşına gelmeden önce akciğer kanserinden ölme riski % 13, koroner arter hastalığından ölme riski % 10, sigara içimi ile ilişkili hastalıktan ölüm riski % 28 olarak hesaplanmıştır. ABD' de 2002 yılında toplam 169400 olarak bildirilmiş akciğer kanseri ölümü, Ulusal Halk

Sağlığı'nın sigaraya karşı yürütülen çalışmaları ile 2003 yılında 154900'e düşmüştür. Sigaranın bırakılması ile akciğer kanseri riski ve buna bağlı ölüm riski azalmaktadır. Özellikle riskteki azalma 5 yıl sonra ve genç yaşlarda sigarayı bırakanlarda belirgindir. Bunun yanında pasif sigara içiciliğinin akciğer kanseri gelişiminde önemli katkısı bulunmaktadır. Bu tip sigara içmeyen ama çevresel sigara dumanına maruz kalanlarda görülen akciğer kanseri gelişme oranı % 30 daha fazla olup, sigara içmeyenlerde görülen akciğer kanser ölümlerinin % 20'sini oluşturmaktadır (14).

Çevresel faktörlerden radon gazı ile uzun süre temas veya bu gazın sigara birlikteliğinde kanser riski 1.3 - 1.8 kat artmaktadır. Etiyolojide yaklaşık % 10 sorumlu olan radon gazı yanında, mesleki nedenler (% 9-15) yer almaktadır. Arsenik (maden eritme ve pestisit işçileri), asbestoz, krom, nikel, klorometil eter, vinil klorid ve yakıtların yanmasından kaynaklanan polisiklik aromatik hidrokarbonlar da (gaz, çelik, kömür ve asfalt işçilerinde) akciğer kanseri riskini arttırmaktadır (14).

Akciğer kanserinin gelişiminde irksal özelliklerin rolü tartışmalıdır. ABD 'de yaşayan Afrikalı kadınlarda ve beyaz kadınlarda akciğer kanseri insidansı benzer oranda iken, Amerika'da yaşayan Afrikalı erkeklerde beyaz erkeklerden % 50 daha sıklıkla görülmektedir, ancak sigara içme sıklığı da bu toplumda daha yüksek bulunmuştur. Akciğer kanserinin Kuzey Amerika ve Avrupa gibi gelişmiş ülkelerde daha sık, Afrika ve Güney Amerika gibi gelişmekte olan ülkelerde daha az sıklıkta görülmesi jeografik özelliklerini oluşturmaktadır (14).

Beslenme alışkanlıkları etyopatogeneizde % 5 sorumluluğa sahip olmakla birlikte, yüksek doz radyasyon, X ray-gama ışınları ve genetik özellikler sigara içimi ile birlikte riski arttırmaktadır.

GENETİK VE MOLEKÜLER PATOGENEZ

A) Metabolik enzim polimorfizmi

Genetik yatkınlık olduğuna dair görüşler akciğer kanserli olguların aileleri ile yapılan olgu – kontrol çalışmaları sonucunda kuvvetlenmiştir. Schwartz ve ark. (15) yaptığı çalışmada 40 – 59 yaşlar arasındaki sigara kullanmayan 277 vakanın aile

öyküsünde en az bir birinci derece akrabada akciğer karsinomu varlığında risk 7.2 kat artmaktadır. Ailesel yatkınlığa neden olan genetik değişiklikler özellikle kanserojenlerin aktivasyonunda ve detoksifikasyonunda rol alan enzimlerden sorumlu genlerde ortaya çıkmaktadır. Bu konu ile ilgili olarak CYP1 A1, CYP2 D6, CYP2 E1, NAT2, MPO, NQ01, GSTM1, GSTT1 ve GSTP1 enzimlerinin gen polimorfizmleri incelenmiştir (16 – 24).

Bir çalışmada (16) CYP1 A1 polimorfizminin akciğer kanseri riskini iki kat arttırdığı gösterilmiştir. Onbeş çalışmanın yer aldığı bir metaanalizde (17) 2 farklı CYP1 A1 polimorfizminin az miktarda riski arttırdığı bildirilmiştir. CYP2 D6 enzimi bir çok ilacın metabolizmasında yer almaktadır. Hem fenotipi hem de genotipi ile akciğer kanseri arasındaki ilişki araştırılmış riski arttırmadığı sonucuna ulaşılmıştır (18). NAT 2 aromatik ve heterosiklik aminleri metabolize eden bir enzimdir. İki farklı çalışma akciğer kanseri ile arasında bir ilişki saptanamazken (19-20) bir çalışmada (21) NAT aşırı ekspresyonunda riskin 1.9 kat arttığı gösterilmiştir. Myeloperoksidaz (MPO) geni varyant allelinde % 50 civarında risk azalması gösterilmişse de bu istatistiksel olarak anlam taşımamaktadır (22). NADPH quinon oksidoredüktaz (NQ01) gen polimorfizmi hem karsinojen aktivasyonu hem de detoksifikasyonunda rol oynamaktadır. Yapılmış geniş kapsamlı bir çalışmada, az miktarda sigara içiminde risk artarken, artmış sigara içiminde risk azalmaktadır (23). Glutatyon – S transferaz (GSTM1, GSTT1 ve GSTP1) farklı sınıflarda elektrofilik bileşenleri konjuge ederek detoksifikasyonda rol oynayan bir başka enzimdir. GSTM1 null genotipinde akciğer kanseri riski orta seviyede artmıştır (24).

B) DNA tamir enzim polimorfizmleri

Baz eksizyon tamiri yapan (XRCC1, OGG1), nükleotid eksizyon tamiri yapan (ERCC1, XPD, XPA), çift sarmal kırıkları tamir eden (XRCC3) ve yanlış eşleşme onarımı yapan DNA tamir enzimleri mevcuttur (25,26). OGG1 polimorfizminin erkeklerde (27), sigara içenlerde (28) ve bazı farklı etnik gruplarda akciğer kanseri riskini 1.7 – 3.6 kat arasında arttırdığı gösterilmiştir. XRCC1'in üç farklı polimorfizmi tanımlanmış akciğer kanseri ile ilişkileri hakkında çelişkili veriler elde edilmiştir (29). XPD geninde de iki polimorfizm bildirilmiş ve kanser gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir (30).

C) Missens ve gen içi mutasyonlar

Tümör baskılayıcı genler büyüme için gerekli negatif büyüme düzenleyicileridir ve fonksiyonlarının kaybı malign hücreye dönüşüm ile sonuçlanmaktadır. p53 tümör baskılayıcı geni akciğer kanseri olgularının 2/3'ünde mutasyona uğradığı tespit edilmiştir (31). Mutasyona uğradığında onkogen olarak fonksiyon görüp stoplazmada birikmekte ve yarı ömrü uzatmaktadır. p53 gen mutasyonu skuamöz hücreli karsinomda % 51.2, büyük hücreli karsinomda % 53.7 ve adenokanserlerde % 38.8 oranında görülmektedir (32,33). Kalıtsal p53 mutasyonun yol açtığı Li-Fraumeni sendromu, genç yaşta akciğer kanserinin ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır. K – ras, ras ailesine ait bir protoonkogendir. En fazla % 30 oranıyla adenokarsinomda izlenirken, KHAK 'ta izlenmemiştir (34). Akciğer adenokarsinomlarının % 90 'ında ras mutasyonu izlenmekte olup, bunların % 85 'i K-ras mutasyonları şeklindedir. K-ras mutasyonlarının erken ve ileri evre KHDAK'de kötü prognoz belirteci olduğu gösterilmiştir (35). p16 da bir tümör baskılayıcı gendir. KHDAK'de % 40'ın üzerinde inaktive olmaktadır (36). Sigara kullanıcılarında bu gen mutasyonunun daha sık olduğu gösterilmiştir (37). Retinoblastom geni (RB1) keşfedilen ilk tümör baskılayıcı gendir ve kromozom 13q14 bölgesinde lokalize olan nükleer bir fosfoproteindir. KHDAK'de % 40 oranında mutasyona uğradığı saptanmıştır (38). RB1 aktivasyonunda, G1/S geçişi ile ilgili proteinler inaktive olmaktadır. Akciğer kanserlerinde RB ile ilişkili genler olan p107 ve RB2/p130 mutasyonları gösterilmiştir. Ayrıca RB ekspresyonunun yokluğu da kötü bir prognoz belirteci olarak tespit edilmiştir (39).

D) Kromozomal değişimler

1. Anöploidi : KHDAK'de anöploidiyi araştıran bir metaanalizde 4033 hastadan 2626'sında anöploidi izlenmiş ve sağkalımın azaldığı gösterilmiştir (40).

2. Translokasyonlar : Kanser genetiğinde iki tip translokasyon önemlidir. Kompleks olanların çoğu solid tümörlerde görülür, ancak tümöre özel değildir. Basit olanları ise hastalığa özeldir, ancak hematolojik ve mezodermal tümörlere göre akciğer kanserinde daha az sıklıkta görülmektedir (41). KHDAK'de yeni tanımlanmış t (15,19) sonucunda notch 3 geni aşırı eksprese olmaktadır (42) ve

bunun hücreyi son farklılaşma olmadan akciğer karsinomuna götürdüğü savunulmaktadır (43).

3. Özel gen delesyonu ve amplifikasyonu : Skuamöz hücreli karsinomda 3q26 kromozom bölgesinin amplifikasyonu sık görülür ve sonucunda 3p kromozom delesyonu olur.

4. Genomik delesyon ve heterozigotinin kaybı : En sık izlenen değişiklikler 3p21 ve 9p21 kromozom bölge kayıpları, 5p21 delesyonu, p53 ve k-ras nokta mutasyonlarıdır. 3p ve 9p kayıpları erken olaylar olup, preinvaziv lezyonlar olarak sigara içenlerde tesbit edilmiştir (44-46). p53 ve k – ras mutasyonları ise yüksek oranda ileri evrelere progresyonda ve erken invaziv lezyonlarda izlenmektedir (47).

5. Genomik amplifikasyon : EBFR (epidermal büyüme faktörü reseptörü) tirozin kinaz reseptör ailesindedir. Premalign bronş epitelinde aşırı eksprese olduğu ve tümör büyümesinde rolü olduğu gösterilmiştir (48). EBFR protein aşırı ekspresyonu KHDAK'ın % 62'sinde, skuamöz hücreli karsinomun ise % 80'inde izlenmektedir. KHDAK 'nde ERBB1 geni tarafından kodlanan EBFR 'nin tümör evresi ve differansiyasyonu ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Klinik olarak erken evrede sağkalım üzerine önemli bir etkisinin bulunmaması, tümörün progresyonundan çok tümörün oluşumunda rol oynadığını düşündürmektedir. ERBB2 (HER2/neu) özellikle adenokarsinomalarda (% 30-40) eksprese edilen kısa sağkalım süresi ile ilişkili ve akciğer kanseri hücre serilerinde çoklu ilaç direncinin bir belirteci olarak tanımlanmıştır (49).

Normal hücre bölünmesi boyunca telomer kısalması hücrelerin mortalitesi ile sonuçlanmaktadır. Telomerlerin bu aktivitesi telomeraz enzimi ile gerçekleşmektedir. Bu enzimin ekspresyonunda bir artma, hücrelerin immortalizasyonuna neden olmaktadır. KHDAK'de % 80-85 oranında yüksek telomeraz aktivitesi tespit edilmiştir (50).

Hücre adezyon molekülleri gibi pek çok metastazı etkileyen faktörler bulunmaktadır. E-cadherin ve alpha (3) integrin ekspresyonunun azalması, sağkalımı olumsuz yönde etkilemektedir (51,52). Gelatinase A ekspresyonunun KHDAK'de % 65 oranında görülmesi, klinik çalışmaları matriks metalloproteinazlar yönünde ilerletmiştir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), bazik fibroblast büyüme

faktörü (bFbF), anjiyopoyietinler, proteazlar akciğer kanserinde rol oynayan önemli anjiyojenik maddelerdir (53).

Farklı gen polimorfizmleri ile akciğer karsinomu arasındaki ilişki son yıllardaki çalışmaların ilgi odağı olmuştur. Transforme edici büyüme faktörü $\beta 1$ (TGB $\beta 1$), hücre proliferasyonunu inhibe ederek tümörü baskılama özelliğine sahiptir. TGB $\beta 1$ gen polimorfizmlerinden 509C>T ve 869T>C akciğer adenokarsinomunda kontrol grubuna göre daha sık izlenmiştir (54).

Siklin D1 870 A/G gen polimorfizmi rezeke edilebilir KHDAK olgularında incelendiğinde, AA ve AG genotiplerinde daha az sayıda sigara içimiyle bile tümörün geliştiği gösterilmiştir. Ayrıca bu genotiplere sahip olguların platin bazlı kemoterapi rejimlerine daha dirençli oldukları ortaya konmuştur (55).

Astım tedavisinde iyi tanımlanmış bir hedef olan $\beta 2$ adrenerjik reseptör (ADR $\beta 2$) başlıca bronş düz kası üzerinden eksprese olmaktadır. Bu gen polimorfizmi ile akciğer karsinomu riski arasındaki ilişki incelenmiş, ancak bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmemiştir (56).

Tümör nekroz faktör α (TNF α) promoter bölgesinde bulunan 308 G/A ve 238 G/A polimorfizmleri ile akciğer karsinomu ilişkisi araştırılmış, 308 A allelinin kanser gelişmesi ve ilerlemesinde rolü saptanırken, 238 A allelinin akciğer karsinomundan koruyucu etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (57).

Eksojen karsinojenlere ve kemoterapi ajanlarına substrat spesifitesine sahip detoksifikasyon enzimi olan glutatyon – S transferaz π (GSTP1) ekson 5 ve 6 gen polimorfizminde enzim aktivitesi azalmaktadır. Bu şekilde kemoterapi ajanlarının inaktivasyonu azalarak, ileri evre KHDAK olgularının sağkalım sürelerinde anlamlı artış saptanmıştır (58).

PATOLOJİ

Primer akciğer karsinomlarının büyük bir kısmı bronş epitelinden daha az oranda küçük hava yolları ve alveolü döşeyen epitelden kaynaklanmaktadır. İlk kez 1968 'de yayınlanan ve 1981 'de revize edilen Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) sınıflandırmasında 4 ana tip karsinom tanımlanmıştır: Küçük hücreli karsinomlar, küçük hücreli dışı karsinomlar olarak bilinen adenokarsinom, skuamoz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom. En son 2001'de bu 4 ana tipe pleomorfik, sarkomatoid ve sarkomatöz elemanlar içeren karsinomlar dahil edilmiştir (Tablo - 1). Daha seyrek görülen diğer tipler ise adenoskuamoz hücreli karsinom, karsinoid tümör ve atipik karsinoid tümördür. Genel olarak akciğer karsinomları histolojik olarak en iyi ayrılaşmanın olduğu alana göre tiplendirilirler ve ayrılaşmanın en az olduğu alana göre derecelendirilirler. Pleomorfik karsinom, karsinosarkom ve KHAK'ler az differansiye olarak kabul edilip, ayrıca derecelendirilmezler.

Tablo - 1. Akciğer Malign Epitelyal Tümörleri Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması

Skvamoz Hücreli Karsinom Varyantlar: Papiller Berrak hücreli Küçük hücreli Bazaloid	Pleomorfik, sarkomatöz yada sarkomatoid tip İğsi/dev hücreler içeren karsinomlar Karsinosarkom Pulmoner blastom
Küçük Hücreli Karsinom Varyant: Kombine KHK	Adenoskuamoz Hücreli Karsinom
Adenokarsinom Asiner Papiller Bronşiolalveoler Müsin yapan adeno Ca Varyantlar:İyi differansiye fetal Müsinöz "kolloid" Müsinöz kist Signet-ring Berrak hücreli	Büyük Hücreli Karsinom Varyantlar:Büyük hücreli nöroendokrin Kombine Bazaloid Lenfoepiteloid benzeri Berrak hücreli Rabdoid fenotipli Karsinoid Tümörler Tipik karsinoid Atipik karsinoid

Adenokarsinoma akciğer kanserlerinin en sık görülen tipidir (% 30-35) ve sıklıkla periferik yerleşmektedir. Skuamöz hücreli karsinomlar (% 30) santral olarak yerleşir ve hiler ve mediastinal yayılım gösterirler. Büyük hücreli karsinomlar (% 10-20) sıklıkla periferik yerleşimlidir. Küçük hücreli karsinomlar ise (% 15-25) skuamöz gibi yerleşim göstererek hava yolu, hiler ve mediastinal yayılma eğilimindedirler (59).

Gelişmiş ülkelerin çoğunda adenokarsinomlar artarken, ülkemizde en sık skuamöz hücreli kanserler görülmektedir (11).

KLİNİK BULGULAR

Akciğer kanserli hastaların % 90'ı semptomatik olup, çoğu ileri evrelerde dir. Akciğer kanserli hastalarda klinik bulgu ve semptomlar 4 ana başlıkta incelenebilir:

1-Lokal tümör büyümesi ve intratorasik yayılıma bağlı bulgular (% 27): Santral yerleşimli tümörlerde öksürük, nefes darlığı, hırıltılı solunum semptomları ortaya çıkarken, periferik yerleşen tümörler asemptomatik olabilir. Mediastinal invazyona bağlı sinir sıkışmalarına (rekürren laringeal sinir (% 2-18), frenik sinir, alt brakial pleksus), vasküler tıkanmalara (Süperior vena kava sendromu % 46-75), özofagus invazyonu veya basısına, plevral (% 8-15) ve perikardiyal tutulumlara bağlı semptomlar görülebilir. Asemptomatik hastalarda 5 yıllık sağkalım % 18 iken, primer tümöre bağlı semptomlarla başvuranlarda % 12'dir (59).

2-Uzak metastazlara bağlı bulgular (% 32): Santral sinir sistemine (% 10), kemiklere (% 20-25), karaciğere ve adrenal bezlere hematogen yolla yayılımla organa spesifik semptomların ortaya çıkmasına yol açmaktadır.

3-Non-spesifik sistemik semptomlar (% 27): Anoreksi, ateş, kilo kaybı ve anemi gibi semptomlar görülebilmektedir.

4-Paraneoplastik sendromlar: Endokrin, nörolojik, kardiyovasküler, kas-iskelet sistemi ve kutanöz bulguları içermektedir. Hiperkalsemi, nonbakteriyel trombotik endokartit, hiperkoagülabilité gibi kardiyovasküler ve hematolojik paraneoplastik sendromlar adenokanserlerde ortaya çıkmaktadır.

TANI ve EVRELEME

Akciğer kanseri, sıklıkla tümörün lokal veya sistemik etkilerinin neden olduğu semptomların ortaya çıkması sonucunda veya anormal radyolojik görüntülerden şüphelenilmesi ile ortaya çıkmaktadır. Tanı için kullanılacak yöntem tanı ve evreleme için yeterli özelliklere sahip olmalı buna karşın tedaviye yol göstermeyen invaziv testlerden kaçınılmalıdır.

Tanı için genel yaklaşım önerileri (60)

-Radyolojik ve klinik bulgular akciğer kanseri özelliklerine sahipse de en kolay tanı yöntemi tercih edilmelidir (balgam sitolojisi, torasentez, İİAB).

-Değerlendirilebilir plevral effüzyonu varsa torasentez yapılmalıdır, plevral sıvı sitolojisi negatif olan hastalarda torakoskopi bir sonraki adımdır.

-Metastaz olarak düşünülen ekstratorasik soliter kitlesi olan hastalardan ince iğne aspirasyonu yapılmalıdır.

-Yaygın hastalığı olan hastalarda tanı için lokalizasyona en uygun ve en güvenli yöntem kullanılmalıdır.

-Soliter periferik lezyonlar BT ve PET bulguları negatif ise eksizyonel biyopsi uygulanmalı, rezekt edilebilir akciğer kanseri varlığında ardından lobektomi uygulanmalıdır.

Non-invaziv yöntemler

-Balgam sitolojisi: Akciğer kanseri tanısında sensitivitesi %68, spesifitesi %99'dur. Kanlı balgam olsun veya olmasın santral yerleşimli lezyonlarda ilk olarak kullanılması gereken tanı yöntemidir (60).

-Akciğer radyografisi: Akciğer kanserlerinin çoğu akciğer radyogramları ile tespit edilmektedir. Mediastinal lenf nodu tutulumunu ölçmede sensitif olmadığından, diğer noninvaziv ve invaziv tanı yöntemlerine gereksinim bulunmaktadır (61).

-Bilgisayarlı Tomografi (BT): Akciğer kanserli hastalarda mediastenik değerlendirilmesinde ve evrenmesinde en sık kullanılan noninvaziv yöntemdir. Konvansiyonel BT, solunumsal kesit atlamalarına, böylece lezyonların gözden

kaçmasına karşın, spiral BT ile volümetrik ve üst üste çakışan kesit bilgisi alınması parsiyel volüm etkisini de minimize etmektedir. Patolojik lenf nodu kısa aksı 1 cm üzerinde olması ile tanımlanmaktadır. Ancak BT, benign hiperplastik lenf nodu ile malign mediastinal lenf nodu ayırımını yapamaz. Normal boyutta görülen lenf nodlarında % 10-64 oranında mikrometastaz bulunduğu unutulmamalıdır. Hiler bezler için BT 'de 1 cm kesit kalınlığında duyarlılık % 17-89, özgüllük % 50-86, doğruluk % 20-68 olarak verilmektedir (61).

Akciğer kanserleri saptandığında % 30 'u ekstratorasik metastaz ile birlikte dir. Olguların % 25 'inde patolojik boyutta lenf nodu olmamasına karşın, ekstratorasik metastaz mevcuttur. Özellikle adenokarsinom veya büyük hücreli karsinomlarda ekstratorasik metastaz riski yüksek olup, T ve N evresi ile korele değildir. En sık ekstratorasik metastaz bölgeleri beyin, adrenal, kemik ve karaciğerdir. Adrenal lezyonları bu olguların % 2-10 'unda mevcut olup, bunların % 50 'si benign tanı alır. Kemik ağrısı ve alkalen fosfataz yüksekliği değerlendirilmelidir. Beyin ise en sık ekstratorasik metastaz bölgesidir. Preoperatif beyin MRG bu konuda en doğru sonuçları vermekle birlikte, sağkalıma olumlu etkisi saptanmamıştır.

-Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Radyasyon içermeyen, istenilen her düzlemde görüntüleme yeteneğine sahip, kontrast madde gereksinimi olmayan ve bronkojenik karsinomun değerlendirilmesinde ikincil görüntüleme yöntemidir. Standart MRG'ın ne mediastinal ne de hiler lenfadenopati evrelendirmesinde, ne de primer lezyonun T evrelemesinin belirlenmesinde BT'ye üstünlüğü gösterilememiştir. Ancak çok düzenli kesit alma yeteneği ile süperior sulkus tümörleri, aortikopulmoner pencere ve mediastinal - göğüs duvarı - diafragmatik invazyon değerlendirmelerinde BT'ye üstündür (62). Seçilmiş olgular dışında akciğer karsinomu evrelemesinde MRG'ın rutin kullanımı önerilmemektedir (61).

-Pozitron Emisyon Tomografisi (PET): Neoplastik hücrelerin biyolojik aktivitesi temeline dayanan bir yöntemdir. Tümör hücrelerinde 2-(florin-18)Fluo-2-deoxy-D-glukoz (18-FDG) transportta glukoz ile yarışır. Geri diffüzyonu veya degradasyonu az olması hücre içerisinde tutulmasına neden olur. Akciğer tümörü

hücreleri artmış yüzey transport proteini sayıları ve non neoplastik hücreler ile kıyaslandığında yüksek orandaki glikolize bağlı olarak artmış glukoz tutulumu gösterirler. Böylece hastalığın kuşku lanılmayan bölgelerin veya biyopsi bölgesinin belirlenmesinde yararlı olabilmektedir. Benzer şekilde negatif PET sonucu malignite için daha düşük bir olasılık göstergesidir ve konservatif yaklaşım ile izlemi destekleyebilir. FDG-PET görüntüleme yöntemleri ile benign-malign ayırımı yapılamayan olgularda soliter-pulmoner nodülün değerlendirmesinde kullanılabilir (61). Cerrahi için aday hastaların mediasten değerlendirmesi için PET önerilmektedir (63). Abnormal PET bulguları olan hastalarda abnormal lenf nodlarının örnekleme si primer tümörün cerrahi rezeksiyonundan önce yapılmalıdır (3,61).

İnvaziv yöntemler

-Santral yerleşimli tümörlerde bronkoskopi ve transbronşial ince iğne aspirasyon biyopsisi ile tanı konmaktadır (60, 64).

-Transtorasik perkutan ince iğne aspirasyon biyopsisinin sensitivitesi 2 cm üzerindeki lezyonlarda % 95, altındaki lezyonlarda % 91 'dir (35). Periferik yerleşimli akciğer lezyonu olan olgularda kullanılmaktadır (60).

-Mediastinal lenf nodlarını değerlendirmek için mediastinoskopi yapılabilir. Bu yöntemle sağ ve sol paratrakeal lenf nodları (2R, 2L, 4R, 4L istasyonları), pretrakeal lenf nodu (istasyon 1, 3), anterior subkarinal nodlar (istasyon 7) değerlendirilirken, posterior subkarinal (istasyon 7), inferior mediastinal (istasyon 8, 9), aortikopulmoner pencere ve anterior mediastinal nodlar (istasyon 5, 6) değerlendirilememektedir (65).

Akciğer kanserlerinde tanı anındaki hastalığın evresi yalnızca tedavi seçimine değil, sağkalım hızları üzerine de etki göstermektedir. İlk kez 1946'da Denoix tarafından önerilen TNM sistemi 1986'da "International Union Against Cancer" (UICC) ve "American Joint Committee on Cancer" (AJCC) tarafından gözden geçirilip, "Uluslararası Akciğer Kanseri Evreleme Sistemi" adı altında tek bir sistem haline getirilmiştir (Tablo – 2). Bu sistem 2005 'de yeniden gözden geçirilmiş skuamoz hücreli, adenokarsinom, büyük ve küçük hücreli olmak üzere akciğer kanserinin 4 ana tipinin yanısıra spesifik alt grubu belirlenmemiş indiferan karsinoma da uygulanması önerilmiştir (66).

Tablo - 2. Akciğer Kanserlerinde TNM (Tümör-Nod-Metastaz) sınıflaması

Primer Tümör (T)

Tx: Primer tümörün belirlenememesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi

T0: Primer tümör belirtisi yok

Tis: Karsinoma in situ

T1: En geniş çap ≤ 3 cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale (ana bronşa) invazyon göstermeyen tümör (Bronş duvarı ile sınırlı invaziv komponenti olan herhangi bir büyüklükte yüzeysel tümör de dahil)

T2: Tümörün aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olması

-En geniş çap > 3 cm,

-Ana bronş invaze ancak karinaya uzaklık ≥ 2 cm,

-Visseral plevra invazyonu,

- Hiler bölgeye ulaşan, tüm akciğeri kapsamayan atelektazi / obstrüktif pnömoni

T3: Herhangi bir büyüklükte olup, göğüs duvarı, diafragma, 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: Herhangi bir büyüklükte olup mediasten, kalp, büyük damarlar (perikard içinde pulmoner arter / ven), trakea, özofagus, vertebra korpusu, 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 nodülleri

Bölgesel Lenf Nodu:

Nx : Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi

N0 : Bölgesel lenf bezi metastazı yok

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

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

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

Uzak Metastaz (M):

Mx : Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi

M0 : Uzak metastaz yok

M1 : Uzak metastaz var

TNM'ye göre Evreleme

Okkült karsinom: Tx N0 M0

Evre 0 : Tis N0 M0

Evre IA : T1 N0 M0

Evre IB : T2 N0 M0

Evre IIA : T1 N1 M0

Evre IIB : T2 N1 M0; T3 N0 M0

Evre IIIA : T3 N1 M0; T1-3 N2 M0

Evre IIIB : T4 N0-3 M0; T1-4 N3 M0

Evre IV : T1-4 N0-3 M1

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Moleküler ve hücrel orijinleri farklı olan, farklı klinik davranış özelliklerine sahip ve dolayısıyla farklı prognozları olan KHDAK heterojen bir tümör grubudur. Bu nedenle her bir hasta bazında prognozun belirlenmesi güç olmaktadır (6). Genel olarak ele alındığında tüm grupta prognoz belirlenebilmektedir. Prognostik faktör belirlemede önemli olan, bu faktör ya da faktörlerin tedavi kararını vermeye yardımcı olması, uygun çalışma planlama ve analiz etmeye yardımcı olması, uygun sağlık politikalarının geliştirilmesine katkıda bulunmasıdır (66).

Sağkalım belirlenmesinde önemli bir prognostik faktör olma özelliğini sürdüren hastalığın evresidir. Bunun için TNM evreleme sistemi (66) kullanılarak KHDAK rezeke edilebilir hastalık, lokal ileri hastalık ve ileri evre hastalık olmak üzere üç ana kategoriye ayrılmaktadır.

Prognostik faktörler de bu üç gruba göre incelenmektedir (6).

1) Rezeke edilebilir hastalıkta prognostik faktörler: Medikal olarak uygun olan hastalarda cerrahi standart tedavi yaklaşımı olduğundan tedavi kararı vermede hastaya ilişkin faktörler (post-op pulmoner fonksiyonlar gibi), komplet rezeksiyon olasılığını belirleyen tümöre ilişkin faktörler (cN2 veya cT4 hastalık gibi) ve seçilecek cerrahi yönetime ilişkin faktörler (kama rezeksiyon veya lobektomi gibi) önem kazanmaktadır (6).

Prognoz bakımından özel bir durum, klinik olarak rezeke edilebilir hastalığı olan fakat medikal nedenlerden dolayı cerrahi yapılamayacak hastalardaki prognozun belirlenmesidir. Bu grup hastalarda cerrahi ile radyoterapiyi doğrudan karşılaştıran modern, randomize çalışmalar bulunmamasına karşın, primer radyoterapi önerilen küratif tedavi yaklaşımıdır. Genel olarak radyoterapinin cerrahi tedaviye oranla hem lokal kontrol hem de genel sağkalım bakımından daha düşük sonuçlar sağladığı bildirilmektedir (6). Yine de bu grup hastalarda primer radyoterapi anlamlı düzeyde kür oranları sağlamakta ve retrospektif çalışmalarda tedavi başarısı üzerinde etkili prognostik faktörler tanımlanmaktadır. Beşyüzden fazla hastayı kapsayan bir çalışmada tümör boyutunun en önemli bağımsız prognostik faktör olduğu, ayrıca evre, semptom, performans durumu ve hemoglobin düzeyinin diğer bağımsız prognostik faktörleri oluşturduğu bildirilmiştir (67).

Rezeke edilebilir erken evre KHDAK 'de tam rezeksiyon yapılan hastalarda dahi nüks oranlarının önemli boyutta olması (evreye göre değişmekle birlikte % 20-85) bu grup hastalıkta prognostik faktörlerin belirlenmesinin önemini vurgulamaktadır (66). Sağkalım üzerine etkili bağımsız prognostik faktörler:

a) Tümöre ilişkin prognostik faktörler:

-Evre, en önemli prognostik faktördür.

-Tam olmayan rezeksiyon: Hem makroskopik hastalık hem de mikroskopik cerrahi sınır pozitifliği önemli prognostik faktörler olup, mikroskopik cerrahi sınır pozitifliğinin ardından radyoterapi veya kemoradyoterapi uygulanması

önerilmektedir (6). Pek çok çalışmada ek tedavi uygulanmış olmasına rağmen mikroskopik cerrahi sınır pozitifliğinin sağkalım üzerine negatif etkili güçlü bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir.

-Tümöre ilişkin diğer prognostik faktörler: Hastalığın anatomik yaygınlığı, hücre tipi bu faktörlerdendir. Pek çok çalışmada adenokarsinom histolojik tipin sağkalım üzerine olumsuz bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (68). Bunun dışında klinik pratikte henüz yaygın kullanım alanı bulmamış diğer prognostik faktörler: Hücre büyümesi düzenleyicileri (ras onkogeni, retinoblastoma, epidermal growth faktör reseptörü, erb-B2, motility ilişkili protein, hepatosit büyüme faktörü, metastatik kaskad düzenleyicileri (doku polipeptid antijen, siklin D1, katepsin), apoptosis düzenleyicileridir (p53, bcl-2).

b) Hasta ile ilişkili prognostik faktörler:

Hastaya ilişkin faktörler rezektabl KHDAK 'de özellikle evre I hastalıkta ileri evre hastalıkta olduğu kadar büyük bir prognostik öneme sahip değildir. Ancak diğer evrelerde kilo kaybı, performans durumu, yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığının prognostik önemi bulunmaktadır. Hasta ile ilişkili ümit vadeden bir moleküler marker CYPIA-1 gen polimorfizmidir. Bu gen sigara dumanında bulunan benzopirenlerin metabolik aktivasyonundan sorumlu olup, CYPIA-1 gen polimorfizmi taşıyan hastalarda tütün ile ilişkili akciğer kanserine duyarlılık önemli ölçüde artmaktadır. Ek olarak, duyarlı genotipin varlığının artmış nüks oranları ve kısa sağkalım ile birlikte olduğu gösterilmiştir (69).

c) Çevreye ilişkin prognostik faktörler:

Tedavi seçenekleri ve bunların etkinliğinin iyi belirlenmesi en önemli çevresel prognostik faktörleri oluşturmaktadır.

2) Lokal ileri hastalıkta prognostik faktörler: Lokal ileri hastalığı olan hastaların çoğu semptomatik olup, beraberinde kilo kaybı ve kötü performans durumu gibi genel belirtiler bulunur. Bu gibi sistemik belirtileri olmayan hastalarda indüksiyon kemoterapisini takiben radyoterapi veya eş zamanlı kemoradyoterapi uygulandığında tek başına radyoterapiye oranla daha iyi sağkalım sonuçlarının elde

edildiği, pek çok klinik çalışmada gösterilmiştir (6). Aynı subgrup hastalarda, sürekli hiperfraksiyone ve akselere radyoterapinin konvansiyonel fraksiyonasyona göre daha iyi sağkalım sonuçları sağladığı bildirilmektedir (70).

İkinci önemli subgrup cT3N0M0 süperior sulkus tümörü (Pancoast tümörü) olan hastalardır. Bu grupta prognostik öneme sahip faktörler nörolojik tutulum ve vertebra tutulumu olarak tanımlanmaktadır (71).

3) Metastatik hastalıkta prognostik faktörler: Prognoz üzerine etkili faktörler tümöre, hastaya ve çevreye ilişkin olmak üzere Tablo - 3'de gösterilmiştir. Hastalığın yaygınlığı, kilo kaybı ve kötü performans durumu en önemli prognostik faktörlerdir. Hastalığa ait sistemik semptomları olmayan hastalarda sistemik kemoterapi en iyi destek tedaviye göre ortalama sağkalım süresini anlamlı oranda uzatmaktadır (6).

Metastatik hastalıkta prognostik öneme sahip diğer faktörler: vena kava süperiorda obstrüksiyon olması, hiperkalsemi varlığı, yaş, plevral efüzyon, karaciğer metastazı, metastatik alan sayısı, hematolojik ve biyokimyasal parametreler (hemoglobün, LDH, albumin)'dir.

Metastatik KHDAK 'de sağkalım üzerine etkili prognostik faktörler iyi performans durumu, bayan cinsiyet ve 70 yaşın altı olarak tanımlanmıştır. Bu SWOG çalışmasında ayrıca sisplatin temelli kemoterapi alan hastalar üç prognostik alt gruba ayrılmış ve sırasıyla iyi performans durumu, hemoglobün düzeyinin 11 g/dl 'nin ve yaşın 47 'nin üzerinde olmasının en önemli prognostik faktörler olduğu bildirilmiştir (72).

Rezeke edilebilir hastalık evresinin aksine ileri evre hastalıkta az sayıda çalışmada moleküler belirteçler çalışılmıştır. Bu nedenle bu grupta daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo - 3. İleri evre KHDAK 'de prognostik faktörler (6)

Prognostik faktör	Tümöre ilişkin faktörler	Hastaya ilişkin faktörler
Temel faktörler	Evre Hiperkalsemi VCSS	Kilo kaybı Performans durumu
Ek faktörler	Anatomik: T,N,evre IIIA vs IIIB, tutulan alan sayısı, plevral efüzyon, karaciğer metastazı Biyokimya:Hemoglobin, Albumin	Yaş Cins Semptomlar
Yeni/ümit vadeden faktörler	Biyokimya:koagulasyon Proteinüri Proliferasyon markerları: DNA ploidi, S-faz fraksiyonu, Ki-67 Diğer:2p/3p'de replikasyon boz, K-ras, p53,c-erb-b2,TPA	Yaşam kalitesi Depresyon durumu CYPIA-1

Son yıllarda yaşam kalitesi skorları ve/veya anksiyete ve depresyon ölçümleri gibi hasta ifadesine dayalı parametrelerin prognostik faktör olarak kullanıldığı çalışmalarda önemli artış bulunmaktadır (73). Tedavi öncesi gerçekleştirilen ölçümler ile hastalığın boyutu ve hastanın kilo kaybı ile performans durumu hakkında bilgiler edinilmektedir. Bu parametrelerin tekrarlanan ölçümleri ile hastalığın ve tedavinin seyri hakkında ek bilgiler elde edilmektedir. Bu çalışmalarda elde edilen olumlu skorlar ile hastalığın seyrine ilişkin olumlu klinik sonuçlar arasındaki ilişkinin doğasını aydınlatacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sistemik kemoterapi uygulanan ileri evre KHDAK 'li hastalarda sağkalım üzerine etkili prognostik faktörler hastalığın yaygınlığı, performans durumu ve kilo

kaybı olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca 9387 KHDAK 'li hastayı kapsayan 52 randomize çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde modern sisplatin temelli kemoterapi uygulamasının tüm hastalık evrelerinde ve tüm tedavi modalitelerinde olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir (6).

TARAMA ve ERKEN TANI

Akciğer kanserli hastaların ancak % 30' dan daha azında cerrahi tedavi düşünülür ve genellikle ortalama 5 yıllık sağkalım % 15 'den daha azdır. Erken tanı için akciğer grafileri ile birlikte balgam sitolojisi veya balgam sitolojisi olmaksızın sadece akciğer grafisi ile tarama çalışmaları yapılmış, ancak akciğer kanseri mortalitesinde beklenen azalma elde edilememiştir. Bu çalışmalar sonucunda da erken tanı için akciğer grafisi ve balgam sitolojisi önerilmemiştir (74).

Düşük doz bilgisayarlı tomografi: Akciğer kanser gelişme riski olan asemptomatik kişilerde nodülleri yakalamak için kullanılmaktadır. Günümüzde moleküler tıp teknikleri ile biyolojik tümör belirleyicileri ve floresan endoskopi ile premalign lezyonların saptanmasına yönelik ümit verici çalışmalar devam etmektedir (75).

Akciğer kanseri erken tanısı için yüksek risk grubunda yani yaşlı, mesleki kanserojen ve ailede kanser öyküsü ve yoğun sigara içme anamnezi bulunan kişilerde yapılabilir. Taramaların spiral BT ile ve düşük doz kullanılması önerilmektedir (75).

TEDAVİ

ERKEN EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE

TEDAVİ

Erken evre kanser, yüzey alanı < 2 cm olan skuamöz hücreli karsinomun radyolojik olarak görünmemesi (okült), endoskopik olarak yüzeyel olması, patolojik değerlendirmede bronş kartilajını invaze etmemesi olarak tanımlanmaktadır (76).

Lokalize kanserler dışında KHDAK 'de standart tedavi sonuçları güçlü değildir. Tüm yeni tanı KHDAK hastaları, yeni tedavi formlarının değerlendirilmesinde potansiyel adaylardır. Cerrahi, hastalığın en potansiyel küratif tedavi seçeneğidir. Radyoterapi çoğu hastada palyasyon sağlamakla birlikte küçük bir hasta grubunda da kür sağlamaktadır. Adjuvan kemoterapinin rezeke edilebilir KHDAK 'de ek yarar sağladığını gösteren çalışmalar giderek artmaktadır (77,78). Kemoterapi ile hastalığa bağlı semptomlarda düzelme sağlanabilmektedir. Bazı klinik çalışmalar, tümör ilişkili semptomların KT ile kontrol edilebileceğini, kemoterapinin yaşam kalitesine olumsuz etkisi olmadığını göstermiştir (79-80).

Erken evre kanserlerin % 70 'ine lobektomi uygulanırken, kalan % 30 'una bilobektomi veya pnömonektomi yapılmaktadır. Bazı çalışmalarda yeni tanı akciğer kanserli olguların % 15 'e kadar senkron lezyonlara sahip olduğu bildirilmektedir (81).

Okült hastalık, tanısal değerlendirme akciğer grafisi ve bronkoskopiden oluşur. Gerekli durumlarda tomografi tümörün yerini ve doğasını tanımlamada kullanılır. Bu şekilde tanımlanan tümörler genelde erken evre ve cerrahi ile tedavi şansına sahiptir.

Evre 0, karsinoma in situ ile eş anlamlıdır. Bu tümörler invaziv olmayıp, metastaz kapasitesi bulunmadığı için cerrahi rezeksiyon ile kür elde edilmektedir. Ancak yüksek oranda ikinci primer tümörler görünmekte ve çoğu rezeke olmayan karakterdedir. Hematoporfirin derivesi ile endoskopik fototerapi, iyi seçilen olgularda cerrahi rezeksiyona alternatif olabilir. Klinik değerlendirme aşamasında olan bu tedavi 1 cm altındaki santral yerleşimli tümörlerde etkilidir (82).

Evre I, hastaların tedavi seçeneği cerrahidir. Hastanın preoperatif dönemde tüm sağlık durumunun dikkatlice değerlendirilmesi, özellikle hastanın akciğer rezervi cerrahi yararın değerlendirilmesinde kritik öneme sahiptir. KHDAK evre IA ve evre IB hastalarda postoperatif 5 yıllık sağkalım sırasıyla % 71 ve % 57 olarak belirtilmektedir. Postoperatif ani ölüm oranı yaşla ilişkilidir, lobektomide mortalite % 3-5 oranında beklenebilir (83). Uygun olmayan akciğer fonksiyonuna sahip hastalar, primer tümörün segmental veya kama rezeksiyon ile çıkartılmasına adaydır. Akciğer kanseri çalışma grubu, randomize bir çalışmada evre I hastalarda lobektomi ile sınırlı rezeksiyonu karşılaştırmış, segmental veya kama rezeksiyonlarda rekürrens riskini % 14-23 arasında bulmuş (84), ancak tüm sağkalımda anlamlı fark bulamamıştır (85). Anatomik segmentektomi ve lobektomiyi karşılaştıran randomize olmayan bir çalışmada da benzer sonuçlar bildirilmektedir (86). Üç cm üzerinde tümörlerde lobektomi ile sağkalım avantajı sağlanırken, 3 cm altındaki tümörlerde avantaj yoktur. Ancak primer tümörün boyutundan bağımsız olarak lobektomi sonrası rekürrens oranı istatistiksel anlamlı olarak daha düşük oranda izlenmiştir.

İnoperabl evre I hastalarda akciğer rezervi yeterli ise küratif amaçlı radyoterapi uygulanabilmektedir. Yetmiş yaş üzerinde 4 cm altında rezeke edilebilir tümörü olan ancak medikal olarak inoperabl hastalık varlığında ya da cerrahi reddedenlerde, küratif RT ile küratif cerrahi uygulanan bir çalışmada 5 yıllık sağkalım süreleri benzer bulunmuştur (87).

Cerrahi ile tedavi edilen çoğu hastada, bölgesel ya da uzak metastazların bir süre sonra ortaya çıktığı bildirilmiştir. Böyle hastalar postoperatif RT veya KT içeren adjuvan tedaviler için adaydırlar. Dokuz randomize çalışmanın yer aldığı bir metaanalizde evre I – II hastalarda postoperatif RT ile takip karşılaştırılmış tüm sağkalımda izlem grubunda % 7 azalma olduğu saptanmıştır (88).

Evre IB KHDAK hastaları adjuvan platin temelli kemoterapi kombinasyonlarından yarar görebilirler (89-93). 1995 yılında yapılan bir metaanaliz sisplatin temelli adjuvan kemoterapi alanlarda mortalite HR: 0.87 bulmuş, ancak istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır (94). 1995 yılından sonra yayınlanan bir

metaanalizde KHDAK olgularında adjuvan sisplatin temelli kemoterapinin tüm sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir.

Uluslararası adjuvan akciğer kanseri çalışmasında 1867 rezeke evre I, II, III KHDAK hastası randomize edilerek sisplatin içeren kombinasyon tedavisi ile kontrol grubuna ayrılmış kemoterapi kolunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek sağkalım oranı bildirilmiştir (89). Bir başka çalışmada evre I ve II (T3N0 hariç) tamamen rezeke 482 hastada bir gruba 4 kür sisplatin – vinorelbin KT verilmiş, diğer grup izleme alınmıştır. KT alan grupta median sağkalım 94 ay, izlem grubunda 73 ay bulunmuş, mevcut fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (90). Diğer çalışmada evre IB KHDAK tanılı 344 hastanın bir grubuna 4 kür paklitaksel – karboplatin verilirken diğer grup izlenmiş, 4 yıllık sağkalım sırasıyla % 71 ve % 59 bulunmuştur (91). İtalyan adjuvan akciğer projesinde (ALPI) evre I, II ve IIIA KHDAK tanılı 1209 hastaya rezeksiyon sonrası mitomisin C – vindesin ve sisplatin kemoterapisi verilmiş yada hastalar takibe alınmıştır (92). Yirmidört aylık median takipte iki grubun sağkalımları arasında fark izlenmemiştir. 1995 sonrası yayınlanan 11 çalışmada toplam 5716 hastanın değerlendirildiği metaanaliz sonucu hem sisplatin temelli kemoterapi hem de tegafur – uracil ile istatistiksel anlamlı sağkalım yararı gösterilmiştir (95-96).

Evre II, hastaların cerrahi bir tedavi seçeneğidir. Postoperatif mortalite oranı pnömonektomide % 5-8, lobektomide % 3-5 olarak bildirilmektedir. Lenf nodu tutulumu (N1) olan hastalarda, sleeve lobektomi ile 5 yıllık sağkalım % 42, pnömonektomi ile % 44 olması ve mortalitenin pnömonektomi yapılanlarda yüksek (% 16) olması nedeniyle sleeve lobektomi tercih edilmektedir (97). İnoperabl evre II hastalarda yeterli akciğer rezervi bulunuyorsa küratif doz RT için uygulanabilir (98). İyi performans statüsüne sahip hastalarda başarılı bir küratif RT sonrası, 3 yıllık sağkalım oranı % 20 civarındadır. Geniş retrospektif bir çalışmada inoperabl 152 hasta definitif RT ile tedavi edilmiş 5 yıllık tüm sağkalım oranı % 10 bulunmuştur. T1 tümörlü 44 hastada hastaliksız sağkalım oranı % 60 saptanmıştır (99). Cerrahi sonrası takipte çoğu hastada bölgesel ve uzak metastazlar geliştiği için adjuvan tedavi yaklaşımları ön plana çıkmaktadır.

Pariyetal plevra veya göğüs duvarı tutulumu olan (T3) hastalarda rezeksiyonun tam veya tam olmaması sağkalımı etkileyen en önemli faktördür. Bu hastalarda en bloc rezeksiyon veya ekstraplevral rezeksiyon pariyetal plevra invazyonunun olup olmamasına göre tercih edilmesi gerekmektedir. Göğüs duvarı invazyonu bulunan T3 hastalarda tam rezeksiyondan sonra, adjuvan radyoterapinin dökümente edilmiş sağkalım katkısı bulunmadığından uygulanması önerilmemekle birlikte, tam olmayan rezeksiyon yapılan hastalarda sağkalım yararı sağlanabileceğinden uygulanması önerilmektedir. Mediastinal invazyonu olan T3 hastalarda cerrahi uygulanması ile 5 yıllık sağkalım % 9-37 olarak bildirilmiştir. Tam rezeksiyon yapılan hastalarda postoperatif radyoterapinin yararı olmaması nedeniyle, tam olarak rezeksiyon edilmeyen hastalarda uygulanması önerilmektedir. Ayrıca santral yerleşimli tümörlerde rezeksiyondan önce mediastinal lenf nodu histolojik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir (100).

LOKAL İLERİ EVRE KHDK TEDAVİSİ

Evre IIIA, cerrahi sırasında mediastinal lenf nodunun histolojik değerlendirmesi yapılmadıkça, postoperatif patolojik evreleme hatalı olacaktır. Her akciğer rezeksiyonu öncesi mediastinal lenf nodu örnekleme veya disseksiyonu yapılması gerekmektedir (101). Hastaların 5 yıllık sağkalım oranları % 10-15 iken, bulky mediastinal tutulumu olanlarda % 2-5 'e düşmektedir. Klinik duruma göre RT, KT, cerrahi ve kombinasyonları tedavide uygulanabilmektedir. Çoğu hastada RT ile tam yanıt sağlanabilmektedir. 6000 cGy standart fraksinasyon ile tedavide % 5-10 uzun dönem sağkalım yararı olduğu bildirilmektedir. İyi performansa sahip torakotomi ile rezeksiyon edilemeyen tümörü olan hastalarda RT 'den daha fazla yarar sağlanabilmektedir (98). Başarısız uzun dönem sonuçları yüzünden tüm evre IIIA KHDK hastaları, klinik çalışmalar için adaydırlar. Hastalığın kontrolüne yönelik fraksinasyon, brakiterapi ve kombinasyonlarına ait çalışmalar yapılmaktadır (102). Prospektif randomize klinik bir çalışmada 1 günlük fraksinasyona göre 3 günlük tedavinin sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (103).

Radyoterapiye sisplatin temelli kemoterapi eklenmesi sağkalımı arttırmaktadır (104). Bu kombinasyonun uygulandığı 11 randomize klinik çalışmanın yer aldığı bir metaanalizde yalnız RT 'ye göre kombinasyon tedavisinin mortalite

riskini % 10 azalttığı gösterilmiştir (94). Evre IIIA KHDAK olan hastalarda neoadjuvan KT etkinliği 2 çalışmada değerlendirilmiş ve 3 kür sisplatin temelli KT ile sadece cerrahiye göre median sağkalım süresinin 3 kat arttığı gösterilmiştir (105,106).

Cerrahi sonrası bölgesel veya uzak metastaz gelişme riski nedeniyle rezeke edilebilen evre IIIA KHDAK hastalarda adjuvan sisplatin temelli KT ve RT kombinasyonundan yarar görmekte-dirler (89-94).

Birçok retrospektif çalışmada adjuvan RT 'nin lenf nodu tutulumu olan tümörlerde lokal kontrolü arttırdığı gösterilmiş ancak sağkalımda etkisi gösterilmemiştir (107). Tamamen rezeke edilmiş evre II – III skuamöz hücreli akciğer kanseri hastalarını kapsayan kontrollü bir çalışmada adjuvan RT alan grupta sağkalım avantajı gösterilememiştir. Ancak bu grupta lokal rekürrenslerin anlamlı olarak azaldığı belirtilmektedir (108). 1986 – 1994 yılları arası yürütülen çalışmada tamamen rezeke edilen evre I, II ve IIIA KHDAK hastaları randomize olarak cerrahi ve cerrahi sonrası RT gruplarına ayrılmıştır. RT'nin ne sağkalıma ne de lokal rekürrens üzerine ek yararı hiçbir evrede gösterilememiştir (109). Bir intergrup çalışmasında adjuvan RT ile adjuvan RT ile eş zamanlı sisplatin – etoposide KT karşılaştırılmış, gruplar arasında sağkalım farkı izlenmemiştir (110). Dokuz randomize çalışmanın yer aldığı metaanalizde de yalnız cerrahi ile adjuvan RT'nin sağkalım üzerine etkisi araştırılmış, aralarında anlamlı fark bulunamamıştır (111).

Süperior sulkus tümörlerinde lokal invazyon sıklıkla gözlenmektedir. Özellikle T3N0 hastalıklarda lokal tedavinin küratif potansiyeli vardır. Yalnız RT, RT öncesi veya sonrası cerrahi, yalnız cerrahi ile bazı çalışmalarda 5 yıllık sağkalım % 20 'nin üzerinde olabilmektedir (112). Bu bölgede görülen daha invaziv tümörlerin prognozları kötü olup, genelde primer cerrahi tedaviden yarar görmemektedirler.

Evre IIIB, tüm hastaların % 10-15 'ini oluşturmaktadır ve 5 yıllık sağkalım % 3-7'dir (113). Bu evrede hastalar tek başına cerrahiden yarar görmemektedir. Tümör içeren alan ve performans durumuna göre tedavi seçenekleri değerlendirilmektedir.

Performans durumu iyi hastalarda kombinasyon tedavisi için önerilmektedir ve genelde evre IV hastalar gibi tedavi edilmektedir. Yalnız RT tedavisine göre, sisplatin temelli KT ve RT ile sağkalım artışı saptanmıştır (104). Onbir çalışmayı inceleyen bir metaanalizde sisplatin temelli KT ve RT, yalnız RT'ye göre mortalite riskini % 10 azaltmıştır.

METASTATİK KHD AK TEDAVİSİ

Evre IV hastalarda en sık görülen metastaz yerleri karaciğer, kemikler, adrenal, beyin ve karşı akciğerdir. Bu hastalarda prognoz oldukça kötü olup, 1 yıllık sağkalım % 30-35'dir. Sağkalımı etkileyen en önemli faktör performans durumudur. Performans düzeyi 0 olan hastalarda 1 yıllık sağkalım % 36 iken, 1 ve 2 olanlarda % 16 ve % 9'dur. Tedavi öncesi kilo kaybı genellikle olumsuz bir faktör olarak kabul edilmektedir (114). Cinsiyet de bir prognostik faktör olarak kabul edilmiş ve kadınlarda sağkalımın daha iyi olduğu belirtilmiştir. Yaşlılarda daha kötü sonuçların ortaya çıkması yaşı, bir prognostik faktör olarak gündeme getirmiştir (72).

Metastatik KHD AK'de platin temelli palyatif KT ile yanıt alınabilmektedir. Randomize çalışmalar inoperabl evre IIIB – IV hastalarda sisplatin temelli KT'nin destek tedavisine göre kısa dönem sağkalımda orta düzeyde yarar sağladığı gösterilmiştir. Sisplatin temelli rejimlerde mortalite de belirgin bir azalma (% 27) görülmektedir. En iyi destek bakım ile sağkalım süresi 3.6 ay iken, kemoterapi alan hastalarda 6.5 aydır. Ancak toksisite oranları artmıştır. Beş eski sisplatin içeren rejimi karşılaştıran randomize prospektif çalışmada KT rejimleri arasında yanıt oranı, yanıt süresi ve sağkalım arasında fark bulunamamıştır (115). Prospektif randomize bir çalışmada vinorelbin – sisplatin, vindesin – sisplatin, tek ajan vinorelbinin etkinlikleri araştırılmış, vinorelbin – sisplatin kolunda artmış yanıt oranı ve artmış sağkalım süresi gösterilmiştir (116). Çok merkezli faz III çalışmada sisplatin – paklitaksel kolu klasik KT kombinasyonlarına göre relatif yüksek yanıt oranı ve anlamlı yüksek 1 yıllık sağkalım avantajı sağlamaktadır (117). Prospektif randomize bir çalışmada evre IIIB – IV KHD AK hastalarında 4 platin kombinasyonu (sisplatin - paklitaksel, sisplatin - gemsitabin, sisplatin – dosetaksel, karboplatin – paklitaksel) karşılaştırılmış aralarında yanıt oranı ve sağkalım süresi açısından fark izlenmemiştir (118). Başka bir randomize prospektif çalışmada da skuamöz hücre dışı KHD AK'de

karboplatin – paklitaksel kombinasyonu ile buna bevacizumab eklenmesi karşılaştırılmış, bevacizumab eklenmesi ile yanıt oranı ve progresyonsuz sağkalım süresinin anlamlı oranda arttığı gösterilmiştir (119). Bevacizumab eklenmiş kolda hemoptiziye bağlı 5 ölüm vakası bildirilmiştir. Kemoterapinin optimal süresi ile ilgili öneri ASCO'nun uzman paneline göre: Evre IV KHDAK olgularında 8 siklustan fazla verilmemelidir (120). Stabil hastalığı olan hastalarda tedaviye devam etmenin sağkalım yararı bulunmamaktadır.

Radyoterapi trakea, özofagus, bronş basısı, kemik – beyin metastazı, ağrı, vokal kord paralizi, hemoptizi ve vena kava superior sendromu saptanan vakalarda palyasyonda fayda sağlamaktadır. Bazı durumlarda proksimal obstruksiyonu açmak için endobronşiyal lazer ve brakiterapi kullanılmaktadır (121).

Rekürren KHDAK olan birçok olgu klinik çalışmalara uygun görülmektedir. RT, lokalize tümör kitlesine bağlı semptomların palyasyonuna fayda sağlamaktadır. Cerrahi tedavi uygulanacak olan metastatik hastalarda tedavi genel olarak palyatif olup, fonksiyonların maksimal düzeyde korunması, semptomların iyileştirilmesi, progresyonun geciktirilmesi ve kaliteli yaşam süresinin uzatılması amacıyla uygulanmaktadır. Primer akciğer lezyonu eksizyonu sonrası soliter beyin metastazı varlığında başka metastaz yoksa beyin lezyonu eksizyonu ve postoperatif beyin ışınlanması ile sağkalım süresi uzamaktadır, yaklaşık 5-yıllık sağkalım % 11 olarak bildirilmiştir (122). Soliter adrenal metastazların rezeksiyonu ile de benzer sonuçlar elde edilmektedir. Rezeke olmayan beyin metastazları radyocerrahi ile tedavi edilebilmektedir (123). Cerrahi rezeksiyon için uygun olmayan hastalara konvansiyonel tüm beyin RT uygulanmaktadır. Performans durumu uygun, küçük metastazlı, seçilmiş olgularda stereotaktik radyocerrahi uygulanan yöntemlerdendir (124).

Başlangıçta rezeke edilmiş KHDAK 'te, soliter pulmoner metastaz gelişmesi nadir olmaktadır. Akciğerde gelişecek bir lezyonun primer kanser mi yoksa metastaz mı olduğunu ayırmak zor olmaktadır. Çalışmalar çoğu yeni lezyonların ikinci bir primer tümör olduğunu ve rezeksiyon sonrası uzun dönem sağkalım elde

edildiğini göstermiştir. Bu nedenle ilk primer tümör kontrol altındaysa ikinci primer tümör de mümkünse rezeke edilmelidir (125).

Metastatik hastalığın sağkalımında KT uygulanması ile objektif yanıt ve az miktarda gelişme elde edilmektedir. Bu çalışmalarda semptomatik yanıt görülmüş, subjektif yanıtta gelişmenin objektif yanıtta daha iyi olduğu belirtilmiştir (126,127). Bir randomize prospektif çalışmada genel destek tedavisi, vinorelbin – ifosfamid ve tek başına dosetaksel KT karşılaştırıldığında dosetakselin sağkalımı arttırdığı bildirilmektedir (128). Pemetreksetin dosetakselde düşük etkinlikte olmadığını kanıtlamaya yönelik 571 hasta üzerinde yapılan faz III çalışmada iki ilacın yanıt oranı, progresyonsuz sağkalım ve tüm sağkalım süreleri benzer bulunmuştur (129). Faz II çalışmada erlotinib 150 mg / gün PO dozunda daha önceden platin bazlı KT almış, EBFR eksprese eden KHDAK hastalarında % 12.3 objektif yanıt oranı sağlamıştır (130). Ön sonuçları verilen bir randomize klinik çalışmada plasebo ile erlotinib, 1. ve 2. sıra KT almış KHDAK olgularında karşılaştırılmış erlotinibin sağkalımı arttırdığı bildirilmiştir (131). Önceden tedavi almamış ileri evre – metastatik KHDAK olgularında sisplatin – gemsitabin ve karboplatin – paklitaksel kombinasyonlarına erlotinibin eklenmesi yanıt oranını ve sağkalımı değiştirmemiştir (132,133). Önceden tedavi almış KHDAK olgularını kapsayan randomize faz III çalışmada plasebo ile gefitinib karşılaştırılmış, gefitinibin tüm sağkalımı arttırmadığı bildirilmiştir (134). Ek olarak yapılan 2 randomize çalışmada da standart platin kombinasyonuna gefitinib eklenmiş, yanıt oranında ve sağkalım oranında bir değişiklik gösterilmemiştir (135,136). Sigara içenlerde, bayanlarda, adenokarsinom ve bronkoalveoler karsinomu olanlarda erlotinib ve gefitinibe yanıt daha iyi bulunmuştur (137). Bortezomib bir proteozom inhibitörüdür, hücre döngüsünü duraklamaya uğratır. Yapılan bir faz II çalışmada önceden tedavi almış KHDAK hastalarında bir kolda dosetaksel ile kombine edilmiş, diğer kolda tek başına uygulanmıştır. Yan etkiler kombinasyon kolunda daha sık görülmüş, kısmi yanıt oranları kombinasyonda % 16, bortezomib kolunda % 10.3 olarak bulunmuştur (138). Farnesil transferaz inhibitörlerinin tek ajan olarak meme kanseri, akut lösemi ve kronik myeloid lösemide etkinliği kanıtlanmıştır. KHDAK ‘daki çalışmaları ise devam etmektedir (139). EGF ligandına karşı geliştirilen monoklonal antikor olan

cetuximab KHDAK'de paklitaksel ve karboplatin veya karboplatin ve gemsitabin ile kombinasyonları iyi tolere edilmiştir (140, 141).

Özel durumların tedavisi (142)

-Mediastinal lenf nodu tutulumu veya uzak metastazı olmayan Pancoast tümörü olan hastalar rezeksiyon açısından değerlendirilmeli, rezeke edilebilir ise preoperatif kemoradyoterapi uygulanması önerilmektedir. Postoperatif radyoterapi tam veya tam olmayan rezeksiyon yapılmış hastalarda uygulanmamaktadır. Rezeke edilemeyecek veya metastatik hastalığı olan hastalarda kemoterapi ve radyoterapi birlikte düşünülmelidir.

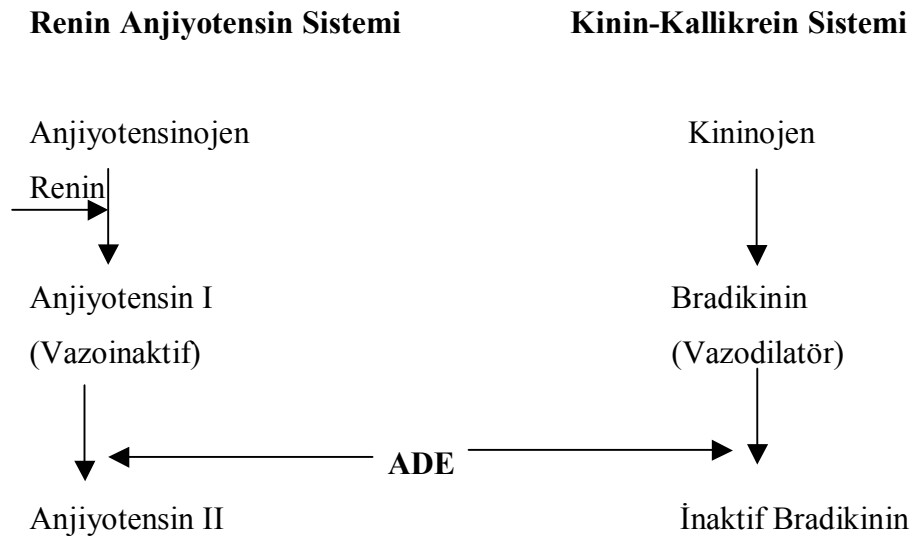
-Aynı lobda satellit nodülü olan hastalar uzak organ taraması ve mediastinal lenf nodu durumu değerlendirilmeli ve rezeksiyon olarak lobektomi tercih edilmelidir.

-Birbirinden uzak ve ayrı olan tümörler farklı lobda farklı veya aynı histolojik özelliğe sahip olması senkron tümörler olarak tanımlanır, uzak metastaz ve mediastinal lenf nodu tutulumu açısından değerlendirilmeli ve uygunsa her tümör ayrı ayrı rezeke edilmelidir.

-Farklı lobda veya akciğerde aynı histolojide ikinci bir tümör gelişmesi ve hastaliksız geçen süre 2 yıldan uzun ise metakron olarak tanımlanır. Bunlarda mediastinal lenf tutulumu ve sistemik metastaz açısından değerlendirilmeli ve uygun ise rezeke edilmelidir.

ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM (ADE) VE ADE GEN POLİMORFİZMİ

Renin – anjiyotensin sisteminin (RAS) aktivasyonu normal fizyoloji ile kardiyak, renal ve diğer hastalıkların gelişiminde de önemli rol oynamaktadır. Anjiyotensin değiştirici enzim (ADE) vazodilatör kininleri inhibe ederken anjiyotensin II ‘yi (Ang II) aktive etmektedir. ADE hem RAS’ın hem de kinin-kallikrein sisteminin anahtar bileşenidir (Şekil - 1).



Şekil – 1. ADE’ nin RAS ve Kinin-Kallikrein sistem üzerine etkisi

Ang II ‘nin etkilerini başlıca iki reseptör alt grubu ile gerçekleştirmektedir:

Ang II 2 reseptör alt grup 1; vazokonstruksiyon, sempatik aktivite artışı, aldosteron salınımında artış ve hücre büyümesi stimülasyonundan sorumlu iken, Ang II reseptör alt grup 2; hücre farklılaşması, anti-proliferasyon, vazodilatasyon ve apoptozis regülasyonundan sorumlu tutulmuştur (143).

Deneysel çalışmalar, Ang II ‘nin çoğu kanserde büyüme ve yayılmadan sorumlu anjiyogenezi arttırdığını göstermiştir. Bu mekanizmadan başlıca vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) artışı sorumlu tutulmaktadır (9). VEGF, tanımlanmış birçok anjiyogenik faktörün en önemlisidir. Diğer anjiyogenik

faktörlerden farklı olarak endotelial hücre üzerinden etkinlik göstermektedir ve VEGF olmadan endotelial hücre hızla apoptozise gitmektedir (144). Ang II 'nin doza bağımlı şekilde VEGF 'yi arttırdığı gösterilmiştir (145).

ADE geni kromozom 17q23 üzerinde lokalize, 21 kb 26 ekson ve 25 intron içermektedir (7). ADE mRNA'nın iki tipi bulunmaktadır; 4.3 kb 'lık endotelial tip mRNA (transkripsiyon ekson 13 hariç 1' den 26' ya kadar olan eksonları kapsar) ve 3 kb 'lık testiküler tip ADE mRNA (transkripsiyon 13' den 26' ya kadar olan eksonları kapsar). Ekson 26 ADE proteinin, fonksiyonel olarak önemli, membrana bağlanan kısmını kodlamaktadır. Endotelial tip ADE mRNA sadece endotelial hücrelerde değil, aynı zamanda epitelyal hücrelerde de bulunmaktadır. Anjiyotensin II reseptörü tip 1 geni kromozom 3, tip 2 geni ise kromozom X üzerinde lokalizedir (146).

Renin anjiyotensinojen sistemi genlerinde çeşitli polimorfizmler olduğu bildirilmiştir ve bu polimorfizmler hem dolaşımdaki hem de dokudaki RAS 'ı etkileyen genetik faktörleri temsil etmektedir. Bunlar anjiyotensinojen, ADE ve Ang II Tip 1 reseptör genlerindeki polimorfizmleri içermektedir. ADE gen polimorfizmi ilk kez, Rigat ve ark. tarafından tanımlanmıştır. ADE gen polimorfizminin plazma düzeyleri üzerine etkisi ortaya konmuştur. Normal olarak, plazma ADE düzeyleri bireyler arasında belirgin farklılık göstermektedir, fakat aynı olguda tekrarlayan ölçümlerde değişiklik görülmemiştir. Plazma ADE düzeyleri için normal aralıklar ve ölçüm birimleri, kullanılan tarama metoduna dayanmaktadır. Rigat ve ark. enzimi direkt radyoimmünassay (RIA) yöntemiyle ölçmüşlerdir. Sonrasında spektrofotometrik ölçümler yapılarak fonksiyonel analizler kullanılmıştır. Test yapılan labotaruvarında her bir metod için referans aralıkları saptanmıştır (3). Şu an geçerli olan ve yaygın olarak kullanılan bir metod, sentetik bir tripeptid substart olan N-(3-(2-furyl)acryloyl)-L-phenyl-alanylglycylglycine(FAPGC) 'ın kullanıldığı bir spektrofotometrik metoddur. Normal aralıklar yaşa bağlıdır ve yetişkinlerde büyük değişiklik göstermektedir (8-52 U/L).

Sağlıklı ailelerle yapılmış olan bir çalışmada, aileler içinde ADE düzeylerinde benzerlik olduğu tespit edilmiştir. Bu da ADE düzeylerinin major bir

gen tarafından kontrol edildiğini düşündürmektedir (147). Rigat ve ark tarafından bulunan polimorfizm insersiyon /delesyon tipindedir; iki ADE alelinin büyüklüğü ADE geninin 16. intronundaki 287-bp uzunluğundaki DNA dizisi insersiyonu nedeniyle birbirinden farklıdır (7).

Bu gen polimorfizminin genotipleri II, ID ve DD 'dir. Bu çalışmada rapor edilmiş olan alel sıklıkları; insersiyon (I) aleli için 0.406 ve delesyon aleli için 0.594'tür. II genotipi için sıklık 0.18, ID için 0.46 ve DD için 0.36 olarak bulunmuştur. Genotip ve plazma ADE düzeyleri arasındaki korelasyon, D aleli ve ADE konsantrasyonu arasında anlamlı bir ilişkiyi ortaya koymaktadır; en yüksek ADE düzeyleri DD genotipinde bulunmuştur. ADE düzeylerinde gözlenmiş olan değişkenliğin yaklaşık yarısından I/D polimorfizmi sorumlu tutulmaktadır (7).

ADE polimorfizmi ilk olarak *restriction fragment length polymorphism* (RFLP) analizi ve bir insan ADE cDNA grubuyla yapılan Southern hibridizasyonu ile tespit edilmiştir. ADE polimorfizmi ve hastalıklarla ilişkisi konusunda sonradan yapılan çalışmalarda, genomik DNA amplifikasyonu için polimeraz zincir reaksiyonunu (PZR) kullanılmıştır. Elde edilen değerler (D aleli için 0.573 ve I aleli için 0.427) hemen hemen daha önce Southern hibridizasyon yöntemiyle elde edilen değerlerle benzer olarak bulunmuştur (148). Bununla birlikte, Shanmugam ve ark. (149) tarafından yapılmış olan aile çalışmaları, bu PZR metoduyla ID heterozigotlarını yanlış tiplendirme olasılığını da göstermiştir. Ebeveynlerden birinin II homozigotu olduğu geniş bir nesilde yapılan genotiplendirme, çocuklar arasında DD genotipleri olduğunu göstermiştir (babalık konusunda yanlışlık olasılığı dışlanmıştır). Reaksiyon koşullarının değiştirilmesi ve PZR reaksiyon karışımına % 5 dimetilsulfoksit eklenmesi genotiplenmeyi önemli derecede iyileştirmiştir ve yeni nesillerde ID heterozigositesi ortaya konmuştur. ID genotiplerinin DD olarak amplifikasyonunun nedeni açık değildir; bazı heterozigotlarda I alelinin amplifikasyonu baskılanmış olabilir veya daha kısa olan D aleli öncelikli olarak amplifiye ediliyor olabilir. Herhangi bir ID genotipini yanlış şekilde tiplendirmeyi önlemek için, birinci standart PZR 'da elde edilen tüm DD genotiplerinin teyit edilmesi için ek bir PZR amplifikasyon reaksiyonu tasarlanmıştır. Yazarlar bu doğrulayıcı insersiyon-spesifik PZR metodu ile ADE polimorfizminde

kesin sonucun alındığını belirtmişlerdir. Bu standart ve doğrulayıcı PZR metodu sonradan ADE DD genotipinin hastalıklarla olan ilişkisi konusuna işaret eden çok sayıda çalışmada referans yöntem olarak kullanılmıştır.

ADE DD genotipi dolaşımda artmış ADE düzeyleri ile ilişkilidir (II genotipi için bulunmuş olan değer genellikle iki katı kadar); ID heterozigotları orta derecede yüksek ADE düzeyleriyle ilişkilidir. Rigat ve ark. (7) tarafından ortaya konmuş olan D aleli ve enzimatik düzeyler arasındaki bu ilişki, hem dolaşımsal hem de hücrel ADE için, diğer çalışmalarla tekrar tekrar doğrulanmıştır (150). Bununla birlikte, ADE I/D polimorfizmi intronik olduğu için, DD genotipine sahip olgularda ADE'nin fazla salınım mekanizması net değildir; bu ilişkinin ADE gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rolü olan bir diğer bölgeye olan sıkı bağlantının sonucu olduğu düşünülmektedir (8).

ADE I/D gen polimorfizmi çeşitli hastalıklarda çalışılmıştır. Koroner arter hastalığı ve miyokard infarktüsü (MI) en sık çalışılan hastalık grubunu oluşturmaktadır. D alelinin artmış koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bir çalışmada DD genotipinin MI'lı hastalarda kontrol grubuna göre daha fazla bulunduğu sonucuna varılmıştır (151). ECTIM çalışmasında 65 yaşından genç MI'lı hastalarda DD genotipine bağlı artmış plazma ADE seviyeleri gösterilmiştir (152). Diğer olgu kontrollü çalışmalarda DD genotipinin MI için bağımsız bir risk faktörü olduğunu doğrulamışlardır (153). Çok damar hastalarında tek damar hastalarına göre DD genotipi varlığının daha fazla olduğu da gösterilmiştir (153). Sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda yapılan çalışmalarda ADE aktivitesinin ve ADE mRNA'nın kardiyak ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (154). ADE polimorfizmiyle esansiyel hipertansiyon (HT) arasındaki ilişki tartışmalıdır. Hipertansif hastalarda ADE inhibitörlerine yanıt en azından kısmen ADE genotipiyle belirleniyor gibi görünmektedir (155). Fakat bu durum diğer çalışmalarda doğrulanmamıştır (156,157). Öte yandan ADE gen polimorfizmi ve hipertansiyon arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiş, normotensif kontrollere göre, aile hikayesinde hipertansiyon olan hipertansif hastalarda daha yüksek I aleli sıklığı saptanmıştır (158).

ADE gen polimorfizmi ve venöz tromboz arasındaki ilişki incelenmiş DD genotipi varlığında total kalça artroplastisi yapılacak hastalarda tromboz riskinin arttığı saptanmıştır. Yapılan çalışmada DD genotipi varlığının ID ve II genotipi varlığına göre venöz tromboz riskini arttırdığı sonucuna varılmıştır (159).

Diyabet insidansı ve ADE gen polimorfizmi ilişkisini inceleyen çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmiştir. DD genotipi ve D allelinin diyabetik popülasyonda sık olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (160,161). Bunun yanı sıra bir çalışmada, II genotipi ile insülin rezistansı arasındaki ilişki anlamlı saptanmış, II genotipi diyabet açısından risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (162).

Çeşitli çalışmalarda renal hastalığın gelişmesinde ADE gen polimorfizminin rolü gösterilmiştir. Schimidt ve Ritz' in (163) çalışmalarında diyabetik nefropatinin DD genotipli hastalarda daha hızlı ilerlediğine yönelik sonuçlar bulunmuştur. Benzer birliktelik Ig A nefropatisiyle de saptanmıştır. ADE inhibitör tedavisinin diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda proteinürüriyi anlamlı derecede azalttığı gösterilmiş, ancak DD genotipli hastaların ID ve II genotipli hastalara göre proteinürinin azalmasında dirençli olduğu sonucuna varılmıştır.

Neovaskülarizasyon, retinopatinin işaretlerinden biri olduğu için ADE 'nin retinopatide rol oynayabileceği düşünülmüştür. Ancak birçok çalışmada ADE gen polimorfizmi ile diyabetik retinopati arasında bir ilişki gösterilememiştir (164,165).

Diyabet, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı dışında sarkoidozda da ADE gen polimorfizmi çalışılmıştır. Serum ADE seviyesi sarkoidozun aktivitesini göstermekte kullanılmaktadır. Serum ADE seviyesi ADE gen polimorfizminden etkilendiği için, sarkoidoz ile ADE gen polimorfizmi arasındaki olası ilişki araştırılmıştır. Bazı çalışmalarda bir ilişki saptanmazken (166-167), DD genotipi varlığında kötü prognoz olduğu belirtilmiştir (168).

GEREÇ VE YÖNTEM

a. Olgular

Bu çalışmada, 100 küçük hücre dışı akciğer karsinomu hastasında (yaş ortalaması : 56.5 ± 8.5) ve 85 sağlıklı kontrol grubunda (yaş ortalaması : 52.7 ± 7.6) ADE genotipleri (DD, DI ve II) çalışıldı. 2005 Eylül – 2007 Ocak tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Onkoloji bilim dalına başvuran 62 ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Onkoloji bilim dalına başvuran 38 histolojik olarak KHDAK olduğu kanıtlanmış toplam 100 olgu çalışmaya dahil edildi. Hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışma Pamukkale Üniversitesi yerel etik kurulu tarafından onaylandı. 89 hasta (%89) erkek, 11 hasta (%11) bayandı. Hastalık başlangıcının median yaşı 57 idi (29 – 76 yaşlar arasında dağılım göstermekte). Yüz hastanın 38 tanesi (%38) adenokarsinom, 53 tanesi (% 53) skuamöz hücreli karsinom ve 9 tanesi diğer histolojik tiplere sahipti. Bunlar andiferansiye karsinom (3 hasta), büyük hücreli karsinom (3 hasta) ve mikst tipten (3 hasta) oluşmaktaydı. Tümör evresine göre 10 hasta (%10) evre II B, 3 hasta (%3) evre III A, 24 hasta (% 24) evre III B ve 63 hasta (%63) metastatik hastalığa sahipti. Doksanbir hasta (%91) kemoterapi ile tedavi edilirken, 15 hasta (%15) radikal cerrahi rezeksiyon geçirmişti. Otuzyedide hastada (%37) primer tümöre küratif radyoterapi uygulanırken, 9 hastaya (%9) en iyi destek bakım tedavisi uygulandı. Hastaların ECOG performans durumları sırasıyla 39 hastada 0 (%39), 36 hastada 1 (%6), 16 hastada 2 (%16), 9 hastada 3 (%9) idi. Kanser dahil hiçbir hastalık öyküsü olmayan kontrol grubu 85 vakadan oluşuyordu (8 bayan ve 77 erkek). Bilinç bozukluğu olanlar, herhangi bir nedenle ADE sistemini etkileyen ilaç kullanımı olanlar, ikincil bir maliniteye sahip olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

KHDAK grubu ile kontrol grubu arasında ADE genotipleri ve allel sıklıkları karşılaştırıldı. KHDAK grubunda tümörün histolojik türü, hastalığın evresi, cinsiyet, yaş, sigara kullanımı ve miktarı, ADE genotipi ve alleleri arasındaki ilişki, ADE genotipinin ve allellerinin tedavi yanıtı, tüm sağkalım, median sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri üzerine etkisi araştırıldı.

b. DNA izolasyonu

EDTA'lı kan örneğinden klasik fenol kloroform DNA izolasyon yöntemiyle genomik DNA'lar elde edildi.

DNA izolasyon yöntemi

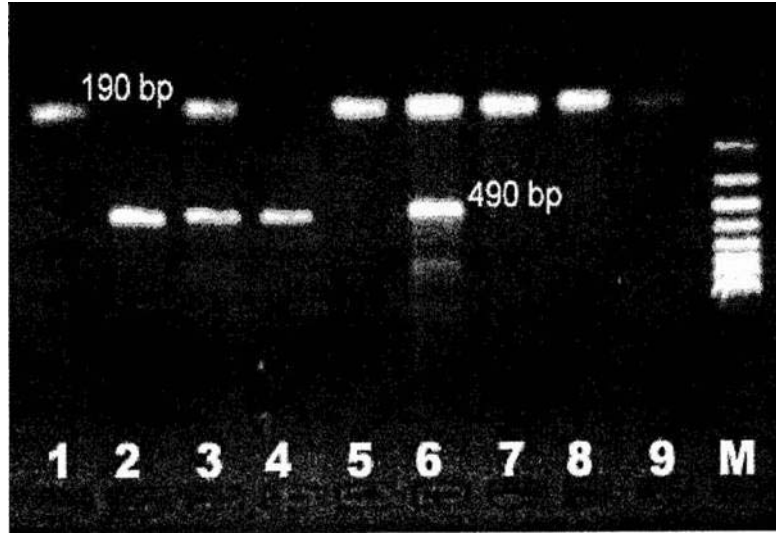
Kan örnekleri izotonik retikülosit salin çözeltisi (İçeriği: Sodyum klorür 686 mM, potasyum klorür 25 mM, magnezyum klorür 35 mM) ile 2000 rpm'de 15 dakika (dk) Hettich Universal 32 R santrifüjü (HU) ile santrifüjlenerek yıkandı. Bu işlem üç kez tekrarlandı. Üst fazlar atıldıktan sonra hücreler lizat çözeltisi (İçeriği: Amonyum klorür 155 mM, potasyum bikarbonat 10 mM, disodyum EDTA 0,1 mM) ile buz içerisinde 20 dk bekletildi. 3500 rpm'de 15 dk HU ile santrifüjlendi, üst fazlar atıldı. Çökeltiyeye 1X'lik STE çözeltisi (İçeriği: Sodyum klorür 100 mM, Tris HCl 10 mM (Ph:8.0), EDTA 1 mM) eklendi, 15 dk 3500 rpm'de HU ile santrifüjlendi, üst fazlar atıldı. Bu işlem de iki kez tekrarlandı. Pellet steril mikrosantrifüj tüpüne aktarılarak, üzerine STE ve proteaz K 100 µg/ml ve %1 SDS eklendi. Oda ısısında bir gece süresince bekletildi. Örnek üzerine eşit miktarda fenol eklenerek 11000 rpm'de 15 dakika B. Braun Biotech International A 15 (BBI) santrifüjü ile santrifüjlendi. Üst faz steril mikrosantrifüj tüpüne aktarılarak, eşit miktarda kloroform / izoamil alkol (24:1) eklendi ve 11000 rpm'de 15 dakika BBI ile santrifüjlendi. Alınan üst faz içerisinde 3 mM amonyum asetat bulunan saf etanolde çöktürüldü. Pellet halindeki DNA steril mikrosantrifüj tüpüne aktarılıp, 11000 rpm'de 15 dk BBI ile santrifüjlendi. Üst faz atıldı, pellet %70'lik etanol ile yıkanarak, yine 11000 rpm'de 15 dakika BBI ile santrifüjlendi. Üst faz atılarak ISS 110 Speed Vac Concentrator System US ile kurutuldu. Daha sonra 250 µL steril distile su eklendi ve PZR aşamasına kadar -20 C'de Uğur R 134 a derin dondurucuda saklandı. Elde edilen DNA kalitesi, Eppendorf spektrofotometrede 260 nm'deki optik yoğunluk değeri okunarak değerlendirildi. Son olarak genomik DNA'nın jel görüntüsü 0.7'lik agaroz jelde (Sigma) elektroforez yapılarak UV görüntüleme sisteminde görüntülerek değerlendirildi.

c. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

ADE enziminin PZR işlemi olguların genomik DNA 'larından çalışıldı. PZR koşulları: 10X buffer, 2 mM dNTP, 16 mM magnezyum klorür, genomik DNA,

steril distile su, 1 ünite Taq polimeraz ve 0.2 µmol özgün primerler (Reverse primer: 5'- CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT - 3'. Forward primer: 5' – GAT GTG GCC ATC ACA TCC GTC AGAT-3') içermektedir. Toplam PZR çalışma volümü 50 µL idi. PZR koşulları 94 C'de 30 sn denatürasyon, 60 C'de 15 sn yayılım, 72 C'de 30 sn yapışma olmak üzere 35 siklüste tamamlandı.

PZR ürünleri %1.5'luk agaroz jele yüklenerek elektroforez yapıldı. Bantların görüntülenmesi UV'de 100 baz çiftlik (bp) marker kullanılarak bantların büyüklükleri hesaplandı. 190 bp D alleli, 490 bp I alleli olarak değerlendirildi. Sadece 190 bp olan kişiler DD genotipi, sadece 490 bp olan kişiler II genotipi, 190 bp ve 490 bp olan kişiler ID genotipi olarak değerlendirildi (Şekil – 2).



Şekil 2. Akciğer kanserinde ADE I / D poliforfizminin PZR analizi. DD (Sütun 1, 5, 7, 8), ID (sütun 3,6), II (sütun 2,4), M (Markır, 100 bp)

c. İstatistiksel analiz

Elde edilen parametrelerin istatistiksel değerlendirmeleri “SPSS 10.0 for Windows” ile yapıldı. İstatistiksel değerlendirmede sürekli değişkenlere ilişkin değerler ortalama ± standart sapma; nitelik değişkenlere ilişkin değerler yüzde olarak verildi. Olgu ve kontrol grubu arasında ADE genotip dağılımı ve allel frekansı ki – kare testi ile değerlendirildi. Olgu grubunda ADE genotipi ve klinik parametreler arasındaki ilişki Mann – Whitney U testi ve kategorik değişkenler için ki – kare

(Fischer's exact) testi; olgu grubunda ADE allelleri ile klinik parametreler arasındaki ilişki bağımsız student's t – testi ve kategorik değişkenler için ki – kare (Fischer's exact) testi ile değerlendirildi. Olgu grubunda ADE genotipine ve allellere göre, tüm sağkalım ve progresyonsuz sağkalım sürelerine ait zaman – sağkalım eğrileri, Kaplan – Meier yöntemi ile oluşturuldu. Sağkalımlar arasındaki farklar log rank testi ile değerlendirildi, $p < 0.05$ olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

a) Olguların temel nitelikleri

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların (n=100) klinik özellikleri Tablo 4 'de sunulmuştur.

b) Olgu ve kontrol gruplarında anjiyotensin dönüştürücü enzim gen polimorfizmi

Yüz KHDAK olgusu ve 85 sağlıklı kontrol olgularının genotipleri PZR ile belirlendi. Hasta grubunda 54 (% 54) DD, 42 (% 42) ID ve 4 (% 4) II genotipi, kontrol grubunda 35 (% 41.2) DD, 36 (% 42.4) ID ve 14 (% 16.5) II genotipi bulundu. D ve I allel sıklığı KHDAK grubunda sırasıyla % 75 ve % 25 iken, kontrol grubunda sırasıyla % 61.8 ve % 38.2 bulundu. Hasta ve kontrol grupları arasında I ve D allel sıklıkları arasında (p=0.012) ve DD, ID ve II genotipleri arasında anlamlı fark saptandı (p=0.012) (Tablo - 5 ve Tablo - 6).

c) KHDAK hastalarında ADE gen polimorfizmi ve klinik özellikleri

Klinik özellikler ile ADE genotipleri ve allelleri arasındaki ilişki sırasıyla tablo 6 ve 7 'de gösterilmiştir. Tümörün histolojik türü, hastalık evresi, cinsiyet, yaş ile ADE genotipi ve allelleri arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Ancak 50 paket-yıl ve altında sigara içenlerde DD genotipi daha fazla idi ve bu istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşıyordu (%63, p=0.05). Önceden sigara içmiş veya halen içmekte olan hastalarda ID/DD genotipi daha sık izlendi (% 85, p=0.08). Hiç içmeyenlere göre OR: 2.38 (% 95 CI:0.94 - 5.65) bulundu. Spearman korelasyonu ile bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.025). Sigara içen grupta I alleleline göre, D alleli daha sık izlendi (% 70.1 OR=2.36, % 95 CI: 0.82-6.6, p=0.09).

Olgu grubunda tüm sağkalım oranı % 79 ve median sağkalım zamanı 20.7 ay bulundu (% 95 CI: 18.8-22.7). Ondört hastada (% 14) hastalık rekkürensisi olurken, 21 hasta (% 21) kaybedildi. ADE genotipine dayanan alt grup analizinde tüm sağkalım oranı ve median sağkalım süreleri DD genotipi için sırasıyla % 81.5 ve 21.5 ay (% 95 CI:19.1-24), II genotipi için sırasıyla % 75 ve 9.2 ay (% 95 CI:8-10.5), ID genotipi için sırasıyla % 76.9 ve 14.4 ay (% 95 CI:12.5-16.3) bulundu. Ancak, bu

farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.66$) (Şekil - 3). Aynı zamanda progresyonsuz sağkalım oranı, median progresyonsuz sağkalım süreleri DD genotipi için sırasıyla % 64.8 ve 12.9 ay (% 95 CI:10.8-15.1), ID genotipi için sırasıyla % 76.2 ve 14.2 ay (% 95 CI:12.2-16.2) bulundu. II genotipinde progresyonsuz median sağkalım süresine ulaşılamadı. ADE genotipi alt gruplarının progresyonsuz sağkalım süreleri arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0.24$) (Şekil - 4).

ADE alleleline dayanan alt grup analizinde tüm sağkalım oranı ve median sağkalım süresi D alleli için sırasıyla % 79.3 ve 20.9 ay (% 95 CI:19.3-22.5) ve I alleli için sırasıyla % 76.4 ve 14.4 ay (% 95 CI:12.7-16.2) bulundu. Progresyonsuz sağkalım oranı ve progresyonsuz median sağkalım süresi D alleli için sırasıyla % 67 ve 13.4 ay (% 95 CI:12.1-14.6) ve I alleli için sırasıyla % 80.4 ve 14.9 ay (% 95 CI:13.2-16.6) bulundu. ADE allelleri arasında tüm sağkalım süresi ve progresyonsuz sağkalım süresi analizleri açısından fark yoktu (sırasıyla $p=0.56$ ve $p=0.09$) (Şekil - 5 ve Şekil - 6).

Kemoterapi alan hastalarda, subgrup analizlerinde tedavi protokollerine yanıt durumu genotip veya allel sıklıkları arasındaki ilişki incelendi. Gemcitabin – platin kombinasyonu alan hastalarda, kemoterapi yanıtı ile genotipler veya alleller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo - 8 ve Tablo - 9).

Taksan – platin kombinasyonu alan hastalarda, kemoterapi yanıtı ile genotipler veya alleller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo - 10 ve Tablo - 11).

Tablo - 4. Hasta özellikleri

Özellik	N (%)
Başlangıç yaşı	56 ± 8.5
Cinsiyet (Kadın / Erkek)	11 (% 11) / 89 (% 89)
Sigara öyküsü (Hiç kullanmamış/Kullanan ya da kullanmış olan)	13 (% 13) / 87 (% 87)
<u>Histolojik alt tip</u>	
Skvamöz	53 (% 53)
Adenokarsinom	38 (% 38)
Diğerleri	9 (% 9)
<u>Hastalık evresi</u>	
Evre II	10 (% 10)
Evre III (A/B)	27 (% 27)
Evre IV	63 (% 63)
<u>Tedavi</u>	
Kemoterapi	91 (% 91)
Cerrahi	15 (% 15)
Radyoterapi	37 (% 37)
Genel destek tedavisi	9 (% 9)
<u>Performans statüsü (ECOG)</u>	
0 – 1	75 (% 75)
2 – 4	25 (% 25)
<u>Kemoterapi protokolü</u>	
Platin + Taksan	30 (% 33)
Platin + Gemsitabin	41 (% 45)
Platin + Etoposide	7 (% 7.7)
Platin + Navelbine	7 (% 7.7)
Diğer (Sadece gemsitabin / taksan)	6 (% 6.6)

Tablo - 5. KHDAK hastaları ve kontrol grubunda ADE genotipi ve allel frekansı dağılımı

	KHDAK hastaları n (%)	Kontrol grubu n (%)
ADE genotipi		
II	4 (4)	14 (16.5)
ID	42 (42.0)	36 (42.4)
DD	54 (54)	35 (41.2)
$\chi^2= 8.916, p= 0.012$		
Allel		
I	50 (25)	64 (38.2)
D	150 (75)	106 (61.8)
$\chi^2=6.33, p=0.012$		

Tablo - 6. KHDAK hastalarında ADE genotipleri ve klinik parametreler arasındaki ilişki

	II/ID	DD	p değeri
Yaş (vıl)	55.3±8.7	57.4±8.2	0.21 *
Cinsiyet			0.61**
Erkek	41	48	
Kadın	5	6	
Hastalık evresi			0.42**
II-III	18	19	
IV	28	35	
Sigara öyküsü			0.38**
Hiç	7	6	
Önceden içmiş ya da şu anda içen	39	48	
Histoloji			0.5**
Adenoca	18	20	
Adenoca dışı	28	34	
Histoloji			0.36**
Skvamöz	23	30	
Skvamöz dışı	23	24	
Paket – yıl			0.05**
> 50	18	13	
≤ 50	21	35	
Kemoterapi			0.58**
Taksan	18	20	
Taksan dışı	25	28	
Kemoterapi yanıtı			0.1**
Progresyon yok	36	35	
Progresyon var	10	19	

*Mann-Whitney U testi

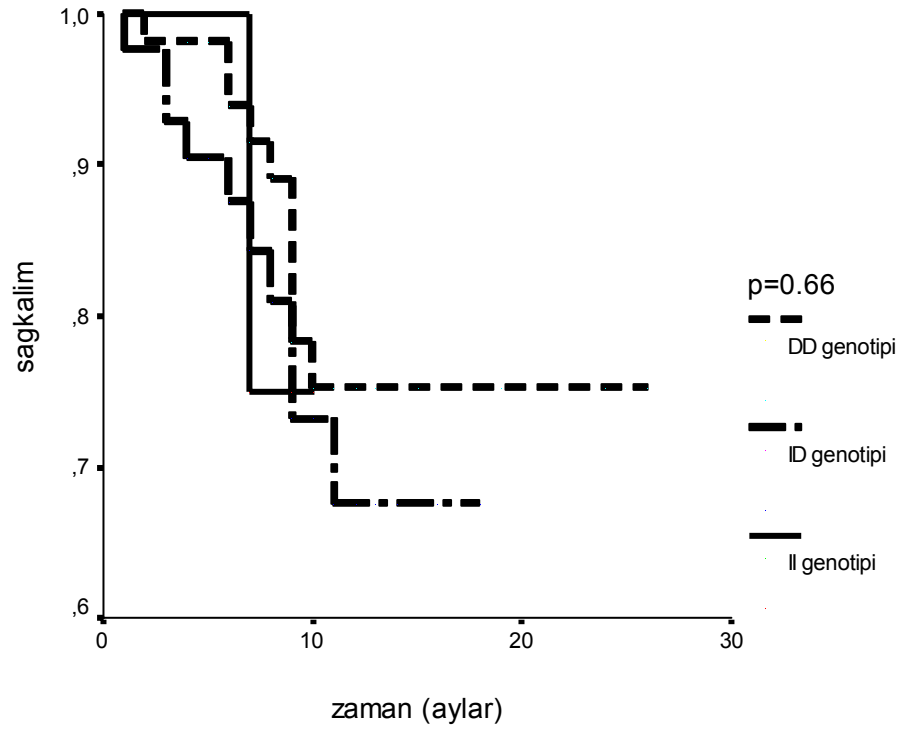
** Kategorik değişkenler için Chi-square (Fisher's Exact) testi

Tablo - 7. KHDAK hastalarında ADE allelleri ve klinik parametreler arasındaki ilişki

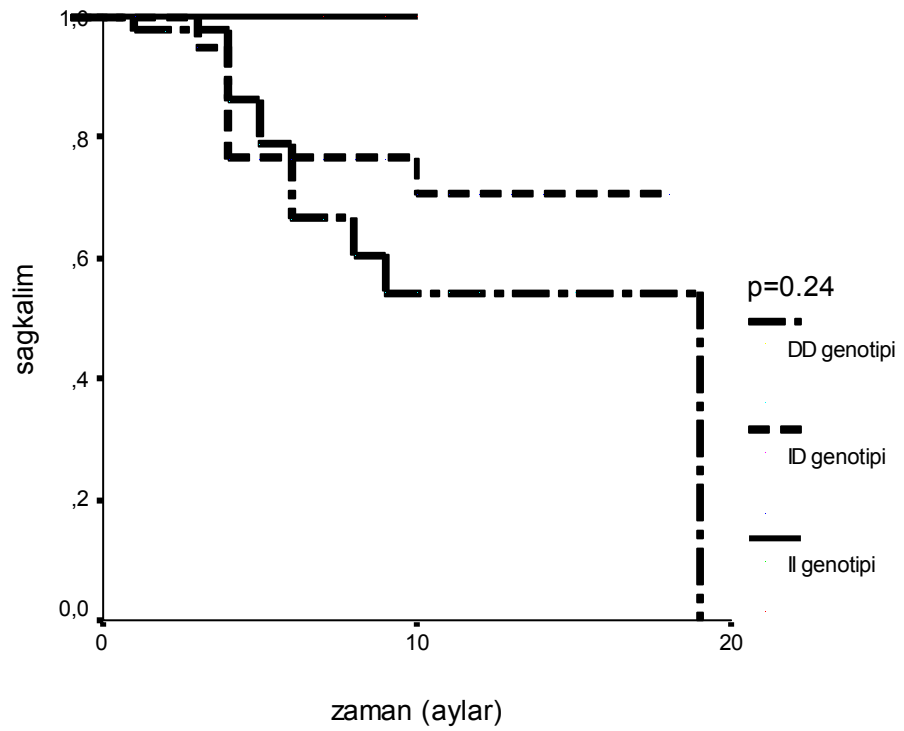
ADE allelleri			
	I alleli	D alleli	p
Yaş (yıl)	55.6+8.6	56.8+8.5	0.37*
Cinsiyet			0.49**
Erkek	44	134	
Kadın	6	16	
Hastalık evresi			0.5**
II-III	18	56	
IV	32	94	
Sigara öyküsü			0.12**
Hiç	9	17	
Önceden ya da şu	41	133	
Histoloji			0.56**
Adenoca	19	57	
Adenoca dışı	31	93	
Histoloji			0.37**
Skuamöz	25	81	
Skuamöz dışı	25	69	
Paket – yıl			0.07**
> 50	19	43	
≤ 50	22	90	

* Student's t-testi

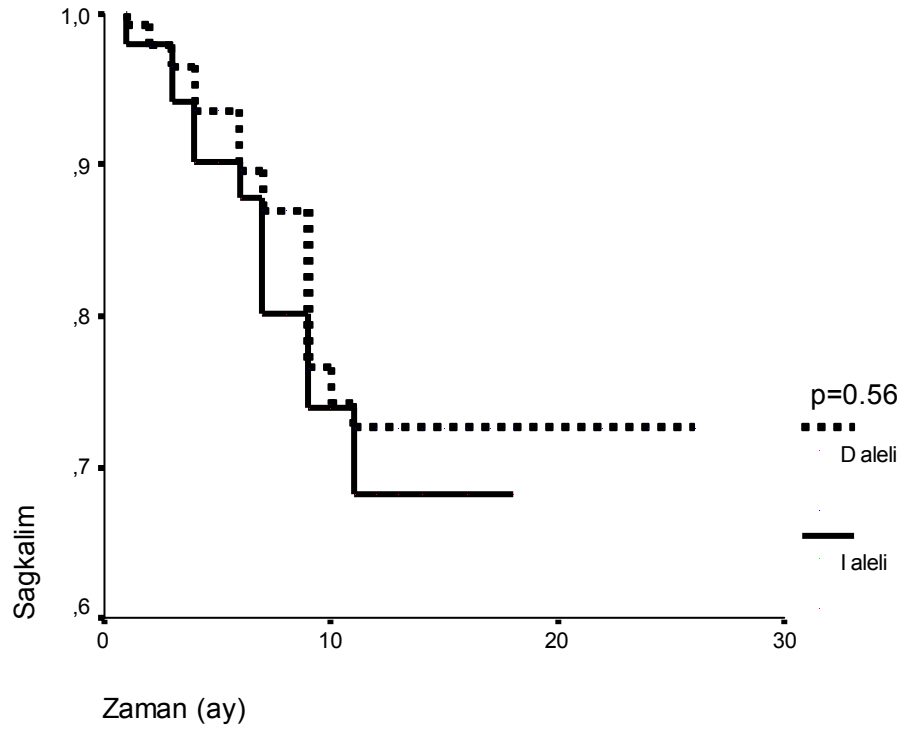
** Kategorik değişkenler için Chi-square (Fisher's Exact) testi



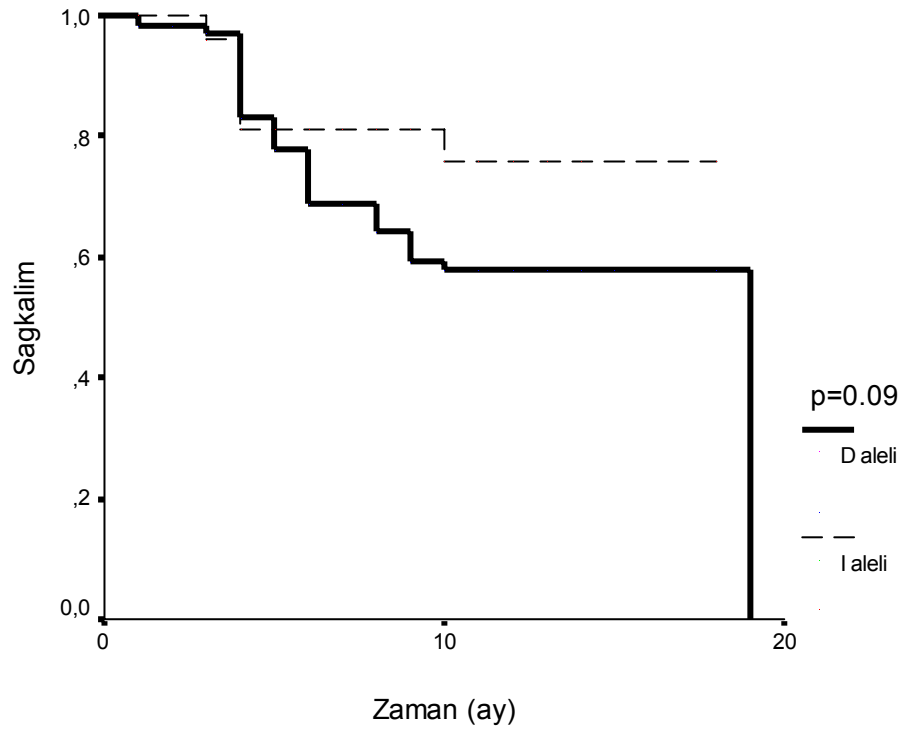
Şekil - 3. ADE genotiplerine göre (DD, ID ve II) tüm sağkalım eğrileri



Şekil - 4. ADE genotiplerine göre (DD, ID ve II) progresyonsuz sağkalım eğrileri



Şekil - 5. ADE allellerine göre (D ve I) tüm sağkalım eğrileri



Şekil - 6. ADE allellerine göre (D ve I) progresyonsuz sağkalım eğrileri

Tablo - 8. Gemsitabin – platin tedavisi alan hastalarda genotip dağılımının kemoterapiye yanıt etkisi

	DD genotip	ID / II genotip	II genotip	ID / DD genotip
Kemoterapi yanıtı				
Progresyon yok	12	13	2	23
Progresyon var	11	5	0	16
	$\chi^2=1.705$, $p= 0.16$		$\chi^2=1.346$, $p= 0.37$	

Tablo - 9. Gemsitabin – platin tedavisi alan hastalarda allel dağılımının kemoterapiye yanıt etkisi

	I alleli	D alleli
Kemoterapi yanıtı		
Progresyon yok	27	33
Progresyon var	5	15
	$\chi^2= 2.5$, $p= 0.09$	

Tablo - 10. Taksan – platin tedavisi alan hastalarda genotip dağılımının kemoterapiye yanıt etkisi

	DD genotip	ID / II genotip	II genotip	ID / DD genotip
Kemoterapi yanıtı				
Progresyon yok	12	14	1	25
Progresyon var	8	4	0	12
	$\chi^2=1.386$, $p= 0.21$		$\chi^2=0.474$, $p= 0.68$	

Tablo - 11. Taksan – platin tedavisi alan hastalarda allel dağılımının kemoterapiye yanıt etkisi

	I alleli	D alleli
Kemoterapi yanıtı		
Progresyon yok	15	35
Progresyon var	4	20
	$\chi^2= 1.511$, $p= 0.173$	

TARTIŞMA

Akciğer kanseri dünyadaki tüm kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. KHDAK, tüm akciğer kanseri olgularının % 75-80 'ini oluşturmaktadır. Dünya genelinde her yıl yaklaşık 1,2 milyon yeni olgu ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda pek çok tedavi modalitesi geliştirilirken cerrahi tek küratif tedavi yöntemi olma özelliğini sürdürmektedir (1). İleri evre KHDAK 'te klasik kemoterapi protokolleri ile genel destek tedavisine göre ancak 2 aylık sağkalım avantajı elde edilebilmektedir. Bu nedenle hedefe yönelik yeni tedavi protokollerini araştıran çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır (2). Bunların başlıcaları epidermal büyüme faktörü reseptör ailesi inhibitörleri, anjiyogenez inhibitörleri, sinyal iletim inhibitörleri ve gen tedavileridir (49).

Akciğer kanserinde farklı gen poliorfizmlerinin etkileri araştırılmıştır. Transforme edici büyüme faktörü $\beta 1$ (TGB $\beta 1$) polimorfizmi akciğer adenokarsinomunda kontrol grubuna göre daha sık izlenmiştir (54). Tümör nekroz faktör α (TNF α) polimorfizmlerinden 308 A allelinin kanser gelişmesi ve ilerlemesinde, 238 A allelinin akciğer karsinomundan korunmada rolleri olduğu bildirilmiştir (57). Glutasyon – S transferaz π (GSTP1) gen polimorfizminde ileri evre KHDAK olgularının sağkalım sürelerinde anlamlı artış saptanmıştır (25). Ancak $\beta 2$ adrenerjik reseptör (ADR $\beta 2$) gen polimorfizmi ile akciğer karsinomu riski arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (56). Akciğer kanseri ile ADE gen polimorfizmi ilk kez Cheon ve ark. (169) tarafından değerlendirilmiş II, ID ve DD genotip yüzdeleri sırasıyla % 33, % 53 ve % 14 bulunmuştur. ADE genotipi ile akciğer kanseri arasında anlamlı ilişki bulunmayarak, akciğer kanseri gelişiminde ADE gen polimorfizminin risk faktörü olmadığı bildirilmiştir. Biz çalışmamızda II, ID ve DD genotip yüzdelerini sırasıyla % 4, % 42 ve % 54 bulduk. Başka bir deyişle DD genotip frekansı kontrol grubundan yüksek, II genotip frekansı ise kontrol grubundan düşüktü, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık görüldü (p=0.012). Çalışmamızda KHDAK grubunda ADE I ve D allelleri kontrol

grubu ile değerlendirildiğinde de, iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (p=0.012).

Akciğer kanserinde serum ADE aktivitesi düşük bulunan çalışmalar vardır (170,171). Mansfield ve ark. (170) diğer tümörlerle karşılaştırıldığında akciğer karsinomunda serum ADE seviyesini daha düşük bulmuşlardır. Serum ADE seviyesinin Ang II seviyesini arttırarak yaptığı etkiler göz önüne alındığında, literatürlerin tersine serum ADE seviyesinin yüksek olması beklenmektedir. Bizim çalışmamızda ise direkt serum ADE seviyesi incelenmemekle birlikte, serum ADE seviyesinin asıl belirleyicisi olan ADE I/D gen polimorfizmi incelenmiştir. KHDAK hasta grubunda kontrol grubuna göre DD genotipi ve D allelinin yüksek bulunmasından dolayı, KHDAK hasta grubu ve kontrol grubu serum ADE düzeyleri arasında KHDAK hasta grubunda yüksek serum ADE düzeyleri lehine anlamlı fark olması da beklenebilir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim serum aktivitesi ve ADE I/D gen polimorfizminin akciğer kanseri dışında farklı tümörlerde etkisi araştırılmış; 63 yaş altı normotansif kadın olgularda I alleli varlığı ile yüksek endometrium karsinomu riski bildirilmiştir (172). Başka bir çalışmada çoklu etnik gruba dayalı kadın popülasyonunda meme karsinomu riski II genotipinde artmış bulunurken (173), Singapur'da yaşayan Çin kökenli kadınlarda I alleli varlığında meme kanseri riskinde azalma bulunmuştur (174). Erken evre mide karsinomunda II genotipi sıklığı, DD genotipinden az saptanarak DD genotipinin erken evre mide karsinomu gelişiminde risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (175). Başka bir mide karsinomu çalışmasında ise, DD genotipi ile lenf nodu metastazı sayısı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (176). ADE I/D genotipi ile renal karsinom arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (177). Çalışmaların farklı sonuçlar vermesi tümör çeşitliliğine, tümör gelişimi üzerinde poligenik etkilerin olmasına, ADE 'nin tümör türüne göre farklı etki gösterme olasılığına ve çalışma popülasyonlarının irksal farklılığına bağlanabilir.

Heath ve ark. (178) yaptığı yaklaşık 5000 vakalık meta-analizde sigara içiminin % 60 oranda herediter bileşene sahip olduğu gösterilmiştir. ADE gen polimorfizmi ile sigara içimi arasındaki ilişki Hubacek ve ark. (179) tarafından 2539

olguda araştırılmış ADE I/D polimorfizminin sigara içimine genetik yatkınlığa katkısı bulunmadığı gösterilmiştir. Üçyüz iki vakalık bir seride II homozigot olguların haftalık sigara kullanımı DD genotipine sahip bireylere göre daha fazla bulunmuştur (180). Çalışmamızda ADE II genotipi ile ID ve DD genotiplerinin sigara içimi oranları karşılaştırılmış sigara içen grupta ID ve DD genotip sıklığı II genotipinden farklı bulunmuş ancak istatistiksel anlama ulaşamamıştır ($p=0.08$). Çalışmamızda ise DD genotipi ile 50 paket-yıl ve altında sigara içimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0.05$). DD genotipinde serum ADE seviyesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (7). Buna bağlı olarak DD genotipine sahip bireylerde artmış anjiyogeneze bağlı tümör büyümesinin daha hızlı ve metastazların daha sık olacağı düşünülebilir. Çalışmamız sonucu saptanan DD genotipine sahip bireylerde sigara içimine olan genetik yatkınlık, KHDAK 'te prognozu daha da kötüleştirilen ek bir faktör olabilir.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde histolojik subtip ile gen polimorfizmleri arasındaki ilişki araştırılmış, glutatyon-s transferazın genetik varyantlarından biri olan GSTT1 genotipinin adenokarsinomda skuamöz hücreli karsinoma göre istatistiksel anlamlı yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiş, ancak prognoz üzerine etkisi bildirilmemiştir (181). P53 mutasyonu insidansı ile histolojik subtip arasında ilişki bulunamazken, p53 mutasyonu ile adenokarsinom farklılaşma derecesi arasında anlamlı ilişki bildirilerek p53 mutasyonunun adenokarsinom için kötü prognostik belirleyici olduğu sonucuna ulaşılmıştır (182). Bilgilerimize göre çalışmamız KHDAK subtipi ile ADE I/D gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma niteliğinde olup, çalışmamız sonucunda KHDAK subtipi ile ADE I/D gen polimorfizmi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tedaviye yanıtı etkileyen gen polimorfizmleri araştırılmış, siklin D gen polimorfizmine sahip olguların platin temelli kemoterapi rejimlerine daha dirençli oldukları ortaya konmuştur (55). Bilgilerimize göre literatürde ADE gen polimorfizmi ile KHDAK 'te sağkalım arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma yoktur. Bunun önemi günümüze kadar yapılan çok farklı gen polimorfizmi çalışmaları olmakla birlikte bunların tedaviye

katkısı olamamasıdır. ADE gen polimorfizmi ile akciğer kanseri arasındaki ilişkinin saptanması ADE inhibitörlerinin tedavi yaklaşımlarına girmesine neden olabilir. Deneysel çalışmalarda perindoprilin hepatosellüler karsinomda (9) ve baş boyun tümörlerinde (183) tümöral hücre proliferasyonunu ve anjiyogenezi süprese ettiği kanıtlanmıştır. Kaptoprilin ise insan hücre kültürü duktal meme karsinomu hücrelerinde antiproliferatif aktiviteye sahip olduğu kanıtlanmıştır (184). Kaptoprilin etkisi sadece ADE inhibisyonuna değil ayrıca matriks metalloproteinazın süpresyonuna ve endojen neovaskülarizasyon inhibitörü olan anjiyostatini bloke etmesine de bağlanmıştır (185,186). Çalışmamızda KHDAK hastalarında progresyonsuz sağkalımı I allelinde % 80.4 , D allelinde ise % 67 bulduk (p=0.09). Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuç istatistiksel anlamlı farka ulaşmamaktaydı. Bu sonucun hasta grubunda II genotipine sahip olgu sayısının az olması ile ilişkili olabileceğini, olgu sayısının artırılması ile II genotipine sahip vaka sayısının artarak istatistiksel anlama ulaşabileceğini düşünmekteyiz. KHDAK olgularında tedavide ADE inhibitörü etkinliği hakkında kesin bir yargıya varabilmek için daha geniş vaka serileriyle yapılan randomize çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Literatürde ADE genotipi ile KHDAK prognozu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma bulunmamakla birlikte, diğer kanser türlerinde prognoz ile ADE I/D genotipi ilişkisini inceleyen çalışmalarda DD genotipinin genel olarak sağkalımı azalttığı, kötü prognoza neden olduğu gösterilmiştir. Prostat kanseri progresyonunda ADE I/D polimorfizmi etkisini araştıran bir çalışmada DD genotipine sahip vakalarda ileri evre kanser riski iki kat artmış saptanmıştır (187). Başka bir çalışmada meme kanseri vakalarında DD genotipinin sağkalımı anlamlı azalttığı bildirilmiştir (188). Lösemide ADE gen polimorfizmi ile sağkalım arasındaki ilişki ortaya konmuştur. II genotipli hastalar DD genotipine göre daha uzun sağkalıma sahiptir (189). Çalışmamızın sonuçlarına göre DD genotipli vakaların median sağkalım süreleri ID / II genotiplerine sahip vakalardan uzundur ancak istatistiksel anlamlı farka sahip değildir (p=0.66). Progresyondan bağımsız sağkalım oranı II genotipli vakalarda uzundur. Çalışmamızda progresyonsuz sağkalımda ADE I alleli mevcut çalışmalarla benzer olarak yüksek gelmiş ancak anlamlı farka ulaşmamıştır. Bu durum hem olgu hem kontrol gruplarının vaka sayısının düşük olmasına hem de

hasta popülasyonunda prognozu etkileyebilecek tanımlanamamış başka faktörlerin bulunmasına bağlı olabilir.

ADE gen polimorfizminin maligniteler dışında çeşitli hastalıklarla ilişkileri araştırılmış; D alelinin artmış koroner arter hastalığı riski ile ilişkili olduğu bulunmuş (151), MI'lı hastalarda DD genotipine bağlı artmış plazma ADE seviyeleri gösterilmiştir (152). Sol ventrikül hipertrofi hastalarda ADE aktivitesinin ve ADE mRNA'nın kardiyak ekspresyonun arttığı gösterilmiştir (154). Aile hikayesinde hipertansiyon olan hipertansif hastalarda daha yüksek ADE I allel sıklığı saptanmıştır (158). DD polimorfizmi varlığının DI ve II polimorfizmi varlığına göre venöz tromboz riskini arttırdığı sonucuna varılmıştır (159). DD genotipinin diyabetik popülasyonda sık olduğunu gösteren çalışmalar yanında II genotipi ile insülin direnci arasında anlamlı ilişki saptayan çalışmalar bulunmaktadır (160-162). Diyabetik nefropatinin DD genotipli hastalarda daha hızlı ilerlediğine yönelik sonuçlar bulunmuştur. Benzer birliktelik Ig A nefropatisiyle de saptanmıştır (163). Birçok çalışma ADE gen polimorfizmi ile diyabetik retinopati arasında bir ilişki gösterememiştir (164,165). Sarkoidoz ile ADE gen polimorfizmi arasında ilişki saptayamayan çalışmalar yanında (166,167), DD genotipi varlığı ile kötü prognoz arasındaki ilişki de tanımlanmıştır (168).

Sonuç olarak KHDAK etyopatogenezinde birçok genetik farklılaşma ve sigara başta olmak üzere pek çok çevresel etken rol oynamaktadır. Günümüzde hedefe yönelik tedaviler giderek önem kazanmaktadır. Anjiyotensin II 'nin VEGF 'yi indüklediği, tümör anjiyogenezini aktive ettiği, mikrodamar yoğunluğunu arttırdığı, tümör hücre proliferasyonunu arttırdığı yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (9). Ayrıca Ang II'nin; transforme edici büyüme faktörü, trombosit kökenli büyüme faktörü ve bazik fibroblast büyüme faktörünü etkilediği bildirilmiştir (190). ADE geninin en önemli fonksiyonu serum ve doku ADE seviyesini belirlemektir. Bu bilgilerden yola çıkarak ADE I/D gen polimorfizminin KHDAK hastalarında prognoza olan etkisini, klinik özellikler ile ilişkisini araştırarak bu çalışmayı planladık. ADE I/D gen polimorfizmi ile progresyon arasında gösterilebilecek bir ilişki KHDAK hastalarında ADE inhibitörü ilaçların tedavide olası etkinliklerini araştırarak yeni çalışmalara ışık tutabilir. Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol

grubu ADE genotipi ve allel sıklıkları arasında anlamlı fark izlenmekle birlikte ADE gen polimorfizmi ve KHDAK prognostik faktörleri arasındaki ilişkiyi araştırmak ve tedavide ADE inhibitör kullanımını değerlendirilebilmek için çalışmamızdaki bulguları destekleyen ve ileri götüren daha fazla sayıda hasta içeren çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM GENİ I/D POLİMORFİZMİ VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Serkan DEĞİRMENCİOĞLU

ÖZET

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)'nde ADE I/D gen polimorfizminin sıklığını, bunun prognoz, tedavi yanıtı ve sağkalım üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla bu çalışmayı planladık.

Vaka – kontrol çalıőması Őeklinde 100 KHDAK hastası ve yaş uyumlu 85 kontrol vakası kabul edilerek ADE polimorfizmi genotip frekansı karşılaştırıldı. Hastalığın başlangıç yaşı, sigara öyküsü, hastalık evresi, histolojik türü, cerrahi – kemoterapi – radyoterapi uygulanması tıbbi kayıtlardan değerlendirildi. Kan örneklere DNA izolasyonu ve PZR yapmak amacıyla toplandı.

Yüz KHDAK hastasında 54 (% 54) DD, 42 (% 42) ID ve 4 (% 4) II genotipi bulundu. Seksenbeő kiőilik kontrol grubunda 35 (% 41.2) DD, 36 (% 42.4) ID ve 14 (% 16.4) II genotipi saptandı. D ve I allel frekansı KHDAK grubunda sırasıyla % 75 ve % 25 iken kontrol grubunda sırasıyla % 61.8 ve % 38.2 bulundu. Hasta ve kontrol grupları arasında hem DD, ID ve II genotiplerinde ($p=0.012$) hem de allelik sıklıkları arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.012$). KHDAK hastalarında tümörün histolojik türü, hastalık evresi, cinsiyet ile ADE genotipi ve allelleri arasında anlamlı ilişki saptanamadı. Ancak hasta grubunda DD genotipi ile 50 paket/yıl ve altında sigara kullanımı arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0.05$).

Çalışmamızda KHDAK grubu ile kontrol grubu ADE genotipi ve allelleri arasında anlamlı fark bulundu. Bu nedenle ADE gen polimorfizminin KHDAK oluşumunda olası bir risk faktörü olabileceği düşünöldü. Ayrıca hasta grubunda DD genotipi varlığı 50 paket/yıl ve altında sigara kullanan hastalarda KHDAK gelişiminde etkili olabilir.

EFFECT OF ANGIOTENSINE CONVERTING ENZYME I/D POLYMORPHISM AND PROGNOSTIC ROLE FOR NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMA

Dr. Serkan DEĞİRMENCİOĞLU

SUMMARY

We aimed to determine the distribution frequencies of the Angiotensin I-Converting Enzyme (ACE) genotypes and alleles in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients whether or not homozygotes for the deletion (DD) genotype influenced on disease progression.

Case-control study was conducted with the comparison of the frequencies of ACE genotype polymorphism of 100 NSCLC cases and 85 age-matched healthy subjects as control group. Age of disease onset, smoking history, disease stage, histologic type of tumors, surgery, chemotherapy and radiation therapy were recorded from medical records. Blood specimens were collected to perform DNA isolation and PZR.

Of the one hundred patients, 54 (54 %) had DD, 42 (42 %) had ID and 4 (4 %) had II genotypes. In the control group; 35 (41.2 %) had DD, 36 (42.4 %) had ID and 14 (16.4 %) had II genotypes. The deletion (D) and insertion (I) allele frequencies were 75 % and 25 % in NSCLC patients, and 61.8 % and 38.2 % in control group respectively. Patient group's DD genotype distribution ($p=0.012$) and D allelic frequency ($p=0.012$) were significantly different from control group. DD genotype was also significantly found to correlate with a history of 50 pack-years and less smoking ($p=0.05$) in patient group.

Distribution frequencies of ACE genotypes and alleles were different in NSCLC patients than control group, so ACE gene polymorphism may be a suitable risk factor in NSCLC. DD genotype could have a role for developing of NSCLC in patients with smoking history equal or less than 50 pocket/year.

KAYNAKLAR

1. Schiller JH, Harrington D, Belani CP. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002, 346: 92-98.
2. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic factors in lung cancer: tables and comments. *Eur Respir J* 1994, 7: 1350-1364.
3. Feld R, Borges M, Giner V. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1994, 11 (suppl): S19-S23.
4. Smit EF, Groen HJ, Splinter TA. New prognostic factors in resectable non-small cell lung cancer. *Thorax* 1996, 51: 638-646.
5. Mountain CF. New prognostic factors in lung cancer: biologic prophets of cancer cell aggression. *Chest* 1995, 108: 246-254.
6. Brundage MD, Davies D, Makillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. A decade of progress. *Chest* 2002, 122: 1037-1057.
7. Rigat B, Hubert C, Athenc- Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F; An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Inves* 1990, 86;1343-1346.
8. Davis GK, Roberts DH: Molecular genetics of the renin-angiotensin system: implications for angiotensin II receptor blockace. *Pharmacol Ther* 1997;75:43-50.
9. Yoshiji H, Kuriyama S, Fukui H. Angiotensin-I-converting enzyme inhibitors may be an alternative anti-angiogenic strategy in the treatment of liver fibrosis and hepatocellular carcinoma. Possible role of vascular endothelial growth factor. *Tumour Biol* 2002; 23: 348-356.
10. Jemal A, Siegel R, Ward E. Cancer Statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106-130.
11. Alberts WM. Lung Cancer Guidelines: Introduction. *Chest*;2003;123(1):1S-6S.
12. Boyle P, Autier P, Bartelink H. European Code Against Cancer and scientific justification: third version (2003) *Annals of Oncology* 14: 973–1005, 2003.
13. www.saglikgov.tr/extras/istatistiker adresinden 15 Mart 2007 tarihinde ulaşılmıştır.

14. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of Lung Cancer. *Chest*;2003: 123(1):21S-49S.
15. Schwartz AG, Yang P, Swanson GM. Familial risk of lung cancer among nonsmokers and their relatives. *Am J Epidemiol* 1996; 144:554-562.
16. Kawajiri K, Nakachi K, Imai K. Identification of genetically high risk individuals to lung cancer by DNA polymorphisms of the cytochrome P450IA1 gene. *FEBS Lett* 1990;263:131-3.
17. Houlston RS. CYP1A1 polymorphisms and lung cancer risk: a meta-analysis. *Pharmacogenet* 2000;10:105-14.
18. Bartsch H, Nair U, Risch A. Genetic polymorphisms of CYP genes, alone or in combination, as a risk modifier of tobacco related cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:3-28.
19. Roots I, Brockmoller J, Drakoulis N. Mutant genes of cytochrome P-450IID6, glutathione S-transferase class mu, and arylamine N-acetyltransferase in lung cancer patients. *Clin Invest* 1992;70:307-319.
20. Martinez C, Agundez JAG, Olivera M. Lung cancer and mutations at the polymorphic NAT2 gene locus. *Pharmacogenet* 1995;5:207-214.
21. Wikman H, Thiel S, Jager B, Schmezer P, Spiegelhalder B, Edler L, Dienemann H, Kayser K, Schulz V, Drings P, Bartsch H, Risch A. Relevance of N-acetyltransferase 1 and 2 (NAT1, NAT2) genetic polymorphisms in non-small cell lung cancer susceptibility. *Pharmacogenetics*. 2001; 11:157-68.
22. Feyler A, Voho A, Bouchardy C. Point: myeloperoxidase-⁴⁶³G-A polymorphism and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1550-1554.
23. Xu LL, Wain JC, Miller DP. The NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 gene polymorphism and lung cancer: differential susceptibility based on smoking behavior. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:303-309.
24. Houlston RS. Glutathione S-transferase M1 status and lung cancer risk: a meta analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8:675 – 682.
25. Shen MR, Jones IM, Mohrenweiser H. Nonconservative amino acid substitution variants exist at polymorphic frequency in DNA repair genes in healthy humans. *Cancer Res* 1998;58:604-608.

26. Mohrenweiser HW, Xi T, Vazques-Matas J. Identification of 127 amino acid substitution variants in screening 37 DNA repair genes in humans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:1054-1064.
27. Sugimura H, Kohno T, Wakai K. hOGGI Ser326CYs polymorphism and lung cancer susceptibility. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:669-674.
28. Wikman H, Risch A, Klinek F. hOGGI polymorphism and loss of heterozygosity (LOH): significance for lung cancer susceptibility in a Caucasian population. *Int J Cancer* 2000;88: 932-937.
29. Zhou W, Liu G, Miller DP. Polymorphisms in the DNA repair genes XRCCI and ERCC2, smoking, and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:359-365.
30. Hou SM, Falt C, Angelini S. The XPD variant alleles are associated with increased aromatic DNA adduct level and lung cancer risk. *Carcinogenesis* 2002;23:599-603.
31. Bennett WP, Colby TV, Travis WD. p53 protein accumulates frequently in early bronchial neoplasia. *Cancer Res* 53:4817-4822.
32. Bennett WP, Hussain SP, Vahakangas KH. Molecular epidemiology of human cancer risk: gene-environment interactions and p53 mutation spectrum in human lung cancer. *J Pathol* 1999;187:8.
33. Tammemagi MC, McLaughlin JR, Bull SB. Meta-analyses of p53 tumor suppressor gene alterations and clinicopathological features in resected lung cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:625.
34. Westra WH, Slebos RJ, Offerhaus GJ. K-ras on activation in lung adenocarcinomas from former smoke dence that K-ras mutations are an early and irreversibl in the development of adenocarcinoma of the lung. 1993;72:432-438.
35. Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF. K-ras oncogene mutation as a prognostic marker in non-small cell lung cancer: a combined analysis of 881 cases. *Carcinogenesis* 1999; 20:1507.
36. Chen JT, Chen YC, Chen CY> et al. Loss of p 1G and, protein expression in NSCLC. An immunohistochem prognostic study. *Lung Cancer* 2001;31:1G3-170.

37. Sanchez-Cespedes M, Decker PA, Doffek KM. Is loss of chromosome 9p21 but not p16 inactivation in non-small cell lung cancer from smokers. *Cancer Res* 2002;62:2092-2096.
38. Salgia R, Skarin AT. Molecular abnormalities in lung cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:1207-1217.
39. Reissmann PT, Koga H, Takahashi R. Inactivation of the retinoblastoma susceptibility gene in non-small-cell lung cancer. *Oncogene* 1993;8:1913.
40. Choma D, Daures JP, Quantin X. Aneuploidy and prognosis of non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of published data. *Br J Cancer* 2001;85:14-22.
41. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers. *Nature* 1998;396:643-649.
42. Dang TP, Gazdar AF, Virmani AK. Chromosome 19 translocation, overexpression of Notch3, and human lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1355-1357.
43. Dang TP, Eichenberger S, Gonzalez A. Constitutive activation of Notch3 inhibits terminal epithelial differentiation in lungs of transgenic mice. *Oncogene* 2003;22:1988-1997.
44. Wistuba II, Lam S, Behrens C. Molecular damage in bronchial epithelium of current and former smokers. *J Cancer Inst* 1997;89:1366-1373.
45. Wistuba II, Behrens C, Virmani AK. High resolution chromosome 3p allelotyping of human lung cancer preneoplastic/preinvasive bronchial epithelium reveals multiple discontinuous sites of 3p allele loss and three regions of frequent breakpoints. *Cancer Res* 2000;60:1949-1960.
46. Mao L, Lee JS, Kurie JM. Clonal genetic alterations in the lungs of current and former smokers. *J Natl Cancer* 1997;89:857-862.
47. Thiberville L, Payne P, Vielkind J. Evidence of cumulative gene losses with progression of premalignant epithelial lesions to carcinoma of the bronchus. *Cancer Res* 1995;55:5133-5
48. Kurie JM, Shin HJ, Lee JS. Increased epidermal growth factor receptor expression in metaplastic bronchial epithelium. *Clin Cancer Res* 1996;2:1787-1793.
49. Maione P, Rossi A, Airoma G. The role of targeted therapy in non-small cell lung cancer, *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2004; 51:29-44

50. Hsu CP, Miaw J, Shaia SE, Chen CY. Correlation between telomerase expression and terminal restriction fragment length ratio in non-small cell lung cancer—an adjusted measurement and its clinical significance. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26: 425–431
51. Sulzer MA, Leers MP, van Noord JA. Reduced E-cadherin expression is associated with increased lymph node metastasis and unfavorable prognosis in non-small cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1319.
52. Adachi M, Taki T, Huang C. Reduced integrin alpha3 expression as a factor of poor prognosis of patients with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1998;16:1060.
53. Shijubu N, Kojima H, Nagata M, et al. Tumor Angiogenesis of Non-Small Cell Lung Cancer. *Microsc Res Tech* 2003;60:186–198.
54. Kang HG, Chae MH, Park JM, Kim EJ, et al. Polymorphisms in TGB- β 1 gene and the risk of lung cancer. *Lung Cancer* 2006;52:1 – 7.
55. Gautschi O, Hugli B, Ziegler A, Bigosch C, et al. Cyclin D1 (CCND1) A870G gene polymorphism modulates smoking-induced lung cancer risk and response to platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Lung Cancer* 2006;51:303 – 311.
56. Wang H, Hao B, Chen X, Zhao N, Cheng G, et al. Beta-2 adrenergic receptor gene (ADRB2) polymorphism and risk for lung adenocarcinoma: A case-control study in a Chinese population. *Cancer Letters* 2005;XX:1 – 9.
57. Lu C, Spitz M, Zhao H, Dong Q, Truong M, et al. Association between Glutathione S-Transferase π Polymorphisms and Survival in Patients with Advanced Nonsmall Cell Lung Carcinoma. *Cancer* 2006 Vol 106 No:2 : 441 – 447.
58. Shih CM, Lee YL, Chiou HL, Chen W, Chang GC, Chou MC, et al. Association of TNF- α polymorphism with susceptibility to and severity of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2006;52:15 – 20.
59. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 123 (1) : 2003 : 97S-104S
60. Rivera MP, Detterbeck F, Mehta AC. Diagnosis of lung cancer: the guidelines. *Chest* 2003;123:129S-136S.

61. Silvestri GA, Tanoue LT, Magolis ML. The noninvasive staging of non-small cell of lung cancer: the guidelines. *Chest* 2003;123:147S-156S.
62. Grover FL. The role of CT and MRI in staging of the mediastinum. *Chest* 1994;106:391S-96S.
63. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, DeLeyn PR. Mediastinal lymph node staging with FDG-PET scan in patients with potentially operable non-small cell lung cancer. A prospective analysis of 50 cases. *Chest* 1997; 112: 1480-86.
64. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest* 2003;123:115S-128S.
65. Detterbeck F, DeCamp MM, Kohman LJ, Silvestri GA. Invasive staging: the guidelines. *Chest* 2003;123:167S-175S.
66. Lung. In: American Joint Committee on Cancer.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 167-181.
67. Wigren T, Oksanen H, Kellokumpu-Lehtinen P. A practical prognostic index for inoperable non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997, 123: 259-266.
68. Diez M, Torres A, Maestro M. Prediction of survival and recurrence by serum and cytosolic levels of CEA, CA125 and SCC antigens in resectable non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1996, 73: 1248-1254.
69. Goto I, Yoneda S, Yamamoto M. Prognostic significance of germ line polymorphisms of the CYP1A1 and glutathione S-transferase genes in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 1996, 56: 3725-3730.
70. Emami B, Perez CA, Lung. In: Perez CA, eds. *Radiation oncology*. Philadelphia, PA: Lippincott, 1993.
71. Anderson TM, Moy PM, Holmes EC. Factors affecting survival in superior sulcus tumors. *J Clin Oncol* 1986, 4: 1598-1603.
72. Albain KS, Crowley JJ, Le Blanc M. Survival determinants in extensive-stage non-small cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991, 9: 1618-1626.
73. Montazeri A, Milroy R, Hole D. Quality of life in lung cancer patients: as an important prognostic factor. *Lung Cancer* 2001, 31: 233-240.
74. Marcus PM. Lung Cancer Screening: an update. *J Clin Oncol* 2001; 19: 83-86

75. Bach PB, Kelley MJ, Ramsey CK, McCrory DC. Screening for Lung Cancer. *Chest* 2003; 123: 72 S-82 S
76. Mathur PN, Edell E, Sutedja T, Vergnon JM. Treatment of early stage non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;123:176S-180S
77. Chemotherapy for non-small cell lung cancer. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD002139, 2000.
78. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 311 (7010): 899-909, 1995.
79. Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL.: Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. *Thorax* 59 (10): 828-36, 2004.
80. Clegg A, Scott DA, Hewitson P.: Clinical and cost effectiveness of paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, and vinorelbine in non-small cell lung cancer: a systematic review. *Thorax* 57 (1): 20-8, 2002.
81. Deygas N, Froudarakis M, Ozenne G. Cryotherapy in early superficial bronchogenic carcinoma. *Chest* 2001;120:26-31.
82. Furuse K, Fukuoka M, Kato H.: A prospective phase II study on photodynamic therapy with photofrin II for centrally located early-stage lung cancer. The Japan Lung Cancer Photodynamic Therapy Study Group. *J Clin Oncol* 11 (10): 1852-7, 1993.
83. Ginsberg RJ, Hill LD, Eagan RT.: Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86 (5): 654-8, 1983.
84. Ginsberg RJ, Lung Cancer Study Group: Phase III Randomized Comparison of Lobectomy vs Limited Pulmonary Resection for T1 N0 non-Small Cell Lung Carcinoma (Summary Last Modified 11/88), LCSG-821, Clinical trial, Closed.
85. Ginsberg RJ, Rubinstein LV: Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 60 (3): 615-22; discussion 622-3, 1995.
86. Warren WH, Faber LP: Segmentectomy versus lobectomy in patients with stage I pulmonary carcinoma. Five-year survival and patterns of intrathoracic recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107 (4): 1087-93; discussion 1093-4, 1994.

87. Noordijk EM, vd Poest Clement E, Hermans J.: Radiotherapy as an alternative to surgery in elderly patients with resectable lung cancer. *Radiother Oncol* 13 (2): 83-9, 1988.
88. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 352 (9124): 257-63, 1998.
89. Winton TL, Livingston R, Johnson D.: A prospective randomised trial of adjuvant vinorelbine (VIN) and cisplatin (CIS) in completely resected stage 1B and II non small cell lung cancer (NSCLC) Intergroup JBR.10. [Abstract] *J Clin Oncol* 22 (Suppl 14): A-7018, 621s, 2004.
90. Arriagada R, Bergman B, Dunant A.: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 350 (4): 351-60, 2004.
91. Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA.: Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. [Abstract] *J Clin Oncol* 22 (Suppl 14): A-7019, 621s, 2004.
92. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V.: Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 95 (19): 1453-61, 2003.
93. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H.: Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small-cell lung cancer: reappraisal with a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 22 (19): 3860-7, 2004.
94. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 311 (7010): 899-909, 1995.
95. Kato H, Ichinose Y, Ohta M.: A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 350 (17): 1713-21, 2004.
96. Thomas P, Rubinstein L: Cancer recurrence after resection: T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 49 (2): 242-6; discussion 246-7, 1990.

97. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I(except T1N0), II, and IIIA non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:247-253.
98. Komaki R, Cox JD, Hartz AJ.: Characteristics of long-term survivors after treatment for inoperable carcinoma of the lung. *Am J Clin Oncol* 8 (5): 362-70, 1985.
99. Dosoretz DE, Katin MJ, Blitzer PH.: Radiation therapy in the management of medically inoperable carcinoma of the lung: results and implications for future treatment strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24 (1): 3-9, 1992.
100. Scott WJ, Howington J, Movsas B. Treatment of stage II non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;123:188S-201S
101. 90-Robinson LA, Wagner H, Ruckdechel JC. Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;123:202S-220S.
102. Johnson DH, Einhorn LH, Bartolucci A.: Thoracic radiotherapy does not prolong survival in patients with locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. *Ann Intern Med* 113 (1): 33-8, 1990.
103. Saunders M, Dische S, Barrett A.: Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. CHART Steering Committee. *Lancet* 350 (9072): 161-5, 1997.
104. Sause WT, Scott C, Taylor S.: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 87 (3): 198-205, 1995.
105. Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C.: A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 330 (3): 153-8, 1994.
106. Roth JA, Fossella F, Komaki R.: A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 86 (9): 673-80, 1994.
107. Emami B, Kaiser L, Simpson J.: Postoperative radiation therapy in non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 20 (5): 441-8, 1997.

108. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. The Lung Cancer Study Group. *N Engl J Med* 315 (22): 1377-81, 1986.
109. Dautzenberg B, Arriagada R, Chammard AB.: A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected nonsmall cell lung carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement des Cancers Bronchiques. *Cancer* 86 (2): 265-73, 1999.
110. Keller SM, Adak S, Wagner H.: A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med* 343 (17): 1217-22, 2000.
111. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 352 (9124): 257-63, 1998.
112. Komaki R, Mountain CF, Holbert JM.: Superior sulcus tumors: treatment selection and results for 85 patients without metastasis (Mo) at presentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19 (1): 31-6, 1990.
113. Jett JR, Scott WJ, Rivera MP, Sause WT. Guidelines on treatment of stage IIIB non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;123:221S-225S.
114. Socinski MA, Morris DE, Master GA, Lilenbaum R. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;123:226S-243S.
115. Bonomi P, Kim K, Fairclough D.: Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 18 (3): 623-31, 2000.
116. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY.: Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 12 (2): 360-7, 1994.
117. Johnson DH, Paul DM, Hande KR.: Paclitaxel plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 14 (7): 2054-60, 1996.

118. Schiller JH, Harrington D, Belani CP.: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346 (2): 92-8, 2002.
119. Sandler AB, Gray R, Brahmer J.: Randomized phase II/III trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) with or without bevacizumab (NSC # 704865) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Trial - E4599. [Abstract] *J Clin Oncol* 23 (Suppl 16): A-LBA4, 2s, 2005.
120. American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2996-3018.
121. Miller JJ Jr, Phillips TW: Neodymium:YAG laser and brachytherapy in the management of inoperable bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 50 (2): 190-5; discussion 195-6, 1990.
122. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW.: A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 322 (8): 494-500, 1990.
123. Loeffler JS, Kooy HM, Wen PY.: The treatment of recurrent brain metastases with stereotactic radiosurgery. *J Clin Oncol* 8 (4): 576-82, 1990.
124. Alexander E 3rd, Moriarty TM, Davis RB.: Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst* 87 (1): 34-40, 1995.
125. Yellin A, Hill LR, Benfield JR: Bronchogenic carcinoma associated with upper aerodigestive cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 91 (5): 674-83, 1986.
126. Ellis PA, Smith IE, Hardy JR.: Symptom relief with MVP (mitomycin C, vinblastine and cisplatin) chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 71 (2): 366-70, 1995.
127. Girling DJ.: Randomized trial of etoposide cyclophosphamide methotrexate and vincristine versus etoposide and vincristine in the palliative treatment of patients with small-cell lung cancer and poor prognosis. *Br J Cancer* 67 (Suppl 20): A-4;2, 14, 1993.
128. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN.: Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The

TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 18 (12): 2354-62, 2000.

129. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV.: Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 22 (9): 1589-97, 2004.

130. Pérez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA.: Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non--small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22 (16): 3238-47, 2004.

131. Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu TE.: A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st line or 2nd line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial. [Abstract] *J Clin Oncol* 22 (Suppl 14): A-7022, 622s, 2004.

132. Herbst RS, Prager D, Hermann R.: TRIBUTE - A phase III trial of erlotinib HCl (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel (CP) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). [Abstract] *J Clin Oncol* 22 (Suppl 14): A-7011, 619s, 2004.

133. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A.: Results of a phase III trial of erlotinib (OSI-774) combined with cisplatin and gemcitabine (GC) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). [Abstract] *J Clin Oncol* 22 (Suppl 14): A-7010, 619s, 2004

134. Doctor Letter Regarding Iressa (gefitinib) ISEL Data. Wilmington, De: AstraZeneca, 2004. Last accessed March 21, 2005.

135. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH.: Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2. *J Clin Oncol* 22 (5): 785-94, 2004.

136. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C.: Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 1. *J Clin Oncol* 22 (5): 777-84, 2004.

137. Pao W, Wang TY, Riely GJ.: KRAS Mutations and Primary Resistance of Lung Adenocarcinomas to Gefitinib or Erlotinib. *PLoS Med* 2 (1): e17, 2005.

138. Fanucchi MP, Belt RJ, Fasella FV et al. Phase 2 study of bortezomib ± docetaxel in previously treated patients with advanced NSCLC, preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:640a.
139. Johnson BE, Heymach JV. Farnesyl transferase inhibitors for patients with lung cancer. *Clinical Cancer Research* 2004 (Suppl);Vol 10:4254s – 5457s.
140. Kelly K, Hanna N, Rosemberg A. A multi-centered phase I/II study of cetuximab in combination with paclitaxel and karboplatin in untreated non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:644.
141. Robert F, Blumenschein G, Dicke K. Phase Ib/IIa study of anti-epidermal growth factor receptor (EBFR) antibody, cetuximab, in combination with gemcitabine/karboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:643.
142. Detterbeck FC, Jones DR, Kernstine KH, Naumheim KS. Special treatment issues *Chest* 2003;123:244S-258S
143. Baudin B. Angiotensin II receptor polymorphisms in hypertension. Pharmacogenomics considerations. *Pharmacogenomics* 2002;3:65-73.
144. Bruns CJ, Liu W, Davis DW. Vascular endothelial growth factor is an in vivo survival factor for tumor endothelium in a murine model of colorectal carcinoma liver metastases. *Cancer* 2000; 89: 488-99.
145. Krishna P, Nakata M, Nakajima T. Increased production of vascular endothelial growth factor (VEGF) by angiotensin II. *Neurosci Res Commun* 1999; 25: 79-88.
146. Szpirer C, Riviere M, Szpirer J, Levan G, Guo DF, Iwai N, Inagami T: Chromosomal assignment of human and rat hypertension candidate genes: type 1 angiotensin II receptor genes and the SA gene. *J Hypertens* 1993, 11:919-925.
147. Cambien F, Alhenc-Gelas F, Herbeth B, Andre JL, Rakotovo R, Gonzales MF, Allegrini J, Bloch C: Familial resemblance of plasma angiotensin-converting enzyme level: the Nancy study. *Am J Hum Genet* 1988, 43:774-780.
148. Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F: PZR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP 1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). *Nucleic Acids Res* 1992, 20:1433.
149. Shanmugam V, Sell KW, Saha BK: Mistyping ADE heterozygotes. *PZR Methods Appl* 1993, 3:120-121.

150. Malik FS, Lavie CJ, Mehra MR, Milani RV, Re RN; Renin-angiotensin system:genes to bedside *Am Heart J* 1997 134:514-527.
151. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, Luc G, Bard JM, Bara L, Richard S, Tiret L, Amouyel P, Alhenc-Gelas F, Soubrier F: Deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992, 359:641-644.
152. Cambien F, Costerousse O, Tiret L, Poirier O, Lecerf L, Gonzales F, Evans A, Arveiler D, Cambou JP, Luc G, Rakotavao R, Ducimetiere P, Soubrier F, Alhenc-Gelas F: Plasma level and gene polymorphism of angiotensin-converting enzyme in relation to myocardial infarction. *Circulation* 1994, 90:669-676.
153. Nakai K, Itoh C, Miura Y, Hotta K, Musha T, Itoh T, Miyakawa T, Iwasaki R, Hiramori K: Deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with serum ACE concentration and increased risk for CAD in the Japanese. *Circulation* 1994, 90:2199-2202.
154. Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, Stender M, Perz S, Keil U, Lorell BH, Riegger GA: Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1994, 330:1634-1638.
155. Ohmichi N, Iwai N, Uchida Y, Shichiri G, Nakamura Y, Kinoshita M: Relationship between the response to the angiotensin converting enzyme inhibitor imidapril and the angiotensin converting enzyme genotype. *Am J Hypertens* 1997, 10:951-955.
156. Sasaki M, Oki T, Luchi A, Tabata T, Yamada H, Manabe K, Fukuda K, Abe M, Ito S: Relationship between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and the effects of enalapril on left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension: M-mode and pulsed Doppler echocardiographic studies. *J Hypertens* 1996, 14:1403-1408.
157. Nakano Y, Oshima T, Watanabe M, Matsuura H, Kajiyama G, Kambe M: Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism and acute response to captopril in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997, 10:1064-1068.
158. Zee RYL, Lou YK, Morris BJ: Association of a polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene with essential hypertension. *Biochem Biophys Res Commun* 1991, 184:9-15.

159. Philipp CS, Dilley A, Saidi P, Evatt B, Austin H, Zawadsky J, Harwood D, Ellingsen D, Barnhart E, Philips Dj, Hooper WC: Deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene as a thrombophilic risk factor after hip arthroplasty. *Tromb Haemost* 1998, 80:869-873.
160. Singh PP, Naz I, Gilmour A, Singh M, Mastana S. Association of APOE (Hha1) and ACE (I/D) gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in North West India. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006 Apr 16; [Epub ahead of print]
161. Feng Y, Niu T, Xu X, Chen C, Li Q, Qian R, Wang G, Xu X. Insertion/deletion polymorphism of the ACE gene is associated with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002 Jun;51(6):1986-8.
162. Ryan AS, Nicklas BJ, Berman DM, Ferrell RE. The insertion/deletion polymorphism of the ACE gene is related to insulin sensitivity in overweight women. *Diabetes Care*. 2001 Sep;24(9):1646-52.
163. Schmidt S, Ritz E: Genetics of the renin-angiotensin system and renal disease: a progress report. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997, 6:146-151.
164. Araz M, Yilmaz N, Güngör K, Man V et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and microvascular complications in Turkish type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 54;2001: 95-104.
165. Liao L, Lei MX, Chen HL, Guo LJ, Han XY. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and type 2 diabetic retinopathy. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2004 Aug;29(4):410-3.
166. Alia P, Mana J, Capdevila O, Alvarez A, Navarro MA. Association between ACE gene I/D polymorphism and clinical presentation and prognosis of sarcoidosis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2005;65(8):691-7.
167. Schurmann M. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms in patients with pulmonary sarcoidosis: impact on disease severity. *Am J Pharmacogenomics*. 2003;3(4):233-43.
168. Pietinalho A, Furuya K, Yamaguchi E, Kawakami Y, Selroos O. The angiotensin-converting enzyme DD gene is associated with poor prognosis in Finnish sarcoidosis patients. *Eur Respir J*. 1999 Apr;13(4):723-6.
169. Cheon KT, Choi KH, Lee HB, Park SK, Rhee YK, Lee YC. Gene polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase and angiotensin-converting enzyme in patients with lung cancer. *Lung* (2000) 178:351-360.

170. Mansfield CM, Kimler BE, Henderson SD, Vats TS, Svoboda DJ (1984) Angiotensin-I-converting enzyme in cancer patients. *J Clin Oncol* 2(5):452-456
171. Schweisfurth H, Schmidt M, Brugger E, Maiwald L, Thiel H (1985) Alterations of serum carboxypeptidase N and angiotensin-I-converting enzyme in malignant diseases. *Clin Biochem* 18:242-246
172. Silva MF, Pereira D, Coelho C, Bicho M, Lopes C, Medeiro R. Angiotensin-I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and endometrial human cancer in normotensive and hypertensive women. *Cancer genetics and cytogenetics* 155 (2004); 42-46.
173. Haiman CA, Henderson SO, Bretsky P, Kolonel LN, Henderson BE. Genetic variation in angiotensin I- converting enzyme (ACE) and breast cancer risk: the multiethnic cohort. *Cancer Res* 2003;63:6984-7.
174. Koh WP, Yuan JM, Sun CL, van den Berg D, Seow A, Lee HP, Yu MC. Angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene polymorphism and breast cancer risk among Chinese women in Singapore. *Cancer Res* 2003;63:573-8.
175. Ebert M, Lendelkel U, Westphal S, Dierkes J, Glas J, Folwaczny C, Roessner A, Stolte M, Malfertheiner P, Röcken C. The Angiotensin I-converting enzyme gene Insertion/Deletion polymorphism is linked to early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(12): 2987-9.
176. Röcken C, Lendelkel U, Dierkes J, Westphal S, McGrath SC, Peters B, Krüger S, Malfertheiner P, Roessner A, Ebert M. The number of the lymph node metastasis in gastric cancer correlates with the Angiotensin I-converting enzyme gene Insertion/Deletion polymorphism. *Clin Cancer Res* 2005;11(7): 2526-30.
177. Usmani BA, Janeczko M, Shen R, Mazumdar M, Papandreou CN, Nanus DM. Analysis of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme (ACE) gene in patients with renal cancer. *Br J Cancer* 2000;82(3):550-2.
178. Heath AC, Madden PG. Behavior genetic approaches in behavioral medicine. In: Turner JR, Cardon LR, Hewitt JK, editors. *Behavior Genetic Influences on Smoking Behavior*. New York: Plenum Press; 1995: 37-48.
179. Hubacek JA, Adamkova V, Skodova Z, Lanska V, Poledne R. No relation between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and smoking dependence. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64: 575-578.

180. "MONICA Project": Multinational monitoring of trends and determinants in cardiovascular diseases. Manual of operations WHO/MNC 82.2, Nov. 1983.
181. Larsen JE, Colosimo ML, Yang IA, Bowman R, Zimmerman PV, Fong KM. CYP1A1 Ile462Val and MPO G-463A interact to increase risk of adenocarcinoma but not squamous cell carcinoma of the lung. *Carcinogenesis*. 2006 Mar;27(3):525-32. Epub 2005 Sep 29.
182. Zhao Y, Wu D, Xiang X, Zhang B, Zhou N, Hu Y. p53 gene mutations in non-small cell lung cancer detected by polymerase chain reaction single-strand conformation polymorphism analysis. *Chin Med Sci J*. 1999 Sep;14(3):134-7.
183. Yasumato R, Nakashima T, Masuda M, Ito A, Kuratomi Y, Nakagawa T, Komune S. Effect of the angiotensin-I converting enzyme inhibitor perindopril on tumor growth and angiogenesis in head and neck squamous cell carcinoma cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:567-73.
184. Small W, Molteni A, Kim YT, Taylor JM, Chen Z, Ward WF. Captopril modulates hormone receptor concentration and inhibits proliferation of human mammary ductal carcinoma cells in culture. *Breast Cancer Res Treat* 1997;44:217-24.
185. Yoshiji H, Kuriyama S and Fukui H. Perindopril: possible use in cancer therapy. *Anti-Cancer Drugs* 2002;13:221-8.
186. Ronquist G, Rodriguez LA, Ruigomez A. Association between captopril, other antihypertensive drugs and risk of prostate cancer. *Prostate* 2004;58:50-6.
187. Medeiros R, Vasconcelos A, Costa S, Pinto D, Lobo F, Morais A, Oliveira J, Lopes C. Linkage of angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism to the progression of human prostate cancer. *J Pathol* 2004;202:330-5.
188. Ladd AMGZ, Vasquez AA, Tabatabaei FAS, Coebergh JW, Hofman A, Njajou O, Stricker B, van Duijn C. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2143-6.
189. Hajek D, Tomiska M, Krahulcova E, Druckmuller M, Florianova M, Holla LI, Vacha J. I/D ACE gene polymorphism in survival of leukemia patients-hypothesis and pilot study. *Medical Hypotheses* 2003; 61:80-5.

190. Itoh H, Mukoyama M, Pratt RE, Gibbons GH, Dzau VJ. Multiple growth factors modulate vascular smooth muscle cell response to angiotensin II. *J Clin Invest* 1993;91:2268-73.