

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**AKCİĞER KANSERİNDE ERCC1 PROTEİN
VARLIĞININ PET-BT' DE 18F-FDG TUTULUMU İLE OLAN
İLİŞKİSİ VE PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**Dr. Tuba ŞAHİNOĞLU
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

ANKARA

2014

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**AKCİĞER KANSERİNDE ERCC1 PROTEİN
VARLIĞININ PET-BT' DE 18F-FDG TUTULUMU İLE OLAN
İLİŞKİSİ VE PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**Dr. Tuba ŞAHİNOĞLU
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Metin DEMİRCİN**

ANKARA

2014

Sevgili babam İsmail KILIÇER'in anısına

ONAY SAYFASI

"Akciğer Kanserinde ERCC1 Protein Varlığının PET-BT' de 18F-FDG Tutulumu ile Olan İlişkisi ve Prognostik Önemi" başlıklı tez projesi için T.C. Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulmuştur. Yapılan değerlendirme sonucu 22.01.2014 tarih ve GO 14/53 – 21 karar no'lu etik kurul onamı alınmıştır.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde büyük emeği geçen, tecrübesi ile bize örnek olan, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı başkanımız ve değerli tez danışmanı hocam Sayın Prof. Dr. Metin Demircin'e, eğitimimi almış olmaktan onur duyduğum kliniğimizin öğretim üyeleri Prof. Dr. İlhan Paşaoğlu ve bilgi ve deneyimini esirgemeyen, sevgili hocam sayın Prof. Dr. Rıza Doğan'a,

Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri sayın Prof. Dr. Mustafa Yılmaz'a, Prof. Dr. Murat Güvener'e, Doç. Dr. Oktay Peker'e ve Yrd. Doç. Dr. Ulaş Kumbasar'a,

Çalışmamın önemli kısmında bana yardımcı olan Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi değerli hocam Doç. Dr. Sevgen Çelik Önder'e, Dr. Çisel Aydın'a, her türlü teknik konuda yardımcı olan Faruk Köksal'a ve Ziya Birinci'ye,

Çalışmanın finansal desteğinde önemli katkısı olan Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne,

İstatistik çalışmalarımı gerçekleştiren Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan sevgili arkadaşım Uzm. Dr. Sevil İkinci'ye,

Asistanlık eğitimim süresince birlikte uyum içinde çalıştığım ve çalışmaktan zevk aldığım başta Dr. Serkan Uysal ve Dr. H. Hale Temel olmak üzere, tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm Göğüs Cerrahisi servis, yoğun bakım, ameliyathane ve bölüm çalışanlarına,

Hayatım boyunca bugünlere gelmemde maddi ve manevi büyük emeği olan başta sevgili annem Rahile Kılıçer'e, babam İsmail Kılıçer'e ve ağabeyim S. Murat Kılıçer'e, yoğun çalışma dönemlerimde beni anlayışla karşılayan, desteğini ve sevgisini hep yanımda hissettiğim biricik eşim Dr. Mert Şahinoğlu'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Şahinoğlu, T. Akciğer Kanserinde ERCC1 Protein Varlığının PET-BT' de 18F-FDG Tutulumu ile Olan İlişkisi ve Prognostik Önemi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Tezi, Ankara, 2014.

Akciğer kanseri en sık tanı alan, kanser mortalitesinde dünya genelinde önde gelen ve yılda yaklaşık 1.3 milyon kişinin ölümüne neden olan malignitedir. Yaklaşık %85'i küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)'dir. Erken tanı ile etkili tedavi olabilir. Akciğer kanserinde cerrahi en etkili tedavi yöntemidir. Cerrahi, kemoterapi (KT), radyoterapi (RT) ve kombine tedaviler evreye göre tercih edilebilir. Sigara kullanımı temel neden olarak gösterilir. PET-BT (Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi) tanı ve evrelemede KHDAK'de önemli bir non-invaziv yöntemdir. KHDAK'de KT rezistansı klinik bir tehdit olmaya devam ederken, bu durumun EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), P53 ve ERCC1 (Excision Repair Cross-Complementing Group-1 / eksizyon onarım çapraz-tamamlayıcı grup 1) gibi önemli biyomarkerlar ile sıkı ilişkisi olduğu gösterilmiştir. ERCC1 nükleotid eksizyon tamir yolundaki anahtar enzimlerden biridir. Platin-DNA (Deoksiribonükleik Asit) atıklarının temizlenmesinde görev yapmaktadır. Yüksek ERCC1 ekspresyonu KHDAK'de önemli bir prognostik faktör olmakla birlikte, aynı zamanda KT için ilaç rezistansını gösteren prediktif bir parametredir. PET-BT ile KT rezistans tümör markerlarının ilişkisini gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada, ERCC1 ekspresyonunun, evreleme amaçlı yapılan PET-BT'de tümördeki 18F-FDG tutulumu (SUVmaks değeri- Maximum Standart Uptake Value) ile ilişkisinin incelenmesi ve prognostik faktör olarak değerlendirilmesi amaçlandı. Kliniğimizde 2008 ile 2013 yılları arasında akciğer kanseri nedeniyle komplet rezeksiyon yapılmış 71 akciğer kanserli hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta verileri retrospektif olarak Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri arşiv dosyalarından ve otomasyon sisteminden, hastaların rezeksiyon sonrası patolojik spesmenlerine ait parafin blokları Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Arşivi'nden temin edildi. Hastaların parafin bloklarından hazırlanan preparatlar ERCC1 antikoru ile immünohistokimyasal olarak boyandı. Nükleer boyanma pozitif kabul edilerek, boyanma şiddeti ve yaygınlık üzerinden yapılan semikantitatif bir skorlama ile preparatlar değerlendirildi. SUVmaks ile tümör çapı, evresi, adjuvan KT

almış veya almamış olmak, 1 yıldan uzun takip ve sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ($P<0.05$). Evre IA ile IIB arasında SUVmaks ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gösterildi ($P=0.020$). Literatürle uyumlu olarak, ERCC1 (+)'liği ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi ($P=0.016$). KHDAK'de, ERCC1'in bağımsız bir prognostik faktör olduğu tespit edilmiş olmasına karşın SUVmaks ile ilişkisi tek bir değer üzerinden gösterilemedi. SUVmaks'ı 2.5 ve/veya üzeri olan hastalardan hayatta olanların %57.4'ü ERCC1(+) iken, eksitus olanların %29.4'ü ERCC1(+) saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P= 0.048$). ERCC1 için oluşturulacak kantitatif skorlama sistemleri, ilerde yapılacak çalışmalarda daha net ve ortak sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomu, ERCC1, SUVmaks

ABSTRACT

Şahinoğlu T. Prognostic Value of ERCC1 Protein Existence in Lung Cancer and Its Association of 18F-FDG Uptake in PET/CT. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in General Thoracic Surgery Department, Ankara, 2014.

Lung cancer is the most frequently diagnosed cancer and the leading cause of death from malignancy. It causes worldwide mortality of about 1.3 million people annually. Approximately 85% of lung cancer is non small cell lung cancer (NSCLC). With early diagnosis effective treatment can be provided. Surgery is the most effective treatment modality. Surgery, chemotherapy, radiotherapy and combined therapies may be preferred to stage. Smoking is shown as the main cause of it. PET-CT (Positron Emission Tomography-Computed Tomography) in diagnosis and staging of NSCLC is an important non-invasive method. Chemotherapy resistance is a clinical treat for NSCLC, EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), p53 and ERCC1 (Excision Repair Cross-Complementing Group-1) is just as important biomarkers have been shown to correlate well with. ERCC1 is one of the key enzymes in the nucleotide excision repair pathway. ERCC1 is involved in the removal of Platinum-DNA (Deoxyribonucleic Acid) waste. High ERCC1 expression in NSCLC is an important prognostic factor, but at the same time is a predictive parameter of showing drug resistance to chemotherapy. There is limited number of studies showing the relationship between PET-CT and chemotherapy resistance tumor markers are available. In this study, the relationship between the expression of ERCC1 and the 18F-FDG uptake in the tumor (SUVmax value- Maximum Standart Uptake Value) in PET-CT for staging was examined and was aimed to evaluate as the prognostic factor. In our clinic, between 2008 and 2013, 71 patients with lung cancer, with complete resection due to lung cancer were included in the study. Patient data were obtained retrospectively from Hacettepe University Hospitals archive files and from the automation system, pathological specimens including paraffin blocks of patients after resection were obtained from Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Pathology archives. The slides prepared from paraffin blocks of patients were stained immunohistochemically with ERCC1 antibody. Nuclear staining was considered positive, then slides were evaluated with

the semiquantitative scoring made out of staining intensity and extent of the preparations. Statistically significant relationship ($P < 0.05$) between SUVmax and tumor size, stage, to take or not adjuvant chemotherapy, survival and longer than 1 year of follow-up was found. The difference between average SUVmax value of Stage IA and IIB was statistically significant ($P = 0.020$). Consistent with the literature, ERCC1 (+) and survival rates in the same direction was found to be a statistically significant relationship ($P = 0.016$). In NSCLC, ERCC1 been found to be an independent prognostic factor although the relationship with SUVmax could not be shown as a single value. From the patients whose SUVmax value of 2.5 and / or higher, 57.4% of those who alive are ERCC1 (+), while 29.4% of those who died are ERCC1 (+) was detected. The difference was statistically significant ($P = 0.048$). Clear and common results can be obtained with quantitative scoring systems created for ERCC1 in future studies.

Keywords: Non Small Cell Lung Cancer, ERCC1, SUVmax.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
RESİMLER	xv
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi ve Etyolojisi	3
2.2. Akciğer Kanseri Patolojisi	6
2.3. Akciğer Kanserinde Klinik Bulgular	10
2.4 Akciğer Kanserinde Tanı ve Evreleme	12
2.5. Akciğer Kanserinde Tedavi Yaklaşımları.....	16
2.6. Akciğer Kanserinde Prognostik Faktörler.....	17
2.7. ERCC-1 ve Akciğer kanseri.....	19
2.8. PET-BT ve Akciğer kanseri.....	21
BİREYLER VE YÖNTEM	23
3.1. Etik Kurul Onamı.....	23
3.2. Hastaların Seçimi ve Yöntem.....	23
3.3. Patoloji Preperatlarının Hazırlanması ve Değerlendirilmesi.....	24

3.3.1. İmmünohistokimya	24
3.3.2. İmmünohistokimyasal Değerlendirme	25
3.4. İstatistiksel Analiz.....	29
BULGULAR.....	30
4.1 Hastaların Demografik Özellikleri, Morbidite ve Mortalite Analizleri	30
4.2. ERCC1 İmmünoekspresyonu ve SUVmaks Parametrelerinin İstatistiksel Analizleri.....	38
TARTIŞMA	49
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	54
KAYNAKLAR	55

SİMGELER VE KISALTMALAR

KHDAK	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
ERCC1	Excision Repair Cross-Complementing Group-1 (eksizyon onarım çapraz-tamamlayıcı grup 1)
DNA	Deoksiribonükleik Asit
PET-BT	Pozitron Emisyon Tomografisi- Bilgisayarlı Tomografi
18F-FDG	F-18 işaretli Florodeoksiglukoz
SUVmaks	Maximum Standart Uptake Value
NNK	Nitrozamin4-(metal nitrozamin)-1- (3 pridil) -1- butanon
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
KHAK	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
IASLC	International Association for The Study of Lung Cancer
ERS	European Respiratory Society
ATS	American Thoracic Society
RT	Radyoterapi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MRG	Manyetik Resonans Görüntüleme
USG	Ultrasonografi
FOB	Fiberoptik Bronkoskopi
EBUS	Endobronşiyal Ultrasonografi
EUS	Transözofajiyel Endoskopik Ultrasonografi
VATS	Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
TNM	Tümör-Lenf Nodu-Metastaz
UICC	Union Internationale Centre le Cancer

AJCC	American Joint Committee on Cancer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ASCO	American Society of Clinical Oncology
SABR	Steryotaktik Ablatif Radyoterapi
KT	Kemoterapi
KRT	Kemoradyoterapi
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
RRM1	Ribonucleotide Reductase M1
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
NEO	Nükeotid Eksizyon Onarımı
GLUT	Glukoz Transporter
İHK	İmmünohistokimyasal
μ	Mikron
dk	Dakika
HE boyama	Hematoksilen Eozin Boyama
FEV1	1. Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm
DM	Diyabetes Mellitus
KAH	Koroner Arter Hastalığı
HT	Hipertansiyon

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. T.C. Sağlık Bakanlığı 2009 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri	3
Şekil 2. 2: Bronkojenik Karsinomların Erkek ve Kadınlarda Morfolojik Paternlere Göre Sıklıkları.....	6
Şekil 2.3: Akciğer Kanserinde görülen semptomlar	10
Şekil 2.4: Hastalıklara Spesifik Görüntüleme Yöntemleri.....	13
Şekil 2. 5: Platin bazlı kemoterapi eklentilerinin NEO yolu ile onarımı.	20
Şekil 4.1.1: Hastaların Cinsiyet Dağılımı	30
Şekil 4.1.2: Hastaların Sigara Kullanım Durumları.....	32
Şekil 4.1.3:Hastaların 60 Yaşa Göre Dağılımı.....	32
Şekil 4.1.4: SUVmaks 2.5 Değerine Göre Hastaların Dağılımı.....	33
Şekil 4.1.5: Cerrahi Rezeksiyon Teknikleri ve Dağılımları.....	33
Şekil 4.1.6: Cerrahi Taraf Dağılımı	34
Şekil 4.1.7: Histolojik Tiplerin Dağılımı	34
Şekil 4.1.8: Adenokarsinom ve Diğerleri.....	35
Şekil 4.1.9: Skuamöz Hücreli Karsinom ve Diğerleri.....	35
Şekil 4.1.10: Tümör Çapı 3cm'e Göre Hastaların Dağılımı	36
Şekil 4.1.11: Hastaların Evrelere Göre Dağılımı	36
Şekil 4.1.12: Adjuvan KT Alıp Almamasına Göre Hastaların Yüzdeleri.....	37
Şekil 4.1.13: Sağkalım Durumu	37
Şekil 4.2.1: ERCC1 Skor Dağılımı	38
Şekil 4.2.2: ERCC1 (+)/(-) Dağılımı.....	39

TABLOLAR

Tablo 2. 1: DSÖ 2004 Malign Epitelyal Akciğer Kanserinin Histopatolojik Sınıflandırması	7
Tablo 2. 2: 2004 DSÖ sınıflaması ile, IASLC/ ATS/ ERS tarafından 2012 yılında yeni sunulan sınıflamanın karşılaştırılması	8
Tablo 2.3: Akciğer Kanserlerinde Sık Görülen Paraneoplastik sendromlar	12
Tablo 2.4: Akciğer Kanserinde TNM Sınıflaması.....	14
Tablo 2.5: Akciğer Kanserinde TNM sınıflamasına ve altgruplara göre Evrelendirme Sistemi	15
Tablo 2.6: Akciğer Kanseri Evrelendirme Tipleri.....	15
Tablo 2.7: Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Evrelendirme	16
Tablo 2.8: Kemoterapi Kararında Kullanılan Prediktif Testler.....	18
Tablo 4.1.1: Hastaların Klinik Veri Ortalamaları.....	31
Tablo 4.1.2: Eşlik Eden Hastalıklar.....	31
Tablo 4.2.1: ERCC1 (+) ve (-) Hastaların Değişik Parametrelerle Olan İstatiksel Analizi	40
Tablo 4.2.2: Çeşitli Parametrelerle SUVmaks Ortalamalarının İstatiksel Analizi ...	43
Tablo 4.2.3: ERCC1(+) ve (-) Hastalarda SUVmaks \geq 2.5 Olanlardaki Sağkalım Analizi	44
Tablo 4.2.4: SUVmaks ile ERCC1 Skorları Arasında Pearson Korelasyonuna Göre İstatiksel Analiz.....	45
Tablo 4.2.5: Sağkalım ile ERCC1 Skorları Arasında Pearson Korelasyonuna Göre İstatiksel Analiz.....	45
Tablo 4.2.6: ERCC1(+)'liği İle Sağkalım Arasında Pearson Korelasyonuna Göre İstatiksel Analiz.....	45

Tablo 4.2.7: Sigara Kullanımı İle ERCC1 Skorları Arasında Pearson Korelasyonuna Göre İstatiksel Analiz.....	46
Tablo 4.2.8: SUVmaks İle Sağkalım Arasında Pearson Korelasyonuna Göre İstatiksel Analiz.....	46
Tablo 4.2.9: Evrelere Göre KT Alan ve Almayan Hastalarda ERCC1(+)'liği ile Sağkalım İlişkisi.....	47

RESİMLER

Resim 3.3.1.1: Leica Bond-Max İHK Boyama Cihazı	24
Resim 3.3.2.1: Negatif Kontrol (sırasıyla x200 ve x400 büyütme)	26
Resim 3.3.2.2: ERCC1 Pozitif Kontrol-Tonsil (sırasıyla x200 ve x400 büyütme)....	26
Resim 3.3.2.3: Orta ERCC1 immunekspresyonu (skor 2)(sırasıyla HE boyama, ERCC1)(x200 büyütme)	27
Resim 3.3.2.4: Orta ERCC1 immunekspresyonu (skor 2)(sırasıyla HE boyama, ERCC1)(x400 büyütme)	27
Resim 3.3.2.5: Kuvvetli ERCC1 immunekspresyonu (skor 12)(sırasıyla HE boyama, ERCC1)(x200 büyütme)	28
Resim 3.3.2.6: Kuvvetli ERCC1 immunekspresyonu (skor 12)(sırasıyla HE boyama, ERCC1)(x400 büyütme)	28

GİRİŞ

Akciğer kanseri tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin en sık nedenlerinden biridir. Yılda yaklaşık 1.3 milyon insan akciğer kanseri nedeniyle hayatını kaybetmektedir (1,2,3,4). Tüm akciğer kanserli hastaların yaklaşık %80-85'i küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) histolojisine sahiptir (5). KHDAK'li hastaların uzun dönem sağkalım oranları, yeni gelişen tanı metodları, ilerlemiş cerrahi teknikler ve cerrahi dışı tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen düşük kalmaya devam etmiştir.

KHDAK'li hastalarda prognostik olabileceği düşünülen yüzlerce faktör araştırılmıştır. Gelişen teknoloji, yapılan genetik ve moleküler çalışmalar ile her geçen gün akciğer kanserinde yeni bağımsız prognostik faktörler gösterilmiştir. Bunlardan biri olan ERCC1 (Excision repair cross-complementing group-1, Eksizyon Onarım Çapraz-Tamamlayıcı Grup 1) nükleotid eksizyon tamir yolundaki anahtar enzimlerdendir ve platin-DNA (deoksiribonükleik asit) atıklarının temizlenmesinde esastır (6,7). Son çalışmalarda ERCC1 negatif-tümör olan hastalarda ERCC1 pozitif-tümör olan hastalara göre uzamış sağkalım olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla ERCC1'in hem KHDAK'de sağkalımı etkileyen bir prognostik faktör olduğu, hem de platin bazlı kemoterapiye direncin artması ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Tümör hücrelerinin artmış glukoz aktivitelerinin görüntülenmesi prensibi ile tarayan PET-BT' (Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi)' nin, akciğer kanserli hastalarda 2005 yılının sonlarına doğru, ülkemizdeki Sosyal Güvenlik Kurumunun tedavi hizmetleri paketine alınması ile kullanımı giderek artmıştır. Tanı ve evrelemede kullanılan önemli bir non-invaziv yöntemdir (8). Tümör ve lenf nodlarındaki 18F-FDG (F-18 işaretli florodeoksiglukoz) tutulumu tümörün yaygınlığı ve agresif seyri hakkında bilgi verir (1). Birçok çalışmada 18F-FDG tutulumunu gösteren SUVmaks (maximum standart uptake value) değeri ile kemoterapi resistansını gösteren biyomarkerlar arasında bir ilişki gösterilmiştir (1,8,9).

Bu çalışmanın amacı; ERCC1 ekspresyonunun, evreleme amaçlı yapılan PET-BT'de tümördeki 18F-FDG tutulumu (SUVmaks değeri) ile ilişkisinin incelenmesi ve prognostik faktör olarak değerlendirilmesidir.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda, Retrospektif olarak, 2008 ile 2013 yılları arasında akciğer kanseri nedeniyle lobektomi, pnömonektomi ve bilobektomi yapılmış 71 akciğer kanserli hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Cerrahi olarak eksize edilen örnekten immunhistokimyasal olarak çalışılıp tespit edilen ERCC1 protein varlığı ile, preoperatif evreleme için yapılmış olan PET-BT'de primer tümördeki SUVmaks değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması ve prognoza etkisinin araştırılması planlanmıştır.

Akciğer kanseri ağırlıklı olarak ileri yaş hastalığıdır. 6.-7. dekadlarda pik yapmaktadır. Etyolojide bir çok etken yer almasına rağmen sigara içiciliği akciğer kanserinde hala major risk faktörüdür. Günlük içilen sigara sayısının ve içilen yılın artması, sigaraya erken başlama yaşı, filtresiz ve yüksek katran içerikli sigara içilmesi akciğer kanseri riskini artırmaktadır (10,11). Sigarayı bırakma süresi ile doğru orantılı olarak ise risk azalmaktadır. Akciğer kanseri riski, günde bir paket ve üzeri ve 20 yıl ya da daha fazla süre sigara içenlerde 10–65 kat daha fazladır. Sigarayı bıraktıktan sonraki 5. yıldan itibaren risk azalmaktadır (10,11). Pasif içicilikte karsinojenik etkiye sahiptir ve hiç içmeyene göre riski artırır.

Sigara içen ve içmeyenler arasında görülen akciğer kanserinin histolojik tipleri farklılık göstermektedir. Her iki cinste de sigara içmeyenlerde adenokarsinom daha sık görülmektedir. Sigara içen erkeklerde epidermoid karsinom, kadınlarda ise küçük hücreli akciğer karsinomu daha sık görülür (12). Sigara dumanındaki önemli karsinojenler; polisiklik hidrokarbonlar, aromatik aminler, nitrozaminler, piridin alkaloidler ve radyoaktif bileşenlerdir. Bunların içinde, nikotinin nitrozasyonundan oluşan nitrozamin 4-(metal nitrozamin)-1-(3 piridil)-1-butanon (NNK) en güçlü ve en mutajen karsinojendir. Sigara dumanı 6000 kadar kimyasal madde içerir ve bunlardan 55 kadarının karsinojen olduğu bilinmektedir (13). Sigara, onkogenleri aktive etmekte ve kanser baskılayıcı genleri süprese etmektedir.

Günlük sigara tüketimi ve yaş dikkate alınmadığında, sigara içen kadınlarda erkeklere göre daha fazla akciğer kanseri görülmektedir (14,15,16). Kadınlarda var olan ekzojen ve endojen östrojenin akciğer kanserlerinde, özellikle adenokarsinom gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (17).

Sigaradan sonra akciğer kanserinin ikinci en sık nedeni radondur (18). Radon, uranyumun ve radyumun kırılmasıyla oluşur, çoğunlukla toprak ve suda bulunur. Akciğer kanserinin %2-14'ünden radonun sorumlu olabileceği gösterilmiştir (14,19,20).

Akciğer kanseri için en önemli mesleki risk faktörü asbest maruziyetidir. Asbest maruziyetinde akciğer kanseri riski 5 kat artarken, sigara ile birlikte olduğunda bu risk 50-100 kat artmaktadır. Asbest dışında radon, krom, nikel, kömür, kadmiyum, uranyum parçalanma ürünleri, demir, arsenik, alüminyum, polisiklik

aromatik hidrokarbonlar, dizel partikülleri ve formaldehite maruz kalmak da akciğer kanseri riskini artırmaktadır (14,21,22).

Asbest doğada bulunan, ısıya ve kimyasal maddelere dayanıklı olan 6 farklı fibröz silika mineraline verilen genel addır. Gemi, uçak, otomobil ve inşaat sanayide, ayrıca tekstil endüstrisinde kullanılmaktadır. Türkiye’ de İç Anadolu Bölgesi başta olmak üzere birçok yörede çevresel asbest maruziyeti görülmektedir.

Hava kirliliğinin yoğun olduğu kentlerde yaşayanlarda, kırsal kesimde yaşayanlarla karşılaştırıldığında küçük hücreli akciğer kanseri riskinin iki kat, büyük hücreli akciğer kanseri riskinin 1.2–3.4 kat arttığı görülmektedir (23).

Bronşektazi, pnömoni, tüberküloz, akciğer absesi, pulmoner emboli, interstisyel akciğer hastalığı gibi hastalıklarda, pulmoner skar dokusunun kanser gelişimine zemin oluşturduğu bilinmektedir(14).

Ailesinde akciğer kanseri öyküsü olan hastalarda; hastanın yaşı, sigara öyküsü, kanserin histolojik tipi ve evresinden bağımsız olarak, yaşam beklentisi daha kısa ve mortalitesi daha yüksek bir hastalık seyri gözlenmektedir (24). Artmış ailesel riskin, yaş, cinsiyet, mesleksi maruziyet ve sigara içiciliğinden bağımsız olarak; akciğer kanserine predispozisyon yaratan nadir bir otozomal genin kalıtımı ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (25).

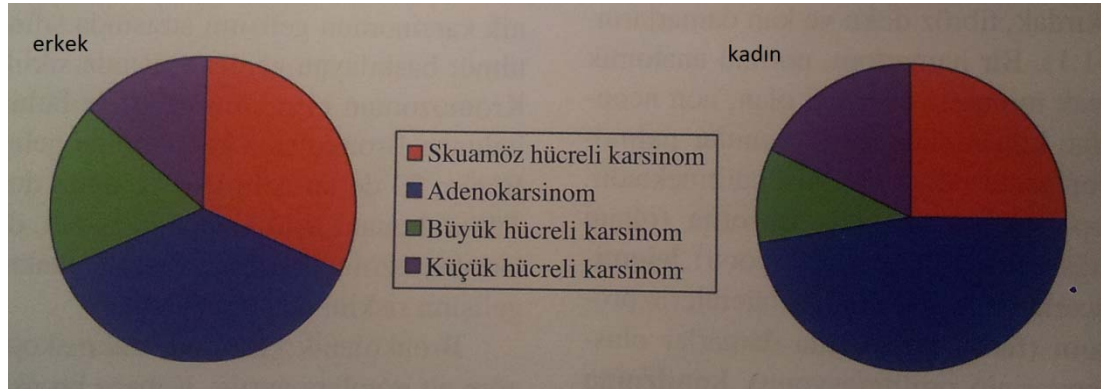
Genetik aktarım, akciğer kanseri gelişiminde sigaradan sonra en önemli risk faktörlerinden biridir.

MYC ve RAS grubu onkogenler ile Retinoblastom ve P53 tümör süpresör gen mutasyonları akciğer kanserinde sık izlenir.

Tüm kanser ölümlerinin %30-40'ının sağlıklı yaşam ve beslenme ile önlenileceği öngörülmektedir (26). Elma, greyfurt, kırmızı şarap, domates, havuç, brokoli, soya ve çayda bulunan flavonoidlerin akciğer kanserine karşı koruyucu olabileceği, zeytinyağı, omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinden zengin diyetin akciğer kanserini azalttığı gösterilmiştir (26,27). Yüksek yağlı diyetle beslenen sigara tiryakilerinde akciğer kanseri riskinin arttığı tespit edilmiştir (14).

2.2. Akciğer Kanseri Patolojisi

Akciğerin primer malign neoplazmlarının %90-95' i bronş epitelinden kaynaklanır ve topluca bronkojenik karsinom olarak adlandırılır. Bronkojenik karsinomun dört temel alt tipi vardır: skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom, büyük hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinom (28) (Şekil 2.2).



Şekil 2. 2: Bronkojenik Karsinomların Erkek ve Kadınlarda Morfolojik Paternlere Göre Sıklıkları (28)

2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) akciğer kanseri sınıflamasında, malign epitelyal akciğer kanseri sekiz alt gruba ayrıldı (29) (Tablo 2.1).

- 1- Skuamöz hücreli karsinom,
- 2- Küçük hücreli karsinom,
- 3- Adenokarsinom,
- 4- Büyük hücreli karsinom,
- 5- Adenoskuamöz karsinom,
- 6- Sarkomatoid karsinom,
- 7- Karsinoid tümör,
- 8- Tükürük bezi tümörleri.

Buna rağmen tedavi planlaması açısından klinisyenler pratik uygulamada akciğer kanserini, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere iki grupta ele alırlar. Çünkü bu iki grubun klinik ortaya çıkış şekli, metastaz potansiyeli, uygulanan tedaviler ve tedaviye

yanıtları birbirinden farklıdır. Günümüzde KHDAK'de histopatolojik sınıflandırmanın daha ayrıntılı yapılmasının nedeni, geliştirilen yeni tedavilerin uygulanmasında alt tiplerin sahip olduğu önemdir.

IASLC(International Association for the Study of Lung Cancer) /ERS (European Respiratory Society) ve ATS (American Thoracic Society) 2012 adenokarsinom sınıflamasında yeni tanımlamalar yapmıştır (29) (Tablo 2.2).

Tablo 2. 1: DSÖ 2004 Malign Epitelyal Akciğer Kanserinin Histopatolojik Sınıflandırması

MAJOR HÜCRE TİPİ	ALT GRUPLAR
Skvamöz Hücreli Karsinom	* Papiller * Şeffaf hücreli * Küçük hücreli * Bazaloid
Adenokarsinom	* Mikst tip * Asiner adenokarsinom * Papiller adenokarsinom * Bronkoalveolar karsinom * Mükün salgılayan solid adenokarsinom
Adenoskvamöz Karsinom	
Büyük Hücreli Karsinom	* Büyük hücreli nöroendokrin kanser * Bazaloid karsinom * Lenfoepitelyoma benzeri karsinom * Şeffaf hücreli karsinom * Rabdooid fenotipli karsinom
Sarkomatoid Karsinom	* Pleomorfik karsinom * İğsi hücreli karsinom * Dev hücreli karsinom * Karsinosarkom * Pulmoner blastom
Karsinoid Tümör	* Tipik karsinoid tümör * Atipik karsinoid tümör
Tükürük Bezi Tümörleri	* Mukoepidermoid karsinom * Adenoid kistik karsinom * Epitelyal-myoepitelyal karsinom
Küçük Hücreli Karsinom	* Kombine küçük hücreli karsinom

Tablo 2. 2: 2004 DSÖ sınıflaması ile, IASLC/ ATS/ ERS tarafından 2012 yılında yeni sunulan sınıflamanın karşılaştırılması (29)

2012 IASLC / ATS / ERS	2004 DSÖ
Preinvaziv lezyonlar	Preinvaziv lezyon
Atipik adenomatöz hiperplazi	Atipik adenomatöz hiperplazi
Adenokarsinoma in situ (≤ 3 cm)	
Nonmüsinöz	
Müsinöz	Bronkioloalveolar karsinom (BAC)
Mikst müsinöz / nonmüsinöz	
Minimal invaziv adenokarsinoma	
(≤ 5 mm invazyon ile 3cm lepidik tümör)	
Nonmüsinöz	Hiçbiri
Mikst müsinöz / nonmüsinöz	
İnvaziv adenokarsinom	İnvaziv adenokarsinom
Lepidik predominant (> 5 mm invazyon)	Mikst
Asiner predominant	Mikst/asiner
Papiller predominant	Mikst/ papiller
Mikropapiller predominant	Mikst
Solid predominant- müsin üreten	Mikst/ solid müsin üreten /berrak hücre
İnvaziv adenokarsinom varyantları	
İnvaziv müsinöz adenokarsinom	Müsinöz BAC / taşlı yüzük hücreli
Kolloid	Müsinöz karsinoma (kolloid)
Fetal (düşük ve yüksek dereceli)	Fetal
Enterik	Müsinöz karsinoma (kolloid)

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin yaklaşık %30'unu oluşturan skuamöz (epidermoid karsinom, yassı hücreli) hücreli akciğer karsinomu gelişmiş ülkelerde yerini adenokarsinoma bıraksa da ülkemizde yeterli veri olmamakla birlikte halen en sık görülen akciğer kanseri tipidir. Santral yerleşir, büyük boyutlardadır ve sigara ile kuvvetli ilişkilidir. Erkeklerde daha sık görülür.

Adenokarsinomlar sıklıkla periferik yerleşimli, genç hastalarda, erkeklerde ve kadınlarda görülen, sigara ile ilişkisiz tümörlerdir. Akciğer kanserlerinin histolojik klasifikasyonunda en sık değişikliğe uğrayan tümör grubunu oluşturur. Artan insidansı ile birçok ülkede akciğer kanserleri içinde en sık görülen tip olmuştur (30).

Adenoskuamöz karsinom, adenokarsinom ve skuamöz hücreli akciğer karsinomunun her birinin, biopsi materyalinin en az %10'unu oluşturması ile tanı alan bir karsinomdur. Sigara ile ilişkilidir ve akciğer periferinde yerleşir. Klinik bulguları ve biyolojik davranışları adenokarsinoma benzemektedir. Yüksek malignite ve kötü prognoza sahiptir (31).

Büyük hücreli karsinom, KHDAK'ların diğer tiplerini sınıflandırmak için tanımlanmıştır. Tüm akciğer karsinomlarının %10-20 kadarını oluşturur. Büyük ve periferik kitlelerden oluşur. Nöroendokrin diferansiyasyon arttıkça prognoz kötüleşir (32).

Sarkomatoid karsinom KHDAK'lerinin %1'ini ancak oluşturan küçük bir gruptur (33). Bu grup içinde karsinosarkomlar santral, pleomorfik karsinomlar ve pulmoner blastomlar ise periferik yerleşim gösterirler. Diğer KHDAK'lerine göre kötü prognozludur(33). Agresif seyirli ve kemorezistandır (33).

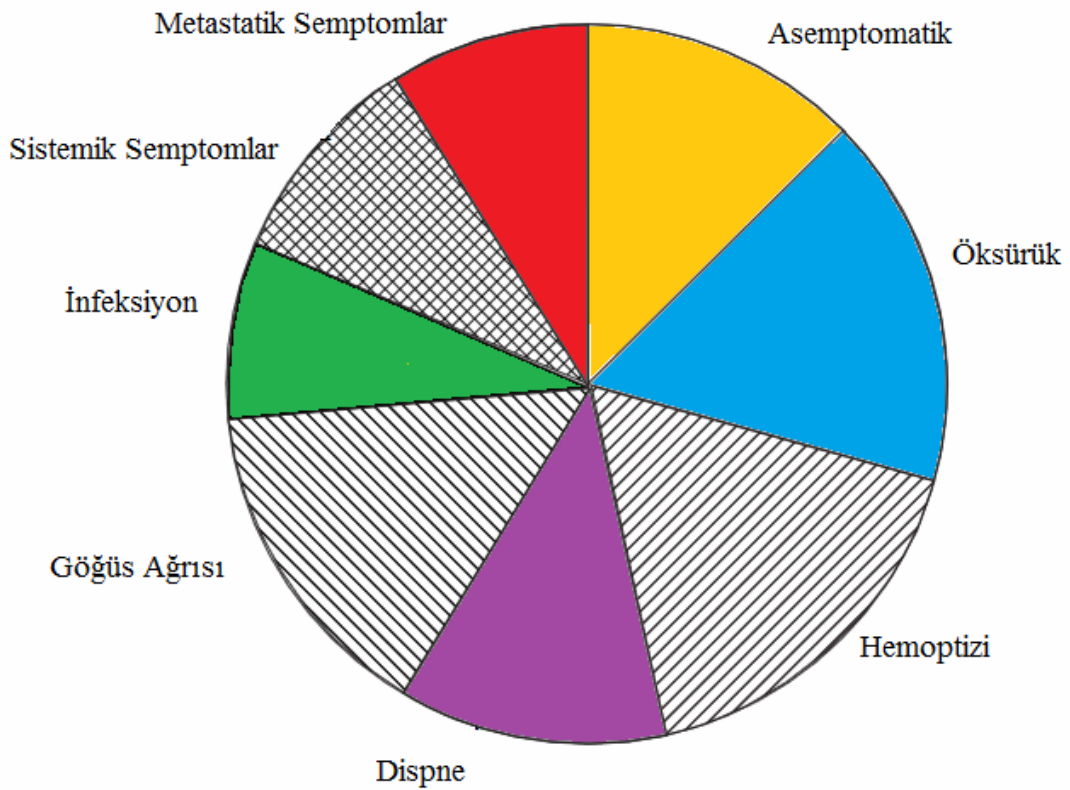
Karsinoid tümörler tüm akciğer karsinomlarının yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır (34). Düşük ve orta dereceli nöroendokrin tümörlerdir. Tipik karsinoid tümörler nekroz bulundurmazken, atipik karsinoid tümörler nekroz içermektedir. Çalışmaların bir kısmında karsinoid tümörlerin kadınlarda, bir kısmında erkeklerde daha sık görüldüğü tespit edilmiştir.

Tükrük bezi tipi karsinomlar oldukça nadir görülen akciğer karsinomlarıdır. Mukoepidermoid karsinom, adenoid kistik karsinom ve epitelyal-miyoepitelyal karsinom bu grup içinde yer almaktadır.

Küçük hücreli akciğer karsinomu, tüm akciğer karsinomlarının %13-15'ini oluşturur (35). Erkeklerde, ortalama 60 yaşında ve sigara içenlerde daha sık görülür. Hızlı büyür, hiler veya perihiler yerleşim gösterir, agresif seyirlidir. Endodermal kök hücrelerden köken alır ve nöroendokrin özellikler gösterir (35). Tanı anında çoğunlukla metastaz yapmıştır.

2.3. Akciğer Kanserinde Klinik Bulgular

Akciğer kanseri olan hastalar asemptomatik olabilecekleri gibi, tümörün yeri, büyüklüğü ve metastaz durumuna göre farklı klinik tablolara sahip olabilirler. Semptom ve bulgular; lokal olarak tümörün büyümesine ve invazyonuna bağlı olanlar, metastatik yayılıma bağlı olanlar ve paraneoplastik sendromlar olarak sınıflandırılabilir (28). Hastaların %12.4'ü asemptomatiktir, insidental olarak tanı almıştır (36). Öksürük %50, sistemik semptomlar (ateş, iştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı gibi) %49.3, dispne %33.9, göğüs ağrısı %31.5, hemoptizi %29.8, lokal veya uzak yayılıma ait semptomlar % 23.3, infeksiyon %19.7 oranında görülmektedir (36) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3: Akciğer Kanserinde görülen semptomlar

Öksürük en sık görülen semptom olmakla beraber tek başına bulunduğu anda akciğer kanserini düşündürmez ve tanı gözden kaçabilir. O nedenle ağır sigara içicilerinde yeni başlayan veya karakter değiştiren, 3 hafta süreyle devam eden

öksürük varsa ve bu tabloya hemoptizi eşlik ediyorsa mutlaka akciğer kanseri akla gelmeli ve gerekli incelemeler yapılmalıdır (37).

Hemoptizi, tümör içindeki damarlarda inflamasyon, nekroz ya da tümörün damar invazyonu sonucu ortaya çıkar (38). Bu yüzden 40 yaşın üzerinde, sigara kullanmış kişilerde mutlaka uyarıcı olmalıdır.

Primer tümörün göğüs duvarı ya da plevral invazyonuna, kosta metastazına bağlı olarak göğüs ağrısı görülebilir.

Bronş içi obstrüksiyon, bronşa dıştan bası, atelektazi, lenfanjitik yayılım, pnömotoraks ve plevral/perikardiyal efüzyona bağlı olarak sık semptomlardan biri olan nefes darlığı gelişebilir.

Primer tümör ya da lenfadenopatilerin basısı sonucu rekürren sinir paralizisine bağlı olarak ses kısıklığı gelişebilir. Daha çok sol hemitoraks tümörlerinde görülür. İleri evre göstergesidir. Yine aynı şekilde frenik sinir paralizisi görülebilir. Diyafram paralizisi gelişir ve hastalığın lokal ileri evrede olduğunu gösterir.

Nadir bir semptom olarak, özofagusa dıştan bası, vokal kord basısı ve radyoterapi (RT) nedeni ile disfaji gelişebilir.

Nefes darlığı, baş boyun bölgesinde şişlik, üst gövde, omuz ve kollarda dilate venler ve siyanoz ile kendini gösteren Vena Kava Superior Sendromu gelişebilir (28).

Pancoast tümörleri olarak da bilinen superior sulkus tümörlerine bağlı olarak 8. servikal, 1. ve 2. torasik sinir trunkuslarının zarar görmesi ile Horner Sendromu gelişir. Pitozis, miyozis ve anhidroz tipik triaddır (28).

Tümörün plevraya invazyonu sonucu plöretik göğüs ağrısı gelişir ancak zamanla plevra sıvısı arttıkça bu ağrı kaybolur.

Akciğer kanserlerine paraneoplastik sendromlar eşlik edebilir. Bu sendromlar ilk bulgu olarak ortaya çıkabilir (39) (Tablo 2.3).

Tablo 2.3: Akciğer Kanserlerinde Sık Görülen Paraneoplastik sendromlar (39)

Endokrin	* Hiperkalsemi
	* Uygunsuz ADH sendromu
	* Cushing sendromu
Kas iskelet sistemi	* Hipertrofik pulmoner osteoartropati
	* Çomak parmak
Nörolojik	* Lambert-Eaton sendromu
	* Mononöritis multiplex
	* Serebellar dejenerasyon
	* Polinöropati
Hematolojik	* Anemi
	* Lökositoz
	* Trombositoz
	* Hiperkoagülabilité

Kemik ağrısı, baş ağrısı, denge kaybı, bulantı, kusma, görme alanı kaybı gibi semptomlar uzak metastazlarda görülebilir (39).

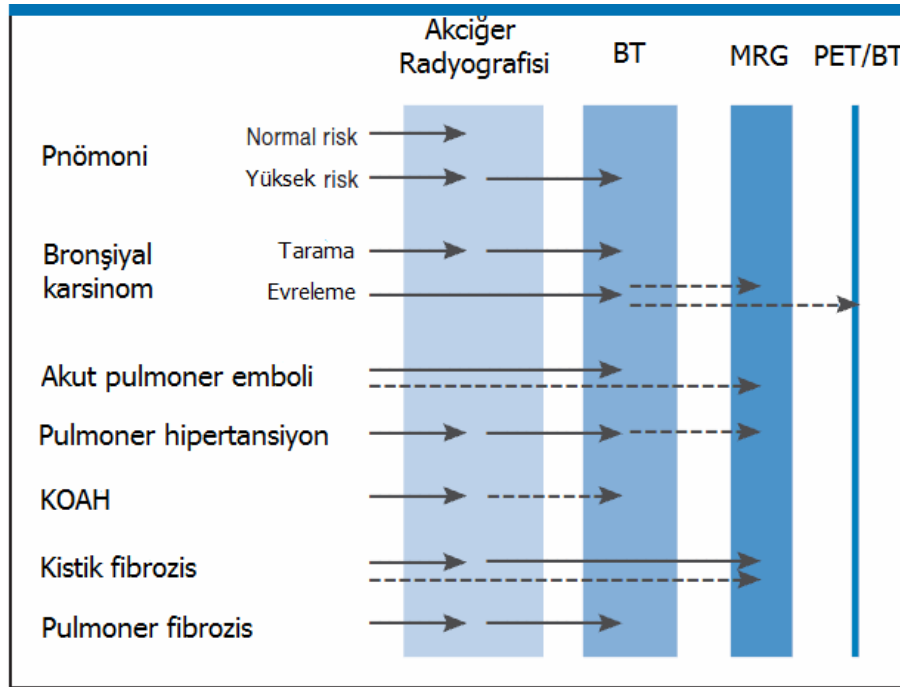
2.4 Akciğer Kanserinde Tanı ve Evreleme

Akciğer kanseri şüphesi olan hastada ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayenenin ardından, görüntüleme yöntemleri, invaziv veya non-invaziv yöntemler ile sitolojik ya da histolojik analizler yapılarak tanı konfirme edilir ve evreleme yapılabilir. Tanısal araştırmalar hastanın operabilitesini değerlendirmek için yapılır (40).

Akciğer kanseri'nde görüntülemenin amacı; hastaları kür olabilecek evrede yakalayıp, erken tanı ile akciğer kanseri ilişkili ölümleri azaltmaktır (41). Görüntüleme yöntemleri hem tanıda, hem de evrelemede önemlidir. İlk tercih klasik iki yönlü akciğer radyografisidir. Klasik akciğer radyografisini tamamlayıcı olarak, Bilgisayarlı Tomografinin (BT) tomografik görüntüleme yöntemleri (özellikle son zamanlarda Multidetektör Bilgisayarlı Tomografi, MDBT) kullanılır. Bunun yanında sadece morfolojiyi değil, bölge bölge perfüzyon, ventilasyon ve metabolizmayı da gösteren Manyetik Resonans Görüntüleme (MRG) yöntemleri de tercih edilir (42) (Şekil 2.4).

Kanserin biyolojik özelliklerini ve risk altındaki organları tespit etmede tercih edilen moleküler görüntüleme yöntemi Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ya da integre PET-BT'dir (43).

Duyarlı olmasa da balgam sitolojisi, endobronşiyal yerleşimli tümörler için tanısal olabilir. Primer tümörden, lenf bezinden ya da uzak metastazlardan yapılan iğne biyopsileri tanıda tercih edilen minimal invaziv yöntemlerdir. BT ya da Ultrasonografi (USG), Fiber Optik Bronkoskopi (FOB), Endo Bronşiyal Ultrasonografi (EBUS), Trans Özofajiyal Endoskopik Ultrasonografi (EUS) eşliğinde yapılan iğne biyopsileri de tanı ve evrelemede önemlidir (28,44). FOB fırçalama ve lavaj materyali elde etmek için de tercih edilir.



Şekil 2.4: Hastalıklara Spesifik Görüntüleme Yöntemleri (42)

İnvaziv tanı yöntemleri olarak mediastinoskopi, anterior mediastinotomi, torakoskopi, torasentez, video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) ve hatta torakotomi kullanılır.

Akciğer kanseri tanısı alan hastaların prognozları hakkında doğru yaklaşımda bulunmak, en etkili tedavi yöntemini belirleyebilmek ve alınan tedavi sonuçlarının bilimsel kıyaslamasını yapabilmek için, hastalığın anatomik yaygınlığının saptanması; yani tümörün, bölgesel lenf nodlarının ve metastazların doğru

evrelendirilmesi gerekir. Akciğer kanserinde en etkili tedavi yöntemi cerrahidir (45). Ancak her hastaya cerrahi tedavi uygulanamamaktadır. Cerrahiye aday hastaları belirlemede mediastinal lenf nodu tutulumu çok önemlidir. Akciğer kanseri için primer tümörün büyüklüğü ve yayılımına (T), bölgesel lenf nodu tutulumuna (N) ve uzak metastaz varlığına (M) dayanan TNM sınıflaması (Tablo 2.4) yapılmıştır. Günümüzde kullanılan IASLC (International Association For The Study Of Lung Cancer- Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu) tarafından 2009 yılında yenilenen ve yayınlanan yedinci TNM evreleme sistemidir (Tablo 2.5) (46).

UICC (Union Internationale Contre le Cancer) ve AJCC (American Joint Committee on Cancer)'nin tanımladığı evrelendirme yöntemleri (Tablo 2.6) içerisinde klinik olarak en çok kullanılanlar klinik ve patolojik evrelendirmelerdir (46).

Küçük hücreli akciğer kanseri, sınırlı ve yaygın hastalık olmak üzere iki grupta değerlendirilir(47) (Tablo 2.7).

Tablo 2.4: Akciğer Kanserinde TNM Sınıflaması (46)

T_x	Primer tümörün değerlendirilememesi/malign hücre varlığı ancak görüntülenemeyen tümör
T0	Primer tümör belirtisi yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	Çapı ≤ 3 cm, lob bronşundan proksimale invazyonu olmayan
T1a	Çapı ≤ 2 cm
T1b	Çapı > 2 cm fakat ≤ 3 cm
T2	Çapı > 3 cm fakat ≤ 7 cm ya da karinaya ≥ 2 cm uzaklıkta ana bronş tutulumu, visseral plevra invazyonu, hiler bölgeye uzanan ancak tüm akciğer kapsamayan atelektazi
T2a	$3\text{cm} < \text{tümör} \leq 5\text{cm}$
T2b	$5\text{cm} < \text{tümör} \leq 7\text{cm}$
T3	Tümör $> 7\text{cm}$ ya da göğüs duvarı invazyonu, karinayı tutmayan ama 2 cm'den daha yakın, tüm akciğeri kapsayan atelektazi, aynı lobta ayrı tümör nodülleri
T4	Mediasten, kalp, büyük damar, trakea, rekürren sinir, özofagus, karina invazyonu ya da aynı taraf farklı lobta tümör nodülleri
N_x	Lenf nodunun değerlendirilememesi
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşial ve/veya hiler ve intrapulmoner lenf nodu metastazı
N2	İpsilateral mediasten ve/veya subkarinal lenf nodu metastazı
N3	Kontralateral mediastinal, hiler / supraklavikuler / skalen lenf nodu metastazı
M_x	Uzak metastazın değerlendirilememesi
M0	Uzak metastaz yok
M1a	Karşı tarafta ayrı tümör nodülleri, plevral nodül veya malign plevral-perikardiyal sıvı
M1b	Uzak metastaz

Tablo 2.5: Akciğer Kanserinde TNM sınıflamasına ve altgruplara göre Evrelendirme Sistemi (46)

T/M	Altgrup	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	Ia	IIa	IIIa	IIIb
	T1b	Ia	IIa	IIIa	IIIb
T2	T2a	Ib	IIa	IIIa	IIIb
	T2b	IIa	IIb	IIIa	IIIb
T3	T3 _{>7}	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T3 _{Inv}	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T3 _{Uydu nodül}	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
T4	T4 _{Inv}	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
	T4 _{Aynı taraf nod}	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
M1	M1a _{Kontrilateral nod}	IV	IV	IV	IV
	M1a _{Pl Disem}	IV	IV	IV	IV
	M1b	IV	IV	IV	IV

Tablo 2.6: Akciğer Kanseri Evrelendirme Tipleri (46)

Tip	Tanımlama
c	Klinik Herhangi bir tedaviye başlamadan önce, ulaşılabilir verilerin tümü kullanılarak (mediastinoskopi gibi...)
p	Patolojik Rezeksiyon sonrası, patolojik veriler kullanılarak
y	Yeniden evrelendirme Tedavinin bir kısmı veya tamamı bittikten sonra
r	Rekürrens Rekürrens olduğu zaman yapılan evreleme
a	Otopsi Otopsi ile yapılır

Tablo 2.7: Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Evrelendirme (47)

Sınırlı Hastalık:	Bir hemitoraksa sınırlı tümör; aynı ya da karşı tarafta hiler, mediastinal ve supraklaviküler lenf nodu metastazı (TNM'ye göre evre I,II,III)
Yaygın Hastalık:	Sınırlı hastalık kapsamına girmeyen tümör (TNM'göre evre IV)

2.5. Akciğer Kanserinde Tedavi Yaklaşımları

Akciğer kanseri tedavi düzenlemesi, NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ve ASCO (American Society of Clinical Oncology) tedavi rehberlerinin konsensuslarına göre, göğüs hastalıkları uzmanı, radyolog, göğüs cerrahisi uzmanı, patolog, radyasyon onkoloğu ve medikal onkoloğun katılımı ile multidisipliner bir yaklaşımla hastalar ele alınarak yapılmalıdır.

Akciğer kanserinde tedavi, hastalığın evresi ve hastanın performans durumu göz önüne alınarak planlanır.

Gizli (TxN0M0) KHDAK olan hastalarda yakın takip önerilir ve tanı aldığı vakit evresine göre tedavi planlanır.

Evre 0 KHDAK olan hastalarda tedavi, uygun in situ lezyonlarda cerrahidir. Santral lezyonu olan hastalarda küratif endobronşiyal tedavi uygulanır. Fotodinamik tedavi, elektrokoter, kriyoterapi ve lazer tedavi olarak önerilebilir (48,49).

Evre I ve II KHDAK olan hastalarda, hastanın prosedür ilişkili riskleri kabul etmesi durumunda ilk tercih edilen tedavi yöntemi cerrahidir (41). Risklerin kabul edilmemesi durumunda ya da medikal inoperable hastalarda radikal RT veya steryotaktik ablatif radyoterapi (SABR) alternatiftir (41,48). Cerrahi olarak lobektomi, solunum fonksiyonları yeterli ise tercih edilen cerrahi prosedürdür (41). Sınırlı rezeksiyonlarda (segmentektomi ve wedge rezeksiyon) lokal rekürrenslerde artış mevcuttur (41). Kitlenin yeri nedeniyle gerekirse pnömonektomi, sleeve lobektomi veya bilobektomiler uygulanabilir. VATS kullanımı hastanede kalış süresindeki ve hastane ilişkili komplikasyonlardaki azalma nedeniyle yaygınlaşmaktadır (41). Cerrahi sınır pozitif ve reoperasyon yapılamayacaksa RT

önerilir. Evre II rezeke akciğer kanserli hastalarda adjuvan sisplatin bazlı KT (kemoterapi) rejimlerinden faydalanılabilir (50).

Evre IIIA hastalarda neoadjuvan KT ile tümör boyutu küçültülerek, mikrometastazların erken eradikasyonu sağlanarak, cerrahi daha iyi tolere edilebilir hale getirilir. Evre IIIA hastalarda tam rezeksiyon sonrası uygulanacak platin bazlı kombine adjuvan KT ile sağkalımın uzadığı gösterilmiştir (51). Operasyon sonrası uygulanan RT'nin seçilmiş hastalarda lokal rekürrensi azalttığı gösterilmiştir (52). Opere edilemeyen KHDAK vakalarında eş zamanlı veya ardışık KRT (kemoradyoterapi) ya da sadece RT uygulanabilir. Toksik etkilerine karşın en iyi sağkalım katkısını KRT sağlar (53).

Superior Sulkus tümörlerinde indüksiyon RT ve enblok rezeksiyon küratif etki sağlar (54). Sadece RT, sadece cerrahi, KRT ve eşzamanlı cerrahi diğer tedavi seçenekleridir.

Göğüs duvarına invaze büyük bulky tümörü olan seçilmiş hastalarda komplet rezeksiyon uygulanabilir (55). Cerrahi ile RT, yalnız RT ya da KRT ve cerrahi tedavi seçeneği olarak tercih edilebilir.

Evre IIIB hastalarda KRT ya da RT tedavi seçenekleridir. Bazı T4N0 hastalarda cerrahinin yeri vardır.

Evre IV KHDAK olan hastalarda standart tedavi KT'dir. Palyatif RT gerek halinde uygulanabilir.

Küçük hücreli akciğer kanseri'nde evre I hastalıkta cerrahi ilk tercihtir. Toraksa sınırlı hastalıkta eşzamanlı KRT altın standarttır. Yaygın hastalıkta palyatif KT ve RT uygulanabilir.

2.6. Akciğer Kanserinde Prognostik Faktörler

Akciğer kanserinde uygulanan tedaviden hariç, hastalığın gidişatını belirleyen bir takım prognostik faktörler, belirteç ve parametreler tanımlanmıştır. En önemli prognostik faktör tanı anındaki hastalık evresidir.

Evreden bağımsız olarak hastanın klinik bulgularının da prognostik önemi vardır. Performans durumu kötü olan ve kilo kaybı bulunan olguların prognozlarının daha kötü olduğu görülmüştür (56,57).

Küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda histolojik alt tiplerin prognostik farklılıklar gösterdiği bildirilse de, genel kanı hücre tipinin prognoz belirleyicisi olmadığıdır (58,59). Kötü farklılaşma derecesinin daha kötü prognoza sahip olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (60). Yine lenf sistemi invazyonunun kötü prognoza işaret ettiği bildirilmiştir (61).

Günümüzde moleküler belirteçler ile prognoz ilişkisi üzerine birçok çalışma yapılmaktadır. KHDAK patogenezinde yeri olan k-ras onkogeni ve p53 tümör süpresör geni, DNA metilasyon belirteçleri, epitelyal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) gibi belirteçler prognostik ve prediktif değerleri açısından araştırılmıştır (62,63).

Moleküler belirteçlerden biri de ERCC1'dir. ERCC1 geni alkilleyici ajanlarla gelişen DNA hasarının tamirinde esas görevi üstlenen proteini kodlamaktadır.

Tablo 2.8: Kemoterapi Kararında Kullanılan Prediktif Testler (Kanit düzeyleri klinik deneyimde genetik testlerin duyarlılığına işaret etmektedir. Düzey 1 belirtecin yüksek derecede yanıt öngörüsü sağladığına, düzey 2 belirtecin olası prediktif rolü konusunda önce verilerin olduğuna, düzey 3 az miktarda kanıt olduğuna veya hiç kanıtın olmadığına işaret etmektedir) (64)

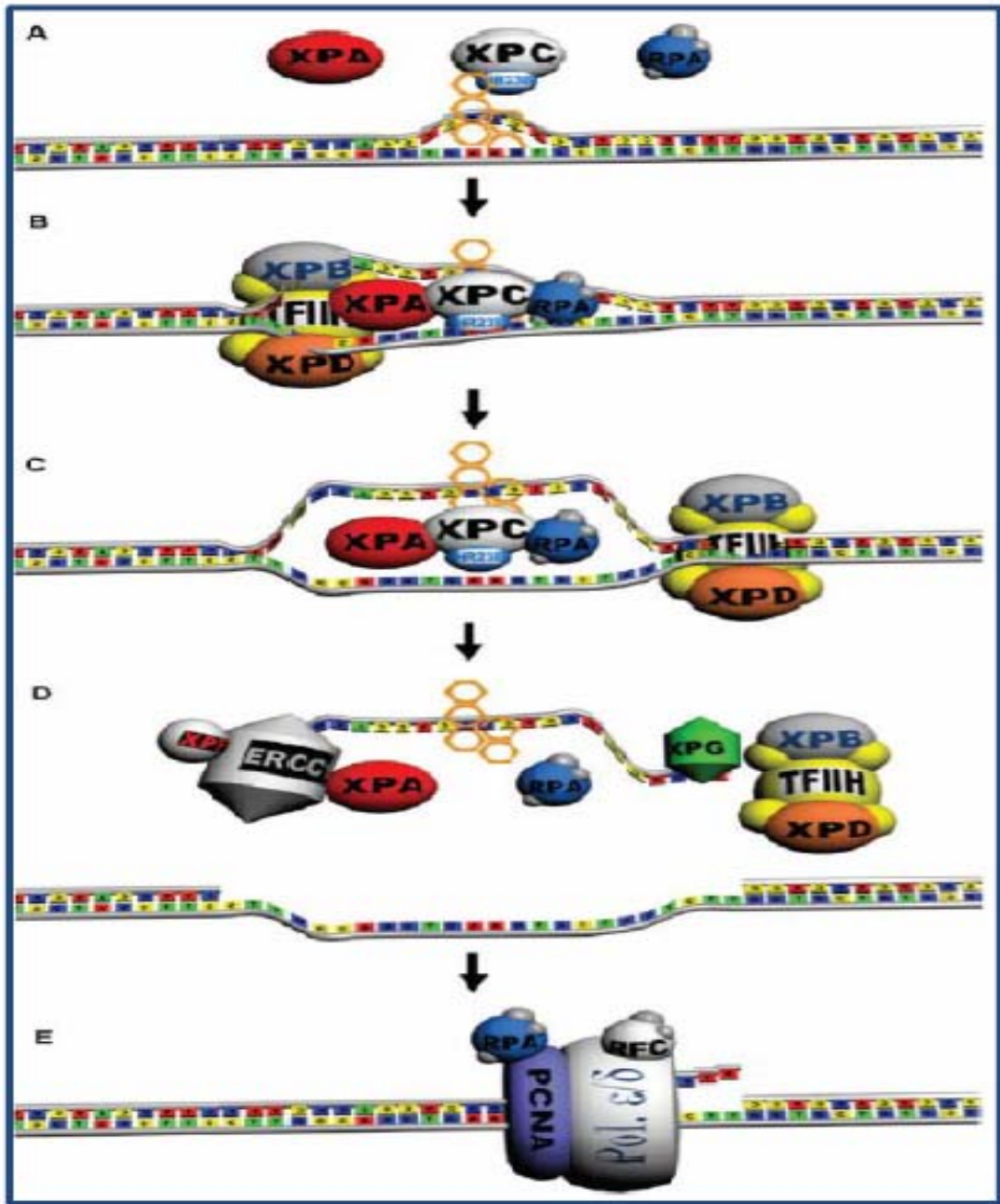
İLAC	BELİRTEÇ	KANIT DÜZEYİ
Sisplatin	ERCC1 mRNA	2
Vinorelbine	β -tubulin III mRNA	2/3
	Stathmin mRNA	2/3
Paklitaksel	β -tubulin III mRNA	3
Gemsitabine	RRM1 mRNA	2/3

2.7. ERCC-1 ve Akciğer kanseri

ERCC1 kromozom 19q'da bulunan 15-kb bir gendir. 33kDa'lık bir nükleaz olan proteini kodlamaktadır. Bütün işlevleri tam olarak ortaya konamamış olsa da, kodladığı protein yaşam için gereklidir . ERCC1 fonksiyonu ortadan kaldırılan deney farelerinde, beyin hasarı ve akciğer yetmezliği ile birlikte hızlı yaşlanmanın olduğu, kısa sürede ölümün gerçekleştiği görülmüştür (65). Nükleotid eksizyon onarımında ERCC1, XP-F proteini ile kompleks oluşturmaktadır ve onarım basamaklarında hız kısıtlayıcı anahtar enzimlerden biridir (6,7). Onarım basamağının sonlarında görevi olsa da, DNA onarımının gerçekleşebilmesi için esastır. Son yıllarda ortaya konan veriler, ERCC1'in DNA onarımı yanı sıra DNA rekombinasyonu, immünglobulin gen değişimi, telomer kararsızlığında da rolü olabileceğini göstermektedir (66).

Akciğer kanseri hücre dizileri ile in vitro yapılan çalışmalarda kemosensitiviteyi yansıtabilecek olası belirteç olarak 100'den fazla aday gen belirlenmiştir. Bunlar arasında en fazla umut vaat edenlerden biri ERCC1'dir (5,67). ERCC1'in küçük hücreli dışı akciğer karsinomu için prediktif ve prognostik değerini araştıran en büyük çalışma Olaussen ve arkadaşları tarafından yürütülmüş olan IALT-biyoloji çalışmasıdır (66).

ERCC1 düzeyine göre yönlendirilmiş kemoterapi uygulanması konusunda ilk prospektif randomize çalışma Cobo ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (68).



Şekil 2. 5: Platin bazlı kemoterapi eklentilerinin NEO yolu ile onarımı. (A) DNA hasarının tanınması XPC/hHR23B heterodimeri ile tanınması (B) TFIIH ve içerdiği iki helikaz ile hasar civarında yaklaşık 30 bazlık segmentin açılması (C) RPA ve XPA ile segmentin açık tutulması (D) Hasarlı segmentin XPG ile 3' uçtan; ERCC1/XPF heterodimeri ile 5' uçtan kesilmesi (E) Replikasyon faktörleri varlığında oluşan boşluğun DNA polimeraz δ veya ϵ ile tamamlanması (69)

Araştırılan noktalardan bir diğeri ise ERCC1 geni polimorfizmlerinin bazal ekspresyonunun platin bazlı kemoterapi alan olgulardaki prediktif rolüdür.

DNA tamir mekanizmaları sisplatin direncinde önemlidir. Hücrelerin sisplatin tarafından hasarlanması için sisplatinin DNA'ya bağlanması ve platin-DNA eklentilerinin oluşması gerekir. Bu eklentilerin bazıları DNA zincirleriyle kovalent bağlanarak replikasyonu engellerler. Nükleotid eksizyon onarımı (NEO), DNA onarımında hayati öneme sahiptir ve sisplatin direnciyle ilişkilidir (69, 70). ERCC-1 sisplatinle hasarlanmış DNA'yı tanıyarak uzaklaştırır.

Tamamiyle rezeke edilmiş, perioperatif kemoterapi veya radyoterapi almamış KHDAK'li hastalarda, ERCC1 mRNA düzeyleri sağkalım için prognostiktir (71).

2.8. PET-BT ve Akciğer kanseri

Tümör biyolojisi açısından mevcut en iyi noninvaziv araştırma yöntemi FDG-PET'dir (5). KHDAK'de FDG-PET tanı ve evrelemede klinisyenlerin elindeki en önemli silahtır (1,8,72).

PET-BT, Pozitron Emisyon Tomografisinin, anatomik lokalizasyon tayininde ve uzaysal çözünürlükte yetersiz olması nedeniyle, lezyonların anatomik lokalizasyonunun belirlenebilmesi için tomografi ile beraber kullanılmasıdır.

Hasta vücudu içine intravenöz olarak verilen radyofarmasötüğün, vücut içindeki dağılımı PET/BT tarayıcı veya PET/BT kamera adı verilen sistemlerle belirlenir. Şekil olarak BT cihazına benzemektedir, yatar pozisyonda iken hastanın içinden geçebileceği bir boşluk ve bunun etrafında hasta vücudundan gelen radyoaktif ışınları tespit eden bir gantri ünitesi ile gelen bilgilerin aktarıldığı bilgisayar ünitesinden oluşur.

En sık kullanılan farmasötik ajan ise F-18 işaretli florodeoksiglukozdur (18F-FDG). FDG intravenöz enjeksiyonu sonrasında *invivo* olarak glikoz analogu gibi davranır, böbrek tübül hücreleri haricinde hücreler FDG ile glikozu ayırt edemezler. FDG malign hücreler gibi, metabolik olarak aktif ve artmış glikoz kullanımı olan dokularda birikir. FDG glikoza benzer şekilde glikoz taşıyıcı proteinler (GLUT) ile hücre içine alınarak glikolize katılır, heksokinaz enzimi tarafından fosforile edilerek FDG-6-fosfat oluşturulur. Ancak FDG-6-fosfat bundan sonraki aşamalara katılmaz ve glikoliz hızıyla orantılı olarak hücre içinde birikir.

FDG pozitron yayarak ortamda bulunan serbest bir elektron ile birleşerek enerjiye dönüşür ve birbiri ile 180 derece açı yapan 511 keV enerjiye sahip iki anihilasyon fotonu oluşturur. Oluşan bu fotonları tespit etmek amacıyla sodyum iodid ya da bizmut germinat sintilasyon kristalleri içeren detektörler kullanılmaktadır (73,74).

Glukoz tüketiminin arttığı tümör hücrelerinde tüketimin miktarı 'standart uptake value' (SUV) ile ölçülür. İnflamasyonla maligniteyi ayırt eden bir eşik değeri saptanmamıştır ancak SUV yükseldikçe dokunun malign potansiyeli artar.

Skvamöz ve büyük hücreli akciğer kanserlerinde FDG tutulumu daha fazladır. Adenokarsinomlar ve özellikle de iyi diferansiye olanlarda FDG tutulumu daha azdır. Bronkoalveolar kanserler ve bronşial karsinoidler düşük FDG tutulumu gösteren tümörler olup FDG-PET imajlarında yanlış negatif sonuçlara yol açabilen tümör tipleridir. FDG tutulum yoğunluğu ile tümörün proliferatif aktivitesi, hücre diferansiyasyonu ve agresifliği arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır (75).

Tümör markerları ile FDG-PET korelasyonu üzerine yapılmış sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (1,8,9).

Akciğer kanserlerinde FDG-PET'in Kullanım Endikasyonları:

1-Fokal pulmoner lezyonların(soliter pulmoner nodül başta olmak üzere) değerlendirilmesi,

2- Ekstratorasik ve intratorasik evreleme,

3-Nükslerin saptanması,

4-Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi,

5-Radyoterapi planlama,

6-Prognozun tayini,

7-Plevraya ait malignitelerin tayini ve evrelendirilmesidir (76).

BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onamı

"Akciğer Kanserinde ERCC1 Protein Varlığının PET-BT' de 18F-FDG Tutulumu ile Olan İlişkisi ve Prognostik Önemi" başlıklı tez projesi için T.C. Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulmuştur. Yapılan değerlendirme sonucu 22.01.2014 tarih ve GO 14/53 – 21 karar no'lu etik kurul onamı alınmıştır.

3.2. Hastaların Seçimi ve Yöntem

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 2008 ve 2013 yılları arasında KHDAK nedeniyle lobektomi, bilobektomi ve pnömonektomi yapılmış 100 hasta tespit edildi. PET-BT görüntüleme yönteminin 2010 yılında daha yaygın ve rutin kullanılmaya başlanması nedeniyle, operasyon öncesi PET-BT tetkiki olmayan ve arşiv kayıtlarına ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Göğüs Hastalıkları, Göğüs Cerrahisi, Radyoloji, Medikal Onkoloji, Radyasyon Onkolojisi, Patoloji ve Nükleer Tıp Anabilim Dalları'ndan ilgili öğretim üyelerinin katılımı ile haftalık gerçekleştirilen multidisipliner toplantıda alınan kararlar öncülüğünde değerlendirilip rezeksiyon yapılan 71 hasta ile çalışma gerçekleştirildi.

Hasta verileri retrospektif olarak Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri arşiv dosyalarından ve otomasyon sisteminden, hastaların, rezeksiyon sonrası patolojik spesmenlerine ait parafin blokları Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Arşivi'nden temin edildi.

Preoperatif değerlendirmeleri neticesinde kardiyak ve solunum rezervi yeterli olan hastalara cerrahi rezeksiyon planlanmıştır. Rezeksiyon olarak lobektomi, bilobektomi veya pnömonektomi uygulanmış, bütün hastalara mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır.

Hastaların en az 6 aylık takipleri mevcuttur. Sağkalım bilgilerine hastane otomasyon sistemi ve T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu Ölüm Bildirim Sistemi kayıtlarından ulaşıldı.

71 hastaya ait biyopsi materyalini içeren parafin bloklardan hazırlanan preparatlar üzerinde immunhistokimyasal (İHK) olarak ERCC1 immunekspresyonu çalışıldı.

3.3. Patoloji Preperatlarının Hazırlanması ve Değerlendirilmesi

3.3.1. İmmünohistokimya

Hastaların parafin bloklarından 5 µ kalınlığında kesilerek hazırlanan ve lam üzerine alınan dokular, Leica Bond-Max İHK Boyama Cihazı (Vision Biosystems, Melbourne, Australia) (Resim3.3.1.1) protokolüne uygun olarak ERCC1 antikoru (ERCC1[8F1] 2356 Mouse monoclonal [8F1] 500 µl at 0.1 mg/ml) (Novus Biologicals, Littleton, CO) kullanılarak boyandı.



Resim 3.3.1.1: Leica Bond-Max İHK Boyama Cihazı

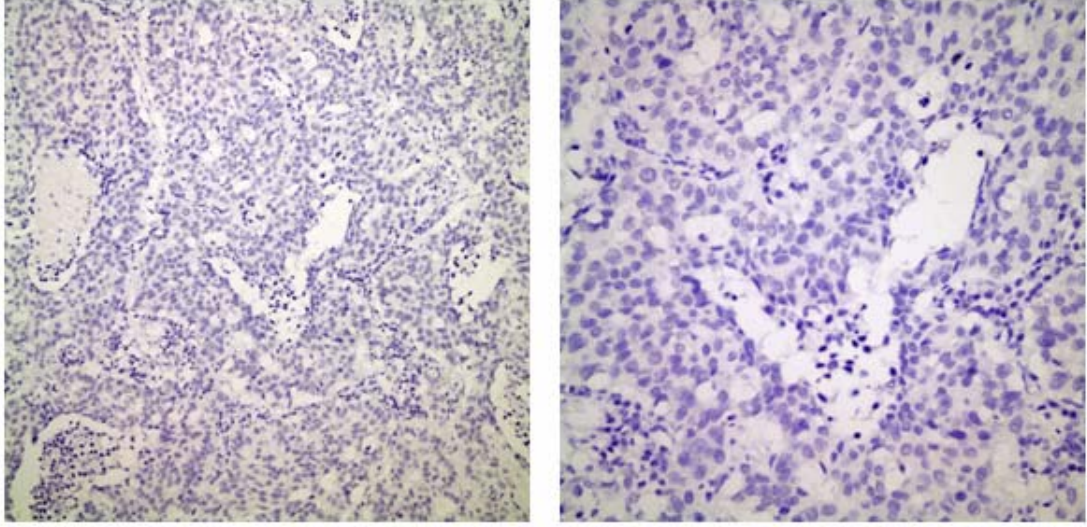
LEICA BOND-MAX İHK BOYAMA CİHAZI PROTOKOLÜ;

1. 4-5µ kalınlığında kesilerek lam üzerine alınan dokular makineye yerleştirilir.
2. 60 derecede 30 dk bekletilir.
3. 72 derecede Bond Devax solüsyonunda deparafinize olur.
4. Alkol ile 3 kere yıkanır.

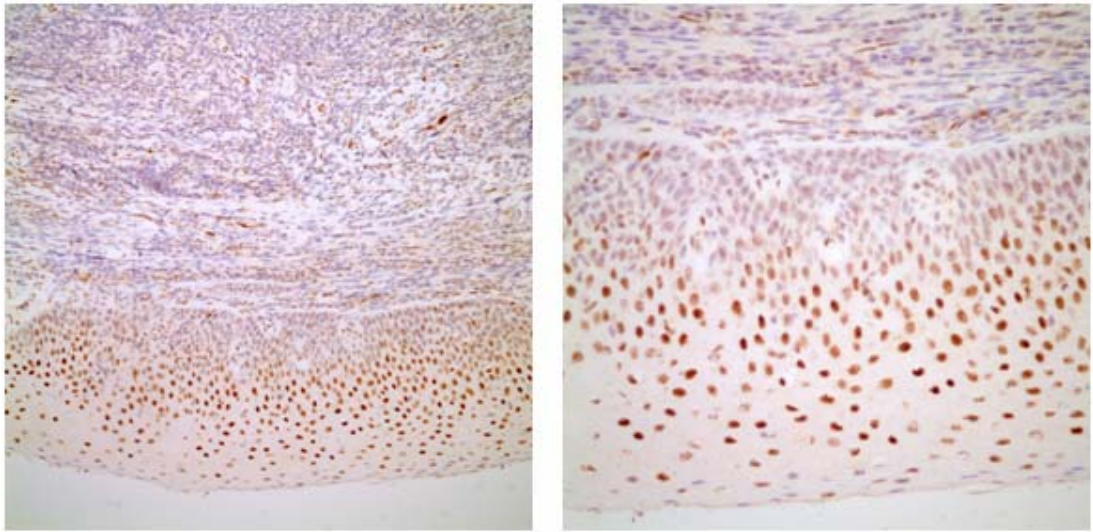
5. Bond Wash yıkama solüsyonu ile 3 kere yıkanır.
6. Antikoru daha önce tanımlanmış ön işlem solüsyonu ile 10 dk 100 derecede bekletilir.
7. Bond Wash yıkama solüsyonu ile 3 kere yıkanır.
8. 10 dk peroxide blokajı yapılır.
9. Bond Wash yıkama solüsyonu ile 3 kere yıkanır.
10. Tanımlanmış Primer Antikorla 15 dk inkübe edilir.
11. Bond Wash yıkama solüsyonu ile 3 kere yıkanır.
12. Post Primary ile 7 dk muamele edilir.
13. Bond Wash yıkama solüsyonu ile 3 kere yıkanır.
14. Polimer ile 7 dk muamele edilir.
15. Bond Wash yıkama solüsyonu ile 2 kere yıkanır.
16. Distile su ile yıkanır.
17. DAB ile 7 dk inkübe edilir.
18. Distile su ile 3 kere yıkanır.
19. Bond Wash yıkama solüsyonu ile 2 kere yıkanır.
20. Distile su ile yıkanır.
21. Makineden çıkartılan preparatlar Alkol ve Ksilol'lerden geçirilerek kapatılır.

3.3.2. İmmunhistokimyasal Değerlendirme

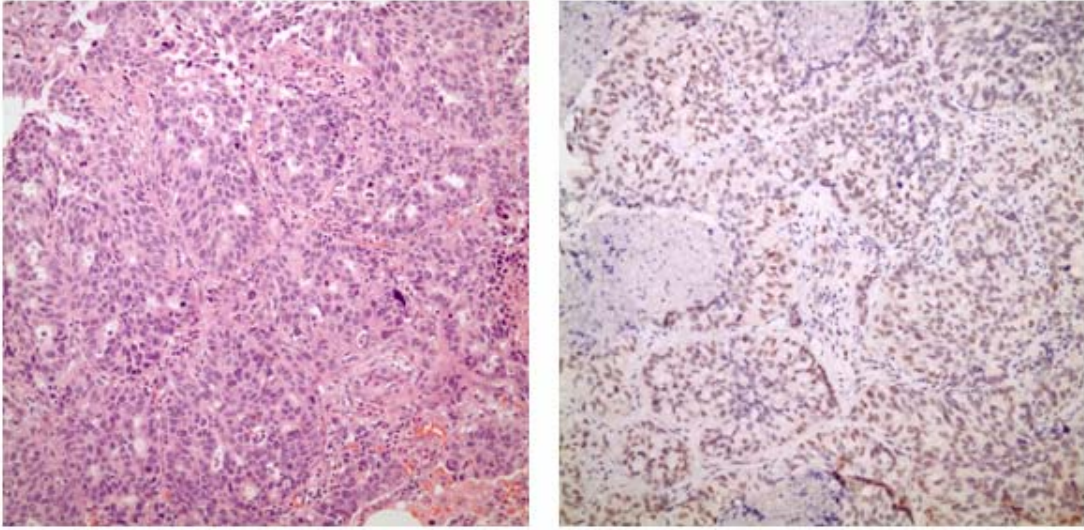
İmmunhistokimyasal sonuçlar Zeiss Axioskop 2 ışık mikroskobu ile değerlendirildi. ERCC1 antikoru ile nükleer boyanma pozitif kabul edildi. ERCC1 immunekspresyonu boyanmanın şiddeti ve yaygınlığına göre değerlendirildi. Yapılan çalışmalarda ERCC1'in immunhistokimyasal olarak ekspresyonunu ölçmek için, pozitif boyanan hücrelerin yaygınlığı ve boyanmanın şiddeti esas alınarak semikantitatif skorlama sistemleri oluşturulmuştur (1,6,7,62,77). Bizde çalışmamızda boyanma şiddetine göre; yok-0, zayıf-1, orta-2 ve kuvvetli-3 olarak gruplandırdık. Yaygınlığı ise; %0-25 (1), %25-50 (2), %50-75 (3) ve %75-100 (4) olarak değerlendirdik. İmmunekspresyon derecesini, boyanmanın şiddeti ve yaygınlık değerlerinin çarpımından elde edilen değerlere göre skorladık. Buna göre; 0-1-2 skora sahip tümörler ERCC1(-), skor \geq 3 olan tümörler ERCC1(+) kabul edildi.



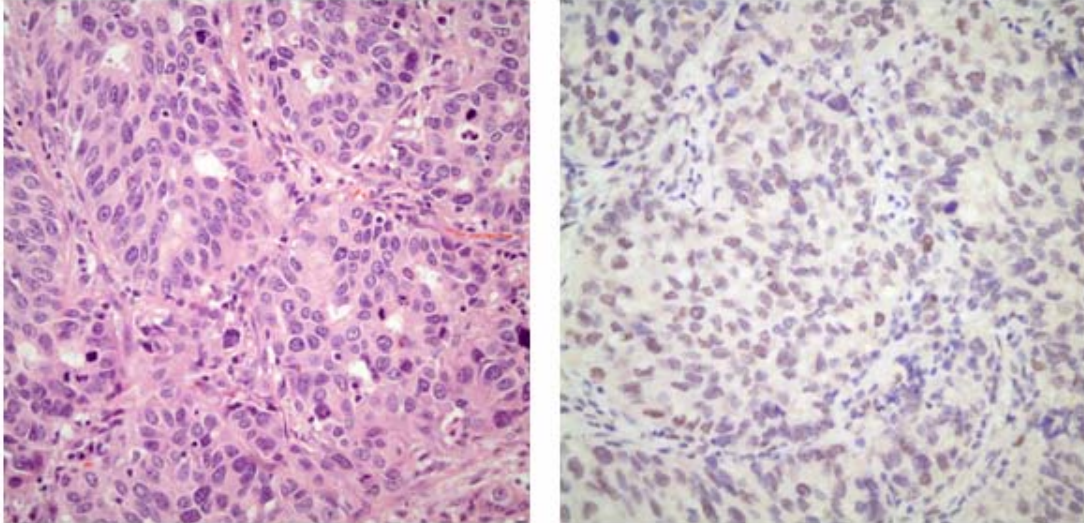
Resim 3.3.2.1: Negatif Kontrol (sırasıyla x200 ve x400 büyütme)



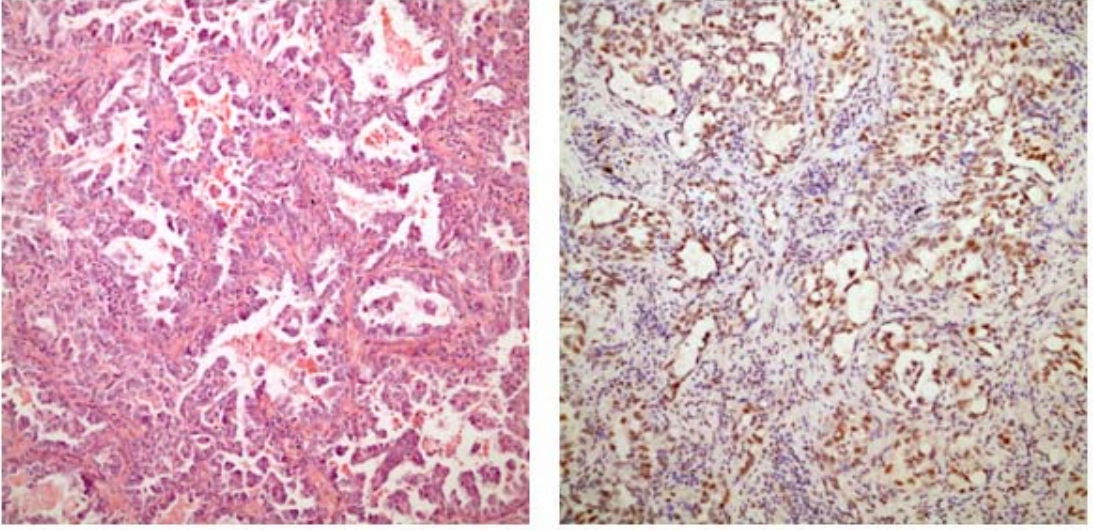
Resim 3.3.2.2: ERCC1 Pozitif Kontrol-Tonsil (sırasıyla x200 ve x400 büyütme)



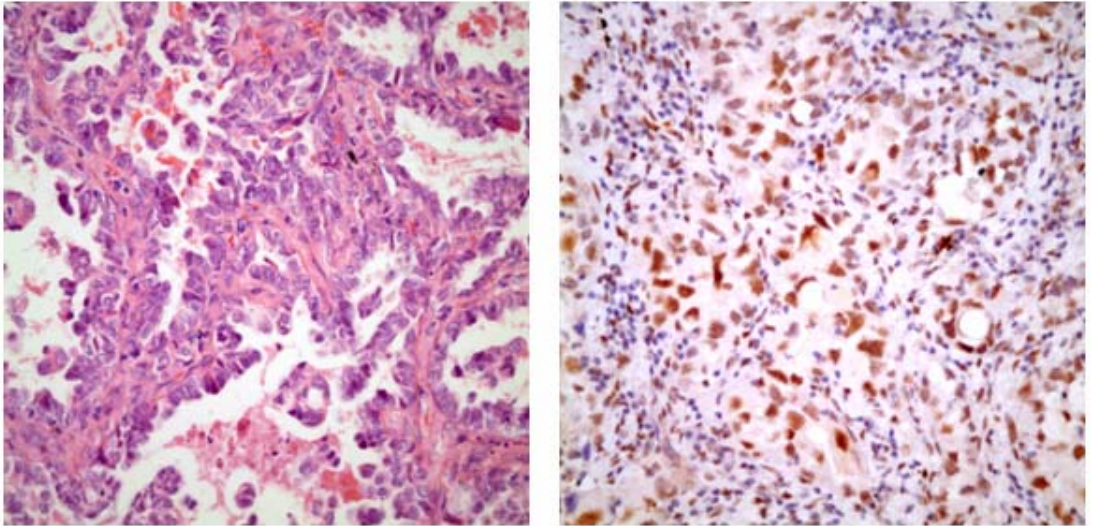
Resim 3.3.2.3: Orta ERCC1 immunekspresyonu (skor 2)(sırasıyla HE boyama, ERCC1)(x200 büyütme)



Resim 3.3.2.4: Orta ERCC1 immunekspresyonu (skor 2)(sırasıyla HE boyama, ERCC1)(x400 büyütme)



Resim 3.3.2.5: Kuvvetli ERCC1 immunekspressyonu (skor 12)(sırasıyla HE boyama, ERCC1)(x200 büyütme)



Resim 3.3.2.6: Kuvvetli ERCC1 immunekspressyonu (skor 12)(sırasıyla HE boyama, ERCC1)(x400 büyütme)

3.4. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler PASW SPSS for Windows Version 18.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma (SD), median (minimum-maksimum) değerler ile ifade edildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Sayısal değişkenlerin normalliği Shapiro Wilks testi ile, varyansların homojenliği ise Levene testi ile incelendi. Sürekli değişkenler 2 grup arasında incelendiğinde Student's T testi, 2'den fazla grup arasında incelendiğinde ANOVA testi kullanıldı. Kategorik değişkenler Pearson Chi-Square testi ile incelendi. Değişkenler arasındaki korelasyon Pearson Korelasyon testi ile değerlendirildi. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

4.1 Hastaların Demografik Özellikleri, Morbidite ve Mortalite Analizleri

Çalışmaya dahil edilen 71 hastanın 57'si (%80.3) erkek, 14'ü (%19.7) kadın idi (Şekil 4.1.1).



Şekil 4.1.1: Hastaların Cinsiyet Dağılımı

Hastaların genel yaş ortalaması 60.65 ± 9.44 yaş (35-80 yaş), sigara kullanım ortalaması 37.75 ± 25.76 paket/yıl (0-120 paket/yıl), solunum fonksiyon testlerinde preoperatif bakılan FEV1 değeri ortalaması 2.34 ± 0.49 lt (1.30-3.70 lt), yine preoperatif yapılan PET-BT tetkikinde tümördeki SUVmaks değeri ortalaması 10.44 ± 6.05 (0.0- 26.40), postoperatif patolojik olarak değerlendirilen spesimdeki tümör çapı ortalaması 3.88 ± 2.66 cm (0.5-12.0 cm) ve hastaların operasyon sonrası takip süresi ortalaması 22.18 ± 15.84 ay (0.0-69.0 ay) idi (Tablo 4.1.1).

Tablo 4.1.1: Hastaların Klinik Veri Ortalamaları

<i>DEĞİŞKEN</i>	<i>ORTALAMA ± SD</i>	<i>MİNİMUM</i>	<i>MAKSİMUM</i>
YAŞ (yıl)	60.65 ± 9.44	35	80
SİGARA KULLANIMI (paket/yıl)	37.75 ± 25.76	0.0	120
FEV1(lt)	2.34 ± 0.49	1.30	3.70
SUVmaks	10.44 ± 6.05	0.0	26.40
TÜMÖR ÇAPI (cm)	3.88 ± 2.66	0.5	12.0
TAKİP SÜRESİ (ay)	22.18 ± 15.84	0.0	69.0

Hastaların preoperatif anamnezinde sorgulanan DM (Diyabetes Mellitus), KOAH/Astım, KAH (Koroner Arter Hastalığı), HT (Hipertansiyon), ek malignite (nazofarenks karsinomu, tiroid karinomu, meme karsinomu, jinekolojik maligniteler, mide karsinomu v.b. gibi) ve ek hastalıklar (guatr, osteoporoz, hipotiroidi, kadın hastalıkları, hiperlipidemi, romatoid artrit v.b. gibi) tablo 4.1.2 de özetlenmiştir.

Tablo 4.1.2: Eşlik Eden Hastalıklar

<i>HASTALIK</i>	<i>HASTA SAYISI n=71</i>	<i>%</i>
DM		
Yok	57	80.3
Var	14	19.7
KOAH-ASTİM		
Yok	62	87.3
Var	9	12.7
KAH		
Yok	59	83.1
Var	12	16.9
HT		
Yok	48	67.6
Var	23	32.4
EK MALİGNİTE		
Yok	56	78.9
Var	15	21.1
EK HASTALIK		
Yok	34	47.9
Var	37	52.1
TOPLAM	71	100.0

Anamnezlerine bakıldığında 11 hastanın (%15.5) sigara içmediği, 60 hastanın (% 84.5) sigara içtiği (Şekil 4.1.2), 31 hastanın (%43.7) 60 yaşında ve/veya daha genç olduğu, 40 hastanın (%56.3) 60 yaşından yaşlı olduğu bulundu (Şekil 4.1.3).



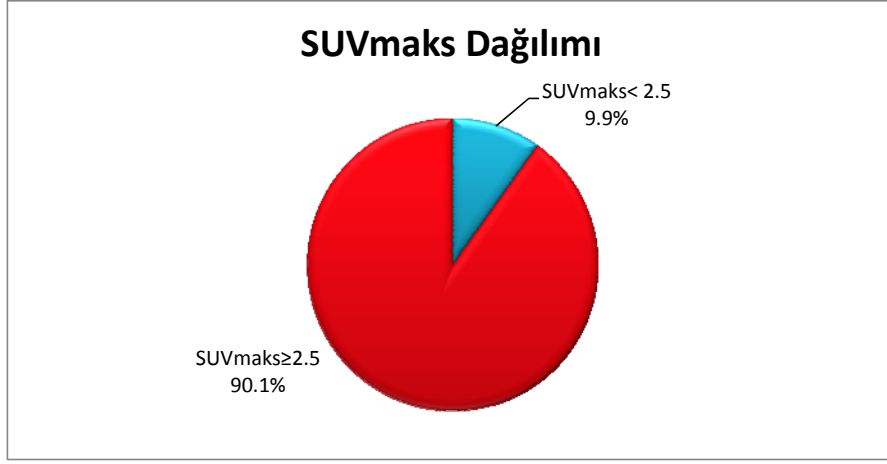
Şekil 4.1.2: Hastaların Sigara Kullanım Durumları



Şekil 4.1.3: Hastaların 60 Yaşa Göre Dağılımı

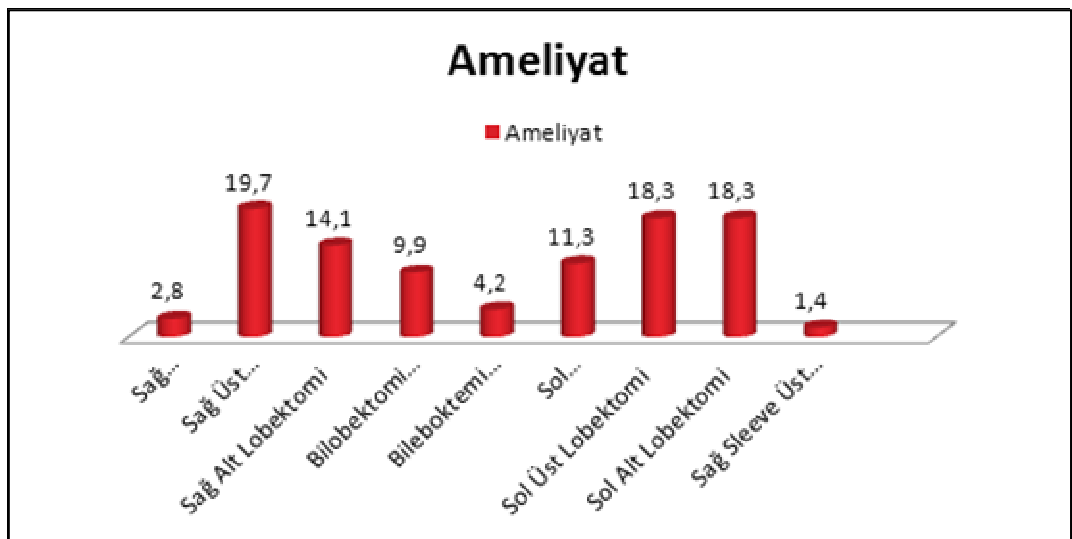
Literatürde birçok yayında SUVmaks değeri 2.5 ve/veya üzerinde olduğunda malignite göstergesi kabul edildiği için, biz de hastalarımızı preoperatif yapılan PET-

BT tetkikinde tespit edilen SUVmaks değerlerine göre, SUVmaks 2.5'ü baz alarak iki gruba kategorize ettik (1,8) (Şekil 4.1.4).

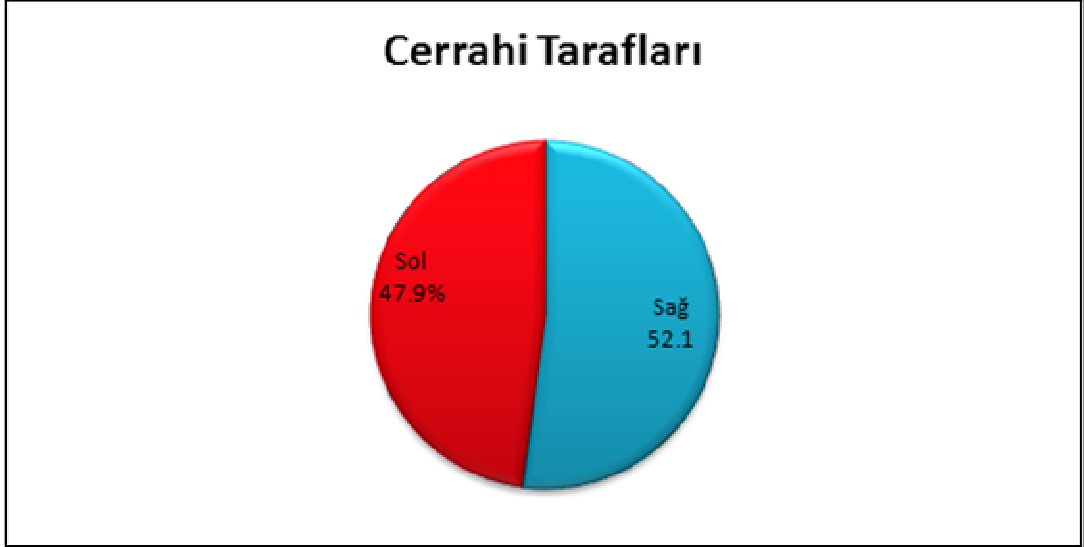


Şekil 4.1.4: SUVmaks 2.5 Değerine Göre Hastaların Dağılımı

Rezeksiyon olarak 2 hastaya (%2.8) sağ pnömonektomi, 14 hastaya (%19.7) sağ üst lobektomi, 10 hastaya (%14.1) sağ alt lobektomi, 7 hastaya (%9.9) bilobektomi superior, 3 hastaya (%4.2) bilobektomi inferior, 8 hastaya (%11.3) sol pnömonektomi, 13 hastaya (%18.3) sol üst lobektomi, 13 hastaya (%18.3) sol alt lobektomi ve 1 hastaya (%1.4) sağ sleeve üst lobektomi uygulanmıştır (Şekil 4.1.5).

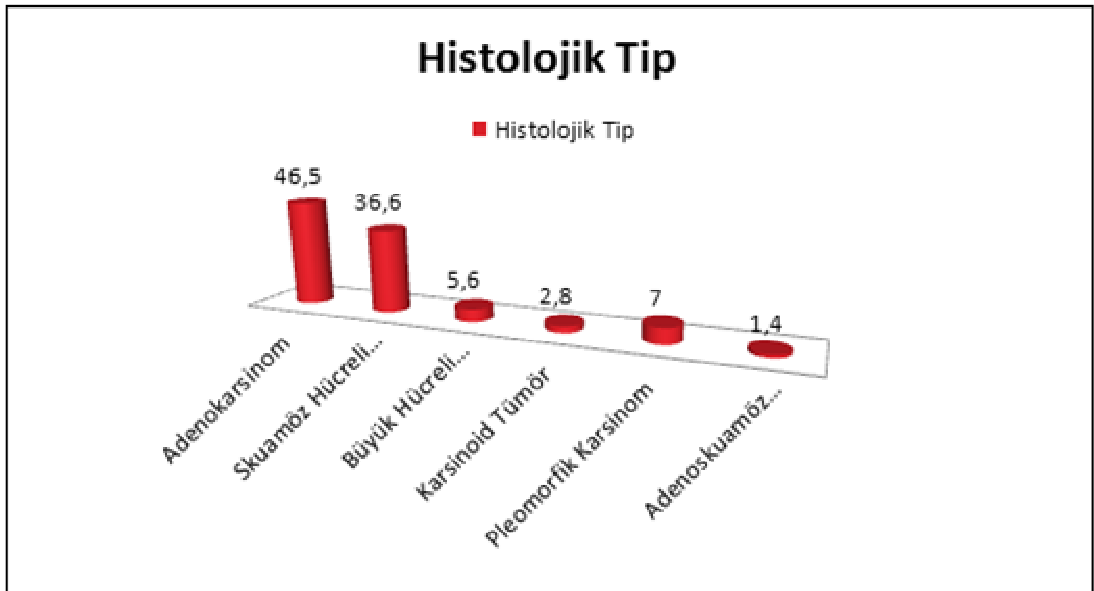


Şekil 4.1.5: Cerrahi Rezeksiyon Teknikleri ve Dağılımları



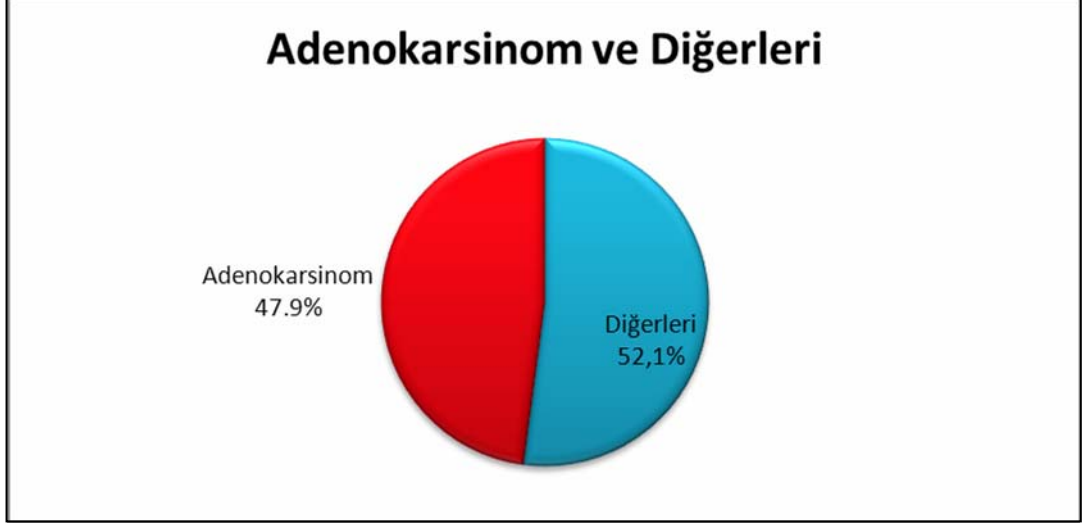
Şekil 4.1.6: Cerrahi Taraf Dağılımı

Cerrahi sonrası histolojik tiplere göre hastalar incelendiğinde; adenokarsinom olan 33 hasta (%46.5), skuamöz hücreli karsinom olan 26 hasta (%36.6), büyük hücreli karsinom olan 4 hasta (%5.6), karsinoid tümör olan 2 hasta (% 2.8), pleomorfik karsinom olan 5 hasta (%7.0) ve adenoskuamöz karsinom olan 1 hasta (%1.4) tespit edildi (Şekil 4.1.7).

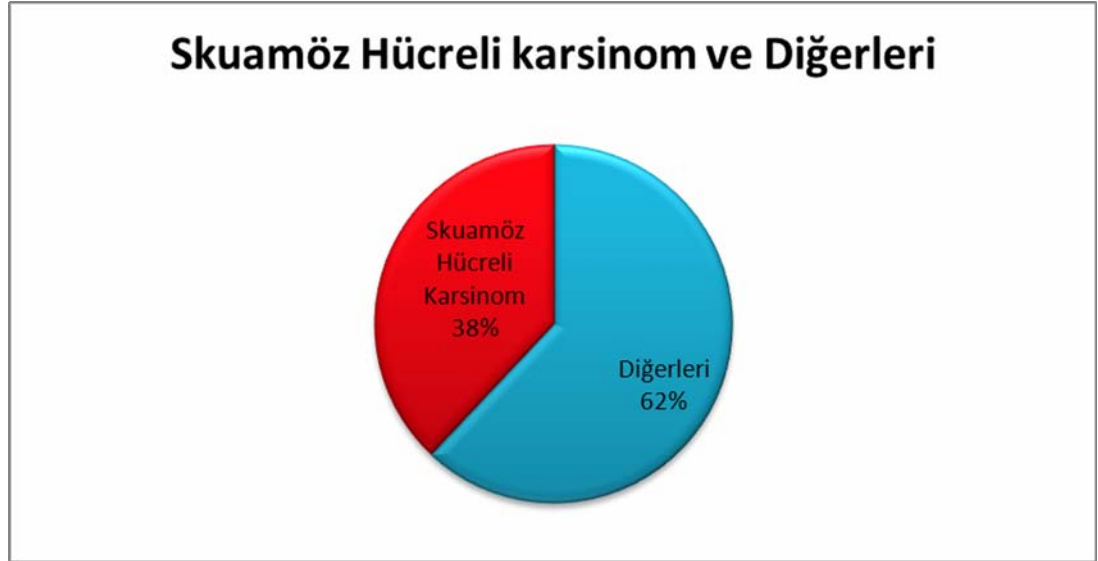


Şekil 4.1.7: Histolojik Tiplerin Dağılımı

Histolojik tipler istatistiksel değerlendirmelerde kullanılmak üzere ‘adenokarsinom ve diğerleri’ ve ‘skuamöz hücreli karsinom ve diğerleri’ olarak gruplandırıldı (Şekil 4.1.8, Şekil 4.1.9).

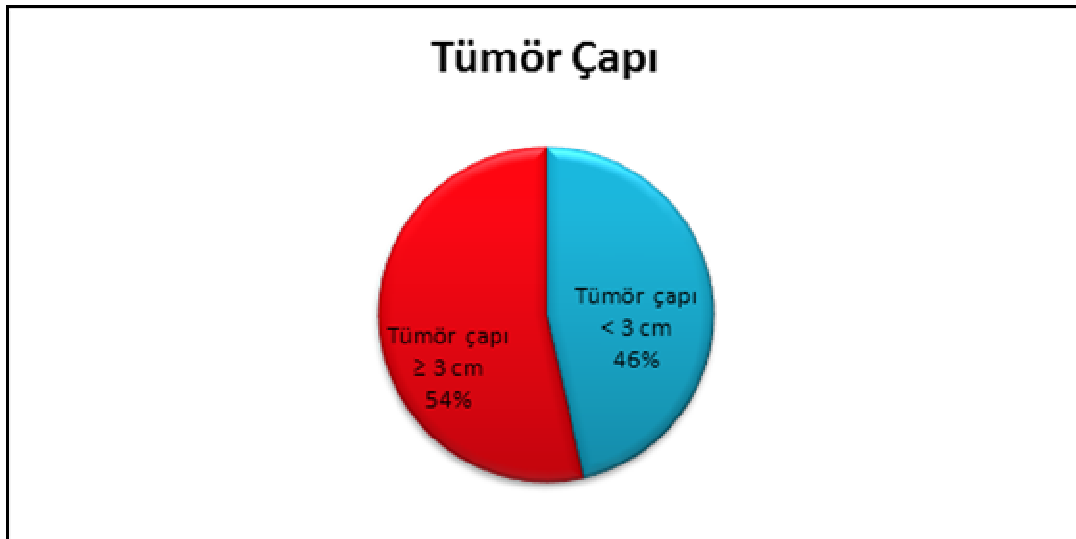


Şekil 4.1.8: Adenokarsinom ve Diğerleri



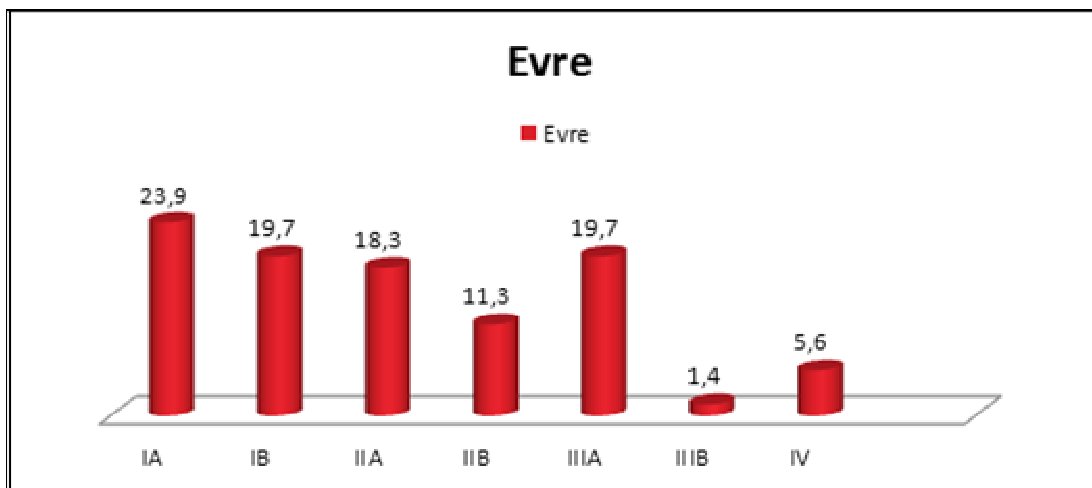
Şekil 4.1.9: Skuamöz Hücreli Karsinom ve Diğerleri

Tümör çapına göre 3cm’den büyük ve küçük tümörler kategorize edildi. 33 hastada (%46.5) 3cm’den küçük, 38 hastada 3cm ve/veya daha büyük tümör boyutu olduğu saptandı (Şekil 4.1.10).



Şekil 4.1.10: Tümör Çapı 3cm'e Göre Hastaların Dağılımı

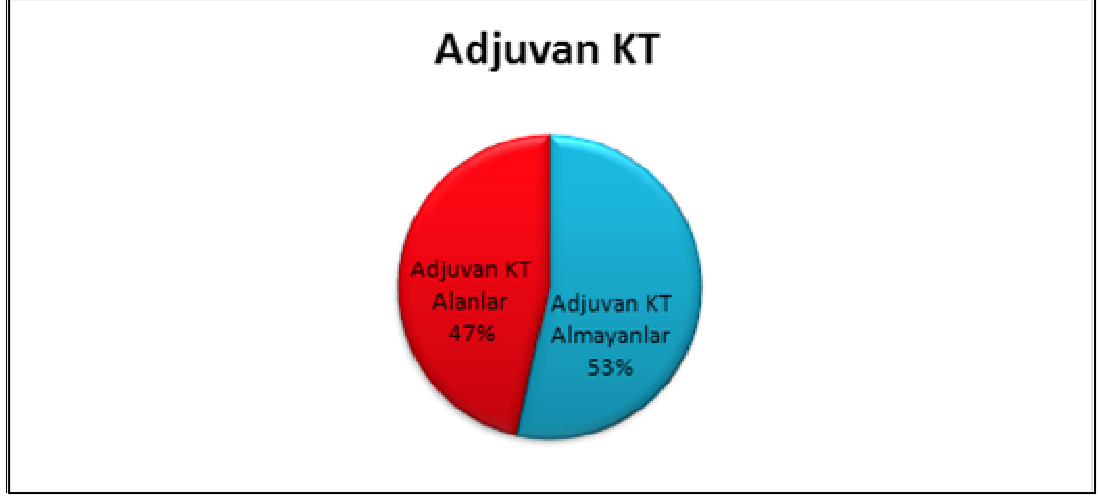
Rezeksiyon yapılmış hastalar olmasına rağmen patolojik evre değerlendirmesinde, ileri evre hastalar da saptandı (Şekil 4.1.11). Buna göre 17 hasta (%23.9) evre IA, 14 hasta (%19.7) evre IB, 13 hasta (%18.3) evre IIA, 8 hasta (%11.3) evre IIB, 14 hasta (%19.7) evre IIIA, 1 hasta (%1.4) evre IIIB ve 4 hasta (%5.6) evre IV olarak tespit edildi.



Şekil 4.1.11: Hastaların Evrelere Göre Dağılımı

Hastaların evrelerine göre takip ve tedavi planlamaları yapılmış, 33 hastaya (%46.5) adjuvan KT verilmiş, 38 hasta (%53.5) ise ilaçsız izleme alınmış (şekil

4.1.12). Adjuvan KT protokolü olarak platin bazlı kemoterapötik ajanlar ya tek ya da ikili kombine tedavi olarak uygulanmış.



Şekil 4.1.12: Adjuvan KT Alıp Almamasına Göre Hastaların Yüzdeleri

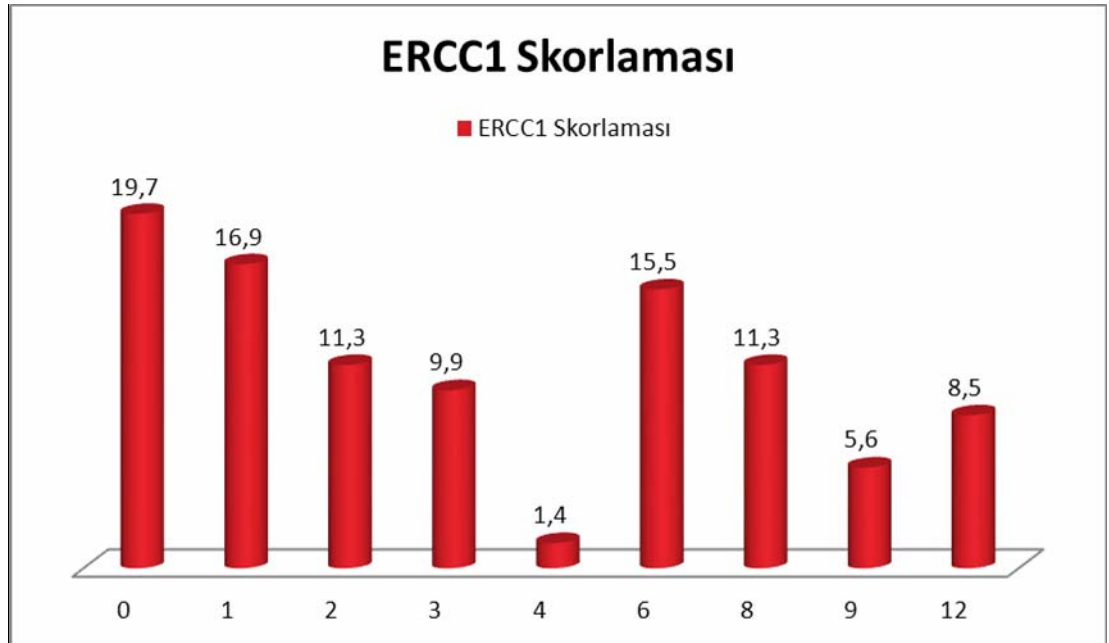
Hastaların en son poliklinik kontrol kayıtlarına, hastane otomasyon sistemine ve T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu Ölüm Bildirim Sistemi kayıtlarına göre sağkalım bilgilerine ulaşıldı. 18 hastanın (%25.4) hayatta olmadığı, 53 hastanın (%74.6) ise yaşamına devam ettiği tespit edildi (Şekil 4.1.13).



Şekil 4.1.13: Sağkalım Durumu

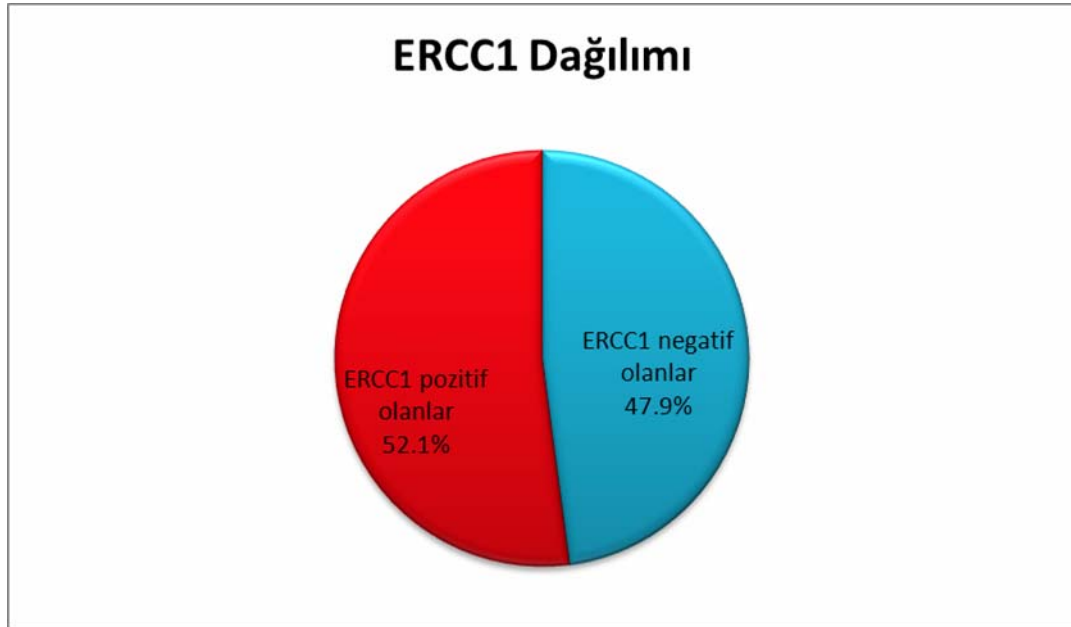
4.2. ERCC1 İmmunekspressyonu ve SUVmaks Parametrelerinin İstatiksel Analizleri

Boyanma şiddetine göre; yok-0, zayıf-1, orta-2 ve kuvvetli-3 olarak gruplandırılan, yaygınlığı ise; %0-25 (1), %25-50 (2), %50-75 (3) ve %75-100 (4) olarak değerlendirilen preparatlar, boyanmanın şiddeti ve yaygınlık değerlerinin çarpımından elde edilen değerlere göre skorlandı. Skorlama sistemine göre 14 hastada skor 0 (%19.7), 12 hastada skor 1(%16.9), 8 hastada skor 2 (%11.3), 7 hastada skor 3(%9.9), 1 hastada skor 4 (%1.4), 11 hastada skor 6 (%15.5), 8 hastada skor 8 (%11.3), 4 hastada skor 9 (%5.6), 6 hastada skor 12 (%8.5) tespit edildi (Şekil 4.2.1).



Şekil 4.2.1: ERCC1 Skor Dağılımı

0-1-2 skora sahip tümörler ERCC1(-), skor \geq 3 olan tümörler ERCC1(+) kabul edildi (Şekil 4.2.2).



Şekil 4.2.2: ERCC1 (+)/(-) Dağılımı

ERCC1(+) ve ERCC1(-) gruplarda, ayrı ayrı ≤ 60 yaş ve >60 yaş hastalar incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($P=0.102$). Kadın ve erkek cinsiyetler için bakıldığında ERCC1(+) ve ERCC1(-) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($P=0.317$). ERCC1(+) ve ERCC1(-) gruplarda, ayrı ayrı sigara içen ve içmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($P=0.438$). SUVmaks 2.5 baz alınarak oluşturulan 2 grup arasında da anlamlı ilişki tespit edilmedi ($P=0.281$). DM, KOAH/astım, KAH, HT, ek malignite ve ek hastalık olması ya da olmaması ile ERCC1 (+) ve (-) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilemedi (sırasıyla $P=0.547$, $P=0.350$, $P=0.561$, $P=0.221$, $P=0.574$, $P=0.281$). Yapılan cerrahi rezeksiyon türü, tümörün histolojik tipleri, tümörün çapı, hastalığın evresi, hastaların adjuvan KT alması ya da almaması ve takip süresi ile ERCC1(+) veya (-) olması arasında da anlamlı bir ilişki bulunmadı ($P>0.05$) (Tablo 4.2.1).

ERCC1 ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ($P=0.016$) (Tablo 4.2.1).

Tablo 4.2.1: ERCCI (+) ve (-) Hastaların Değişik Parametrelerle Olan İstatiksel Analizi

DEĞİŞKEN	ERCCI (+) (%)	ERCCI (-) %	P değeri
YAŞ			
≤60	13(41.9)	18(58.1)	0.102
>60	24(60.0)	16(40.0)	
CİNSİYET			
KADIN	6(42.9)	8(57.1)	0.317
ERKEK	31(54.4)	26(45.6)	
SİGARA			
İÇMEYEN	5(45.5)	6(54.5)	0.438
İÇEN	32(53.3)	28(46.7)	
SUVMAX GR			
<2.5	5(71.4)	2(28.6)	0.281
≥2.5	32(50.0)	32(50.0)	
DM			
YOK	30(52.6)	27(47.4)	0.547
VAR	7(50.0)	7(50.0)	
KOAH/ASTİM			
YOK	31(50.0)	31(50.0)	0.350
VAR	6(66.7)	3(33.3)	
KAH			
YOK	31(52.5)	28(47.5)	0.561
VAR	6(50.0)	6(50.0)	
HT			
YOK	23(47.9)	25(52.1)	0.221
VAR	14(60.9)	9(39.1)	
EK MALİGNİTE			
YOK	29(51.8)	27(48.2)	0.574
VAR	8(53.3)	7(46.7)	
EK HASTALIK			
YOK	16(47.1)	18(52.9)	0.281
VAR	21(56.8)	16(43.2)	

AMELİYAT			
SAĞ	-(0.0)	2(100.0)	
PNÖMONEKTOMİ			
SAĞ ÜST	7(50.0)	7(50.0)	
LOBEKTOMİ			
SAĞ ALT	5(50.0)	5(50.0)	
LOBEKTOMİ			0.383
BİLOBEKTOMİ	4(57.1)	3(42.9)	
SUPERİOR			
BİLOBEKTOMİ	-(0.0)	3(100.0)	
İNFERİOR			
SOL	5(62.5)	3(37.5)	
PNÖMONEKTOMİ			
SOL ÜST	9(69.2)	4(30.8)	
LOBEKTOMİ			
SOL ALT	6(46.2)	7(53.8)	
LOBEKTOMİ			
SAĞ SLEEVE ÜST	1(100.0)	-(0.0)	
LOBEKTOMİ			
HİSTOLOJİK TİP			
	15(45.5)	18(54.5)	
ADENOKARSİNOM			
SKUAMÖZ	16(61.5)	10(38.5)	
HÜCRELİ			0.741
KARSİNOM			
BÜYÜK HÜCRELİ	2(50.0)	2(50.0)	
KARSİNOM			
KARSİNOİD	1(50.0)	1(50.0)	
TÜMÖR			
PLEOMORFİK	2(40.0)	3(60.0)	
KARSİNOM			
ADENOSKUAMÖZ	1(100.0)	-(0.0)	
KARSİNOM			
TÜMÖR ÇAPI			0.268
< 3 CM	19(57.6)	14(42.4)	
≥ 3 CM	18(47.4)	20(52.6)	
EVRE			
IA	10(58.8)	7(41.2)	
IB	10(71.4)	4(28.6)	
IIA	8(61.5)	5(38.5)	0.149
IIB	3(37.5)	5(62.5)	
IIIA	6(42.9)	8(57.1)	
IIIB	-(0.0)	1(100.0)	
IV	-(0.0)	4(100.0)	

ADJUVANT KT			
YOK	23(60.5)	15(39.5)	0.099
VAR	14(42.4)	19(57.6)	
TAKİP			
1 YILDAN AZ	14(60.9)	9(39.1)	0.221
1 YILDAN UZUN	23(47.9)	25(52.1)	
SAĞKALIM			
EKSİTUS	5(27.8)	13(72.2)	0.016
OLANLAR			
YAŞAYANLAR	32(60.4)	21(39.6)	

Yaş >60 ve ≤60 olan hastaların SUVmaks ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı. Kadın veya erkek olmak, sigara içmek ya da içmemek, ameliyatın sağ veya sol taraftan olması, tümörün histolojik tipinin adenokarsinom veya skuamöz hücreli karsinom olması, ERCC1 (+) veya (-) olmasına göre SUVmaks ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($P>0.05$) (tablo 4.2.2). Ancak adjuvan KT alan hastaların SUVmaks ortalaması 12.18 ± 6.05 iken, adjuvan KT almayan hastaların SUVmaks ortalaması 8.94 ± 5.70 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P=0.023$). Tümör çapı <3cm olan hastalarda SUVmaks ortalaması 7.03 ± 4.55 iken, tümör çapı ≥ 3 cm olan hastalarda SUVmaks ortalaması 13.41 ± 5.64 tespit edildi ve bu da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0.0001$). Takip süresi bir yıldan az olan hastalarla, bir yıldan fazla olan hastaların SUVmaks ortalamaları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($P=0.019$). Hayatta olmayan hastaların SUVmaks ortalaması 12.88 ± 7.22 iken, hayatta olan hastaların SUVmaks ortalamaları 9.61 ± 5.42 idi. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P=0.047$) (Tablo 4.2.2).

ANOVA testinde evre ile SUVmaks ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P=0.07$). Bonferroni düzeltmesi ile Post Hoc testi yapıldığında yalnızca evre IA ile IIB arasında SUVmaks ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi ($P=0.020$).

Tablo 4.2.2: Çeşitli Parametrelerle SUVmaks Ortalamalarının İstatiksel Analizi

DEĞİŞKEN	HASTA SAYISI(n=71)	SUVmaks (ortalama±SD)	P değeri
YAŞ			
≤60	31	10.14±6.16	0.709
>60	40	10.68±6.02	
CİNSİYET			
KADIN	14	7.79±6.47	0.067
ERKEK	57	11.10±5.81	
SİGARA			
İÇMEYEN	11	7.21±7.29	0.053
İÇEN	60	11.04±5.66	
TÜMÖR ÇAPI			
< 3 cm	33	7.03±4.55	<0.0001
≥ 3 cm	38	13.41±5.64	
AMELİYAT TARAFI			0.892
SAĞ	37	10.54±5.84	
SOL	34	10.34±6.34	
HİSTOLOJİK TİP			
ADENOKARSİNOM	34	9.15±6.22	0.085
DİĞERLERİ	37	11.63±5.71	
SKUMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM DİĞERLERİ	27	10.92±5.05	0.604
	44	10.15±6.62	
ERCC1			
POZİTİF	37	10.37±6.81	0.915
NEGATİF	34	10.52±5.19	
EVRE			
IA	17	6.78±3.43	
IB	14	11.72±6.74	0.07
IIA	13	10.61±5.25	
IIB	8	14.73±6.24	
IIIA	14	11.46±6.27	
IIIB	1	21.30±0.0	
IV	4	6.17±4.55	
ADJUVAN KT			
VAR	33	12.18±6.05	0.023
YOK	38	8.94±5.70	

TAKİP			
<1YIL	23	12.85±7.16	0.019
>1YIL	48	9.29±5.12	
SAĞKALIM			
YAŞAYANLAR	53	9.61±5.42	0.047
EKSİTUS OLANLAR	18	12.88±7.22	

ERCC1(+)'liği sağkalım ile ayrı ayrı değerlendirildiğinde; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, SUVmaks, DM, KOAH/astım, KAH, HT, ek malignite ve ek hastalık, ameliyat türleri, ameliyat tarafı, tümör çapı, tümör histolojik tipleri, adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom grupları, evre, adjuvan KT durumu, 1yıldan uzun veya kısa takip durumuna göre Pearson Chi-Square testi ile anlamlı fark bulunmadı ($P>0.05$).

ERCC1(+)'liği SUVmaks \geq 2.5 ve SUVmaks $<$ 2.5 olan hastalarda ayrı ayrı değerlendirildiğinde yalnızca sağkalıma göre anlamlı farklılık gözlemlendi (Pearson Chi-Square=3.925, $P= 0.048$). SUVmaks \geq 2.5 olan hastalarda hayatta olanların %57.4'ü ERCC1(+) iken, eksitus olanların %29.4'ü ERCC1(+) idi (Tablo 4.2.3).

Tablo 4.2.3: ERCC1(+) ve (-) Hastalarda SUVmaks \geq 2.5 Olanlardaki Sağkalım Analizi

DEĞİŞKEN	ERCC1(+)	ERCC1(-)	Pearson Chi-Square	P Değeri
SUVmaks\geq2.5				
EKSİTUS OLANLAR	5(%29.4)	12(%70.6)	3.925	0.048
YAŞAYANLAR	27(%57.4)	20(%42.6)		

SUVmaks ile ERCC1 skorları arasında Pearson korelasyonuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($P=0.637$, $r=-0.057$) (Tablo 4.2.4).

Tablo 4.2.4: SUVmaks ile ERCC1 Skorları Arasında Pearson Korelasyonuna Göre İstatiksel Analiz

<i>DEĞİŞKEN</i>	<i>ORTALAMA±SD</i>	<i>P Değeri</i>	<i>r</i>
SUVmaks	10.44±6.05	0.637	-0.057
ERCC1 SKORLARI	4.10±3.82		

Sağkalım ile ERCC1 skorları arasında pearson korelasyonuna göre istatiksel olarak anlamlı, aynı yönde bir ilişki tespit edildi ($P=0.033$, $r=0.254$) (Tablo 4.2.5).

Tablo 4.2.5: Sağkalım ile ERCC1 Skorları Arasında Pearson Korelasyonuna Göre İstatiksel Analiz

<i>DEĞİŞKEN</i>	<i>ORTALAMA±SD</i>	<i>P Değeri</i>	<i>r</i>
SAĞKALIM	0.75±0.43	0.033	0.254
ERCC1 SKORLARI	4.10±3.82		

ERCC1(+)'liği ile sağkalım arasında Pearson korelasyonuna göre aynı yönde, anlamlı bir ilişki saptandı ($P=0.016$, $r=0.284$) (Tablo 4.2.6).

Tablo 4.2.6: ERCC1(+)'liği İle Sağkalım Arasında Pearson Korelasyonuna Göre İstatiksel Analiz

<i>DEĞİŞKEN</i>	<i>ORTALAMA±SD</i>	<i>P Değeri</i>	<i>r</i>
SAĞKALIM	0.75±0.43	0.016	0.284
ERCC1 (+)	0.52±0.50		

Sigara kullanım süresi ile ERCC1 skorları arasında Pearson korelasyonuna göre yakın ilişki bulunmasına rağmen istatiksel olarak anlamlı değildi ($P=0.056$, $r=0.228$) (Tablo 4.2.7).

Tablo 4.2.7: Sigara Kullanımı İle ERCC1 Skorları Arasında Pearson Korelasyonuna Göre İstatiksel Analiz

<i>DEĞİŞKEN</i>	<i>ORTALAMA±SD</i>	<i>P Değeri</i>	<i>r</i>
SİGARA KULLANIMI(paket/yıl)	37.75±25.76	0.056	0.228
ERCC1 SKORLARI	4.10±3.82		

SUVmaks ile sağkalım arasında Pearson korelasyonuna göre ters yönde, anlamlı bir ilişki saptandı ($P=0.047$, $r=-0.237$) (Tablo 4.2.8).

Tablo 4.2.8: SUVmaks İle Sağkalım Arasında Pearson Korelasyonuna Göre İstatiksel Analiz

<i>DEĞİŞKEN</i>	<i>ORTALAMA±SD</i>	<i>P Değeri</i>	<i>r</i>
SAĞKALIM	0.75±0.43	0.047	-0.237
SUVmaks	10.44±6.05		

Çalışmamızda sağkalım ile yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, SUVmaks, DM, KOAH/astım, KAH, HT, ek malignite , ek hastalık, ameliyat türleri, ameliyat tarafı, tümör çapı, tümör histolojik tipleri, adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom grupları, evre, adjuvan KT durumu, bir yıldan uzun veya kısa takip durumu arasında Pearson Chi-Square testi ile istatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($P>0.05$). Ancak Pearson Chi-Square testi ile, ERCC1(+)'liği ve sağkalım arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($P=0.016$).

Tablo 4.2.9: Evrelere Göre KT Alan ve Almayan Hastalarda ERCC1(+)'liği ile Sağkalım İlişkisi

EVRE	ADJUVAN KT	ERCC1	SAĞKALIM	
			YAŞAYANLAR (n(%))	EKSİTUS OLANLAR(n(%))
Evre IA	KT ALANLAR	ERCC1 (+)	-	-
		ERCC1 (-)	-	3(100.0)
	KT ALMAYANLAR	ERCC1 (+)	8(80.0)	2(20.0)
		ERCC1 (-)	2(50.0)	2(50.0)
Evre IB	KT ALANLAR	ERCC1 (+)	1(100.0)	-
		ERCC1 (-)	1(100.0)	-
	KT ALMAYANLAR	ERCC1 (+)	8(88.9)	1(11.1)
		ERCC1 (-)	1(33.3)	2(66.7)
Evre IIA	KT ALANLAR	ERCC1 (+)	6(85.7)	1(14.3)
		ERCC1 (-)	3(100.0)	-
	KT ALMAYANLAR	ERCC1 (+)	1(100.0)	-
		ERCC1 (-)	1(50.0)	1(50.0)
Evre IIB	KT ALANLAR	ERCC1 (+)	1(50.0)	1(50.0)
		ERCC1 (-)	4(100.0)	-
	KT ALMAYANLAR	ERCC1 (+)	1(100.0)	-
		ERCC1 (-)	-	1(100.0)
Evre IIIA	KT ALANLAR	ERCC1 (+)	4(100.0)	-
		ERCC1 (-)	4(66.7)	2(33.3)
	KT ALMAYANLAR	ERCC1 (+)	2(100.0)	-
		ERCC1 (-)	2(100.0)	-

Evre III B	KT ALANLAR	ERCC1 (+)	-	-
		ERCC1 (-)	-	1(100.0)
	KT ALMAYANLAR	ERCC1 (+)	-	-
		ERCC1 (-)	-	-
Evre IV	KT ALANLAR	ERCC1 (+)	-	-
		ERCC1 (-)	-	1(100.0)
	KT ALMAYANLAR	ERCC1 (+)	-	-
		ERCC1 (-)	3(100.0)	-

Evrelere göre tek tek adjuvan KT alan ve almayan hastaların ERCC1(+) veya (-) durumlarına göre sağkalım değerlendirilmesi yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($P>0.05$) (Tablo 4.2.9).

TARTIŞMA

Tüm dünyada, her iki cinsiyet için akciğer kanseri son 10 yıldaki önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Sigara kullanımı temel neden olarak gösterilse de eşlik eden birçok faktör (iş gereği asbest ve ağır metal maruziyeti, yaşam alanı içerisinde radon gazına maruz kalma, hava kirliliği gibi) kanser gelişimiyle ilişkili bulunmuştur. Sigara içimine önemli komorbiditeler eklendiğinde (KAH, KOAH gibi) cerrahi rezeksiyon yüzdelerinin düşüklüğü (yaklaşık %20-30) açıklanabilir. Her ne kadar randomize kontrollü bir çalışma ile cerrahi ve cerrahi dışı tedavi yöntemleri karşılaştırılmamış olsa da, cerrahinin en etkili tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir (5,45,72).

Akciğer kanseri, semptomla genellikle lokal ileri evrede veya metastaz yaptığında neden olmaktadır (45). Komplet rezeksiyon sonrası patolojik evre I hastaların %40-50'si 5 yıl içinde hayatını kaybetse de, prognoz ileri evrede daha kötü seyretmektedir (5,48). Platin bazlı adjuvan KT genellikle cerrahi sonrası iyi performans statüsü olan ve komplet rezeksiyon yapılmış evre IB-IIIa KHDak hastalarında önerilir (1).

PET-BT tanı ve evrelemede KHDak'de önemli bir non-invaziv yöntemdir (1,8,72). Hastaların operasyon öncesi radyolojik evresinin belirlenmesi, tedavi planlaması açısından önemlidir. Birçok çalışmada SUVmaks >2.5 olması malignite göstergesi olarak kabul edilmektedir (1,8). PET-BT tümör biyolojisini, SUVmaks değeri ile gösteren en iyi non-invaziv tarama yöntemidir. PET-BT ile KT rezistan tümör markerlarının ilişkisini gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (1,8).

KHDak'de KT rezistansı klinik bir tehdit olarak kalmakta ve EGFR, P53 ve ERCC1 gibi önemli biyomarkerlar ile sıkı ilişkisi olduğu bilinmektedir (1,8). ERCC1, NEO yolunda önemli bir anahtar enzimdir. Yüksek ERCC1 varlığı, ileri evre KHDak'de kısa sağkalım ve platin bazlı KT cevabında zayıf cevapla ilişkili prognostik bir faktördür (1,5,7,62).

Çalışmamıza; operasyon öncesi solunum rezervi ve kardiyak rezervi değerlendirmeler neticesinde yeterli bulunan komplet rezeksiyon yapılmış hastalar dahil edildi. Patolojik spesmenlerin, immünohistokimyasal olarak ERCC1 ile nükleer

boyanmaları incelendi. Preperatların boyanması heterojen olduğu için literatürde benzer çalışmalarda uygulanan skorlama sistemleri baz alınarak, boyanma şiddeti ve yaygınlığına göre skorlama yapıldı (1,5,6,7,62,77). ERCC1(+) ve ERCC1(-) hastaların çeşitli parametreler üzerinden SUVmaks ile olan ilişkisi değerlendirildi. ERCC1 ve SUVmaks'ın prognostik değeri araştırıldı. Literatürde yapılmış sınırlı sayıdaki benzer çalışmalardan esinlenerek bulunan parametreler yorumlandı.

Hastaların preoperatif yapılan solunum fonksiyon testlerinde FEV1 değeri ortalaması 2.34 ± 0.49 lt (1.30-3.70lt) olarak hesaplandı. Solunum fonksiyon testlerinde FEV1 < 2lt olan hastalar kantitatif sintigrafi ile değerlendirilerek cerrahiye alındı.

60 hastanın (%84.5) sigara kullanım hikayesi mevcutken, sadece 11 hastada (%15.5) sigara kullanım hikayesi yoktu. Paket/yıl olarak bakıldığında ortalama sigara kullanımı 37.75 ± 25.76 paket/yıl (0.0-120paket/yıl) idi. Sigara kullanımı ile SUVmaks arasında ilişki saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P=0.053$). Ayrıca sigara kullanımı ile ERCC1 skorları arasında da benzer bir ilişki saptanmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P=0.056$). Aynı zamanda sigara ile sağkalım arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilemedi ($P>0.05$). Yamashita ve ark.'nın çalışmasında da sigara ve ERCC1 arasında anlamlı bir sonuç elde edilmemiş olup, Jiang ve ark.'nın oluşturduğu metaanalizde ise heterojenite nedeniyle sigara bir parametre olarak çalışmaya alınmamıştır (5,62).

Hastaların SUVmaks değeri ortalaması 10.44 ± 6.05 (0.0-26.40) idi. Adenokarsinom olanlarda SUVmaks değeri 9.15 ± 6.22 , skuamöz hücreli karsinomlarda 10.92 ± 5.05 olarak hesaplandı. Jun Muto ve ark.'nın çalışmasında skuamöz hücreli akciğer karsinomunda SUVmaks değerinin adenokarsinomlardan yüksek olduğu tespit edilmiştir (72). Çalışmamızda da, literatürle uyumlu olarak skuamöz hücreli karsinomlarda SUVmaks değerleri daha yüksek olmasına karşın, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($P>0.05$).

Xiao- Yi Duan ve ark.'ı çalışmalarında, SUVmaks'ın histolojik tip, cinsiyet, evre ve diferansiyasyona göre farklılık gösterdiğini tespit etmişler ve SUVmaks ile ERCC1 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterebilmişlerdir (1). Matthew D. Taylor ve ark.'nın çalışmalarında ise SUVmaks'ı, büyük tümör çapı, T sınıflaması

ve N sınıflaması ile ilişkili bulmuşlardır (8). Çalışmamızda ise; SUVmaks ile tümör çapı, evre, adjuvan KT almak veya almamak kriteri, 1 yıldan uzun takip ve sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ($P<0.05$). Evre IA ile IIB arasında SUVmaks ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gösterildi ($P=0.020$).

ERCC1 ile değişken faktörler arasındaki ilişkiler değerlendirildiğinde, yaş cinsiyet, sigara, tümör çapı, histolojik tip, ameliyat tarafı ya da yapılan ameliyatın tekniği, evre ve SUVmaks ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($P>0.05$). Dong Yan ve ark.'nın çalışmasında da, ERCC1 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, patolojik evre, operasyon prosedürü veya lenf nodu metastazı sayısının anlamlı ilişkisi olmadığı bulunmuştur. Ancak, ERCC1 negatif tümör olan hastalarda sağkalım, ERCC1 pozitif tümör olan hastalara göre anlamlı olarak uzun bulunmuştur. Platin bazlı KT ajanlarının ERCC1 negatif hastalarda faydalı olacağı ileri sürülmüştür (6). Çalışmamızda evrelere göre tek tek adjuvan KT alan ve almayan hastaların, ERCC1(+) veya (-) durumlarına göre sağkalım değerlendirilmesi yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($P>0.05$). Jingwei Jiang ve ark.'nın çalışmasına göre; sadece cerrahi yapılmış erken evre akciğer kanserlerinde yüksek ERCC1 varlığı uzun sağkalımla ilişkili gösterilmişken, cerrahi ve adjuvan KT alan hastalarda, düşük veya yüksek ERCC1 varlığında sağkalımda fark olmadığı saptanmıştır (5). Olausen ve ark.'ı yüksek ERCC1 varlığının KT almamış hastalarda iyi prognozla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (66). Metaanalizler göstermiş ki; izole cerrahi uygulanmış, erken evre KHDAK' de yüksek ERCC1 ekspresyonu, düşük ERCC1 ekspresyonundan daha fazla ve uzun sağkalım ile ilişkilidir (5). Bizim çalışmamızda da, literatürle uyumlu olarak, ERCC1 (+)'liği ile sağkalım arasında aynı yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi ($P=0.016$).

ERCC1(+) hastalarda, DM, KOAH/astım, KAH, HT, ek malignite ve ek hastalık varlığının sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmadı ($P>0.05$).

Xiao-Yi Duan ve ark. FDG SUVmaks'ının, KT rezistan tümör biyomarkerları ile yakın ilişkili olabileceğini göstererek tedavi planlamasında kullanılabileceğini düşünmüşlerdir. Yaptıkları çalışmada skuamöz hücreli karsinomu

olan ve ERCC1 pozitif olan hastalarda SUVmaks değerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. 40 skuamöz hücreli karsinom ve 22 adenokarsinom'u olan hastayı çalışmalarına dahil etmiş olup, klinik evre ile SUVmaks arasında anlamlı fark bulmamışlardır. KHDAK' de ERCC1 pozitif tümörler için SUVmaks'ın KT rezistansında kullanılabilecek bir prediktör olabileceğini düşünmüşlerdir. Aradaki istatistiksel korelasyonu göstermelerine rağmen ERCC1 ilişkili KT rezistansında, SUVmaks'ın kullanılabilirliğinden emin olmadıklarını belirtmişlerdir (1).

K. Kaira ve ark.'ı çalışmalarında, ERCC1 ekspresyonu ile çeşitli torasik neoplazmlardaki FDG tutulumu arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Bu çalışmalarındaki 308 hastanın 56'sı KHDAK idi. FDG tutulumunun tümör hücrelerindeki kemorezistan protein seviyelerini yansıtabileceğini göstermenin klinik olarak önemli bir veri olacağını savunmuşlardır. Böylelikle birçok ileri evre torasik malignitenin tedavisinde etkili olan platin bazlı kemoterapötik ajanlara rezistans gelişiminde önemli bir rolü üstlenen ERCC1 varlığının, KT ncesi belirlenebileceğini öngörmüşlerdir. ERCC1 histolojik tiplere göre, anlamlı olarak FDG tutulumu ile ilişkili bulunmuştur. Skuamöz hücreli karsinomda SUVmaks ile ERCC1 arasında anlamlı ilişki bulunmasına rağmen primer akciğer kanseri olarak bakıldığında SUVmaks ile ERCC1 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilememiştir (78).

Yüksek ERCC1 ekspresyonu KHDAK'de değerli bir prognostik faktör olmakla birlikte, aynı zamanda KT için ilaç rezistansını gösteren prediktif bir parametredir (5).

Bizim alışmamızda da KHDAK'de, ERCC1'in bağımsız bir prognostik faktör olduğu tespit edilmesine rağmen SUVmaks ile ilişkisi tek bir değer üzerinden gösterilemedi. Sadece SUVmaks'ı 2.5 ve/veya üzeri olan hastalardan hayatta olanların %57.4' ERCC1(+) iken, eksitus olanların %29.4' ERCC1(+) idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P= 0.048$). SUVmaks ile ERCC1 arasındaki ilişkinin gösterildiği çalışmalarda skuamöz hücreli karsinomu olan hasta sayısının çok olduğu dikkat çekmekte idi. Benzer çalışmalarla karşılaştırıldığında ise toplam hasta sayımız daha fazla olmakla birlikte, bizim hasta spektrumumuzda adenokarsinomu olan hastalar çoğunluktaydı. Bu durumun sonuçlarımızda önemli bir

farklılığa yol açtığını düşünmekteyiz. Ayrıca kullanılan skorlama sistemlerinin semikantitatif olması nedeniyle, elde edilen skorlar ve bunlara bağlı sonuçların da farklılık göstermesi beklenen bir durum olmuştur.

Hastaların takip sürelerinin en az 6 ay olması ve mevcut çalışmaların tersine adenokarsinomlu hastalarımızın çoğunlukta olması ve oluşturulan semikantitatif ERCC1 skorlama sisteminin subjektif olması çalışmanın kısıtlamalarıdır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak, ERCC1 (+)'liği ile sağkalım arasında aynı yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi. Ancak SUVmaks ile ilişkisi tek bir değer üzerinden gösterilemedi. Sadece SUVmaks değeri 2.5 ve/veya üzeri olan hastalardan hayatta olanların %57.4'ü ERCC1(+) iken, eksitus olanların %29.4'ü ERCC1(+) idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

ERCC1 için oluşturulacak kantitatif skorlama sistemleri ileride yapılacak çalışmalarda daha net ve ortak sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır. Ayrıca sınırlı sayıda yapılan çalışmaların bir kısmında KHDAK'de, ERCC1 ile SUVmaks arasındaki ilişki gösterilebilmişken, diğer çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da gösterilememesi bu konuda araştırmalara devam edilmesi gerektiğini, yeni ve özgün parametreleri de çalışmaya dahil ederek karşılaştırmaların yapılmasının gerekliliğini göstermektedir. Bu sayede KHDAK tedavisinde etkili olan platin bazlı kemoterapötik ajanlara rezistans gelişiminde önemli olan ERCC1 varlığının KT öncesi belirlenmesinin mümkün olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1- Duan XY, Wang W, Wang JS, Shang J, Gao JG, Guo YM. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and chemotherapy-related tumor marker expression in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2013;13:546-554.
- 2- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:69-90.
- 3- <http://www.kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html>
- 4- Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64:9-29.
- 5- Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q. ERCC1 expression as a prognostic and predictive factor in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2012;39:6933-6942.
- 6- Yan D, Wei P, An G, Chen W. Prognostic potential of ERCC1 protein expression and clinicopathologic factors in stage III/N2 non-small cell lung cancer. *J Cardiothorac Surg*. 2013;8:149-157.
- 7- Vassalou H, Stathopoulos E, Fiolitaki G, Koutsopoulos A, Voutsina A, Georgoulas V ve ark. Excision-repair-cross-complement-1 protein as a prognostic factor in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with platinum-based first-line chemotherapy. *Lung Cancer*. 2013;82:324-329.
- 8- Taylor MD, Smith PW, Brix WK, Wick MR, Theodosakis N, Swenson BR ve ark. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and tumor marker expression in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137:43-48.
- 9- Garcia-Velloso MJ, Caicedo C, Lozano M, Vigil C, Labiano T, Gonzalez-Forero M ve ark. Association of 18F-FDG uptake in PET/CT and KRAS mutation in advanced lung cancer. *J Nucl Med*. 2011;52:428.
- 10- Mulshine JL. Reducing lung cancer risk: early detection. *Chest*. 1999;116:493-496.

- 11- Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest*. 2003;123:21-49.
- 12- Sardari Nia P, Weyler J, Colpaert C, Vermeulen P, Van Marck E, Van Schil P. Prognostic value of smoking status in operated non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2005;47:351-359.
- 13- Köktürk N, Öztürk C, Kırıçoğlu CE. Sigara ve akciğer kanseri. *Solunum*. 2003;5:139-145.
- 14- Türk Toraks Derneği Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi*. 2006;7:1-35.
- 15- Alberg AJ, Brock MV, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: looking to the future. *J Clin Oncol*. 2005;23:3175-3185.
- 16- Denissenko MF, Pao A, Tang M, Pfeifer GP. Preferential formation of benzo[a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in P53. *Science*. 1996;274:430-432.
- 17- Yurdakul AS, Çalışır HC, Demirağ F, Taci N, Öğretensoy M. Akciğer Kanserinin Histolojik Tiplerinin Dağılımı (2216 olgunun analizi). *Toraks Dergisi*. 2002;3:59-65.
- 18- Anthony J. Alberg, Jean G. Ford, Jonathan M. Samet . Epidemiology of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest*. 2007;132:29-55.
- 19- Wei Q, Spitz MR. The role of DNA repair capacity in susceptibility to lung cancer: a review. *Cancer Metastasis Rev*. 1997;16:295–307.
- 20- Catelinois O, Rogel A, Laurier D, Billon S, Hemon D, Verger P ve ark. Lung cancer attributable to indoor radon exposure in France: impact of the risk models and uncertainty analysis. *Environ Health Perspect*. 2006;114:1361-1366.
- 21- Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barros-Dios JM. Lung cancer and related risk factors: an update of the literature. *Public Health*. 2003;117:149-156.
- 22- Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons, and respiratory and urinary tract cancer: a quantitative review to 2005. *Ann Oncol*. 2007;18:431-436.

- 23- Vineis P, Forastiere F, Hoek G, Lipsett M. Outdoor air pollution and lung cancer: Recent epidemiologic evidence. *Int J Cancer*. 2004;111:647-652.
- 24- Ganti AK, Loberiza FR, Kessinger A. Association of positive family history with survival of patients with lung cancer. *Lung Cancer*. 2009;63:136-139.
- 25- Wei Q, Spitz MR. The role of DNA repair capacity in susceptibility to lung cancer: A review. *Cancer Metastasis Rev*. 1997;16:295-307.
- 26- Divisi D, Di Tommaso S, Salvemini S, Garramone M, Crisci R. Diet and cancer. *Acta Biomed*. 2006;77:118-123.
- 27- Smith TJ, Yang GY, Seril DN, Liao J, Kim S. Inhibition of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis by dietary olive oil and squalene. *Carcinogenesis*. 1998;19:703-706.
- 28- Solunum: Hastalıklara bütün bir yaklaşım. *LANGE 1*. Baskı. 2014;31: 295.
- 29- Sakashita S, Sakashita M, Tsao MS. Genes and pathology of non-small cell lung carcinoma. *Semin Oncol*. 2014;41:28-39.
- 30- Yang X, Xue L, Guo L, Wen P, Lin D. Clinicopathological and Prognostic Significance of a Panel of Tumor Biomarkers in Lung Adenocarcinoma: a Tissue Microarray Study. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2014;17:243-253.
- 31- Deng P, Hu C, Zhou L, Li Y, Huang L. Clinical characteristics and prognostic significance of 92 cases of patients with primary mixed-histology lung cancer. *Mol Clin Oncol*. 2013;1:863-868.
- 32- Iyoda A, Jiang SX, Travis WD, Kurouzu N, Ogawa F, Amano H ve ark. Clinicopathological features and the impact of the new TNM classification of malignant tumors in patients with pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *Mol Clin Oncol*. 2013;1:437-443.
- 33- Vieira T, Duruisseaux M, Ruppert AM, Cadranel J, Antoine M, Wislez M. Pulmonary sarcomatoid carcinoma. *Bull Cancer*. 2012;99:995-1001.
- 34- Noel-Savina E, Descourt R. Focus on treatment of lung carcinoid tumor. *Oncotargets Ther*. 2013;6:1533-1537.

- 35- Rosti G, Bevilacqua G, Bidoli P, Portalone L, Santo A, Genestreti G. Small cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2006;17:5-10.
- 36- Buccheri G, Ferrigno D. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. *Eur Respir J.* 2004;24:898-904.
- 37- Kvale PA. Chronic cough due to lung tumors: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129:147-153.
- 38- Hamilton W, Peters TJ, Round A, Sharp D. What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-control study. *Thorax.* 2005;60:1059-1065.
- 39- Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest.* 2003;123:97-104.
- 40- Maldonado F, Jett JR. Invasive and noninvasive advances in the staging of lung cancer. *Semin Oncol.* 2014;41:17-27.
- 41- Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WE, Lim E, Senan S, Felip E et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24:89-98.
- 42- Wielp Tz MO, Heußel CP, Herth FJ, Kauczor HU. Radiological diagnosis in lung disease: factoring treatment options into the choice of diagnostic modality. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111:181-187.
- 43- van Elmpt W, Zegers CML, Das M, De Ruyscher D. Imaging techniques for tumour delineation and heterogeneity quantification of lung cancer: overview of current possibilities. *J Thorac Dis.* 2014;6:319–327.
- 44- Detterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris D, Alberts WM. Executive Summary: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143:7-37.

- 45- Spyratos D, Zarogoulidis P, Porpodis K, Angelis N, Papaiwannou A, Kioumis I ve ark. Preoperative evaluation for lung cancer resection. *J Thorac Dis.* 2014;6:162–166.
- 46- Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest.* 2009;136:260-271.
- 47- Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;15:4-9.
- 48- Jeremy George P, Banerjee AK, Read CA, O'Sullivan C, Falzon M, Pezzella F ve ark. Surveillance for the detection of early lung cancer in patients with bronchial dysplasia. *Thorax.* 2007;62:43-50.
- 49- Corti L, Toniolo L, Boso C, Colaut F, Fiore D, Muzzio PC ve ark. Long-term survival of patients treated with photodynamic therapy for carcinoma in situ and early non-small-cell lung carcinoma. *Lasers Surg Med.* 2007;39:394-402.
- 50- Mantz CA, Dosoretz DE, Rubenstein JH, Blitzer PH, Katin MJ, Garton GR ve ark . Endobronchial brachytherapy and optimization of local disease control in medically inoperable non-small cell lung carcinoma: a matched-pair analysis. *Brachytherapy.* 2004;3:183-190.
- 51- Pepe C, Hasan B, Winton TL, Seymour L, Graham B, Livingston RB ve ark. Adjuvant Vinorelbine and Cisplatin in Elderly Patients: National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR.10. *J Clin Oncol.* 2007;25:1553-1561.
- 52- PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD002142
- 53- Komaki R, Cox JD, Hartz AJ, Byhardt RW, Perez-Tamayo C, Clowry L ve ark. Characteristics of long-term survivors after treatment for inoperable carcinoma of the lung. *Am J Clin Oncol.* 1985;8:362–370.
- 54- Narayan S, Thomas CR Jr. Multimodality therapy for Pancoast tumor. *Nat Clin Pract Oncol.* 2006;3:484-491.

- 55- Rusch VW, Parekh KR, Leon L, Venkatraman E, Bains MS, Downey RJ ve ark. Factors determining outcome after surgical resection of T3 and T4 lung cancers of the superior sulcus. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119:1147-1153.
- 56- Hoang T, Xu R, Schiller JH, Bonomi P, Johnson DH. Clinical model to predict survival in chemo-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with third-generation chemotherapy regimens based on eastern cooperative oncology group data. *J Clin Oncol.* 2005;23:175-183.
- 57- Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1980;65:25-32.
- 58- Pairolero PC, Williams DE, Bergstralh EJ, Piehler JM, Bernatz PE, Payne WS. Postsurgical stage I bronchogenic carcinoma: morbid implications of recurrent disease. *Ann Thorac Surg.* 1984;38:331-338.
- 59- The Lung Cancer Study Group. Postoperative T1 N0 non-small cell lung cancer. Squamous versus nonsquamous recurrences. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;94:349-354.
- 60- Takise A, Kodama T, Shimosato Y, Watanabe S, Suemasu K. Histopathologic prognostic factors in adenocarcinomas of the peripheral lung less than 2 cm in diameter. *Cancer.* 1988;61:2083-2088.
- 61- Kwiatkowski DJ, Harpole DH Jr, Godleski J, Herndon JE 2nd, Shieh DB, Richards W ve ark. Molecular pathologic substaging in 244 stage I non-small-cell lung cancer patients: clinical implications. *J Clin Oncol.* 1998;16:2468-2477.
- 62- Yamashita F, Azuma K, Yoshida T, Yamada K, Kawahara A, Hattori S ve ark. Prognostic Value of EGFR Mutation and ERCC1 in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Undergoing Platinum-Based Chemotherapy. *PLoS ONE.* 2013;8:e71356.
- 63- Bergot E, Levallet G, Campbell K, Dubois F, Lechapt E, Zalcman G. Predictive biomarkers in patients with resected non-small cell lung cancer treated with perioperative chemotherapy. *Eur Respir Rev.* 2013;22:565-576.

- 64- Rosell R, Fossella F, Milas L. Molecular markers and targeted therapy with novel agents: prospects in the treatment of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2002;38:43-49.
- 65- Nunez F, Chipchase MD, Clarke AR, Melton DW. Nucleotide excision repair gene (ERCC1) deficiency causes G(2) arrest in hepatocytes and a reduction in liver binucleation: the role of p53 and p21. *Faseb J*. 2000;14:1073-1082.
- 66- Olaussen KA, Mountzios G, Soria JC. ERCC1 as a risk stratifier in platinum-based chemotherapy for nonsmall-cell lung cancer. *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13:284-289.
- 67- Sekine I, Minna JD, Nishio K, Tamura T, Saijo N. A literature review of molecular markers predictive of clinical response to cytotoxic chemotherapy in patients with lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2006;1:31-37.
- 68- Cobo M, Isla D, Massuti B, Montes A, Sanchez JM, Provencio M ve ark. Customizing cisplatin based on quantitative excision repair cross-complementing 1 mRNA expression: A phase III trial in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:2747-2754.
- 69- Rosell R, Mendez P, Isla D, Taron M. Platinum resistance related to a functional NER pathway. *J Thorac Oncol*. 2007;2:1063-1066.
- 70- Reed E. Platinum-DNA adduct nucleotide excision repair and platinum based anticancer chemotherapy. *Cancer Treat Rev*. 1998;24:331-344.
- 71- Aydın A, Ece T, Topuz E. Akciğer Kanseri Tanı Tedavi Takip. Antakya Konsensusu, 2010.
- 72- Muto J, Hida Y, Kaga K, Ohtaka K, Okamoto S, Tamaki N ve ark. Use of maximum standardized uptake value on fluorodeoxyglucose positron-emission tomography in predicting lymph node involvement in patients with primary non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2014;34:805-810.
- 73- İlkur AK, Stokkel MP, Pauwels EK. Positron emission tomography with 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology: Part II: The clinical value in detecting and staging primary tumours. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2000;126:560-574.

- 74- Delbeke D. Oncological applications of FDG PET imaging: Brain tumors, colorectal cancer, lymphoma, and melanoma. *J Nucl Med.* 1999;40:591-603.
- 75- Zhao SJ, Wu N, Zheng R, Liu Y, Zhang WJ, Liang Y ve ark. Primary tumor SUVmax measured on (18)F-FDG PET-CT correlates with histologic grade and pathologic stage in non-small cell lung cancer]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2013;35:754-757.
- 76- Prof. Dr. Demir M. Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. İstanbul 2008.
- 77- Arbogast S, Behnke S, Opitz I, Stahel RA, Seifert B, Weder W ve ark. Automated ERCC1 immunohistochemistry in non-small cell lung cancer: comparison of anti-ERCC1 antibodies 8F1, D-10, and FL-297. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2011;19:99-105.
- 78- Kaira K, Endo M, Shukuya T, Kenmotsu H, Naito T, Ono A. ve ark. 18F-FDG uptake on PET could be a predictive marker of excision repair cross-complementation group 1 (ERCC1) expression in patients with thoracic neoplasms? *Neoplasma.* 2012;59:257-263.