

**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**RADYOTERAPİ UYGULANAN OLGULARIMIZDA**  
***MDR1* GEN POLİMORFİZMİ İLE TEDAVİ ETKİNLİĞİ ARASINDAKİ**  
**KORELASYONUN İNCELENMESİ**

**Dr. Teuta ZOTO**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**

**2017**



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**RADYOTERAPİ UYGULANAN OLGULARIMIZDA  
*MDR1* GEN POLİMORFİZMİ İLE TEDAVİ ETKİNLİĞİ ARASINDAKİ  
KORELASYONUN İNCELENMESİ**

**Dr. Teuta ZOTO**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**Danışman Öğretim Üyesi  
Prof. Dr. Gökhan Özyiğit**

**ANKARA**

**2017**

## TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim ve tezimin her aşamasında büyük emek ve desteği olan, olumlu yaklaşımıyla beni motive eden, saygıdeğer Anabilim Dalı Başkanımız ve tez hocam Sayın Prof. Dr. Gökhan Özyiğit'e sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Değerli hocalarım Prof. Dr. Fadıl Akyol, Prof. Dr. Faruk Zorlu, Prof. Dr. Murat Gürkaynak, Prof. Dr. Ferah Yıldız, Prof. Dr. Mustafa Cengiz, Doç. Dr. Gözde Yazıcı, Doç. Dr. Melis Gültekin ve Doç. Dr. Pervin Hürmüz'e uzmanlık eğitimim boyunca bana katkıları ve destekleri için şükranlarımı sunarım.

Birlikte eğitim almaktan gurur duyduğum sevgili arkadaşlarım Dr Yurday Özdemir, Dr. Havva Beyaz Karabuğa, Dr Sezin Yüce Sarı, Dr Gülnihan Eren Kupik, Dr Sümerya Duru Birgi, Dr Azamat Dauletkazin, Dr. Ahmetcan Çağlar, Dr. Eyüb Yaşar Akdemir ve Dr. Ayşenur Elmalı Doğan'a teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum öğrencilerimize, medikal fizik uzmanlarımıza ve diğer anabilim dalı çalışanlarımıza teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan ve sonsuz desteğini esirgemeyen anne, baba, eşim ve oğullarıma teşekkür ederim.

## ÖZET

**Teuta Zoto, Radyoterapi Uygulanan Olgularımızda MDR1 Gen Polimorfizm İle Tedavi Etkinliği Arasındaki Korelasyonun İncelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Uzmanlık Tezi, Ankara, 2017.**

Hücre zarında bulunan, birçok ilaç ve endojen maddenin hücre dışına atılımından sorumlu olan p-glikoproteini (MDR1) kodlayan gendeki polimorfizm ile kanser ve kemoterapi (KT) etkinliği arasındaki ilişki yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Söz konusu polimorfizm ve radyoterapinin (RT) etkinliği ile ilgili kısıtlı bilgi bulunmaktadır. Çalışmamızda *MDR1* geninde C3435T, G2677A/T ve C1236T polimorfizmlerin RT'nin klinik etkinliği üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

Retrospektif olarak çalışmaya 139 kanser hastası dahil edilmiştir. Uygulanan RT'nin RECİST kriterlerine göre yanıt değerlendirilmesi, lokal nüks geliştirme sıklığı ve zamanı incelenmiştir. Hastaların genindeki polimorfizm PCR-RFLP yöntemiyle tespit edilmiştir. Yabancıl tip (wild type) homozigot, heterozigot ve mutant homozigot alelleri taşıyan hastalar arasında RT yanıtı ve lokal nüks geliştirme sıklıklarındaki farkı ki-kare yöntemiyle; lokal nükse geçen zamandaki farkı log rank testi ile incelenmiştir.

Tüm hastalar incelendiğinde, genotiplerin ve genotip kombinasyonların arasında RT yanıtı, RT sonrası lokal nüks gelişme riskinde veya zamanında fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ). Çalışma grubumuzu oluşturan beş kanser üzerinde yapılan alt grup analizlerinde 1236TT homozigot varyantı taşıyan gastrointestinal sistem kanserli hastalarda lokal progresyonsuz sağkalım daha düşük bulunmuştur,  $p=0.013$ . 1236TT varyantın lokal sağkalım üzerindeki etkisi çoklu değişken analizden sonra da anlamlı bulunmuştur.

Sonuç olarak, bu retrospektif çalışmada gastrointestinal kanserli (kolorektal, mide, pankreas) hastalarında 1236TT varyantı daha kısa lokal progresyonsuz sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Meme ve akciğer kanserli hastalarında RT etkinliği ile MDR1 geni polimorfizmi arasında ilişki bulunmamıştır.

**Anahtar kelimeler:** p-glikoprotein, ABCB1, genetik, polimorfizm, RT cevabı

## ABSTRACT

**Teuta Zoto, Assessment of the Corelation Between the Effect of Radiotherapy and *MDR1* Gene Polymorphism, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Radiation Oncology, Ankara, 2017.**

The relation between the polymorphism of the gene encoding for p-glycoprotein (MDR1), responsible for the excretion of many drugs and endogenous substances found in the cell membrane, and cancer or chemotherapy (CT) has been previously studied. However, there is limited information about the mentioned polymorphism and the efficacy of radiotherapy (RT). In our study, we aimed to investigate the effect of MDR1 gene polymorphisms C3435T, G2677A/T and C1236T on the clinical efficacy of RT.

Retrospectively, 139 cancer patients were included, the frequency and timing of local recurrence development and response assessment of applied RT according to RECIST criteria were examined. Polymorphism in MDR1 gene was detected by PCR-RFLP method. The difference in the frequency of RT response and local recurrence development among patients with wild-type homozygous, heterozygous and mutant homozygous alleles was assessed by chi-square method; Kaplan-Meier log rank was used to assess the difference in the time of local recurrence.

When all patients were examined, there was no difference in the RT response between genotypes and genotype combinations, or the risk of developing local recurrence after RT ( $p > 0.05$ ). In the subgroup analysis of five cancers constituting our study group, local progression-free survival was found to be lower in gastrointestinal system carcinoma patients carrying the 1236TT homozygous variant,  $p = 0.013$ . The effect of the 1236TT variant on local progression-free survival was significant after multivariate analysis.

In conclusion, in this retrospective series, in patients with gastrointestinal cancer (colorectal, stomach, pancreas) the MDR1 1236TT variant was associated with shorter local progression-free survival. There was no relationship between RT activity and MDR1 polymorphism in breast and lung cancer patients.

**Key words:** p-glycoprotein, MDR1, genetic, polymorphism, RT response

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	x
TABLolar.....	xiii
1 GİRİŞ .....	1
2 GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 Hassas Tıp (“Precision Medicine”).....	3
2.2 P-glikoprotein .....	4
2.2.1 P-glikoproteinin Transport Dışı Etkileri .....	7
2.2.2 İnsan <i>MDR1</i> (P-glikoprotein/ ABCB1) Genindeki Polimorfizm ve Kanser .....	7
2.3 P-glikoprotein ve KT .....	9
2.4 P-glikoprotein ve RT.....	10
3 HASTALAR VE YÖNTEM.....	13
3.1 Genotipleme.....	14
3.1.1 Hardy-Weinberg dengesi .....	18
3.2 İstatistiksel Yöntem .....	19
4 BULGULAR.....	20
4.1 Meme kanserli hastalarda RT sonrası alt grup analizi .....	32
4.2 Akciğer kanserli hastalarda RT sonrası alt grup analizi .....	44
4.3 Gastrointestinal sistem (GİS) kanserli hastalarda RT sonrası analizi.....	55
4.4 <i>MDR1</i> Genotiplerin progresyonsuz ve genel sağkalım üzerindeki etkisi .	70
4.4.1 Tüm çalışma grubumuzda genotiplere göre progresyonsuz ve genel sağkalım analizi.....	70
4.4.2 Meme kanserli hastalarda genotiplere göre progresyonsuz ve genel sağkalım analizi.....	77
4.4.3 Akciğer kanserli hastalarda genotiplere göre progresyonsuz ve genel sağkalım analizi.....	83

4.4.4	GİS kanserli hastalarda genotiplere göre progresyonsuz ve genel sağkalım analizi.....	89
4.5	Lokal progresyonsuz, progresyonsuz ve genel sağkalımı etkileyen faktörler	96
4.5.1	Tüm çalışma grubumuzda lokal progresyonsuz, progresyonsuz ve genel sağkalımı etkileyen faktörler .....	96
4.5.2	Meme kanserli hastalarda lokal progresyonsuz, progresyonsuz ve genel sağkalımı etkileyen faktörler .....	98
4.5.3	Akciğer kanserli hastalarda lokal progresyonsuz, progresyonsuz ve genel sağkalımı etkileyen faktörler .....	100
4.5.4	GİS kanserli hastalarda lokal progresyonsuz, progresyonsuz ve genel sağkalımı etkileyen faktörler .....	102
5	TARTIŞMA .....	105
6	SONUÇ VE ÖNERİLER .....	115
7	KAYNAKLAR .....	116



## SİMGELER VE KISALTMALAR

A	Adenin
C	Sitosin
G	Guanin
T	Timin
ABCB1	ATP binding cassette B1
AC	Adriamisin, Siklofosfamid
ATP	Adenozin trifosfat
bp	base pair (baz çifti)
CAF	Siklofosfamid, Adriamisin, 5-Fluorourasil
CEF	Siklofosfamid, Epirubisin, 5-Fluorourasil
CMF	Siklofosfamid, Metotreksat, 5-Fluorourasil
CHOP	Siklofosfamid, Adriamisin (Hidroksidaunorubisin), Vinkristin (Onkovin), Prednisolon
CHEP-Bleomisin	Siklofosfamid, Adriamisin (Hidroksidaunorubisin), Etoposid, Prednisolon, Bleomisin
ECF	Epirubisin, Sisplatin, 5-Fluorourasil
DBBHL	Diffüz büyük-B hücreli lenfoma
dNTP	Deoksinükleotid trifosfat
FOLFİRİ-Altuzan	İrinotekan, Folinik asid, 5-Fluorourasil, Bevasizumab
FOLFOX	Oksaliplatin, Folinik asid, 5-Fluorourasil
Fufa	5-Fluorourasil, Folinik asid
MDR1	Multidrug resistance 1 (çoklu ilaç direnci)
NBD	Nucleotide binding domain (nükleotid bağlayıcı bölge)
NHL	Non Hodgkin Lenfoma
PCR	Polymerase chain reaction
R-CHOP	Retuksimab, Siklofosfamid, Adriamisin (Hidroksidaunorubisin), Vinkristine (Onkovin), Prednisolone
R-CVP	Retuksimab, Siklofosfamid, Vinkristine, Prednisolone
RFLP	Restriction fragment length polymorphism
SNP	Single nucleotide polymorphism (tek nükleotid polimorfizm)
TAC	Dosetaksel, Adriamisin, Siklofosfamid

TCF	Dosetaksel, Sisplatin, 5-fluorourasil
Xelox-Altuzan	Kapesitabin (Xeloda), Oksaliplatin, Bevasizumab

## ŞEKİLLER

Şekil 2.1 p-glikoproteininin yapısı : A) p-glikoproteininin ATP ve substratın bağlandıktan sonra hücre dışına atması, B) proteinin şematik şekli .....	5
Şekil 3.1. PCR ürünün yüklenmiş agaroz jel fotoğrafı .....	15
Şekil 3.2. C3435T polimorfizm için PCR ürününü ve <i>MboI</i> enzimi ile kesilen RFLP ürünlerini gösteren fotoğraf. CC: Homozigot wild-type, CT: Heterozigot, TT: Homozigot mutant.....	16
Şekil 3.3. G2677T polimorfizm için PCR ürününü ve <i>BanI</i> enzimi ile kesilen RFLP ürünlerini gösteren fotoğraf. Pürinlerin, A veya G, P ile gösterilmiştir.....	17
Şekil 3.4. G2677A polimorfizm için PCR ürününü ve <i>BsrI</i> enzimi ile kesilen RFLP ürünlerini gösteren fotoğraf. G veya T varlığı Y ile gösterilmiştir.....	17
Şekil. 3.5. C1236T polimorfizm için PCR ürününü ve <i>HaeIII</i> enzimi ile kesilen RFLP ürünlerini gösteren fotoğraf. CC: Homozigot wild-type, CT: Heterozigot, TT: Homozigot mutant, PD: primer dimer.....	18
Şekil 4.1 Tüm hastalar için C3435T genetik polimorfizm göre ilk RT sonrası lokal progresyonsuz sağkalım eğrisi ve 12.,24., 60. ve 120. aylardaki sağkalım değerleri .....	28
Şekil 4.2 Tüm hastalar için G2677A/T genetik polimorfizm göre ilk RT sonrası lokal progresyonsuz sağkalım eğrisi ve 12.,24., 60. ve 120. aylardaki sağkalım değerleri .....	29
Şekil 4.3 Tüm hastalar için C1236T genetik polimorfizm göre ilk RT sonrası lokal progresyonsuz sağkalım eğrisi ve 12.,24., 60. ve 120. aylardaki sağkalım değerleri .....	30
Şekil 4.4 Tüm hastalar için C3435T, G2677A/T ve C1236T genetik polimorfizm kombinasyonlara göre ilk RT sonrası lokal progresyonsuz sağkalım eğrisi ve 12.,24., 60. ve 120. aylardaki sağkalım değerleri .....	31
Şekil 4.5 Meme kanserli hastalarda C3435T genetik polimorfizm göre ilk RT sonrası lokal progresyonsuz sağkalım eğrisi ve 12.,24., 60. ve 120. aylardaki sağkalım değerleri.....	40
Şekil 4.6 Meme kanserli hastalarda G2677A/T genetik polimorfizm göre ilk RT sonrası lokal progresyonsuz sağkalım eğrisi ve 12.,24., 60. ve 120. aylardaki sağkalım değerleri.....	41

Şekil 4.7 Meme kanserli hastalarda C1236T genetik polimorfizm göre ilk RT sonrası lokal progresyonsuz sağkalım eğrisi ve 12.,24., 60. ve 120. aylardaki sağkalım değerleri .....	42
Şekil 4.8 Meme kanserli hastalarda C3435T, G2677A/T ve C1236T genetik polimorfizm kombinasyonlara göre ilk RT sonrası lokal progresyonsuz sağkalım eğrisi ve 12.,24., 60. ve 120. aylardaki sağkalım değerleri .....	43
Şekil 4.9 Akciğer kanserli hastalarda C3435T genetik polimorfizm göre ilk RT sonrası lokal progresyonsuz sağkalım eğrisi ve 12.,24., 60. ve 120. aylardaki sağkalım değerleri .....	51
Şekil 4.10 Akciğer kanserli hastalarda G2677A/T genetik polimorfizm göre ilk RT sonrası lokal progresyonsuz sağkalım eğrisi ve 12.,24., 60. ve 120. aylardaki sağkalım değerleri .....	52
Şekil 4.11 Akciğer kanserli hastalarda C1236T genetik polimorfizm göre ilk RT sonrası lokal progresyonsuz sağkalım eğrisi ve 12.,24., 60. ve 120. aylardaki sağkalım değerleri .....	53
Şekil 4.12 Akciğer kanserli hastalarda C3435T, G2677A/T ve C1236T genetik polimorfizm kombinasyonlara göre ilk RT sonrası lokal progresyonsuz sağkalım eğrisi ve 12.,24., 60. ve 120. aylardaki sağkalım değerleri .....	54
Şekil 4.13 GİS kanserli hastalarda C3435T genetik polimorfizm göre ilk RT sonrası lokal progresyonsuz sağkalım eğrisi ve 12.,24., 60. ve 120. aylardaki sağkalım değerleri .....	67
Şekil 4.14 GİS kanserli hastalarda G2677A/T genetik polimorfizm göre ilk RT sonrası lokal progresyonsuz sağkalım eğrisi ve 12.,24., 60. ve 120. aylardaki sağkalım değerleri .....	67
Şekil 4.15 GİS kanserli hastalarda C1236T genetik polimorfizm göre ilk RT sonrası lokal progresyonsuz sağkalım eğrisi ve 12.,24., 60. ve 120. aylardaki sağkalım değerleri .....	68
Şekil 4.16 GİS kanserli hastalarda C3435T, G2677A/T ve C1236T genetik polimorfizm kombinasyonlara göre ilk RT sonrası lokal progresyonsuz sağkalım eğrisi ve 12.,24., 60. ve 120. aylardaki sağkalım değerleri .....	69

Şekil 4.17 Tüm hastalarda RT sonrası genotiplere göre progresyonsuz sağkalım eğrileri; A) C3435T, B) C1236T, C) G2677A/T, ve D) C3435T, G2677A/T ve C1236T kombinasyonlar .....	73
Şekil 4.18 Tüm hastalarda RT sonrası genotiplere göre genel sağkalım eğrileri; A) C3435T, B) C1236T, C) G2677A/T, ve D) C3435T, G2677A/T ve C1236T kombinasyonlar .....	76
Şekil 4.19 Meme kanserli hastalarda RT sonrası genotiplere göre progresyonsuz sağkalım eğrileri; A) C3435T, B) C1236T, C) G2677A/T, ve D) C3435T, G2677A/T ve C1236T kombinasyonlar .....	79
Şekil 4.20 Meme kanserli hastalarda RT sonrası genotiplere göre genel sağkalım eğrileri; A) C3435T, B) C1236T, C) G2677A/T, ve D) C3435T, G2677A/T ve C1236T kombinasyonlar .....	82
Şekil 4.21 Akciğer kanserli hastalarda RT sonrası genotiplere göre progresyonsuz sağkalım eğrileri; A) C3435T, B) C1236T, C) G2677A/T, ve D) C3435T, G2677A/T ve C1236T kombinasyonlar .....	85
Şekil 4.22 Akciğer kanserli hastalarda RT sonrası genotiplere göre genel sağkalım eğrileri; A) C3435T, B) C1236T, C) G2677A/T, ve D) C3435T, G2677A/T ve C1236T kombinasyonlar .....	88
Şekil 4.23 GİS kanserli hastalarda RT sonrası genotiplere göre progresyonsuz sağkalım eğrileri; A) C3435T, B) C1236T, C) G2677A/T, ve D) C3435T, G2677A/T ve C1236T kombinasyonlar .....	92
Şekil 4.24 GİS kanserli hastalarda RT sonrası genotiplere göre genel sağkalım eğrileri; A) C3435T, B) C1236T, C) G2677A/T, ve D) C3435T, G2677A/T ve C1236T kombinasyonlar .....	95

## TABLOLAR

Tablo 2.1. MDR1'in substratları, indükleyici ve inhibitörleri.....	6
Tablo 2.2. MDR1 polimorfizmlerin KT dışı ilaçlarda etkisi*.....	8
Tablo 3.1. RECİST kriterleri .....	14
Tablo 4.1 Hasta özellikleri.....	20
Tablo 4.2. Toplam 139 hastanın genotip ve alel sıklığı.....	21
Tablo 4.3 Toplam 139 hastanın genotip kombinasyonları ve haplotiplerin sıklığı ...	22
Tablo 4.4 Toplam 139 hastanın üç genotip arasındaki korelasyonu.....	23
Tablo 4.5 Tüm kanserler için ilk RT, mükerrer RT, stereotaksik RT verilme nedenleri ve yanıtları.....	24
Tablo 4.6 Tüm kanserler için RT sonrası nüks durumu ve sağkalım sonuçları.....	25
Tablo 4.7 Tüm hastalarda primer veya metastatik bölgesinde rezidü durumunda RT'nin her bir genotip ve genotip kombinasyonlar için yanıt değerlendirilmesi.....	26
Tablo 4.8 Tüm hastalarda ilk RT tedavilerden sonra genotip ve genotip kombinasyonlara göre lokal nüks geliştirme sıklığı .....	27
Tablo 4.9 Meme kanserli olguların klinik özellikleri .....	32
Tablo 4.10 Meme kanserli olguların tedavilere ait özellikler .....	34
Tablo 4.11 Meme kanserli olguların RT'e ait özellikler ve cevabı .....	35
Tablo 4.12 Meme kanserli olguları için RT sonrası nüks durumu ve sağkalım sonuçları .....	36
Tablo 4.13 Meme kanserli olguların genotipleri ve alel sıklıkları.....	37
Tablo 4.14 Meme kanserli hastalarda rezidü durumunda RT'nin her bir genotip ve genotip kombinasyonlar için yanıt değerlendirilmesi .....	38
Tablo 4.15 Meme kanserli hastalarda RT tedavilerden sonra genotip ve genotip kombinasyonlara göre lokal nüks geliştirme sıklığı .....	39
Tablo 4.16 Akciğer kanserli olguların klinik özellikler.....	44
Tablo 4.17 Akciğer kanserli olguların tedavilere ait özellikler .....	45
Tablo 4.18 Akciğer kanserli olguların RT'e ait özellikler ve cevabı.....	46
Tablo 4.19 Akciğer kanserli olguları için RT sonrası nüks durumu ve sağkalım sonuçları .....	47
Tablo 4.20 Akciğer kanserli olguların genotipleri ve alel sıklıkları .....	48

Tablo 4.21 Akciğer kanserli hastalarda rezidü durumunda RT'nin her bir genotip ve genotip kombinasyonlar için yanıt değerlendirilmesi .....	49
Tablo 4.22 Akciğer kanserli hastalarda ilk RT tedavilerden sonra genotip ve genotip kombinasyonlara göre lokal nüks geliştirme sıklığı .....	50
Tablo 4.23 GİS kanserli olguların klinik özellikleri .....	55
Tablo 4.24 GİS kanserli olguların tedavilere ait özellikler .....	57
Tablo 4.25. GİS kanserli olguların RT'e ait özellikler ve cevabı .....	58
Tablo 4.26. GİS kanserli olguları için RT sonrası nüks durumu ve sağkalım sonuçları .....	60
Tablo 4.27 GİS kanserli olguların genotipleri ve alel sıklıkları.....	61
Tablo 4.28 Kolorektal kanserli olguların genotipleri ve alel sıklıkları .....	62
Tablo 4.29 Mide kanserli olguların genotipleri ve alel sıklıkları.....	63
Tablo 4.30 Pankreas kanserli olguların genotipleri ve alel sıklıkları.....	63
Tablo 4.31 GİS kanserli hastalarda rezidü durumunda RT'nin her bir genotip ve genotip kombinasyonlar için yanıt değerlendirilmesi .....	64
Tablo 4.32 GİS kanserli hastalarda ilk RT tedavilerden sonra genotip ve genotip kombinasyonlara göre lokal nüks geliştirme sıklığı .....	65
Tablo 4.33 Tüm hastalarda genotiplere göre progresyonsuz sağkalım.....	70
Tablo 4.34 Tüm hastalarda genotiplere göre genel sağkalım .....	74
Tablo 4.35 Meme kanserli hastalarda genotiplere göre progresyonsuz sağkalım ....	77
Tablo 4.36 Meme kanserli hastalarda genotiplere göre genel sağkalım .....	80
Tablo 4.37 Akciğer kanserli hastalarda genotiplere göre genel sağkalım .....	86
Tablo 4.38 GİS kanserli hastalarda genotiplere göre progresyonsuz sağkalım. ....	89
Tablo 4.39 GİS kanserli hastalarda genotiplere göre genel sağkalım.....	93
Tablo 4.40 Tüm hastalarda genel sağkalımı etkileyen faktörler.....	96
Tablo 4.41. Tüm hastalarda progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörler .....	97
Tablo 4.42 Tüm hastalarda lokal progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörler .....	97
Tablo 4.43 Meme kanserli hastalarda genel sağkalımı etkileyen faktörler .....	98
Tablo 4.44 Meme kanserli hastalarda progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörler. ....	99
Tablo 4.45 Meme kanserli hastalarda lokal progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörler .....	100
Tablo 4.46 Akciğer kanserli hastalarda genel sağkalımı etkileyen faktörler.....	101

Tablo 4.47 Akciğer kanserli hastalarda progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörler .....	101
Tablo 4.48 Akciğer kanserli hastalarda lokal progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörler .....	102
Tablo 4.49 GİS kanserli hastalarda genel sağkalımı etkileyen faktörler .....	103
Tablo 4.50 GİS kanserli hastalarda progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörler...	103
Tablo 4.51 GİS kanserli hastalarda lokal progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörler .....	104
Tablo 5.1. Türk ve bazı popülasyonlarda <i>MDR1</i> 3435-2677-1236 haplotiplerin görülme sıklığı .....	112



## 1 GİRİŞ

Dünyada birçok ülkenin nüfusunun beklenen ortalama yaşam süresi artmaktadır. Artan yaşa bağlı olarak, kanser gibi, ileri yaşta görülen hastalıkların insidansının da artması beklenmektedir. Cerrahi, kemoterapi (KT), radyoterapi (RT), biyoterapi ve immünoterapi gibi kansere karşı kullanılan temel yöntemlerdeki gelişmelere rağmen sık görülen, yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan meme, akciğer, rektum, mide, pankreas gibi kanser türlerinin tedavisinde halen çeşitli zorluklarla karşılaşmaktadır. Bunun nedenlerinden biri de hastanın kendi genetik yapısından kaynaklı, KT ve RT'e karşı direnç mekanizmalarının gelişmesidir.

P-glikoprotein esas olarak bağırsak, kan beyin bariyeri, plasenta, testis, karaciğer, böbrek ve kanser hücrelerinde bulunan ATP'ye bağlı bir taşıyıcıdır. P-glikoprotein bazı ksenobiyotiklerin hücre dışına atılmasından sorumludur, bu nedenle bazı ilaçların düşük emilim ve düşük konsantrasyonuna yol açar (1, 2). Bu proteini kodlayan çoklu ilaç direnci (*MDR1*) diğer adı ile *ABCB1* geninde pek çok tek nükleotid polimorfizminin (SNP) işlevsel olduğu bilinmektedir (3). *MDR1* genindeki C3435T, G2677A/T ve C1236T olmak üzere üç polimorfizm en çok üzerinde çalışılan ve fonksiyonel olabileceğine dair kanıtı olan varyantlardır (4). Bu polimorfizmlerin kanserlerle ve KT yanıtı ile ilişkisi pek çok çalışmada incelenmiştir ve bazı kanserlerde farklı sıklıkta bulunurken (5-8) p-glikoprotein substratı olan KT ajanlarının etkinliğini ve toksisitesini değiştirdiği saptanmıştır (9-11). Ayrıca bazı çalışmalarda polimorfizmlerin varlığı ile belirli kanserlerdeki sağkalım arasında ilişki bulunmuştur (12). Ancak bu polimorfizmler çeşitli popülasyonlarda farklı sıklık ve işlev göstermesi, etkinliklerini inceleyen çalışmaların heterojenitesi nedeniyle net bir kullanım alanı bulunamamıştır ve klinikte rutin bakılması henüz önerilmemektedir (13, 14).

Bu retrospektif çalışmamızda p-glikoprotein C3435T, G2677A/T ve C1236T polimorfizmlerin RT'nin etkinliğini değiştirip değiştirmediği incelenmiştir. Bu amaçla RT uygulanmış ve genetik profili bilinen hastaların genetik yapısına göre;

1. Canlı tümör üzerindeki RT'nin RECİST kriterlerine göre yanıtı (tam, parsiyel, yok) incelenmesi,

2. RT sonrası lokal nüks gelişiminin ve lokal nükse kadar geçen süresinin tespit edilmesi hedeflenmiştir

Hasta popülasyonumuzun çok heterojen olması nedeniyle yukarıda belirlenen hedeflerimiz tüm hastalarımızda bakılacağı gibi her bir hastalık için alt grup analizleri ile de incelenecektir.

## 2 GENEL BİLGİLER

### 2.1 Hassas Tıp “*Precision Medicine*”

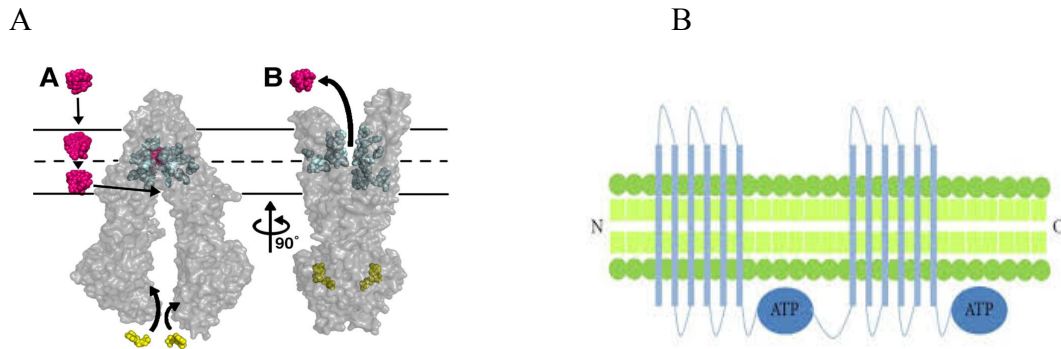
Hassas tıp (HT) kavramı tıbbi kararlar, uygulamalar ve/veya ürünlerin bireysel şekilde hastaya uyarlanarak, sağlık hizmetinin özelleştirilmesi amaçlı bir tıbbi modeldir. Bu modelde, hastanın genetik içeriği veya moleküler ya da hücrel analizine bağlı olarak uygun ve optimal tedavilerin seçimi için tanı testleri sıklıkla kullanılır. HT'de kullanılan araçlara moleküler teşhis, görüntüleme ve analitik/yazılımlar dahildir. HT tıbbi tedavinin her hastanın özelliklerine göre uyarlanmasını ifade eder. Her ne kadar 'Kişiselleştirilmiş Tıp' da bu anlamı ifade etmek için kullanılsa da, bu terim bazen tedavilerin her birey için farklı tasarlanabileceği anlamına gelmektedir. Moleküler patolojide insanlar arası farklar çeşitlidir. Dolayısıyla, kişiden kişiye farklı şekilde, doku mikro ortamında etkileşim yoluyla hastalık süreçlerini etkileyen, araştırmalarda kişiler arası farklar vardır. Hassas tıbbın teorik temelleri olan "benzersiz hastalık ilkesi", hastalık etiolojisinin ve patogenezinin heterojenliğinin her yerde bulunduğunu varsayarak ortaya çıkmıştır. Benzersiz hastalık ilkesi, neoplastik hastalıklarda “eşsiz tümör” ilkesi olarak tanımlanmıştır. Epidemiyolojinin ortak bir kavramı olduğu için, HT moleküler patolojik epidemiyoloji (MPE) ile iç içe geçmiş durumdadır. MPE araştırmaları HT alanındaki potansiyel biyolojik belirteçleri belirleyebilmektedir. Rutin klinik ortamlarda hastalara HT sağlama yeteneği, moleküler profil oluşturma testlerinin varlığına bağlıdır (ör. Bireysel germ-line DNA dizilimi). HT birçok farklı araştırma ortamlarında (ör., Proteom, mikrobiyom) test edilebilir, ancak rutin uygulamada tüm mevcut veriler kullanılmaz. Hassas tıbbi uygulama becerisi, klinisyenlere test sonuçlarına dayalı olarak karar vermede yardımcı olan veri tabanlarına da bağlıdır. Tedavi aşamasında HT, eczane bileşimi veya özelleştirilmiş cihazlar tarafından üretilen narkotik analjezik kokteylleri gibi özel medikal ürünlerin kullanılmasını içerebilir. Aynı zamanda HT ile zararlı ilaç etkileşimleri önlenebilir, ilaç reçetelendiğinde genel verimliliği artırabilir ve sağlık hizmetleri ile ilişkili maliyetleri düşürebilir. Amerika Birleşik Devlet Devletleri'nde 2015 yılında yaptığı konuşmada Başkan Barack Obama, ulusal "Hassas Tıp İnisiyatifi" (HTİ) (*'Precision Medicine Initiative'*) finanse etme niyetini belirtmiştir. HTİ'in kısa vadeli

hedefi, hastalıkları daha iyi önleme ve daha iyi tedavi yöntemleri geliştirmek için kanser genomiklerini genişletmektir. Uzun Vadeli HTİ, ulusal bir bilim ağı yaratarak ve 1 milyon ABD vatandaşının sağlık ve hastalık konusundaki anlayışını genişletmek için ulusal bir kohort araştırması başlatarak kapsamlı bir bilimsel veri tabanı inşa etmeyi amaçlamaktadır. HTİ'nin misyon bildirgesi "hastaları, araştırmacıları ve sağlayıcıları bireyselleştirilmiş tedavilerin geliştirilmesi için birlikte çalışmaya yetkilendiren araştırma, teknoloji ve politikalar yoluyla yeni bir tıp çağının başlaması" şeklinde özetlenebilir.

## 2.2 P-glikoprotein

Hücre zarındaki bulunan bu taşıyıcı protein ilk olarak 1970'li yıllarda hayvanlarda saptanmıştır (15). Daha sonra yapılan araştırmalarda taşıyıcının ilaç geçirgenliğini etkilediği ve benzer bir proteinin insanlarda da mevcut olduğu gösterilmiştir. Bu proteinin insanlardaki kemoterapiye dirençli tümörlerde “çoklu ilaç direnç” genini daha fazla eksprese ettiği saptanmıştır (16). Sonra bu genin p-glikoproteinini de kodladığı gösterilmiş ve ayrıntılı yapısı ortaya çıkarılmıştır (17). Karaciğer, pankreas, böbrek, beyin-kan bariyeri, kolon ve jejunum p-glikoproteinini bulduğu başlıca organlardır (1, 2). Karaciğerde, P-glikoprotein, hepatositlerin safra kanüllerinin önünde ve küçük safra yollarında epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde bulunmuştur. Pankreasta P-glikoprotein, küçük kanalların epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde bulunmuş, daha büyük pankreatik kanallarda ise varlığı gösterilememiştir. Böbrekte, proksimal tüplerin epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde yoğunlaştığı görülmüştür. Kolon ve jejunum, yüzeysel kolumnar epitel hücrelerinin apikal yüzeylerinde yüksek düzeyde P-glikoprotein içerdiği gösterilmiştir. Adrenal bezde, hem korteks hem de medulla hücrelerinde diffüz dağılmış yüksek P-glikoprotein düzeylerinin varlığı gösterilmiştir. P-glikoprotein, ilaçların ve bunların metabolitlerinin safra, idrar ve doğrudan gastrointestinal yolun lümenine salınmasında bir role sahiptir. Bu proteinin bakterilerdeki benzerliğine dikkat çeken Gerlach ve ark. (18) (1986) çoklu ilaç direnci için bir model önermiştir. P-glikoprotein, ATP gerektiren ve ABCB1 (ATP bağlayıcı kaset B1) olarak adlandırılan bir pompa olarak çalıştığı bulunmuştur. Substrat ve ATP aynı anda bağlanır ve ATP hidrolize edildiğinde substrat hücre zarının zıt tarafına taşınır. MDR1, insanlarda tanımlanan 50'den fazla

taşıyıcı proteinden birisidir. ABC proteinleri, ilaçların, ksenobiyotiklerin ve endojen maddelerin membrandan taşınmasında yer alırlar (19). P-gp'nin yapısı iki "yarım" şeklinde düzenlenmiş nükleotid içermeyen içe bakan bir konformasyonu temsil eder. Molekülün N-ucundaki yarısı, 6 transmembran alan, ATP-bağlanma bölgesinden oluşur. Polipeptidin diğer yarısı 6 transmembran alanlı ve ikinci bir Nükleotid Bağlama Alanı (NBD) içerdiği, birinci yarı ile benzerliğinin %65'iden fazla olduğu gösterilmiştir. Bileşenlerinin düzenlenişine bağlı olarak, insan ABC taşıyıcıları en önemlileri MDR1, MDR11 ve ABCC1 dahil olmak üzere 7 farklı alt aileye (A'dan G'ye) sınıflandırılmıştır. Pompanın yapısı (Şekil 2.1) antineoplastik ve Tablo 2.1'de gösterilen diğer birçok substrat da dahil olmak üzere taşınmasını sağlar.



Şekil 2.1 p-glikoprotein yapısı : A) p-glikoprotein ATP ve substratın bağlandıktan sonra hücre dışına atması, B) proteinin şematik şekli

\*Şekil A Aller ve ark. (20), şekil B Wind ve ark. (21) referanslarından alınmıştır.

Tablo 2.1. MDR1'in substratları, indükleyici ve inhibitörleri.

Substratlar		İndükleyiciler	İnhibitörler
<b>Antineoplastik</b>	İndinavir	Amiodaron	Amiodaron
Aktinomisin	Nelfinavir	Amprenavir	Astemizol
Daunorubisin	Ritonavir	Bromocriptine	Atorvastatin
Doksetaksel	Sakuinavir	Klorambusil	Bepidil
Doksorubisin	<b>Antikonvulsan</b>	Sisplatin	Birikodar
Etoposid	Fenobarbital	Klotrimazol	Bromokriptine
Imatinib	Fenitoin	Kolşisin	Karvedilol
Irinotekan	<b>Antiemetik</b>	Siklosporin	Klorpormazin
Mitomisin	Domperidon	Daunorubisin	Klaritromisin
Mitoksantron	Ondansetron	Deksametazon	Kortisol
Paklitaksel	<b>Histamin antagonist</b>	Diltiazem	Siklosporin
Teniposid	Simetidin	Doksorubisin	Diltiazem
Topotekan	Ranitidin	Eritromisin	Dipiridamol
Vinkristin	Terfenadin	Etoposid	Disulfiram
Vinblastin	<b>İmmünosupresant</b>	Fluourasil	Elakridar
<b>Antihipertansif</b>	Sirolimus	Insulin	Felodipin
Seliprolol	Takrolimus	İndinavir	Fluoksetine
Diltiazem	Valspodar	Methotrexate	Itrakonazol
Losartan	<b>Nöroleptik</b>	Midazolam	Ketokonazol
Talinolol	Klorpromazin	Mitoxantrone	Zosukuidar
<b>Anti-aritmik</b>	Fenotiazin	Morphine	Midazolam
Verapamil	<b>Steroid hormon</b>	Nelfinavir	Nicardipin
Digoksin	Aldosteron	Nicardipin	Nitrendipin
Kinidin	Deksametazon	Nifedipin	OC144-093
<b>Antidepresant</b>	Metilprenisolon	Fenobarbital	Paroksetin
Amitriptilin	<b>Opioid</b>	Fenotiazin	Progesteron
<b>Antimikrobial</b>	Loperamid	Fenitoin	Propafenon
ajanlar	Morfin	Probenesid	Kinidin
Doksisiklin	Pentazosin	Reserpin	Kinin
Eritromisin	<b>Diğer</b>	Retinoid asid	R101933
Itrakonazol	Vekuronium	Rifampisin	Ritonavir
Ketokonazol		Ritonavir	Sertralin

### 2.2.1 P-glikoprotein'inin Transport Dışı Etkileri

P-glikoprotein'inin çoklu ilaç taşıyıcı etkileri dışında normal fizyolojik fonksiyonları bildirilmiştir. P-glikoprotein, platelet aktive edici faktörün (PAF) plazma zarından yer değiştirmesinden sorumlu olabilir. PAF, kanser hücrelerinde P-gp aracılı ilaç nakilini inhibe etmekten sorumlu olabilir. P-gp, sfingomiyelin (SM) ve GlcCer'in translokasyonunu düzenler ve kısa zincirli C (6) -NBD-GlcCer, yalnızca bazolateral membranda değil, P-gp hücrelerinin apikal ortamında bulunur. SM, kolesterolün esterifikasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. P-gp'nin yüksek ekspresyonu, kök hücre farklılaşmasını önler ve bu hücre repertuarının çoğalmasına yol açar ve fonksiyonel P-gp, programlanmış hücre ölümü, apoptozun düzenlenmesinde temel bir rol oynar. Dolayısıyla, hücrelerin ölümünden korunması için P-gp'nin taşıyıcı fonksiyonu gereklidir (22).

Ekspresyonu, mikro RNA'lar (miRNA'lar veya miR'ler) tarafından düzenlenir. Buna ek olarak, P-gp, hücredeki miR'lerin ekspresyonunu düzenler. Dahası, hem P-gp hem de miR'ler mikrovezikül veya eksozomlarda bulunabilir ve ilaçlara duyarlı komşu hücrelere taşınabilir (23).

### 2.2.2 İnsan *MDR1* (P-glikoprotein/ ABCB1) Genindeki Polimorfizm ve Kanser

İlk defa *MDR1* genin sekansı kanser hücrelerden 1989 yılında izole edilip aynı yıl lokasyonu 7. Kromozomda saptanmıştır (24). Daha sonra bazı SNP'ler bulunmuş ve 2000 yılında Hoffmeyer ve ark. (25) sinonim olan C3435T polimorfizmin fonksiyonel önemini ortaya çıkartmıştır. 3435 pozisyonunda bir nükleotid (sitozin) yerine başka bir nükleotid (timin) gelmesine rağmen protein yapısına yansımamıştır. Çünkü ikisi de izoleusin amino asiti kodlamıştır.

Bu polimorfizm varlığının, duodenumdaki taşıyıcının düşük ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, in vitro araştırmalar, C3435T'nin varlığının taşıyıcının seviyesini değiştirmek için yeterli olmadığını, ancak C3535T bağlantılı başka bir mutasyon ekspresyon değişikliğine yol açtığı öne sürülmüştür (26).

Sonraki çalışmalar, bu polimorfizm ile birçok ilaç, özellikle de dar terapötik penceresi olan digoksin veya kemoterapötiklerin konsantrasyonları arasında bir

korelasyon olup olmadığı araştırılmıştır (27, 28). G2677T / A, sinonim olmayan bir SNP ve C1236T, başka bir sinonim SNP'nin C3435T ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir ve MDR1 fonksiyonundaki değişiklikten sorumlu olduğu düşünülmüştür. Başka bir teoriye göre, aynı amino asidi kodlayan kodondaki bir değişikliğin, eş translasyonel katlanmanın zamanlamasında değişime neden olabileceği, bunun sonucunda taşıyıcının değişmiş fonksiyonu ile sonuçlanabileceği öne sürülmüştür (29). Bu polimorfizmlerin tek başına veya kombinasyon halinde ilaçların taşınması üzerindeki etkilerinin bazıları Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. MDR1 polimorfizmlerin KT dışı ilaçlarda etkisi\*.

Varyant	İlaç	Etki	Referans
C3435T	Digoksin	TT'de transport daha yavaş Fark yok TT'de transport daha hızlı	(25, 30) (31) (32, 33)
	Siklosporin	TT'de transport daha yavaş Fark yok TT'de transport daha hızlı	(34) (35, 36)
	Takrolimus	TT'de transport daha yavaş Fark yok	(37, 38) (39)
	Feksofenadin	Fark yok	(40)
G2677T/A	Digoksin	TT'de transport daha yavaş Fark yok TT'de transport daha hızlı	(41) (31) (33)
	Takrolimus	TT'de transport daha yavaş	(39)
Üç varyantların kombinasyonu	Rhodamine 123, Bodipy-FL verapamil, digoksin, rapamisin Bodipy-FL Paklitaksel	TTT haplotipi protein konfigürasyonu değiştirir. Protein fonksiyonu substrata göre değişir..	(29)
3435T- G2677T/A- C1236T	Rhodamine 123, Calcein-AM, Fenitoin, SiklosporinA Fenobarbital, Valproik Asit, Lamotrigin,	Rodamin 123'e karşı bazı inhibitörler çift ve üçlü TTT haplotipte daha az etkili.	(42)

\*Tablo 2.2 (43) ve (44) referanslardan modifiye edilmiştir



MDR1'deki polimorfizm bazı kanserlerin gelişimi ve prognozu ile ilişkili bulunmuştur. Park HS ve ark. paklitaksel-karboplatin kullanan küçük hücreli dışı akciğer kanserli olan hastalarda 2677 pozisyonunda GG/GA/AA genotiplerin daha kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir (11), ABD ve Japonya'da C3435T'in etkisi saptanamamıştır (45) AML hastalarında MDR1 polimorfizm ile prognoz arasında korelesyon saptanmıştır (46, 47). MD Anderson Kanser Merkezi'nde yapılan bir çalışmada MDR1 T-55C ile pankreas kanseri arasında bir ilişki gösterilememiştir (48). Diyet ve MDR1 polimorfizm arasındaki etkileşim sonucunda kolorektal kanseri geliştiğini gösterilmiştir (5, 6). C3435T polimorfizmi beyaz ırkta ve Türkiye'de meme kanseri gelişme riski ile ilişkili bulunmuştur (49), ancak Asyalılar'da böyle bir risk saptanamamıştır (50). Postmenopozal hormonal tedavi sonucunda meme kanser riskini 2677GG arttığı gösterilmiştir (51). Yapılan bir metaanalizde 3435TT varyantı özellikle meme ve osteosarkom kanser gelişimiyle ilişkili bulunmuştur (8). Meme kanserinde TP53, hormon durumu ve metastaz gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (52).

### 2.3 P-glikoprotein ve KT

Tablo 2.1'de özetlendiği gibi, p-glikoprotein bazı KT ajanları hücre dışına taşıdığı görülmüştür. Paklitaksel, dosetaksel, doksorubisin, irinotekan, etoposid, vinkristin, imatinib, sunitinib başta olmak üzere kemoterapötiklerin bioyararlanım, yanıt, toksisitesi ile MDR1 polimorfizm arasında ilişkisi araştırılmıştır (14).

Doksorubisin (Adriamisin) ile MDR1 arasındaki ilişki özetlenmiştir. Lal ve ark. Asyalı meme kanseri hastalarda 3435CC-2677GG-1236CC alelleri taşıyan hastalarda doksorubisini plazma konsantrasyonu daha düşük bulunmuştur (53). Meme kanseri nedeniyle doksorubisin kullanan bir hasta grubunda C3435T nokta mutasyonu kronik kardiyotoksositeye karşı koruyucu bulunmuştur (54). Japonyada yapılan bir başka çalışmada meme kanseri AC kemoterapi protokolü kullanıldığında G2677A/T homozigot mutant hastalarda grade 3 nötropeninin daha sık görülmüştür (55). Bu bulgulara karşı, SWOG S0221 meme kanseri AC kullanan 882 hastada yapılan çalışmada MDR1'in hiçbir polimorfizm toksisiteyle ilişkili bulunamamıştır (56).

Meme, akciğer, prostat gibi sık görülen kanser tedavi protokollerinde bulunan taksan (Paklitaksel, Doksetaksel) grubu ilaçlar ve MDR1'deki polimorfizm arasındaki korelasyon araştırılmıştır. Prostat kanserinde 2677TT-3435TT diplotipinin dosetaksel toksisitesini artırdığını ve sağkalımı azalttığı saptanmıştır (57). Doksetaksel ve doksorubisin kullanan meme kanseri hastalarda 3435TT polimorfizm daha yüksek plasma dosetaksel seviyesi, daha sık nötropeni ve daha uzun genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (58). Yine dosetaksel kullanan meme kanseri hastalarda yapılan bir çalışmada 2677GT varyantı memeye bağlı sağkalımın daha uzun olması ile ilişkili olduğu görülmüştür (59). Asyalı popülasyonda ise 2677GG varyantı paklitaksel ve doksorubisine karşı kemorezistansı ve 3435CT daha düşük sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (60). 2015 yılına kadar meme kanserinde taksanların klinik yanıtı ile ilişkili farmakogenetik çalışmalarını değerlendiren bir derlemede biomarker olarak kullanıma girmesi için CYP1B1 ve MDR1 polimorfizmler en güçlü aday olarak gösterilmiştir (61). Over kanseri hastalarında paklitaksel içeren KT'ye yanıtı 2677A/T varyantlarında daha yüksek görülmüştür (62).

Sunitinib yanıtı veya toksisitesi ve MDR1 polimorfizm ile ilgili çalışmaların sonucunda da net bir ilişki ortaya çıkmamıştır. Bazı çalışmalarda (10, 63) sunitinib kullanımı sonrası progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım ve MDR1 polimorfizm arasında ilişki bulunmuşken başka çalışmalarda öyle bir ilişki tespit edilememiştir (64).

Türk popülasyonda kanser, KT ajanları ve MDR1 polimorfizm ile ilgili birkaç çalışma bulunmaktadır. Platin bazlı KT alan akciğer kanserli 79 hastada 3435CT varyantı anlamlı olmasa da daha iyi yanıt ile ilişkili bulunmuştur (65). Taksan kullanan 219 meme kanseri hastada 3435TT varyantın nörotoksitenin artırdığı görülmüştür (66). Bir vakada aktinomisin D'e bağlı hepatopati-trombositopeni sendromun 3435T-2677T-1236T ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (67). 1236T varyantın kolorektal riskini artırdığı ve 1236C-2677G-3435T haplotipi kolorektal kanserli hastalarda daha sık görülmüştür (68)

## 2.4 P-glikoprotein ve RT

RT ve p-glikoprotein arasındaki ilişkiyi inceleyen literatürde göreceli olarak az çalışma bulunmaktadır.

Bazı çalışmalarda RT sonrası p-glikoprotein ekspresyon ve fonksiyonun nasıl değiştiği incelenmiştir. 1998 yılında oral kanserli hastalarda tümördeki p-glikoprotein ekspresyonu RT öncesi ve sonrası incelenmiştir ve RT öncesi hastaların %2.6-5.3'de p-glikoprotein ekspresyonu artmış olarak bulunurken, RT sonrası bu oran %72,2'e kadar yükselmiştir (69). RT sonrası p-glikoprotein artışı rutinde kullanılan RT dozda over kanseri hücrelerinde de tespit edilmiştir (70).

RT'ye bağlı p-glikoprotein artışın doz ile ilişkili olduğu farkedilmiştir. Düşük dozlarda, 1 Gy altındaki fraksiyon dozlarında, baş boyun yassı hücreli karsinomlarda RT sonrası uygulanan RT'nin etkinliğinin arttığı ve rutinde kullanılan RT dozlarından sonra hücrede hasara karşı cevap oluşmadığı saptanmıştır (71-73). Aynı sonuçlar diğer kanser hücrelerinde de gözlenmiştir. Kemorezistan, yüksek MDR1 ekspresyonu olan HCT-8 hücrelerde çok düşük doz RT sonrası (0.05-0.1 Gy) rutinde kullanılan RT dozu (2Gy) p-glycoprotein ekspresyonunu artırmadığı izlenmiştir (74). Bunun nedeni düşük doz RT sonrası NFkb (nükleer transkripsiyon faktör kb) inhibisyonun sonucunda p-glikoprotein ekspresyonunun olmaması öne sürülmüştür (75).

Literatürde p-glikoprotein RT etkinliğini değiştirdiğine dair kanıt bulunmaktadır. Ruth ve ark. p-glikoprotein RT'ye bağlı apoptozisi inhibe ettiği ancak mitotik ölüm ve senesensın artması sonucunda RT etkinliğinin sonuç olarak değişmediği bulmuştur (76). Maier ve ark. 2006 ve 2008 yıllardaki çalışmalarda p-glikoprotein ekspresyonunu artırarak antiapoptotik proteinlerin artmasına, proapoptotik proteinlerin azalmasına, sonuç olarak radyoproteksiyon sağlamıştır (77, 78). Bir çalışmada ise tam tersi savunulmuştur ve p-glikoprotein radyosensitizan olabileceğine dair kanıt bulunmuştur (79). Tsang ve ark. tarafından yürütülen çalışmada p-glikoproteini aşırı eksprese eden hepatoselüler karsinom hücrelerin miR-16 yüksek, Bcl-2 düşük bulunup radyasyona duyarlı olduğu, MDR1 ekspresyonu artınca radyosensitivitenin artması izlenmiştir. Verapamil veya MDR1 spesifik antisens oligonükleotid uygulandığında radyosensitivite azaldığı izlenmiştir.

RT'nin klinikte etkinliği ve MDR1 genindeki polimorfizm arasındaki ilişkisi sınırlı çalışmada araştırılmıştır. Çinde yapılan bir çalışmada bazı polimorfizm ve nazofarinks kanseri nedeniyle uygulanan kemoradyoterapinin (KRT) etkinliği

arasındaki ilişki incelenmiştir. MDR1 2677AA ve 2677AT taşıyan olguların KRT sonrası daha kötü progresyonsuz sağkalım göstermiştir (80).

Kolorektal kanserde yapılan bir çalışmada neoadjuvan KRT sonrası tümör regresyonu ile genetik polimorfizm arasındaki ilişkisi incelenmiştir (81). Çeşitli genlerdeki polimorfizmlerin tümör regresyonunu artırdığı ve *MDR1* genindeki 3435TT varyantın bulunması KRT sonrası grad 4-5 tümör regresyonunu artırdığı saptanmıştır.

### 3 HASTALAR VE YÖNTEM

TÜBİTAK destekli TBK 02/3 kayıt numaralı “Kanser Hastalarında İlaç Metabolize Edici Enzim ve MDR1 Genotipleri ile 5-HT<sub>3</sub> Antagonistleri Tropisetron veya Ondansetron Etkinliği Arasındaki İlişkinin İncelenmesi” konulu proje kapsamında 2006-2010 yılları arasında Hacettepe Onkoloji Hastanesinde kemoterapi alan 1200 kanser hastası değerlendirilmiştir. Bu projeye dahil edilen 316 hastadan, 142 hastaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkoloji Anabilim Dalımızda radyoterapi uygulandığı saptanmıştır. Bu olgulardan üç hasta haricinde, tüm hastaların dosyalarına Radyasyon Onkolojisi Arşivi’nden ulaşılmış ve çalışma kapsamına alınmıştır. Biyopsi ile tanısı doğrulanmayan bir olgu (inoperabl pankreas başı tümörü) radyolojik ve klinik tanısı olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmiştir. Analiz edilen 139 hastadan 4’üne iki primer kanser nedeniyle RT uygulandığı tespit edilmiştir. RT sonrası lokal nüks durumu, lokal progresyonsuz sağkalımı ve RT’ye olan yanıtını değerlendirmek için 143 primer bölge incelenmiştir, genel sağkalım sonuçlarını değerlendirmek için ise 139 hasta üzerinde analiz gerçekleştirilmiştir. Ayrıca 143 primer kanserden 116’sının primer bölgesine yönelik RT uygulandığı için bu gruba ayrıca alt grup analizleri yapılmıştır.

Hastaların ilk başvurusunda ayrıntılı anamnezi, fizik muayene bulguları, uygulandı ise ameliyat notları, ayrıntılı patoloji sonuçları, önceki KT protokolleri, görüntüleme tetkikleri ve laboratuvar testleri kaydedilmiştir.

Radyoterapi bitiminden sonra hastalar izleme alınarak belirli aralıklarla kontrol için muayeneye çağırılmıştır. Kontroller ilk iki yıl üç ayda bir; 2.-5. yıllar arası altı ayda bir ve 5. yıldan sonra yılda bir defa olmak üzere yapılmıştır. Her kontrolde muayene edilen hastalardan primer tanısı ve yeni gelişen şikayetlerine göre görüntüleme tetkikleri ve laboratuvar testleri istenmiştir. Kontrollerde hastalık rekürensi, rekürens bölgesi, metastaz durumu, kontroller arasında aldığı yeni KT, ameliyat veya diğer tedaviler ayrıntılı olarak kaydedilmiştir. Takiplerinde sorun tespit edilen hastaların durumu yeniden değerlendirerek gereken tedaviler ve yönlendirmeler yapılmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların 2016 Aralık ayı itibariyle olan güncel durumları dosya bilgilerinden, Hacettepe Nucleus hasta veri tabanından öğrenilmiştir.

Hastaların cinsiyeti, yaşı, tanı tarihi, tanıdaki tümör boyutu ve T evresi lenfatik metastaz durumu (N evresi), metastatik lenf nod sayısı ve boyutu, uzak metastaz durumu (TNM evresi) ameliyat şekli, ameliyat sonrası tümör durumu, histopatoloji ve immünohistokimya özellikleri, RT öncesi KT protokolü, RT nedeni, RT dozu, eş zamanlı KT kullanımı, radyoterapi başlangıç tarihleri, lokal nüks tarihi, uzak metastaz gelişme tarihi, progresyon tarihi, ölüm veya son kontrol tarihi, progresyon bölgesi ve RT alanına göre yerleşimi, metastazlar için RT tarihi, nedeni, yerleşimi ve sonucu, tedavi öncesi ve sonrası kullanılan KT ilaç bilgisi, reirradiasyon bilgisi, yapılan tüm cerrahileri tarihleri ve bunlardan elde edilen patoloji sonuçları kaydedilmiştir. Radyoterapiye tedavi yanıtları RECIST 1.1 kriterlerine göre sınıflandırılmıştır. (Tablo 3.1)

Tablo 3.1. RECİST kriterleri

Yanıt durumu	Tanımı
Tam yanıt	Tüm hedef ve hedef olmayan lezyonlar kaybolur. Tüm lenf bezlerinin ölçülen kısa aksları <10 mm.
Parsiyel yanıt	Tüm hedef lezyonların en uzun çaplarının toplamının ilk değerlendirmeye göre $\geq$ %30 azalması
Stabil hastalık	Parsiyel yanıt veya progresif hastalık grubuna dahil edilemeyen hastalık
Progresif hastalık	Hedef lezyonların toplam en büyük çaplarında, daha önceki en düşük toplam çaplarına göre $\geq$ %10 artış olması, veya bir veya iki yeni lezyon ortaya çıkması, veya hedef olmayan lezyonlarda benzer değişikliklerin görülmesi

### 3.1 Genotipleme

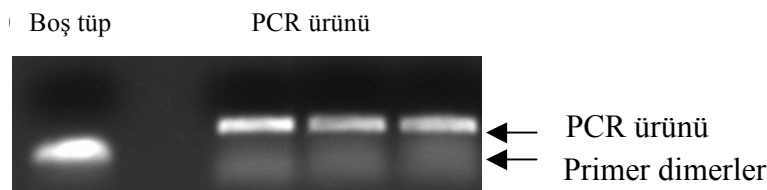
Bilgilendirilmiş onam formunu imzaladıktan sonra hastalara KT uygulanmıştır. Yaklaşık 2-3 saat süren kemoterapi seansının sonunda, 2 mL kan, EDTA içeren tüplerde toplanmıştır ve -20 ° C'de saklanmıştır. Hastaların kanları bu şekilde toplanamayan vakalarda, aynı hastadan alınan kan örnekleri, Hacettepe Onkoloji Hastanesi Laboratuvarından temin edilmiştir.

**DNA izolasyonu:** Hastalardan alınan kan örnekleri dondurularak DNA izolasyonu yapıncaya kadar EDTA içeren tüplerde -20 ° C'de tutulmuştur. DNA,

Qiagen Blood Mini Kit (Qiagen, Hilden, Almanya) kullanılarak ekstre edilmiştir, bu şekilde her bir hastadan yaklaşık 200 µg çözültide yaklaşık 10 µg DNA elde edilmiştir. Dört mikro litre ürün, elektroforez ile %1 agaroz jel üzerinde kontrol edilmiştir ve etidyum bromür ile boyanmıştır. Jeller ultraviyole aydınlatma altında görüntülenmiştir. DNA izolatları daha sonra donduruldu -20 °C'de saklanmıştır.

**C3435T, G2677T/A, C1236T için genotipleme:** Bu polimorfizmler için genotiplendirme, Cascorbi ve ark. 2001 tarafından tarif edilen yöntemlere göre gerçekleştirilmiştir (82).

**Polimeraz zincir reaksiyonu:** Üç polimorfizm için ilgili genomik dizileri PCR ile amplifiye edilmiştir. PCR, her primerden 0,5 µM'lik, 1X polimeraz tamponu, 1U Taq Polimeraz enzimi, 200 µM dNTP, 1,5 µL (100 ng) DNA ve su karışımı içeren toplam 25 µL hacimde gerçekleştirilmiştir. PCR koşulları, 94 ° C'de 2 dakikalık bir siklus sonrası 30 saniye boyunca 94 ° C, 30 saniye boyunca 60 ° C, 30 saniye boyunca 72 ° C ve 7 dakika boyunca 72 ° C'lik bir nihai uzamadan oluşan 35 döngüden oluşmaktadır. Toplam 25 µL miktarından her bir PCR ürününün 10 µL'si etidyum bromür varlığında % 1 agaroz jel elektroforezinde 110 voltta 45 dakika boyunca kontrol edilmiştir, morötesi ışınla aydınlatılıp görüntülenmiştir ve fotoğraflanmıştır (Şekil 3.1) PCR'ın her partisi için, dış DNA veya PCR ürünlerinden kaynaklanan kontaminasyonu kontrol etmek için boş bir örnek (DNA içermeyen bir tüp) hazırlanmıştır.



Şekil 3.1. PCR ürünün yüklenmiş agaroz jel fotoğrafı

Her polimorfizm için kullanılan primer dizileri aşağıdaki gibidir:

**C3435T:** P1(sense): 5'-TGT TTT CAG CTG CTT GAT GG-3';  
P2 (antisense): 5'-AAG GCA TGT ATG TTG GCC TC-3'

Elde edilen ürün 197 bp uzunluktadır.

**G2677T:** P1 (sense): 5'-TGC AGG CTA TAGGTT CCA-3' GG;

P2 (antisense) 5'-TTT AGT TTG ACT CAC CTT CCC G - 3',

Elde edilen ürün 224 bp uzunluktadır.

**G2677A:** P1 (sense) 5'-TGC AGG CTA TAGGTT CCA GG- 3'

P2 (antisense) 5'-GTT TGA CTC ACC TTC CCA G- 3',

Elde edilen ürün 220 bp uzunluktadır.

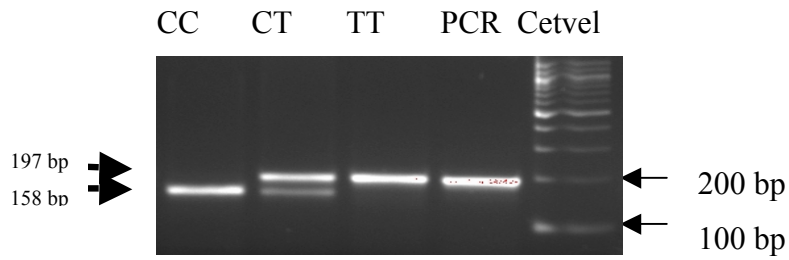
**C1236T:** P1 (sense) 5' TAT CCT GTG TCT GTG AAT TGC C 3'

P2 (antisense) 5' CCT GAC TCA CCA CAC CAA TG 3'

Elde edilen ürün 366 bp uzunluktadır.

#### **RFLP:**

**C3435T:** Her PCR ürününden 10 µL'lik bir numune, toplam 20 µL hacimde 2 µL tampon ve 7 µL su varlığında 4 U *MboI* restriksiyon enzimi (New England Biolabs, MA, ABD) eklenerek sindirilmiştir. Karışım gece boyunca (yaklaşık 16 saat) 37 ° C'de inkübasyona bırakılmıştır ve sonrasında % 3 agaroz (1,5 g konvansiyonel agaroz, Merck, Darmstad, Almanya; 1.5 g düşük erime noktalı agaroz, Invitrogen, Carlsbad'da CA, USA) jel üzerinde 110 voltta 2 saat süreyle yürütülerek kontrol edilmiştir ve daha önce tarif edildiği gibi fotoğraflanmıştır, Şekil 3.2. *MboI* enzimi, PCR ürünü, MDR1 geninin 3435 pozisyonunda bir sitozin mevcutken, sırasıyla 158 ve 39 baz çifti halinde iki parçaya bölmektedir (Şekil 3.2).

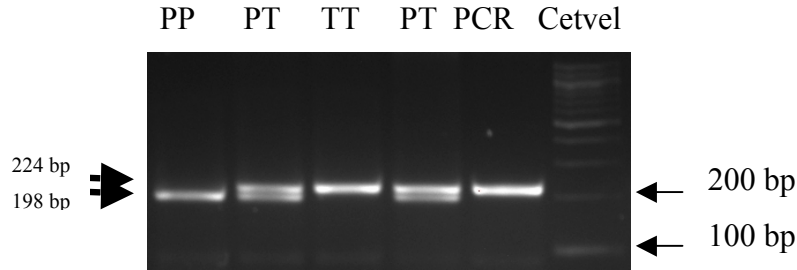


Şekil 3.2. C3435T polimorfizm için PCR ürününü ve *MboI* enzimi ile kesilen RFLP ürünlerini gösteren fotoğraf. CC: Homozigot wild-type, CT: Heterozigot, TT: Homozigot mutant.

**G2677T:** 5 µL PCR ürününü sindirmek için *BanI* kesim enziminden 2 U, 1.5 µL tampon ve 8 µL su varlığında 15 µL'lik bir toplam hacim kullanılmıştır. Karışım gece boyunca 37 ° C'de inkübasyona bırakılmıştır, daha sonra % 3 agaroz jel

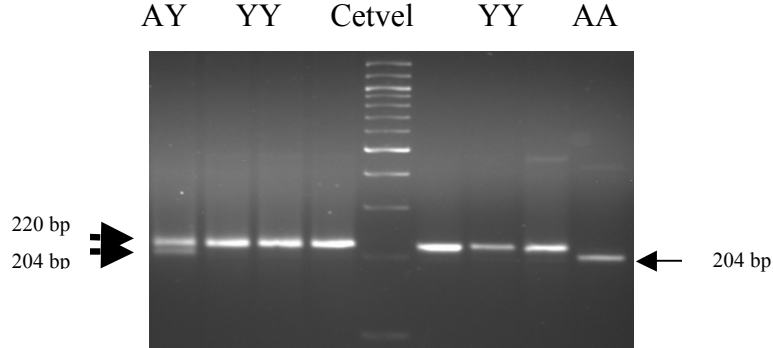


üzerinde kontrol edilmiştir. 2677 pozisyonunda bir pürin (guanin veya adenin) varlığında, enzim 224 bp uzun ampliconu 198 ve 26 bp uzunluğunda parçalara ayırmaktadır (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. G2677T polimorfizm için PCR ürününü ve *BanI* enzimi ile kesilen RFLP ürünlerini gösteren fotoğraf. Pürinlerin, A veya G, P ile gösterilmiştir.

**G2677A:** Toplam 15  $\mu$ L hacimde, beş mikro litre PCR ürünü, 1.5  $\mu$ L tampon ve su varlığında *BsrI* kesim enziminin 2 U'si ile sindirilmiştir. Karışım 5 saat 65° C'de inkübe edilerek daha sonra % 3 agaroz jel üzerinde kontrol edilmiştir (Şekil 3.4)

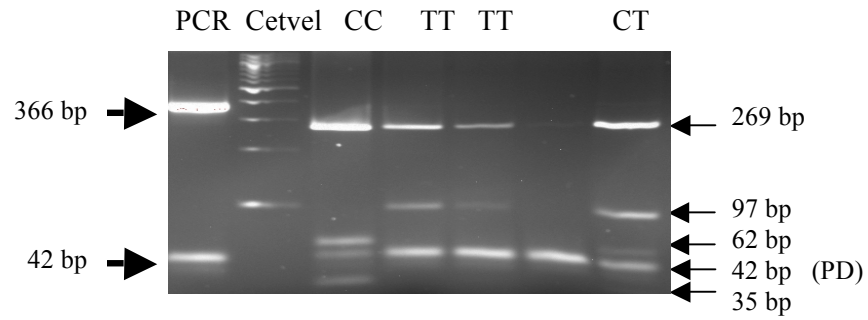


Şekil 3.4. G2677A polimorfizm için PCR ürününü ve *BsrI* enzimi ile kesilen RFLP ürünlerini gösteren fotoğraf. G veya T varlığı Y ile gösterilmiştir.

Şekil 3.4'te görüldüğü gibi, *BsrI* enzimi, adeninin varlığında, 220 bp uzunluğundaki ampliconu 204 ve 16 bp uzunluğunda parçalara bölmüştür.

**C1236T:** PCR ürününün 10  $\mu$ L ile 2  $\mu$ L tampon ve 7  $\mu$ L suyun varlığında 2 ünite *HaeIII* kesim enzimi ile 20  $\mu$ L toplam hacimde kesilmiştir. Karışım, % 3 agaroz jeli üzerinde kontrol edilmeden önce beş saat boyunca 37° C'de inkübasyona bırakılmıştır.

*HaeIII*'nin, bir tanesi 1236. pozisyonda olmak üzere, PCR ürünüde iki kesim noktası vardır. Bu pozisyonda sitozin varlığında, enzim, her iki durumda da oluşturulan 269 bp fragmanlarının yanında, 366 bp ürünü 62 ve 35 bp fragmanları halinde parçalamaktadır. Bir timin mevcut olduğunda, enzim sadece diğer kesim noktasında etki eder, böylece sadece iki 269 ve 97 bp uzunluğunda parça oluşur (Şekil 3.5).



Şekil. 3.5. *C1236T* polimorfizm için PCR ürünü ve *HaeIII* enzimi ile kesilen RFLP ürünlerini gösteren fotoğraf. *CC*: Homozigot wild-type, *CT*: Heterozigot, *TT*: Homozigot mutant, PD: primer dimer

### 3.1.1 Hardy-Weinberg dengesi

Her popülasyonda iki veya daha fazla alelin bulunduğu genlerde alellerin frekansının kuşaklar arası dengede olmasına Hardy-Weinberg dengesi olarak adlandırılır.

Birinci alelin frekansı  $p$  ve ikinci alelin frekansı  $q$  ise  $(p+q)^2=1$ , dolayısıyla  $p^2$  ( $p$  homozigot frekansı) +  $2pq$  (heterozigot frekansı) +  $q^2$  ( $q$  homozigot frekansı) sabit olması gerekmektedir. Bir popülasyonda bakılan genotip frekansları ile bu denkleme uyması için hesaplanan frekansları arasında farklar ki kare ile karşılaştırıldığında farklı değil ise o popülasyonda söz konusu gen Hardy-Weinberg dengesinde olduğu anlamına gelmektedir.

### 3.2 İstatistiksel Yöntem

Çalışmanın primer sonlanım noktası uygulanan RT ile elde edilen yanıtlar, lokal rekürens, lokal rekürens kadar geçen süre olarak belirlenmiştir. Yanıt değerlendirilmesinde RECIST v1.1 kriterleri esas alınmıştır (83). Hasta popülasyonumuz içinde tanıyla birlikte radyoterapi başlanamayıp radyoterapisini tedavi protokolünün ilerleyen safhalarında alan hastalar bulunmaktadır. Radyoterapinin tanıdan sonra geç döneme kalmasının nedeni bu hastalarda cerrahi sonrası RT uygulanmadan önce KT almış olmalarındandır. Tanı ile radyoterapi arasında uzun bir zaman dilimi bulunduğundan genel sağkalım analizleri radyoterapiden itibaren genel sağkalım şeklinde değerlendirilmiştir. Bu nedenle sağkalım süresi radyoterapi bitiminden ölüme kadar geçen süre olarak hesaplanmıştır. Progresyonsuz sağkalım süresi ise radyoterapi bitiminden progresyon ya da ölüme kadar geçen süre olarak ölçülmüştür.

İstatistiksel değerlendirme Windows için oluşturulan *IBM® SPSS® Statistics version 23* programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, A.B.D.) ile yapılmıştır. Çalışmada kullanılan parametrelerden kategorik özellik gösterenler verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde oran ve yüzdeler, sayısal verilerin gösterimlerinde ortalama  $\pm$  SD ve ortanca $\pm$ değer aralığı kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerden normal dağılıma uymayan parametrelerin karşılaştırılmasında ki-kare kullanılmıştır. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier yöntemi ve sağkalım karşılaştırmalarında log-rank testi uygulanmıştır. Çok değişkenli analizler Cox regresyon analizi ile elde edilmiştir. Sonuçlar tip-1 hata (alfa hatası) olasılığı sınır değeri %5 ve güven aralığı %95 olacak şekilde değerlendirilmiştir.

#### 4 BULGULAR

2006-2010 yıllar arasında Hacettepe Onkoloji Hastanesi Günlük Tedavi ünitesinde KT almış, MDR1 genindeki 3 polimorfizm tespit edilmiş hastaların arasında toplam 139 hasta Hacettepe Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında RT almıştır. Tablo 4.1’de tüm hastaların (hasta sayısı 139, kanser sayısı 143) özelliklere yer verilmiştir.

Tablo 4.1 Hasta özellikleri.

Özellik	Sayı	Sıklık (%)
Tanı Yaşı (ortanca)	51	
Cinsiyet		
Kadın	91	65.5
Erkek	48	34.5
Tanı (kanser tipi, toplam 143)		
Meme	68	47.6
Akciğer	34	23.8
Gastrointestinal sistem	41	28.6
Kolorektal	21	14.7
Mide	11	7.7
Periampüller	9	6.3
Tanıdaki AJCC evre (toplam 143 kanser)		
I	9	6.3
II	24	16.8
III	80	55.9
IV	30	21.0

Toplam 139 hastanın genetik incelemesinin sonuçları; genotip ve alel sıklığı, genotip kombinasyonları ve haplotip sıklığı, genotiplerin arasında korelasyonu Tablo 4.2, 4.3 ve 4.4’te bulunmaktadır.

Her üç polimorfizm için en sık görülen alelin sıklığı %54-%58'dir ve her üç polimorfizm Hardy-Weinberg dengesine uymaktadır. Alellerin arasında güçlü bir korelasyon görülmektedir.

Tablo 4.2. Toplam 139 hastanın genotip ve alel sıklığı

Genotip veya alel	Sayı	Sıklık (%)	Hardy-Weinberg dengesinde	
3435	CC	46	33.1	Evet (p=0.2452)
	CT	64	46.0	
	TT	29	20.9	
	C alel	199	54.4	
	T alel	167	45.6	
2677	GG	49	35.3	Evet (p=0.4779)
	GT	61	43.9	
	GA	4	2.9	
	AA	1	0.7	
	AT	4	2.9	
	TT	20	14.4	
	G alel	202	55.2	
	A alel	15	4.1	
	T alel	149	40.7	
1236	CC	53	38.1	Evet (p=0.5094)
	CT	62	44.6	
	TT	24	17.3	
	C alel	211	57.6	
	T alel	155	42.4	

Tablo 4.3 Toplam 139 hastanın genotip kombinasyonları ve haplotiplerin sıklığı

<b>Genotip kombinasyon</b>	<b>Sayı</b>	<b>Sıklık (%)</b>	<b>Haplotip</b>	<b>Sayı</b>	<b>Sıklık (%)</b>
CC-GG-CC	33	23,7	CGC	393	35,4
CT-GT-CT	41	29,5	TTT	221	19,9
TT-TT-TT	18	12,9	CGT	79	7,1
CC-AA-CC	1	0,7	CTC	61	5,5
CC-GA-CC	2	1,4	CTT	63	5,7
CC-GT-CC	1	0,7	TGC	115	10,4
CC-GG-CT	5	3,6	TGT	65	5,9
CC-GT-CT	4	2,9	TTC	67	6,0
CT-AT-CT	2	1,4	CAC	28	2,5
CT-AT-TT	1	0,7	CAT	4	0,4
CT-GA-CC	2	1,4	TAC	8	0,7
CT-GG-CC	10	7,2	TAT	6	0,5
CT-GT-CC	2	1,4			
CT-GT-TT	5	3,6			
CT-TT-CT	1	0,7			
TT-GG-CC	1	0,7			
TT-GT-CC	1	0,7			
TT-AT-CT	1	0,7			
TT-GT-CT	7	5,0			
TT-TT-CT	1	0,7			

Tablo 4.4 Toplam 139 hastanın üç genotip arasındaki korelasyonu

			C3435T	G2677T	C1236T
Kendall's tau_b	C3435T	Korelasyon katsayısı	1.000	0.636**	0.646**
		Anlamlılık	.	P<0.0001	P<0.0001
	G2677T	Korelasyon katsayısı	.636**	1.000	.687**
		Anlamlılık	P<0.0001	.	P<0.0001
	C1236T	Korelasyon katsayısı	.646**	.687**	1.000
		Anlamlılık	.000	.000	.
Spearman's rho	C3435T	Korelasyon katsayısı	1.000	.672**	.683**
		Anlamlılık	.	.000	.000
	G2677T	Korelasyon katsayısı	.672**	1.000	.712**
		Anlamlılık	.000	.	.000
	C1236T	Korelasyon katsayısı	.683**	.712**	1.000
		Anlamlılık	.000	.000	.

\*\*Korelasyon 0.0001 derecesinde anlamlıdır (çift).

Hastaların tümüne, her kanser için en az bir defa RT uygulanmıştır. Hastaların büyük bir kısmında 116 kansere (%83), primer bölgesine yönelik RT uygulanmıştır, bunların çoğunluğu postoperatif adjuvant olarak verilmiştir. Geriye kalan hastalara bölümümüze başvurduğunda primer bölgesine değil metastazlarına (kemik, beyin, cilt, LAP, karaciğer, akciğer) RT uygulanmıştır. Ayrıca ikinci veya üçüncü defa RT uygulanmış hastalarımızın mükerrer RT'nin nedenine Tablo 4.5'te yer verilmiştir.

Tablo 4.5 Tüm kanserler için ilk RT, mükerrer RT, stereotaksik RT verilme nedenleri ve yanıtları

	Sayı	Sıklık (%)
İlk RT verilme nedeni (toplam 143 kanser)		
Primer bölgesi	116	82.8
Post op	94	
Rezidü	22	
Kemik metastazı	9	6.8
Beyin metastazı	11	6.3
Cilt metastazı	2	1
Lenfadenopati	2	1
Karaciğer metastazı	1	0.5
Sürrenal metastazı	1	0.5
Akciğer metastazı	1	0.5
RT yanıtı		
Rezidü için		
Tam	4	27.5
Parsiyel	9	42.5
Yok	5	17.5
Bilinmiyor	4	12.5
Metastaz için		
Tam	5	27.5
Parsiyel	12	42.5
Yok	4	17.5
Bilinmiyor	6	12.5
RT sonra tekrar RT verilme nedeni		
Reirradiyasyon	7	27.3
Kemik metastazı	10	33.3.
Beyin metastazı	8	27.3
Cilt metastazı	1	3
Lenfadenopati	2	6.1

Radyoterapi sonrası ortanca takip süresi, lokal hastalıksız sağkalım, hastalıksız sağkalım, ve genel sağkalım verileri Tablo 4.6 gösterilmektedir. Ortanca



takip süresi 59 (1-161) ay olan popülasyonumuzda lokal hastaliksız sağkalım %81.1, hastaliksız sağkalım %39.9, genel sağkalım %47.5 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.6 Tüm kanserler için RT sonrası nüks durumu ve sağkalım sonuçları

RT sonrası sağkalım	Sayı	Sıklık %
RT sonra lokal hastaliksız sağkalım	116	81.1
RT sonra hastaliksız sağkalım	57	39.9
RT sonra genel sağkalım	66	47.5
RT sonrası lokal hastaliksız sağkalım		
2 yıllık	88	83.8
3 yıllık	76	80.7
5 yıllık	63	76.2
RT sonrası hastaliksız sağkalım		
2 yıllık	77	53.8
3 yıllık	63	44.1
5 yıllık	56	40.5
RT sonrası genel sağkalım*		
2 yıllık	92	66.4
3 yıllık	81	69.9
5 yıllık	69	53.2

\*Genel sağkalım için 139 hasta üzerine ölümcül olan kanser için verilen RT sonrası hesaplama yapılmıştır.

Postoperatif olarak radyoterapi alan hastalar dışlanarak, ilk RT primer hastalık bölgesindeki rezidüye veya gros tümör bulunan metastatik bölgelerine alan hastaların lokal yanıtı kaydedilmiştir. Her bir genotip veya genotip kombinasyonu için hesaplanan tedavi yanıtları Tablo 4.7 A ve B’de gösterilmiştir. Tüm hastalar incelendiğinde, genotiplerin ve genotip kombinasyonların arasında RT yanıtında fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ) ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşan fark bulunmasa da tüm genotiplerde mutant homozigot olgularda, homozigot yabancı tip ve heterozigot olgularla kıyaslandığında, tam cevap görülme sıklığı daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 4.7 Tüm hastalarda primer veya metastatik bölgesinde rezidü durumunda RT'nin her bir genotip ve genotip kombinasyonlar için yanıt değerlendirilmesi

A		Cevap				Ki-kare
Genotip/kombinasyon		Tam	Parsiyel	Yok	Bilinmiyor	Anlamlılık
3435	CC	4	6	4	4	P=0.264
	CT	2	14	3	4	
	TT	3	1	2	2	
2677	A alel	3	2	0	0	P=0.150
	GG	3	9	4	4	
	GT	1	10	4	5	
	TT	2	0	1	1	
1236	CC	4	11	3	4	P=0.452
	CT	2	9	4	5	
	TT	3	1	2	1	
Komb	CC-GG-CC	2	4	3	4	P=0.419
	TT-TT-TT	2	0	1	1	

B		Cevap		Ki-kare	Fisher
Genotip/kombinasyon		Tam	Parsiyel veya Yok	Anlamlılık	Anlamlılık
3435	CC +CT	6	27	P=0.089	P=0.123
	TT	3	3		
2677	A alel	3	2	P=0.036	P=0.070
	Diğer	6	28		
2677	Diğer	7	29	P=0.062	P=0.127
	TT	2	1		
1236	CC+CT	6	27	P=0.089	P=0.123
	TT	3	3		
Komb	CC-GG-CC	2	7	P=0.157	P=0.236
	TT-TT-TT	2	1		

Genotip ve genotip kombinasyonlara göre lokal nüks geliştirme sıklıkları ve aralarındaki fark Tablo 4.8 A ve B'de gösterilmektedir. Genotiplerin ve genotip

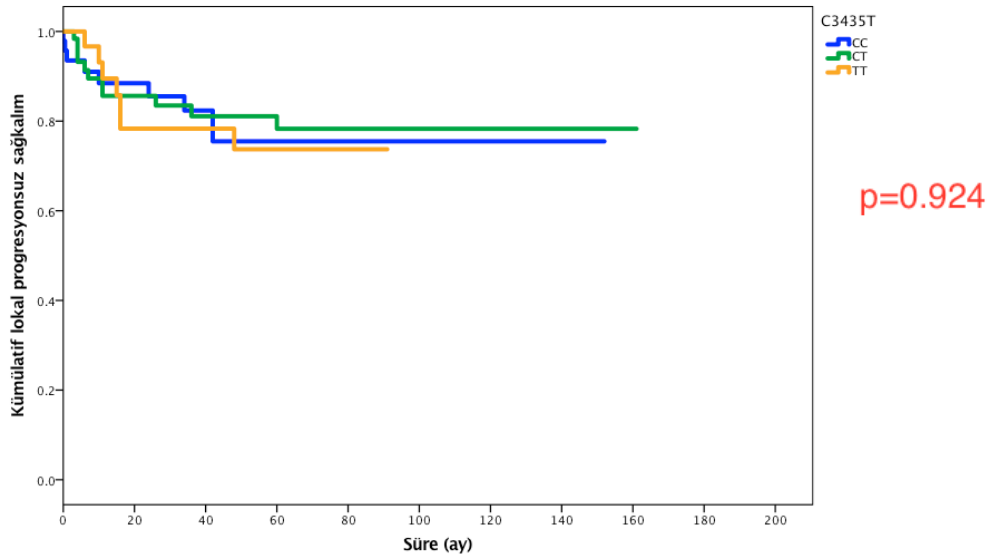
kombinasyonları arasında lokal nüks geliştirme bakımında fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).

Tablo 4.8 Tüm hastalarda ilk RT tedavilerden sonra genotip ve genotip kombinasyonlara göre lokal nüks geliştirme sıklığı

A		Lokal nüks		Ki-kare
Genotip/kombinasyon		Yok	Var	Anlamlılık
3435	CC	38	9	P=0.740
	CT	55	11	
	TT	23	7	
2677	A alel	8	2	P=0.876
	GG	40	10	
	GT	52	10	
	TT	16	5	
1236	CC	43	12	P=0.198
	CT	55	8	
	TT	18	7	
Komb	CC-GG-CC	27	7	P=0.633
	TT-TT-TT	14	5	

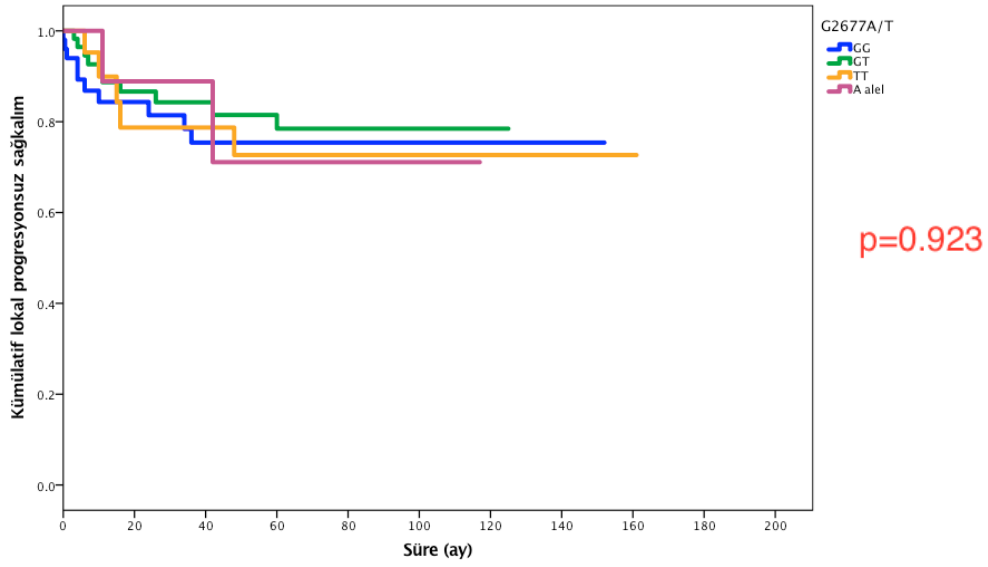
B		Lokal nüks		Ki-kare	Fisher
Genotip/kombinasyon		Yok	Var	Anlamlılık	Anlamlılık
3435	CC +CT	93	20	P=0.483	P=0.600
	TT	23	7		
2677	A alel	8	2	P=0.925	P=1
	Diğer	108	25		
2677	Diğer	100	22	P=0.532	P=0.550
	TT	16	5		
1236	CC+CT	98	20	P=0.200	P=0.258
	TT	18	7		
Komb	CC-GG-CC	27	7	P=0.633	P=0.736
	TT-TT-TT	14	5		

Tüm hastalar için genotip ve kombinasyonlara göre lokal progresyonsuz sağkalım eğrileri Şekil 4.1, 4.2, 4.3 ve 4.4'te gösterilmektedir. Genotipler arasında lokal progresyonsuz sağkalım açısından fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ). Her bir genotip için yabancı tip homozigot (örn. 3435CC vs. 3435CT+3435TT) veya mutant homozigot (örn. 3435TT vs. 3435CC+3435CT) olguların lokal sağkalım açısından diğer olgulardan farkı tespit edilmemiştir (Şekiller gösterilmemiştir)



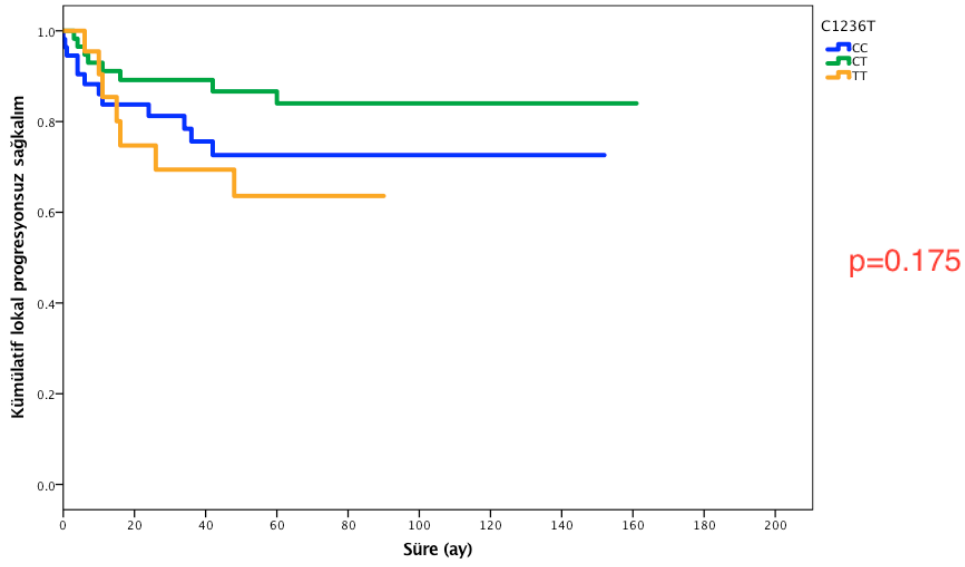
Ay	3435CC		3435CT		3435TT	
	Sağkalan (%)	Kalan Vaka	Sağkalan (%)	Kalan Vaka	Sağkalan (%)	Kalan Vaka
12	88.5	35	85.6	43	89.5	23
24	85.5	29	85.6	40	78.3	19
60	75.5	21	78.3	28	73.7	16
120	75.5	5	78.3	2	-	0

Şekil 4.1 Tüm hastalar için C3435T genetik polimorfizm göre ilk RT sonrası lokal progresyonsuz sağkalım eğrisi ve 12.,24., 60. ve 120. aylardaki sağkalım değerleri



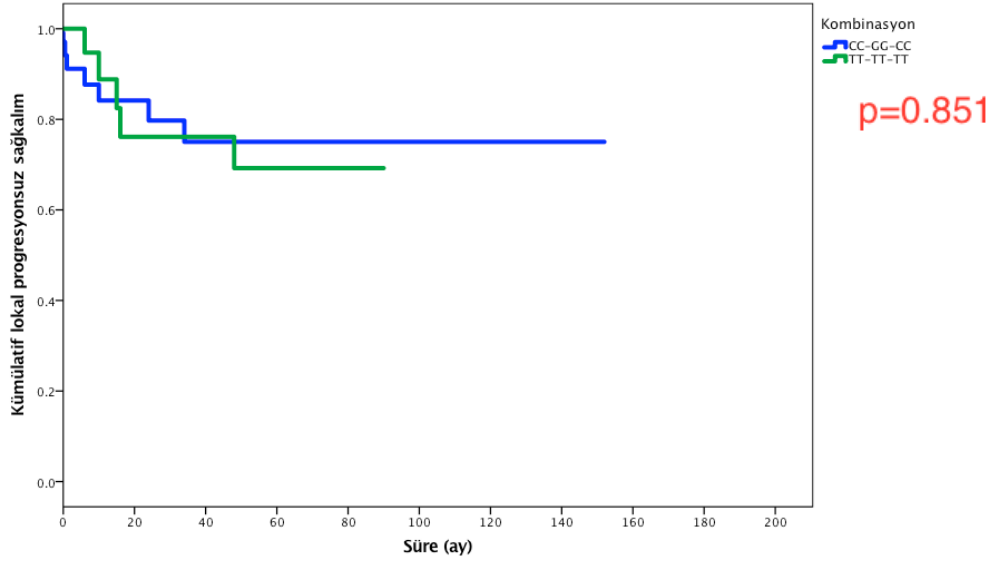
Ay	2677GG		2677GT		2677TT		2677A alel	
	Sağkalan (%)	Kalan Vaka	Sağkalan (%)	Kalan Vaka	Sağkalan (%)	Kalan Vaka	Sağkalan (%)	Kalan Vaka
12	84.3	34	88.7	44	89.9	17	88.9	8
24	81.4	28	86.6	38	78.7	14	88.9	8
60	75.4	23	78.5	25	72.6	12	71.1	4
120	75.4	4	78.5	2	72.6	1	-	0

Şekil 4.2 Tüm hastalar için G2677A/T genetik polimorfizm göre ilk RT sonrası lokal progresyonsuz sağkalım eğrisi ve 12.,24., 60. ve 120. aylardaki sağkalım değerleri



Ay	1235CC		1236CT		1236TT	
	Sağkalan (%)	Kalan Vaka	Sağkalan (%)	Kalan Vaka	Sağkalan (%)	Kalan Vaka
12	83.8	37	91.1	48	85.4	17
24	81.2	32	89.2	42	74.7	14
60	72.6	23	84.0	31	63.6	9
120	72.6	4	84.0	3	-	0

Şekil 4.3 Tüm hastalar için C1236T genetik polimorfizm göre ilk RT sonrası lokal progresyonsuz sağkalım eğrisi ve 12.,24., 60. ve 120. aylardaki sağkalım değerleri



Ay	CC-GG-CC		TT-TT-TT	
	Sağkalan (%)	Kalan Vaka	Sağkalan (%)	Kalan Vaka
12	84.2	23	88.8	15
24	79.7	18	76.1	12
60	75.0	14	69.2	7
120	75.0	4	-	0

Şekil 4.4 Tüm hastalar için C3435T, G2677A/T ve C1236T genetik polimorfizm kombinasyonlarına göre ilk RT sonrası lokal progresyonsuz sağkalım eğrisi ve 12.,24., 60. ve 120. aylardaki sağkalım değerleri

Tüm hastalarda (ilk RT'yi primer veya metastatik bölgesine alan hastalar) yapılan analizler ayrıca ilk RT'yi primer bölgesine yönelik alanlarda da yapılmıştır. RT sonrası yanıt ve lokal progresyonsuz sağkalım açısından genotipler arasında fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ , veriler gösterilmemiştir)

#### 4.1 Meme kanserli hastalarda RT sonrası alt grup analizi

Toplam 68 meme kanserli (66 hasta, bir hastada senkron, bir hastada metakron her iki memeye yönelik RT uygulanmış) çalışmaya alınmıştır. Hasta ve tümör özellikleri Tablo 4.9’da özetlenmiştir.

Tablo 4.9 Meme kanserli olguların klinik özellikleri

Özellik	Sayı	Sıklık (%)
Tanı Yaşı (ortanca)	49	
45 yaş altı	22	32
45 yaş üstü	44	68
Cinsiyet		
Kadın	65	99
Erkek	1	1
Menopoz durumu		
Premenopozal	31	47.7
Postmenopozal	34	52.3
Lateralite (primer bölgeye RT alanlar)		
Sağ meme	27	43.6
Sol meme	33	53.2
Bilateral	2	3.2
Histopatolojik tip (toplam 68)		
İnfiltratif duktal karsinom	46	69.1
İnfiltratif lobüler karsinom	5	7.4
Mikst infiltratif karsinom	14	20.6
Duktal karsinoma in situ	1	1,5
Mikropapiller	1	1.5
Müsinöz	1	1.5
Ki-67 (18 hastada mevcuttur)		
<20	13	
>20	5	



Özellik	Sayı	Sıklık (%)
ER durumu		
Pozitif	52	76.5
Negatif	16	23.5
PR durumu		
Pozitif	49	72.1
Negatif	19	27.9
cerbB2 durumu*		
Pozitif	17	25
Negatif	50	73.5
T evresi*		
İn situ	1	4.5
1	9	13.4
2	35	52.2
3	20	29.9
N evresi		
0	19	27.9
1	19	27.9
2	16	23.5
3	14	20.6
M evresi		
0	63	92.6
1	5	7.4
İn situ komponenti*		
Var	19	28.4
Yok	48	71.6
Tanıdaki evre (toplam 68 kanser)		
I	9	13.2
II	20	29.4
III	34	50
IV	5	7.4

\*Bir hastada veri eksik

Meme kanserli olguların tedavilere (ameliyat, KT, hormon tedavisi) ait özellikler Tablo 4.10, RT'e ait özellikler ve RT'e yanıtı Tablo 4.11'de özetlenmiştir.

Tablo 4.10 Meme kanserli olguların tedavilere ait özellikler

<b>Tedavi</b>	<b>Sayı</b>	<b>Sıklık (%)</b>
Neoadjuvan KT		
Var	9	13.2
Yok	59	86.8
Ameliyat tipi		
Modifiye Radikal Mastektomi	48	70.6
Lumpektomi ve aksilla diseksiyon	19	27.9
Metastazektomi	1	1.5
Ameliyat sonucu		
R0	39	57.4
R1 (LN ekstakapsüler uzanım)	21	30.9
R1 (ana kitle cerrahi sınır pozitif)	7	10.3
R2	1	1.5
KT protokolleri		
Hiç KT verilmemiştir	3	
AC	10	
AC+Taksan	19	
CAF	12	
CEF	1	
CMF	2	
TAC	19	
Taksan-Sisplatin	2	
Hormon tedavisi*		
Var	55	82.1
Yok	12	17.9

\*Bir hastada veri yok

Tablo 4.11 Meme kanserli olguların RT'e ait özellikleri ve cevabı

Özellik	Sayı	Sıklık (%)
İlk RT verilme nedeni (toplam 68 kanser)		
Primer bölgesi	64	94.1
Post op	63	
Rezidü	1	
Kemik metastazı	1	1.5
Beyin metastazı	2	2.9
Cilt metastazı	1	1.5
Primer bölge RT		
Sadece meme	1	
Meme ve tümör yatağı	10	
Meme, yatak ve lenfatik	8	
Sadece göğüs duvarı	3	
Göğüs duvarı ve lenfatik	42	
Primer bölgeye yönelik RT dozu		
50Gy	44	
60Gy	15	
45Gy	1	
55.4Gy	1	
64Gy	1	
66Gy	2	
Metastatik bölgeye RT dozu		
30Gy	2	
37.5Gy	1	
60Gy	1	
RT yanıtı		
Rezidü için Tam	1	100
Metastaz için Tam	1	25.0
Parsiyel	3	75.0

Özellik	Sayı	Sıklık (%)
RT sonrası tekrar RT verilme nedeni		
Reirradiyasyon	5	
Kemik metastazı	4	
Beyin metastazı	1	
Cilt metastazı	1	
RT sonrası stereotaksi (Cyberknife) uygulanma nedeni		
Beyin metastazı	1	100.0

Ortanca takip süresi 75.5 (3-161) ay olan grubumuzda lokal hastalıksız, hastalıksız ve genel sağkalım verileri Tablo 4.12’de gösterilmiştir.

Tablo 4.12 Meme kanserli olguları için RT sonrası nüks durumu ve sağkalım sonuçları

RT sonrası sağkalım	Sayı	Sıklık %
RT sonra lokal hastalıksız sağkalım	60	88.2
RT sonra hastalıksız sağkalım	45	66.2
RT sonra genel sağkalım	49	74.2
RT sonrası lokal hastalıksız sağkalım		
2 yıllık	59	92.3
3 yıllık	54	89.0
5 yıllık	49	87.3
RT sonrası hastalıksız sağkalım (68 hastalık)		
2 yıllık	53	77.9
3 yıllık	45	69.1
5 yıllık	44	67.6
RT sonrası genel sağkalım (66 hasta)		
2 yıllık	61	92.4
3 yıllık	57	87.9
5 yıllık	51	81.7

Meme kanserli olguların genotip ve alel sıklıkları tablo 4.13'te gösterilmiştir. Tüm genotipler Hardy-Weinberg dengesinde olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.13 Meme kanserli olguların genotipleri ve alel sıklıkları

Genotip veya alel	Sayı	Sıklık (%)	Hardy-Weinberg dengesinde
3435 CC	21	31.8	Evet (p=0.8976)
CT	32	48.5	
TT	13	19.7	
C alel	74	56.1	
T alel	58	43.9	
2677 GG	25	37.9	Evet (p=0.7746)
GT	26	39.4	
GA	2	3.0	
AT	2	3.0	
TT	11	16.7	
G alel	78	59.1	
A alel	4	3.0	
T alel	50	37.9	
1236 CC	27	40.9	Evet (p=0.2648)
CT	27	40.9	
TT	12	18.2	
C alel	81	61.4	
T alel	51	38.6	

Her bir genotip veya genotip kombinasyonu için hesaplanan RT sonrası yanıtları Tablo 4.14 A ve B'de gösterilmektedir. Olgu sayısının az olması nedeniyle genotip ve genotip kombinasyonların RT yanıtı açısından karşılaştırma yapılamamıştır.

Tablo 4.14 Meme kanserli hastalarda rezidü durumunda RT'nin her bir genotip ve genotip kombinasyonlar için yanıt değerlendirilmesi

A		Cevap		Ki-kare
Genotip/kombinasyon		Tam	Parsiyel	Anlamlılık
3435	CC	1	1	
	CT	1	2	
	TT	0	0	
2677	A alel	1	0	
	GG	1	3	
	GT	0	0	
	TT	0	0	
1236	CC	2	3	
	CT	0	0	
	TT	0	0	
Komb	CC-GG-CC	1	1	
	TT-TT-TT	0	0	

B		Cevap		Ki-kare	Fisher
Genotip/kombinasyon		Tam	Parsiyel veya Yok	Anlamlılık	Anlamlılık
3435	CC +CT	2	3		
	TT	0	0		
2677	A alel	1	0	P=0.172	P=0.300
	Diğer	1	3		
2677	Diğer	2	3		
	TT	0	0		
1236	CC+CT	2	3		
	TT	0	0		
Komb	CC-GG-CC	1	1		
	TT-TT-TT	0	0		

Genotip ve genotip kombinasyonlara göre lokal nüks geliştirme sıklıkları ve aralarındaki farkı Tablo 4.15 A ve B'de gösterilmektedir. Genotiplerin ve genotip

kombinasyonların arasında lokal nüks geliştirme açısından fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ )

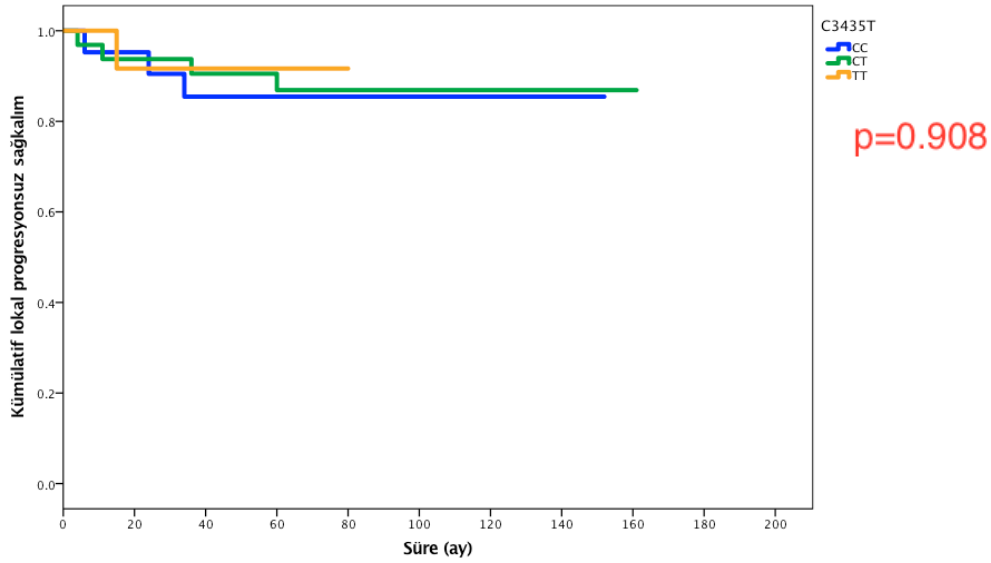
Tablo 4.15 Meme kanserli hastalarda RT tedavilerden sonra genotip ve genotip kombinasyonlara göre lokal nüks geliştirme sıklığı

A		Lokal nüks		Ki-kare
Genotip/kombinasyon		Yok	Var	Anlamlılık
3435	CC	19	3	P=0.867
	CT	29	4	
	TT	12	1	
2677	A alel	4	1	P=0.338
	GG	21	5	
	GT	25	1	
	TT	10	1	
1236	CC	24	5	P=0.246
	CT	26	1	
	TT	10	2	
Komb	CC-GG-CC	14	3	P=0.589
	TT-TT-TT	9	1	

B		Lokal nüks		Ki-kare	Fisher
Genotip/kombinasyon		Yok	Var	Anlamlılık	Anlamlılık
3435	CC+CT	48	7	P=0.612	P=1
	TT	12	1		
2677	A alel	4	1	P=0.553	P=0.476
	Diğer	56	7		
2677	Diğer	50	7	P=0.764	P=1
	TT	10	1		
1236	CC+CT	50	6	P=0.561	P=0.624
	TT	10	2		
Komb	CC-GG-CC	14	3	P=0.589	P=1
	TT-TT-TT	9	1		

Meme kanserli hastalar için genotip ve kombinasyonlara göre lokal progresyonsuz sağkalım eğrileri Şekil, 4.5, 4.6, 4.7 ve 4.8'te gösterilmektedir.

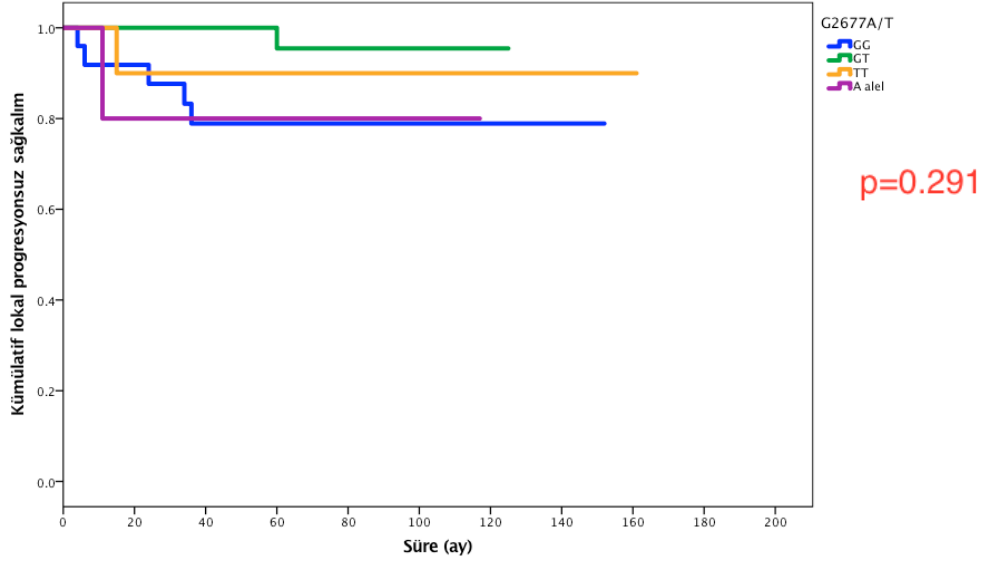
Genotipler arasında lokal progresyonsuz sağkalım açısından fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ). Her bir genotip için yabancıl tip homozigot veya mutant homozigot olguların lokal sağkalım açısından diğer olgulardan farkı tespit edilmemiştir (Şekiller gösterilmemiştir)



Ay	3435CC		3435CT		3435TT	
	Sağkalan (%)	Kalan Vaka	Sağkalan (%)	Kalan Vaka	Sağkalan (%)	Kalan Vaka
12	95.2	20	93.8	30	100.0	12
24	90.5	19	93.8	30	91.7	10
60	85.4	17	86.9	24	91.7	7
120	85.4	5	86.9	2	-	0

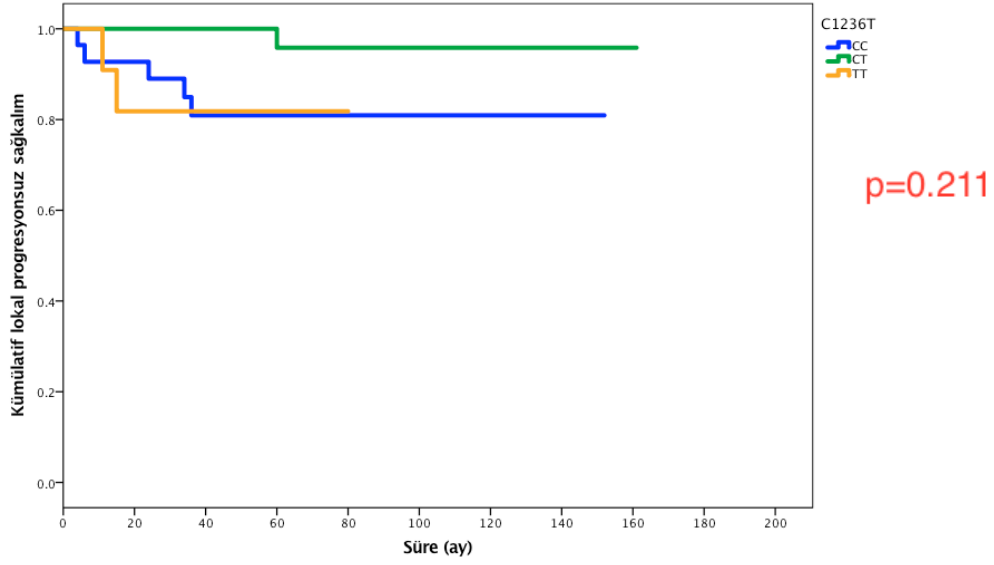
Şekil 4.5 Meme kanserli hastalarda C3435T genetik polimorfizm göre ilk RT sonrası lokal progresyonsuz sağkalım eğrisi ve 12., 24., 60. ve 120. aylardaki sağkalım değerleri.





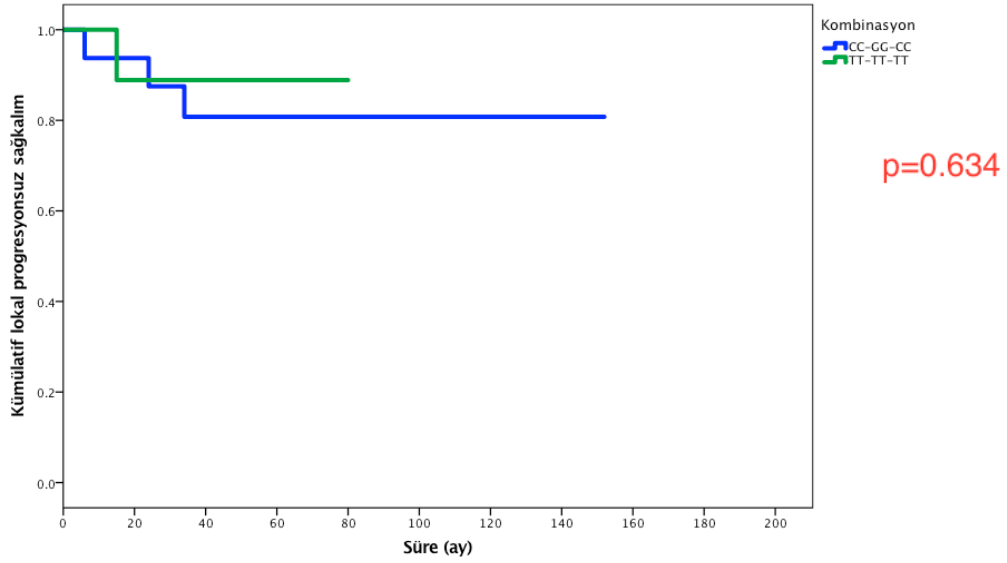
Ay	2677GG		2677GT		2677TT		2677A alel	
	Sağkalan (%)	Kalan Vaka	Sağkalan (%)	Kalan Vaka	Sağkalan (%)	Kalan Vaka	Sağkalan (%)	Kalan Vaka
12	91.8	22	100.0	26	100.0	11	80.0	4
24	87.7	21	100.0	25	90.0	9	80.0	4
60	78.9	18	95.5	21	90.0	7	80.0	3
120	78.9	4	95.5	2	90.0	0	80.0	0

Şekil 4.6 Meme kanserli hastalarda G2677A/T genetik polimorfizm göre ilk RT sonrası lokal progresyonsuz sağkalım eğrisi ve 12., 24., 60. ve 120. aylardaki sağkalım değerleri



Ay	1236CC		1236CT		1236TT	
	Sağkalan (%)	Kalan Vaka	Sağkalan (%)	Kalan Vaka	Sağkalan (%)	Kalan Vaka
12	92.7	25	100.0	26	90.9	10
24	89.0	24	100.0	26	81.8	9
60	80.9	20	95.8	23	81.8	6
120	80.9	4	95.8	3	81.8	0

Şekil 4.7 Meme kanserli hastalarda C1236T genetik polimorfizm göre ilk RT sonrası lokal progresyonsuz sağkalım eğrisi ve 12., 24., 60. ve 120. aylardaki sağkalım değerleri



Ay	CC-GG-CC		TT-TT-TT	
	Sağkalan (%)	Kalan Vaka	Sağkalan (%)	Kalan Vaka
12	93.8	15	100.0	9
24	87.5	14	88.9	8
60	80.8	12	88.9	6
120	80.8	0	88.9	0

Şekil 4.8 Meme kanserli hastalarda C3435T, G2677A/T ve C1236T genetik polimorfizm kombinasyonlarına göre ilk RT sonrası lokal progresyonsuz sağkalım eğrisi ve 12., 24., 60. ve 120. aylardaki sağkalım değerleri

## 4.2 Akciğer kanserli hastalarda RT sonrası alt grup analizi

Toplam 34 akciğer kanser tanısı alan hastanın analizi yapılmıştır. Hasta ve tümör özellikleri Tablo 4.16'da özetlenmiştir.

Tablo 4.16 Akciğer kanserli olguların klinik özellikler

Özellik	Sayı	Sıklık (%)
Tanı Yaşı (ortanca)	54.5	
45 yaş altı	3	8.8
45 yaş üstü	31	91.2
Cinsiyet		
Kadın	10	29.4
Erkek	24	70.6
Histopatolojik tip		
Adenokarsinoma	16	47.1
Büyük hücreli kanser	1	2.9
Epiteloid mezotelyoma	1	2.9
Küçük hücreli kanser	6	17.6
Malign epitelyal tümör	1	2.9
Nöroendokrin tümör	3	8.8
Yassı hücreli kanser	6	17.6
Grad (8 hasta için veri var)		
1	0	0.0
2	2	25.0
3	6	75.0
T evresi		
Primer izlenmemiştir	4	4.5
1	4	11.8
2	1	2.9
3	5	14.7
4	12	35.3
N evresi		
0	7	20.6
1	4	11.8
2	14	41.2
3	9	26.5
M evresi		
0	14	41.2
1	20	58.8
Tanıdaki evre		
II	1	2.9
III	13	38.3
IV	20	58.8

Akciğer kanserli hastaların aldığı tedavilere ait özellikleri Tablo 4.17’de, RT’e ait özellikleri Tablo 4.18’de özetlenmiştir.

Tablo 4.17 Akciğer kanserli olguların tedavilere ait özellikler

Tedavi	Sayı	Sıklık (%)
Neoadjuvan KT		
Var	0	0.0
Yok	34	100.0
Ameliyat tipi (7 hasta)		
Lobektomi + lenf nod diseksiyonu	4	57.1
Kitle eksizyon+lenf nod diseksiyon	1	14.3
Metastazektomi	2	28.6
Ameliyat sonucu		
R0	3	42.8
R1 (LN ekstakapsüler uzanım)	1	14.3
R1 (ana kitle cerrahi sınır pozitif)	2	28.6
R2	1	14.3
KT protokolleri		
Gemsitabin-Sisplatin	10	29,4
Gemsitabin+Sisplatin-Pemetrekset	2	5,9
Gemsitabin-Karboplatin	2	5,9
Taksan-Karboplatin	3	8,8
Taksan-Sisplatin	6	17,6
Sisplatin-Etoposid	11	32,4

Tablo 4.18 Akciğer kanserli olguların RT'e ait özellikler ve cevabı

	Sayı	Sıklık (%)
İlk RT verilme nedeni		
Primer bölgesi	19	55.9
Post op	1	
Rezidü	18	
Kemik metastazı	4	11.8
Beyin metastazı	8	23.5
Cilt metastazı	2	5.9
Adrenal metastazı	1	2.9
Primer bölge RT		
Sadece primer kitle	3	
Sadece mediasten	8	
Kitle + mediasten	8	
Primer bölgeye yönelik RT dozu		
21Gy	1	5.3
30Gy	2	10.5
45Gy	1	5.3
50Gy	1	5.3
54Gy	3	15.8
56Gy	1	5.3
60Gy	9	47.4
64Gy	1	5.3
Metastatik bölgeye RT dozu		
20Gy	1	6.7
27Gy	1	6.7
30Gy	7	46.7
45Gy	6	40.0
RT yanıtı		
Rezidü için Tam	2	11.1
Parsiyel	8	44.4
Yok	4	22.2
Bilinmiyor	4	22.2
Metastaz için Tam	2	15.4
Parsiyel	9	69.2
Yok	1	7.7
Bilinmiyor	1	7.7
RT sonra tekrar RT verilme nedeni		
Primer bölgeye	2	
Kemik metastazı	5	
Beyin metastazı	4	
Beyine profilaksi	1	
RT sonrası stereotaksi (Cyberknife) nedeni		
Beyin metastazı	3	60.0
Adrenal metastazı	1	20.0
Akciğer metastazı	1	20.0

Ortanca takip süresi 13 (1-90) ay olan grubumuzda lokal hastaliksız, hastaliksız ve genel sağkalım verileri Tablo 4.19’de gösterilmiştir.

Tablo 4.19 Akciğer kanserli olguları için RT sonrası nüks durumu ve sağkalım sonuçları

RT sonrası sağkalım	Sayı	Sıklık %
RT sonra lokal hastaliksız sağkalım	24	70.6
RT sonra hastaliksız sağkalım	2	5.9
RT sonra genel sağkalım	4	11.8
RT sonrası lokal hastaliksız sağkalım		
2 yıllık	9	64.0
3 yıllık	4	64.0
5 yıllık	2	48.0
RT sonrası hastaliksız sağkalım		
2 yıllık	6	17.6
3 yıllık	2	5.9
5 yıllık	1	2.9
RT sonrası genel sağkalım (34 hasta)		
2 yıllık	10	30.3
3 yıllık	4	14.6
5 yıllık	2	9.7

Akciğer kanserli olguların genotip ve alel sıklıkları tablo 4.13’te gösterilmiştir. Tüm genotiplerin Hardy-Weinberg dengesinde olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.20 Akciğer kanserli olguların genotipleri ve alel sıklıkları

Genotip veya alel	Sayı	Sıklık (%)	Hardy-Weinberg dengesinde
3435 CC	9	26,5	Evet (p=0.2605)
CT	20	58,8	
TT	5	14,7	
C alel	38	55.9	
T alel	30	44.1	
2677 GG	8	23,5	Evet (p=0.1512)
GT	21	61,8	
GA	2	5,9	
AT	1	2,9	
TT	2	5,9	
G alel	39	57.4	
A alel	3	4.4	
T alel	26	38.2	
1236 CC	12	35,3	Evet (p=0.7963)
CT	17	50,0	
TT	5	14,7	
C alel	41	60.3	
T alel	27	39.7	

Her bir genotip veya genotip kombinasyonu için hesaplanan yanıtlar Tablo 4.21 A ve B'de gösterilmektedir. Tüm hastalar incelendiğinde, genotiplerin ve genotip kombinasyonlarının arasında RT yanıtında fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ) ancak anlamlı olmasa da tüm genotiplerde mutant homozigot olgularda, homozigot yabancı tip ve heterozigot olgularla kıyaslandığında, tam cevap görülme oranı daha yüksek bulunmuştur.



Tablo 4.21 Akciğer kanserli hastalarda rezidü durumunda RT'nin her bir genotip ve genotip kombinasyonlar için yanıt değerlendirilmesi

A		Cevap				Ki-kare
Genotip/kombinasyon		Tam	Parsiyel	Yok	Bilinmiyor	Anlamlılık
3435	CC	2	5	2	0	0.501
	CT	1	11	2	4	
	TT	1	1	1	1	
2677	A alel	1	2	0	0	0.356
	GG	1	5	2	0	
	GT	1	10	3	4	
	TT	1	0	0	1	
1236	CC	2	7	2	0	0.155
	CT	0	9	2	4	
	TT	2	1	1	1	
Komb	CC-GG-CC	1	3	2	0	0.149
	TT-TT-TT	1	0	0	1	

B		Cevap		Ki-kare	Fisher
Genotip/kombinasyon		Tam	Parsiyel veya Yok	Anlamlılık	Anlamlılık
3435	CC+CT	3	20	P=0.360	P=0.408
	TT	1	2		
2677	A alel	1	2	P=0.360	P=0.408
	Diğer	3	20		
2677	Diğer	3	22	P=0.017	P=0.154
	TT	1	0		
1236	CC+CT	2	20	P=0.037	P=0.099
	TT	2	2		
Komb	CC-GG-CC	1	5	P=0.088	P=0.286
	TT-TT-TT	1	0		

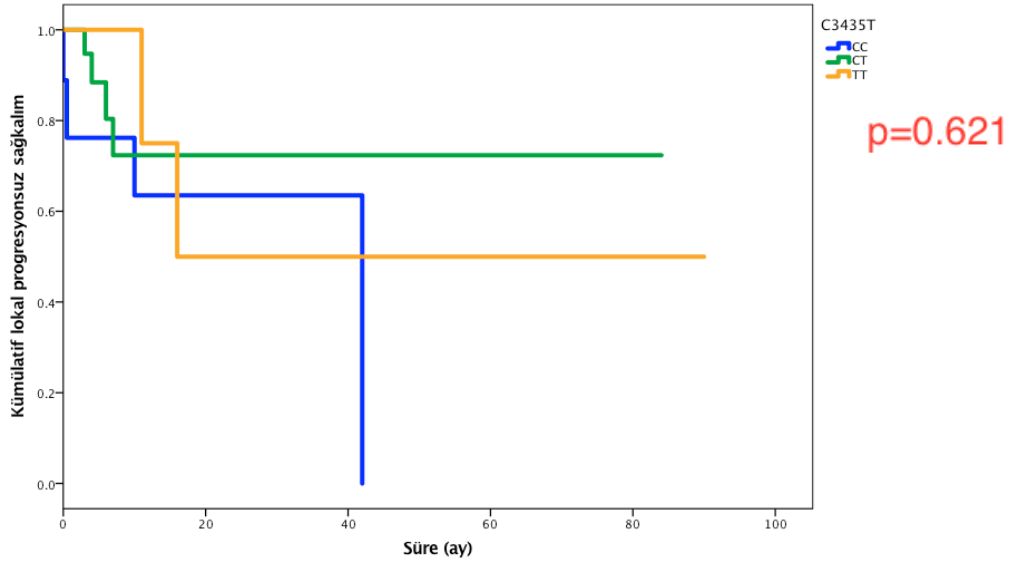
Genotip ve genotip kombinasyonlara göre lokal nüks geliştirme sıklıkları ve aralarındaki farkı Tablo 4.22 A ve B'de gösterilmektedir. genotiplerin ve genotip kombinasyonların arasında lokal nüks geliştirmekte fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ )

Tablo 4.22 Akciğer kanserli hastalarda ilk RT tedavilerden sonra genotip ve genotip kombinasyonlara göre lokal nüks geliştirme sıklığı

A		Lokal nüks		Ki-kare
Genotip/kombinasyon		Yok	Var	Anlamlılık
3435	CC	5	4	P=0.349
	CT	16	4	
	TT	3	2	
2677	A alel	2	1	P=0.422
	GG	4	4	
	GT	16	5	
	TT	2	0	
1236	CC	6	6	P=0.090
	CT	13	4	
	TT	5	0	
Komb	CC-GG-CC	3	3	P=0.206
	TT-TT-TT	2	0	

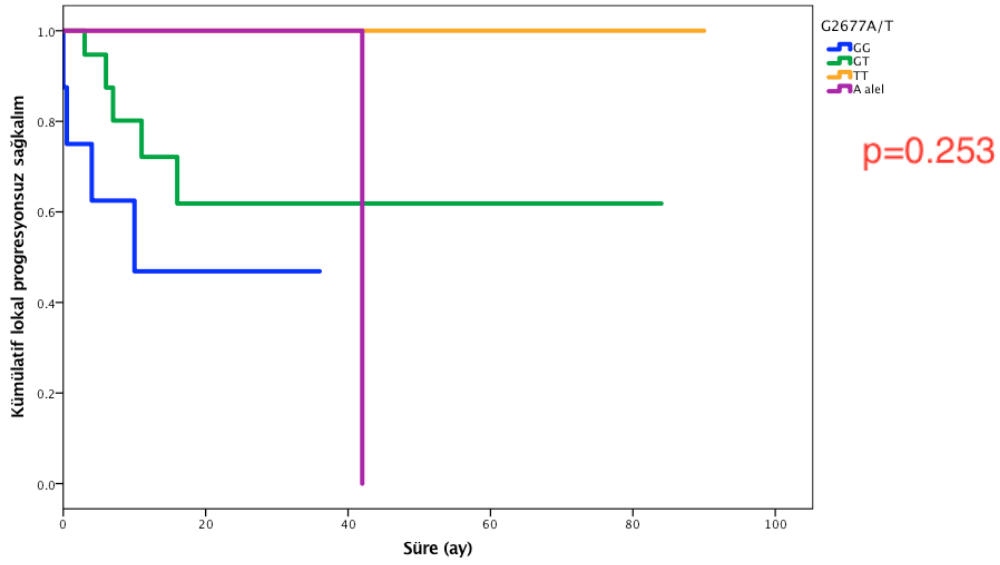
B		Lokal nüks		Ki-kare	Fisher
Genotip/kombinasyon		Yok	Var	Anlamlılık	Anlamlılık
3435	CC+CT	21	8	P=0.574	P=0.618
	TT	3	2		
2677	A alel	2	1	P=0.876	P=1
	Diğer	22	9		
2677	Diğer	22	10	P=0.347	P=1
	TT	2	0		
1236	CC+CT	19	10	P=0.118	P=0.291
	TT	5	0		
Komb	CC-GG-CC	3	3	P=0.206	P=0.464
	TT-TT-TT	2	0		

Akciğer kanserli hastalar için genotip ve kombinasyonlara göre lokal progresyonsuz sağkalım eğrileri Şekil, 4.9, 4.10, 4.11 ve 4.12'te gösterilmektedir.



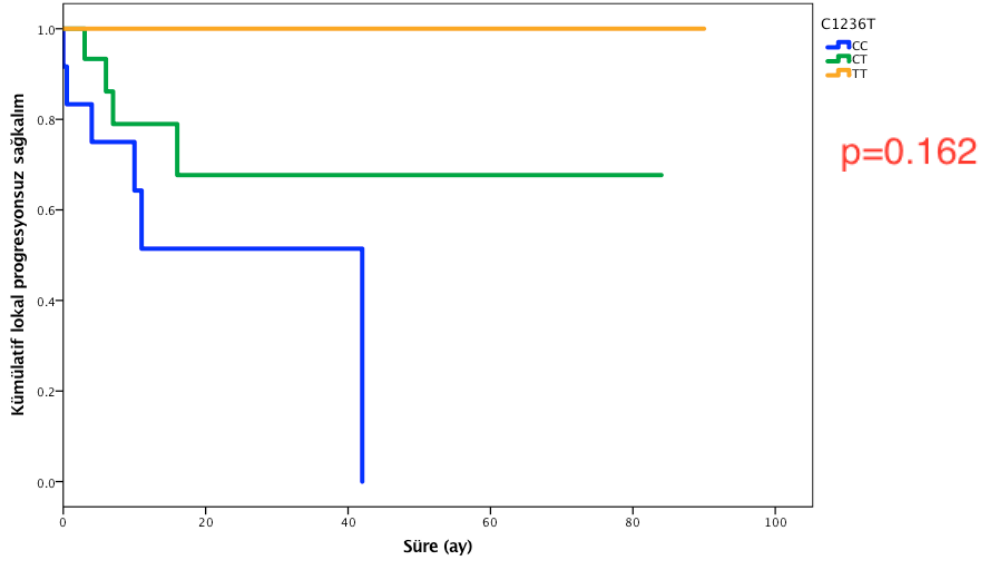
Ay	3435CC		3435CT		3435TT	
	Sağkalan (%)	Kalan Vaka	Sağkalan (%)	Kalan Vaka	Sağkalan (%)	Kalan Vaka
12	63.5	4	72.3	6	75.0	3
24	63.5	3	72.3	4	50.0	2
60	0	0	-	1	50.0	1
120	0	0	-	0	-	0

Şekil 4.9 Akciğer kanserli hastalarda C3435T genetik polimorfizm göre ilk RT sonrası lokal progresyonsuz sağkalım eğrisi ve 12.,24., 60. ve 120. aylardaki sağkalım değerleri



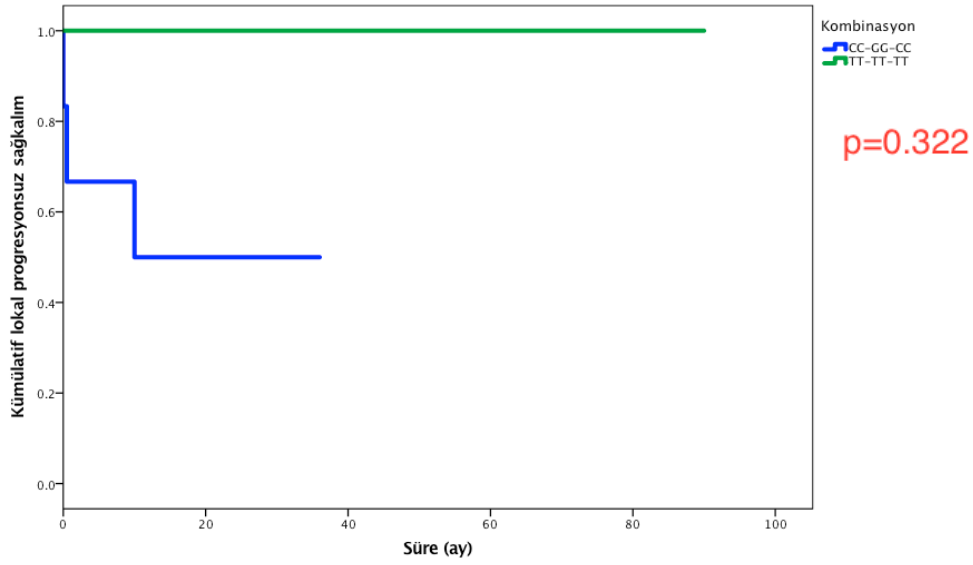
Ay	2677GG		2677GT		2677TT		2677A alel	
	Sağkalan (%)	Kalan Vaka	Sağkalan (%)	Kalan Vaka	Sağkalan (%)	Kalan Vaka	Sağkalan (%)	Kalan Vaka
12	46.9	2	72.1	8	100	1	100	2
24	-	1	61.8	6	-	0	100	1
60	-	0	61.8	1	-	0	-	0
120	-	0	-	0	-	0	-	0

Şekil 4.10 Akciğer kanserli hastalarda G2677A/T genetik polimorfizm göre ilk RT sonrası lokal progresyonsuz sağkalım eğrisi ve 12.,24., 60. ve 120. aylardaki sağkalım değerleri



Ay	1236CC		1236CT		1236TT	
	Sağkalan (%)	Kalan Vaka	Sağkalan (%)	Kalan Vaka	Sağkalan (%)	Kalan Vaka
12	51.4	4	79	11	-	0
24	51.4	3	67.7	6	-	0
60	0	0	67.7	1	-	0
120	0	0	-	0	-	0

Şekil 4.11 Akciğer kanserli hastalarda C1236T genetik polimorfizm göre ilk RT sonrası lokal progresyonsuz sağkalım eğrisi ve 12.,24., 60. ve 120. aylardaki sağkalım değerleri



Ay	CC-GG-CC		TT-TT-TT	
	Sağkalan (%)	Kalan Vaka	Sağkalan (%)	Kalan Vaka
12	50.0	2	100.0	1
24	50.0	1	0	0.0
60	-	0	0	0.0
120	-	0	0	0.0

Şekil 4.12 Akciğer kanserli hastalarda C3435T, G2677A/T ve C1236T genetik polimorfizm kombinasyonlarına göre ilk RT sonrası lokal progresyonsuz sağkalım eğrisi ve 12.,24., 60. ve 120. aylardaki sağkalım değerleri.

Genotipler arasında lokal progresyonsuz sağkalım açısından fark bulunamamıştır ( $P>0.05$ ). Her bir genotip için yabanıl tip homozigot veya mutant homozigot olguların lokal sağkalım açısından diğer olgulardan farkı tespit edilmemiştir (Şekiller gösterilmemiştir) ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da 2677GG ve 1236CC genotipli hastalarda lokal progresyonsuz sağkalım diğer hastalarla karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur (2677GG hastalarda %50 vs. 2677diğer hastalarda %76.9 ( $p=0.064$ ), 1236CC hastalarda %50 vs. 1236TT+CT hastalarda %81.8 ( $p=0.081$ )).

### 4.3 Gastrointestinal sistem (GİS) kanserli hastalarda RT sonrası analizi

Toplam 41 GİS kanserli tanısı alan hastanın analizi yapılmıştır. Hasta ve tümör özellikler Tablo 4.23'te özetlenmiştir.

Tablo 4.23 GİS kanserli olguların klinik özellikleri

Özellik	Sayı	Sıklık (%)
Tanı Yaşı (ortanca)	53	
45 yaş altı	5	23.8
45 yaş üstü	16	76.2
Cinsiyet		
Kadın	18	43.9
Erkek	23	56.1
Primer kanser		
Kolorektal	21	51.2
Mide	11	26.8
Periampüller	9	22.0
Histopatolojik tip		
Adeno	26	63.4
Müsinöz	6	14.6
Taşlı yüzük	7	17.1
İndiferansiye	1	2.4
Biyopsi yok	1	2.4
Grad (24 hasta için veri var)		
1	6	25.0
2	7	29.2
3	11	45.8
T evresi		
Veri yok	2	4.9
1	0	0
2	10	24.4

3	17	41.5
4	12	29.3
N evresi		
0	6	14.6
1	16	39.0
2	11	26.8
3	2	4.9
Veri yok	6	14.6
M evresi*		
0	33	85.4
1	8	14.6
Tanıdaki evre		
I	0	0.0
II	3	7.3
III	32	78.0
IV	6	14.6

\*RT verildiğinde

GİS kanserli olguların tedavilere (ameliyat, KT) ait özellikler Tablo 4.24, RT'e ait özellikler ve RT'e yanıtı Tablo 4.25'te özetlenmiştir.



Tablo 4.24 GİS kanserli olguların tedavilere ait özellikler

Tedavi	Sayı	Sıklık (%)
Neoadjuvan KT		
Var	1	2,6
Yok	40	97,4
Ameliyat tipi (31 hasta)		
Anterior rezeksiyon	10	32,3
Abdominoperineal rezeksiyon	6	19,4
sağ hemikolektomi	1	3,2
Total gastrektomi	8	25,8
Subtotal gastrektomi	3	9,7
Whipple	2	6,5
Kitle eksizyonu+metastazektomi	1	3,2
Ameliyat sonucu		
R0	14	45,2
R1 (LN ekstakapsüler uzanım)	3	9,7
R1 (ana kitle cerrahi sınır pozitif)	13	41,9
R2	1	3,2
KT protokolleri		
FOLFOX	15	36,6
FOLFİRİ-Altuzan	1	2,4
Xelox-Altuzan	1	2,4
Fufa	7	17,1
ECF	3	7,3
TCF	3	7,3
Taksan-Karboplatin	1	2,4
Gemsitabin-Sisplatin	9	22,0
KT yok	1	2,4

Tablo 4.25. GİS kanserli olguların RT'e ait özellikler ve cevabı

	Sayı	Sıklık (%)
İlk RT verilme nedeni		
Primer bölgesi	33	80,5
Post op	28	
Rezidü	5	
Kemik metastazı	5	12,2
Beyin metastazı	1	2,4
Akciğer metastazı	1	2,4
Karaciğer metastazı	1	2,4
Primer bölge RT		
Pelvis	13	39,4
Pelvis +inguinal Lenfatik	1	3,0
Rektum	1	3,0
Sol flank	1	3,0
Mide loju+lenfatik	6	18,2
Mide loju+lenfatik+boost	3	9,1
Pankreas loju+lenfatik	8	24,2
Primer bölgeye yönelik RT dozu		
18Gy	1	3,0
30Gy	2	6,1
45Gy	9	27,3
50Gy	1	3,0
50.4Gy	17	51,5
54Gy	2	6,1
60Gy	1	3,0
Metastatik bölgeye RT dozu		
8Gy	2	25,0
24Gy	1	12,5
30Gy	3	37,5
36Gy	2	25,0

RT yanıtı			
Rezidü için	Tam	1	20.0
	Parsiyel	0	0
	Yok	2	40.0
	Bilinmiyor	2	40.0
Metastaz için	Tam	2	25.0
	Parsiyel	1	12.5
	Yok	2	25.0
	Bilinmiyor	3	37.5
RT sonra tekrar RT verilme nedeni			
	Reirradiyasyon	2	28,6
	Kemik metastazı	3	42,9
	Beyin metastazı	1	14,3
	Lenfadenopati	1	14,3
RT sonrası stereotaksi (Cyberknife) uygulanma nedeni			
	Akciğer metastazı	1	33.3
	Karaciğer metastazı	1	33.3
	T10 vertebra metastazı	1	33.3

Ortanca takip süresi 28 (1-108) ay olan grubumuzda lokal hastalıksız, hastalıksız ve genel sağkalım verileri Tablo 4.26'de gösterilmiştir.

Tablo 4.26. GİS kanserli olguları için RT sonrası nüks durumu ve sağkalım sonuçları

RT sonrası sağkalım	Sayı	Sıklık %
RT sonra lokal hastalıksız sağkalım	32	78.0
RT sonra hastalıksız sağkalım	12	29.3
RT sonra genel sağkalım	15	36.6
RT sonrası lokal hastalıksız sağkalım		
2 yıllık	20	81.7
3 yıllık	18	77.7
5 yıllık	13	68.0
RT sonrası hastalıksız sağkalım		
2 yıllık	17	41.5
3 yıllık	14	34.1
5 yıllık	12	29.3
RT sonrası genel sağkalım		
2 yıllık	21	53.4
3 yıllık	19	48.3
5 yıllık	15	40.7

GİS kanserli olguların genotip ve alel sıklıkları Tablo 4.27’de gösterilmiştir. C1236T genotipi Hardy-Weinberg dengesinde iken C3435T ve G2677A/T genotipleri Hardy –Weinberg dengesinde olmadığı görülmüştür. Bu nedenle GİS kanserli grubumuzu oluşturan her bir kanser tipi için genotip ve alel sıklıkları hesaplanmıştır. Tablo 4.28’de kolorektal kanserli olguların genotiplerin sıklığı gösterilmiştir, C3435T ve G2677A/T genotipleri Hardy–Weinberg dengesinde olmadığı görülmüştür. Tablo 4.29’da mide kanserli ve Tablo 4.30’da pankreas kanserli hastalarda tüm genotipler Hardy-Weinberg dengesinde olduğu görülmüştür.

Tablo 4.27 GİS kanserli olguların genotipleri ve alel sıklıkları

Genotip veya alel	Sayı	Sıklık (%)	Hardy-Weinberg dengesinde
3435 CC	16	39.0	Hayır (p=0.0212)
CT	13	31.7	
TT	12	29.3	
C alel	45	54.9	
T alel	37	45.1	
2677 GG	16	39.0	Hayır(p=0.0002)
GT	15	36.6	
AA	1	2.4	
AT	1	2,4	
TT	8	19.5	
G alel	47	59.5	
A alel	3	7.1	
T alel	32	33.3	
1236 CC	14	34.1	Evet (p=0.735)
CT	19	46.3	
TT	8	19.5	
C alel	47	57.3	
T alel	35	42.7	

Tablo 4.28 Kolorektal kanserli olguların genotipleri ve alel sıklıkları

Genotip veya alel	Sayı	Sıklık (%)	Hardy-Weinberg dengesinde
3435 CC	11	52.4	Hayır (p=0.0013)
CT	3	14.3	
TT	7	33.3	
C alel	25	59.5	
T alel	17	40.5	
2677 GG	11	23,5	Hayır(p=0.0006)
GT	3	61,8	
AA	1	5,9	
AT	1	2,9	
TT	5	5,9	
G alel	25	59.5	
A alel	3	7.1	
T alel	14	33.3	
1236 CC	9	42.9	Evet (p=0.3782)
CT	8	38.1	
TT	4	19.0	
C alel	26	61.9	
T alel	16	38.1	

Tablo 4.29 Mide kanserli olguların genotipleri ve alel sıklıkları

Genotip veya alel	Sayı	Sıklık (%)	Hardy-Weinberg dengesinde	
3435	CC	3	27.3	Evet (p=0.7401)
	CT	6	54.5	
	TT	2	18.2	
	C alel	12	54.6	
	T alel	10	45.4	
2677	GG	3	27.3	Evet (p=0.7401)
	GT	6	54.5	
	TT	2	18.2	
	G alel	12	54.6	
	T alel	10	45.4	
1236	CC	3	27.3	Evet (p=0.763)
	CT	5	45.5	
	TT	3	27.3	
	C alel	11	50.0	
	T alel	11	50.0	

Tablo 4.30 Pankreas kanserli olguların genotipleri ve alel sıklıkları

Genotip veya alel	Sayı	Sıklık (%)	Hardy-Weinberg dengesinde	
3435	CC	2	52.4	Evet(p=0.7642)
	CT	4	14.3	
	TT	3	33.3	
	C alel	8	44.4	
	T alel	10	55.6	
2677	GG	2	23,5	Evet (p=0.3782)
	GT	6	61,8	
	TT	1	5,9	
	G alel	10	55.6	
	A alel	0	7.1	
	T alel	8	44.4	
1236	CC	2	42.9	Evet (p=0.3782)
	CT	6	38.1	
	TT	1	19.0	
	C alel	10	55.6	
	T alel	8	44.4	

Tablo 4.31 GiS kanserli hastalarda rezidü durumunda RT'nin her bir genotip ve genotip kombinasyonlar için yanıt değerlendirilmesi

A		Cevap				Ki-kare
Genotip/kombinasyon		Tam	Parsiyel	Yok	Bilinmiyor	Anlamlılık
3435	CC	1	0	2	4	0.155
	CT	0	1	1	0	
	TT	2	0	1	1	
2677	A alel	1	0	0	0	0.633
	GG	1	1	2	4	
	GT	0	0	1	1	
	TT	1	0	1	0	
1236	CC	0	1	1	4	0.319
	CT	2	0	2	1	
	TT	1	0	1	0	
Komb	CC-GG-CC	0	0	1	4	0.103
	TT-TT-TT	1	0	1	0	

B		Cevap		Ki-kare	Fisher
Genotip/kombinasyon		Tam	Parsiyel veya Yok	Anlamlılık	Anlamlılık
3435	CC +CT	1	4	P=0.187	P=0.464
	TT	2	1		
2677	A alel	1	0	P=0.168	P=0.375
	Diğer	2	5		
2677	Diğer	2	4	P=0.673	P=1
	TT	1	1		
1236	CC+CT	2	4	P=0.673	P=1
	TT	1	1		
Komb	CC-GG-CC	0	1	P=0.386	P=1
	TT-TT-TT	1	1		

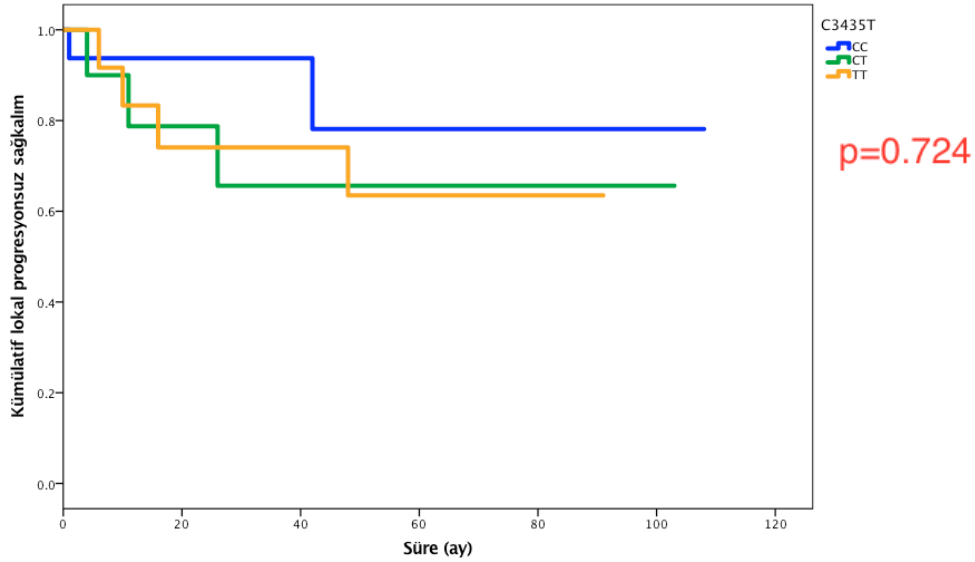


Tablo 4.32 GİS kanserli hastalarda ilk RT tedavilerden sonra genotip ve genotip kombinasyonlarına göre lokal nüks geliştirme sıklığı

A		Nüks		Ki-kare
Genotip/kombinasyon		yok	var	Anlamlılık
3435	CC	14	2	P=0.417
	CT	10	3	
	TT	8	4	
2677	A alel	2	0	P=0.081
	GG	15	1	
	GT	11	4	
	TT	4	4	
<b>1236</b>	<b>CC</b>	<b>13</b>	<b>1</b>	<b>P=0.007</b>
	<b>CT</b>	<b>16</b>	<b>3</b>	
	<b>TT</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	
<b>Komb</b>	<b>CC-GG-CC</b>	<b>10</b>	<b>1</b>	<b>P=0.026</b>
	<b>TT-TT-TT</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	

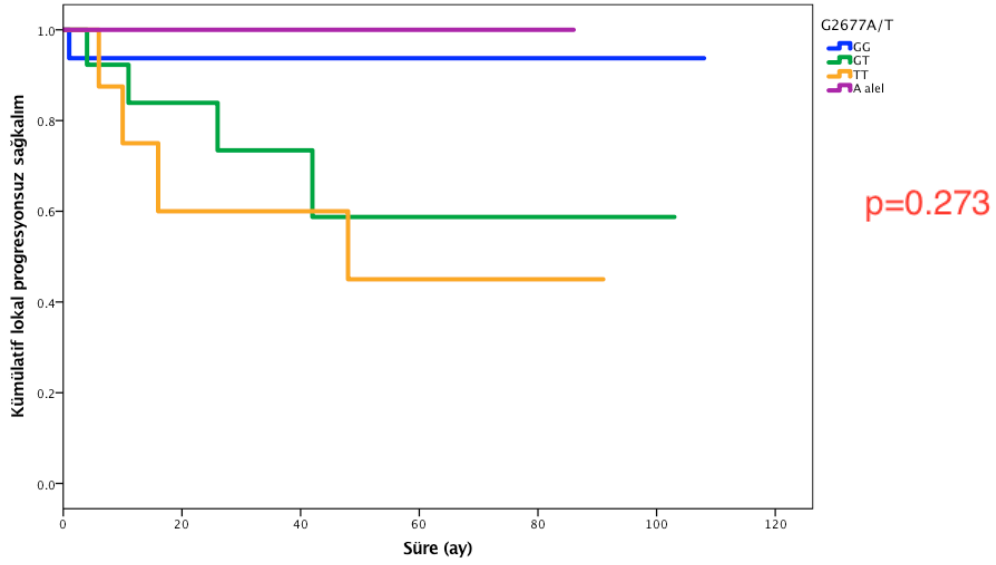
B		Nüks		Ki-kare	Fisher
Genotip/kombinasyon		yok	Var	Anlamlılık	Anlamlılık
3435	CC+CT	24	5	P=0.257	P=0.408
	TT	8	4		
2677	A alel	2	0	P=0.442	P=1
	Diğer	30	9		
2677	Diğer	28	5	<b>P=0.033</b>	<b>P=0.054</b>
	TT	4	4		
1236	CC+CT	29	4	<b>P=0.002</b>	<b>P=0.007</b>
	TT	3	5		
<b>Komb</b>	<b>CC-GG-CC</b>	<b>10</b>	<b>1</b>	<b>P=0.026</b>	<b>P=0.047</b>
	<b>TT-TT-TT</b>	<b>3</b>	<b>4</b>		

GİS kanserli hastalar için genotip ve kombinasyonlara göre progresyonsuz sağkalım eğrileri Şekil, 4.13, 4.14, 4.15 ve 4.16'da gösterilmiştir. C1236T polimorfizmin genotiplerin arasında lokal progresyonsuz sağkalım açısından fark bulunmuştur (P=0.044) Diğer genotipler arasında progresyonsuz sağkalım açısından fark bulunamamıştır (P>0.05). Her bir genotip için yabancı tip homozigot veya mutant homozigot olguların progresyonsuz sağkalım açısından diğer olgulardan farkı araştırıldığında 1236TT homozigot mutant genotipin 1236CC yabancı tip ve 1236CT genotipleri ile kıyaslandığında lokal progresyonsuz sağkalım daha düşük bulunmuştur (P=0.013) (Şekil gösterilmemiştir)



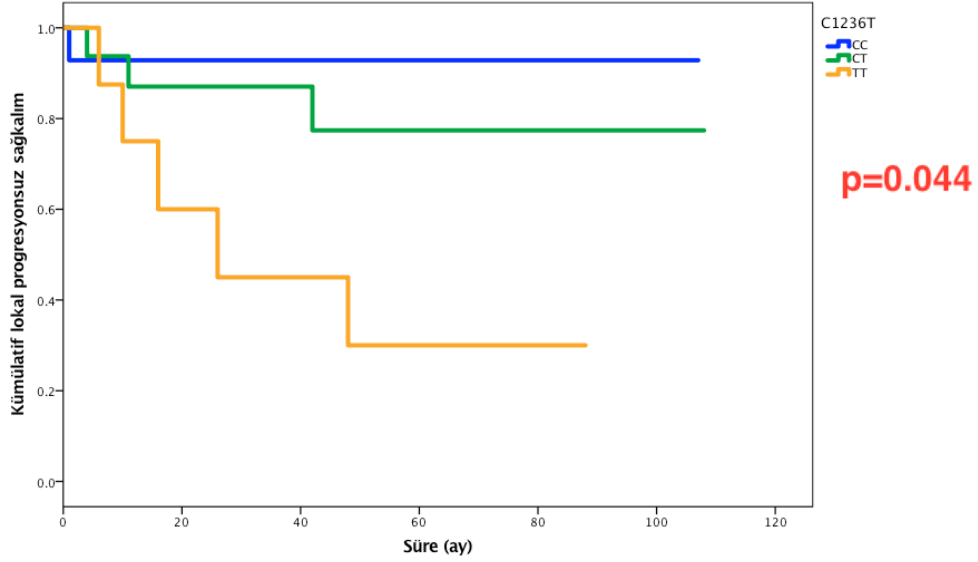
Ay	3435CC		3435CT		3435TT	
	Sağkalan (%)	Kalan Vaka	Sağkalan (%)	Kalan Vaka	Sağkalan (%)	Kalan Vaka
12	93.8	10	78.8	7	83.3	10
24	93.8	7	78.8	6	74.1	7
60	78.1	4	65.6	3	63.5	6
120	-	0	-	0	-	0

Şekil 4.13 GİS kanserli hastalarda C3435T genetik polimorfizm göre ilk RT sonrası lokal progresyonsuz sağkalım eğrisi ve 12.,24., 60. ve 120.. aylardaki sağkalım değerleri



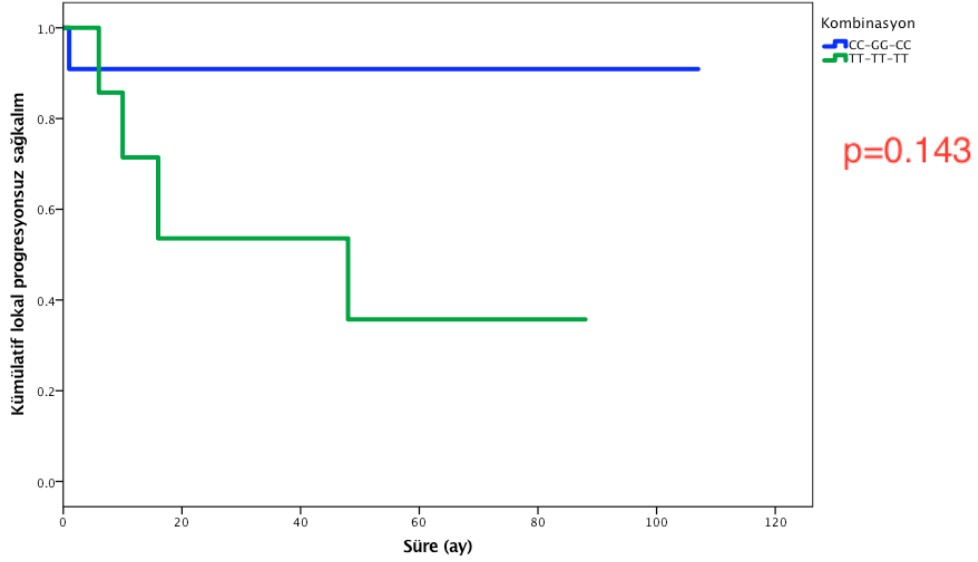
Ay	2677GG		2677GT		2677TT		2677A alel	
	Sağkalan (%)	Kalan Vaka	Sağkalan (%)	Kalan Vaka	Sağkalan (%)	Kalan Vaka	Sağkalan (%)	Kalan Vaka
12	100.0	7	100.0	2	80.0	4	100.0	1
24	100.0	6	100.0	2	80.0	4	100.0	1
60	100.0	5	50.0	1	60.0	2	0	0
120	0	0	0	0	0	0	0	0

Şekil 4.14 GİS kanserli hastalarda G2677A/T genetik polimorfizm göre ilk RT sonrası lokal progresyonsuz sağkalım eğrisi ve 12.,24., 60. ve 120.. aylardaki sağkalım değerleri



Ay	1236CC		1236CT		1236TT	
	Sağkalan (%)	Kalan Vaka	Sağkalan (%)	Kalan Vaka	Sağkalan (%)	Kalan Vaka
12	92.9	13	87.1	13	75.0	6
24	92.9	5	87.1	11	60.0	4
60	92.9	3	77.4	8	30.0	2
120	-	0	-	0	-	0

Şekil 4.15 GİS kanserli hastalarda C1236T genetik polimorfizm göre ilk RT sonrası lokal progresyonsuz sağkalım eğrisi ve 12.,24., 60. ve 120. aylardaki sağkalım değerleri



Ay	CC-GG-CC		TT-TT-TT	
	Sağkalan (%)	Kalan Vaka	Sağkalan (%)	Kalan Vaka
12	90.9	6	71.4	5
24	90.9	3	53.6	3
60	90.9	2	35.7	2
120	-	0	-	0

Şekil 4.16 GİS kanserli hastalarda C3435T, G2677A/T ve C1236T genetik polimorfizm kombinasyonlarına göre ilk RT sonrası lokal progresyonsuz sağkalım eğrisi ve 12.,24., 60. ve 120. aylardaki sağkalım değerleri

#### 4.4 MDR1 Genotiplerin progresyonsuz ve genel sağkalım üzerindeki etkisi

MDR1 genindeki polimorfizm ile RT sonrası progresyonsuz ve genel sağkalım ilişkisi tüm hasta popülasyonu üzerinde ve her bir kanser tipi için ki kare ve Kaplan Meier (log rank) ile değerlendirilmiştir.

##### 4.4.1 Tüm çalışma grubumuzda genotiplere göre progresyonsuz ve genel sağkalım analizi

Tablo 4.33 A ve B’de tüm hastalarda genotiplere göre progresyonsuz sağkalım gösterilmiştir. Progresyonsuz sağkalım açısından genotip ve genotip kombinasyonlarının arasında fark bulunamamıştır ( $P>0.05$ )

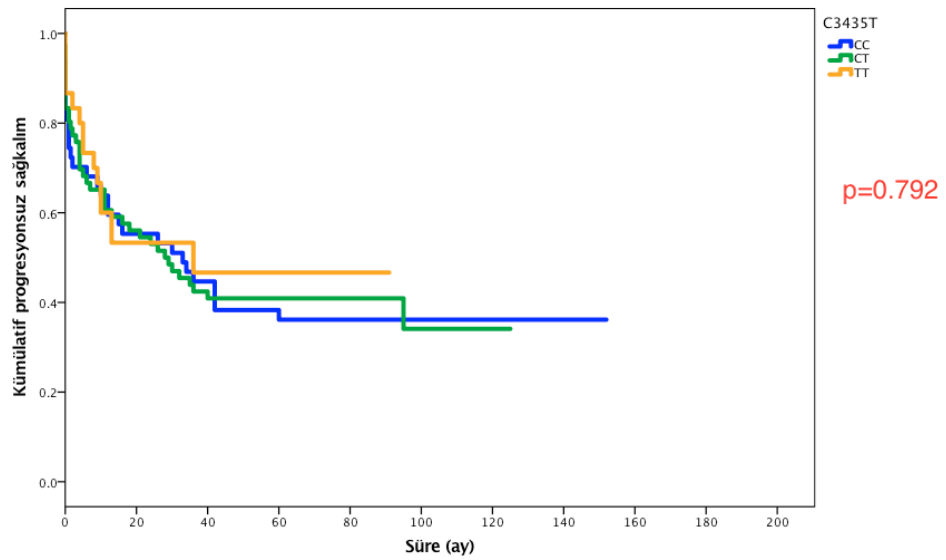
Tablo 4.33 Tüm hastalarda genotiplere göre progresyonsuz sağkalım

A		Nüks		Ki-kare
		yok	var	Anlamlılık
3435	CC	17	30	P=0.653
	CT	26	40	
	TT	14	16	
2677	A alel	4	6	P=0.889
	GG	19	31	
	GT	24	38	
	TT	10	11	
1236	CC	20	35	P=0.610
	CT	28	35	
	TT	9	16	
Komb	CC-GG-CC	11	23	P=0.279
	TT-TT-TT	9	10	

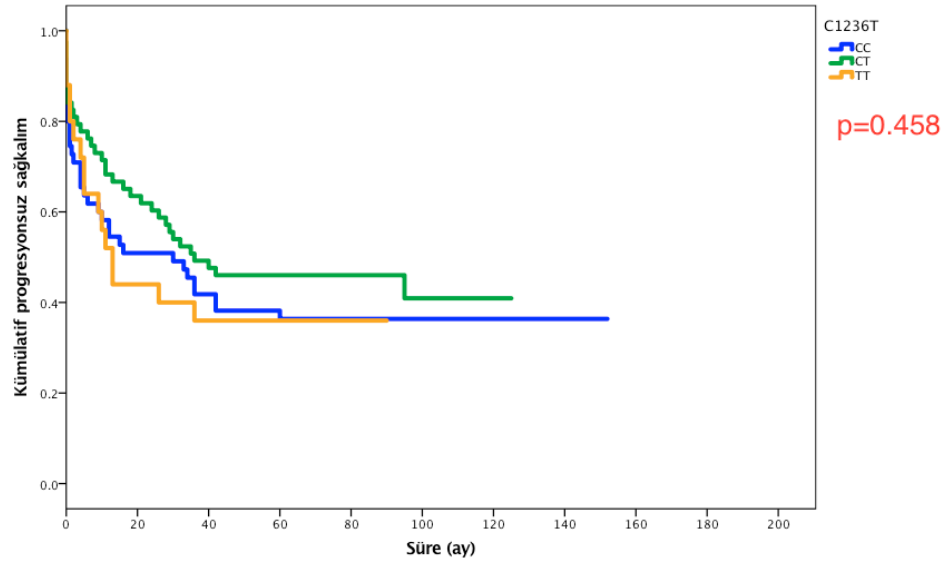
B	Genotip/kombinasyon	Nüks		Ki-kare	Fisher
		yok	var	Anlamlılık	Anlamlılık
3435	CC +CT	43	70	P=0.392	P=0.409
	TT	14	16		
2677	A alel	4	6	P=0.993	P=1
	Diğer	53	80		
2677	Diğer	47	75	P=0.432	P=0.479
	TT	10	11		
1236	CC+CT	48	70	P=0.664	P=0.823
	TT	9	16		
Komb	CC-GG-CC	11	23	P=0.279	P=0.377
	TT-TT-TT	9	10		

Tüm hastalar için genotip ve kombinasyonlara göre progresyonsuz sağkalım eğrileri Şekil, 4.17'de gösterilmiştir. Genotipler arasında progresyonsuz sağkalım açısından fark bulunamamıştır ( $P>0.05$ ). Her bir genotip için yabani tip homozigot veya mutant homozigot olguların progresyonsuz sağkalım açısından diğer olgulardan farkı tespit edilmemiştir (Şekiller gösterilmemiştir)

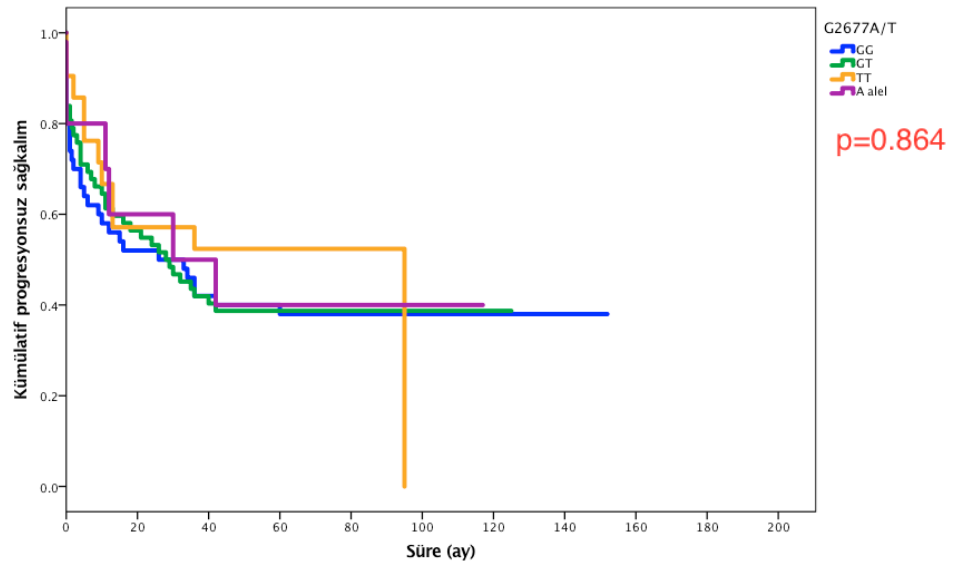
A



B

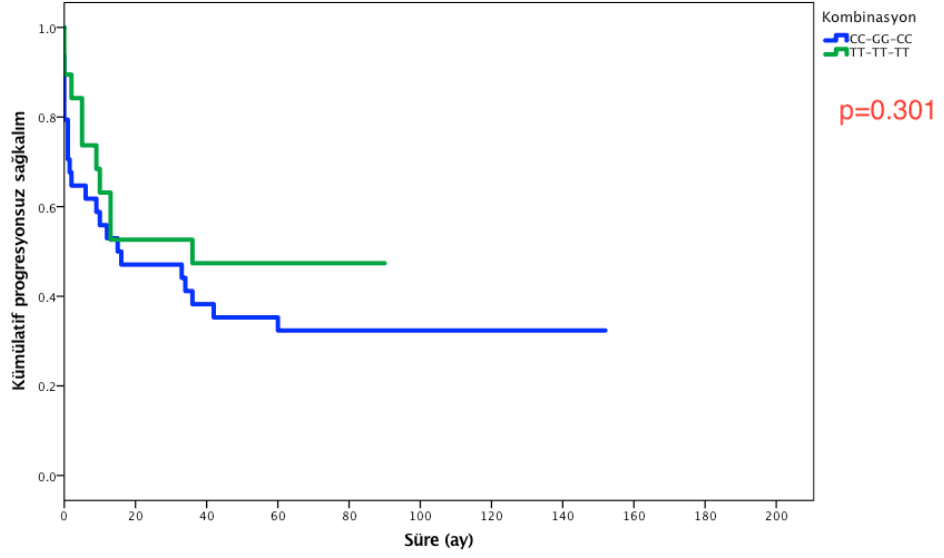


C





D



Şekil 4.17 Tüm hastalarda RT sonrası genotiplere göre progressyonsuz sağkalım eğrileri; A) C3435T, B) C1236T, C) G2677A/T, ve D) C3435T, G2677A/T ve C1236T kombinasyonlar

Tablo 4.34 A ve B’de tüm hastalarda genotiplere göre genel sağkalım gösterilmiştir. Genel sağkalım açısından genotip ve genotip kombinasyonlarının arasında fark bulunamamıştır ( $P>0.05$ )

Tablo 4.34 Tüm hastalarda genotiplere göre genel sağkalım

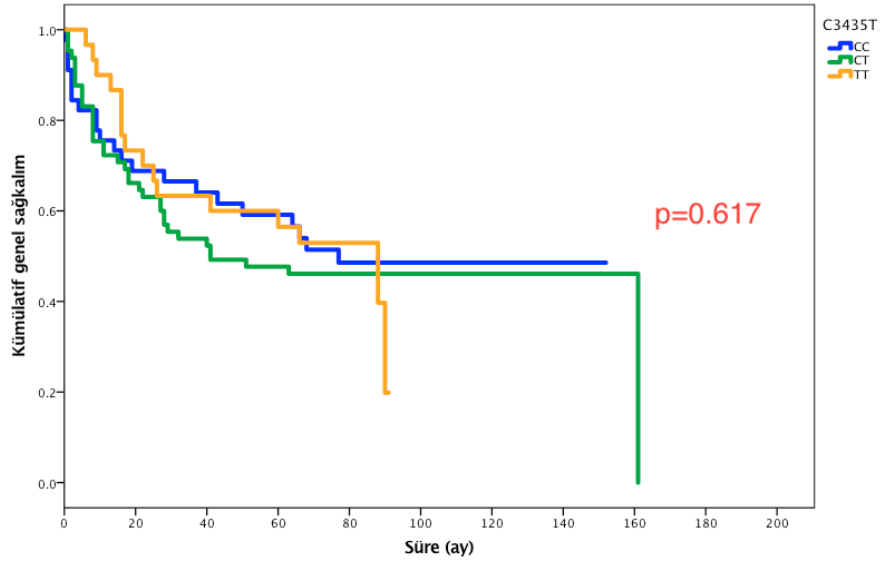
A		Sağ		Ki-kare
Genotip/kombinasyon		Evet	Hayır	Anlamlılık
3435	CC	25	21	P=0.520
	CT	28	36	
	TT	13	16	
2677	A alel	4	5	P=0.399
	GG	28	21	
	GT	25	36	
	TT	9	11	
1236	CC	29	24	P=0.332
	CT	28	34	
	TT	9	15	
Komb	CC-GG-CC	18	15	P=0.490
	TT-TT-TT	8	10	

B		Sağ		Ki-kare	Fisher
Genotip/kombinasyon		Evet	Hayır	Anlamlılık	Anlamlılık
3435	CC+CT	53	57	P=0.748	P=0.836
	TT	13	16		
2677	A alel	4	5	P=0.850	P=1
	Diğer	62	68		
2677	Diğer	57	62	P=0.810	P=1
	TT	9	11		
1236	CC+CT	57	58	P=0.282	P=0.370
	TT	9	15		
Komb	CC-GG-CC	18	15	P=0.490	P=0.565
	TT-TT-TT	8	10		

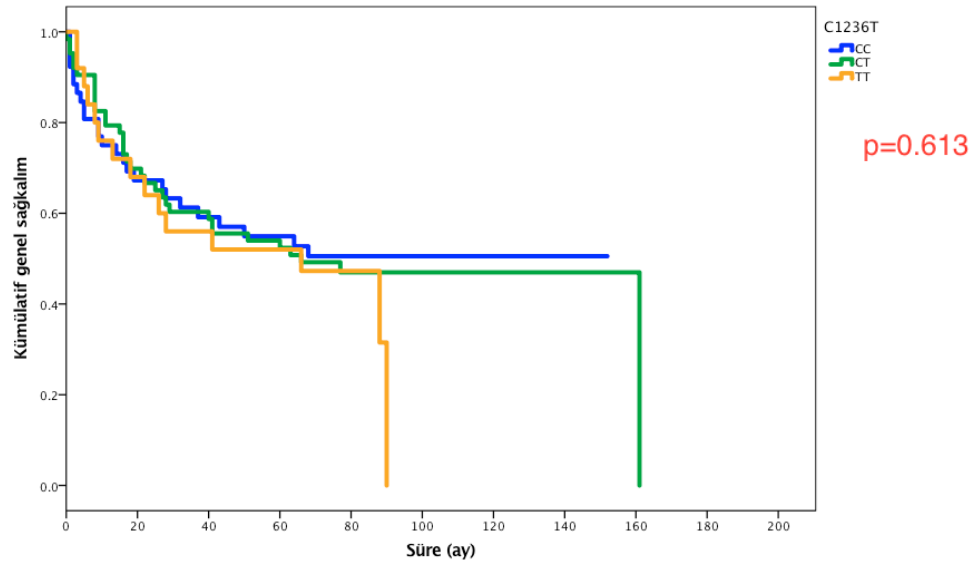
Tüm hastalar için genotip ve kombinasyonlara göre genel sağkalım eğrileri Şekil, 4.18'de gösterilmiştir. Genotipler arasında genel sağkalım açısından fark

bulunamamıştır ( $P>0.05$ ). Her bir genotip için yabancı tip homozigot veya mutant homozigot olguların progresyonsuz sağkalım açısından diğer olgulardan farkı tespit edilmemiştir (Şekiller gösterilmemiştir).

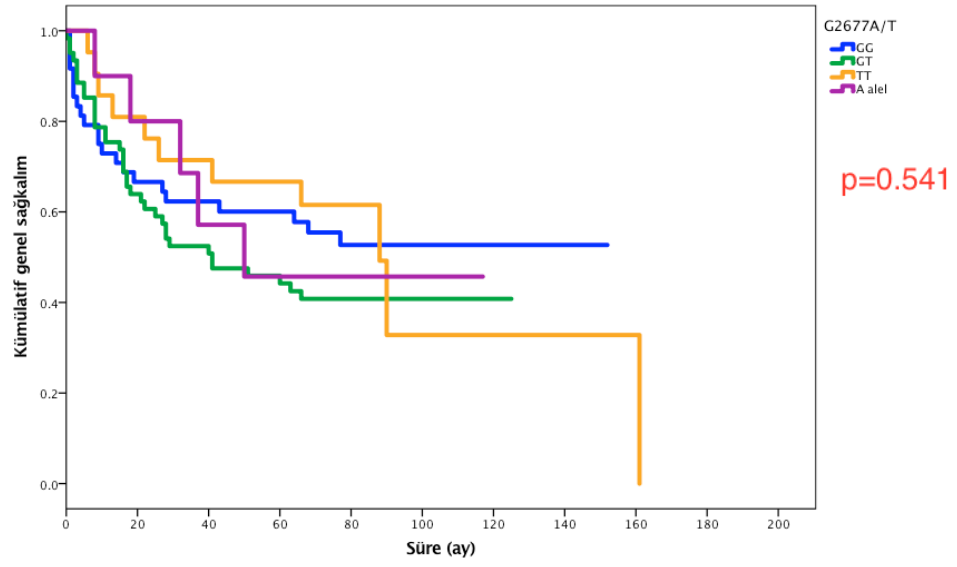
A



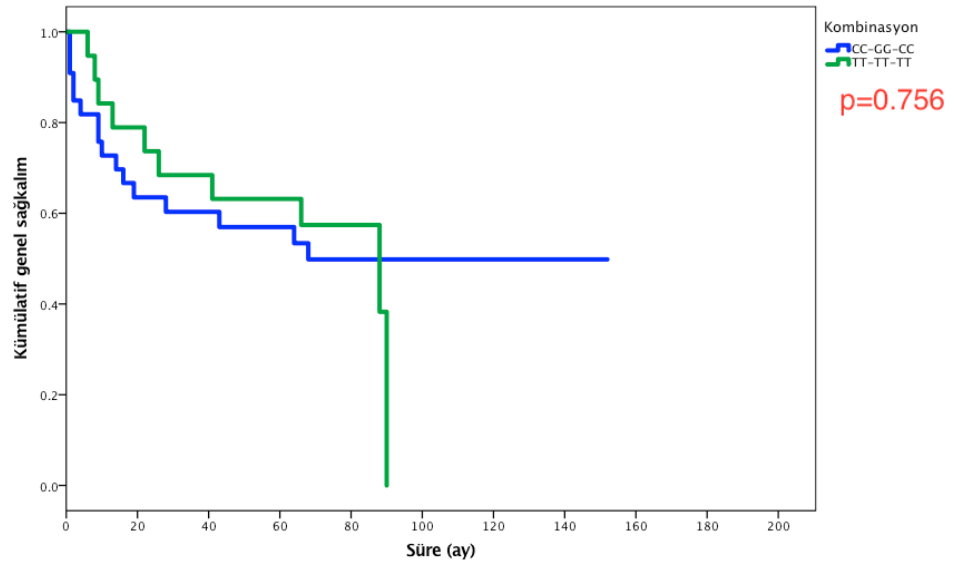
B



C



D



Şekil 4.18 Tüm hastalarda RT sonrası genotiplere göre genel sağkalım eğrileri; A) C3435T, B) C1236T, C) G2677A/T, ve D) C3435T, G2677A/T ve C1236T kombinasyonlar

#### 4.4.2 Meme kanserli hastalarda genotiplere göre progresyonsuz ve genel sağkalım analizi

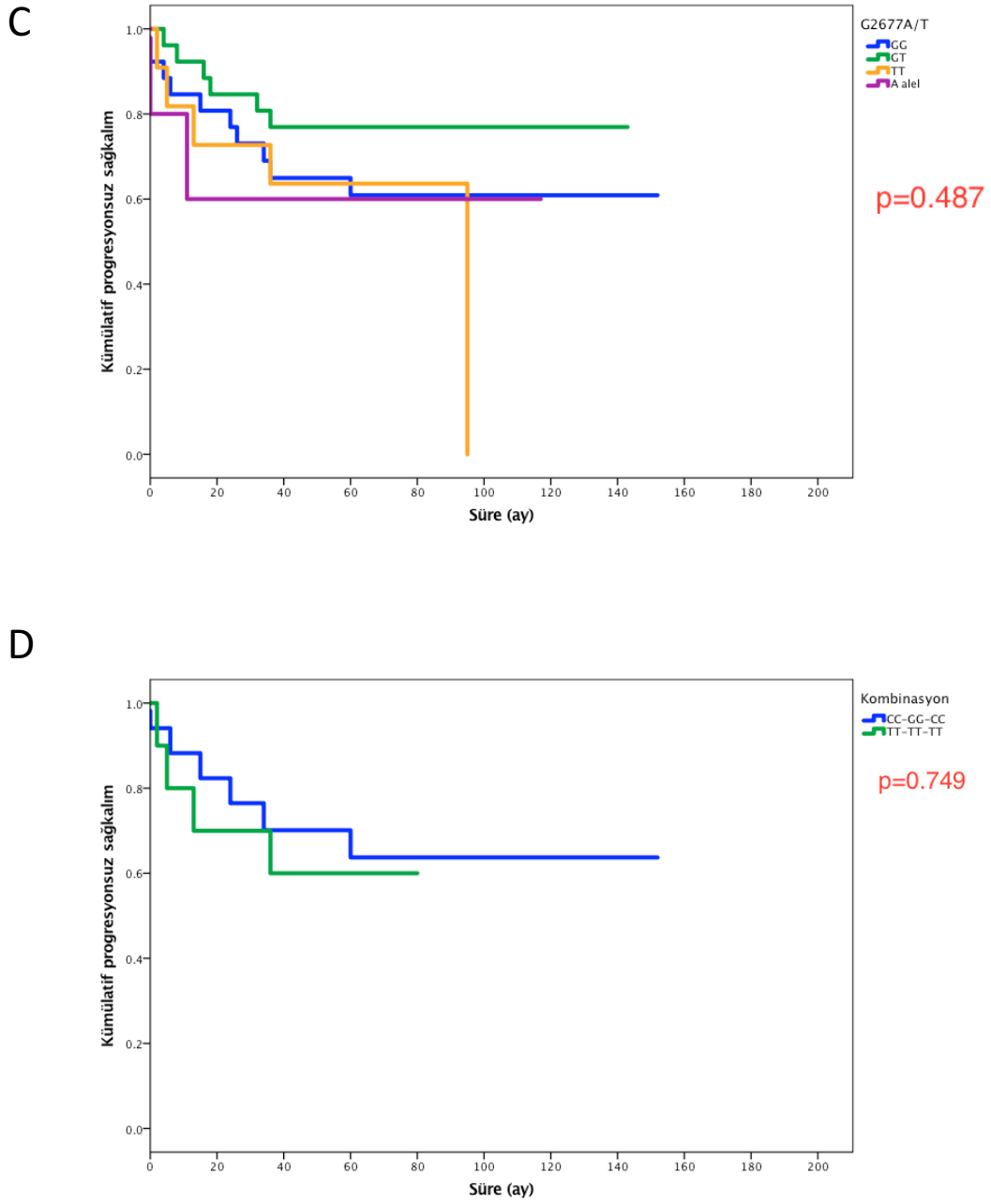
Tablo 4.35 A ve B’de meme kanserli hastalarda genotiplere göre progresyonsuz sağkalım gösterilmiştir. Progresyonsuz sağkalım açısından genotip ve genotip kombinasyonlarının arasında fark bulunamamıştır ( $P>0.05$ )

Tablo 4 .35 Meme kanserli hastalarda genotiplere göre progresyonsuz sağkalım

A		Nüks		Ki-kare
Genotip/kombinasyon		yok	var	Anlamlılık
3435	CC	15	7	P=0.575
	CT	23	10	
	TT	7	6	
2677	A alel	3	2	P=0.505
	GG	16	10	
	GT	20	6	
	TT	6	5	
1236	CC	19	10	P=0.339
	CT	20	7	
	TT	6	6	
Komb	CC-GG-CC	11	6	P=0.807
	TT-TT-TT	6	4	

B		Nüks		Ki-kare	Fisher
Genotip/kombinasyon		yok	var	Anlamlılık	Anlamlılık
3435	CC +CT	38	17	P=0.296	P=0.339
	TT	7	6		
2677	A alel	3	2	P=0.762	P=1
	Diğer	42	21		
2677	Diğer	39	18	P=0.373	P=0.489
	TT	6	5		
1236	CC+CT	39	17	P=0.192	P=0.313
	TT	6	6		
Komb	CC-GG-CC	11	6	P=0.807	P=1
	TT-TT-TT	6	4		





Şekil 4.19 Meme kanserli hastalarda RT sonrası genotiplere göre progressyonsuz sağkalım eğrileri; A) C3435T, B) C1236T, C) G2677A/T, ve D) C3435T, G2677A/T ve C1236T kombinasyonlar

Tablo 4.36 A ve B’de meme kanserli hastalarda genotiplere göre genel sağkalım gösterilmiştir. Genel sağkalım açısından genotip ve genotip kombinasyonlarının arasında fark bulunamamıştır ( $P>0.05$ )

Tablo 4.36 Meme kanserli hastalarda genotiplere göre genel sağkalım

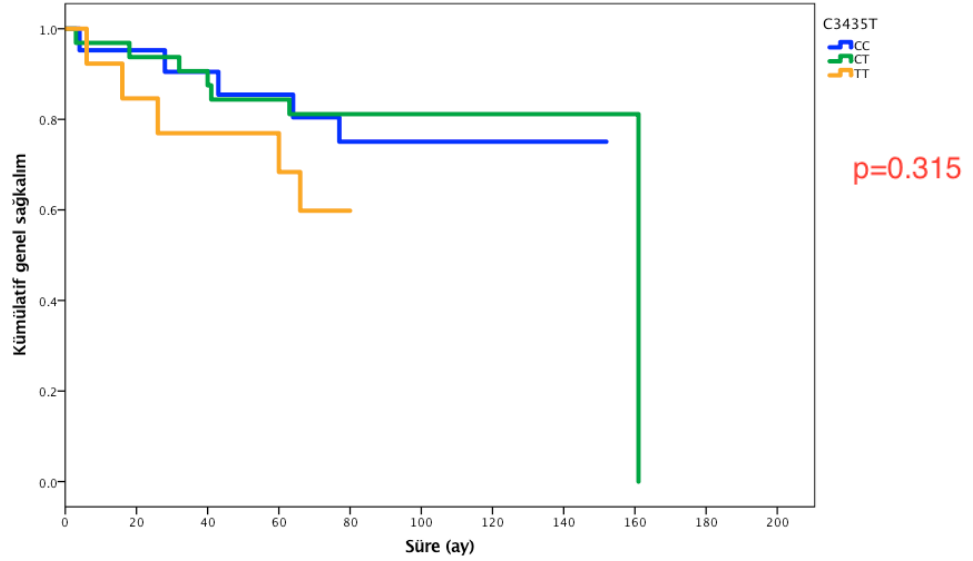
A		Sağ		Ki-kare
Genotip/kombinasyon		Evet	Hayır	Anlamlılık
3435	CC	16	5	P=0.499
	CT	25	7	
	TT	8	5	
2677	A alel	2	2	P=0.476
	GG	19	6	
	GT	21	5	
	TT	7	4	
1236	CC	21	6	P=0.765
	CT	20	7	
	TT	8	4	
Komb	CC-GG-CC	12	4	P=0.780
	TT-TT-TT	7	3	

B		Sağ		Ki-kare	Fisher
Genotip/kombinasyon		Evet	Hayır	Anlamlılık	Anlamlılık
3435	CC +CT	41	12	P=0.242	P=0.294
	TT	8	5		
2677	A alel	2	2	P=0.253	P=0.271
	Diğer	47	15		
2677	Diğer	42	13	P=0.378	P=0.454
	TT	7	4		
1236	CC+CT	41	13	P=0.507	P=0.489
	TT	8	4		
Komb	CC-GG-CC	12	4	P=0.780	P=1
	TT-TT-TT	7	3		

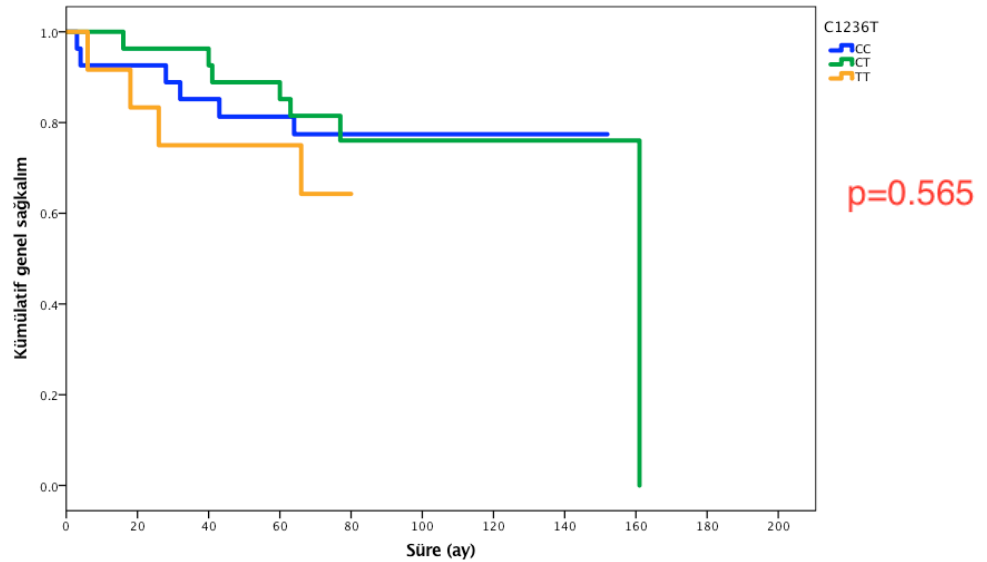


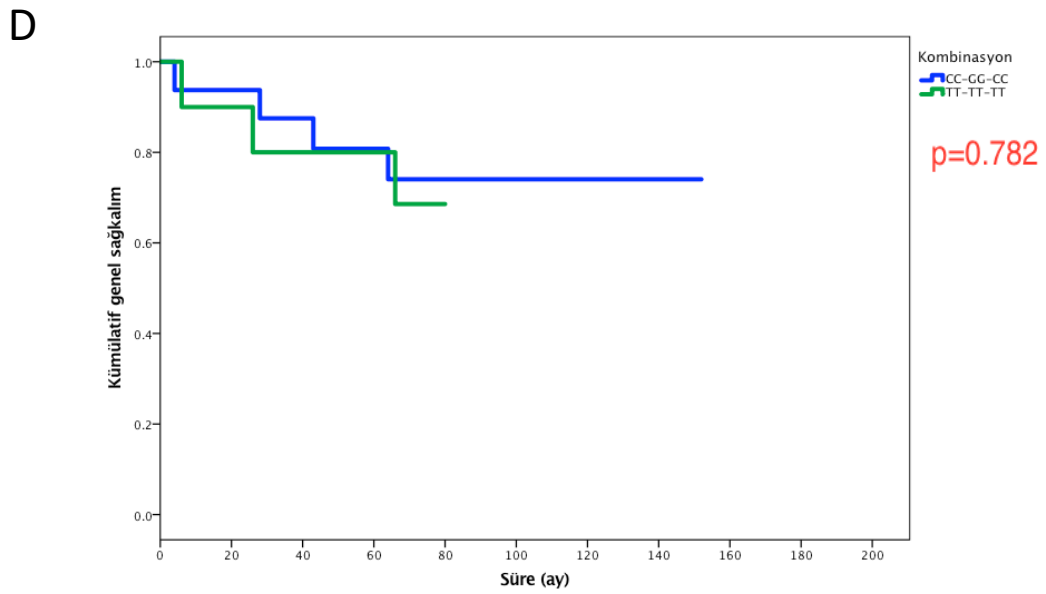
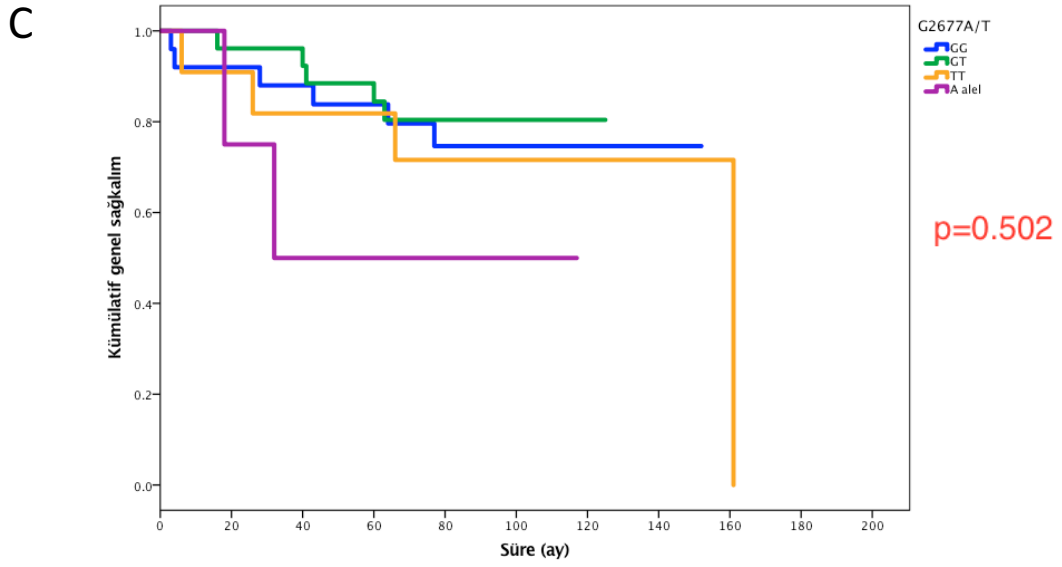
Meme kanserli hastalar için genotip ve kombinasyonlara göre genel sağkalım eğrileri Şekil, 4.20’de gösterilmiştir. Genotipler arasında genel sağkalım açısından fark bulunamamıştır ( $P>0.05$ ). Her bir genotip için yabancı tip homozigot veya mutant homozigot olguların genel sağkalım açısından diğer olgulardan farkı tespit edilmemiştir (Şekiller gösterilmemiştir)

A



B





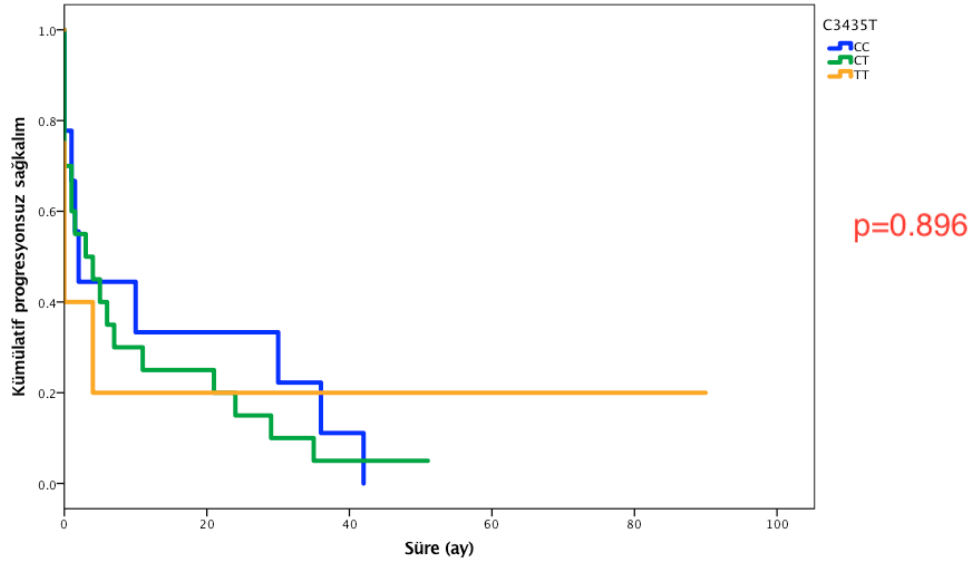
Şekil 4.20 Meme kanserli hastalarda RT sonrası genotiplere göre genel sağkalım eğrileri; A) C3435T, B) C1236T, C) G2677A/T, ve D) C3435T, G2677A/T ve C1236T kombinasyonlar.

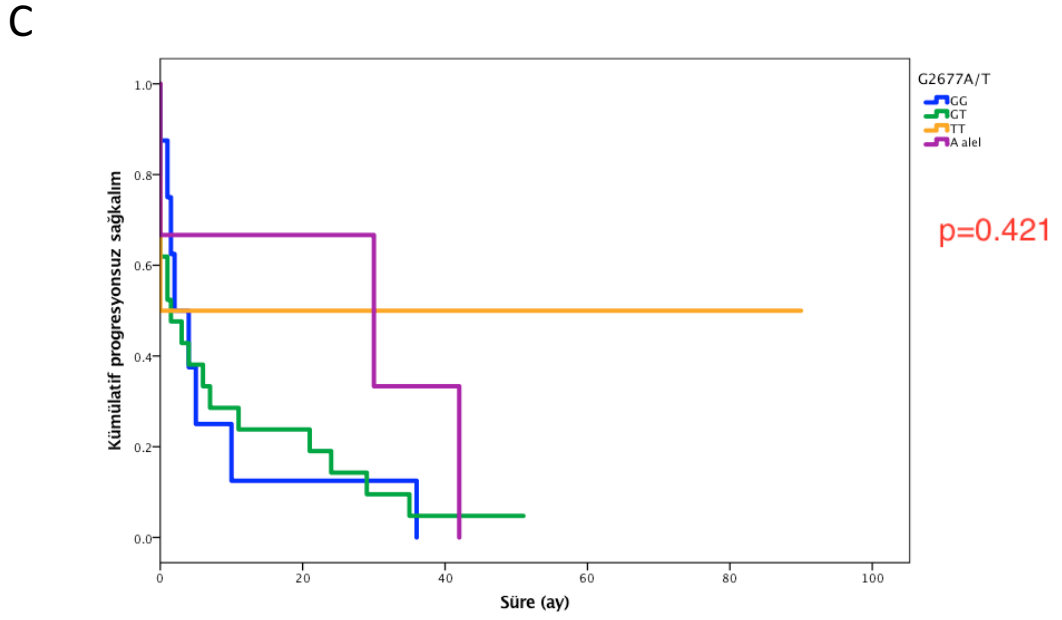
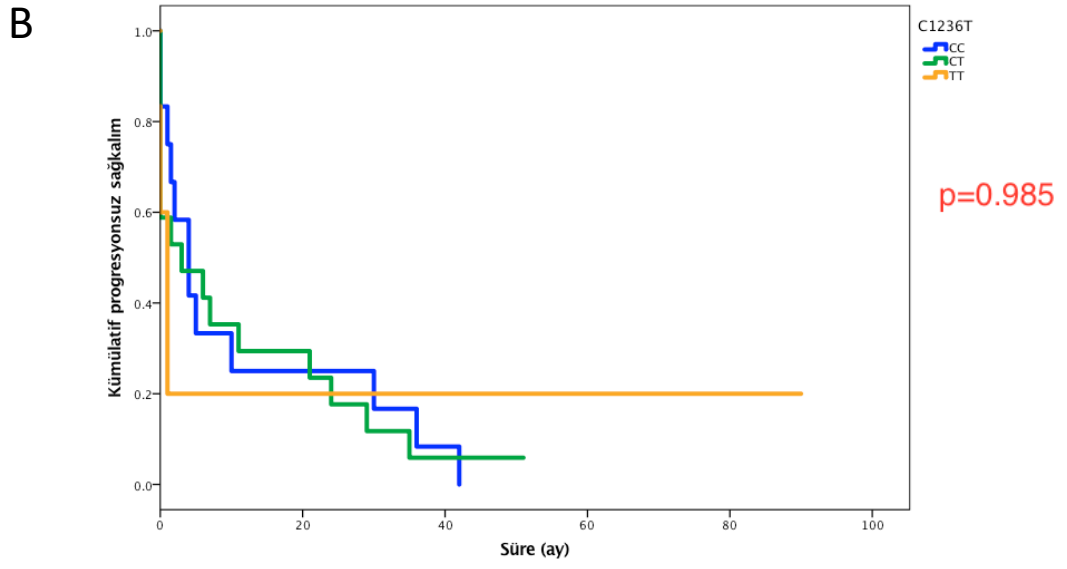
#### 4.4.3 Akciğer kanserli hastalarda genotiplere göre progresyonsuz ve genel sağkalım analizi

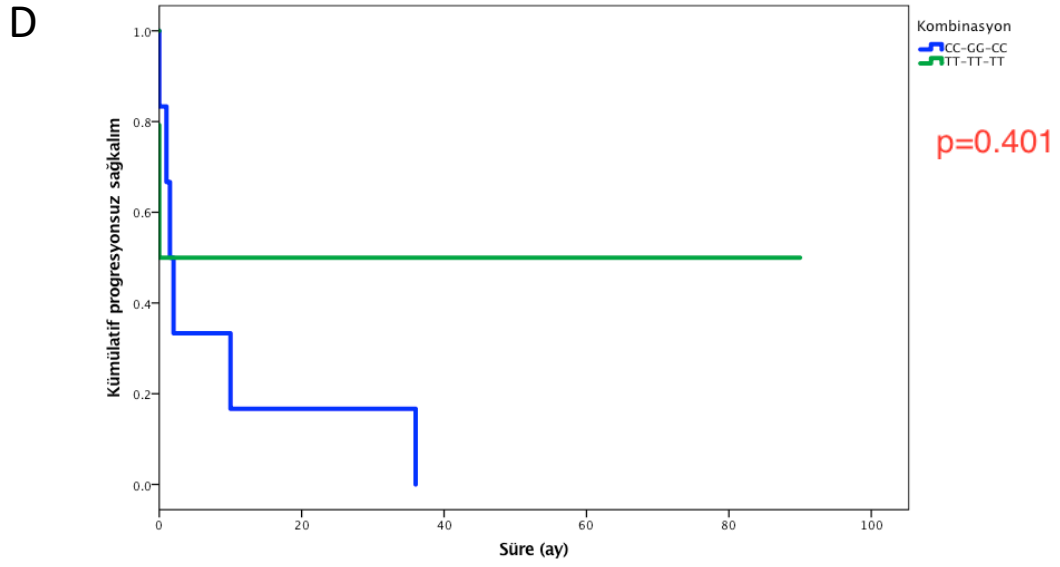
Akciğer kanserli 34 hastalarımızda RT sonra hemen hemen hepsinde nüks geliştiği için genotiplerin arasında nüks geliştirme riski hesaplanamadı ancak progresyona geçen süresinde farkı Kaplan Meier (log ranks) ile hesaplandı

Akciğer kanserli hastalar için genotip ve kombinasyonlara göre progresyonsuz sağkalım eğrileri Şekil, 4.21'de gösterilmiştir. Genotipler arasında progresyonsuz sağkalım açısından fark bulunamamıştır ( $P>0.05$ ). Her bir genotip için yabancıl tip homozigot veya mutant homozigot olguların progresyonsuz sağkalım açısından diğer olgulardan farkı tespit edilmemiştir (Şekiller gösterilmemiştir)

A







Şekil 4.21 Akciğer kanserli hastalarda RT sonrası genotiplere göre progresyonsuz sağkalım eğrileri; A) C3435T, B) C1236T, C) G2677A/T, ve D) C3435T, G2677A/T ve C1236T kombinasyonlar

Tablo 4.37 A ve B’de tüm hastalarda genotiplere göre genel sağkalım gösterilmiştir. Genel sağkalım açısından genotip ve genotip kombinasyonlarının arasında fark bulunamamıştır ( $P>0.05$ ). Homozigot yabancı tip 3435CC genotipte olan olguların genel sağkalım oranı diğer genotiplerden (3435CT ve 3435TT) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

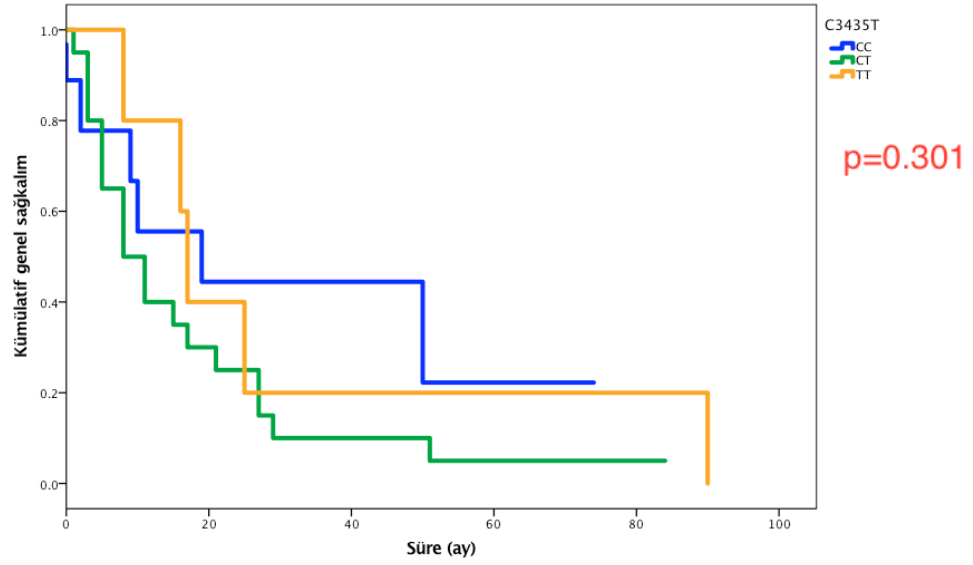
Tablo 4.37 Akciğer kanserli hastalarda genotiplere göre genel sağkalım

A		Sağ		Ki-kare
Genotip/kombinasyon		Evet	Hayır	Anlamlılık
3435	CC	3	6	P=0.061
	CT	1	19	
	TT	0	5	
2677	A alel	1	2	P=0.476
	GG	2	6	
	GT	1	20	
	TT	0	2	
1236	CC	3	9	P=0.196
	CT	1	16	
	TT	0	5	
Komb	CC-GG-CC	2	4	P=0.346
	TT-TT-TT	0	2	

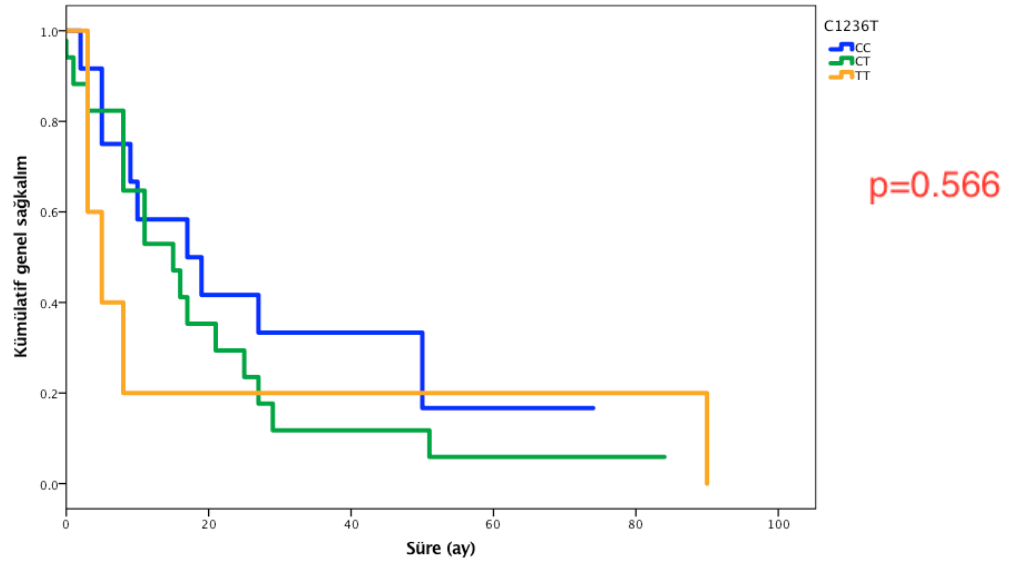
B		Sağ		Ki-kare	Fisher
Genotip/kombinasyon		Evet	Hayır	Anlamlılık	Anlamlılık
3435	CC +CT	4	25	P=0.377	P=1
	TT	0	5		
<b>3435</b>	<b>CC</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>P=0.019</b>	<b>P=0.048</b>
	<b>CT+TT</b>	<b>1</b>	<b>24</b>		
2677	A alel	1	2	P=0.225	P=0.322
	Diğer	3	28		
2677	Diğer	4	28	P=0.595	P=1
	TT	0	2		
1236	CC+CT	4	25	P=0.377	P=1
	TT	0	5		
Komb	CC-GG-CC	2	4	P=0.346	P=1
	TT-TT-TT	0	2		

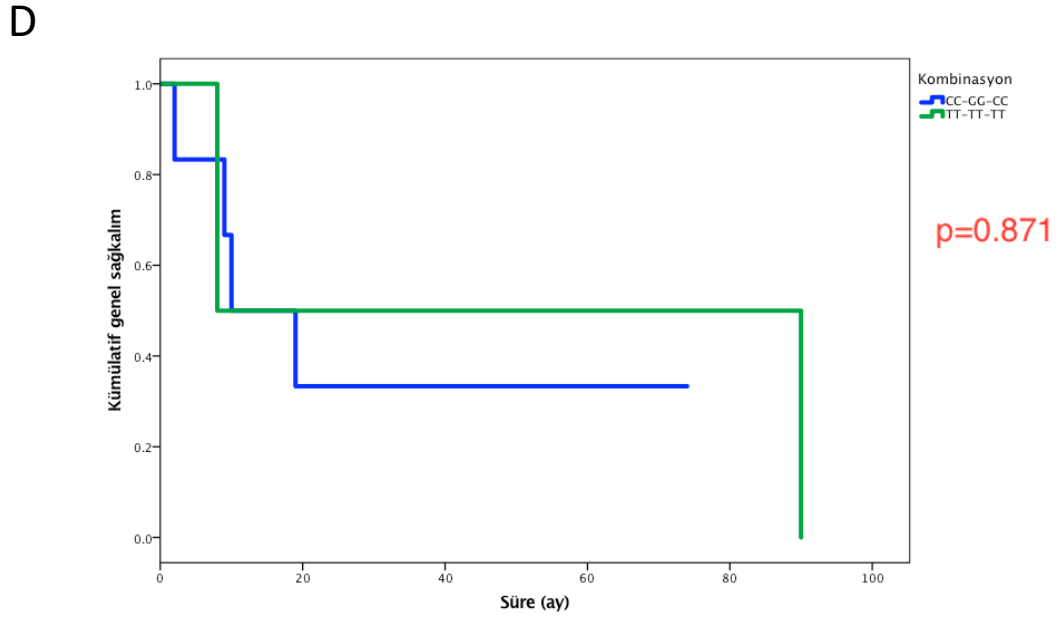
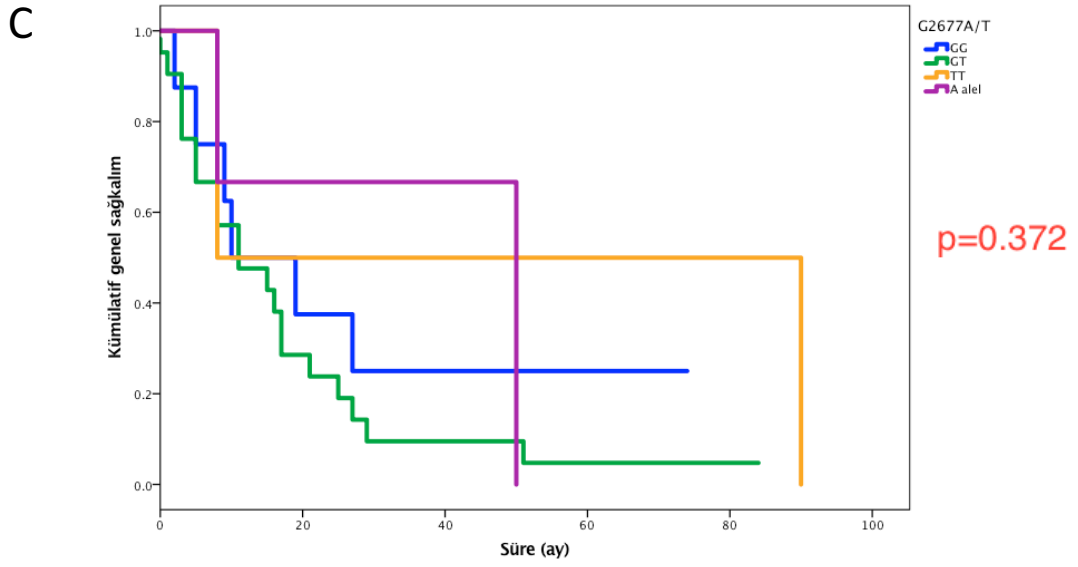
Akciğer kanserli hastalar için genotip ve kombinasyonlara göre genel sağkalım eğrileri Şekil, 4.22'de gösterilmiştir. Genotipler arasında genel sağkalım açısından fark bulunamamıştır ( $P>0.05$ ). Her bir genotip için yabancı tip homozigot veya mutant homozigot olguların genel sağkalım açısından diğer olgulardan farkı tespit edilmemiştir (Şekiller gösterilmemiştir)

A



B





Şekil 4.22 Akciğer kanserli hastalarda RT sonrası genotiplere göre genel sağkalm eğrileri; A) C3435T, B) C1236T, C) G2677A/T, ve D) C3435T, G2677A/T ve C1236T kombinasyonlar.



#### 4.4.4 GİS kanserli hastalarda genotiplere göre progresyonsuz ve genel sağkalım analizi

Tablo 4.38 A ve B’de GİS kanserli hastalarda genotiplere göre progresyonsuz sağkalım gösterilmiştir. Progresyonsuz sağkalım açısından genotip ve genotip kombinasyonlarının arasında fark bulunamamıştır ( $P>0.05$ ).

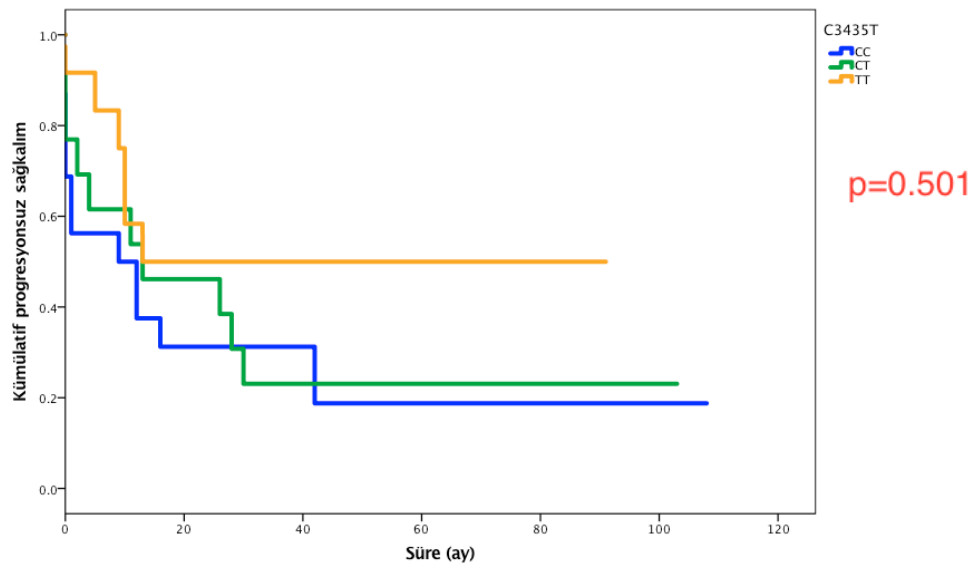
Tablo 4.38 GİS kanserli hastalarda genotiplere göre progresyonsuz sağkalım.

A		Nüks		Ki-kare
Genotip/kombinasyon		yok	var	Anlamlılık
3435	CC	3	13	P=0.166
	CT	3	10	
	TT	6	6	
2677	A alel	1	1	P=0.833
	GG	4	12	
	GT	4	11	
	TT	3	5	
1236	CC	2	12	P=0.212
	CT	8	11	
	TT	2	6	
Komb	CC-GG-CC	1	10	P=0.280
	TT-TT-TT	2	5	

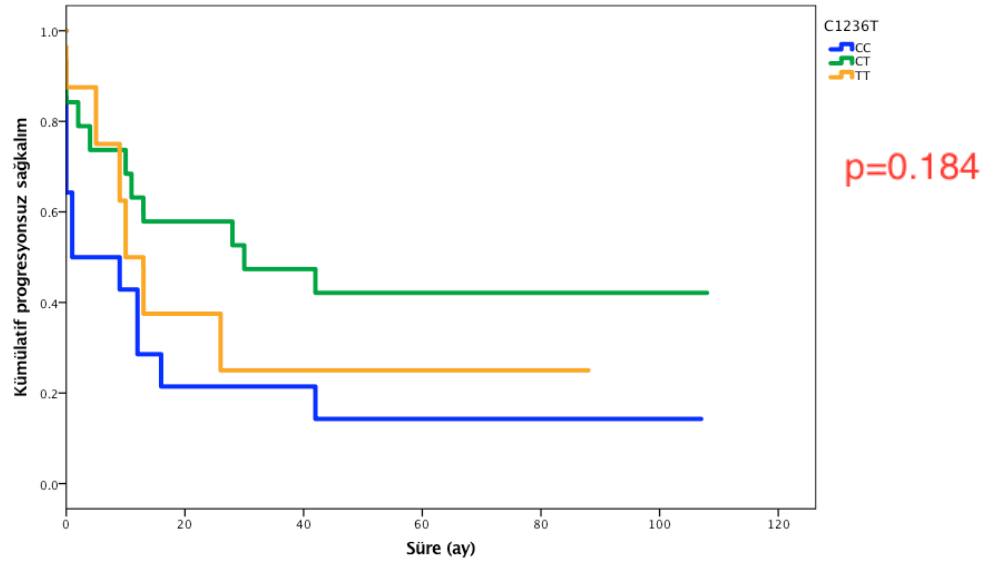
B		Nüks		Ki-kare	Fisher
		yok	var	Anlamlılık	Anlamlılık
3435	CC +CT	6	23	P=0.061	P=0.128
	TT	6	6		
2677	A alel	1	1	P=0.509	P=0.505
	Diğer	11	28		
2677	Diğer	9	24	P=0.568	P=0.672
	TT	3	5		
1236	CC+CT	10	23	P=0.767	P=1
	TT	2	6		
Komb	CC-GG-CC	1	10	P=0.280	P=0.528
	TT-TT-TT	2	5		

GİS kanserli hastalar için genotip ve kombinasyonlara göre progresyonsuz sağkalım eğrileri Şekil, 4.23'te gösterilmiştir. Genotipler arasında progresyonsuz sağkalım açısından fark bulunamamıştır ( $P>0.05$ ). Her bir genotip için yabancı tip homozigot veya mutant homozigot olguların progresyonsuz sağkalım açısından diğer olgulardan farkı tespit edilmemiştir (Şekiller gösterilmemiştir)

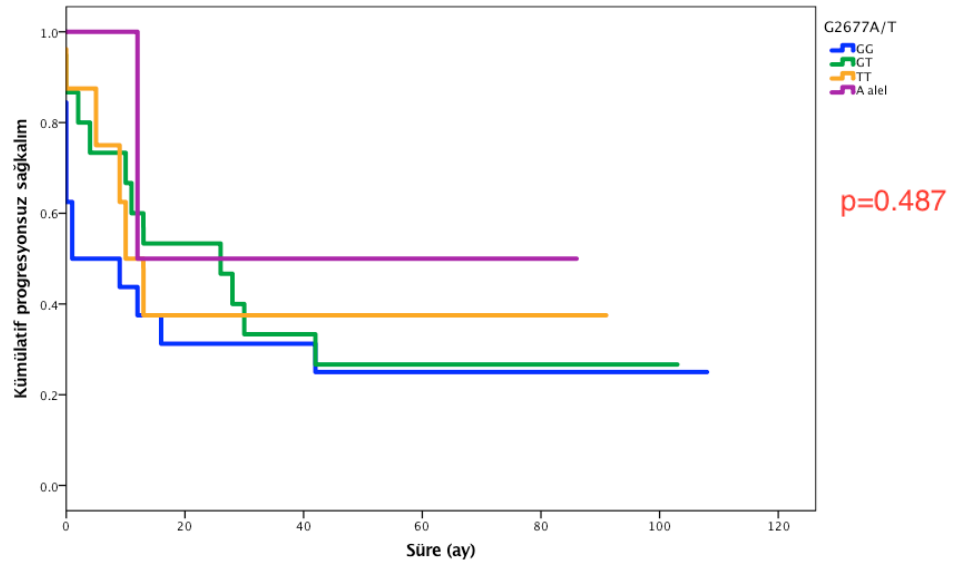
A



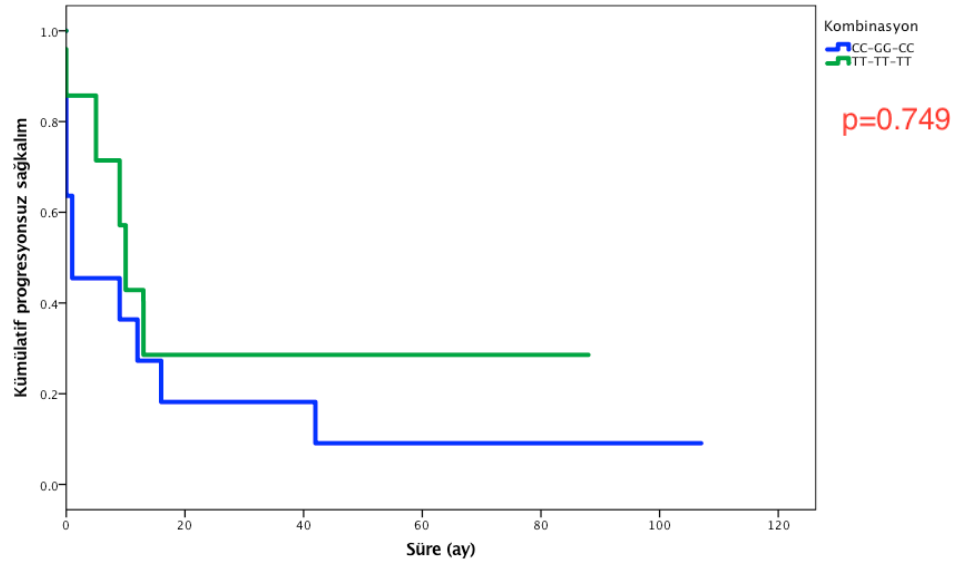
B



C



D



Şekil 4.23 GİS kanserli hastalarda RT sonrası genotiplere göre progresyonsuz sağkalım eğrileri; A) C3435T, B) C1236T, C) G2677A/T, ve D) C3435T, G2677A/T ve C1236T kombinasyonlar

Tablo 4.39 A ve B’de GİS kanserli hastalarda genotiplere göre genel sağkalım gösterilmiştir. Genel sağkalım açısından genotip ve genotip kombinasyonlarının arasında fark bulunamamıştır ( $P>0.05$ )

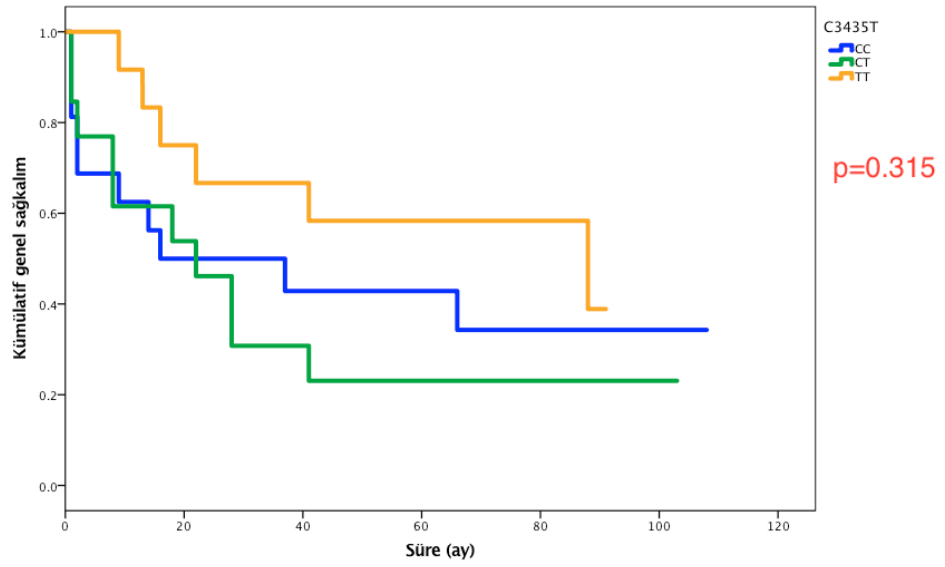
Tablo 4. 39 GİS kanserli hastalarda genotiplere göre genel sağkalım

A		Sağ		Ki-kare
Genotip/kombinasyon		Evet	Hayır	Anlamlılık
3435	CC	6	10	P=0.375
	CT	3	10	
	TT	6	6	
2677	A alel	1	1	P=0.765
	GG	7	9	
	GT	4	11	
	TT	3	5	
1236	CC	5	9	P=0.699
	CT	8	11	
	TT	2	6	
Komb	CC-GG-CC	4	7	P=0.732
	TT-TT-TT	2	5	

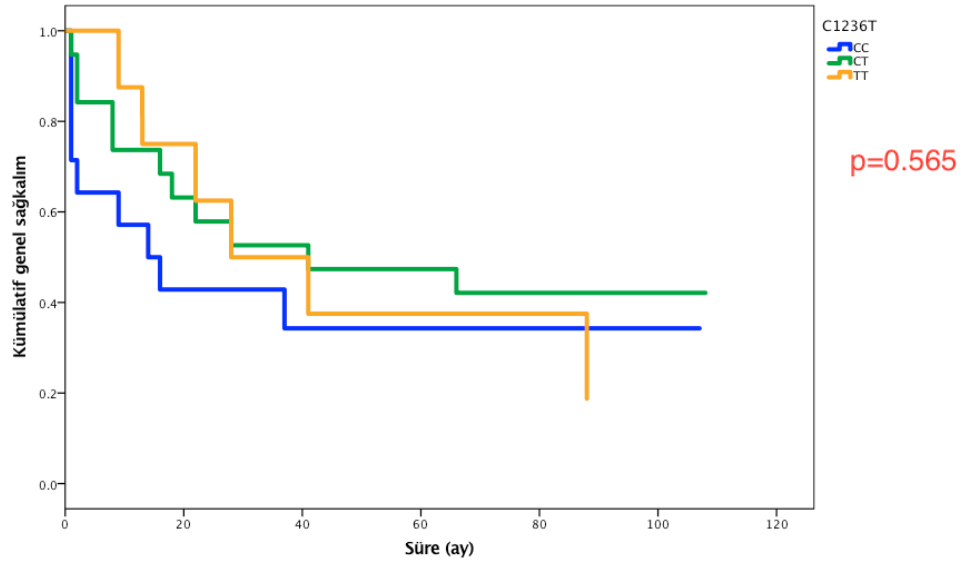
B		Sağ		Ki-kare	Fisher
Genotip/kombinasyon		Evet	Hayır	Anlamlılık	Anlamlılık
3435	CC+CT	9	20	P=0.251	P=0.300
	TT	6	6		
2677	A alel	1	1	P=0.686	P=1
	Diğer	14	25		
2677	Diğer	12	21	P=0.952	P=1
	TT	3	5		
1236	CC+CT	13	20	P=0.448	P=0.687
	TT	2	6		
Komb	CC-GG-CC	4	7	P=0.732	P=1
	TT-TT-TT	2	5		

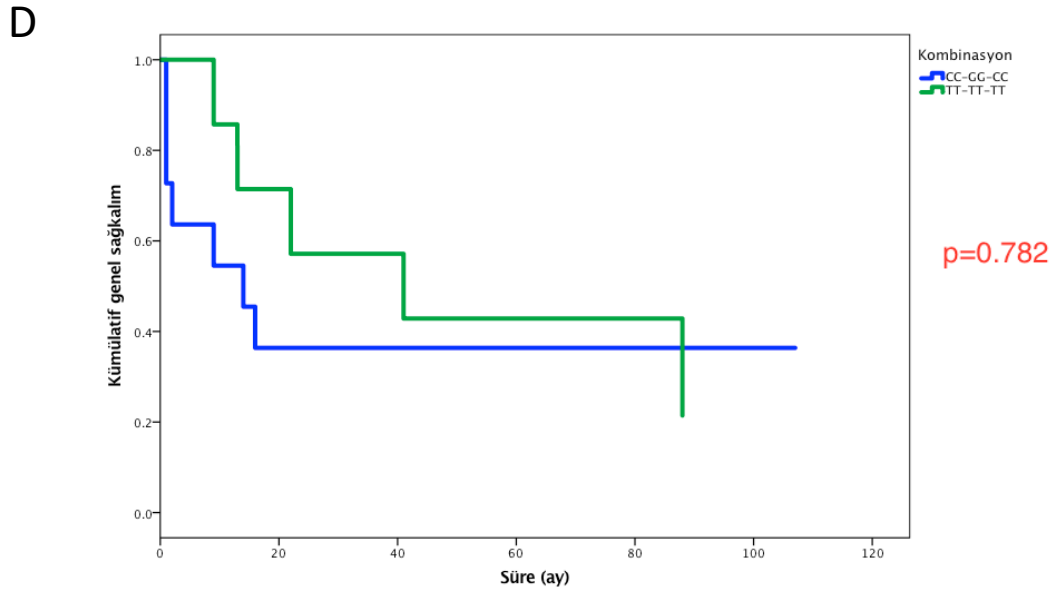
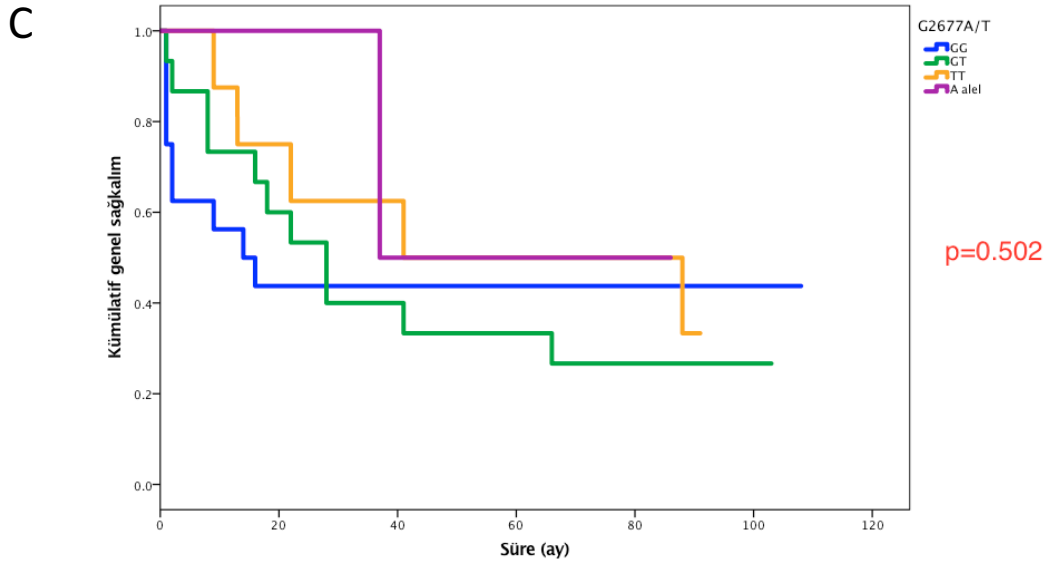
GİS kanserli hastalar için genotip ve kombinasyonlara göre genel sağkalım eğrileri Şekil, 4.24'de gösterilmiştir. Genotipler arasında genel sağkalım açısından fark bulunamamıştır ( $P>0.05$ ). Her bir genotip için yabancı tip homozigot veya mutant homozigot olguların progresyonsuz sağkalım açısından diğer olgulardan farkı tespit edilmemiştir (Şekiller gösterilmemiştir)

A



B





Şekil 4.24 GİS kanserli hastalarda RT sonrası genotiplere göre genel sağkalım eğrileri; A) C3435T, B) C1236T, C) G2677A/T, ve D) C3435T, G2677A/T ve C1236T kombinasyonlar

#### 4.5 Lokal progresyonsuz, progresyonsuz ve genel sağkalımı etkileyen faktörler

##### 4.5.1 Tüm çalışma grubumuzda lokal progresyonsuz, progresyonsuz ve genel sağkalımı etkileyen faktörler

Tüm hastaların genel sağkalımı üzerinde etkisi olabilecek değişkenler öncelikle tek değişken analizi ile değerlendirildi. Genel sağkalımı anlamlı bir şekilde etkileyenler çoklu analiz ile değerlendirilmiştir. Primer kanser türü, T, M evresi, genel evre, KT ve RT yanıtı, nüks ve lokal nüks varlığı sağkalımı etkilediğini görülmüştür (Tablo 4.40)

Tablo 4.40 Tüm hastalarda genel sağkalımı etkileyen faktörler

Faktör	Tek değişken analizi (log rank, anlamlılık)	Çoklu değişken analizi (Cox regresiyon, anlamlılık)
Cinsiyet	<b>P&lt;0.0001</b>	P=0.510
Yaş (50 yaş üstü)	<b>P=0.016</b>	P=0.758
Primer kanser türü	<b>P&lt;0.0001</b>	<b>P=0.001</b>
Grad	<b>P=0.039</b>	P=0.114
T evresi	<b>P&lt;0.0001</b>	<b>P=0.009</b>
N evresi	<b>P=0.036</b>	P=0.131
M evresi	<b>P&lt;0.0001</b>	<b>P=0.005</b>
Evre	<b>P&lt;0.0001</b>	<b>P=0.001</b>
Ameliyat varlığı	<b>P&lt;0.0001</b>	P=0.066
KT yanıtı	<b>P&lt;0.0001</b>	<b>P&lt;0.0001</b>
RT yanıtı	<b>P&lt;0.0001</b>	<b>P=0.001</b>
Nüks varlığı	<b>P&lt;0.0001</b>	<b>p&lt;0.0001</b>
Lokal nüks varlığı	<b>P=0.001</b>	<b>P=0.026</b>

Tüm hasta grubumuzda progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörler Tablo 4.41’de gösterilmiştir. Primer kanser türü, evre, KT yanıtı, ve lokal nüks durumu progresyonsuz sağkalımı etkilediğini görülmüştür.



Tablo 4.41. Tüm hastalarda progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörler

Faktör	Tek değişken analizi (log rank, anlamlılık)	Çoklu değişken analizi (Cox regresiyon, anlamlılık)
Cinsiyet	<b>P&lt;0.0001</b>	
Yaş (50 yaş üstü)	<b>P=0.025</b>	
Primer kanser türü	<b>P&lt;0.0001</b>	<b>P=0.002</b>
Grad	<b>P=0.026</b>	
T evresi	<b>P&lt;0.0001</b>	
N evresi	<b>P=0.022</b>	
M evresi	<b>P&lt;0.0001</b>	
Evre	<b>P&lt;0.0001</b>	<b>P=0.001</b>
Ameliyat varlığı	<b>P&lt;0.0001</b>	
KT yanıtı	<b>P&lt;0.0001</b>	<b>P=0.023</b>
RT yanıtı	<b>P&lt;0.0001</b>	
Lokal nüks varlığı	<b>P=0.001</b>	<b>P=0.020</b>

Lokal progresyonsuz sağkalımı etkileyen tek faktör primer kanser türü olduğu görülmüştür (Tablo 4.42)

Tablo 4.42 Tüm hastalarda lokal progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörler

Faktör	Tek değişken analizi (log rank, anlamlılık)	Çoklu değişken analizi (Cox regresiyon, anlamlılık)
Cinsiyet	<b>P=0.004</b>	
Yaş (50 yaş üstü)	P=0.810	
Primer kanser türü	<b>P&lt;0.0001</b>	<b>P=0.005</b>
T evresi	<b>P=0.030</b>	
N evresi	P=0.101	
M evresi	P=0.077	
Evre	P=0.299	
KT yanıtı	P=0.344	
RT yanıtı	<b>P&lt;0.0001</b>	

#### 4.5.2 Meme kanserli hastalarda lokal progresyonsuz, progresyonsuz ve genel sağkalımı etkileyen faktörler

Meme kanseri hastalarda M evresi ve nüks varlığı anlamlı olarak, T boyutu >4 cm olması, metastatik lenf nod sayısı >5 olması, hormon tedavi varlığı sınırda anlamlı olarak genel sağkalımı etkilediği görülmüştür (Tablo 4.43).

Tablo 4.43 Meme kanserli hastalarda genel sağkalımı etkileyen faktörler

Faktör	Tek değişken analizi (log rank, anlamlılık)	Çoklu değişken analizi (Cox regresiyon, anlamlılık)
Yaş (50 yaş üstü)	P=0.528	
Menopoz	P=0.360	
Histopatoloji	P=0.418	
Grad	P=0.696	
T evresi	P=0.792	
T boyutu (>4cm)	<b>P=0.027</b>	P=0.065
N evresi	<b>P=0.012</b>	P=0.130
LN pozitif (>5)	<b>P=0.005</b>	P=0.061
M evresi	<b>P=0.025</b>	<b>P=0.011</b>
İn situ komponent varlığı	P=0.369	
Evre	P=0.091	
Hormon reseptör pozitif	P=0.096	
Hormonal tedavi var	<b>P=0.055</b>	P=0.064
c-erbB2 pozitif	P=0.809	
Trastuzumab tedavi var	P=0.975	
Ameliyat tipi	P=0.154	
Nüks var	<b>P&lt;0.0001</b>	<b>P=0.001</b>
Lokal nüks varlığı	P=0.212	

Meme kanserli hastalarda metastatik lenf nod sayısı >5 olması, lokal nüks varlığı, hormon reseptör pozitif olması, hormonal tedavisi verilmesi progresyonsuz sağkalımı etkilediği görülmüştür, Tablo 4.44.

Tablo 4.44 Meme kanserli hastalarda progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörler

Faktör	Tek değişken analizi (log rank, anlamlılık)	Çoklu değişken analizi (Cox regresiyon, anlamlılık)
Yaş (50 yaş üstü)	P=0.195	
Histopatoloji	P=0.446	
Grad	P=0.200	
T evresi	P=0.147	
T boyutu (>4cm)	<b>P=0.021</b>	P=0.843
N evresi	P=0.172	
LN pozitif (>5)	<b>P=0.014</b>	<b>P=0.002</b>
M evresi	P=0.085	
İn situ komponent varlığı	P=0.463	
Evre	P=0.118	
Hormon reseptör pozitif	<b>P=0.042</b>	<b>P=0.07</b>
Hormonal tedavi var	<b>P=0.016</b>	<b>P=0.05</b>
c-erbB2 pozitif	P=0.168	
Trastuzumab tedavi var	P=0.234	
Ameliyat tipi	<b>P=0.048</b>	P=0.264
Lokal nüks varlığı	<b>P&lt;0.0001</b>	<b>P&lt;0.0001</b>

Meme kanserli hastalarda tek değişken analizinde lokal progresyonsuz sağkalımı etkileyebilecek faktörlerden sadece tümör boyutun 4 cm üzerinde olması lokal progresyonsuz sağkalımı etkilediği görülmüştür. Bu nedenle çoklu değişken analizi yapılamamıştır. Değerlendirilen tüm faktörler Tablo 4.45'te yer almaktadır.

Tablo 4.45 Meme kanserli hastalarda lokal progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörler

Faktör	Tek değişken analizi (log rank, anlamlılık)	Çoklu değişken analizi (Cox regresiyon, anlamlılık)
Yaş (50 yaş üstü)	P=0.256	
Histopatoloji	P=0.760	
Grad	P=0.153	
T evresi	P=0.199	
<b>T boyutu (&gt;4cm)</b>	<b>P=0.054</b>	
N evresi	P=0.815	
LN pozitif (>5)	P=0.675	
M evresi	P=0.466	
İn situ komponent varlığı	P=0.288	
Evre	P=0.470	
Hormon reseptör pozitif	P=0.513	
Hormonal tedavi var	P=0.426	
c-erbB2 pozitif	P=0.517	
Trastuzumab tedavi var	P=0.462	
Ameliyat tipi	P=0.159	

#### 4.5.3 Akciğer kanserli hastalarda lokal progresyonsuz, progresyonsuz ve genel sağkalımı etkileyen faktörler

Akciğer kanserli hastaların genel sağkalımını etkileyen faktörler Tablo 4.46'da gösterilmiştir; M evresi ve evre hem tek hem çoklu değişken analizinde anlamlı bulunmuştur. Ölüm riski ile ilişkili bulunmuş ancak log rank analizinden sonra anlamlı bulunmayan 3435CC genotipi çoklu analizinden sonra da genel sağkalımı etkilemediği görülmüştür.

Tablo 4.46 Akciğer kanserli hastalarda genel sağkalımı etkileyen faktörler

Faktör	Tek değişken analizi (log rank, anlamlılık)	Çoklu değişken analizi (Cox regresiyon, anlamlılık)
Cinsiyet	P=0.450	
Yaş (50 yaş üstü)	P=0.253	
Histopatoloji	P=0.227	
T evresi	P=0.112	
N evresi	P=0.566	
M evresi	<b>P=0.004</b>	<b>P=0.025</b>
Evre	<b>P=0.010</b>	<b>P=0.019</b>
Ameliyat varlığı	<i>P=0.067</i>	P=0.253
RT yanıtı	P=0.188	
Nüks varlığı	<i>P=0.094</i>	P=0.206
Lokal nüks varlığı	P=0.902	
CC3435 vs. CTve TT3435	<i>P=0.247</i>	

Akciğer kanserli hastalarda tek değişken analizinde M evresi ve evre progresyonsuz sağkalımı etkilediği görülmüştür, Tablo 4.47. Çoklu değişken analizinde bu iki parametre dışında eklenebilecek başka değişken olmadığı gibi M evresi ve evre korele olduğu için çoklu değişken analizi yapılamamıştır.

Tablo 4.47 Akciğer kanserli hastalarda progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörler

Faktör	Tek değişken analizi (log rank, anlamlılık)	Çoklu değişken analizi (Cox regresiyon, anlamlılık)
Cinsiyet	P=0.252	
Yaş (50 yaş üstü)	P=0.773	
Histopatoloji	P=0.397	
T evresi	P=0.197	
N evresi	P=0.507	
M evresi	<b>P=0.005</b>	
Evre	<b>P=0.022</b>	

Akciğer hastalarda lokal progresyonsuz sağ kalımı etkileyen tek değişken RT yanıtı olduğu görülmüştür, etkilebilecek diğer faktörler tek değişken analizinde anlamlı bulunmamıştır, Tablo 4.48

Tablo 4.48 Akciğer kanserli hastalarda lokal progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörler

Faktör	Tek değişken analizi (log rank, anlamlılık)	Çoklu değişken analizi (Cox regresiyon, anlamlılık)
Cinsiyet	P=0.660	
Yaş (50 yaş üstü)	P=0.433	
Histopatoloji	P=0.922	
T evresi	P=0.957	
N evresi	P=0.660	
M evresi	P=0.253	
Evre	P=0.246	
RT yanıtı	<b>P=0.004</b>	

#### 4.5.4 GİS kanserli hastalarda lokal progresyonsuz, progresyonsuz ve genel sağkalımı etkileyen faktörler

Gastrointestinal sistem kanserli hastalarda M evresi, ameliyat ve nüks varlığı genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur, Tablo 4.49.

Tablo 4.49 GİS kanserli hastalarda genel sağkalımı etkileyen faktörler

Faktör	Tek değişken analizi (log rank, anlamlılık)	Çoklu değişken analizi (Cox regresiyon, anlamlılık)
Cinsiyet	P=0.285	
Yaş (50 yaş üstü)	P=0.966	
Histopatoloji	<b>P=0.046</b>	P=0.201
T evresi	<b>P=0.003</b>	P=0.200
N evresi	<b>P=0.006</b>	P=0.214
<b>M evresi</b>	<b>P=0.001</b>	<b>P=0.024</b>
Evre	<b>P=0.002</b>	P=0.323
<b>Ameliyat varlığı</b>	<b>P=0.037</b>	<b>P=0.003</b>
<b>Nüks varlığı</b>	<b>P&lt;0.0001</b>	<b>P=0.007</b>
Lokal nüks varlığı	<i>P=0.094</i>	<b>P=0.051</b>

Lokal nüks varlığı ve M evresi GİS kanserli hastalarda progresyonsuz sağkalımı etkilediği görülmüştür, Tablo 4.50.

Tablo 4.50 GİS kanserli hastalarda progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörler

Faktör	Tek değişken analizi (log rank, anlamlılık)	Çoklu değişken analizi (Cox regresiyon, anlamlılık)
Cinsiyet	P=0.082	
Yaş (50 yaş üstü)	P=0.923	
Histopatoloji	P=0.856	
T evresi	<b>P=0.011</b>	
N evresi	<b>P&lt;0.0001</b>	
<b>M evresi</b>	<b>P=0.001</b>	<b>P=0.013</b>
Evre	<b>P&lt;0.0001</b>	P=0.075
Ameliyat varlığı	P=0.153	
RT yanıtı	P=0.600	
<b>Lokal nüks varlığı</b>	<b>P=0.029</b>	<b>P=0.008</b>

GİS kanserli hastalarda lokal progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörler incelendiğinde 1236TT genotipini taşıyan olgularda anlamlı olarak lokal progresyonsuz sağkalımın azaldığı görülmüştür, Tablo 4.51.

Tablo 4.51 GİS kanserli hastalarda lokal progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörler

Faktör	Tek değişken analizi (log rank, anlamlılık)	Çoklu değişken analizi (Cox regresiyon, anlamlılık)
Cinsiyet	P=0.806	
Yaş (50 yaş üstü)	P=0.967	
Histopatoloji	P=0.781	
T evresi	P=0.769	
N evresi	<b>P=0.001</b>	P=0.596
M evresi	P=0.480	
Evre	P=0.146	
Ameliyat sonucu	<b>P=0.042</b>	P=0.813
RT yanıtı	P=0.886	
C1234T	<b>P=0.044</b>	P=0.078
<b>1236TT vs CC + CT</b>	<b>P=0.013</b>	<b>P=0.050</b>



## 5 TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı p-glikoprotein (MDR1) genindeki C3435T, G2677A/T ve C1236T 3 polimorfizmin RT etkinliği üzerindeki etkisini incelemektir. Bunun için toplam 139 kanser hastasında (143 kanser) retrospektif olarak RT sonrası yanıt, RT uygulanan bölgedeki nüks gelişme sıklığı ve lokal progresyonsuz sağkalım saptanmış ve polimorfizmler ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışma grubumuz meme (68 hastalık, hastaların %47.6), akciğer (34 hasta, hastaların %23.8) ve gastrointestinal sistem kanserli (41 hasta, hastaların %28.6) olgulardan oluşmaktadır. Her bir kanser tipi için (meme, akciğer, GİS) ayrı analiz yapılmıştır.

Gastrointestinal sistem kanserli (kolorektal 21 hasta, mide 11 hasta, pankreas 9 hasta) hastalarda 1236TT, 2677TT genotipleri ve 3435TT-2677TT-1236TT genotip kombinasyonu RT sonrası daha sık lokal nüks ile ilişkili (bkz. Tablo 4.32) 1236TT ise daha düşük lokal progresyonsuz sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (bkz. Şekil 4.15). GİS kanserli hastalarda RT etkinliği ve MDR1 polimorfizm arasındaki ilişki ilk defa araştırılmıştır ve 1236TT genotipin anlamlı bir şekilde lokal progresyonsuz sağkalımın etkilenmiş olması ilk defa görülmüştür, bu nedenle literatür ile karşılaştırma yapılamamıştır. MDR1 1236TT genotipin lokal progresyonsuz sağkalım üzerindeki etkisi çoklu değişken analizinde de anlamlılığı korumuştur (bkz. Tablo 4.51).

RT sonrası GİS kanserli hastalarda yanıt açısından genotipler arasında fark bulunamamıştır (bkz. Tablo 4.31). Cecchin ve ark. (81) tarafından 2010 yılında İtalya'da rektum kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası tümör regresyon ile bazı genetik polimorfizm ile ilişkisi incelenmiştir. Çalışmaya göre MDR1 genindeki 3435TT varyantın bulunması KRT sonrası grad 4-5 tümör regresyonunu artırdığı saptanmıştır.

P-glikoprotein hücre zarında bulunan bir taşıyıcı protein olup birçok kemoterapi ajanının hücre dışına (yerleşim yerine göre vücut dışına –böbrek, barsak, pankreas, karaciğer- veya beyin dışına-kan beyin baryerinde bulunduğu için) atılmasına görevlidir. Birçok kanserde tümör oluşumu sırasında veya tedavilere tepki olarak artmaktadır. Bu transporterin ekspresyonu ve fonksiyonunu etkileyen genetik farklılıkları ele alan çalışmalar öncelikle KT'nin etkisi, toksisitesi ve buna bağlı olarak kanserlerde progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerinde etkisinin

olduğunu ortaya koymuştur. Kolorektal kanserlerde de benzer şekilde araştırmalar yapılmıştır ancak çelişkili sonuçlar vermiştir (84-87).

Kolorektal kanser ve MDR1 polimorfizm ilişkisini inceleyen çalışmalar öncellikle MDR1'in kanser patogenezinde nasıl bir rol oynadığı üzerine odaklanmıştır. Ancak KT etkinliği ve toksisite ile MDR1 polimorfizm ilişkisini inceleyen çalışmalara benzer bir şekilde kolorektal kanser riski ile polimorfizm ilişkisini inceleyen çalışmaların sonucunda net bir sonuca varılamamıştır. Bazı alışmalarda MDR1 polimorfizmlerin (zellikle C3435T) veya haplotiplerin kanser riskini artırdığı (68, 88-90), bazı çalışmalarda ve meta analizlerde böyle bir ilişki olmadığı savunulmuştur (91).

Yapılan çalışmalarda p-glikoprotein genetik varyantlarının kolorektal kanser gelişimini ve prognozunu nasıl etkilediği incelenmiştir (5, 6, 92, 93). Andersen ve ark. (92) p-glikoprotein ekspresyonu azaltan bazı polimorfizmin bulunması kolorektal kanser patogenezinde rol oynadığı, özellikle tümör gelişiminin erken evresinde etkili olduğunu göstermiştir. P-glikoproteinin barsakta kanserojen maddelerin atılımını sağlayarak kanser gelişiminde koruyucu rol üstlendiği, dolayısıyla polimorfizm nedeniyle ekspresyonunun azaldığı durumlarda kanser riskinin arttığı düşünülmektedir. Aynı araştırma grubunun diğer çalışmaları p-glikoprotein polimorfizm ile diyet alışkanlıkların (zellikle kırmızı et kullanımı) etkileşim sonucunda kanser gelişimini incelemiştir (5-6). 3435CC genotipi taşıyan ve et ağırlıklı beslenen bireylerin kolorektal kanser riskinin arttığı izlenmiştir. Araştırmacıların tarafından bile zıt bir etkileşim beklenirken (3435TT asıl p-glikoprotein ekspresyonunun azalmasına neden olan genotip) böyle bir sonucun olmasına net bir cevap bulunamamıştır.

Diyet-gen interaksyonu dışında, gen-gen etkileşimi sonucunda MDR1 polimorfizmlerin diğer genlerin kolorektal kanser gelişiminde rolünü değiştirdiği gösterilmiştir. Potocnik ve ark. (93) tarafından yapılan bir çalışmada 1236TT genotipi ve özellikle 3435T-2677T-1236T haplotipi taşıyan bireylerde mikrosatelit instabil (MSİ) kolorektal kanserin gelişmesinde rol oynadığı bulunmuştur. Aynı grup tarafından yapılan bir çalışmada p-glikoprotein polimorfizmleri barsaktaki enflamasyonu etkilediği, Crohn ve ülseratif kolitin gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (94). Benzer bir şekilde p-glikoprotein bazı genetik varyantlarının

bulunması sonucunda p-glikoprotein ekspresyonu düşük olan tümörlerde lenfoid infiltrasyonun arttığı, tümör MSI ile ilişkili ve daha az diferansiye olduğu gösterilmiştir (95). MSI gösteren kolorektal kanserler genellikle daha kötü diferansiye ancak daha düşük evre, daha çok metakron veya sinkron tümörle ilişkili, daha çok müsinöz histopatoloji taşıyan, Crohn benzeri enflamasyon ve lenfoid infiltrasyonu gösteren, splenik fleksura proksimalinde, daha çok kadınlarda, daha az metastaz yapan, kemoterapiye daha az cevap veren ancak daha iyi prognozlu kanser alt tipidir (96, 97). Bizim çalışmamızda MSI bakılmamıştır, bu nedenle MDR1 polimorfizmlerle ilişkisi incelenememiştir.

MDR1 polimorfizm ile progresyonsuz ve genel sağkalım arasında ilişki bulunamamıştır (bkz. Tablo 4.38, Şekil 4.23, Tablo 4.39, Şekil 4.24).

Bahsedilen çalışmaların ve bizim çalışmamızdaki sağkalım sonuçları doğrultusunda MDR1 polimorfizmin kolorektal kanserlerde RT sonrası etkinliğin üzerindeki etkisi ile ilgili şöyle bir açıklama olabilir: Bazı kolorektal kanserde MDR1 1236TT genotipinin bulunması MSI içeren müsinöz, daha az diferansiye kanser ile ilişkilidir. Bu alt tipte kanıtlanmış KT'ye karşı rezistans yanı sıra RT'ye bağlı da rezistans gelişmiş olabilir. Bunun sonucunda lokal progresyonsuz sağkalım daha düşük ancak MSI kanserlerin doğası (genel olarak prognozu daha iyi) gereğince bu etki progresyonsuz ve genel sağkalıma yansımamıştır.

GİS kanserli hastaların grubunu oluşturan ikinci sıklıkta görülen kanser mide kanseridir. Mide kanserinde MDR1 polimorfizm ile RT etkinliği ile ilgili çalışma bulunamamıştır. KT ile ilişkisini inceleyen çalışmalarda ise, C3435T polimorfik alelin (3435CT ve 3435TT genotipinin) bulunması uzak doğu toplumlarında daha düşük progresyonsuz sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur (98-100) ancak böyle bir etki başka çalışmada konfirme edilmemiştir (101).

GİS kanserli hastaların arasında 9 hasta pankreas kanserli bulunmaktadır. Pankreasta p-glikoprotein fizyolojik durumda bulunmaktadır, kanser geliştiğinde ekspresyonu artmaktadır ancak MDR1 polimorfizmlerin pankreas kanser geliştirme riskini değiştirip değiştirmediğine dair net bir sonuç bulunamamıştır (2, 102) Pankreas kanserinde KT yanıtı ve MDR1 polimorfizm arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı çalışma vardır. Uzak doğuda yapılan bir çalışmada 2677TT genotipi taşıyan hastalarda anlamlı olmasa da progresyonsuz ve genel sağkalım daha uzun

bulunmuştur (103). MD Anderson Kanser Merkezinde yapılan bir çalışmada pankreas kanseri nedeniyle KRT alan hastalarda MRP genindeki polimorfizm ve hastalığın progresyonu arasında ilişki olduğu saptanmış, ancak MDR1 genindeki bir polimorfizm ile bağlantı bulunamamıştır (48).

GİS kanserli hastaların grubunda lokal progresyonsuz sağkalım ile MDR1 polimorfizm etkileşimdeki anlamlılığı öncelikle kolorektal kanserli hastalardaki etkileşimden kaynaklanmaktadır (hem yapılan çalışmaların doğrultusunda mekanistik olarak açıklanmış bir bağlantı vardır hem de grubumuzun en büyük alt grubu olduğu için). Mide kanserinde böyle bir etkileşim söz konusu olabilir, ancak düşük hasta sayısı nedeniyle net değerlendirilememiştir. Pankreas kanserinde ise MDR1 KRT etkinliği açısından net bir yorum yapılamamaktadır.

Akciğer kanserli hastalar çalışmamızda en küçük grup teşkil etmektedir. 34 akciğer kanserli hastadan yaklaşık %59'unun tanı anında metastatik olduğu izlenmiştir. Hastaların %56'sına primer kanser bölgesine RT uygulanmıştır, %47 adenokarsinom, %18 küçük hücreli akciğer kanseri olduğu görülmüştür. Grubumuzda primer bölgesine yönelik ortanca 60Gy, metastatik bölgeye 30Gy RT uygulanmıştır.

İstatiksel olarak anlamlı olmasa da, 2677TT ve 1236TT homozigot mutant hastalarda RT sonrası tam cevap daha yüksek bulunmuştur (2677TT hastalarda %100, 2677diğer hastalarda %12.0 (p=0.15); 1236TT hastalarda %50, 1236CC+CT hastalarda %9.1 (p=0.10)).

2677GG ve 1236CC genotipli hastalarda lokal progresyonsuz sağkalım diğer hastalarla karşılaştırıldığında daha düşük olma eğilimindedir (0.09>p>0.05).

Bu sonuçlara zıt olarak 3435CC genotipi taşıyan hastalarda genel sağkalım anlamlı olarak daha yüksek olmasa da sağkalım sıklığı bu genotip taşıyanlarda daha yüksek bulunmuştur (bkz. Tablo 4.37)

MDR1 polimorfizmleri rs3842 ve 2677TT akciğer kanser geliştirme riski ile ilişkili bulunmuştur, özellikle gen promotordaki rs3842 polimorfizm erken yaş, adenokanser ve kadın cinsiyetinde daha sık görülmüştür (104, 105). rs3842 polimorfizm varlığında kansere yol açan, sigarada bulunan nitrosamine 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanon (NKK) akciğer hücrelerinden atılımının azalması sonucunda kanser geliştiği öne sürülmüştür.

Küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda MDR1 polimorfizm ile tedavi yanıtı arasında ilişki hem Uzak Doğu hem beyaz Avrupa popülasyonlarında araştırılmıştır, ancak iki popülasyonda zıt sonuçlar saptanmıştır (106-108). Knez ve ark. tarafından Slovenya’da yapılan çalışmada bizim çalışmamızdaki sonuçlara benzer G2677A/T ve C3435T mutant alelini taşıyan hastalarda daha uzun progresyonsuz sağkalım izlenmiştir (106). Kore’de Sohn ve ark. tarafından yürütülen çalışmada ise G2677A/T ve C3435T yabanıl alelini taşıyan hastalarda daha uzun progresyonsuz sağkalım izlenmiştir (107). Lara ve ark. ve Campa ve ark tarafından yapılan çalışmalarda ise polimorfizm ve tedavi yanıtı arasında ilişki bulunamamıştır (108) (7).

Küçük hücreli dışı kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda da benzer çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Park ve ark tarafından yapılan çalışmada G2677A/T G ve A alelleri taşıyan hastalarda daha düşük progresyonsuz sağkalım izlenmiştir (11) ancak yapılan bir metaanalizde özellikle uzak doğu toplumlarında G2677T/A ve C3435T yabanıl alelini taşıyan hastalarda progresyonsuz sağkalım daha yüksek bulunmuştur (109).

Popülasyonlar arasındaki etkileşim farkının nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır ancak akciğer kanserli hastalarda çalışmalar arası zıt sonuçların nedenleri arasında; farklı histolojik tip, farklı KT protokolleri, belirtilmemiş RT sıklığı ve dozlar olabilir.

Paklitaksel ve RT uygulanan akciğer kanserli hastalarda MDR1 ekspresyonunun arttığında lokal progresyonsuz, progresyonsuz ve genel sağkalımın etkilendiğini görülmüştür (110). Bu nedenle MDR1 fonksiyonunu azalttığı bilinen polimorfizmlerin KRT cevabını ve lokal sağkalımı artıracığı öngörülebilir. Bizim çalışmamızda anlamlı olmasa da mutant varyantlarında tam cevap görülme sıklığı artmıştır. Homozigot yabanıl tip genotipi taşıyanlarda ise lokal progresyonsuz sağkalım daha düşük bulunmuştur. 3435CC genotipi taşıyanlarda sağkalım daha yüksek bulunmuş olsa da genel sağkalımda bir fark izlenmemiştir.

Hasta popülasyonumuzun en büyük grubu meme kanserli hastalardan oluşmaktadır, (Bkz. Tablo 4.1). Bu kanser tipi olan hastaların çoğuna (63 hasta, hastaların %92.6) post operatif adjuvan olarak RT uygulanmıştır. Rezidü tümöre ve gros tümör içeren metastazlara yönelik ise sadece 5 hastaya RT uygulandığı

izlenmiştir (Bkz. Tablo 4.11). Az sayıda hastalardan oluşan bu grupta RT sonrası yanıt açısından genotipler arasında fark istatistiksel yöntemlerle hesaplanamamış veya anlamlı bulunamamıştır, (Bkz. Tablo 4.14 A ve B). Meme kanserli hastalarda RT yanıtı ile MDR1 genotipleri arasında ilişkisini inceleyen çalışma bulunamamıştır. Literatüre bakıldığında Çinde yapılan bir çalışmada antrasiklin kullanan hastalarda 3435TT genotipi daha kötü KT yanıtı ile ilişkili bulunmuştur (111).

Meme kanserli hastalarda lokal nüks gelişme sıklığı veya lokal progresyonsuz sağkalımda genotipler arasında fark saptanamamıştır (Bkz. Tablo 4.15, Şekil 4.5, Şekil 4.6, Şekil 4.7, Şekil 4.8). Meme kanserinde MDR1 polimorfizmler ve RT sonrası lokal nüks geliştirme sıklığında veya lokal progresyonsuz sağkalımını inceleyen çalışma olmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır.

Bizim çalışmamızda progresyonsuz ve genel sağkalım 3435TT ve 1236TT meme hastalarda daha düşük olma eğilimindedir ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır. Ji ve ark. (111) tarafından Çinde yapılan bir çalışmada antrasiklin kullanan hastalarda 3435TT genotipi daha düşük progresyonsuz sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Ancak bazı çalışmalarda 3435TT genotipini taşıyan, taksan kullanan meme kanserli hastalarda sağkalım daha yüksek bulunmuştur (58, 112). 3435TT ve 1236TT genotiplerin progresyonsuz ve genel sağkalım üzerindeki olumlu etkisi KT ajanların farmakokinetiğindeki değişikliklere bağlı olabilir.

Meme kanseri riski ve MDR1 polimorfizm arasındaki ilişkiyi inceleyen pek çok çalışma bulunmaktadır. Bazılarında 3435TT polimorfizmi meme kanserinin riskini artırdığına dair sonucuna varılmıştır (49). Bizim çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu olmaması nedeniyle risk hesaplaması yapılamamıştır.

Meme kanserinde MDR1 polimorfizm ile ilgili çalışmalarda en çok polimorfizm ve KT ajanların (özellikle doksorubisin ve taksan) yan etkileri arasındaki ilişki incelenmiştir (54-56, 113). Bizim çalışmamızın amacı dışında olması nedeniyle KT ajanların yan etkileri profili kaydedilmemiştir. RT yan etkileri ile ilgili hem meme kanserli hem diğer hasta gruplarda verilerdeki eksiklikler ve güvenilirliğin düşük olması (standart kriterlere göre yan etki profili kaydedilmemiştir) nedeniyle MDR1 gen polimorfizm ve RT toksisitesi arasındaki ilişki araştırılmamıştır. RT yan etkilerini meme kanserinde etkileyebilecek genetik

varyantlar büyük çaplı çalışmalarda araştırılmıştır ancak MDR1 polimorfizm ile ilişki bulunamamıştır (114, 115).

Tüm çalışma popülasyonunda RT'nin klinik etkinliği ile MDR1 polimorfizm arasında ilişki bulunamamıştır. Bunun en önemli nedeni hastaların primer kanser tipinin heterojen olmasından kaynaklanabilir. Alt grup analizinde görüldüğü gibi GİS kanserli hastalarda istatistiksel olarak 1236TT genotipi daha kötü lokal progresyonsuz sağkalıma yol açarken akciğer kanserli hastalarda 1236CC veya 2677CC genotipli hastalarda daha kötü lokal progresyonsuz sağkalıma yol açtığı, meme kanserli hastalarda ise herhangi bir etki yaratmadığı izlenmiştir. İki farklı kanserde aynı polimorfizmin RT etkinliği üzerine zıt etki oluşturması, bir kanserde ise herhangi bir etki yaratmaması üzerine toplamında polimorfizmin RT üzerine etkisiz olduğu göstermiş olabilir. Literatüre bakıldığında heterojen kanser grubu üzerinde MDR1 polimorfizmlerin RT etkinliğinde çalışılmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır.

Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından da tüm çalışma grubumuzda genotipler arasında fark bulunamamıştır (bkz. Tablo 4.33, Şekil 4.17, Tablo 4.34, Şekil 4.18). Bunun en önemli nedeni grubu oluşturan kanser tiplerin heterojen olması ve hasta sayısının düşük olmasından kaynaklanabilir.

Bizim çalışmamızda MDR1 gen polimorfizmlerin genotip, alel, genotip kombinasyonları ve haplotip sıklıkları tüm çalışma grubumuzda ve her kanser tipi için hesaplanmıştır (bkz. Tablo 4.2, Tablo 4.3, Tablo 4.13, tablo 4.20, Tablo 4.27, Tablo 5.1). Her üç polimorfizm birbiriyle bağlanma dengesizlikte olduğu bilinmektedir, Tablo 4.4'te de görüldüğü gibi polimorfizmlerin aralarında güçlü bir korelasyon saptanmıştır. Farklı popülasyonda (Afrika, Avrupa, Asya) yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar izlenmiştir (116, 117).

Popülasyonlar arasında MDR1 haplotip sıklığı anlamlı olarak değişmektedir, Tablo 5.1 Afrika'da sağlıklı bireylerde 3435C-2677G-1236C haplotipin sıklığı %79 iken beyaz Avrupalılarda sıklık %40-45, Uzak Doğu popülasyonlarda %20'nin altında olduğu saptanmıştır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada sağlıklı bireylerde CGC haplotip sıklığı %25 iken bizim çalışmamızda, kanser tipine göre farklılık göstermekle beraber, %35.4 bulunmuştur.

Tablo 5.1. Türk ve bazı popülasyonlarda *MDR1* 3435-2677-1236 haplotiplerin görülme sıklığı

Toplum	Sayı	Sağlıklı/ hasta	CGC %	TTT %	Diğer %	Referans
Türk	107	Sağlıklı	25.0	33.7	41.3	(118)
Türk	<b>139</b>	<b>Kanser</b>	<b>35.4</b>	<b>20.0</b>	<b>46.5</b>	<b>Bu çalışma</b>
Türk	<b>66</b>	<b>Meme kanserli</b>	<b>37.5</b>	<b>21.0</b>	<b>41.5</b>	<b>Bu çalışma</b>
Türk	<b>34</b>	<b>Akciğer kanserli</b>	<b>29.8</b>	<b>14.7</b>	<b>55.5</b>	<b>Bu çalışma</b>
Türk	<b>41</b>	<b>GİS kanserli</b>	<b>35.7</b>	<b>23.4</b>	<b>40.9</b>	<b>Bu çalışma</b>
Fransız	222	Sağlıklı	44.0	35.3	20.7	(119)
Alman	100	Sağlıklı	44.4	37.1	18.5	(120)
Beyaz amerikalı	100	Sağlıklı	32.5	42.0	25.5	(116)
Polonyalı	135	Nefrotik sendrom	42.8	41.7	15.5	(121)
Sloven	355	Krohn hast	40.1	23.1	36.8	(94)
Afrikan (Beninese)	109	Sağlıklı	79.3	4.5	16.2	(122)
Brezilyalı	114	Sağlıklı	55.4	21.7	22.9	(123)
Koreli	232	Sağlıklı	18.6	32.2	49.2	(124)
Japon	154	Sağlıklı	16.2	36.1		(125)
Japon	48	Kolorektal kanserli	17.7	37.5		(125)
Japon	47	Özofagus kanserli	22.3	42.6		(125)

Tablo Fung et al. (26)'den modifiye edilmiştir.



Akciğer, meme kanserli ve tüm çalışma grubumuzda genotipler Hardy-Weinberg (HW) dengesinde olduğu izlenmiştir. Bu hastalarda bir seçim taraflılığı veya bir mutasyon gelişimi söz konusu değildir. Kolorektal kanserli hastalarda ise C3435T ve G2677A/T polimorfizmlerin HW dengede olmadığı ve GİS kanserli hastaların çoğunluğu oluşturduğu için GİS hastalarında da C3435T ve G2677A/T polimorfizmlerin HW dengede olmadığı izlenmiştir (bkz. Tablo 4.27, Tablo 4.28). Kolorektal kanserli hastalarda ise heterozigot sıklığı beklendiğinden daha düşük bulunmuştur.

Bu çalışmanın sonuçlarının klinikteki gerçek durumu yansıtmasına engel olabilen bazı faktörler ve araştırma grubu olarak onların etkisini en aza indirmek için alınan önlemler aşağıda sıralanmıştır:

- Retrospektif çalışma olması:

Tüm retrospektif çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da geriye dönük olarak toplanan verilerinde eksiklikler ve kayıplar olmuştur. Eksiklikleri gidermek için sadece hasta dosyaları değil güvenilirliği yüksek olan tüm veri tabanları incelenmiştir. Eksik veriler olduğunda “veri eksiktir” veya “bilinmiyor” olarak belirtilmiştir.

Retrospektif bir çalışmada en önemli taraflılıklardan biri hasta seçimi sırasında yapılmaktadır. Bizim hastalarımızın en önemli dahil edilme kriteri RT sonrası yanıtı veya lokal nüks gelişmesi değil polimorfizmin bakılmış olmasıdır. Hastalar ve yöntem bölümünde ayrıntılı bahsedildiği gibi belli bir zaman diliminde KT almış ve genotipleme yapılmış hastaların RT ve sağkalım bilgileri toplanıp incelenmiştir. Sonuç olarak RT etkinliği açısından rastgele bir hasta seçimi yapılmıştır.

- Hasta sayısının az olması:

Önceden yapılan çalışmaların azlığı nedeniyle MDR1 polimorfizm ve RT etkinliği arasında nasıl bir etkileşim olabileceği konusunda bilgi sahibi olunmamıştır. Bu nedenle ikisi arasında gerçek bir bağlantı olup olmadığını hesaplamak için çalışmaya alınması gereken hasta sayısı (gücü) bilinmemektedir. Olabildiğince hasta sayısını artırmak için verilerin güvenilir ve az eksik olan tüm hastalar incelenmiştir. Buna rağmen, lokal progresyonsuz, progresyonsuz ve genel sağkalımı etkileyen bazı faktörler (evre, N evresi, yaş, grad) tek değişken analizlerinde bile istatistiksel olarak

anlamli bulunamamıştır. MDR1 geninde 3 polimorfizmlerin RT yanıtındaki yarattığı fark aynı nedenden dolayı tespit edilmemiş olabilir.

Bu kısıtlılık göz önünde bulundurarak, anlamlı olarak RT etkinliğinde fark yaratmayan ancak p değeri 0.05-0.1 arası olan durumların (örn. Akciğer kanserli hastalarda 1236CC veya 2677GG genotipini taşıyanlar) önemli olabileceği var sayılarak ayrıntılı tartışılmıştır.

- Heterojen kanser tipi:

Beş farklı kanser, üç gruptan (meme, akciğer, GİS) oluşan çalışma grubumuzun tüm hastaları incelendiğinde RT'nin klinik etkinliği ile MDR1 polimorfizmi arasında ilişki bulunamamıştır. Farklı kanser tipinde aynı polimorfizmin zıt etki yaratmış olabileceğinden, örneklemimizdeki tüm kanser altgruplarındaki RT'nin klinik etkisi incelendiğinde MDR1 polimorfizmlerin anlamlı etki yaratmadığı saptanmıştır.

- Heterojen RT uygulama dozu, yeri ve evresi.

Bazı kanserlerde RT doz-yanıt ve RT doz-rekürens arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Bu nedenle heterojen bir doz dağılımı sonuçları etkilemiş olabilir. Ayrıca metastatik bir hastada tümör yükü daha yüksek olması sonucunda önce RT uygulandığı bir bölgede tekrar metastaz gelişme riski daha yüksektir, dolayısıyla hastalığın evresi de RT etkinliğini etkilemiş olabilir.

- Heterojen KT protokolleri ve zamanlaması

RT ile eş zamanlı veya önce verilen KT ajanların bazıları MDR1 ile taşınmaktadır, bazıları MDR1 substratı değil, bu nedenle progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım RT etkinliğine bağlamak doğru olmayabilir.

- RT etkinliğini RT yanıtı veya lokal progresyonsuz sağkalım olarak kabul edilmesi.

Radyoterapi, bizim çalışma grubunda, lokal ve bölgesel uygulanmıştır. Dolayısıyla o bölgedeki standart bir yanıt değerlendirilmesi, lokal nüks sıklığı ve lokal progresyonsuz sağkalımın belirlenmesinin RT etkinliğini temsil etmesi beklenmektedir. Ancak RT ile eş zamanlı verilen çeşitli KT ajanlar, kanserin evresine göre farklılık gösteren tümör yükü RT etkinliğini (yanıtı ve lokal rekürens gelişimini) etkilemiş olabilir.

## 6 SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Gastrointestinal sistem kanserlerinde ve özellikle kolorektal kanserlerde MDR1 genindeki 1236TT genotipi RT sonrası daha düşük lokal progresyonsuz sağkalım ile ilişkili olabilir. Bu sonucun kanıtlanabilmesi için geniş, prospektif, RT dozu ve yeri, KT protokolü ve evre açısından daha homojen bir grupta yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.
2. Kolorektal kanserlerde MDR1 1236TT genotipin bulunması tümör dokusunda nasıl bir etki yarattığını, yeni mutasyonlar gelişip gelişmediğini, tümörde protein ekspresyonu veya fonksiyonunu nasıl değiştirdiğini, RT ile nasıl bir etkileşimde bulunduğunu açıklayan mekanizmanın araştırılması önerilir.
3. Polimorfizm varlığında lokal progresyonsuz sağkalımda olumsuz etkisini en aza indirebilmek için ne tür önlemler alınabileceğine dair yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (farklı RT dozu, zamanlaması, farklı KT protokolü)
4. P-glikoprotein fizyolojik durumda yüksek bulunduğu organlardan gelişen kanserlerde (karaciğer, böbrek, pankreas) MDR1 genindeki polimorfizmlerin RT sonrası lokal progresyonsuz sağkalım üzerindeki etkisini ve etkisi varsa mekanizmasının araştırılması önerilir.
5. Fizyolojik durumda p-glikoproteini eksprese etmeyen ancak tümör geliştiğinde ekspresyonu artan ve tedavinin önemli kısmı RT'den oluşan veya RT uygulandığında p-glikoprotein ekspresyonunun anlamlı ölçüde arttığı nazofarinks, larinks, küçük hücreli akciğer, prostat, anal kanal, serviks kanseri gibi durumlarda lokal progresyonsuz sağkalım ile MDR1 polimorfizmler arasındaki ilişkiyi, mekanizmayı ve tedavi yaklaşımını araştıran çalışmaların yapılması önerilir.
6. Her toplumda, hastalıkta, tedavi yaklaşımında farklılık gösteren MDR1 polimorfizmlerinin etkisinin mümkün olduğunca homojen bir toplulukta yapılması, hem kalıtsal (germline) DNA hem tümör DNA'sında araştırılması önerilir.

## 7 KAYNAKLAR

1. Schinkel AH, Wagenaar E, Mol CA, van Deemter L. P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *J Clin Invest.* 1996;97(11):2517-24.
2. Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H, Gottesman MM, Pastan I, Willingham MC. Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987;84(21):7735-8.
3. Li YH, Wang YH, Li Y, Yang L. MDR1 gene polymorphisms and clinical relevance. *Yi Chuan Xue Bao.* 2006;33(2):93-104.
4. Salama NN, Yang Z, Bui T, Ho RJ. MDR1 haplotypes significantly minimize intracellular uptake and transcellular P-gp substrate transport in recombinant LLC-PK1 cells. *J Pharm Sci.* 2006;95(10):2293-308.
5. Kopp TI, Andersen V, Tjonneland A, Vogel U. Polymorphisms in ATP-binding cassette transporter genes and interaction with diet and life style factors in relation to colorectal cancer in a Danish prospective case-cohort study. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(12):1469-81.
6. Andersen V, Svenningsen K, Knudsen LA, Hansen AK, Holmskov U, Stensballe A, et al. Novel understanding of ABC transporters ABCB1/MDR/P-glycoprotein, ABCC2/MRP2, and ABCG2/BCRP in colorectal pathophysiology. *World J Gastroenterol.* 2015;21(41):11862-76.
7. Campa D, Sainz J, Pardini B, Vodickova L, Naccarati A, Rudolph A, et al. A comprehensive investigation on common polymorphisms in the MDR1/ABCB1 transporter gene and susceptibility to colorectal cancer. *PLoS One.* 2012;7(3):e32784.
8. Wang LH, Song YB, Zheng WL, Jiang L, Ma WL. The association between polymorphisms in the MDR1 gene and risk of cancer: a systematic review and pooled analysis of 52 case-control studies. *Cancer Cell Int.* 2013;13(1):46.
9. Ni LN, Li JY, Miao KR, Qiao C, Zhang SJ, Qiu HR, et al. Multidrug resistance gene (MDR1) polymorphisms correlate with imatinib response in chronic myeloid leukemia. *Med Oncol.* 2011;28(1):265-9.
10. Diekstra MH, Swen JJ, Boven E, Castellano D, Gelderblom H, Mathijssen RH, et al. CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms as predictors for sunitinib outcome in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2015;68(4):621-9.
11. Park HS, Lim SM, Shin HJ, Cho A, Shin JG, Lee MG, et al. Pharmacogenetic analysis of advanced non-small-cell lung cancer patients treated with first-line paclitaxel and carboplatin chemotherapy. *Pharmacogenet Genomics.* 2016;26(3):116-25.
12. Grimm C, Polterauer S, Zeillinger R, Tong D, Heinze G, Wolf A, et al. Two multidrug-resistance (ABCB1) gene polymorphisms as prognostic parameters in women with ovarian cancer. *Anticancer Res.* 2010;30(9):3487-91.
13. Bruhn O, Cascorbi I. Polymorphisms of the drug transporters ABCB1, ABCG2, ABCC2 and ABCC3 and their impact on drug bioavailability and clinical relevance. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014;10(10):1337-54.
14. Wolking S, Schaeffeler E, Lerche H, Schwab M, Nies AT. Impact of Genetic Polymorphisms of ABCB1 (MDR1, P-Glycoprotein) on Drug Disposition and

Potential Clinical Implications: Update of the Literature. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54(7):709-35.

15. Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim Biophys Acta.* 1976;455(1):152-62.
16. Roninson IB, Chin JE, Choi KG, Gros P, Housman DE, Fojo A, et al. Isolation of human *mdr* DNA sequences amplified in multidrug-resistant KB carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986;83(12):4538-42.
17. Ueda K, Cornwell MM, Gottesman MM, Pastan I, Roninson IB, Ling V, et al. The *mdr1* gene, responsible for multidrug-resistance, codes for P-glycoprotein. *Biochem Biophys Res Commun.* 1986;141(3):956-62.
18. Gerlach JH, Endicott JA, Juranka PF, Henderson G, Sarangi F, Deuchars KL, et al. Homology between P-glycoprotein and a bacterial haemolysin transport protein suggests a model for multidrug resistance. *Nature.* 1986;324(6096):485-9.
19. Schinkel AH, Jonker JW. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003;55(1):3-29.
20. Aller SG, Yu J, Ward A, Weng Y, Chittaboina S, Zhuo R, et al. Structure of P-glycoprotein reveals a molecular basis for poly-specific drug binding. *Science.* 2009;323(5922):1718-22.
21. Wind NS, Holen I. Multidrug resistance in breast cancer: from in vitro models to clinical studies. *Int J Breast Cancer.* 2011;2011:967419.
22. Mizutani T, Masuda M, Nakai E, Furumiya K, Togawa H, Nakamura Y, et al. Genuine functions of P-glycoprotein (ABCB1). *Curr Drug Metab.* 2008;9(2):167-74.
23. Lopes-Rodrigues V, Seca H, Sousa D, Sousa E, Lima RT, Vasconcelos MH. The network of P-glycoprotein and microRNAs interactions. *Int J Cancer.* 2014;135(2):253-63.
24. Fojo A, Lebo R, Shimizu N, Chin JE, Roninson IB, Merlino GT, et al. Localization of multidrug resistance-associated DNA sequences to human chromosome 7. *Somat Cell Mol Genet.* 1986;12(4):415-20.
25. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmoller J, John A, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(7):3473-8.
26. Fung KL, Gottesman MM. A synonymous polymorphism in a common MDR1 (ABCB1) haplotype shapes protein function. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1794(5):860-71.
27. Hitzl M, Drescher S, van der Kuip H, Schaffeler E, Fischer J, Schwab M, et al. The C3435T mutation in the human MDR1 gene is associated with altered efflux of the P-glycoprotein substrate rhodamine 123 from CD56+ natural killer cells. *Pharmacogenetics.* 2001;11(4):293-8.
28. Kim RB, Leake BF, Choo EF, Dresser GK, Kubba SV, Schwarz UI, et al. Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;70(2):189-99.
29. Kimchi-Sarfaty C, Oh JM, Kim IW, Sauna ZE, Calcagno AM, Ambudkar SV, et al. A "silent" polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. *Science.* 2007;315(5811):525-8.
30. John A, Kopke K, Gerloff T, Mai I, Rietbrock S, Meisel C, et al. Modulation of steady-state kinetics of digoxin by haplotypes of the P-glycoprotein MDR1 gene. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;72(5):584-94.

31. Gerloff T, Schaefer M, Johne A, Oselin K, Meisel C, Cascorbi I, et al. MDR1 genotypes do not influence the absorption of a single oral dose of 1 mg digoxin in healthy white males. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54(6):610-6.
32. Sakaeda T, Nakamura T, Horinouchi M, Kakumoto M, Ohmoto N, Sakai T, et al. MDR1 genotype-related pharmacokinetics of digoxin after single oral administration in healthy Japanese subjects. *Pharm Res*. 2001;18(10):1400-4.
33. Horinouchi M, Sakaeda T, Nakamura T, Morita Y, Tamura T, Aoyama N, et al. Significant genetic linkage of MDR1 polymorphisms at positions 3435 and 2677: functional relevance to pharmacokinetics of digoxin. *Pharm Res*. 2002;19(10):1581-5.
34. Chowbay B, Cumaraswamy S, Cheung YB, Zhou Q, Lee EJ. Genetic polymorphisms in MDR1 and CYP3A4 genes in Asians and the influence of MDR1 haplotypes on cyclosporin disposition in heart transplant recipients. *Pharmacogenetics*. 2003;13(2):89-95.
35. Min DI, Ellingrod VL. C3435T mutation in exon 26 of the human MDR1 gene and cyclosporine pharmacokinetics in healthy subjects. *Ther Drug Monit*. 2002;24(3):400-4.
36. Yates CR, Zhang W, Song P, Li S, Gaber AO, Kotb M, et al. The effect of CYP3A5 and MDR1 polymorphic expression on cyclosporine oral disposition in renal transplant patients. *J Clin Pharmacol*. 2003;43(6):555-64.
37. Macphee IA, Fredericks S, Tai T, Syrris P, Carter ND, Johnston A, et al. Tacrolimus pharmacogenetics: polymorphisms associated with expression of cytochrome p4503A5 and P-glycoprotein correlate with dose requirement. *Transplantation*. 2002;74(11):1486-9.
38. Zheng H, Webber S, Zeevi A, Schuetz E, Zhang J, Bowman P, et al. Tacrolimus dosing in pediatric heart transplant patients is related to CYP3A5 and MDR1 gene polymorphisms. *Am J Transplant*. 2003;3(4):477-83.
39. Yamauchi A, Ieiri I, Kataoka Y, Tanabe M, Nishizaki T, Oishi R, et al. Neurotoxicity induced by tacrolimus after liver transplantation: relation to genetic polymorphisms of the ABCB1 (MDR1) gene. *Transplantation*. 2002;74(4):571-2.
40. Drescher S, Schaeffeler E, Hitzl M, Hofmann U, Schwab M, Brinkmann U, et al. MDR1 gene polymorphisms and disposition of the P-glycoprotein substrate fexofenadine. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;53(5):526-34.
41. Verstuyft C, Schwab M, Schaeffeler E, Kerb R, Brinkmann U, Jaillon P, et al. Digoxin pharmacokinetics and MDR1 genetic polymorphisms. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;58(12):809-12.
42. Hung CC, Chen CC, Lin CJ, Liou HH. Functional evaluation of polymorphisms in the human ABCB1 gene and the impact on clinical responses of antiepileptic drugs. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18(5):390-402.
43. Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;75(1):13-33.
44. Zhou SF, Liu JP, Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metab Rev*. 2009;41(2):89-295.
45. Gandara DR, Kawaguchi T, Crowley J, Moon J, Furuse K, Kawahara M, et al. Japanese-US common-arm analysis of paclitaxel plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a model for assessing population-related pharmacogenomics. *J Clin Oncol*. 2009;27(21):3540-6.

46. Megias-Vericat JE, Rojas L, Herrero MJ, Boso V, Montesinos P, Moscardo F, et al. Positive impact of ABCB1 polymorphisms in overall survival and complete remission in acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics J.* 2016;16(1):1-2.
47. He H, Yin J, Li X, Zhang Y, Xu X, Zhai M, et al. Association of ABCB1 polymorphisms with prognostic outcomes of anthracycline and cytarabine in Chinese patients with acute myeloid leukemia. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(3):293-302.
48. Tanaka M, Okazaki T, Suzuki H, Abbruzzese JL, Li D. Association of multi-drug resistance gene polymorphisms with pancreatic cancer outcome. *Cancer.* 2011;117(4):744-51.
49. Turgut S, Yaren A, Kursunluoglu R, Turgut G. MDR1 C3435T polymorphism in patients with breast cancer. *Arch Med Res.* 2007;38(5):539-44.
50. Lu PH, Wei MX, Yang J, Liu X, Tao GQ, Shen W, et al. Association between two polymorphisms of ABCB1 and breast cancer risk in the current studies: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;125(2):537-43.
51. Risk M-GCoGSfMHTRBC. Polymorphisms in the BRCA1 and ABCB1 genes modulate menopausal hormone therapy associated breast cancer risk in postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;120(3):727-36.
52. Nordgard SH, Ritchie MD, Jensrud SD, Motsinger AA, Alnaes GI, Lemmon G, et al. ABCB1 and GST polymorphisms associated with TP53 status in breast cancer. *Pharmacogenet Genomics.* 2007;17(2):127-36.
53. Lal S, Wong ZW, Sandanaraj E, Xiang X, Ang PC, Lee EJ, et al. Influence of ABCB1 and ABCG2 polymorphisms on doxorubicin disposition in Asian breast cancer patients. *Cancer Sci.* 2008;99(4):816-23.
54. Hertz DL, Caram MV, Kidwell KM, Thibert JN, Gersch C, Seewald NJ, et al. Evidence for association of SNPs in ABCB1 and CBR3, but not RAC2, NCF4, SLC28A3 or TOP2B, with chronic cardiotoxicity in a cohort of breast cancer patients treated with anthracyclines. *Pharmacogenomics.* 2016;17(3):231-40.
55. Ikeda M, Tsuji D, Yamamoto K, Kim YI, Daimon T, Iwabe Y, et al. Relationship between ABCB1 gene polymorphisms and severe neutropenia in patients with breast cancer treated with doxorubicin/cyclophosphamide chemotherapy. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2015;30(2):149-53.
56. Yao S, Sucheston LE, Zhao H, Barlow WE, Zirpoli G, Liu S, et al. Germline genetic variants in ABCB1, ABCC1 and ALDH1A1, and risk of hematological and gastrointestinal toxicities in a SWOG Phase III trial S0221 for breast cancer. *Pharmacogenomics J.* 2014;14(3):241-7.
57. Sissung TM, Baum CE, Deeken J, Price DK, Aragon-Ching J, Steinberg SM, et al. ABCB1 genetic variation influences the toxicity and clinical outcome of patients with androgen-independent prostate cancer treated with docetaxel. *Clin Cancer Res.* 2008;14(14):4543-9.
58. Kim HJ, Im SA, Keam B, Ham HS, Lee KH, Kim TY, et al. ABCB1 polymorphism as prognostic factor in breast cancer patients treated with docetaxel and doxorubicin neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Sci.* 2015;106(1):86-93.
59. Vulsteke C, Pfeil AM, Schwenkglens M, Pettengell R, Szucs TD, Lambrechts D, et al. Impact of genetic variability and treatment-related factors on outcome in early breast cancer patients receiving (neo-) adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide, and docetaxel. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;147(3):557-70.

60. Chang H, Rha SY, Jeung HC, Im CK, Ahn JB, Kwon WS, et al. Association of the ABCB1 gene polymorphisms 2677G>T/A and 3435C>T with clinical outcomes of paclitaxel monotherapy in metastatic breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2009;20(2):272-7.
61. De Iuliis F, Salerno G, Taglieri L, Scarpa S. Are pharmacogenomic biomarkers an effective tool to predict taxane toxicity and outcome in breast cancer patients? Literature review. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;76(4):679-90.
62. Green H, Soderkvist P, Rosenberg P, Horvath G, Peterson C. mdr-1 single nucleotide polymorphisms in ovarian cancer tissue: G2677T/A correlates with response to paclitaxel chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2006;12(3 Pt 1):854-9.
63. van der Veldt AA, Eechoute K, Gelderblom H, Gietema J, Guchelaar HJ, van Erp NP, et al. Genetic polymorphisms associated with a prolonged progression-free survival in patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib. *Clin Cancer Res.* 2011;17(3):620-9.
64. Garcia-Donas J, Esteban E, Leandro-Garcia LJ, Castellano DE, del Alba AG, Climent MA, et al. Single nucleotide polymorphism associations with response and toxic effects in patients with advanced renal-cell carcinoma treated with first-line sunitinib: a multicentre, observational, prospective study. *Lancet Oncol.* 2011;12(12):1143-50.
65. Dogu GG, Kargi A, Turgut S, Ayada C, Taskoylu BY, Demiray G, et al. MDR1 single nucleotide polymorphism C3435T in Turkish patients with non-small-cell lung cancer. *Gene.* 2012;506(2):404-7.
66. Kus T, Aktas G, Kalender ME, Demiryurek AT, Ulasli M, Oztuzcu S, et al. Polymorphism of CYP3A4 and ABCB1 genes increase the risk of neuropathy in breast cancer patients treated with paclitaxel and docetaxel. *Onco Targets Ther.* 2016;9:5073-80.
67. Baskin Y, Amirfallah A, Calibasi G, Olgun N. Hepatopathy-Thrombocytopenia Syndrome During Actinomycin D Treatment May Be Related to MDR1 (ABCB1) Gene Polymorphisms. *Am J Ther.* 2016;23(2):e594-6.
68. Ozhan G, Kara M, Sari FM, Yanar HT, Ercan G, Alpertunga B. Associations between the functional polymorphisms in the ABCB1 transporter gene and colorectal cancer risk: a case-control study in Turkish population. *Toxicol Mech Methods.* 2013;23(4):235-9.
69. Ng IO, Lam KY, Ng M, Kwong DL, Sham JS. Expression of P-glycoprotein, a multidrug-resistance gene product, is induced by radiotherapy in patients with oral squamous cell carcinoma. *Cancer.* 1998;83(5):851-7.
70. Hill BT, Moran E, Etievant C, Perrin D, Masterson A, Larkin A, et al. Low-dose twice-daily fractionated X-irradiation of ovarian tumor cells in vitro generates drug-resistant cells overexpressing two multidrug resistance-associated proteins, P-glycoprotein and MRP1. *Anticancer Drugs.* 2000;11(3):193-200.
71. Dey S, Spring PM, Arnold S, Valentino J, Chendil D, Regine WF, et al. Low-dose fractionated radiation potentiates the effects of Paclitaxel in wild-type and mutant p53 head and neck tumor cell lines. *Clin Cancer Res.* 2003;9(4):1557-65.
72. Arnold SM, Regine WF, Ahmed MM, Valentino J, Spring P, Kudrimoti M, et al. Low-dose fractionated radiation as a chemopotentiator of neoadjuvant paclitaxel and carboplatin for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a new treatment paradigm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58(5):1411-7.



73. Spring PM, Arnold SM, Shajahan S, Brown B, Dey S, Lele SM, et al. Low dose fractionated radiation potentiates the effects of taxotere in nude mice xenografts of squamous cell carcinoma of head and neck. *Cell Cycle*. 2004;3(4):479-85.
74. Li XF, Ma L, Lu J, Kong LX, Long XH, Liao SH, et al. Effect of ionizing radiation on transcription of colorectal cancer MDR1 gene of HCT-8 cells. *Asian Pac J Trop Med*. 2013;6(5):407-9.
75. Shareef MM, Brown B, Shajahan S, Sathishkumar S, Arnold SM, Mohiuddin M, et al. Lack of P-glycoprotein expression by low-dose fractionated radiation results from loss of nuclear factor-kappaB and NF-Y activation in oral carcinoma cells. *Mol Cancer Res*. 2008;6(1):89-98.
76. Ruth AC, Roninson IB. Effects of the multidrug transporter P-glycoprotein on cellular responses to ionizing radiation. *Cancer Res*. 2000;60(10):2576-8.
77. Maier P, Fleckenstein K, Li L, Laufs S, Zeller WJ, Baum C, et al. Overexpression of MDR1 using a retroviral vector differentially regulates genes involved in detoxification and apoptosis and confers radioprotection. *Radiat Res*. 2006;166(3):463-73.
78. Maier P, Herskind C, Fleckenstein K, Spier I, Laufs S, Zeller WJ, et al. MDR1 gene transfer using a lentiviral SIN vector confers radioprotection to human CD34+ hematopoietic progenitor cells. *Radiat Res*. 2008;169(3):301-10.
79. Tsang TY, Tang WY, Chan JY, Co NN, Au Yeung CL, Yau PL, et al. P-glycoprotein enhances radiation-induced apoptotic cell death through the regulation of miR-16 and Bcl-2 expressions in hepatocellular carcinoma cells. *Apoptosis*. 2011;16(5):524-35.
80. Liu H, Qi B, Guo X, Tang LQ, Chen QY, Zhang L, et al. Genetic variations in radiation and chemotherapy drug action pathways and survival in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with chemoradiotherapy. *PLoS One*. 2013;8(12):e82750.
81. Cecchin E, Agostini M, Pucciarelli S, De Paoli A, Canzonieri V, Sigon R, et al. Tumor response is predicted by patient genetic profile in rectal cancer patients treated with neo-adjuvant chemo-radiotherapy. *Pharmacogenomics J*. 2011;11(3):214-26.
82. Cascorbi I, Gerloff T, Johne A, Meisel C, Hoffmeyer S, Schwab M, et al. Frequency of single nucleotide polymorphisms in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in white subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):169-74.
83. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
84. Paule B, Castagne V, Picard V, Saffroy R, Adam R, Guettier C, et al. MDR1 polymorphism role in patients treated with cetuximab and irinotecan in irinotecan refractory colorectal cancer. *Med Oncol*. 2010;27(4):1066-72.
85. Rhodes KE, Zhang W, Yang D, Press OA, Gordon M, Vallbohmer D, et al. ABCB1, SLCO1B1 and UGT1A1 gene polymorphisms are associated with toxicity in metastatic colorectal cancer patients treated with first-line irinotecan. *Drug Metab Lett*. 2007;1(1):23-30.
86. Garcia-Gonzalez X, Cortejoso L, Garcia MI, Garcia-Alfonso P, Robles L, Gravalos C, et al. Variants in CDA and ABCB1 are predictors of capecitabine-related adverse reactions in colorectal cancer. *Oncotarget*. 2015;6(8):6422-30.

87. Gonzalez-Haba E, Garcia MI, Cortejoso L, Lopez-Lillo C, Barrueco N, Garcia-Alfonso P, et al. ABCB1 gene polymorphisms are associated with adverse reactions in fluoropyrimidine-treated colorectal cancer patients. *Pharmacogenomics*. 2010;11(12):1715-23.
88. He T, Mo A, Zhang K, Liu L. ABCB1/MDR1 gene polymorphism and colorectal cancer risk: a meta-analysis of case-control studies. *Colorectal Dis*. 2013;15(1):12-8.
89. Wu H, Kang H, Liu Y, Xiao Q, Zhang Y, Sun M, et al. Association of ABCB1 genetic polymorphisms with susceptibility to colorectal cancer and therapeutic prognosis. *Pharmacogenomics*. 2013;14(8):897-911.
90. Yue AM, Xie ZB, Zhao HF, Guo SP, Shen YH, Wang HP. Associations of ABCB1 and XPC genetic polymorphisms with susceptibility to colorectal cancer and therapeutic prognosis in a Chinese population. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(5):3085-91.
91. Zhao L, Li K, Li W, Yang Z. Association between the C3435T polymorphism of ABCB1/MDR1 gene (rs1045642) and colorectal cancer susceptibility : a meta-analysis based on 11,339 subjects. *Tumour Biol*. 2013;34(3):1949-57.
92. Andersen V, Vogel U, Godiksen S, Frenzel FB, Saebo M, Hamfjord J, et al. Low ABCB1 gene expression is an early event in colorectal carcinogenesis. *PLoS One*. 2013;8(8):e72119.
93. Potocnik U, Glavac D, Dean M. Common germline MDR1/ABCB1 functional polymorphisms and haplotypes modify susceptibility to colorectal cancers with high microsatellite instability. *Cancer Genet Cytogenet*. 2008;183(1):28-34.
94. Potocnik U, Ferkolj I, Glavac D, Dean M. Polymorphisms in multidrug resistance 1 (MDR1) gene are associated with refractory Crohn disease and ulcerative colitis. *Genes Immun*. 2004;5(7):530-9.
95. Potocnik U, Ravnik-Glavac M, Golouh R, Glavac D. Naturally occurring mutations and functional polymorphisms in multidrug resistance 1 gene: correlation with microsatellite instability and lymphoid infiltration in colorectal cancers. *J Med Genet*. 2002;39(5):340-6.
96. Raut CP, Pawlik TM, Rodriguez-Bigas MA. Clinicopathologic features in colorectal cancer patients with microsatellite instability. *Mutat Res*. 2004;568(2):275-82.
97. Malesci A, Laghi L, Bianchi P, Delconte G, Randolph A, Torri V, et al. Reduced likelihood of metastases in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2007;13(13):3831-9.
98. Chang H, Rha SY, Jeung HC, Im CK, Noh SH, Kim JJ, et al. Association of the ABCB1 3435C>T polymorphism and treatment outcomes in advanced gastric cancer patients treated with paclitaxel-based chemotherapy. *Oncol Rep*. 2010;23(1):271-8.
99. Shitara K, Matsuo K, Ito S, Sawaki A, Kawai H, Yokota T, et al. Effects of genetic polymorphisms in the ABCB1 gene on clinical outcomes in patients with gastric cancer treated by second-line chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11(2):447-52.
100. Li Y, Yan PW, Huang XE, Li CG. MDR1 gene C3435T polymorphism is associated with clinical outcomes in gastric cancer patients treated with postoperative adjuvant chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(9):2405-9.

101. Oliveira J, Felipe AV, Chang PY, Pimenta CA, Silva TD, Massud J, et al. Association between the C3435T single-nucleotide polymorphism of multidrug resistance 1 gene and risk of gastric cancer. *Mol Med Rep*. 2012;6(2):395-8.
102. Lu Z, Kleeff J, Shrikhande S, Zimmermann T, Korc M, Friess H, et al. Expression of the multidrug-resistance 1 (MDR1) gene and prognosis in human pancreatic cancer. *Pancreas*. 2000;21(3):240-7.
103. Kasuya K, Tsuchida A, Nagakawa Y, Suzuki Y, Suzuki M, Aoki T, et al. Prediction of a side effect and efficacy of adjuvant chemotherapy with gemcitabine for post operative patient of pancreatic cancer by a genetic polymorphism analysis. *Hepatogastroenterology*. 2012;59(117):1609-13.
104. Wang H, Jin G, Wang H, Liu G, Qian J, Jin L, et al. Genetic susceptibility of lung cancer associated with common variants in the 3' untranslated regions of the adenosine triphosphate-binding cassette B1 (ABCB1) and ABCC1 candidate transporter genes for carcinogen export. *Cancer*. 2009;115(3):595-607.
105. Gervasini G, Carrillo JA, Garcia M, San Jose C, Cabanillas A, Benitez J. Adenosine triphosphate-binding cassette B1 (ABCB1) (multidrug resistance 1) G2677T/A gene polymorphism is associated with high risk of lung cancer. *Cancer*. 2006;107(12):2850-7.
106. Knez L, Kosnik M, Ovcaricek T, Sadikov A, Sodja E, Kern I, et al. Predictive value of ABCB1 polymorphisms G2677T/A, C3435T, and their haplotype in small cell lung cancer patients treated with chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012;138(9):1551-60.
107. Sohn JW, Lee SY, Lee SJ, Kim EJ, Cha SI, Kim CH, et al. MDR1 polymorphisms predict the response to etoposide-cisplatin combination chemotherapy in small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2006;36(3):137-41.
108. Lara PN, Jr., Natale R, Crowley J, Lenz HJ, Redman MW, Carleton JE, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol*. 2009;27(15):2530-5.
109. Wei HB, Hu J, Shang LH, Zhang YY, Lu FF, Wei M, et al. A meta-analytic review of ERCC1/MDR1 polymorphism and chemosensitivity to platinum in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125(16):2902-7.
110. Maraz A, Furak J, Palfoldi R, Eller J, Szanto E, Kahan Z, et al. Roles of BCL-2 and MDR1 expression in the efficacy of paclitaxel-based lung cancer chemoradiation. *Anticancer Res*. 2011;31(4):1431-6.
111. Ji M, Tang J, Zhao J, Xu B, Qin J, Lu J. Polymorphisms in genes involved in drug detoxification and clinical outcomes of anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in Chinese Han breast cancer patients. *Cancer Biol Ther*. 2012;13(5):264-71.
112. Kim JW, Kim JH, Im SA, Kim YJ, Han HS, Kim JS, et al. ABCB1, FCGR2A, and FCGR3A polymorphisms in patients with HER2-positive metastatic breast cancer who were treated with first-line taxane plus trastuzumab chemotherapy. *Oncology*. 2012;83(4):218-27.
113. Frederiks CN, Lam SW, Guchelaar HJ, Boven E. Genetic polymorphisms and paclitaxel- or docetaxel-induced toxicities: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(10):935-50.
114. Andreassen CN, Rosenstein BS, Kerns SL, Ostrer H, De Ruyscher D, Cesaretti JA, et al. Individual patient data meta-analysis shows a significant

association between the ATM rs1801516 SNP and toxicity after radiotherapy in 5456 breast and prostate cancer patients. *Radiother Oncol.* 2016;121(3):431-9.

115. Dorling L, Barnett GC, Michailidou K, Coles CE, Burnet NG, Yarnold J, et al. Patients with a High Polygenic Risk of Breast Cancer do not have An Increased Risk of Radiotherapy Toxicity. *Clin Cancer Res.* 2016;22(6):1413-20.

116. Kroetz DL, Pauli-Magnus C, Hodges LM, Huang CC, Kawamoto M, Johns SJ, et al. Sequence diversity and haplotype structure in the human ABCB1 (MDR1, multidrug resistance transporter) gene. *Pharmacogenetics.* 2003;13(8):481-94.

117. Tang K, Ngoi SM, Gwee PC, Chua JM, Lee EJ, Chong SS, et al. Distinct haplotype profiles and strong linkage disequilibrium at the MDR1 multidrug transporter gene locus in three ethnic Asian populations. *Pharmacogenetics.* 2002;12(6):437-50.

118. Gumus-Akay G, Rustemoglu A, Karadag A, Sunguroglu A. Haplotype-based analysis of MDR1/ABCB1 gene polymorphisms in a Turkish population. *DNA Cell Biol.* 2010;29(2):83-90.

119. Jeannesson E, Albertini L, Siest G, Gomes AM, Ribeiro V, Aslanidis C, et al. Determination of ABCB1 polymorphisms and haplotypes frequencies in a French population. *Fundam Clin Pharmacol.* 2007;21(4):411-8.

120. Lotsch J, Skarke C, Geisslinger G. Simultaneous screening for three mutations in the ABCB1 gene. *Genomics.* 2003;82(5):503-10.

121. Wasilewska A, Zalewski G, Chyczewski L, Zoch-Zwierz W. MDR-1 gene polymorphisms and clinical course of steroid-responsive nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(1):44-51.

122. Allabi AC, Gala JL, Horsmans Y. CYP2C9, CYP2C19, ABCB1 (MDR1) genetic polymorphisms and phenytoin metabolism in a Black Beninese population. *Pharmacogenet Genomics.* 2005;15(11):779-86.

123. Estrela RC, Ribeiro FS, Carvalho RS, Gregorio SP, Dias-Neto E, Struchiner CJ, et al. Distribution of ABCB1 polymorphisms among Brazilians: impact of population admixture. *Pharmacogenomics.* 2008;9(3):267-76.

124. Yi SY, Hong KS, Lim HS, Chung JY, Oh DS, Kim JR, et al. A variant 2677A allele of the MDR1 gene affects fexofenadine disposition. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;76(5):418-27.

125. Komoto C, Nakamura T, Sakaeda T, Kroetz DL, Yamada T, Omatsu H, et al. MDR1 haplotype frequencies in Japanese and Caucasian, and in Japanese patients with colorectal cancer and esophageal cancer. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2006;21(2):126-32.