



T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**LOKAL İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER
KANSERİ HASTALARINDA ANNEXİN A2 DÜZEYLERİ
İLE KEMORADYOTERAPİYE YANIT İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Burcu TEKİN

KAYSERİ – 2016



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**LOKAL İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ
HASTALARINDA ANNEXİN A2 DÜZEYLERİ İLE
KEMORADYOTERAPİYE YANIT İLİŞKİSİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Dr. Burcu TEKİN

DANIŞMAN

Doç. Dr. Celalettin EROĞLU

**Bu Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu Tarafından
Desteklendi (Proje No: TTU-2015-5880)**

KAYSERİ – 2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, iyi niyetini bizden esirgemeyen, yanında çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum sayın hocalarım başta nezaketiyle hepimize örnek olan bölüm başkanımız Doç. Dr. Oğuz Galip Yıldız olmak üzere, Prof. Dr. Bünyamin Kaplan, Prof. Dr. Serdar Soyuer, Yrd. Doç. Dr. Okan Orhan, Öğr.Gör. Dr. Mete Gündoğ ve Öğr.Gör. Dr. Dicle Aslan'a

Tez aşamasında ve uzmanlık sürecimde hiçbir zaman ilgi, alaka ve yardımseverliğini eksik etmeyen tez danışmanım Doç. Dr. Celalettin Eroğlu'na

Birlikte çalıştığım tüm asistan doktor, hemşire, fizikçi, teknisyen, sekreter ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma,

Maddi manevi desteklerini hep yanımda hissettiğim eşim ve anne babama,

Dünyamı güzelleştiren, gülücükleriyle bana destek olan biricik kızıma,

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.AKCIĞER KANSERLERİNE GENEL BAKIŞ	3
2.1.1.Epidemiyoloji ve etiyoloji.....	3
2.1.2.Patoloji	4
2.1.2.1. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri	4
2.1.2.2. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri	4
2.1.3.Tanı	5
2.1.4.Evreleme	7
2.1.5.KHADK’de Evrelere Göre Tedavi Yaklaşımı	14
2.1.5.1.TXN0M0 ve Yüzeyel Tümörler’de Tedavi Yaklaşımı	15
2.1.5.2.Evre I’de Tedavi Yaklaşımı	16
2.1.5.3.Evre II’de Tedavi Yaklaşımı	16
2.1.5.4.Evre IIIA’de Tedavi Yaklaşımı	17
2.1.5.5.Evre IIIB’de Tedavi Yaklaşımı	19
2.1.5.6.Evre IV’de Tedavi Yaklaşımı.....	21
2.1.6.Prognostik ve prediktif biyomarkerlar	22
2.2.ANNEXİN A2	24

3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	32
3.1.HASTALAR	32
3.1.1. Çalışmaya alınma kriterleri;	32
2.1.2.Çalışmadan Dışlama Ölçütleri;	33
2.2.RADYOTERAPİ	33
2.3.KEMOTERAPİ.....	34
2.4.KEMORADYOTERAPİ YANIT DEĞERLENDİRMESİ.....	34
2.5.ANNEXİN A2 ÇALIŞMA YÖNTEMİ	34
2.6.İSTATİSTİKSEL ANALİZ	35
3. BULGULAR.....	36
4. TARTIŞMA.....	44
5. SONUÇLAR.....	52
KAYNAKLAR	53
EKLER.....	66
ONAY SAYFASI	68

KISALTMALAR

ALK	: Anaplastik Lenfoma Kinaz
ALPI	: Adjuvant Lung Cancer Project Italy
ANXA2	: Annexin A2
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CTV	: Clinical Target Volume
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
ECM	: Ekstraselüler Matriks
EGF	: Epidermal Growth Factor
EML4	: Echinoderm Microtubule-associated Protein-like 4
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GTV	: Gross Tumor Volume
Gy	: Gray
IGRT	: İmage Guided Radiation Therapy, Görüntüleme Eşliğinde Radyoterapi
IMRT	: İntensity Modulated Radiation Therapy, Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
kDA	: Kilodalton
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
K-ras	: Kirsten-Rous Sarkom Virüsü
KT	: Kemoterapi
MV	: Mega volt-milyon volt
MVD	: Mikrodamar Dansite
NCI	: National Cancer Institute, Ulusal Kanser Enstitüsü
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
RRM1	: Ribonukleotid Reduktazın Regulator subuniti

RT : Radyoterapi
VATS : Video-assisted Thoracoscopy
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Primer tümör (T)	10
Tablo 2: Bölgesel lenf nodları (N)	11
Tablo 3: Uzak metastaz (M)	11
Tablo 4: TNM evrelemesi.....	11
Tablo 5: Küçük hücreli akciğer kanserinde ikili evreleme sistemi	12
Tablo 6: Akciğer radyoterapisinde yaygın kullanılan dozlar.....	17
Tablo 7: Akciğerde yaygın kullanılan konvansiyonel dozlar.....	18
Tablo 8: Riskli organlar için doz kısıtlamalar	19
Tablo 9: Hastaların genel özellikleri	33
Tablo 10: Kemoradyoterapi yanıt oranları	34
Tablo 11: Tedavi öncesi ve sonrası Annexin A2 değerleri	38
Tablo 12: Annexin A2 değerlerine göre GSK, PSK ve lokal kontrol p değerleri	39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 : Kaplan Meier sağkalım analizinde genel sağkalım eğrisi	35
Şekil 2 : Kaplan Meier sağkalım analizinde lokal kontrol eğrisi	36
Şekil 3 : Kaplan Meier sağkalım analizinde progresyonsuz sağkalım eğrisi	37
Şekil 4 : Tedavi öncesi ve sonrası Annexin A2 düzeyleri	38

LOKAL İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA ANNEKSİN A2 DÜZEYLERİ İLE KEMORADYOTERAPİYE YANIT İLİŞKİSİ

ÖZET

Amaç: Annexin A2, tümör hücrelerinden fazla eksprese edilen, tümör invazyonu, lenf nodu metastazı, genel ve progresyonsuz sağkalım açısından kötü prognozla ilişkilendirilen fosfolipid bağlayan proteindir. Lokal ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda eşzamanlı kemoradyoterapi öncesi ve sonrası Annexin A2 düzeyleriyle kemoradyoterapi yanıtı ve sağkalımlar arasında ilişki olup olmadığının saptanması amaçlandı.

Metod ve Olgular: Bu çalışmaya KHDAK tanılı 39 olgu alındı. Olgulara 66 Gy radyoterapi ile haftalık 25 mg/m²'den docetaxel ve cisplatin kemoterapisi uygulandı. Kemoradyoterapiden bir gün önce ve kemoradyoterapi bitiminden bir gün sonra hastalardan kan alındı. Alınan kanların serumunda Annexin A2 düzeyi çalışıldı. Kemoradyoterapi bitiminden 1 ay sonra yanıt değerlendirilmesi yapıldı. Daha sonra 4 kür 21 günde bir 75 mg/m²'den docetaxel ve cisplatin idame kemoterapisi uygulandı.

Bulgular: Medyan yaş 59 (sınırlar, 39-76) olup %8 (n=3)' i kadın ve %92 (n=36)' si erkek idi. Olgular histopatolojik olarak %23 (n=9)' ü adenokarsinom, %71 (n=28)' i epidermoid karsinom, %2 (n=1)' si adenoskuamöz ve %2 (n=1)' si sarkomatöz tip şeklinde sınıflandı. Eşzamanlı kemoradyoterapi sonrası 2 (% 5) olguda tam yanıt ve 23 (%59) olguda parsiyel yanıt elde edildi. Ortanca takip süresi 13 ay (sınırlar, 3-24 ay) bulundu. Bir ve 2 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %74 ve %61 olarak bulundu. Genel sağkalım ortalama 18 ay (%95 GA: 15.7-20.8 ay), lokal kontrol ortanca 10 ay (%95 GA: 5.2-14.7 ay) ve progresyonsuz sağkalım ortanca 9 ay (%95 GA: 6.3-11.6 ay) olarak bulundu. Annexin A2 düzeyi tedavi öncesi ortalama 23.94 ng/ml (sınırlar, 22.4-25.6), tedavi sonrası ortalama 17.66 (sınırlar, 15.4-26.9) bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası Annexin A2 düzeyindeki ortalama 6.29 ng/ml' lik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.0001). Annexin A2 düzeyleri ile kemoradyoterapi sonrası yanıt arasında ilişki saptanmadı (p > 0.05). Ancak tedavi öncesi Annexin A2 değeri ile kemoradyoterapiye yanıt değerlendirilmesi arasında istatistiksel anlamlılığa doğru trend saptandı (p=0.09). Annexin A2 düzeyleri ile genel sağkalım, lokal kontrol ve progresyonsuz sağkalım arasında ilişki saptanmadı (p> 0.05).

Sonuç: Lokal ileri evre KHDAK nedeniyle kemoradyoterapi uygulanan hastalarda tedavi öncesi ile sonrası Annexin A2 düzeyleri arasında anlamlı düşüş bulunmasına rağmen bu fark tedavi yanıt değerlendirilmesi ve sağkalımlara yansımada.

Anahtar Kelimeler: Annexin A2, KHDAK, Docetaxel, Cisplatin, Eşzamanlı Kemoradyoterapi.

RELATIONSHIP BETWEEN ANNEXIN A2 LEVELS AND RESPONSE TO CHEMORADIO THERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED STAGE NON-SMALL-CELL LUNG CANCER

ABSTRACT

Objective: Annexin A2 is a phospholipid binding protein overexpressed in tumor cells and associated with tumor invasion, lymph node metastasis and poor prognosis for general and progression-free survival. Our aim is to determine whether a relationship exists between Annexin A2 levels before and after concomitant chemoradiotherapy and response to chemoradiotherapy and survival in patients with locally advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC).

Method and Cases: This study included 39 cases with diagnosed NSCLC. Cases received 66 Gy radiotherapy and weekly docetaxel 25 mg/m² and cisplatin chemotherapy. Blood samples were obtained from patients a day before chemoradiotherapy and a day after chemoradiotherapy. Annexin A2 level was analyzed in blood samples serum. The response was assessed one month after the end of chemoradiotherapy. Then maintenance chemotherapy consisting of 4 cures of docetaxel 75 mg/m² and cisplatin every 21 days was administered.

Results: Median age was 59 years (range, 39-76) and 8% (n=3) were females and 92% (n=36) were males. According to histopathological classifications, 23% of cases (n=9) were adenocarcinoma, 71% (n=28) were epidermoid carcinoma, 2% (n=1) were adenosquamous and 2% (n=1) were sarcomatous (Table 1). Following concomitant chemoradiotherapy, complete response was present in 2 cases (5%) and partial response was seen in 23 cases (59%). The median follow-up was 13 months (range, 3-24 months). The survival rate for 1 and 2 years were 74% and 61%, respectively. The mean overall survival was 18 months (95%CI: 15.7-20.8 months), the median local control was 10 months (95% CI: 5.2-14.7 months) and the median progression-free survival was 9 months (95%CI: 6.3-11.6 months). The mean Annexin A2 level was 23.94 ng/ml before treatment (range, 22.4-25.6), and mean 17.66 (range, 15.4-26.9) after treatment. The mean reduction of 6.29 ng/ml in Annexin A2 level before and after treatment was statistically significant (p=0.0001). There was no correlation between reduction in Annexin A2 levels following chemoradiotherapy (p>0.05). However there was a statistically significance trend between Annexin A2 levels before treatment and response to chemoradiotherapy (p=0.09). There was no correlation between Annexin A2 levels and general survival, local control and progression-free survival (p>0.05).

Conclusion: Although a significant reduction in Annexin A2 levels was present between before and after treatment in patients subjected to chemoradiotherapy due to locally advanced NSCLC, this difference was not reflected in evaluation of treatment response and survival.

Keywords: Annexin A2, NSCLC, Docetaxel, Cisplatin, concomitant chemoradiotherapy

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın ortalarından itibaren, özellikle sigara kullanımının artmasıyla beraber toplum sağlığını tehdit eden, önemli mortalite ve morbite nedeni olan bir hastalıktır. Akciğer dokusunun malign transformasyonu nedeniyle oluşur. Yüzyılın başında nadir bir hastalık iken, günümüzde sık görülen bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Akciğer kanseri kanserle ilişkili ölümlerin kadınlarda ve erkeklerde en sık nedenidir ve tüm kanser ölümlerinin yaklaşık üçte birinden sorumludur. Tüm Akciğer kanseri hastalarının sadece %15'i tanıdan sonra 5 yıl ve daha fazla yaşamaktadır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanısı almış hastaların %40'ı lokal ileri rezeke edilemeyen veya sınırda rezeke edilebilir evre III hastalardır. Evre III hastaların % 70'inden fazlası antikanser ilaç rezistansının sonucu olarak rekürrens gösterir ve yaşamlarını kaybederler. KHDAK'inde en önemli prognostik faktör tümörün evresidir. İkinci sırada ise histopatolojik tanı gelmektedir. KHDAK hastaları prognoz bakımından çok farklı seyrettikleri için prognostik faktörlere gereksinim duyulmaktadır. Akciğer kanserli hastalarda sağkalımı etkileyen çok sayıda prognostik faktör bulunmuş olup bu konuda yaygın olarak çalışılmaktadır. KHDAK için birçok biyokimyasal göstergeler (biyomarkerlar) prognostik ve prediktif marker olarak ortaya çıkmıştır. Bu biyomarkerlardan en güçlü kanıtlar, epidermal büyüme faktor reseptörü (EGFR), nukleotid eksizyon tamir kompleksinin 5'endonukleaz enzimi (ERCC1), proto-onkogen olan Kirsten-Rous sarkom virüsü (K-ras) ve ribonukleotid reduktazın regülör subunit (RRM1), echinoderm microtubule-associated protein-like 4 ve anaplastik lenfoma kinaz (EML4-ALK) genine aittir.

Annexin A2 (ANXA2) kalsiyum bağımlı fosfolipid bağlayan protein ailesindendir. Endotelial ve epitelyal hücrelerin yüzeyinde bulunmaktadır. ANXA2 36 kDa monomer ve heterotetramer olmak üzere hücrelerde iki formda bulunmaktadır.

ANXA2'nin çeşitli görevleri arasında endositoz, ekzositoz, vezikül transportu, iyon kanallarını düzenlemek, immun yanıt, hücreler arası adezyon, fibrinolizis, hücre proliferasyonu, apoptoz, transkripsiyon regülasyonu, bulunmaktadır. Artmış ANXA2 ekspresyonu kolon, akciğer, mide, özefagus, meme gibi pekçok tümörde bulunmaktadır. ANXA2'nin invazyon, anjiyogenezis, tümörögenezis ve metastazda rol oynadığı düşünülmektedir. Tümör hücrelerinde ANXA2 ekspresyonunun fazla olduğu ve bunun sağkalım, hastalıksız sağkalım açısından kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur. Ek olarak, ANXA2'nin yüksek ekspresyonu tümör invazyonu (T) ve lenf nodu metastazı (N) ile korele olduğu bulunmuştur. ANXA2'nin beyin tümörlerinde, akut promyelitik lösemide, gliomada, gastrik kanserde, kolorektal kanserde, pankreatik kanserde, meme kanserinde, akciğer karsinomlarında, hepatoselüler karsinomda ve multipl miyelomda yüksek eksprese edildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte prostat kanserinde, özefagial sküamöz karsinomunda, osteosarkomlarda ve oral sküamöz karsinomlarında ANXA2 ekspresyonları düşük bulunmuştur. Akciğer kanseri hastalarında ANXA2 düzeyleri yüksek bulunmuştur ve tanısal bir marker olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür.

Bu çalışmanın amacı; lokal ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında serum ANXA2 düzeyleri ile tedaviye yanıt ve hasta progresyonu arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.AKCIĞER KANSERLERİNE GENEL BAKIŞ

2.1.1.EPİDEMİYOLOJİ ve ETİYOLOJİ

Akciğer kanseri, kanserden ölümün başlıca nedenidir. Tüm kanser ölümlerinin yaklaşık üçte birini oluşturur. Tüm akciğer kanseri hastalarının sadece %15'i tanıdan sonra 5 yıl ve daha fazla yaşamaktadır (1). Akciğer kanseri, genellikle 50-70 yaşlarında görülür ve görülme oranı yaşla artar (2). Ülkemizde akciğer kanserlerinin çoğu erkeklerde görülmektedir. Kadın:erkek oranı 1:7-8 civarındadır (1). Kadınlarda akciğer kanseri insidansı artmasına karşılık erkeklerde azalmaktadır. Yakın zamanlarda yapılan analizlerde sigara içmeyen erkeklerde de artış olduğu belirtilmiştir. Bunun nedeni bilinmemektedir. Etiyolojide en önemli faktör sigaradır. Son yıllarda sigara karşıtı kampanyalarla beraber, akciğer kanseri insidansı erkeklerde düzenli düşüş göstermekte iken; kadınlarda sigara kullanımının artmasıyla beraber akciğer kanseri plato dönemine ulaşmıştır. Yeni bir çalışmada 2000-2005, 2006-2010 ve 2011-2013 yılları incelendiğinde; akciğer kanserli kadınların yüzdesi sırasıyla; %9.19 ve %29 olarak bulunmuştur (3).

Akciğer kanserlerinin yaklaşık %85-90'ından sigara sorumludur. Sigara, akciğer kanseri riskini içmeyenlere göre 30 kat arttırmaktadır. Pasif içicilik de riski yaklaşık iki kat arttırmaktadır (4).

Türkiye'de akciğer kanserinin oluşumunda rol oynayan diğer önemli bir faktör asbest ile temastır. Havayla taşınan, küçük partiküllere bölünen bir mineral bileşiği olan asbest; hava yoluyla taşınan liflerle karşılaşan kişilerde, özellikle de sigara içenlerde, akciğer kanseri riskini artırdığı bilinen bir karsinojendir. Sigara içen kişilerde asbest ile temas kanser riskini 90 kat arttırmaktadır (5). Radyasyona maruz kalanlarda da akciğer kanseri riski artmaktadır. Radon gazı akciğer kanseri etiyolojisinde rol

oynayan diğ er bir radyoaktif maddedir ve doğada değişik b lgelerde y ksek oranda bulunabilmektedir. Radyoaktif bir gaz olan ve radyum 226'nın bozunmasıyla ortaya  ıkan radon gazı, akciğ er kanserinin ikinci sıradaki nedenidir (6). Kronik obstruktif akciğ er hastalığında (KOA ), tekrarlayan akciğ er inflamasyonu ve akciğ erdeki skar dokularında ( rn. t berk loza bağlı) kanser gelişimi artmaktadır. Bu, kanserojen fakt r n t m epitel y zeyeye etki yapmasına bağlıdır. Ek risk fakt rleri olarak, aile  ykw s  ve bisklorometil eter, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, krom, nikel ve organik arsenik bileşikleri gibi diğ er karsinojenlerle karşılaşma bulunmaktadır (7,8).

2.1.2. Patoloji

2.1.2.1. K    k H  creli Akciğ er Kanseri

Akciğ er kanserlerinin %15'i k    k h  creli akciğ er kanseri (KHAK)'dır. Culchitzky h  crelerinden k  ken alan n roendokrin bir t m rd r. Genellikle santral yerleşimli kitle olarak kendini g sterir. Epidermoid karsinom gibi sigarayla en fazla ilişkili olan histolojik tiptir. Tanı anında hastaların yaklaşık    te ikisi yaygın hastalık evresindedir. Hastalığın klinik seyri  ok hızlı olup sıklıkla hematojen metastaz gelişmiştir. Tedavi edilmeyen hastalarda yaşam s resi evreye g re değişmekle birlikte genellikle 5-12 hafta arasındadır. Paraneoplastik sendromlara sık rastlanır. KHDAK'den farklı olarak kemoterapiye son derece duyarlıdır.

2.1.2.2. K    k H  creli Dışı Akciğ er Kanseri

Akciğ er kanserlerinin yaklaşık %85'ini oluşturmaktadır. Adenokarsinom, yassı h  creli ve b y  k h  creli karsinomdan oluşur. Bu alt tiplerde klinik gidiş ve tedavi benzerlikleri olduğu i in genel olarak KHDAK olarak sınıflandırılmaktadır.

Adenokarsinom

Adenokarsinom KHDAK'lerinin %50-60 kadarını oluşturmaktadır.  zellikle gen  kadınlarda en sık g r len histolojik tiptir. Hastaların  oğunluğu sigara ile ilişkili olsa da diğ er KHDAK tiplerine g re adenokarsinomun sigara ile ilişkisi daha azdır. Adenokarsinomların g r lme sıklığı son zamanlarda artmaktadır. Genellikle periferik nod l şeklinde ortaya  ıkar. B y  k kısmında tanı anında b lgesel lenf nodlarına metastaz mevcuttur. Adenokarsinomlar sıklıkla hematojen yolla yayılma g sterirler. En sık tutulan b lgeler kemik, karaciğ er ve beyindir.

Bronkoalveolar karsinom ise adenokarsinomlar içerisinde farklı bir alt gruptur. Genellikle invazyon bulgusu göstermeden bronşiolle içerisinde yayılma eğilimindedirler. Radyolojik olarak yaygın infiltratif görünüm ve multisentrisite ile karakterizedir. Sigara içmeyen genç kadınlarda sık görülmektedir.

Epidermoid karsinom

Epidermoid karsinomlar KHDAK' lerinin %20-25'ini oluşturur. Epidermoid karsinomlar santral kitle, adenokarsinomlar ise daha sık periferik nodül şeklinde ortaya çıkmaktadırlar Ancak her iki tip için de farklı radyolojik görünümlere neden olabildiği söylenebilir. Epidermoid karsinomlar diğer histolojik türlerden farklı olarak hastalığın erken dönemlerinde lokalize kalma eğilimi gösterirler ve kemoterapi veya radyoterapi sonrası lokal olarak tekrarlama özelliğindedirler. KHDAK'li hastalarda görülen paraneoplastik sendromlardan hiperkalsemiye en sık epidermoid karsinomlarda rastlanır.

Büyük Hücreli Karsinom

Tiplendirilmeyen formlarla birlikte KHDAK'lerinin % 5-10'unu oluşturur. Klinik tablo ve gidiş adenokarsinomlarla benzerlik göstermektedir.

Karsinoid tümör

Bronkopulmoner karsinoid tümör, akciğer kanserlerinin %1-2'sini oluşturan ve patolojik olarak tipik ve atipik alt tipleri olan nöroendokrin kökenli tümörlerdir. Karsinoid tümörler morfoloji, mitoz sayısı, nekroz ve histolojik evresine göre düşük evreli tipik karsinoid tümörlerden yüksek evreli büyük ve küçük hücreli tümörlere kadar değişen bir spektruma sahiptir.

2.1.3.Tanı

Akciğer kanserli hastalarda en sık görülen semptomlar; uzun süren öksürük, kilo kaybı, dispne, göğüs ağrısı, kemik ağrısı, parmaklarda çomaklaşma, ateş, halsizlik, vena cava superior obstrüksiyonu, disfaji, hemoptizi, wheezing ve stridorur. Metastatik hastalıkta olabilecek semptomlar ise; kemik metastazına bağlı kemik ağrısı, karaciğer metastazına bağlı halsizlik ve kilo kaybı, beyin metastazlarına bağlı bulantı, kusma, başağrısı, konfüzyon, kişilik değişiklikleri, fokal nörolojik bulgular ve nöbetlerdir (9).

Tanısal değerlendirme işlemi kesin tanı ve doğru evreyi ortaya koyacak şekilde yapılmalıdır. Akciğer kanserine işaret edecek belirti ve bulgular mevcutsa başlangıçtaki sınırlı radyolojik ve laboratuvar testleri yapılmalı sonrasında histolojik tipi ortaya koyacak doku tanısı elde edilmelidir. Bu işlem yapılırken hasta için en az invaziv olacak işlemle başlanacak bir algoritma izlenmelidir.

Balgam sitolojisi: Günümüzde kullanım sıklığı azalmıştır. En iyi serilerde bile tekrarlanan balgam sitolojileri santral yerleşimli tümörlerde %60-80 periferik tümörlerde ise %15-20 oranında pozitif bulunmuştur.

Flexible fiberoptik bronkoskopi: Periferde yerleşik küçük tümörler haricinde tüm hastalarda mutlaka yapılmalıdır. Akciğer kanserlerinin yaklaşık üçte ikisi bronkoskopide doğrudan görülebilir. Dıştan bası sonucu indirekt tümör bulgularının görüldüğü hastalarda transbronşial biyopsilerle tanıya gidilebilir.

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

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

Kemik sintigrafisi: Hastalarda kemik ağrısı ve buna eşlik eden alkalen fosfataz yüksekliği veya hiperkalsemi olması durumunda yapılmalıdır.

Beyin BT (bilgisayarlı tomografi) veya MRG (manyetik rezonans görüntüleme): Küçük hücreli akciğer kanserinde asemptomatik olan hastalarda dahi rutin evrelemenin bir parçası olarak yapılması önerilirken KHDAK'de erken evrede semptomu olmayan hastalar için önerilmemektedir.

Mediastinoskopi: KHDAK'de rutin preoperatif değerlendirmede ve bronkoskopinin negatif olduğu mediastinal kitlesi olan hastalarda mediastinoskopi yapılmalıdır. Mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde; postobstrüktif pnömopatiye sekonder reaktif lenf nodlarına sık rastlanır. Bilgisayarlı tomografide görülen lenf nodlarının patolojik olarak metastatik olmadığına gösterilmesi hastaya cerrahi şansı verir. Bugün için Pozitron Emisyon Tomografisinde (PET) tümörde tutulum olmasına rağmen mediastinal lenf nodlarında tutulum olmayan evre I hastalıkta mediastinoskopiden kaçınılabileceği bildirilmektedir.

Pozitron Emisyon Tomografisi: Tek başına BT'ye göre üstün olduğu gösterilmiştir. Mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde mediastinoskopiye tamamlayıcı bir yöntemdir. Günlük pratikte asıl kullanım yeri preoperatif değerlendirmede uzak metastazların dışlanması ve tedavi sonrası yeniden evrelemededir.

PET radyoterapi planlamada da kullanılmaktadır. Radyoterapide amaç sağlıklı dokuyu korurken, hastalıklı dokuyu da yeterli radyasyon dozu ile ışınlamaktır. Bu amaca uygun bir radyoterapi planlaması yapılmazsa, hem yeterli tümör kontrolü sağlanamaz hem de sağlıklı dokuda istenilmeyen erken ve geç etkiler ortaya çıkabilir. PET cihazları ile anormal anatomik yapıların vücut içerisindeki yerleri yüksek bir kesinlikle tespit edilebilmektedir. PET-BT kullanılarak anatomik ve metabolik görüntülerin birleştirilmesiyle elde edilen metabolik tümör haritası GTV (Gross Tumor Volume) ve CTV (Clinical Target Volume)'lerin boyutu ve şeklinin belirlenmesinde çok önemlidir.

Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi: Küçük hücreli akciğer kanserinin rutin evrelemesinde önerilmekle birlikte hematolojik parametreler ve laktik dehidrogenaz seviyelerinin normal olduğu hastalarda gereksiz olduğunu savunanlar da vardır. KHDAK'de uygulanımı sık değildir.

Torasentez: Plevral sıvının varlığında inoperabl vakaların ortaya konmasında faydalı bir yöntemdir.

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

Torakotomi: Tipik olarak tümörlerin %95'inden fazlası torakotomiye gerek kalmadan doğru bir şekilde tanı alıp evrelendirilir. Bununla birlikte çok az sayıdaki hastada tanısal torakotomi gerekebilir.

2.1.4.Evreleme

Akciğer kanseri evrelemesinde uluslararası TNM (primer tümör yayılımı-bölgesel lenf nodu tutulumu-intratorasik veya uzak metastaz) evreleme sistemi kullanılmaktadır. TNM evreleme sistemi prognozunu belirlemesini, tedavinin

planlamasını, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesini ve farklı merkezler arasında standart bilgi alışverişini sağlayan bir evreleme sistemidir. Her evreleme sistemi tümör tipleri, tanı yöntemleri ve tedavi seçeneklerindeki değişiklikleri kapsayacak şekilde düzenli olarak gözden geçirilip güncellenmektedir. Uluslararası akciğer kanser evreleme komitesi bu amaçla, 2005 yılında yayınlanan TNM evrelemesi 6. Sürümün 2009 yılında güncelleyerek 2010 yılının temmuz ayında 7. sürüm olarak yayınladı (10).

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri evrelemesinde önemli değişiklikleri içeren 7. sürüm TNM evreleme kılavuzu ile küçük hücreli kanserlerin ve bronkopulmoner karsinoid tümörlerin evrelemesi de mümkün hale geldi (11-13). Yeni kılavuzda tedavi ve prognoz farklılıkları göz önüne alınarak T ve M evrelemesinde yenilikler yapıldı. N evrelemesinde ise herhangi bir değişiklik yapılmadı, ancak lenf nodlarında istasyon kavramından zon kavramına geçildi. Yedinci sürüm TNM evreleme sisteminin içerdiği değişikliklerin radyologlar tarafından bilinmesi klinik evrelemenin doğru yapılması açısından son derece önemlidir. Yeni evreleme sistemi Tablo 1, 2, 3 ve 4'te gösterilmiştir.

TNM Evrelemesi

Tümör evresi (T)

T evresi primer tümörün uzun aksta ölçülen boyutuna, tümörün invazyon derecesine, endobronşiyal yerleşimine ve satellit nodül varlığı veya yokluğuna göre belirlenir. Altıncı sürümde T1 ve T2 evreleri, yeni sürümde tümör boyutlarına göre T1a, T1b, T2a ve T2b alt kategorilerine ayrılmıştır .

T1

Tamamen akciğer veya visseral plevra ile çevrelenmiş, nodal veya ektranodal metastazı olmayan 2 cm ve 2 cm'den küçük tümörlerin evresi T1a'dır. Bu tümörlerin 5 yıllık sağkalım oranı %77'dir. Uzun aksı 2 cm'den büyük olan ancak 3 cm ya da 3 cm'den küçük aynı kriterlere sahip tümörler T1b olarak evrelendirilmiş ve sağkalım oranı %71 olarak bildirilmiştir (14). Lobar bronş proksimaline uzanmayan ve bronşun yüzeyel duvarı ile sınırlı süperfisyal tümörlerin evrelemesinde değişiklik olmamış ve T1 olarak kabul edilmiştir.

T2

En büyük çapı 3 cm'den büyük ancak 5 cm ya da 5 cm' den küçük tümörler T2a; 5 cm'den büyük ancak 7 cm'i geçmeyen tümörler T2b olarak kabul edilmiştir. Evre T2a ve T2b'nin 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %58 ve %49 olarak bulunmuştur (14).

Visseral plevrayı invaze eden herhangi bir boyutta bir tümör ya da hilusa uzanarak akciğerin tamamını içermeyen lobar atelektazi veya pnömoniye yol açmış tümör veya ana bronşa uzanan ancak karinaya uzaklığı 2 cm'den fazla olan tümör T2 olarak kabul edilir.

T3

TNM evrelemesinin son sürümü olan 7. Versiyon T3 evresinde önemli değişiklikleri içermektedir. Altıncı sürümde T2 evresinde olan 7 cm'den büyük tümörler yeni kılavuzda T3 evresine dahil edilmiştir. Çünkü bu tümörlerin 5 yıllık sağkalım oranı %35'tir ve 7 cm'den küçük tümörler ile arasında sağkalım açısından ciddi farklılıklar mevcuttur .

Tümör ile aynı lobda primer lezyonun boyutundan bağımsız satellit nodül varlığı 6. Sürümde T4 olarak sınıflandırılırken, yeni sürümde T3 evresine dahil edilmiştir. Bu durumda 5 yıllık sağkalım oranı %28'dir ve diğer T3 tümörlere yakındır (14). Tümör boyutundan bağımsız olarak diyafram, mediastinal plevra, frenik sinir, parietal perikard ve göğüs duvarının lokal tutulumu; superior sulkus ve kosta destrüksiyonu yapmış tümörler; karinaya 2 cm'den kısa mesafede fakat karinayı tutmamış ve/veya tüm akciğerde atelektazi veya pnömoniye yol açan tümörler eski sürümde olduğu gibi yeni sürümde de T3 evresine dahil olup 5 yıllık sağkalım oranları %31'dir .

T4

Primer tümör ile aynı akciğerde fakat farklı lobda bulunan malign nodül 6. sürümde metastatik (M1) hastalık olarak sınıflandırılırken 7.sürümde T4 evresine alınmıştır. Bu vakalarda 5 yıllık sağkalım diğer T4 tümörlere benzer olarak %22 bulunmuştur (14).

Altıncı sürümde T4 olarak sınıflandırılan malign plevral veya perikardiyal efüzyon veya plevral yayılım ise yeni kılavuzda M1a evresine dahil edilmiştir. Bu grupta 5 yıllık sağkalım %2'dir ve toraks içi metastatik hastalık ile benzerdir. Herhangi bir boyuttaki bir tümör mediastene, karinaya, trakeaya, kalp, büyük damarlara,

özefagusa veya vertebra gövdesine lokal invazyon göstermiş ise eski sürümdeki gibi T4 evresinde kabul edilmektedir .

Lenf nodu evresi (N)

Nodal evre torasik lenf nodlarının metastatik tutulumunun varlığına göre belirlenir. Doğruluk payı sınırlı olsa da, kısa aksı 1 cm veya daha büyük olan lenf nodları anlamlı büyük ve metastaz açısından şüpheli kabul edilir (15-16). TNM evrelemesinin 7. sürümünde N evrelemesinde değişiklik yapılmamıştır. Ancak geçmişte yapılmış farklı nodal haritaları birleştirmek ve tüm lenf nodu istasyonları için daha detaylı anatomik ve zonal tanımlamalar yapmak için yeni bir lenf nodu haritalaması oluşturulmuştur (17). Yeni haritalandırmada lenf nodları için; supraklavikuler, üst, aortopulmoner, subkarinal, alt, hiler-intrapulmoner ve periferik zon olmak üzere yedi zon tanımlanmıştır .

Yedinci sürüm TNM evrelemesinde lenf nodu zonlarında yapılan değişiklikler şu yenilikleri içermektedir: (17)

1. Üst ve alt zonlara ait sınırların detaylı tarifi ile tüm lenf nodu istasyonlarının anatomik yerleşimleri kesin belirlenmiştir.
2. Üst ve alt paratrakeal lenf nodlarının sağ ve sol ayrımında trakeanın sol lateral duvarı sınırdır.
3. Önceki sürümlerde lenf nodu istasyonu olarak belirlenmemiş supraklaviküler ve sternal çentik bölgeleri seviye 1 olarak kabul edilmiştir.

Lenf nodu istasyonlarının zonlarla gruplandırılması gelecekteki prognostik analizler için yapılmıştır ve güncel standart sınıflamayı göstermemektedir.

N1

Primer tümör ile aynı tarafta hiler veya periferik (interlober, lobar, segmental ve subsegmental) zonlardaki lenf nodlarında metastatik tutulum N1 hastalık olarak kabul edilir.

N2

Primer tümör ile aynı tarafta mediastinal (üst, aortopulmoner, alt zonlar) veya subkarinal zon yerleşimli lenf nodlarında tutulum saptanırsa tümör N2 evresine dahil edilir.

N3

Primer tümörün karşı tarafında yerleşmiş mediastinal, hiler-interlobar veya periferik, aynı veya karşı taraf yerleşimli supraklavikuler veya skalen zonlardaki metastatik lenf nodları evreyi N3 olarak belirler.

Yeni tanımlanan lenf nodu zonlarına göre sağkalım istatistikleri yapıldığında, nodal evre arttıkça sağkalım oranlarının azaldığı görülmüştür. Örnek olarak herhangi bir T evresinde ve metastatik tutulumu olmayan N0, N1, N2 ve N3 evreli hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %42, %29, %16 ve %7 bulunmuştur (18).

Metastaz evresi (M)

M evresi toraks içi veya dışı metastatik yayılımın varlığı veya yokluğuna göre belirlenir. Yeni tanı alan akciğer kanserlerinin yaklaşık yarısında yakın veya uzak metastaz tespit edilmiştir. Yedinci sürümde önemli prognoz farklılıkları nedeni ile M evresi M1a (toraks içi) ve M1b (toraks dışı) olarak iki evreye ayrılmıştır. M1a evresi malign plevral efüzyon, plevral veya perikardiyal yayılım veya karşı akciğerde pulmoner nodül eşlik eden tümörleri içerir. Önceki sürümde evre T4 olan plevral ve perikardiyal yayılım, yeni kılavuzda M1a evresine alınmıştır. M1b evresinde ise karaciğer, adrenal bezler, beyin, kemik ve diğer organlara yayılım mevcuttur. T ve N evresinden bağımsız herhangi bir metastaz varlığı evre 4 hastalık kabul edilir ve bu tümörlerin çok azı rezektabldır. Toraks dışı metastazı olan M1b evresinde 1 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %22 ve %1'dir ve evre M1a'dan belirgin düşüktür (19).

Tablo 1: Primer tümör (T)

T0 : :Primer tümör belirtisi yok
T1: Tümör 3 cm, akciğer veya visseral plevrayla çevrili, ana bronş ve proximaline invazyon bulgusu yok T1a: Tümör ≤ 2 cm T1b: Tümör >2 fakat ≤ 3
T2: Tümör >3 fakat ≤ 7 cm, visseral plevra invazyonu, karinadan en az 2cm uzakta ana bronş tutulumu, hiler bölgeye uzanan ancak tüm akciğeri kapsamayan

atelektazi/obstrüktif pnmoni
T2a: Tümör >3- ≤5 cm
T2b: Tümör >5 - ≤ 7
T3: Tümör >7 cm; veya Göğüs duvarı, diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra veya parietal perikarda direkt invazyon, karinaya 2cm'den daha yakın karinayı tutmayan tümör, tüm akciğeri kaplayan atelektazi/obstrüktif pnmoniyle birlikte olan tümör
T4:Tümörle aynı lob içerisinde satellit nodül varlığı, Tümörün herhangi bir büyüklükte olup, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren larengeal sinir, özefagus, vertebra cismi veya karina invazyonu göstermesi veya tümörle aynı tarafta fakat farklı lobda nodül varlığı

Tablo 2: Bölgesel lenf nodları (N)

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1: Aynı taraf peribronşial ve/veya perihiler lenf nodlarında metastaz ve tümörün direkt invazyonuna bağlı intrapulmoner lenf nodları tutulumu
N2: Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodu metastazı
N3: Karşı taraf mediastinal, hiler, karşı veya aynı taraf skalen veya supraklavikular lenf nodu metastazı

Tablo 3: Uzak metastaz (M)

M0: Uzak metastaz yok
M1a: Karşı akciğerde nodül veya plevral nodül veya malign plevral yayılımıla birlikte olan tümör
M1b: Uzak metastaz

Tablo 4: TNM evrelemesi

EVRE	TNM kategorisi
Occult karsinom	TX N0 M0
EVRE 0	Tis N0 M0
EVRE IA	T1a,b N0 M0
EVRE IB	T2a N0 M0
EVRE IIA	T1 N1 M0
EVRE IIB	T2b N1 M0,T3 N0 M0
EVRE IIIA	T1a,bT2a,b N2 M0 T3 N1-2 M0 T4 N0-1 M0
EVRE IIIB	T4 N2 M0, Herhangi bir T, N3 M0
EVRE IV	Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1

Tümör Tiplerine Göre Evrelemedeki Farklılıklar ve Yeni Yaklaşımlar

Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

KHAK'lı vakalarda tümörün tek akciğere sınırlı olması, bölgesel (hiler, aynı veya karşı taraf mediastinal, aynı veya karşı taraf supraklavikuler) lenf nodu tutulumu ve aynı taraf plevral efüzyonun varlığı sınırlı hastalık olarak adlandırılır (Tablo 5). Sınırlı hastalığı olanlarda tedavide kemoterapi ve radyoterapi kullanılırken yaygın hastalıkta sadece kemoterapi uygulanır (20). Geçmişte KHAK evrelemesinde TNM sistemi genellikle kullanılmamıştır. Güncel yaklaşımda ise küçük hücreli dışı kanserler için kullanılan 7. sürüm evrelemenin KHAK evrelemesinde de kullanılabileceğine dair öneriler bulunmaktadır. KHAK vakalarında tümörün evresi

arttıkça sağkalım oranlarının azaldığı gösterilmiştir. Yedinci sürüm evreleme temel alınarak yapılan bir çalışmada KHAK vakalarında 5 yıllık sağkalım oranları evre IA, IB, IIA, IIB, IIIA ve IIIB için sırası ile %56, %57, %38, %40, %12 ve %0 bulunmuştur (21).

Tablo 5: Küçük hücreli akciğer kanserinde ikili evreleme sistemi

Sınırlı Hastalık	Bir hemitoraksa ve bölgesel lenf nodlarına sınırlı ve tek radyoterapi portuna uygun tümör; aynı taraf supraklaviküler lenf nodu genel olarak sınırlı hastalık kabul edilir. (TNM'ye göre evre I, II, IIIA)
Yaygın Hastalık	Sınırlı hastalık kapsamına girmeyen tümör; malign plevral effüzyonlu tümör (TNM'göre evre IIIB, IV)

Karsinoid Tümörler

Önceki TNM kılavuzlarına dahil edilmeyen bu tümörlerin 7. sürümde prognozu belirleyen T, N ve M tanımlamalarının yardımı ile, yeni sürüm TNM evreleme sistemi ile evrelendirilebileceği belirtilmiştir. KHAK ve küçük hücreli olmayan tümörlerde olduğu gibi karsinoid tümörlerde de TNM evresi arttıkça 5 yıllık sağkalımda belirgin azalma dikkati çekmiştir (22). Tanımlanan bulgular temelinde bu kanser tipinde 7. sürüm evrelemenin kullanılabileceği vurgulanmıştır.

Bronkioloalveolar kanser

Bronkioloalveolar kanserli hastalarda, tümörün davranış paternini, BT'nin takipteki önemini ve prognozu yansıtmadığı için 7. sürüm evrelemenin kullanım yeri yoktur (23).

2.1.5. KHDAK'de Evrelere Göre Tedavi Yaklaşımı

Evre 1A, 1B, 2A, 2B cerrahi olarak çıkarılabilir tümörlerdir. Bazı Evre 3A tümörlerde erken evre kabul edilip adjuvan veya neoadjuvan kemoradyoterapi ile beraber cerrahi yapılabilir. (24). Evre IIIB de ise cerrahi tedavi şansı yoktur, primer

tedavi kemo-radyoterapidir (24,25). Yedinci sürüm TNM evrelemesindeki değişiklikler, sağkalım oranları ile gösterdiği korelasyon dışında tümör tedavisindeki güncel yaklaşımları da yansıtmaktadır. Örnek olarak 6. sürümde invazyon açısından T4 olarak tanımlanan tümörler lenf nodu veya uzak metastazı olmasa bile en az Evre 3B kabul ediliyor cerrahi şansı verilmiyordu. Ancak güncel yaklaşımda seçilmiş vakalarda mediasten, karina, pulmoner arter, vertebra gövdesi, superior vena kava, aorta ve sol atriyum invazyonu gösteren tümörler bile başarılı bir şekilde çıkarılabilmektedir (26-28). Bu bulgular lokal invaziv T4 tümör evresinin Evre 3B'den Evre 3A'ya değişmesini desteklemektedir. Bu durumun aksine, 6.sürümde invazyona bağlı T4 tümörler ile plevral veya perikardiyal tutulumla bağlı T4 tümörler arasında ayırım yapılmısa da, malign plevral veya perikardiyal tutulum klinik olarak 'hatalı T3' olarak sınıflandırılmıştır. Bu vakalar kesin lokal tedavi için uygun adaylar olmayıp klinik olarak Evre 4 kabul edilmeli ve sadece sistemik tedavi yapılmalıdır (29-30). Yedinci sürümde lenf nodu metastazı olmayan, primer tümör ile aynı lobda ve aynı akciğerde fakat farklı lobda satellit nodülü olan tümörlerin evreleri sırası ile Evre 3B ve 4'tür. Önceki evrelemeye göre bu tümörlerin cerrahi rezeksiyon şansı bulunmamaktadır. Bununla beraber güncel yaklaşımda bu tümörlerin çoğuna cerrahi rezeksiyon yapılmış ve elde edilen sonuçlar uzak metastazı olanlara göre oldukça iyi bulunmuştur (30-33). Bu cerrahi sonuçlar 7. sürüm evreleme sistemindeki değişiklikleri destekler niteliktedir.

2.1.5.1.TXN0M0 ve Yüzeyel Tümörler'de Tedavi Yaklaşımı

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

2.1.5.2.Evre I'de Tedavi Yaklaşımı

Evre IA ve IB tümörlerinde cerrahi olarak tümörün ilgili akciğer dokusuyla beraber çıkartılması ve hiler, mediastinal lenf bezi diseksiyonu standart yaklaşımdır. Tercih edilen rezeksiyon tipi lobektomidir, gerekirse daha geniş rezeksiyon yapılabilir. Hiler ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu rutin olarak yapılmalıdır. Prospektif, randomize çalışmalarda, sistematik mediastinal lenf bezi örnekleme ya da komplet mediastinal lenf bezi diseksiyonu arasında lokal nüks oranları ve yaşam süreleri açısından fark saptanmamıştır (34). Cerrahi tedaviyi kabul etmeyenlerde veya fonksiyonel olarak cerrahiye uygun olmayan hastalarda sterotaktik radyoterapi tercih edilmelidir. Bu tedavi modalitesinde göğüs duvarına 1 cm'den uzak 2 cm altındaki tümörlere 30-34 Gy x 1 fraksiyon 5 cm altındaki tümörlere 15-20 Gy x 3 fraksiyonda radyoterapi uygulanır. Göğüs duvarına yakınlığı 1 cm'den az olan tümörlerde ise 10-12,5 Gy x 4 fraksiyon yada 10-11 Gy x 5 fraksiyon radyoterapi uygulanır. Sterotaktik radyoterapi yapılamadığı durumlarda IMRT (intensity modulated radiation therapy; yoğunluk ayarlı radyoterapi) veya konformal RT (radyoterapi) seçenekler arasındadır. Tam olmayan rezeksiyonda (cerrahi sınır pozitifliğinde), hastanın kardiyopulmoner rezervleri uygunsa tamamlayıcı cerrahi, uygun değilse RT uygulanır. Adjuvan kemoterapi (KT) evre IA hastalarda önerilmez ancak evre IB hastalarda yeni platin kombinasyonlarının yararı konusunda deliller bulunmaktadır. 4 cm üzeri tümörlerde adjuvan kemoterapi endikasyonu vardır (35-41).

2.1.5.3.Evre II'de Tedavi Yaklaşımı

Evre II tümörlerinin tedavisinde standart yaklaşımı, cerrahidir (lobektomi, sleeve lobektomi veya pnömonektomi). Operasyon, tam rezeksiyonu sağlayacak şekilde planlanmalı, uygun hastalarda sleeve rezeksiyon pnömonektomiye tercih edilmelidir. Hiler ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu rutin olarak yapılmalıdır. Medikal olarak inoperable vakalarda external RT +/- KT önerilmelidir. Opere olmuş KHDAK'da adjuvant KT son yıllarda üzerinde en çok durulan konuların başında gelir. 1995 yılında yapılan meta-analizde eski rejimler ve konvansiyonel sisplatin kombinasyonları değerlendirmeye alınmış ancak sağkalım üzerinde istatistiksel bir fark bulunmamıştır (35). Evre I-IIIA hastalardaki adjuvan mitomisin, vinblastin ve sisplatin (MVP) kombinasyonunun etkinliğini değerlendiren Adjuvant Lung Cancer Project Italy (ALPI) çalışmasında da kemoterapi grubunda sağkalım avantajı gözlenmemiştir (36). Yine evre I – IIIA hastalarda sisplatin-vindesin, mitomisin,

ifosfamid ve sisplatin (MIC), MVP; sisplatin vinorelbinin analiz edildiği Big Lung Trial çalışmasında da adjuvan kemoterapinin sağkalım üzerine etkisi gösterilememiştir (37). Ancak Uluslararası Adjuvan Akciğer Kanseri Çalışması'nda (International Adjuvant Lung Cancer Trial; IALT) sisplatin bazlı adjuvan KT alan grupta 5 yıllık yaşam süresinde % 4,1'ik bir düzelme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.03$) (38). NCI (National Cancer Institute, Ulusal Kanser Enstitüsü)'ın çalışmasında evre IB ve II hastalarda adjuvan 4 kür sisplatin-vinorelbin etkinliği değerlendirilmiştir. KT grubunda 5 yıllık sağkalım % 69 olarak saptanırken, kontrol grubunda % 54 olarak bulunmuştur ($p<0.03$). Ancak alt grup analizinde IB de sağkalım farkı saptanamamıştır (39). ANITA (Adjuvant Navelbine International Trialist Association, Uluslararası Adjuvan Navelbin Araştırmacıları Birliği) çalışmasında ise evre IB - IIIA hastalarda adjuvant olarak yine 4 kür sisplatin-vinorelbin uygulanmış ve hem 5 hem de 7 yıllık sağkalımlarda KT lehine istatistiksel olarak anlamlı avantaj saptanmıştır. NCI çalışması gibi bu çalışmada da evre IB'de adjuvan kemoterapinin katkısı olmadığı gözlenmiştir (40). NCI ve ANITA çalışmalarında Evre IB'de adjuvant kemoterapinin yararı gözlenmez iken, IB hastalarda karboplatin paklitakselin etkinliğini değerlendiren CALGB çalışmasında 4 yıllık sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir (%71, %59) (41). Sonuç olarak adjuvan KT evre II hastalıkta önerilmektedir. KHDAK'nin adjuvan kemoterapisi ile ilgili klinik çalışmalara dayanılarak (40) adjuvan kemoterapi olarak cisplatin ile birlikte vinorelbin, vinblastin veya etoposid önerilmektedir. Diğer opsiyonlar gemesitabin veya dosetaksel ile birlikte cisplatini içermektedir (42). Komorbiditesi olan veya cisplatini tolere edemeyecek hastalara paklitaksel ile birlikte carboplatin uygulanabilir (42).

2.1.5.4.Evre IIIA'de Tedavi Yaklaşımı

Göğüs duvarı, mediastinal plevra, parietal perikard, mediastinal yağ dokusu ve ana bronş tutulumu nedeniyle T3 (N1) hastalarda tercih edilecek tedavi, hastalığın cerrahi olarak tam rezeksiyonudur. Tam rezeke edilen hastalarda rutin olarak postoperatif torasik RT uygulanmasının sağkalımı uzattığına dair kanıt olmamakla beraber, lokal nüksü azalttığı bildirilmiştir. Preoperatif mediasten değerlendirmesi (BT, mediastinoskopi, diğer nodal biyopsiler, PET) ve torakotomi anında yapılan "frozen" çalışmalarında N2 saptanmayan hastalarda; primer tümörün rezeksiyonu ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu ile operasyon tamamlanır. Tam rezeke edilen ve

N2 saptanmayan hastalarda postoperatif torasik RT programına gerek yoktur (43-44). Preoperatif mediasten değerlendirmesi (BT, mediastinoskopi, diğer nodal biyopsiler, PET) negatif olan, ancak torakotomi anında yapılan “frozen” çalışmalarında N2 saptanan hastalarda tam rezeksiyon sağlanabilecekse operasyona devam edilir. Tam rezeke edilen hastalar, lokal nüks riskini azaltmak amacıyla adjuvan KT sonrası torasik RT programına alınırlar (45). Tam rezeksiyon mümkün değilse veya ekstrakapsüler nodal hastalık, “bulky” veya çok istasyonlu nodal hastalık varsa planlanan rezeksiyona devam edilmemelidir (44). Preoperatif N2 saptanan hastalarda neoadjuvan kemoterapi ya da neoadjuvan kemoradyoterapi üzerinde son 10 yıldır yoğun bir tartışma mevcuttur. Seçilmiş olgularda merkezlerin %50’si neoadjuvan kemoterapi, %50’si neoadjuvan kemoradyoterapi uygulamaktadır. NCCN 2016 da patolojik olarak malign olduğu ispatlanmış, 3 cm’den büyük, multipl lenf nodu varlığında definitif kemoradyoterapi önerilir. Çalışma dizaynı açısından iyi olan Depierre’nun çalışmasında evre IIIA’da neoadjuvant kemoterapi ile sağkalım avantajı sağlanamamıştır (43). EORTC çalışmasında neoadjuvan kemoterapiye yanıt alınan hastalarda cerrahi ile radyoterapi karşılaştırılmıştır. İki grup arasında 5 yıllık genel ve hastalıksız sağkalım açısından fark gözlenmemiştir. Cerrahi ancak neoadjuvan kemoterapi ile “down stage” olan hastalarda sağkalımı uzatmıştır (5 yıllık sağkalım; down stage olan hastalarda %29, olmayan hastalarda %7, $p=0,0009$). Bu çalışmadan çıkan diğer önemli bir sonuç da; pnömonektomi uygulanan hastalarda lobektomiye göre belirgin bir sağkalım dezavantajına neden olduğunun gösterilmesidir (5 yıllık sağkalım; lobektomide % 27, pnömonektomide % 12, $p=0,009$). Sonuç olarak; preoperatif N2 saptanan hastalarda neoadjuvan KT sonrası “down stage” gözlenirse cerrahi uygulanması yönünde görüş birliği vardır. “down stage” olmayan hastalarda cerrahinin yeri tartışmalıdır ve pnömonektomi gerektiren hastalarda yüksek mortalite riski nedeniyle cerrahiden kaçınılmalıdır. Neoadjuvant kemoterapiye yanıt alınmış ve opere olmuş hastalarda aynı protokole adjuvant olarak 2-3 kür daha devam edilmelidir.

Bulky yada fiks N2’si olan hastalarda uygun tedavi seçeneği kemoradyoterapidir. Radyoterapi en az 60 Gy uygulanmalıdır. Normal doku doz sınırlamaları izin veriyorsa eşzamanlı kemoterapi ile daha yüksek dozlara çıkılabilir (60-70 Gy). N2’ si olan tam rezeke hastalarda postoperatif RT lokal nüks riskini azaltmak amacıyla uygulanmalıdır (44). Tam rezeksiyon sonrası radyoterapi dozları 50-54 Gy’dir.

Extranodal yayılım varsa veya cerrahi sınır pozitif ise 10-16 Gy boost yapılır. Makroskopik kalıntı varsa doz 66-70 Gy'dir.

2.1.5.5.Evre IIIB'de Tedavi Yaklaşımı

Rezeksiyon potansiyeli olan T4 N0-1 M0 hastalarda (süperior vena kava, sol atrium, vertebra cismi, ana karina, distal pulmoner arterin minimal tutulduğu seçilmiş hastalar) 2-3 kür sisplatin bazlı sistemik indüksiyon KT'si veya KRT (45-50Gy) uygulandıktan sonra, primer tümörde küçülme varsa cerrahi tedavi yönünden tekrar değerlendirilir. Cerrahi için uygun olmayan ve ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumu 0-1, Evre IIIA ve IIIB hastalarda ardışık ya da eşzamanlı kemoradyoterapi uygulanır. Ardışık uygulansa bile RT ve KT'nin birlikteliği tek başına RT'den daha üstündür. Eşzamanlı uygulamalarda sağkalım daha iyi, fakat toksisite daha fazladır. Eşzamanlı KRT'de standart tedavi en az 60 Gy RT ile birlikte cisplatin ve docetaxel, vinorelbine, gemcitabin gibi yeni kuşak kemoterapi ajanlarının kombinasyonlarıdır.

RADYOTERAPİ PRENSİPLERİ

Hedef volümler, Doz tanımlamaları ve Normal doku doz kısıtlamaları

Hastalara iv kontrast madde verilerek, supin pozisyonda, kollar başüstünde olmak üzere krikoid kırıldak L2 vertebra arası kontrastlı simülasyon tomografi görüntüleri alınır. Hastaların PET/CT görüntüleri ile füzyon yapılarak simülasyon tomografi görüntülerinde konturlama yapılır ve hedef volümler belirlenir. GTV'ye; tomografi ve/veya PET CT'de görülen primer tümör veya tomografide 1 cm'in üzerinde olan (tutulum riski > %15) lenf nodları, ortası nekrotik lenf nodları veya PET CT'de hipermetabolik olan (SUV max değeri 3 ve üzeri olan) lenf nodları, pozitif olduğu ispalanmış lenf nodları alınır. CTV oluşturulurken GTV'ye adenokarsinom için 8 mm, sküamöz hücreli için 6 mm marj verilir. Bu akslar tüm hastalar için standart değildir, tümörün ve lenf nodunun yerleşim yerine göre hastaya özgül olarak belirlenir. Setup hataları, solunum hareketleri dikkate alınır ve CTV ye 1-1.5 cm marj verilerek PTV oluşturulur. Özellikle alt lob tümörlerinde marjlar biraz daha geniş tutulur. Planlama 3 boyutlu konformal radyoterapi, IMRT, IGRT (image guided radiation therapy, görüntüleme eşliğinde radyoterapi) olarak varsa 4 boyutlu RT cihazları ile yapılır. PTV marjini immobilizasyon, hareket yönetimi ve IGRT tekniği ile azaltılabilir. Normal dokuların tanımlanması planlama güvenliği için

önemlidir. RTOG konturlama atlasları kaynak olarak önerilmektedir. Definitif RT dozu en az 60 Gy olmalıdır.

Yaygın olarak kullanılan doz tanımlamaları ve normal doku doz kısıtlamaları tablo 6, 7 ve 8’ de özetlenmiştir (99).

Tablo 6 : Akciğer radyoterapisinde yaygın kullanılan dozlar

Total Doz	Fraksiyon sayısı	Endikasyon örnekleri
25-34 Gy	1	Periferal, küçük (<2 cm) , göğüs duvarından 1 cm’den daha uzak tümörler
45-60 Gy	3	Periferal ve göğüs duvarından 1 cm’den daha uzak tümörler
48-50 Gy	4	<4-5 cm, santral veya periferal, göğüs duvarından 1 cm’den daha yakın tümörler
50-55 Gy	5	Göğüs duvarından 1 cm’den daha yakın santral veya periferal tümörler
60-70 Gy	8-10	Santral tümörler

Tablo 7: Akciğerde yaygın kullanılan konvansiyonel dozlar

Tedavi tipi	Total doz	Fraksiyon dozu	Tedavi süresi
Definitif RT (+/- KT)	60-70 Gy	2 Gy	6-7 hafta
Preoperatif RT	45-54 Gy	1.8-2 Gy	5 hafta
Postoperatif RT Negatif marjin Ekstakapsüler nodal uzanım veya mikroskopik pozitif marjin Gros rezidü tümör	50-54 Gy 54-60 Gy 60-70 Gy	1.8-2 Gy 1.8-2 Gy 2 Gy	5-6 hafta 6 hafta 6-7 hafta
Palyatif RT			

Obstrüktif hastalık	30-45 Gy	3 Gy	2-3 hafta
Yumuşak doku kitlesi ile beraber kemik metastazı	20-30 Gy	4-3 Gy	1-2 hafta
Yumuşak doku kitlesi olmayan kemik metastazı	8-30 Gy	8-3 Gy	1-2 hafta
Performans skoru düşük semptomatik göğüs hastalığı	17 Gy	8.5 Gy	1-2 hafta
Performans skoru düşük hastada herhangi bir metastaz	8-20 Gy	8-4 Gy	1 gün-1 hafta

Tablo 8: Riskli organlar için doz kısıtlamaları

Riskli Organlar	30-35 fraksiyon için doz kısıtlamaları
Spinal kord	Max $\leq$ 50 Gy
Akciğer	V20 $\leq$ %35; V5 $\leq$ %65; OAD $\leq$ 20 Gy
Kalp	V40 $\leq$ %80; V45 $\leq$ %60; V60 $\leq$ %30; Ortalama $\leq$ 35 Gy
Özefagus	Ortalama $\leq$ 34 Gy; Max $\leq$ tanımlanan dozun %105' i
Brakiyal plexus	Max $\leq$ 66 Gy

2.1.5.6.Evre IV'de Tedavi Yaklaşımı

1975-1988 yılları arasında sisplatinli kemoterapilerin değerlendirildiği 2500 hastayı kapsayan SWOG çalışması göstermiştir ki sisplatin bağımsız değişken olarak hastalarda sağkalım avantajı sağlamıştır (45). 1990'lı yıllarda platinler yeni kuşak ajanlar olan vinorelbin, gemcitabin ve taksanlarla kombine edilmiştir. Bu kombinasyonlar platinli eski rejimlere göre cevap oranları ve sağkalımda üstünlük ortaya koymuş ve performans durumu iyi olan hastalarda standart haline gelmişlerdir (46). Sisplatinle yeni kuşak kemoterapi ajanlarının arasında karşılaştırma yapılan ECOG çalışmasında ise sağkalım açısından hiçbirinin diğerine üstün olmadığı gösterilmiştir (47). Performans durumu ECOG 2 olan hastalarda sisplatin bazlı

kombinasyonların destek tedavisine göre üstünlük sağlamadığı yönünde yayınlar vardır (48-49). Yaşı 70 üzerinde seçilmiş hastalarda tek ajanlı kemoterapinin, destek tedaviye üstün olduğu yönünde çalışmalar da vardır (50). Yakın zamanda yeni bir kemoterapotik ajan olan pemetrexed yassı hücreli olmayan KHDAK'nin ikinci sıra tedavisinde ruhsatlandırılmıştır. Kemoterapi ile elde edilen yararda platoya ulaşılmasının ardından hedefe yönelik tedavi ajanları ile çalışmalar başlamıştır. Asıl olarak Epidermal Growth Factor (EGF) ve Vascular Endothelial growth Factor (VEGF) yolaklarının hedeflendiği çalışmalarda EGFR inhibitörleri olan tirozin kinaz inhibitörleri erlotinib ve gefitinib seçilmiş hasta gruplarında etkinlik gösterirken monokonal VEGF antikoru olan bevacizumab yassı hücreli olmayan tipte standart kemoterapiye eklendiğinde sağkalım avantajı sağlamıştır (51). Akciğerdeki tümör operabl (evre I ve II), başka organ metastazı yok ve beyinde tek metastaz varsa, önce beyine cerrahi / radyocerrahi, daha sonra primer tümöre yönelik cerrahi planlanır. Akciğerdeki tümör operabl (evre I ve II), başka organ metastazı yok ve izole sürrenal metastazı varsa, hem sürrenale hem de primer tümöre cerrahi tedavi uygulanabilir (52). KHDAK'de KT'nin etkinliğinin sınırlı olması ve malign plevral sıvı birikiminin uzun süre devam etmesinin akciğer ekspansiyonunu güçleştirmesi nedeniyle bu hasta grubunda semptomatik sıvının lokal kontrolü öncelik taşımaktadır. Semptomatik ya da belirgin sıvısı olan hastalarda eğer kontrendikasyon yoksa drenaj sonrası plörez yapılmalıdır. Malign plevral effüzyon nedeniyle M1 olan hastalarda bronş obstrüksiyonu ve atelektazi varsa önce obstrüksiyonu gidermek amacıyla öncelikle palyatif dozlarda eksternal RT veya endobronşiyal girişimler düşünülebilir.

2.1.6. Prognostik ve Prediktif Biyomarkerlar

Prognostik biyomarker, kişinin alacağı tedaviden bağımsız olarak hastanın sağkalımı hakkında bilgi veren biyomoleküldür; ki bu biyomolekül tümörün agresifliğinin belirtecidir. Prediktif biyomarker ise terapatik etkinliğe işaret eden bir biyomoleküldür; ki bu biyomolekül ile tedavinin arasında hastanın gidişatı ile ilişkili bir etkileşim mevcuttur. Son yıllarda moleküler onkolojideki önemli gelişmeler sonucunda akciğer kanserli hastalarda sağkalımı etkileyen 150'den fazla farklı prognostik faktör bulunmuş olup bu konuda yaygın olarak çalışılmaktadır. KHDAK için birçok prediktif ve/veya prognostik değeri olan biyomarker tespit edilmiştir.

Bu biyomarkerlardan en güçlü kanıtlar, EGFR, ERCC1, K-ras ve RRM1, EML4-ALK genine aittir.

Prediktif biyomarkerlar arasında ALK füzyon onkojeni (ALK ve diğer genler arasındaki füzyon) ve duyarlaştırıcı EGFR mutasyonları yer almaktadır. Yeni ortaya çıkan biyomarkerlar ise HER2 (ERBB2 olarak ta bilinir) ve BRAF V600E mutasyonları, ROS1 ve RET gen düzenlemeleri ve yüksek düzeyde MET amplifikasyonu veya MET ekson atlama mutasyonu olarak bilinmektedir.

EGFR ekson 19 delesyonu veya ekson 21 L858R mutasyonu EGFR tirozin kinaz inhibitörü (EGFR-TKI) tedavisinin faydasını gösteren bir biyomarkerdir; dolayısıyla bu tür mutasyonlar duyarlaştırıcı EGFR mutasyonları olarak atfedilirler. Ancak EGFR ekson 19 delesyonlarının veya ekson 21 L858R mutasyonlarının bulunması tedaviden bağımsız olarak KHDAK hastaları için sağkalım prognostiği olarak görünmemektedir.

ALK füzyon onkojeni (ör., ALK gen yeniden düzenlenmesi) KHDAK' li hastaların küçük bir alt grubunda tanımlanmış olan prediktif bir biyomarkerdir. Diğer yeni gen düzenlenmelerinin (ör., gen füzyonları) hedeflenmiş tedavilere duyarlı oldukları son zamanlarda tanımlanmıştır (ROS1, RET gibi). Bu tür genetik anormallikleri olan hastaların erlotinib, gefitinib, afatinib, krizotinib, seritinib ve alektinib gibi hedeflenen ajanlar ile etkili tedavi alabilmesi için non-skuamoz (skuamoz olmayan) KHDAK veya başka şekilde sınıflandırılmayan (NOS) KHDAK'li hastalar için KHDAK algoritmasında ALK yeni gen düzenlenmelerinin ve EGFR mutasyonlarının testi önerilmektedir. Nadir olmakla birlikte ALK yeni gen düzenlemeli veya duyarlaştırıcı EGFR mutasyonları olan hastalar karma skuamoz hücre histolojisine sahip olabilir. Dolayısıyla hasta hiç sigara içmemişse, tets için küçük biyopsi numuneleri kullanılmışsa veya karma histoloji bildirilmişse skuamoz hücre histolojisi olan hastalarda ALK yenden düzenlemeleri ve EGFR mutasyonları için test etmek düşünülebilir, EGFR, KRAS, ve ALK genetik değişimler genelde birbirleriyle çakışmaz.

Diğer sürücü mutasyonları ve gen düzenlemeleri HER2 (ERBB2 olarak ta bilinir) ve BRAF V600E mutasyonlarını, ROS1 ve RET gen düzenlemelerini ve yüksek düzeyde MET amplifikasyonu veya MET ekson atlama mutasyonunu içerir. Hedefe

yönelik ajanlar başka endikasyonlar için FDA tarafından onaylanmış olmalarına rağmen bu tür diğer genetik değişimlere sahip KHDAK hastaları için kullanılabilir.

KRAS onkojeni, prognostik bir biyomarkerdir. KRAS mutasyonlarının varlığı tedaviden bağımsız olarak KRAS mutasyonlarının olmamasıyla karşılaştırıldığında KHDAK hastaları için kötü bir sağkalım prognostığıdır. KRAS mutasyonları aynı zamanda platinyum/vinorelbin kemoterapisi veya EGFR TKI tedavisinden fayda görülmeceğinin de bir belirtecidir.

EGFR, KRAS ve ALK genetik değişimler genelde birbirleriyle çakışmaz. TKI tedavisi KRAS mutasyonları ve ALK yeni gen düzenlenmeleri olan hastalarda etkili değildir (99).

2.2.ANNEXİN A2

ANXA2 (p36 , calpactin I, ve lipokortin II diye de adlandırılır) kalsiyum bağımlı fosfolipid bağlayan proteinler ailesinden 36-KDA proteindir (55). Endotelial ve epitelyal hücrelerin yüzeyinde bulunmaktadır. ANXA2 36 kDa monomer ve heterotetramer olmak üzere hücrelerde iki formda bulunmaktadır. ANXA2'nin çeşitli görevleri arasında endositoz, ekzositoz, vezikül transportu, iyon kanallarını düzenlemek, immün yanıt, hücreler arası adezyon, fibrinolizis, hücre proliferasyonu, apoptoz, transkripsiyon regülasyonu, bulunmaktadır. Artmış ANXA2 ekspresyonu kolon, akciğer, mide, özefagus, meme gibi pekçok tümörde bulunmaktadır. ANXA2'nin invazyon, anjiyogenezis, tümörögenenezis ve metastazda rol oynadığı düşünülmektedir (53). Tümör hücrelerinde ANXA2 ekspresyonunun fazla olduğu ve bunun sağkalım, hastalıksız sağkalım açısından kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur. Ek olarak, ANXA2'nin yüksek ekspresyonu tümör invazyonu ve lenf nodu metastazı ile korele olduğu bulunmuştur (54).

Anneksin A2'nin Özellikleri

Yapısal olarak hayli korunaklıdır ve hemen hemen tüm ökaryotlarda salınır (56). Ökaryotlarda ANXA2 plazma zarında ve stoplazmada daha nadiren de çekirdekte dağılır. Diğer anneksinler gibi ANXA2'nin de ana yapısı 4 kollu homolog C terminal kor ve çok değişken bir N- terminal kuyruktan oluşur. ANXA2'nin C terminali, zarla ilgili aktivitelerinde gerekli olan kalsiyum, fosfolipidler ve F-aktinin bağlanan uçlarını barındırır (57). Bu alan ANXA2'ye daha çok düzenleyici faaliyet fırsatı verecek şekilde heparin ve RNA gibi bir çok molekülle de doğrudan etkileşim

içindedir (58). N- terminal alanı nükleer eksport sinyali ve sırasıyla SRC kinaz (Rous virus sarkom tirozin kinaz) ve protein kinaz C tarafından fosforile edilebilecek olan TYR23, Ser11 ve Ser25 gibi multipl fosforilasyon alanı içerir. ANXA2'nin fosforilasyonu hücre içi lokalizasyonunu ve özel hücre tiplerindeki düzenleyici faaliyetlerini etkiler (59,60). Dahası ANXA2 hücrel redoks düzenleyici protein olarak tanımlanmıştır ve bu faaliyet N terminalindeki reaktif (CYS-8) ile ilintilidir. Bu alanlar ANXA2'nin diğer anneksin üyelerinden farkını bariz olarak ortaya koyar.

ANXA2 monomer veya heterotetramer olarak bulunur. "AII" ANXA2'nin iki molekülünü ve S100A10 (P11) ,özdeşini içerir ve bir dizi biyolojik davranışa sahiptir (61). ANXA2'nin en net kanıtlanmış fonksiyonu doku plazminogen aktivatörü ve onun substratı olan plazminogen ile etkileşimidir. Plazminogenin plazmine dönüşümünü tetikler bu yolla fibrinolitik süreci düzenler, dokunun yeniden şekillenmesini kolaylaştırır (62). ECM (ekstraselüler matriks)'i azaltır ve ekstraselüler yüzeyde anjiyogeneze rol oynar. ANXA2'nin stoplazma ve plazma membranında salınımı sitoskeleton dinamikleri, endositoz ve egzositoz, hücrel adhezyon, hücre kutupları ve endozom oluşumunun düzenlenmesinde görev alır (63). ANXA2'nin çekirdekte ve N terminalindeki NES (nükleer eksport sinyal)'de bulunan nükleer taşınmayı düzenlemekle görevli proteini olduğu keşfedilmiştir. Aynı zamanda DNA sentezinde ve mRNA taşınım ve çevriminde önemli rolü olduğu belirlenmiştir. DNA bağlanan protein olarak işlev gösteren ANXA2 , DNA polimerazı, DNA sentezi, hücre yayılımı ve hücre döngü ilerleyişini düzenler. Diğer çalışmalar ANXA2'nin ribonükleotid homopolimerlerine ve sitoskeleton bağlı polizomlara doğrudan bağlandığını ve mRNA nın sitoskeleton ve perinükleer lokalizasyonunda etkin olduğunu göstermektedir. ANXA2 monomerinin nükleer akümüasyonu, hücrelerin oksidatif stres süresince DNA hasarından korunmasında rol oynar (64). Son zamanlarda yürütülen çalışmalarda ANXA2'nin hücre döngüsünü kısmen p-53 bağlı bir mekanizma yoluyla yürütme, transkripsiyon 6 (STAT6) nın sinyal geçişi ve aktivatörünü düzenleme ve birçok multipl redoks döngüsünde görev alma gibi geniş bir biyolojik fonksiyon yelpazesine sahip olduğu görülmüştür. Asetilasyon ve fosforilasyon gibi ANXA2'nin post-translasyon modifikasyonu, lokalizasyonunu ve NES'ini düzenler ve biyolojik aktivasyonunu belirleyen S100A10 a bağlanır (65). Örneğin ANXA2'nin TYR23 te fosforilasyonu aktin reorganizasyonunda ve MDCK (madin darby canine kidney; köpek böbrek hücreleri)

hücrelerinde hücre dağılmasında etkindir. Pankreatik duktal adenokarsinomda, aşınmadan sorumlu ANXA2'nin hücre yüzeyi lokalizasyonu için TYR23 fosforilasyonu gereklidir. ANXA2 birçok tümörde anormal olarak salınır. Ve bu anormal salınım tümörün büyüme ve ilerlemesinde önemli rol oynar (66, 67).

Anneksin A2 nin Kanserlerde Anormal Salımı

ANXA2 tümör gelişme sürecinde ve birçok kanser türünde fazla salındığı en bilinen proteinlerden biridir. Tümörögenез ve ANXA2 arasındaki ilk ilişki 1990 da ANXA 2 bariz fazlalığı tespit edilen bir hepatoselüler karsinom vakasında tanımlanmıştır (68). Son çalışmalarda gerek protein gerek mRNA düzeylerinde kolorektal, meme, akciğer, gastrik karsinom ve pankreas kanseri gibi bir çok malign tümör tipinde ANXA2'nin artmış salınımı tespit edilmiştir. Salgısal bir protein olarak ANXA2'nin serum düzeyinin de HCC (hepatoselüler karsinom) ve invazif meme kanseri dahil kanserli hastalarda arttığı tespit edilmiştir (69).

ANXA2'nin aşırı salımının diferansiasyon durumu, histolojik tip, lenf nodu metastazı ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin uzak metastazı (KHDAK), kolorektal ve gastrik kanserle yakından ilintili olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. İstatistiksel analizler aynı zamanda göstermektedir ki azalmış yaşam süresi ve kolorektal, pankreatik , gastrik kanserde berrak hücreli renal karsinomda ve KHDAK'de nüks riskinin artışıyla da ANXA2'nin aşırı salınımı doğrudan ilişkilidir (70,71). Bu çalışmalar ANXA2'nin tümör gelişmesindeki rolünü ortaya koymaktadır. Özofagial karsinomda , baş ve boyun skuamöz hücre karsinomalarında ise ANXA2 salınımı ters orantı gösterir (72). Yani, bu kanserlerde normal hücrelere oranla kanserli hücrelerdeki ANXA2 salınımı oldukça düşüktür. Bu bariz düşüklüğün ilerlemiş safhada olunması, nüks riskinin yüksekliği ve bölgesel lenf bezi ile geniş metastaz olasılığı arasında ciddi bağlantı olduğu düşünülmektedir. Farklı deney teknikleri ve primer tümörler ile metastatik lezyonlar arasındaki fark bu çelişkili bulguların elde edilmesinden sorumlu olabilir.

Bu veriler, ANXA2'nin anormal salımının birçok tümör tipinde önemli bir prognostik faktör olduğunu ve tümör ilerlemesinde ciddi etkileri olduğunu ifade etmektedir.

Anneksin A2 ve Tümör hücresi adhezyonu

Kanser hücrelerinde ve tümör stromasında ANXA2'nin yüksek salınımı tümör

hücresi adhezyonu ilişkilendirilir. Tümör adhezyonunda ANXA2'nin rolünü gösteren ilk kanıt RAW117 büyük hücreli lenfoma hücrelerinde ANXA2'nin tespit edilmesidir. Bu çalışma RAW117 tümör hücrelerinin endotelial hücrelere bağlanmasının hücrelerin yüzeyinde ANXA2 salınımı vasıtasıyla gerçekleştiğini ve bu bağlanmanın ANXA2 antikorlarınca engellendiğini göstermiştir. Bu da ANXA2'nin tümör hücresi adhezyonundaki ilişkiyi ortaya koymaktadır. Ko kültür hücre sektrumunda ANXA2 RNA over kanser hücresinin peritoneal hücrelere adhezyonunu engelleyerek ANXA2'nin hücre adhezyonundaki rolünü destekler (73). Yine benzer şekilde prostat kanseri hücrelerinin PC-3 (prostat kanser hücre hattı)'ün insan kemik iliği endotelial hücrelerine ve kemik anagözesine bağlanması ANXA2 antikor veya bu proteinin N terminal peptiti tarafından bariz şekilde önlenir. PC-3 hücrelerinin kemik anagözesine yapışma kapasitesi ANXA2 +/+ durumunda ANXA2 -/- durumuna göre belirgin şekilde artmıştır bu da ANXA2'nin tümör hücresi adhezyonundaki görevini destekler. Bununla birlikte ANXA2'nin tümör hücrelerinin tutunmasında gösterdiği eylemlerden sorumlu mekanizma halen açıklanamamaktadır. Son çalışmalar meme kanseri hücreleri ile endotelial hücreler arasındaki adezyonun ANXA2 ile S100A10 arasındaki etkileşimle ilgili olduğunu göstermektedir. Meme kanseri hücrelerinin yüzeyinde salınan ANXA2 mikrovasküler endotelial hücrelerde konumlanmış S100A10 ile etkileşime girer. Böylece kanser hücrelerinin mikrovasküler endotelial hücrelerle hücre-hücre adhezyonu sürecini kolaylaştırır (74).

Anneksin A2 ve tümör hücre yayılımı (proliferasyon)

ANXA2 tümör hücrelerinin yayılımının uyarılmasında ciddi rol oynar ve birçok koşulda kanser gelişimini tetikler. Daha önceki bir çalışmada ANXA2'nin pankreatik karsinom hücrelerinde normal pankreas hücrelerine göre çok daha fazla salındığı ; kültür hücrelerinin ikiye katlanma süresi ile ANXA2 düzeyleri arasında da ters orantı olduğu tespit edilmiştir (75). Primer multipl miyelom hücrelerinde en çok salınan proteinlerden olan ANXA2'nin hücre proliferasyonunu artırdığı ve hücre apoptozunu engellediği bilinmektedir. ANXA2 salımının akciğer kanserinde A549 hücreleri ve meme kanserinde MDA-MB-231 ve JIMT-1 hücrelerinde siRNA (küçük interferans RNA) tarafından azaltılması durumu hücrelerin proliferatif kapasitesini bariz azaltmıştır. Aynı şekilde hepatoselüler karsinom hücrelerinde ANXA2'nin baskılanması hücre yayılımını baskılamış ve anormal apoptoza yol açmıştır ve S

fazındaki hücre yüzdesi belirgin şekilde azalmıştır. ANXA2 meme kanserinde RNA müdahalesiyle baskılandığında (RNAi) , hücrelerin G0/G1 fazlarında toplandığı ve S/G2+M fazındaki hücre popülasyonunun düştüğü, böylelikle hücre proliferasyonunda azalma olduğu belirlenmiştir. ANXA2 proliferasyonu kolaylaştırır ve birçok kanser türünde farklı yollarla gerçekleşen apoptozu önler. ANXA2'nin primer rekognisyon protein kompleksinin bir parçası olduğu ve DNA replikasyonunda görev alan DNA ya bağlanan bir protein olduğu bilinmektedir. ANXA2 aynı zamanda türdeş mRNA s1 ve c-myc mRNA gibi spesifik mRNA ların taşınma ve sabitlenmesinde görevli belli mRNA larla etkileşen, RNA ya bağlanan protein olarak da tanımlanır (76). ANXA2 ve c-myc mRNA nın etkileşiminin, hücre proliferasyonunda, farklılaşmasında ve apoptozunda görevli olan c-myc proteininin (bir protoonkogen) yüksek salımına neden olduğu gözlenmiştir. Tümör baskılayıcı olarak p53 ün hücre döngüsü düzenlemesinde ve birçok farklı kanser türünde hücre apoptozunda kritik rol oynadığı bilinmektedir. p53 aşırı salınımının ANXA2'yi azaltmak suretiyle akciğer kanseri hücrelerinin apoptozunu teşvik ettiği böylelikle ANXA2'nin p53 kaynaklı apoptozla bağlantısının olduğu düşünülmektedir. ANXA2'nin çokça düşmesi p53 seviyesini ve salımını artırarak p53 ün stoplazmadan çekirdeğe yerdeğiştirmesine yol açar. İn vivo ve in vitro çalışmalar ANXA2'nin p53 salımını inhibe ederek hücre döngüsü ilerlemesini ve proliferasyonunu kolaylaştırdığını göstermiştir. Dahası ANXA2'nin kolon kanseri ve pankreas kanseri gibi durumlarda hedef hücrelerde progastrin/gastrinin, proliferatif ve anti-apoptotik etkilerini yönlendiren bir alıcı görevinde olduğu bildirilmiştir (77).

Tümör neovaskülarizasyonunda Anneksin A2

Birçok çalışma anjiogenezin tümör gelişimi, migrasyon ve metastaz için gerekli olduğunu belgelemiştir. Anjiyogenezis vasküler EC büyüme faktörü (VEGF) , fibroblast büyüme faktörü , plazminogen gibi proanjiogenetik faktörlerin aktivasyonu ile başlar. Sonrasında ECM çözülmesi, endotelial hücrelerin proliferasyon ve migrasyonu şeklinde devam eder. Yeni matriks bileşenlerin sentezi de, bu süreci takip eder (78). Gerek vücut içinde gerek yapay ortamda kanser anjiogenezinin etki eden ana gösterge ANXA2 salımının tümörlerde artmış olması olarak kabul edilir. İnsan meme tümörü yad-doku aş1 modelleri (heterograft) tümör miniçevresindeki neoanjiogenezin AntiANXA2 antikorlarınca bariz şekilde inhibe edilebildiğini göstermiştir. Bu da kanserde yeni damar oluşumunda ANXA2'nin rolü olduğunu

göstermektedir (79). Klinik numuneler invazif insan meme kanserinin yüzeyinde tPA(doku plazminojen aktivatörü) ve ANXA2 birikmesinin tümör neovaskülarizasyonu ile ilgisi olduğunu göstermektedir. Plazminojen/plazmin sistemi matriks metaloproteinaz (MMPs)'ı aktif proteaza dönüştürür bu da yeni damarlar oluşurken ECM'nin çözünmesi için gereklidir (80). ANXA2 plazminojen aktivasyon siteminde önemli rol oynar ve endotelial kanser hücrelerinin yüzeyinde tPA reseptörü gibi görev yapar bu da plazminojenin plazmine dönüşmesine ortam sağlar. Bunun yanı sıra ANXA2, VEGF ile ilişkili olarak neovaskülarizasyonda da görev alır. ANXA2'nin aynı zamanda iskemik retinopatisi olan farelerde de VEGF/VEGF-R2/PKC (protein kinaz C) vasıtasıyla artmış olduğu gözlenmiştir. ANXA2 geninin siRNA tarafından bloke edilmesi VEGF de dahil proanjiogenik moleküllerin salınımını inhibe etmiştir böylece neovaskülarizasyon inhibe edilmiştir. Eş zamanlı olarak ANXA2'nin saf I ve IV. bölgelerinin katılımı VEGF bağımlı kılcal damar oluşumunu doza bağılı bir şekilde kısmen inhibe eder. Ayrıca ANXA2'nin vasküler endotelial kaderin tabanlı (VE-cad) bileşiklerle doğrudan etkileşimde olduğu bildirilmiştir. Vasküler endotelium bütünlüğünü sağlamaktan sorumlu olan VE-cad bağımlı hücre-hücre bağlantısının sağlanması için bu etkileşim gereklidir. ANXA2 nin I ve IV. bölgeleri endojen ANXA2 ile VE cad le etkileşime girmek için yarışır bu da endotelial hücre-hücre temasını etkileyerek kılcal ağların bozulmasına yol açar (80). Çalışmalar aynı zamanda sfingozin 1 ve anjiogenetik büyüme faktörlerinin uyarılması durumunda , anjiogenezin devam etmesini ANXA2'nin aktin aktivasyonunun düzenlediğini göstermiştir. Ve ANXA2'nin endotelial hücre invazyonu sırasında aktin aktivasyonunu azaltır. Bu da VE-cad in aşırı fosforilasyonu ve endotelial bariyer sızıntısıyla ilişkilendirilmektedir (81).

Kemik iliği türevi endotelial progenitor hücrelerin farklılaşma ve proliferasyonundan oluşan olgun endotelial hücreler yoluyla oluşan artmış vaskülogenezisin tümör gelişimini tetiklediği tespit edilmiştir. Yeni damar oluşumuna doğrudan hücresel etkinin yanı sıra endotelial progenitor hücreler, hem anjiogenezi hem vaskülogenezisi tetikleyen bir dizi proanjiogenetik sitokinler salgırlar. Böylece neonatal büyüme ve tümör ilerlemesi sürecinde neovaskülarizasyon açısından ciddi rol oynarlar. Kemik iliğinden mobil olan endotelial progenitor hücreler periferik sirkülasyonla yeni damar oluşumunun çevresine ulaşır ve tutunur bu da hücre aktif mobilitesine bağılı kompleks bir süreçtir.

Hücre mobilitesinde hücre iskeletinin yeniden şekillenmesi önemlidir. Migrasyon, morfolojik değişim, polarite oluşumu gibi birçok hücre etkinliği; aktin filament parçalanması, bölünmesi ve reorganizasyonu gibi aktin filament dinamiklerince düzenlenir (82). Çalışmalar aktinin disfonksiyonunun tüp oluşumu da dahil endotelial progenitör hücre fonksiyonlarında aksamaya neden olduğunu göstermektedir (83). ANXA2 serbest kancalı uç bölgeleri bağlayarak aktin hücre iskeleti yapılanmalarının yeniden oluşumunun düzenlenmesinde önemli rol oynar (84). Bu şekilde ANXA2 aktinle etkileşerek endotelial progenitör hücrelerin neovaskülarizasyonunda rol alıyor olabilir ancak bu teorinin destekleyici kanıtlara ihtiyacı vardır.

Bu bulgular ANXA2'nin neovaskülarizasyonu artırarak tümör gelişmesinde ciddi rol oynadığını göstermektedir. Bu nedenle AntiANXA2, ANXA2 kaynaklı neovaskülarizasyonun bloke edilmesiyle kanserin tedavi edilme süreci için potansiyel bir hedef olabilir.

Anneksin A2 tümör invazyonu ve metastaz

Tümör invazyonu ve metastazı kanser hastaları arasındaki ölümlerin büyük kısmından sorumludur. Bu karmaşık süreç tümör hücrelerinin ECM proteinlerine tutunmasını, proteolizini ve ECM'lerin şekil değiştirmesini kapsar. Bu mekanizmalar aracılığıyla tümör hücreleri migrasyon için hücrelerarası boşluklar oluşturur. ANXA2'nin tümör invazyon ve metastazına proteaz proteinleriyle ve aktin hücre iskeletiyle etkileşmek suretiyle yaptığı katkı birçok gelişmiş insan tümöründe rapor edilmiştir. Örneğin; meme kanserinde M DA-M B-231 yüksek ölçüde invaziv hücre hattında ANXA2'nin, daha az invaziv olan hücre hattı MCF-7 ye göre çok yüksek oranda salgılandığı keşfedilmiştir (69). MCF-7/ADR hücrelerinde adriamisin uygulanması ANXA2 salınımını hücre proliferasyonu ve invazyonunda artışla uyumlu olarak artırmıştır, bu da ANXA2'nin kanser hücresi invazyonunda payı olduğunu ifade etmektedir (85). Baş ve boyun skuamöz hücre karsinomlu hücre hattında aynı hastada metastatik lenf nodunda ANXA2 primer tümörüne kıyasla daha yüksek oranda saptanmıştır (86). Benzer şekilde yine akciğer kanserinin lenf bezi metastatik dokularında da ANXA2 salımının artmış olduğu tespit edilmiştir (87). ANXA2 salımının siRNA veya nötralize edici antikorlar tarafından azaltılması durumu; yumurtalık kanseri, hepatoselüler karsinom gibi birçok kanser türünde motiliteyi ve invazyonu inhibe etmiştir bu da ANXA2'nin tümör invazyonunu

etkilediği görüşünü destekler (88). Veriler birleştğinde plazminogen aktivasyon sisteminin tümör büyümesinin birçok sürecinde etkili olduğunu göstermektedir. MMP'lerin aktivasyonu, ECM'lerin azalması, ve büyüme faktörlerinin uyarılması gibi bir araya geldiğinde hücrel migrasyon ve invazyonu kolaylaştıran süreçler buna dahildir (89). İnaktif plazminogen enziminin aktif serin proteaz plazminine dönüşmesi bu süreçteki kilit olaydır. Bu süreci plazminogen aktivatörleri t-PA ve ürokinaz plazminogen aktivatörü (uPA) hazırlar. ANXA2 tPA ile etkileşerek dönüşümü katalize eder böylece plazminin tümör anjionenezisindeki ve doku yeniden şekillenmesindeki, MMP'lerin ve latent büyüme faktör aktivasyonundaki ve ECM degradasyonundaki etkisini güçlü şekilde işletir. Bu da tümörün ilerlemesine ve metastazına yol açar (90).

ANXA2'nin diğer proteinlerle etkileşerek tümör hücrelerinin migrasyon ve invazyonunu da düzenlediği görülmüştür. Yüksek oranda ANXA2 salınan invazif insan meme kanseri hücre hattında kanser hücrelerinin invaziv kapasitesi ANXA2'nin siRNA'sı tarafından c-myc salımını azaltmak suretiyle düşürülmüştür (91). Yine ANXA2'nin invazif olmayan meme kanser hücre hattı MCF-7 de artırılması hücrelerin gerek in vivo gerek in vitro migrasyon ve invazyon kapasitelerinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bu da c-myc ve cyclin D1 salımının Erk1/2 (ekstraselüler sinyal düzenleyici kinazlar) aktivasyonu yoluyla artması suretiyle olmaktadır. Hepatoselüler karsinomunda ANXA2 ile CD147 (transmembran protein) arasındaki etkileşimin CD147-barındıran membran mikroveziküllerin taşınmasını tümör stroma fibroblastlarıyla MMP-2 üretimini tetikleyerek ve tümör hücrelerinin migrasyon ve invazyonunu baskılayarak düzenlediği tespit edilmiştir (92). ANXA2'nin S100A6 ile etkileşerek pankreas kanser hücrelerinin motilitesini artırdığı da bilinmektedir. Çalışmalar aynı zamanda ANXA2'nin hücre yüzeyinde konumlanmasının pankreatik duktal adenokarsinomada TGF Beta (transform yapan büyüme faktörü) aracılığıyla epitelyal mezenkimal geçişi tetiklediğini göstermektedir bu da bu kanser tipinin invazyon ve metastazı için önemli bir süreçtir (93).

Bu sonuçlar ANXA2'nin tümör invazyon ve metastazının düzenlenmesinde önemli bir bileşik olabileceğini ve ANXA2 kaynaklı tümör gelişiminin mekanizmasını anlamının çok önemli olduğunu göstermektedir.

3.HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Nisan 2014 - Ağustos 2015 tarihleri arasında lokal ileri KHDAK tanısı ile tedavi edilen 39 hasta prospektif olarak değerlendirildi. Çalışma öncesi Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul’undan onay alındı (Etik Kurul karar no: 2015/95). Çalışmada lokal etik kurallara ve Helsinki Deklarasyonuna uyuldu. Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklendi (Proje no: TTU-2015-5880). Hastalar multidisipliner bir konsey tarafından değerlendirilip lokal ileri rezeke edilemeyen evre III KHDAK olarak belirlendi. Daha sonra Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı’nda KRT ve Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı’nda adjuvan KT uygulanarak tedavi edildi. Hastaların serum örneklerinden Biyokimya Anabilim Dalı’nda ELISA yöntemi ile ANXA2 düzeyleri çalışıldı.

3.1.HASTALAR

3.1.1. Çalışmaya alınma kriterleri;

Bu çalışmaya alınma kriterleri;

- ECOG performans skalası 0 ve 1 olan,
- Koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği gibi ciddi kalp hastalığı bulunmayan,
- Serum kreatinin $\leq 1,5$ mg/dl, kreatinin klirensi ≥ 60 ml/dk olan,
- Karaciğer fonksiyonları (serum total bilirubin düzeyi $\leq 1,6$ mg/dl, serum transaminazları normalin 2,5 katının altında) ve tam kan sayımı değerleri normal olan (hemoglobin >10 mg/dl, lökosit $\geq 4000/\mu\text{L}$, trombosit $\geq 100\ 000/\mu\text{L}$),
- Drene edilecek kadar plevral mayi olmayan,
- Daha önce radyoterapi/kemoterapi uygulanmamış hastalar olarak belirlendi.

3.1.2.Çalışmadan Dışlama Ölçütleri;

Bu çalışmadan dışlanma kriterleri;

- 18 yaşından küçük hastalar,
- Ağır hastalık durumu (ciddi kalp yetmezliği, solunum yetmezliği, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği gibi) olan hastalar,
- Son iki hafta içerisinde geçirilmiş sepsis gibi şiddetli enfeksiyon varlığı olan hastalar,
- RT için tıbben uygun olmayan hastalar,
- Öyküsünde başka bir malignite öyküsü olan hastalar,
- Histopatolojik tanısı başka merkezde koyulan ve patoloji spesmeni çalışma için yeterli olmayanlar olarak belirlendi.

Hastaların tümü bronkoskopi veya transtorasik iğne biyopsileri ile elde edilmiş küçük hücreli dışı akciğer kanseri histopatolojik tanısına sahipti. Evreleme ACCJ 2010 evreleme sistemine göre yapıldı.

3.2.RADYOTERAPİ

Hastalara hemogram, total biyokimya tetkikleri (özellikle böbrek fonksiyon testleri) yapıldı, kan tetkikleri normal sınırlarda olan ve GFR %60'ın üzerindeki hastalar alındı. Hastalara iv kontrast madde enjekte edildi. Hastalardan supin pozisyonda, kollar başüstünde olmak üzere krikoid kırıldak L2 vertebra arası kontrastlı simülasyon tomografi görüntüleri Philips Gemini TF PET CT cihazı ile alındı. Hastaların en fazla 1 ay öncesi olmak üzere PET CT görüntüleri ile füzyon yapılarak konturlama yapıldı ve hedef volümler belirlendi. GTV'ye; tomografi ve/veya PET CT'de görülen primer tümör veya tomografide 1 cm'in üzerinde olan (tutulum riski > %15) lenf nodları, ortası nekrotik lenf nodları veya PET CT'de hipermetabolik olan (SUV max değeri 3 ve üzeri olan) lenf nodları, pozitif olduğu isplanmış lenf nodları alındı. CTV oluşturulurken GTV'ye adenokarsinom için 8 mm, sküamöz hücreli için 6 mm marj verildi. Solunum hareketleri ve setup hataları için CTV'ye 1 cm marj verilerek PTV oluşturuldu. Özellikle alt lob tümörlerinde marjlar biraz daha geniş tutuldu. Planlama IMRT (intensity modulated radiation therapy, yoğunluk ayarlı radyoterapi) ile yapıldı. Eclipse tedavi planlama sistemi ile doz volüm histogramları belirlendi. Doz tanımlamaları, normal doku doz kısıtlamaları NCCN

Guidlines, NSCLC Version 4.2016'ya uygun olarak belirlendi. Radyasyon dozu günlük 2 Gy olmak üzere total 60-66 Gy olarak planlandı. Tedavi 6 MV foton radyoterapisi; Varian DHX, 80 multilif kolimatör (MLC), USA, 2010 lineer akselator cihazı ile uygulandı.

3.3.KEMOTERAPİ

Radyoterapi süresince haftanın ilk günü olmak üzere haftalık docetaxel 20 mg/m² ve cisplatin 20 mg/m² olarak eşzamanlı uygulandı. Kemoradyoterapi bitiminden bir ay sonra yapılan tedavi yanıt değerlendirmesinden sonra hastalara 4 kür 21 günde bir docetaxel 75 mg/m² ve cisplatin 75 mg/m² konsolidasyon kemoterapisi uygulandı.

3.4.KEMORADYOTERAPİ YANIT DEĞERLENDİRMESİ

Kemoradyoterapiye yanıt tedavi bitiminden yaklaşık bir ay sonra bilgisayarlı tomografi yöntemi ile değerlendirildi. Kemoradyoterapi sonrası yanıt değerlendirilmesinde RECIST (Radiologic Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterleri kullanıldı. Buna göre;

- Tam yanıt: Tüm hedef lezyonların kaybolması
- Kısmi yanıt: Hedef lezyonların çaplarının toplamında en az % 30'luk azalma
- Progresif hastalık: Hedef lezyonların çaplarının toplamında % 20 ve daha fazla artış olması, 1 veya daha fazla yeni lezyonun ortaya çıkması
- Stabil hastalık: Ne kısmi yanıt kadar azalan ne de progresif hastalık kadar artma göstermeyen lezyonlar olarak tanımlandı.

3.5. ANNEXİN A2 ÇALIŞMA YÖNTEMİ

Alınan kan örnekleri oda sıcaklığında 20 dk bekletildikten sonra 2500 r.p.m de 10dk santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri eppendorflara bölünerek çalışma gününe kadar -20 de muhafaza edildi.

Çalışma günü çalışmadan 30 dk önce numuneler derin dondurucuda çıkarılarak oda ısısına gelmeleri sağlandı.

Çalışma prosedürü:

1.Standart seri hazırlanması: 1.5, 3, 6, 12 ve 24ng/ml konsantrasyonlarında 5 adet standart hazırlandı.

2.Ölçümün kalitesini ve duyarlılığını artırmak için kör, standartlar ve numuneler çift pipetlendi.

3.Kör kuyucuklarına sadece kromojen A ve B ile durdurma solüsyonu eklendi.

Standart kuyucuklarına 50 mikrolitre standart ile 50 mikrolitre Streptavidin HRP eklendi.

Numune kuyucuklarına 40 mikrolitre numune, 10 mikrolitre Anxa2 antikoru ile 50 mikrolitre Streptavidin HRP eklendi.

4. Plate 5 kez yıkandıktan sonra bütün kuyucuklara kromojen A ve B solüsyonları eklendikten sonra 37 derecede 10 dakika karanlıkta bekletildi.

5.Plte etüvden çıkarıldı.Durdurma solüsyonu bütün kuyucuklara ilave edildi.

6.15 dk içinde 450 nm de optik dansiteleri okundu.

7. Yatay x ekseninde standart değerleri, dikey y ekseninde optik dansite değerleri olacak şekilde standart eğri grafiği elde edildi ve numunelerin değerleri bu grafikten faydalanılarak hesaplandı.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler sıklık, yüzde, ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (min-max) olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile ve histogram, q-q grafikleri ile değerlendirildi. ANXA2 gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U ve Wilcoxon t testleri kullanıldı. ANXA2 tedavi öncesi ve sonrası düzeylerinin genel ve gruplar arası genel sağkalım, lokal kontrol ve hastalıksız sağkalımlarını belirlemek ve karşılaştırmak için Kaplan-Meier sağkalım analizi ve Cox regresyon yöntemlerinden faydalanıldı. Hazard oranları %95 güven aralıkları ile birlikte hesaplandı. Verilerin analizi R 3.2.0 yazılımı ile değerlendirildi. $p<0.05$ düzeyi anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya KHDAK tanılı 39 olgu alındı. Olguların 3 (%8) 'ü kadın ve 36 (%92) ' si erkek idi. Medyan yaş 59 (sınırlar, 39-76) idi. Olgular histopatolojik olarak 9 (%23)'ü adenokarsinom, 28 (%71) ' i epidermoid karsinom, 1 (%2)' i adenoskuamöz ve 1 (%2)' i sarkomatöz tip şeklinde sınıflandı. T evrelemesine göre gruplandırıldığında; 6 (% 15.3) hasta T1, 12 (%43.5) hasta T2, 7 (%17.9) hasta T3, 9 (%23) hasta T4 hastalığa sahipti. .N evrelemesine göre 4 (%10.2) hasta N0, 4 (%10.2) hasta N1, 26 (%66.6) hasta N2 ve 5 (%12.8) hasta N3 hastalığa sahipti. Otuz üç (%84.6) hastanın evresi IIIA, 6 (%15.3) hastanın evresi IIIB idi. Ortanca takip süresi 13 ay (sınırlar, 3-24 ay) bulundu. Hasta özellikleri tablo 9'da gösterildi.

Tablo 9: Hastaların genel özellikleri

Özellikler	n (%)
Yaş (yıl)	
Medyan	59
Sınırlar	39-76
Cinsiyet	
Kadın	3 (8)
Erkek	36 (92)
T evre	
T0	0
T1	6 (15)

T2	17 (43)
T3	7 (17)
T4	9 (23)
N evre	
N0	4 (10)
N1	4 (10)
N2	26 (66)
N3	5 (12)
Evre	
IIIA	33 (84)
IIIB	6 (15)
Histopatoloji	
Adenokarsinom	9 (23)
Epidermoid karsinom	28 (71)
Adenoskuamöz	1 (2)
Sarkomatoid tip	1 (2)

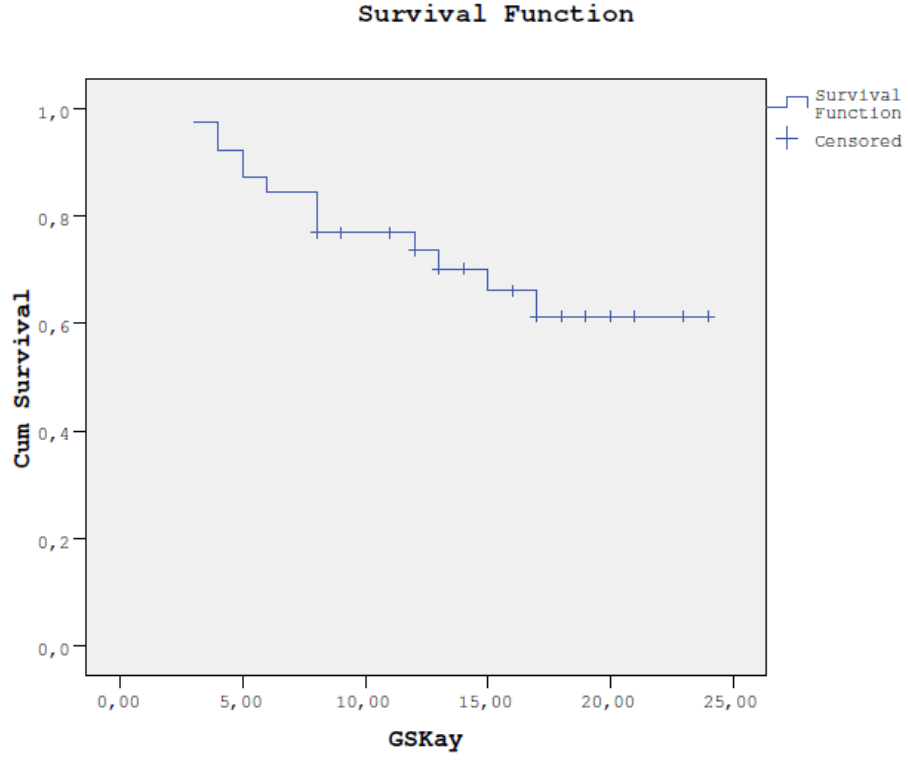
Hastalara eşzamanlı olarak haftalık Cisplatin Docetaxel kemoterapisi uygulandı. 8 hasta 6 kür, 28 hasta 6 kür, 3 hasta 7 kür kemoterapi aldı. Hastalar ortalama 5.8 kür aldı.

Eşzamanlı kemoradyoterapi sonrası 2 (%5) olguda tam yanıt, 23 (%59) olguda parsiyel yanıt, 12 (%30.8) olguda stabil hastalık ve 2 (%1) olguda progresyon elde edildi (Tablo 10).

Tablo 10: Kemoradyoterapi yanıt oranları

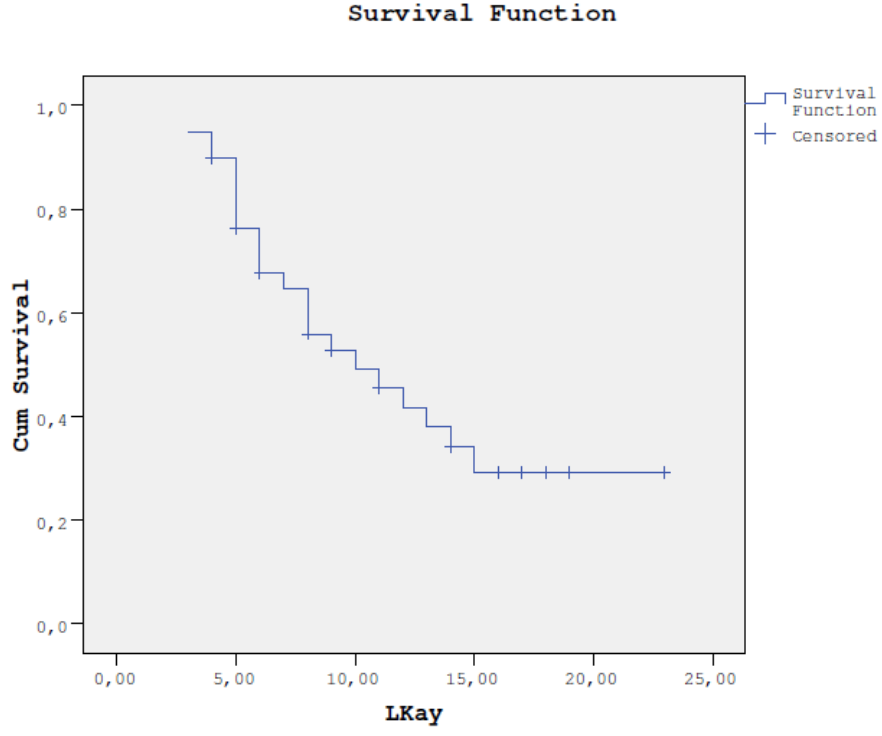
Kemoradyoterapiye Yanıt	n (%)
Tam yanıt	2 (% 5.1)
Kısmi yanıt	23 (% 59)
Stabil hastalık	12 (% 30.8)
Progresyon	2 (% 1)

Ortalama genel sağkalım 18 ay (%95 GA: 15.7-20.8 ay) bulundu. Ortanca genel sağkalıma ulaşamadı (ölen hasta yüzdesi %35.8). Bir yıllık genel sağkalım oranı %74, iki yıllık genel sağkalım oranı %61 bulundu (Şekil 1).



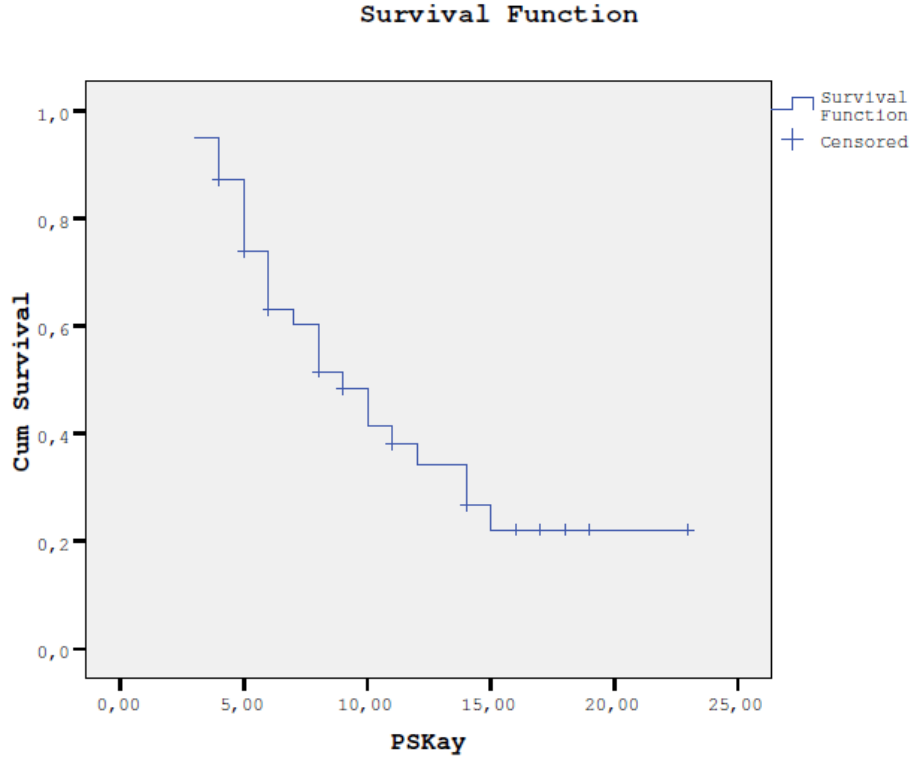
Şekil 1 : Kaplan Meier sağkalım analizinde genel sağkalım eğrisi

Ortanca lokal kontrol 10 ay (%95 GA: 5.2-14.7 ay) bulundu. Bir yıllık lokal kontrol oranı % 42, iki yıllık lokal kontrol oranı % 29 bulundu (Şekil 2).



Şekil 2 : Kaplan Meier sağkalım analizinde lokal kontrol eğrisi

Ortanca progresyonsuz sağkalım 9 ay (%95 GA: 6.3-11.6 ay) olarak bulundu. Bir yıllık progresyonsuz sağkalım oranı % 34, iki yıllık progresyonsuz sağkalım oranı % 22 bulundu (Şekil 3).



Şekil 3 : Kaplan Meier sağkalım analizinde progresyonsuz sağkalım eğrisi

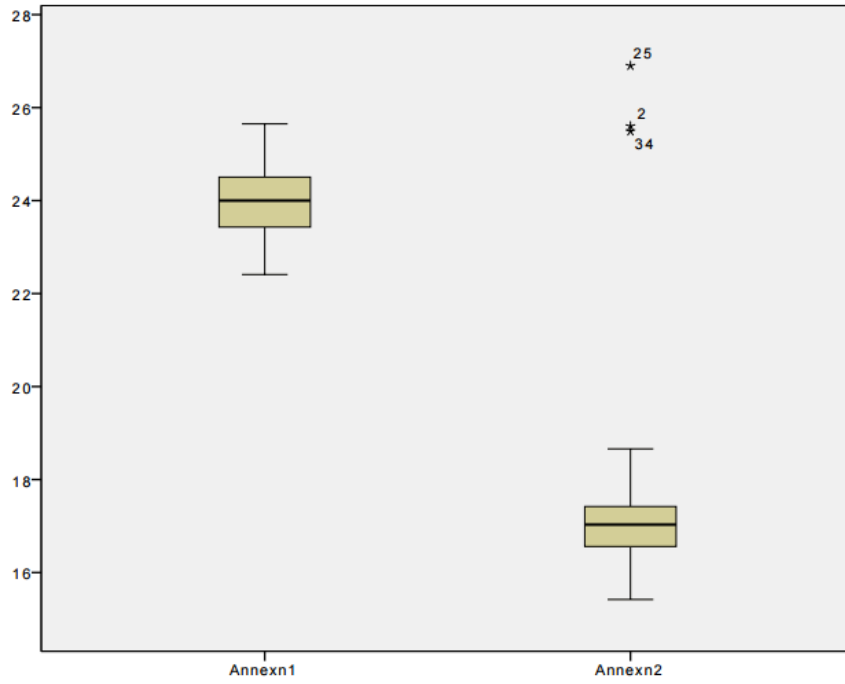
Annexin A2 düzeyi tedavi öncesi ortalama 23.94 ng/ml (sınırlar, 22.4-25.6 ng/ml) ve tedavi sonrası ortalama 17.66 ng/ml (sınırlar, 15.4-26.9 ng/ml) bulundu (Tablo 11 ve Şekil 4).

Tedavi öncesi ve sonrası Annexin A2 düzeyindeki ortalama 6.28 ng/ml' lik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$) (Tablo 11).

Tablo 11: Tedavi öncesi ve sonrası Annexin A2 değerleri

AnnexinA2	Ortalama $\pm$ SS (ng/ml)	<i>p</i>
Tedavi öncesi	23.94 $\pm$ 0.80	0.001
Tedavi sonrası	17.66 $\pm$ 2.52	
Fark	6.28 $\pm$ 1.72	

SS: Standart Sapma



Şekil 4 : Tedavi öncesi ve sonrası Annexin A2 düzeyleri

Tedavi öncesi ve sonrası Annexin A2 düzeyleri ile genel sağkalım, lokal kontrol ve progresyonsuz sağkalım arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12: Annexin A2 değerlerine göre GSK, PSK ve lokal kontrol p değerleri

Sağkalımlar	Annexin A2 tedavi öncesi (1)	Annexin A2 tedavi sonrası (2)
Genel sağkalım	0,347 ± 1,41 (0,68 - 2,89)	0,844 ± 1,02 (0,83 -1,12)
Lokal kontrol	0,592 ± 1,16 (0,67- 1,99)	0,249 ± 1,09 (0,93 - 1,28)
Progresyonsuz sağkalım	0,779 ± 1,07 (0,64 - 1,78)	0,347 ± 1,07 (0,921 -1,26)

Tedavi öncesi ve sonrası Annexin A2 düzeyleri ile kemoradyoterapi sonrası yanıt arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Ancak tedavi öncesi Annexin A2 değeri ile kemoradyoterapi yanıtı arasında istatistikel anlamlılığa doğru bir trend saptandı ($p=0.09$).

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri hem yüksek insidans hem de kötü prognoz nedeni ile kansere bağlı ölümlerde %28'lik bir oranla ilk sırada yer almaktadır. Kanserle ilişkili ölümlerin başında gelen akciğer kanseri, akciğer dokusunun malign transformasyonu nedeniyle oluşur. Tüm akciğer kanseri hastalarının sadece %15'i tanıdan sonra 5 yıl ve daha fazla yaşamaktadır.

Akciğer kanserlerinin yaklaşık % 80-85'ini KHDAK oluşturur. KHDAK'nin ise %30'u evre III hastalıktır. Evre III hastaların ortalama sağkalımı; evre IIIA'da 14-23 ay, evre IIIB'de 10-16 ay bulunmuştur. Radyoterapi ile eşzamanlı cisplatin ile vindesine, mitomycin, vinblastin, paclitaxel, gemcitabin ile yapılan çalışmalarda evre III KHDAK'li hastalarda 17 aylık ortalama sağkalım ve %40'lara varan 2 yıllık sağkalım oranları bildirilmiştir (94-96). Lokal ileri evre KHDAK tanılı 1156 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada ortalama genel sağkalım 22 ay, progresyonsuz sağkalım 12 ay bulunmuştur (97). Celalettin Eroğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 64 lokal ileri evre KHDAK tanılı hastada ortalama genel sağkalım 18 ay (%95 GA: 13.8-22.1), progresyonsuz sağkalım 9 ay (%95 GA: 6.5-11.4) olarak bulundu (98). Bu çalışmada bu sonuçlarla uyumlu olarak ortalama genel sağkalım 18 ay (%95 GA: 15.7-20.8 ay), lokal kontrol 10 ay, progresyonsuz sağkalım 9 ay (%95 GA: 6.3-11.6 ay) olarak bulundu.

KHDAK'inde en önemli prediktif ve prognostik faktör tümörün evresi olup, histopatolojik tanı ikinci sırada yer almaktadır. Hastalar aynı evrede olsalar bile farklı sağkalımlar göstermektedir. Bundan dolayı daha iyi prognostik ve prediktif biyomarkere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu biyomarkere aittir. EGFR, ERCC1, K-ras, RRM1 ve EML4-ALK genine aittir.

ANXA2 kalsiyum bağımlı fosfolipid bağlayan protein ailesindendir. Endotelial ve epitelial hücrelerin yüzeyinde bulunmaktadır. ANXA2'nin çeşitli görevleri arasında endositoz, ekzositoz, vezikül transportu, iyon kanallarını düzenlemek, immün yanıt, hücreler arası adezyon, fibrinolizis, hücre proliferasyonu, apoptoz, transkripsiyon regülasyonu, bulunmaktadır. Artmış ANXA2 ekspresyonu kolon, akciğer, mide, özefagus, meme gibi pekçok tümörde bulunmaktadır. ANXA2'nin invazyon, anjiyogenezis, tümörögenezis ve metastazda rol oynadığı düşünülmektedir (100). Tümör hücrelerinde ANXA2 ekspresyonunun fazla olduğu ve bunun sağkalım, hastalıksız sağkalım açısından kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur. Ek olarak, ANXA2'nin yüksek ekspresyonu tümör invazyonu ve lenf nodu metastazı ile korele olduğu bulunmuştur (101,102). Akciğer kanseri hastalarında ANXA2 düzeyleri yüksek bulunmuştur ve tanısal bir marker olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (118).

ANXA2'nin prediktif değeri gösterilebilirse hastaların takibinde gereksiz tetkiklere ihtiyaç azalabilir ve tedavi cevap değerlendirmesi daha pratik bir hal alabilir.

Bu çalışmada KHDAK hastalarında serum ANXA2 düzeylerinin tedaviye yanıt ve hasta progresyonu ile ilişkili olup olmadığı araştırıldı.

ANXA2'nin beyin tümörlerinde (103,104), akut promyelitik lösemide (105), gliomada (106), gastrik kanserde (107), kolorektal kanserde (108), pankreatik kanserde (109) , meme kanserinde (69), akciğer lewis karsinomunda (110), hepatoselüler karsinomda (111) ve multipl miyelomda (112) yüksek eksprese edildiği gösterildi. Bununla birlikte prostat kanserinde (113), özefagial sküamöz karsinomunda (114), osteosarkomlarda (115) ve oral sküamöz karsinomlarında (116) ANXA2 ekspresyonları düşük bulundu.

Yang J. ve arkadaşları 42 akciğer kanseri tanıli hastadan ve 43 sağlıklı kontrol grubundan yaptıkları çalışmada hastaların serum ANXA2 düzeyleri karşılaştırıldı. Akciğer kanseri hastalarında serum ANXA2 konsantrasyonları (118.37 ± 43.98 ng/ml) kontrol grubuna göre (78.55 ± 27.21 ng/ml) belirgin yüksek saptandı ($p<0.01$). Akciğer kanseri olgularının 21 tanesi adenokarsinom, 16 tanesi sküamöz karsinom ve 5 tanesi küçük hücreli akciğer karsinomu tanısına sahipti. Adenokarsinom (140.46 ± 54.06) ve sküamöz karsinom (131.20 ± 62.54) tanıli hastalar arasında anlamlı bir fark yoktu. Küçük hücreli akciğer karsinomu tanıli

hastaların serum konsantrasyonları (82.92 ± 33.44) ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. ANXA2 serum konsantrasyonlarının akciğer kanserinde erken tanı açısından önemli olabileceği kanısına varıldı (117).

Bu çalışmada, ANXA2 düzeyi tedavi öncesi ortalama 23.94 ng/ml (sınırlar, $22.4-25.6$), ve tedavi sonrası ortalama 17.66 (sınırlar, $15.4-26.9$) bulundu. Bu sonuçlar Yang J, Yang F ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha düşüktü. Bu çalışmada hastaların tedavi öncesi ANXA2 düzeyleri tedavi sonrası düzeye göre yüksek bulundu ($p=0.0001$). Tedavi öncesi ve sonrası Annexin A2 düzeyinde ortalama 6.28 ng/ml'lik düşüş bulundu. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.0001$) ve ANXA2'nin prediktif bir değere sahip olabileceği kanısıyla kemoradyoterapi yanıtı ile ilişkilendirilmeye çalışıldı. Ancak ANXA2 değerindeki düşme ile kemoradyoterapi yanıtı arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı. Bunun nedeni hasta sayısının az oluşu ve takip süresinin yetersizliği olabilir.

Na Young J. ve arkadaşları 40 hepatoselüler karsinom tanılı hastadan ve 40 normal karaciğer doku örneklerinden yaptıkları çalışmada ANXA2 ekspresyonlarını karşılaştırdı. ANXA2 protein ekspresyonu hepatoselüler karsinomlu doku örneklerin çoğunda ($\%87.5$) anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($35/40$). Rastgele seçtikleri 14 çift karsinomlu ve normal doku örneklerinden yapılan Real time PCR ölçümlerinde ANXA2 gen ekspresyonu karsinomlu dokuların çoğunda ($\%78.6$) normal dokulardan yüksek idi (ortalama: 2.44 , en yüksek: 8.94). Ek olarak hepatoselüler karsinomlu dokularda grade 2 tümörlü dokularda (3.29 ± 3.80) grade 1 li dokulara göre (0.79 ± 0.43) ANXA2 düzeyleri dramatik düzeyde yüksek bulundu. Hastalar tümör genişliği baz alınarak $1-3$ cm, $3-5$ cm, $5-10$ cm olmak üzere üç gruba ayrıldı ve ANXA2 ekspresyon düzeyleri sırasıyla 1.1 ± 0.57 , 3.5 ± 0.71 , 7.2 ± 1.91 olarak ölçüldü. ANXA2 düzeyleri ile tümör genişliği arasında korelasyon olduğu görüldü. Western blot analizlerinde ölçülen ANXA2 protein ekspresyonları da benzer şekilde karsinomlu hastalarda normal doku örneklerine göre yüksek bulundu. Çalışmalarında ayrıca 86 hepatoselüler karsinomlu, 55 akut hepatitli ve 79 normal bireylerin serum örneklerinden ELISA yöntemi ile ANXA2 düzeyleri ölçüldü. Serum konsantrasyonları karsinomlu hastalarda (53.3 ± 36.3 µg/ml), akut hepatitli hastalara (30.8 ± 20.9 µg/ml) ve normal bireylere (28.8 ± 24.9 µg/ml) göre yüksek bulundu. ANXA2'nin hepatoselüler karsinom için bir biyomarker olabileceğine işaret edildi (118).

Bu çalışmada, Na Young J.'nin çalışmasına göre ANXA2 düzeyleri daha düşük bulundu. Bu da organ doku farklılığına bağlı olabilir.

Ercüment Gürlüer ve arkadaşları 100 kolon kanseri tanılı 70 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada hastaların serum ANXA2 konsantrasyonlarını ELISA ile saptadı. Kolon kanserli hastaların serum ANXA2 düzeyleri (ortalama 13.1) kontrol grubuna göre (ortalama 22.8) daha düşük bulundu ($p<0.001$). Hastalarda ANXA2 düşüklüğü T evresi ($p=0.003$), lenf nodu metastazı ($p=0.003$), uzak metastaz ($p=0.005$), tümör invazyonu ($p=0.005$) ile korele bulundu. Yaş grupları ve cinsiyet açısından anlamlı bir ilişki saptanmadı (119).

Jin-Wei Jia ve arkadaşları 137 KHDAK tanılı hastadan immünohistokimyasal çalışma ile ANXA2 ekspresyonunu saptadı. Ayrıca 25 çift KHDAK ve kanser olmayan dokulardan Real-time PCR kullanarak ANXA2 mRNA ekspresyonu, Western blot analizi yöntemi ile de ANXA2 protein ekspresyonu saptandı. 137 hastanın 65(% 47.4) tanesi düşük ANXA2 ekspresyonuna, 72 (% 52.6) tanesi yüksek ANXA2 ekspresyonuna sahipti. Yapılan immünohistokimyasal çalışmada ANXA2 ekspresyon düzeyleri ile tümör çapı ($p=0.003$), histolojik grade ($p=0.014$), T evresi ($p<0.001$), N evresi ($p=0.001$), plevral invazyon ($p<0.001$) ile korele bulundu. ANXA2 ekspresyonları ile cinsiyet, yaş, sigara öyküsü arasında önemli bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). 25 çift KHDAK ve kanser olmayan dokulardan Real-time PCR ile yapılan mRNA analizlerinde KHDAK tanılı hastaların dokularında ANXA2 mRNA ekspresyonu normal dokulara göre yüksek bulundu (1.45 ± 0.33 vs. 0.39 ± 0.21 , $p<0.001$). Aynı hastalardan yapılan Western blot analizlerinde KHDAK tanılı hastaların dokularında ANXA2 protein ekspresyonu daha yüksek bulundu (1.54 ± 0.32 vs. 0.37 ± 0.18 , $p<0.001$). Kaplan Meier analizlerine göre yüksek ANXA2 ekspresyonu ile kötü prognoz arasında önemli bir korelasyon bulundu. Yine yüksek ekspresyonlu grupta genel sağkalım düşük bulundu ($p<0.001$). Çok değişkenli Cox regresyon analizinde ANXA2 düzeylerinin genel sağkalım için bağımsız bir parametre olduğu saptandı (120).

C.-H. Luo ve arkadaşları tarafından 120 akciğer sküamöz hücreli karsinom tanılı ve 125 akciğer adenokarsinom tanılı hastada primer kanserli dokular ve lenf nodu metastazı bulunan dokular kantitatif proteomik analizlerle karşılaştırıldı. İmmünohistokimyasal analizlerle ANXA2 ekspresyonları saptandı. Lenf nodu metastazı bulunan grupta ANXA2 yüksek ekspresyonuna daha sık rastlandı. Ayrıca

hem sküamöz hücreli hem de adenokarsinomlu hastalarda ANXA2 yüksek ekspresyonu klinik evre ($p<0.05$), lenf nodu metastazı ($p<0.05$), artmış relaps hızı ($p<0.05$), azalmış genel sağkalım ($p<0.05$) ile önemli derecede ilişkili bulundu. Cox regresyon analizlerinde ANXA2 yüksek ekspresyonunun önemli bir prognostik faktör olduğu anlaşıldı (121).

Xinyu Liu ve Ding Ma'nın derlemiş olduğu 2.321 malign tümörlü hastayı içeren 50 çalışmanın metaanalizinde ANXA2 yüksek ekspresyonu genel sağkalım açısından kötü prognozla korele bulundu ($p<0.001$). Ek olarak, tümör invazyonu ($p<0.001$) ve lenf nodu metastazı ($p=0.01$) ile de ilişkili bulundu. Metaanaliz sonucunda ANXA2 yüksek ekspresyonu malign tümörlü hastalarda kötü prognozla ilişkilendirildi (122).

Bu çalışmada, tedavi öncesi ve sonrası Annexin A2 düzeyleri ile genel sağkalım, lokal kontrol ve progresyonsuz sağkalım arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Bunun sebebi hasta sayısının az, takip süresinin yetersiz ve hastaların %65'inin halen yaşıyor olması olabilir.

Deng Y ve arkadaşları 119 ovaryan kanserli hastaların formalin fixe parafin gömülü doku örneklerinden yapılan immünohistokimyasal çalışma ve Western blot analizlerinde ANXA2 ekspresyonları ile klinikopatolojik parametreler arasında korelasyon olup olmadığını inceledi. ANXA2 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek eksprese bulundu. ANXA2 düzeyleri ile histolojik grade ($p=0.002$), Figo evrelemesi ($p=0.005$), assit ($p<0.001$), rezidüel tümör kitlesi ($p=0.044$) ile korele bulundu. Kaplan Meier analiz sonuçlarına göre ANXA2 ekspresyonu hastalarda kötü prognozla önemli oranda ilişkili bulundu ($p<0.001$). Çoklu değişken analizler ile ANXA2 nin bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterildi (123).

Hu H. ve arkadaşlarının çalışmasında cerrahi olarak sonrası rekürrens gösteren 60 mesane kanseri hastanın mesane dokularında ANXA2 ekspresyonu immünohistokimyasal çalışma ile çalışıldı. Hastalar 6 aydan önce rekürrens gösteren ve 2 yıldan sonra rekürrens gösterenler olarak 2 gruba ayrıldı. 6 aydan önce rekürrens gösteren hastalarda ANXA2 ekspresyonları daha yüksek bulundu ($p=0.002$). Ayrıca ANXA2 ekspresyonları T2 tümörlü hastalarda T1 ve T1 tümörlü hastalara göre daha yüksek bulundu ($p=0.003$). Ancak tümör derecesi (grade) ile ilişki bulunamadı ($p=0.593$). Sonuç olarak ANXA2 nin mesane kanserinde tümör

rekürrensi açısından değerli bir biyomarker olarak rol oynayabileceği ortaya konuldu (124).

Annexinler membran füzyon olaylarında ve membranındaki fosfolipidleri negatif uyararak membran hasar tamirinde rol oynarlar. Stine Prehn Lauritzen, Theresa Lavise Boye ve Jesper Nylandsted tarafından Annexin ailesinin, S100 proteininin ve membrandaki aktin hücre iskeletinin kanser hücrelerinde tamir mekanizmasında önemli olduğu ve metastatik kanser tedavisinde yeni bir hedef ajan olarak kullanılabileceği öne sürüldü (125).

ANXA2 hücre yüzeyindeki epidermal büyüme faktör reseptör (EGFR) ile etkileşime girerek EGFR fonksiyonlarını modüle eder ve hücre profilerasyonu ve migrasyonunda önemli rol oynar. ANXA2 triple negatif ve herceptin rezistan meme kanser hücrelerinde bol miktarda bulunur. Chaudhary P. Ve arkadaşları çalışmalarında AntiAnnexin A2 antikorları ile hücre yüzeyinde ANXA2 fonksiyonunun bloke edilmesiyle EGF bağımlı EGFR tirozin fosforilasyonunu baskılayarak hücre proliferasyonunun ve migrasyonunun baskılanmasıyla sonuçlandığını gözlemledi. AntiAnnexin A2 antikorlarının ANXA2'yi baskılayarak triple negatif ve herceptin rezistan meme kanser tedavisinde hedef ajan olarak kullanılabileceği kanısına varıldı (126).

Birçok çalışma anjiogenezinin tümör gelişimi, migrasyon ve metastaz için gerekli olduğunu belgelemiştir. Anjiyogenezis vasküler endotelyal hücre büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü, plazminogen gibi proanjiogenetik faktörlerin aktivasyonu ile başlar. Sonrasında ECM çözülmesi, endotelyal hücrelerin proliferasyon ve migrasyonu şeklinde devam eder. Yeni matris bileşenlerin sentezi de, bu süreci takip eder. Gerek vücut içinde gerek yapay ortamda kanser anjiogenezinin etki eden ana gösterge ANXA2 salımının tümörlerde artmış olması olarak kabul edilir. Bunun yanı sıra ANXA2, VEGF ile ilişkili olarak neovaskülarizasyonda da görev alır. Çalışmalar aynı zamanda sfingozin 1 ve anjiogenetik büyüme faktörlerinin uyarılması durumunda, anjiogenezinin devam etmesini ANXA2'nin aktin aktivasyonunun düzenlediğini göstermiştir.

Ya-Kai Huang ve arkadaşları 51 adet pankreatik duktal karsinomlu hastalarda doku örneklerinden immünohistokimyasal çalışma ile ANXA2 ve solid tümörlerde anjiyogenezin indikatörü olan MVD (mikrodamar dansite) analiz etti. ANXA2 ve

MVD ekspresyonu kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p<0.005$). ANXA2 ve MVD ekspresyonunun histolojik grade ile korele olduğu görüldü ($p<0.05$). MVD ekspresyonunun TNM e göre evre 2B de evre 1 ve 2A ya göre yüksek olduğu görüldü ($p<0.026$). Pankreatik duktal karsinomlarında ANXA2 nin MVD ile beraber prognostik değere sahip olduğu anlaşıldı (127).

Guiyu Zhu ve arkadaşları tarafından tavuk yumurtalarında ANXA2 ekspresyonları çalışıldı. ANXA2 mRNA ekspresyonu tavukların yumurta maturasyonu ve folikül gelişimini artırır. Preovulatuvar foliküllerde granüloza hücrelerine göre ANXA2 ekspresyonu daha yüksek bulundu ($p<0.001$). Teka hücrelerinde ANXA2 ekspresyonu FSH ve östrojen tarafından stimüle edilir. ANXA2 yüksek ekspresyonu VEGF A sekresyonunu artırır ve teka hücresi proliferasyonunu artırır. Yüksek düzeyde ANXA2 teka hücrelerinde anjiyogenetik faktörlerini ve reseptörlerini indükleyebilmektedir (128).

Hipoksi radyosensiviteyi azaltır. Çünkü moleküler oksijen maksimum hücre ölümü için radyoterapi sırasında ortamda bulunmalıdır. Mekanizması serbest radikallerin fiksasyonudur. ANXA2 tümör hücrelerinin neovaskülarizasyonunda önemli olduğu için tümör hücresi radyosensivitesinde etkisi olabileceği kanısına vararak bu çalışmada ANXA2 düzeyleri ile kemoradyoterapi arasında ilişki olup olmadığını araştırıldı.

Lorena Alonso Alconado ve arkadaşları 4 grup halinde endometrial kanser tanılı hastadan yaptıkları retrospektif çalışmada ANXA2 nin rekürrens açısından önemini araştırdı. Birinci grupta primer endometrial kanser tanılı ve rekürrens gösteren 12 hasta üzerinden yapılan proteomik analizlerle ANXA2 ekspresyonu saptandı. İkinci grupta 140 endometrial kanser olgusu ile 25 postradyasyon rekürrens gösteren hastalarda immünohistokimyasal çalışma ile ANXA2 histoskorları saptandı. Üçüncü grupta 93 endometrioid endometrial karsinom tanılı ve 38 seröz ve berrak hücreli karsinom tanılı hastalar üzerinden karşılaştırma yapıldı. Endometrioid endometrial karsinom tanılı hastalar da 50 rekürrens gösteren ve 43 rekürrens göstermeyen hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Dördüncü grupta evre 1B den evre 4 e kadar evreleri içeren metastatik ve rekürrens gösteren hastalar incelendi. Kontrol grubunda benzer yaş gruplarına sahip 25 sağlıklı kadın vardı. Kaplan Meier analiz sonuçlarına göre endometrioid endometrial kanserli olgulara (197) göre seröz ve berrak hücreli karsinomlu grupta (231) ANXA2 ekspresyonları %17 daha yüksek

bulundu ($p=0.005$). Nonendometrioid endometrial karsinomlu hastalarda rekürrens oranının daha fazla olduğu bilinmektedir. Endometrioid endometrial karsinom tanılı grupta rekürrens gösteren hastaların (217) rekürrens göstermeyen gruba (174) göre ANXA2 ekspresyonlarının % 24.76 daha yüksek olduğu saptandı ($p< 0.0001$). Evre 1, 2 ve 3 endometrioid endometrial karsinom tanılı hastaların immünohistokimyasal olarak ANXA2 histoskorları saptandı ve 0-190 arası, 190-245 arası, 246-300 arası ve 190- 300 arası olmak üzere 4 grup halinde ANXA2 histoskorları ile rekürrens ilişkisi incelendi. Histoskor oranları arttıkça rekürrens yüzdesinde de artış gözlemlendi. ANXA2 histoskoru 190-300 arasındaki olguların rekürrens riski 2.5 kat yüksek bulundu ($OR = 2.5, p< 0.0001$). Ayrıca histoskor oranı 190 ve üzeri olanlarda relaps free survival oranları daha düşük saptandı ($HR = 2.99, p = 0.004$). Tüm bu analizler ışığında ANXA2 nin endometrial kanser rekürrensi açısından prediktif değere sahip olduğu gösterildi (129). Lorena Alonso Alconado ve arkadaşlarının çalışmasında ayrıca klonojenik tahliller ile radyosensitivite ile ANXA2 arasında ilişki kurulmaya çalışıldı. Human endometrial karsinom hücreleri olan Ishikawa hücreleri altı farklı plağa ekildi ve farklı dozlarda radyasyona maruz bırakıldı (0 Gy, 2 Gy, 4 Gy, 6 Gy). ANXA2 ekspresyon düzeyleri shRNA lentiviral partikülleri kullanılarak saptandı. Artan radyasyon dozlarında ANXA2 ekspresyonu gösteren ve göstermeyen grupta koloni sayılarında anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi. Benzer sonuçlar docetaxel ve zolendronik asit uygulandığında da geçerliydi. Sonuç olarak endometrial karsinomlu hastalarda radyo/kemoterapi sensitivitesinde önemli bir rol oynamadığı kanısına varıldı (129).

Bu çalışmada, ANXA2 ile kemoradyoterapi sensitivitesi arasında ilişki kurulmaya çalışıldı. Tedavi öncesi Annexin A2 değeri ile kemoradyoterapi yanıtı arasında istatistiksel anlamlılığa doğru bir trend saptandı ($p=0.09$). Hasta sayısının yetersizliği nedeniyle istatistiksel anlamlılık yakalanamamış olabilir.

6.SONUÇLAR

Bu çalışmaya alınan 39 evre III KHDAK'de tedavi öncesi ve sonrası ANXA2 düzeyleri saptandı ve bu düzeyler ile kemoradyoterapi yanıtı ve sağkalımlar arasında ilişki kurulmaya çalışıldı. Tedavi öncesi ve sonrası ANXA2 düzeyindeki ortalama 6.28 ng/ml'lik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$) Tedavi öncesi ve sonrası ANXA2 düzeyleri ile kemoradyoterapi sonrası yanıt arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Ancak tedavi öncesi ANXA2 değeri ile kemoradyoterapi yanıtı arasında istatistiksel anlamlılığa doğru bir trend saptandı ($p=0.09$). Bunun sebebi hasta sayısının az oluşu, takip süresinin yetersizliği olabilir. Tedavi öncesi ve sonrası Annexin A2 düzeyleri ile genel sağkalım, lokal kontrol ve progresyonsuz sağkalım arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

ANXA2'nin prognostik bir marker olabileceği pekçok çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada, diğer çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde ANXA2'nin prediktif bir biyomarker olabileceğini desteklemektedir. Ancak bunun için daha geniş ve hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Henry Wagner, Jr. Non–Small Cell Lung Cancer. In: L.L. Gunderson, J.E. Teper. Clinical Radiation Oncology. 4.ed. Philadelphia, Churchill Livingstone\ Elsevier; 2016, pp. 809-841.
2. Bozkurt B, Selçuk ZT, Fırat P, Kalyoncu AF, Artvinli M. 1972-2002 Döneminde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Akciğer Kanseri Tanısı Konulan Hastaların Histolojik ve Epidemiyolojik Değerlendirmesi. Türk toraks dergisi Aralık 2004, Cilt 5, Sayı 3, Sayfa(lar) 148-153.
3. Havlucu Y, Celik P, Durmaz F, Coskun AS, Goktalay T, Yorgancioglu A. Epidemiological changes of patients with lung cancer over years. ERS Kongresi, Barselona 2013.
4. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61: 69-90.
5. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012; 380: 2095-128.
6. <http://www.kanser.gov.tr/index.php/daire-faaliyetleri/kanser-kayitciligi.html>.
7. <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-15486/dunya-veturkiyede-kanser.html>
8. Alıcı S, İzmirli M, Doğan E. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran kanser hastalarının epidemiyolojik değerlendirilmesi. Türk Onkoloji Dergisi, 2006; 2: 87-97.
9. Aydın A, Ece T, Topuz E. Akciğer Kanseri Tanı-Tedavi-Takip. Antakya Konsensus Raporu. Nobel Tıp Kitapevi 2010
10. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. Lung and pleural tumours, TNM classification of malignant tumours. Wiley- Blackwell 2009; 138-46.
11. Vallières E, Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2009;4: 1049-59.

12. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 1067-77.
13. Travis WD, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, Brambilla E, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the inclusion of bronchopulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 1213-23.
14. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 593-602.
15. Lau CL, Harpole DH Jr. Noninvasive clinical staging modalities for lung cancer. *Semin Surg Oncol* 2000;18: 116-23.
16. Glazer GM, Gross BH, Quint LE, Francis IR, Bookstein FL, Orringer MB. Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. *AJR Am J Roentgenol* 1985;144: 261-5.
17. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. The IASLC Lung Cancer Staging Project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 568-77.
18. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 706-14.
19. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Patz EF Jr et al. The IASLC Lung Akciğer Kanseri Yeni TNM Evrelemesi 349 Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 686-93.
20. Elias AD. Small cell lung cancer: state of the art therapy in 1996. *Chest* 1997; 112: 251S-258S.

21. Travis WD, Brambilla E, Rami-Porta R, Vallières E, Tsuboi M, Rusch V, et al. Visceral pleural invasion: pathologic criteria and use of elastic stains: proposal for the 7th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 1384-90.
22. Nair A, Klusmann MJ, Jogeessvaran KH, Grubnic S, Green SJ, Vlahos I. Revisions to the TNM staging of non-small cell lung cancer: rationale, clinicoradiologic implications, and persistent limitations. *Radiographics* 2011; 31: 215-38.
23. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 584-94.
24. Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 379-92.
25. Garrido P, Gonzalez-Larriba JL, Insa A, Torres A, Isla D, Sanchez JM, Cardenal F, et al. Long-term survival associated with complete resection after induction chemotherapy in stage IIIA (N2) and IIIB (T4N0-1) non small-cell lung cancer patients: the Spanish Lung Cancer Group Trial 9901. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4736-42.
26. Ohta M, Hirabayashi H, Shiono H, Minami M, Maeda H, Takano H, et al. Surgical resection for lung cancer with infiltration of the thoracic aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 804-8.
27. Anraku M, Waddell TK, de Perrot M, Lewis SJ, Pierre AF, Darling GE, et al. Induction chemoradiotherapy facilitates radical resection of T4 non-small cell lung cancer invading the spine. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 441-7.
28. Jett JR, Schild SE, Keith RL, Kesler KA. Treatment of non-small cell lung cancer, stage IIIB: ACCP evidence based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132 [3 suppl]: 266S-276S.
29. Gallo AE, Donington JS. The role of surgery in the treatment of stage III non-smallcell lung cancer. *Curr Oncol Rep* 2007; 9: 247-54.
30. Aokage K, Ishii G, Nagai K, Kawai O, Naito Y, Hasebe T et al. Intrapulmonary metastasis in resected pathologic stage IIIB non small cell lung cancer: possible contribution of aerogenous metastasis to the favorable outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134:386-91.

31. Roy MS, Donington JS. Management of locally advanced non small cell lung cancer from a surgical perspective. *Curr Treat Options Oncol* 2007; 8: 1-14.
32. Battafarano RJ, Meyers BF, Guthrie TJ, Cooper JD, Patterson GA. Surgical resection of multifocal nonsmall cell lung cancer is associated with prolonged survival. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 988- 93.
33. Watanabe S, Oda M, Go T. Should mediastinal nodal dissection be routinely undertaken in patients with peripheral small-sized (2 cm or less) lung cancer? Retrospective analysis of 225 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20:1007-11.
34. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II or IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1453-61.
35. Waller D, Peake MD, Stephens RJ et al. Chemotherapy for patients with nonsmall cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:173-82.
36. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatinbased adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351-60.
37. Winton T, Livingston R, Johnson D et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. Observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2589-97.
38. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non small cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]: a randomised controlled trial. Douillard JY, Rosell R, De Lena et al. *Lancet Oncol.* 2006 Sep;7(9):719-27. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2006 Oct;7(10):797
39. Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in Stage IB nonsmall cell lung cancer: Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *J Clin Oncol* 2004;22 (suppl 14):7019s
40. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non small cell lung cancer : Four –Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007;18:317-323. Epub 2006 Nov 1.

41. Depierre A, Milleron M, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (Except T1N0), II, and IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO*; 2002: 247-253.
42. Gandara DR, Leigh B, Vallieres E, Albain KS. Preoperative chemotherapy in stage III non small cell lung cancer: long term outcome. *Lung Cancer* 1999; 26: 3-6.
43. PORT Meta-analysis Trialists' Group: Postoperative radiotherapy in NSCLC: Systematic review and metaanalysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet* 1998;352: 257-63.
44. Albain KS, Scott CB, Rusch VR. Phase III comparison of concurrent chemotherapy plus radiotherapy (CT/RT) and CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non smallcell lung cancer (NSCLC): Initial results from intergroup trial 0139 (RTOG 93-09). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003.
45. Albain KS, Crowley CC, LeBlanc M et al. Survival determinants in extensivestage non small cell lung cancer:Southwest Oncology Group experience.*J ClinOncol*1991;9:1618-1626.
46. Bunn PA Jr, KellyK. New chemotherapeutic agents prolong survival and improve quality of life in non small cell lung cancer: areview of the literature and future directions. *Clin Cancer Res* 1998;4:1087-1100.
47. Schiller JH, Harrington M, Belani CH et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non small cell lung cancer. *NEJM* 2002,346(2):92-97.
48. Soria JC, Brisgand D, Le Chevalier T. Do all patients with advanced non-small cell lung cancer benefit from cisplatin based combination therapy. *Ann Oncol* 2001; 12: 1667-70.
49. Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM et al. Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: effects on survival and quality of life. *J Clin Oncol* 1999;17: 3188-94. 186.
50. Johnson DH, et al. E1594: a randomized phase III trial in metastatic non small-cell lung cancer (NSCLC). Outcome of PS 2 patients: an Eastern Cooperative Group Trial (ECOG). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1999; 18: a1779.
51. Targeted therapy in non small cell lung cancer. Gettinger S. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008 Jun;29(3):291-301.

52. Bonnette P, Puyo P, Gabriel C et al. Surgical management of nonsmall cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest* 2001; 119: 1469-75.
53. Sun Y, Gao G, Cai J, Wang Y, Qu X, He L, Liu F, Zhang Y, Lin K, Ma S, Yang X, Qian X, Zhao X. Annexin A2 is a discriminative serological candidate in early hepatocellular Carcinoma. *Carcinogenesis*. 2013 Mar;34(3):595-604. doi: 10.1093/carcin/bgs372. Epub 2012 Nov 27.
54. Liu X, Ma D, Jing X, Wang B, Yang W, Qiu W. Overexpression of ANXA2 predicts adverse outcomes of patients with malignant tumors: a systematic review and meta-analysis. *Med Oncol*. 2015 Jan;32(1):392. doi: 10.1007/s12032-014-0392-y. Epub 2014 Dec 5.
55. Gerke V and Moss SE: Annexins: From structure to function. *Physiol Rev* 82: 331-371, 2002.
56. Hajjar KA, Jacovina AT and Chacko J: An endothelial cell receptor for plasminogen/tissue plasminogen activator. I. Identity with annexin I I. *J Biol Chem* 269: 21191-21197, 1994.
57. Camor s E, Monceau V and Charlemagne D: Annexins and Ca-handling in the heart. *Cardiovasc Res* 65: 793- 802, 2005.
58. Jones PG, Moore GJ and Waisman DM: A nonapeptide to the putative F-actin binding site of annexin II tetramer inhibits its calcium dependent activation of actin filament bundling. *J Biol Chem* 267: 13993-13997, 1992.
59. Vedeler A and Hollås H: Annexin I I is associated with mRNAs which may constitute a distinct subpopulation. *Biochem J* 348: 565-572, 2000.
60. Morel E and Gruenberg J: Annexin A2 binding to endosomes and functions in endosomal transport are regulated by tyrosine 23 phosphorylation. *J Biol Chem* 284: 1604-1611, 2009.
61. Deora AB, Kreitzer G, Jacovina AT and Hajjar KA: Annexin 2 phosphorylation switch mediates p11-dependent translocation of annexin 2 to the cell surface. *J Biol Chem* 279: 43411-43418, 2004.
62. Johnsson N, Marriott G and Weber K: p36, the major cytoplasmic substrate of src tyrosine protein kinase, binds to its p11 regulatory subunit via a short amino-terminal amphipathic helix. *EMBO J* 7: 2435-2442, 1988.
63. Hajjar KA and Krishnan S: Annexin II: A mediator of the plasmin/plasminogen activator system. *Trends Cardiovasc Med* 9: 128-138,

1999.

64. Ali SM, Geisow MJ and Burgoyne RD: A role for calpactin in calcium-dependent exocytosis in adrenal chromaffin cells. *Nature* 340: 313-315, 1989.
65. Grieve AG, Moss SE and Hayes MJ: Annexin A2 at the interface of actin and membrane dynamics: A focus on its roles in endocytosis and cell polarization. *Int J Cell Biol* 2012: 852430, 2012.
66. Kumble KD and Vishwanatha JK: Immunoelectron microscopic analysis of the intracellular distribution of primer recognition proteins, annexin 2 and phosphoglycerate kinase, in normal and transformed cells. *J Cell Sci* 99: 751-758, 1991.
67. Kumble KD, Iversen PL and Vishwanatha JK: The role of primer recognition proteins in DNA replication: Inhibition of cellular proliferation by antisense oligodeoxyribonucleotides. *J Cell Sci* 101: 35-41, 1992.
68. Frohlich M, Motté P, Galvin K, Takahashi H, Wands J and Ozturk M: Enhanced expression of the protein kinase substrate p36 in human hepatocellular carcinoma. *Mol Cell Biol* 10: 3216-3223, 1990.
69. Sharma MR, Koltowski L, Ownbey RT, Tuszynski GP and Sharma MC: Angiogenesis associated protein annexin II in breast cancer: Selective expression in invasive breast cancer and contribution to tumor invasion and progression. *Exp Mol Pathol* 81: 146-156, 2006.
70. Ma RL, Shen LY and Chen KN: Coexpression of ANXA2, SOD2 and HOXA13 predicts poor prognosis of esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 31: 2157-2164, 2014.
71. Wang CY, Chen CL, Tseng YL, Fang YT, Lin YS, Su WC, Chen CC, Chang KC, Wang YC and Lin CF: Annexin A2 silencing induces G2 arrest of non-small cell lung cancer cells through p53-dependent and independent mechanisms. *J Biol Chem* 287: 32512-32524, 2012.
72. Tressler RJ, Updyke TV, Yeatman T and Nicolson GL: Extracellular annexin II is associated with divalent cation dependent tumor cell-endothelial cell adhesion of metastatic dependent tumor cell-endothelial cell adhesion of metastatic RAW117 large cell lymphoma cells. *J Cell Biochem* 53: 265-276, 1993.
73. Lokman NA, Elder AS, Ween MP, Pyragius CE, Hoffmann P, Oehler MK and Ricciardelli C: Annexin A2 is regulated by ovarian cancer peritoneal cell interactions and promotes metastasis. *Oncotarget* 4: 1199-1211, 2013.

74. Myrvang HK, Guo X, Li C and Dekker LV: Protein interactions between surface annexin A2 and S100A10 mediate adhesion of breast cancer cells to microvascular endothelial cells. *FEBS Lett* 587: 3210-3215, 2013.
75. Kumble KD, Hirota M, Pour PM and Vishwanatha JK: Enhanced levels of annexins in pancreatic carcinoma cells of Syrian hamsters and their intrapancreatic allografts. *Cancer Res* 52: 163-167, 1992.
76. Filipenko NR, MacLeod TJ, Yoon CS and Waisman DM: Annexin A2 is a novel RNA-binding protein. *J Biol Chem* 279: 87 23 -87 31, 2004.
77. Rengifo-Cam W, Umar S, Sarkar S and Singh P: Antiapoptotic effects of progastrin on pancreatic cancer cells are mediated by sustained activation of nuclear factor B. *Cancer Res* 67: 7266-7274, 2007.
78. Hanahan D and Folkman J: Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 86: 353-364, 1996.
79. Sharma M, Blackman MR and Sharma MC: Antibody-directed neutralization of annexin II (ANX II) inhibits neoangiogenesis and human breast tumor growth in a xenograft model. *Exp Mol Pathol* 92: 175-184, 2012.
80. Raddum AM, Evensen L, Hollås H, Grindheim AK, Lorens JB and Vedeler A: Domains I and IV of annexin A2 affect the formation and integrity of in vitro capillary-like networks. *PloS One* 8: e60281, 2013.
81. Su SC, Maxwell SA and Bayless KJ: Annexin 2 regulates endothelial morphogenesis by controlling AKT activation and junctional integrity. *J Biol Chem* 285: 40624-40634, 2010.
82. Revenu C, Athman R, Robine S and Louvard D: The co-workers of actin filaments: From cell structures to signals. *Nat Rev Mol Cell Biol* 5: 635-646, 2004.
83. Wei J, Liu Y, Chang M, Sun CL, Li DW, Liu ZQ and Hu LS: Proteomic analysis of oxidative modification in endothelial colony forming cells treated by hydrogen peroxide. *Int J Mol Med* 29: 1099-1105, 2012.
84. Hayes MJ, Shao D, Bailly M and Moss SE: Regulation of actin dynamics by annexin 2. *EMBO J* 25: 1816-1826, 2006.
85. Zhang F, Zhang L, Zhang B, Wei X, Yang Y, Qi RZ, Ying G, Zhang N and Niu R: Anxa2 plays a critical role in enhanced invasiveness of the multidrug resistant human breast cancer cells. *J Proteome Res* 8: 5041-5047, 2009.
86. Wu W, Tang X, Hu W, Lotan R, Hong WK and Mao L: Identification and

- validation of metastasis-associated proteins in head and neck cancer cell lines by two-dimensional electrophoresis and mass spectrometry. *Clin Exp Metastasis* 19: 319-326, 2002.
87. Luo CH, Liu QQ, Zhang PF, Li MY, Chen ZC and Liu YF: Prognostic significance of annexin II expression in non small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol* 15: 938-946, 2013.
 88. Tatenhorst L, Rescher U, Gerke V and Paulus W: Knockdown of annexin 2 decreases migration of human glioma cells in vitro. *Neuropathol Appl Neurobiol* 32: 271-277, 2006.
 89. Díaz VM, Planaguma J, Thomson TM, Reventós J and Paciucci R: Tissue plasminogen activator is required for the growth, invasion, and angiogenesis of pancreatic tumor cells. *Gastroenterology* 122: 806-819, 2002.
 90. Ranson M and Andronikos NM: Plasminogen binding and cancer: Promises and pitfalls. *Front Biosci* 8: s294-s304, 2003.
 91. Zhang HJ, Yao DF, Yao M, Huang H, Wang L, Yan MJ, Yan XD, Gu X, Wu W and Lu SL: Annexin A2 silencing inhibits invasion, migration, and tumorigenic potential of hepatoma cells. *World J Gastroenterol* 19: 3792-3801, 2013.
 92. Zhang W, Zhao P, Xu XL, Cai L, Song ZS, Cao DY, Tao KS, Zhou WP, Chen ZN and Dou KF: Annexin A2 promotes the migration and invasion of human hepatocellular carcinoma cells in vitro by regulating the shedding of CD147-harboring microvesicles from tumor cells. *PLoS One* 8: e67268, 2013.
 93. Thiery JP: Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2: 442-454, 2002.
 94. Kubota K, Watanabe K, Kunitoh H, et al: Phase III randomized trial of docetaxel plus cisplatin versus vindesine plus cisplatin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer: The Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:254-261.
 95. Rudd RM, Gower NH, Spiro SG, et al: Gemcitabine plus carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in patients with stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer: A phase III randomized study of the London Lung Cancer Group. *J Clin Oncol* 2005;23:142-153.
 96. Vokes EE, Herndon JE 2nd, Crawford J, et al: Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-

- small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9431. *J Clin Oncol* 2002;20:4191-4198.
97. Mourtzi D1, Lampaki S1, Zarogoulidis P1, Porpodis K1, Lagoudi K1, Hohenforst-Schmidt W1, Pataka A1, Tsiouda T1, Zissimopoulos A1, Lazaridis G1, Karavasilis V1, Timotheadou H1, Barbetakis N1, Pavlidis P1, Kontakiotis T1, Zarogoulidis K1. Prognostic factors for long term survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med.* 2016 May;4(9):161. doi: 10.21037/atm.2016.05.13.
 98. Dilek Unal, MD,1 Celalettin Eroglu, MD,2 Arzu Tasdemir, MD,3 Hatice Karaman, MD,3 Neslihan Kurtul, MD,4 Arzu Oguz, MD,5 Sema Sezgin Goksu, MD,5 and Bunyamin Kaplan, MD2 Is Human Kallikrein 11 in Non-small Cell Lung Cancer Treated Chemoradiotherapy Associated with Survival? *Cancer Res Treat.* 2016 Jan; 48(1): 98–105.
 99. National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2016. <http://www.nccn.org>
 100. Bharadwaj A1, Bydoun M, Holloway R, Waisman D. Annexin A2 heterotetramer: structure and function. *Int J Mol Sci.* 2013 Mar 19;14(3):6259-305. doi: 10.3390/ijms14036259.
 101. Kpetemey M1,2, Dasgupta S3,4, Rajendiran S5,6, Das S7,8, Gibbs LD9,10, Shetty P11,12, Gryczynski Z13,14, Vishwanatha JK15,16,17. MIEN1, a novel interactor of Annexin A2, promotes tumor cell migration by enhancing AnxA2 cell surface expression. *Mol Cancer.* 2015 Aug 15;14:156. doi: 10.1186/s12943-015-0428-8.
 102. Tristante E1, Martínez CM2, Jiménez S3, Mora L3, Carballo F4, Martínez-Lacaci I5, de Torre-Minguela C6. Association of a characteristic membrane pattern of annexin A2 with high invasiveness and nodal status in colon adenocarcinoma. *Transl Res.* 2015 Aug;166(2):196-206. doi: 10.1016/j.trsl.2015.02.006. Epub 2015 Feb 28.
 103. Nygaard, S. J., Haugland, H. K., Kristoffersen, E. K., Lund-Johansen, M., Laerum, O. D., and Tysnes, O. B. (1998) Expression of annexin II in glioma cell lines and in brain tumor biopsies. *J. Neurooncol.* 38, 11–18
 104. Roseman, B. J., Bollen, A., Hsu, J., Lamborn, K., and Israel, M. A. (1994) Annexin II marks astrocytic brain tumors of high histologic grade. *Oncol. Res.* 6, 561–567

105. Menell, J. S., Cesarman, G. M., Jacovina, A. T., McLaughlin, M. A., Lev, E. A., and Hajjar, K. A. (1999) Annexin II and bleeding in acute promyelocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 340, 994–1004
106. Mai, J., Finley, R. L., Jr., Waisman, D. M., and Sloane, B. F. (2000) Human procathepsin B interacts with the annexin II tetramer on the surface of tumor cells. *J. Biol. Chem.* 275, 12806–12812
107. Emoto, K., Sawada, H., Yamada, Y., Fujimoto, H., Takahama, Y., Ueno, M., Takayama, T., Uchida, H., Kamada, K., Naito, A., Hirao, S., and Nakajima, Y. (2001) Annexin II overexpression is correlated with poor prognosis in human gastric carcinoma. *Anticancer Res.* 21, 1339–1345
108. Emoto, K., Yamada, Y., Sawada, H., Fujimoto, H., Ueno, M., Takayama, T., Kamada, K., Naito, A., Hirao, S., and Nakajima, Y. (2001) Annexin II overexpression correlates with stromal tenascin C overexpression. A prognostic marker in colorectal carcinoma. *Cancer* 92, 1419–1426
109. Esposito, I., Penzel, R., Chaib-Harrireche, M., Barcena, U., Bergmann, F., Riedl, S., Kayed, H., Giese, N., Kleeff, J., Friess, H., and Schirmacher, P. (2006) Tenascin C and annexin II expression in the process of pancreatic carcinogenesis. *J. Pathol.* 208, 673–685
110. Sharma, M. R., Rothman, V., Tuszynski, G. P., and Sharma, M. C. (2006) Antibody-directed targeting of angiostatin's receptor annexin II inhibits Lewis lung carcinoma tumor growth via blocking of plasminogen activation. Possible biochemical mechanism of angiostatin's action. *Exp. Mol. Pathol.* 81, 136–145
111. Mohammad, H. S., Kurokohchi, K., Yoneyama, H., Tokuda, M., Morishita, A., Jian, G., Shi, L., Murota, M., Tani, J., Kato, K., Miyoshi, H., Deguchi, A., Himoto, T., Usuki, H., Wakabayashi, H., Izuishi, K., Suzuki, Y., Iwama, H., Deguchi, K., Uchida, N., Sabet, E. A., Arafa, U. A., Hassan, A. T., El-Sayed, A. A., and Masaki, T. (2008) Annexin A2 expression and phosphorylation are up-regulated in hepatocellular carcinoma. *Int. J. Oncol.* 33, 1157–1163
112. Bao, H., Jiang, M., Zhu, M., Sheng, F., Ruan, J., and Ruan, C. (2009) Overexpression of Annexin II affects the proliferation, apoptosis, invasion, and production of proangiogenic factors in multiple myeloma. *Int. J. Hematol.* 90, 177–185
113. Liu, J., Rothermund, C. A., Ayala-Sanmartin, J., and Vishwanatha, J. K. (2003) Nuclear annexin II negatively regulates growth of LNCaP cells and substitution

of Ser-11 and -25 to Glu prevents nucleo-cytoplasmic shuttling of annexin II. BMC Biochem. 4, 10–26

114. Zhang, X., Zhi, H. Y., Zhang, J., Wang, X. Q., Zhou, C. N., Wu, M., Sun, Y. T., and Liu, Z. H. (2003) [Expression of annexin II in human esophageal squamous cell carcinoma]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 25, 353–355
115. Gillette, J. M., Chan, D. C., and Nielsen-Preiss, S. M. (2004) Annexin 2 expression is reduced in human osteosarcoma metastases. J. Cell Biochem. 92, 820–832
116. Rodrigo, J. P., Lequerica-Fernández, P., Rosado, P., Allonca, E., GarciaPedrero, J. M., and de Vicente, J. C. (2011) Clinical significance of annexin A2 down-regulation in oral squamous cell carcinoma. Head Neck 33, 1708–1714
117. Yang J1, Yang F2, Nie J1, Zou X1, Tian H1, Qin Y1, Liu C. Evaluation of Annexin A2 as a novel diagnostic serum biomarker for lung cancer. Cancer Biomark. 2015;15(2):205-11. doi: 10.3233/CBM-140455.
118. Ji NY1, Park MY, Kang YH, Lee CI, Kim DG, Yeom YI, Jang YJ, Myung PK, Kim JW, Lee HG, Kim JW, Lee K, Song EY. Evaluation of annexin II as a potential serum marker for hepatocellular carcinoma using a developed sandwich ELISA method Int J Mol Med. 2009 Dec;24(6):765-71.
119. Gurluler E1, Guner OS2, Tumay LV2, Turkel Kucukmetin N3, Hizli B4, Zorluoglu A2. Serum annexin A2 levels in patients with colon cancer in comparison to healthy controls and in relation to tumor pathology. Med Sci Monit. 2014 Oct 3;20:1801-7. doi: 10.12659/MSM.892319.
120. Jia JW1, Li KL, Wu JX, Guo SL. Clinical significance of annexin II expression in human non small cell lung cancer. Tumour Biol. 2013 Jun;34(3):1767-71. doi: 10.1007/s13277-013-0715-1. Epub 2013 Mar 14.
121. Luo CH1, Liu QQ, Zhang PF, Li MY, Chen ZC, Liu YF Prognostic significance of annexin II expression in non-small cell lung cancer. Clin Transl Oncol. 2013 Nov;15(11):938-46. doi: 10.1007/s12094-013-1028-y. Epub 2013 Mar 26.
122. Liu X1, Ma D, Jing X, Wang B, Yang W, Qiu W. Overexpression of ANXA2 predicts adverse outcomes of patients with malignant tumors: a systematic review and meta-analysis. Med Oncol. 2015 Jan;32(1):392. doi: 10.1007/s12032-014-0392-y. Epub 2014 Dec 5.

- 123.Deng Y1, Chen C, Hua M, Xi Q, Liu R, Yang S, Liu J, Zhong J, Tang M, Lu S, Tang C, Wang Y. Annexin A2 plays a critical role in epithelial ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Jul;292(1):175-82. doi: 10.1007/s00404-014-3598-5. Epub 2014 Dec 30.
- 124.Hu H1, Zhao J1, Zhang M2. Expression of Annexin A2 and Its Correlation With Drug Resistance and Recurrence of Bladder Cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2015 Dec 4. pii: 1533034615617078
- 125.Lauritzen SP1, Boye TL1, Nylandsted J2. Annexins are instrumental for efficient plasma membrane repair in cancer cells. *Semin Cell Dev Biol*. 2015 Sep;45:32-8. doi: 10.1016/j.semcdb.2015.10.028. Epub 2015 Oct 20
- 126.Chaudhary P1, Thamake SI1, Shetty P1, Vishwanatha JK1. Inhibition of triple-negative and Herceptin-resistant breast cancer cell proliferation and migration by AnnexinA2 antibodies. *Br J Cancer*. 2014 Dec 9;111(12):2328-41. doi: 10.1038/bjc.2014.542. Epub 2014 Oct 16.
- 127.Huang YK1, Liu H, Wang XZ, Zhu S. Annexin A2 and CD105 expression in pancreatic ductal adenocarcinoma is associated with tumor recurrence and prognosis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(22):9921-6.
- 128.Zhu G1, Chen X2, Mao Y3, Kang L4, Ma X4, Jiang Y5. Characterization of annexin A2 in chicken follicle development: Evidence for its involvement in angiogenesis. *Anim Reprod Sci*. 2015 Oct;161:104-11. doi: 10.1016/j.anireprosci.2015.08.011. Epub 2015 Aug 28.
- 129.Alonso-Alconada L1, Santacana M, Garcia-Sanz P, Muinelo-Romay L, Colas E, Mirantes C, Monge M, Cueva J, Oliva E, Soslow RA, Lopez MA, Palacios J, Prat J, Valls J, Krakstad C, Salvesen H, Gil-Moreno A, Lopez-Lopez R, Dolcet X, Moreno-Bueno G, Reventos J, Matias-Guiu X, Abal M. Annexin-A2 as predictor biomarker of recurrent disease in endometrial cancer. *Int J Cancer*. 2015 Apr 15;136(8):1863-73. doi: 10.1002/ijc.29213. Epub 2014 Sep 29.

EKLER

EK1: HASTA LİSTESİ VE DOSYA NUMARASI

1.	Ü.E.	2321956
2.	N.H.	2282295
3.	A.B.	2218181
4.	S.Ç.	2743583160
5.	E.B.	1720467
6.	A.S.	2357550
7.	Ş.K.	2385707688
8.	A.İ.K.	2335245
9.	K.K.	1918519
10.	B.K.	5617729176
11.	B.K.	6073284792
12.	B.A.	6628461284
13.	A.G.	3931798090
14.	A.Y.	6856775434
15.	M.A.	2108822
16.	A.D.	8331067448
17.	Z.S.	3793790874
18.	D.T.	2032214
19.	M.E.	2383004
20.	H.D.	2399065
21.	H.K.	8438193964
22.	H.D.	9986256550
23.	C.T.	3178002230
24.	H.Ç.	2061685
25.	B.A.	1954178
26.	M.T.	6731038012
27.	F.E.	2143690480
28.	B.Ö.	2347177
29.	A.K.	9120365842
30.	F.Y.	9782115152
31.	F.Ö.	8775103092

32.	N.B.	2092893
33.	T.Í.	1932774
34.	V.G.	4863451978
35.	B.S.	5778478224
36.	N.U.	4653763110
37.	K.C.	1880955
38.	M.Y.	3018577690
39.	A.Y.	2242506

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Burcu TEKİN'e ait “ Lokal ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında Anneksin A2 düzeyleri ile kemoradyoterapiye yanıt ilişkisi ” adlı çalışma, jürimiz tarafından Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: ../../2016

İmza

Üye: İmza

Üye: İmza

Üye: İmza

Üye: İmza

Üye: İmza