



T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNDE
Ki-67, SPARC VE MİTOZ SAYISININ TEDAVİ CEVABI VE
SAĞKALIMA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
TSU-12-3979 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Neslihan KURTUL

KAYSERİ – 2013



T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNDE
Ki-67, SPARC VE MİTOZ SAYISININ TEDAVİ CEVABI VE
SAĞKALIMA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından

TSU-12-3979 kodlu proje ile desteklenmiştir.

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Neslihan KURTUL

DANIŞMAN

Yard. Doç. Dr. Celalettin EROĞLU

KAYSERİ – 2013

TEŞEKKÜR

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

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

Gerek uzmanlık sürecimde gerek sosyal hayatımda benden yardımını esirgemeyen Uz. Dr. Dilek Ünal'a,

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

Maddi manevi desteklerini hep yanımda hissettiğim eşim ve anne babama,

Varlığıyla hayatımı renklendiren biricik oğluma,

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.AKCIĞER KANSERLERİNE GENEL BAKIŞ	3
2.1.1.Epidemiyoloji.....	3
2.1.2.Etiyoloji.....	3
2.1.3.Patoloji	4
2.1.3.1. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri	4
2.1.3.2. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri	5
2.1.4.Tanı	6
2.1.5.Evreleme	8
2.1.6.KHADK’de Evrelere Göre Tedavi Yaklaşımı	11
2.1.6.1.TXN0M0 ve Yüzeyel Tümörler’de Tedavi Yaklaşımı	11
2.1.6.2.Evre I’de Tedavi Yaklaşımı	11
2.1.6.3.Evre II’de Tedavi Yaklaşımı	12
2.1.6.4.Evre IIIA’de Tedavi Yaklaşımı	13
2.1.6.5.Evre IIIB’de Tedavi Yaklaşımı	14
2.1.6.6.Evre IV’de Tedavi Yaklaşımı.....	14
2.2.SPARC	15

2.3.Kİ-67	17
2.4.MİTOZ SAYISI	18
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	19
3.1.HASTALAR	19
3.1.1. Çalışmaya alınma kriterleri;	19
2.1.2.Çalışmadan Dışlama Ölçütleri;	20
2.2. RADYOTERAPİ	20
2.3.KEMOTERAPİ.....	21
2.4. KEMORADYOTERAPİ CEVAP DEĞERLENDİRMESİ.....	21
2.5.İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMA.....	22
2.6. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME.....	22
2.6.1. SPARC	22
2.6.2. Ki-67	23
2.6.3.Mitoz Sayısı	23
2.7.İSTATİSTİKSEL ANALİZ	23
3. BULGULAR.....	24
4. TARTIŞMA.....	40
5. SONUÇLAR.....	48
KAYNAKLAR	49
EKLER.....	59
ONAY SAYFASI	62

KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EGF	: Epidermal Growth Factor
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FDT	: Fotodinamik tedavi
Gy	: Gray
IASLC	: International Association for the Study Lung Cancer
IMRT	: Intensity-Modulated Radiation Therapy
Kb	: Kilobayt
Kd	: Kilodalton
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserleri
KT	: Kemoterapi
KRT	: Kemoradyoterapi
MV	: Mega volt-milyon volt
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PBS	: Phosphate Buffered Saline
PCNA	: Proliferating cell nuclear antigen
RECIST	: Radiologic Evaluation Criteria in Solid Tumors
RT	: Radyoterapi
SPARC	: Secreted protein, acidic and rich in cysteine
SWOG	: South West Oncology Group
VATS	: Video-assisted Thoracoscopy
VALG	: Veterans Administration Lung Cancer Group
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Küçük hücreli akciğer kanserinde ikili evreleme sistemi.....	8
Tablo 2: Primer tümör (T).....	9
Tablo 3: Bölgesel lenf nodları (N).....	10
Tablo 4: Uzak metastaz (M)	10
Tablo 5: TNM evrelemesi.....	10
Tablo 6: Genel hasta özellikleri	25
Tablo 7: SPARC ekspresyonu açısından hasta özellikleri.	27
Tablo 8: SPARC düşük ve yüksek ekspresyonlu hastalarda kemoradyoterapi cevabı	30
Tablo 9: Ki-67 ekspresyonu açısından hasta özellikleri.....	31
Tablo 10: Ki-67 pozitif ve negatif hastalarda kemoradyoterapi cevabı.....	33
Tablo 11: Mitoz sayısı açısından hasta özellikleri.....	34
Tablo 12: Mitoz sayısına göre kemoradyoterapi cevabı	36
Tablo 13: Genel sağkalım için risk faktörlerine göre tek ve çok değişkenli analiz.....	37
Tablo 14: Lokal kontrol için risk faktörlerine göre tek ve çok değişkenli analiz	38
Tablo15: Hastalıksız sağkalım için risk faktörlerine göre tek ve çok değişkenli analiz....	39

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1:** SPARC'ın boyanma olmayan ve zayıf, orta, güçlü ekspresyonuna göre Kaplan-Meier sağkalım analizinde genel sağkalım eğrisi..... 29
- Şekil 2:** SPARC düşük ve yüksek ekspresyonuna göre Kaplan-Meier sağkalım analizinde genel sağkalım eğrisi 29
- Şekil 3:** Ki-67 negatif ve pozitifliğine göre Kaplan-Meier sağkalım analizinde genel sağkalım eğrisi..... 32
- Şekil 4:** Mitoz sayısının <7 ve ≥ 7 olmasına göre Kaplan-Meier sağkalım analizinde genel sağkalım eğrisi..... 35

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Ki-67, SPARC ve Mitoz Sayısının Tedavi Cevabı ve Sağkalıma Etkisinin Değerlendirilmesi

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı rezeke edilemeyen lokal ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) olgularda SPARC (secreted protein, acidic and rich in cysteine) ekspresyonu, Ki-67 proliferasyon indeksi ve mitoz sayısının prediktif/prognostik önemini belirlemektir.

Hastalar ve yöntem: Bu çalışmaya evre IIIA-B KHDAK tanılı 84 hasta alındı. Hastalara 66 Gy radyoterapi ile konkomitan haftalık docetaxel (20 mg/m^2) ve cisplatin (20 mg/m^2) kemoterapi uygulandı. Kemoradyoterapi bitiminden bir ay sonra yanıt değerlendirilmesi sonrası 4 kür 21 günde bir docetaxel (75 mg/m^2) ve cisplatin (75 mg/m^2) idame kemoterapisi uygulandı. İmmünohistokimyasal yöntemlerle biyopsi materyalinden Ki-67 ve SPARC ekspresyonuna bakıldı. Hematoksilen-eozin boyalı kesitlerde mitoz sayıldı. Retrospektif olarak hastaların tedaviye cevapları ve sağkalımları incelendi ve bu verilerle SPARC, Ki-67 ve mitoz sayısı arasındaki ilişki araştırıldı.

Bulgular: Medyan yaş 58 (sınırlar, 30-78) dir. Histopatolojik olarak %22,6 (n=19) adenokarsinom ve %77,4 (n=65)'ü epidermoid karsinom şeklinde sınıflandı. Genel sağkalım median 12 ay, lokal kontrol 10 ay ve progresyonsuz sağkalım 8 ay olarak bulundu. Eşzamanlı kemoradyoterapi sonrası 11 (%13,1) olguda tam yanıt, 37 (%44) olguda parsiyel yanıt, 15 (%17,9) olguda stabil hastalık ve 21 (%25) olguda ise progresyon saptandı. SPARC ekspresyonuna göre medyan genel sağkalım; düşük ekspresyon: $16 \pm 2,73$ (11,55-20,46) ay ve yüksek ekspresyon: $7 \pm 1,79$ (7,92-16,08) ay bulundu ($p=0.039$). SPARC ekspresyonuna göre medyan lokal kontrol; düşük ekspresyon: $13 \pm 2,31$ (8,48-17,52) ay ve yüksek ekspresyon: $6 \pm 0,85$ (4,34-7,66) ay bulundu ($p=0.045$). SPARC ekspresyonuna göre medyan progresyonsuz sağkalım; düşük ekspresyon: $10 \pm 2,31$ (5,48-14,53) ay ve yüksek ekspresyon: $6 \pm 1,10$ (3,85-8,15) ay bulundu ($p=0.022$). Hem tek hem de çok değişkenli analizlerde genel sağkalım, lokal kontrol ve progresyonsuz sağkalım

açısından SPARC'ın yüksek ekspresyonu düşük ekspresyonuna göre istatistiksel olarak anlamlı kısa sağkalım süresi ile ilişkili idi ($p<0,05$). SPARC düşük ve yüksek ekspresyon gruplarında yaş, cinsiyet, T evresi, N evresi, histopatoloji, evre hasta özellikleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$). Genel sağkalım, lokal kontrol ve progresyonsuz sağkalım açısından Ki-67 pozitifliği ve yüksek mitoz sayısı sayısal olarak kötü sağkalımı göstermesine rağmen istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı ($p>0,05$). Ki-67 negatif ve pozitifliğine ve mitoz sayısı (<7 veya ≥ 7 olmasına göre) yaş, cinsiyet, T evresi, N evresi, histopatoloji, evre ve hasta özellikleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Lokal ileri KHDAK'li olgularda yüksek SPARC ekspresyonu kötü prognozu gösteren prognostik bir faktör olarak saptandı. Ki-67 pozitifliği ve mitoz sayısının ≥ 7 olmasının sayısal olarak kötü sağkalımı göstermesine rağmen istatistiksel olarak anlamlılığa kavuşmaması özellikle Ki-67 için olgulardaki negatiflik ve pozitiflik sayısının uygun olmamasına bağlandı.

Anahtar kelimeler: KHDAK, Ki-67, Mitoz sayısı, SPARC

Assessment of Effects of Ki-67, SPARC and Mitotic Count on Treatment Response and Survival in Non-Small Cell Lung Cancers

ABSTRACT

Objective: The aim of present study is to determine the predictive and prognostic value of secreted protein, acidic and rich in cysteine (SPARC) expression, Ki-67 proliferation index and mitotic count in cases with unresectable, locally advanced, non-small cell lung cancer (NSCLC).

Patients and Methods: The study included 84 patients with stage IIIA-B NSCLC. Patients received 66 Gy radiotherapy with concurrent chemotherapy consisted of weekly docetaxel (20 mg/m²) and cisplatin (20 mg/m²). Following response assessment one month after the completion of chemoradiotherapy, the patients received a maintenance chemotherapy consisted of 4 cycles (75 mg/m² docetaxel and 75 mg/m² cisplatin) in every 21 days. By using immunohistochemical methods, Ki-67 and SPARC expression was evaluated on biopsy material. Mitotic count was counted in hematoxylin-eosine-stained sections. The treatment response and survival of the patients were retrospectively reviewed and the relationship between data obtained and SPARC, Ki-67 and mitotic count was evaluated.

Findings: Median age was 58 (range: 30-78) years. Of the cases, 22.6% (n=19) was classified as adenocarcinoma, while 77.4% (n=65) as epidermoid carcinoma by histopathological evaluation. Median overall survival was found as 12 months, while median local control and progression-free survival were found as 10 and 8 months, respectively. It was found that there was complete response in 11 (13.1%) cases, partial response in 37 (44.0%) cases, stable disease in 15 (17.9%) cases and progression in 21 (25.0%) cases after concurrent chemoradiotherapy. According to SPARC expression, median overall survival was found as 16.00±2.73 (11.55-20.46) months for low expression vs. 7.00±1.79 (7.92-16.08) months for high expression (p=0.039). According to SPARC expression, median local control was found as 13.00±2.31 (8.48-17.52) months for low expression vs. 6.00±0.85 (4.34-7.66) months for high expression (p=0.045). According to SPARC expression, median progression-free survival was found as 10.00±2.31 (5.48-

14.53) months for low expression vs. 6.00 ± 1.10 (3.85-8.15) months for high expression ($p=0.022$). In both univariate and multivariate analysis, high expression of SPARC significantly associated to shorter survival in terms of overall survival, local control and progression-free survival ($p<0.05$). No significant difference was found between groups with high and low SPARC expressions in terms of age, sex, T stage, N stage, histopathology and stage-related patient characteristics ($p>0.05$). Although Ki-67 positivity and high mitotic count had tendency towards worse survival in terms of overall survival, local control and progression-free survival, but not reached statistical significant ($p<0.05$). No significant difference was found between groups with high and low SPARC expressions in terms of Ki-67 status (positive or negative), mitotic count (<7 or ≥ 7) age, sex, T stage, N stage, histopathology and stage-related patient characteristics ($p>0.05$).

Conclusion: In cases with locally advanced NSCLC, high SPARC expression was identified as a poor prognostic factor. Although Ki-67 positivity and mitotic count ≥ 7 showed a tendency to worse survival but lack of statistical significance, particularly for Ki-67, was attributed to improper number of negative and positive cases.

Keywords: NSCLC, Ki-67, number of mitosis, SPARC

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, akciğer dokusunun malign transformasyonu nedeniyle oluşan kanser türüdür. Kanserden ölümün başlıca nedenidir. Tüm Akciğer kanseri hastalarının sadece %15'i tanıdan sonra 5 yıl ve daha fazla yaşamaktadır. KHDAK tedavisinde multidisipliner yaklaşım gerekmektedir. Küratif tedavi şekli cerrahidir. Buna rağmen bu hastaların %40'ı lokal ileri rezeke edilemeyen veya sınırda rezeke edilebilir evre III hastalardır. KHDAK'inde en önemli prognostik faktör tümörün evresi olup, histopatolojik tanı ikinci sırada yer almaktadır. Ancak, aynı evredeki hastalar çok farklı sağkalım gösterdiklerinden dolayı daha iyi prognostik faktörlere gereksinim duyulmaktadır. 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 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 regulator subunit (RRM1), echinoderm microtubule-associated protein-like 4 ve anaplastik lenfoma kinaz (EML4-ALK) genine aittir.

SPARC farklı bölgelerde kollajen fibriller hidroksiapatite bağlanan kemiğe spesifik bir fosfoproteindir. Son yıllarda matriselluler protein ailesinin bir üyesi olan SPARC çok yönlü bir protein olarak ilgi odağı olmuştur. SPARC'ın farklı ekspresyonları çeşitli insan kanserlerinde gösterilmiştir; fakat farklı dokularda tümör büyümesi üzerine sahip olduğu değişken etkiler açıklanamamıştır.

Ki-67 hücre siklusu ile ilişkili bir nükleer matriks antijeni olup hücrenin G0 fazı hariç tüm büyüme fazlarında eksprese edilen bir proteindir. Birçok sistem tümörlerinde (meme, akciğer, özofagus, böbrek ve prostat kanseri, malign melanom, nonhodgkin lenfoma, glial tümörler) yüksek Ki-67 oranı, kötü prognostik faktör olarak gösterilmiştir

Mitoz sayısı, hemotoksilin-eosin boyası ile doku kesitlerinde mitozun sayımına dayanır. Tümörün derecelendirilmesi (grad); mevcut tümör hücrelerinin sitolojik diferansiyasyon derecesi ve tümör içindeki mitoz sayısı baz alınarak yapılır. Bu şekilde malignite derecesi ve agresifliği tanımlanır. Gastrointestinal stromal tümör, meme kanseri gibi birçok tümörde grad'leme şemasını belirleyen en önemli özelliklerden biri mitoz sayısıdır.

Bu çalışmada; rezeke edilemeyen KHDAK'li hastalarda SPARC ekspresyonu, Ki-67 ekspresyonu ve mitoz sayısının, antineoplastik tedavi ve sağkalım üzerine etkisi araştırılarak prediktif ve/veya prognostik faktörler olup olmadığı amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.AKCIĞER KANSERLERİNE GENEL BAKIŞ

2.1.1.Epidemiyoloji

Akciğer kanseri, kanserle ilişkili ölümlerin kadınlarda ve erkeklerde en sık nedenidir ve tüm kanser ölümlerinin yaklaşık üçte birinden sorumludur. 5 yıllık sağkalım tüm akciğer kanserli hastalarda sadece % 15'dir. 2011 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 221,130 yeni vaka ve 156,940 akciğer kanseri ile ilişkili ölüm rapor edilmiştir (1). İnsidans ve ölüm oranı beyaz erkeklerde düşmekle birlikte diğer demografik gruplarda stabil kalmakta yada artmaktadır (1). Son zamanda yapılan çalışmalarda nedeni bilinmemekle birlikte sigara içmeyen erkeklerde de artış olduğu belirtilmiştir. Akciğer kanserinin görülme oranı yaşla artar, genelde 50-70 yaşları arasında görülür (2).

2.1.2.Etiyoloji

Akciğer kanseri gelişiminde birçok faktör rol oynamakla birlikte en önemli faktör sigaradır. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %85-90'ı aktif yada pasif içicilikle direkt ilişkilidir (3). Sigara içenlerde içmeyenlere oranla akciğer kanseri riski 30 kat artmaktadır. Pasif içicilikte ise risk iki kat artmaktadır. Kullanılan sigara sayısı ve sigara kullanım süresine göre risk farklılık göstermektedir. Sigara, içindeki nikotin, benzen, formaldehit, amonyak, aseton, karbon monoksit, arsenik, hidrojen siyanid, kurşun gibi birçok madde ile kanser gelişiminde rol oynar. Sigara içimi ile kanser arasında güçlü bir doz-cevap ilişkisi vardır. İçilen sigara sayısı, içme süresi, inhalasyon derecesi, sigaraya başlama yaşı ile artan, sigarayı bırakmayla azalan bir doz-cevap ilişkisi görülmektedir (4).

Her iki cinste de adenokarsinomlar sigara içmeyenlerde çok daha sıktır. Sigara ile ilişkili olarak en fazla skuamoz hücreli karsinom ve özellikle kadınlarda küçük hücreli karsinom bulunmuştur (5). Sigara bırakıldıktan yaklaşık 15 yıl sonra risk içmeyen kişilerle yakın bir düzeye inmektedir.

Değişik bölgelerde yüksek oranda bulunabilen ve radyoaktif bir madde olan radon gazı akciğer kanseri etyolojisinde ikinci sıradadır (6). Radium 226'nın bozunması ile ortaya çıkan radon gazı oluşumu sırasında, alfa partikülleri yayılır ve bu partiküller hücre hasarına yol açabilir; dolayısıyla malign dönüşüm potansiyeli artar.

Asbest ülkemizde akciğer kanserinin oluşumunda rol oynayan diğer önemli bir risk faktörüdür. Hava yoluyla taşınan asbeste maruziyet özellikle sigara içen kişilerde kanser riskini 90 kat arttırmaktadır. Akciğer kanserlerinin %3-4 kadarının asbeste maruz kalınmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (7). Kronik obstruktif akciğer hastalığında kronik akciğer inflamasyonu ve akciğerdeki skar dokusunda kanser gelişimi artmaktadır. Kanserojen faktörün tüm epitel yüzeyde etkisine bağlı field etki denen durumda, bilhassa baş-boyun kanserleri olan kişilerde akciğer kanser riski artmaktadır. Ayrıca radyasyona maruziyet, aile öyküsü, bis (krometil) eter, polikistik aromatik hidrokarbonlar, krom, nikel, organik arsenik bileşikler ek risk faktörleridir. Kadınlarda hormon replasman tedavisinin akciğer kanseri üzerine etkisi henüz net değildir. Geniş randomize kontrollü bir çalışmada, akciğer kanseri insidansını arttırmadığı, fakat küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)'nden ölüm riskini arttırdığı saptanmıştır (8).

2.1.3. Patoloji

2.1.3.1. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

Akciğer kanserlerinin %15 kadarını oluşturur. Nöroendokrin bir tümör olup Culchitzky hücrelerinden köken alır. Epidermoid karsinomla birlikte sigarayla en fazla ilişkili olan histolojik tiptir, genellikle santral yerleşimli kitle olarak kendini gösterir. Tanı sırasında hastaların yaklaşık üçte ikisi yaygın hastalık evresindedir. Paraneoplastik sendromlara sık rastlanır. Hastalığın klinik seyri çok hızlı olup toraksa sınırlı gözüken erken hastalarda bile sıklıkla hematojen metastaz gelişmiştir. Tedavi edilmeyen hastalarda yaşam süresi evreye göre değişmekle birlikte genellikle 5-12 hafta arasındadır. KHDAK'den farklı olarak kemoterapiye son derece duyarlıdır.

2.1.3.2. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

Tüm akciğer kanserlerinin %85 kadarını oluşturmaktadır. Adenokarsinom, yassı hücreli ve büyük hücreli karsinomdan oluşan alt tipleri klinik gidiş ve tedavi benzerlikleri nedeniyle genel olarak KHDAK olarak sınıflandırılmaktadır. Benzer özelliklerine rağmen bugün için histolojik tipin kemoterapi (KT) cevabı ile ilişkili olduğunun gösterilmesi ve özellikle adenokarsinom tipinde tedavi seçenekleri arasında hedefe yönelik ajanların bulunması bu alt tipler arasında kesin ayrımı gerekli kılmaktadır.

Adenokarsinom

KHDAK'lerinin %50-60 kadarını oluşturmaktadır. Sigara içmeyenlerde özellikle de genç kadınlarda en sık görülen histolojik tiptir, ancak vakaların çoğunluğu sigara ile ilişkilidir. Adenokarsinomların görülme sıklığı son zamanlarda artmaktadır. Başlangıçta periferik nodül şeklinde ortaya çıkan tümörlerin yarısından fazlası tanı sırasında bölgesel lenf nodlarına metastaz yapmıştır. Adenokarsinomlar ve bunlara benzer gidiş gösteren büyük hücreli karsinomlar sıklıkla hematojen yolla toraks dışına yayılma eğilimindedirler, kemik, karaciğer ve beyin en sık tutulan bölgelerdir.

Adenokarsinomlar içerisinde farklı bir alt grup olan *bronkoalveolar karsinom* invazyon bulgusu olmaksızın bronşiolle içerisinde yayılımla karakterizedir. Radyolojik olarak yaygın infiltratif görünüm vardır ve genellikle multisentriktir. Epidemiyolojik olarak sigara içmeyen genç kadınlarda sık rastlanmaktadır.

Epidermoid karsinom

KHDAK içerisinde oranı %20-25 kadardır. Önceleri adenokarsinomların daha sık periferik nodül, epidermoid karsinomların ise santral kitle şeklinde ortaya çıktığı düşünülse de bugün için her iki histolojik tipinde farklı radyolojik görünümlere neden olabileceği bilinmektedir. Diğer histolojik türlerden farklı olarak epidermoid karsinomlar hastalığın erken dönemlerinde lokalize kalma eğilimindedir ve kemoterapi veya radyoterapi sonrası lokal nüks daha sıktır. Paraneoplastik sendromlar arasında hiperkalsemiye en sık epidermoid karsinomlarda rastlanır.

Büyük Hücreli Karsinom

Tiplendirilmeyen formlarla birlikte KHDAK'lerinin % 5-10'unu oluşturur. Büyük hücreli karsinomlarda klinik tablo ve gidiş adenokarsinomlarla benzerlik göstermektedir.

2.1.4.Tanı

Akciğer kanserli hastalarda en sık görülen semptomlar sıklık sırasına göre; uzun süren ve karakteri değişen öksürük, kilo kaybı, dispne, göğüs ağrısı, hemoptizi, kemik ağrısı, parmaklarda çomaklaşma, ateş, halsizlik, vena cava superior obstrüksiyonu, disfaji, wheezing ve stridordur. Metastatik hastalığa işaret eden semptomlar ise; kemik metastazına bağlı kemik ağrısı, karaciğer metastazına bağlı halsizlik ve kilo kaybı, beyin metastazlarına bağlı bulantı, kusma, baş ağrısı, konfüzyon, kişilik değişiklikleri, fokal nörolojik bulgular ve nöbetlerdir (9).

Tanısal değerlendirme işlemi kesin tanı ve doğru evreyi ortaya koyacak şekilde yürütülmelidir. Eğer akciğer kanserinden şüphelenilecek belirti ve bulgular mevcutsa başlangıçtaki sınırlı radyolojik ve laboratuvar testlerin ardından histolojik tipi ortaya koyacak doku tanısı elde edilmelidir. Bu işlem yapılırken hasta için en az invaziv olacak işlemle başlanacak bir algoritma izlenmelidir.

Balgam sitolojisi: Önceleri oldukça sık kullanılan bir yöntem olmakla birlikte bugün için yerini flexible bronkoskopiye bırakmıştır. 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 dışında tüm hastalarda mutlaka yapılmalıdır. Akciğer kanserlerinin yaklaşık üçte ikisi bronkoskopiye doğrudan görülebilir. Dıştan bası sonucu indirekt tümör bulgularının görüldüğü hastalarda tranbronşial biyopsilerle tanıya gidilebilir.

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

Histopatolojik tanı kesinleştirildikten sonra hangi hastaların palyatif tedavi alacağını hangilerininde 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 olmadığının 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: Akciğerdeki kitlelerin değerlendirilmesinde tek başına BT'ye göre üstünlüğü gösterilmiş olup mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde mediastinoskopiye tamamlayıcı bir yöntemdir. Günlük pratikte asıl kullanım yeri preoperatif değerlendirmede uzak metastazların dışlanması ve tedavi sonrası yeniden evrelemededir.

Pozitron Emisyon Tomografisinin diğer bir kullanım yeri de radyoterapi planlamadır. 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 nadiren başvuru bir yöntemdir.

Torasentez: Akciğerde kitleye eşlik eden 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.

2.1.5.Evrelleme

Akciğer kanserinde evrelendirme, primer tümörün büyüklüğü ve yayılımı (T), bölgesel lenf bezi tutulumu (N) ve uzak metastaz varlığına (M) dayanan TNM evrelendirmesi kullanılır.

Küçük hücreli akciğer kanserinde TNM sınıflaması kullanılabilmekle beraber, bu hastalarda genellikle TNM sistemi yerine VALG (Veterans Administration Lung Cancer Group) tarafından önerilen evrelleme sistemi kullanılmaktadır. "International Association for the Study Lung Cancer" (IASLC) 1989'da bu sistemi tekrar düzenlemiştir (10). Kabaca Evre I, II, III'ü sınırlı, Evre IV'ü yaygın hastalık kabul edebileceğimiz bu sistem Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Küçük hücreli akciğer kanserinde ikili evrelleme 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'ye göre evre IIIB, IV)

KHDAK'lerinin evrelemesinde TNM evrelemesi kullanılmaktadır. IASLC tarafından önerilen ve 2009'da kabul edilen yeni TNM evrelendirmesinde T ve M evrelemesinde düzenlemeler yapılmış olup, N evrelemesinde bir değişiklik yapılmamıştır. Yeni evrelleme sistemi Tablo 2, 3 ve 4'de gösterilmiştir. KHDAK'de evrelleme, tedavi stratejisinin belirlenmesi ve prognoz tahmini açısından en önemli parametredir. KHDAK'de teşhis anında hastaların %65-80'inin inoperabl olduğu tahmin edilmektedir. İleri derecede invaze

tümör (T4) ve/veya kontralateral mediastinal lenf tutulumu (N3) ve/veya uzak metastaz varlığı (M1) inoperabilite kriterleridir.

Tablo 2: 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 cm
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 pnomoni T2a: Tümör $>3- \leq 5$ cm T2b: Tümör $>5 - \leq 7$ cm
T3: Tümör >7 cm; veya Göğüs duvarı, diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra veya pariyetal perikarda direkt invazyon, karinaya 2cm'den daha yakın karinayı tutmayan tümör, tüm akciğeri kaplayan atelektazi/obstrüktif pnomoniyle birlikte olan tümör, Tümörle aynı lob içerisinde satellit nodül varlığı
T4: 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 3: 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 4: Uzak metastaz (M)

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

Tablo 5: 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

*Goldstraw P: Staging Manual in Thoracic Oncology. Orange Park, Fla.,Editorial Rx Press, 2009.

2.1.6.KHDAK'de Evrelere Göre Tedavi Yaklaşımı

2.1.6.1.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.

2.1.6.2.Evre I'de Tedavi Yaklaşımı

Evre IA ve IB tümörlerde cerrahi olarak tümörün ilgili akciğer dokusuyla beraber çıkartılması ve hiler, mediastinal lenf bezi diseksiyonu standart yaklaşımdır. Tercih edilen rezeksiyon tipi lobektomidir, ancak 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 (11). Cerrahi tedaviyi kabul etmeyenlerde veya fonksiyonel olarak cerrahiye uygun olmayan hastalarda stereotaktik definitif radyoterapi tercih edilmelidir. Bu tedavi modalitesinde göğüs duvarına 1 cm'den uzak ve 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 ya da 10-11 Gy x 5 fraksiyon radyoterapi uygulanır. Stereotaktik radyoterapi yapılamadığı durumlarda IMRT (Intensity-Modulated Radiation Therapy) veya konformal radyoterapi (RT) seçenekler arasındadır. Tam olmayan rezeksiyonda (cerrahi sınır pozitifliğinde), hastanın kardiyopulmoner rezervleri uygunsa tamamlayıcı cerrahi, uygun değilse adjuvan RT uygulanır. Adjuvan KT evre IA hastalarda önerilmez ancak evre IB hastalarda yeni platin kombinasyonlarının yararı konusunda deliller bulunmaktadır. 4 cm üzeri tümörlerde adjuvan kemoterapi endikasyonu vardır (12-18).

2.1.6.3.Evre II'de Tedavi Yaklaşımı

Evre II tümörlerin tedavisinde standart yaklaşım, 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'nde 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 bulunamamıştır (12). 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 (13). Yine evre I – IIIA hastalarda sisplatin-vindesin, mitomisin, ifosfamid ve sisplatin (MIC), mitomisin, sisplatin, vinorelbinin (MVP); analiz edildiği Big Lung Trial çalışmasında da adjuvan kemoterapinin sağkalım üzerine etkisi gösterilememiştir (14). 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 ($p<0.03$) (15). NCI'n çalışmasında evre IB ve II hastalarda adjuvan 4 kür sisplatin-vinorelbinin 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 (16). 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 (National Cancer Institute, Ulusal Kansere Enstitüsü) çalışması gibi bu çalışmada da evre IB'de adjuvan kemoterapinin katkısı olmadığı gözlenmiştir (17). NCI ve ANITA çalışmalarında Evre IB'de adjuvan kemoterapinin yararı gözlenmez iken, IB hastalarda karboplatin paklitakselin etkinliğini değerlendiren CALGB çalışmasında 4 yıllık sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir (%71 vs, %59) (18). Sonuç olarak adjuvan KT evre II hastalıkta önerilmektedir. KHDAK'nin adjuvan kemoterapisi ile ilgili klinik çalışmalara dayanılarak (17) adjuvan kemoterapi olarak cisplatin ile birlikte vinorelbin, vinblastin veya etoposid önerilmektedir. Diğer opsiyonlar gemsitabin veya docetaxel ile birlikte cisplatin'i içermektedir (19). Komorbiditesi olan

veya cisplatini tolere edemeyecek hastalara paclitaxel ile birlikte carboplatin uygulanabilir (19).

2.1.6.4. Evre IIIA'da Tedavi Yaklaşımı

Göğüs duvarı, mediastinal plevra, pariyetal 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 klinik çalışma dışında gerek yoktur (20-21). 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 (22). Tam rezeksiyon mümkün değilse veya ekstrakapsüler nodal hastalık, “bulky” veya çok istasyonlu nodal hastalık varsa planlanan rezeksiyona devam edilmemelidir (21). 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 2012 de patolojik olarak malign olduğu ispatlanmış, 3 cm'den büyük, multipl lenf nodu varlığında definitif kemoradyoterapi önerilir. Çalışma dizaynı açısından iyi olan Depierre'nin çalışmasında evre IIIA'da neoadjuvant kemoterapi ile sağkalım avantajı sağlanamamıştır (20). 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 fikse 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). Tam rezeke hastalarda postoperatif RT lokal nüks riskini azaltmak amacıyla uygulanmalıdır (23). Tam rezeksiyon sonrası radyoterapi dozları 50-54 Gy’dır. Extranodal yayılım varsa veya cerrahi sınır pozitif ise 10-16 Gy boost yapılır. Makroskopik kalıntı varsa doz 66-70 Gy’dır.

2.1.6.5. 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 (45-50 Gy) 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.

2.1.6.6. Evre IV’de Tedavi Yaklaşımı

1975-1988 yılları arasında cisplatinli kemoterapilerin değerlendirildiği 2500 hastayı kapsayan SWOG çalışması göstermiştir ki sisplatin bağımsız değişken olarak hastalarda sağkalım avantajı sağlamıştır (24). 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 (25). Cisplatinle yeni kuşak kemoterapi ajanlarının arasında karşılaştırma yapılan ECOG çalışmasında ise sağkalım açısından hiçbirinin diğerine üstün olmadığı gösterilmiştir (26). Performans durumu ECOG 2 olan hastalardacisplatin bazlı kombinasyonların destek tedavisine göre üstünlük sağlamadığı yönünde yayınlar vardır (27-28). Yaşı 70 üzerinde seçilmiş hastalarda tek

ajanlı kemoterapinin, destek tedaviye üstün olduğu yönünde çalışmalar da vardır (29). 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 inhibitörlerinden 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 (30). 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 (31). 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 plöredez yapılmalıdır. Malign plevral effüzyon nedeniyle M1 olan hastalarda bronş obstrüksiyonu ve atelektazi varsa önce obstrüksiyonu gidermek amacıyla palyatif dozlarda eksternal RT veya endobronşiyal girişimler düşünülebilir.

2.2. SPARC

Osteonektin ya da bazal membran protein 40 (BM-40) olarak da adlandırılan SPARC, insanda SPARC geni tarafından kodlanan bir proteindir. İnsan SPARC geni kromozom 5q31-33 de lokalize, 10 exon ve 9 intron içeren, 26.5 kb uzunluğunda bir gendir. SPARC 40 Kd ağırlığında, asidik, sisteinden zengin bir glikoproteindir. Tek polipeptit zincir içerir ve bu zincir; amino uçta yerleşmiş kalsiyum bağlayan bölge, sistein zengin bölge, hidrofilik bölge ve karboksi terminal uçta kalsiyum bağlayan E ve F helix bölgesi olmak üzere 4 bölgeye ayrılır.

SPARC osteoblastlar tarafından kemik oluşumu, mineralizasyon başlangıcı ve mineral kristalleri oluşumu süresince salgılanır. Kemik mineral kalsiyumuna ek olarak kollojene de afinite gösterir. SPARC kollogen laminin fibronektin ve vitronektin gibi ekstraselüler

matrix komponentleri ile birleşerek hücrenin kendi çevresi ile etkileşimlerine aracılık eder. Fibroblastlardan (32) ve yara onarımı sırasında makrofajlardan da sentezlenir. Böylece yara iyileşmesinde de önemli rol oynar.

SPARC kemik mineralizasyonunda, hücre-matrix etkileşiminde ve kollojen bağlanmasında rol oynayan extraselüler matrix glikoproteinidir. Aynı zamanda kemik içine tümör hücrelerinin invazyonunda önemli bir rolü olan matrix metalloproteinazlarının üretimi ve aktivitesini de artırır. Tümör hücreleri üzerindeki diğer etkileri; angiogenezis, proliferasyon ve migrasyondur. Artmış ekspresyonu meme, prostat ve kolon gibi birçok kanserde gösterilmiştir (33). SPARC'ın kemik ve kartilaj mineralizasyonu, mineralizasyon inhibisyonu, hücre proliferasyonunun düzenlenmesi ve hücrenin bağlanma ve yayılımını arttırmak gibi çeşitli biyolojik etkilerine de dikkat çekilmiştir. SPARC'ın yüksek seviyeleri aktif osteoblast ve kemik iliği progenitor hücreleri, odontoblastlar, periodontal ligament, gingival hücrelerde bulunur. Büyük bir kısmı kemik yapılarda bulunmasına rağmen intestinal epitelyum gibi yüksek turnover gösteren dokularda, bazal membranda ve belirli tümörlerde de bulunur. Tümör oluşumundaki yoğun matrix oluşumundan dolayı farklı SPARC ekspresyon paternleri, kanser ile ilişkili stromada ya da tümör gelişimi, invazyon, metastaz ve angiogenezi yansıtan bazı malign hücrelerde de saptanabilir (34). SPARC fonksiyonu matrix metalloproteinaz gibi diğer stroma proteinlerinin varlığı ya da yokluğu ile güçlü ilişki içerisinde olduğundan dolayı epitelyal ve endotelyal proliferasyon üzerindeki etkileri değişkendir (35-36). SPARC, endotelial ve düz kas hücrelerinin yüzey proteinlerine bağlandıktan sonra tirozin fosforilasyonu görülür fakat spesifik SPARC reseptörlerinin olup olmadığı bilinmemektedir.

Meme kanseri üzerinde yapılan bir çalışmada özellikle juxtatumöral stromal hücreler tarafından üretilen ana protein olarak tanımlanmış ve tümör invazyonunda önemli rol oynadığı bulunmuştur (37).

SPARC prognoz üzerine etkisi oldukça tartışmalıdır. SPARC'ın yüksek ekspresyonu baş-boyun kanserleri (38) , pankreas adenokarsinomu (39), mide kanseri (40), meme kanseri (41), osteosarkom (42) , glioblastom (43), özefagus kanseri (44), mesane kanseri (45), menenjiom (46), dil kanseri (47) ve kutanöz malign melanom (48) gibi tümörlerde çeşitli çalışmalarla hastalık progresyonu için bağımsız faktör ve kötü toplam sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Fakat diğer çalışmalarda düşük SPARC ekspresyonu kötü prognostik gösterge olarak bulunmuştur (49). Bu nedenle SPARC'ın prognoz üzerine etkisi halen net değildir.

Albümin akümülasyonunu kolaylaştırdığından dolayı son zamanlarda albüminle bağlanan ilaç etkinliği için bir prediktör olarak da ilgi çekmektedir. Albümine yüksek bağlanma afinitesi ile tümöral SPARC, tümörde albümin birikimini sağlar ve albümine bağlı ilaçların etkinliğini artırır. Baş-boyun kanserlerinde yapılan bir çalışmada nab-paklitaksele SPARC ekspresyonu yüksek hastalarda, SPARC ekspresyonu düşük olanlardan daha yüksek yanıt alınmıştır (48).

2.3. Ki-67

Ki-67, hücre siklusunun Go fazı dışında tüm fazlarında bulunan nonhiston nükleer proteindir. Üç yüz kırk beş ve 395 kd ağırlığındaki iki molekülden oluşur ve geni 10. kromozomun uzun kolu üzerinde (10q 25) yer alır (50-51). Hücre proliferasyonu, mitoz sayımı, flow sitometri, timidin labelling indeks veya immunohistokimyasal olarak, hücre siklusu içerisinde yapılan proteinlerin (Ki-67, PCNA, siklinler vb.) tayini ile ölçülebilir. Yüksek proliferasyon hızına sahip tümörlerin prognozu daha kötüdür (52). Ki-67, ilk defa 1983'de Gerdes ve arkadaşları (53) tarafından tanımlanmış, tonsil germinal merkez hücreleri, epitelyum bazal hücreleri ve intestinal epitelin kript hücreleri gibi proliferen hücrelerde gösterilmiştir. İmmunhistokimya ile Ki-67 için pozitif nükleer boyanma gösteren hücre yüzdesi, proliferatif fraksiyonu gösterir. Agresif tümörlerde bu oran yüksektir (53). Hücre proliferasyonunun morfolojik özelliklerini iyi bir şekilde gösteren protein olup, mitotik indeks ve tümör gradlemesinde sıklıkla kullanılır (55). Birçok sistem tümörlerinde (meme, akciğer, özofagus, böbrek ve prostat kanseri, malign melanom, non-hodgkin's lenfoma, glial tümörler) yüksek Ki-67 oranı, kötü prognostik faktör olarak gösterilmiştir (56-61). Ki-67 antikorunun rekombinant parçası immünojen olarak kullanılarak yeni monoklonal MIB1 üretilmiştir (62). Orijinal antikorları sadece frozen kesitlerinde pozitif olabilir. Monoklonal antikorları formaline dirençli epitoplardan geliştirilmiştir (MIB1, MIB2). Genel olarak Ki-67 boyanması ile mitoz arasında iyi bir korelasyon vardır (63). Tümördeki Ki-67 pozitif hücre fraksiyonu (Ki-67 labeling indeks) sıklıkla hastalığın klinik gidişi ile paraleldir. Ki-67 labeling indeks, mitoz sayısı ile karşılaştırıldığında daha sensitiftir. Çünkü bu yöntemle yalnızca mitoz fazındaki hücreler değil, aynı zamanda proliferatif fazdaki tüm hücreler belirlenebilmektedir. Hücre siklusunda Ki-67 ekspresyonu ilk olarak G1 fazının geç dönemlerinde ortaya çıkar ve sonraki tüm fazlarda pozitifdir. Yarılanma ömrü yaklaşık 90 dakikadır. Bu protein, tüm proliferatif hücrelerde (normal hücre veya tümör hücresi) immünohistokimyasal olarak

nükleer boyanma paterni gösterir (64). Yapılan çeşitli çalışmalarda Ki-67 labeling indeksin farklı malignitelerle ilişkisi gösterilmiştir. Örneğin multipl myelomda hastalığın seyri ile Ki-67 ekspresyonu arasında korelasyon saptanmıştır. Ayrıca multipl myelomu, önemi belirlenemeyen monoklonal gammopatilerden, folliküler lenfomayı reaktif folliküler hiperplaziden ayırmada da bu belirleyici faydalı bulunmuştur (65-67). Ki-67 indeksinin, yumuşak doku sarkomlarında da hasta sağkalımı ve uzak metastaz oluşumu ile ilişkili olduğu görülmüştür (64).

2.4. MİTOZ SAYISI

Hemotoksilen-Eosin boyası ile doku kesitlerindeki mitotik figürlerin basit sayımına dayanır. Gastrointestinal stromal tümör, meme kanseri gibi birçok tümörde grad'leme şemasını belirleyen en önemli özelliklerden biri mitoz sayısıdır. Tümör diferansiasyonu açısından da mitoz sayımı önemlidir. Bir tümör ne kadar diferansiye ise, büyümesi o kadar yavaş, mitoz sayısı düşük ve metastaz azdır veya daha geç ortaya çıkar. Buna karşın diferansiasyonda azalma, büyümenin hızlanmasına, mitoz sayısının artmasına, komşu dokuların daha kısa sürede işgaline ve metastazların daha erken oluşmasına yol açar. Malign tümörlerde büyüme hızı, genel olarak diferansiasyon düzeylerine ve artmış mitoz sayısına bağlıdır. Apoptotik hücrelerde ve parçalanmış nükleuslarda mitoz tanımlamak kısmen subjektiftir. Bunun yanı sıra mitoz hücre bölünmesinin sadece M fazında tanımlanabilir ve zaman zaman en malign tümörlerde bile durmuş olabilir.

Tümör içindeki mitoz sayısı ve mevcut tümör hücrelerinin sitolojik diferansiasyon derecesi temel alınarak tümörün derecelendirilmesi (grad)'i yapılır ve bu şekilde malignite derecesi ve agresifliği tanımlanır. Bir kanserin prognozu, hem histolojik tipine, hem de lezyonun klinik boyutuna ve yaygınlığına (stage) bağlıdır. Bu iki faktörden klinik boyut çok daha önemlidir. Hastalığın klinik evresi, prognozda çok önemli bir göstergedir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Ocak 2007- Aralık 2011 tarihleri arasında lokal ileri KHDAK tanısı ile tedavi edilen 84 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma öncesi Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul’undan onay alındı (Etik Kurul karar no: 2012/192). Çalışmada lokal etik kurallara ve Helsinki Deklarasyonuna uyuldu. Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklendi (Proje no: TSU-12-3979). Hastalar multidisipliner bir konsey tarafından değerlendirilip lokal ileri rezeke edilemeyen evre III KHDAK olarak belirlendikten sonra Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı’nda KRT ve Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı’nda adjuvan KT uygulanarak tedavi edilen hastaların patolojik spesmenleri Patoloji Anabilim Dalı’nda incelendi.

3.1.HASTALAR

3.1.1. Çalışmaya alınma kriterleri;

- ECOG performans skalası 0 ve 1 olan,
- Drene edilecek kadar plevral mayi olmayan,
- 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 $\geq 100\ 000/\mu\text{L}$),

- Koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği gibi ciddi kalp hastalığı bulunmayan
- Daha önce radyoterapi/kemoterapi uygulanmamış hastalar olarak belirlendi.

2.1.2.Çalışmadan Dışlama Ölçütleri;

- 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 ve ya transtorasik iğne biyopsileri ile elde edilmiş küçük hücreli dışı akciğer kanseri histopatolojik tanısına sahipti. Hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirildikten sonra immünhistokimyasal inceleme için doku örnekleri uygun olanlar çalışmaya dahil edildi. Evreleme AJCC 2009 evreleme sistemine göre yapıldı.

2.2. RADYOTERAPİ

RT planlamasında konvansiyonel X-ray similatör ile 2 boyutlu tedavi planlama sistemi kullanıldı ve RT 6-18 MV foton enerjilerini içeren lineer akseleratör cihazı (Varian CDX 2300) ile verildi. Eşzamanlı RT, kemoterapinin birinci gününde başladı ve 6,5 hafta süre ile haftalık dosetaxel-cisplatin infüzyonu ile eşzamanlı 2 Gy fraksiyon dozunda toplam 66 Gy uygulandı. PTV (planning target volume) ilk olarak primer tümör, ipsilateral hiler ve mediastinel lenf nodlarına 2 cm marj verilerek oluşturuldu. Hastaya özel bloklar normal dokuları radyasyona karşı korumak için kullanıldı. Tedavi alanı, 46 Gy'e kadar karşılıklı ön-arka paralel alanlardan ışınladı. 46 Gy'den sonra medulla spinalis koruması yapılarak oblik karşılıklı paralel iki alandan gross tümör volümüne ve tutulu lenf nodlarına 1,5 cm marjla 10 fraksiyonda 20 Gy ek doz radyoterapi uygulandı. Doz sabit SSD tekniğine göre tanımlandı ve tedavinin her haftası portal görüntüleme yapıldı.

KRT sırasında grad 4 hematolojik toksisite geliştiğinde KRT'ye ara verildi ve toksisite grad 3 ve altına gerileyince tekrar başlandı. Grade 3 ve üzeri özefajit geliştiğinde de RT' ye ara verme kararı klinisyen tarafından alındı ve özefajit grad 2 ve daha azına geriledikten sonra tedaviye tekrar devam edildi.

2.3.KEMOTERAPİ

Radyoterapi süresince haftanın ilk günü docetaxel 20 mg/m² ve cisplatin 20 mg/m² olarak eşzamanlı uygulandı. Kemoradyoterapi bitiminden bir ay sonra yapılan tedavi yanıt değerlendirmesinde tam yanıt, parsiyel yanıt veya stabil hastalıklı olan hastalara 4 kür 21 günde bir docetaxel 75 mg/m² ve cisplatin 75 mg/m² konsolidasyon kemoterapisi uygulandı.

2.4. KEMORADYOTERAPİ CEVAP DEĞERLENDİRMESİ

Kemoradyoterapiye yanıt tedavi bitiminden yaklaşık bir ay sonra değerlendirildi. Kemoradyoterapi ve kemoterapi cevabının değerlendirilmesinde RECIST (Radiologic Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterleri kullanıldı.

- 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.

2.5.İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMA

İmmünohistokimyasal değerlendirme için formalin fiksasyonlu parafine gömülü dokulardan Poly-L-Lisine kaplı lamlara mikrotom cihazında 4 mikronluk kesitler alındı. Alınan kesitler 60°C etüvde bir saat deparafinize edildi. Etüvden çıkan kesitler, 15 dakika ksilol ile

deparafinize edildikten sonra % 100'lük absolu alkolde 2 kez 5'er dakika bekletilip sırası ile % 95, % 70'lik alkollerde 5'er dakika işleme tabii tutuldu. Ardından 10 dakika distile su ile yıkandı. SPARC ve Ki-67 için citrate buffer uygulanarak mikrodalga fırında %50 güç seviyesinde 20 dakika süre ile antijen retrieval işlemi yapıldı. Sonra 20 dakika oda ısısında soğumaya bırakıldı. Beş dakika distile su ile yıkanan lamalar nemli ortama alındı. Daha sonra % 3'lük hidrojen peroksit ile tüm lamalar 10 dakika inkübe edilip, spesifik olmayan boyamalar ve zemin boyaması en aza indirilmesi amacıyla 5 dakika distile su ile yıkayıp, 5 dakika PBS (fosfat buffer solüsyonu)'de tutuldu. Primer antikorlar uygulanarak 1 gece inkübasyona bırakıldı. SPARC için 1/100 dilüsyonda Bioss tavşan polyclonal antikor, Ki-67 içinse 1/100 dilüsyonda Santa cruz fare monoklonal antikor kullanıldı. Antikorların inkübasyon süresi bitince 10 dakika PBS'de yıkandı. Bundan sonra boyamada streptavidin-biotin kiti (Vectastain) kullanarak avidin-biotin-peroksidaz metodu uygulandı. Bu metodda lamlara 10 dakika biotin damlatıldıktan sonra 10 dk fosfat buffer solüsyonunda (PBS) yıkandı. 10 dakika streptavidin damlatıldı. 10 dk PBS de yıkandı. 10 dakika DAP kromojeni hazırlandı ve damlatıldı. 10 dakika distile suda bekletildi. Mayer hematoksilen damlatılıp 2 dakika bekletildi. 5 dakika distile suda yıkandı ve 5'er dakika %70, %95 ve %99'luk artan alkollerden geçirildi. 15 dakika ksilolde bekletildikten sonra lamalar balsam ile kapatıldı.

Pozitif kontrol dokusu olarak Ki-67 için tonsil, SPARC için böbrek dokusu kullanıldı.

2.6. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

İmmunohistokimyasal boyanmalar değerlendirilirken, pozitif kontrol için doku içi boyanmalar dikkate alındı. İmmünhistokimyasal boyama sonuçları hastaların tedavi sonuçlarından habersiz bağımsız bir patolog tarafından değerlendirildi.

2.6.1. SPARC

SPARC boyamasında sitoplazma boyanması dikkate alındı. SPARC için tümör hücrelerinde %5'in üzerinde boyanma pozitif kabul edildi. SPARC ekspresyon oranları; boyanmama ve %5 altı pozitiflik: negatif boyanma, %5-25 pozitiflik: zayıf boyanma, %26-75 pozitiflik orta boyanma ve %75 üzeri pozitiflik güçlü boyanma olarak 4 gruba ayrıldı. Ancak, istatistiksel analiz için tümör hücreleri negatif ve zayıf boyanma düşük ekspresyon, orta ve güçlü boyanma ise yüksek ekspresyon olarak ikili ölçek sistemine göre gruplandırıldı.

2.6.2. Ki-67

Ki-67 boyamasında nükleus boyanmaları pozitif kabul edildi. Ki-67 için 40 büyük büyütme sahasında 1000 hücre sayılarak pozitif boyanan hücrelerin total hücrelere oranı yüzde olarak hesaplandı. %25 altı boyanma negatif %25 üzeri boyanma pozitif kabul edildi.

2.6.3.Mitoz Sayısı

Mitoz sayısı geniş tümörlerde 40 büyük büyütme sahasında en az 10 saha sayılarak, küçük tümörlerde bütün alan sayılıp orantı ile 10 sahaya tamamlanarak bulundu. İstatistik analiz için çalışmadaki mitoz sayısının medyan değeri olan 7 mitoz sayısına göre 7'nin altında ve üstünde olmasına göre iki gruba ayrıldı.

2.7.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler sıklık, yüzde, ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (min-max) olarak verildi. Verilerin normal dağılımını belirlemek için Shapiro-Wilk's test yapılarak histogram ve q-q plot ile incelendi. Hastalar SPARC ekspresyonu (düşük ve yüksek), Ki-67 ekspresyonu (negative ve pozitif) ve mitoz sayısına (<7 veya ≥ 7) göre iki gruba ayrıldı. Yaş (< 58 , ≥ 58), cinsiyet (kadın, erkek), T evresi (T0,1,2,3,4), N evresi (N0,1,2,3), evre (IIIA,B) ve histopatoloji (adenokarsinom, SCC, sınıflandırılmayan) bakımından gruplar arası farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U ve ki-kare testi (χ^2) kullanıldı. Genel ve gruplar arası genel sağkalım, lokal kontrol ve hastalıksız sağkalımları belirlemek ve karşılaştırmak için Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanıldı. İstatistiksel farklılıklar log rank testiyle hesaplandı. Tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi, yaş (< 58 veya ≥ 58), cinsiyet (kadın veya erkek), T evre (T0,1,2 veya T3,4), N evre (N0,1 veya N2,3), Evre (IIIA veya IIIB), histopatoloji (adenokarsinom veya SCC), SPARC ekspresyonu (düşük veya yüksek), Ki-67 ekspresyonu (negatif veya pozitif) ve mitoz sayısı (< 7 veya ≥ 7) risk faktörlerini belirlemek için yapıldı. P değeri < 0.05 olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 20.0 (IBM-SPSS Inc., Chicago, IL) bilgisayar için hazırlanmış paket program kullanıldı.

3. BULGULAR

Çalışmaya 5 (%6) kadın 79 (%94) erkek 84 hasta alındı. Medyan yaş 58 (sınırlar, 30-78) idi. T evrelemesine göre gruplandırıldığında; 2 (%2,4) hasta T0, 2 (%2,4) hasta T1, 14 (%16,7) hasta T2, 16 (%19,0) hasta T3 ve 50 (%59,5) hasta T4 hastalığa sahipti. N evrelemesine göre 38 (%45,2) N0, 3 (%3,6) N1, 33 (%39,3) N2, 10 (%11,9) N3 hasta vardı. Hastalar histopatolojik olarak 13 (%15,5) adenokarsinom, 60 (%71,4) epidermoid karsinom ve 11 (%13) sınıflandırılmayan KHDAK tanısına sahipti. Otuz sekiz (%45,2) hastanın evresi IIIA, 46 (%54,8) hastanın evresi IIIB idi. Hasta özellikleri tablo 6'da gösterilmiştir.

Medyan takip süresi 12,5 ay (sınırlar, 4-68 ay) bulundu. Genel sağkalım medyan 12 ay, lokal kontrol 10 ay ve progresyonsuz sağkalım 8 ay olarak bulundu. Eşzamanlı kemoradyoterapi sonrası 11 (%13,1) hastada tam yanıt, 37 (%44) hastada parsiyel yanıt, 15 (%17,9) hastada stabil hastalık ve 21 (%25) hastada ise progresyon saptandı.

Tablo 6: Genel hasta özellikleri

Özellikler	n (%)
Yaş (yıl)	
Medyan	58
Sınırlar	30-78
Cinsiyet	
Kadın	5 (6)
Erkek	79 (94)
T evre	
T0	2 (2.4)
T1	2 (2.4)
T2	14 (16.7)
T3	16 (19.0)
T4	50 (59.5)
N evre	
N0	38 (45.2)
N1	3 (3.6)
N2	33 (39.3)
N3	10 (11.9)
Evre	
IIIA	38 (45.2)
IIIB	46 (54.8)
Histopatoloji	
Adenokarsinom	13 (15.5)
Epidermoid karsinom	60 (71.4)
Sınıflandırılmayan	11 (13.1)
SPARC	
Düşük	48 (57.19)
Yüksek	36 (42.9)
Ki-67	
Negatif	16 (19)
Pozitif	68 (81)
Mitoz sayısı	
< 7	42 (50)
≥ 7	42 (50)

SPARC ekspresyonu 48 (%57) hastada düşük olarak değerlendirilirken, 36 (%43) hastada yüksek olarak değerlendirildi. 58 yaş altı hasta sayısı SPARC ekspresyonu düşük hasta grubunda 36 (%75) , yüksek grupta 33 (%91,6) iken 58 yaş ve üstü hasta sayısı SPARC ekspresyonu düşük hasta grubunda 12 (%25), yüksek grupta 3 (%8)'di ($p=0.08$). SPARC ekspresyonu düşük grupta 3 (%6) kadın, 45(%94) erkek var iken yüksek grupta 2 (%6) kadın, 34 (%94) erkek hasta vardı ($p=0.999$). T evrelemesine bakıldığında 1'er tane T0 ve T1 (%2) , 6 (%12,5) T2, 10 (%20,8) T3, 30 (%62,5) T4 hasta düşük SPARC ekspresyonu, 1'er T0 ve T1, 8 (%22,2) T2, 6 (%16,6) T3, 20 (%41,6) T4 hasta yüksek SPARC ekspresyonu göstermekte idi ($p=0.80$). N evrelemesinde bakıldığında, düşük SPARC ekspresyonu olan grupta 22 (%45,8) hasta N0, 2 (%4,2) hasta N1, 21 (%33,8) hasta N2, 3 (%6,2) hasta N3 idi. Yüksek SPARC ekspresyonu olan grupta ise 16 (%44,4) N0, 1 (%2,8) N1, 12 (%33,3) N2, 7 (%19,5) N3 hasta vardı. ($p=0.29$). Evre IIIA hastaların 22 (%45,8) si SPARC ekspresyonu düşük, 16 (%44,5)'si yüksek gruptayken, evre IIIB hastaların 26 (%54,2) si düşük, 20 (%55,5) si yüksek ekspresyon grubundaydı ($p=0.99$). Histopatolojik olarak değerlendirildiğinde düşük SPARC ekspresyonu olan grupta 8 (%16,7) adenokarsinom, 32 (%66,6) epidermoid karsinom, 8 (%16,7) sınıflandırılmayan KHDAK, yüksek SPARC ekspresyonu olan grupta ise 5 (%13,9) adenokarsinom, 28 (%77,7) epidermoid karsinom, 3 (%8,4) sınıflandırılmayan KHDAK histopatolojisi mevcuttu ($p=0.44$). SPARC ekspresyonu açısından hasta özellikleri Tablo 7' de gösterilmiştir. Sonuç olarak, SPARC düşük ve yüksek ekspresyon gruplarında yaş, cinsiyet, T evresi, N evresi, histopatoloji, evre ve hasta özellikleri bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 7: SPARC ekspresyonu açısından hasta özellikleri.

Özellikler	SPARC Ekspresyonu		p
	Düşük n (%)	Yüksek n (%)	
n	48 (57.19)	36 (42.9)	
Yaş (yıl)			
< 58	36 (75)	33 (91.6)	0.082
≥ 58	12 (25)	3 (8.4)	
Cinsiyet			
Kadın	3 (6.2)	2 (5.6)	0.999
Erkek	45 (93.8)	34 (94.4)	
T evre			
T0	1 (2.1)	1 (2.8)	0.808
T1	1 (2.1)	1 (2.8)	
T2	6 (12.5)	8 (22.2)	
T3	10 (20.8)	6 (16.6)	
T4	30 (62.5)	20 (41.6)	
N evre			
N0	22 (45.8)	16 (44.4)	0.296
N1	2 (4.2)	1 (2.8)	
N2	21 (33.8)	12 (33.3)	
N3	3 (6.2)	7 (19.5)	
Evre			
IIIA	22 (45.8)	16 (44.5)	0.999
IIIB	26 (54.2)	20 (55.5)	
Histopatoloji			
Adenokarsinom	8 (16.7)	5 (13.9)	0.449
Epidermoid karsinom	32 (66.6)	28 (77.7)	
Sınıflandırılmayan	8 (16.7)	3 (8.4)	

SPARC ekspresyonunun İHK boyanmasına göre medyan genel sağkalım; negatif: $17 \pm 4,52$ (8,14-25,86) ay, zayıf: $13 \pm 2,93$ (7,26-18,74) ay, orta: $9 \pm 3,10$ (3,00-14,99) ay ve güçlü: $5 \pm 0,78$ (3,48-6,52) ay olarak bulundu ($p=0.039$). SPARC ekspresyonuna göre medyan genel sağkalım; düşük ekspresyon: $16 \pm 2,73$ (11,55-20,46) ay ve yüksek ekspresyon: $7 \pm 1,79$ (7,92-16,08) ay bulundu. İki grup arasında genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,032$).

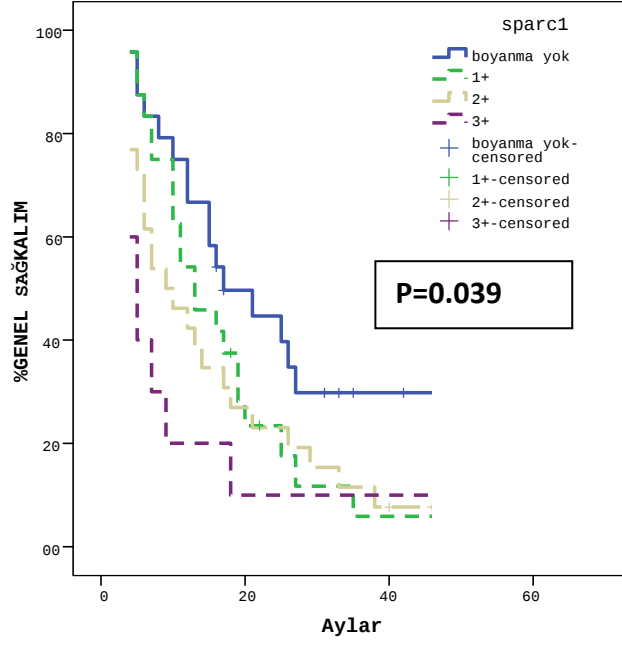
SPARC ekspresyonuna göre medyan lokal kontrol; düşük ekspresyon: $13 \pm 2,31$ (8,48-17,52) ay ve yüksek ekspresyon: $6 \pm 0,85$ (4,34-7,66) ay bulundu. İki grup arasında lokal kontrol açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,045$).

SPARC ekspresyonuna göre medyan progresyonsuz sağkalım; düşük ekspresyon: $10 \pm 2,31$ (5,48-14,53) ay ve yüksek ekspresyon: $6 \pm 1,10$ (3,85-8,15) ay bulundu. İki grup arasında progresyonsuz sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,015$).

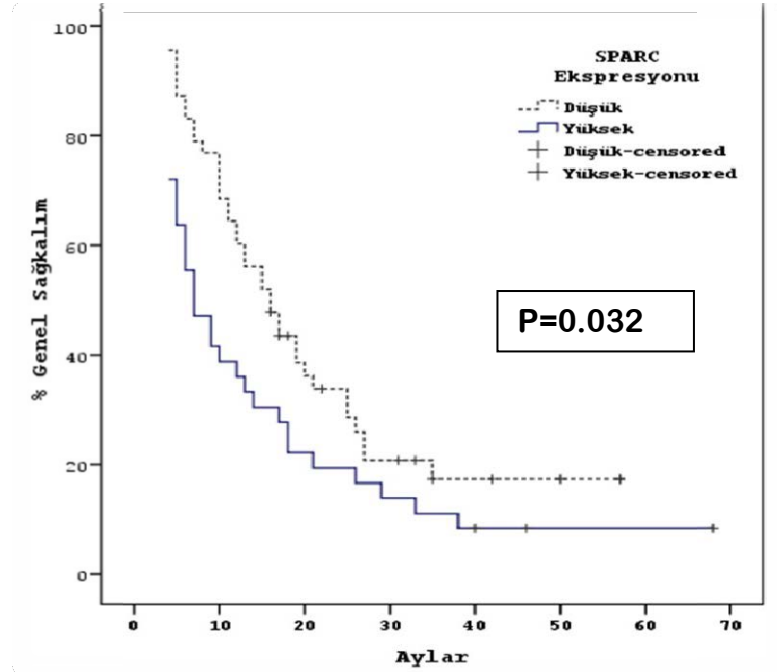
SPARC ekspresyonunun İHK boyanmasına göre, bir yıllık genel sağkalım; düşük ekspresyon: %65 ve yüksek ekspresyon: %36, 3 yıllık genel sağkalım; düşük ekspresyon: %17 ve yüksek ekspresyon: %8 bulundu ($p=0.032$).

SPARC ekspresyonuna göre 1 yıllık genel sağkalım; negatif: %75, zayıf: %54, orta: %42, güçlü: %10 olarak bulundu. SPARC ekspresyonuna göre 3 yıllık genel sağkalım; negatif: %30, zayıf: %6, orta: %7, güçlü: değer yok olarak bulundu ($p=0.039$).

SPARC ekspresyonuna göre 1 yıllık lokal kontrol; düşük ekspresyon: %54 ve yüksek ekspresyon: %28, 3 yıllık lokal kontrol düşük ekspresyon: %13 ve yüksek ekspresyon: %8 bulundu. ($p=0.045$). SPARC ekspresyonuna göre 1 yıllık lokal kontrol; negatif: %54, zayıf: %54, orta: %32, güçlü: %10 olarak bulundu. SPARC ekspresyonuna göre 3 yıllık lokal kontrol; negatif: %21, zayıf: %5, orta: %4, güçlü: değer yok olarak bulundu ($p=0.125$). SPARC ekspresyonuna göre 1 yıllık progresyonsuz sağkalım; düşük ekspresyon: %44 ve yüksek ekspresyon: %23, 3 yıllık progresyonsuz sağkalım; düşük ekspresyon: %14 ve yüksek ekspresyon: %6 bulundu ($p=0.022$). SPARC ekspresyonuna göre 1 yıllık progresyonsuz sağkalım; negatif: %42, zayıf: %46, orta: %24, güçlü: %10 olarak bulundu. SPARC ekspresyonuna göre 3 yıllık progresyonsuz sağkalım; negatif: %23, zayıf: %5, orta: %4, güçlü: değer yok olarak bulundu ($p=0.096$).



Şekil 1: SPARC'ın boyanma olmayan ve zayıf, orta, güçlü ekspresyonuna göre Kaplan-Meier sağkalım analizinde genel sağkalım eğrisi



Şekil 2: SPARC düşük ve yüksek ekspresyonuna göre Kaplan-Meier sağkalım analizinde genel sağkalım eğrisi

SPARC ekspresyonunun kemoradyoterapi ile ilişkisine bakıldığında düşük ekspresyonda tam yanıt gösteren 7, regrese olan 23, stabil 9 ve progrese olan 9 hasta vardı (Tablo 8). Yüksek ekspresyonda ise ekspresyonda tam yanıt gösteren 4, regrese olan 14, stabil 6 ve progrese olan 12 hasta vardı ($p=0.502$). SPARC ekspresyonu ile kemoradyoterapi cevabı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

Tablo 8: SPARC düşük ve yüksek ekspresyonlu hastalarda kemoradyoterapi cevabı

	Tam yanıt	Regresyon	Stabil	Progresyon
SPARC Düşük	7	23	9	9
SPARC Yüksek	4	14	6	12

Ki-67 ekspresyonu negatif grupta 16 (%19) hasta, pozitif grupta 68 (%81) hasta vardı. 58 yaş altı hasta sayısı Ki-67 negatif grupta 14 (%87,5), pozitif grupta 55 (%80,9) , 58 yaş ve üzeri hasta sayısı negatif grupta 2 (%12,5), pozitif grupta 13 (%19,1) ($p=0.53$) idi. Kadın hasta sayısı negatif grupta 1 (%6,3), pozitif grupta 4 (%5,9); erkek hasta sayısı negatif grupta 15 (%93,7), pozitif grupta 64 (%94,1) ($p=0.95$) idi. Ki-67 ekspresyonu negatif olan grupta T0 ve T1 hiç hasta yok iken T2: 3 (%18,7), T4: 11 (%68,8) hasta vardı. Ki-67 ekspresyonu pozitif olan grupta T0: 2 (%2,9), T1: 2 (%2,9), T2: 11 (%16,2), T3: 14 (%20,6), T4:39 (%57,4) hasta vardı ($p=0.78$). N evrelemesine bakıldığında Ki-67 epresyonu negatif olan grupta N0: 8 (%50), N1: 1 (%6,2), N2: 6 (%37,6), N3: 1 (%6,2) hasta, pozitif olan grupta N0: 30 (%44,1), N1: 2 (%2,9), N2: 27 (%30,7), N3: 9 (%13,3) hasta vardı ($p=0.79$). Evre IIIA hastalık Ki-67 negatif grupta 9 (%56,2), pozitif grupta 29 (%42,6), IIIB hastalık Ki-67 negatif grupta 7 (%43,8), pozitif grupta 39 (%57,4) ($p=0.40$) idi. Histopatolojik olarak değerlendirildiğinde Ki-67 ekspresyonu düşük olan grupta 6 (%37,5) adenokarsinom, 10 (%62,5) epidermoid karsinom, yüksek olan grupta ise 7 (%10,3) adenokarsinom, 50 (%73,5) epidermoid karsinom, 11 (%16,2) sınıflandırılmayan KHDAK histopatolojisi mevcuttu ($p=0.01$). Ki-67 ekspresyonu açısından hasta özellikleri Tablo 9’ da gösterilmiştir.

Tablo 9: Ki-67 ekspresyonu açısından hasta özellikleri.

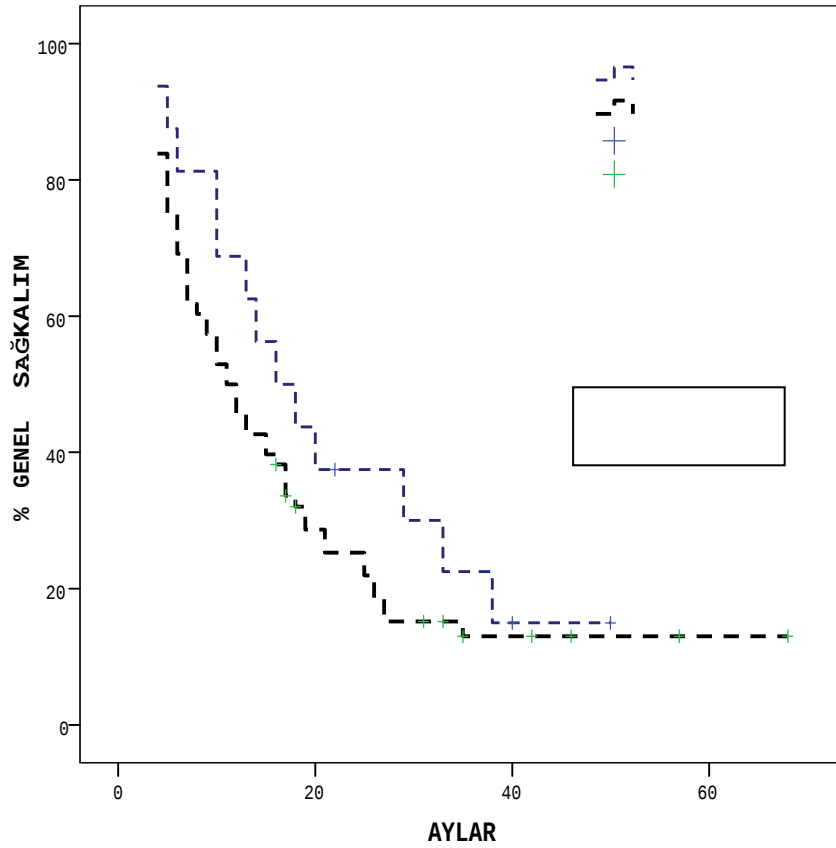
Özellikler	Ki-67 Ekspresyonu		p
	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	
N	16 (19)	68 (81)	
Yaş (yıl) < 58 ≥ 58	14 (87.5) 2 (12.5)	55 (80.9) 13 (19.1)	0.536
Cinsiyet Kadın Erkek	1 (6.3) 15 (93.7)	4 (5.9) 64 (94.1)	0.955
T evre T0 T1 T2 T3 T4	0 0 3 (18.7) 2 (12.5) 11 (68.8)	2 (2.9) 2 (2.9) 11 (16.2) 14 (20.6) 39 (57.4)	0.787
N evre N0 N1 N2 N3	8 (50) 1 (6.2) 6 (37.6) 1 (6.2)	30 (44.1) 2 (2.9) 27 (30.7) 9 (13.3)	0.791
Evre IIIA IIIB	9 (56.2) 7 (43.8)	29 (42.6) 39 (57.4)	0.406
Histopatoloji Adenokarsinom Epidermoid karsinom Sınıflandırılmayan	6 (37.5) 10 (62.5) 0	7 (10.3) 50 (73.5) 11 (16.2)	0.011

Ki-67'nin negatif ve pozitifliğine göre sırası ile medyan genel sağkalım; $16 \pm 4,00$ (8,16-23,84) ay ve $11 \pm 1,65$ (7,77-14,23) ay olarak bulundu ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,274$).

Ki-67'nin negatif ve pozitifliğine göre sırası ile lokal kontrol; $14 \pm 3,33$ (7,48-20,53) ay ve $8 \pm 1,36$ (5,32-10,67) ay olarak bulundu ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,354$).

Ki-67'nin negatif ve pozitifliğine göre sırası ile medyan progresyonsuz sağkalım; $13 \pm 4,67$ (3,85-22,15) ay ve $7 \pm 0,94$ (5,15-8,85) ay olarak bulundu ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,237$).

Ki-67 İHK boyanmasına göre bir yıllık genel sağkalım negatif: %68 ve pozitif: %50; 3 yıllık genel sağkalım negatif: %23 ve pozitif: %13 bulundu ($p=0,274$). Bir yıllık lokal kontrol negatif: %69 ve pozitif: %39; 3 yıllık lokal kontrol negatif: %6 ve pozitif: %11 bulundu ($p=0,354$). Ki-67'nin negatif ve pozitifliğine göre 1 yıllık progresyonsuz sağkalım negatif: %87 ve pozitif: %64; 3 yıllık progresyonsuz sağkalım negatif: %75 ve pozitif: %45 olarak bulundu ($p=0,123$).



Şekil 3: Ki-67 negatif ve pozitifliğine göre Kaplan-Meier sağkalım analizinde genel sağkalım eğrisi

Ki-67'nin kemoradyoterapi ile ilişkisine bakıldığında negatif grupta tam yanıt gösteren 2, regrese olan 6, stabil 3 ve progresse olan 5 hasta vardı (Tablo 10). Pozitif grupta ise tam yanıt gösteren 9, regrese olan 31, stabil 12 ve progresse olan 16 hasta vardı ($p=0.916$). Ki-67 pozitif veya negatifliği ile kemoradyoterapi cevabı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

Tablo 10: Ki-67 pozitif ve negatif hastalarda kemoradyoterapi cevabı

	Tam yanıt	Regresyon	Stabil	Progresyon
Ki-67 negatif	2	6	3	5
Ki-67 pozitif	9	31	12	16

Mitoz sayısı 7'nin altında (1. grup) ve 7 ile üzerinde (2. grup), olmak üzere iki gruba ayrıldığında her iki grupta 42 hasta vardı. 58 yaş altı hasta sayısı 1. grupta 31 (%73,8), 2.grupta 38 (%90,5), 58 yaş ve üzeri hasta sayısı 1. grupta 11 (%26,2), 2. grupta 4 (%9,5) ($p=0.08$) idi. Kadın hasta sayısı 1. grupta 5 (%11,9), 2. grupta 0, erkek hasta sayısı 1. grupta 37 (%88,1), 2. grupta 42(100) idi ($p=0.02$). Birinci grupta T0:1 (%2,4) T1:1 (%2,4) T2:6 (%14,3), T3:10 (%23,8), T4:24 (%57,1) hasta vardı. İkinci grupta T0:1(%2,4), T1:1(%2,4), T2:8 (%19,0), T3:6 (%14,3), T4:26 (%61,9) hasta vardı ($p=0.85$). N evrelemesine bakıldığında 1. grupta N0:18 (%42,8), N1:3 (%7,1), N2:14 (%33,4), N3:7 (%16,7) hasta; 2. grupta N0:20 (%47,6), N1:0, N2:19 (%45,2), N3:3 (%7,2) hasta vardı ($p=0.083$). Evre IIIA hastalık 1. grupta 17 (%40,4), 2. grupta 21(%50); IIIB hastalık 1. grupta 25 (%59,6), 2. grupta 21 (%50) idi ($p=0.51$). Histopatolojik olarak 1. grupta 10 (%22,7) adenokarsinom, 28 (%63,6) epidermoid karsinom, 6 (%13,7) sınıflandırılmayan KHDAK, 2. grupta ise 3 (%7,5)adenokarsinom, 32 (%80) epidermoid karsinom, 5 (%12,5) KHDAK histopatolojisi mevcuttu ($p=0.476$). Mitoz sayısı açısından hasta özellikleri Tablo 11' de gösterilmiştir.

Tablo 11: Mitoz sayısı açısından hasta özellikleri

Özellikler	Mitoz Sayısı		p
	< 7 n (%)	≥ 7 n (%)	
n	42	42	
Yaş (yıl) < 58 ≥ 58	31 (73.8) 11 (26.2)	38 (90.5) 4 (9.5)	0.085
Cinsiyet Kadın Erkek	5 (11.9) 37 (88.1)	0 42 (100)	0.021
T evre T0 T1 T2 T3 T4	1 (2.4) 1 (2.4) 6 (14.3) 10 (23.8) 24 (57.1)	1(2.4) 1 (2.4) 8 (19.0) 6 (14.3) 26 (61.9)	0.850
N evre N0 N1 N2 N3	18 (42.8) 3 (7.1) 14 (33.4) 7 (16.7)	20 (47.6) 0 19 (45.2) 3 (7.2)	0.083
Evre IIIA IIIB	17 (40.4) 25 (59.6)	21(50) 21 (50)	0.511
Histopatoloji Adenokarsinom Epidermoid karsinom Sınıflandırılmayan	10 (22.7) 28 (63.6) 6 (13.7)	3 (7.5) 32 (80) 5 (12.5)	0.476

Mitoz sayısının <7 ve ≥ 7 olmasına göre sırası ile medyan genel sağkalım; $14 \pm 1,85$ (10,37-17,63) ay ve $10 \pm 1,39$ (7,28-12,72) ay olarak bulundu ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,623$).

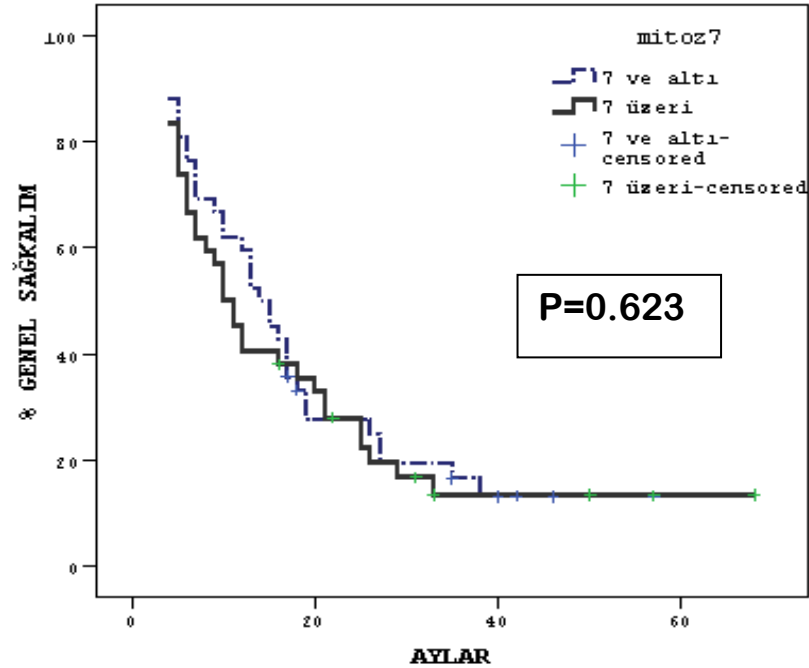
Mitoz sayısının <7 ve ≥ 7 olmasına göre sırası ile lokal kontrol; $13 \pm 2,14$ (8,81-17,19) ay ve $8 \pm 1,83$ (4,41-11,59) ay olarak bulundu ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,505$).

Mitoz sayısının <7 ve ≥ 7 olmasına göre sırası ile medyan progresyonsuz sağkalım; $8 \pm 1,08$ (5,89-10,11) ay ve $6 \pm 1,60$ (2,86-9,14) ay olarak bulundu ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,409$).

Mitoz sayısının <7 ve ≥ 7 olmasına göre 1 yıllık genel sağkalım sırası ile %60 ve %45, 3 yıllık progresyonsuz sağkalım %17 ve %13 olarak bulundu ($p=0.623$).

Mitoz sayısının <7 ve ≥ 7 olmasına göre 1 yıllık lokal kontrol sırası ile %52 ve %37, 3 yıllık lokal kontrol %14 ve %8 olarak bulundu ($p=0.505$).

Mitoz sayısının <7 ve ≥ 7 olmasına göre 1 yıllık progresyonsuz sağkalım sırası ile %71 ve %66, 3 yıllık progresyonsuz sağkalım %55 ve %47 olarak bulundu ($p=0.690$).



Şekil 4: Mitoz sayısının <7 ve ≥ 7 olmasına göre Kaplan-Meier sağkalım analizinde genel sağkalım eğrisi

Mitoz sayısının kemoradyoterapi ile ilişkisine bakıldığında mitoz sayısı 7'nin altında olan grupta tam yanıt gösteren 5, regrese olan 21, stabil 6 ve progrese olan 10 hasta vardı (Tablo 12). Mitoz sayısı 7 ve üzerinde olan grupta ise tam yanıt gösteren 6, regrese olan 16, stabil 9 ve progrese olan 11 hasta vardı ($p=0.702$). Mitoz sayısı ile kemoradyoterapi cevabı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

Tablo 12: Mitoz sayısına göre kemoradyoterapi cevabı

	Tam yanıt	Regresyon	Stabil	Progresyon
7 altı	5	21	6	10
7 ve üzeri	6	16	9	11

Yaş (< 58 veya ≥ 58), cinsiyet (kadın veya erkek), T evre (T0,1,2 veya T3,4), N evre (N0,1 veya N2,3), Evre (IIIA veya IIIB), histopatoloji (adenokarsinom veya SCC), SPARC ekspresyonu (düşük veya yüksek), Ki-67 ekspresyonu (negatif veya pozitif) ve mitoz sayısı (< 7 veya ≥ 7) risk faktörlerine göre yapılan tek ve çok değişkenli analizlerde genel sağkalım için sadece SPARC ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırası ile; HR: 2.15 (%95 GA: 1.30-1.59), $p=0,003$ ve HR: 1.97 (%95 GS: 1.20-3.21), $p=0.007$). Ayrıca, çok değişkenli analizde T evresi istatistiksel anlamlılığa kavuşmayan bir trende sahipti (HR: 1.80 (%95 GA: (0.99-3.26) $p=0,06$).

Tablo 13: Genel sağkalım için risk faktörlerine göre tek ve çok değişkenli analiz

Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	HR (95% GA)	p	HR (95% GA)	p
Yaş (< 58 veya ≥ 58)	1.77 (0.89-3.56)	0.106	1.54 (0.84-2.84)	0.165
Cinsiyet (kadın veya erkek)	1.31 (0.44-3.90)	0.630	1.25 (0.43-1.61)	0.681
T evre (T0,1,2 veya T3,4)	1.74 (0.82-3.67)	0.148	1.80 (0.99-3.26)	0.056
N evre (N0,1 veya N2,3)	0.90 (0.49-1.65)	0.729	0.88 (0.49-1.61)	0.690
Evre (IIIA veya IIIB)	1.09 (0.64-1.87)	0.750	1.09 (0.64-1.86)	0.750
Histopatoloji (adenokarsinom veya SCC)	0.79 (0.39-1.59)	0.500	0.76 (0.42-1.40)	0.381
SPARC ekspresyonu (düşük veya yüksek)	2.15 (1.30-1.59)	0.003	1.97 (1.20-3.21)	0.007
Ki-67 ekspresyonu (negatif veya pozitif)	1.80 (0.92-1.59)	0.087	1.79 (0.96-3.36)	0.069
Mitoz sayısı (< 7 veya ≥ 7)	1.26 (0.74-2.14)	0.392	1.21 (0.73-1.99)	0.457

Yaş (< 58 veya ≥ 58), cinsiyet (kadın veya erkek), T evre (T0,1,2 veya T3,4), N evre (N0,1 veya N2,3), Evre (IIIA veya IIIB), histopatoloji (adenokarsinom veya SCC), SPARC ekspresyonu (düşük veya yüksek), Ki-67 ekspresyonu (negatif veya pozitif) ve mitoz sayısı (< 7 veya ≥ 7) risk faktörlerine göre yapılan tek ve çok değişkenli analizlerde lokal kontrol için T evresi çok değişkenli analizi HR:1.85 (%95GA: 1.02-3.36) p=0.04 ve SPARC

ekspresyonu tek ve çok değişkenli analizi HR:1.64 (%95GA:1.03-2.61) p=0.036 istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 14: Lokal kontrol için risk faktörlerine göre tek ve çok değişkenli analiz

Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Yaş (< 58 veya ≥ 58)	1.61 (0.82-3.16)	0.167	1.43 (0.77-2.65)	0.254
Cinsiyet (kadın veya erkek)	1.89 (0.64-5.57)	0.249	1.76 (0.64-4.86)	0.273
T evre (T0,1,2 veya T3,4)	2.17 (0.99-4.72)	0.052	1.85 (1.02-3.36)	0.042
N evre (N0,1 veya N2,3)	0.97 (0.55-1.70)	0.905	0.96 (0.55-1.68)	0.892
Evre (IIIA veya IIIB)	1.03 (0.62-1.71)	0.919	1.03 (0.62-1.70)	0.919
Histopatoloji (adenokarsinom veya SCC)	0.86 (0.44-1.68)	0.666	0.86 (0.45-1.62)	0.648
SPARC ekspresyonu (düşük veya yüksek)	1.97 (1.20-3.23)	0.008	1.64 (1.03-2.61)	0.036
Ki-67 ekspresyonu (negatif veya pozitif)	1.61 (0.86-3.02)	0.133	1.61 (0.90-2.90)	0.109
Mitoz sayısı (< 7 veya ≥ 7)	1.25 (0.75-2.07)	0.396	1.25 (0.75-2.06)	0.387

Yaş (< 58 veya ≥ 58), cinsiyet (kadın veya erkek), T evre (T0,1,2 veya T3,4), N evre (N0,1 veya N2,3), Evre (IIIA veya IIIB), histopatoloji (adenokarsinom veya SCC), SPARC ekspresyonu (düşük veya yüksek), Ki-67 ekspresyonu (negatif veya pozitif) ve mitoz sayısı (< 7 veya ≥ 7) risk faktörlerine göre yapılan tek ve çok değişkenli analizlerde hastalıklı

sağkalım için sadece SPARC ekspresyonu tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulundu (HR: 2.07 (%95 GA: 1.26-3.40) P=0.004).

Tablo 15: Hastalıksız sağkalım için risk faktörlerine göre tek ve çok değişkenli analiz

Değişkenler	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Yaş (< 58 veya ≥ 58)	1.61 (0.82-3.20)	0.169	1.43 (0.77-2.65)	0.253
Cinsiyet (Kadın veya Erkek)	1.51 (0.51-4.50)	0.459	1.62 (0.57-4.58)	0.360
T evre (T0,1,2 veya T3,4)	1.60 (0.77-3.34)	0.211	1.38 (0.76-2.52)	0.288
N evre (N0,1 veya N2,3)	1.01 (0.58-1.77)	0.962	1.01 (0.58-1.77)	0.962
Evre (IIIA veya IIIB)	0.93 (0.55-1.56)	0.789	0.93 (0.55-1.56)	0.787
Histopatoloji (Adenokarsinom veya SCC)	0.88 (0.45-1.70)	0.701	0.90 (0.49-1.66)	0.732
SPARC ekspresyonu (Düşük veya Yüksek)	2.07 (1.26-3.40)	0.004	1.67 (1.05-2.66)	0.029
Ki-67 ekspresyonu (Negatif veya Pozitif)	1.59 (0.86-2.96)	0.142	1.44 (0.80-2.59)	0.218
Mitoz sayısı (< 7 veya ≥ 7)	1.42 (0.85-2.39)	0.181	1.40 (0.86-2.29)	0.170

Hem tek hem de çok değişkenli analizlerde genel sağkalım, lokal kontrol ve progresyonsuz sağkalım açısından SPARC'ın yüksek ekspresyonu, düşük ekspresyonuna göre istatistiksel olarak anlamlı kısa sağkalım süresi ile ilişkili olduğu bulundu (p<0.05).

4. TARTIŞMA

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 sağkalımı incelendiğinde medyan sağkalım 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 medyan sağkalım ve %40'lara varan 2 yıllık sağkalım oranları bildirilmiştir (68-71).

Bizim çalışmamızda da median genel sağkalım 12 ay (lokal kontrol 10 ay ve progresyonsuz sağkalım 8 ay) olarak bulundu.

KHDAK'inde en önemli prognostik faktör tümörün evresi olup, histopatolojik tanı ikinci sırada yer almaktadır. Ancak, aynı evredeki hastalar çok farklı sağkalım gösterdiklerinden dolayı ilave prognostik faktörlere gereksinim duyulmaktadır. Prognostik biyomarker, kişinin alacağı tedaviden bağımsız olarak hastanın sağkalımı hakkında bilgi veren biyomoleküldür ve bu biyomolekül tümörün agresifliğinin belirtecidir. Prediktif biyomarker ise terapatik etkinliğe işaret eden bir biyomoleküldür ve bu biyomolekül ile tedavinin arasında hastanın prognozu 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. KHDAAK için birçok prognostik ve/veya prediktif değeri olan biyomarker tespit edilmiştir. Bu biyomarkereardan en g kanıtlar, epidermal bme faktör reseptörü (EGFR), nukleotid eksizyon tamir kompleksinin 5'endonukleaz enzimi (ERCC1), proto-onkogen olan Kirsten-Rous sarkom virüsü (K-ras) ve ribonukleotid reduktazın regulator subunit (RRM1), echinoderm microtubule-associated protein-like 4 ve anaplastik lenfoma kinaz (EML4-ALK) genine aittir (72).

SPARC, multifonksiyonel hücrelerarası matrix değişimi ve yeniden yapılanmasını düzenleyen glikolize özelleşmiş bir glikoproteindir. Extraseller matrixin yapısal olmayan komponentidir. SPARC, kollogen, laminin, fibronektin ve vitronektin (73) gibi ekstraselüler matrix komponentleri ile birleşerek hücrenin kendi çevresi ile etkileşimlerine aracılık eder. SPARC, hücre proliferasyonu ve sağkalımı, apoptozis, adezyon, migrasyon gibi birçok biyolojik süreci regüle eder (74,75). Normal dokularda SPARC ekspresyonu bağırsak epiteli, kemik epiteli ya da gelişen yeniden yapılanan ve onarılan dokulara sınırlıdır (76). Fakat tümör oluşumundaki yoğun matrix oluşumundan dolayı farklı SPARC ekspresyon paternleri kanser ile ilişekli stromada ya da tümör gelişimini yansıtan bazı malign hücrelerde de saptanabilir (77). SPARC'ın farklı ekspresyonları çeşitli insan kanserlerinde gösterilmiştir; fakat farklı dokularda tümör bmesi üzerine sahip olduğu değişken etkiler açıklanamamıştır.

Çeşitli çalışmalarda meme kanseri, prostat kanseri, pankreas, mide, özefagus, mesane ve dil kanserleri ile malign melanoma, baş boyun kanserleri, glioblastoma ve osteosarkomda yüksek SPARC ekspresyonunun hastalık progresyonu ve kötü genel sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterildi (78,38-48). Aksine, diğer çalışmalarda düşük SPARC ekspresyonu over kanserinde (79), kolorektal kanserde (80), pankreas kanserinde (81) ve akut myeloid lösemide kötü sağkalım sonularıнын prognostik faktörü olduğu bulundu.

Bu nedenle SPARC ekspresyonunun insan kanserlerinde prognoz üzerine etkisi halen net olmayıp oldukça tartışmalıdır. Aynı evre hastalığa sahip ve aynı tedavi modaliteleri uygulanan hastalarda prognostik ve prediktif değerini araştırmak gereklidir.

Bu çalışmada lokal ileri evre III KHDAAK nedeniyle kemoradyoterapi almış olan hastalarda SPARC'ın prognostik ve prediktif değeri araştırıldı.

Koukourakis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, opere ve T1-2, N0-1, M0 olan 113 KHDAK'lı hastada stromal ve sitoplazmik SPARC değerlendirildi (82). Yüksek SPARC ekspresyonu 42 (%37) hastada stromal fibroblastlarda görülürken 6 (%5,3) hastada sitoplazmada gösterildi. 11 hasta, operasyon sonrası 60 gün içerisinde hayatını kaybettiği için sağkalım analizlerinden çıkarıldı. 102 hastanın 37 (%36)'sinde yüksek, 65 (%64)'inde düşük ekspresyon gözlemlendi. Sağkalım analizinde; yüksek stromal SPARC ekspresyonu ile kötü prognoz arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterildi ($p=0.006$). Ayrıca, yüksek SPARC ekspresyonu ile kötü prognoz arasındaki anlamlı ilişki, çalışmada farklı çok değişkenli analizlerde de gösterilerek ($p=0.02$ ve $p=0.01$) SPARC ekspresyonunun, KHDAK'lı hastalarda önemli bir bağımsız prognostik değeri olduğu bildirildi. Stromal SPARC ekspresyonu T ve N evresi, histopatoloji, diferansiasyon ve Ki-67 ekspresyonu ile ilişkili gösterilemedi. Stromal SPARC ve yaygın nekroz arasında ilişki saptanması, fibroblastlardaki SPARC düzeyi artışı intratümöral istenmeyen durumlar (hipoksi ve asidite) tarafından tetiklenen sekonder bir hadise olabilir şeklinde yorumlandı. Bu bulgular sonucunda, stromal ekspresyondan bağımsız tümöral damar gelişiminde SPARC'ın kompleks bir role sahip olduğu ve prognostik rolünün anjiogenesiz ve hipoksi ile ilişkili parametrelerden de bağımsız olduğu gösterildi.

Bizim çalışmamızda SPARC ekspresyonunun İHK boyamasında 48 (%57) olguda düşük ekspresyon ve 36 (%43) olguda ise yüksek ekspresyon olduğu saptandı. Ekspresyon oranlarımız, Koukourakis'in çalışması ile uyumlu olarak düşük ekspresyon oranı yüksek bulundu. Ayrıca bizim çalışmamızdaki çok değişkenli sağkalım analizlerinde saptanan SPARC'ın kötü prognostik değeri ($p=0.007$) de Koukourakis'in çalışması ile ($p=0.01$) uyumlu idi.

Zhang ve arkadaşları tarafından, evre I-IV KHDAK'lı 89 hastanın değerlendirildiği çalışmalarında, SPARC ekspresyonunun normal akciğer dokusu ve kanserli dokuda, cinsiyet, yaş, histopatolojik tip, tümör boyutu, tümör diferansiyasyonu T ve N evresi ile ilişkisi incelenmiştir (83). Sitoplazmik SPARC'ın değerlendirildiği bu çalışmada normal doku ile karşılaştırıldığında tümör dokusunda daha yüksek SPARC ekspresyonu olduğu gösterildi (%7.9'e karşı %70.8, $p<0.05$). SPARC ekspresyonu lenf nodu metastazı pozitif olanlarda negatif olanlara karşı yüksekti (%81.3'e karşı %58.5, $p<0.05$), ancak bu ilişki tümör boyutu, yaş ve cinsiyette gösterilemedi. Evre III-IV hastalarda, evre I-II hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek SPARC ekspresyonu saptandı ($p=0.04$). Bu bilgiler ışığında; SPARC'ın KHDAK'nde tümör oluşumu ve gelişiminde

önemli bir faktör olduğu ve KHDAC'ın biyolojik karakterler ve klinik evrelerini değerlendirmek için biyomarker olarak kullanılabileceği bildirildi.

Zhang çalışmasında, SPARC'ın daha çok tümör oluşumu ve klinik parametreler üzerindeki etkisini değerlendirdi. Stoplazmik değerlendirme yapılması bizim çalışma metodumuzu destekler nitelikteydi. Çalışmamızdaki SPARC ekspresyonunun yaş, cinsiyet ve tümör boyutu arasındaki anlamsız ilişkisi Zhang ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu idi. Ancak bahsedilen çalışmada lenf nodu metastazı pozitif hastalarda gösterilen yüksek SPARC ekspresyonu bizim çalışmamızda gösterilemedi.

Bir diğer çalışmada Schnider ve arkadaşları, opere 82 KHADK'li hastada revers transkriptaz-PCR ile SPARC mRNA gen ekspresyonunu araştırdı (84). Hastaların 41 (%50)'i evre I, 17 (%20.7)'si evre II ve 24 (%29.3)'ü evre IIIA hastalığa sahipti. SPARC'ın genel medyan ekspresyon düzeyi normal akciğer dokusu ile karşılaştırıldığında tümör dokusunda anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.252$). Genel medyan sağkalım 51,37 ay, düşük SPARC gen ekspresyonlu ($n=68$) hastalarda medyan sağkalım 44 ay iken yüksek gen ekspresyonlu ($n=14$) hastalarda genel sağkalıma erişilemedi. Yüksek SPARC gen ekspresyonlu hastalarda istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmayan daha uzun bir sağkalım eğilimi olduğunu bildirdiler ($p=0.095$). SPARC'ın cinsiyet, sigara, metastaz gelişimi, yaş, T ve N evresi, histoloji ve tümör diferansiyasyonu gibi parametreler ile ilişkisi yoktu.

Bizim çalışmamızda SPARC ekspresyonu yaş, cinsiyet, T evresi, N evresi ve patolojik tiple ilişkisiz olarak bulundu.

Huang ve arkadaşlarının çalışmasında 105 hastada tümör sitoplazmasında ve stromasında SPARC ekspresyonuna bakıldı ve SPARC negatif veya pozitif olarak değerlendirildi (85). Hastaların %47.6'sı evre I, %19.0'u evre II, %33.3'ü evre III idi. 105 hastanın 57 (%54.3)'si SPARC pozitif, 48 (%45.7)'i SPARC negatif boyandı. Epidermoid karsinomlar adenokarsinoma göre hem daha çok SPARC ekspresyonu hem de daha uzun hastalıksız sağkalım gösterdi ($p=0.041$). Sigara içenlerde içmeyenlere oranla daha yüksek SPARC düzeyleri saptandı ($p=0.002$). SPARC ekspresyonu yüksek olan grupta genel sağkalım anlamlı derecede daha yüksekti ($HR=0,32$ %95 GA:0.16-0.65 $p=0.001$) ancak hastalıksız sağkalımda böyle bir ilişki gösterilemedi ($p=0.543$). SPARC pozitifliği KHDAC'li hastalarda iyi sağkalım için prognostik faktör olarak bildirildi. SPARC'ın prognoz üzerindeki bu olumlu etkisi, baş boyun kanserlerinde nab-paklitaksele SPARC pozitif hastalarda SPARC negatiflerden daha yüksek yanıt alınan çalışmaya (48) dayanılarak,

SPARC'ın albumine olan affinitesine bağlandı. Bu bilgiler ışığında SPARC'ın albümine bağlı ilaç yanıtlarını öngörmeyi sağlayan bir biyomarker da olabileceğine işaret edildi.

Huang ve arkadaşlarının çalışmasında adenokarsinomlara göre epidermoid karsinomlarda gösterilen uzun hastalıksız sağkalım bizim çalışmamızda gösterilemedi. Bunun nedeni bizim çalışmamızdaki adenokarsinom vaka sayısının düşük olması olabilir.

Bir başka çalışmada Siddiq ve arkadaşları 52 KHDAK'li hastada western blot ve IHK tekniği ile SPARC çalıştı (86). Normal akciğer dokusunda damar duvarı ve alveolar septadaki fokal ve zayıf boyanmalar dışında SPARC ekspresyonu gösterilemedi. Aksine KHDAK'li dokuların çoğu (%75) sitoplazmik SPARC ekspresyonu gösterdi. Yüksek SPARC ekspresyonunun in vivo ve in vitro malign hücre transformasyonu ile ilişkili olduğu ve KHDAK'i için bir marker olabileceği bildirildi.

Bu çalışmamızda homojen hasta grubu ve homojen tedavi ile SPARC'ın prognostik önemi araştırıldı. Bu yönüyle şu ana kadar yapılan tüm SPARC incelemelerinden prognostik olarak daha önemli sonuçlar vermiştir. Evre IIIA ve evre IIIB olan bu hastalardaki en büyük sorun ise bronkoskopik biyopsi ile küçük dokularla tanı almaları oldu. Patolojik değerlendirme sitoplazmik boyanma değerlendirilerek yapıldı. Stromal değerlendirme yapılamadı. SPARC'ın stoplazmik olarak ekspresyonunda kötü prognozla ilişkili olduğu bulundu. Bu da bize SPARC'ın sadece ekstraselüler ortamda değil, sitoplazmik ortamda da tümör progresyonu açısından önemli fonksiyonları olduğunu göstermektedir.

Proliferatif hücrelerde nükleer bir antijen olarak tanımlanan Ki-67 çeşitli kanserlerde büyüme fraksiyonunu tahmin etmede sıklıkla kullanılır (87,88). Akciğer kanserli hastalarda çok sayıda çalışma olmasına rağmen sağkalım için Ki-67'nin prognostik değeri halen tartışmalıdır ve insan akciğer kanserinde Ki-67'nin önemi üzerinde duran oldukça az sayıda meta-analiz yayınlanmıştır (89-95). Bronş biyopsisi gibi küçük spesmenlerde Ki-67 değerlendirilmesi halen tartışmalıdır. Aynı zamanda hangi Ki-67 yüzdesinin sınır değer kabul edileceği de önemlidir. Spyrtos ve arkadaşlarına göre bu seçim klinik amaca bağlıdır; eğer Ki-67 yavaş büyüyen tümörlere sahip hastaları kemoterapötik protokollerden dışlamak için kullanılırsa, %10 gibi bir değer aşırı tedaviden kaçınmaya yardımcı olacaktır. Aksine, eğer Ki-67 kemoterapi protokollerine duyarlı hastaları belirlemek için kullanılırsa, %25 gibi bir değer seçilmesi tercih edilir (96).

Ciancio ve arkadaşları 19 KHDAK'lı hastanın bronkoskopik biyopsi materyalinde Ki-67 çalıştı (97). Bu çalışmada da daha önce iğne biyopsilerinde yapılmış çalışmalardaki (98) gibi % 25 üstü Ki-67 ekspresyonu pozitif kabul edildi. Sekiz (%42) hastada Ki-67 (%48) pozitif idi. Ki-67 pozitif grupta medyan sağkalım 4,5 ay, negatif grupta 10 aydı. Ki-67 negatif hastalar pozitiflere göre anlamlı derecede daha uzun sağkalıma sahipti ($p=0.001$). Cinsiyet, yaş, evre, histopatoloji ve sigara öyküsü gibi diğer değişkenlerin bağımsız prognostik faktör olarak sağkalım ile ilişkisi gösterilemedi. KHDAK'de bulunan immunohistokimyasal pozitiflik insidansının diğer çalışmalar ile yaklaşık olarak benzer olması bu çalışmada kullanılan metodun geçerliliğine işaret etti. Sonuç olarak bronkoskopik biopsi materyalinde de Ki-67 pozitifliğinin operasyon öncesi hastalarda prognozu öngörmede önemli olduğu gösterildi.

Diğer bir çalışmada Maddau ve arkadaşları 180 evre I ($n = 92$), evre II ve III ($n = 88$), ardışık KHDAK tanılı hasta aldı (99). Ki-67 %25 altı negatif %25 üzeri pozitif boyanma kabul edildi. Vakaların %57 sinde Ki-67 overekspresyonu tesbit edildi. Ki-67 pozitifliği anlamlı olarak negatifliğe göre azalmış genel sağkalımla ilişkili idi (%0.55'e karşı %0.37, $p=0.003$). Bu çalışmada Ki-67 pozitifliği evre I (özellikle adenokarsinomlu) hastalarda düşük sağkalımla ilişkili iken (HR, 2.54; %95 GA:1.29-5.00) evre II ve III hastalarda bu ilişki gösterilemedi. (HR, 1.20; 95% CI, 0.68-2.10). Bu nedenle Ki-67, erken evre hastalarda prognostik faktör olduğundan iyi prognoza sahip olabileceği düşünülen hastalarda gereksiz tedaviden kaçınmada yardımcı olabilir.

İngilizce ve Fransızca dillerinde tam metni yayınlanmış 29 çalışmayı içeren metaanalizde Ki-67 %25 altı negatif, %25 üzeri pozitif boyanma kabul edildi ve yüksek proliferatif tümörü tanımlamak için kullanıldı (100). %49 hastada pozitif boyanma elde edildi. Evre I-III KHDAK'nde Ki-67 sağkalım açısından kötü prognostik faktör olarak bulundu (HR=1.55, 95% CI 1.34–1.78). Mitoz sayısı ise cinsiyet, evre, plevral/lenfovasküler invazyon ve nekroz gibi klinik-patolojik faktörlere göre değerlendirildiğinde, nüks için bağımsız bir prediktör değildi ($p=0.178$).

Polery ve arkadaşlarının çalışmasında stage I radikal cerrahi ile tedavi edilen neoadjuvan tedavi almamış 53 hasta değerlendirildi (101). Medyan takip süresi 59 aydı. Squamöz hücreli karsinomlar Ki-67 proliferasyonunda da daha yüksek değere sahipti ($p=0.001$). Çok değişkenli analizlerde %67 üzeri Ki-67 proliferasyon indexinin epidermoid karsinomun aksine adenokarsinomlarda kısa rekürrens zamanı ile ilişkisi gösterildi ($p=0.029$). Bu

çalışma sonucunda Ki-67 ekspresyonu opere hastalarda rekürrensi öngörmede önemli değere sahip olarak değerlendirildi.

Bizim hastalarımızda literatürde bildirilen oranlardan daha yüksek Ki-67 pozitifliği gözlemlendi (%81). Bu çalışmada yaş, cinsiyet, T evresi, N evresi ve histopatolojik olarak Ki-67 pozitif ve negatif hastalar arasında fark saptanamadı. Maddau ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde bu çalışmada da evre III, Ki-67 negatif hastalarda lokal kontrol, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım oranları daha iyi olmakla birlikte istatistiksel anlamlı seviyeye ulaşmadı. Bu sonuçlar hasta sayısı azlığı ve Ki-67 pozitif ve negatif hasta sayısının uygun olmaması ile açıklanabilir. Aynı zamanda hastalarımız bronkoskopik biyopsi ile tanı aldığı için bu çalışmada bronkoskopik biyopsinin yeterliliğini sorgulayan çalışmalar arasında yer alabilir.

Mitoz sayısı, bir tümörün proliferatif aktivitesini değerlendirmek için en sık kullanılan histopatolojik faktör olup sıklıkla sınıflama ve prognozu tahmin etmek için kullanılır.

Poleri ve arkadaşlarının, evre IA ve B radikal cerrahi yapılan 53 KHDAK'li hastayı içeren çalışmasında, mitoz sayısı ≥ 5 olan hastalarda < 5 olan hastalara göre rekürrensiz sağkalım daha düşük bulundu ($p=0.0257$) (101). Yüksek hızlı proliferatif tümörlerin agresifliğini yansıtan mitoz sayısını, rekürrensi gösteren önemli bir prognostik faktör olarak bildirdiler.

Bir başka çalışmada Kadota ve arkadaşları evre I akciğer adenokarsinomlu 485 hastada mitoz sayısını da içeren "grade" leme sisteminin değerlendirdi. Mitoz sayısının ≥ 5 olan hastalarda 0-1 olan hastalara göre rekürrensiz sağkalım daha düşük bulunarak (sırası ile; %73 ve %91, $p<0.001$) rutin pratikte kullanılabilecek pratik bir metot olduğu bildirildi (102).

Fontanini ve arkadaşları tarafından yapılan T1-2, N0 KHDAK'li 40 hastalık çalışmalarında, tek değişkenli analizde mitoz sayısı ≥ 8 olan hastalarda, < 8 olan hastalara göre sağkalım için önemli kötü bir prognostik faktör olduğu tesbit edildi (103).

Diğer bir çalışmada Macchiarini ve arkadaşları T1-2, N0 KHDAK'li 45 hastada tek değişkenli analizde, mitoz sayısı ≥ 8 olan hastalarda, < 8 olan hastalara göre sağkalım için anlamlı bir kötü prognostik faktör olduğunu buldular ($p=0.008$) (104).

Barletta ve arkadaşları tarafından yapılan sadece cerrahi veya cerrahi sonrası adjuvan tedavi uygulanan akciğer adenokarsinomlu 85 hastada mitoz sayısı ≥ 13 olan hastalarla < 13

olan hastaları karşılaştırdığında genel sağkalım düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p=0.26$) (105).

Bu çalışmada da mitoz sayısı <7 olan hastaların ≥ 7 olanlara göre genel sağkalım, lokal kontrol, hastalıksız sağkalım açısından karşılaştırıldığında mitoz sayısı ≥ 7 olanlarda daha kötü olmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p=0,623$, $p=0,505$, $p=0,409$). Bu sonuç; yüksek mitoz sayısının kötü sağkalımı gösteren bütün çalışmalarla uyumlu olmasına rağmen Barletta ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi prognostik bir faktör olarak bulunmadığını göstermektedir. Bu farklılığın nedeni, farklı evre, histopatolojik tip ve eşik değerlerin alındığı, homojen olmayan hasta gruplarının dahil edildiği ve karşılaştırma için tam uygun olmayan çalışmaların olması olabilir.

Klinik pratikte yararlı bir prognostik faktör olabilmesi için özellikle pozitiflik eşiği açısından immünohistokimyasal tekniklerin standardizasyonu gereklidir. Ayrıca, bu sonuçların klasik iyi bilinen prognostik faktörleri dikkate alan uygun çoklu değişken analizleri ile birlikte tasarımı ileriye dönük çalışmalarla doğrulanması gereklidir.

5. SONUÇLAR

Bu çalışmaya alınan 84 evre III KHDAK'lı olgularda SPARC ekspresyonunun İHK boyamasında 48 (%57) olguda düşük ekspresyon ve 36 (%43) olguda ise yüksek ekspresyon olduğu saptandı. SPARC ekspresyonu yüksek olanlarda lokal kontrol, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım istatistiksel anlamı olarak düşük bulundu. SPARC ekspresyonunun kemoradyoterapi cevabı ile ilişkisi gösterilemedi. Bu çalışmada aynı evre hasta grubu ve homojen tedavi ile SPARC'ın prognostik önemi araştırıldığı için SPARC'ın prognoz üzerine olan olumsuz etkisi önceki çalışmalardan daha net bir şekilde ortaya konulmuştur. Ki-67 negatif hastalarda lokal kontrol, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım oranları daha iyi olmakla birlikte istatistiksel anlamı seviyeye ulaşmadı. Ki-67 pozitif ve negatif hastalar arasında yaş, cinsiyet, T evresi, N evresi ve histopatolojik olarak fark saptanamadı. SPARC sonucuna benzer şekilde Ki-67 ve mitoz sayısı da kemoradyoterapi cevabı ile ilişkili değildi. Mitoz sayısı lokal kontrol, hastalıksız ve genel sağkalım oranları, mitoz sayısı <7 olanlarda daha iyi olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamı değildi.

Ki-67 ve mitoz sayısının lokal kontrol, hastalıksız ve genel sağkalım üzerindeki olumsuz etkisinin istatistiksel olarak anlamsız olması, yetersiz hasta sayısına bağlı olabileceği gibi bronkoskopik biyopsi materyalinde çalışılmış olması ve standardize edilmiş bir pozitiflik eşiği olmamasına bağlı olabilir. Bu yüzden Ki-67 ve mitoz sayısının, diğer rutin kullanılan proliferatif markırlar ile birlikte değerlendirilmesi ve optimal değerlendirme şartlarının da daha ayrıntılı olarak tanımlanmasına ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Henry Wagner, Jr. Non–Small Cell Lung Cancer. In: L.L. Gunderson, J.E. Teper. Clinical Radiation Oncology. Third ed. Saunders, Philadelphia, (2012), pp. 805-837.
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. Warde P, Payne D: Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-EVRE small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis, J Clin Oncol 10:890-895, 1992.
4. Çelik İ. Akciğer kanserinde epidemiyoloji. In: Engin K, Ozyardımcı N, eds. Akciğer kanserleri tanı ve tedavide temel ilkeler ve uygulamalar. İstanbul: Avrupa TıpKitapçılık Ltd. Şti. 2001;50-56
5. Carney DN. Lung cancer :time to move on from chemotherapy. N Engl J Med 2002;346:1236-127
6. Ginsberg RJ, Vokes EE, Rosenzweig K. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer principles and practice of oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins. 2001:925-983
7. Omenn GS, Merchant J, Boatmann E et al. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. Environ Healt Perspect 1986;70:51-56.
8. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. Lancet. 2009 Oct 10;374(9697):1243-51
9. Aydiner A, Ece T, Topuz E. Akciğer Kanseri Tanı-Tedavi-Takip. Antakya Konsensus Raporu. Nobel Tıp Kitapevi 2010
10. Stahel RA, Ginsberg R, Havemann K et al. Staging and prognostic factors in small-cell lung carcinoma of the lung. Consensus report. Lung Cancer 1989;5:119-26.
11. 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.

12. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis 1995;311:899-909.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.

22. 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.
23. 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-small cell lung cancer (NSCLC): Initial results from intergroup trial 0139 (RTOG 93-09). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003.
24. Albain KS, Crowley CC, LeBlanc M et al. Survival determinants in extensive stage non-small cell lung cancer: Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991;9:1618-1626.
25. Bunn PA Jr, Kelly K. New chemotherapeutic agents prolong survival and improve quality of life in non-small cell lung cancer: a review of the literature and future directions. *Clin Cancer Res* 1998;4:1087-1100.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Targeted therapy in non-small cell lung cancer. Gettinger S. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008 Jun;29(3):291-301.
31. Bonnette P, Puyo P, Gabriel C et al. Surgical management of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest* 2001; 119: 1469-75.
32. Wasi S, Otsuka K, Yao KL, Tung PS, Aubin JE, Sodek J, Termine JD (June 1984). "An osteonectinlike protein in porcine periodontal ligament and its synthesis by periodontal ligament fibroblasts". *Can. J. Biochem. Cell Biol*. 62 (6): 470–8.

33. Guweidhi A, Kleeff J, Adwan H, Giese NA, Wente MN, Giese T, Büchler MW, Berger MR, Friess H (August 2005). "Osteonectin influences growth and invasion of pancreatic cancer cells". *Ann.Surg.* 242 (2):224-234. doi:10.1097/01.sla.0000171866.45848.68. PMC 1357728. PMID 16041213.
34. Miyoshi K, Sato N, Ohuchida K, et al. SPARC mRNA expression as a prognostic marker for pancreatic adenocarcinoma patients. *Anticancer Res*, 2010,30:867-871.
35. Gilles, C., Bassuk, J. A., Pulyaeva, H., Sage, E. H., Foidart, J. M., and Thompson, E. W. SPARC/osteonectin induces matrix metalloproteinase 2 activation in human breast cancer cell lines. *Cancer Res.*, 58: 5529–5536, 1998.
36. Shankavaram, U. T., DeWitt, D. L., Funk, S. E., Sage, E. H., and Wahl, L. M. Regulation of human monocyte matrix metalloproteinases by SPARC. *J. Cell. Physiol.*, 173: 327–334, 1997.
37. Iacobuzio-Donahue, C. A., Argani, P., Hempen, P. M., Jones, J., and Kern, S. E. The desmoplastic response to infiltrating breast carcinoma: gene expression at the site of primary invasion and implications for comparisons between tumor types. *Cancer Res.*, 62: 5351–5357, 2002.
38. Watkins G, Douglas-Jones A, Bryce R, et al. Increased levels of SPARC (osteonectin) in human breast cancer tissues and its association with clinical outcomes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2005,72:267-272.
39. Gradishar WJ. Albumin-bound paclitaxel: a next-generation taxane. *Expert Opin Pharmacother*, 2006,7:1041-1053.
40. Gradishar WJ, Tjuland S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005,23:7794-7803.
41. Nagai MA, Gerhard R, Fregnani JH, et al. Prognostic value of NDRG1 and SPARC protein expression in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, 2010,126:1-14.
42. Tai IT, Dai M, Owen DA, et al. Genome-wide expression analysis of therapy-resistant tumors reveals SPARC as a novel target for cancer therapy. *J Clin Invest*, 2005,115:1492-1502.
43. Cheetham S, Tang MJ, Mesak F, et al. SPARC promoter hypermethylation in colorectal cancers can be reversed by 5-Aza-2'-deoxycytidine to increase SPARC expression and improve therapy response. *Br J Cancer*, 2008,98:1810-1819.

44. Socha MJ, Said N, Dai Y, et al. Aberrant promoter methylation of SPARC in ovarian cancer. *Neoplasia*, 2009,11:126-135.
45. Chlenski A, Liu S, Guerrero LJ, et al. SPARC expression is associated with impaired tumor growth, inhibited angiogenesis and changes in the extracellular matrix. *Int J Cancer*, 2006,118:310-316.
46. Yiu GK, Chan WY, Ng SW, et al. SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine) induces apoptosis in ovarian cancer cells. *Am J Pathol*, 2001,159:609-622.
47. Schiemann BJ, Neil JR, Schiemann WP. SPARC inhibits epithelial cell proliferation in part through stimulation of the transforming growth factor-beta signaling system. *Mol Biol Cell*, 2003,14:3977-3988.
48. Desai N, Trieu V, Damascelli B, et al. SPARC expression correlates with tumor response to albumin-bound paclitaxel in head and neck cancer patients. *Transl Oncol*, 2009,2:59-64.
49. Podhajcer OL, Benedetti LG, Girotti MR, et al. The role of the matricellular protein SPARC in the dynamic interaction between the tumor and the host. *Cancer Metastasis Rev*, 2008,27:691-705.
50. McCluggage WG. Immunohistochemistry as a diagnostic aid in cervical pathology. *Pathology* 2007 ;39:97-111.
51. Schwaring R. Little missed markers markers and Ki67. *Lab Investigation* 1993; 68:597-599.
52. Rosai J. Respiratory tract. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed. China, 2004, Mosby, pp.305-458.
53. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 1983;15:31:13-20.
54. Tavassoli FA. General consideration. In: *Pathology of the Breast*. ed.2. Connecticut, 1999, Appleton & Lange, pp.26-62.
55. Huisman MA, De Heer E, Grote JJ. Cholesteatoma epithelium is characterized by increased expression of Ki-67, p53 and p21, with minimal apoptosis. *Acta Otolaryngol* 2003; 123: 377-82).
56. Bai M, Agnantis NJ, Kamina S, Demou A, Zagorianakou P, Katsaraki A, Kanavaros P. In vivo cell kinetics in breast carcinogenesis. *Breast Cancer Res* 2001; 3: 276-283

57. Dağıstan E. Meme kanserinde hücre proliferasyonunun değerlendirilmesi (uzmanlık tezi). İstanbul:Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi;2002.
58. Ikeda G, Isaji S, Das BC, Watanabe M, Kawarada Y. Prognostic significance of biologic factors in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1999;86:1396-1405.
59. Matsushima H, Goto T, Hosaka Y, Kitamura T, Kawabe K. Correlation between proliferation, apoptosis and carcinogenesis in prostate carcinoma and their relation to androgen ablation. *Cancer* 1999;85:1823-1827.
60. Manzoni G, Verlato G, Tomezzoli A, Guglielmi A, Pelosi G, Ricci F. Study on Ki67 immunoreactivity as a prognostic indicator in patients with advanced gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1998;28:534-537.
61. Batur Ş. Larinks skuamöz hücreli karsinomlarında Fas, Fas Ligand ve Ki67 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırılması (uzmanlık tezi). İstanbul:Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi;2004.
62. Oosterhuis J. Wolter A, Schapers Rene FM, Janssen-Heijnen Maryaska LG, Smeets A.Wim GB, Pauwels Ruud PE. MIB-1 as a Proliferative Marker in Transitional cell Carcinoma of the Bladder. Clinical Significance and Comparison with other Prognostic Factors. *Cancer* 2000; (88)11: 2598-2605
63. Rosai J, Bladder in Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Volum I, Chapter 17, 9nd Ed, Mosby, China, 2004: 1317-1359
64. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 Protein: From the Known and the Unknown. *Journal of Cellular Physiology*, 2000; 182: 311-322.
65. Drach J, Gattringer C, Glassl H, Drach D, Huber H. The Biological and Clinical Significance of the Ki-67 Growth Fraction in Multipl Myeloma. *Hematologic Oncology*, 1992; 10: 125-134.
66. Miguel G A, Matutes E, Tarin F, Garcia T J, Miguel S A, Carbonnel F, Catovsky D.Circulating Ki-67 Positive Lymphocytes in Multiple Myeloma and Benign Monoclonal Gammopathy. *Journal of Clinical Pathology*, 1995; 48: 835-839.
67. Brown D C, Gatter K C. Ki67 protein: the Immaculate Deception? *Histopathology*, 2002; 40:2-11.

68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. Kaplan B, et al. Preliminary results of a phase II study of weekly paclitaxel (PTX) and carboplatin (CBDCA) administered concurrently with thoracic radiation therapy (TRT) followed by consolidation chemotherapy with PTX/CBDCA for stage III unresectable non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Am J Clin Oncol*. 2004;27:603–610.
72. National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2012. <http://www.nccn.org>
73. Podhajcer OL, Benedetti LG, Girotti MR, et al. The role of the extracellular matrix protein SPARC in the dynamic interaction between the tumor and the host. *Cancer Metastasis Rev*, 2008;27:691-705.
74. Chlenski A, Cohn SL. Modulation of matrix remodeling by SPARC in neoplastic progression. *Semin Cell Dev Biol*, 2010;21:55-65.
75. Tai IT, Tang MJ. SPARC in cancer biology: its role in cancer progression and potential for therapy. *Drug Resist Updat*, 2008;11:231-246.
76. Chin D, Boyle GM, Williams RM, et al. Novel markers for poor prognosis in head and neck cancer. *Int J Cancer*, 2005;113:789-797.
77. Miyoshi K, Sato N, Ohuchida K, et al. SPARC mRNA expression as a prognostic marker for pancreatic adenocarcinoma patients. *Anticancer Res*, 2010;30:867-871.
78. Zhao ZS, Wang YY, Chu YQ, et al. SPARC is associated with gastric cancer progression and poor survival of patients. *Clin Cancer Res*, 2010;16:260-268.

79. Said N, Socha MJ, Olearczyk JJ, et al. Normalization of the ovarian cancer microenvironment by SPARC. *Mol Cancer Res*, 2007, 5:1015-1030.
80. Taghizadeh F, Tang MJ, Tai IT. Synergism between vitamin D and secreted protein acidic and rich in cysteine-induced apoptosis and growth inhibition results in increased susceptibility of therapy-resistant colorectal cancer cells to chemotherapy. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6:309-317.
81. Infante JR, Matsubayashi H, Sato N, et al. Peritumoral fibroblast SPARC expression and patient outcome with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol*, 2007, 25:319-325.
82. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Brekken RA, et al. Enhanced expression of SPARC/osteonectin in the tumor-associated stroma of non-small cell lung cancer is correlated with markers of hypoxia/acidity and with poor prognosis of patients. *Cancer Res*, 2003, 63:5376-5380.
83. Zhang Z, Wang Z, Liu X, et al. Correlation of KLF4 and SPARC Expression with the Clinical Characteristics of Non-small Cell Lung Cancer. *Chin J Lung Cancer*, December 2012, Vol. 15, No. 12.
84. Sylke Schneider, JiMin Yochim, Jan Brabender, et al. Osteopontin But Not Osteonectin Messenger RNA Expression Is a Prognostic Marker in Curatively Resected Non-Small Cell Lung Cancer *Clin Cancer Res* 2004; 10:1588-1596.
85. Yan Huang, Jing Zhang, Yuan-Yuan Zhao et al. SPARC expression and prognostic value in non-small cell lung cancer. *Chinese Journal of Cancer* 2012; Vol. 31 Issue 11 doi: 10.5732/cjc.012.10212
86. Fauzia Siddiq, Fazlul H. Sarkar, Anil Wali et al. Increased osteonectin expression is associated with malignant transformation and tumor associated fibrosis in the lung. *Elsevier Lung Cancer* (2004) 45, 197—205
87. Hall PA, Richards MA, Gregory WM, D'ardenne AJ, Lister TA, Stansfeld AG: The prognostic value of KI67 immunostaining in non-Hodgkin's lymphoma. *J Pathol* 1988, 154:223—225.
88. Walker RA, Camplejohn RS: Comparison of monoclonal antibody Ki67 reactivity with grade and DNA flow cytometry of breast carcinomas. *Br J Cancer* 1988, 57:281—283.
89. Soomro IN, Whimster WF: Growth fraction in lung tumours determined by Ki67 immunostaining and comparison with AgNOR scores. *J Pathol* 1990, 162:217—222.

90. Scagliotti GV, Micela M, Gubetta L, Leonardo E, Cappia S, Borasio P, Pozzi E: Prognostic significance of Ki67 labelling in resected non small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1993, 29A:363–365.
91. Hommura F, Dosaka-Akita H, Mishina T, Nishi M, Kojima T, Hiroumi H, Ogura S, Shimizu M, Katoh H, Kawakami Y: Prognostic significance of p27KIP1 protein and ki-67 growth fraction in non-small cell lung cancers. *Clin Cancer Res* 2000, 6:4073–4081.
92. Nguyen VN, Mirejovski T, Melinova L, Mandys V: Expression of cyclin D1, Ki67 and PCNA in non-small cell lung cancer: prognostic significance and comparison with p53 and bcl-2. *Acta Histochem* 2000, 102:232–238.
93. Maddau C, Confortini M, Bisanzi S, Janni A, Montinaro F, Paci E, Pontenani G, Rulli P, Salani A, Zappa M, Benvenuti A, Carozzi FM: Prognostic significance of p53 and Ki-67 antigen expression in surgically treated non-small cell lung cancer: immunocytochemical detection with imprint cytology. *Am J Clin Pathol* 2006, 125:425–431.
94. Ishida H, Irie K, Itoh T, Furukawa T, Tokunaga O: The prognostic significance of p53 and bcl-2 expression in lung adenocarcinoma and its correlation with Ki-67 growth fraction. *Cancer* 1997, 80:1034–1045.
95. Martin B, Paesmans M, Mascaux C, Berghmans T, Lothaire P, Meert A-P, Lafitte J-J, Sculier J-P: Ki-67 expression and patients survival in lung cancer: systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer* 2004, 91:2018–2025.
96. Spyrtos F, Ferrero-Pous M, Trassard M, Hacene K, Phillips E, Tubiana-Hulin M, Le DV. Correlation between MIB-1 and other proliferation markers: clinical implications of the MIB-1 cutoff value. *Cancer*. 2002;94:2151–2159.
97. Ciancio N, Galasso MG, Campisi R, et al. Prognostic value of p53 and Ki67 expression in fiberoptic bronchial biopsies of patients with non-small cell lung cancer. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2012, 7:29.
98. Viberti L, Papotti M, Abbona GC, Celano A, Filosso PL, Bussolati G: Value of Ki-67 immunostaining in preoperative biopsies of carcinomas of the lung. *Hum Pathol* 1997, 28:189–192.

99. Maddau C, Confortini M, Bisanzi S, et al. Prognostic significance of p53 and Ki 67 antigen expression in surgically treated non-small cell lung cancer: immunocytochemical detection with imprint cytology. *Am J Clin Pathol* 2006, 125:425–431.
100. Martin B, Paesmans M, Mascaux C, Berghmans T, Lothaire P, Meert A-P, Lafitte J-J, Sculier J-P: Ki-67 expression and patients survival in lung cancer: systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer* 2004, 91:2018–2025.
101. Poleri C, Morero JL, Nieva B, et al. Risk of Recurrence in Patients With Surgically Resected Stage I Non-small Cell Lung Carcinoma. *CHEST* 2003; 123:1858–1867
102. Kadota K, Suzuki K, Kachala SS et al. A grading system combining architectural features and mitotic count predicts recurrence in stage I lung adenocarcinoma. *Mod Pathol*. 2012 Aug;25(8):1117-27. doi: 10.1038/modpathol.2012.58. Epub 2012 Apr 13
103. Fontanini G, Macchiarini P, Pepe S, et al. The expression of proliferating cell nuclear antigen in paraffin sections of peripheral, node-negative non-small cell lung cancer. *Cancer*. 1992 Sep 15;70(6):1520-7.
104. Macchiarini P, Fontanini G, Hardin MJ, et al. Blood vessel invasion by tumor cells predicts recurrence in completely resected T1 N0 M0 non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993 Jul;106(1):80-9.
105. Barletta JA, Yeap BY, Chirieac LR. Prognostic significance of grading in lung adenocarcinoma. *Cancer*. 2010 Feb 1;116(3):659-69. doi: 10.1002/cncr.24831.

EKLER

EK1: HASTA LİSTESİ VE DOSYA NUMARASI

1.	D.U.	1529226
2.	Ş.A.	1425801
3.	A.K.	1130862
4.	M.K.	1535661
5.	İ.K.	1539382
6.	H.D.	1525259
7.	F.B.	691801
8.	İ.Ö.	1527290
9.	İ.Y.	1580080
10.	F.B.	1547820
11.	H.A.	1035717
12.	K.Ö.	1574954
13.	O.Ö.	1539813
14.	A.F.	1585917
15.	K.K.	1552605
16.	M.E.	1529740
17.	H.H.Ş.	1550376
18.	T.Ç.	1559780
19.	M.K.	1631386
20.	M.K.	1586309
21.	B.A.	1564854
22.	Ş.P.	1629908
23.	A.K.	1610579
24.	H.E.E.	1671022
25.	S.Y.	1535339
26.	A.A.	1468225
27.	N.V.	1437831
28.	M.A.	1530797
29.	A.Y.	1609863
30.	M.Ş.	1720355
31.	A.T.	1912342

32.	B.Ş.	1676057
33.	V.K.	1588182
34.	G.T.	1360207
35.	N.Ş.	1449500
36.	E.K.	1647229
37.	K.M.	1516642
38.	İ.E.	1732430
39.	E.D.	1678956
40.	O.K.	1665918
41.	B.Ö.	1567093
42.	A.E.	1272310
43.	M.K.	1455664
44.	M.A.	1683250
45.	Z.P.	1624652
46.	R.K.	698684
47.	İ.K.	1820195
48.	M.S.	1654054
49.	A.B.	1759507
50.	K.U.	1795508
51.	S.K.	1795541
52.	K.M.	1681668
53.	A.G.	1750518
54.	R.Ş.	1767683
55.	H.H.A.	1820613
56.	M.Ç.	1819528
57.	M.K.	1836983
58.	N.A.	2009433
59.	E.N.	1901702
60.	M.Ş.	2009464
61.	M.D.	1974099
62.	H.M.	1378705
63.	İ.K.	1378217
64.	Z.A.	1851862

65.	K.U.	1231109
66.	H.T.	1851817
67.	M.K.	1740956
68.	M.K.	1918047
69.	E.T.	1811761
70.	E.E.	1939024
71.	S.Y.	1948119
72.	Y.E.	2030335
73.	M.Ç.	2004721
74.	İ.G.	2004705
75.	Y.Ü.	1678830
76.	H.İ.Ö.	1851822
77.	A.K.	1642497
78.	H.K.	1607904
79.	N.A.	1750765
80.	M.H.	1633361
81.	Ö.Ö.	1913059
82.	M.C.G.	1832757
83.	M.Ç.	1731002
84.	A.Ş.	1614736

TC.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Neslihan KURTUL 'a ait "Klinik Hicreli D11 Akciger Kanserlerinde Ki-67, Spare ve Mitoz Sayıların Tedavi Cevabı ve Sağkalım Etkisinin Değerlendirilmesi" adlı tezi, jüriimiz tarafından Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 25.4/2013

İmza

Üye: Prof. Dr. Binyamin KAPLAN İmza

Üye: Doç. Dr. Oguz Gökçe YILDIRAN İmza

Üye: ...C...D:1...9.C... .\ + 9.Y İmza

Üye: imza

Üye: imza