TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKCİĞER KANSERİ TANISI ALAN HASTALARDA SERUM VEGF (vascular endothelial growth factor) ve Ang-2 (anjiopoietin-2) DÜZEYLERİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Dr. Pınar AKIN KABALAK

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. İsmail SAVAŞ

ANKARA
2013

KABUL VE ONAY

Türkiye Cumhuriyeti
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

"Akciğer Kanseri Tanısı Alan Hastalarda Serum VEGF (vasküler endotelyal growth faktör) ve Anjiopoetin-2 Düzeylerinin Prognostik Değeri" "başlıklı

Dr.Pınar AKIN KABALAK'a

ait bu çalışma aşağıdaki juri tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:03/01/2013

Prof.Dr.Gülseren Karabıyıkoğlu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Prof.Dr.İsmail Savaş
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Tez Danışmanı

Doç.Dr. Zeynep Pınar Önen
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince gelişmemde bana yol gösteren değerli Anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Gülseren Karabıyıkoğlu ve tüm hocalarıma,

Bilgi ve tecrübesinden yararlandığım, tezimin her aşamasında yolumu açan değerli tez danışmanın *Prof. Dr. İsmail SAVAŞ'A*,

Bu süreçte desteğini esirgemeyen değerli hocam *Prof. Dr. Akın KAYA, Prof. Dr. Gökhan ÇELİK, Uzm. Dr. Aydın ÇİLEDAĞ ve Uzm. Dr. Nalan DEMİR'e*,

Meslek hayatımdaki bu kıymetli 5 yıla ortak olan ve desteklerini esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarım, hemşireler ve yardımcı sağlık çalışanlarına,

Bugünlere gelmemde en büyük emeği olan annem, babam ve kardeşime,

Her daim ufkumu açan ve desteğini hep yanımda hissettiğim hayat arkadaşım *Dr. Mahmut KABALAK'a*

Varlığı ile hayatıma ışık saçan canım oğlum *Ali Ege'ye* sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY i
ÖNSÖZ ii
İÇİNDEKİLER iii
SİMGELER ve KISALTMALAR vi
ŞEKİLLER DİZİNİ ix
TABLOLAR DİZİNİ x
1. GİRİŞ 11
2. GENEL BİLGİLER 14
2.1. AKCİĞER KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ 14
2.2. TARAMA ve ERKEN TANI 14
2.3. ETİYOLOJİ 15
2.4. AKCİĞER KANSERİNDE GENETİK VE MOLEKÜLER DEĞİŞİKLİKLER 16
2.4.1. Myc Ailesi 17
2.4.2. Ras 18
2.4.3. Retinoblastom Geni 18
2.4.4. p53 Geni 18
2.4.5. 9p Heterozigozite Kaybı 19
2.4.6. 5q Heterozigozite Kaybı 19
2.4.7. Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Ailesi 19
2.5. AKCİĞER KANSERİNİN HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRMASI 20
2.5.1. Preinvazif Lezyonlar 23
2.5.1.1. Squamöz displazi ve karsinoma in situ 23
2.5.1.2. Atipik adenomatöz hiperplazi 23
2.5.1.3. Adenokarsinom in situ 23

2.5.1.4. Difüz idiopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi 24
2.6. KLİNİK ÖZELLİKLER 24
2.6.1. Primer Tümöre Bağlı Semptomlar 24
2.6.2. İntratorasik Yayılıma Bağlı Semptomlar 25
2.6.3. Paraneoplastik Sendromlar 26
2.6.4. Uzak Metastazlara Bağlı Semptomlar 27
2.7. TANI YÖNTEMLERİ VE EVRELENDİRME 28
2.7.1. Direkt Akciğer Grafisi 28
2.7.2. Bilgisayarlı Toraks Tomografisi (BTT) 29
2.7.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) 30
2.7.4. Pozitron Emisyon Tomografi - Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT) 30
2.7.5. Balgam Sitolojisi 31
2.7.6. Fiberoptik Bronkoskopi 31
2.7.7. Transtorasik İğne Aspirasyonu 33
2.7.8. Torasik Cerrahi İşlemler 33
2.7.9. Evrelendirme 33
2.8. ANJİOGENEZİS SÜRECİ VE TÜMÖR ANJİOGENEZİSİ 35
2.8.1. VEGF 36
2.8.2. Anjiopoietin-2 38
3. GEREÇ VE YÖNTEM 40
3.1. HASTA SEÇİMİ 40
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 41
4. BULGULAR 42
4.1. HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ 42
4.2. HİSTOPATOLOJİK TİP DAĞILIMI, TNM EVRELEMESİ VE OPERABİLİTE 42
4.3. VERİLEN TEDAVİLER VE TAKİP SÜRESİ 45
4.4. HÜCRE TİPİ VE EVRELERE GÖRE SERUM VEGF ve Ang-2 DÜZEYLERİ 46
4.6. YAŞAM SÜRESİ ANALİZLERİ 49

4.6.1. Evreye Göre Yaşam Süreleri 49
4.6.2. TNM Sınıflamasına Göre Yaşam Süreleri 51
4.6.3. Hücre Tipine Göre Yaşam Süresi Analizleri 54
4.6.4. Operabilite ve KOAH Varlığının Yaşam Süresine Etkisi 55
4.7. Ang-2'NİN YAŞAM SÜRELERİ İLE İLİŞKİSİ 57
4.8. VEGF DÜZEYİNİN HÜCRE TİPİNE GÖRE DEĞİŞİMİ 60
4.9. SERUM VEGF DÜZEYİNİN EVRE, OPERABİLİTE VE KOAH VARLIĞINA GÖRE DEĞİŞİMİ 60
4.10. VEGF ve Ang-2 KORELASYONU 60
5. TARTIŞMA 61
6. SONUÇLAR 68
ÖZET 70
SUMMARY 72
KAYNAKLAR 74

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

AIS : Adenokarsinoma in situ

Ang-1 : Anjiopoietin-1

Ang-2 : Anjiopoietin-2

ATS : American Thoracic Society

BAK : Bronşioloalveolar kanser

BAL : Bronkoalveolar lavaj

BTT : Bilgisayarlı Toraks Tomografisi

CIS : Carcinoma in situ

COPD : Chronic obstructive pulmonary disease

C-11 : Karbon-11

DNA : Deoksiribonükleik asit

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütünün

EBUS : Endobronşial ultrason

ECOG-PS : Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status

EGF : Epidermal Growth Factor

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

ELISA : Enzyme-linked immunosorbant assay kit

ERS : European Respiratory Society

FDA : Food and Drug Administration

FDG : Florodeoksiglukozdur

FGF : Fibroblast growth factor

F-18 : Flor-18

HER : Human Epidermal Growth Factor Receptor

HPOA **:** Hipertrofik pulmoner osteoartropati

IARC **:** The International Agency for Research on Cancer

IASLC **:** International Association for the Study of Lung Cancer

İHK **:** İmmünhistokimya

KHAK **:** Küçük hücreli akciğer kanseri

KHDAK **:** Küçük hücre dışı akciğer kanseri

KIDEM **:** İzmir Kanser Kayıt Merkezi

KOAH **:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KT **:** Kemoterapi

LDH **:** Laktat dehidrogenaz

MIA **:** Minimal invazif adenokarsinom

MRG **:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

NSCLC **:** Non-small cell lung cancer

N-13 **:** Azot-13

O-15 **:** Oksijen-15

PDGF **:** Platelet derived growth factor

PET-BT **:** Pozitron emisyon tomografi - bilgisayarlı tomografi

PIGF **:** Plasental büyüme faktörü

RR **:** Rölativ risk

RT **:** Radyoterapi

RT-PCR **:** Real time polimerase chain reaction

SCLC **:** Small cell lung cancer

SSS **:** Santral sinir sistemi

SUV **:** Standart uptake volume

TBİA **:** Transbronşial iğne aspirasyonu

Tie **:** Endotel hücre yüzeyindeki tirozin kinaz reseptörü

TNM **:** Tümör boyutu-lenf nodu-metastaz

TNF-alfa **:** Tümör nektoz faktör-alfa

TTİA **:** Transtorasik iğne aspirasyonu

TÜİK **:** Türkiye İstatistik Kurumu

USG **:** Ultrason

VATS **:** Video eşliğinde torakoskopik cerrahi

VEGF **:** Vascular endothelial growth factor

VKS **:** Vena kava süperior

VKSS **:** Vena kava süperior sendromu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. Neovaskülarizasyon 37

Şekil 4.1. KHAK ve KHDAK'de cinsiyet dağılımı 42

Şekil 4.2. Hücre tipi dağılımı 43

Şekil 4.3. Evre dağılımları 43

Şekil 4.4. T evrelemesi 44

Şekil 4.5. N evrelemesi 44

Şekil 4.6. M evrelemesi 45

Şekil 4.7. Ang-2 için ROC analizi 46

Şekil 4.8. Evrelere göre yaşam süreleri 49

Şekil 4.9. Sınırlı-yaygın hastalıkta yaşam süresi analizi 50

Şekil 4.10. T sınıflamasına göre yaşam süreleri 51

Şekil 4.11. N sınıflamasına göre yaşam süresi analizleri 52

Şekil 4.12. M evrelemesine göre yaşam süreleri 53

Şekil 4.13. Hücre tipine göre yaşam süreleri 54

Şekil 4.14. Operabilitenin yaşam süresine etkisi 55

Şekil 4.15. KOAH varlığının yaşam süresine etkisi 56

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. Akciğer kanserinin tütün dışı nedenleri 16

Tablo 2.2. DSÖ 2004 Akciğer Kanserinin Histopatolojik Sınıflandırması 21

Tablo 2.3. IASLC/ERS/ATS Ortak Yeni Adenokarsinom Sınıflandırması 22

Tablo 2.4. Sık görülen paraneoplastik sendromlar 27

Tablo 2.5. Akciğer kanserinde ekstratorasik metastaz bölgeleri 28

Tablo 2.6. Akciğer grafisinin sistematik incelemesi 29

Tablo 2.7. KHDAK'da TNM sınıflaması 34

Tablo 2.8. KHDAK'da TNM evrelemesi 34

Tablo 2.9. KHAK'da evrelemesi 35

Tablo 4.1. Tedaviler 45

Tablo 4.2. Hücre tipi ve evrelere göre serum VEGF ve Ang-2 düzeyleri 47

Tablo 4.3. KHDAK'de hücre tipi ve VEGF-Ang-2 düzeyleri ile ilişkisi 48

Tablo 4.4. KHAK ve KHDAK için yaşam süresi analizleri 57

Tablo 4.5. Hücre tipleri için belirlenen yaşam sürelerine ait p değerleri 57

Tablo 4.6. KHAK'de evrelere göre yaşam süresi analizi 58

Tablo 4.7. Inoperable grupta yaşam süresi analizi 59

Tablo 4.8. Sigara kullanımı ile belirteçlerin ilişkisi 59

1. GİRİŞ

Kanser, özellikle ileri evrede saptandığında ciddi mortalite ve morbidite nedenidir. Herhangi bir tarama yöntemi bulunmayan ve sıklıkla ileri evrede tanı alan akciğer kanseri de tüm kanserler içinde, dünya verilerine göre %12.5 oranında insidans hızına sahip ve tüm kanser ölümlerinin %17.5'inden sorumludur (1). Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı'nın 2006 yılı verilerine göre erkeklerde en sık görülen malignitelerde akciğer kanseri ilk sırada yer almaktadır. Kadınlarda ise akciğer kanseri en sık dördüncü kanser iken meme kanseri birinci sıradadır (2).

International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)'nin yeni evreleme sistemine göre belirlediği sağkalım oranları incelendiğinde evre IA'da %50 olan 5 yıllık sağkalım, evre IV'de %2 ye düşmektedir. Erken evre küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) ise en yüksek 5 yıllık sağkalım oranı %38'dir (3).

1990 yılından itibaren kanser tedavisinde, anti-anjiogenik ajanların etkinliği üzerinde araştırmalar artış göstermiştir. Ve nitekim 9 yıl önce ilk olarak bevacizumab (vasküler endotelyal büyüme faktörüne karşı monoklonal antikor) kolorektal kanser tedavisinde *Food and Drug Administration* (FDA) onayı almıştır. Takiben ileri evre küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK), metastatik böbrek kanseri ve glioblastoma multiforme için de onay verilmiştir. Anti-anjiogenik ilaçlar 3 mekanizma ile tedavide yer almaktadır. Yeni damar oluşumunu durdurarak, metastazları engelleyerek ve tümör içi kan basıncını azaltıp diğer kemoterapotik ilaçların etkinliğini arttırarak etkin olurlar. Hem fizyolojik (yara iyileşmesi, embriyonik gelişim, menstrüel siklus, korpus luteum formasyonu) hem de patolojik durumlarda temel düzenleyici olması dolayısıyla VEGF anti-anjiogenik tedavinin ana molekülüdür (4).

VEGF düzeyi ile akciğer kanseri arasındaki ilişkinin incelendiği, 49 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada hastalığın evresi ile VEGF düzeyinin doğrusal bir

ilişkiye sahip olduğu gösterilmiştir (5). Yine küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı alan 75 hasta ile Türkiye'den yapılan bir çalışmada, inoperable olan grupta VEGF düzeyi operable gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (6). Her iki çalışmada da hücre tipi ile VEGF düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır.

Tümör anjiogenezisinde VEGF ile korele rol oynayan ve akciğer kanserli dokuda yüksek olduğu tespit edilen Ang-2 bu çalışmadaki diğer anjiogenik belirteçtir. Anjiopoietin 1 ve 2, Tie (endotel hücre yüzeyindeki tirozin kinaz reseptörü) reseptörüne bağlanarak görev yaparlar. Anjiopoietin-1 (Ang-1) endotel hücreleri arasındaki bağlantıları kuvvetlendirerek damar stabilizasyonunu sağlarken Ang-2 aynı reseptöre bağlanarak bu etkiyi destabilize eder. Ang-2 tarafından destabilize olmuş damar yatağının anjiogenez sürecine geçmesi için ortamda VEGF bulunması gerekir. Akciğer kanseri tanısı alan 136 hastanın ortalama 19.6 ay takip edildiği bir çalışmada, KHDAK olgularda serum Ang-2 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hasta grup kendi içinde değerlendirildiğinde Ang-2 düzeyi yüksek olanlarda yaşam süresi daha kısa izlenmiştir (7).

Sonuç olarak eldeki tedavi rejimlerine rağmen mortalitesi oldukça yüksek olan akciğer kanseri için de anti-anjiogenik tedaviler araştırılmaktadır. Geleneksel tedavilerle kombine ya da tek başına kullanıma girmeye başlamış bu tedavilere karşı direnç ve bu tedavilerden doğabilecek yan etkiler rutin kullanımdaki kemoterapötiklere göre daha az orandadır. Gelecekte hedefe yönelik bu tedavilerin kanser tedavisinde yüz güldürücü sonuçlar doğuracağı, yaşam beklentisini arttıracağı görüşündeyiz. Bu bilgiler ışığında tezimizin amaçları:

1- Hem KHAK hem de KHDAK hastalarında tedavi öncesi alınan serum örneklerinde VEGF ve Ang-2 düzeylerinin bakılıp evre, hücre tipi, cinsiyet, yaş ve performans skoru ile ilişkisinin araştırılması

2- Hastaların 15 aylık takipleri sonucu yaşam sürelerinin gün olarak belirlenip, bu belirteçlerin yaşam süresi ile ilişkisinin saptanması.

4- Her iki belirtecin TNM evrelemesinde her bir parametre ile ayrı ayrı ilişkilerinin araştırılması

5- Metastaz bölgeleri ile bu belirteçler arasındaki ilişkinin araştırılması.

6- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) varlığının yaşam süresi ile serum belirteçleri arasındaki ilişkiye etkisinin araştırılması

7- Sigara kullanımı, serum kalsiyum, laktat dehidrogenaz (LDH) ve performans durumunun belirteç düzeyleri ile ilişkisinin araştırılması

8- Her iki belirtecin birbiri ile korelasyonu

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKCİĞER KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Global kanser istatistiklerinin 2008 yılı tahminlerine göre tüm dünyada 12.8 milyon yeni kanser vakası ve 7.6 milyon kansere bağlı ölüm gerçekleşmiştir. Akciğer kanseri erkeklerde sık görülen ve sık mortaliteye neden olan kanserler arasında ilk sırada yer alırken kadınlarda en sık 4. malignitedir. Meme kanseri ise kadınlar için hala en sık izlenen malignitedir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde erken tanı olanakları yetersiz ve standart tedavilere ulaşmak daha zor olduğu için kansere bağlı ölümler bu ülkelerde daha sıktır. Akciğer kanserini önlemede en önemli basamak hiç şüphesiz tütün kontrolüdür. Tütün kontrol kampanyaları doğrultusunda uygulanan sigara fiyatlarında %10'luk bir artış, tütün kullanımında %5'lik bir azalmayı sağlamıştır (1).

İzmir Kanser Kayıt Merkezi (KIDEM) 2005 yılı verilerine göre Türkiye'de akciğer kanseri erkeklerde en sık, kadınlarda ise 4. en sık kanserdir (8). The International Agency for Research on Cancer (IARC) 'e ait tahminler doğrultusunda Türkiye'de 1 yıllık akciğer kanseri insidansı erkeklerde 12.900, kadınlarda 1572, toplamda yaklaşık 15.000 olarak belirlenmiştir (9). Sağlık Bakanlığı verilerine göre akciğer kanseri batı bölgelerimizde en yüksek (Akdeniz Bölgesi 41/100.000), Doğu Anadolu bölgesinde en düşük değerdedir (11.7/100.000) (10).

2.2. TARAMA ve ERKEN TANI

Mortalite oranı oldukça yüksek olması nedeni ile 1970'li yıllarda akciğer kanseri için tarama yöntemleri arayışına girilmiştir. Sigara içen erkeklerde akciğer grafisi ve balgam sitolojisi ile tarama yapmanın etkinliği araştırılmıştır (11). Taranan grupta olgular erken evrede yakalansa da mortalite oranlarında azalma görülmemiştir. Spiral bilgisayarlı tomografinin de incelendiği çalışmalar yapılmıştır. BTT ile taranan

olgularda genetik yatkınlık varsa BTT ile doğru orantılı olarak malignite riski artmaktadır. Düşük doz BTT ile tarama ise henüz önerilmemektedir (12).

2.3. ETİYOLOJİ

Akciğer kanseri oluşumunda %90 tütün kullanımı sorumludur. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) sigara kullanımı erkeklerde %32, kadınlarda %28 oranında iken, Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2006 verilerine göre Türkiye'de sigara kullanımı erkeklerde %50.6, kadınlarda ise %16.6 olarak bildirilmiştir. Tütün kullanımının yarattığı risk birçok faktörü içerir. Bunlar; ortalama tüketim, içme süresi, sigaraya başlama yaşı, tütünün türü ve dumanı içe çekme şeklidir (13). Bu faktörlerden en önemlisi olan günlük sigara sayısı ve akciğer kanserine yakalanma riski arasındaki ilişki, 2000 yılında İngiltere'de yapılan bir çalışma ile çarpıcı bir şekilde ortaya koyulmuştur. Buna göre günlük sigara sayısı 1-14 arası ise rölatif risk (RR) 7.7, 15-24 arasında ise 13.7, 25 ve üzerinde ise 24.5 olarak saptanmıştır (14). Ayrıca yassı hücreli ve küçük hücreli akciğer kanseri sigara içenlerde en sık tespit edilen histopatolojik tiplerdir (15).

İkinci el sigara dumanı olarak da isimlendirilen pasif içicilik ile kanser gelişim riski %3.5'tur. Pasif içicilik nedeniyle ABD'de her yıl yaklaşık 3 bin akciğer kanseri vakası görülmektedir (15). Üstelik sigaranın kenarından çıkan bu duman, asıl sigara dumanından daha fazla oranda toksin ve karsinojen içermektedir (16).

Tütün kullanımı dışında etiyolojide birçok mesleki ve çevresel karsinojen maruziyeti rol oynamaktadır ve bu maddeler Tablo 2.1'de özetlenmiştir (17).

Tablo 2.1. Akciğer kanserinin tütün dışı nedenleri

ETYOLOJİ	AÇIKLAMA
Hava kirliliği	İnorganik partiküller, dizel yakıt dumanı, metal parçalar, radyonükleid partiküller.
Radon Gazı	Havalandırması yetersiz binalar, madenler.
Radyasyon	Yüksek doz maruziyeti ile risk artar.
Mesleki maruziyet	Tüm akciğer kanseri olguların %9-15'inden sorumludur. Asbest, silika, arsenik, krom, vinil klorür, uranyum en karsinojen olanları.
Kronik akciğer hastalıkları	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), pnömokonyoz, idiopatik pulmoner fibrozis (IPF), tüberküloz sekeli.
Beslenme	Düşük karoteonoidler (antioksidan), yüksek yağlı diet, düşük vücut kitle indeksi.
Genetik yatkınlık	Birinci derece akrabada akciğer kanseri varlığı, sigara içmeyen bir kişide kanser riskini %2.6 arttırır.
Onkogen ve tümör süpresör genler	myc ve ras grubu onkogenler ile retinoblastom ve p53 tümör süpresör gen mutasyonları akciğer kanserinde sık izlenir.

2.4. AKCİĞER KANSERİNDE GENETİK VE MOLEKÜLER DEĞİŞİKLİKLER

Maligniteler için yapılan birçok epidemiyolojik çalışma kalıtsal zemini açıkça ortaya koymuştur. Akciğer kanseri için yapılan klinik çalışmalarda KHDAK için sigara kullanan ve kullanmayanlar arasındaki hem yaşam süresi hem de demografik özellikler açısından bazı farklılıklar dikkati çekmiştir. Tütün kullanımı ve bazı karsinojenlere maruziyet bilinen en önemli nedenler olsa da 1960'lı yıllardan itibaren akciğer kanseri için de tümör genetiği incelenmeye başlanmıştır. Özellikle kişinin sigara kullanmamış, daha erken yaşta tanı almış ve kadın cinsiyette olması ailesel riskin yani genetik faktörlerin etkisinin olduğunu düşündürmektedir.

Öncelikle 1980'lerde onkogenler ve 1990'larda tümör süpresör genler tanımlanmıştır. Günümüzde ise bu genlerin hücre siklusu, programlanmış hücre ölümü (apopitozis) üzerine etkileri üzerinde durulmaktadır.

Kanser gelişiminde rol alan onkogenler 5 ana grupta sınıflandırılabilir (18,19).

1. Büyüme faktörleri
2. Büyüme faktör/ hormon reseptörleri
3. Hücre içi sinyal dönüştürücü
4. Nükleer transkripsiyon faktörü
5. Hücre siklusu kontrol proteinleri

Yukarıda bahsedilen tüm bu faktörler organizmadaki normal hücre döngüsünü sürdürmek için gerekli proteinlerdir. Hücrenin anormal çoğalmasını engellemek için de devreye tümör süpresör genler girer. Bu döngünün bozulmasından 2 temel mekanizma sorumludur; kromozom anormallikleri (translokasyon, amplifikasyon, delesyon) ve genetik düzeyde değişiklikler (nokta mutasyonu, küçük amplifikasyon, delesyon). Örneğin KHAK'de 3 numaralı kromozomun kısa kolundaki (3p) kalıcı delesyon yine o bölgede kodlanan bir tümör süpresör gen etkisiyle olmaktadır. Yine benzer şekilde KHDAK için 3p, 9p, 17p delesyonları sıktır. Genetik süreç elbette tek başına değil çevresel etkenlerle birlikte tümör oluşumunu başlatmaktadır. En önemli neden olan sigaranın içinde Deoksiribonükleik asit (DNA) ile yeni bağlar oluşturan 60'dan fazla karsinojen vardır. Benzopyrene ve 5-methylchrysene gibi bazı karsinojenler DNA polimeraz ile onarılamayacak kopmalara yol açmaktadır. Sigaranın yarattığı en sık mutasyon ise G-T transversiyonudur. Diğer bir genomik bozulma ise mikrosatellit oluşumudur. Tümör spesifik hale geçebilen bu tekrarlayan DNA dizileri KHAK'de %35, KHDAK'de %22 civarındadır (20).

2.4.1. Myc Ailesi

Transkripsiyonda rol oynayan proteinleri kodlayan bir onkogen ailesidir. c-myc, N-myc ve L-myc olmak üzere 3 üyesi vardır. Akciğer kanserinde gen amplifikasyonu ve protein ürünlerinin aşırı üretimi ile işlev gösterir. Küçük hücreli akciğer kanserinde bu ailenin tüm üyeleri aktive olur. N-myc aşırı ekspresyonu KHAK'de kemoterapiye direnç ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Myc amplifikasyonu KHDAK'de de tespit edilmiştir ancak klinik olarak anlamı yoktur (21).

2.4.2. Ras

H-ras, K-ras ve N-ras olmak üzere 3 proteinden oluşur. Sinyal iletiminde, hücre farklılaşmasında ve çoğalmasında rol oynayan, en önemlisi hücre sağkalımını etkileyen transmembran bir G proteinidir. K-ras mutasyonu sigara içimi ile yakından ilgilidir. Akciğer kanseri olmayıp sigara içenlerin bronş mukoza biopsilerinde bu mutasyona rastlanmaktadır. Kanser tanısından yaklaşık 1 yıl önce balgamda tespit edilebilir hatta bir belirteç olabileceği düşünülmektedir. Başta adenokarsinom olmak üzere KHDAK de sıklıkla tespit edilmektedir. Bu onkogen ailesinin proteinleri ne kadar çok üretiliyorsa o hastada sağkalım o oranda daha kısadır (22).

2.4.3. Retinoblastom Geni

13q'da lokalize olan ilk bulunan ve herediter retinoblastomdan sorumlu olan bir tümör süpresör gendir. Hücre bölünmesinde rol alan nükleer fosfoproteini kodlar. Mutasyonu gerçekleştiğinde hücre çoğalması üzerindeki regülasyon ortadan kalkar. Bu gene ait mutasyonlar KHAK' de sık olmakla beraber %30 oranında KHDAK'de de görülebilir (23).

2.4.4. p53 Geni

Malignitelerde en sık mutasyona uğrayan tümör süpresör gendir. *Wild tip p53* proteini hücre büyümesi regülatörüdür. p53 geni stres, radyasyon, ultraviole ışını ve DNA hasarı yapan ilaçlarla maruziyet ile aktive olur. Bu aşamada hücrenin kendini tamir edebilmesi için bölünme siklusunu durdurur ya da hasar çok büyükse apopitozu indükler. Gende oluşan bir mutasyon ile hasarlı olan DNA halen çoğalmaya devam eder. Bu gendeki nokta mutasyonları akciğer kanserinde sık görülür ve ekspire edilen havada da saptanabilir. Eğer *wild tip p53*, akciğer kanserinde yeniden sekrete edilirse hücre apopitoza gider. Bu bilgi p53 replasman tedavilerini gündeme getirmiş hatta preklinik çalışmalarda etkinliği gösterilmiştir (24).

2.4.5. 9p Heterozigozite Kaybı

9. kromozomun kısa kolunda heterozigozite kaybı %90'dan fazla KHDAK'de saptanır. Bu *genler multiple tümör süpresör 1/cyclin dependent kinase 4 inhibitörü* olarak tanımlanmıştır. Bu genin kodladığı $p16^{INK4}$ geni kanser hücrelerine sokulduğunda tümör büyümesi durdurulmuştur. Bu da gen tedavileri için iyi bir seçenektir (21).

2.4.6. 5q Heterozigozite Kaybı

KHDAK'de %29, KHAK'de %80 oranında bu bölgede heterozigozite kaybı saptanmıştır. Klinik olarak KHDAK'de kötü prognoz ile ilgilidir (21).

2.4.7. Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Ailesi

Transmembran yerleşmiş bir tirozin kinaz reseptörüdür ve EGFR, Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2), HER3, HER4 den oluşur. EGFR, KHDAK'de %70 oranında eksprese edilir. Bu membrana bağlı bir proto-onkogen olan c-erB-1, normal akciğer dokusunda epitel hücre proliferasyonu ve gelişim sürecindeki akciğerde maturasyondan sorumludur. Özellikle yassı hücreli akciğer kanserinde aşırı eksprese olmakla beraber klinik anlamı henüz netlik kazanmamıştır. Normal akciğer dokusunda olan diğer bir onkogen ise c-erB-2'dir. Bu genin kodladığı protein HER-2 olarak da adlandırılır. Adenokarsinomlarda EGFR ile üretilir ve kötü prognozla ilgilidir. Ekstraselüler bölümü olması spesifik antikor oluşumuna olanak verir. EGFR ve HER2'yi hedef alan monoklonal antikorlar geliştirilmiştir. KHDAK'de özellikle EGFR mutasyonu olan, sigara içmeyen kadın hastalar konvansiyonel kemoterapilere ek olarak tirozin kinaz inhibitörü (*erlotinib, gefitinib, trastuzumab*) tedavilerden yarar görmektedir (25).

2.5. AKCİĞER KANSERİNİN HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRMASI

Akciğer kanseri çok fazla histopatolojik sınıflamaya sahiptir ancak esas olan KHAK ve KHDAK ayrımını yapmaktır. Çünkü bu majör iki grubun klinik ortaya çıkış şekli, metastatik potansiyeli, uygulanan tedaviler ve tedaviye yanıtları oldukça farklıdır. Histopatolojik sınıflandırmanın KHDAK'de günümüzde daha detaylı yapılmasının sebebi geliştirilen yeni tedavilerin uygulanmasında alt tiplerin oldukça önemli olmasıdır. Örneğin adenokarsinom tanısı alan bir hastada EGFR gen mutasyonu varsa, *bevacizumab* içeren tedavi rejimi oldukça yararlı olacakken yassı hücreli akciğer kanseri tanısı alan bir hastada bu tedavinin yeri yoktur. Günümüzde Dünya Sağlık Örgütünün (DSÖ) 2004 sınıflaması kullanılmaktadır. *IASLC/American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)*'nin ortak çalışmasıyla belirlenen adenokarsinom sınıflandırmasından ve akciğer kanseri için preinvazif lezyonlardan bahsedilecektir (26).

Tüm akciğer kanserlerinin %30'unu oluşturan yassı hücreli akciğer kanseri gelişmiş ülkelerde yerini adenokansere bıraksa da ülkemizde yeterli veri olmamakla birlikte halen en sık görülen akciğer kanseri tipidir. Santral yerleşir, büyük boyutlardadır ve sigara ile kuvvetli ilişkilidir. Santral nekroza bağlı kavitasyon izlenebilir. Histopatolojik olarak keratohyalen değişikliklerin varlığı ile tanı doğrulanır ve diferansiasyon belirlenir.

Kadın cinsiyet, sigara kullanmamış ya da bırakmış olmak ve genç yaş adenokanserli hasta profilinin özellikleridir. Genellikle periferik yerleşirler. Sistemik sklerozisli vakalarda olduğu gibi diffüz fibrozis zemininde gelişme eğilimleri vardır. Ayrıca kanser hücreleri de, salgıladıkları sitokinler ile tümör santralinde skar oluşumuna yol açarlar.

Adenokarsinom ve yassı hücreli akciğer kanserinin her iki komponentinin de biopsi materyalinde en az %10 oranında saptanması ile tanı adenosquamöz kanser olarak adlandırılır. Sigara ile ilişkilidir ve akciğer periferinde yerleşir. Klinik seyir sıklıkla adenokarsinom ile uyumludur.

Büyük hücreli akciğer kanseri tüm akciğer kanserlerinin %10'undan azını oluşturur. Diğer hiçbir patolojik tipe uymadığı için andiferansiye malign epitelyal tümör olarak

da adlandırılır. Histopatolojik olarak büyük, poligonal, rozet benzeri görünüme sahip, palizatlanma gösteren hücrelerin görünmesi ile tanı konulur. Nöroendokrin diferansiasyon arttıkça prognoz kötüleşir.

KHAK bronş epiteli içinde bulunan *Kulchitsky hücrelerinden* köken alır. Perihiler alanda yerleşen tümör, büyük kitleler oluşturma eğilimindedir. Bölgesel lenf nodları hemen daima tümörle infiltre olur. Kombine form tanısının konulabilmesi için KHDAK komponentinin en az %10 oranında olması gerekir. O nedenle bu tanıda en yüksek doğruluk oranı, rezeksiyon materyalinden sağlanır. Tanı anında hastada sıklıkla uzak metastaz saptanır ve KHAK'de prognoz kötüdür (21,26). Histopatolojik sınıflama Tablo 2.2'de özetlenmiştir.

Tablo 2.2. DSÖ 2004 Akciğer Kanserinin Histopatolojik Sınıflandırması

MAJOR HÜCRE TİPİ	VARYANTLARI
Yassı hücreli kanser	* Papiller * Şeffaf hücreli * Küçük hücreli * Bazaloid
Adenokarsinom	* Mikst tip * Asiner adenokarsinom * Papiller * Bronşioloalveoler * Müsin salgılayan solid adenokarsinom
Adenoskuamöz kanser	
Büyük hücreli kanser	* Büyük hücreli nöroendokrin kanser * Bazaloid * Lenfoepitelyoma benzeri * Şeffaf hücreli * Rabdoid fenotipli
Sarkomatoid kanser	* Pleomorfik * İğsi hücreli * Dev hücreli * Karsinosarkom * Pulmoner blastom
Karsinoid tümör	* Tipik * Atipik
Tükrük bezi tümörleri	* Mukoepidermoid kanser * Adenoid kistik kanser * Epitelyal-myoepitelyal kanser
Küçük hücreli kanser	* Kombine küçük hücreli kanser

IASLC/ERS ve ATS'nin 2011 adenokarsinom sınıflamasında (Tablo 2.3) bir takım değişiklikler yapılmıştır. Yapılan yeni tanımlamaları 6 alt başlıkta inceleyebiliriz.

1- Bronşioloalveolar kanser (BAK) teriminin kullanılması artık önerilmiyor çünkü eskiden bu terimin altında anılan tümör tipleri günümüzde 5 farklı tümör olarak ele alınmaktadır.

2- Adenokarsinoma in situ (AIS) ve minimal invazif adenokarsinom (MIA) olmak üzere 2 yeni terim kullanılmaktadır.

3- Mikst tip yerine dominant olan subtipe göre ifadelendirilmesi önerilmektedir.

4- Eskiden non-müsinöz BAK olarak ifade edilen patoloji saptanmışsa bu tümör lepidik invazif adenokarsinom olarak adlandırılmaktadır.

5- Mikropapiller adenokarsinom kötü prognoza sahip yeni bir alt tip olarak sınıflanmıştır.

6- İleri evre adenokarsinom tanısı alan hastaların biopsi materyallerinin EGFR mutasyonu varlığı açısından incelenmesi önerilmektedir (26).

Tablo 2.3. IASLC/ERS/ATS Ortak Yeni Adenokarsinom Sınıflandırması

Minimal invazif adenokarsinom	
(Tümör içinde <3cm'den az lepidik patern ve 5mm'den az invazyon)	* Müsinöz * Non-müsinöz * Mikst
İnvaziv adenokarsinom	
- Lepidik (eski adıyla non-müsinöz BAK)	* İnvaziv müsinöz adenokarsinom
- Asiner	(Eski adıyla müsinöz BAK)
- Papiller	* Kolloid
- Mikropapiller	* Fetal
- Müsin içeren solid komponent	* Enterik

2.5.1. Preinvazif Lezyonlar

Squamöz displazi / carcinoma in situ (CIS), atipik adenomatoid hiperplazi, difüz idiopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi olmak üzere tanımlanmış bu 3 lezyona ek olarak, 2011'de adenokanserlerin yeniden sınıflandırılması ile beraber adenokanser in situ adıyla yeni bir preinvazif lezyon daha tanımlanmıştır.

2.5.1.1. Squamöz displazi ve karsinoma in situ

Bronşial karsinogenez çok basamaklı bir süreç olup normal bronş epiteli sırasıyla bazal hücre hiperplazisi, squamöz metaplazi, displazi ve karsinoma in situ'ya dönüşebilir. Bu lezyon yassı hücreli kanserin öncü lezyonudur. Squamöz displazi sitolojik atipi oranında hafif, orta ve ciddi düzeyde olabilir. CIS ise tüm epitel tabakasının tutulduğu, bazal membranın korunduğu ve sitolojik atipinin de eşlik ettiği durumdur. Önemli bir nokta ise squamöz displaziyi, inflamasyonla ilişkili reaktif atipiden ayırt etmektir.

2.5.1.2. Atipik adenomatöz hiperplazi

5 mm ve daha az çapa sahip, alveol ve respiratuar bronşiollerin hafif atipik kısa kolumnar hücrelerle döşendiği, biopsi materyalinde genellikle tesadüfen saptanan fokal lezyonlardır. Lepidik tip invazif adenokarsinomanın öncü lezyonudur.

2.5.1.3. Adenokarsinom in situ

3 cm ve daha küçük bir alanda bez yapılarında proliferasyon gösteren, lepidik büyüme paterninin olup invazyonun olmadığı bir öncü lezyondur. Lezyon non-müsinöz ise tomografi kesitinde buzlu cam dansitesinde, müsinöz ise solit nodül şeklinde görülür.

2.5.1.4. Difüz idiopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi

Preinvazif nöroendokrin lezyondur. Periferik hava yollarının etkilendiği, nöroendokrin hücre hiperplazisinin görüldüğü nadir bir lezyondur (21,26).

2.6. KLİNİK ÖZELLİKLER

Akciğer kanserli hastalar tümörün yeri, büyüklüğü ve metastaz durumuna göre farklı klinik tablolar ile başvururlar. Çoğunlukla halsizlik, kilo kaybı, iştahsızlık gibi yapısal semptomlar tabloya eşlik eder. Semptomlar primer tümöre, intratorasik yayılıma, uzak metastazlara ve paraneoplastik sendromlara bağlı olmak üzere 4 grupta incelenebilir. Ama genel olarak baktığımız zaman en sık görülen semptomlar sırasıyla öksürük (%75), kilo kaybı (%68), nefes darlığı (%58-60) ve göğüs ağrısıdır (%45-49) (27). %6 hastada ise semptom olmaz. Lezyon başka bir nedenle çekilen akciğer grafisinde tesadüfen saptanır (28). Semptom tipi ile prognoz arasında da ilişki vardır. Asemptomatik hastaların sağkalımı, primer tümöre bağlı semptomu olanlara göre daha iyidir. Yine bazı semptomlar belli hücre tiplerinde daha sık görülür. Hemoptizi yassı hücreli kanserde sık iken nefes darlığı, göğüs ağrısı, metastaz semptomları ise küçük hücreli akciğer kanserini düşündürür (29). KHAK ile KHDAK'nin klinik özellikleri birbirinden farklı değildir ancak KHAK de semptomlar daha hızlı ortaya çıkar, hastalık daha hızlı seyreder ve paraneoplastik sendromlar daha çok görülür. İştahsızlık, kilo kaybı, ateş gibi genel sistemik semptomlar da yine KHAK'de daha fazladır.

2.6.1. Primer Tümöre Bağlı Semptomlar

Öksürük en sık görülen semptom olmakla beraber tek başına bulunduğunda akciğer kanserini düşündürmez ve tanı gözden kaçabilir. Parankimden çok hava yollarını tutan tümörlerde bu durum daha sık olur. Örneğin adenokarsinom periferik yerleşimli olduğu için öksürük ile bulgu vermeyebilir ama yassı hücreli ve KHAK santral hava yollarında gelişmeye eğilimli olduğu için öksürüğe yol açarlar. KHDAK'de öksürük

tümörün mukozada yaptığı ülserler, postobstruktif pnömoni, plevral efüzyon ve atelektazi sonucu ortaya çıkar. O nedenle ağır sigara içicilerinde yeni başlayan veya karakter değiştiren, 3 hafta süreyle persiste eden öksürük varsa ve bu tabloya hemoptizi eşlik ediyorsa mutlaka akciğer kanseri akla gelmeli ve gerekli incelemeler yapılmalıdır (30).

Hemoptizi 40 yaşın üzerinde, sigara kullanmış kişilerde mutlaka uyarıcı olmalıdır. Akciğer grafisi normal olsa da %3-5 oranında bilgisayarlı toraks tomografisi (BTT), bronkoskopi ya da balgam sitolojisi ile akciğer kanseri tanısı konulabilir. Hemoptizi, tümör içindeki damarlarda inflamasyon, nekroz ya da tümörün damar invazyonu sonucu ortaya çıkar (31).

Primer tümörün göğüs duvarı ya da plevral invazyonuna, kosta metastazına bağlı olarak %50'ye varan oranlarda göğüs ağrısı görülebilir. Gençlerde yaşlılardan daha sıktır. Tümörün olduğu tarafta, künt, sürekli, öksürük ya da nefes alıp verme ile değişmeyen vasıfta bir ağrıdır.

Tanı anında yaklaşık %25 hastada saptanan sık semptomlardan biri de nefes darlığıdır. Bronş içi obstrüksiyon, bronşa dıştan bası, atelektazi, lenfanjitik yayılım, pnömotoraks ve plevral/perikardial efüzyon akciğer kanserinde en sık nefes darlığı sebepleridir. Eşlik eden KOAH, konjestif kalp yetmezliği gibi komorbid durumlar da nefes darlığına yol açabilir.

2.6.2. İntratorasik Yayılıma Bağlı Semptomlar

Bu başlık altında sinirler, göğüs duvarı, plevra, vasküler yapılar ve mediasten içi organların etkilenmesine bağlı olabilecek semptomları inceleyeceğiz.

Ses kısıklığı ile başvuran bir hastada rekürren sinir paralizisinin akla gelmesi gerekir. Primer tümör ya da lenfadenopatilerin basısı sonucu gelişir ve hastanın operasyon şansının kalmadığının göstergesidir. Sıklıkla sol taraf tümörlerinde etkilenir.

Yine sol hemitoraksta yerleşen tümörlere bağlı gelişen diğer bir sinir etkilenimi frenik sinir paralizisidir. Diyafram paralizisi gelişir ve hastalığın lokal ileri evrede olduğunu gösterir.

Akciğer kanserli hastada özofagusa dıştan bası, vokal kord basısı ve radyoterapi (RT) nedeni ile disfaji gelişebilir. Çok yaygın bir semptom değildir ancak hastanın beslenmesi bozulmuş ise nutrisyonel destek gerekebilir (32).

KHAK'de %13.1 ve KHDAK'de %2.7 oranında görülen 'vena kava süperior sendromu (VKSS) ' tümörün mediastene direkt yayılımı ya da genişlemiş sağ paratrakeal lenf nodunun vena kava süperior'a (VKS) basısı sonucu gelişir. Nefes darlığı, baş boyun bölgesinde şişlik, üst gövde, omuz ve kollarda dilate venler ve siyanoz görülür (32).

8. servikal, 1 ve 2. torasik sinir trunkuslarının süperior sulkus tömürü ile invazyonunun sonucu *Pancoast Sendromu* gelişir. Süperior sulkus tömürleri tüm akciğer kanserlerinin %3-5'ini oluşturur. Bu hastalarda omuz ve kol ağrısı, uyuşma, etkilenen taraf kaslarında atrofi, *Horner Sendromu* (pitozis, myozis, enoftalmi ve anhidrozis) izlenir ve KHDAK'de daha sıktır (33).

Tümörün plevraya invazyonu sonucu plöretik göğüs ağrısı gelişir ancak zamanla plevra sıvısı arttıkça bu ağrı kaybolur. Sitolojik incelemede plevra sıvısında malign hücre görülürse eğer hastanın evresi M1a kabul edilir. Bu hasta için artık palyatif tedavi gündeme gelir çünkü küratif tedavi şansı yoktur. Akciğer kanserli olgularda lenfatik obstrüksiyon, postobstruktif pnömoni ve atelektazi gibi nedenlere bağlı benign orjinli sıvılar da gelişebilir (34).

2.6.3. Paraneoplastik Sendromlar

Paraneoplastik sendrom tümörün fiziksel etkisi ya da metastazları ile ilgili olmayıp tümör hücrelerinden salınan polipeptit hormonlar, sitokinlerin etkisi ya da vücudun tümöre karşı oluşturduğu bir immün cevap sonucu gelişen bir tablodur. %10-20 oranında bulunur ve tümör boyutuyla sendromun yaygınlığı arası ilişki yoktur.

Akciğer kanserindeki paraneoplastik sendromlar en çok endokrin, kas-iskelet sistemi, nörolojik ve hematolojik sistemleri etkiler. KHAK'de hiperkalsemi başta olmak üzere endokrin sistemi etkileyen sendromlar oldukça sıktır. Cushing sendromunun varlığı KHAK için kötü prognozu gösterir. Uzun kemiklerde ağrılı periost proliferasyonu ile karakterize hipertrofik pulmoner osteoartropati (HPOA) KHDAK'de daha sıktır ancak prognostik özellik taşımaz. Nörolojik sendromlardan Lamber-Eaton sendromu, alt ve üst ekstremitelerde proksimal kas kuvvetsizliği ile seyreder ve KHAK'de daha sık görülür. Nörolojik paraneoplastik sendromların çoğu tip 1 antinöronal antikorlar (anti-Hu antikoru) ile meydana gelir. Hematolojik sendromlar içinde en önce tanımlananlardan biri olan *Trousseau's Sendromu* gezici yüzeyel trombofilebit oluşumu ile karakterizedir. Sık görülen paraneoplastik sendromlar tablo 2.4'de özetlenmiştir (33).

Tablo 2.4. Sık görülen paraneoplastik sendromlar

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

2.6.4. Uzak Metastazlara Bağlı Semptomlar

Büyük hücreli kanser ve adenokanserde daha fazla olmak üzere, akciğer kanserli hastaların 1/3'ünde tanı anında uzak metastaz saptanır. Uzak metastaz bölgeleri ve sıklıkları Tablo 2.5'de belirtilmiştir (35). Karaciğer metastazları erken evrede asemptomatiktir. Metastazların sayı ve boyutları arttıkça karaciğer fonksiyon testleri

bozulur. Ağrı ile yaşam kalitesini oldukça bozan kemik metastazları osteolitik tarzdadır ve en çok vertebra korpusları, kostalar ve uzun kemikleri etkiler. Adrenal bez metastazı asemptomatiktir. Santral sinir sistemi (SSS) metastazları en çok adenokarsinomda izlenir. Baş ağrısı, denge kaybı bulantı, kusma, görme alanı kaybı ile bulgu verir (33).

Tablo 2.5. Akciğer kanserinde ekstratorasik metastaz bölgeleri

Metastaz bölgesi	Sıklık (%)
Karaciğer	1-35
Kemik	25
Adrenal	2-22
Kalp-perikard	20
Santral sinir sistemi	0-20
Plevra	8-15
Böbrek	10-15
Gastrointestinal sistem	12
Deri ve yumuşak doku	1-3

2.7. TANI YÖNTEMLERİ VE EVRELENDİRME

Hastaların semptomatik olması ya da başka bir nedenle çekilen akciğer grafilerinde anormal bir radyolojik bulgu saptanmasının ardından histopatolojik inceleme için materyal elde etme süreci başlar. Bu süreçte hem tanı hem de evrelendirme için mümkün olan hastayı en az yoran, en az invazif ve en fazla bilgiyi sağlayacak tanı yöntemleri seçilmelidir.

2.7.1. Direkt Akciğer Grafisi

Sigara kullanan, soygeçmişinde akciğer kanseri öyküsü olan ve akciğer kanserini düşündüren semptomlarla başvuran bir hastada ilk yapılacak inceleme 2 yönlü direkt akciğer grafisidir. Akciğer kanseri sağ akciğerde ve üst zonlarda daha sık görülür. Grafilerin sistematik incelenmesi Tablo 2.6'da özetlenmiştir (37).

Tablo 2.6. Akciğer grafisinin sistematik incelemesi

Hilus	Hiler genişleme
(Değişiklikler genellikle asimetrik)	Hiler kitle
	Hilusun yer değiştirmesi
Parankim	Nodül (çapı <3cm)
	Kitle (çapı ≥3cm)
	Lenfanjitik görünüm *(perilenfatik mikronodüller-ince retiküler görünüm)*
	Kavite *(santral nekroz/sıklıkla yassı hücreli karsinom)*
	Konsolidasyon *(postobstrüktif)*
	Nodüler infiltrasyon *(akciğer içi yayılımı gösterir)*
	Lokalize amfizem *(postobstrüktif)*
Mediasten	Genişleme
	Ek kenar görüntüsü
	Mediasten kenar düzensizliği
Plevra	Plevral sıvı
	Düzensiz/nodüler kalınlaşma
Atelektazi	Total
	Kısmi
Apikal konsolidasyon*	Pancoast tümörü

** 'Apikal cup' dan ayrımı önemli. Cup varlığında volüm azalması ve çekilme izlenir. Malign durumlarda ise volüm artışı gösteren konsolidasyon izlenir.*

2.7.2. Bilgisayarlı Toraks Tomografisi (BTT)

Günümüzde oldukça sık kullanılan bu yöntemin bazı avantajları vardır. Herşeyden önce görüntü 3 boyutludur böylece primer lezyonun gerçek ölçüsü hesaplanabildiği gibi çevre yapılar ile ilişkisi de izlenebilmektedir. Gerektiğinde kontrast madde verip dinamik çekimler yapılabilir ve bu özellik bize lezyonun niteliği hakkında bilgi vermektedir. Önemli diğer bir avantajı ise lezyon lokalizasyonu iyi belirlendiği için tanıya hangi yöntem ile ulaşabileceğimiz konusunda yol göstermesidir. Direkt akciğer grafisi için Tablo 2.5'de belirtilen inceleme alanları ve olabilecek patolojik görünümlerin daha detaylı ve doğru bir biçimde tanımlanmasına olanak sağlar.

2.7.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Akciğer kanseri görüntülemesinde BTT oldukça yeterli olmasına karşın sınırlı bazı durumlarda MRG'nin üstünlüğünden bahsedebiliriz. MRG incelemede kontrast madde olarak godolonyum verilerek T1 ve T2 sekanslarında kanserli dokunun maddeyi tutmasına göre inceleme yapılır. Apikal tümörlerde tümörün göğüs duvarı ile ilişkisinin belirlenmesinde, perikart, diyafram ve göğüs duvarı tutulumlarında ve şüpheli kemik, karaciğer ve adrenal bez metastazlarında MRG'nin üstünlüğünden bahsedebiliriz. Ancak yine de akciğer kanseri tanı ve evrelemesinde MRG incelemesinin önceliği yoktur.

2.7.4. Pozitron Emisyon Tomografi - Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT)

Bu yöntem ile pozitron yayan flor-18 (F-18), karbon-11 (C-11), oksijen-15 (O-15) ve azot-13 (N-13) gibi radyonüklidler kullanılarak görüntüler elde edilir. En sık kullanılan farmasötik ajan ise F-18 işaretli florodeoksiglukozdur (FDG). Glukoz tüketiminin arttığı tümör hücrelerinde tüketimin miktarı '*standart uptake volume* (SUV)' adlı değer ile ölçülür. İnflamasyonla maligniteyi ayırt eden bir eşik değer saptanmamıştır ama SUV değer yükseldikçe o dokunun malign olma ihtimali artar. PET-BT ile yapılan çalışmalar daha çok KHDAK ile ilgilidir. Kullanım alanları şunlardır:

1- Tanı ve ayırıcı tanı
2- Uzak metastazların saptanması (evreleme)
3- Mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesi (duyarlılığı %90'ın üzerindedir)
4- Soliter pulmoner nodüllerin benign-malign ayırımı

Histolojik alt tiplerden adenokanser ve mukoepidermoid kanser düşük glukoz tükettikleri için bu kanserlerde yalancı negatiflikler olabilir. En sık kullanım yeri olan mediastinal lenf nodları için eğer yüksek SUV değer varsa tüberküloz gibi diğer inflamasyon yapan durumlarla ayırıcı tanıyı sağlamak için lenf nodu örneklemesi gerekir. Çünkü eğer PET-BT lenf nodu için negatifse malign olma ihtimali %10'un

altındadır (38). Uzak metastazların belirlenip evrelendirmede kullanımı ile ilgili literatürde oldukça yayın vardır. Konvansiyonel yöntemlerle (üst karını da içeren BTT, kemik sintigrafisi, kranial MRG) karşılaştırıldığı 1663 hasta içeren 22 çalışmanın analizinde, PET-BT'nin sensitivitesi %100, spesifitesi ise %90'ın üzerinde bulunmuştur. %28 hastada tedavi kararını olumlu yönde değiştirdiği gibi %9 oranında gereksiz radyoterapiyi engellemiştir. Maliyet açısından ise PET-BT avantajlı bulunmuştur. Konvansiyonel yöntemlerle hasta başına 1610 avustralya doları, PET-BT ile 1603 dolar harcanmaktadır. Gereksiz radyoterapiyi engellemesi ile de tedavi masraflarından binlerce dolar kazanıldığı görülmüştür (37,39). Sıkça karşılaştığımız soliter pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısında duyarlılığı %96, özgüllüğü %78-80 bulunmuştur (40).

2.7.5. Balgam Sitolojisi

En az invazif yöntemdir. Tanı için gerekli invazif yöntemlerin komorbid nedenlerle kontrendike olduğu ya da hastanın ileri inceleme yapılmasını reddettiği durumlarda başvurulabilir. Eğer tümör santral ve mukozal yerleşmiş ise tanı şansı artmaktadır. Yapılan bir çalışmada özellikle de yassı hücreli akciğer kanserlerinde hemoptizi varlığı, FEV1 değeri, santral yerleşimli 24 mm'den büyük lezyon olması balgam sitolojisinin pozitif olma olasılığını arttıran faktörler olarak saptanmıştır (36). 3 veya daha fazla örnek alınması ile duyarlılık, lezyonun yerleşimine de bağlı olarak %85-86'ya çıkmaktadır. İndükte balgam ile daha kaliteli bir materyal elde edileceğinden, sitopatoloğun da deneyimi ile tanısal kazanç artmaktadır. Balgam sitolojisinin negatif gelmesi elbette ki kanser tanısını dışlamaz, ileri incelemeler yapılmalıdır.

2.7.6. Fiberoptik Bronkoskopi

Segmental ve subsegmental alana kadar incelemeye izin veren bu yöntem ile direkt lezyonu görerek örnekleme yapılabilmektedir. Santral lezyonlarda duyarlılığı %88 iken periferik lezyonlarda %78 civarındadır. Bu işlem esnasında endobronşial

forseps biopsi, fırçalama, bronşial lavaj, bronkoalveolar lavaj (BAL), transbronşial iğne aspirasyonu (TBİA) teknikleri ile materyal elde edilebilir. Santral yerleşen lezyonlarda direkt kitle, submukozal yayılım ve dıştan bası bulguları izlenebilir. Bu lezyonlarda duyarlılık biopsi ile en yüksek %74 iken periferik lezyonlarda %57'ye düşmektedir. Peribronşial yerleşen lezyonlarda TBİA kullanımı daha etkindir.

Periferik yerleşen lezyonun boyutu 2cm'den büyükse, BTT'de lezyon içine uzanan bronş görünümü varsa ve alınan biopsi sayısı fazla ise tanı şansı artar. Özellikle periferik lezyonların daha iyi görüntülendiği, mediastinoskopi ya da transtorasik iğne aspirasyonu (TTİA) gerekliliğini azaltan bronkoskopi yöntemleri geliştirilmiştir. Bunlar endobronşial ultrason (EBUS), elektromanyetik navigasyon bronkoskopi, tomografi floroskopi, ultrainces bronkoskopidir (37). Bunlar içinde EBUS'un kullanımı giderek artmaktadır. 2cm'den küçük lezyonlarda duyarlılığı %71 iken TBİA'nın duyarlılığı %23 gibi düşük bir değerdir. 3cm'den büyük lezyonlarda bu oran EBUS için %83, TBİA için %77 bulunmuştur (41). Aynı seansta mediastinal lenf nodu örneklemesi de yapılarak evreleme yapılabilmekte hatta 1cm'den küçük ancak PET-BT'de SUV değeri yüksek lenf nodlarından da örnekleme yapılabilmektedir. Böylece hastanın mediastinoskopi gibi daha invazif bir yönteme ihtiyacı kalmamaktadır. Yine çok az merkezde bulunan elektromanyetik navigasyon ile periferik lezyonlarda başarı oranı %69 oranındadır. Her iki yöntemde de işlem esnasında bronkoskopi ünitesinde bulunan bir sitopatolog tanıya oldukça katkı sağlar. Alınan materyalleri hızla inceleyerek yetersiz ya da kalitesiz örnek varlığında yeni materyal ile çalışıp işlemin tekrar yapılmasını engelleyebilir aynı şekilde tanı elde edildikten sonra işlemin daha hızlı sonlanmasına katkıda bulunabilir.

Oldukça güvenli hatta ayaktan hastaya yapılabilecek bu yöntemde mortalite oranı %0.04 civarındadır. Hemoraji, hipoksemi, pnömotoraks, aritmi, ateş ve bronkospazm olabilecek komplikasyonlardır.

2.7.7. Transtorasik İğne Aspirasyonu

Periferik lezyonlarda özellikle de 1.5 cm'den büyük lezyonlarda duyarlılığı %94'lere varan bu yöntem, tomografi, floroskopi veya ultrason (USG) eşliğinde yapılabilir (42). Tomografi eşliğinde daha sık kullanılmaktadır. %20-30 oranında yalancı negatiflik söz konusudur (43). %27-28 oranında pnömotoraks gelişir ancak çok az hastada tüp torakostomi gerekir.

2.7.8. Torasik Cerrahi İşlemler

Günümüzde daha az invazif olan yöntemler oldukça geliştiği için cerrahi işlemlere gereksinim azalmıştır. Bu yöntemlerden mediastinoskopide amaç, bronş karsinomu olan hastalarda evreleme amacı ile mediastinal lenf nodu örneklemesidir. Fakat EBUS gibi daha az invazif yöntemlerle kullanımı giderek azalmaya başlamıştır. Yine periferik akciğer tümörlerinden örnekleme yapılabilmesi, plevra tutulumunu doğrulaması amacı ile video eşliğinde torakoskopik cerrahi (VATS) yapılabilir.

2.7.9. Evrelendirme

Evreleme, tümörün yaygınlığını belirleyerek tedavi protokolünün belirlenmesi ve prognoz tayinini sağlar. KHDAK'de primer tümör uzanımı-lenf nodu tutulumu-uzak metastaz (TNM) evrelemesi kullanılır. Günümüzde IASLC'nin 2009 yılında güncellediği yeni TNM evrelemesini ve sınıflamasını kullanmaktayız (Tablo 2.7 ve tablo 2.8) (44).

Tablo 2.7. KHDAK'da TNM sınıflaması

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

Tablo 2.8. KHDAK'da TNM evrelemesi

Gizli karsinom	T_x	N0	M0
Evre 0	T_{is}	N0	M0
Evre 1A	T1a, b	N0	M0
Evre 1B	T2a	N0	M0
Evre 2A	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Evre 2B	T2b	N1	M0
Evre 3A	T1, T2	N0	M0
	T3	N2	M0
	T4	N1, N2	M0
Evre 3B	T4	N2	M0
	Herhangi bir T	N3	M0
Evre 4	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a, b

KHAK'de tanı anında yaklaşık 2/3 hasta yaygın, 1/3 hasta sınırlı hastalık evresindedir. Semptomu olmasa bile hızlı yayılan bir tümör olduğu için bu hastalarda kranial BT/MRG, abdomen BT ve kemik sintigrafisi planlanmalıdır. KHDAK'nin aksine PET-BT, KHAK'de rutin kullanımda değildir. Klinik pratikte kullandığımız ikili evreleme sistemi Tablo 2.9 da belirtilmiştir.

Tablo 2.9. KHAK'da evrelemesi

Sınırlı hastalık	Bir hemitoraksa sınırlı tümör, aynı ya da karşı tarafa hiler, mediastinal ve supraklavikular lenf bezi metastazı, aynı taraf malign plevral efüzyon
Yaygın hastalık	Sınırlı hastalık kapsamına girmeyen tümör

TNM evrelemesi KHAK için nadiren kullanılır. Evre 1 ya da 2 olup cerrahi şansı olan hastalarda kullanılabilir ki bu az hastada mümkündür. Bunun dışında KHAK için TNM evrelemesinin prognoz açısından anlamı bilinmemektedir (45).

2.8. ANJİOGENEZİS SÜRECİ VE TÜMÖR ANJİOGENEZİSİ

Anjiogenezis mevcut kan damarlarından yeni kapillerlerin oluşumu anlamına gelir. 100 yıl öncesinin deyimiyle *tümör hiperemisi* olarak da adlandırılmaktadır. Damar endoteli sürecin esas hücresidir. Bazal membran, ekstraselüler matriks, büyüme faktörleri, sitokinler, reseptörler ve inhibitör faktörler bu kaskadın yardımcı elemanlarıdır.

Anjiogenezisin 3 temel evresi vardır.

1- Bazal membranın proteolitik enzimlerce yıkılması,

2- Endotel hücre göçü ve çoğalması,

3- Kapiller oluşumu ve damarların olgunlaşması.

Neovaskülarizasyon hem fizyolojik olaylar hem de tümör oluşumu için geçerli bir süreçtir. Fizyolojik anjiogenez; embriyogenez, kadın üreme sisteminde ovulasyon,

korpus luteum formasyonu, embriyo implantasyonu sırasında gördüğümüz esas olarak VEGF tarafından yönetilen süreçtir. İyi bir yara iyileşmesinde makrofajlar tarafından salınımları uyarılan fibroblast growth factor (FGF) ve VEGF rol oynar (44). Tümöral anjiogenezden en önemli fark neovaskülarizasyonun kontrol altında olmasıdır. Bir in-situ tümör aylar ya da yıllar sonra anjiogenik bir fenotip kazanıp, yeni kapiller formasyonlarını indükleyebilir ve çevre dokuya invazyona başlayabilir. İşte bu anjiogenik dönüşüm tamamen tümör içindeki pozitif ve negatif anjiogenik faktörler arasındaki dengeye bağlıdır. Fizyolojikte olduğu gibi tümör neovaskülarizasyonunda da *hipoksi* en önemli uyarandır. Hipoksi büyüyen tümör hücrelerinin kapillerlerden uzaklaşması ve yeni kapillerlerin yetersizliği sonucu meydana gelir. V-ras, K-ras, v-raf, src gibi birçok onkogen ise anjiogenik faktörleri uyararak bu sürece katkıda bulunur (44, 45).

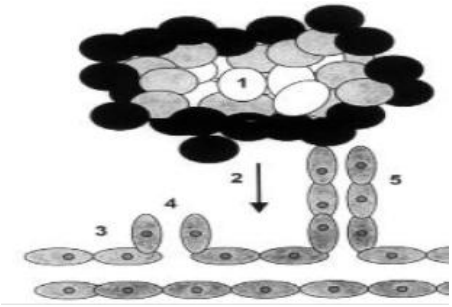
Anjiogenezis kanserli dokunun büyümesi, idamesi ve metastaz yapabilmesi için gerekli bir süreçtir. Tümör mikrodamarlanması, normal dokudaki gibi değildir. Yani normal dokuda olan arter-arteriol-kapiller-postkapiller venül-venül-ven dizilimi tümör içinde izlenmez. Tümör yapısında dev kapillerler, kapiller olmadan arteriovenöz şantlar içerebilir hatta bir venülden diğerine kan akımı izlenebilir. Damar organizasyonu ve yoğunlu tümör içinde farklılık gösterebilir. İşte bu patogenezde VEGF ve anjiopoietin-2 denilen iki ana mediatör önemli rol oynamaktadır.

2.8.1. VEGF

VEGF 46 kDa ağırlığında, homodimerik, heparin bağlı glikoprotein yapısında bir moleküldür. Bilinen en potent direkt anjiogenik etkili moleküldür. Yeni oluşmakta olan damarlarda endotel hücresinin varlığını sürdürmesi VEGF'e bağlıdır. VEGF A, B, C, D, E, plasental büyüme faktörü (PIGF) ve yakın zamanda yılan zehirinde bulunmuş VEGF-F adı verilen yedi üyeden oluşmaktadır. Bu alt gruplar; endotel proliferasyonu, in vitro migrasyon ve in vivo permeabilite açısından benzer özellikler gösterirler. En iyi karakterize edilmiş proanjiogenik faktördür ve endotel hücreleri için kemoatraktan ve mitojendir. İn-vivo çalışmalar, VEGF' in ortamda aşırı

salgılanması ile psöriyazis, makuler dejenerasyon ve tümör neovaskülarizasyonu arasındaki ilişkiyi kanıtlamıştır. VEGF uyarısı alan endotel hücresi önce komşu hücreler ile olan sıkı bağlantılarını kaybeder ve proteolitik enzimler salgılamaya başlar. Vasküler geçirgenlik artar, matriks metalloproteinaz enzimleri ile matriks sindiriminin ardından endotel hücre göçü için ortam hazırlanmış olur. Ardından kapillller yüzeyde boşluklar oluşup, bu boşlukta yeni damar duvarları oluşmaya başlar (Şekil 2.1) (47).

1- Tümör merkezinde hipoksi
2- Anjiogenik büyüme faktörlerinin salınımı
3- Ekstraselüler matriksin parçalanması
4- Endotel hücre göçü
5- Endotel hücre proliferasyonu



Şekil 2.1. Neovaskülarizasyon

7 üyeden biri olan VEGF-A, aynı zamanda insan VEGF olarak bilinir. VEGF-A bazı yazılarda sadece VEGF olarak adlandırılmaktadır. VEGF-A'nın içerdiği aminoasit sayılarına göre; VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF183, VEGF189 ve VEGF206 olmak üzere altı adet izoformu vardır. Bu izoformlardan VEGF121 hariç, hepsi heparine bağlanmaktadır. VEGF121, VEGF145 ve VEGF165 salgılandığında kolayca diffüze olur ve erimiş formları sıvılarda saptanabilir. VEGF189 ve VEGF206 ise salgılandığı halde hücre aracılı olarak kalır ve varlıkları testlerle kolayca saptanamaz (46).

Hipoksi, VEGF salınımını arttıran önemli bir faktördür. Bunun yanında platelet derived growth factor (PDGF), endothelial growth factor (EGF), tümör nektoz faktör-alfa (TNF-alfa), IL-1-beta gibi bazı büyüme faktörleri ve sitokinlerde VEGF mRNA'sının yapımını uyaran faktörlerdir. Bu süreçteki diğer önemli görevi ise yeni oluşan damarların idamesini sağlamaktır.

VEGF için yüksek afiniteli 3 reseptör tanımlanmıştır. Bunlar VEGFR-1/Flt-1, VEGFR-2/Flk-1/KDR ve VEGFR-3/Flt-4'dür. VEGFR-1 ve 2 endotel hücresinde yer alan, tirozin kinaz hücre yüzey reseptörleridir (RTKs). Transmembranöz yerleşen bu reseptörler, hücre proliferasyonu, diferansiasyonu, migrasyonu ve metabolizmasında görev alırlar. VEGFR-2 tümör vaskülarizasyonunda daha baskın reseptördür. Bu nedenle antianjiogenik ajanlar geliştirilirken bu reseptör üzerinden çalışılmaktadır.

VEGF aktivasyonunu engellemeye yönelik çalışmalar; endojen tümörün salgıladığı VEGF'in inhibisyonu, mikrosirkülasyonda dolaşan VEGF'in inhibisyonu ve reseptör antagonizması üzerinden yürümektedir (48).

VEGF düzeyi ile akciğer kanseri arasındaki ilişkinin incelendiği prospektif bir çalışmada; 28 adeno, 17 yassı hücreli ve 4 küçük hücreli akciğer kanseri olmak üzere 49 hasta incelenmiş. Bu çalışmada hastalık evresi ile VEGF düzeyi arasında doğru orantı olduğu hücre tipi ile ilişki olmadığı bulunmuştur. Ayrıca malign plevral ve perikardiyal efüzyonu olan hastalarda VEGF düzeyi daha yüksek bulunmuştur (49).

Yine 75 hasta ile Türkiye'den yapılan, küçük hücre dışı akciğer kanserli olgularda operable ve inoperable grupların karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada inoperable grupta VEGF düzeyi diğer gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Diğer çalışma ile benzer olarak burada da histopatolojik tip ile VEGF arasında ilişki saptanmamıştır (50).

2.8.2. Anjiopoietin-2

Anjiopoietin ailesi olan Ang-1,2,3 ve 4 olmak üzere 4 molekülden oluşur. Ve Tie1 ve 2 olmak üzere 2 adet endotel reseptör tirozin kinaz'a bağlanarak çalışırlar. 1 ve 4 Tie2 reseptörünü aktive ederken, 2 ve 3 ise Ang -1 ile indüklenmiş reseptör fosforilasyonunu inhibe eder. Lenfatiklerdeki Tie-2 için agonist, endoteldeki için ise antagonist olan Ang-2, anjiogenez sürecinde dengeyi bozan, diğer büyüme faktörlerini güçlendiren bir görevdedir. Yetişkinde Ang-2 VEGF uyarısı altında yeniden yapılanan damarlarda artar. Eğer ortamda VEGF yoksa ; artmış Ang-2

uyarısı damarları regrese eder. Bu 4 faktör için de neovaskülarizasyonda en çok Ang-1 ve Ang-2 görevlidir. Ang-2 salınımını hipoksi, VEGF, bFGF, trombin ve östrojen arttırırken TGF-ß1, Ang-1 ise azaltır. Ang-1 endotel proliferasyonunda yetersizdir ancak, apopitozisten korur, perisitleri stabilize eder, yaşam sürelerini uzatır, yeni oluşan vasküler yapıyı güçlendirir. Ang-2 ise ters olarak endoteli destabilize eder ve neovaskülarizasyonun yoğun olduğu yerlerde bulunur. Bu etkisinden dolayı da tümör dokusu içindeki damar yapıyı VEGF gibi mutajen ajanlara daha duyarlı hale getirir. RT-PCR (real time polimerase chain reaction) kullanılarak gösterilmiş ki, normal akciğer dokusunda Ang-1 ve Tie-2 mRNA yüksek seviyelerdedir ve bu seviye karsinomlarda azalmaktadır. Bunun sebebi, normal dokuda alışılmışın dışında yüksek seviye de olan Ang-1 nedeniyle olabilir. Ang-1 ve 2, Tie2 tümör stromasında saptanır ancak malignitenin seyrini Ang-2 değiştirir. Ang-2 ekspresyonu küçük hücre dışı akciğer kanseri için 5 yıllık yaşam beklentisinde kötü prognostik faktördür. Ang-1 ise tümör ya da hasta özellikleri açısından korelasyona sahip değildir. Tümör, bir endotel hücre proliferasyon belirteci olan CD105 için boyanırsa, Ang-2 konsantrasyonunun yüksek olduğu yerlerde tümör içi mikrodamar dansitesi daha yüksek bulunur. 2003-2005 yılları arasında tanı almış 136 hastayı içeren ve ortalama 19,6 ay takip edilen akciğer kanserli hastaların incelendiği bir çalışmada küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı olan olgularda her iki belirteç de kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Hastalık evresi arttıkça her iki belirteç de artış göstermiş ancak bu artış ang-2 için daha belirgin izlenmiştir. Küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda da benzer şekilde artış izlenmiş ancak VEGF ve ang-2 arası korelasyon izlenmemiştir. Hasta grupta, Ang-2 ve VEGF düzeyi düşük olgularda yaşam süresi daha uzun saptanmıştır. Ancak küçük hücre dışı olgularda VEGF, küçük hücreli olgularda ise ang-2 yaşam beklentisi açısından daha anlamlı bulunmuştur (7, 51).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'na 2008-2010 yılları arasında başvuran ve yapılan tetkikler sonucu akciğer kanseri tanısı alan, 18 yaş üzeri, 100 hasta, bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmasının ardından çalışmaya dahil edilmiştir. Onam vermeyen ya da daha önceden bilinen malignite öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Tüm olguların tanısal işlem öncesi tam kan, biyokimya, kanama profili, direkt akciğer grafisi, elektrokardiyografi, arter kan gazı analizleri yapılmıştır. Lezyonun boyutu, yerleşim yeri ve hastanın performans statüsüne göre en uygun yöntemle lezyondan örnekleme yapılmıştır. Alınan örneklerin Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenmesinin ardından akciğer kanseri tanısı kesinleşen hastalar önce evreleme ardından tedavi sürecine alınmıştır. Tüm hastaların demografik özellikleri, sigara kullanım durumu, eşlik eden hastalıkları, TNM evrelemesine göre evreleri, operable olup olmadıkları ve yaşam süreleri kaydedilmiştir. Çalışmamızın esas amaçlarından biri olan yaşam beklentisi analizini yapmak için tüm hastalar tanı aldıkları tarihten itibaren en az 15 ay takip edildiler. Türkiye Cumhuriyeti kimlik numarası kullanılarak nüfus müdürlüğünden tüm hastaların 15 ayın sonunda sağkalımları tespit edildi.

VEGF ve Ang-2 düzeylerine bakmak için gerekli serumlar tedavi başlamadan önce alınan rutin kanlardan elde edildi. Biyokimya tüpüne alınan kanlar, bekletilmeden laboratuvarda 15 dakika 3000 devirde santrifüj edildi, elde edilen serumlar 2 cc'lik eppendorf tüplerine alınarak incelenene kadar -80°C'de saklandı. İnceleme öncesi 18-25°C sıcaklığına getirilen serumlardan her iki kit de ELISA (enzyme-linked immunosorbant assay kit) yöntemi ile çalışıldı. Anjiopoietin-2 saptanması amacı ile *E90009Hu 96 Tests Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Angiopoietin 2 (ANGPT2)* marka, içinde Ang-2'ye spesifik monoklonal antikor yerleştirilmiş plaklar

kullanıldı. Serumların uygun titrelerde bu plaklara yerleştirilmesinin ardından *Horseradish Peroksidaz* ile konjuge edilmiş avidin eklenip ve inkübasyona bırakıldı. Enzin substrat ilişkisi sülfirik asit eklenmesi ile sonlandırıldı ve renk değişimi ölçüm için dalga boyu 450±10 nm olan spektrofotometre kullanıldı.

Diğer bir serum belirteci olan VEGF için *RayBio® Human VEGF ELISA Kit* marka kitler kullanıldı. Serumlar dilue edildikten sonra öncelikle 100µl'lik örnekler halinde 2.5 saat oda ısısında inkübe edildi ardından biotin antikoru eklenerek 1 saat, streptavidin solüsyonu eklenerek 45 dakika, VEGF reaktifi eklenerek 30 dakika oda ısısında inkübe edildi. Son olarak 50 µl sülfirik asit eklenip vakit kaybetmeden 450 nm dalga boyu spektrofotometrede ölçümler yapıldı.

Aynı ölçümler 30 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubuna da uygulandı. Tüm serumlar doğruluk oranı artması amacı ile çift çalışıldı.

Çalışma 10A3330009 numaralı Ankara Üniversitesi Bilimsal Araştırma Projesi tarafından desteklenmiştir.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizinde SPSS 11.5 paket programı kullanıldı. Ölçümle elde edilen değişkenler için ortalama (±standart sapma) [minimum-maksimum], sayımla elde edilen değişkenlerde frekans dağılımı tanımlayıcı istatistik olarak kullanıldı. Ölçümle elde edilen değişkenler bakımından bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis varyans analizinden yararlanıldı. Değişkenler arası ilişkinin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon katsayısı hesaplandı. VEGF ve Ang-2 belirteçlerinin sağlıklı ve kontroller arasında ayrımsama yapmada kullanılabilecek belirteçler olup olmadığının değerlendirilmesinde işlem karakteristiği eğrisi altında kalan alan incelendi. İstatistiksel anlamlılığın sağlandığı durumlarda Youden index kullanılarak en uygun kesim noktası/noktaları bulunmaya çalışıldı. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier analizi kullanıldı. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

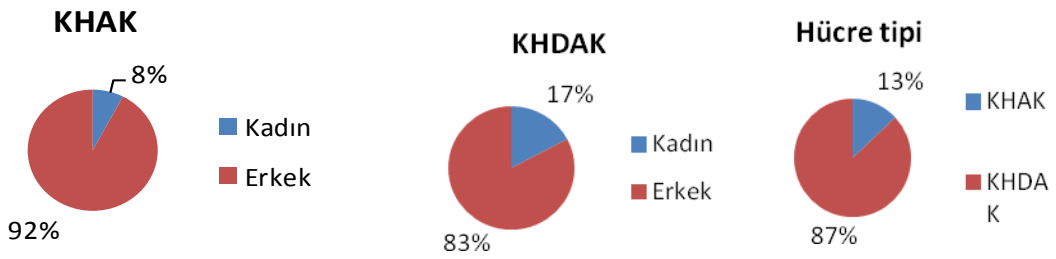
4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

84 erkek ve 16 kadın olmak üzere toplam 100 hasta incelendi. 30 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubunda ise cinsiyet dağılımı eşitti (15 kadın ve 15 erkek). Hasta grubunda yaş ortalaması (±standart sapma) 62±8.2, kontrol grubunda 60.9±10.3 saptandı. Önemli bir risk faktörü olan sigara kullanımı %81 oranında saptandı. Yine 48 hastada KOAH tanısı eşlik ediyordu. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel anlamda farklılık yoktu ($p>0.05$).

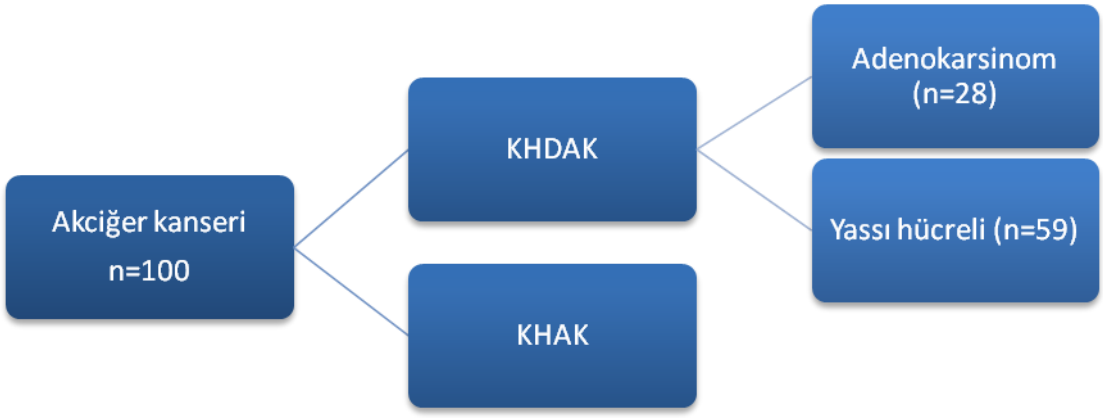
4.2. HİSTOPATOLOJİK TİP DAĞILIMI, TNM EVRELEMESİ VE OPERABİLİTE

Çalışma grubumuz 13 KHAK ve 87 KHDAK'li hastadan oluşmaktaydı. KHDAK grubu 15 kadın 72 erkek içerirken, KHAK'li 13 hastanın sadece 1 tanesi kadındı. Her iki gruptaki cinsiyet dağılımı Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



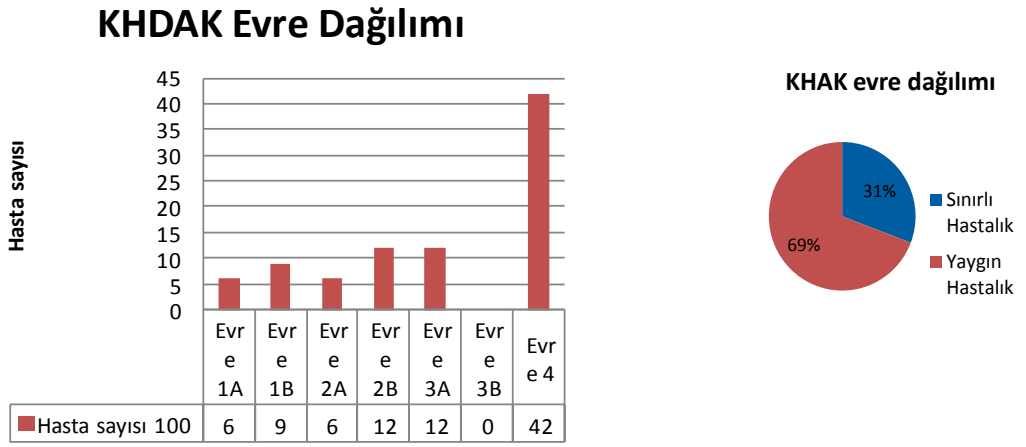
Şekil 4.1. KHAK ve KHDAK'de cinsiyet dağılımı

Alınan biyopsiler sonucuna göre, KHDAK grubunda sayıları en yüksek olması nedeni ile adenokarsinom ve yassı hücreli tip ele alındı, diğer hücre tipleri çalışma dışı bırakıldı. Hücre tipi dağılımı Şekil 4.2 de belirtilmiştir.

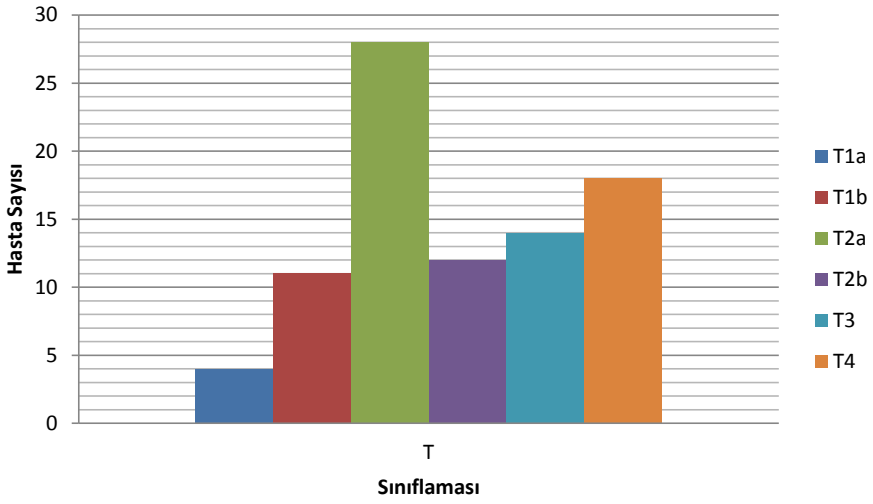


Şekil 4.2. Çalışmaya dahil edilen hastaların kanser hücre tipine göre dağılımı

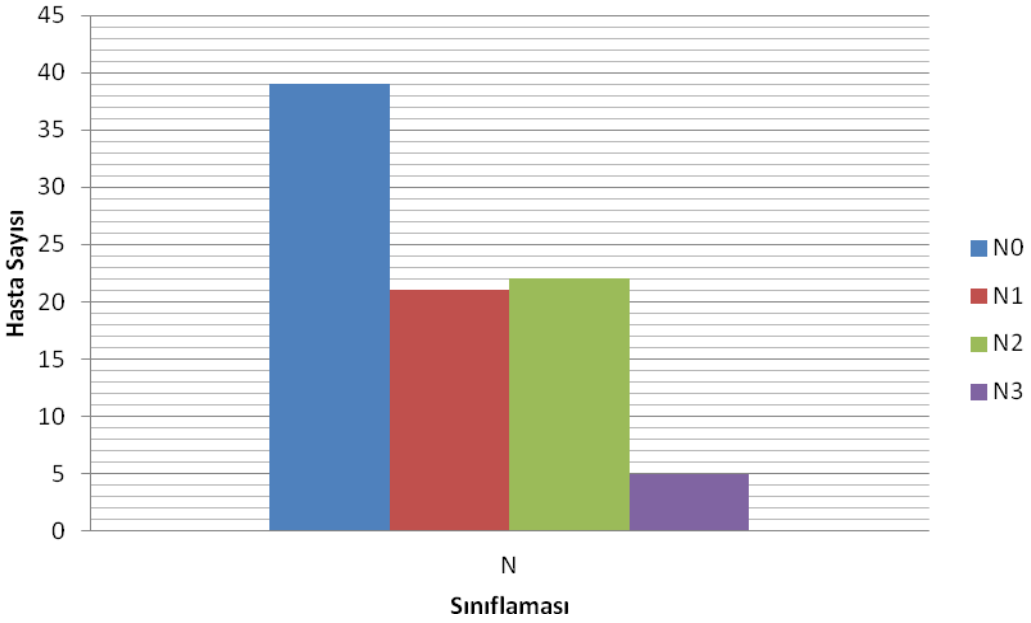
KHDAK'li olguların 33'ü cerrahiye uygun, 54'ü cerrahiye uygun değildi. KHAK'li hastaların 9'u yaygın evrede, KHDAK'li olguların ise 42'si Evre 4'de tanı aldı. Tanı anında uzak metastaz saptanan 42 olgunun analizinde kemik (20 hasta) ve karaciğer (16 hasta) en sık metastaz bölgeleriydi. Hastaların evre dağılımları Şekil 4.3- 4.6'da özetlenmiştir.



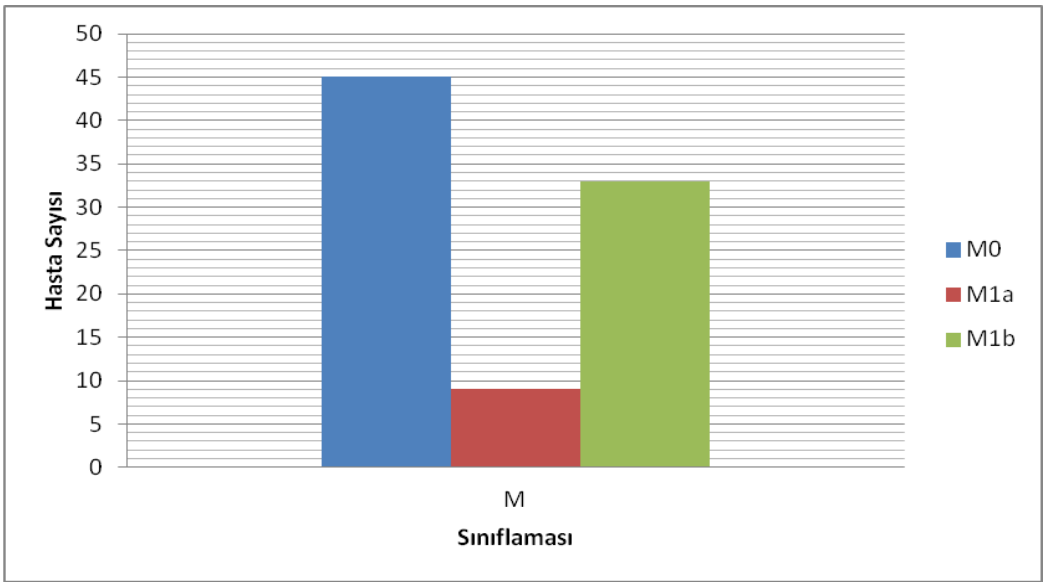
Şekil 4.3. Evre dağılımları



Şekil 4.4. T evrelemesi



Şekil 4.5. N evrelemesi



Şekil 4.6. M evrelemesi

4.3. VERİLEN TEDAVİLER VE TAKİP SÜRESİ

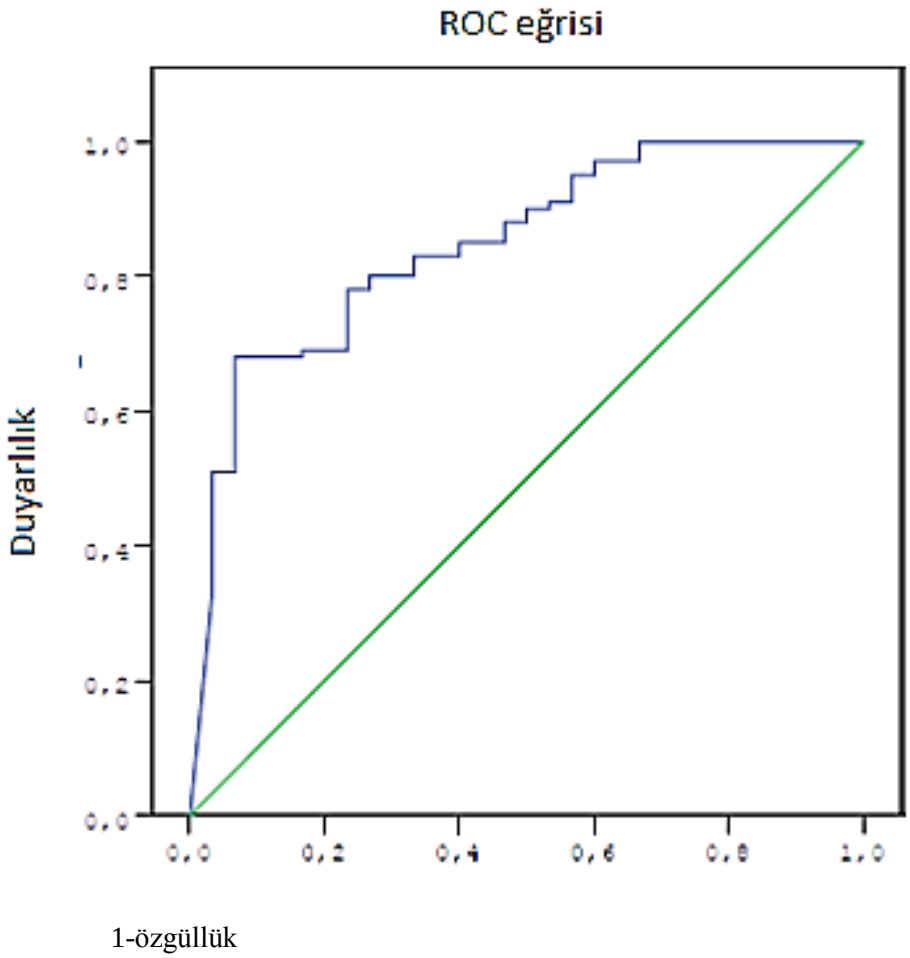
Tanı aldıktan sonra hastaların performans durumu ve evrelerine göre tedavileri planlandı. Kemoterapi (KT) rejimleri medikal onkoloji, RT ise radyasyon onkolojisi tarafından uygulandı ve takip edildi. 33 cerrahiye uygun hasta olmasına karşın 26 hastanın cerrahiye gitmesinin nedeni hastaların kabul etmemesi veya medikal olarak yüksek riskli olmalarıydı. 1 hastamıza tedavi olarak sadece RT uygulandı. Çünkü hastamızda VCSS gelişmişti ancak ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group-performance status) 4 olduğu için KT verilemedi. Hastaların aldığı tedaviler Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Tedaviler

Cerrahi	26
Neoadjuvan KT + Cerrahi	3
Cerrahi + Adjuvan KT	6
Cerrahi + Adjuvan RT	1
RT	1
KT	38
RT+KT	9
Destek Tedavisi	16

4.4. HÜCRE TİPİ VE EVRELERE GÖRE SERUM VEGF ve Ang-2 DÜZEYLERİ

Her iki belirtecin hasta ve kontrol grubunda ortalama düzeyleri hesaplandı. VEGF'in hasta grupta ortalama değeri 2308 pg/ml (83pg/ml–24253pg/ml), kontrol grupta ise 2433pg/ml (73pg/ml-5553pg/ml) hesaplandı. ROC analizi sonucunda VEGF'in hasta ve sağlıklı ayırımında kullanılamayacağı belirlendi (p=0.838). Ang-2'nin hasta grupta ortalama değeri 23395pg/ml (2227pg/ml-40007pg/ml), kontrol grupta ise 4025pg/ml (279pg/ml-40007pg/ml) olarak hesaplandı ve Ang-2 istatistiksel olarak hasta ve sağlıklı ayırımında anlamlı bulundu (p<0.001) (Şekil 4.7). Buna göre Ang-2 için özgünlük ve duyarlılığa (Bölüm 4.7'de belirtildi) göre farklı kesim noktaları belirlenerek, evreler ve yaşam süresi analizleri bu kesim noktalarına göre incelendi.



Şekil 4.7. Ang-2 için ROC analizi

Hücre tipi ve evrelere göre her iki belirtecin serum düzeyleri Tablo 4.2 'de belirtilmiştir. KHAK ve KHDAK Ang-2 için karşılaştırıldığında ortalama serum değerleri birbirine yakın bulundu. Ancak VEGF için değerlendirdiğimizde KHDAK'de ortalama VEGF düzeyi KHAK'den daha yüksek bulundu (p=0.003).

Tablo 4.2. Hücre tipi ve evrelere göre serum VEGF ve Ang-2 düzeyleri

	VEGF (pg/ml) ± SS	**Ang-2 (pg/ml) ± SS**
KHAK	1013 ±1234	24607 ±13311
Sınırlı hastalık	1238 ±1791	39059 ±14973
Yaygın hastalık	1013 ±935	24077 ±12879
KHDAK	2633 ±3468	21705 ±14464*
Evre 1A	1943 ±1676	21179 ±7398
Evre 1B	2293 ±2053	23813 ±14845
Evre 2A	4853 ±4951	34624 ±17138**
Evre 2B	1998 ±2439	21098 ±13424
Evre 3A	2763 ±6969	30366 ±15862
Evre 4	3423 ±2558	20676 ±15301
Kontrol grubu	2433 ±1366	4025 ±8351*

* *KHDAK'de Ang-2 kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı p<0.001*

** KHDAK için en yüksek serum Ang-2 düzeyi evre 2A'da izlendi*

Her iki belirteç de tümör damarlanması ile ilişkili olması sebebiyle tümör boyutlarının artmasının serum düzeyleri ile olabilecek ilişkisi incelendi. Ang-2 için T2B, VEGF için T2A'da en yüksek serum değerleri saptandı. Tümör boyutları arttıkça belirteç düzeylerinde doğrusal bir artış izlenmedi (VEGF için p=0.74, Ang-2 için p=0.73). Evrelemede bir diğer önemli bölge olan lenf nodu tutulumu varlığının veya tutulum yaygınlığının VEGF ve Ang-2 düzeyleri ile ilişkisi saptanmadı. Anjiogenezisin sorumlu olduğu bir diğer mekanizma olan metastaz açısından

belirteçler incelendi. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber her iki belirtecin düzeyleri M1B de en yüksek bulundu fakat metastaz görülen anatomik bölge sayısının artması ile belirteçler arasında ilişki saptanmadı (VEGF için p=0.1, Ang-2 p=0.5).

KHDAK tanılı hastala cerrahiye uygun olma yönünden bakıldığında her iki belirteç düzeylerinde ilişki saptanmadı. Adenokarsinom ve yassı hücreli kanser olarak her iki hücre tipinin de belirteç düzeyleriyle ilişki saptanmadı. Ortalama değerler birbirine yakın bulundu (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. KHDAK'de hücre tipi ve VEGF-Ang-2 düzeyleri ile ilişkisi

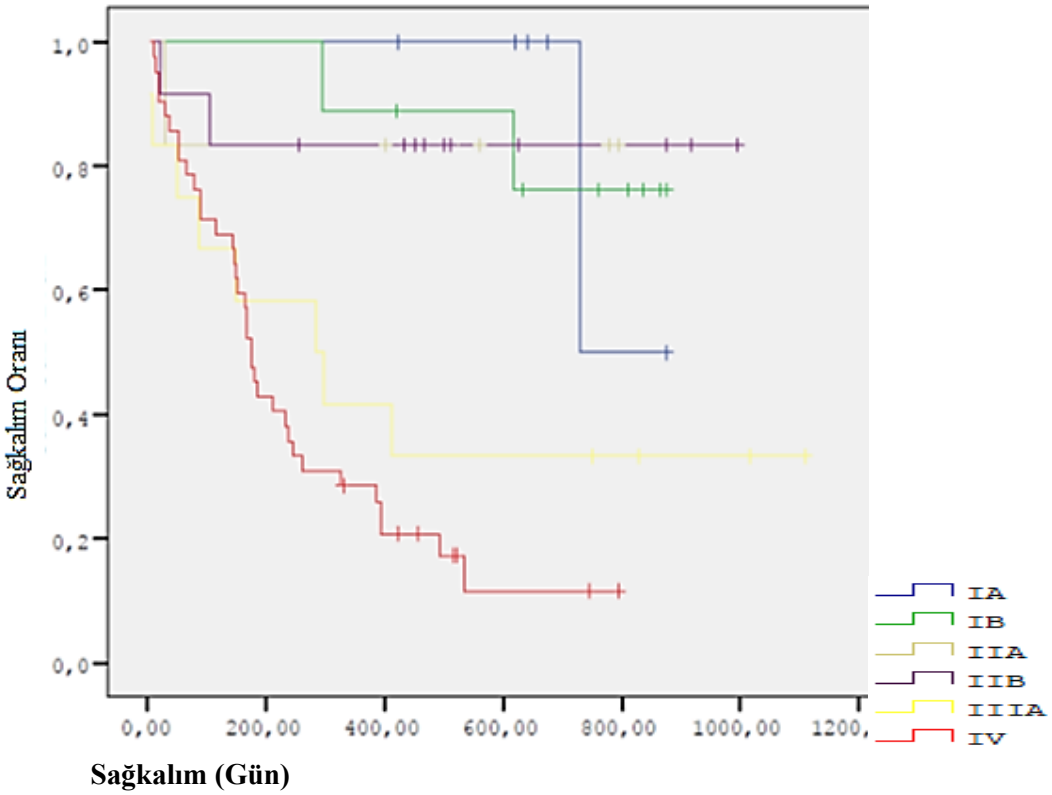
	Yassı hücreli	**Adenokarsinom**	**p değeri**
VEGF	2363 pg/ml	2958 pg/ml	0.18
Ang-2	23326 pg/ml	19297 pg/ml	0.406

Akciğer kanseri için bir risk faktörü olan ve sıklıkla eşlik eden KOAH varlığının istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber VEGF düzeylerini, KOAH olmayan gruba göre arttırdığı izlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (KOAH'lı grupta 3283 pg/ml, KOAH olmayan grupta 2208 pg/ml, p=0.37). Ang-2 için farklılık izlenmedi.

4.6. YAŞAM SÜRESİ ANALİZLERİ

4.6.1. Evreye Göre Yaşam Süreleri

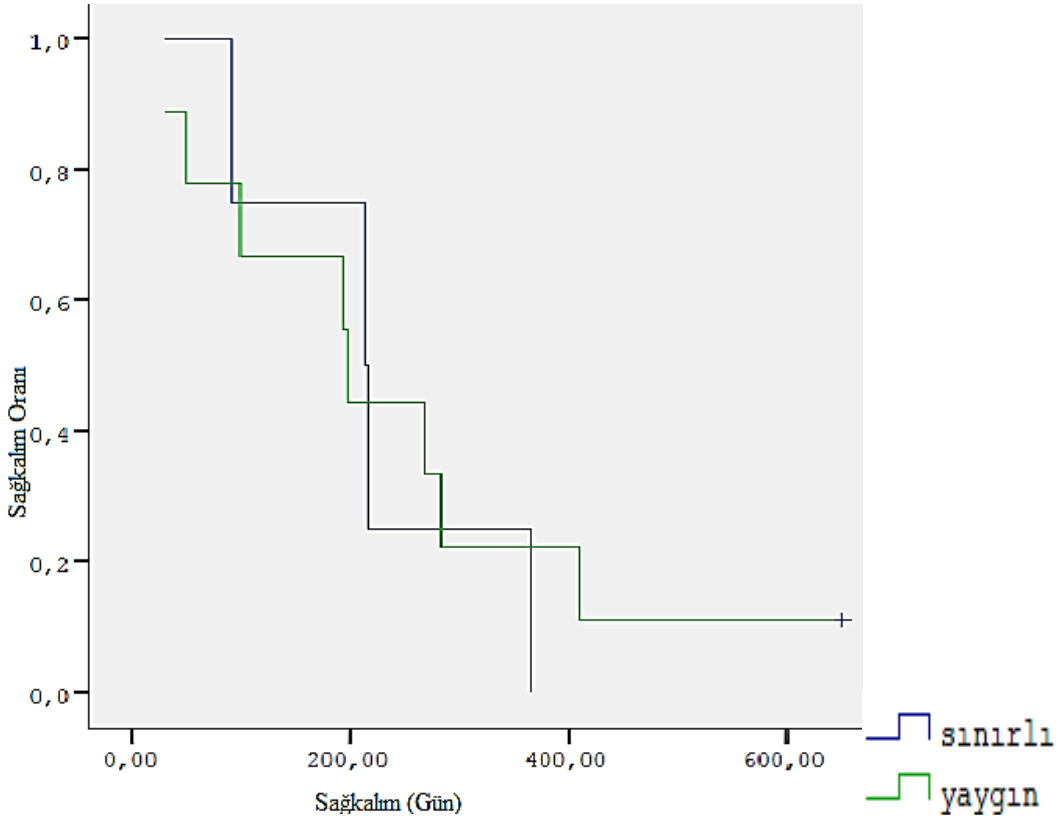
Evrelere göre yaşam süreleri incelendiğinde KHDAK tanılı hastalarda evre 1A grubundaki hastaların ortalama yaşam süresi 730 gün iken evre 4 hastalarda bu değer 174 güne düşmektedir (p=0.002) (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. KHDAK'de evrelere göre yaşam süreleri

Ayrıca Evre 3A hariç diğer tüm evreler Evre 4 ile karşılaştırıldığında yaşam süreleri açısından anlamlı fark saptanmıştır (p<0.05).

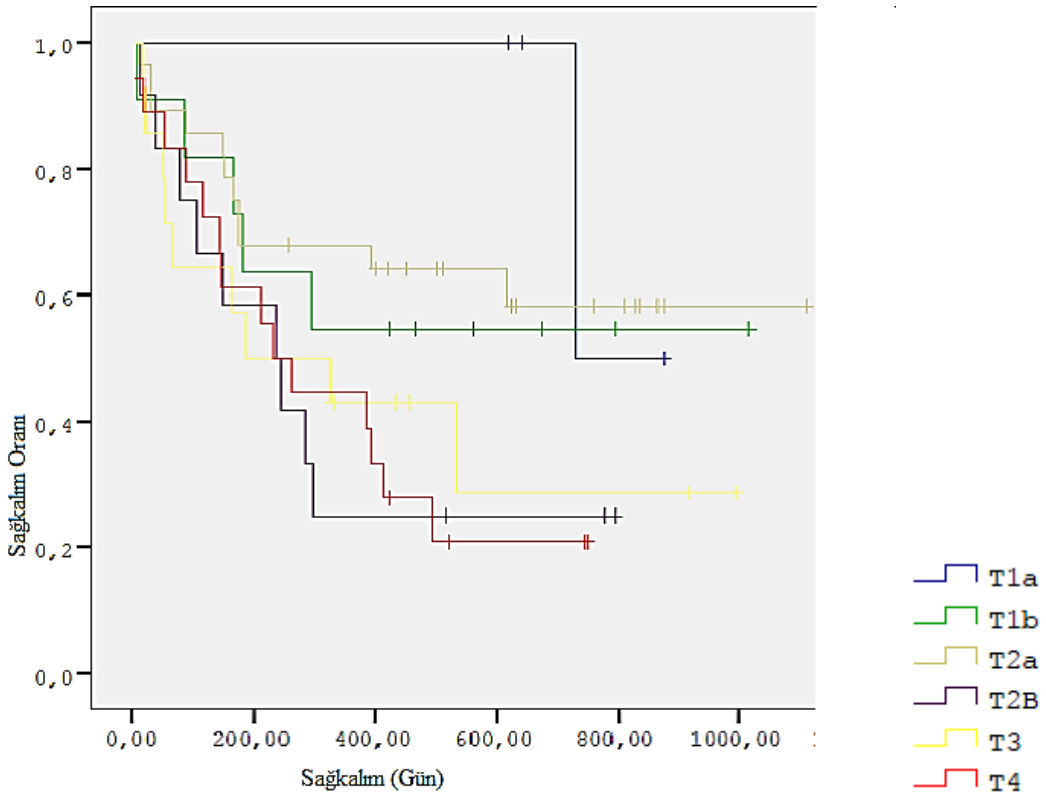
KHAK tanılı 13 hastanın sınırlı evrede saptanan 4 tanesinde ortalama yaşam süresi 213 gün iken, yaygın evredeki 9 hastada bu süre 198 gün olarak saptanmıştır (p=0.77) (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. KHAK'de sınırlı-yaygın hastalıkta yaşam süresi analizi

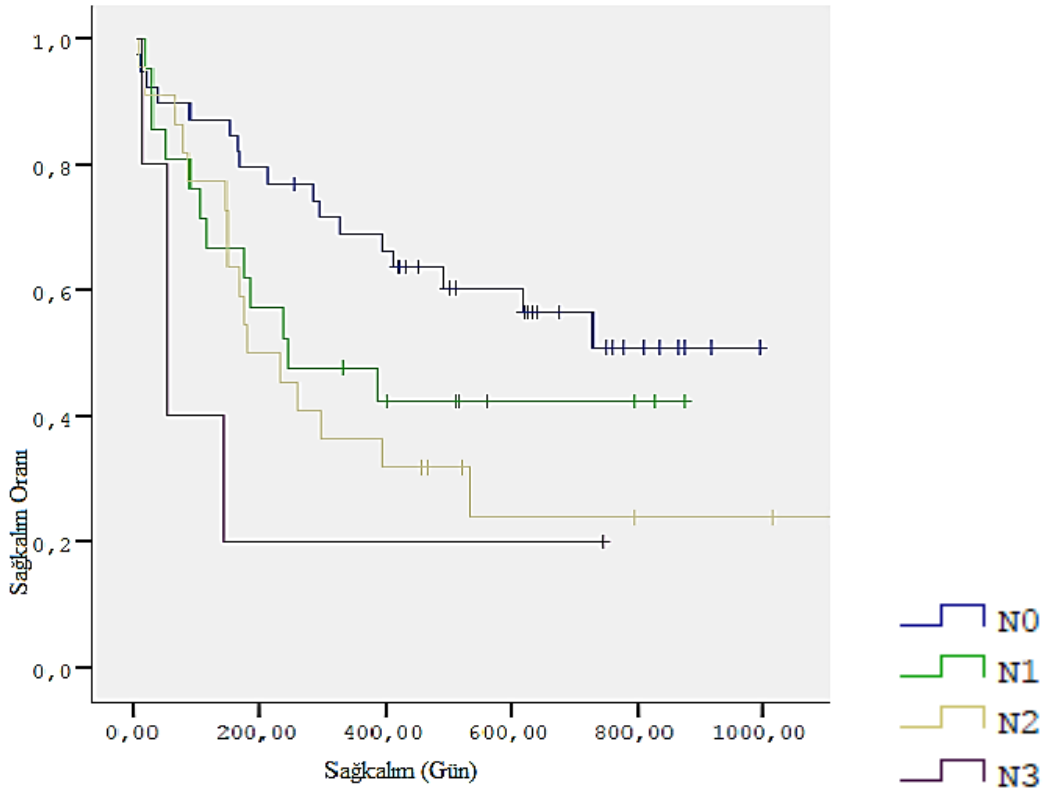
4.6.2. TNM Sınıflamasına Göre Yaşam Süreleri

Tümör boyutuna ve yerleşim yerine göre T1A olan hastalarda ortalama yaşam süresi 730 iken T4'de 231 güne düşmektedir (p=0.046). Tüm alt gruplar incelendiğinde T4 ile T1A ve T2A arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0.046, p=0.015) (Şekil 4.10).



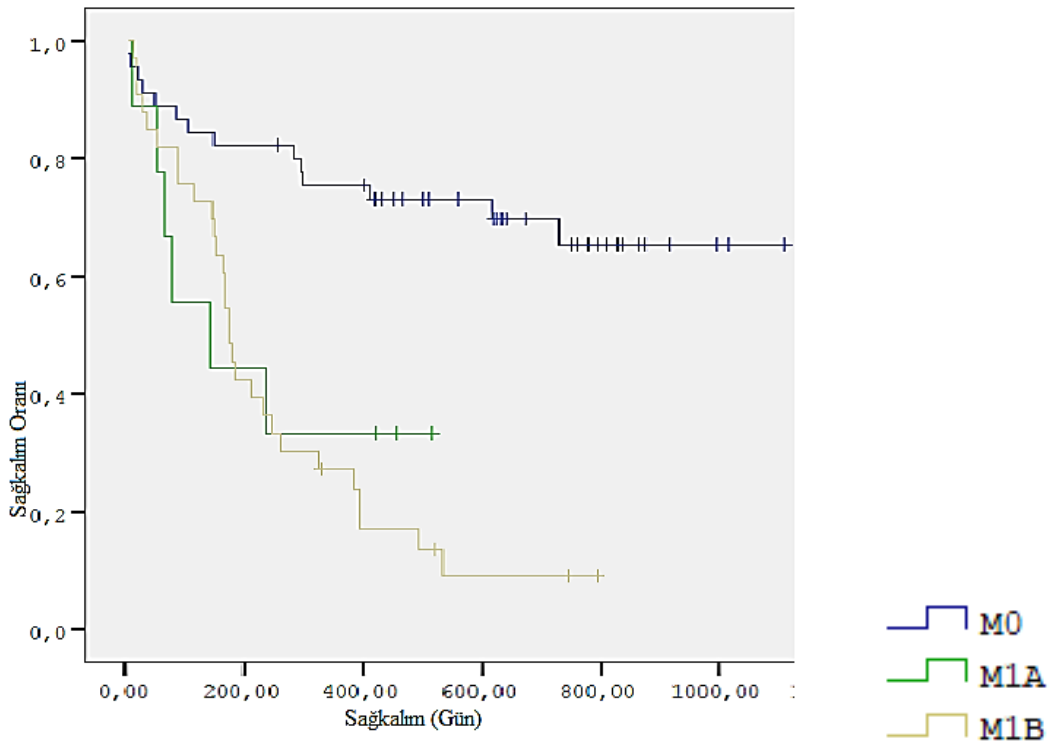
Şekil 4.10. T sınıflamasına göre yaşam süreleri

Lenf nodu tutulumu önemli bir prognostik faktördür. KHDAK grubunda lenf nodu tutulumu olmayan N0 grubunda ortalama 655 gün olan yaşam süresi N3 olanlarda 201 güne düşmektedir. Ve N0 olgular ile N2 ve N3 olan hastalar yaşam süresi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak p değeri anlamlı bulunmuştur (p=0.012 ve p=0.016) (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. N sınıflamasına göre yaşam süresi analizleri

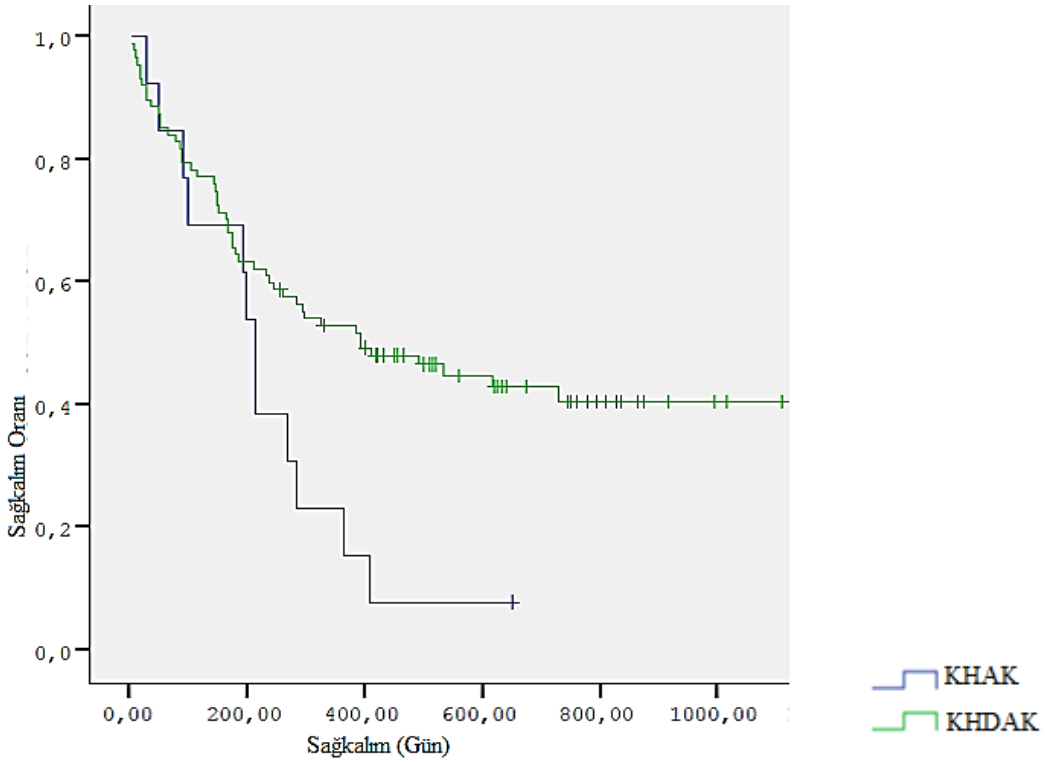
Uzak metastazın saptanmadığı M0 olgular ile M1A ve M1B olgular karşılaştırıldığında yaşam süresinin uzak metastaz saptanması ile anlamlı derecede azaldığı izlendi (p=0.008, p<0.001) (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. M evrelemesine göre yaşam süreleri

4.6.3. Hücre Tipine Göre Yaşam Süresi Analizleri

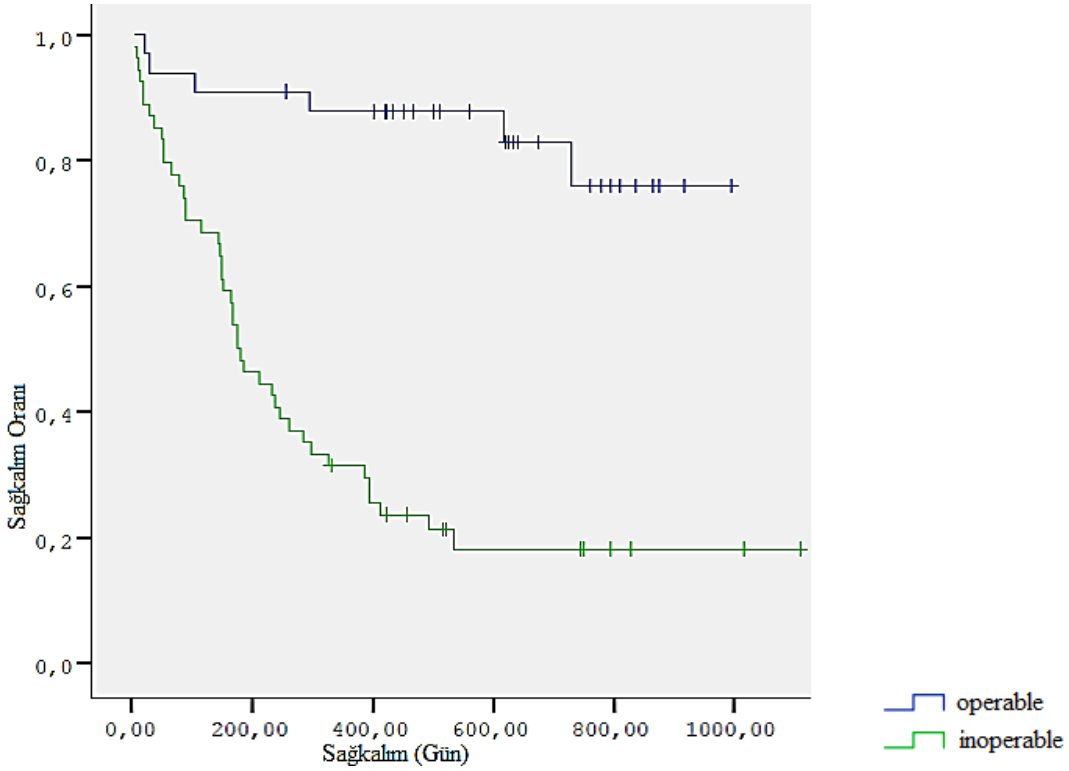
Her ne kadar hasta dağılımı benzer olmasa da KHAK'li hastalarda yaşam süresi KHDAK'li hastalara göre anlamlı derecede düşük bulundu (p=0.019) (Şekil 4.13).



Şekil 4.13. Hücre tipine göre yaşam süreleri

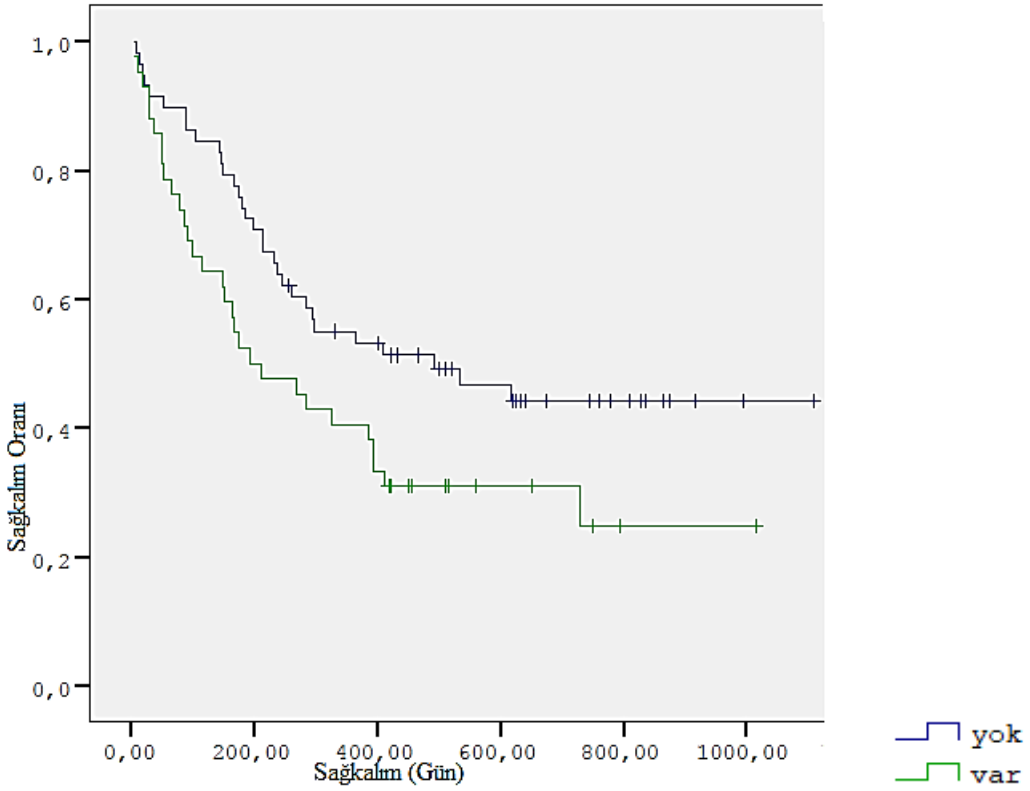
4.6.4. Operabilite ve KOAH Varlığının Yaşam Süresine Etkisi

33 operable ve 54 inoperable hasta yaşam süreleri açısından incelendi ve inoperable grupta yaşam süresi anlamlı derecede düşük bulundu (p=0.0) (Şekil 4.14).



Şekil 4.14. Operabilitenin yaşam süresine etkisi

Hastaları KOAH varlığına göre ayırdığımızda 42 hastada KOAH'ın eşlik ettiğini gördük. Bu hastalar diğer 58 hasta ile karşılaştırıldı ve KOAH olan grupta yaşam süresi belirgin olarak düşük saptandı (p=0.034) (Şekil 4.15).



Şekil 4.15. KOAH varlığının yaşam süresine etkisi

4.7. Ang-2'NİN YAŞAM SÜRELERİ İLE İLİŞKİSİ

Çalışmamızda Ang-2 için duyarlılık (%78) ve özgünlük (%76) en yüksek olduğu (8515.73 pg/ml), duyarlılığın (%80) özgünlük (%70) daha yüksek (7097 pg/ml) ve özgünlük (%76) duyarlılıktan (%70) daha yüksek olduğu (11063.48 pg/ml) 3 sınır değer belirleyip analizleri bu değerler üzerinden yaptık. Sadece KHAK'li hastalarda sınır değerin üzerinde yaşam süreleri daha kısa bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. KHAK ve KHDAK'de bu 3 sınır değer için analizler Tablo 4.4 ve 4.5'de özetlenmiştir.

Tablo 4.4. KHAK ve KHDAK için yaşam süresi analizleri

Ang-2 düzeyi pg/ml	**KHAK**	**KHDAK**	**Tüm hastalar**
	Sağ kalım süresi (Gün)		
<8515.73	283	285	283
≥8515.73	198	411	325
<7097	283	261	261
≥7097	198	411	325
<11063.48	283	294	294
≥11063.48	198	411	297

Tablo 4.5. Hücre tipleri için belirlenen yaşam sürelerine ait p değerleri

Ang-2 düzeyi pg/ml	**p (KHAK)**	**p (KHDAK)**	**p (Tüm hastalar)**
	Sağ kalım süresi (Gün)		
<8515.73 **≥8515.73**	0.745	0.369	0.586
<7097 **≥7097**	0.745	0.266	0.431
<11063.48 **≥11063.48**	0.476	0.423	0.689

Yaşam süresi analizlerini adenokarsinom ve yassı hücreli akciğer kanserli hastalarda her 3 sınır değer için incelediğimizde yassı hücreli tipte ilişki saptanmazken adenokarsinom tanılı hastalarda sınır değer üzerinde yaşam süresi daha kısa bulundu. İlişkinin en kuvvetli olduğu sınır değer ise 11063.48pg/ml ancak p=0.967. Bu değerin üzerinde olan hastalarda ortalama sağkalım süresi 164 gün iken altında olanlarda 385 gün olarak saptandı.

KHDAK'li hastalarda her bir evre için ayrı ayrı analiz yapıldığında Ang-2 düzeyinin yaşam süresi ile ilişkisi saptanmadı. KHAK hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da belirlenen sınır değer üzerinde yaşam süresi daha düşük bulundu (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. KHAK'de evrelere göre yaşam süresi analizi

Yaygın hastalık	**Gün**	**p değeri**
< 7097 pg/ml	283	0.7
≥ 7097 pg/ml	193	
< 8515 pg/ml	283	0.7
≥ 8515 pg/ml	237	
< 11063.48 pg/ml	283	0.7
≥ 11063.48 pg/ml	193	
Sınırlı Hastalık	**Gün**	**p değeri**
< 11063.48 pg/ml	364	0.18
≥ 11063.48 pg/ml	213	

KHDAK'de evre ile ilişki saptanmaması üzerine hastalar operable-inoperable olma durumlarına göre incelendi. Operable grupta her 3 sınır Ang-2 değeri için yaşam süreleri anlamında fark saptanmadı. Operable olmayan grupta Ang-2 düzeyi, belirlenen sınır değerlerin üzerindeki hastalarda yaşam süreleri daha az bulunmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Inoperable grupta yaşam süresi analizi

Inoperable grup	Gün	p değeri
< 7097 pg/ml	184	0.392
≥ 7097 pg/ml	174	
< 8515 pg/ml	211	0.808
≥ 8515 pg/ml	167	
< 11063.48 pg/ml	211	0.763
≥ 11063.48 pg/ml	174	

Tüm hastalar histopatolojik hücre tipi gözetilmeksizin KOAH eşlik edip etmemesine göre 2 gruba ayrılıp, KOAH varlığının serum Ang-2'nin belirlenen sınır değerlerine göre yaşam süresine etkisi incelendi. KOAH tanısı olmayan 58 akciğer kanserli hastanın serum Ang-2 düzeyine göre yaşam sürelerinde ilişki saptanmadı. KOAH tanısı olan 42 hastada ise belirlenen sınır değerler üzerinde yaşam süresinin daha kısa olduğu görüldü ($p>0.05$).

Ang-2'nin akciğer kanserinde negatif prognostik faktör olan serum kalsiyum, laktat dehidrogenaz (LDH) ve hastaların performans durumu ile ilişkisi incelendiğinde korelasyon saptanmadı. Çalışmamızda hastaların sigara kullanım durumu ve paket-yıl olarak düzeylerini kaydettik ve her iki belirteç ile ilişkisini inceledik (Tablo 4.8). Ang-2 için sigara kullanan hastalarda ortalama serum Ang-2 değeri anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0.024$), paket-yıl miktarı ile ilişki saptanmadı. VEGF'in ise sigara ile anlamlı ilişkisi yoktu.

Tablo 4.8. Sigara kullanımı ile belirteçlerin ilişkisi

Sigara	VEGF (pg/ml)	Ang-2 (pg/ml)
Hayır	2573	10525
Evet	2193	24607
p değeri	0.779	**0.024**

4.8. VEGF DÜZEYİNİN HÜCRE TİPİNE GÖRE DEĞİŞİMİ

Hücre tipi ayrımı yapmadan incelediğimizde VEGF, hasta ve sağlıklı ayrımında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştı. Ancak sadece KHAK tanılı hastalar ile kontrol grubunu karşılaştırdığımızda, KHAK'li grupta 1332pg/ml olan değer kontrol grubunda 2657pg/ml bulundu (p=0.005). Sadece KHDAK tanılı hastalarda VEGF ortalaması 3499pg/ml saptandı ve yine KHAK ile anlamlı farklıydı (p=0.003).

Yassı hücreli karsinom ve adenokarsinom VEGF düzeyi açısından karşılaştırıldığında adenokarsinomda daha yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,18).

4.9. SERUM VEGF DÜZEYİNİN EVRE, OPERABİLİTE VE KOAH VARLIĞINA GÖRE DEĞİŞİMİ

T, N, M ve evre düzeyinde incelediğimizde serumVEGF düzeyi açısından anlamlı fark olmamakla beraber tümör boyutunun artması, lenf nodu tutulumunun olması ve metastaz varlığında VEGF düzeyi daha yüksek bulundu. Ancak evre ile ilişkisinde doğrusal bir artış izlenmedi.

Operable hastalarda VEGF düzeyi daha düşük, KOAH varlığında daha yüksek saptandı ancak p değeri anlamlı değildi. Kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olan KHAK grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber yaygın evrede daha düşük düzeylerdeydi.

4.10. VEGF ve Ang-2 KORELASYONU

Her iki belirteç KHDAK ve KHAK için tüm evrelerde ayrı ayrı incelendiğinde yaygın evre KHAK hariç diğer tüm evrelerde pozitif yönde zayıf korelasyon izlendi. En yüksek korelasyon ise Evre2A için izlendi (p=0.1 r=0.638).

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri günümüzde halen kanser ölümlerinde üst sıralarda yer almaktadır. Erken teşhis ve tarama yöntemi olmadığı için tanı anında sıklıkla uzak metastaz saptanmakta ve yaşam beklentisi kısa olmaktadır. KHDAK için eğer erken evrede saptanır ve hastanın operasyona kontrendike bir medikal durumu yoksa cerrahi söz konusu olur ki bu durumda yaşam süresi daha iyi olmaktadır. Tabi ki bu konuda en önemlisi tütün ile mücadeledir. Tüm dünyada sigara bıraktırma tedavileri oldukça ilerlemekte ve insanların bu konudaki farkındalıkları artmaktadır ancak yine de akciğer kanseri için erken tanıda ve tedavide kullanılabilecek belirteçlere ihtiyaç vardır.

Günümüzde tedavi yaklaşımları kemoterapi, radyoterapi, cerrahi ve bunların kombinasyonu şeklindedir. Son yıllarda anti-anjiogenik tedaviler, mevcut konvansiyonel kemoterapiler ile beraber kullanılarak iyi sonuçlar alınmaya başlanmıştır. Bu tedavilere yönelmenin en önemli sebebi anjiogenezin tümör gelişimi, büyümesi ve uzak metastaz yapmasında ana mekanizma olmasıdır.

Normal dokuda bu süreci yöneten anjiogenik ve anti-anjiogenik faktörler bir denge halinde çalışmaktadır. Ancak tümörlü dokuda hücreler anti-anjiogenik inhibisyonu kaybettiği için anjiogenik maddelerin etkisi ile kontrolsüz çoğalmaya başlarlar. Yeni oluşan damarlar aracılığı ile tümör dokusundan kopan hücreler vücutta başka bir dokuda metastaz oluşturur. Günümüzde vaskülarizasyonu engellemek için, büyüme faktörlerini ve reseptörlerini, bu süreçleri aktive eden moleküler mekanizmaları bozan tedaviler üzerinde çalışılmaktadır. Klinik pratikte hedeflenen faktörler epidermal growth factor ve VEGF'dir. Bu yolakların akciğer kanseri tedavisindeki yeri de çalışmalarla incelenmiş ve ortalama progresyon zamanının azaldığı, tümör yanıt oranının arttığı gösterilmiştir (52).

Biz de çalışmamızda anjiogenezisin esas yöneticisi olan VEGF ve endotel hücresinde bulunup VEGF varlığında aktive olan, tirozin kinaz reseptörü aracılığı ile fonksiyon gören Ang-2'nin akciğer kanseri tanısı alan hastalardaki serum düzeylerini 30 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırdık. Kontrol ve hasta grupta yaş ortalamaları birbirine benzer bulundu. Cinsiyet dağılımı ise kontrol grubunda eşit iken hasta grupta erkek hasta sayısı daha fazlaydı (84 hasta). Öncelikle belirteçlerimizin hasta ve sağlıklı ayırımında kullanılabilirliğine baktık. ROC analizleri sonucunda Ang-2 düzeyi sağlıklı grupta kanserli gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Ancak VEGF için böyle bir fark saptanmadı ve yaşam süresi analizleri VEGF için yapılamadı. Bunun üzerine VEGF'i her bir hücre tipine göre ayrı ayrı inceledik ve gördük ki, KHAK'li grupta, kontrol grubu ve KHDAK'li grupla karşılaştırıldığında VEGF düzeyi anlamlı derecede düşük ($p=0.003$ ve $p=0.005$). İşte bu 13 KHAK hasta ortalamasının, tüm hasta ortalamalarını değiştirmiş olabileceğini düşünmekteyiz. Bunun yanı sıra KHDAK'li hastaların ortalama serum VEGF düzeyi kontrol grubundan yüksek fakat anlamlı değildi. Mevcut çalışmaları incelediğimizde KHAK ve VEGF ilişkisini inceleyen çok az yayın bulunmaktadır. *Park ve ark.* yaptığı çalışmada, VEGF düzeyi kanserli hastalarda kontrol grubuna göre yüksek olmakla beraber KHDAK ile KHAK arasında fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise KHAK'li hasta sayısı kontrol ve KHDAK'li gruba göre oldukça azdı ve bu grubun ortalaması kontrol grubundan da düşük saptandı. Bu sebeplerin çalışmamızda her iki hücre tipi arasında farklılık saptanmasına yol açmış olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak VEGF değerinin genel olarak malignitelerde sağlıklı kişilere göre yüksek çıkması beklenir. Mevcut yayınlara bakıldığında genellikle VEGF, KHDAK'li hastalarda da anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmaktadır ve bu durum evre 1'den itibaren izlenmektedir (52). Özellikle kanserli doku örnekleri immünhistokimyasal olarak analiz edildiğinde bu ilişki daha da belirginleşmektedir. Ayrıca VEGF-A 6 adet izoformu olan bir moleküldür. Bunlardan VEGF189 ve VEGF206 ise salgılandığı halde hücre aracılı olarak kalır ve varlıkları testlerle kolayca saptanamaz, bu çeşitlilik de sonuçları etkileyebilir (54).

Mevcut bilgiler ışığında KOAH varlığı hatta hipoksemi serum VEGF düzeyini arttıran diğer faktörlerdir (55). Çalışma grubumuzda 42 hastamızda KOAH tanısı olmakla beraber kontrol grubumuzdaki 30 hastanın da 14'ü sigara içicisiydi. Her ne

kadar kontrol grubundaki hastalarımızda KOAH tanısı olmasa da sigaranın bronş duvarında yarattığı etkiler sonucu dokuda salınan VEGF düzeyi yükseklik gösterebilir (56). Ve bu nedenle sağlıklı grup ile hasta grup arasında fark izlenmemesine yol açmış olabilir.

Tüm anjiogenik faktörler ve reseptörleri tümör hücresinde üretilmektedir. Malign tümörler her ne kadar santral regresyon ve nekroz ile masif hücre kaybına uğrasa da geri kalanlar anjiogenik dönüşüm ile progresyona devam etmektedir. Yapılan bir çalışmada da tümör periferinde Ang-2'nin VEGF uyarımından önce bile var olup periferik damar oluşumunu indüklediği gösterilmiştir. Bu nedenle çalışmaların çıkarılan tümör dokusunun tüm kesitlerinde immünhistokimya (İHK) boyamalar hatta mikrovasküler dansiteler ölçülerek yapılması daha doğru olacaktır (57). Çünkü tümör dokusu içinde bile vasküler yoğunluk ve anjiogenik belirteç düzeyleri heterojenite göstermektedir. *Tanaka ve ark.* yaptığı bir çalışmada 236 operable KHDAK tanısı olan hastanın patolojik materyalleri İHK ile VEGF ve Ang-2 için boyanmış, beraberinde intratümöral mikrodamar dansitesi de bakılmıştır. Bu çalışmada da Ang-2 tümör dokusunun periferinde hem sitoplazma hem de endotel hücresinde saptanmıştır. Ancak endotel hücresi içindeki dağılımında bile heterojenite izlenmiş olup sağlıklı endotelden güçlü bir ayırım yapacak miktarda bulunmamıştır. Ek olarak çalışmada %16.9 hastada Ang-2 pozitif saptanmış bunun üzerine intratümöral mikrodamar dansite ölçülmüştür. Ang-2 pozitif dokuda damar dansitesi daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmadaki diğer bir önemli sonuca göre; VEGF düzeyinin yüksek ve Ang-2 için yüksek oranda pozitif boyanma gösteren dokuda, negatife göre damar dansitesi daha yüksek bulunmuştur ancak bu bulgu istatiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Anjiogenezis sürecini başlatan VEGF daha sonra yerini Ang-2'ye bırakmakta o nedenle her zaman serum düzeyleri beklenildiği kadar yüksek olmamaktadır (58). Özetle kontrolsüz neovaskülarizasyon gösteren bir tümör dokusu sahip olduğu heterojenite nedeni ile ilgili belirteçleri seruma her zaman beklenilen düzeyde salgılamayabilir. Bu kıymetli bilgi çalışmamızda VEGF düzeyinin her zaman yüksek çıkamayabileceğini desteklemektedir.

Çalışma grubumuzdaki 100 hastanın 13'ü KHAK tanısına sahipti. Her ne kadar sayıları az olsa da tüm alt grup analizleri bu grup için de bakıldı. Çalışmamızın

başında 5 bronkoalveolar ve 1 büyük hücreli akciğer kanseri tanısı alan hastamızı sayıları az olup karşılaştırmalı analiz yapılamayacağı için çalışma dışı bıraktık. Sık olması nedeni ile sadece adenokarsinom ve yassı hücreli akciğer kanseri tanılı hastalar dahil edildi. 101 operable, evre 1 ve evre 2 akciğer kanserli hastada yapılan çalışma sonuçları ile benzer olarak bizim çalışmamızda da serum Ang-2 düzeyi yassı hücreli karsinomda adenokarsinomdan daha yüksek saptandı ancak diğer çalışmada olduğu gibi istatistiksel olarak anlam saptanmadı (p=0.40) (59). Literatür genelini incelersek eğer birçok çalışmada hem VEGF hem de Ang-2 serum düzeylerinin hücre tipine göre farklılık göstermediği dikkati çekmektedir. 136 akciğer kanserli hasta ile yapılan bir çalışmada, 50 yassı hücreli ve 50 adenokarsinom tanılı hasta hem serum VEGF hem de Ang-2 düzeyi açısından fark göstermemiştir (7). Yukarda değindiğim çalışmalardan birincisinde (59) erken evre hastalar alınırken diğerinde (7) 33 hasta Evre 3B ve üzerinde idi. Yani evreden bağımsız olarak KHDAK'de farklı hücre tiplerinde anjiogenez süreci ve yoğunluğu farklılık göstermemektedir. Bu anlamda belirteçler üzerinden saptanacak herhangi bir sınır değerin bize hücre tipi hakkında fikir vermesi beklenemez. Fakat çalışmamızda dikkati çeken bir sonuç elde edilmiştir; KHAK tanılı hastalarda ortalama serum VEGF düzeyi hem KHDAK'li hastalar hem de kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır.

Evre 1A ile evre 3A arasında toplam 45 hasta alındı, 42 hasta tanı anında evre 4'dü. KHAK'li hastalardan sadece 4'ü sınırlı evrede tanı aldı. Tüm hasta grubunda en sık verilen tedavi şekli kemoterapi oldu 26 hastaya ise cerrahiye uygulandı. Tüm bu alt gruplar için belirteç düzeyleri ayrı ayrı incelendi. VEGF ve Ang-2 hem KHDAK hem de KHAK için evrelere göre farklılık göstermedi. Operabilite açısından bakıldığında da yine anlamlı fark saptanmadı bu durumun da yine tümör dokusundaki heterojenite ve belirteçlerin serum düzeyi ile doku düzeyinin farklı olması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Tümör boyutu, lenfatik invazyon ve uzak metastaz varlığı literatürle uygun olarak belirteç düzeylerinde farklılık göstermedi (54,59).

Akciğer kanseri ve akciğer kanserine KOAH'ın eşlik etmesinin serum VEGF ve Ang-2 düzeylerine etkisini gösteren yeterince veri yoktur. Bu nedenle biz çalışmamızda KOAH'lı grubu da ayrıca ele aldık. Ancak her iki belirteç için de p

değeri anlamlı olmamakla beraber, Serum VEGF düzeyinin KOAH'lı grupta, KOAH olmayanlara göre artışı serum Ang-2 düzeyine göre daha belirgin idi. Az sayıda olmakla beraber bu konudaki veriler, hem VEGF hem de Ang-2'nin KOAH'lı olgularda daha yüksek olması yönündedir. KOAH atağındaki bir hastada Ang-2 düzeyinin stabil dönemdeki bir KOAH hastasından ve sağlıklı kişilerden daha yüksek olduğunu destekleyen yayınlar mevcut ancak stabil KOAH'lıları sağlıklılarla kıyaslayan çalışma yoktur. KOAH'lı hastalarda VEGF düzeyi hava yolu epitelinde artış göstermektedir ve bir süre sonra pulmoner hipertansiyon gelişimine katkıda bulunmaktadır. Ancak hastanın almakta olduğu inhale kortikosteroidler ve uzun etkili beta-2 agonist tedavilerinin VEGF düzeyini azalttığı yönünde invivo çalışmalar mevcuttur. Bu bulgular bize VEGF'in sadece anjiogenezis değil inflamasyon sürecinde de rol oynayabileceğini düşündürmektedir. O nedenle sistemik inflamasyonla seyreden birçok kronik hastalıkta VEGF hedefli tedavi yaklaşımlarının araştırılmasının yararlı olacağı kanısındayız. Çalışmamızda KOAH'ın eşlik ettiği hastalardan kan alınırken atak varlığı ve düzenli inhaler kullanımı sorgulanmamıştır ve belki de bu detay KOAH'lı grup ile olmayanlar arasında benzer serum düzeylerinin çıkmasına yol açmış ve beklenen serum yüksekliğini görmemizi engellemiş olabilir (56,60).

Çalışmamızın ana hedeflerinden olan yaşam süresi analizlerini öncelikle temel parametrelere göre incelediğimizde, evre, T, N ve M arttıkça yaşam süresi anlamlı derecede azaldığını gördük. Operable hastaların olmayanlara, KOAH tanısı olmayanların olanlara göre yaşam süreleri anlamlı derecede daha yüksek bulundu.

VEGF için sağlıklı hasta ayırımı yapamadığımızı belirtmiştik o nedenle sadece Ang-2'nin alt grup analizlerinde yaşam süresine etkisini inceledik. Çalışmamızda Ang-2 için duyarlılık (%78) ve seçiciliğin (%76) en yüksek olduğu (8515.73 pg/ml), duyarlılığın (%80) seçicilikten (%70) daha yüksek (7097 pg/ml) ve seçiciliğin (%76) duyarlılıktan (%70) daha yüksek olduğu (11063.48 pg/ml) 3 sınır değer belirleyip analizleri bu değerler üzerinden yaptık. Sadece KHAK'li grupta belirlenen tüm sınır değerlerin üzerinde ve yaygın evrede yaşam süresi daha az bulundu ($p>0.1$). KHDAK'li grupta evre ile serum Ang-2 düzeyi arasında ilişki saptanmadı. KHDAK'li grubu kendi içinde hücre tipine göre incelediğimizde 11063.48 pg/ml

‘nin üzerinde adenokarsinomlu hastalarda yaşam süresi daha kısa bulundu (p>0.05). Literatürdeki bazı çalışmalarla benzer olarak evre, T, N, M ve operabilitenin serum Ang-2 düzeyi ile ilişkisi saptanmadı. Inoperable grup ve KOAH tanısı olan hastalar bu 3 sınır değer için ayrı ayrı incelendiğinde sınır değerin üstündeki hastalarda yaşam süresi beklendiği üzere daha az saptandı (p>0.5) (61).

Korelasyon analizlerinde negatif prognostik faktör olan serum kalsiyum, LDH düzeyi ve performans durumunun her iki belirteçle de ilişkisi saptanmadı.

Hastaların sigara kullanımları, paket-yıl olarak miktarları kaydedildi ve serum Ang-2 düzeyi sigara kullanan hastalarda miktardan bağımsız olarak daha yüksek saptandı (p=0.024), VEGF için ilişki izlenmedi. Karsinogenezde önemli bir yeri olsa da sigaranın serum Ang-2 düzeyi ile doğrudan ilişkisini gösteren bir çalışma yoktur. Kanserli hastalarda bu ilişkiye ilk kez bakılmıştır. Bu bulguya kısmen destek olabilecek bir çalışmada; sigara içen ve içmeyen astımlı hastalarda indükte balgamda Ang-2 düzeyinin incelenmiş ve sigara kullanımı ile balgamdaki Ang-2 düzeyinin belirgin arttığı saptanmıştır (62). Fakat bu her zaman doğru olmayabilir. Çünkü akciğer kanserli hastalarda yapılmış benzer bir çalışmada, serum Ang-2 düzeyi anlamlı derecede yüksek ve evre ile korelasyon gösterirken, bronkoalveolar lavaj sıvısında Ang-2 düzeyi kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır yani serum ve BAL düzeyleri korelasyon göstermemiştir. Aslında bronkoskopi yoluyla alınıp, balgama göre daha distal hava yollarından elde edilen bu materyalin (BAL) Ang-2 için daha yüksek olması beklenir. Ancak daha önceki bilgilerimiz ışığında değerlendirirsek; Ang-2, VEGF ve diğer anjiogenik faktörler esas olarak tümör dokusunda üretilir, dağılımları heterojendir ve kana geçiş düzeyleri farklılık gösterebilir (63).

Anjiogenezis sürecinde birlikte rol alan VEGF ve Ang-2, yaygın evredeki KHAK hariç diğer tüm evrelerde literatürle benzer olarak pozitif korelasyon gösterdi (64).

Sonuç olarak anjiogenezis birçok belirteç ve reseptörünün rol aldığı karmaşık bir süreçtir. Biz de çalışmamızda hem KHDAK hem de KHAK’de serum Ang-2 ve VEGF düzeylerini birlikte incelemeyi amaçladık. Sonlanım noktalarımıza bakarsak eğer, özellikle Ang-2 süreci yöneten majör bir belirteçtir. VEGF ile de korelasyon göstermesi nedeni ile hedefe yönelik tedavide üzerine çalışılması gereken bir

belirteçtir. Serum düzeylerinin ölçüldüğü birçok çalışma olup sonuçlar sıklıkla kanserli hastalarda daha yüksek bulunmaktadır. Ancak evre ve yaşam süresi ile ilişkileri çeşitlilik göstermektedir. Bu nedenle dokuda İHK boyamalar ile belirlenen sonuçların daha sağlıklı bilgiler sunduğunu, vaskülarizasyonun nasıl yönetildiğinin daha detaylı gösterildiğini düşünmekteyiz. Akciğer kanseri için henüz bir tarama yöntemi yoktur ve bu mortalitesinin önemli bir nedenidir.

6. SONUÇLAR

Akciğer kanserinde anjiogenezis sürecindeki iki belirtecin önemini, birçok alt grup analizi eşliğinde hatta yenilerini de ekleyerek literatür bilgilerine katmayı amaçladık. Tüm analiz sonuçlarının özeti aşağıda belirtildiği gibidir.

1- Tanı anında (tedavi öncesi) serum Ang-2 düzeyi hasta grupta, sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek iken VEGF için her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

2- VEGF düzeyi beklenenin aksine KHAK'li grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu

3- Her iki belirtecin evre ile ilişkisi saptanmadı

4- Ang-2 hücre tipine göre farklılık göstermezken, VEGF düzeyi KHAK'li grupta KHDAK'ne göre anlamlı derecede daha düşüktü.

5- Her iki belirteç içinde T, N ve M sınıflaması farklılık göstermemekle beraber en yükse seviyeleri M1B evresinde ölçüldü

6- Operable ya da inoperable grupta her iki belirteç için fark saptanmadı

7- Yassı hücreli ve adenokarsinom arasında belirteçler yönünden fark yoktu

8- Yaşam süreleri operable grupta, tümör boyutu küçük, lenf nodu tutulumu olmayan, uzak metastazı olmayan ve KOAH eşlik etmeyen hasta gruplarında anlamlı derecede daha yüksek bulundu.

9- Ang-2 düzeyinin belirlenen 3 sınır değer için evre, hücre tipi ve operabilite açısından etkisi saptanmadı.

10- Serum kalsiyum, LDH, performans durumu her iki belirteç için de korelasyon göstermezken, sigara kullanım durumunda Ang-2 düzeyi kullanmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

11- Her iki belirtecin serum düzeyi hasta grupta pozitif korelasyon göstermekteydi.

Akciğer kanseri için henüz bir erken tanı yöntemi yoktur ve bu mortalitesinin önemli bir nedenidir. O nedenle tümör varlığını, yaygınlığını, prognozunu ve nüksünü belirlemede, semptomatik ya da riskli hastalarda erken tanı şansını güvenilir bir şekilde sunan belirtece ihtiyaç vardır. Bu bağlamda geliştirilen antikor ya da reseptör bağlayıcıları ile tedavide yenilikler sağlanabilir. Belki de bu tedavilerin yan etkisi konvansiyonel tedavi yaklaşımlarından daha az olup hasta uyumu daha iyi olabilir. Şu an EGFR ve VEGF bu konuda en çok bilinenlerdendir.

Yine mevcut çalışmalar VEGF düzeyinin kullanılan inhale kortikosteroid ve uzun etkili beta-2 agonistlerden etkilendiğini göstermektedir. O nedenle belirteç düzeyleri bakılırken hastanın kullandığı ilaçlar detaylı sorgulanmalı ve anti-inflamatuvar tedavilerin kanserle mücadeledeki yeri araştırılmalıdır. Bu nedenle çok merkezli ve koordine çalışmaların yürütülmesi gerektiği kanısındayız.

ÖZET

AKCİĞER KANSERİ TANISI ALAN HASTALARDA SERUM VEGF (vascular endothelial growth factor) ve Ang-2 (anjiopoietin-2) DÜZEYLERİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Kanser, özellikle ileri evrede saptandığında ciddi mortalite ve morbidite nedenidir. Herhangi bir tarama yöntemi bulunmayan ve sıklıkla ileri evrede tanı alan akciğer kanseri de tüm kanserler içinde, dünya verilerine göre %12.5 oranında insidans hızına sahiptir. Tüm kanser ölümlerinin %17.5'inden sorumludur. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda hem KHAK hem de KHDAK hastalarında tedavi öncesi alınan serum örneklerinde VEGF ve Ang-2 düzeylerinin bakılıp evre, hücre tipi, cinsiyet, yaş ve performans skoru ile ilişkisinin, hastaların 15 aylık takipleri sonucu yaşam sürelerinin gün olarak belirlenip, bu belirteçlerin prognozla ilişkisinin saptanmasını, KOAH varlığının yaşam süresi ile serum belirteçleri arasındaki ilişkiye etkisini ve sigara kullanımı, serum kalsiyum, LDH ve performans durumunun belirteç düzeyleri ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran ve yapılan tetkikler sonucu akciğer kanseri tanısı alan, 18 yaş üzeri, 100 hasta bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmasının ardından çalışmaya dahil edilmiştir. Onam vermeyen ya da daha önceden bilinen malignite öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Her iki belirteç serum örneklerinden ELISA yöntemiyle çift çalışılmıştır.

Verilerin analizinde SPSS 11.5 paket programı kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan belirteç ROC analizi ile seçicilik ve duyarlılık yönünden incelenip sınır değerler belirlenmiş analizler bu değerlere göre yapılmıştır.

VEGF'in hasta grupta ortalama değeri 2308 pg/ml (83 pg/ml–24253 pg/ml), kontrol grupta ise 2433 pg/ml (73 pg/ml-5553 pg/ml) hesaplandı (p=0,838). Ang-2'nin hasta

grupta ortalama değeri 23395 pg/ml (2227 pg/ml-40007 pg/ml), kontrol grupta ise 4025 pg/ml (279 pg/ml-40007 pg/ml) olarak hesaplandı ($p<0.001$).

KHAK ve KHDAK Ang-2 için karşılaştırıldığında ortalama serum değerleri birbirine yakın bulundu. Ancak VEGF için değerlendirdiğimizde KHDAK'de ortalama VEGF düzeyi KHAK'den daha yüksek bulundu ($p=0.003$).

Her iki belirtecin de evre, hücre tipi, TNM ve operabilite ile anlamlı ilişkisi saptanmadı ($p>0.05$).

KOAH varlığının istatistiksel olarak anlamı olmamakla beraber VEGF düzeylerini, KOAH olmayan gruba göre arttırdığı izlendi (KOAH'lı grupta 3283 pg/ml, KOAH olmayan grupta 2208 pg/ml, $p=0.37$). Ang-2 için farklılık izlenmedi.

Serum belirteç düzeylerinden bağımsız yaşam süreleri analizlerinde; evre arttıkça, tümör boyutu arttıkça, lenf nodu tutulumu olup uzak metastaz saptandıkça, KOAH eşlik ediyorsa ve inoperable grupta yaşam süresi anlamlı derecede düşük saptandı

KHAK'li grupta yaşam süresi KHDAK'li gruba göre anlamlı düşüktü ($p=0.019$).

Ang-2'nin evre, hücre tipi, operabilite yönünden yaşam süresi ile anlamlı ilişkisi saptanmadı.

Her iki belirteç pozitif korelasyon gösterdi ($p=0.1$ $r=0.638$).

Sonuç olarak çalışmamız hasta ve sağlıklı ayırımında kullanılabilecek Ang-2'nin hedefe yönelik tedaviler yönünden ileri çalışmaların yapılabilecek nitelikte olduğunu gösterdi. Çalışmamızda her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da metastaz varlığı ve lenf nodu tutulumu durumlarında yaşam süresi daha az izlendi ve hasta sayısının daha çok olduğu ve doku düzeyinde yapılacak çalışmalarda evre ve yaşam süresi açısından anlamlı olabilecek bir belirteç olarak değerlendirildi. Neovaskülarizasyon sürecinde yapılacak çalışmalara ışık tuttuğumuzu umuyoruz.

Anahtar Sözcük: Akciğer kanseri, anjiogenezis, anjiopoietin-2, VEGF, prognoz.

SUMMARY

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF SERUM VEGF (vascular endothelial growth factor) and ANG-2 (angiopoietin-2) IN PATIENTS DIAGNOSED WITH LUNG CANCER

Especially when diagnosed at late stages, the cancer is an important reason of mortality and morbidity. According to world datas lung cancer's incidence rate is %12.5 and it's responsible of %17.5 of cancer mortalities. So we aim to evaluate prognostic significance of serum VEGF and Ang-2 in lung cancer patients by taking serum samples before treatment. In addiction, correlations with stage, cell type, gender, age and performance status were evaluated. Up to now for the first time existance of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and smoking status were investigated with VEGF and Ang-2. 100 patients and 30 healthy volunteer were included. Serum levels of biomarkers were detected by ELISA method. We used SPSS 11.5 packet programme to analyse statistical datas. Statistically significant marker was examined in respect of specifity and sensitivity by ROC analyse and we determine some cut off values.

Mean serum VEGF level in group of patients was 2308 pg/ml (83 pg/ml-24253 pg/ml) and in control group it was 2433 pg/ml (73 pg/ml-5553 pg/ml). It wasn't statistically significant ($p=0.838$). Ang-2's mean serum level was 23395 pg/ml (2227 pg/ml-40007 pg/ml) in group of patients and 4025 pg/ml (279pg/ml-40007pg/ml) in control group ($p<0.001$).

With respect of serum Ang-2 level there was no difference between small cell lung cancer (SCLC) and non-small cell lung cancer (NSCLC). But VEGF was significantly low in SCLC than NSCLC and control group ($p=0.003$).

These biomarkers weren’t correlated with stage, cell type, TNM and operability ($p>0.05$). In group of patients who had COPD serum VEGF level (3283 pg/ml) were higher than patients without COPD (2208 pg/ml) ($p=0.37$). There were no differences in terms of Ang-2. Regardless of serum biomarker levels, stage, tumour size, lymph node involvement, distant metastasis, existance of COPD and inoperability were related to poor survival ($p<0.05$).

Survival was better in patients with NSCLC than SCLC ($p=0.019$).

Ang-2 had no relation with stage, cell type, operability and survival. Both VEGF and Ang-2 had positive correlation ($p=0.1$ and $r= 0.638$).

As a conclusion we demonstrate that Ang-2 needs further investigations to be used as target therapy in lung cancer. So it is needed to design studies measuring this kind of biomarkers in cancer tissue with more patient. We hope to contribute to the studies on neovascularization.

Key Words: Angiogenesis, angiopoietin-2, lung cancer, VEGF, prognosis

KAYNAKLAR

1- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics Ca. A Cancer Journal for Clinicians 2011; 61:69–90.

2- Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Kanserle Savaş Daire Başkanlığı. 2004-2006 yılları Türkiye kanser insidansı verileri. http://www.kanser.gov.tr/index.php?cat=11.

3- Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, Shaikh Z, Goldstraw P. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2007 Dec;2(12):1067-77.

4- Shojaei F. Anti-angiogenesis therapy in cancer: Current challenges and future perspectives. Cancer Letters, Volume 320, Issue 2, 28 July 2012, Pages 130-137.

5- Matsuyama W, Hashiguchi T, Mizoguchi A, Iwami F, Kawabata M, Arimura K, Osame M. Serum Levels of Vascular Endothelial Growth Factor Dependent on the Stage Progression of Lung Cancer. Chest 2000;118;948-951.

6- Kaya A, Çiledağ A, Gülbay BE, Poyraz BM, Çelik G, Şen E, Savaş H, Savaş İ. The prognostic significance of vascular endothelial growth factor levels in sera of non-small cell lung cancer patients. Respiratory Medicine 2004;98:632-6.

7- Park JH, Park KJ, Kim YS, Sheen SS, Lee KS, Lee HN, Oh YJ, Hwang SC. Serum angiopoietin-2 as a clinical marker for lung cancer. Chest 2007;132;200-206.

8- Eser SY: Türkiye'de kanser insidansı. İç: Türkiye'de kanser kontrolü. Tuncer M (Ed). TC Sağlık Bakanlığı yayın No: 707, Ankara, 2007:17- 45.

9- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002 CA. A Cancer Journal for Clinicians. 2005 Mar-Apr;55(2):74-108.

10- Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994. TC. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı. Yayın No:582, Ankara, 1997.

11- Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF, Woolner LB, Miller WE, Muhm JR, Uhlenhopp MA.. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. The American Review of Respiratory Diseases 1984; 130:561-565.

12- S Sone, F Li, Z-G Yang, T Honda, Y Maruyama, S Takashima, M Hasegawa, S Kawakami, K Kubo, M Haniuda, T Yamanda. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. British Journal of Cancer (2001) 84(1), 25–32.

13- Dünya Sağlık Örgütü: Dünya Kanser Raporu 2008 (Çeviri), Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu, Boyle P, Levin B (eds), Lyon Cedex 08, Fransa, 2008; 390-6.

14- Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. BMJ. 2000 Aug 5;321(7257):323-9.

15- Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of Lung Cancer. Chest. 2003; 123;21-49.

16- Gönüllü U. Akciğer kanserinin epidemiyolojisi ve etiyolojisi. T Klin Tıp Bilimleri 1995; 15: 361-4.

17- Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. İstanbul Tıp Kitabevi, 2010; 1319-37.

18- Mazin B, Qumsiyah YY. Molecular methods in oncology; cytogenetics. In Vincent T, Devita JH, Rosenberg SA(ed). Cancer principles and practice of oncology. 7th Edition, Philadelphia; Lippincott, Williams & Wilkins, 2005.

19- Todaro GJ, Huebner RJ. The viral oncogenes hypothesis, new evidence. Proc Natl Aca Sci USA, 1972; 69; 1009-15.

20- Shames DS, Saoto M, Minna JD; Lung Cancer 3rd edition. Roth JA, Cox JD, Hong WK. Blackwell publishing, 2008.

21- Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. Genetic and molecular changes of human lung cancer. Fishman AP (editor) The McGraw Hill Companies, 2008.

22- Mascaux C, Lannino N, Martin B, et al. The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: A systematic review of the literature with meta-analysis. British Journal of Cancer 2005; 92; 131-9.

23- Burke L, Flieder DB, Guinee DG, et al. Prognostic implications of molecular and immunohistochemical profiles of the Rb and p53 cell cycle regulatory pathways in primary non-small cell lung carcinoma. Clinical Cancer Research 2005; 11: 232-41.

24- Bennett WP, Colby TV, Travis WD, et al. p53 protein accumulates frequently in early bronchial neoplasia. Cancer Research 1993;53,4817-22.

25- Franklin WA. Epidermal Growth Factor Receptor family in lung cancer and premalignancy. Seminars in Oncology Feb 2002; 29: 3-14.

26- William D. Travis, pathology of lung cancer, Clinics in Chest Medicine**,** Volume 32, Issue 4, Pages 669-692, December 2011.

27- European respiratory monograph 2001; 17: 86-98.

28- Hyde L, Hyde Cl, Clinical manifestations of lung cancer. Chest 1974; 65: 299-304.

29- Buccheri G, Ferrigno D. Lung Cancer. Clinical presentation and specialist referral time. European Respiratory Journal 2004; 24; 898-904.

30- Kvale PA, Chronic cough due to lung tumors. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2006; 129: 147-53.

31- Hamilton W, Peters TJ, Round A, Sharp D. What are the clinical features of lung cancer before diagnosis is made? A population based case-control study. Thorax 2005; 60: 1059-65.

32- Kraut M, Wozniak A. Clinical presentation. In: Pass IH, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD (eds). Lung cancer principles and practice, philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins Company, Second Edition, 2000; 52: 150-8.

33- Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. İnitial evaluation of the patient with lung cancer. Chest 2003; 123: 97-104.

34- Chernow B, Shaus A. Carcinomatous involvement of the pleura: an analyses of 96 patients. The American Journal of Medicine 1977;63: 695.

35- Akkoçoğlu A, Savaş İ, Göksel T, Yılmaz U, Akciğer Kanseri tanı ve tedavi rehberi. In: Göksel T, Özlü T(eds) Akciğer ve plevra maligniteleri tedavisi, Poyraz yayıncılık, Ankara, 2008: 15.

36- Risse EK, van't Hof MA, Vooijs GP. Relationship between patient characteristics and sputum cytologic diagnosis of lung cancer. Acta Cytologica 1987; 31: 159-65.

37- Metintaş M. Akciğer Kanserinde Görüntüleme Yöntemleri. In: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, eds. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. İstanbul Tıp Kitabevi, 2012, Cilt-2, 1361-83.

38- D'Amico TA, Wong TZ, Harpole DH, Brown SD, Coleman RE. Impact of computed tomography-positron emission tomography fusion in staging patients with thoracic malignancies. Annals of Thoracic Surgery 2002; 74; 160-3.

39- Ruben JD, Ball DL. The efficacy of PET staging for small-cell lung cancer: a systematic review and cost analysis in the Australian setting. Journal of Thoracic Oncology. 2012 Jun;7(6):1015-20.

40- Kumanlıoğlu K, Değirmenci B. Akciğer kanserlerinde nükleer tıbbın yeri. Haydaroğlu A (editör). Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir Ege Üniversitesi Basımevi 2000, 139-46.

41- Paone G, Nicastri E, Lucantoni G, et al. endobronchial ultrasound-driven biopsy in the diagnosis of peripheral lung lesions. Chest 2005; 128: 3551-7.

42- Li H, Boiselle PM, Shepard JO, et al. diagnostic accuracy and safety of CT-guided percutaneous needle aspiration biopsy of the lung: comparison os sall and large pulmonary nodules. American Journal of Roentgenology 1996; 167: 105-9.

43- Zarbo RJ, Fenoglio-preiser CM. Interinstitutional database for comparison of performance in lung fine-needle aspiration cytology: a College of American Pathologists Q-probe Study of 5264 cases with histologic correlation. Archives of Pathology and Laboratory Medicine 1992; 116: 463-70.

44- Özuysal Sema, Tümöral Anjiogenezis, the Turkish Journal of Pathology, 2001, 17(3-4): 90-93.

45- Liekens S. et. al. Angiogenesis: Regulators and clinical applications, Biochemical Pharmacology 61 (2001) 253-270.

46- Houch KA, Ferrara N, Winer H. The vascular endothelial growth factor family. Identification of a fourth molecular species and characterization of alternative splicing of RNA. Molecular Endocrinology 1991;5: 1806-14.

47- Terman B I, Stoletov K V. VEGF and Tumour Angiogenesis. Eisntein Quart Biology and Medicine Journal. (2001) 18: 59-66.

48- Gerald McMahon. VEGF Receptor Signaling in tumor Angiogenesis. The Oncologist 2000;5(suppl 1):3-10.

49- Matsuyama et al. Serum levels of vegf dependent of stage of lung cancer, Chest 2000;118;948-951.

50- Kaya A et. al. Vascular endothelial growth factor levels in sera of non-small cell lung cancer patients, Respiratory Medicine 2004, 98, 632–636-9.

51- Catherine R Tait and Pamela F Jones, Angiopoietins in Tumours: The Angiogenic Switch, Journal of Pathology 2004; 204: 1–10.

52- Grzegorz Korpanty, Elizabeth Smyth, Desmond N Carney, Update on anti-angiogenic therapy in non-small cell lung cancer: Are we making progress? Journal of Thoracic Disease 2011; 3: 19-29.

53- Kaya A, Ciledag A, Gulbay BE. The prognostic significance of VEGF levels in sera of non small cell lung cancer patients. Respiratory Medicine 2004; 98: 632-6.

54- Olofsson B, Pajusula K, Kaipainen A, Euler G, Joukov V, Saksela O et al. Vascularendothelial growth factor B (VEGF-B) binds to VEGF receptor-1 and regulates plasminogen activator activity in endothelial cells. Proceedings of National Academy of Science USA 1998; 95: 11709-14.

55- Pavlisa G, Pavlisa G, Kusec V, Kolonic SO, Markovic AS, Jaksic B. Serum levels of VEGF and bFGF in hypoxic patients with exacerbated COPD. European Cytokine Network. 2010 Jun;21(2):92-8. Epub 2010 May 27.

56- Knox J A, Stocks J, Sutcliffe A. Angiogenesis and vascular endothelial growth factor in COPD. Thorax 2005;60 :88-89 doi:10.1136/thx.2004.030544.

57- Andersen S, Donnem T, Al-Shibli K, Al-Saad S, Stenvold H, et al. (2011) Prognostic Impacts of Angiopoietins in NSCLC Tumor Cells and Stroma: VEGF-A Impact Is Strongly Associated with Ang-2. PLoS ONE 6(5): e19773. doi: 10. 1371/ journal. pone.0019773.

58- Tanaka F, Ishikawa S, Yanagihara K ve ark. Expression of Angiopoietins and Its Clinical Significance in Non-Small Cell Lung Cancer. Cancer Research 2002; 62:7124-7129.

59- Park J H, Choi H, Kim Y B, kim Y S, Sheen S S, Choi J H, Lee H L, Chung W Y, Lee S, Park K J, Hwang S C, Lee K B, Park K J. Serum angiopoietin-1 as a prognostic marker in resected early stage lung cancer. Lung Cancer 66 (2009);359-364.

60- Cho YJ, Ma JE, Yun EY, Kim YE, Kim HC, Lee JD, Hwang YS, Jeong Y Serum angiopoietin-2 levels are elevated during acute exacerbations of COPD. Respirology. 2011 Feb;16(2):284-90.

61- Fawzy A, Gaafar R, Kasem F, Ali S S, Elshafei M, Eldeib M. Importance of serum levels of angiopoietin-2 and survivin biomarkers in non-small cell lung cancer. Journal of the Egyptian National Cancer Institute (2012) 24, 41-45.

62- Kanazawa H, Asai K, Tochino Y, Kyoh S, Kodama T, Hirata K. Increased levels of angiopoietin-2 in induced sputum from smoking asthmatic patients. Clinical and Experimental Allergy. 2009 Sep;39(9):1330-7.

63- Ayten O, Tas D, Demirer E, Okutan O, Ciftci F, Aytekin M, Uysal A, Kartaloglu Z. Angiopoietin 2 Levels In Serum And Bronchial Lavage Fluids And Relation With Cancer Stage In The Patients With Lung Cancer. DOI: 10.1111/j.1759-7714.2012.00128.

64- Wong M P, Chan S Y, Fu K H, Leung S Y, Cheung N, Yuen S T, Chung L P. The angiopoietins, tie2 and vascular endothelial growth factor are differantially expressed in the transformation of normal lung to non-small cell lung carcinomas. Lung Cancer 29 (2000) 11-22.