



ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

AKCİĞER KANSERİNDE BÜYÜME FAKTÖRLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Bio. NUSRET ALP ONATASLAN

DANIŞMAN
Prof. Dr. ÖZKAN ALATAŞ

Şubat 2006
ESKİŞEHİR

KABUL VE ONAY YAZISI

Nusret Alp ONATASLAN'ın Yüksek Lisans Tezi olarak hazırladığı "**Akciğer Kanserinde Büyüme Faktörleri**" başlıklı bu çalışma, jürimizce Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddesi uyarınca değerlendirilerek "**KABUL**" edilmiştir.

28.03.2006

Prof. Dr. Ömer ÇOLAK
JÜRİ BAŞKANI

Prof. Dr. Özkan ALATAŞ
ÜYE

Prof. Dr. Muzaffer METİNTAŞ
ÜYE

Doç. Dr. Güngör KANBAK
ÜYE

Yrd. Doç. Sema USLU
ÜYE

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ..18.04.2006..... Tarih ve ..663/2006... Sayılı kararıyla onaylanmıştır.



Prof Dr. Ferruh YÜCEL
Sağ. Bil. Enst. Müdürü

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇİNDEKİLER

ÖZET	3
ÖZET(İngilizce/ English)	5
1. GİRİŞ ve AMAÇ	7
2. GENEL BİLGİLER	8
2.1. KANSERİN TANIMI ve AKCİĞER KANSERİ	8
2.2. AKCİĞER KANSERİNDE HİSTOLOJİK SINIFLANDIRMA ve EVRELEME	12
2.3. ANJİYOGENEZ	23
2.4. İNVAZYON ve METASTAZ	26
2.5. BÜYÜME FAKTÖRLERİ	29
2.5.1. VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)	29
2.5.2. bFGF (Basic Fibroblast Growth Factor)	30
2.5.3. IGF-1 (Insulin-like Growth Factor)	31
2.5.4. IGFBP-3 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein - 3)	32
2.5.5. TNF - α (Tumor Necrosis Factor - alpha)	34
2.5.6. TGF - β (Transforming Growth Factor - beta)	35
2.6. ÖLÇÜM METODLARI HAKKINDA GENEL BİLGİ	37
2.6.1. ELISA	37
2.6.2. KEMİLUMİNESANS YÖNTEM	37
3. GEREÇ ve YÖNTEM	39
3.1. HASTA SEÇİMİ ve MATERYAL	39
3.2. ÖRNEKLERİN ÇALIŞILMASI	40
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ	57
7. KISALTMALAR, TABLOLAR ve GRAFİKLER DİZİNİ	59
8. KAYNAKLAR	62
9. ÖZGEÇMİŞ	67

ÖZET

Akciğer kanseri, ülkemizde ve birçok ülkede genel ölüm nedenleri arasında kalp hastalıklarından sonra gelmesi ve gittikçe artan insidansı sebebiyle çok ciddi bir sağlık sorunudur. Günümüzde bu sağlık sorunu ile ilgili birçok araştırma yapılmakta ve problem farklı yönleriyle ele alınmaktadır.

Akciğer kanseri tedavisi araştırmalarında ele alınan yaklaşımlardan biri de, tümöral oluşumu destekleyen en önemli faktör olan yeni damar oluşumlarını ve bu oluşumlara sebep olan çeşitli mediatörleri incelemek ve bu moleküllerin araştırılması ile kanser tablosundaki rollerini belirleme amacı güder.

Bu çalışmada insülin-benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), insülin-benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3), bazik-fibroblast büyüme faktörü (bFGF), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF-beta yada TGF- β) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alpha yada TNF- α) düzeylerinin, oluşturulan akciğer kanserli hasta grubunda ölçülmesi ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılması amaçlandı.

Serum VEGF düzeyleri hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.001$).

Serum TGF-beta düzeyleri hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.001$).

Serum TNF-alfa düzeyleri hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.001$).

IGF-1, IGFBP-3 ve bFGF düzeyleri bakımından akciğer kanserli grupta sağlıklı kontrol grubuna karşı anlamlı istatistiksel bir fark gözlenemedi ($p>0.05$).

Bu bulgular, konu hakkında yapılan diğer benzer çalışmalar göz önüne alındığında, akciğer kanserli hastalarda VEGF, TGF-beta ve TNF-alfa'nın artmış düzeylerini doğrulamakta ve ileride bu faktörlerin değerlerinin tanısal belirteç olabileceği kanısını güçlendirmektedir.

IGF-1, IGFBP-3 ve bFGF düzeylerinin ölçümler sonucu çıkan değerleri ise bu faktörlerin miktarlarının akciğer kanserinde göze çarpan bir değişiklik göstermediğini ortaya koysa da bu çalışma, gerek IGF-1 ve IGFBP-3, gerekse VEGF ve bFGF hakkında daha geniş çalışmaların yapılması gerekliliğine işaret etmektedir.

ÖZET (İngilizce/ English)

Lung cancer is the one of the most serious health problems in many countries including Turkey, gradually increasing incidence. It's a general death reason just after heart diseases. In present, there are many researches ongoing about it and this problem is being investigated with different points of view. One of the approaches used in lung cancer researches aims to investigate neovascularizations which is the most important factor supporting tumor development and various mediators causing this neovascularizations.

This study aimed to assay the levels of IGF-1, IGFBP-3, bFGF, VEGF, TGF-beta and TNF-alpha in sera of lung cancer group and to compare this levels with healthy control group.

VEGF serum levels were found significantly higher ($p<0.001$) in patient group compared to healthy control group.

TGF-beta serum levels were found significantly higher ($p<0.001$) in patient group compared to healthy control group.

TNF-alpha serum levels were found significantly higher ($p<0.001$) in patient group compared to healthy control group.

No statistically meaningful difference was observed ($p>0.05$) in IGF-1, IGFBP-3 and bFGF levels of patient group compared to healthy control group.

When the other similar studies carried on about this subject are taken into account, this findings confirm the increased levels of VEGF, bFGF, TGF-beta and TNF-alpha in lung cancer patients , and support the idea of these factors might be diagnostic biomarkers soon.

Althought measured IGF-1, IGFBP-3 and bFGF levels showed no significant changes in lung cancer, this study pointed out that more comprehensive studies should be carried out about these molecules.

1. GİRİŞ ve AMAC

Akciğer kanseri, yirminci yüzyılın başlarında ender görülmesine karşın günümüzde sıklığı artan önemli bir sağlık problemidir. Genel ölüm nedenlerinden sonra ikinci sırayı alan akciğer kanseri, tüm kanser ilişkili ölümlerin %28'inden sorumludur. Daha önceleri erkeklerde kansere bağlı ölümlerde ilk sırayı mide kanseri alırken 50'li yıllardan itibaren endüstriyel gelişim ve özellikle tütün kullanma alışkanlığının yaygınlaşması ile bu sırayı akciğer kanseri almıştır (3). Rezeksiyon, pre-operatif ve post-operatif sağaltıcı yöntemlere rağmen 5 yıllık genel akciğer kanseri sağkalım oranının %15'ten düşük olması, varolan sağaltım yöntemlerini iyileştirme ve tedaviye farklı açılardan yaklaşmanın gerekliliğini doğurmuştur (11). Bu yaklaşımlardan biri de malign tümöral prostepte rol oynadığı düşünülen büyüme faktörlerinin bu prosesdeki etkileri ve tümöral doku ile ilişkisidir. Bazı büyüme faktörlerinin bir tümör odağının oluşumunda kontrolsüz büyüme ve çoğalmayı teşvik etmesinin yanında metastazın kritik bir faktörü olduğu düşünülen anjiyogenezde de çok önemli bir role sahip olmaları sebebi ile malign oluşuma erken evrede müdahale etmede ve genel prognozu kontrol edebilmede yeni ufuklar açabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada akciğer kanserli hastalarda bazı büyüme faktörlerinin serum düzeylerinin ölçülmesi ve benzer özellikte oluşturulan bir sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KANSERİN TANIMI VE AKCİĞER KANSERİ

“Neoplazi”nin sözcük anlamı “yeni büyüme”dir. Esas olarak bütün neoplazmların kökeni, normal büyüme kontrollerine verilen cevabın kaybı olarak yorumlanır. Onkolojide (Lat. *Onkos*, şişlik ve *logos* çalışma) neoplazmların benign ve malign olarak ayrılması çok önemlidir. Bu sınıflama neoplazmın (tümörün) potansiyel klinik davranışının değerlendirilmesine dayanır. Bir tümörün lokalize kalacağı, diğer bölgelere yayılmayacağı ve bu nedenle bu bölümün rezekte edilerek alınmasından sonra hastanın sağ kalacağı düşünülürse bu neoplazm “benign” olarak sınıflandırılır. “Malign” olarak sınıflandırılan neoplazm, komşu yapılara yayılarak harabiyet yaratan (invazyon), uzak doku veya organlara ulaşarak (metastaz) ölüme yol açan lezyondur. Malign tümörler topluca “kanser” olarak adlandırılır. Latince “yengeç” kelimesinden gelmektedir ve vücudun herhangi bir parçasına inatçı bir şekilde yapışmasına ithafen böyle isimlendirilmiştir. Şüphesiz ileride tartışılacak neovaskülarizasyonun bu inatçılığa katkısı çok önemlidir (30).

Akciğer karsinomları erkeklerde kadınlara oranla iki kattan daha fazla bir sıklıkta görülmektedir. Dünyanın çoğu bölgesinde akciğer kanseri kentsel bölgelerde yaşayanlarda kırsal kesimdekilere nazaran daha sık görülmektedir. Akciğer kanseri genellikle ileri yaş hastalığıdır. Ancak olguların %5-10’u 50 yaş altındadır (14,52).

Etiyolojisi

Tümöral oluşum, hemen her zaman hücrenin büyümesi ve hücre mitozunu kontrol eden hücre genlerinin mutasyonu yada anormal aktiviteleri sonucu ortaya çıkan patolojik bir tablo olarak karşımıza çıkmaktadır. Yani karsinogenezisin temelinde öldürücü olmayan genetik hasar yatar. Genetik kanser hipotezi bir tümör kitlesinin tek bir öncü hücrenin

klonal büyümesi ile oluştuğunu ileri sürer. Bu, monoklonal karsinogenezis olarak bilinir (30).

Genetik hasarın esas hedefi olan üç tür normal gen vardır. Bunlar büyümeyi uyaran protoonkogenler, büyümeyi inhibe eden tümör baskılayıcı genler ve programlı hücre ölümü yani apoptozu düzenleyen genlerdir. Bunların yanında DNA hasarını onarıcı genleri de saymak yanlış olmayacaktır, çünkü dolaylı da olsa bu genlerin mutasyonu yine tümöral gelişimin önünü açar (30).

Protoonkogen halde iken anormal veya aşırı derecede protein üreten bu yapılar bundan sonra onkogen adını alır. Bir onkogenin bir kaç şekilde oluştuğu tespit edilmiştir; 1) Hücrenin doğumundan beri vardır ve aktivitesi antionkogenik maddeler yada tümör suppressor genler tarafından baskılanıyordur. Bu faktörlerin devre dışı kalması onkogenik aktiviteye izin verir, 2) Dış etkenli bir mutasyon sonucu oluşur, 3) Viral onkogenler adını almış viral kaynaklı nükleotid zincirleri yada gen paketleri hücre DNA'sına geçerek karsinogenezise neden olurlar (23).

Primer akciğer kanserinde önemli rol oynadığı düşünülen ve büyük oranda kabul edilen faktörler; **1) Tütün alışkanlığı 2) Genetik faktörler 3) Yaş 4) Cinsiyet 5) Irk ve coğrafi dağılım 6) Diyete bağlı faktörler 7) Çevresel ve mesleki faktörler 8) Hava kirliliği** başlıkları altında toplanabilmektedir (3).

Bu faktörler arasında tütün alışkanlığı ve özellikle sigara çok belirgin bir şekilde öne çıkmaktadır. Sigaranın kansere yol açabileceği çeşitli çalışmalarda kesin olarak gösterilmiştir. Bu çalışmalar, klinik gözlemlerin ve oluşturulan istatistiksel verilerin ışığında sigara dumanı ve katranındaki, toksik ve karsinojen maddelerin varlığını ortaya koyan, bu maddeler ile akciğer kanseri arasında doğrudan bağ kurmuş çalışmalardır (21).

Sigara dumanı partikül ve gaz fazından oluşur. Her iki fazda 4000'den fazla kimyasal ve yaklaşık 40 karsinojen madde saptanmıştır. Sigara dumanındaki en belirgin karsinojenler; nitrozaminler, aseton, akrolein, mekloretamin, β -propiyolakton, benzen,

3-4 benzo(α) piren, bütan, krotonaldehid, siyanid, serbest radikaller, hidrazin, metan ve nitrik oksittir. Nikotin karsinojen olmamakla beraber bağımlılık yapması ve toksik özellikte olması ile sigaradaki en etkin maddelerden biridir ve akciğer kanserini dolaylı yoldan destekler (3).

Akciğer kanseri ve sigara içimi arasındaki ilişki ilk olarak 50'li yılların başında ortaya atılmıştır. Avrupa ve Amerika'da yapılan çalışmalarda yoğun sigara içenlerde içmeyenlere oranla yüksek kanser insidansı gözlenmiştir. Günümüzde ise sigaraya başlama yaşının, günlük sigara tüketiminin, imal edilen sigaranın tütün, kağıt ve filtre kalitesinin akciğer kanseri gelişme riski üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (46,11).

Sigara içenlerde akciğer kanseri oranı, hiç içmeyenlerden 10-15 kat daha fazla bulunmuştur. Ayrıca günde 1 paket sigara tüketimi bu oranı 20-25 kata çıkarmaktadır (13).

Akciğer kanserlerinin major histolojik alt tipleri içinde sigara içimi ile en güçlü ilişki skuamöz hücreli karsinom ve küçük hücreli akciğer karsinomudur (11,34).

Akciğer kanserli olguların %2-20'si tanı konulduğunda semptomsuzdur. Bu olguların çabuk ve doğru olarak değerlendirilmesi, en önemlisi erken evrede saptanabilmesi, küratif tedavi olanağını üst seviyelere taşımaktadır. Akciğer kanserli olgular prognoz ve tedaviye verdikleri yanıtlar nedeniyle küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere iki ana grupta incelenir. Bununla birlikte semptom ve bulgular yönünden bazı farklılıklara karşın tüm akciğer kanserleri benzer özellikler gösterir. Gerek öksürük, soluk darlığı, göğüs ağrısı, ses kısıklığı, hemoptizi ve postobstrüktif pnömoni gibi respiratuar ve mediastinal semptomlar, gerekse halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, ateş ve uzak metastazlara bağlı olarak gelişen semptom ve bulgular ortaktırlar. Ancak küçük hücreli akciğer kanserinin semptomları ve buna bağlı fizik muayene bulguları, hastalığın hızlı seyri ve metastazlarını çok daha erken oluşturması nedeniyle, küçük hücreli dışı akciğer kanserine göre çabuk ortaya çıkma eğilimindedir (3).

Karsinojenlerin Etki Mekanizması

Kimyasal karsinojenler arasında en çok araştırılanlar organik karsinojenlerdir. Bunlar arasında mekloretoamin ve β -propiyolaktone gibi direkt karsinojenlerin yanı sıra diğere bazı moleküllerin karsinojen özellik gösterebilmesi için bazı reaksiyonlar ile mutajen özellikte moleküllere dönüşmesi gerekir. Bu şekilde metabolize olmayı bekleyen maddeler “prokarsinojen” olarak adlandırılır. Prokarsinojenler bir yada birçok enzimin katılması ile öncelikle bir ara ürün olan ve birden fazla basamakta oluşabilecek “yaklaşık karsinojenler”, ve daha sonra yapısal proteinler ve DNA zinciri ile etkileşime girebilecek “son karsinojenler” yada “en son karsinojenler” halini alırlar. Bu şekilde bir maddenin karsinojenik bir maddeye dönüşmesine “metabolik etkinleştirme” adı verilir. Son karsinojenlerin büyük çoğunluğu DNA, RNA ve proteinlerdeki nükleofilik yapıya sahip gruplar ile etkileşen elektrofilik yapıdadırlar ve bunlar ile genelde kovalent bağ yaparlar. En çok pürin, pirimidin veya fosfodiester grupları ile reaksiyona girerler. Nokta mutasyonlarında ise en fazla saldırıya uğrayan guanin bazıdır (37).

Metabolik etkinleştirme, prokarsinojenlerin büyük oranda zenobiyotik metabolizması ile etkileşimine bağlıdır. Zenobiyotik metabolizmasında rol oynayan enzimler monooksijenazları ve transferazları kapsar. Bu enzimler esas olarak endoplazmik retikuluma yerleşmiş olan sitokrom P-450 türleridir. Sitokrom P-450 türleri, şimdiye kadar yaklaşık 150 izoformu tanımlanmış büyük bir gruptur. Normalde zenobiyotiklerin hidroksilasyon, metilasyon ve konjugasyona uğrayarak polar moleküller haline getirilmesinde görev alan bu enzimler prokarsinojenleri sonkarsinojenlere çevirerek etkinleştirebilmektedirler. Bu enzimlerin etkinlikleri genetik yapı, yaş veya cinsiyet gibi bir grup faktöre göre değişmektedir (37).

2.2. AKCİĞER KANSERİNDE HİSTOLOJİK SINIFLANDIRMA VE EVRELEME

Evreleme:

Evreleme; analitik, terapötik ve prognostik amaçlarla bir hastalığın benzer seviyelerindeki hastalarını gruplandırmak için bir kişideki hastalığın yaygınlığının belirlenmesi olarak tanımlanmaktadır. Akciğer kanserinde en önemli prognostik faktör tümörün evresi olup ikinci sırada histopatolojik hücre tipi gelmektedir. Akciğer kanserinin evrelendirilmesinde kullanılan TNM (T: Primer tümör; N:Bölgesel lenf bezleri; M: Metastaz durumu) evreleme sistemi hastalığın anatomik yaygınlığını gösteren önemli bir rehber olup, elde edilen rölatif derecelendirme primer akciğer malignitesi olan tüm hastalara uygulanabilmektedir. Evreleme sistemi ile oluşan standardizasyon; tedavi yaklaşımına, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesine, prognoza ve hastaneler arasında veri transferine faydalı olmaktadır. TNM evreleme sistemi sayesinde akciğer kanserli hastaları değerlendirme konusunda son 10 yıl içinde ortak bir dil oluşturulmuştur (24).

Akciğer Kanserinde TNM Sınıflandırılması:

Akciğer kanserinde evreleme TNM sistemi ile belirlenmektedir. TNM bir alt evrelendirme sistemidir. Bundan yola çıkarak 4 ana evre tespit edilir. Kanser tablosunu ortaya koymak için T, N, ve M faktörleri, tümör lokalizasyonu, boyutu ve metastatik durumuna göre farklı değerler alır (24).

Primer Tümör (T):

Tx: Primer tümörün belirlenememesi veya balgam yada bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip görüntülenme teknikleri yada bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi (Occult karsinom olarak ta adlandırılmaktadır).

T0: Primer tümör belirtisi yok.

Tis: Karsinoma in situ.

T1: Tümörün en geniş çapı ≤ 3 cm., akciğer veya viseral plevrayla çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon göstermeyen tümör.

T2: Tümörün aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olması:

En geniş çapı >3 cm.

Ana bronş invaze, ancak karinaya uzaklık <2 cm.

Viseral plevra invazyonu.

Hiler bölgeye ulaşan, ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni.

T3: Tümör herhangi bir büyüklükte olup, göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diafragma, mediastinal plevra, paryetal perikard gibi yapılardan herhangi birine direkt invazyon göstermesi; veya karinaya 2 cm.'den yakın ancak karinayı tutmayan ana bronştaki tümör; veya bütün akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör.

T4: Tümör herhangi bir büyüklükte olup, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özefagus, vertebra korpusu, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi; veya malign plevral yada perikardiyal sıvı ile birlikte olan tümör; veya tümörle aynı lob içinde satelit tümör nodül veya nodülleri.

Bölgesel Lenf Bezi (N):

Nx: Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi.

N0: Bölgesel lenf bezi metastazı yok.

N1: Aynı taraf peribronşiyal ve/ veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması.

N2: Aynı taraf mediastinal ve/ veya subkarinal lenf bezlerine metastaz.

N3: Karşı taraf mediastinal, hiler; aynı veya karşı taraf supraklavikular veya skalen lenf bezi metastazı.

Uzak Metastaz (M):

Mx: Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi.

M0: Uzak metastaz yok.

M1: Uzak metastaz var.

TNM Evreleme Çeşitleri:

Akciğer kanserli hasta değerlendirilirken tanı ve tedavinin değişik dönemlerinde farklı evrelemeler yapılmaktadır.

- 1) cTNM: Klinik evreleme. Hasta ilk görüldüğü zaman yapılan değerlendirme esnasındaki evrelemedir. Bu evreye göre hastaya tedavi planlaması yapılır.
- 2) sTNM: Cerrahi evreleme. Ameliyat sırasında cerrah tarafından yapılan evrelemedir.
- 3) pTNM: Patolojik (cerrahi sonrası) evreleme. Ameliyat sırasında alınan dokuların histopatolojik olarak değerlendirilmesi sonrasında yapılan evrelemedir.
- 4) rTNM: Tedavi sonrası yeniden evreleme (rekürrensi/ relaps durumunda). Primer tedavi yetersiz kaldığı zaman progresif hastalığı bulunan bir hastanın yeniden evrelendirilmesini tanımlar.
- 5) aTNM: Otopsi evrelemesi. Akciğer kanserli bir hastaya yapılan postmortem evrelemeyi tanımlar (24).

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde (KHDAK) TNM Evre Grupları:

KHDAK'de TNM sınıflandırılmasına göre evreleme aşağıdaki gibi gruplandırılmıştır (24):

Tablo 1.1 KHDAK'de TNM Sınıflandırılmasına Göre Evreleme

Evre	TNM Altgrubu
Occult karsinom	TXN0M0
0 (Karsinoma insitu)	Tis N0M0
IA	T1N0M0
IB	T2N0M0
IIA	T1N1M0
IIB	T2N1M0 T3N0M0
IIIA	T3N1M0 T1N2M0 T2N2M0 T3N2M0
IIIB	T4N0M0 T4N1M0 T4N2M0 T1N3M0 T2N3M0 T3N3M0 T4N3M0
IV	Herhangi T Herhangi N M1

Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde (KHAK) Evreleme

KHAK'li hastalarda da TNM sisteminin kullanılması öngörülse de temel bir prognostik değer sunan ve “Veterans Administration Lung Cancer Group“ (VALG) tarafından önerilen evreleme kullanılmaktadır. Buna göre hastalık bir hemitoraksta lokalize ise sınırlı, hemitoraksın dışında daha yaygın bir halde ise yaygın olarak isimlendirilir (29).

Tablo.1.2 KHAK'de VALG evrelemesi

Sınırlı	Yaygın
Bir hemitoraksta sınırlı tümör Aynı taraf hiler lenf bezlerinde Aynı veya karşı taraf supraklaviküler lenf bezlerinde Aynı veya karşı taraf mediastinal lenf bezlerinde metastaz	Karşı akciğerde metastatik lezyonlar Uzak metastaz (Beyin, kemik, karaciğer, adrenal bezler gibi) Malign plevral sıvı

Histolojik Sınıflama:

Akciğer karsinomları histopatolojik özellikleri açısından önemli ölçüde heterojen bir grup oluşturmaktadır. Histopatolojik sınıflamanın temeli hücre diferansiyasyonuna dayanmaktadır. Bundan dolayı histopatolojik özellik ve davranışlarına göre bir histolojik sınıflama oluşturma yoluna gidilmiştir (29).

Parankimal hücrelerin diferansiyasyonları morfolojik ve fonksiyonel olarak köken aldığı normal öncüsüne ne ölçüde benzediğini yansıtmaktadır. İyi diferansiye bir tümör hücresi normal karşıtının fonksiyonel yeteneklerinin bir çoğunu gerçekleştirebilir (30).

İndiferansiye hücrelerden oluşmuş malign neoplazmlara anaplastik adı verilmiştir. Benign tümör hücreleri her zaman iyi diferansiyedir ve kaynaklandıkları karşıtlarına oldukça

yüksek bir oranda benzerler. Malign tümörler diferansiyasyon açısından büyük farklılıklar göstermektedir. Bir uçta aşırı derecede indifferansiye, anaplastik tümörler yer alırken diğer uçta kaynaklandığı dokuya belirgin şekilde benzeyen kanserler yer alır. Fakat diferansiyasyon derecesi ne olursa olsun malign tümörlerde her zaman biraz da olsa diferansiyasyon kaybı vardır (30).

Akciğer tümörlerinin uzun yıllardır kullanılan klasifikasyonu 1981 yılında yenilenmiş olan WHO (World Health Organization) klasifikasyonudur. 1988 yılında IASLC (International Association for the Lung Cancer) grubunun önerisi ile bazı yenilemeler yapılmıştır. Bunların en önemlisi küçük hücreli karsinomun subgruplarının değiştirilmesidir. Akciğer ve plevra tümörlerinin klasifikasyonunun köklü bir şekilde yenilenmesi 1998 yılında WHO/ IASLC patoloji panel üyelerinin oluşturdukları kurul tarafından yapılmış ve 2000 yılında kullanıma girmiştir. Bu klasifikasyon, ilk WHO klasifikasyonundan (1967) bu yana, akciğer ve plevra tümörlerinin anlaşılmasında klinik, epidemiyolojik, histogenetik ve moleküler bazda ortaya çıkan gelişme sonucunda oluşturulmuştur (24).

AKCİĞER VE PLEVRA TÜMÖRLERİNİN 1999 WHO/ IASLC KLASİFİKASYONU

- I- Epitelyal tümörler
 - A- Benign
 - 1- Papillomlar
 - a- Skuamöz hücreli papillom
 - Ekzofitik
 - Inverted
 - b- Glandüler papillom
 - c- Mikst skuamöz hücreli ve glandüler papillom
 - 2- Adenomlar
 - a- Alveoler adenom
 - b- Papiller adenom
 - c- Tükürük bezi adenomları
 - Müköz gland adenomu
 - Pleomorfik adenom
 - Diğerleri
 - d- Müsinöz gland adenomu
 - e- Diğerleri
 - B- Preinvaziv Lezyonlar
 - 1- Skuamöz displazi/ karsinoma insitu
 - 2- Atipik adenomatöz hiperplazi
 - 3- Diffüz idiopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi
 - C- İnvaziv/ Malign
 - 1- Skuamöz hücreli karsinom
 - Varyantları:
 - a- Papiller
 - b- Şeffaf hücreli
 - c- Küçük hücreli
 - d- Basaloid
 - 2- Küçük hücreli karsinom
 - Varyant:
 - a- Kombine küçük hücreli karsinom
 - 3- Adenokarsinom
 - a- Asiner
 - b- Papiller
 - c- Bronkioalveoler karsinom
 - Non-müsinöz (Clara hücresi/ Tip II pnömosit tipleri)
 - Müsinöz (Goblet hücre tip)
 - Mikst müsinöz ve non-müsinöz veya belirsiz
 - d- Müsin yapan solid adenokarsinom
 - e- Mikst

- f- Varyantlar:
 - İyi diferansiye ftal adenokarsinom
 - Müsinöz (kolloid)
 - Müsinöz kistadenokarsinom
 - Talı yüzük hücreli
 - Şeffaf hücreli
- 4- Büyük hücreli karsinom
 - Varyantlar:
 - a- Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
 - Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom
 - b- Basaloid karsinom
 - c- Lenfoepitelyoma- benzeri karsinom
 - d- şeffaf hücreli karsinom
 - e- Rabdoid fenotip içeren büyük hücreli karsinom
- 5- Adenoskuamöz karsinom
- 6- Pleomorfik, sarkomatoid veya sarkomatöz elemanlar içeren karsinomlar
 - a- Spindl ve/veya dev hücre içeren karsinomlar
 - Pleomorfik karsinom
 - Spindl hücreli karsinom
 - Dev hücreli karsinom
 - b- Karsinosarkom
 - c- Blastom (Pulmoner blastom)
- 7- Karsinoid tümör
 - a- Tipik karsinoid
 - b- Atipik karsinoid
- 8- Tükrük bezi karsinomları
 - a- Mukoepidermoid karsinom
 - b- Adenid kistik karsinom
 - c- Diğerleri
- 9- Klasifiye edilemeyen karsinom

- II- Yumuşak Doku Tümörleri
 - A- Lokalize fibröz tmr
 - B- Epiteloid hemanjiendotelyoma
 - C- Plropulmoner blastoma
 - D- Kondroma
 - E- Plevranın klasifiye fibrz psdotmr
 - F- Konjenital peribroniyal myofibroblastik tmr
 - G- Diffz pulmoner lenfanjiyomatozis
 - H- Desmoplastik kk yuvarlak hcreli tmr
 - İ- Dierleri
- III- Mezotelyal Tmrler
 - A- Benign
 - 1- Adenomatoid tmr

- B- Malign
 - 1- Epiteloid mezotelyoma
 - 2- Sarkomatoid mezotelyoma
 - a- Desmoplastik mezotelyoma
 - 3- Bifazik mezotelyoma
 - 4- Diğerleri
- IV- eşitli Tmrler
 - A- Hamartom
 - B- Sklerozing hemanjiom
 - C- Şeffaf hcreli tmr
 - D- Germ hcreli neoplaziler
 - 1- Teratom, matr veya immatr
 - 2- Malign germ hcreli tmr
 - a- Timoma
 - b- Melanoma
 - c- Diğerleri
- V- Lenfoproliferatif hastalıklar
 - A- Lenfoid interstisyel pnmoni
 - B- Nodüler lenfoid hiperplazi
 - C- Mukoza ile ilişkili lenfoid dokunun düşük grade'li marjinal zon B-hücreli lenfoması
 - D- Lenfomatoid granülomatozis
- VI- Sekonder Tümörler
- VII- Klasifiye Edilemeyen Tümörler
- VIII- Tümör Benzeri Lezyonlar
 - A- Tmrlet
 - B- Multipl meningoeloid nodüller
 - C- Langerhans hücre histiositozisi
 - D- İnfamatuvar psödotümör (infamatuvar myofibroblastik tümör)
 - E- Organize pnömoni
 - F- Amiloid tümör
 - G- Hyalinize granülom
 - H- Lenfanjioleiomyomatozis
 - İ- Multifokal mikronodüler pnömosit hiperplazisi
 - J- Endometriozis
 - K- Bronşiyal infamatuvar polip
 - L- Diğerleri

(24)

Bunun yanısıra tedaviye dayalı değerlendirmeler nedeniyle bu histolojik tipler basitçe Şu Şekilde tasnif edilmektedir (3):

- 1- Kck hücreli akciğer kanseri (KHAK yada small cell lung cancer= SCLC)
- 2- Kck hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK yada non-small cell lung cancer= NSCLC)
 - a- Skuamöz (Epidermoid) akciğer karsinomu (Squamous cell carcinoma= SCC)
 - b- Adenokarsinom; tüm alt gruplarıyla (Adenocarcinoma= AC)
 - c- Büyük hücreli akciğer kanseri (Large cell carcinoma= LCC)

KHAK diğer tiplerle karşılaştırıldığında belirgin olarak farklı davrandığı için, klinisyenler akciğer kanserini KHAK ve KHDAK Şeklinde sınıflandırmıŐlardır (29).

Akciğer karsinomlarının %90-95'ini epidermoid, kck hücreli, adenokarsinom ve büyük hücreli tipleri kapsamaktadır.Bu genel sınıflandırma açısından ise tüm akciğer kanseri olgularının yaklaşık %70'ini kck hücreli dışı akciğer kanseri, %25'ini kck hücreli akciğer kanseri ve %5'den azını da diğer histolojik tipler oluŐurmaktadır (3).

Bu iki ana sınıf altındaki tiplere bakılacak olursa genel özelliklerini Őöyle sıralayabiliriz:

Kck Hücreli Karsinom (KHAK): Çoğunlukla büyük bronŐlardan menşe alır. Genellikle bronş lümenini daraltırlar. Erken safhada mediastinal ve hiler lenf bezlerine metastaz yaptıklarından, tanı anında nadiren lokalizedirler. En hızlı yayılım gösteren akciğer kanseri olması sebebiyle tanı konulduğunda olguların 2/3'sinde metastatik odaklar tespit edilebilir. Tanı esnasında hastaların yaklaşık %10'unda santral sinir sistemi metastazı belirtileri ve bulguları vardır. Hiperkromatik nükleuslu, dar sitoplazmalı, yaklaşık lenfositten iki kat büyük hücrelerden oluşur. Hücreler biribirilerine yaslanmış görünümdedir. Bol mitoz ve yaygın nekroz gösterirler. Sitolojik olarak dar sitoplazmalı, organel fakiri hücrelerdir. Sitoplazmada nöroendokrin salgı özelliği bulunan yoğun granüller görülmüŐtür. Bu nedenle bronş mukozasında normal olarak bulunan Kulchitsky hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (29).

Skumöz (Epidermoid) Karsinom (SCC): Akciğer kanserinin en sık görülen tipidir. Cinsiyet açısından bakıldığında erkeklerde daha sık olduğu görülmektedir. Etiyolojisinde sigara içimi ile önemli bir bağ bulunmuştur. Tümör ana bronş kökenli, santral yerleşimlidir. İn situ lezyon bronş mukozasında kabalaşma şeklinde görülür. Akciğer parankimi içine doğru yayılır. Bununla birlikte lenf gangliyonlarına invaze olabilir. Kitlenin ortasında nekroz sıklıkla meydana gelir ve bol mitoz dikkati çeker. Epidermoid karsinom rezeke edilebilme oranı yüksek, metastaz oluşturma potansiyeli düşük bir tiptir (29).

Adenokarsinom (AC): Sigara içimi ile ilgisi diğer tiplere göre daha az bulunmuş tiptir. Olguların yaklaşık 3/4'ü periferik yerleşimlidir. Nadiren santralde yer alırlar. Bronkoalveolar tipi solid periferik nodül, multipl nodüler yada periferik infiltrasyon şeklinde görülür. Terminal bronşiyol veya alveollerden kaynaklanır. Histolojik olarak akciğer parankim yapısını bozmadan duvar boyunca yayılır. Nekroz görülebilir buna karşılık kaviteasyon sık değildir. Periferik olanlar plevrayı çeker, kalınlaştırır yada invaze edebilir. En önemli özellikleri gerçek lümen oluşturmalarıdır. İntrasellüler veya intersellüler boşluklar, iyi gelişmiş desmosomal bağlantılar mevcuttur. Adenokarsinomda metastatik yayılım yüksektir ve sıklıkla beyin, karaciğer ve kemik metastazları görülmektedir (29).

Büyük Hücreli Karsinom (LCC): Çoğunlukla periferik, az oranda santral yerleşimli tespit edilmiştir. Nekroz içerebilir. Büyük hücreli akciğer kanserinde periferik yerleşim yaklaşık %61-63 oranındadır. Lezyonlar daha çok 4 cm'den büyüktür. Histolojik olarak belirgin pleomorfizm gösteren, beligin nükleuslu, iri düzensiz nükleuslu, oval, fusiform yada poligonal, soluk yada eosinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Mitoz sık görülür. Berrak hücreli tiplerde sitoplazmada belirgin berrak bir görünüm, dev hücreli tipte ise eritrosit ve polimorf nüveli lökosit fagositozu gösteren pleomorfik dev hücreler görülür (29).

2.3 ANJİYOGENEZ

Benign ve malign bütün tümörlerin iki temel komponentten oluştuğu gözlenmiştir. Bunlardan ilki değişen veya neoplastik hücrelerden oluşan parankim ve diğeri ise bağ dokusu ve kan damarlarından oluşan, konakçı menşeli, neoplastik olmayan destekleyici, stroma adı verilmiş yapılardır. Neoplazm parankimi, tümöre adını veren ve biyolojik davranışını belirleyen komponenttir. Stroma ise kan akımını taşımakta ve parankim hücrelerinin büyümesi için destek sağlamaktadır. Bu nedenle neoplazide kritik bir konumda olduğu saptanmıştır (30).

Anjiyogenez (neovaskülarizasyon), daha önceden var olan bir damar sisteminden menşe almış yeni bir damar oluşumu şeklinde tanımlanır. Tümöral oluşum açısından bakıldığında ise hem primer hem de uzak organda yer etmiş tümör dokusunun kendine besin ve oksijen sağlaması için gerekli olması yüzünden oluşturulan damarlanmadır. Sprouting (filizlenme) ve non-sprouting proseslerinden (büyüme, ayrılma, parçalanma) oluşur. KHDAK'de solid tümör büyümesi genellikle anjiyogeneze bağlıdır ve anjiyogenezi regüle edici kompleks mekanizmaları başlatıcı anjiyogenez-ilişkili moleküller tarafından başlatılır. Bu sebepten dolayı bu moleküller anti-tümöral vaskülarizasyon terapisinde potansiyel hedeflerdir. Tümöral vaskülarizasyonu hedef alan birçok ajan geliştirilmiştir ve birçok bileşik de prelinik çalışmalarda anti-tümöral potansiyellerini göstermişlerdir (48).

Tümör progresyonunda anjiyogenezin besin ve oksijen sağlamada kritik olduğu iyi bir şekilde ortaya konmuştur. Bu sebeple anjiyogenik blokajın primer yada metastatik bölgede tümör progresyonunu engelleyerek KHDAK'yi de içeren malign tümörlerde prognozu güçlendireceği düşünülmektedir (48).

Anjiyogenezin tümör odakları için ne denli önemli olduğu düşünülürse, bu açıdan bakıldığında tümöral gelişim, prevasküler ve vasküler faz olarak iki aşamada incelenebilir (2).

Ancak bununla birlikte tümörler uygun “vasküler yatak” olduktan sonra neovaskülarizasyona ihtiyaç duymadan da büyüyebilme yeteneğine sahiptirler. *Pezella ve ark.* KHDAK’de %20’den düşük oranda parankimal yıkım ve yeni damar oluşumu olmaksızın non-anjiyojenik tümör oluşumunu rapor etmiştir (48). Fakat tümöral odaklar damarlanma olmaksızın 1-2 mm çap veya kalınlığı geçemezler (30). Muhtemelen 1-2 mm’lik bu bölge, damarlardan diffüze olan besin maddeleri ve oksijen için maksimal uzaklık içinde olan bölgedir (19).

Geniş çaptaki araştırmalar, evrelemenin KHDAK’de en tutarlı prognostik faktör olduğunu ortaya koysa da aynı evreye sahip hastaların çok farklı sağkalımlar göstermeleri sebebiyle neovaskülarizasyon faktörü de genel prognozu değerlendirmede işin içine sokulmak istenmekte ve bu açıdan bakıldığında mikrodamar oluşumlarını hesaplayan ve anjiyogenezi tetikleyen yada güçlendiren mediatörlerin analizlerini kıyaslayan çalışmalara da ağırlık verilmektedir (41).

Anjiyogenez tipleri:

Anjiyogenez, sprouting (filizlenme) ve non-sprouting proseslerinin birinden veya her ikisinden de meydana gelebilir. Sprouting anjiyogenez önceden var olan damardan yeni kapiller dallanma (gerçek sprouting) şeklinde gelişir (48).

Non-sprouting anjiyogenez ise önceden var olan damarların büyümesi, kaynaşması/birleşmesi yada bölünmesinin bir sonucu olarak damar duvarındaki endotelial hücrelerin proliferasyonu ile oluşturulur. “Transvasküler köprüler” adı verilen oluşum ile bir diğer damara bağlanan damarlar bazen büyümüş damarlarda gözlemlenen non-sprouting anjiyogenez tarafından gerçekleştirilen bir oluşumdur. Non-sprouting oluşum sprouting ile aynı zamanda oluşan ve sadece vaskülarizasyonda değil bazı organ yada dokuların gelişim evresinde de gözlenen (akciğer, kalp, yolk sac oluşumu) bir durumdur (48).

Anjiyogenezi genel olarak yaklaşık on aşamada incelemek mümkündür. Buna göre anjiyogenez anjiyogenik bir uyarı sonucunda başlar, tümör dokusu anjiyogenik etkili büyüme faktörleri salgılar ve bunlar en yakın dokuya diffüze olurlar. Önceden varolan damar yapısındaki endotelial hücrelerin büyüme faktör reseptörlerine bağlanır ve hücre birtakım enzimleri de içeren molekül sentezine başlar. Enzimler, üzerinde küçük delikler açarak bazal membranı çözmeye başlarlar, buradan endotelial hücreler bazal membranın dışına doğru proliferer olarak tümör dokusuna doğru yönelirler. Alphavbeta 3 ve 5 (avb3, avb5) gibi özel bazı adhezyon yada integrin molekülleri yeni oluşan endotelial kitlenin ana damar duvarına tutunmasını sağlarlar. Bütün bunlar olurken prosese yardımcı nitelikteki enzimler olan MMP'ler sürekli olarak salınır, bu enzimler yeni damar oluşumunun çevresinde var olan dokuyu çözer böylece yeni damar oluşumu rahatlıkla dokuya girer, proses tamamlandıktan sonra doku yeni damarı tekrar örtecektir. Son aşamalara doğru endotelial hücre dizisi kendi ekseni etrafında dönerek proliferer olur ve tübüler damar yapısı ortaya çıkar. Son olarak hedef dokuya (tümör odağı) ulaşan damar oluşumu kan sirkülasyonunu tamamlamak için tekrar köken aldığı damara doğru dönerek gitmeye başlar ve tüm bu yeni yapı yumuşak kas hücreleri (perisitler) tarafından örtülerek stabil hale gelir. Artık bu bölgeye kan akımı başlayabilir (48).

Normal olarak gelişen bir neovaskularizasyon, VEGF, bFGF, anjiyopietin, interlökin-8 (IL-8), ve timidin fosforilaz (TP) gibi çeşitli anjiyogenik faktörler tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir. Bu faktörler sadece tümör hücrelerinde üretilmediği gibi sadece temel/ evsahibi hücreler tarafından da üretilmez (48).

2.4. İNVAZYON VE METASTAZ

İnvazyon, neoplazm gösteren hücre yada hücre grubunun proliferasyon veya hücre göçü vasıtası ile bulunduğu bölgeye komşu olan dokuya penetre olarak işgal etmesi olarak tanımlanırken, metastaz; muhtemelen uzak dokularda, tümör ile devamlılığı olmayan sekonder implantların gelişmesi olarak tanımlanır. İnvazivlik ve metastatik özellikleri bir neoplazmın malign karakterde olduğunu diğer neoplastik özelliklerden daha fazla belirler. Fakat bununla beraber tüm malign oluşumlar aynı derecede metastaz yapma yeteneğinde değildir. Genel olarak daha anaplastik ve daha büyük primer neoplazm daha çok metastatik yayılım özelliğindedir, ancak istisnalar bulunmaktadır (30).

Malign neoplazmlar 3 yoldan biri yada bu yolların kombinasyonu ile yayılabilir 1) Vücut boşluklarına dağılma 2) Lenfatik yayılım 3) Hematojen yayılım (30).

Vücut boşluklarına dağılma büyük oranda invazyon sayesinde gerçekleşir. Diğer bir yol ise yapay bir yol olan implantasyon veya bir operasyon esnasında cerrah tarafından istemsiz bir şekilde neoplastik hücrelerin dağıtılması ile oluşur (30).

Lenfatik yayılım daha çok akciğer kanserlerinde görülen bir durumdur. Akciğerin yerleştiği anatomik bölge aynı zamanda zengin lenf ağına da sahip olduğundan burada oluşabilecek bir tümöral odağın lenf noduna invazyonu ve lenfatik dolaşıma kaçması muhtemeldir. Akciğer karsinomları çoğunlukla bölgesel bronşiyal lenf nodülleri daha sonra trakeabronşiyal ve hiler lenf nodüllerine metastaz yapar (30).

Hematojen yayılım ise tüm kanserlerde en korkulan durumdur. Çünkü lenf ağına oranla çok daha zengin damar ağı sayesinde malign hücreler birçok uzak organ metastazlarını ve hatta multipl organ metastazlarını rahatlıkla gerçekleştirebilirler (30).

Akciğer kanseri sıklıkla kemik, akciğer (diğer bölgeleri), beyin ve karaciğer gibi çeşitli organlara metastaz gerçekleştirir. Akciğer kanserinin multi-organ metastazının mekanizmalarını belirlemek için bazı metastaz modelleri geliştirilmiştir (48).

Organ lokalizasyonları göz önüne alındığında beyin metastazı en ciddi problemlerden biridir. Çünkü hastanın yaşam kalitesini sınırlamaktadır ve çeşitli antikanser uygulamaları açısından tedavi edilmesi çok güçtür (48).

Genel metastatik süreç iki evrede incelenebilir. İlk aşama ekstrasellüler matriksin (ECM) invazyonu ve akabinde gerçekleşen ikinci aşama, vasküler yayılım ve yerleşimi şeklindedir (30).

ECM invazyonu başlıca dört basamakta incelenir. Bunların ilki tümör hücrelerinin birbirilerinden ayrılmasıdır. E-cadherin hücreler arası güçlü bağı sağlayan ve sitoplazmik uzantıların birbirilerine temas etmesini sağlayan bir maddedir. Bir çok kanserde ve epitelyal kanserlerin hemen hepsinde E-cadherinin gen mutasyonuna bağlı inaktivasyonu yada fonksiyon bozukluğu vardır. Bunun ardından ikinci basamakta tümör hücrelerinin bazal membranda bulunan laminin ve fibronektin gibi ECM proteinlerine bağlanan reseptörleri aşırı üreterek bu proteinlere, dolayısı ile bazal membrana sıkıca bağlanması gelir. Bunu ise bazal membranın ve interstisyel bağ dokusunun lokal parçalanması izler. Burada tümör hücresi jelatinaz, kollajenaz ve stromelizin gibi MMP'leri kendisi salmakta yada komşu konakçı hücreden salınmasını uyarmaktadır. ECM invazyonunun son basamağı ise tümör hücresinin parçalanmış bazal membran yada proteolitik bölgelerden hareketi veya itilmesidir. Tümör hücrelerinden kaynaklanan otokrin motilite faktörü gibi sitokinler hücre göçünde etkili olmaktadır. Ayrıca matriks komponentlerinin kollajen, laminin gibi ayrılma ürünleri, IGF-1 ve 2 tümör hücreleri için kemotaktik aktiviteye sahiptir (30).

Vasküler yayılım ve yerleşim ise adhezyon molekülleri veya tümör hücrelerinin trombositlere yapışarak dolaşımda bulunması gibi faktörlere bağlıdır. Çoğu tümör hücresi ECM invazyonundan sonra dolaşıma çıktığında tek haldedir ve dolaşımda lökosit ve

özellikle trombositlere yapışarak bir küme oluşturur. Bu şekilde immün hücrelerin tahribatından biraz olsun kendini koruyabilir. Fakat yine de her zaman dolaşımdaki tümör hücrelerinin immün sistem hücreleri tarafından tahrip edilme olasılığı vardır. Tümör embolisi ile vasküler yatak tılandıktan yada adhezyon moleküllerinin yardımı ile tümör hücrelerinin endotel hücreye tutunmasından sonra ECM invazyonunun tersine çok benzeyen bir olaylar dizisi ile tümör hücresi endotel içine doğru invazyonunu başlatır (35).

2.5. BÜYÜME FAKTÖRLERİ

Spesifik bir hedef doku yada hedef hücreye sahip, bunlar üzerinde büyüme ve proliferasyonu tetikleyici yada uyarıcı şekilde etki gösteren endokrin sistem molekülleri genel olarak büyüme faktörleri olarak adlandırılır. Gelişmenin olduğu büyüme ve farklılaşma evrelerinde çok sayıda faktörün etkili olduğu, hücrenin büyüme ve çoğalmasında ise büyüme faktörlerinin temel rolü oynadığı gözlenmiştir. Bu açıdan bakıldığında tümöral oluşum esnasında büyüme faktörlerinin üretim denetiminin bozulması, ciddi anlamda solid tümöral odağın büyüme ve proliferasyonuna izin vermektedir. (8).

Bununla birlikte büyüme faktör reseptörlerinin aşırı üretimi de tümöral gelişimde önemli bir rol oynar. Birçok tümörde büyüme faktörü reseptörlerinin normal şekillerinin mutasyonu ve aşırı derecede yapımı gösterilmiştir. Mutant reseptör proteinleri çevrede büyüme faktörü olmadığı halde bile hücreye devamlı olarak mitojenik sinyal salar. Buna karşılık oransal olarak büyüme faktörlerinin aşırı yapımı, reseptörlerin aşırı üretilmesi yada mutasyonlarından daha sıktır. Bu aşırı üretim sayesinde hücre, normalde proliferasyonu tetiklemeyecek seviyedeki büyüme faktörü konsantrasyonlarında bile bu seviyeye aşırı cevap verir (30).

2.5.1. VEGF

Vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) mRNA'sı insanda alternative splicing ile sentezlenen 4 varyanta sahiptir. Bunlar; VEGF-121, VEGF-165, VEGF-189 ve VEGF-206'dır. Tüm varyasyonlar tek bir genden, alternative splicing ismi verilen bir işlem ile üretilir. Tamamlanmış protein yapı 45,000 daltondur ve üzerine etki edeceği dokuya, yani endotelyal doku hücrelerine karşı son derece spesifiktir. VEGF genellikle endotelyal hücrelerin kendileri dışında çoğu hücre tipi tarafından sekrete edilir. VEGF geninin mutasyonu sıklıkla VEGF üretimini engelleyen öldürücü mutasyonlardır. Bu mutasyonlar ise embriyo fenotipinin oluşmasını ve dolayısı ile embriyo gelişimini engeller (48).

VEGF, dokulardaki oksijen ve besin miktarı ile regüle edilir. Bunlar dokulara yeterli miktarda ulaşmadığında (hipoksi ve hipoglisemi tabloları) doğal olarak dokular daha büyük kan desteği gereksinimi duyarlar. Böylece VEGF sekrete eden dokular kan damarı yapımını başlatmış olur (48).

Vasküler permeabilite faktörü (VPF) olarak da bilinen vasküler endotelial growth faktörün bilinen en güçlü anjiyogenik moleküllerden biri olduğu ve vasküler permeabiliteyi değiştirebilme yeteneği ile beraber anjiyogenezi, bu sebeple de dolaylı yoldan da olsa tümöral progresyonu kontrol ettiği düşünülmektedir (48).

Anjiyogenez açısından şüphesiz VEGF ailesinin en önemli özelliği tüm izoformların endotelial hücreler üzerindeki mitojenik ve kemotaktik etkisidir (15).

Akciğer kanserinde bazı çalışmalar VEGF-121'i en bol bulunan izoform olarak gösterirken bazı çalışmalar ise VEGF-165'in predominant form olarak göstermiştir (2).

VEGF iki tirozin kinaz aktivitesi gösteren reseptöre (VEGFR-1= Flt-1 ve VEGFR-2=Flk-1=KDR) yüksek bir affinite ile bağlanır. Ligand bağlanması reseptörün dimerizasyonuna, otfosforilasyonuna ve sinyal transdüksiyonuna sebep olur (48).

2.5.2 bFGF

Fibroblast büyüme faktörleri, polipeptid büyüme faktörlerinin büyük bir ailesidir (24). FGF ailesinin en az 9-22 tane yapısal ve biyolojik aktiviteleri açısından benzerlik gösteren, 17-34kDa aralığında molekül ağırlığına sahip üyeleri mevcuttur (39).

FGF ailesinde ilk olarak asidik FGF (aFGF) ve bazik FGF (bFGF) belirlenmiştir. Sekrete edildiğinde 18kDa olan bFGF'nin farklı yüksek molekül ağırlıklı izoformları (HMW FGF2) tek mRNA'dan alternatif translasyon ürünleri olarak ortaya çıkar (12).

bFGF salımı hala tam çözümlenememiş bir sorudur. bFGF, klasik bir sinyal sırasına sahip değildir ve bu nedenle sinyal yolu ile salınmaz (40,4). Hücrelerden bFGF salımı ile ilgili bir görüş ise bFGF'nin hücre ölümü, fiziksel hasar veya kimyasal hasar sonucu pasif olarak salındığı görüşüdür (49).

aFGF (yada FGF-1), primer olarak nöral yapılardan köken almaktadır. bFGF (yada FGF-2) de nöral yapılarda bulunur, ancak aynı zamanda tümör hücreleri, fibroblast ve endotel hücreleri tarafından da üretilmektedir. bFGF, anjiyogenez, mitoz, mezodermal, ektodermal ve endodermal hücrelerin diferansiyasyonu ve doku onarımında rol almaktadır. Hem aFGF hem de bFGF endotelial hücreler için kemotaktik ve mitojendir (18,22).

bFGF ve aFGF'ye cevap veren tüm hücre tipleri spesifik FGF hücre reseptörleri taşımaktadırlar. bFGF, yüksek afiniteli tirozin kinaz aktiviteli FGF reseptörlerine (FGFRs) ve düşük afiniteli heparan sülfat proteoglikan (HSPG) reseptörlerine bağlanmaktadır. FGF'lerin bağlanmasından sonra reseptörler dimerize olmakta ve tirozin kinaz aktivitesi gerçekleşmektedir. Bu kinazlar birbirilerini fosforilleyerek sinyal iletimini başlatırlar (33,35).

2.5.3 IGF-1

IGF-1 molekül içi disülfid bağı bulunan tek bir polipeptid zincirinden oluşur. 70 amino asit kalıtından meydana gelir. Birincil yapı olarak IGF-2 ve insülin ile benzerlik gösterir. IGF-1 dolaşımında primer olarak IGFBP-3 ve asit-labil subünitesi ile birlikte ağır bir üçlü molekül kompleksi halindedir. In vivo IGF-1 sentezi, büyüme hormonu (GH) ve diyet alımı ile uyarılır. İnsanlarda IGF-1 düzeyleri doğumda ancak yetecek kadar tespit edilirken, çocukluk boyunca yavaş yavaş artan, puberte ortasından yaklaşık 40 yaşına dek pik şeklinde ve sonrasında azalan bir görüntü sergiler. Diğer adı "somatomedin C" dir. IGF-1 primer olarak büyüme hormonunun (GH) uyardığı karaciğer tarafından bir yanıt olarak salgılanır (50,51,53).

IGF-1, karaciğer, kas ve fibroblastların da aralarında bulunduğu birçok hücrede DNA sentezi ve mitozu uyarmaktadır. Reseptörü tirozin kinaz aktivitesi gösteren IGF-1 ayrıca insülin reseptörüne de bağlanabilmekte fakat daha az afinite göstermektedir (44). IGF-1 ayrıca invazyon sırasında tümör hücresi için kemotaktik ajan görevini de üstlenir (30).

2.5.4. IGFBP-3

IGFBP-3, post-natal serumda en bol bulunan IGF bağlayıcı proteindir. Diğer IGFBP lerden de önemli derecede yüksektir. Serum IGFBP-3 ve IGF konsantrasyonları yaşa bağlı olarak değişiklikler gösterir. Doğumda düşük, çocukluk çağı boyunca yükselen bir şekilde, pubertede pik yapmış olarak ve daha sonrasında giderek azalan bir tablo gösterir. IGFBP-3, asit labil subünit (ALS) ile birleşerek IGF-1 ve IGF-2'yi bağlar. Bu üçlü kompleks serumdaki neredeyse tüm IGF'leri taşır. Ve bu üçlü form birlikteliği, serbest formda yaklaşık 10 dakika olan IGF yarı ömrünü üçlü kompleks halinde iken 12 saatten fazlaya uzatır. IGF-1'den farklı olarak IGFBP-3 düzeyleri görece stabildir ve beslenme değişikliklerinden daha az etkilenir. Biyolojik rolü ve pleotropik hücresel faaliyetleri IGF bağımlı - IGF bağımsız faaliyetler olarak ayrılır (1).

IGFBP-3'ün IGF-Bağımlı Faaliyetleri

IGFBP-3 serumda IGF'nin yarı ömrünü uzatırken, dokularda ise IGF reseptörü ile etkileşimini engelleyerek hücresel faaliyetlerine engel olur. Bu engelleyici mekanizmanın inandırıcı kanıtı IGF-1 analogu des-(1-3)-IGF kullanılan çalışmalardır. Bu IGF analogu Tip I reseptöre bağlanır ve aktive eder fakat IGFBP-3'e bağlanmaz. İnsan promyeloid hücre kültürü HL-60'da IGFBP-3, IGF-1 ve 2'nin hücre proliferasyon yeteneğini engeller. Fakat des-IGF1'in proliferatif yeteneğini engelleyemez. Bu IGFBP-3'ün, IGF lerin bağlanması ile ortaya çıkan antiproliferatif etkisine bir örnektir (1).

IGFBP-3'ün IGF-Bağımsız Faaliyetleri

IGFBP-3 biyolojisindeki düşünceler son 10 yıl içinde IGFBP-3'ün hücre büyümesini engellemesi ve IGF-bağımsız mekanizmalar ile apoptoza sebep olmasının açıklığa kavuşması ile değişmiştir. Bu ise IGF-1 reseptör (IGF-1R) geni çıkarılmış fare kaynaklı fibroblastların kullanılması deneyleri ile açıkça gösterilmiştir (1).

Bu hücreler IGFBP-3 geni taşıyan bir vektör ile transfeksiyona uğratıldıklarında buradaki büyüme inhibisyonu göze çarpan bir şekilde kanıtlanmıştır. Buradaki büyüme inhibisyonu bu klonların IGFBP-3 ekspresyon büyüklüğü ile direkt ilişkilendirilmiştir (1).

Hücrel Apoptoz Yapıcı Olarak IGFBP-3

IGFBP-3'ün p53 dizisinde rol aldığı ortaya atılmış, ancak hem p53 hem de IGFden bağımsız yollarda apoptotik etkileri olduğu gösterilmiştir. IGFBP-3 'ün apoptozun uyarılmasında rol oynadığı, retinoblastoma hücrelerindeki topoizomeraz inhibitörleri ve glioblastoma multiform hücrelerindeki protein kinaz C alfa yoluyla gösterilmiştir (1).

İnsan retinası endotelial hücre kültürlerinde, somatostatin analogları, IGFBP-3'ün endotelial hücrelerdeki etkisini artırarak, kendi büyüme inhibe edici etkilerini de kısmen arttırmış olurlar. Bu hücelere IGFBP-3'ün dıştan uygulanması, büyüme inhibisyonunu ve apoptozisi uyarak endotelial hücrelerde IGFBP-3 için düzenleyici bir rol sağlar (1).

IGFBP-3'ün p53'le Birlikte ve Ondan Bağımsız Olarak Fonksiyonları

1995'te IGFBP-3 geninin çalışmasının, tümör baskılayıcı p53 molekülü tarafından uyarıldığı rapor edilmiştir. Bu, IGF-1 'in mitotik sinyal etkisini inhibe eden aktif IGFBP-3 sekresyonuna yol açar (1).

Ayrıca, mutant yada wild-type p53 taşıyan insan meme kanseri hücre kültürlerine IGFBP-3 cDNA transfeksiyonunun apoptozisi uyardığı gösterilmiştir. Bu deneylerde IGFBP-3 ayrıca Bcl-2 familyasının (B-cell leukemia/lymphoma-2) pro-apoptotik üyelerinin, anti apoptotik üyelerine olan oranını artırır. Bu artış iyonize radyasyona olan yanıtta daha iyi görülür. Böylece, IGFBP-3, p53 ve p53'ten bağımsız mekanizmaların aracı olduğu apoptozisi artırır. Ancak p53'ün yokluğunda p53'ten bağımsız yolları kullanır (1).

IGFBP-3 Serum Düzeyleri ve İnsan Kanserin Epidemiyolojisi

Geniş klinik araştırmalar, IGF'ler ve IGFBP-3 serum seviyeleri arasındaki epidemiyolojik ilişkiyi ve çeşitli kanserlerdeki riski incelemiştir (36,38,39,40). Çalışmaların çoğu, iyi tanımlanmış bir kanser mitojeni olan IGF-1 üzerinde yoğunlaşmış ve IGFBP-3 seviyeleri çoğunlukla ölçülmemiştir. IGFBP-3 ölçümü yaygınlaştıkça, yüksek seviyedeki IGFBP-3 tespiti kansere karşı önemli bir koruyucu faktör olacaktır yada tersine, düşük BP-3 seviyesi kanser için önemli bir risk faktörü olacaktır (1,42,43).

2.5.5. TNF- α

TNF- α yada diğer adı ile kaşektin 157 aminoasitten oluşan glikozillenmiş bir polipeptiddir. Bu yapı asıl olarak aktif makrofajlar tarafından üretilir. Lipopolisakkarit (LPS), makrofajlardaki TNF- α üretiminin güçlü bir stimülatörüdür. TNF- α 'nın çeşitli biyolojik faaliyetleri şu şekilde sınıflandırılabilir:

1- Antitümör ve büyüme regüle edici aktiviteler: TNF- α , tümör ve virüs-enfekte hücreler için selektif toksisite gösterir.

2- Immunomodülatör ve proinflamatuvar aktiviteler: TNF- α , B hücrelerinde antikor üretimini regüle ederken sitotoksik T hücrelerinde ise stimüle eder

3- Metabolik aktiviteler: TNF- α , lipoprotein lipazı ve gen ekspresyonunu güçlü bir şekilde inhibe eder.

TNF- α hem anjiyojenik hem de anjiyosupresif bir özelliğe sahiptir. Bu durum TNF- α 'nın konsantrasyonu ile ilişkilidir (19).

2.5.6. TGF- β

Hücrenin proliferasyon karşıtı sinyallerini düzenleyen moleküller hakkında bilinenler az olsa da, bunların içinde en iyi bilineni TGF- β 'dır (30).

İlk olarak tümör hücre kültürlerinden sekrete edilen bir protein olarak karakterize edilen TGF- β , hücre kültürlerinde neoplastik olmayan hücrelerin fenotipini geri dönüşümlü olarak transforme etmektedir. Ortamdan TGF- β uzaklaştırılmasıyla hücreler normal fenotiplerine geri dönmektedir (44).

TGF- β , 25 kDa ağırlığında homodimerik bir proteindir ve 3 izoforma sahiptir. TGF- β_1 , TGF- β_2 ve TGF- β_3 , lenfosit ve makrofajların da dahil olduğu çeşitli normal ve transforme olmuş hücreler tarafından üretilir (44).

TGF- β normalde epitelyal, endotelyal ve hematopoetik hücrelerin çoğunda kuvvetli proliferasyon inhibitörüdür. Hücresel olayları Tip I, II ve III olarak isimlendirilen TGF- β proliferasyon karşıtı etkisini retinoblastom (RB) genini düzenleyerek yapar. Retinoblastom geni, çocukluk çağıının nadir bir tümörü olan retinoblastomun incelenmesi sırasında

keşfedilmiş ilk kanser baskılayıcı genidir. Retinoblastom gen ürünü ise incelenen her hücre türünde bulunan, DNA bağlayan bir proteindir. Aktif iken fosforile olmamış ve inaktif iken fosforile halde bulunur. Aktif durumda hücrenin G1'den S fazına ilerlemesini frenlemektedir. Hücre büyüme faktörleri ile uyarıldığı zaman RB proteini fosforilasyon ile inaktif hale geçer ve siklus G1'den S fazına kayar (30).

Tümöral gelişim açısından bakıldığında TGF- β 'nın proliferasyonu frenleyici etkisi eğer DNA onarım genleri mutasyona uğramamışsa mutasyona uğramış kısımların onarılması için hücreye zaman kazandıracaktır.

2.6. ÖLÇÜM METODLARI HAKKINDA GENEL BİLGİ

Bu çalışmada büyüme faktörlerinin serum düzeylerini belirlemek için iki ölçüm metodu kullanılmıştır. Serum TNF- α , VEGF, bFGF ve TGF- β düzeyleri bir kantitatif metod olan ELISA ile ölçülürken, serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri yine bir kantitatif immünassay metod olan kemiluminesans yöntem ile belirlenmiştir.

2.6.1. ELISA

ELISA, genellikle klinik analizlerde kullanılan bir EIA tekniğidir. Tekniğin esası antijen-antikor bağlanması ve enzim-substrat reaksiyonlarına dayanır. Ölçülmek istenen ve antijen olarak kabul edilen yapıya spesifik antikorlar ile kaplı solid faz niteliğindeki mikrotitrasyon kuyularına (micro wells) ölçülecek antijenlerin eklenmesi ile bir antijen-antikor kompleksi oluşur. İlk yıkamadan sonra bağlanmayan antikorlar saf dışı kalmaktadır. Bu aşamadan sonra eklenen solüsyonun içeriğini, ilk aşama sonrası oluşan antijen-antikor kompleksini bir antijen olarak tanıyan, enzim işaretli bir başka antikor solüsyonu oluşturmaktadır. Yeni oluşan komplekse “üçlü sandwich kompleksi“ adı verilir. Yıkama işlemi yinelendikten sonra mikro kuyulara eklenen ikinci solüsyon ise bu yapıya bağlı enzim ile renk reaksiyonu veren bir substrat solüsyonudur. Oluşan renk reaksiyonunun şiddeti sandwich kompleksin miktarına bağlıdır ve spektrofotometrede 400-600 nm dalga boyunda okutulan kuyular ile antijen miktarı tayin edilir (9).

2.6.2. KEMİLUMİNESANS YÖNTEM

Antijen-antikor kompleksi konusunda ELISA ile benzer olan bu yöntem, reaksiyon sonucu ortaya çıkan ışık şiddetinin miktarına dayanarak antijen miktarını hesaplamaya dayanmaktadır. Luminol, isoluminol, luciferin veya akridinyum esterleri gibi bileşiklerden birinin bir oksidan tarafından oksidasyonu ile ışık oluşmakta ve bu reaksiyonda bazı enzimler (ALP, peroksidaz, luciferaz) ve iyonlar (Cu^{+2} , Fe^{+3}) katalist rolü üstlenirler (9).

Solid faza ilave edilen serum antijenleri ile buradaki antikorlar bir antijen-antikor kompleksi oluştururlar. Bu kompleksi bir antijen olarak gören bir antikor solüsyonunun eklenmesi ile sandviç kompleks ortaya çıkar. Daha sonra ortama enzim substratı olarak oksidasyona uğradığı sırada ışık reaksiyonu oluşturacak moleküllerin oluşturduğu solüsyon eklenir.Oluşan ışık şiddeti bir okuyucu tarafından kaydedilir ve şiddete göre bir değer oluşturulur (9).

3. GEREK ve YÖNTEM

3.1 HASTA SEÇİMİ VE MATERYAL

Bu çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (ESOGÜ) Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne başvurmuş ve tetkikleri takiben tanısı kesinleşmiş 65 akciğer kanseri hastası üzerinde yapıldı. Serum örnekleri alınan 65 akciğer kanserli hastanın yaş, cinsiyet ve tanı esnasında belirlenen histopatolojik hücre tipleri çalışmada kullanılmak üzere kaydedildi.

Kronik bir hastalığı olmayıp akut sağlık problemleri sebebiyle hastaneye başvuran, yaş ve cinsiyet bakımından benzer 20 sağlam kişiden alınan serum örnekleri kontrol grubu olarak belirlendi.

Hasta grubunun yaş ortalaması 61.84 iken, sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 63.50 olarak hesaplandı. Hasta grubuna mensup 5 kadın hasta dışında örnekleri alınan kişilerin tümü erkekti.

Bu çalışmanın laboratuvar aşaması Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Biyokimya laboratuvarında gerçekleştirildi. Hasta örnekleri birer adet jel separatörlü serum ve potasyum-EDTA'lı tüpe alındıktan sonra 3000 rpm'de 5 dakika santrifüje tabi tutuldu. Elde edilen serum örnekleri ikişer tüpe bölündü. Daha sonra hasta ve kontrol gruplarından alınan bu örnekler analize kadar -85°C 'de saklandı. Bu işlemler çalışmaya katılan 65 hasta ve 20 kontrol grubu örneklerinin tümü için uygulandı.

3.2. ÖRNEKLERİN ÇALIŞILMASI

Örneklerin IGF-1 ve IGFBP-3 serum düzeyleri, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı biriminde bulunan Immulite-One (Diagnostic Products Corporation-DPC) analizöründe, örneklerin tümü toplandıktan sonra ölçüldü. Örnekleri VEGF, bFGF, TGF- β ve TNF- α serum düzeyleri ise yine aynı birimde ölçüldü. ELISA ile çalışıldıktan sonra oluşan renk reaksiyonu dansitesini ölçen microplate spektrofotometrik okuma, CERES 900 HDi (Bio-Tek Instruments, Inc.) ile gerçekleştirildi.

Serum IGF-1 düzeyleri, Immulite 1000 IGF Chemiluminescent Immunometric Assay (Diagnostic Products Corporation, USA) kullanılarak çalışıldı. Bu kitin analitik sensitivitesi 2 ng/ml'dir. Analitik spesifite göstergesi olarak benzer yapıdaki diğer moleküller ile çapraz reaksiyon bulunamamıştır. Kitin ölçüm için kesinlik göstergesi olarak tespit edilmiş coefficient variation (CV) değeri 418 ng/ml'lik örnek için tekrarlanan 40 ölçümde %3.7'dir. Serum IGF-1 referans aralığı 75-212 ng/ml olarak belirlenmiştir.

Serum IGFBP-3 düzeyleri, Immulite 1000 IGFBP-3 Chemiluminescent Immunometric Assay (Diagnostic Products Corporation, USA) kullanılarak çalışıldı. Bu kitin analitik sensitivitesi 0.02 μ g/ml'dir. Analitik spesifite göstergesi olarak benzer yapıdaki diğer moleküller ile çapraz reaksiyon bulunamamıştır. Kitin ölçüm için kesinlik göstergesi olarak tespit edilmiş coefficient variation (CV) değeri 10.4 μ g/ml'lik örnek için tekrarlanan 40 ölçümde %3.6'dır. Serum IGFBP-3 referans aralığı 3.2-6.6 μ g/ml olarak belirlenmiştir.

Serum bFGF düzeyleri, Human FGF Basic ELISA Kit (Biosource, USA) kullanılarak çalışıldı. Bu kitin analitik sensitivitesi 7 pg/ml'dir. Analitik spesifite göstergesi olarak sığır FGF'sine karşı olan %10'luk çapraz reaksiyon, dışında benzer yapıdaki diğer moleküller ile çapraz reaksiyon vermemektedir. Kitin ölçüm için kesinlik göstergesi olarak tespit edilmiş coefficient variation (CV) değeri 213 pg/ml'lik örnek için tekrarlanan 14 ölçümde %3.8'dir. Serum bFGF referans aralığı 0-135 pg/ml olarak belirlenmiştir.

Serum VEGF düzeyleri, Human VEGF ELISA Kit (Biosource, USA) kullanılarak çalışıldı. Bu kitin analitik sensitivitesi 5pg/ml'dir. Analitik spesifite göstergesi olarak benzer yapıdaki diğer moleküller ile çapraz reaksiyon en fazla %0.25 oranında bulunmuştur. Kitin ölçüm için kesinlik göstergesi olarak tespit edilmiş coefficient variation (CV) değeri 345 pg/ml'lik örnek için tekrarlanan 14 ölçümde %3.7'dir. Serum VEGF referans aralığı 40-600 pg/ml olarak belirlenmiştir.

Serum TGF- β düzeyleri, Multispecies TGF- β 1 ELISA kiti kullanılarak çalışıldı. Bu kitin analitik sensitivitesi 15.6 pg/ml'dir. Analitik spesifite göstergesi olarak benzer yapıdaki diğer moleküller ile çapraz reaksiyon bulunamamıştır. Kitin ölçüm için kesinlik göstergesi olarak tespit edilmiş coefficient variation (CV) değeri 577.66 pg/ml'lik örnek için tekrarlanan 16 ölçümde % 5.7'dir. Fare, rat ve insan için kullanılabilen bu kit için bir referans aralığı belirtilmemiştir.

Serum TNF- α düzeyleri, Human TNF- α ELISA kiti kullanılarak çalışıldı. Bu kitin analitik sensitivitesi 1.7 pg/ml'dir. Analitik spesifite göstergesi olarak benzer yapıdaki diğer moleküller ile çapraz reaksiyon bulunamamıştır. Kitin ölçüm için kesinlik göstergesi olarak tespit edilmiş coefficient variation (CV) değeri 167 pg/ml'lik örnek için tekrarlanan 16 ölçümde % 4.1'dir. Human TNF- α ELISA kitinde bir referans aralığı belirtilmemiştir.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde 'SPSS 13.0 for Windows' paket programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama (mean) \pm SEM olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırma, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve bağımsız örneklerde t testi (Independent samples t test) kullanılarak yapıldı. Anlamli farklılıklar Post-Hoc testi ile değerlendirildi. p değerinin 0.05 değerinin altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Akciğer kanserli ve sağlıklı kontrol gruplarında ölçülen büyüme faktörleri değerleri Tablo.2.1’de gösterilmiştir.

Tablo 2.1 Akciğer Kanserli Grup ve Sağlıklı Kontrol Grubu Serum Büyüme Faktör Düzeyleri (ortalama \pm SEM)

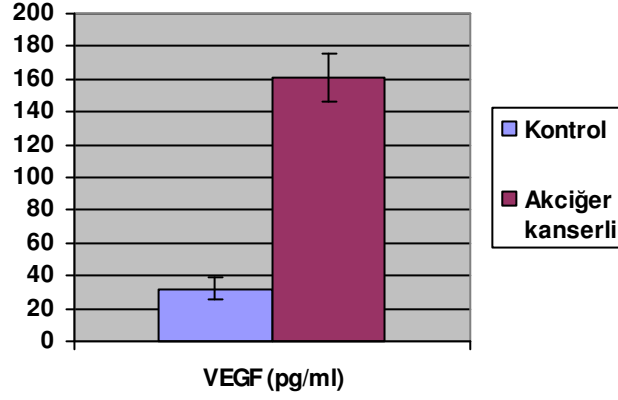
	Yaşlar Ortalaması	IGF-1 (ng/ml)	IGFBP-3 (mg/L)	VEGF (pg/ml)	bFGF (pg/ml)	TGF- β (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)
Sağlıklı Kontrol Grubu (n=20)	63.50 \pm 2.36	115.21 \pm 10.75	3.79 \pm 0.26	31.92 \pm 6.61	84.82 \pm 4.99	627.92 \pm 135.60	1.28 \pm 0.38
Akciğer Kanseri Grup (n=65)	61.84 \pm 1.04	124.16 \pm 7.200	3.58 \pm 0.12	160.93 \pm 14.25 ^a	85.38 \pm 5.40	6470.60 \pm 475.23 ^a	8.68 \pm 0.92 ^a

a: Sağlıklı kontrol grubuna göre fark $p < 0.001$

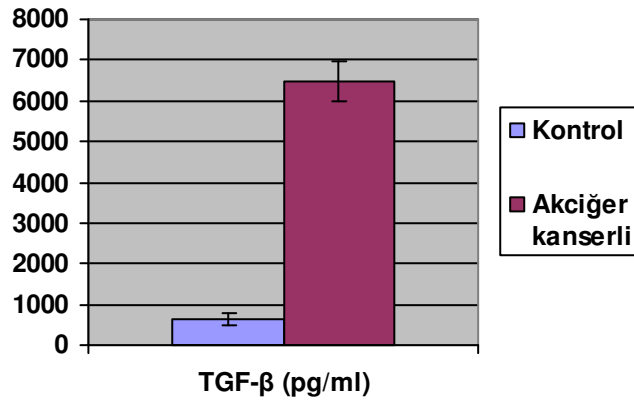
Akciğer kanserli grubun VEGF (160.93 \pm 14.25 pg/ml), TGF- β (6470.60 \pm 475.23 pg/ml) ve TNF- α (8.68 \pm 0.92 pg/ml) serum değerleri, sağlıklı kontrol grubunun VEGF (31.92 \pm 6.61 pg/ml), TGF- β (627.92 \pm 135.60 pg/ml) ve TNF- α (1.28 \pm 0.38 pg/ml) serum değerlerine göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p < 0.001$).

IGF-1, IGFBP-3 ve bFGF düzeyleri bakımından bu iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenemedi ($p > 0.05$).

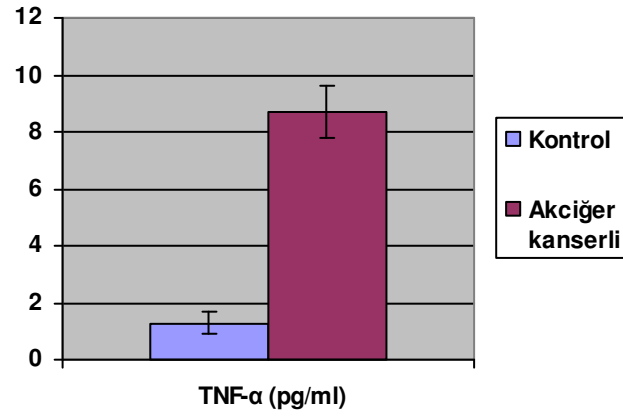
Grafik 1.1 Akciğer Kanserli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Serum VEGF Düzeyleri
($p < 0.001$)



Grafik 1.2 Akciğer Kanserli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Serum TGF- β Düzeyleri
($p < 0.001$)



Grafik 1.3 Akciğer Kanserli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Serum TNF- α Düzeyleri
($p < 0.001$)



Ayrıca akciğer kanserli hasta grubu kendi içinde, küçük hücreli dışı akciğer kanserli grup ve küçük hücreli akciğer kanserli grup olarak ikiye ayrıldı. Bu grupların büyüme faktörleri değerleri Tablo.2.2’de gösterilmiştir.

Tablo 2.2 KHDAK, KHAK Grupları Serum Büyüme Faktörleri Düzeyleri (ortalama \pm SEM)

	Yaşlar Ortalaması	IGF-1 (ng/ml)	IGFBP-3 (mg/L)	VEGF (pg/ml)	bFGF (pg/ml)	TGF- β (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)
KHDAK Grubu (n=48)	61.25 \pm 1.19	120.49 \pm 5.610	3.56 \pm 0.12	164.31 \pm 16.53	90.67 \pm 7.11	6512.06 \pm 554.48	9.71 \pm 1.18
KHAK Grubu (n=17)	63.52 \pm 2.16	134.50 \pm 22.90	3.63 \pm 0.33	151.40 \pm 28.89	70.45 \pm 2.66	6353.56 \pm 950.18	5.77 \pm 0.95

Burada KHDAK ve KHAK grupları arasında büyüme faktörleri düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenemedi ($p>0.05$).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hasta grubu, adenokarsinomlu hasta grubu ve skuamöz hücre karsinomlu hasta grubu olarak ikiye ayrıldı. Bu iki grubun ölçülen serum büyüme faktörleri değerleri Tablo.2.3’de gösterilmiştir.

Tablo 2.3 KHDAK-Adenokarsinom, KHDAK- Skuamöz Hücre Karsinomu Grupları Serum Büyüme Faktörleri Düzeyleri (ortalama \pm SEM)

	Yaşlar Ortalaması	IGF-1 (ng/ml)	IGFBP-3 (mg/L)	VEGF (pg/ml)	bFGF (pg/ml)	TGF- β (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)
Adenokarsinom Grubu (n=10)	59.70 \pm 3.09	119.29 \pm 10.81	3.74 \pm 0.38	194.73 \pm 20.37	119.53 \pm 18.73 ^a	6612.26 \pm 1068.63	12.20 \pm 1.56 ^b
Skuamöz Grubu (n=20)	64.05 \pm 1.40	126.25 \pm 10.59	3.53 \pm 0.20	167.47 \pm 27.00	75.84 \pm 4.23	6836.07 \pm 1051.37	7.420 \pm 1.48

a: Skuamöz karsinomlu gruba gruba göre fark $p<0.01$

b: Skuamöz karsinomlu gruba gruba göre fark $p<0.05$

Akciğer kanserli hasta grubuna mensup adenokarsinomlu grubun, skuamöz karsinomlu gruba göre sırasıyla serum bFGF (119.53 ± 18.73 'e karşılık 75.84 ± 4.23 , $p < 0.01$) ve TNF- α düzeyleri (12.20 ± 1.56 'ya karşılık 7.420 ± 1.48 , $p < 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı derecelerde yüksek bulundu.

Bulguların hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında gösterilişi Tablo 3.1 ve Tablo 3.2'de gösterildiği gibiydi:

Tablo 3.1 Ölçülen Hasta Grubu Değerleri (65 kişi)

No	İsim	Yaş	Hist. Tip	VEGF (pg/ml)	bFGF (pg/ml)	IGF-1 (ng/ml)	IGFBP-3 (mg/L)	TGF-β (pg/ml)	TNF-α (pg/ml)
1	M. Ö.	65	n-small	52.254	68.962	101	2.8	9385.20	10.693
2	H. H.	56	n-small [Sq.]	58.068	62.090	138	4.1	5834.92	24.626
3	S. Y.	45	Small	37.464	58.306	162	4.0	1803.76	3.709
4	A. K.	57	Small	94.318	64.372	136	2.3	4086.28	0.337
5	M. G.	56	n-small	84.472	65.134	153	3.6	3054.56	9.783
6	H. T.	63	n-small	198.738	62.090	119	3.6	9980.28	0.955
7	E. E.	63	Small	38.964	57.552	107	4.4	7284.08	10.693
8	A. S.	73	Small	57.344	74.358	42.6	2.1	3022.04	9.177
9	M. P.	80	Small	160.937	70.500	87.1	2.9	1090.76	10.087
10	M. T.	45	n-small	369.782	68.962	179	4.2	13744.20	0.294
11	Ö. D.	72	Small	38.214	62.850	109	3.5	4884.04	3.709
12	M. G.	56	n-small	120.800	67.428	116	3.1	6665.00	33.120
13	K. K.	62	Small	114.552	69.730	92.2	2.4	4979.40	4.014
14	M. B.	59	n-small	18.132	64.372	133	4.6	6470.44	4.014
15	O. A.	65	Small	41.202	59.816	120	3.1	741.12	3.709
16	A. A.	60	n-small [Ad.]	122.186	84.490	121	4.4	1090.76	19.778
17	M. D.	49	n-small	14.882	56.800	115	4.2	5645.20	5.231
18	E. Ç.	70	Small	292.464	63.610	114	4.4	12111.04	6.750
19	A. E.	72	n-small	30.648	60.574	89.5	2.7	1770.24	15.236
20	M. S.	54	n-small	311.448	60.574	108	3.0	9228.60	8.571
21	A. G.	69	Small	179.448	65.898	95.8	2.6	10731.96	1.263
22	M. M.	64	n-small [Sq.]	463.292	62.850	136	3.9	18236.52	10.996
23	S. S.	70	n-small [Sq.]	191.158	71.270	41.8	3.5	10919.92	6.143
24	R. A.	46	n-small [Ad.]	214.602	86.062	127	3.6	4150.32	7.054
25	H. E.	74	n-small [Sq.]	149.138	53.054	107	3.1	4661.24	14.328
26	H. A.	63	n-small [Sq.]	53.712	62.850	110	3.9	3184.36	4.318
27	A. O.	60	n-small [Sq.]	114.552	62.850	194	4.3	9541.84	4.318
28	İ. B.	69	n-small [Sq.]	250.600	75.132	132	3.8	7504.00	11.905
29	E. B.	64	n-small [Sq.]	143.620	65.898	109	2.7	3604.44	0.955
30	A. Ü.	65	n-small [Sq.]	104.110	72.812	203	3.7	7346.92	7.661
31	V. Ö.	53	n-small [Sq.]	56.618	61.332	136	4.2	2663.36	2.489
32	S. B.	47	n-small [Ad.]	281.958	122.964	138	5.0	13052.68	10.996
33	A. T.	52	n-small [Ad.]	202.874	152.728	71.5	1.6	8883.96	7.357
34	H. A.	52	n-small [Sq.]	38.964	79.796	203	5.7	1500.88	4.318

No	İsim	Yaş	Hist. Tip	VEGF (pg/ml)	bFGF (pg/ml)	IGF-1 (ng/ml)	IGFBP-3 (mg/L)	TGF-β (pg/ml)	TNF-α (pg/ml)
35	E. D.	65	n-small [Sq.]	312.860	71.270	104	3.6	13586.96	7.054
36	S. A.	66	n-small [Sq.]	51.222	85.385	190	4.8	2794.08	2.489
37	M. K.	66	Small	39.920	78.328	401	6.6	5265.12	5.535
38	F. G.	48	n-small	462.548	168.702	150	3.2	8288.44	9.177
39	A. A.	65	n-small	44.910	60.574	85.5	3.2	1399.12	4.014
40	A. İ.	72	n-small [Ad.]	207.702	235.022	90.3	2.7	7284.08	12.510
41	H. D.	64	n-small [Sq.]	84.472	78.238	173	3.7	5898.12	2.183
42	H. K.	61	n-small [Ad.]	140.860	94.754	64.1	2.7	3893.88	11.602
43	R. K.	67	n-small [Sq.]	202.874	80.578	93.7	3.3	8601.92	6.143
44	E. V.	58	n-small	165.676	109.970	73.5	3.2	6056.00	9.783
45	S. K.	74	n-small	71.710	92.374	76	3.5	3539.96	0.337
46	A. S.	72	n-small [Ad.]	254.074	85.276	156	3.9	5011.20	11.602
47	M. K.	54	n-small [Ad.]	270.086	54.548	115	3.4	9447.88	15.236
48	İ. Y.	60	n-small	209.772	308.884	130	3.9	4852.24	14.328
49	A. K.	68	n-small [Sq.]	131.186	72.812	93	2.4	3925.96	4.318
50	C. K.	57	n-small [Sq.]	167.054	88.424	86.4	2.9	2728.76	6.446
51	H. G.	65	n-small	35.206	80.578	92	4.1	4469.96	37.375
52	H. K.	64	Small	83.768	84.490	335	5.9	9948.96	4.927
53	N. C.	70	n-small [Ad.]	91.512	76.684	152	5.7	5898.12	5.839
54	S. A.	60	Small	258.942	72.040	104	5.2	11860.16	1.263
55	İ. G.	60	n-small	193.224	59.060	153	4.3	3958.08	20.687
56	M. Ş.	63	n-small [Ad.]	161.544	202.858	158	4.4	7409.76	20.081
57	M. Ç.	61	n-small [Sq.]	145.000	86.062	66.2	1.9	3861.76	4.014
58	D. G.	70	n-small	47.124	77.460	67.4	2.5	5550.24	11.602
59	V. A.	43	n-small	158.788	107.552	125	3.3	5676.84	0.647
60	E. K.	67	Small	430.774	89.212	129	3.1	12958.44	9.177
61	S. K.	66	Small	306.518	94.754	36.2	2.3	5708.44	14.933
62	İ. Ü.	76	n-small [Sq.]	442.550	79.018	67	1.9	15983.28	0.647
63	İ. Ş.	51	Small	140.860	59.816	144	4.6	7001.16	2.794
64	Ö. Ç.	67	n-small [Sq.]	188.402	145.222	142	3.2	4342.24	23.111
65	A. K.	50	Small	258.246	72.040	71.7	2.4	4533.76	6.143

Tablo 3.2 Ölçülen Sağlıklı Kontrol Grubu Değerleri (20 kişi)

No	İsim	Yaş	VEGF (pg/ml)	bFGF (pg/ml)	IGF-1 (ng/ml)	IGFBP-3 (mg/L)	TGF- β (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)
1	M. T.	65	29.395	64.372	117	4.5	627.91	0.348
2	H. G.	58	0.190	102.732	92.8	3.8	267.44	0.337
3	H. A.	75	0.224	95.550	34.3	2.0	267.44	1.287
4	N. Ç.	74	2.726	92.374	67.5	2.3	1602.24	0.955
5	S. G.	60	48.910	67.428	162	5.3	628.120	2.183
6	İ. E.	61	22.455	58.306	126	4.4	807.00	4.014
7	S. G.	81	83.182	128.696	61.8	2.8	2235.96	1.283
8	İ. Y.	73	14.173	82.140	85.3	2.3	263.60	0.334
9	B. Ö.	53	19.107	86.848	182	3.7	268.48	0.321
10	T. T.	55	0.255	84.820	132	6.5	243.24	0.348
11	N. T.	80	9.066	110.778	86.6	4.1	416.28	0.327
12	S. A.	53	18.732	134.456	110	3.8	279.64	2.183
13	M. T.	61	26.491	89.212	59.3	2.5	634.20	0.348
14	Z. A.	67	14.558	41.260	96.7	3.5	292.64	1.877
15	R. Ç.	59	31.800	84.222	147	4.4	2037.16	1.263
16	H. Y.	62	44.702	74.358	138	4.0	562.24	0.321
17	E. A.	58	94.890	74.358	160	5.0	299.20	0.024
18	A. S.	50	92.135	77.460	227	4.5	247.96	0.330
19	K. Ç.	80	53.449	69.770	68	2.2	292.60	7.357
20	B. E.	45	31.964	76.684	151	4.2	285.12	0.299

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri, ülkemizde ve birçok ülkede genel ölüm nedenleri arasında kalp hastalıklarından sonra gelmesi ve gittikçe artan insidansı sebebiyle çok ciddi bir sağlık sorunudur. Günümüzde gelişen teknolojiye rağmen sağaltıcı yöntemlerin düşük oranlarda başarı sağlaması yüzünden bu sağlık sorunu ile ilgili birçok araştırma yapılmakta ve problem farklı yönleriyle ele alınmaktadır (14,52).

Akciğer kanserinin temelinde öldürücü olmayan genetik hasar ve bu hasara bağlı olarak oluşan kontrolsüz büyüme yatmaktadır (30). Bu oluşumun mimarı olan iki unsurdan biri hücrenin büyüme sınırlarına uymayarak kontrolsüz büyümesi ve çoğalması iken bir diğeri ise, gerek bulunduğu bölgede, gerekse yerleştiği bir başka dokuda beslenebilmek için kendine ait bir damar ağı oluşturmaktır (30,24). Bununla birlikte DNA onarımının ve apoptozun engellenmesi de bu gelişime destek verir.

Kanser hücrelerinin büyüme ve çoğalmaları otokrin ve parakrin pathwayler aracılığıyla etki eden birçok sitokin tarafından düzenlenmektedir. Tümör büyümesinin sitokinler ile düzenlenmesi, hücre proliferasyonunun düzenlenmesi ile direkt veya anjiyogenez yada konak immünitesi üzerine olan etkileri aracılığıyla indirekt biçimde olabilir.

Akciğer kanseri tedavisinde büyüme faktörlerini hedef alan araştırmalar, bu moleküllerin miktarlarına bağlı bir tanısal yada prognostik belirteç oluşturma, ve bu moleküllerin yada etkinleştirdikleri sinyal yollarının tümör lokalize dokularda bloke edilmesi konularını ele almıştır (48,18,36,42,27). Bu sayede “antitümöral” ve “anti-anjiyogenik tedavi” kavramları daha da belirginleşmiştir. Çünkü kanserli bir hastada sadece tümörün etrafındaki damar oluşumunun bloke edilmesini sağlayacak bir anti-anjiyogenik tedavinin başarılması, etkin ve spesifik bir tedavi sağlayacaktır (41,19).

Bu tez çalışmasının temel amacı, akciğer kanseri hastalarında büyüme faktörleri düzeylerinin belirlenmesi ve markırların hücre tipi ile olan ilişkilerinin araştırılması idi. Bu amaçla yapılan çalışmada akciğer kanserli hastaların IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri kemiluminesans yöntemle, VEGF, bFGF, TGF- β ve TNF- α düzeyleri ise ELISA yöntemi ile belirlenmiştir.

IGF-1, dolaşımında primer olarak IGFBP-3 ve ALS altünitesi ile birlikte, bir kompleks halinde bulunur. Böyle bir kompleks IGF-1'in plazma yarı ömrünü uzatmakta fakat hedef hücreye karşı etkinliğini azaltmaktadır.

Geniş klinik araştırmalar, IGF-1 ve IGFBP-3 serum düzeyleri arasındaki ilişkiyi ve çeşitli kanserlerdeki riski incelemiştir (50,32,20,53). Ancak bu çalışmaların bir kısmında IGFBP-3 seviyeleri hakkında belirgin bir sonuç gözlenememiştir.

Ünsal ve arkadaşlarının yaptığı vaka-kontrol çalışmasında IGF-1 ve IGFBP-3'ün her ikisinin serum ve bronkoalveoler lavaj sıvı (BALF) düzeyleri de kontrol grubundan düşük şekilde ölçülmüş fakat önemli derecede istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır. Bu çalışmada kontrol grubunun yaş ortalamasının hasta grubundan daha düşük olduğu belirtilerek, diğer tüm özellikleri benzer bu grupların büyüme faktör düzeyleri, yaş ortalamalarının farkı da düşünülerek değerlendirilmiştir (51).

Izycki ve arkadaşları, yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında KHAK ve KHDAK'li kemoterapi alan hastalarda IGF-1 ve IGF-2 düzeylerini ölçmüşlerdir (26). Sözü geçen çalışmada hem KHAK hem de KHDAK'li hastalarda IGF-1 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek ölçülmüş ve kemoterapinin 4. kürü sonrasında da bu anlamlı fark bozulmamıştır.

Yu ve arkadaşlarının yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında KHDAK'li hastalarda plazma IGF-1 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (54).

IGF-1 ve IGFBP-3 ile yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında *London ve arkadaşları*, yüksek IGF-1 düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında akciğer kanseri için risk artırıcı bir faktör olmadığını gözlemişlerdir. Aynı çalışmada ölçülen yüksek kontrol grubu IGFBP-3 serum düzeylerinin akciğer kanseri için bir risk düşürücü faktör olduğu gözlenmiştir (31).

Bizim çalışmamızda incelenen akciğer kanserli hasta grubunun serum IGF-1 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek ve serum IGFBP-3 düzeyleri ise sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Fakat bu değerler arasında anlamlı bir istatistiksel fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Bu sonuç IGF-1 bakımından bir önceki bahsedilen çalışmayı destekler niteliktedir.

Çalışmamızı *Ünsal ve arkadaşlarının* yaptığı çalışma ile değerlendirecek olursak, bizim çalışmamızda gruplar arası yaş ortalaması birbirilerine çok yakın değerler idi (hasta= 61.84 ve kontrol =63.50). IGF-1 düzeyleri ile gruplar arası fark bulunamaması sadece yaş ortalamaları açısından düşünülecek olursa beklenen bir sonuç olarak değerlendirilebilir. Bununla beraber hasta ve kontrol gruplarının yaşa bağlı olarak anormal karaciğer faaliyetleri yada zayıf beslenmeleri de, IGF-1 açısından fark yaratabilecek bir faktör olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Fürstenberger ve arkadaşları, yaptıkları vaka çalışmasında hastalarda ölçtükleri IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin, bu hastaların aldıkları kemoterapi boyunca ilk haftalarda değişmediğini, 6-15. haftalardan sonra istatistiksel olarak bir anlam oluşturmayacak şekilde arttığını gözlemişlerdir (17).

IGFBP-3, IGF-1 reseptörü IGF1R bağlanmasını engelleyecek şekilde IGF-1'i kompetatif bağlar. Bu bakımdan IGFBP-3'ün yüksek ve IGF-1'in düşük serum düzeyleri ile akciğer kanser riskinin zıt ilişkisi düşüncesi bu konuda yapılan çalışmalarda dile getirilmiştir.

Bununla birlikte IGF-1 ve IGFBP-3 ile ilgili akciğer kanseri çalışmalarında çıkan sonuçların her zaman birbirlerini desteklememeleri, bu yapıların üretimlerinin veya faaliyetlerinin birden çok mekanizma ile düzenlendiğini ve bu noktaların bazılarının henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamış olduğunu düşündürmektedir. Kuşkusuz IGF-1 ve IGFBP-3'ün akciğer kanserindeki etkinliğini net bir şekilde ortaya konabilmesi için sürekli olarak yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir.

bFGF, mitoz, diferansiyasyon, ve doku onarımında görev almaktadır. Ayrıca VEGF ile birlikte en güçlü anjiyogenik moleküllerden biridir. bFGF'nin salınımı ve hücre içi sinyal yolu tam olarak kesinlik kazanmasa da, salınması ile ilgili olarak hücre ölümü yada fiziksel bir hasar sonrası pasif olarak dolaşıma katıldığı görüşü ileri sürülmüştür (49).

Akciğer kanseri ve genel kanser olgusu göz önüne alındığında, pasif salınım öngörüsü ile tümör dokusunun gerçekleştirdiği invazyon sonucu yada tümöral doku ile yaptığı besin yarışını giderek kaybeden ve nekroza uğrayan normal doku hücrelerinde oluşan harabiyet, bu bakımdan bir ilişkiyi akıllara getirebilmektedir.

Bu sebeple yapılan araştırmalarda bFGF'nin VEGF ile birlikte ölçülmesi ve değerlendirilmesi mantıklı gözükmektedir. VEGF'nin en güçlü anjiyogenik moleküllerden biri olması, endotelial hücreler üzerinde güçlü mitojenik ve kemotaktik özelliğinden ileri gelmekte ve kanser ilgili yapılan anjiyogenez ilişkili çalışmalarda gözde bir konumdadır.

Literatür bilgimize göre bFGF'nin bir malignenside gösterildiği ilk çalışmalardan biri *Fujimoto ve arkadaşlarının* renal hücre karsinomunda yaptıkları çalışmadır (16). Fakat dolaşımdaki bFGF'nin aktif olarak akciğer kanserindeki klinik önemi üzerine yapılan araştırmalar 90'ların sonlarına doğru hız kazanmıştır. Tüm kanserler için bFGF'nin yeri, VEGF'den daha çok tartışmalı bir konumdadır. Çünkü yapılan bazı çalışmalarda dolaşımdaki bFGF düzeyleri akciğer kanserli hastaların sağkalımları yada direkt sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında, kiminde anlamlı pozitif korelasyon gözlenirken kiminde ise negatif bir korelasyon gözlenmiştir.

Nitekim *Bremnes ve arkadaşları* literatürdeki KHDAK'li olgularda yapılan serum/plazma bFGF ve VEGF düzeylerinin araştırıldığı çalışmaları incelemişler ve genel bir sonuç olarak bu çalışmaların çoğunluğunun bFGF ve VEGF'nin dolaşımdaki yüksek düzeylerinin kötü prognoz habercisi olduğunu belirttiğinin altını çizmişlerdir (6).

Kondo ve arkadaşları ilk kez VEGF'yi, malign hastalıklar için potansiyel bir serum diagnostik markır olarak 1994'te tanımlamışlardır (6). Günümüze dek kanser hastalarında VEGF düzeylerinin araştırıldığı çeşitli çalışmalarda hasta sağkalımı, mikrodamar yoğunluğu (MVD) ve biyopsi yada rezeksiyon örnekleri ile VEGF düzeyleri çeşitli şekillerde karşılaştırılmıştır. Ölçüm yöntemi konusunda oluşan genel kanı dolaşımdaki serbest VEGF ölçümünün immünohistokimyasal ölçümlere nazaran daha avantajlı olduğudur. Ancak buna rağmen dolaşımdaki VEGF düzeyleri ölçümlerinde bazı hatalara yol açabilecek faktörler de göz önüne alınmış ve önceki bazı çalışmalarda VEGF düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bulunamamasının sebepleri tartışılmıştır (25,28).

Iwasaki ve arkadaşları, yaptıkları vaka çalışmasında 71 hastalık bir KHDAK grubu içerisinde yüksek-düşük bFGF ve VEGF serum düzeylerinin 5 ve 10 yıllık sağkalımla ilişkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada nodal tutulum gösteren hastalarda bFGF anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. VEGF ise adenokarsinomlu grupta skuamöz hücre karsinomlu gruba göre yüksek çıkmış ve her iki büyüme faktörü de kötü prognozla korele bulunmuştur (27).

Brattström ve arkadaşları, opere edilebilir 58 KHDAK hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, bFGF ve VEGF düzeyleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon gözlemişlerdir. Ayrıca tümör volümüne bağlı olarak bu faktörlerin yüksek düzeylerinin yüksek relaps ve zayıf sağkalımla ilgisine dikkat çekmişlerdir (5).

Diğer yandan *Choi ve arkadaşları*, 41 KHDAK hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada tedavi öncesi ve sonrası grupları arasında VEGF ve sağkalım ile ilgili anlamlı bir fark gözleyememişlerdir. Bununla beraber VEGF artışı ile trombosit ve lökosit sayılarındaki artış arasında bir ilişki gözlemişlerdir (10).

Bizim çalışmamızda akciğer kanserli hastaların serum VEGF düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır ($p<0.001$). Bu sonuç, benzer çalışmaları destekler nitelikte olup VEGF serum düzeylerinin primer akciğer kanserli hastalarda anjiyogenez ve dolayısıyla kötü prognoz habercisi olabileceği düşüncesini güçlendirmektedir.

Çalışmamızda serum bFGF düzeyleri açısından akciğer kanserli hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında göre anlamlı bir fark gözlenememiştir ($p>0.05$). Bu sonuç, diğer çalışmalar ile kıyaslandığında akciğer kanserli hastalarda, kontrol grubununkine yakın serum bFGF düzeylerinin gözlendiği çalışmaları destekler görünmektedir. Ancak bu durum çalışılan akciğer kanserli hasta grubunun histopatolojik hücre tipi, nodal tutulum, metastatik durumları ve gelecekte gösterecekleri sağkalım oranları hesaba katılacak ve gözlenecek olursa, ileride bu kişilerin hastalıklarının seyri ile ilgili ilginç sonuçların çıkabileceği sinyalinin vermektedir.

TGF- β normalde epitelyal, endotelyal ve hematopoetik hücrelerin çoğunda kuvvetli proliferasyon inhibitörüdür. TGF- β düzeylerinin çalışmamızda yüksek çıkması, doku harabiyeti veya tümöral oluşum esnasında serum konsantrasyonunun artması hipotezini destekler niteliktedir ($p<0.001$).

Saji ve arkadaşları, KHDAK'li hastalarda yaptıkları çalışmada, pulmoner metastaz gösteren hastaların serum TGF- β düzeylerinin, pulmoner metastaz göstermeyenlerinkine göre anlamlı şekilde yükseldiğini gözlemişlerdir (47).

TNF- α hem anjiyojenik hem de anjiyosupresif bir özelliğe sahiptir. Bu durum TNF- α 'nın konsantrasyonu ile ilişkilidir (41). TNF- α 'nın en göze çarpan özelliği kanser açısından kuşkusuz, tümör ve virüs-enfekte hücreler için selektif toksisite göstermesidir, ayrıca B hücrelerinde antikor üretimini regüle ederken sitotoksik T hücrelerinde ise stimüle etmekte ve lipoprotein lipazı ve gen ekspresyonunu güçlü bir şekilde inhibe etmektedir.

Nenova ve arkadaşları 71 hastalık bir kanser grubunda yapıkları çalışmada serum TNF- α düzeylerini çarpıcı şekilde yüksek bulmuşlardır (38).

Bizim çalışmamızda ölçülen TNF- α düzeyleri, akciğer kanserli hasta grubunda kontrol grubuna karşı anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.001$). Bu sonuç, akciğer kanserli hasta grubu göz önüne alındığında *Nenova ve arkadaşları*'nın çalışmasındaki sonuçları destekler niteliktedir.

Bu bulgular, konu hakkında yapılan diğer çalışmalar göz önüne alındığında, akciğer kanserli hastalarda VEGF, TGF- β ve TNF- α 'nın artmış düzeylerini doğrulamakta ve ileride bu faktörlerin değerlerinin tanısal belirteç olabileceği kanısını güçlendirmektedir.

IGF-1, IGFBP-3 ve bFGF düzeylerinin ölçüm sonucu çıkan değerleri ise bu faktörlerin miktarlarının akciğer kanserinde göze çarpan bir değişiklik göstermediğini ortaya koysa da bu çalışma, gerek IGF-1 ve IGFBP-3, gerekse bFGF hakkında daha geniş çalışmaların yapılması gerekliliğine işaret etmektedir.

6.SONUC

Bu çalışmada, kanser oluşumunda mitozu teşvik edici, damar oluşumuna yol açan, hücre ölümünü sağlayan ve hücre siklusunu kontrol edebilen büyüme faktörlerinden IGF-1, IGFBP-3, VEGF, bFGF, TGF- β ve TNF- α 'nın, akciğer kanserli hastalardaki düzeyleri ile sağlıklı kontrol grubundaki düzeyleri ile ilişkisi incelendi. Şu sonuçlar elde edildi:

1. IGF-1, IGFBP-3 ve bFGF düzeyleri bakımından akciğer kanserli grupta, sağlıklı kontrol grubuna karşı anlamlı istatistiksel bir fark gözlenemedi ($p>0.05$).

2. Serum VEGF düzeyleri akciğer kanserli hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.001$).

3. Serum TGF- β düzeyleri akciğer kanserli hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.001$).

4. Serum TNF- α düzeyleri akciğer kanserli hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.001$).

Bu bulguların ışığında ve yapılan diğer çalışmalarla kıyaslandığında bazı büyüme faktörlerinin akciğer kanserinde ne denli belirgin bir şekilde ortaya çıktığı görülebilmektedir. Akciğer, anatomik yeri itibarıyla zengin lenf ve damar ağı ile iç içe olması ve birçok hayati organa komşu olması sebebiyle tümöral gelişimde çok önemli bir "dağıtıcı"dır. Yapılan birçok çalışma büyüme faktörlerini potansiyel bir akciğer kanseri biyomarkırı olarak değerlendirse de, bir kısım çalışma farklı sonuçlar vermiştir. *Bremnes ve arkadaşlarının* da çalışmalarında belirttikleri gibi büyüme faktörlerinin ölçümlerinin şekilleri ve ölçüm şartlarında uluslararası bir uyum ve standartın yakalanması, şüphesiz çalışmalar arasındaki bu sonuç-değerlendirme ikilemlerini en gerçekçi seviyeye indirecektir.

Bununla birlikte çıkan sonuçlar ne olursa olsun halen ortada tam olarak çözüm bekleyen büyük bir akciğer kanseri olgusu sorunu vardır. Büyüme faktörlerinin akciğer kanser tedavisinde etkin şekilde hizmet edebilmesi için başta bu moleküllerin oluşum ve etki mekanizmalarını çok net bir şekilde ortaya koyabilmek gerekmektedir. Bazı büyüme faktörlerinin sinyal yollarının henüz tam olarak aydınlatılamamış olması, bu konuda yapılacak çalışmaların gerekliliğine işaret etmektedir.

Kanser ve akciğer kanseri birçok açıdan yaklaşılabilir bir konudur. Bugün varolan teknoloji ve bakış açımız sayesinde üzerinde çok önemli aşamalar kaydedilen bu hastalığı yenilemek mümkün görünmektedir. Yıllarca süren sabırlı ve azimli çalışmaların sonunda veya farklı bir yaklaşım ile belki de yıllardır gözler önünde olan bir çözümü keşfederek...

7. KISALTMALAR, TABLOLAR ve GRAFİKLER DİZİNİ

Kısaltmalar:

AC: Adenocarcinoma, Adenokarsinom.

aFGF: Acidic Fibroblast Growth Factor, Asidik Fibroblast Büyüme Faktörü.

ALP: Alkaline Phosphatase, Alkalen Fosfataz.

ALS: Acid Labile Subunit, Kararsız Asit Subünitesi.

AVB: Alphavbeta.

BALF: Bronchoalveolar Lavage Fluid, Bronkoalveoler Lavaj Sıvısı.

Bcl: B-cell leukemia/lymphoma 2

bFGF: Basic Fibroblast Growth Factor, Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü.

Cu⁺²: Bakır (+2 değerlikli)

CV : Coefficient of Variation, Varyasyon Katsayısı.

DNA : Deoksiribonükleik asit.

ECM: Extracellular Matrix. Ekstrasellüler Matriks.

EDTA: Etilendiamintetraasetik Asit (Ethylenediaminetetraacetic acid).

EIA: Enzyme Immunassay. Enzim İmmün Ölçüm.

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, Enzim-bağlı İmmünosorbent Ölçüm.

Fe⁺³: Demir (+3 değerlikli).

FLK: Fetal Liver Kinase, Fötal Karaciğer Kinazı.

FLT: Fms-like Tyrosine Kinase, Fms-benzeri Tirozin Kinaz.

GH: Growth Hormone, Büyüme Hormonu.

HSPG: Heparan Sulfate Proteoglycan, Heparan Sülfat Proteoglikan.

IASLC: International Association for the Lung Cancer, Uluslararası Akciğer Kanseri Birliği

IGF: Insulin-like Growth Factor, İnsülin-benzeri Büyüme Faktörü.

IGFBP: Insulin-like Growth Factor Binding Protein, İnsülin-benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein.

IL: Interleukin, İnterlökin.

KDR: Kinase Domain Receptor. Kinaz Domen Reseptörü.

KHDAK : Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri.

KHAK : Küçük Hücreli Akciğer Kanseri.

L: Litre.

LCC : Large Cell Lung Cancer, Büyük Hücreli Akciğer Kanseri.

LPS: Lipopolysaccaride, Lipopolisakkarit.

mg : Miligram.

ml : Mililitre.

MMP: Matrix Metalloproteinase, Matriks Metalloproteinaz.

MVD: Microvessel Density. Mikrodamar Yoğunluğu.

ng : Nanogram.

nm : Nanometre.

pg: Pikogram.

RB: Retinoblastom.

rpm: Round(s) per Minute, Dakikadaki Devir Sayısı.

SCC: Small Cell Lung Cancer, Küçük Hücreli Akciğer Kanseri.

SEM : Standart Error Measurement, Standart Hata Ölçümü.

TGF: Transforming Growth Factor, Transforme edici Büyüme Faktörü.

TK: Tyrosine Kinase, Tirozin Kinaz.

TP: Thymidine Posphorilase, Timidin Fosforilaz.

TNF: Tumor Necrosis Factor, Tümör Nekroz Faktör.

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor, Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü.

VPF: Vascular Permeability Factor, Vasküler Permeabilite Faktörü.

Tablolar **Sayfa**

Tablo 1.1 KHDAK’de TNM Sınıflandırılmasına Göre Evreleme _____15

Tablo.1.2 KHAK’de VALG Evrelemesi _____16

Tablo 2.1 Akciğer Kanserli Grup ve Sağlıklı Kontrol Grubu Serum Büyüme Faktör
Düzeyleri _____42

Tablo 2.2 KHDAK, KHAK Grupları Serum Büyüme Faktörleri
Düzeyleri _____45

Tablo 2.3 KHDAK-Adenokarsinom, KHDAK- Skuamöz Hücre Karsinomu Grupları
Serum Büyüme Faktörleri Düzeyleri _____45

Tablo 3.1 Bulgularla Birlikte Akciğer Kanserli Hasta Grubu Listesi _____47-48

Tablo 3.2 Bulgularla Birlikte Sağlıklı Kontrol Grubu Listesi _____49

Grafikler **Sayfa**

Grafik 1.1 Akciğer Kanserli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Serum VEGF
Düzeyleri _____43

Grafik 1.2 Akciğer Kanserli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Serum TGF- β
Düzeyleri _____43

Grafik 1.3 Akciğer Kanserli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Serum TNF- α
Düzeyleri _____44

8. KAYNAKLAR

- (1) ALI O, COHEN P, LEE W. K. Epidemiology and biology of insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) as an anti-cancer molecule. *Horm Metab Res*; 35: 726-733 (2003).
- (2) ANG Y, CHONG-JEN YU, WEN-JONE C, FANG YL, SOW-HSONG K, KWEN TL, PAN-CHYR Y. Correlation of total VEGF mRNA and protein expression with histologic type, tumor angiogenesis, patient survival and timing of relapse in no small cell lung cancer; *Int. J. Cancer (Pred. Oncol.)*; 89: 475-483 (2000).
- (3) BALCI, K. Bölüm 19: Akciğer Kanseri. *Göğüs Hastalıkları. Atlas Kitabevi-Konya (Dağıtım: Nobel Tıp Kitabevleri)*: 267-305 (1993).
- (4) BIKFALVI A, KLEIN S, PINTUCCI G, RIFKIN DB. Biological roles of fibroblast growth factor-2. *Endocrine Rev*; 18: 26-45 (1997).
- (5) BRATTSTRÖM D, BERGQVIST M, HESSELIUS P, LARSSON A, LAMBERG K, WERNLUND J, BRODIN O, WAGENIUS G. Elevated preoperative serum levels of angiogenic cytokines correlate to larger primary tumors and poorer survival in NSCLC patients. *Lung Cancer*; 37: 57-63 (2002).
- (6) BREMNES MR, CAMPS C, SIRERA R. Angiogenesis in non-small cell lung cancer: The prognostic impact of neoangiogenesis and the cytokines VEGF and bFGF in tumors and blood. *Lung Cancer*; 51: 143-158 (2005).
- (7) BUCKBINDER L, TALBOTT R, VELASCO-MIGUEL S, TAKENAKA I, FAHA B, SEIZINGER BR, KLEY N. Induction of the growth inhibitor IGF-binding protein 3 by p53. *Nature*; 377: 646-649 (1995).
- (8) BURÇAK GC. “Hormonların Genel Özellikleri”. ONAT T, EMERK K, SÖZMEN EY (der.). *İnsan Biyokimyası, Palme Yayıncılık, Ankara* : 437 (2002).
- (9) BURTIS CA, ASHWOOD ER (ed.). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry (2.edition)*: 304-308. W.B. Saunders Co., Philadelphia (1994).
- (10) CHOI JH, KIM HC, LIM HY, NAM DK, KIM HS, YI JW, CHUN M, OH YT, KANG S, PARK KJ, HWANG SC, LEE YH, HAHN MH. Vascular endothelial growth factor in the serum of patients with NSCLC: Correlation with platelet and leukocyte counts. *Lung Cancer*; 33: 171-179 (2001).

- (11) CORRIN B. Pathology of the Lungs (1. edition). Churchill Livingstone Publishing: 455-504 (2000).
- (12) DELRIEU I. The high molecular weight isoforms of basic fibroblast growth factor (FGF-2): An insight into an intracrine mechanism. FEBS Letters; 486: 6-10 (2000).
- (13) DEMİRAĞ F, ATALAY E, CRİSS WE. Analysis of K-ras oncogene codon 12 mutations in a series of human lung cancers. Turk J Med Sci; 25:129-134 (1999)
- (14) ENGIN K, ÖZKAN L: Akciğer kanserinin toplumsal boyutu. ENGIN K, ÖZYARDIMCI N (ed.) Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavide temel ilkeler ve uygulamalar.
- (15) FOLKMAN J, D'AMORE PA. Blood vessel formation: What is its molecular basis? Cell; 87: 1153-1155 (1996).
- (16) FUJIMOTO K, ICHIMORI Y, KAKIZOE T, OKAJIMA E, SAKAMOTO H, SUGIMURA T, TERADA M. Increased serum levels of basic fibroblast growth factor in patients with renal cell carcinoma. Biochem Biophys Res Commun; 180: 386-392 (1991).
- (17) FÜRSTENBERGER G, SENN E, MORANT R, BOLLIGER B, SENN HJ. Serum levels of IGF-1 and IGFBP-3 during adjuvant chemotherapy for primary breast cancer. The Breast;15 : 64-68 (2006).
- (18) GEMBA K, UEOKA H, KIURA K, TABATA M, HARADA M. Immunohistochemical detection of mutant p53 protein in small cell lung cancer: Relationship to treatment outcome. Lung Cancer; 29: 23-31 (2000).
- (19) GIATROMANOLAKI A. Prognostic role of angiogenesis in non-small cell lung cancer. Anticancer Res; 21: 4373-4382 (2001).
- (20) GIOVANUCCI E, POLAK MN, PLATZ EA. A prospective study of plasma insulin-like growth factor-1 and binding protein-3 and risk of colorectal neoplasia in women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev; 9: 345-349 (2000).
- (21) GÖZÜ O: Akciğer Kanserinde Etiyoloji. İç: ENGIN K, ÖZYARDIMCI N, ed. Akciğer Kanserleri Tanı ve Tedavide Temel Uygulamalar (1. basım), sayfa:47-49 Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd. Şti. Yayınları, (2001)
- (22) GUDDO F, FONTANINI G, REINA C, VIGNOLA AM, ANGELETTI A, BONSIGNORE G. The expression of basic fibroblast growth factor (bFGF) in tumor associated stromal cells and vessels in inversely correlated with non-small cell lung cancer progression. Hum Pathol; 30: 788-794 (1999).

- (23) GUYTON AC, HALL JE. ÇAVUŞOĞLU H (çev. ed.). Bölüm 3: Protein sentezi, hücre fonksiyonu ve hücre çoğalmasının genetik kontrolü. GÜNDOĞAN NÜ (bölüm çev.). Tıbbi Fizyoloji (Textbook of Medical Physiology). W.B. Saunders Co., Philadelphia-Pennsylvania (2001).
- (24) HASTÜRK S, YÜKSEL M. Akciğer Kanseri (1. basım). Bölüm 1-2; sayfa: 4-86. Bilmedya Grup, İstanbul (2000).
- (25) HORMBREY E, GILLESPIE P, TURNER K, HAN C, ROBERTS A, MCGROUTHER D, HARRIS AL. A critical review of vascular endothelial growth factor (VEGF) analysis in peripheral blood: is the current literature meaningful? Clin Exp Metastasis; 19: 651-663 (2002).
- (26) IZYCKI T, CHYCZEWSKA E, NAUMNIK W, TALALAJ J, PANEK B, OSSOLINSKA M. Serum levels of IGF-1 and IGF-2 in patients with lung cancer during chemotherapy. Exp Oncol; 26,4: 316-319 (2004).
- (27) IWASAKI A, KUWAHARA M, YOSHINAGA Y, SHIRAKUSA T. Basic fibroblast growth factor (bFGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels, as prognostic indicators in NSCLC. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery; 25: 443-448 (2004).
- (28) JELKMANN W. Pitfalls in the measurement of circulating vascular endothelial growth factor. Clin Chem; 47: 617-623 (2001).
- (29) KARLIKAYA C. Akciğer Kanseri (Ders notları). Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ABD. <http://www.trakya.edu.tr/ckarlikaya/accaders.htm> (1998).
- (30) KUMAR V, COTRAN R S., ROBBINS S L. Robbins Basic Pathology (7.edition). Chapter 6; page:165-210 . W.B. Saunders Co., Philadelphia (2003).
- (31) LONDON JS, YUAN JM, TRAVLOS GS, GAO YT, WILSONRE, ROSS RK, YU MC. Insulin-like growth factor I, IGF-binding protein 3, and lung cancer risk in a prospective study of men in China. J Natl Cancer Inst; 94/10: 749-754 (2002).
- (32) MA J, POLAK MN, GIOVANUCCIE. Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-3. J Natl Cancer Inst; 91: 620-625 (1999).

- (33) MOHAMMADI M, FROUM S, HAMBY JM, SCHROEDER MC, PANEK MD, LU GH, ELISEENKOVA AV, GREEN D, SCHLESSINGER J, HUBBARD SR. Crystal structure of an angiogenesis inhibitor bound to the FGF receptor tyrosine kinase domain. *Embo J*; 17(10): 5896-5904 (1998).
- (34) MORABIA A, WYNDER EL. Cigarette smoking and lung cancer cell types. *Cancer*; 21: 754-768 (1970)
- (35) MORONI E, DELL'ERA P, RUSNATI M, PRESTA M. Fibroblast growth factors and their receptors in hematopoiesis and hematological tumors. *J. Hematother. & Stem Cell Res*; 11 :19-32 (2002).
- (36) MURPHY PM: Chemokines and the molecular basis of metastasis. *N Engl J Med*; 345: 833 (2001).
- (37) MURRAY RK, GRANNER DK, MAYES PA, RODWELL VW. Harper's Biochemistry (24.edition): 807-832. Appleton&Lange Co.Washington D.C. (1996).
- (38) NENOVA KE, KOVATCHEV DE. TNF- α levels in cachectic cancer patients. *Archives of Hellenic Medicine*; 17(6): 619-622 (2000).
- (39) NIMNI ME. Polypeptide growth factors: Targeted delivery systems. *Biomaterials*; 18:1201 (1997).
- (40) NUGENT MN, IOZZO RV .Fibroblast growth factor-2. *IJBCB*; 32 : 115-120 (2000).
- (41) OFFERSEN BV, PFEIFFER P, HAMILTON-DUTOIT S, OVERGAARD J. Patterns of angiogenesis in NSCLC; *America Cancer Soc*: 1500-1508 (2001).
- (42) OH Y, MÜLLER HL, LAMSON G, ROSENFELD RG. Insulin-like growth factor (IGF)-independent action of IGF-binding protein-3 in Hs578T human breast cancer cells. Cell surface binding and growth inhibition. *J Biol Chem*; 268:14964-14971 (1993).
- (43) OH Y, MÜLLER HL, PHAM H, ROSENFELD RG. Demonstration of receptors for insulin-like growth factor binding protein-3 on Hs578T human breast cancer cells. *J Biol Chem*; 268: 26045-26048 (1993).
- (44) ONAT T, EMERK K, SÖZMEN EY,(ed). Hücre büyümesi, farklılaşması ve kanserler. İnsan Biyokimyası. Sayfa: 547-575. Palme Yayıncılık, Ankara (2002).
- (45) ORNITZ DM, ITOH N. Fibroblast Growth Factors, *Genome Biol.* 2; 3005.1-3005.12 (2001)

- (46) OSANN KE, ERNSTER VL, MUSTACCHI P: Epidemiology of Lung Cancer. In: MURRAY JF, NADEL JA (ed.). Textbook of Respiratory Medicine (3th ed.); page:1395-1414. W.B. Saunders Company. (1999)
- (47) SAJI H, NAKAMURA H, IDIRIS A, KAWASAKI N, HAGIWARA M, OGATA A, HOSAKA M, SAIJO T, KAYO Y, KATO H. Significance of transforming growth factor-beta in pulmonary metastasis in non-small cell lung cancer tissues. *Ann Thoracic Cardiovascular Surgery* Vol 9;5: 295-300 (2003).
- (48) SEIJI Y, YASUHIKO N, HISATSUGU G, SABURO S. Molecular mechanisms of angiogenesis in non-small cell lung cancer and therapeutics targeting related molecules. *Cancer Sci* June. Vol. 94 no.6 479-485 (2003).
- (49) SPERINDE GV, NUGENT MA. Heparin sulfate proteoglycans control bFGF processing in vascular smooth muscle cells. *Biochem*; 37 :13153-13164 (1998).
- (50) PALMQVIST R, HALLMANS G, RINALDI S, BIESSY C, STENLING R, RIBOLI E, KAAKS R. Plasma insulin-like growth factor I, insulin-like growth factor binding protein-3, and risk of colorectal cancer: a prospective study in Northern Sweden. *Gut*; 50: 642-646 (2002).
- (51) ÜNSAL E, KÖKSAL D, YURDAKUL AS, ATIKCAN Ş, CİNAZ P. Analysis of insulin like growth factor 1 and insulin like growth factor binding protein 3 levels in bronchoalveolar lavage fluid and serum of patients with lung cancer. *Resp Med*; 99: 559-565 (2005).
- (52) VAPOCIYAN AA, NESBITT J C, LEE J S, STEVENS C, KOMAKI R, ROTH J A: Cancer of the lung. In: *Neoplasms of the Thoraks*; 1227-1292 (2000)
- (53) WAKAI K, ITO Y, SUZUKI K, TAMAKOSHI A, SEKI N, ANDO M, OZASA K, WATANABE Y, KONDO T, NISHINO Y, OHNO Y. Serum insulin-like growth factors, insulin-like growth factor-binding protein-3, and risk of lung cancer death: a case-control study nested in the Japan Collaborative Cohort (JACC) study. *Japan J. Cancer Res*; 93 :1279-1286 (2002).
- (54) YU H, SPITZ MR, MISTRY J, GU J, HONG W, WU X. Plasma levels of insulin like growth factor -1 and lung cancer risk: A case-control analysis. *J Nat Cancer Inst*; 91: 151-156 (1999).

9.ÖZGEÇMİŞ

Nusret Alp ONATASLAN

Doğum tarihi: 06/08/1978

Doğum Yeri: İstanbul

Uyruğu: T.C.

Medeni Hali: Bekar

Ev Adresi: Zafer Mh. Erdemirler Sk. No:21/ ESKİŞEHİR

Telefon: 0222-323 75 05

Mezuniyet Durumu ve Yılları

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Biyoloji Bölümü - Eskişehir (1997-2002)

Maltepe Orhangazi Lisesi – İstanbul (1993-1996)

General Rafet Bele Ortaokulu – İstanbul (1990-1993)

Münevver Şefik Fergar İlkokulu – İstanbul (1985-1990)

Yabancı Dili: İngilizce