



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI

**METASTATİK VE LOKAL İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ
DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE TİMİDİN KİNAZ AKTİVİTE
DÜZEYLERİNİN KEMOTERAPİYE ERKEN CEVABIN
DEĞERLENDİRİLMESİNDE PROGNOSTİK VE PREDİKTİF
DEĞERİ**

Uzm. Dr. TANER KORKMAZ

TIBBİ ONKOLOJİ YANDAL UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. N. SERDAR TURHAL

İSTANBUL-2010

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Önsöz	iii
Özet	iv
İngilizce Özet (Abstract)	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri	3
2.1.1 Epidemiyoloji ve Risk faktörleri	3
2.1.2 Patoloji	4
2.1.3 Evreleme ve Tedavi	5
2.2. Tedaviye yanıt değerlendirilmesi	11
2.3. Timidin Kinaz	12
3. GEREÇ ve YÖNTEM	14
4. BULGULAR	17
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	24
6. KAYNAKLAR	31

ÖNSÖZ

Öncelikle Tıbbi Onkoloji yan dal uzmanlık eğitimim süresince bana mesleki ve insani anlamda pek çok şey öğreten çok saygıdeğer hocam Prof. Dr. N. Serdar Turhal'a,

İhtisas süresince ve tez çalışmalarım sırasında bana çok fazla emekleri geçen ve her zaman geçeceğini bildiğim hocalarım, Prof. Dr. P. Fulden Yumuk'a, Prof. Dr. Gül Başaran'a ve Doç. Dr. Faysal Dane'ye,

Eğitimim sırasında daima birlikte çalıştığım değerli arkadaşım Uz. Dr. Erdoğan Selçuk Şeber'e,

Bana maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme ve eşime sonsuz teşekkür ediyorum.

Dr. Taner KORKMAZ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Metastatik Küçük hücreli dışı akciğer kanser(KHDAK)'inde tedavi hastalığın seyrini gösteren ve tedaviye yanıtı öngörebilen klinik/patolojik prognostik/prediktif faktörlerin yardımı ile Hücresel bir enzim olan timidin kinaz (TK) DNA sentezinde kullanılan timidin monofosfatın oluşumunda timidinin ATP-bağımlı fosforilasyonunu katalize eder Hücresel proliferasyonu gösterir. İki izoformu mevcuttur; sitoplazmik formu olan timidin kinaz 1(TK1) hücre döngüsü bağımlıdır, proliferasyonu yansıtan formudur. Çalışmamızın amacı TK1 düzeylerinin metastatik KHDAK'de prognostik rolünü ve TK1 düzeylerinin tedavi sırasında değişiminin kemoterapiye yanıtı öngörmede bir rolü olup olmadığını araştırmaktır. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda 2009-2010 yılları arasında prospektif olarak polikliniğimize başvuran ardışık 48 metastatik KHDAK' li hastanın tedavi öncesi ve 2. Kür öncesi serum TK1 aktivite düzeyleri DiviTum yüksek duyarlı kitleri ile ölçüldü. Kontrol grubu olarak 10 sağlıklı gönüllü alındı. Bu hastaların hastalık progresyonu ve genel sağ kalımları takip edildi. TK1 değerlerinin prognostik ve prediktif rolü araştırıldı. Hastaların klinik yaş, cinsiyet, kilo kaybı, histolojik alt tip, ECOG performans durumu (PD) progresyonsuz sağ kalımı (PSK) ve genel sağ kalım (GSK)'ları ile TK1 düzeyleri ve ayrıca kemoterapi öncesi ve sonrası TK1 düzeyleri arasındaki ilişki incelendi. **Bulgular:** Çalışma grubunun ortanca yaşı 56 olup medyan takip süresi 258 gündür. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin GSK VE PSK'a etkileri incelendiğinde kilo kaybının hem PSK hemde GSK'ı anlamlı şekilde olumsuz etkilediği (sırasıyla 0.04 vs 0.02) gözlenmiştir. Skuamöz hücreli olmayan tümörlerin skuamöz hücreli tümörlere göre istatistikseli anlamlılığa ulaşmayan fakat sayısal olarak daha uzun PSK ve GSK'a sahip olduğu (sırasıyla 186 gün vs 120 gün, p=0.26, 392 gün vs 430 gün; p=0.90) görülmüştür. Diğer değişkenlerin prognostik bir öneminin olmadığı saptandı. Hastalar ile sağlıklı gönüllülerin serum TK1 aktivite düzeyleri karşılaştırıldığı zaman hastaların serum TK1 aktivite düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla 325.6±63.46 vs 32.97±7.307; p<0.0001) . Hastaları demografik ve klinik özellikleri ile serum TK1 aktivite düzeyleri arasındaki ilişkiler incelendiğinde kilo kaybı ile serum TK1 aktivite düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0.03). ECOG PD, yaş ve cinsiyet ile serum TK1 aktivite düzeyleri arasında ilişki bulunmadı (sırasıyla, p=0.23, p=0.94, p=0.56). Histolojik alt tipler ile

TK1 düzeyleri arasındaki ilişkide anlamlı bir fark olmasa da ($p=0.10$) skuamöz hücreli grupta serum TK1 aktivite düzeyleri sayısal olarak skuamöz hücreli dışı gruba göre yüksek saptandı (sırasıyla 444.2 ± 143.4 vs 225.1 ± 59.77 ; $p=0.108$). ROC eğrisi analizi ile TK1 aktivite düzeyinin kestirim değeri 156 Du/L olarak saptandı. TK1 aktivite düzeyi 156 Du/L'nin üzerinde olan hastaların PSK ve GSK'ı 156 Du/L' nin altında olan gruba göre anlamlı oranda kısaydı. Çok değişkenli analizde serum TK1 düzeyleri ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanırken ($p=0.020$) progresyonsuz sağ kalım ile arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan ancak güçlü bir eğilim vardı ($p=0.064$). 1.Kür öncesi ve 2.Kür öncesi bakılan serum TK1 aktivite düzeyleri arasındaki değişim ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (sırasıyla $p=0.53$, $p=0.6$). **Sonuç;** TK1 düzeyleri met KHDAK hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. TK1 yüksek olan hastaların PSK ve GSK'ları daha kısa saptanmıştır. Hepsi kemoterapi alan hasta grubumuzda TK1 düzeylerindeki erken değişimin kemoterapiye yanıt konusunda prediktif değeri saptanamamıştır.

Anahtar sözcükler: metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri, kemoterapi, progresyonsuz sağ kalım, genel sağ kalım, timidin kinaz.

ABSTRACT

Background: Optimal management of metastatic NSCLC requires careful assessment of several clinical and pathologic prognostic/predictive factors. Thymidine kinase is an enzyme supporting DNA synthesis under conditions of increased cell proliferation. The prognostic significance of TK1 activity in hematological malignancies and early stage solid cancers are well studied but little is known about the prognostic significance of TK1 activity in metastatic NSCL cancer. **Method:** TK1 activity was measured by means of novel high sensitive non radioactive DIVITUM assay. We prospectively measured serum TK1 activity immediately before the first and second cycle of the treatment in 48 consecutive metastatic NSCL cancer patients. 10 healthy volunteers were also included as a control group. We aimed to evaluate the value of prognostic significance of TK1 activity. In addition, the clinical significance of the difference between the two serum TK1 activity levels was also assessed. **Results:** The mean TK1 level in the study group was significantly higher than the controls (respectively 325.6 ± 63.46 vs. 32.97 ± 7.307 ; $p < 0.0001$). TK1 levels were positively correlated with historical prognostic factors such as weight loss ($p = 0.039$). TK1 activity levels in the squamous subtype were higher than the adenocarcinoma although this difference did not reach statistical significance (respectively 444.2 ± 143.4 vs. 225.1 ± 59.77 ; $p = 0.108$). A cut off value of 156 Du/l (AUC 0.77 %95 CI 0.62-0.92; sensitivity %56,1-specificity %14) was determined by ROC curve analysis. High TK1 values were associated with decreased progression free survival (PFS) and overall survival (OS). In multivariate analysis TK1 levels continued to be an independent prognostic factor for patients with metastatic NSCLC (p value for OS was found to be 0.02). Although the difference was not clinically significant, the mean TK1 levels before second cycle of chemotherapy was higher than baseline TK1 levels before the start of chemotherapy (respectively $620 \pm 35.3 \text{ Du/L}$ vs. $325.6 \pm 63.46 \text{ Du/l}$ p). **Conclusion:** TK1 levels might be considered as an independent prognostic factor in the metastatic NSCLC. Early evaluation of TK1 levels during chemotherapy can not be used for monitoring treatment response. In addition, TK1 can be a valuable molecular therapeutic target for metastatic NSCLC.

Key words: Metastatic non small cell lung cancer, chemotherapy, progression free survival, overall survival, thymidine kinase.

1.GİRİŞ VE AMAÇ:

Akciğer kanseri tüm dünyada erkek ve kadınlarda kanser ölümlerinin en önemli sebebidir ve yılda bir milyondan fazla ölüme neden olmaktadır [1]. Ana risk faktörlerinden olan sigara erkeklerdeki akciğer kanserinin %90'ından ve kadınlardaki görülen akciğer kanserlerinin %70-85'inden sorumludur [2]. Akciğer kanserinin mutlak ve göreceli sıklığında dramatik bir artış vardır. Akciğer kanseri ya da bronkojenik karsinom terimleri ile akciğer parankimi veya havayollarından kaynaklanan malignitelerden bahsedilmektedir. Bunların %95'ini küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) oluşturmaktadır. KHAK tüm akciğer kanserlerinin %13'ünü oluşturur. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %80'ini KHDAK'i histolojisi oluşturmaktadır [3].

Akciğer kanserinin tedavisi hücre tipine (küçük hücreli dışı veya küçük hücreli olması), tümör evresi ve hastanın genel medikal durumu ve performansına bağlıdır. KHDAK'li hastalarda genel olarak evre 1, 2 veya 3 hastalarda tedavi küratif amaçlı cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, ya da kombine tedavi yaklaşımları şeklindedir. Buna karşılık evre 4 hastalıkta palyatif sistemik tedavi uygundur. Palyatif tedavi aynı zamanda önceden definitif tedavi uygulanmış ileri evre olarak nüks etmiş hastalar içinde uygun tedavi seçeneğidir.

Tümör saldırganlığının önemli bir karaktersitiği proliferasyon oranıdır. Hücre proliferasyonu ölçümü için kullanılan bir metod da metabolik bir enzim olan timidin kinazın (TK) çok özel analizidir. Timidin kinaz DNA sentezinde rol alır. İki tipi vardır. Timidin kinaz 1 (TK1) sitoplazmik ve timidin kinaz 2 (TK2) mitokondrial tiptir. TK2 aktivitesi TK1 aktivitesinin %5'i kadardır ve sadece dinlenme fazındaki hücrelerde bulunur. TK1 tümör proliferasyonu için kullanışlı bir belirteçtir; çünkü düzeyleri oldukça proliferasyon bağımlıdır. Serum TK1 düzeyleri malin dokularda hücrel proliferasyon hızıyla orantılıdır (4-7).

Bu çalışmada metastatik ve lokal ileri KHDAK'inde tedavi başlangıcında ölçülen TK1 aktivite düzeylerinin hastaların PSK ve GSK'ları arasındaki ilişkiye bakılarak prognostik öneminin ve tedavi sırasındaki TK1 farklılığının radyolojik görüntüleme sonuçlarıyla korele edilerek kemoterapiye erken yanıtın değerlendirilmesinde prediktif değerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Eğer prediktif ve prognostik değeri varsa hastalığın tedavisinde kullanılan terapötik ajanların

etkinliği erken değerlendirilerek hastalık tedavisinin başında daha etkin bir tedaviye geçilme konusunda timidin kinaz düzeyleri yol gösterici bir belirteç olarak kullanılabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji ve risk faktörleri:

Akciğer kanseri erkeklerde ve kadınlarda tüm dünya çapında kansere bağlı mortalitede birinci sırada yer almaktadır. Yaklaşık olarak her yıl 1.200.000 kişinin bu hastalık nedeniyle öldüğü bilinmektedir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2007 yılında 215.000 yeni vaka bildirilmiş ve 162.000 vaka bu hastalık nedeniyle ölmüştür (8). Oysa aynı yıl ABD'de kolorektal, meme ve prostat kanserleri nedeniyle toplam olarak 124,000 ölüm kaydedilmiştir. Yani akciğer kanserine bağlı ölümlerin en fazla rastlanan bu üç kansere bağlı ölümlerin toplamından daha fazla olduğu vurgulanmıştır.

Akciğer kanserinin göreceli ve mutlak sıklığı dramatik olarak artma göstermektedir. Örneğin, ABD'de 1930 yılında erkeklerde prostat kanseri ve akciğer kanseri sıklığı benzerlik göstermekteyken 1953 yılından itibaren akciğer kanseri sıklığında çok hızlı bir artış izlenmiştir (8). Kadınlarda ise 1985 yılından itibaren akciğer kanseri görülme sıklığı hızla artmıştır. Günümüzde erkeklerde görülme sıklığında azalma başlamıştır. Ancak kadınlardaki artma eğilimi halen devam etmektedir (8).

Çevresel ve yaşam tarzıyla ilgili bir takım faktörlerin akciğer kanseri gelişmesi ile ilişkisi bilinmektedir. Ana risk faktörü sigaradır, erkeklerdekilerin %90'ını ve kadınlardakilerin %70-85'inin nedenidir (2). Günümüzde bilinen diğer risk faktörleri:

Asbestos, haloeter, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nikel, arsenik, radon, krom, iyonizan radyasyon, ağır metal tozları, vinil klorür, pulmoner fibrozis, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, genetik faktörler ve virüslerdir.

2.1.2. Patoloji

Dünya Sağlık Örgütü primer akciğer kanserlerinin 4 majör histolojik hücre tipine göre sınıflandırılmalarını önermektedir. Aşağıda bu sınıflandırma gösterilmiştir. Bu sınıflandırma Dünya Sağlık Örgütü tarafından 10 Ekim 1998 tarihinde Cenevre’de yayınlanmıştır.

Epitelyal Akciğer Kanserlerinde Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması (9)

Preinvaziv Lezyonlar

Skvamöz displazi / karsinoma in situ

Atipik adenomatöz hiperplazi

Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi

İnvaziv Malign Lezyonlar

Skvamöz hücreli karsinom

Papiller, berrak hücreli, küçük hücreli, bazal hücreli

Küçük hücreli karsinom

Karışık küçük hücreli karsinom

Adenokarsinom

Asiner, papiller, bronkioloalveolar, nonmusinöz (Clara hücreli / tip II pnömosit ve goblet hücreli), musinöz (goblet hücreli) tip, karışık musinöz ve nonmusinöz tip, musin formasyonlu adenokarsinom, iyi farklılaşmış fetal adenokarsinom, kolloid adenokarsinom, musinöz kistadenokarsinom, taşlı yüzük hücreli adenokarsinom, berrak hücreli adenokarsinom

Büyük hücreli karsinom

Büyük hücreli nöroendokrin karsinom, kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom, bazaloid karsinom, lenfoepitelyal benzer karsinom, berrak hücreli karsinom, rabdoid fenotipli büyük hücreli karsinom

Adenoskuamöz karsinom

Pleomorfik, sarkomatöz ya da sarkomatoid elementli karsinom

İğsi hücreli ya da büyük hücreli karsinom, pleomorfik karsinom, iğsi hücreli karsinom, dev hücreli karsinom, karsinosarkom, pulmoner blastom

Karsinoid tümörler

Tipik karsinoid, atipik karsinoid

Sekretuar gland tipi karsinom

Mukoepidermoid karsinom, adenoid kistik karsinom, diğerleri

Sınıflandırılmamış karsinomlar

2.1.3.Evrelleme ve tedavi

KHDAK'nin evrelemesi için kullanılan uluslararası kabul görmüş sistem Tümör-Nod-Metastaz (TNM) evrelleme sistemidir. Bu sistem primer tümör karakterisitkleri (T), bölgesel lenf nodu tutulumunun varlığı (N), ve uzak metastaz varlığı veya yokluğuna (M) dayanır (Tablo 1a). T, N ve M derecelerine göre 1'den 4'e kadar evrelenir (Tablo 1b). Eğer T, N veya M'nin durumu değerlendirilemezse sonuna x eklenir (örneğin, Tx, Nx veya Mx). Bu evrelleme sistemi tedavi ve prognozun belirlenmesine rehberlik eder.

En son olarak güncellenen 7. TNM evrelleme sistemi (Tablo2) International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) tarafından geliştirildi ve 1 Ocak 2010'da kullanımı için American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve International Union Against Cancer (UICC) tarafından onaylanarak 6. TNM sisteminin yerini aldı (10).

Temel olarak 7. sürümde 6. sürümden farklı olarak;

- T1 lezyonlar T1a (≤ 2 cm) ve T1b (> 2 cm fakat ≤ 3 cm)
- T2 lezyonlar da T2a (> 3 cm fakat ≤ 5 cm) and T2b (> 5 cm fakat ≤ 7 cm) olarak iki subgruba ayrılmıştır.
- > 7 cm olan T2 tümörler T3 olarak sınıflandırılır.
- Aynı lobda yerleşen satellit nodüller T4 değil T3 hastalık, aynı akciğer fakat farklı lobdaki nodül M1 olarak değil T4 olarak değerlendirilmektedir.
- N evrelemesinde değişiklik olmamıştır.
- T2aN1M0 lezyonlar evre 2B değil evre 2A olarak sınıflanır
- T2bN0M0 lezyonlar evre 1B olarak değil evre 2A olarak sınıflanır
- T3 (> 7 cm), N0M0 lezyonlar evre 1B olarak değil evre 2B olarak sınıflanır
- T3 (> 7 cm), N1M0 lezyonlar evre 2B olarak değil evre 3A olarak sınıflanır
- T3N0M0 (aynı lobda nodül) lezyonlar evre 3B olarak değil evre 2B olarak sınıflanır,
- T3N1M0 veya T3N2M0 (aynı lobda nodül) evre 3B olarak değil evre 3A olarak sınıflanır
- T4M0 (aynı akciğerde nodül veya direk invazyon ile) lezyonlar eğer N0-1 ise evre 3A, N2-3 ise evre 3B olarak sınıflanır

- Malin plevral ve perikardiyal efüzyon veya plevral nodül artık T4 ve evre 3B olarak değil metastatik hastalık olarak değerlendirilmekte ve M1a olarak belirtilmektedir.

Tablo 1a. TNM sınıflaması

TX	Sadece Pozitif sitoloji
T1	≤3 cm
T1a	≤2 cm
T1b	>2–3 cm
T2	Ana bronşta karinadan uzaklık ≥2 cm, visseral plevra invazyonu, parsiyel atelektazi
T2a	>3–5 cm
T2b	>5–7 cm
T3	>7 cm; göğüs duvarı, diafram, perikardium, mediastinal plevra invazyonu Ana bronşta karinadan uzaklık < 2cm, total atelektazi, aynı lobda farklı tümör nodül(leri)ü
T4	Mediasten, kalp, büyük damar, karina, trakea, özofagus, vertebra invazyonu; aynı akciğerde farklı lobda tümör nodül (leri)ü
N1	Aynı taraf peribronşial veya hiler
N2	Subkarinal veya aynı taraf mediastinal
N3	Kontralateral mediastinal or hiler, aynı veya karşı taraf skalene ya da supraklaviküler
M1	Uzak metastaz
M1a	Karşı akciğerde tümör nodül(leri)ü; plevral nodüller ya da malign plevral ya da perikardial efüzyon
M1b	Uzak metastaz

Tablo1b.Evreleme Grupları

Evreleme Grupları			
Okült karsinom	TX	N0	M0
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1a,b	N0	M0
Evre IB	T2a	N0	M0
Evre IIA	T2b	N0	M0
	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Evre IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T1a,b, T2a,b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Evre IIIB	T4	N2	M0
	Herhangi bir T	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Akciğer kanserinin prognozunun belirlenmesinde major ölçütlerden biri hastalığın evresidir. Hastalığın 6. TNM evrelemesine göre 5 yıllık sağ kalım beklentileri tablo 2’de gösterilmiştir (11).

Tablo 2. 6.TNM evrelemesine göre 5 yıllık genel sağ kalım

Evre	1A	1B	2A	2B	3A	3B-4
5 yıllık GSK(%)	%61	%38	%34	%22-24	%13	%5

Akciğer kanserinin tedavisi hücre tipine (küçük hücreli dışı veya küçük hücreli olması), tümör evresi ve hastanın genel medikal durumu ve performansına bağlıdır.

Evrelemenin önemli komponenti mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesidir. KHDAK'de mediastinal lenf nodu tutulumu olmaması potansiyel olarak rezektabl hasta seçimi için en önemli faktördür. Bilgisayarlı tomografide genişlemiş mediastinal lenf nodu veya FDG-PET (flouro deoxiglucose – positron emission tomografi) görüntülemesinde metabolik olarak aktif lenf nodu varsa hastanın primer cerrahi rezeksiyona uygunluğunu belirlemede mediastindeki lenf nodlarının (N2) patolojik değerlendirmesi için mediastinoskopi gereklidir. Eğer patolojik olarak lenf nodu pozitif ise hasta evre 3'tür ve kombine tedavi uygundur.

Evre 3 KHDAK akciğer dışı yapılara (T3-T4) invazyonundan veya mediastinal lenf nodu tutulumu olduğu için lokal ileri hastalık olarak adlandırılır. Evre 3A hastalar klinik olarak mediastinal lenf nodlarına göre “bulky” ya da “non-bulky” olarak sınıflanır. “Bulky” mediastinal lenfadenopati tanımı literatüre göre değişmekle birlikte en kabul göreni; Tomografi ile ölçülen kısa eksen çapı 2 cm'den büyük lenf nodu, gruplar halinde çok sayıda küçük lenf nodları veya 2'den fazla istasyonda lenf nodu tutulumu olarak tanımlanır (12, 13).

“Bulky” ve “non-bulky” evre 3A / 3B başlıca neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi rezeksiyon için uygun hasta seçiminde kullanılır.

Evre 3A tümörlerde T3N1 olanlar teknik olarak mümkünse önce cerrahi rezeksiyon ardından adjuvan kemoterapi uygulanır. Tek istisnası superior sulkus (pancost) tümörleri T3-4 ve hiler lenf nodu tutulumu olanlarda önce kemoradyoterapi ardından uygunsa cerrahi rezeksiyon genel olarak tercih edilen tedavi yöntemidir.

T4 N0-1 olan hastalar direk mediastinal invazyondan dolayı operasyon öncesi kemoradyoterapi değerli olabilir ve bu hastalar evre 3b gruptan prognozu mediastinal lenf nodu tutulumu olmadığı için daha iyidir. Böyle olduğu halde neoadjuvan

kemoradyoterapiyi takiben cerrahi total pnömonektomiye gerektiriyorsa uygun değildir.

Rezeksiyon şansı olmayan evre 3A ve evre 3B hastalarda kombine kemoradyoterapi tercih edilen yöntemdir. Bildirilmiş iki adet büyük randomize faz 3 çalışmada neoadjuvan eş zamanlı kemoradyoterapi veya indüksiyon kemoterapi sonrası cerrahinin sağ kalıma istatistiksel belirgin katkısı olmamıştır (14, 15). Eşzamanlı kemoradyoterapi ardışık olarak uygulanan kemoterapi ve radyoterapiyede üstündür (16-18). Eş zamanlı kemoradyoterapi öncesi indüksiyon kemoterapisinin değerlendirildiği CALGB çalışmasında artan toksisiteye rağmen bir sağkalım katkısı yoktur (19). Her ne kadar bu böyle olsa da definitif tedavi öncesi indüksiyon kemoterapisi tümör alanı radyoterapi portundan geniş ve kabul edilemez derecede yüksek radyasyon pnömoniti riski mevcutsa gerekli olabilir. Böyle vakalarda indüksiyon kemoterapisini takiben yeterli yanıt alındıysa kemoradyoterapi veya definitif radyoterapi uygulanabilir.

Randomize bir klinik çalışmada eşzamanlı kemoradyoterapi sonrası konsolidasyon kemoterapisinin ve Gefitinib'in (EGFR Tirozin Kinaz-Inhibitörü) katkısı gösterilememiştir (20-23).

İyi performansı olan evre 4 ve daha önce definitif tedavi olup ileri evre ile nüks eden hastalarda palyatif sistemik tedaviler uygulanır.

Pek çok sitotoksik ilaç ileri evre KHDAK'de etkinliğe sahiptir;

- Platinum bileşikleri (cisplatin, carboplatin) [24,25]
- Taksanlar (paclitaksel, docetaksel) [26,27]
- Vinorelbine [28]
- Gemcitabine [29,30]
- Pemetrexed [31]
- Kamptotesinler (irinotecan, topotecan) [32,33]
- Etoposide

Tek ajan kemoterapi genellikle yaşlılarda ve performans durumu sınırda olanlarda başlangıç rejimi olarak kullanılabilir.

Altmış yaşından genç ve iyi performanslı hastalarda sağkalım katkısından dolayı kombinasyon kemoterapileri ve bazı biyolojik ajanlar (bevasizumab veya cetuximab), tercih edilen birinci basamak tedaviyi oluşturur.

Kombinasyon kemoterapilerinde cisplatin veya carboplatin ile daha yeni aktif ilaç (3. nesil) ya da platin içermeyen iki ilaç kombinasyonundan oluşmaktadır.

Platin bileşikleri (cisplatin veya carboplatin) içeren sıkça kullanılan kombinasyon kemoterapileri:

- Platin ve vinorelbine [34, 35]
- Platin ve paclitaksel [36-38]
- Platin ve docetaksel [34, 39]
- Platin ve gemcitabine [38, 40, 41]
- Platin ve etoposide [43, 44]
- Platin ve pemetrexed [42, 45, 46]

American Society of Clinical Oncology (ASCO)2009'da güncellediği KHDAK'nin klinik pratik tedavi rehberinde performansı 0/1 olan evre 4 hastalıkta birinci basamakta platin içeren ikili kemoterapi rejimlerini önermektedir. Platinli rejimler platin içermeyen kombinasyonlarla kıyaslandığında cevap oranları ve sınırda da olsa sağkalım katkıları gösterilmiştir (47). ECOG performans durumu 0-1 olan yaşlı (>65) hastalarda platin bazlı kombinasyon rejimleri ile elde edilen faydanın genç hastalardan daha az olmadığı ancak toksisite açısından dikkatli olunması vurgulanmaktadır. Tek istisnai durum olarak PS 2 olan hastalarda tek ajan kemoterapi kullanımını önermektedir. Platin tedavisine kontrendikasyon durumunda (cisplatin veya carboplatin alerjisi, başlangıç işitme kaybı, böbrek yetmezliği veya en uygun emezis profilaksisine rağmen inatçı bulantısı olanlar gibi) platin içermeyen kombinasyonların kabul edilebilir bir seçenek olduğu bildirilmiştir. Aynı literatürde bazı cisplatinli kombinasyonlar diğerlerine üstün bulunmuştur; genel popülasyonda cisplatin ile docetakselli kombinasyonlar cisplatin ile vinorelbinli kombinasyonlardan üstün olduğunu, pemetrexet ve cisplatinli kombinasyonların skuamöz olmayan KHDAK'li grupta cisplatin ve gemitabinli kombinasyona üstün olduğunu, tam tersininde yani cisplatin ve gemitabin kombinasyonunun skuamöz kanserli grupta cisplatin ve pemetrexetli kombinasyona üstün olduğu

bildirilmektedir. Bu kombinasyonlarda cisplatinli olanların carboplatinli kombinasyonlara göre daha yüksek cevap oranlarına sahip olduğu ve sağkalım açısından da daha üstün olduğu fakat farklı toksisite profilleri olduğu (carboplatinin daha fazla myelosupressif etkisi ile trombositopeniye, cisplatinin ise daha fazla bulantıya, periferel nöropatiye ve ototoksositeye neden olduğu) bildirilmiştir. Birinci basamak tedavinin optimal süresi ile ilgili olarak progresyon halinde veya 4-6 kürden sonra durdurulması gerektiği kombinasyon kemoterapisinin 6 kürden daha fazla uygulanmaması önerilmektedir (47).

Birinci basamak tedaviye iyi yanıt veren veya bu tedavi altında hastalığı ilerlemeyen hasta grubunda bu tedaviden hemen sonra sıralı olarak kullanılan birinci basamak tedaviye çapraz direnci olmayan ilaçlarla idame tedavisi yapılabilir. Skuamöz olmayan KHDAK'de pemetrexet, adeno- ve skuamöz hücreli alt tiplerde EGFR mutasyon durumuna bakılmaksızın erlotinib tedavisi ile daha iyi PSK ve GSK'ı destekleyen faz 3 çalışmaları vardır (46, 48).

Birinci basamak tedavide Epidermal Growth Factor Reseptör (EGFR) mutasyonu olan grupta (bu grubu predikte eden faktörler; adeno alt tipi, hiç sigara içmemiş olmak, Asya kökenli ve kadın cinsiyet) küçük molekülü EGFR-tirozin kinaz inhibitörü olan gefitinib veya erlotinib kullanımı kombinasyon kemoterapisine tercih edilebilir (49, 50).

Bir diğer hedefe yönelik antianjiogenik ajan olan bevasizumab (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Monoklonal Antikoru) ile ilgili olarak skuamöz dışı histolojisi olan ve beyin metastazı kontrol altında olan KHDAK'li hasta grubunda carboplatin ve paklitaksel ile kombinasyonu PSK ve GSK uzatmaktadır (51). Bir diğer çalışmada ise cisplatin ve gemcitabin kombinasyonuna ilave edilince PSK'ı uzattığı halde GSK avantajını gösterememiştir (52).

Epidermal büyüme yolağını engellemede kullanılan bir diğer ilaç olan cetuximab (EGFR monoklonal antikoru) birinci basamak kombinasyon tedavisine ilave edildiği iki çalışmada kullanılmıştır. Birisinde EGFR ekspresyon eden ileri evre KHDAK'li hastalarda cisplatin vinorelbine eklenmesinin PSK'ı değiştirmeden GSK'ı anlamlı olarak uzattığı gösterilirken diğer çalışmada carboplatin docetaksel veya paklitaksel kombinasyonuna ilavesinin PSK'ı benzer olarak değiştirmemekle birlikte istatistiksel anlama ulaşmayan GSK katkısı göstermektedir (53, 54).

2.2.Tedaviye Yanıt Değerlendirilmesi

Kemoterapi ilaçlarının antitümör etkinliklerini değerlendiren çalışmalarda sonlanım noktaları cevap oranı, PSK, ve GSK gibi parametreler kullanılır. Tedavi esnasında tümör yükünün değişikliği değerlendirmek için küçülme (cevap), aynı kalma (stabil) ve kötüleşme (progresyon) terimleri kullanılır. Dünyadaki pek çok merkezde farklı araştırmacılar tarafından tasarlanan çalışmalarda tedaviye yanıt değerlendirilmesinin standart hale getirmek için World Health Organization (WHO) 1979 ve RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) kullanılır.

WHO kriterleri:

WHO kriterleri Dünya Sağlık Örgütü metodolojisine göre 1980'nin başlarında geliştirildi (55, 56). Değerlendirme sürecinde her bir lezyon aynı imajda iki boyutlu olarak ölçülür; yatay plandaki en uzun çap ile ona dikey plandaki en uzun çap çarpılır ve cm^2 cinsinden hesaplanır. Kemoterapiye yanıt değerlendirmesi WHO kriterleri kullanılarak her 2-3 kürden sonra yapılır. Bu değerlendirmeye göre kemoterapi sonrası 4. hafta değerlendirmesinde görülebilir tüm lezyonların ortadan kaybolması tam cevap (TC-CR), lezyonlarda %50'den fazla küçülme olması kısmi cevap (KC-PR), kemoterapi sonrası ölçülebilir bir veya birden fazla lezyonda % 25 artış olması veya yeni lezyonların ortaya çıkması progresif hastalık (PH-PD), bu kriterler ile uyumlu olmayan diğer hastalar ise stabil hastalık (SH-SD) olarak sınıflandırılmıştır.

RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor) kriterleri:

RECIST kriteri klinik faz çalışmalarında primer sonlanım noktası olarak objektif yanıt değerlendirilmesi için geliştirildi. RECIST tekniği basit ve net bir biçimde tanımlandı. Bu yeni geliştirilen yöntemde tümör ölçümünün tek boyutta yapılması, hedef lezyonların seçilmesi, görüntüleme yöntemleri ile ilgili detaylar, progresyonun belirlenmesinde yeni sınır değerler gibi WHO kriterlerinden farklılıklar içermekteydi(14). Belirlenen hedef lezyonlarda (en fazla 2 organda tespit edilmiş 5'e kadar hedef lezyonda) tümörün düzlemlerine bakmaksızın sadece en uzun çap ölçülür ve bu çaplar toplanır. Lenf nodu değerlendirilirken kısa eksenindeki çap ölçülür ve diğer nodal dışı hedef lezyonların toplamına ilave edilir. RECIST'e göre tedaviye yanıt değerlendirilmesinde kullanılamayacak lezyonlar hedef dışı lezyon olarak

tanımlanır. Hedef dışı lezyonlar şunlardır; kemik, leptomeningeal hastalık, asit, plevral ve perikardiyal effüzyon, inflamatuvar meme hastalığı, daha önce radyoterapi uygulanmış alandaki lezyon. Bunlar tedaviye yanıt değerlendirilmesi için kullanılmazlar RECIST'e göre kemoterapi sonrası 4. hafta değerlendirilmesinde hedef ve hedef dışı tüm lezyonların ortadan kaybolması tam cevap, hedef lezyonlarda %30'dan fazla küçülme olması kısmi cevap, hedef lezyonların toplamında %20'den fazla veya yeni lezyonların ortaya çıkması progresif hastalık, bu kriterler ile uyumlu olmayan hastalar stabil hastalık (SH) olarak sınıflandırılmıştır(57).

2.3. Timidin Kinaz

Timidinin DNA sentezine katılımı 1950'lerde gösterilmiştir (58). Daha sonra bu katılımın öncesinde bir fosforilasyonun olduğu gösterilmiş ve bundan sorumlu enzimin timidin kinaz (TK) olduğu rapor edilmiştir. TK ATP bağımlı deoksitimidinin fosforilasyonu ile oluşan deoksitimidin monofosfat (dTMP) oluşumunu katalize eder. dTMP daha sonra fosforillenerek DNA sentezi için kullanılır. dTMP sentezi DNA oluşumu için hız kısıtlayıcı bir basamaktır. İki formu vardır; TK1 sadece sitoplazmada TK2 ise mitokondride bulunur. Bu iki izoformdan TK1 hücre döngüsü bağımlı olup sadece hücre bölüneceği zaman serum aktivite düzeyi yükselir (59). Hücre içi sitozolik bir enzim olan TK1 DNA prekürsor sentezinde primidin kurtarma yolağında rol oynamaktadır. TK1 ekspresyonu hücre döngüsü bağımlı olduğundan G1 fazı sonunda aktivitesi anlamlı olarak artar, S fazında en üst seviyesine ulaşır ve sonrasındaki G2/M fazında hızla seviyeleri düşer. Tümör hücrelerinde görülen aşırı proliferasyon hücre içinde oldukça yüksek TK1 aktivitesinin doğmasına yol açar. Bu sebeple tümörlerdeki TK1 aktivitesinin ölçülmesi tedavinin etkinliği ve hastalığın prognozu hakkında önemli ipuçları sunar (60, 61).

TK1 sağlıklı insanlarda hemen hemen hiçbir zaman serumda saptanamaz (62-64). Kanserli bireylerde tümör tipi, hızlı veya yavaş büyüme oranı ve evreye göre değişen düzeylerde artar (64, 65).

TK1 düzeyleri farklı tümörlerde tanısal değeri ve prognostik önemi açısından incelenmiştir. Bir çalışmada 11278 sağlıklı gönüllüde yapılan taramada çalışma grubunun %0,5'de serum TK1 pozitif (>2pM) saptanmış ve bunların %80'inde

malignansi ile ilişkili hastalık bulunmuştur. Böylece serum TK1'in güvenilir bir tümör proliferasyon belirteci olduğu ve erken dönem malignensilerin saptanmasını olanaklı kıldığı ileri sürülmüştür (72). Bu çalışmada farklı maligniteleri olan hastalar incelendiğinde serum TK1 düzeyleri özofagus kanserinde patolojik evre ile ve KHDAK'de ise klinik evre ile ilişkili bulunmuştur (72). Başka bir çalışmada 11 yıllık takipte cerrahi sonrası düşük riskli meme kanserli grupta 3. ayda serum TK1 değerleri ile relaps arasında ilişki saptanmıştır (66).

Yirmiyedi böbrek hücreli tümörlü hastada serum TK1 düzeyi bakılmış, evre ve tümör boyutu ile tümör farklılaşması arasında anlamlı bir ilişki bildirmiştir (67).

Erken evre meme kanserli hastalarda cerrahi sonrası serum TK1 düzeylerini ölçerek uzak ve bölgesel nüksleri tahmin etmenin olası olduğunu gösterilmiştir (68).

Nisman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada böbrek hücreli tümörlü hasta grubunda nefrektomi öncesi Divitum® yüksek duyarlılıklı kitleri ile ölçülmüş ve serum TK1 aktivite düzeylerinin yüksekliği ile hastalık nüksünü tahmin etmede anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Alt grup analizinde nekrotik tümörlerde TK1 aktivite düzeyinin nüksü göstermede duyarlılığının düşük olduğu, nekrotik olmayanlarda ise duyarlılığının yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu durum nekrotik tümörlerde azalmış timidin sunumu ve azalmış proliferasyon hızı ile açıklanabilir. Hasta grubunda TK1 düzeyleri sağlıklı gönüllülere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada evrelere göre TK1 düzeylerinde fark tespit edilmiş, fakat evreye göre artan bir düzey saptanmadığı bildirilmiştir (69).

Sitoplazmik TK1 aktivitesi 1692 meme kanserli klinik kontrollü bir çalışmada artan düzeyleri azalan sağkalımla ilişkili bulunmuştur (70).

Chen ve arkadaşları sağlıklı gönüllülerle (n=451) tedavi edilmemiş farklı tiplerdeki 1247 maligniteli (akciğer n=303, özofagus n=363, mide n=69, baş boyun n=138 ve tiroid n=374) bireylerde serum TK1 düzeylerini karşılaştırılmış ve belirgin olarak malin grupta TK1 düzeyi yüksek çıkmıştır (71). Alt grup analizinde baş boyun bölgesinin benin tümörlü grubundaki serum TK1 düzeyleri sağlıklı gruba göre belirgin yüksek fakat baş boyun kanserlileri göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Serum TK1 düzeyleri ile KHDAK, özofagus, tiroid kanserinde evreyle arasında anlamlı bir ilişki ve mide kanserinde ise artan evreyle artan serum TK1 düzeyleri arasında bir eğilim saptanmıştır (71).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı tarafından 2009 – 2010 yılları arasında izlenenmiş lokal ileri ve metastatik (sitoloji ve/veya histolojik olarak tanısı konulmuş) KHDAK tanılı, polikliniğe ardışık gelen, 48 hasta ve 10 sağlıklı gönüllüde prospektif olarak yapıldı. Hastalarımızın hepsi kemoterapi almışlardı.

Hastalığının tedavisinde kemoterapi planlanmayan hastalar, ECOG performans durumu 2 ve yukarısı olan hastalar, bilinen aktif veya kontrol edilemeyen enfeksiyonu ya da romatizmal hastalığı olanlar, gebe ve laktasyon döneminde olan hastalar, eşlik eden başka bir primer kanseri olan hastalar, 18 yaş altı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Başlangıç verileri: Yaş, cinsiyet, tıbbi özgeçmiş, soygeçmiş, son 6 ay içinde %10'dan fazla kilo kaybı varlığı, "Eastern Cooperative Oncology Group" (ECOG) performans durumu, sigara içimi öyküsü (içen hastalarda içim miktarı ve süresi), fizik muayene, tanı tarihi, histolojik veya sitolojik doku tanısı raporu, doğru evreleme yapılabilmesi için bilgisayarlı akciğer ve batın tomografisi raporu ve/veya PET-CT, santral sinir sistemi metastazı düşünülen vakalarda beyin manyetik rezonans görüntüleme raporu olması, kemik metastazı varlığının tüm vücut kemik sintigrafisiyle doğrulanmış olması, 1. kür kemoterapi tedavisi öncesi ve 2. kür kemoterapi öncesi serum timidin kinaz aktivite düzeyini ölçmek için kan alındı.

Kemoterapi olarak gemitabin, paklitaksel, dosetaksel ile platin grubu ilaçlar (cisplatin veya karboplatin) kombine ya da tek başına uygulandı. Tüm hastalarda tıbbi bir kontrendikasyon yoksa ilk seride kombinasyon tedavileri tercih edildi. Kombinasyonlara eklenen platin bazlı ajan cisplatin olarak uygulandı. Ancak cisplatin uygulanılmayan hastalarda carboplatin tedavisi verildi.

Gerekli görülen olgularda palyatif amaçlı radyoterapi uygulandı. Palyatif olarak tedavi edilen hastalarda gerekli olan radyoterapi alanına verilen toplam doz 30 Gy / 10 fraksiyon olarak hesaplandı.

Kemoterapi hastanın ECOG performans durumu, tedavinin toksisitesi veya hastalığın cevabına bağlı olarak 3 ila 6 kür uygulandı. Hastalarda klinik progresyon olmadığı takdirde tedaviye yanıt değerlendirilmesi için 3. kür tedavi sonrasında

başlangıçta evreleme amaçlı çekilen radyolojik görüntüleme ile mukayeseli yeniden aynı radyolojik görüntülemeleri yapıldı.

Serum TK1 aktivitesi Biovica/Ronnerbol (Uppsala, İsveç) tarafından temin edilen DiviTum yüksek duyarlı kit ile ölçüldü. Assay için bir substrat olan bromo deoksiüridin monofosfat formuna fosforile edildi ve daha sonra DNA sentezi yolu ile immobilize edilmesi için tri fosfat formuna reaksiyon solüsyonundaki kinazlar yardımı ile fosforile edildi. Oluşan tri fosfat DNA sentezi yolu ile immobilize edildi. Bu işlem yapılırken bir polyA dizisi hem mikrotitre tabağına hem de platforma kovalen şekilde bağlandı. Bu işlem sırasında revers transkriptaz katalist olarak ve oligonükleotid primer olarak kullanıldı. TK aktivite inkübasyonu sona erdiği zaman tabaklar yıkandı ve alkalın fosfataza konjuge edilmiş anti bromodeoksiüridin antikoru ile inkübe edildi. Bu sayede alkalın fosfataz miktarı örnekteki TK aktivitesini yansıtır duruma geldi. Alkalın fosfatazın miktarı kromojenik bir substrat olan p-nitrofenilfosfat kullanılarak ölçüldü; özetle ELİSA süreci ile DNA ürünü kuantifiye edildi. Bu yeni prosedürün diğer TK1 aktivite düzeylerini ölçen yöntemlere göre satüre edilmiş substrat kullandığı için büyüyen tümör kitleleri için 10 kat daha hassastır. TK 1'in aktivitesi Divitum ünitesi/L (Du/L) şeklinde ifade edildi. DiviTum assayinin koefficient varyasyonu 100 Du/L'de % 8.6 olarak girildi. Divitum assay çalışmasındaki tüm basamaklar üreticinin direktifleri doğrultusunda uygulandı.

Çalışmaya alınan hastaların performans kategorileri Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skalasına göre belirtilmiştir (Tablo 4). Kliniğimizde kemoterapi uygulanan hastaların ECOG performans durumları (PD) 0, 1, 2 olup. Çalışmaya alınan hastaların tümünün performans durumları 0, 1 ya da 2'dir.

0 Asemptomatik hasta, normal fiziksel aktivite.

1 Fiziksel aktivitelerini engellemeyecek şiddette semptomatik hasta.

2 Semptomatik hasta, günün %50'sinden az zaman diliminde yatağa bağımlı.

3 Semptomatik hasta, günün %50'sinden fazla zaman diliminde yatağa bağımlı.

4 Semptomatik hasta, sürekli yatağa bağımlı, hastaneye yatış gerektirebilir.

5 Ölü

Tablo 3. ECOG performans skalası.

İstatistik Analiz: Verilerin istatistik analizinde ve grafik çiziminde SPSS 16 (Statistical Program for Social Sciences) ve Graphpad 5.0 programı kullanıldı. Kilo kaybı, cinsiyet, ortanca yaş olarak hesaplanan 56 yaş, ECOG performans skorlarına, histolojik alttıplerine göre progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım eğrilerinin çiziminde ve sonuçlarının analizinde Kaplan Meier metodu ve Gehan-Breslow-Wilcoxon Testi kullanıldı. TK1'in progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerine etkisinin çok değişkenli analizi için Cox regresyon testi kullanıldı. Değişkenlerin birbirleriyle olan ilişkilerini değerlendiren Spearman korelasyon testi kullanıldı. TK1 kestirim değerlerini belirlerken ROC (Receiver operative characteristic) eğrisi analizi kullanıldı. Veriler ortalama, standart sapma veya standart hata olarak verilmiştir. Progresyonsuz sağkalım metastatik hastalık saptanmasından hastalık progresyonuna veya hastalık dışı herhangi bir nedenden ölüme kadar geçen süre; genel sağkalım ise metastatik hastalık tanısından ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bu çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra yapılmıştır.

Etik Kurul Onay Sayısı: B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/718

4.SONUÇLAR

Çalışmaya 48 hasta ve 10 sağlıklı gönüllü (kontrol grubu) alınmıştır. Hastalar 32 ile 74 yaş arasında olup medyan yaşı 56'dır. Medyan takip süresi 258 (%95 güven aralığı 247-326 gün) gündür. Tanı anında hastaların klinik ve patolojik özellikleri tablo 4'te verilmektedir.

Tablo4.

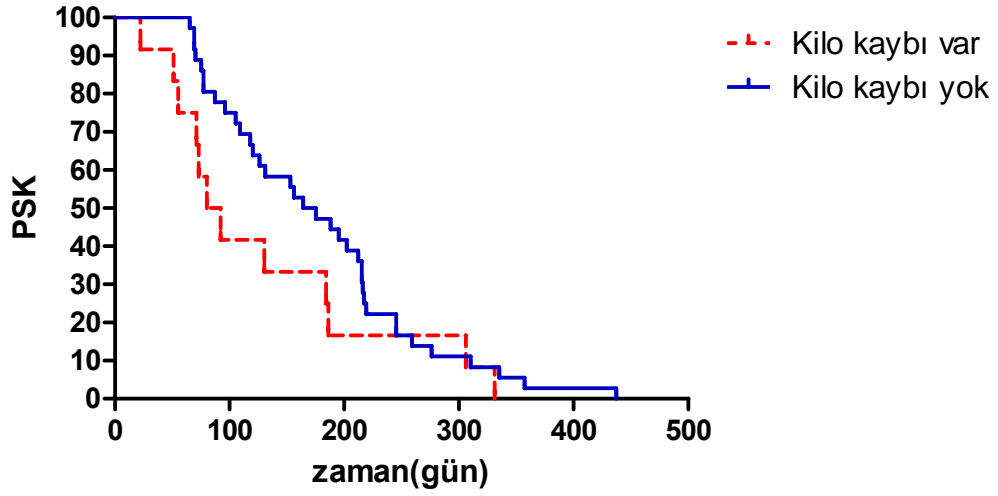
Klinik/patolojik özellikler		N
Yaş	>65	5
	<65	43
Kilo kaybı	Var	12
	Yok	36
ECOG	0	25
	1	23
Cinsiyet	Erkek	37
	Kadın	11
Histolojik alttipler	skumöz	15
	Skumöz olmayan	24
	KHDAK	9

Çalışma grubumuzun PSK'ı 175 gün olup, GSK'ı 394 gün olarak bulundu.

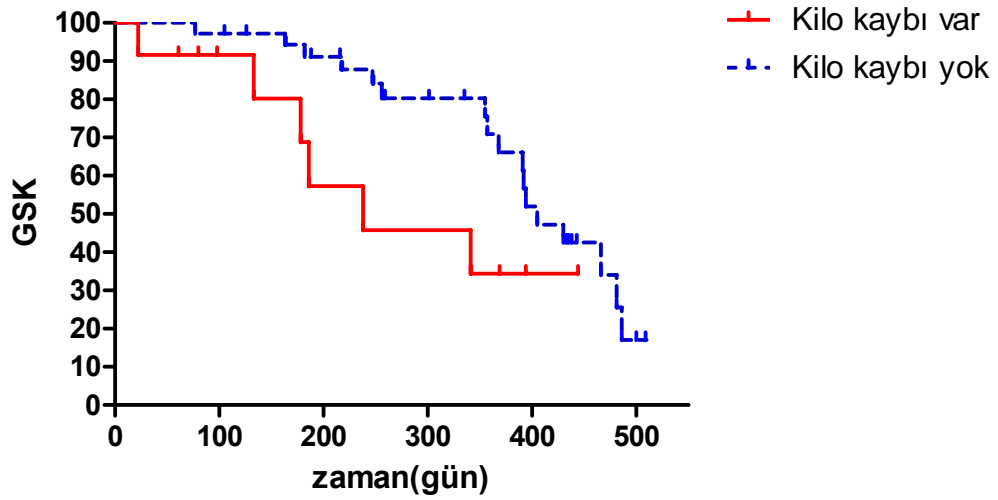
a) Klinik patolojik faktörlerin PSK ve GSK ile ilişkisi

Son 6 ayda %10'dan fazla kilo kaybı olan hastaların PSK (86 vs 169 gün, p=0.04) ve GSK (238 vs 405 gün, p=0.02)'ları belirgin olarak azalmış bulundu (Şekil 1 ve 2). (tablo 5).

Şekil1:Kilo kaybı PSK ilişkisi



Şekil 2: Kilo kaybı GSK ilişkisi



Çalışma grubumuzda ECOG PD'ü 1 ve 0 olan hastalar PSK ve GSK açısından değerlendirildiğinde PD'nun 1 olması PSK'ı olumsuz etkilemekle birlikte anlamlı bir istatistiksel fark yoktu ($p=0.12$). GSK içinde benzer bulgular saptandı ($p=0.40$) (tablo 5).

Cinsiyet açısından değerlendirildiği zaman kadın olmak hem progresyon süresi hem de genel sağkalım yönünden avantaj sağlıyor gibi görünse de istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yaratmadığı saptandı (sırasıyla p=0.52, p=0.51) (tablo 5).

Çalışma grubumuzda 65 yaş üstü hasta sayısı az olduğu için (n=5) yaşın prognostik önemiyle ilgili bir değerlendirme yapılmadı.

Hastalar histolojik alt tiplerine göre skuamöz ve skuamöz dışı şeklinde iki gruba ayrılıp, PSK ve GSK'ları incelendiği zaman iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p=0.26, p=0.90) (tablo5).

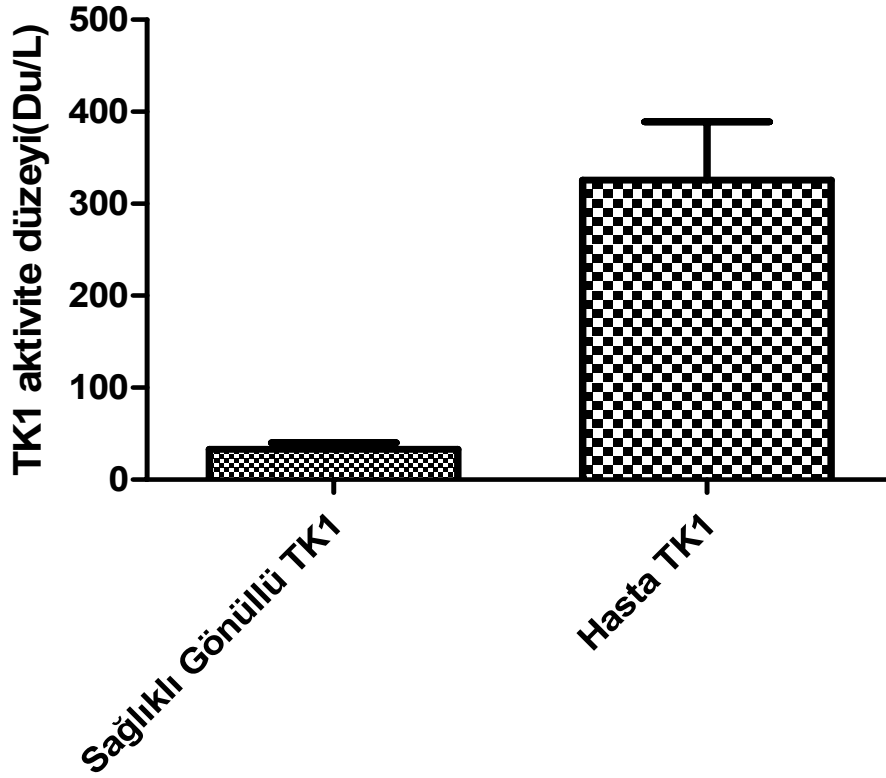
Tablo 5. Hastaların klinik ve demografik özellikleri ile PSK ve GSK arasındaki ilişki

		Progresyonsuz Sağkalım(gün)	p	Genel Sağkalım(gün)	p
Kilo Kaybı	Var	86	0.04	238	0.02
	Yok	169		405	
ECOG PD	1	114	0.12	392	0.40
	0	195		405	
Cinsiyet	Erkek	142	0.52	392	0.51
	Kadın	160		430	
Hücre Tipi	Skuamöz hücreli	120	0.26	392	0.90
	Skuamöz hücreli dışı	186		430	

b) Hasta (bazal tedavi öncesi) ve sağlıklı kontrollerde TK1 düzeyleri:

Çalışmamızdaki 48 hastanın tedavi öncesi bazal serum bTK 1 aktivite düzeyleri ile 10 sağlıklı gönüllünün karşılaştırıldığı zaman hastaların serum bTK1 aktivite düzeyleri (325.6±63.46 Du/L), sağlıklı gönüllülerden (32.97±7.30 Du/L) anlamlı oranda yüksek bulundu (p<0.0001) (grafik 1).

Grafik 1. Hastalar ve sağlıklı gönüllülerin serum TK1 aktivite düzeylerinin karşılaştırılması



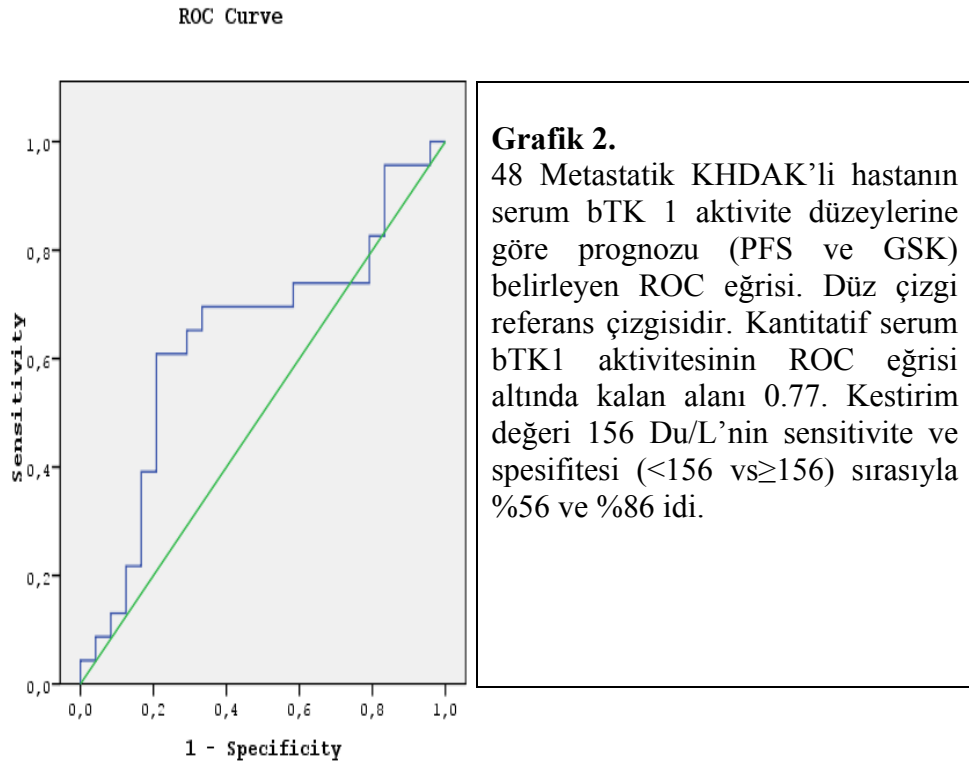
c) Klinik ve patolojik faktörlerin TK1 düzeyleri ile ilişkisi

Hastaları demografik özellikleri ile bazal serum TK1 aktivite düzeyleri arasındaki korelasyonlar incelendiğinde kilo kaybı ile serum TK1 aktivite düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0.039$). ECOG performans durumu, yaş ve cinsiyet ile serum TK1 aktivite düzeyleri arasındaki ilişki bulunmadı (sırasıyla, $p=0.23$, $p=0.94$, $p=0.56$).

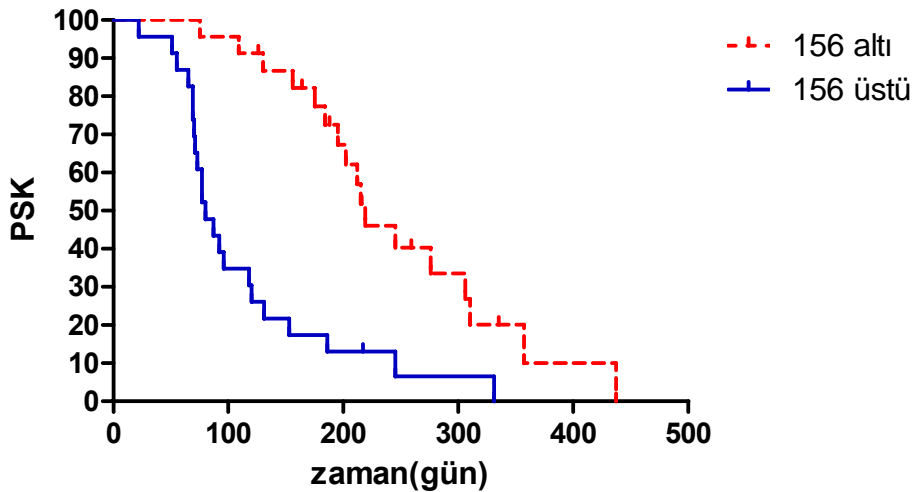
Histolojik alt tipler ile TK1 düzeyleri arasındaki ilişkide istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da ($p=0.10$) skuamöz hücreli grupta serum TK1 aktivite düzeyleri sayısal olarak skuamöz dışı kanserlere göre yüksek saptandı. (sırasıyla 444.2 ± 143.4 vs 225.1 ± 59.77)

d) TK1 düzeylerinin prognostik rolü

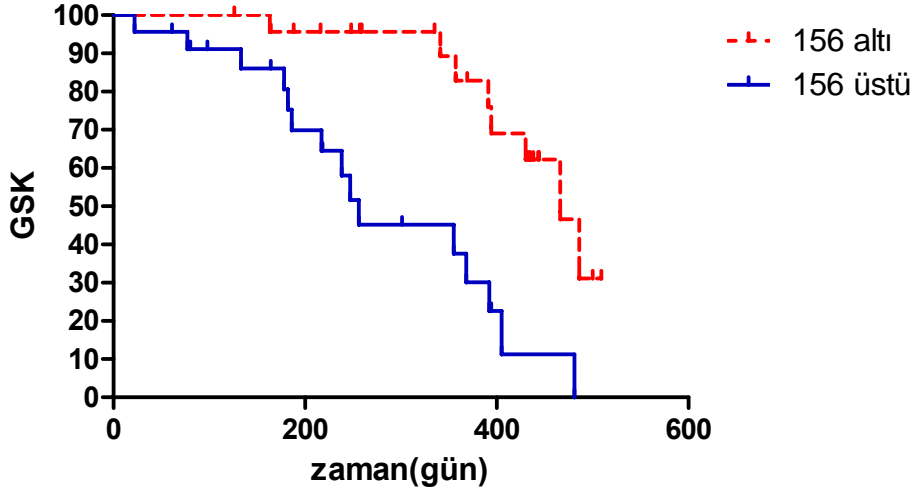
ROC eğrisi analizi ile bTK1 aktivite düzeyinin en uygun eşik değeri 156 Du/L olarak saptandı (eğri altında kalan alan 0.77, %95 güven aralığı 0.62-0.92) (Grafik 2). bTK1 aktivite düzeyi 156 Du/L'nin sensitivitesi %56 ve spesifitesi %86 idi. bTK1 aktivite düzeyi 156 Du/L'nin üzerinde olan hastaların progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı belirgin olarak daha kısaydı (PFS için 219 gün vs 80 gün ve $p < 0.0001$, GSK için 466 gün vs 256 gün ve $p = 0.0004$) (Şekil 3 ve 4).



Şekil 3. bTK1 değerlerine göre PSK



Şekil 4. bTK1 değerlerine göre GSK



Çok değişkenli analizde serum bTK1 düzeyleri ile GSK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanırken ($p=0.02$), progresyonsuz sağkalım ile arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan güçlü bir eğilimin olduğu görüldü ($p=0.06$).

e) TKI düzeylerindeki değişimin tedaviye yanıt ile ilişkisi

Tedavi öncesi bTK1 aktivite düzeyi (ortalama \pm SS: 325.6 \pm 63.46 Du/L,) 2. Kür öncesi bakılan (postkt) TK1 aktivite düzeyinden (ortanca \pm SS: 620 \pm 35.3Du/L) anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=<0.0001$).

Kemoterapi sonrası TK1 düzeyleri bTK1 düzeylerine göre stabil kalan hasta sayısı 2, azalan hasta sayısı 3 idi. Stabil kalan gruptaki ilk hastanın TK1 değeri 110 Du/L ve bu hastanın PSK'ı 10 ay GSK'ı 14 ay iken; TK1 değeri 950 olan ikinci hastanın PSK'ı 3 ay ve GSK'ı 9 ay bulundu. Azalan gruptaki 3 hastanın bTK1 ve kemoterapi sonrası TK1 değerleri sırasıyla 170-130, 422-65, 540-166 Du/L olarak bulundu bu hastaların sırasıyla PSK ve GSK değerleri 7 ay-14 ay, 3ay-6 ay, 3 ay-10 aydı.

Kemoterapi sonrası TK1 aktivite düzeyi tek başına ele alınıp çok değişkenli analiz yapıldığı zaman genel sağkalım üzerine olumsuz etkisi olduğu ($p=0.03$), fakat progresyonsuz sağkalım üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandı ($p=0.87$).

Serum bTK1 ve kemoterapi sonrası TK1 aktivite düzeyleri arasındaki değişim ile genel sağkalım arasında yapılan Pearson korelasyon analizinde TK1 düzeylerindeki değişim ile GSK ve PSK arasında ilişki saptanamadı (sırasıyla $R=0.60$, $p=0.80$ ve $R=0.09$, $p=0.60$).

5.TARTIŞMA ve SONUÇ

Günümüzde kanser tedavisinin klinik ve patolojik pek çok prognostik/ prediktif faktörler ışığında kişiselleştirilmesi önem taşımaktadır. Kanser tedavisinde proliferasyonu yansıtan belirteçlerin prognostik hatta tedaviyi yönlendirici rollerinin olduğu rapor edilmiştir. Çalışmamızda bir proliferasyon göstergesi olan TK aktivitesinin metastatik KHDAK hastalarında prognostik ve prediktif rolünü araştırdık. Öncelikle İleri evre KHDAK de sağkalımı etkileyebileceğini düşündüğümüz faktörler; cinsiyet, yaş, performans durumu, son 6 ayda %10'dan fazla kilo kaybı ile sağkalım arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.

Literatürde prognostik faktörlerin araştırıldığı birçok randomize yöntemli klinik çalışmanın farklı klinik gruplarda ve farklı analiz yöntemleriyle gerçekleştirildiği dikkati çekmektedir. Bununla birlikte, tüm çalışmalarda başlangıç performans durumu ve kilo kaybı prognostik faktör olarak bulunmuştur (72-75). Çalışmamızda da kilo kaybının prognozu olumsuz etkilediği bulunmuştur. Çalışmamızda ECOG PD durumu 0 ve 1 olanlar arasında GSK ve PSK açısından istatistiksel olarak fark bulunamamıştır, fakat 0 olan grupta bu süreler daha uzun olma eğilimindeydi.

KHDAK'ler heterojen bir gruptur. Histolojik alt gruplarının prognostik faktör olarak önemi hâlâ tartışmalıdır (74, 76, 77). Çalışmamızda KHDAK histolojik alt grupları, vaka sayısının azlığı ve bazı vakalarda histolojik alt tiplerinin ayırımındaki yetersizliklere rağmen hastalar skuamöz ve skuamöz dışı olarak ayrılıp yapılan analizde histolojik alt tipin prognoz üstünde istatistiksel anlamlılığa ulaşan önemi saptanamamıştır. Ancak skuamöz dışı grubun daha iyi bir prognoza sahip olduğuna dair bir eğilim bulunmuştur.

Günümüzde yapılan büyük çalışmalarda kadın hastaların prognozunun daha iyi olduğu gösterilmiştir (78, 79). Akciğer kanser mortalitesi eskiden olduğu gibi günümüzde de erkeklerde kadınlardan daha yüksektir. Ancak bu farkın gittikçe küçülmesi kadınlarda akciğer kanseri mortalitesinin artarken erkeklerde düşmekte olduğunu göstermektedir (80, 81). Bu nedenle sonuç olarak erkek ve kadın akciğer kanseri mortalite oranlarının birbirine yaklaştığıdır. Bizim çalışmamızda bu bilgiye paralel olarak erkek ve kadınlar arasında progresyonsuz ve genel sağkalım açısından

istatistisitiksel olarak fark bulamadık. Bununla birlikte kadın hastalarda sayısal bir avantaj görülmektedir.

Lokal ileri evre ve metastatik KHDAK de yaşın genel sağkalım ve tedaviye cevap için kötü prognozla ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir (73, 82, 83). Bizim alışma grubumuzda hasta grubunun daha genç olması nedeniyle yaşlı hastalara ait bir yansıması bu çalışmanın olmayacaktır.

Literatürde sağlıklı gönüllülerle kanserli hastaların serum TK1 aktivite düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda hastalarda serum TK1 aktivite düzeyleri sağlıklı bireylere göre yüksek olduğu saptanmıştır (66, 71, 84). Bizim alışmamızda benzer bir sonuca ulaştık. Hasta grubun serum bTK1 aktivite düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

TK1 düzeylerinin hematolojik ve erken evre solid kanserlerde prognostik önemini araştıran çeşitli çalışmalar da mevcuttur.

Hematolojik malinitelerde hücresel çoğalma ön planda olduğundan TK geniş bir uygulama alanı bulmuştur. Kronik lenfositik lösemi (KLL), non Hodkin lenfoma (NHL) ve multipl miyelomda (MM) yapılan çalışmalarda serum TK1 düzeyleri ile malignensinin gradı, evresi ve hastanın sağkalımı arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (62,85,86). KLL de hastanın evresine ek olarak genel sağkalımın uzunluğunu da tahmin eder. Düşük TK1 seviyesi olan KLL’li hastaların prognozunun ve tedaviye cevabının daha iyi olduğu rapor edilmiştir (87). Yine TK1 düzeyi yüksek olanlarda daha agresif tedavilerin düşünülmesi gerektiği rapor edilmiştir. Miyelodisplastik sendromda serum TK1 seviyesinin yüksekliğinin genel sağkalımın azalmasını ve yüksek akut miyelositik transformasyonu öngördüğü gösterilmiştir (88).

NHL’de serum TK düzeylerinin diğer belirteçler olan CD27, Beta-2 mikroglobulin ve LDH ile birlikte hastalığın evresi, IPI (international prognostic indeks) skoru ve sağkalım ile korele olduğu gösterilmiştir(87).

Fujiwaki ve arkadaşları epitelyal over kanserinde yüksek TK1 gen ekspresyonun genel sağkalımda azalma ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (89). Hallek ve arkadaşları over kanserinde serum TK1 düzeylerini araştırmış ve ileri evre over kanserinde yüksek TK1 ile CA-125 arasında korelasyon olduğunu göstermiştir (90). Fujiwaki ve arkadaşları servikal kanserli hastalarda yaptığı araştırmada invaziv servikal kanserli

hastalarda serum TK1 seviyesinin sağlıklı, kanserli ve karsinoma in situ hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmiştir (91). Bu çalışmada yapılan multivariate analizde serum TK1 düzeyinin bağımsız prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir.

Literatürde 290 erken evre meme kanserli hastada yapılan prospektif çalışmada hem nod negatif hem de nod pozitif hastalarda yüksek serum TK1 düzeyi, yüksek grad ve progesteron reseptör durumunun negatifliği ile ilişkili bulunmuştur (92). Pre-ve post-menapozal hastalarda azalan nüksüz sağkalımla, postmenapozal alt grupta da azalan sağkalımla ilişkili gösterilmiştir.

Literatürde yer alan iki çalışmada prostat kanserinde metastatik ile lokal hastalığın ayırımında serum TK düzeylerinin %92 düzeyinde duyarlı olduğu saptanmış ve 5 U/L ve üzerindeki değerler metastatik hastalık için sınır olarak bildirilmiştir (93). PSA ile karşılaştırmalı çalışmalarda serum TK1 düzeylerinin daha iyi bir prognoz belirleyicisi olduğu; serum TK1 düzeyi arttıkça prognozun kötüleştiği bildirilmiştir (93,94).

He Q ve arkadaşlarının yaptığı erken evre düşük riskli meme kanserli 120 hastada cerrahi ve adjuvan kemoterapi sonrası 3. ayda serum TK1 yüksekliği uzak ve lokal relapsı tahmin ettiği gösterilmiştir (95). Bir diğer çalışmada 400 hastalık opere olmuş meme kanserli bir grupta serum TK1 düzeylerinin yüksekliği relapsı ortaya çıkmasından 9 ay önce tahmin etmiş ve radyolojik olarak saptanan nükse kadar da TK1 düzeylerindeki artışın devam ettiği gösterilmiştir (84).

Biz de çalışmamızda metastatik KHDAK'li hastalarda bTK1'nin ROC analizi ile elde edilen 156 Du/L üstündeki düzeylerinin hem progresyonsuz hem de genel sağkalıma olumsuz etkisini gösterdik. Çok değişkenli analizde de bTK1 ve kemoterapi sonrası TK1 düzeylerinin bağımsız olarak prognostik önemi olduğu gösterildi. . Bu sonuçlar değerlendirilirken hasta grubumuzun hepsinin kemoterapi aldığı unutulmalıdır. Çünkü hastalığın klinik seyri ile bilgi veren prognostik faktörlerin ideal şartlarda tedavi almamış hasta gruplarında değerlendirilmeleri gereklidir.

Serum TK1 düzeylerinin tedaviye yanıtı öngörmesiyle ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Retrospektif olarak erken evre meme kanseri hastalarında TK1 düzeylerinin prediktif değerini araştıran iki çalışmada yüksek serum TK1 düzeyleri

tümör çapının büyüklüğü, östrojen reseptörü negatifliği, progesteron reseptörü negatifliği ve yüksek tümör gradı ile korele bulunmuştur (70, 92). Birinci çalışmada nod pozitif hastalar 5 Flourourasil bazlı CMF veya CAF tedavisi almış olup, yüksek TK1 düzeyleri tedaviden bağımsız olarak azalan nüksüz sağkalım ve GSK ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek TK1 düzeyleri tümör hücrelerinin 5 flourourasil ve metotreksatın sitotoksik etkilerinden kurtulmasını sağlayarak tedavinin etkinliğini azalttığı ileri sürmüştür (92). İkinci çalışmada, 1692 erken evre meme kanserli hasta incelenmiş 857 nod negatif hastanın 135 tanesi adjuvan kemoterapi olarak FAC (fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) veya FEC (fluorouracil, etoposid, ve cisplatin) almıştır. Tüm hasta grubunda yüksek serum TK1 düzeyleri ile meme kanseri spesifik, uzak ve lokal nüksüz sağkalım azalma saptanmıştır. Yüksek serum TK1 düzeylerine sahip nod negatif hastalara adjuvan kemoterapi verilmesinin tüm sağkalım parametrelerini olumlu etkilediği gösterilmiştir. (70).

Boravanski ve arkadaşları malin melanomalı farelerde siklofosfamidile tedavi edilen grupta tedavi edilmeyen gruba göre tümör progresyonunun yavaşladığını buna paralel olarak serum TK1 düzeylerinin düştüğünü göstermiştir (96). Foekens ve arkadaşları birinci basamak tedavi olarak tamoksifen alan 257 ileri evre meme kanserli hastada serum TK1 düzeylerini incelemiş ve sonuçta yüksek TK1 aktivitesi tamoksifen tedavisine cevapsız hastaları tahmin etmede bağımsız prediktif bir faktör olarak saptanmıştır (97).

Bu bulguların yanı sıra serum TK1 düzeyleri solid tümörlerde (özofagus, meme, akciğer) cerrahi sonrası ve lenfomada kemoterapi sonrası remisyon ile korele bulunmuştur. Kemoterapi gören lenfoma hastalarında kemoterapiden hemen önce ve kemoterapötik ajan uygulanmasından 28 gün sonra bakılan serum TK1 değerlerinin hastaların 5 yıllık sağkalım oranlarını tahmin edebildiği gösterilmiştir. Hem doku hem de serum TK1 düzeyleri tümör tedavisinin sonuçlarını takip ve tahmin etmede güvenilir bir belirteç olabileceği ileri sürülmektedir (66).

Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gerek erken gerekse ileri evrede KHDAK, özofagus, baş boyun ve tiroid kanserli hasta grubunda hastaların tedavi öncesi ve sonrasında serum TK1 düzeyleri ölçülmüş. Tedavi bittikten sonra bakılan serum TK1 değerleri anlamlı ölçüde azalmış olarak saptanmıştır. Çalışmanın alt grup analizinde ileri evre hastalarda tedaviye yanıt değerlendirilmesi sonucu stabil yanıt

veya progresif hastalık saptanan grupta tedavi sonrası serum TK1 düzeyleri hala 2pM in üzerindeyken 2pM altında olanlarda ise yanıt kısmi gerileme veya tam remisyon olarak rapor edilmiştir (71) Buna benzer başka çalışmalarda da serum TK1 düzeylerinin meme (98) ve mide (99) kanserlerinde tedavi (cerrahi veya kemoterapi) sonuçlarının monitorizasyonu için kullanımını destekler niteliktedir.

Li ve arkadaşlarının KHDAK'li 250 hasta üzerinde bir çalışma yapmıştır. 188 metastazı olmayan, 62 metastatik ve 16 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan bu çalışmada, kanserli hasta grubunda sağlıklı gönüllülere göre anlamlı düzeyde serum TK1 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Metastatik grubun serum TK1 düzeyleri ile daha erken evredeki grubun serum TK1 düzeyleri arasında bir fark bulunamamıştır. Alt grup analizinde histolojik olarak adeno veya skuamöz grupta da serum TK1 düzeyleri arasında bir fark gösterilememiştir. Evre 1-2 ile kıyaslandığında evre 3 olan grubun serum TK1 düzeyleri belirgin olarak yüksek bulunmuş. Aynı çalışmada bir grup metastatik (n=19) ve erken evre (n=38) hastaya pnömonektomi ameliyatı yapılmış ameliyat öncesi ve postoperatif 1. ayda serum TK1 düzeyleri bakılmıştır. Erken evre opere olan hastalarda postoperatif 1. ayda TK1 düzeyleri belirgin düşerken metastatik grupta bu düşüş gözlenmemiştir (100).

Xu XH ve arkadaşlarının yaptığı 234 hastalık bir çalışmada çoğunluğu erken evre (22 hasta evre 4) ve farklı kanser tiplerinde (Nazofarenks 33; serviks 32; akciğer 25; over 24; özofagus 22; mide 16; meme 14; kolon 10; rektum 9; karaciğer 7; lenfoma 7; diğer bölgelerin 25) hastalar değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hastaların serum TK1 düzeyleri ile tedavi arasındaki ilişki incelenmiştir. Hastalarda tedavi öncesi, 1. kür sonrası bir ay içerisinde ve son olarak planlanan kemoterapisinin 2/3'ü tamamlandıktan sonra serum TK1 düzeylerine bakılmıştır. Tüm gruplarda kısa dönemde bakılan TK1 düzeylerinde başlangıç düzeylerine göre anlamlı artış saptanmış, alt grup analizde genel olarak skuamöz kanserlerde adenokanserlere göre artışın anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüş, ayrıca uzun dönemde bakılan TK1 düzeylerinde düşüş gözlenmiştir (101).

Bizim çalışmamızda skuamöz ve adenokanserli hasta gruplarının serum TK1 seviyeleri arasında her ne kadar skuamöz kanserli grupta yüksek olsa da anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Bu konuda Topoltecan ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada 30 kolorektal kanserli hastada adjuvan veya palyatif kemoterapi uygulanmış. Hastalara minimum 3 kür tedavi uygulanmış. Herkür öncesi ve sonrasında TK1 düzeyleri ölçülmüş. Adjuvan kemoterapi alan hastalarda kür öncelerinde bakılan düşük olarak saptanan serum TK1 düzeyleri kür sonlarında genellikle belirgin olarak arttığı bulunmuş. Palyatif kemoterapi alanlarda ise TK düzeylerindeki değişimin tedavinin etkinliğine bağlı olduğu rapor edilmiştir (102).

Bizim çalışmamızda da kemoterapi sonrasında erken dönemde baktığımız TK1 düzeyleri tedavi öncesi baktığımız düzeylere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

TK1 düzeyleri S fazında yüksektir, bu yüzden DNA sentezi (S fazı)'ni engelleyip hücre yıkımına yol açan ilaçlar tedaviden birkaç gün sonra serum TK1 seviyelerinin zirve yapmasına neden olurlar. Bu zirvenin büyüklüğünün öldürülen hücreleri sayısını ve tedavi etkinliğini yansıttığı düşünülmektedir. Böyle bir durumda TK1 düzeylerinin kemoterapiden 3-4 hafta sonrasında bakılması önerilir. Diğer yönden hücre siklusunun erken evrelerinde etkili veya hücre yıkımına yol açmadan hücre büyümesini durduran ilaçlar kullanıldığında küratif cerrahi yapılan hastalarda olduğu gibi TK1 düzeylerinin sürekli azalması beklenir (71).

Serum TK1 düzeylerindeki değişim, erken dönem hastalıkta küratif cerrahi veya adjuvan kemoterapi sonrası tedavinin etkinliğini tahmin ettirebilir. Bizim çalışmamızdaki hasta grubu metastatik ve palyatif kemoterapi alan hastalardan oluşmaktaydı. Postkt TK1 düzeyleri, bTK1 seviyelerine göre anlamlı ölçüde yükselmişti. Metastazı olup kemoterapi alan hasta grubunda serum TK1 seviyelerini etkileyebilecek bir çok faktör vardır. Yapılan çalışmalarda, viral-bakteriyel enfeksiyonların ve aneminin serum TK1 seviyelerini anlamlı olarak yükseltebileceği göstermektedir (103,104). Bizim hastalarımızda kemoterapi sonrasında bakılan serum TK1 seviyelerindeki yükselmelerden sorumlu olabilecek faktörler arasında i)mevcut tümör yükü ii) tedaviye bağlı gelişen hücre yıkımı iii) tümör hücrelerinde repopülasyona bağlı artan proliferasyon iv)rapor edilmeyen enfeksiyonlar v) malignite veya tedaviyle ilişkili gelişen anemiler sayılabilir.

bTK1 ve kemoterapi sonrasıTK1 düzeyleri arasındaki değişim, genel sağkalımı ve progresyonsuz sağkalımı iyi bir şekilde öngördürememektedir. Bunun çeşitli

sebepleri olabilir; hasta sayımızın azlığı, farklı kemoterapi kombinasyonlarının verilmesi, kemoterapi sonrası TK1 seviyelerinin erken dönemde bakılması sayılabilir. Bu durum bizim TK1 seviyelerindeki erken dönemdeki değişimin tedavi cevabını tahmin gücünü azaltmış olabilir. Erken evre tümörlerde yapılan çalışmalarda olduğu gibi metastatik hastalıkta da tedavi tamamlandıktan sonra bakılacak TK1 düzeylerinin bTK1 düzeylerine göre değişimi tedavinin etkinliğini daha iyi yansıtan bir parametre olabilir.

Tedavi öncesi bakılan yüksek TK1 ekspresyonu hücre döngüsü bağımlı olduğundan G1 fazı sonunda aktivitesi anlamlı olarak artar ve S fazında en üst seviyesine ulaşır. Bundan sonraki çalışmalarda faz spesifik sitotoksik ajanların tedavi ve prognoza ek bir avantaj sağlayıp sağlamadığının incelenmesi ilginç olacaktır. İleri evre kanserli hastalarda kemoterapi sonrası dönemde bakılan TK1 aktivite düzeyleri tedavi başlangıcına göre yükselen fakat radyolojik olarak cevaplı kabul edilen (stabil hastalığı, kısmi regresyonu veya hatta komplet regresyonu) hastalarda bilahare idame tedaviden en fazla yararı görecektir grup seçiminde faydası olabilir. Tedavi sonrası serum TK1 düzeyleri yüksek olan hastalarda erken dönemde daha etkin bir tedaviye geçilerek olası sağkalım katkısında yaratılabilir. Hatta TK1'i yüksek oranda eksprese eden tümörlerde bu enzime yönelik ilaçların geliştirilmesi hedefe yönelik ilaç yelpazesine yeni bir ürün katabilir ve bu da hastalar için yeni bir umut olabilir.

KAYNAKLAR

1. Parkin DM; Bray F; Ferlay J; Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005 Mar-Apr;55(2):74-108.
2. Shopland DR, Tobacco use and its contribution to early cancer mortality with a special emphasis on cigarette smoking. *Environ Health Perspect.* 1995 Nov;103 Suppl 8: 131-42.
3. Detterbeck FC. Diagnosis and treatment of lung cancer, in *An Evidence-Based Guide for the Practicing Physician.* Phyladelphia, PA, WB Saunders, 2000
4. He Q, Skog S, Tribukait B (1991) Cell cycle related studies on thymidine kinase and its isoenzymes in Ehrlich ascites tumours. *Cell Prolif* 24: 3–14
5. Kauffman MG, Kelly TJ (1991) Cell cycle regulation of thymidine kinase: residues near the carboxyl terminus are essential for the specific degradation of the enzyme at mitosis. *Mol Cell Biol* 11: 2538–2546
6. Ke PY, Chang ZF (2004) Mitotic degradation of human thymidine kinase 1 is dependent on the anaphase-promoting complex/cyclosome-CDH1-mediated pathway. *Mol Cell Biol* 24: 514–526
7. He Q, Wang N, Skog S et al (1996) Characterization of a peptide antibody against a C-terminal part of human and mouse cytosolic thymidine kinase, which is a marker for cell proliferation. *Eur J Cell Biol* 70: 117–124
8. American Cancer Society. *Cancer facts and figures – 1995.* American Cancer Society, Atlanta 1995. P.1.
9. Travis WD, Colby TD, Corrin B. *Histologic Typing of Lung and Pleural Tumors, WHO Classification of Lung Cancer 1999*
10. Goldstraw P; Crowley J; Chansky K; Giroux DJ; Groome PA; Rami-Porta R; Postmus PE; Rusch V; Sobin L; The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. ; *J Thorac Oncol.* 2007 Aug;2(8): 706-714.
11. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. *Cancer statistics, 2008.* *CA Cancer J Clin* 2008; 58:71
12. Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. /Robinson LA; Wagner H Jr; Ruckdeschel JC / *Chest* 2003 Jan;123(1 Suppl):202S-220S.
13. Robinson, LA, Ruckdeschel, JC, Wagner, H Jr, Stevens, CW. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132:243S.

14. Albain KS; Swann RS; Rusch VW; Turrisi AT 3rd; Shepherd FA; Smith C; Chen Y; Livingston RB; Feins RH; Gandara DR; Fry WA; Darling G; Johnson DH; Green MR; Miller RC; Ley J; Sause WT; Cox JD; Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial ; Lancet. 2009 Aug 1;374(9687):379-86. Epub 2009 Jul 24.
15. Van Meerbeeck JP; Kramer GW; Van Schil PE; Legrand C; Smit EF; Schramel F; Tjan-Heijnen VC; Biesma B; Debruyne C; van Zandwijk N; Splinter TA; Giaccone G. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst. 2007 Mar 21;99(6): 442-50.
16. Furuse K; Fukuoka M; Kawahara M; Nishikawa H; Takada Y; Kudoh S; Katagami N; Ariyoshi Y ; Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. ;J Clin Oncol 1999 Sep;17(9):2692-9.
17. Furuse, K, Hosoe, S, Masuda, N, et al. Impact of tumor control on survival in unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent thoracic radiotherapy and chemotherapy (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19:484a.
18. Curran, WJ, Scott, C, Langer, C, et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III non small cell lung cancer: RTOG 9410 (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22:621a.
19. Vokes EE; Herndon II JE; Kelley MJ; Cicchetti MG; Ramnath N; Neill H; Atkins JN; Watson DM; Akerley W; Green MR; Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiotherapy Compared With Chemoradiotherapy Alone for Regionally Advanced Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: Cancer and Leukemia Group B. ; J Clin Oncol. 2007 Apr 2
20. Gandara DR; Chansky K; Albain Ks; Leigh Br; Gaspar Le; Lara Pn Jr; Burris H; Gumerlock P; Kuebler Jp; Bearden Jd 3rd; Crowley J; Livingston R Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. / J Clin Oncol 2003 May 15;21(10): 2004-10.
21. Davies AM; Chansky K; Lau DH; Leigh BR; Gaspar LE; Weiss GR; Wozniak AJ; Crowley JJ; Gandara Dr. Phase II Study of Consolidation Paclitaxel After Concurrent

- Chemoradiation in Poor-Risk Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: SWOG S9712. *J Clin Oncol*. 2006 Nov 20;24(33): 5242-6.
22. Hanna N; Neubauer M; Yiannoutsos C; McGarry R; Arseneau J; Ansari R; Reynolds C; Govindan R; Melnyk A; Fisher W; Richards D; Bruetman D; Anderson T; Chowhan N; Nattam S; Mantravadi P; Johnson C; Breen T; White A; Einhorn L . Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 10;26(35): 5755-60. Epub 2008 Nov 10.
 23. Kelly K; Chansky K; Gaspar LE; Albain KS; Jett J; Ung YC; Lau DH; Crowley JJ; Gandara Dr; Phase III Trial of Maintenance Gefitinib or Placebo After Concurrent Chemoradiotherapy and Docetaxel Consolidation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 31;
 24. Bunn PA Jr ;The expanding role of cisplatin in the treatment of non-small-cell lung cancer; *Semin Oncol* 1989 Aug;16(4 Suppl 6):10-21.
 25. Bunn PA Jr : Clinical experiences with carboplatin (paraplatin) in lung cancer.; *Semin Oncol* 1992 Feb;19(1 Suppl 2): 1-11.
 26. Ranson M; Davidson N; Nicolson M; Falk S; Carmichael J; Lopez P; Anderson H; Gustafson N; Jeynes A; Gallant G; Washington T; Thatcher N; Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000 Jul 5;92(13):1074-80.
 27. Roszkowski K; Pluzanska A; Krzakowski M; Smith AP; Saigi E; Aasebo U; Parisi A; Pham Tran N; Olivares R; Berille J;A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naive patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC); *Lung Cancer* 2000 Mar;27(3):145-57.
 28. Depierre A; Lemaire E; Dabouis G; Garnier G; Jacoulet P; Dalphin JC ; A phase II study of Navelbine (vinorelbine) in the treatment of non-small-cell lung cancer.; *Am J Clin Oncol* 1991 Apr;14(2):115-9.
 29. Anderson H; Lund B; Bach F; Thatcher N; Walling J; Hansen HH; Single-agent activity of weekly gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study; *J Clin Oncol* 1994 Sep;12(9):1821-6.
 30. Shepherd FA; Le Chevalier T; Weynants P; Cottier B; Groen HJ; Rosso R; Mattson K; Cortes-Funes H; Tonato M; Burkes RL; Gottfried M; Voi M; Activity of gemcitabine

- in patients with non-small cell lung cancer: a multicentre, extended phase II study; Gatzemeier U; *Eur J Cancer* 1996 Feb;32A(2):243-8.
31. Hanna N; Shepherd FA; Fossella FV; Pereira JR; De Marinis F; von Pawel J; Gatzemeier U; Tsao TC; Pless M; Muller T; Lim HL; Desch C; Szondy K; Gervais R; Shaharyar; Manegold C; Paul S; Paoletti P; Einhorn L; Bunn PA Jr; Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy ; *J Clin Oncol* 2004 May 1;22(9):1589-97.
 32. Fukuoka M; Masuda N; Clinical studies of irinotecan alone and in combination with cisplatin; *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;34 Suppl:S105-11.
 33. Ramlau R; Gervais R; Krzakowski M; von Pawel J; Kaukel E; Abratt RP; Dharan B; Grotzinger KM; Ross G; Dane G; Shepherd FA ; Phase III study comparing oral topotecan to intravenous docetaxel in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer.; *J Clin Oncol.* 2006 Jun 20;24(18):2800-7. Epub 2006 May 8.
 34. Fossella F; Pereira JR; von Pawel J; Pluzanska A; Gorbounova V; Kaukel E; Mattson KV; Ramlau R; Szczesna A; Fidias P; Millward M; Belani CP ; Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group.; *J Clin Oncol* 2003 Aug 15;21(16):3016-24. Epub 2003 Jul 1.
 35. Helbekkmo N; Sundstrom SH; Aasebo U; Fr Brunsvig P; von Plessen C; Hjelde HH; Garpestad OK; Bailey A; Bremnes RM; Vinorelbine/carboplatin vs gemcitabine/carboplatin in advanced NSCLC shows similar efficacy, but different impact of toxicity; *Br J Cancer.* 2007 Jul 31;97(3):283-9. Epub 2007 Jun 26.
 36. Bonomi P; Kim K; Fairclough D; Cella D; Kugler J; Rowinsky E; Jiroutek M; Johnson D; Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial; *J Clin Oncol* 2000 Feb;18(3):623-31.
 37. Kelly K; Crowley J; Bunn PA Jr; Presant CA; Grevstad PK; Moinpour CM; Ramsey SD; Wozniak AJ; Weiss GR; Moore DF; Israel VK; Livingston RB; Gandara DR; Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non--small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial; *J Clin Oncol* 2001 Jul 1;19(13):3210-8.
 38. A randomized, phase III multicenter trial of gemcitabine in combination with carboplatin or paclitaxel versus paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced

- or metastatic non-small-cell lung cancer; Treat JA; Gonin R; Socinski MA; Edelman MJ; Catalano RB; Marinucci DM; Ansari R; Gillenwater HH; Rowland KM; Comis RL; Obasaju CK; Belani CP; *Ann Oncol.* 2009 Oct 15.
39. Belani CP; Pereira JR; von Pawel J; Pluzanska A; Gorbounova V; Kaukel E; Mattson KV; Ramlau R; Szczesna A; Fidias P; Millward M; Fossella F; Effect of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer on patients' quality of life A randomized controlled trial.; *Lung Cancer.* 2006 Aug;53(2):231-9. Epub 2006 Jun 19.
 40. Sederholm C; Hillerdal G; Lamberg K; Kolbeck K; Dufmats M; Westberg R; Gawande SR; Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single-agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: the Swedish Lung Cancer Study Group; *J Clin Oncol* 2005 Nov 20;23(33):8380-8.
 41. Kosmidis PA; Kalofonos HP; Christodoulou C; Syrigos K; Makatsoris T; Skarlos D; Bakogiannis C; Nicolaidis C; Bafaloukos D; Bamias A; Samantas E; Xiros N; Boukovinas I; Fountzilias G; Dimopoulos MA; Paclitaxel and gemcitabine versus carboplatin and gemcitabine in patients with advanced non-small-cell lung cancer. A phase III study of the Hellenic Cooperative Oncology Group.; *Ann Oncol.* 2008 Jan;19(1):115-22. Epub 2007 Oct 15.
 42. Gronberg BH; Bremnes RM; Flotten O; Amundsen T; Brunsvig PF; Hjelde HH; Kaasa S; von Plessen C; Stornes F; Tollali T; Wammer F; Aasebo U; Sundstrom S; Phase III Study by the Norwegian Lung Cancer Study Group: Pemetrexed Plus Carboplatin Compared With Gemcitabine Plus Carboplatin As First-Line Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer.; *J Clin Oncol.* 2009 May 11.
 43. Manegold C; Bergman B; Chemaissani A; Dornoff W; Drings P; Kellokumpu-Lehtinen P; Liippo K; Mattson K; van Pawel J; Ricci S; Sederholm C; Stahel RA; Wagenius G; van Walree N; ten Bokkel-Huinink W; Single-agent gemcitabine versus cisplatin-etoposide: early results of a randomised phase II study in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer.; *Ann Oncol* 1997 Jun;8(6):525-9.
 44. Klastersky J; Sculier JP; Lacroix H; Dabouis G; Bureau G; Libert P; Richez M; Ravez P; Vandermoten G; Thiriaux J; et al; A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 07861; *J Clin Oncol* 1990 Sep;8(9):1556-62.

45. Scagliotti GV; Parikh P; von Pawel J; Biesma B; Vansteenkiste J; Manegold C; Serwatowski P; Gatzemeier U; Digumarti R; Zukin M; Lee JS; Mellempgaard A; Park K; Patil S; Rolski J; Goksel T; de Marinis F; Simms L; Sugarman KP; Gandara D; Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer.; *J Clin Oncol.* 2008 Jul 20;26(21):3543-51. Epub 2008 May 27.
46. Ciuleanu T; Brodowicz T; Zielinski C; Kim JH; Krzakowski M; Laack E; Wu YL; Bover I; Begbie S; Tzekova V; Cucevic B; Pereira JR; Yang SH; Madhavan J; Sugarman KP; Peterson P; John WJ; Krejcy K; Belani CP ; Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study.; *Lancet.* 2009 Sep 18.
47. Azzoli CG; Baker S Jr; Temin S; Pao W; Aliff T; Brahmer J; Johnson DH; Laskin JL; Masters G; Milton D; Nordquist L; Pfister DG; Piantadosi S; Schiller JH; Smith R; Smith TJ; Strawn JR; Trent D; Giaccone G; American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer.; *J Clin Oncol.* 2009 Dec 20;27(36):6251-66. Epub 2009 Nov 16.
48. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study.; Cappuzzo F; Ciuleanu T; Stelmakh L; Cicens S; Szczesna A; Juhasz E; Esteban E; Molinier O; Brugger W; Melezinek I; Klingelschmitt G; Klughammer B; Giaccone G; *Lancet Oncol.* 2010 Jun;11(6):521-9. Epub 2010 May 20.
49. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al: Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma; *N Engl J Med* 361:947-957, 2009
50. 35. ESMO 2010 Dr. Caicun Zhou at all. OPTIMAL phase III prospective study , erlotinib, an epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI) vs. standard platinum-based chemotherapy in Asian patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC)
51. Sandler A; Gray R; Perry MC; Brahmer J; Schiller JH; Dowlati A; Lilienbaum R; Johnson DH; Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer ; *N Engl J Med.* 2006 Dec 14;355(24):2542-50.
52. Reck M; von Pawel J; Zatloukal P; Ramlau R; Gorbounova V; Hirsh V; Leighl N; Mezger J; Archer V; Moore N; Manegold C ;Phase III Trial of Cisplatin Plus Gemcitabine With Either Placebo or Bevacizumab As First-Line Therapy for Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: AVAIL; *J Clin Oncol.* 2009 Feb 2.

53. Pirker R; Pereira JR; Szczesna A; von Pawel J; Krzakowski M; Ramlau R; Vynnychenko I; Park K; Yu CT; Ganul V; Roh JK; Bajetta E; O'Byrne K; de Marinis F; Eberhardt W; Goddemeier T; Emig M; Gatzemeier U; Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial; *Lancet*. 2009 May 2;373(9674):1525-31.
54. Lynch TJ; Patel T; Dreisbach L; McCleod M; Heim WJ; Hermann RC; Paschold E; Iannotti NO; Dakhil S; Gorton S; Pautret V; Weber MR; Woytowicz D ; Cetuximab and first-line taxane/carboplatin chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: results of the randomized multicenter phase III trial BMS099; *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):911-7. Epub 2010 Jan 25.
55. World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. WHO Offset Publication No. 48. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1979.
56. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47:207–14.
57. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205–16.
58. Simmons DL, Dounce AL An improved preparation of sodium deoxyribonucleated J. *Am Chem Soc* 1952; 74; 1724-6
59. Ohrvik A, Lindh M, Einarsson R, Grassi J, Eriksson S.; Sensitive nonradiometric method for determining thymidine kinase 1 activity.; *Clin Chem*. 2004 Sep;50(9):1597-606. Epub 2004 Jul 9
60. Wintersberger E. Regulation and biological function of thymidinekinase. *Biochem Soc Trans*. 1997; 25:303-308.
61. Von Euler.H. Rivera P., Aronsson A-C., Bengtsson C., Eriksson S. 2008. Monitoring therapy in canine malignant lymphoma and leukemia with serum thymidine kinase1 activity-evaluation of a new, fully automated non-radiometric assay. *Int Journal Oncology* 34, 505-510
62. Gronowitz JS, Hagberg H, Källander CF et al (1983) The use of serum deoxythymidine kinase as a prognostic marker, and in the monitoring of patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* 47(4):487–495
63. O'Neill KL, Abram WP, McKenna PG (1986) Serum thymidine kinase levels in cancer patients. *Ir J Med Sci* 155:272–274

64. Gronowitz JS, Bergström R, Nou E et al (1990) Clinical and serologic markers of stage and prognosis in small cell lung cancer. A multivariate analysis. *Cancer (Phila)* 66: 722–732
65. Bresnick E, Mayfield ED Jr, Liebelt AG et al (1971) Enzyme patterns in a group of transplantable mouse hepatomas of different growth rates. *Cancer Res* 31: 743–751
66. He, E. , Xu, X. H. , Guan, H. , Chen, Y. , Chen, Z. H. , Pan, Z. L., Tang, L. L., Hu, G. Z. , Li, Y. , Zhang, M., Zhou, J. , Eriksson, S. , Fornander, T. and Skog, S.(2010) 'Thymidine Kinase 1 is a Potential Marker for Prognosis and Monitoring the Response to Treatment of Patients with Breast, Lung, and Esophageal Cancer and Non-Hodgkin's Lymphoma', *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, 29: 4, 352 — 358
67. Luo P, He E, Eriksson S, Zhou J, Hu G, Zhang J, Skog S. Thymidine kinase activity in serum of renal cell carcinoma patients is a useful prognostic marker. *Eur J Cancer Prev.* 2009;18:220-224
68. He Q, Fornander T, Johansson H, Johansson U, Hu GZ, Rutqvist LE, Skog S. Thymidine kinase 1 in serum predicts increased risk of distant or loco-regional recurrence following surgery in patients with early breast cancer. *Anticancer Res.* 2006;26: 4753-4759.
69. Circulating Tumor M2 Pyruvate Kinase and Thymidine Kinase 1 Are Potential Predictors for Disease Recurrence in Renal Cell Carcinoma After Nephrectomy. Benjamin Nisman, Vladimir Yutkin, Hovav Nechushtan, Ofer N. Gofrit, Tamar Peretz, Simon Gronowitz, and Dov Pode. *Urology* 76: 513.e1–513.e6, 2010.
70. Broët P, Romain S, Daver A et al (2001) Thymidine kinase as a proliferative marker: clinical relevance in 1,692 primary breast cancer patients. *J Clin Oncol* 19: 2778–2787
71. Chen Y, Ying M, Chen Y, Hu M, Lin Y, Chen D, Li X, Zhang M, Yun X, Zhou J, He E, Skog S/Serum thymidine kinase 1 correlates to clinical stages and clinical reactions and monitors the outcome of therapy of 1,247 cancer patients in routine clinical settings./ *Int J Clin Oncol.* 2010 Aug;15(4):359-68. Epub 2010 Apr 1.
72. Feld R, Borges M, Giner V et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1994;11(Suppl 3):19-23.)
73. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980; 65:25-32.
74. Jeremic B, Milicic B, Dagovic A et al. Pretreatment clinical prognostic factors in patients with stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003;129:114-22.

75. Maeda T, Ueoka H, Tabata M et al. Prognostic factors in advanced non-small cell lung cancer: elevated serum levels of neuron specific enolase indicate poor prognosis. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30:534-41.
76. Charloux A, Hedelin G, Dietemann A et al. Prognostic value of histology in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997;17: 123-34.
77. Chansky K, Sculier JP, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;40: 792-801.
78. Ferguson, MK, Wang, J, Hoffman, PC, et al. Sex-associated differences in survival of patients undergoing resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 245.
79. Cerfolio, RJ, Bryant, AS, Scott, E, et al. Women with pathologic stage I, II, and III non- small cell lung cancer have better survival than men. *Chest* 2006;130:1796.
80. Shibuya, K, Inoue, M, Lopez, AD. Statistical modeling and projections of lung cancer mortality in 4 industrialized countries. *Int J Cancer* 2005; 117:476.
81. Fu, JB, Kau, TY, Severson, RK, Kalemkerian, GP. Lung cancer in women: analysis of the national surveillance, epidemiology, and end results database. *Chest* 2005; 127:768.
82. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1618–1626.
83. Borges, M., Sculier, JP., Paesmans, M., et al. Prognostic factors for response to chemotherapy containing platinum derivatives in patients with unresectable nonsmall cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 1996;16: 21–33.
84. Topolcan, Ondrej; Holubec, Lubos; The role of thymidine kinase in cancer diseases ; *Expert Opinion on Medical Diagnostics*, Volume 2, Number 2, February 2008, pp. 129-141(13)
85. Hallek M, Emmerich B, Strohmeyer S, Busch R, Reichle A, Senekowitsch R.; Activity of serum thymidine kinase in non-Hodgkin lymphoma: relationship to other prognostic factors.; *Klin Wochenschr.* 1988 Aug 15;66(16):718-23.
86. Suki S, Swan F Jr, Tucker S, Fritsche HA, Redman JR, Rodriguez MA, McLaughlin P, Romaguera J, Hagemester FB, Velasquez WS, et al.; Risk classification for large cell lymphoma using lactate dehydrogenase, beta-2 microglobulin, and thymidine kinase., *Leuk Lymphoma.* 1995 Jun;18(1-2):87-92
87. Di Raimondo F, Giustolisi R, Lerner S, Cacciola E, O'Brien S, Kantarjian H, Keating MJ. Retrospective study of the prognostic role of serum thymidine kinase level in CLL

- patients with active disease treated with fludarabine. *Ann Oncol.* 2001 May;12(5):621-5.
88. Musto P, Bodenizza C, Falcone A, D'Arena G, Scalzulli P, Perla G, Modoni S, Parlatore L, Valvano MR, Carotenuto M. Prognostic relevance of serum thymidine kinase in primary myelodysplastic syndromes: relationship to development of acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 1995 May; 90(1): 125-30.
 89. Fujiwaki R, Hata K, Nakayama K, Moriyama M, Iwanari O, Katabuchi H, Okamura H, Sakai E, Miyazaki K. Thymidine kinase in epithelial ovarian cancer: relationship with the other pyrimidine pathway enzymes. *Int J Cancer.* 2002 May 20; 99(3): 328-35.
 90. Hallek M, Touitou Y, Lévi F, Mechkouri M, Bogdan A, Bailleul F, Senekowitsch R, Emmerich B. Serum thymidine kinase levels are elevated and exhibit diurnal variations in patients with advanced ovarian cancer. *Clin Chim Acta.* 1997 Nov 28; 267(2): 155-66.
 91. Fujiwaki R, Hata K, Moriyama M, Iwanari O, Katabuchi H, Okamura H, Miyazaki K. Clinical value of thymidine kinase in patients with cervical carcinoma. *Oncology.* 2001; 61(1): 47-54.
 92. Romain S, Christensen IJ, Chinot O, Balslev I, Rose C, Martin PM, Thorpe SM. Prognostic value of cytosolic thymidine kinase activity as a marker of proliferation in breast cancer. *Int J Cancer.* 1995 Mar 29; 61(1): 7-12.
 93. Larson A, Fritjofsson A, Norlen BJ, Gronowitz JS, Ronquist G. Prostate specific acid phosphatase versus five other possible tumour markers: a comparative study in men with prostatic carcinoma. *Scand.J.Clin.Lab.Invest.Suppl.* 1985; 179: 81-8.
 94. Letocha H, Eklöv S, Gronowitz JS, Norlen BJ, Nilsson S. Deoxythymidine kinase in the staging of prostatic adenocarcinoma. *Prostate* 1996; 29: 15-9.
 95. He Q, Skog S, Fornander T et al (2006) Thymidine kinase 1 in serum predicts increased risk of distant or loco-regional recurrence following operation of early breast cancer patients. *Anticancer Res* 26:4753–4760
 96. Borovanski J, Stribrna J, Elleder M, Netíkova I.; Thymidine kinase in malignant melanoma ;*Melanoma Res.* 1994 Oct;4(5):275-9.
 97. Foekens JA, Romain S, Look M et al (2001) Thymidine kinase and thymidylate synthase in advanced breast cancer: response to tamoxifen and chemotherapy. *Cancer Res* 61: 1421–1425

98. He Q, Zou L, Zhang PA, Lui JX et al (2000) The clinical significance of thymidine kinase 1 measurement in serum of breast cancer patients using anti-TK1 antibody. *Int J Biol Markers* 15: 139–146
99. Zou L, Zhang PG, Zou S et al (2002) The half-life of cytosolic thymidine kinase in serum by ECL dot bolt: a potential marker for monitoring the response to surgery of patients with gastric cancer. *Int J Biol Markers* 17: 135–140
100. Li HX, Zhang S, Lei DS et al (2005) Serum thymidine kinase 1 (STK1) is a prognostic and monitoring factor in patients with non-small-cell lung cancer. *Oncol Rep* 13: 145–149
101. Xu XH, Zhang YM, Shu XH et al (2008) Serological thymidine kinase 1 reflects progression of pre-malignant and malignant tumours during therapy. *Mol Med Rep* 1: 705–711
102. Topolcan O, Holubec L Jr, Finek J, Stieber P, Holdenrieder S, Lamerz R, Holubec Sen L, Svobodova S, Visokai V, Lipska L; ; *Anticancer Res.* 2005 May-Jun;25(3A):1831-3.
103. Gronowitz JS, Källander CFR, Diderholm H, Hagberg H, Pettersson U. Application of an in vitro assay for serum thymidine kinase: results on viral disease and malignancies in humans. *Int. J. Cancer* 1984; 33: 5-12
104. Li Z, Wang Y, Ma J, He J, Zhou J, He E, Skog S. Transient increase in serum thymidine kinase 1 within one week after surgery of patients with carcinoma. *Anticancer Res.* 2010 Apr;30(8A): 1295-9