

SİGARA VE AKCİĞER KANSERİ

Nurdan KÖKTÜRK, Can ÖZTÜRK, Ceyda Erel KIRIŞOĞLU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Akciğer kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerde ve kadınlarda en sık ölüme yol açan kanserdir. Sigara, akciğer kanseri için majör risk faktörü olup, olguların % 90'ından sorumludur. Ancak, her sigara içen kişide kanser görülmemektedir. O halde kimde kanser gelişeceğini hangi faktörler belirler? Son yıllarda sitogenetik, moleküler biyoloji, hücre biyolojisi bilimlerindeki gelişmeler bu sorunun yanıtını bulmaya yönelik bilgiler elde etmemizi sağlamıştır.

Bu derleme, sigara ve akciğer kanseri arasındaki nedensel ilişkiyi özetlemeyi amaçlamıştır. Bu bağlamda, DNA addüktleri, addüktlerin oluşum mekanizmaları ve etkilerinin yanısıra, akciğer kanseri gelişiminden sorumlu tutulan başlıca genetik değişiklikler gözden geçirilmiştir. Akciğer kanserindeki çok aşamalı oluşum, morfolojik değişiklikler ve bununla ilişkili antijen ekspresyonları da ana hatları ile özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, moleküler biyoloji, sigara

(Solunum 2003;5:139-145)

SUMMARY

Cigarette Smoking and Lung Cancer

Lung cancer is the leading cause of cancer deaths in both men and women in the United States of America. Smoking is the major risk factor for the development of lung cancer since >90% of the lung cancer patients are among smokers. However not all smokers have lung cancer. Therefore which factors determine the development of lung cancer? Recent progress on cytogenetics, molecular and cellular biology have provided information to find an answer to this question.

This review focuses on the causative relationship of smoking and lung cancer. Besides DNA adducts and their mechanisms of action, major genetic variations responsible for the development of lung cancer are reviewed. Multiphase evolution of lung cancer, field cancerization and associated antigen expressions are summarized.

Key words: Lung cancer, molecular biology, smoking

(Solunum 2003;5:139-145)

Sigara ve akciğer kanseri arasındaki ilişki, dünya çapındaki epidemiyolojik çalışmalarla kanıtlanmıştır (1). Akciğer kanserlerinin %80-90' ı, sigara içenlerde ortaya çıkmaktadır. Sigara içenlerde akciğer kanseri gelişim riski, hiç sigara içmemiş kişilere göre 10-65 kat artmaktadır. Pasif sigara içicilerinde ise normal popülasyona göre bu riskin % 20 arttığı bilinmektedir (2). Akciğer kanseri gelişiminde sigaranın rolü göz

önüne alındığında, akciğer kanseri önlenabilir kanserler arasındadır⁽¹⁾.

Ülkemizde 1997 yılında Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi'nin yayınladığı raporda, akciğer kanserinin, tüm kanserler içinde %17.6 oranıyla birinci sırayı aldığı saptanmıştır. Ülkemize ait istatistiksel veriler çok sağlıklı olmamakla birlikte, yılda 30.000-40.000 arasında akciğer kanserine bağlı ölüm olduğu

tahmin edilmektedir^(3,4). Gelişmiş ülkelerde son yirmi yıldaki sigara karşıtı kampanyalar ile, yıllık sigara tüketimi %25-30 azalırken, ülkemizde %13.7 artış göstermiştir. 1997 yılına ait verilere göre, ülkemizde erkeklerin % 51'i, kadınlarınsa % 49'u günlük düzenli sigara içicisidir⁽⁴⁾. Araştırmalara göre, kadınlardaki sigara içme alışkanlığı, erkeklere oranla 2-3 kat kadar artmıştır. Sigara tüketiminin bu derece yoğun olduğu ülkemizde akciğer kanseri, önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir^(3,4).

Sigaranın akciğer kanseri gelişimindeki kesin rolü, 1960'lardan itibaren açık bir şekilde ortaya konmuş ve 1970'li yıllardan itibaren, sigara karşıtı kampanyalar, gelişmiş ülkelerde etkinliklerini hızla arttırmışlardır. Sigara, akciğer kanserinin % 90'ından sorumludur, ancak her sigara içen kişide akciğer kanseri gelişmemektedir. O halde kim kanser olmaya adaydır? Kimin kanser olacağını belirleyen başlıca faktör nedir? Bu soruların yanıtını bulmak, son yıllardaki araştırmaların başlıca amacıdır. Yapılan çalışmalar, çevresel faktörlerin yanı sıra, genetik faktörlerin de kansere duyarlılıkta önemli rol oynadığını ortaya koymuştur. Örneğin, 105 aileden 973 kişide yapılan bir araştırmada, sigara içme alışkanlığı ile kromozom 5q üzerindeki bir lokus arasında yakın ilişki saptanmıştır^(5,6).

Akciğer kanserine yatkınlığın da ailesel bir geçiş olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Akciğer kanserli bireylerden oluşan 337 ailede yapılan bir çalışmada, otozomal dominant olarak geçen nadir bir genin sorumlu olabileceğine dair kanıtlar saptanmıştır. Bu geçiş erken yaşta kansere yakalanmış kişilerde tanımlanmıştır. Kromozom 3'ün kısa kolu, kromozom 13q'daki retinoblastom lokusu ve kromozom 17'in kısa kolu gibi çeşitli gen lokuslarının, akciğer kanserine olan duyarlılıkla ilgili oldukları ortaya konmuştur. Üzerinde durulan bir diğer konu ise, karsinojenleri aktif metabolitlerine dönüştüren enzimler ile, bunları detoksifiye eden enzimlerde meydana gelen genetik polimorfizmlerdir. Kişisel bazda ele alındığında, tek bir enzim polimorfizmi olan bir kişide gelişen akciğer kanserini tamamıyla bu nedene bağlamak çok doğru olmayabilir ancak; yapılan çalışmalarda, bu enzimlerdeki polimorfizmin akciğer kanseri riskini çeşitli oranlarda arttırdığı saptanmıştır⁽⁵⁾.

Çok sayıdaki literatüre rağmen şimdiye dek geniş meta analizler yapmak mümkün olamamıştır. Bunun başlıca nedeni, kullanılan metodlardaki ve hasta popülasyonundaki farklılıklardır. Bu nedenle, geniş serilerden DNA örnekleri toplanarak yapılan epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır. Son yıllarda

bu konuda ümit verici iki büyük gelişme olmuştur. Bunlardan biri, insan genom projesinin tamamlanmasıdır. Bunun sonucu olarak, 100 000 adet insan genindeki polimorfizmleri tanımlamak olası hale gelmiştir. Bu çok heyecan verici gelişmenin dışında, "oligonükleotid array" teknolojisinin icadı da çok önemlidir. Bu teknoloji sayesinde DNA zincirleri otomatik olarak hızlı bir şekilde analiz edilebilecektir⁽⁵⁾.

Sigara dumanına maruz kalan dokularda çeşitli morfolojik değişiklikler ve DNA hasarı meydana gelir. DNA'daki bu hasar neoplastik süreci tetikler. Bu aşamadaki değişiklikler erken lezyonlardır ve geri dönüşümlü olabilir. Neoplastik sürecin başladığı hücrelerde çeşitli antijenler salgılanır ve hücre proliferasyonu ve tümöral oluşum ile sonlanan bir süreç ortaya çıkar. Bu süreçte kişiye ait genetik faktörler de önemli rol oynar⁽⁶⁻⁸⁾.

Bu derlemede, genel olarak sigaranın nasıl genetik hasar oluşturduğu, oluşan karsinojenlerin nasıl metabolize edildiği, bu konuda kişiye ait genetik faktörlerin neler olduğu, preneoplastik lezyonlar ve bunlara ait antijenik belirleyiciler ve çok aşamalı kanser teorisi kısaca anlatılmış ve okuyucuya sigara ve akciğer kanseri ilişkisi hakkındaki güncel bilgilerin aktarılması amaçlanmıştır.

Sigara Dumanındaki Karsinojenler Nelerdir?

Akciğer kanserinin primer nedeni sigara içiciliğidir. Sigara dumanının karsinojenik etkisi, karsinojenlerin DNA'ya ulaşması, DNA'da hatalı kodlama ve mutasyon oluşmasına bağlıdır. Sigaranın kanser riskini arttırması, aynı zamanda maruziyetin özelliklerine de bağlıdır. Bu özellikler; sigara içme süresi, günlük sigara içme miktarı, sigaranın ağızda kalma süresi, izmaritin uzunluğu gibi faktörlerdir. Filtreli sigaralar filtrelessizlerden daha az zararlı bulunmuşlardır⁽⁷⁾. Sigara; karsinojenler, kokarsinojenler (kendileri karsinojen olmayan ancak diğer maddelere karsinojen özellik kazandıran) ve tümör promotörleri (karsinojenezisi reversibl olarak potansiyalize eden ve kendileri karsinojen olmayan maddeler) olmak üzere binlerce substrat içerir. Sigara dumanındaki major karsinojenler; polisiklik hidrokarbonlar, aromatik aminler, nitrozaminler, piridin alkaloidler ve radyoaktif bileşenlerdir. Bunların içinde nitrozamin 4-(metilnitrozamin)-1-(3 piridil)-1-butanon (NNK) en potent ve mutajen karsinojendir ve nikotinin nitrozasyonundan oluşur^(8,9).

Sigara dumanının "mainstream" denilen ana bileşeni cm³'de, 1.3x10¹⁰ partikül ve gaz fazında olmak üzere serbest radikaller içerir. Karsinojenlerin çoğu, partikül

fazında yer alır. “Sidestream” denilen sigara ucundan havaya yayılan duman ise, gaz partikül oranı bakımından “mainstream”den farklıdır “Sidestream”de karbonmonoksit, amonyum, formaldehit, benzen, nikotin, akrolein ve diğer pek çok mutajenik madde mevcuttur⁽⁸⁾.

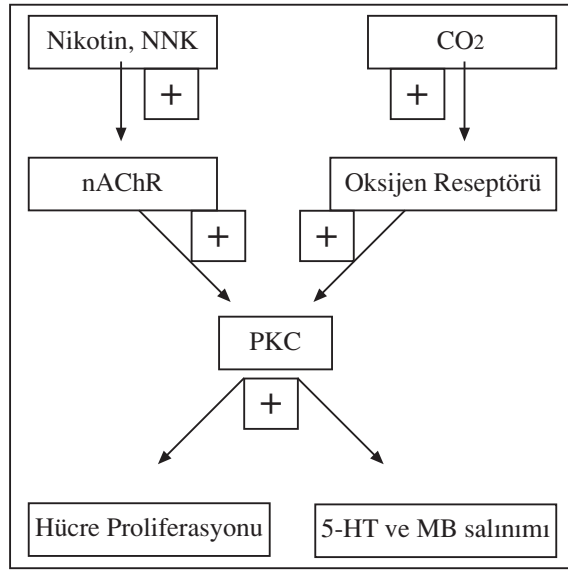
Sigara Nasıl Genetik Hasar Oluşturur?

Sigaradaki substratlar, DNA’da doğrudan hasar oluşturabilecekleri gibi, enzimler tarafından aktif metabolitlerine dönüşerek de etki gösterebilirler⁽¹⁰⁾. Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), dokuda ilk olarak fenol, dihidrodol ve merkaptirik asitlere dönüşürler. Ara dioller ve fenol epoksitler, PAH’ın başlıca metabolitleri olup, hücresel makromoleküllerle kovalent bağlar yaparlar ve DNA-hidrokarbon addüktlerini oluştururlar. Bu moleküllerin oranı, karsinojenik aktivite ile orantılıdır. Addüktler oluşuktan sonra, DNA’da nokta mutasyonlarına ve asenkron DNA replikasyonlarına neden olurlar. Bu değişiklikler, gen amplifikasyonuna ve malign transformasyona yol açarlar. Addüktlerin eliminasyonu; DNA tamirine, kimyasal instabiliteye ve hücre bölünmesi ile ilişkili işlemlere bağlıdır. Aktive nitroz bileşikler ile oluşturulan bileşikler; günler, hatta aylar boyunca stabilitesini koruyabilir. DNA addüktlerinin gelişimi gerek akciğer kanserli hastalarda, gerekse sigara içenlerde gösterilmiştir. Addükt gelişimi alkol tüketimi ile potansiyel olarak olur. Bu addüktler, fosfor³² işaretleme yöntemi ile belirlenebilmektedir. Sigara bırakıldıktan sonra zaman içinde bu addüktler azalır⁽¹¹⁾. Epidemiyolojik çalışmalarda kokarsinojenlerin ve tümör promotörlerinin de kanser gelişiminde önemli rol oynadığı ortaya konmuştur. Tümör promotörleri kendileri direkt DNA hasarı oluşturmazlar ancak, hücre yüzeyinde spesifik reseptörleri, özellikle de “protein kinaz C” ile etkileşerek indirekt olarak DNA transkripsiyonunu başlatırlar. Bu aşamada anormal hücre proliferasyonu ile sonuçlanan bir dizi olay meydana gelir⁽⁸⁾.

DNA Hasarına Aracılık Eden İndirekt Yollar Neler Olabilir?

Nikotin ve NNK, akciğer kanseri ile ilgili çalışmalarda en çok adı geçen tütün bileşenleridir. NNK, nikotinin nitrozasyonu ile oluşur. Bu işlem tütünün saklanması sırasında in vitro, ya da memelilerde tükrükte bulunan fizyolojik bakterilerce in vivo olarak yapılır. Yapılan tüm in vitro ve hayvan deneylerinde, 100 M gibi yüksek konsantrasyonlardaki NNK’nin akciğer kanserine yol açtığı saptanmıştır. Ancak ilginç olan, bu yüksek konsantrasyondaki NNK, ancak uzun yıllar sigara içen

bir kişideki kümülatif doz olabilir. O halde, çok daha düşük konsantrasyondaki NNK, in vivo koşullarda diğer pek çok faktörün de etkisi ile akciğer kanseri oluşturabilmektedir. Bazı bilim adamlarına göre; elde edilen bu gözlemler DNA addüktlerinin tek başlarına karsinojenezden sorumlu olmadıklarının bir kanıtıdır⁽⁹⁾. Bu hipotezi savunan çalışmaların birkaçında, normalde nonproliferatif özellikte olan akciğerdeki nöroendokrin hücrelerin (NE) hangi mekanizmalarla proliferatif faza geçerek neoplastik süreci başlattığı araştırılmıştır. Elde edilen verilere göre, yeterli dozda nikotin ve NNK, nikotinik asetilkolin reseptörleri (nAChR) ile etkileşime girer ve ortamdaki CO₂ konsantrasyonu % 5’in üzerine çıktığında doza bağımlı ve selektif olarak nöroendokrin hücreler üzerinde proliferatif süreci başlatır. Bu sırada CO₂, oksijen reseptörleri üzerinden etki eder. Bu iki yol sinerjistik etki yapar ve sonunda protein kinaz C (PKC) aktivasyonuna ve nöroendokrin hücrelerden büyüme faktörlerinin salınımına yol açar ve bu da hücre proliferasyonunu başlatır (Şekil 1). Burada ilginç olan; CO₂’in tek başına stimülasyonu, proliferatif yanıtı tetikleyebilirken, nAChR’n tek başına stimülasyonunun proliferasyon üzerinde hiç bir etkisi olmamasıdır. Bu sonuç, kronik akciğer hastalığının akciğer kanseri riskini hangi mekanizmalarla arttırdığına ait bir açıklama da olabilir. Tüm bu mekanizmalar, NE hücrelerin fonksiyonlarındaki değişiklikler üzerine kurulduğundan, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) gelişimi için rahatlıkla hipotez olarak öne sürülebilir. Adenokarsinomda ise, hedef hücreler Clara hücreleri ve tip II alveolar hücrelerdir. Clara hücrelerinde salınım, beta adrenerjik reseptörler üzerinden olur. Yapılan deneylerde, nAChR’ü adenokarsinom hücre dizilerinde saptanmış olmakla beraber, NE hücrelerindeki aksine, nikotin bu reseptörleri stimüle edememiştir. Aynı şekilde, yüksek CO₂ düzeyleri de, stimülasyon yaratmamıştır. Dolayısıyla, Clara hücrelerindeki proliferasyondan diğer mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Burada, yine otonomik innervasyon modeli üzerinde durulmuş ve adrenerjik stimülasyon üzerinde çalışılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, NNK’nin beta adrenerjik reseptörlerle etkileştiği ve buna bağlı olarak da proliferasyonu indüklendiği saptanmıştır. Bu etki beta reseptör agonistler ile stimüle edilebilir. İşte bu ilginç bulgu nedeniyle, Schuller ve ark.⁽⁹⁾, kronik obstrüktif akciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçların, aynı zamanda Clara hücrelerinin proliferasyonuna da neden olabileceğini savunmaktadır.



Şekil 1: Nikotin ve NNK'nın otonomik innervasyon üzerinden etkileri
NNK: 4 metilnitrosamino-1-3-piridil 1-butanon, **nAChR:** nikotinic asetilkolin reseptörü, **PKC:** protein kinaz C, **5-HT:** 5hidroksitriptamin, **MB:** Bombesin
 Nikotin ve NNK, nAChR ile etkileşime girer ve ortamdaki CO₂ konsantrasyonu % 5'in üzerine çıktığında doza bağımlı ve selektif olarak nöroendokrin hücreler üzerinde proliferatif süreci başlatır. Bu sırada CO₂, oksijen reseptörleri üzerinden etkir. Bu iki yol sinerjistik etki yapar ve sonunda PKC aktivasyonuna ve nöroendokrin hücrelerden büyüme faktörlerinin salınımına yol açar ve bu da hücre proliferasyonunu başlatır.

Kaynak 9'dan alınmıştır.

Karsinojen Hedef Dokuda Ne İle Karşılaşır?

Hedef dokuda karsinojen emilimini, dağılımını ve birikimini etkileyen her faktör kanser duyarlılığını etkiler. Karsinojenezin başlaması için reaktif olmayan karsinojenleri, reaktif hale dönüştüren aktive edici enzim sistemlerine ihtiyaç vardır. Bunlara Faz I enzimler denir. Bu enzim sistemleri, endoplazmik retikulum (mikrozomal fraksiyonu), hücre çekirdeği, mitokondri gibi organellerin lipid yapıdaki membranlarında bulunurlar. Mikrozomal fraksiyondaki membran bağımlı mono-oksijenaz sistemi (MOS), NADPH-sitokrom redüktaz ve sitokrom P-450'yi içerirler. Nükleus ve mitokondri membranları ise sitokrom P 450 ve P 448'i içerirler. Hem insan hem de hayvan çalışmalarında akciğer dokularında bu enzim sistemleri gösterilmiştir. Bu sistemlerin çeşitli hücrelerdeki farklı konsantrasyonu kanser gelişimde farklı sonuçlar yaratabilir^(2,8,11,12). İnsanlarda ve sıçanlarda, P-450 enzimleri, Clara hücrelerinde, tip II alveolar hücrelerde ve alveolar makrofajlarda bulunur. Clara hücreleri ve tip II alveolar hücreler, özellikle adenokarsinomlarda progenitör hücreler olduğundan bu lokalizasyonların klinik önemi mevcuttur⁽¹²⁾. Karsinojenlerin aktivasyonunda Faz I

enzimler sorumlu iken, detoksifikasyonda Faz II enzimler rol oynar. Kanser gelişiminde Faz I ve Faz II enzimler arasındaki denge çok önemlidir^(2,12,13). Faz II enzimler, bileşikleri glutatyon, glukronid veya sülfat esterleri ile konjuge ederek inaktive eder⁽²⁾. Japonlardaki akciğer kanserlerinin % 10-20'sinden Faz I ve Faz II enzim polimorfizminin sorumlu olduğu saptanmıştır⁽¹²⁾. Bilinen Enzim Polimorfizimleri Nelerdir? Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), P450 1A1 (CYP 1A1 ve CYP 1B1) aracılığı ile mutajenik karsinojenlere dönüşürken, CYP 1A2, arilamin ve heterosiklik aminleri biyoaktif eder. CYP 1A1 enzim aktivitesi artmış olanlarda, ırklara göre farklılık göstermekle birlikte, akciğer kanseri gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir^(2,11,13).

CYP 2D6, nitrojen içeren ilaçları (nöroleptikler, antidepresanlar, betablokörler gibi) metabolize eder. Bu enzim, NNK'yı mutajenik ürünlere dönüştürür. Debrisoquini metabolize etme hızına göre 3 formu bulunmaktadır (CYP 2D6A, CYP 2D6B, CYP 2D6C). CYP 2D6 polimorfizmi, akciğer kanseri gelişme riskini 9.1 kat artırır⁽¹²⁾. CYP 2A6 ve CYP 2E1 enzim polimorfizmi bulunanlarda da akciğer kanserine yakalanma riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir^(2,11). Glutathione S-Transferaz (GST), çeşitli endojen ve eksojen kimyasal maddeleri konjuge eden bir grup Faz II enzimdir. Antikanser ilaçları da etkilemesi nedeniyle bu enzimdeki polimorfik değişiklikler, kanser duyarlılığında olduğu gibi, tedaviye alınan yanıtta da önemli rol oynar. GST M1 eksikliği, akciğer (özellikle skuamöz tipte), larenks, meme ve mesane kanseri için risk faktörü olarak bildirilmiştir. Bu enzimin eksikliğinde akciğer kanseri gelişme riski 5.9 kat artarken, özellikle skuamöz hücreli akciğer kanseri gelişimi 9.1 kat artmaktadır^(11,13). GST T1'in epoksi ve peroksid bileşiklerine yüksek afinitesi vardır ve sigarada bulunan monohalometan, diklorometan ve aril epoksidlerin detoksifikasyonunda önemli görevleri bulunmaktadır. GST T1 eksikliği, larenks, akciğer ve sindirim sisteminden köken alan kanser gelişiminde risk faktörüdür⁽²⁾.

Arilamin N-Asetiltransferaz 1 ve 2 (NAT 1 ve NAT 2), arilaminleri ve heterosiklik aminleri detoksifiye ve biyoaktif eder. Hızlı NAT 2 aktivitesine sahip kişilerde, akciğer, larenks ve kolorektal kanser gelişme riski artmıştır⁽¹³⁾.

Myeloperoksidazlar, hidrojenperoksid ve klor anyonlarından hipoklorik asit oluşumunu katalizler. Hipoklorik asit, polimorfonükleer granülositlerde bulunan mikrobisidal ve mutajenik bir ajandır. PAH, aromatik aminler ve heterosiklik aminleri metabolize ederek çeşitli prokarsinojenleri aktive eder ve DNA

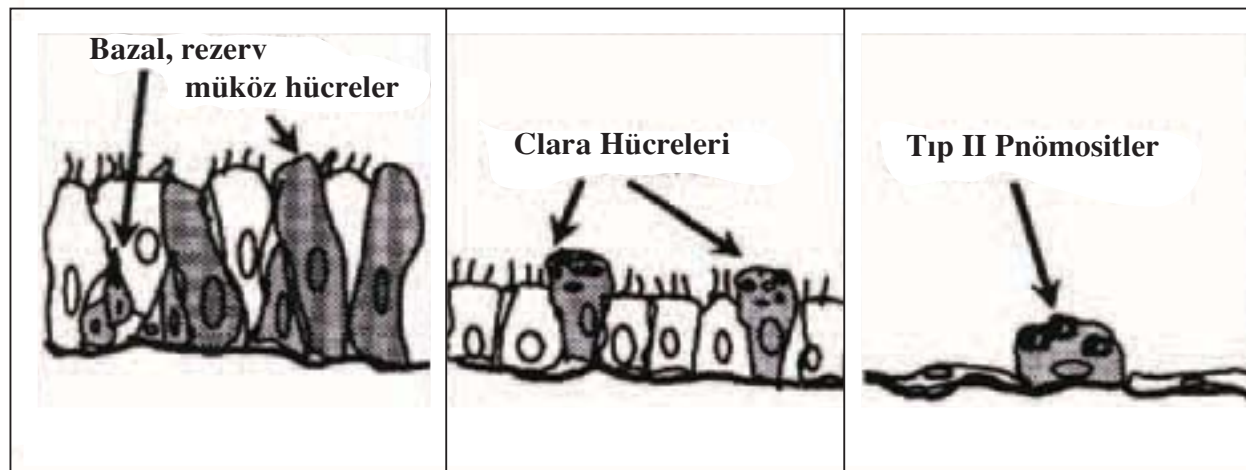
hasarına neden olur. Sık görülen polimorfizm şekli -463G>A transisyonudur. G varyantının 25 kat fazla transkripsiyon kapasitesine sahip olduğu in vitro olarak gösterilmiştir. Pek çok epidemiyolojik çalışmada, bu varyantın akciğer kanseri gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu, AA varyantında ise, akciğer kanseri gelişme riskinin %70 azaldığı gösterilmiştir⁽¹³⁻¹⁵⁾. Nötral endopeptidaz (NEP), bombesin benzeri nöropeptidleri nötralize eden hücre yüzeyinde lokalize bir enzimdir. KHAK ve KHDAK'inde (özellikle adenokarsinomda) NEP ekspresyonunun azalmış olduğu gösterilmiştir. Cohen ve ark.⁽¹⁶⁾, RT-PCR tekniği ile çoğu akciğer tümörünün, komşu normal dokuya göre hiç NEP ekspresyonu göstermediğini bildirmişlerdir.

Akciğer Kanserinin Çok Aşamalı Oluşum Teorisi Nedir?

Tüm bu karmaşık yollarla oluşan genetik hasar, akciğer dokusunda premalign lezyonların gelişimine neden olur. Bu erken lezyonlar, ilerleyip malign lezyonlara dönebileceği gibi, gerileyip kaybolabilirler de⁽¹⁷⁾. "Field carcinogenesis" teorisine göre, sigara dumanına maruz kalan tüm bronş epitelinde morfolojik olarak birtakım değişiklikler meydana gelir ve bu değişiklikler kanser gelişimine yol açar. Bunlar sırasıyla; hiperplazi, metaplazi, displazi, karsinoma in-situ ve invazif kanserdir. Bronkopulmoner sisteme ait neoplaziler, bronş, bronşiol ve alveol olmak üzere üç kompartmandan kaynaklanır. Bu kompartmanlarda yer alan progenitör hücreler, bronş duvarındaki bazal ve müköz hücreler, bronşiyollerdeki Clara hücreleri ve alveollerdeki tip II pnömositler olup, Şekil 2'de gösterilmiştir. Skuamöz ve KHAK genellikle santral kaynaklı iken, adenokarsinomlar periferik tümörlerdir. KHAK, tanısında genellikle uzak metastaz yapmış olduğundan

erken lezyonları hakkında çok az şey bilinmektedir. Mikroskopik olarak bu hücreler, çeşitli düzeylerde keratinizasyon ve interselüler köprü formasyonu oluştururlar. Bronş epitelinde olan progresif morfolojik değişiklikler; goblet ve bazal hücre hiperplazisi, skuamöz hücre metaplazisi, atipi veya displazi, karsinoma in-situ ve invazif kanserdir. Santral tümörler için progenitör hücreler; sekretuar hücreler, bazal hücreler ve rezerv hücrelerdir. Skuamöz metaplazide, psödostratifye silialı epitel, keratinize skuamöz epitele dönüşür ve deriye benzer bir hal alır. Eğer hücrenel ve nükleer anormallikler gelişecek olursa, histolojik tanımlama atipik skuamöz metaplazi, displazi ya da karsinoma in-situ halini alır. Atipide, DNA'daki diploid-triploid oranı artar. Bu durum, proliferatif aktivitede artışa ve anöploidiye yol açar⁽¹⁷⁾.

Akciğer kanserinde oluşan majör genetik değişiklikler Tablo 1'de sıralanmıştır. Bu genetik olaylar arasında olan 3p ve 9p'nin kaybı; hiperplazi ya da metaplazi gibi erken lezyonlarda bile saptanabilmektedir. p53, iyi bilinen bir tümör süpresör gen olup, özellikle displazi aşamasındaki hücrelerde mutasyona uğramış olduğu gözlenmektedir. Anormal p53 ekspresyonu, olayın neoplastik sürece ilerleyeceğinin bir belirtisi olabilir. Frajil histidin triad (FHIT) geni, bir diğer tümör süpresör gen olup apoptozisi indükler. 3p, 14.2 lokusunda bulunur. Preneoplastik ve neoplastik hücrelerde bu protein eksprese olmaz. Bu anormallik daha çok, in-situ karsinom fazında saptanır ve dolayısıyla bir erken faz belirleyicisi gibi değerlendirilebilir. Anjiogenezin bir göstergesi olan, mikrovasküler dansite artışı da, hiperplazi aşamasından invazyon aşamasına ilerledikçe artış göstermektedir⁽¹⁸⁾. Klinik olarak bronşiyal metaplazinin kanser gelişimindeki önemi tam olarak bilinmemektedir. Önemli olan, hücrenel atipinin ne



Şekil 2: Akciğer kanserindeki progenitör hücreler: Akciğer kanserindeki progenitör hücreler bronş duvarında bazal ve müköz hücreler, bronşiyollerde Clara hücreleri ve alveollerde tip II pnömositlerdir. Kaynak 9'dan alınmıştır.

zaman kanserleşmeye doğru ilerleyeceği ya da ne zaman geri dönüp kaybolacağını tahmin edebilmektir. Auerbach ve ark., 402 olguya ait otopsi çalışmasında, toplam 84 000 akciğer kesiti incelemiş ve karsinoma in-situ görülme sıklığının, içilen sigara miktarıyla orantılı olarak artmış olduğunu görmüşlerdir. Karsinoma in-situ, günde 1-2 paket sigara içenlerde incelenen kesitlerin % 4.3'ünde görülürken, günde 2-3 paket içenlerde kesitlerin % 11.4'ü ve akciğer kanseri nedeniyle ölenlere ait kesitlerin % 15'inde saptanmıştır. Bir diğer çalışmada, karsinoma in situ'nun, invaziv kanser haline alması için 4-5 yıllık bir sürenin geçtiği gösterilmiştir⁽¹⁹⁾. Hastaların 27-168 ay takip edildikleri bir diğer çalışmada, displazinin en ağır formlarının, nükleer atipinin, DNA değişikliklerinin bile reversibl olabileceği gösterilmiştir. Daha yeni yapılmış bir çalışmada ise, 6 aylık aralıklarla incelenen biyopsi örneklerinde sigaranın bırakılması ile metaplastik değişikliklerin gerilediği saptanmıştır⁽²⁰⁾. Periferik yerleşimli tümörlerde progenitör hücreler; Clara hücreleri, bazal hücreler, nöroendokrin hücreler ve tip II alveolar hücrelerdir. Bronşiyol epitelindeki morfolojik değişiklikler; nöroendokrin hücre hiperplazisi, goblet hücre metaplazisi, skuamöz metaplazi ve atipik tip II alveolar hücre hiperplazisi (AAH)'dir. KHDAK nedeniyle opere edilen hastalarda, tip II hücre anormallikleri en çok saptanan premalign lezyonlardır^(21,22). AAH'de surfaktan ilişkili protein A (SPA A) ve lameller cisimcikleri artmış olarak izlenir. Bunlar, normal yapıdaki tip II alveolar hücrelerin de ultrastrüktürel belirleyicileridir. SPA ve Clara hücresi sekretuar protein (CC 10) adenokarsinom için sensitif moleküler belirleyiciler olup, adenokarsinomlarda % 41 oranında, diğer KHDAK'lerinde ise daha az oranda ekspresyon olurlar. SPA B, erken tip adenokarsinomlarda uzun süreli yaşam süresi olan hastalarda saptanmış olup, akciğer adenokarsinomlarını, akciğer dışı adenokarsinomlardan ve mezotelyomadan ayırmada kullanabilecek bir belirleyicidir. Atipik alveolar hiperplazi (AAH), alveolar komponentin en iyi tanımlanmış premalign lezyonudur. Alveolar duvarda tek sıra küboidal hücrelerin oluşu ve kronik inflamasyon bulgularının olmaması ile tanımlanır. Bu hücrelerde nükleer düzensizlik ve hiperkromatizm bulunur. AAH ile invazif adenokarsinomu birbirinden ayırtmak son derece zordur. Bu aşamada bazı moleküler belirleyiciler kullanılabilir: Örneğin CEA, LeU M-1, B 72.3 ve K-ras, invazif karsinom aşamasında artmışken; c-jun, hiperplazi ve displazi aşamasında yüksek bulunmuştur⁽²³⁾.

Tablo I: Akciğer kanserinde başlıca görülen genetik değişiklikler

	KHAK	KHDAK
Kromozom 3p (LOH)	++++	+++
Kromozom 5q (LOH)	+++	++
p6 mutasyon	-	++
p53 mutasyon	+++	++
Rb mutasyon	+++	+
L-myc amplifikasyonu	+	-
N-myc amplifikasyonu	+	-
c-myc amplifikasyonu	+	+

KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri, **KHDAK:** Küçük hücreli dışı akciğer kanseri. **LOH:** Heterozigosite kaybı, **Rb:** retinoblastom. +++++. Çok fazla ekspresyon, ++++. Fazla ekspresyon, ++. Orta dereceli ekspresyon, +. Az ekspresyon, -: ekspresyon olmayışı

Kaynak 5'den alınmıştır.

Görüldüğü üzere son 10 yıldaki çalışmalar ile, akciğer kanseri biyolojisi, moleküler belirleyiciler ve sigara etkileşimi üzerine oldukça önemli bilgiler elde edilmiştir. Çok aşamalı kanser oluşumuna ait bilgilerimiz arttıkça, hedef moleküllere yönelik yeni tedavi stratejileri geliştirmek mümkün olabilecektir. Risk altındaki bireyleri belirleyen moleküler belirleyicilerin tam olarak tanımlanması tüm dünyanın üzerinde durduğu acil bir ihtiyaçtır. Yine de herkes tarafından kabul edilen değişmez gerçek; akciğer kanserini tedavi etmedeki en başarılı yöntemin, sigaradan uzak kalarak daha oluşmadan önlenmesidir.

KAYNAKLAR

1. Field JK. Selection and validation of new lung cancer markers for the molecular-pathological assessment of individuals with a high risk of developing lung cancer. In: Brambilla C, Brambilla E, eds. Lung tumors fundamental biology and clinical management. New York, Marcel Dekker Inc.1999; 287-302.
2. Wei Q, Spitz MR. The role of DNA repair capacity in susceptibility to lung cancer: A review. Cancer and Metastasis Reviews 1997;16:295-307.
3. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı. Yayın no: 582. Ankara, 1997.
4. Bilgel N. Türkiye'de Sigara İçme Yaygınlığı. In: Özyardımcı N, ed. Sigara ve Sağlık. 1. Baskı. Bursa, 2002;59-73.
5. Eisen T. The biology of lung cancer. In: Spiro S.G, ed. Lung

- Cancer: European Respiratory Monograph 17. London, 2001; 61-70.
6. Duggirala R, Almasy L, Blangero J. Smoking behaviour is under the influence of a major quantitative trait locus on human chromosome 5q. *Genet Epidemiol* 1999;17:(Suppl 1): S139-S144.
 7. Karadağ M. Sigara ve Akciğer Kanseri. In: Özyardımcı N; ed. Sigara ve Sağlık. 1. Baskı. Bursa: 2002;155-161.
 8. Jeffery PK. Cigarette smoke induced damage of airway mucosa. In: Lenfant C, Cheritn J, Dusser D, eds. Environmental impact on the airways from injury to repair. *Biology of lung cancer*. New York, Marcel Dekker Inc 1996;(93,13):299-353.
 9. Schuller HM. Effects of tobacco smoke constituents on lung cells. In: Kane MA, Bunn PA, eds. *Biology of lung cancer*. New York, Marcel Dekker Inc 1998;441-464.
 10. Shields PG, Harris CC. Çevresel faktörler nedeniyle oluşan kanserlerin moleküler epidemiyolojisi ve genetik özellikler. *JAMA* 1992;5:174-182.
 11. Davidson BJ, Hsu TC, Schantz SP. The genetics of tobacco-induced malignancy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119:1198-1205.
 12. Spivack SD, Fasco MJ, Walker VE, Kaminsky LS. The molecular epidemiology of lung cancer. *Crit Rev Toxicology* 1997; 27: 319-365.
 13. Brockmüller J, Cascorbi I, Henning S, ve ark. Molecular genetics of cancer susceptibility. *Pharmacology* 2000;61:212-227.
 14. Schabath M, Spitz M, Zhong X, ve ark. Genetic alterations of myeloperoxidases and lung cancer risk. *Carcinogenesis* 2000; 21:1163-1166.
 15. Williams JA. Single nucleotide polymorphisms, metabolic activation and environmental carcinogenesis: why molecular epidemiologists should think about enzyme expression. *Carcinogenesis* 2001;22:209-214.
 16. Cohen AJ, Bunn PA, Franklin W, ve ark. Neutral endopeptidase: Variable expression in human lung, inactivation in lung cancer, and modulation of peptide-induced calcium flux. *Cancer Research* 1996;56:831.
 17. Linnoila I. Topography of preneoplasia. Morphology and markers. In: Kane MA, Bunn PA, eds. *Biology of lung cancer*. New York, Marcel Dekker Inc. 1998;503-528.
 18. Pezzella F, Trivella M, Gatter K.C. Lung Cancer: Immunopathology. In: Spiro S.G, eds. *Lung Cancer: European Respiratory Monograph 17*. London, 2001;61-70.
 19. Saccomanno G, Archer VE, Auerbach O, ve ark. Development of carcinoma of the lung as reflected in exfoliated cells. *Cancer* 1974;33:256-270.
 20. Lee JS, Lippman SM, Benner SE, ve ark. Randomized placebo-controlled trial of isotretinoin in chemoprevention of bronchial squamous metaplasia. *J Clin Oncol* 1994;12:937-945.
 21. Jensen SM, Pass H, Jones JE, ve ark. Clara Cell 10 KD protein mRNA in normal and atypical regions of human respiratory epithelium. *Int J Cancer* 1994;58:629-637.
 22. Martinez A, Treston AM, Saldise L, ve ark. Expression of peptidyl-glycine alpha-amidating mono-oxygenase (PAM) enzymes in morphological abnormalities adjacent to pulmonary tumors. *Am J Pathol* 1996;149:707-716.
 23. Szabo E, Riffe ME, Steinberg SM, ve ark. Altered cjun expression: an early event in human lung carcinogenesis. *Cancer Res* 1996;56:305-315.