

AKCİĞER KANSERLERİNDE C-ERBB-2 ONKOGEN EKSPRESYONU VE BUNUN PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

Nevin IŞIK*, Lütifiye ERKAN*, Sibel YURT*, Asuman YEĞEN*, Nurdan KALKAN*, Nur ÜRER*, Filiz KOŞAR*,
Pembe ÇAĞATAY**

* Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İSTANBUL

** Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

En gelişmiş tedavi uygulamalarına rağmen tanı konduktan sonra tüm akciğer kanserli hastaların ancak %10-15'i 5 yıldan fazla yaşayabilmektedir. Bu nedenle hastalığın daha erken tanınması, tedavisi ve gelişiminin önlenmesinde yeni yöntemlere ihtiyaç vardır. Bu çalışmada; kliniğimizde akciğer kanseri tanısı alan 54 olgunun doku örneklerinde bir onkogen olan c-erbB-2 ekspresyonu immunhistokimyasal yöntemle değerlendirildi. C-erbB-2 ekspresyonunun mevcudiyeti, kanserin hücre tipi, evresi, histolojik diferansiyasyon derecesi ve prognoza etkili olduğu düşünülen biyokimyasal markerlar ile korele edilmeye çalışıldı. C-erbB-2 pozitifliği epidermoid karsinomda 13(%48,1), adeno karsinomda 7(%77,8), küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) 3(%27), küçük hücreli dışı akciğer kanserinde 6(%85) olarak tespit edildi.

Olgularımızın %59'unda c-erbB-2 ekspresyonu görülürken;en sık görülen histolojik subtipin adeno karsinom olduğunu saptadık. Tümör evresi, içilen sigara miktarı, kan LDH, alkalin fosfataz, Ca⁺⁺ ve Hb düzeyi gibi biokimyasal markrlar; ayrıca kilo kaybı ve performans durumu ile c-erbB-2 ekspresyonu arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptanmazken, histolojik diferansiyasyon (grade) ile c-erbB-2 pozitifliği arasında kuvvetli bir pozitif korelasyon saptadık (rs=0.809).

Sonuç olarak; akciğer kanseri oluşumunda c-erbB-2 onkogen ekspresyonu artışının, özellikle de adenokarsinoma alt tipinde ileri derecede ilişkisi vardır. Histolojik diferansiyasyon derecesi ile c-erbB-2 pozitifliği arasında kuvvetli pozitif korelasyon mevcudiyeti, bronkoskopik materyalde tümör diferansiyasyonunun önceden belirlenebilmesi açısından yönlendirici bir ip ucu olabilir. Biyolojik bir risk modeli oluşturmak üzere birçok onkogen ve tümör supressör genin sürvi ile birlikte değerlendirildiği daha geniş olgu serileri ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: akciğer kanseri, C-erb B-2, prognoz

SUMMARY

Expression of C-erb B-2 Oncogene In Lung Cancer and its Comparison with Prognostic Factors

In spite of advanced treatment methods only 10-15% of all lung cancer patients can survive more than 5 years after diagnosis. That's why new approaches are needed for early diagnosis, prevention of progression of the disease and treatment. In our study, we investigated c-erb B-2 oncogene expression with immunohistochemical methods in tissue samples of 54 patients with lung cancer. The correlation between expression of c-erb B-2 and cell type of cancer, stage of disease, degree of histological differentiation and biochemical markers which effect the prognosis was investigated. C-erb B-2 was positive in 13 (48,1%) epidermoid carcinoma, 7 (77,8%) adenocarcinoma, 3 (27%) small cell lung cancer, 6 (85%) non-small cell lung cancer.

We found c-erb B-2 expression in 59% of our cases and we determined that the most frequent subtype was also adenocarcinoma. No correlation was observed between c-erb B-2 expression and stage, smoking, serum LDH,ALP, Ca⁺⁺ and Hb levels, weight loss

and performance. However, it was strongly correlated with histological differentiation.

In conclusion, expression of the c-erb B-2 oncogene was related to development of lung cancer, especially to adenocarcinomas. As a result histological differentiation can also be determined through c-erb B-2 identification in tissue samples which were taken by bronchoscopy. To explain a biological risk analysis, large prospective series of patients with lung cancers are needed in which oncogenes and tumor supresor genes together are evaluated with survival rates.

Key words: C-erb-B-2, lung cancer, prognosis

GİRİŞ

Son yıllarda kanserin biyolojisi ve moleküler patogenezi ile ilgili bilgilerimizin artması sonucunda kanserin oluşum ve gelişmesinde asıl hedefin genetik materyalin kendisinin olduğu düşünülmektedir⁽¹⁾.

Kromozomal bozukluklar, myc ve c-erb onkogen ailelerinin amplifikasyonu veya hipersekresyonu, K-ras mutasyonları, p53 geninin moleküler değişiklikleri, akım sitometrisi(AS) parametreleri ve büyüme faktörlerinin hep birlikte akciğer tümörögenezinde rol aldıkları düşünülmektedir⁽²⁾.

Daha doğru bir evreleme sistemi sağlayabilmek için moleküler faktörler ve klinikopatolojik faktörlerin TNM evreleme sistemi ile kombinasyonu kullanılabilir. Bu yaklaşım rekürrens ve ölüm ile ilgili olarak yüksek riskli hastaların evrelenmesinde farklı stratejiler sağlayabilir⁽³⁾.

Bugüne dek surviyete etkisi açısından tümör evresinden daha anlamlı ve doğru bir prognostik faktör saptanamamıştır. Klinik, biyokimyasal ve moleküler markerler şimdiki evreleme sistemini desteklemek, subgruplar oluşturmak için kullanılabilir. ErbB-1 ve erbB-2 veya p53 onkogen ve tümör supresör genlerin belirlenmesi hastalığın prognozunu tayini ve tedaviye tümör cevabının tahmini açısından yol gösterici olabilir. Ayrıca bu genlerin kullanımlarının bir amacı da antikanser tedavi çalışmalarında faydalanmaktır. Bu markerların belirlenmesi agresif tedaviden fayda görebilecek yüksek riskli popülasyonun seçilmesine yardımcı olabilir.

Bu çalışmada akciğer kanserlerinde bir onkogen olarak rolü olduğu düşünülen c-erbB-2'nin kliniğimizde akciğer kanseri tanısı almış hastalardaki ekspresyon düzeylerini kanser dokusunda belirlemeye çalıştık. Ayrıca prognoz ile ilişkili olduğu düşünülen evre, histolojik tip, kilo kaybı, sigara içimi, tümör diferansiyasyon derecesi ve Ca⁺⁺, Hb, ALP ve LDH gibi biyokimyasal markırlar ile ilişkili olup olmadığını da araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Olgu Seçimi

Çalışmamızda Ocak 2000-Eylül 2001 tarihleri arasında Yedikule Göğüs Hastalıkları Hastanesi ve Göğüs Cerrahisi Merkezi'nde (YGHH) akciğer kanseri ön tanısı ile ayaktan poliklinik düzeyinde veya yatarak tetkik edilen ve histolojik ya da sitolojik bulgularla akciğer kanseri tanısı konan 60 hasta prospektif olarak incelendi.

Tüm olguların rutin fizik muayeneleri, konvansiyonel radyoloji ve toraks bilgisayarlı tomografileri (BT) değerlendirildikten sonra hemogram ve biyokimyasal incelemeleri yapıldı. Biyokimyasal parametrelerden prognoz açısından önemli olduğu kabul edilen Hb düzeyi, serum LDH, alkalin fosfataz, Ca⁺⁺ ve Karnofsky performans skalasına göre performans durumları değerlendirildi.

Histopatolojik verifikasyon, transtorasik iğne aspirasyonu (TTİA) veya bronkoskopik işlemler ile alınan biyopsi materyallerine göre yapıldı. Evreleme hasta cerrahi verilmişse cerrahide saptanan bulgularla (pTNM), cerrahi verilmeyen olgularda ise klinik bulgulara göre (cTNM) yapıldı. Kemik sintigrafisi yalnızca semptomu olan ve Ca⁺⁺ ve/veya alkalin fosfataz yüksekliği olan olgularda yapıldı.

Histopatolojik inceleme immünohistokimya boyaması YGHH patoloji laboratuvarında yapıldı. C-erb-B2 pozitifliği açısından inceleme cerrahiye verilen olgularda operasyon materyalinde, verilmeyen olgularda bronkoskopik materyalde yapıldı.

Cerrahiye verilmeyip inoperabl kabul edilen olguların bronkoskopik materyalinde diferansiyasyon, grade, vasküler ve lenfatik invazyon değerlendirmeye uygun bulunmadığı için yapılmadı. Bu olgularda yalnızca histopatolojik inceleme ve c-erbB2 ekspresyonu açısından immunhistokimyasal inceleme yapıldı. Cerrahiye verilen olgularda ise, cerrahide çıkarılan piyeste tümörün histopatolojik açıdan grade'i, vasküler ve lenfatik invazyonu değerlendirildi.

İmmunboyama

C-erbB-2 streptavidin-biotin immunoenzimatik sistem (Streptavidin-biotin lab. visia-corporation, ABD) ile boyandı. Biyopsi ve rezeksiyon parafin blokları 3-5mikron kalınlığında kesilip deparafinize ve rehidrate edildi. 10-15 dakika hidrojen peroksit blok muamele edilip iki kez tampon çözeltide yıkandı. Ultra V Block ile 5 dakika oda ısısında nonspesifik boyanma bloğu yapıldı. Yıkama monoklonal fare antikoru olan c-erbB-2/HER-2/neu oncoprotein Ab-17 (Clone-e2-4001+3B5) Neomarkers, ABD) oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra dört kez tamponda yıkandı. Oda ısısında Streptavidin peroksidadza 10 dakika muamele sonrası dört kez bufferda yıkandı. AEC kromogen ve AEG substrate ile 20 dakika muameleden sonra zıt boya yapıp kapatıldı. Boyamada pozitif kontrol olarak traulanın mukus guddesi kullanıldı Boyanmalar sitoplazmik ve membranöz boyanma olarak değerlendirildi. Sonuçlar, boyanma izlenmeyenler (-), zayıf boyanma (+), orta derecede boyanma (++), kuvvetli boyanma (+++) olarak kategorize edildi.

Değerlendirme:

Veriler STATA 5.0 paket programından yararlanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Değişkenler arasındaki ilişkinin anlamlılığı χ^2 testi ve Fischer kesin olasılık testi ile ; anlamlı bulunan ilişkilerin yönü de Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. $P<0.05$ istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza alınan 60 olgudan 6 tanesi immün boyama uygun bulunmadığından 6 olgu çalışmadan çıkarıldı. 1 olgu eksitus olduğu için evrelendirilemedi. 54 olgu immunohistokimyasal olarak değerlendirilmeye uygun bulundu. 53'ü erkek, 1'i kadındı. Yaş dağılımı en küçüğü 25, en büyüğü 84 olmak üzere ortalama yaş 58 ± 11.3 yıl idi. 2 olgu dışında hepsi sigara içicisi idi. Dağılım 0-150 paket/yıl arasında değişiyordu. (ortalama $51.4 \pm 33,1$ paket/yıl).

Olguların 27'si (%50) epidermoid karsinom, 9'u (%16.7) adeno karsinom, 11'i (%20.4) küçük hücreli karsinom, 7'si (%12.9) küçük hücreli dışı diğer akciğer karsinom (3'ü patolojik olarak sınıflaması yapılamayan küçük hücreli dışı akciğer kanseri, 3'ü (%5.5) büyük hücreli, 1'i (%1.9) adenoskuamöz hücreli akciğer kanseri) idi (Tablo I).

Tablo I: Olguların histopatolojik olarak dağılımı

Histopatolojik tip	Hasta sayısı	%
Epidermoid	27	%50
Adeno	9	%16.7
KHAK	11	%20.4
Adeno skuamöz	1	%1.9
Büyük hücreli	3	%5.5
KHDAK (Toplam)	43	%79.6
*KHDAK diğer	3	%5.5

*Diğer:Histopatolojik olarak küçük hücreli olmayan kanserler arasında bir ayrım yapılamayan kanserler.

54 olgunun 31'i (%57.4) inoperabl kabul edilerek cerrahi tedavi uygulanmadı. 23 (%42.6) olgunun operabl olduğuna karar verilerek mediastinoskopi veya mediastinoskopi + torakotomi yapıldı. Böylece olguların 14'ünde cerrahi piyeste, geri kalan 40 olguda biyopsi materyalinde c-erbB-2 çalışıldı.(Tablo II)

Tablo II: Olgulara uygulanan işlemler

Uygulanan işlemler	Olgu sayısı	%
Cerrahi prodesür uygulanamayan	31	57.4
Mediastinoskopi sonrası opere edilemeyen	4	7.4
Mediastinoskopi + torakotomi (rezeksiyon)	14	25.9
Mediastinoskopi + eksploratris torakotomi	5	9.3
Toplam	54	100

Hastalar son 6 ayda %5-10 kilo kaybı olup olmamasına göre gruba ayrılarak değerlendirildi. 29 hastada anlamlı kilo kaybı mevcut değildi (%53.7). 25 hastada ise anlamlı kilo kaybı vardı (%46.3).

Hastalar Kornofsky performans skalasına göre değerlendirildiler (Tablo III).

Tablo III: Olguların Kornofsky skalasına göre dağılımı

Karnofsky	Sayı	%
<70	7	13
70-89	12	22.2
90-100	35	64.8

Prognostik biyokimyasal parametrelerden olan total kalsiyum değerleri en düşük 7.08 mg/dL, en yüksek 11.06 mg/dL olmak üzere 9.677 ± 0.77 mg/dL olarak tespit edildi. Serum LDH düzeyleri en düşük 243 Ü/L, en yüksek 4489 Ü/L olmak üzere ortalama 552 ± 593 U/L idi. Hb değeri en düşük 5.6gr/dL, en yüksek 15.7gr/dL, ortalaması 12.713 ± 2.0051 gr/dL idi.

Alkalen fosfataz değeri, en düşük 83 Ü/L, en yüksek 1219 Ü/L, ortalaması 291.65 ± 188.75 U/L idi.

Olguların TNM sınıflamasına göre evreleri ve oranları

şöyle idi: 4 olgu (%9.3)Evre IB, 5 olgu (%11.6) Evre IIB,14 olgu(%32.6) Evre IIIA,10 olgu (%23.3) EvreIIIB,10 olgu(%23.3) Evre IV idi.

Çalışmaya alınan 54 akciğer kanseri hastasının doku örneklerinin parafin bloklarında yapılan immünohistokimyasal inceleme ile c-erbB-2 boyanması pozitifliği değerlendirildiğinde olguların 32'sinde (%59.3) (+) boyanma yani c-erbB-2 ekspresyonu mevcut olduğu görüldü (Tablo IV). Bunların histolojik alt tiplerine göre dağılımı şöyle idi: Epidermoid karsinomda %48.1; adeno karsinomda %77.8; küçük hücreli karsinomda %54.5; Küçük hücreli dışı akciğer karsinomda (diğer) (%85) (Tablo V).

Tablo IV: Olguların küçük hücreli akciğer Ca ve küçük hücre dışı akciğer Ca şeklinde histopatolojik olarak c-erbB pozitifliği açısından dağılımı

c-erbB-2 Pozitifliği	Küçük Hücreli Akciğer Ca	Küçük Hücre Dışı Akciğer Ca	Toplam
c-erbB-2 (+)	6 (%54.5)	26(%60.5)	32
c-erbB-2 (-)	5 (%44.5)	17(%39.5)	22
Toplam	11	43	54

c-erbB-2 pozitifliği ile evre (klinikopatolojik) arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.p=0.933 (p>0.05) (Tablo VI).

Çalışmaya alınan olgulardan sadece opere edilen 16 hastadan alınan incelemeye uygun 14 biyopsi materyalinde vasküler invazyon ve lenfatik invazyon değerlendirildi (Tablo VII ve VIII).

Tablo V: Hücre tipine göre c-erbB-2 ekspresyonu

c-erbB-2 ekspresyonu	Epidermoid	Adeno	KHAK	KHDAK Diğer	Toplam
Yok	14(%51.9)	2(%22.2)	5(%45.5)	1(%15)	22(%40.7)
Var	13(%48.1)	7(%77.8)	6(%54.5)	6(%85)	32(%59.3)
Toplam	27(%100)	9(%100)	11(%100)	7(%100)	54(%100)

Tablo VI: c-erbB-2 ekspresyonunun evrelere göre dağılımı

C-erbB-2 ekspresyonu	Evre					Toplam
	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV	
Yok	2(%50)	1(%20)	6(%42.9)	4(%40)	4(%40)	17(%39.5)
Var	2(%50)	4(%80)	8(%57.1)	6(%60)	6(%60)	26(%60.5)
Toplam	4(100)	5(%100)	14(%100)	10(%100)	10(%100)	43(%100)

Tablo VII: C-erbB-2 pozitifliği ile vasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. (rs=0.473, p>0.05)

c-erbB-2 Ekspresyonu	Vasküler İnvazyon		
	Yok	Var	Toplam
Yok	6(%60)	1(%16,7)	7
Var	4(%40)	5(%83,3)	9
Toplam	10	6	16

Tablo VIII: C-erbB-2 pozitifliği ile lenfatik invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. (rs= 0.331, p>0,05)

c-erbB-2 Ekspresyonu	Lenfatik İnvazyon		
	Yok	Var	Toplam
Yok	6(%50)	1(%25)	7
Var	6(%50)	5(%75)	9
Toplam	12	6	16

Tümör diferasyon derecesi ile c-erbB-2 pozitifliği arasında istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı fark bulundu.Bu ilişki güçlü ve grade ile aynı yönde idi. (rs=0,809 p<0.05).(Sadece cerrahi girişim yapılan 16 olgunun 14'ünde değerlendirildi). (Tablo IX)

Tablo IX: c-erbB-2 ekspresyonunun tümör grade'ine göre dağılımı

c-erbB-2 ekspresyonu	Grade			Toplam
	1	2	3	
Yok	0	6 (%100)	1(%12.5)	7
Var	0	0	7(%87.5)	7
Toplam	0	6 (%100)	p<0.05*	14

c-erbB-2 ile sigara içimi, serum LDH, ALP, Kalsiyum düzeyleri arasında (Sigara $rs=-0.062$ ($p>0.05$) LDH $rs=-0.217$ ($p>0.05$) ALP $rs=-0.111$ ($p>0.05$) Kalsiyum $rs=0.054$ ($p>0.05$)) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Evre ile kilo kaybı arasında bağıntı alt sınırında pozitif bir ilişki bulundu ($rs=0.272, p<0.05$).

TARTIŞMA

Kanser kontrol edilemeyen hücre proliferasyonu ile karakterizedir. Kanserlerde sıklıkla hücre siklusunu düzenleyen genlerde değişiklikler oluşur. Böylece hücre siklusunun kontrolü kaybolur⁽⁴⁾.

Akciğer kanserlerinde ve p53, RB ve p16, INK 4A gibi tümör supresör gen kaybını kapsayan moleküler değişiklikler gösterilmiştir. Çoğu onkogen ve tümör supresör geni hücre proliferasyonunu regüle eden sinyal transdüksiyonu aşamasında rol oynarlar⁽⁴⁾.

Onkogen aktivasyonu mitojenik stimülasyonun devamını sağlarken tümör supresör genlerinin inaktivasyonu kontrolsüz büyüme engelini kaldırır. Hücre siklusu ve kontrol noktalarını bilmek, bir hücrenin kansere nasıl dönüştüğünü daha iyi anlamayı sağlar. Böylece bu bilgi kanserin önlenmesi ve yeni tedavi yaklaşımlarına yöneltecektir⁽⁴⁾.

Biz bu çalışmada karsinogeneze rol oynadığı düşünülen onkogenlerden biri olan c-erbB-2'nin ekspresyonu ve bunun prognostik faktörlerle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Birçok çalışmada, KHDAK'lerin %30'undan fazlasında, özellikle adenokarsinomlarda c-erbB-2 gen amplifikasyonu ve c-erbB-2 proteininin oldukça fazla eksprese edildiği ve bunun da kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir^(5,6,8,9).

Bazı çalışmalarda tüm küçük hücreli dışı akciğer kanseri vakalarında bu oran % 12.7-30 gibi daha düşük oranlarda saptanırken bazılarında %58.7 gibi daha yüksek oranlar elde edilmiştir⁽⁷⁾. Salepçi ve arkadaşları KHDAK'li hastalarda c-erbB-2 pozitifliğini %56.8 olarak bulmuşlardır⁽⁸⁾.

Biz çalışmamızda bu oranı % 60.5 olarak saptadık. C-erbB-2 pozitifliğinin histolojik subgruplara göre değişkenliği birçok çalışmaya konu teşkil etmiştir. Ghong Sen Yu ve arkadaşları⁽⁹⁾ KHDAK'lerin özellikle adeno kanser alt tipinde daha fazla olmak üzere % 36.8 oranında c-erbB-2 aşırı ekspresyonu saptamışlar ve bu

negatif bir prognostik faktör olarak bulunmuştur. Aynı şekilde Shi ve arkadaşları⁽⁷⁾ 120 KHDAK'inin adeno kanser alt tipinde % 81 oranında, Osaki ve arkadaşları⁽¹⁰⁾ ise yine 40 adeno kanserin %42.55'inde ekspresyon saptamışlardır.

Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu biçimde adeno kanserlerde en yüksek olmak üzere %77.8 oranında pozitiflik saptadık.

Literatürde KHAK'lerinde c-erbB-2 ekspresyonu ya minimal bulunmuş ya da hiç tespit edilememiştir^(8,9). Bizim çalışmamızda KHAK tanısı olan hastaların %54.5'i hiç boyanmazken, 3 olguda zayıf (+), 2 olguda orta derecede (++) , sadece bir olguda kuvvetli boyanma mevcuttu ki bu olgununda histopatolojik tanısı kombine small-cell idi.

c-erbB-2 pozitifliğinin prognostik önemini belirleme açısından yapılan çalışmalarda pozitifliğin varlığı ve yokluğu ile sürvi kıyaslanmıştır. İlk defa Kern ve arkadaşları⁽¹¹⁾ adenokarsinomlarda % 30 oranında c-erbB-2 saptamışlar ve bunun sürvi ile negatif ilişkisini bildirmişlerdir. Tateishi ve arkadaşları⁽¹²⁾ saptanabilen c-erbB-2 ekspresyonu pozitifliği ile kısa 5 yıllık sürvi, tümör boyutu ve yüksek evre ile istatistiksel anlamlı pozitif ilişki saptamışlardır. Bu çalışmada yıllık sürvi, (+) boyananlarda % 52'ye karşı (-) bulunanlarda % 30 bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda, tümör evresi ile pozitiflik arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı, hastaların sürvisi ile c-erbB-2 ekspresyonunu bu çalışmada karşılaştırmadık, ancak sürvi takibi ile bu sonucu ayrıca bildirmeyi planlıyoruz.

Shi ve arkadaşları⁽⁷⁾, histolojiyi gözönüne almaksızın c-erbB-2 ekspresyonunun evre II ve III tümörlerde, evre I tümörlere göre daha fazla eksprese edildiğini, c-erbB-2'nin KHDAK'de prognostik anlamlılığını öne sürmüşlerdir.

Giantromonoloki ve arkadaşlarının⁽¹³⁾ çalışmasında da, c-erbB-2 ekspresyonu, TNM evresi, grade, histoloji gibi tümör parametreleri ile karşılaştırılmış ve bu faktörlerin hiçbiri ile ilişkisi bulunamamıştır.

Salepçi ve arkadaşlarının çalışmasında, c-erbB-2 pozitifliği ile evre ve tümör grade'i arasında istatistiksel ilişki saptanmamıştır⁽⁸⁾.

Bizim çalışmamızda grade ile c-erbB-2 arasında anlamlı, aynı yönde pozitif bir ilişki bulundu. Grade III olan hastaların % 87.5'inde c-erbB-2 pozitifliği saptandı. Oysa grade 2 hastaların hiçbirinde c-erbB-2 pozitifliği saptanmadı.

Çalışmamızda lenfatik, vasküler invazyon ile c-erbB-2 ekspresyonu arasında bir ilişki saptayamadık. Yine diğer prognostik faktörlerden sigara içimi ve kalsiyum, alkalen fosfataz, LDH düzeyleri ile c-erbB-2 ekspresyonu arasında istatistiki anlamlı bir ilişki bulamadık. Fakat evre ile kilo kaybı, hemoglobin düzeyi ile Karnofsky skalası arasında çok zayıf bir ilişki saptandı.

Tümörlerde biomoleküler profili değerlendirme, en iyi ve agresif tedavi için prognostik kategoriye saptama için gerekli olabilir. Akciğer kanserinde görülen çeşitli moleküler değişiklikler ile defektif gen replasmanının ya da aşırı ekspresyonunun azaltılmasının potansiyel bir tedavi olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmaların çoğu p53, c-erbB-2 ve (ras) üzerinde odaklanmıştır. Roth ve arkadaşlarının p 53 ile ilgili yaptıkları çalışmada ilerlemiş KHDAK'lı 21 hastaya adenoviral p 53 vektör verildiğinde faz I klinik çalışmada Cisplatin'e artmış sensivite ve çok az bir toksisite oluşturduğunu göstermişlerdir. Faz II çalışması halen planlanmaktadır. Ayrıca Lipozom-p53 kompleksinin havayoluyla verilmesi transgenik p53 delesyonlu farelerde akciğer tümör oluşumu inhibisyonunda etkili olmuştur⁽⁵⁾.

Anti erbB-2 ile yapılan çalışmalar göstermiştir ki, eğer kültür ortamında antikorlar bulunursa hücre büyümesi inhibe olmaktadır⁽⁴⁾. Ek olarak, akciğer tümör hücreleri implante edilen farelerin Pseudomonas endotoksini ile eşleştirilmiş rekombinant anti-erbB-2 antikorlarının 5 hafta enjeksiyonundan sonra daha düşük tümörler geliştirdikleri bildirilmiştir^(5,11).

Bugüne dek sürviye etkisi açısından tümör evresinden daha anlamlı ve doğru bir prognostik faktör saptanamamıştır. Klinik, biyokimyasal ve moleküler markerler şimdiki evreleme sistemini desteklemek, subgruplar oluşturmak için kullanılabilir. erbB-1 ve erbB-2 veya p53 onkogen ve tümör supresör genlerin belirlenmesi hastalığın prognozunun tayini ve tedaviye tümör cevabının tahmini açısından yol gösterici olabilir. Ayrıca bu genlerin kullanımlarının bir amacı da antikanser tedavi çalışmalarından faydalanmaktır. Bu markerların belirlenmesi agresif tedaviden fayda görebilecek yüksek riskli popülasyonun seçilmesine yardımcı olabilir.

Akciğer kanserinin gelişimi esnasında ortaya çıkan daha kesin moleküler değişiklikler ve patobiyolojik yolların araştırılmasına gerek vardır. Kanser genetiği daha iyi anlaşıldıkça yeni tedavi stratejilerinin daha

iyi biçimde ortaya konması açısından yeni prognostik markırların belirlenebilmesi mümkün olacaktır. Biyolojik bir risk modeli oluşturmak üzere birçok onkogen ve tümör supresör genin sürvi ile birlikte değerlendirildiği daha geniş olgu serileri ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Chia M M, Gordon F A, Carbone P D. Biology of lung cancer. Murray F J, Nedel A J, eds. Textbook of respiratory medicine. 2nd edition, W.B: Saunders Company, Philadelphia, 1994: 1485-1503.
2. Racwal WJ, Bangiomo PF, Orringer MB ve ark. Expression and activation of erbB-2 and epidermal growth factor receptor in lung adenocarcinomas. Br J Cancer 1995;72:56.
3. Lau C, D'emico T, Harpole D. Clinical and molecular prognostic factors and models for non-small cell lung cancer. In: PassH, Mitchell J, Johnson D, Turrisi A, Minna J, eds. Lung Cancer. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2000;33:602-611.
4. Gupta AJ, Harris EER, Bernhard EJ, ve ark. Overview of cell cycle and apoptosis. In: Pass H.I., Mitchell J.B., Johnson D.H, Turrisi A.T, Minna J.D , eds. Lung Cancer Lippincott Williams and Wilkins 2000;2:67-81.
5. Lechner J, Fugano J. Ras and erbB-2. In: Pass., Mitchell J, Johnson D, Turrisi A, Minna J, eds. Lung Cancer. Lippincott Williams and Wilkins. 2000;4:89-97.
6. Reinmuth N, Brandt B, Kunze WP, Junker K. Expression of erbB1,erbB2, p53 and amplification of erbB,erbB-2 and erbB-3 in non-small cell lung cancer. Eur Respir J 2000;16:991-996.
7. Shi D, He G, Cao S, ve ark. Overexpression of the c-ERBB-2/neu encoded p185 protein in primary lung cancer. Mol Carcinog 1992;5:213.
8. Salepci B, Özdemir N, Özdoğan S, ve ark. Akciğer kanseri hastalarında C-erbB-2 onkogen ekspresyonu. Solunum 2001; 3:121-125.
9. Ghong-Sen Yu, Chia-Tung Shun, Pon-Chyr Yong. Sialomucin expression is associated with erbB-2 oncoprotein overexpression, Early recurrence and cancer death in non-small cell lung cancer. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1419-1427.
10. Osaki T. Serum level and tissue expression of c-erbB-2 protein in lung adenocarcinoma. Chest 1995;108:157-162.
11. Kern JA, Slebos R, Top B, ve ark. c-erbB-2 expression and cadon 12K-ras mutations both predict shortened survival for patient with pulmonary adenocarcinomas. J Clin Invest 1994;93:516-520.

12. Tateishi M, Ishida T, Mitsudomi T ve ark. Prognostic value of c-erbB-2 protein expression in human lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer* 1991;27:1372-1375.
13. Giatromonolaki A, Koukourakis M, O'Byrne K, ve ark Non-small cell lung cancer c-erbB-2 overexpression correlates with low angiogenesis and poor prognosis. *Anticancer Research* 1996;16:3819-3829.