

**METASTATİK KOLEREKTAL KANSERİNDE TİMİDİN KİNAZ AKTİVİTE DÜZEYLERİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ****THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THYMIDINE KINASE ACTIVITY LEVELS IN METASTATIC COLORECTAL CANCER**Erdoğan Selçuk ŞEBER¹¹Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı.**Özet**

Amaç: Serum timidin kinaz 1 (TK1) tümör hücre proliferasyonunun duyarlı bir belirteçidir. Bu çalışmada palyatif kemoterapi alan metastatik kolorektal kanserli (MKRK) hastalarda serum TK aktivite düzeylerinin prognostik öneminin araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metot: Çalışmamızda hastanemiz medikal onkoloji polikliniklerine başvuran ardışık 46 metastatik MKRK' li hastanın tedavi öncesi ve 2. Kür öncesi serum TK1 aktivite düzeyleri yüksek duyarlılığa sahip radyoaktif olmayan DiviTum kitleri kullanılarak ölçüldü. Kontrol grubu olarak 10 sağlıklı gönüllü alındı. Serum TK1 aktivite düzeyi, hastaların klinik ve biyokimyasal parametreleri, serum CEA ve CA 19.9 düzeyleri ile sağkalım süresi arasında ki ilişkileri incelendi.

Bulgular: Çalışma grubu ile sağlıklı gönüllülerin serum TK1 aktivite düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunun serum TK1 aktivite düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla 162.1± 27.8 vs 32.97±7.307; p<0.03). Çok değişkenli analizde serum TK1 düzeyleri, kemoterapi öncesi kilo kaybı; bağımsız prognostik risk faktörleri olarak saptandılar (sırası ile p=0.001 ve 0.018). TK1 aktivite düzeyi 65 Du/L'nin altında olan hasta grubunun PSK anlamlı olarak uzun saptandı (624 vs 231 gün; p <0.0001). TK1 aktivite düzeyi 230 Du/L'nin üzerinde olan hasta grubunun genel sağkalım süresi anlamlı olarak daha kısa idi (p<0.0001).

Sonuç: Bu çalışmada kemoterapi öncesi yüksek TK1 aktivite düzeyinin MKRK'de sağkalımla anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar serum TK1 aktivite tayininin metastatik solid tümörlerde prognozu tahmin eden bağımsız bir marker olma özelliğinin doğrulanması yolunda yeni bir adım olarak kabul edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Metastatik kolorektal kanser, kemoterapi, timidin kinaz, progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım.

Abstract

Aim: Serum thymidine kinase 1 (TK1) is a sensitive marker of tumor cell proliferation. In this study we aimed to investigate the prognostic significance of serum TK1 activity in metastatic colorectal cancer (MCRC) patients receiving palliative chemotherapy.

Materials and Methods: We prospectively measured serum TK1 immediately before the first and second cycle of the treatment in 46 consecutive metastatic MCRC patients. 10 healthy volunteers were also included as a control group. TK1 activity was measured by means of high sensitive non-radioactive DIVITUM assay. The patient's clinical and biochemical parameters, serum CEA and CA 19.9 levels and serum TK1 activity levels relation with survival were analyzed.

Results: The mean TK1 level in the study group was significantly higher than the controls (162.1± 27.8 vs 32.97±7.307; p<0.03, respectively). In multivariate analysis TK1 levels before chemotherapy and weight loss remained as independent prognostic factors (p=0.001; 0.018, respectively). Patients with TK1 activity level above 65 Du/L and 230 Du/L had a longer PFS (624 vs. 231 days) and OS time respectively (p <0.0001 for each cut off value).

Conclusion: In this study we demonstrated that in the setting of MCRC a significant relation between TK1 levels and survival exists. We consider our results a step further for validation of serum TK1 activity level as an independent prognostic factor in metastatic solid organ tumors.

Keywords: Metastatic colorectal cancer, chemotherapy, progression free survival, overall survival, thymidine kinase.

GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser (KRK) sık görülen ve ölümcül olan bir hastalıktır. Tüm dünyada KRK insidansı ve mortalite oranları oldukça farklılık göstermektedir. Küresel olarak KRK erkeklerde en sık saptanan üçüncü ve kadınlarda ise en

sık ikinci kanserdir. Tüm dünyada 2008 yılı verilerine göre bir yıl içinde 1.2 milyon yeni KRK tanısı konulmuş ve 608,700 kişinin ölümüne yol açmıştır¹.

Tümör saldırganlığının önemli bir karakteristiği proliferasyon oranıdır. Hücre proliferasyonu

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Erdoğan Selçuk Seber
Namık Kemal Üniversitesi
Medikal Onkoloji Departmanı

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 18.12.2016
Date Accepted / Kabul Tarihi: 20.12.2016

ölçümü için metabolik bir enzim olan timidin kinazın 1 (TK1) aktivitesinin spesifik analizi kullanılabilir. Timidin kinaz tümör proliferasyonu için kullanışlı bir belirteçtir; çünkü serum TK1 düzeyleri malin dokularda hücresel proliferasyon hızıyla orantılı olarak artış gösterir².

Timidin Kinaz

Timidin kinaz, ATP bağımlı deoksitimidinin fosforilasyonu ile oluşan deoksitimidin monofosfat (dTMP) oluşumunu tek adımda katalize eden ve bu özelliği ile pirimidin sentezinin kurtarma (salvage) yolağında yer almakta olan bir enzimdir. dTMP daha sonra fosforillenerek DNA sentezi için kullanılır. dTMP sentezi DNA oluşumu için hız kısıtlayıcı bir basamaktır (27). TK1 ekspresyonu hücre döngüsü bağımlıdır. Tümör hücrelerinde tüm S fazında aktif durumdadır ve aktivitesi G2 fazı bitinceye kadar saptanabilir düzeyde kalır³.

TK1 sağlıklı insanlarda serumda çok düşük düzeyde saptanır, fakat kanserli bireylerde tümör tipi, proliferasyon hızı ve evreye göre serumda ki düzeyi değişen düzeylerde artar⁴.

Bu çalışmada metastatik KRK tanılı hastalarda tedavi başlangıcında saptanan TK1 aktivite düzeylerinin hastaların progresyonsuz sağkalımları ve GSK ile arasındaki ilişkiye bakılarak prognostik öneminin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı tarafından 2009 – 2011 yılları arasında izlenilmiş ve histolojik olarak MKRK tanısı konulmuş olan polikliniğe ardışık gelen 46 hasta ve 10 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Hastalığının tedavisinde

kemoterapi planlanmayan hastalar, ECOG performans durumu 3 ve yukarısı olan hastalar, tedavi sürecinde en az 3 kür kemoterapi alamayan 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 dahil edilmedi.

Birinci basamak kemoterapi hastanın ECOG performans durumu, tedavinin toksisitesi veya hastalığın cevabına bağlı olarak 3 ila 6 kür olarak uygulandı. Hastalarda klinik progresyon olmadığı takdirde tedaviye yanıt değerlendirilmesi için 3. kür tedavileri 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 edildikten sonra ELİSA süreci ile DNA ürünü kuantifiye edildi. 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 çalışmasında ki tüm basamaklar üreticinin direktifleri doğrultusunda uygulandı. Bu direktiflerin uygulanımı üreticinin web sayfası olan www.biovica.com da ayrıntılı olarak tarif edilmiştir.

İstatistik Analiz: Verilerin istatistik analizinde ve grafik çiziminde SPSS (Statistical Program for Social Sciences) ve Graphpad 5.0 programı kullanıldı. Sağ kalım sonuçlarının analizinde Kaplan Meier metodu ve Gehan-Breslow-Wilcoxon Testi kullanıldı. TK1'in PSK ve GSK

üzerine etkisinin çok değişkenli analizi için Cox regresyon testi kullanıldı. Değişkenlerin birbirleriyle olan ilişkilerini değerlendirirken Spearman korelasyon testi kullanıldı. TK1 kestirim değerlerini belirlerken ROC (Receiver operative characteristic) eğrisi analizi ile gösterildi. Veriler ortalama, standart sapma veya standart hata olarak verilmiştir. PSK metastatik hastalık saptanmasından hastalık progresyonuna veya hastalık dışı herhangi bir nedenden ölüme kadar geçen süre; GSK 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/723

1.SONUÇLAR

Çalışmaya toplam 46 hasta ve kontrol olarak 10 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Çalışma grubunun medyan yaşı 59 (%95 güven aralığı 54-62) olup metastatik kolon ve metastatik rektum kanseri tanılı hastalar ayrı incelendiğinde iki grup arasında anlamlı yaş farkı saptanmamıştır ($p < 0.05$) Medyan takip süresi 463 (%95 güven aralığı 390- 535 gün) gündür. Tanı anında hastaların demografik özellikleri tablo 1'te verilmektedir. Rektum kanserli ve kolon kanserli alt gruplar arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0.19$). Çalışmaya katılan tüm hastalar infüzyonel % 5FU bazlı veya oral kapesitabin bazlı kombinasyon kemoterapisi almışlardır.

Tablo 1. Hastaların demografik verileri

YAŞ DAĞILIMI	Ortalama (\pm SD)	
Rektum kanseri	57 (\pm 2)	
Kolon kanseri	61 (\pm 3)	
CİNSİYET DAĞILIMI	N (%)	
Rektum kanseri erkek	1 3	(54)
Kolon kanseri erkek	1 0	
Rektum kanseri kadın	8	(46)
Kolon kanseri kadın	1 3	
ECOG PERFORMANS DURUMU	N (%)	
0	28	(61)
1	14	(30)
2	4	(8)
KİLO KAYBI (son 6 ayda %10'dan fazla)	n (%)	
Kilo kaybı var	7	(16)
Kilo kaybı yok	39	(84)

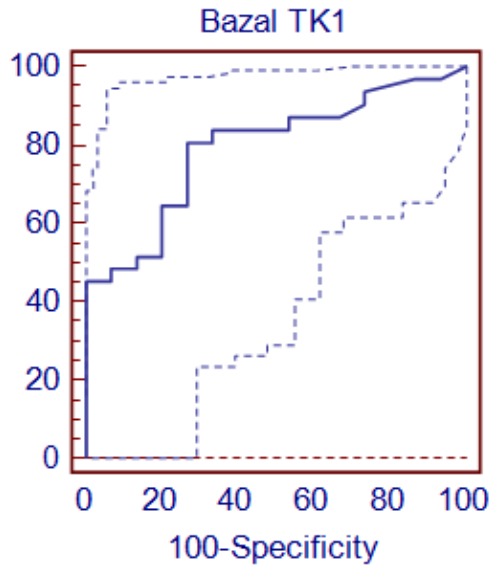
Kolon ve rektum kanserli hasta alt grupları arasında Breslow Wilcoxon testi ile PSK için anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.94$; %95 CI 0.29- 1.27;HR 0,81). GSK süresi açısından kolon kanserli ve rektum kanserli alt gruplar arasında log rank testi ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0.58$; %95 CI 0.10- 2.07; HR 0,46).

Çalışma grubunda ki ortalama bazal TK1 düzeyleri ile sağlıklı gönüllü grubunda ki TK1 düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.03$)(tablo 2) . Kolon kanserli ve rektum kanserli alt gruplarda ise bazal TK1 aktivite düzeyleri açısından unpaired t testi ile istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir fark saptanmadı ($p = 0.14$).

Tablo 2. Bazal TK1 düzeylerinin alt gruplarda ki dağılımı

	Bazal TK1 düzeyi ortalama (±SD)	P değeri
Sağlıklı gönüllü grubu	32.9 (7.3)	0.03
Çalışma grubu	162.1(27.8)	
Kolon ca	180.1(38.2)	0.14
Rektum ca	104.0(32.2)	

ROC eğri analizi kullanılarak TK1 serum aktivite düzeylerinin PSK ve GSK tahmin etme gücü incelendi. ROC eğrisi analizi ile progresyonsuz sağkalım için TK1 aktivite düzeyinin kestirim değeri 65 Du/L olarak saptandı (eğri altında kalan alan 0.79 ,%95 güven aralığı 0.65–0.90) (Grafik 1). GSK için TK1 aktivite düzeyinin kestirim değeri 230 Du/L olarak saptandı (eğri altında kalan alan 0.67, %95 güven aralığı 0.52 – 0.80)

**Grafik 1.** 46 Metastatik kolorektal kanserli hastanın serum TK 1 aktivite düzeylerine göre progresyonsuz sağkalımı gösteren ROC eğrisi. Düz çizgi referans çizgisidir.

Elde edilen bu kestirim değerleri ile PSK ve GSK arasındaki ilişki log rank testi kullanılarak incelendiğinde yukarıda saptanan bu eşik değerlerin ayrı PSK ve GSK süreleri ile aralarında anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Tedavi öncesi TK1 aktivite düzeylerine göre 2. Kür öncesi bakılan TK1 aktivite düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı (sırası ile 162.1 ± 27.85 vs 376 ± 52.4 Du/L ve p<0.0001) ancak tedavi sonrası serum TK1 düzeyleri ile sağkalım süreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı (p = 0.36). Yine 1. ve 2. kür öncesi bakılan serum TK1 aktivite düzeyleri arasındaki değişimin oranı ile progresyonsuz sağkalım arasında Pearson lineer regresyon analizinde bir ilişki saptanamadı (p=0.21)

Çalışma grubunda hastalarla ve hastalıkla ilişkili bazal TK1 aktivitesi dışında prognozla ilişki olabileceği düşünülen farklı risk faktörleri ile PSK süresi arasında yapılan univariate analizde kilo kaybının prognoz ile sınırda anlamlı bir ilişkisi olduğu saptandı (p= 0.049)

Tablo 3. Hasta grubundaki hastalara ve hastalığa ait farklı risk faktörleri ile PSK süresi arasındaki ilişkinin univariate analizi

Gruplar	Progresyonsuz Sağkalım(gün)	P
Cinsiyet	Erkek	0.67
	Kadın	
Yaş	≤59	0.36
	>59	
Kras geni	Mutant	0.21
	Wild	
Grade	≤1	0.69
	>1	
Kilo kaybı	Var	0.049
	Yok	
Musinöz komponent	Var	0.28
	Yok	
Performans	≤1	0.062
	2	

Bu faktörlere ek olarak çalışmak grubuna dahil edilen hastaların hemoglobinin, trombosit, serum CA 19.9, serum CEA değerlerinin ROC eğri analizi kullanılarak PSK süresini tahmin etme gücü incelendi.

Multivariate cox regresyon analizinde serum TK1 düzeyleri ve kilo kaybı; CA19.9 düzeyi, CEA düzeyi, hemoglobinin düzeyi, trombosit sayısı, hastanın performans statüsü ile birlikte değerlendirildiğinde bu iki faktörün PSK ile aralarında ki anlamlı ilişkinin devam ettiği görüldü (sırası ile $p=0.001$; 0.018)(tablo 4).

Tablo 4. Hasta grubundaki hastalara ve hastalığa ait farklı risk faktörleri ile PSK süresi arasındaki ilişkinin çoklu değişkenli analizi

Risk faktörleri	Kestirim değeri	PSK süresi(g ün)	P değeri
CA 19.9	≤ 27.7	363	0.008
	> 27.7	287	
CEA	≤ 28	290	0.008
	> 28	453	
Hemoglobin değeri	≤ 11.5	255	0.017
	> 11.5	370	
Trombosit sayısı	≤ 251000	388	0.049
	> 251000	287	

TARTIŞMA ve SONUÇ

Kolorektal kanser halen yetişkin erkek ve kadın popülasyonda kansere bağlı en sık üç ölüm nedeni arasında yer almaktadır. Metastaz gelişen hastaların %50 si hastalıklarına bağlı olarak hayatını kaybetmektedir⁵.

Literatürde prognostik faktörlerin araştırıldığı birçok randomize 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 bulunmuştur⁶. Çalışmamızda da

literatür ile uyumlu olarak kilo kaybı varlığının prognozu olumsuz etkilediği bulunmuştur. Çalışmamızda ECOG PS durumu 0 ve 1 olanlar arasında GSK ve PSK açısından istatistiki olarak fark bulunmamıştır fakat PS durumu 0 olan grupta bu süreler daha uzun olma eğilimindeydi ($p = 0.062$). Bu bulgunun sebepleri arasında takip süresinin yeterli uzunlukta olmaması ve performans skoru kötü olan hastaların çalışma grubunda yeterince temsil edilmemiş olması sayılabilir. Ek olarak literatürde belirttiği üzere PS kötü olan hastalarında tedaviden görece olarak benzer oranda fayda sağlamaları bu faktörün PSK süresi üzerine olan etkisini azaltmış olabilir⁷.

Tanısal duyarlılığın tanımlanması için MKRK'li bireylerdeki serum TK1 aktivitesi kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireylerle karşılaştırılmıştır ve çalışma grubundaki yükseklik ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur. Literatürde de farklı kanser türlerindeki seviyelerinin sağlıklı bireylere göre yüksek olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir⁸.

Bir proliferasyon belirteci olarak TK1, hematolojik malinitelerde hücresel çoğalma ön planda olduğundan geniş bir uygulama alanı bulmuştur. Kronik lenfositik lösemi (KLL), Non Hodgkin Lenfoma (NHL) ve multipl myelom (MM) da yapılan çalışmalarda serum TK1 düzeyleri ile malignansinin gradı, evresi ve hastanın sağkalımı arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Düşük TK1 seviyesi olan KLL li hastaların prognozunun iyi olduğu ve tedaviye cevabının daha iyi olduğu rapor edilmiştir⁹.

Benzer şekilde erken evre solid organ tümörlerinde de TK1 seviyelerinin prognostik bir faktör olarak önemi incelenmiştir. Fujiwaki ve arkadaşlarının yaptığı iki farklı çalışmada hem epitelyal over kanserinde hem de erken

evre servikal kanserde yüksek TK1 gen ekspresyonunun GSK süresinde azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir¹⁰. Serum TK1 seviyelerinin erken evre solid organ tümörlerinde erken relapsın tahmin edilmesinde kullanışlı olduğu gösteren çalışmalar mevcuttur¹¹.

Literatürde kolon kanserinde serum TK1 düzeylerinin prognostik etkisini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Svobodova ve arkadaşları serum TK1 düzeylerinin kolorektal tanılı hastalarda sağlıklı bireylerden daha yüksek seviyede olduğunu ve rezeksiyon sonrası 3. aylık takiplerde artan serum TK1 düzeylerinin klinik relaps saptanmadan önce hastalık progresyonu gelişecek hastaları yüksek duyarlılıkla saptayabildiğini göstermişlerdir¹².

Metastatik solid organ tümörlerinde serum TK1 düzeyini risk faktörü olarak inceleyen çalışmaların sayısı fazla değildir. Foekens ve arkadaşları ileri evre meme kanserinde palyatif tedavi olarak tamoxifen alan hastalarda tedaviye yanıt ve sağkalım verileri ile serum TK1 aktivite düzeyi arasındaki ilişkiyi incelemişler ve multivariate analizde yüksek TK1 aktivite düzeylerinin hızlı hastalık progresyonu ve düşük sağkalımla anlamlı ilişkisi olduğunu göstermişlerdir¹³. Bizim çalışmamızda da ROC analizi ile elde edilen 65 Du/L üstündeki serum TK1 düzeylerinin PSK süresi ile arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gördük. Multivariate analizde de metastatik kolorektal kanser için klasik prognostik risk faktörleri ile birlikte değerlendirildiğinde tedavi öncesi bakılan TK1 düzeylerinin bağımsız olarak prognostik önemi olduğu gösterildi.

Çalışmamızda kemoterapi sonrasında erken dönemde baktığımız TK1 düzeylerinin tedavi

öncesi baktığımız düzeylere göre anlamlı olarak yüksek saptanmış ancak iki değer arasındaki değişimin miktarı ile sağkalım süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Yakın zamanda yayımlanan ve dizayn olarak çalışmamıza oldukça benzeyen Holdenreider ve arkadaşlarının yazdığı bir makalede metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserinde palyatif kemoterapi öncesi ve birinci, ikinci ve 3. kür kemoterapi öncesi ölçülen serum TK1 düzeylerinin incelenmesinde kemoterapi alan hastalarda serum TK1 düzeylerinin tedavi öncesine göre anlamlı olarak yükseldiği ancak bu değişikliğin bireyler arasında aşırı farklılık gösterdiği ve tedaviye yanıt düzeyi ile aralarında bir ilişkinin ortaya konulmadığı rapor edilmiştir¹⁴. Yine metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri grubunda TK1 aktivite düzeyinin sağ kalım süreleri ile ilişkisini inceleyen Korkmaz ve ark. çalışmasında 2. kür kemoterapi öncesi elde edilen TK1 aktivite düzey ortalamasının başlangıç seviyelerine göre anlamlı olarak yüksek olduğu ancak bu değişim ile PSK ve GSK arasında anlamlı bir ilişki saptanamadığı bildirilmiştir¹⁵. Bu sonuçlar da bizim çalışmamızdaki bulguları doğrular niteliktedir.

Çalışmamızda palyatif kemoterapi alan hasta grubunda tedavi sonrası TK1 düzeylerindeki değişim SK süresini güvenilir bir şekilde tahmin edemediği saptanmıştır. Metastatik hastalıkta kemoterapi alan hasta grubunda serum TK1 seviyelerini etkileyebilecek bir çok faktör vardır. Kemoterapi sonrasında bakılan serum TK1 seviyelerindeki yükselmeler rapor edilmeyen enfeksiyonlar, hücrel repopülasyona bağlı artan proliferasyon oranı ve kemoterapiye bağlı gelişen anemi gibi faktörler tarafından etkilemiş olabilir ve bu durum TK1 seviyelerindeki değişimin tedaviye cevabı tahmin etme gücünü azaltmış olabilir¹⁶⁻¹⁸.

Çalışmada ki kısıtlayıcı faktörler arasında hasta sayısının azlığı, hastaların tedavi süreci boyunca ilerleyen dönemlerde TK1 düzeyine bakılamamış olması, sağlıklı GSK verisi elde edebilmek için yeterli ortanca takip süresine ulaşamamış olması, literatürdeki farklı çalışmalarda advers prognostik faktörler arasında sayılan tedavi öncesi serum LDH ve ALP düzeylerinin etkisinin veri eksikliğinden dolayı değerlendirmeye alınamaması sayılabilir.

TK1 aktivite düzeyi çoklu değişkenli analizde de bağımsız prognostik bir belirteç olma özelliğini korumuştur. Bu çalışmada elde edilen bulgular, malinitelerde TK1 aktivite düzeyinin risk faktörü olarak inceleyen literatürdeki az sayıdaki çalışma ile paralellik göstermektedir. Çalışmamız tedavi öncesi TK1 aktivite düzeyinin, metastatik kolorektal kanserde bir proliferasyon belirteci olarak prognozu tahmin eden bağımsız bir marker olma özelliğinin doğrulanması yolunda yeni bir adım olarak kabul edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90. Epub 2011 Feb 4. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2011 Mar-Apr;61(2):134.
2. Kauffman MG, Kelly TJ. 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
3. Hengstschlager M, Knofler M, Mullner EW, Ogris E, Wintersberger E, Wawra E. Different regulation of thymidine kinase during the cell cycle of normal versus DNA tumor virus-transformed cells. *The Journal of Biological Chemistry* 1994; 269: 13836–13842.
4. 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.)

5. Bosetti C, Bertuccio P, Levi F (2008) Cancer mortality in the European Union, 1970–2003, with a joinpoint analysis. *2008 Ann Oncol* 19:631–640
6. Mitry E, Douillard JY, Van Cutsem E, Cunningham D, Magherini E, Mery- Mignard D, Awad L, Rougier P. Predictive factors of survival in patients with advanced colorectal cancer: an individual data analysis of 602 patients included in irinotecan phase III trials. *Ann Oncol*. 2004 Jul;15(7):1013-7
7. Bajwa A, Blunt N, Vyas S, Suliman I, Bridgewater J, Hochhauser D, Ledermann JA, O'Bichere A. Primary tumour resection and survival in the palliative management of metastatic colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Feb;35(2):164-7. Epub 2008 Jul 21.
8. Topolcan, Ondrej, Holubec, Lubos. The role of thymidine kinase in cancer diseases. *Exp Opin Med Diag*, February 2008 , 2(2): 129-141
9. 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.
10. 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 May20;99(3):328-35.
11. 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
12. Svobodova S, Topolcan O, Holubec L, Treska V, Sutnar A, Rupert K, Kormunda S, Rousarova M, Finek J. Prognostic importance of thymidine kinase in colorectal and breast cancer. *Anticancer Res*. 2007 Jul-Aug;27(4A):1907-9.
13. Foekens JA, Romain S, Look MP, Martin PM, Klijn JG. Thymidine kinase and thymidylate synthase in advanced breast cancer: response to tamoxifen and chemotherapy. *Cancer Res*. 2001 Feb 15;61(4):1421-5.
14. Holdenrieder S, Von Pawel J, Duell T, Feldmann K, Raith H, Schollen A, Nagel D, Stieber P. Clinical relevance of thymidine kinase for the diagnosis, therapy monitoring and prognosis of non-operable lung cancer. *Anticancer Res*. 2010 May;30(5):1855-62.
15. T. Korkmaz, S. Seber, G. Basaran, P. F. Yumuk, F. Dane, K. Okutur, M. Kanitez, M. Kocar, F. Telli, G. Demir and N. S. Turhal. Prognostic significance of serum thymidine kinase activity (TK1) level in patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*, 2011 ASCO Annual

- Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).Vol 29, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2011: e18010
16. 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
17. Li Z, Wang Y, Ma J, He J, Zhou J, He E. Transient increase in serum thymidine kinase 1 within one week after surgery of patients with carcinoma. *Anticancer Res.* 2010 Apr;30(84): 1295-9
18. Hallek M, Wanders L, Strohmeyer S, Emmerich B. Thymidine kinase: a tumor marker with prognostic value for non-Hodgkin's lymphoma and a broad range of potential clinical applications. *Ann Hematol.* 1992 Jul;65(1):1-5. Review.