

SİSPLATİN-BAZLI KEMOTERAPİ İLE TEDAVİ EDİLEN İLERİ EVRE AKCİĞER KANSERİNDE ERCC1 EKSPRESYON DÜZEYİ İLE TEDAVİYE YANIT VE YAŞAM SÜRESİ ARASINDA İLİŞKİ VAR MIDIR?

IS THERE RELATIONSHIP BETWEEN ERCC1 EXPRESSION LEVEL
AND RESPONSE TO TREATMENT AND PROGNOSIS IN ADVANCED
STAGE LUNG CANCER TREATED WITH CISPLATIN-BASED
CHEMOTHERAPY?

Ufuk YILMAZ ¹ Gülnur POLAT ¹ Zekiye AYDOĞDU DİNÇ ²
Berna KÖMÜRCÜOĞLU ¹

Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir
¹Göğüs Hastalıkları, ²Patoloji

Anahtar sözcükler: Sisplatin, metastatik, akciğer kanseri, tedavi, ERCC1

Key words: Cisplatin, metastatic, lung cancer, treatment, ERCC1

Geliş tarihi: 23 / 10 / 2011

Kabul tarihi: 10 / 02 / 2012

ÖZET

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin (KHDAK) tedavisinde, sisplatin karşı tümör direncinin önceden tahmin edilebilmesi önemlidir. Bu çalışmanın amacı, sisplatin içeren kemoterapi rejimi ile tedavi edilen KHDAK li hastalarda, immünohistokimyasal olarak ölçülen tümör ERCC1 sunum düzeylerinin, tedaviye yanıt ve yaşam süresini tahmin etmedeki yerini araştırmaktır.

KHDAK tanısı ile, sisplatin ve vinorelbin ya da dosetaksel ilk sıra kemoterapisi alan 119 hasta arasından, yeterli tümör dokusuna sahip olduğu saptanan 39 (%32) hastanın tümör örnekleri, imünohistokimyasal olarak ERCC1 ekspresyonu yönünden analiz edildi. ERCC1 sunumu skor 0-1 olanlar ERCC1 sunum negatif, skor 2-3 olanlar ERCC1 sunum pozitif grup olarak değerlendirildi. ERCC1 pozitif ve negatif grup arasında kemoterapiye yanıt yönünden fark saptanmadı (p=0.63).

SUMMARY

It is important to know the tumor resistance against cisplatin before the treatment of nonsmall cell lung cancer (NSCLC). The purpose of this study was to evaluate the response to treatment and survival in patients with NSCLC treated with cisplatin-based chemotherapy according to ERCC1 Expression.

Among 119 patients treated with cisplatin and vinorelbine or docetaxel, 39 (32%) patients enrolled who have enough tumor tissue to analyse ERCC1 expression. ERCC1 expression defined as negative in score 0-1, positive in score 2-3.

There was no difference between ERCC1 positive and negative groups (p:0.63). Mean survival was 14.7 month (95% CI; 10.0-19.3 month) in ERCC1 negative group, 10.9 month (95% CI; 7.4-14.3

Ortalama yaşam süresi ERCC1 negatif grupta 14.7 ay (%95 GA; 10.0-19.3 ay), ERCC1 pozitif grupta 10.9 ay (%95 GA; 7.4-14.3 ay) olarak saptandı (P=0.23), progresyonsuz yaşam süresi ise ERCC1 negatif grupta 7.9 ay (%95 GA: 5.8-9.9 ay), ERCC1 pozitif grupta 6.2 ay (%95 GA; 4.0-8.5 ay) olarak saptandı (P=0.27).

Sonuç olarak, çalışma grubumuzu oluşturan KHDAK'li hastaların, tedavi öncesi tümör örneklerinde imünohistokimyasal olarak ERCC1 ekspresyon düzeyinin tespiti, sisplatin bazlı kemoterapiye yanıtı ve prognozu tahmin etmede yararlı olmamıştır.

GİRİŞ

Akciğer kanseri, halen kansere bağlı ölümlerin başında gelmektedir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) en sık görülen kanser tipi olup, tüm olguların %80'ini oluşturmaktadır. Bu hastaların yarısından fazlası ise tanı anında ileri evre olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu dönemde standard tedavi, iyi performanslı hastalarda sisplatin bazlı kemoterapidir (1). Sisplatin bazlı kemoterapi ile elde edilen yaşam süreleri ise tatmin edici olmaktan uzaktır. Kemoterapi ile objektif yanıt alınan olgularda daha iyi bir yaşam süresi beklenmektedir. Bu nedenle, temel ilaç olarak kabul edilen ve toksisitesi bazı hastalarda problem oluşturabilen sisplatine karşı tümör direncinin önceden tahmin edilebilmesi önemlidir (2).

Sisplatin bir ağır metaldir, tümör hücre DNA çift sarmalındaki çarpaz bağlara eklenerek, DNA replikasyon ve transkripsiyonunu engeller. Bu hasarlı DNA bölgesinin ortadan kaldırılması veya onarılmasında önemli yollardan biri "excision repair cross-complementation I (ERCC1)"dir ve platinlere hücrel dirençle ilişkilidir. ERCC1 i daha çok sunan tümör hücreleri platinlere daha fazla direnç göstermektedir. Sisplatin Gemsitabin ile tedavi edilen KHDAK'li olgularda, ERCC1 mRNA'yı daha az sunan hastaların daha uzun yaşam süresine sahip olduğu gösterilmiştir (3,4).

month) in ERCC1 positive group(p:0.23). Progression free survival was 7.9 month in ERCC1 negative group (95% CI;5.8-9.9 month), 6.2 month in ERCC1 positive group (95% CI;4.0-8.5 month)(p:0.27).

In conclusion; to identify ERCC1 expression level of tumor tissues in NSCLC patients before treatment was not usefull in prediction of treatment response and prognosis.

Başka bir çalışmada ise tam rezeke edilmiş KHDAK'li olgularda tümör dokusu ERCC1 için negatif olanlarda adjuvan sisplatin bazlı kemoterapi verilmesinin yaşam süresini uzattığı bildirilmiştir (5). Platin bazlı kemoterapi alan nüks KHDAK'li olgularda ERCC1 sunumu immünohistokimyasal (IHC) olarak değerlendirildiğinde, progresyonsuz ve toplam yaşam süresi için bağımsız prognostik faktör olduğu bildirildi (6). Bu çalışmalarla genel olarak; platin bazlı kemoterapi alan olgularda düşük düzey ERCC1 sunanlarda yaşam süresinin yüksek düzey olanlara göre daha uzun olduğu söylenebilir. Benzer bulgular over, mide ve kolorektal kanserlerde de bildirilmektedir (7-9).

Bu çalışmanın amacı, sisplatin içeren kemoterapi rejimi ile tedavi edilen KHDAK'li hastalarda, immünohistokimyasal olarak ölçülen tümör ERCC1 sunum düzeylerinin, tedaviye yanıt ve yaşam süresini tahmin etmedeki yerini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde, 2005-2009 yılları arasında KHDAK tanısı ile, sisplatin ve vinorelbin ya da dosetaksel ilk sıra kemoterapisi alan 119 hasta arasından, yeterli tümör dokusuna sahip olduğu saptanan 39 (%32) hastanın tümör örnekleri, imünohistokimyasal olarak ERCC1 ekspresyonu yönünden analiz edildi.

Formalinle tespit edilerek, parafine gömülen tümör doku örnekleri 4 µm kalınlığında kesilerek kaplamalı cam slide üzerinde incelendi. Tümör dokuları, xylenele ile deparafinize ve etanol ile dehidrate edildikten sonra endojen peroksidaz aktivitesi, metanol içinde hidrojen peroksid ile bloke edildi. ERCC1 boyama için antijenler, sitrat asit içinde 10 dk ısıtılarak elde edildi. Kesitler bloke edici solüsyonda inkübe edildi (Thermo Scientific, Fremont). Sonra da anti ERCC1 (spring bioscience clone SPM243) monoklonal antikör ile 30 dk reaksiyona uğratıldı. Reaksiyon, 3.3 diaminbenzadin (DAB) substrat sistemi ile görselleştirildi ve hematoxilen ile karşıt boyama yapıldı. Uygun doku örneklerinin IHK boyamaları, klinik verileri bilme-
yen bir patolog (Z.A.D.) tarafından, ışık mikroskopunda ERCC1 ekspresyonu yönünden değerlendirildi. ERCC1 nükleer ekspresyonu 4 kategoride sınıflandırıldı; skor 0; tümör hücrelerinde ERCC1 sunumu yok, skor 1+; tümör hücrelerinde % 10'un altında sunum, skor 2+; % 10'un üstünde zayıf-orta sunum, skor 3+; % 10'un üstünde güçlü sunum.

Olguların yaş, cinsiyet, performans durumu, tümör histolojisi, evresi, metastaz yeri, tedaviye yanıtı değerlendirilmeye alındı.

Tedaviye yanıt, 2 siklus kemoterapi sonrasında RECIST 1.0 (Response evaluation criteria in solid tumors) kriterlerine göre yapıldı (10). Tüm olguların göğüs radyografileri, toraks bilgisayarlı tomografisi (BT), üst abdomen ve beyin BT ve tüm vücut kemik sintigrafileri kemoterapi başlamadan önce elde edildi. Yanıt, 2 kür kemoterapiden sonra ve kemoterapi tamamlandıktan sonra değerlendirildi.

İstatistiksel yöntem:

ERCC1 sunumu skor 0-1 olanlar ERCC1 sunum negatif, skor 2-3 olanlar ERCC1 sunum pozitif grup olarak değerlendirildi. Gruplar arasın-

daki hasta özellikleri ile cevap oranları arasındaki fark Fisher's exact test kullanılarak analiz edildi. Heriki gruptaki hastaların yaşam süresi analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile saptandı ve yaşam süreleri arasındaki fark log-rank testi ile analiz edildi. Progresyonsuz yaşam süresi; kemoterapi başlangıcı ile ilk nüksün saptandığı zaman arasındaki süre, toplam yaşam süresi ise kemoterapi başlangıcı ile son izlem tarihi veya ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı. Tam ve kısmi yanıt toplamı, objektif yanıt olarak tanımlandı. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS 15.0 for windows programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

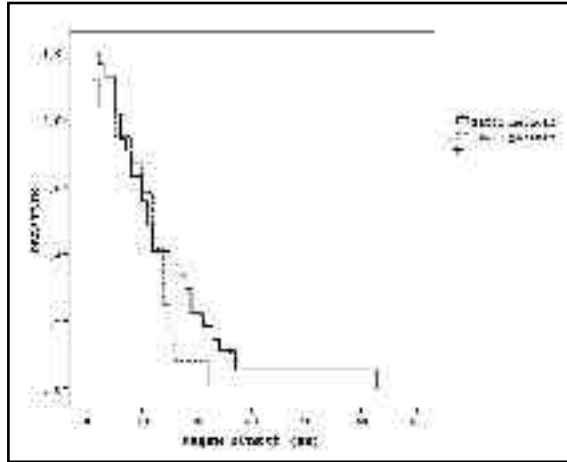
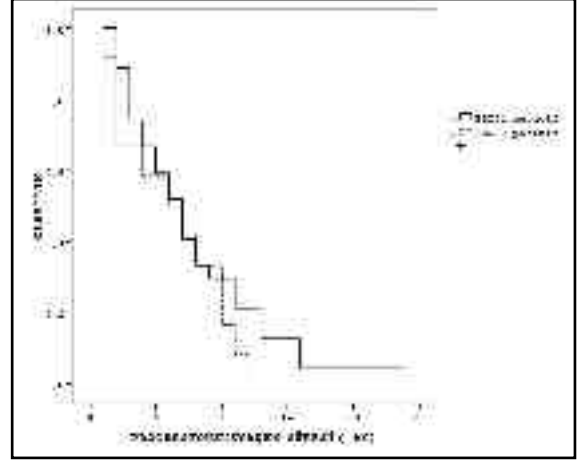
Sisplatin ve vinorelbin veya paklitaksel ile tedavi edilen KHDAK'li 119 olgunun 39 (%36) una ait tümör örnekleri imünohistokimyasal olarak ERCC1 sunum analizine uygun tespit edildi. 39 hastanın özellikleri Tablo 1'de verildi. Olguların yaş ortalaması 57 (31-72) idi. 12 olgu skuamöz hücreli akciğer kanseri, 13'ü adenokanser, 14'ü ise tip tayini yapılamayan KHDAK idi. Tümör örnekleri, 30 olguda bronkoskopik biyopsi, 5 olguda lenf nodu eksizyonu ve 4 olguda wedge rezeksiyon veya lobektomi ile elde edildi. ERCC1 negatif ve pozitif gruplar arasında, yaş, cinsiyet, histolojik tip, performans durumu, metastaz yerleri açısından fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Ortalama KT siklus sayısı 4 (1-6) idi. Kemoterapi ile elde edilen yanıt oranları ile ERCC1 sunum alt gruplarına göre yanıt oranları Tablo 2'de görülmektedir. Objektif yanıt 2 (%5.1) olguda Tam, 11 (%28.2) olguda ise kısmi yanıt şeklinde gözlemlendi

Medyan izlem süresi 12 ay (1-53 ay) olup, ortalama yaşam süresi ERCC1 negatif grupta

Tablo 1. Hasta karakteristikleri.

Yaş	57 (31-72)
Cinsiyet	
Kadın	2 (%5)
Erkek	37(%95)
Histoloji	
KHDAK	14 (%35.9)
Adeno	13 (%33.3)
Skvamöz	12 (%30.8)
Performans	
ECOG 0	17 (%43.6)
1	22 (%56.4)
Evre	
3B	10 (%25.6)
4	29 (%74.4)
Metastaz yeri	
Akciğer	13 (%33.3)
Kemik	10 (%25.6)
Sürenal	4 (%10.3)
Karaciğer	1 (%2.6)
Lenf bezi	1 (%2.6)

**Şekil 1.** ERCC1 yaşam süresi ilişkisi.**Şekil 2.** ERCC1 progresyonsuz yaşam süresi ilişkisi.

14.7 ay (%95 GA; 10.0-19.3 ay), ERCC1 pozitif grupta 10.9 ay (%95 GA; 7.4-14.3 ay) olarak saptandı (Şekil 1) (P=0.23). Progresyonsuz yaşam süresi ise ERCC1 negatif grupta 7.9 ay (%95 GA; 5.8-9.9 ay), ERCC1 pozitif grupta 6.2 ay (%95 GA; 4.0-8.5 ay) olarak saptandı (Şekil 2) (P=0.27).

TARTIŞMA

İmünohistokimyasal olarak değerlendirilen ERCC1, adjuvan olarak sisplatin bazlı kemoterapi ile tedavi edilen KHDAK'nde umut verici bir belirteç olarak gösterilmiştir (5). Palyatif amaçlı kemoterapi alan olgularda ise durum çok net değildir. Çalışmamızın amacı, sisplatin bazlı kemoterapi alan ileri/metastatik evre KHDAK'li olgularda, tümör ERCC1 protein seviyelerinin, yaşam süresini tahmin etmedeki prognostik değeri ile tümör yanıtı tahmin etmedeki prediktif değerini araştırmak idi. Bu çalışmada, tedavi öncesi

Tablo 2. ERCC1 sunum alt gruplarına göre cevap oranları.

	Objektif Yanıt (+)	Objektif Yanıt (-)	P değeri
Tüm olgular	13 (%33.3)	26 (%66.7)	
ERCC1 negatif	9 (%33.3)	18 (%66.7)	
ERCC1 pozitif	4 (%33.3)	8 (%66.7)	0.63

tümör örneklerinde İHK yöntemiyle tespit edilen ERCC1 sunum düzeylerinin, kemoterapiye yanıt için prediktif, progresyonsuz ve toplam yaşam süresi için prognostik bir faktör olmadığı görüldü.

Lord ve ark. (3)'nün çalışmasında sisplatin-gemsitabin ile tedavi edilen 56 ileri evre KHDAK'li hastada ERCC1 ekspresyon düzeyleri tedaviye yanıt ve yaşam süresi ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada, tedavi öncesi alınan ve formalin ile fikse edilmiş tümör örneklerinden mRNA izole edilmiş ve real-time RT-PCR ile ERCC1 ekspresyon düzeyleri tanımlanmıştır. Medyan toplam yaşam süresi, düşük ERCC1 ekspresyonlu hastalarda (61.6 hf; 95% GA: 42.4-80.7 hf), yüksek ERCC1 ekspresyonlu hastalara (20.4 hf; 95% GA: 6.9-33.9 hf) göre daha uzun bulunmuştur. Booton ve ark. 66 KHDAK'li hastada, ERCC1 mRNA ekspresyon düzeylerinin, kemoterapiye yanıt ve yaşama süresi açısından prediktif ve prognostik olmadığını bildirmişlerdir (11).

The International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) isimli randomize çalışmada (5), 1800'den fazla KHDAK'li hastada, adjuvan sisplatin bazlı kemoterapi uygulaması ile ölüm riskinde %14 azalma, 5-yıl yaşam şansında %4.1 mutlak yarar sağlanmıştır. Bu hastaların 761'inin tümör örneklerinde yapılan ve IALT-bio olarak isimlendirilen çalışmada ise ERCC1 ekspresyonu İHK olarak değerlendirilmiştir. Düşük ERCC1 ekspresyonu olan olgularda, adjuvan kemoterapi alan hastalar, gözlem grubuna göre daha uzun yaşamışlardır (ölüm için Adjusted hazard ratio, 0.65; %95 GA: 0.50-0.86; P=0.002). Yüksek ERCC1 ekspresyonu olan olgularda ise adjuvan kemoterapinin bu etkisi görülmemiştir (ölüm için Adjusted hazard ratio, 1,14; %95 GA: 0.84-1.55; P<0.40).

Wachter ve ark. (12) kemoterapi alan 33 KHDAK'li hastaya ait tümör örneklerinde,

İHK olarak ERCC1 nükleer boyanmasını değerlendirdikleri çalışmalarında, ERCC1 ekspresyon düzeyinin tedaviye yanıt için prediktif ve prognostik olmadığını bildirmişlerdir. Lee ve ark. (13) ise 50 KHDAK'li hastanın, sisplatin bazlı kemoterapi ile tedavi öncesi tümör örneklerinde, İHK olarak ERCC1 ekspresyonunu değerlendirdiklerinde, yüksek ERCC1 ekspresyonunu kötü prognostik faktör olarak saptadılar (P=0.002). İki yüz altmış dört ileri evre KHDAK'li hastaya ait tümör örneklerinin değerlendirildiği çalışmada ise İHK yöntemi tespit edilen ERCC1 pozitifliğinin, kötü prognoza işaret ettiği (P=0.028) ve adenokarsinom olgularında ise daha güçlü bir olumsuz prognostik gösterge (P=0.007) olduğunu belirtmişlerdir. Sonuçlarımız, Lee ve Vilmar 'ın araştırma sonuçları ile uyumlu değildir (13,14). Farklı histolojik alt gruplarda, ERCC1 ekspresyon düzeyinin prediktif ve prognostik etkisi araştırma amacımızın dışındadır.

ERCC1 iki tarafı keskin kılıç gibi gözükmektedir. ERCC1 proteinin DNA onarımındaki rolü iki yönlü bir etki oluşturmaktadır. Teorik olarak, düşük DNA onarım kapasitesi kanser hücrelerinde daha fazla genomik anstabiliteye neden olmakta ve sonuçta tümör hücresinde malign, metastatik kapasite kazanımı daha hızlı gelişmektedir. Yüksek DNA onarım kapasitesinde ise teorik olarak, kemoterapi tarafından oluşturulan tümör hücresi DNA hasarı çabuk onarılmakta ve ilacın tümör yanıtı oluşturması engellenmektedir. Ancak, platinin oluşturduğu DNA hasarının tamirinde tek sorumlu yolun ERCC1 olmadığı artık bilinmektedir.

Araştırmamızın kısıtlılıklarında birisi, sisplatin bazlı kemoterapi alan 119 hastamızın %32'sinin İHK analizi için uygun tümör örneğine sahip olmasıdır. İnce iğne aspirasyon yöntemi ile elde edilen hücresel düzeydeki örneklerde analizin zorluğu veya imkansızlığı

tüm hastalarımızı çalışmamıza dahil etmemizi engelledi. Bazı hastalarımızda ise, İHK çalışması için parafin bloklarda yeterli tümör örneği bulunamadı. Bunun sonucu olarak, analizin yapıldığı hasta sayısı azaldı. Bir diğeri ise, ERCC1 prognostik değerinin, hastalarımıza kemoterapi uygulanmış olmasından etkilenmiş olabileceğidir.

Klinik olarak uygulanabilir bir biyobelirteçi bulmak amacı ile yapılan bir araştırmada kullanılan değerlendirme yöntemi önemlidir. ERCC1 ile ilgili olarak temelde, iki yöntem kullanılmaktadır; İHK ve real time-RT-PCR. İHK ile ERCC1 in fonksiyonel ürünü olan protein ekspresyonu tespit edilebilir. Ucuz, hızlı, basit, kolay ulaşılabilir olması avantajdır. Değerlendirme kriterlerinin iyi tespit edilmesi gerekir. Real time RT-PCR ile ERCC1 mRNA ekspresyon seviyeleri tespit edilir. Taze

donmuş tümör örnekleri ya da parafinde bloklanmış tümör doku örnekleri kullanılabilir.

Faz III, randomize çalışmada, Cobo ve ark. (15) ERCC1 mRNA ekspresyon düzeylerine göre sisplatin içeren ve içermeyen tedavi rejimlerinin seçildiği grupta yanıt oranları ve yaşam süreleri, genotip çalışmanın yapılmadığı kontrol grubuna göre daha iyi çıkmıştır. Objektif yanıt oranları, genotipik grupta %50.7 iken kontrol grubunda %39.3 bulunmuştur (P=0.02). Ancak, yaşam sürelerinde fark oluşturmamıştır.

Sonuç olarak, çalışma grubumuzu oluşturur KHDAK'li hastaların, tedavi öncesi tümör örneklerinde imünohistokimyasal olarak ERCC1 ekspresyon düzeyinin tespiti, sisplatin bazlı kemoterapiye yanıtı ve prognozu tahmin etmede yararlı olmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
2. Azuma K, Sasada T, Kawahara A, Takamori S, Hattori S, Ikeda J, Itoh K, Yamada A, Kage M, Kuwano M, Aizawa H. Expression of ERCC1 and class III α -tubulin in nonsmall cell lung cancer patients treated with carboplatin and paclitaxel. *Lung Cancer* 2009; 64: 326-33.
3. Lord RV, Brabender J, Gandara D, Alberola V, Camps C, Domine M, et al. Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in nonsmall cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2286-91.
4. Ceppi P, Volanre M, Novello S, Rapa I, Danenberg KD, Danenberg PV, et al. ERCC1 and RRM1 gene expressions but not EGFR are predictive of shorter survival in advanced nonsmall cell lung cancer treated with cisplatin and gemcitabine. *Ann Oncol* 2006; 17: 1818-25.
5. Olausson KA, Dunant A, Fouret P, Brambilla E, Andre F, Haddad V, et al. DNA repair by ERCC1 in nonsmall cell lung cancer and cisplatin based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 983-91.
6. Azuma K, Komohara Y, Sasada T, Terazaki Y, Ikeda J, Hoshino T, et al. Excision repair cross-complementation group 1 predicts progression free and overall survival in nonsmall cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Cancer Sci* 2007; 98: 1336-43.
7. Dabholkar M, Vionnet J, Bostick-Burton F, Yu JJ, Reed E. Messenger RNA levels of XPAC and ERCC1 in ovarian cancer tissue correlate with response to platinum based chemotherapy. *J Clin Invest* 1994; 94: 703-8.
8. Park DJ, Lenz HJ. Determinants of chemosensitivity in gastric cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6: 337-44.
9. Shirota Y, Stoehlmacher J, Brabender J, Xiong YP, Uetake H, Danenberg KD, et al. ERCC1 and thymidylate synthase mRNA levels predict survival for colorectal cancer patients receiving combination oxaliplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4298-304.

10. Therasse P, Arbutk SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-16 .
11. Booton R, Ward T, Ashcroft L, Morris J, et al. ERCC1 mRNA expression is not associated with response and survival after platinum-based chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2(10): 902-6.
12. Wachters FM, Wong LS, Timens W, Kampinga HH, et al. ERCC1, hRad51, and BRCA1 protein expression in relation to tumour response and survival of stage III/IV NSCLC patients treated with chemotherapy. *Lung Cancer* 2005; 50(2): 211-9.
13. Lee HW, Choi YW, Han JH, Kim JH, et al. Expression of excision repair cross-complementation group 1 protein predicts poor outcome in advanced non-small cell lung cancer patients treated with platinum-based doublet chemotherapy. *Lung Cancer* 2009; 65(3): 377-82.
14. Vilmar AC, Santoni-Rugiu E, Sorensen JB. ERCC1 and histopathology in advanced NSCLC patients randomized in a large multicenter phase III trial. *Ann Oncol* 2010; 21: 1817-24.
15. Cobo M, Isla D, Massuti B, Montes A, et al. Customizing cisplatin based on quantitative excision repair cross-complementing 1 mRNA expression: A phase III trial in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:(19): 2747-54.

Yazışma Adresi:

Dr. Gülru POLAT
Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları,
İZMİR
e-posta : gulruebay@yahoo.com
