

Eşzamanlı Kemoradyoterapi ile Tedavi Edilen Evre III Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarda NQO1'in Prognostik Önemi

Prognostic Impact of NQO1 in Patients with Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated with Concomitant Chemoradiotherapy

Celalettin EROĞLU¹, Esin KIRAZ¹, Olgun KONTAŞ², Ahmet ÖZTÜRK³

¹ Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

³ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada da eşzamanlı kemoradyoterapi ile tedavi edilen evre III küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)'li hastalarda NQO1'in prediktif ve prognostik öneminin tespiti amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmaya eşzamanlı cisplatin+doksetaksel kemoradyoterapisi ile tedavi edilen evre III 64 KHDAK'li olgu dahil edildi. Hastaların patoloji preparatlarında NQO1 immünohistokimyasal (İHK) boyama yapılarak negatif ve pozitiflik açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Medyan yaş 63 (sınırlar, 35-83) olup olguların %86 (n=55)'si erkek idi. Olguların %27 (n=17)'si evre IIIA, %56 (n=36)'sı evre IIIB ve %17 (n=11)'si evre IIIC idi. Olgular histopatolojik olarak %47 (n=30) adenokarsinom, %47 (n=47)'si epidermoid karsinom ve %6 (n=4)'sı alt tipi belirlenemeyen KHDAK şeklinde sınıflandı. Medyan takip süresi 20 ay (sınırlar, 3-7 ay) bulundu. NQO1'in İHK boyaması sonucunda olguların 7 (%11)'si negatif, 11 (%17)'i (+) pozitif, 14 (%22)'ü (++) pozitif ve 32 (%50)'si (+++) pozitif olarak bulundu. Olguların NQO1'e göre medyan genel sağkalımı; (-)'lerde 21 ay, (+)'lerde 19 ay, (++)'lerde 16 ay ve (+++) 'lerde 19 ay bulundu. Pozitif NQO1 olan olgularda medyan genel sağkalım sayısal olarak negatif olan olgulardan daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.801).

Sonuç: Eşzamanlı kemoradyoterapi ile tedavi edilen evre III KHDAK'li hastalarda NQO1 prognostik faktör olabilir ancak çok hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Eş zamanlı kemoradyoterapi, Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, NQO1

Abstract

Objective: In this study, we aimed to determine the predictive and prognostic value of NQO1 in patients with stage III non-small cell lung cancers (NSCLC) treated with concomitant chemoradiotherapy.

Materials and Methods: 64 patients with stage III NSCLC treated with concomitant cisplatin + docetaxel chemoradiotherapy were enrolled to the study. NQO1 immunohistochemical (IHC) staining was performed on the pathology preparations of the patients and compared in terms of the negative and positivity.

Results: The median age was 63 (range, 35-83 years). Most of the patients (86%, n=55) were male. 27% (n=17) of the patients were stage IIIA, 56% (n=36) were stage IIIB, and 17% (n=11) were stage IIIC. The patients were histopathologically classified as 47% (n=30) adenocarcinoma, 47% (n=30) as epidermoid carcinoma, and 6% (n=4) as NSCLC, Not otherwise specified. Median follow-up was 20 months (range, 3-7 months). As a result of the IHC staining of NQO1, 7 (11%) of the 64 patients were negative, 11 (17%) of the 64 patients were (+) positive, 14 (22%) of the 64 patients were (++) positive and 32 (50%) of the 64 patients were (+++) positive. Median overall survival of patients according to NQO1; was found 21 months in (-)'s, 19 months in (+)'s, 16 months in (++)'s and 19 months in (+++) 's. Although the median overall survival in patients with positive NQO1 was numerically lower than in patients with negative NQO1, which was not statistically significant (p=0.801).

Conclusion: NQO1 may be a prognostic factor in patients with stage III NSCLC treated with concomitant chemoradiotherapy, but further studies with a larger number of patients are needed.

Keywords: Concomitant chemoradiotherapy, Non-small cell lung cancer, NQO1

Yazışma Adresi: Celalettin EROĞLU, Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Telefon: 05057404696 **e-mail:** ceroglu@erciyes.edu.tr

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-5743-2440, 0000-0002-7867-3227, 0000-0002-1372-1128, 0000-0002-7130-5624

Geliş tarihi: 03.02.2022

Kabul tarihi: 15.06.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1063749

GİRİŞ

Akciğer kanseri, akciğer dokusunun malign transformasyonu nedeniyle oluşan ve kanserden ölümün başlıca nedenidir (1). Tüm akciğer kanseri hastalarının sadece %15'i tanıdan sonra 5 yıl ve daha fazla yaşamaktadır. Ülkemizde akciğer kanserlerinin çoğu erkeklerde görülmektedir. Kadın/erkek oranı 1/7-8 civarındadır. Akciğer kanserleri, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere iki gruba ayrılır (2).

KHDAK akciğer kanseri olgularının %80-85 kademeden sorumludur ve başlıca üç tipi vardır; skuamöz hücreli kanser, adenokanser ve büyük hücreli kanser. KHDAK tedavisinde multidisipliner yaklaşım gerekmektedir. Erken evrede küratif tedavi şekli cerrahidir. Buna rağmen bu hastaların %40'ı lokal ileri rezeke edilemeyen veya sınırdaki rezeke edilebilir evre III hastalardır. Bu hastalarda altın standart tedavi eşzamanlı kemoradyoterapidir. Eşzamanlı kemoradyoterapide standart tedavi olarak cisplatin ile yeni kuşak kemoterapik ajanların (vinorelbine, docetaxel, paclitaxel, gemcitabin, etoposid ve pemetreksed ile) kombinasyonları kullanılmaktadır (3).

NAD (P) H: kinonoksidoredüktaz 1 (NQO1), kinonoksidoredüktaz 1 (NQO1, EC 1.6.99.2), DT-diyaforaz olarak iyi bilinir ve radyasyon ve kimyasal kaynaklı oksidatif strese karşı hücreleri koruyabilir (4,5). NQO1, elektron donörleri olarak NADH veya NADPH'yi kullanarak çeşitli kuinon substratlarının zorunlu iki elektron redüksiyonunu katalize eden bir sitosolikflavo enzimdir (6). Ksenobiyotik detoksifikasyon, süperoksit temizleme, p53 modülasyonu, endojen antioksidanların idame ettirilmesi ve proteazomal bozunum gibi NQO1'in fonksiyonları bulunmuştur (7). NQO1'in bu özellikleri nedeniyle normal hücrelerin oksidatif hasara ve elektrofilik atığa karşı korunmasında önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Paradoksal olarak, bu "hücre koruyucusu" durumuna rağmen, NQO1 ekspresyonunun adrenal bez, meme, kolon, akciğer, yumurtalık ve tiroid gibi bazı tümörlerde malign transformasyon sırasında arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca melanom hücrelerinin hücre döngüsü ilerlemesi ve proliferasyonunun indüksiyondan sonra da tespit edilmiştir. Bugüne kadar, NQO1'in kanser progresyonundaki rolü tartışmalı olarak devam etmekteydi. Son çalışmalar, NQO1'in esas olarak sitozolde ekspres edildiğini ve çekirdekte düşük ekspresyon seviyelerinin bulunduğunu bildirmiştir. Garate ve ark. NQO1 proteininin ekspresyonunun, hücre döngüsünün ilerlemesini önemli ölçüde indüklediğini ve siklin A2, B1 ve D1'in up-regülasyonu ile melanom hücrelerinin çoğalmasına yol açtığını belirttiler (8).

Bu çalışmada da eşzamanlı cisplatin+dosetaksel kemoradyoterapisi ile tedavi edilen evre III KHDAK'li hastalarda NQO1'in prediktif ve prognostik önemini tespit etmeyi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, Nisan 2015-Haziran 2021 tarihleri arasında lokal ileri KHDAK tanısı ile tedavi ve takibi yapılan 81 olgu incelendi fakat uygun olan 64 olgu değerlendirildi. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (No: 2018/352). Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklendi (ID: 8407). Çalışmada lokal etik kurallara ve Helsinki Deklarasyonuna uyuldu.

Hastalar

Olgular multidisipliner bir konsey tarafından değerlendirilip lokal ileri rezeke edilemeyen evre III KHDAK olarak belirlendikten sonra tedaviye alındı. Bu çalışmaya alınma kriterleri;

1. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performansı 0 ve 1 olan,
2. Drene edilecek kadar plevral mayi olmayan,
3. Böbrek fonksiyonları, karaciğer fonksiyonları ve tam kan sayımı değerleri normal olan,
4. Koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği gibi ciddi kalp hastalığı bulunmayan ve
5. Daha önce radyoterapi/kemoterapi uygulanmamış olgular olarak belirlendi.

Radyoterapi

Radyoterapi planlaması, intensity modulated radiationtherapy (IMRT) veya volumetric modulated arc therapy (VMAT) ile yapıldı. Lineer Akselaratör cihazları ile her fraksiyonda 2 Gy, haftanın beş günü, toplam 60-66 Gy dozunda uygulandı.

Kemoterapi

Radyoterapi süresince haftanın ilk günü haftalık cisplatin 20 mg/m² ve docetaxel 20 mg/m² olarak eşzamanlı uygulandı. Kemoradyoterapi bitiminden bir ay sonra yapılan tedavi yanıt değerlendirmesinden sonra hastalara 4 kür 21 günde bir cisplatin 75 mg/m² ve docetaxel 75 mg/m² konsolidasyon kemoterapisi uygulandı.

Yanıt Değerlendirmesi

Kemoradyoterapiye yanıt, tedavi bitiminden bir ay sonra bilgisayarlı tomografi yöntemi ile değerlendirildi. Yanıt değerlendirilmesinde Radiologic Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) kriterleri kullanıldı. Buna göre; Tam yanıt: tüm hedef lezyonların kaybolması, Kısmi yanıt: hedef lezyonların çaplarının toplamında

en az %30'luk azalma, Progresif hastalık: hedef lezyonların çaplarının toplamında % 20 ve daha fazla artış olması, 1 veya daha fazla yeni lezyonun ortaya çıkması, Stabil hastalık: ne kısmi yanıt kadar azalan ne de progresif hastalık kadar artma göstermeyen lezyonlar olarak tanımlandı.

İmmünohistokimyasal Değerlendirme

Olguların patoloji raporları kontrol edilerek arşivden bloklar ve preparatları çıkartıldı. Bir kez daha tanımlar kontrol edildi. Bazı hastaların dokusu çok küçük olduğu, bazı hastaların bloğu hasta tarafından alındığı ve bazı bloklarda doku kalmadığı için çalışmaya alınmadı. Daha sonra immün boyama için uygun blok seçildi. Bloklardan 5 mikronluk kesitler hazırlandı. NQ01 antikoru 1/200 dilüsyonda kullanılarak Ventana Benchmark immünohistokimyasal boyama cihazı ile immünohistokimyasal boyama işlemi gerçekleştirildi. Boyanan preparatlar ışık mikroskopunda değerlendirilerek boyanmaların varlığı ve şiddeti kaydedildi. İmmün boyanmalar varlığına ve şiddetine göre (-), (+), (++) ve (+++) olarak dört gruba toplandı. Bu gruplar:

(-): Boyanan hücre yok

(+): Her birinde en çok on hücre olmak üzere en çok üç odakta fokal ve soluk pozitiflik

(++): Fokal olarak boyanmayan alanların olduğu, ancak keskin ve yoğun boyanma varlığı

(+++): En az %90 hücreyi kapsayan, yaygın ve güçlü pozitif boyanma olarak seçilmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 21.0 paket programı kullanıldı. Genel Sağ Kalım tedavinin başlangıcından itibaren herhangi bir nedenden ölüme veya son takibe kadar geçen süre olarak hesaplandı. Progresyonsuz Sağ Kalım tedavinin başlangıcından hastalığın progresyonuna veya ölüme kadar geçen zaman olarak belirlendi. Lokal Kontrol ise tedavinin başlangıcından itibaren hastalığın akciğerde progresyonuna kadar geçen süre olarak saptandı. Tanımlayıcı veriler, sürekli değişkenler için ortalama veya ortanca olarak, kategorik değişkenler için frekanslar ve yüzdeler olarak verilecektir. Sağkalım analizinde Kaplan-Meier metodu kullanıldı. Sağkalımlar arasındaki istatistiksel farklılıklar log rank testiyle hesaplandı ve 0.05'ten küçük p değerleri ($p < 0.05$) anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Medyan yaş 63 (sınırlar, 35-83) olup %14 (n=9)'ü kadın ve %86 (n=55)'si erkek idi. Olguların %27 (n=17)'si evre IIIA, %56 (n=36)'sı evre IIIB ve %17 (n=11)'si evre IIIC olarak bulundu. Olgular histopatolojik olarak %47

(n=30) adenokarsinom, %47 (n=47)'sı epidermoid karsinom ve %6 (n=4)'sı alt tipi belirlenemeyen KHDAK şeklinde sınıflandı. NQ01'in İHK boyaması sonucu olguların 7 (%11)'si negatif, 11 (%17)'i (+) pozitif, 14 (%22)'ü (++) pozitif ve 32 (%50)'si (+++) pozitif olarak bulundu. **Tablo 1**'de olguların klinik ve tedavi özellikleri verildi.

Medyan takip süresi 20 ay (sınırlar, 3-7 ay) bulundu. 3 ve 5 yıllık Genel Sağ Kalım oranları sırasıyla %44 ve %19 olarak bulundu. Genel Sağ Kalım medyan 20 ± 6.5 ay (%95 GA: 6.26-31.74 ay), Lokal Kontrol medyan 12 ± 1.4 ay (%95 GA: 9.08-14.91 ay) ve Progresyonsuz Sağ Kalım medyan 15 ± 3.1 ay (%95 GA: 8.90-21.09 ay) olarak bulundu.

Tablo 1. Olguların klinik ve tedavi özellikleri

ÖZELLİKLER		n (%)
Olgu sayısı		64 (%100)
Yaş (medyan, sınırlar)		63 (35-83)
Cinsiyet	Kadın	9 (%14)
	Erkek	55 (%86)
T	T1	6 (%9)
	T2	7 (%11)
	T3	15 (%23)
	T4	36 (%57)
N	N0	6 (%9)
	N1	5 (%8)
	N2	35 (%55)
	N3	18 (%28)
Evre	IIIA	17 (%27)
	IIIB	36 (%56)
	IIIC	11 (%17)
Histopatoloji	Adenokarsinom	30 (%47)
	Epidermoid Ca	30 (%47)
	Sınıflandırılmayan	4 (%6)
Yanıt	TR	3 (%5)
	KR	48 (%75)
	SH	8 (%12)
	PH	5 (%8)
NQ01	(-)	7 (%11)
	(+)	11 (%17)
	(++)	14 (%22)
	(+++)	32 (%50)

NQ01: Kinonoksidoredüktaz 1, TR: Tam Remisyon,

KR: Kısmi remisyon, SH: Stabil hastalık,

PH: Progresif hastalık

Olguların NQO1'e göre medyan genel sağkalımı; (-)'lerde 21 ± 13 ay (%95 GA: 0.0-46.66 ay), (+)'lerde $19 \pm 7,70$ ay (%95 GA: 3.85-34.10 ay), (++)'lerde 16 ± 17.7 ay (%95 GA: 0.0-50.83 ay) ve (+++)'lerde 19 ± 7.92 ay (%95 GA: 3.47-34.53 ay) olarak bulundu (Şekil 1).

Pozitif NQO1 olan olgularda medyan genel sağkalım sayısal olarak negatif olan olgulardan daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.801$). Ayrıca negatif olgularla tüm pozitif olgular medyan sağkalım açısından karşılaştırıldığında da sayısal olarak fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla; 21 ± 13 ay (%95 GA: 0.0-46.66 ay) ve $19 \pm 7,54$ ay (%95 GA: 4.20-33.79 ay, $p=0.471$).

Olguların NQO1'e göre medyan hastalüksüz sağkalım; (-)'lerde 11 ± 2.61 ay (%95 GA: 5.86-16.13 ay), (+)'lerde 10 ± 2.75 ay (%95 GA: 4.60-15.39 ay), (++)'lerde 8 ± 0.93 ay (%95 GA: 6.16-9.83 ay) ve (+++)'lerde 12 ± 1.69 ay (%95 GA: 8367-15.2 ay) olarak bulundu. NQO1'in negatif veya pozitif olmasına göre istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0.287$).

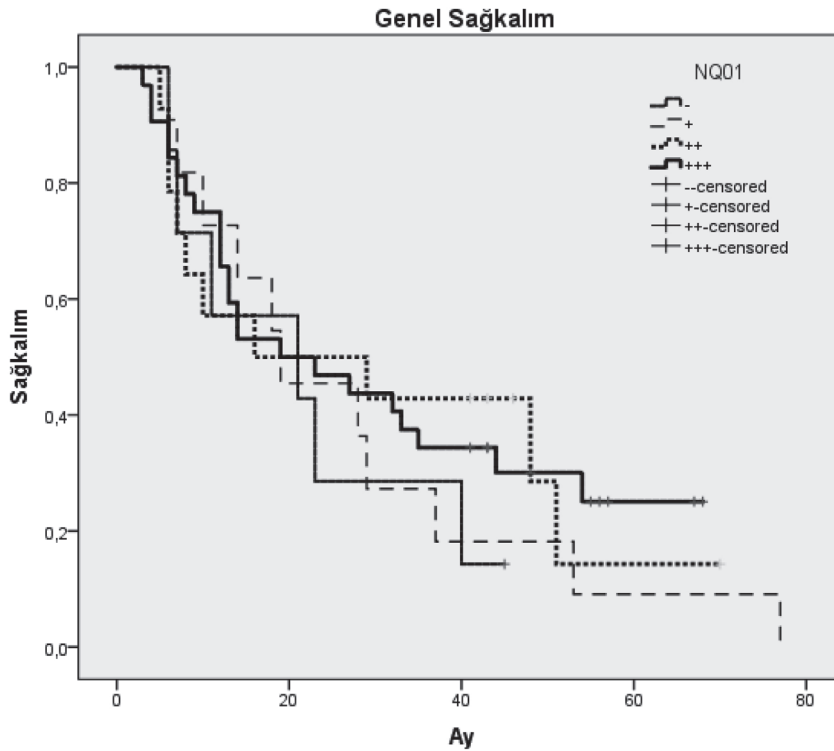
Olguların NQO1'e göre medyan progresyonsuz sağkalım açısından da (-)'lerde 21 ± 19.69 ay (%95 GA: 0.0-59.49 ay), (+)'lerde 13 ± 2.20 ay (%95 GA: 8.69-17.31 ay), (++)'lerde 16 ± 19.64 ay (%95 GA: 0.00-54.50 ay) ve (+++)'lerde 14 ± 8.48 ay (%95 GA: 0.00-30.63 ay) olarak bulundu. NQO1'in negatif veya pozitif olmasına göre istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0.547$).

Yapılan tek değişkenli analizlerde; yaş, cinsiyet, T, N, evre, histopatoloji, yanıt, beyine metastaz ve NQO1'e göre genel sağkalım, hastalüksüz sağkalım ve progresyonsuz sağkalım bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Tek değişkenli analizlerde anlamlı sonuç elde edilmemesi nedeniyle çok değişkenli analizler yapılmadı

TARTIŞMA

Bu çalışmada eşzamanlı cisplatin+doksetsel kemoradyoterapisi ile tedavi edilen evre III KHDAK'li hastalarda NQO1'in pozitif olmasının kötü prognostik faktör olması açısından bir trend gösterdiği bulundu.

Zhenling Li ve ark tarafından yapılan çalışmada KHDAK nedeni ile opere edilen 150 hastada kanserli doku, kansere komşu tümör olmayan doku ve normal akciğer dokusundan immünohistokimyasal boyama yapılması ile NQO1'in, KHDAK'de upregüle olduğu, kötü bir prognostik faktör ve potansiyel bir terapötik hedef olabileceği gösterildi (9). NQO1 protein ekspresyonunun hem pozitiflik oranı hem de kuvvetli pozitiflik oranı komşu tümör olmayan (%8.0 ve %1.3) ve normal akciğer dokularına (%0) göre KHDAK'de (%59.3 ve %28.0) anlamlı derecede yüksek bulundu. Çok değişkenli analizde NQO1 proteininin güçlü pozitifliğinin; tümör boyutu, kötü diferansiyasyon, ileri klinik evre ve lenf nodu metastazı ile anlamlı korelasyon gösterdiği ve bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterildi. Ek



Şekil 1. NQO1'e göre Kaplan Meier sağkalım eğrisi

olarak, sağkalım analizleri, NQO1 pozitif ekspresyonu olan hastaların, NQO1 negatif ekspresyonu olanlara göre evre I-II, lenf nodu metastazı olmayan, T1-2, T3-4 hastalarda daha düşük genel sağkalım oranları olduğunu gösterdi. Ancak lenf nodu metastazı mevcut veya evre III-IV olan hasta gruplarında genel sağkalım oranı NQO1 pozitifliği ile korele değildi (sırasıyla; $p=0.553$ ve 0.050). Çalışmamızda da bu çalışmaya benzer olarak evre III KHDAK'li hastalarda NQO1 pozitifliği düşük sağkalımla ilişkili olmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa kavuşmadı ($p=0.801$). Bunda hasta sayımızın azlığının, özellikle negatif hastalarımızın çok az sayıda olmasının katkısı olabilir.

Pankreas adenokarsinomlu hastaların değerlendirildiği başka bir çalışmada, NQO1'in bağımsız bir prognostik faktör olduğu saptandı. Ayrıca; NQO1'in, pankreatik adenokarsinom oluşumunda önemli olduğu ve potansiyel terapötik hedef görevi görebileceği, NQO1 inhibitörlerinin tedavide kullanılabileceği vurgulandı (10).

Son yıllarda kanser kemoprevensiyonunda ve kemoterapide önemli rolü gösterildikten sonra NQO1 ilgi odağı oldu. NQO1'i hedefleyici ajanların keşfi ve geliştirilmesi akademik ve endüstriyel alanlardaki bilim adamlarından da büyük ilgi görmeye başladı (11,12). B-lapakon (β -lap), in vitro ve in vivo çeşitli kanser hücre dizilerine karşı güçlü sitotoksositeye sahip olduğu gösterilen, yeni bir NQO1 hedefleyen antikanser ilaçtır (13). Ayrıca sulindak, paklitaksel ve sisplatin gibi kemoterapötik ilaçlarla birlikte β -lap'ın çeşitli kombinasyon tedavileri bildirilmiştir (14).

NQO1 genetik polimorfizmi ile akciğer kanseri arasında bir ilişkinin olabileceğini gösteren çalışmalara karşın ülkemizde Özkan K ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada NQO1 genindeki polimorfizm ile akciğer kanseri arasında bir ilişki bulunmadığı gösterilerek bu çelişkilerin, enzimin hem aktivasyon hem de detoksifikasyonda yer almasının yanı sıra, genetik ve çevresel faktörlerden de kaynaklandığından olduğu belirtilmiştir (15).

Çalışmamızın en önemli sınırlılığı hasta sayımızın azlığı ve özellikle de negatif hasta sayımızın çok düşük sayıda olmasıdır.

Sonuç olarak, eşzamanlı cisplatin+dosetaksel kemoradyoterapisi ile tedavi edilen evre III KHDAK'li hastalarda NQO1 pozitifliğinin istatistiksel olarak kötü prognostik faktör olduğu ispatlanmasa da bir trend gösterdi. Bu sebeple kanser oluşum, gelişim ve tedavisinde multifaktöriyel etkenlerin rol oynadığı kanaatine varıldı. Lokal ileri evre KHDAK'li hastalarda NQO1 pozitifliğinin kötü bir prognostik faktör olduğunun gösterilmesi için çok hasta sayılı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Makale yazarları arasında herhangi bir çıkar çatışmasını olmadığını beyan ederler.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: CE: Fikir/Konsept, Tasarım, Veri Toplama, Analiz, Literatür incelemesi, Makalenin yazılması. EK: Veri Toplama, Analiz, OK: Veri Toplama, Patolojik inceleme, yorumlama, Literatür incelemesi AÖ: İstatistik analiz ve yorumlama, Literatür incelemesi.

Etik Onam: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan onay alınmıştır (No: 2018/352).

Teşekkür: Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklendi.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer istatistics, CA Cancer J Clin. 2021;71:7-33.
2. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Kong CY, Cronin KA et al. The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality. N Engl J Med. 2020;383:640-649.
3. Jordan AT, Jeffrey MC, Betty CT, and Joseph KS. Non-Small Cell Lung Cancer. In: L.L. Gunderson, J.E. Teper. Clinical Radiation Oncology. 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, Elsevier; 2021, p.836-867.
4. Jayanthi M K, Prathima C, SubbaRao MVSST. NQO1, Role in Lung Cancer: A Review. J. Pharm. Sci. Res. 2015;7(6):319-323.
5. Zhang K, Chen D, Ma K, Wu X, Hao H, Jiang S. NAD(P)H:quinoneoxidoreductase 1 (NQO1) as a therapeutic and diagnostic target in cancer. J MedChem. 2018;61:6983-7003.
6. Santanu B. Evaluation of the risk of lung cancer associated with NAD(P)H: quinoneoxidoreductase 1 (NQO1) C609T polymorphism in male current cigarette smokers from the Eastern India. Molecular Biology Research Communications 2020;9(3):111-115.
7. Hong Y, Hong-ying G, Hua G, Gui-zhen W, Yi-qing Yang, Qian H et al. Upregulation of wild-type p53 by small molecule-induced elevation of NQO1 in non-small cell lung cancer cells. Acta Pharmacologica Sinica 2022;43(3):692-702.
8. Garate M, Aijaz AW, Gang L. The NAD(P)H:quinoneoxidoreductase 1 induces cell cycle progression and proliferation of melanoma cells. FreeRadic. Biol. Med. 2010;48:1601-1609.
9. Li Z, Zhang Y, Jin T, Men J, Lin Z, Qi P et al. NQO1 protein expression predicts poor prognosis of non-small cell lung cancers. BMC Cancer 2015 Mar 31;15:207.
10. Ji M, Jin A, Sun J, Cui X, Yang Y, Chen L et al. Clinicopathological implications of NQO1 overexpression in the prognosis of pancreatic adenocarcinoma. OncolLett. 2017;13(5):2996-3002.
11. Liu HY, Li QR, Cheng XF, Wang GJ, Hao HP. NAMPT inhibition synergizes with NQO1-targeting agents in inducing apoptotic cell death in non-small cell lung cancer cells. Chin J NatMed. 2016;14(8):582-589.
12. Yen-Chi T, Yu-Jung C, Chun-Hsien W, Linyi C. Discovery of Isoplumbagin as a Novel NQO1 Substrate and Anti-Cancer Quinone. Int. J. Mol. Sci. 2020;21:4378.
13. Edward AM, Xiumei H, Naveen S, Jessica K, Noelle W, Xian-Jin X, et al. NQO1-dependent, tumor-selective radiosensitization of non small cell lung cancer. ClinCancerRes. 2019 April 15;25(8):2601-2609.

14. Zeekpudsa P, Kukongviriyapan V, Senggunprai L, Sripa B, Prawan A. Suppression of NAD(P)H-quinoneoxidoreductase 1 enhanced the susceptibility of cholangiocarcinoma cells to chemotherapeutic agents. *J ExpClinCancerRes*. 2014;33:11.
15. Özkan K. Akciğer kanserli hastalarda NQO1 gen polimorfizminin araştırılması. Yrd. Doç. Dr. Tammam Sipahi, EDİRNE-2008. (Tez çalışması).