

Lokal İleri Evre Serviks Kanserlerinde Radikal Radyoterapi Sırasında Bcl-2 Apoptotik İndeksinde Gözlenen Değişiklikler

Changes in Bcl-2 Apoptotic Index During Radiotherapy of Uterine Cervix Carcinoma

Serra Kamer*
Aydın Özşaran***

Necmettin Özdemir**
Zeynep Özşaran*

Deniz Yalman*
Ayfer Haydarođlu*

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

*Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, **Patoloji Anabilim Dalı, ***Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Radyasyona bağlı apoptoz çeşitli hayvan deneylerinde ve hücre kültürü çalışmalarında gösterilmiştir. Spontane veya radyasyona bağlı apoptozun mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmakla beraber, radyasyonun apoptozu indükleyerek etki ettiği bilinmektedir. Radyoterapinin erken dönemlerinde apoptozun hızlı artış gösterdiği olgularda radyoduyarlılığın yüksek olduğu düşünülebilir. Bu çalışmanın amacı; lokal ileri evre serviks kanserli olgularda radyoterapinin erken dönemlerinde apoptotik indekste meydana gelen değişimleri ve bunun tedaviye yanıt ile ilişkisini değerlendirmektir.

Yöntem: Ege Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde Evre IIB lokal ileri evre serviks kanseri tanısı ile radikal radyoterapi uygulanan 10 olgunun tedavi öncesi ve 9 Gy radyoterapi sonrası alınan "punch" biyopsi materyallerinde Bcl-2 apoptotik indeksi immunhistokimyasal olarak değerlendirmeye alınmıştır.

Bulgular: Olguların medyan yaşı 47'dir (aralık: 40-77). Üç olgu tedavi yanıtının yetersiz olması nedeniyle sadece eksternal radyoterapi alabilirken 7 olguya intrakaviter brakiterapi de uygulanmıştır. Performans durumu ve böbrek fonksiyon testleri uygun olan 5 olguya radyoterapi ile eşzamanlı haftalık 40mg/m² dozunda cisplatin verilmiştir. Medyan 38 aylık takip sonrası (aralık: 10-53 ay) 2 olguda 3. ve 17. aylarda uzak metastaz, 1 olguda 21. ayda lokal yineleme tespit edilmiştir. Bu olgular hastalık progresyonu ile kaybedilmiştir. Olguların 9'unda tedavi öncesi alınan biyopsi örneğinde Bcl-2 boyanması saptanmıştır. Apoptotik indeks; boyanma yoğunluğuna göre (%33'den fazla veya az) göre (+), (++) olarak derecelendirilmiştir. 3 olguda tedavi sonrası boyanma paterninde tedavi öncesine göre azalma izlenirken, 6 olguda tedavi öncesi ve sonrası apoptotik indekste değişim gözlenmemiştir. Tedavi öncesi Bcl-2 boyanma özellikleri ve hastalık progresyonu arasındaki korelasyon incelendiğinde; boyanma göstermeyen ve (+) boyanma özelliği gösteren olguların (++) boyanma özelliği gösteren olgulara göre daha sık yineleme ettikleri yönünde zayıf bir korelasyon tespit edilmiştir (p:0,3 , r: 0,37). 9 Gy radyoterapi sonrası apoptotik indeks oranında düşme izlenen ve değişme gözlenmeyen olgular hastalık yinelemesi yönünden değerlendirildiğinde; apoptotik indekste değişme gözlenmeyen olgularda yineleme oranlarının yüksek olduğu yönünde zayıf bir korelasyon tespit edilmiştir (p:0,2, r: 0,42).

Sonuç: Serviks kanserinin radyobiyolojisi ve moleküler biyolojisi hakkında bilgilerimizi arttırmak yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine öncülük edecektir. Aynı evre ve histolojideki tümörlerde bile prognoz farklı olmaktadır. Tedavi sonuçlarını iyileştirmek için radyoduyarlı veya radyodirençli alt grupların belirlenmesi

gereklidir. Bu çalışmada radyoterapi sırasında bcl-2 apoptotik indeksinde gözlenen değişiklikler serviks kanserinde duyarlılığı belirlemede yardımcı olmamıştır; ancak bu konuda daha fazla sayıda hasta içeren daha ileri çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Apoptoz, bcl-2, serviks kanseri

SUMMARY

Aim: Radiation induced apoptosis has been shown in various animal experiments and cell culture assays. Although the exact mechanism of spontaneous or radiation induced apoptosis has not been fully understood yet. It is clear that radiation effects by inducing apoptosis. The cases presenting with rapidly increasing apoptotic index in the early course of radiotherapy may be more radiosensitive. The aim of this study was to investigate the changes in apoptotic index during the early course of radiotherapy and its relation with the response to treatment in patients with inoperable carcinoma of the uterine cervix.

Methods: Punch biopsy specimens were obtained from 10 patients with stage IIB cervix carcinoma receiving definitive radiotherapy prior to radiotherapy and after 9 Gy, and apoptosis was determined using immunohistochemical staining of bcl-2 proteins

Results: Median age of the patients was 47 (range 40-77). Brachytherapy was also applied to 7 patients and 3 patients received only external radiotherapy due to poor tumor response. Five patients with good performance status and renal functions received concurrent cisplatin 40 mg 2 . During a median follow-up duration of 38 months (10- 53 months) two patients developed distant metastasis and one developed local recurrence at the 3rd, 17th and 21st months respectively and these patients were lost due to disease progression Bcl-2 staining was detected in pretreatment specimens of 9 patients. Apoptotic index was defined as (+) or (++) according to staining density (higher and lower than 33%). Staining density decreased in 3 patients following 9 Gy when compared with the pretreatment staining density. No change of staining density was noted in 6 patients. The correlation between the pretreatment staining pattern and disease progression was weak. The prognosis of patients with high density staining was worse than patients with low density staining or no staining (p:0. 3, r:0. 37).

Conclusion: To increase our knowledge about the radiobiology or molecular biology of cervix cancer will help to improve new treatment approaches. The prognosis is different even in tumors with identical stage and histology and it is mandatory to define radiosensitive or radio resistant subgroups in order to achieve better treatment results. In this study changes of bcl-2 apoptotic index during radiotherapy did not help to predict the radio sensitivity of cervix cancer. Further studies on this topic with larger patient populations are needed.

Key Words: Apoptosis, bcl-2, cervix cancer

Başvuru tarihi: 14.08.2006

İzmir Tepecik Hast Derg 2006;16(2):71-77

Apoptoz veya programlanmış hücre ölümü birçok biyolojik olayda ve hücre fonksiyonunda rol oynayan, hücre ölümünün aktif bir modelidir (1). Apoptozis kendi kendine hücre sel yıkım mekanizmasıdır. Apoptozisin düzenlenmesindeki bozukluklar çeşitli hastalıklarla sonuçlanmaktadır; örneğin Apoptozisin inhibe edilmesi kanser oluşumuyla, artışı nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilidir.

Apoptozu düzenleyen çok sayıda protein bulunmaktadır. Bunlardan biri olan Bcl-2 onkogeni folliküler non-hodgkin lenfoma hücre serilerinde 1985 yılında tanımlanmış olup Bcl-2 ailesi proteinler apoptotik hücre ölümünü

düzenlerler (2). Bcl-2 ve Bcl-x bu ailenin anti-apoptotik üyeleridir. Kaspazlar olarak adlandırılan ve hücre ölümünü yürüten (death-driving) sistein proteazların öncü formlarını salgılayarak veya sitoplazmadaki sitokrom-c ve AIF (apoptosis inducing factor) gibi mitokondrial apoptogenik faktörlerin salınmasını önleyerek anti-apoptotik etki gösterirler. Sitokrom C ve AIF sitoplazmaya girdikten sonra kaspazları doğrudan aktive eder. Bcl-2 ve Bcl-x proteinlerinin yoğunluğu hücrenin apoptoza gidememesi ile sonuçlanmaktadır. Bunun aksine, Bax ve Bak gibi bu ailenin proapoptotik üyeleri, kaspazların salınmasını ve mitokondrial apoptogenik faktörlerin

sitoplazmaya salınışını tetikleyerek etki gösterirler (3). Bax proteinlerinin hücrede yoğunlaşması, hücrelerin apoptotik potansiyelinin artması ile sonuçlanır. Bcl-2 ailesi proteinler yaşam ve ölüm arasındaki noktada kritik rol oynamaktadırlar.

Bcl-2 salınışı kolon, meme, prostat ve akciğer gibi pek çok solid tümörde gösterilmiş olup hemopoetik ve epitelyal hücre serilerinde apoptozisi önleyerek sağkalımı uzatmaktadır (4-8). Servikal intraepitelyal neoplazilerde Bcl-2'nin anti-apoptotik etkiyle invaziv servikal kanseri gelişimini önlediği gösterilmiştir (9). Ancak invaziv serviks kanserlerindeki önemi halen bilinmemektedir.

Serviks kanseri kadınlarda kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada olması nedeni ile özel önem taşımaktadır (10). Serviks kanserinin tedavisinde cerrahi dışı primer tedavi modeli radyoterapidir. Evre, tümör boyutu, histolojik tip, histolojik derece, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı radyoterapiye cevabı etkileyen en önemli faktörler olarak tanımlanmaktadır (4). Buna rağmen aynı evre ve histolojideki tümörlerde dahi tedavi sonuçlarının farklı olması hastaya özgül prognostik faktörlerin tanımlanmasını gerekli kılmaktadır.

Radyasyona bağlı apoptozis çeşitli hayvan deneylerinde ve hücre kültürü çalışmalarında gösterilmiştir. Spontan veya radyasyona bağlı apoptozisin mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte, radyasyonun apoptozisi indükleyerek etki ettiği bilinmektedir. Radyoterapinin erken dönemlerinde Apoptozisin hızlı artış gösterdiği vakalarda radyo duyarlılığın yüksek olduğu düşünülebilir.

Bu çalışmanın amacı; lokal ileri evre serviks kanseri nedeniyle definitif RT uygulanan olgularda radyoterapinin erken dönemlerinde apoptotik indekste meydana gelen değişimleri belirlemek ve bunun tedaviye yanıt ile ilişkisini değerlendirmektir.

HASTALAR VE YÖNTEM

Ege Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde lokal ileri evre serviks kanseri tanısı ile radikal

radyoterapi uygulanan 10 olgunun tedavi öncesi ve 9 Gy radyoterapi sonrası alınan "punch" biopsi materyallerinde Bcl-2 apoptotik indeksi immunhistokimyasal olarak değerlendirmeye alınmıştır. Servikal biyopsi örnekleri Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı'nda, tedavi öncesi tanı anında ve radyoterapi sırasında 9 Gy radyoterapi sonrası (tedavinin beşinci gününde) tedaviden 4 saat sonra toplanmıştır. Alınan biyopsi örnekleri Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda parafin örnekler olarak saklanılmış ve örnekler aynı anda değerlendirmeye alınmıştır.

Eksternal radyoterapi 6 MV LINAC tedavi cihazı kullanılarak haftada 5 gün, günlük 1.8 Gy fraksiyon dozu ile pelvik box veya ön-arka pelvik sahalardan uygulanmıştır. Brakiterapi uygulanan olgularda 50.4 Gy sonrası orta hat koruması yapılmış ve 54 Gy'de pelvik saha tamamlanarak eksternal radyoterapi parametrial boost sahasından 59.4 Gy'de tamamlanmıştır. Brakiterapi uygulanmayan olgularda 54 Gy sonrası küçülen sahalardan toplam 64.8 Gy doz uygulanmıştır.

İntrakaviter brakiterapi uygulananlarda tandem ve çift ovoid ile A noktasına birer hafta ara ile 2x8.5 Gy microSelectron-HDR-Ir 192 cihazı ile uygulanmıştır. Eksternal RT parametrial "boost" sahasından 59.4 Gy'de tamamlanmıştır.

Performans durumu ve böbrek fonksiyon testleri uygun olan 5 olgulara radyoterapi ile eşzamanlı haftalık 40 mg/m² cisplatin uygulanmıştır.

İmmunhistokimyasal Değerlendirme

Parafin kesitler 55°C'lik etüvde 1 gece bekletildikten sonra deparafinizasyon işlemi için 4 ayrı ksilo (I. ve II.'de 15 dakika, III. ve IV.'de 20 dakika) 6 ayrı alkol (Absolu 96, 80, 70, 70, 70) den geçirilip distile suya alınmış; EDTA pH=8 solüsyonunda düdüklü tencerede 2 dakika kaynatılıp kendi halinde oda ısısına gelene kadar soğutulmuştur. Daha sonra %3'lük H₂O₂'te 5 dakika tutulmuş, çeşme suyunda yıkanıp distile suya alınmıştır. Dokunun etrafı kurulanıp üzerine:

1. Protein blok solüsyonu damlatılıp, 10 dakika bekletilmiş;

2. Doku üzerindeki solüsyon silkelenerek atılmış, etrafı kurulanmış ve primer antikor (Bcl-2) damlatılıp ve 30 dakika bekletilmiş;
3. "Phosphate-buffered saline" (PBS) tamponuna alınıp, 3 kez 5 dakika yıkanmış;
4. Dokunun etrafı kurulanmış ve sekonder antikor damlatılıp, 15 dakika bekletilmiş;
5. PBS tamponunda 2 kez 5 dakika yıkanmış;
6. Dokunun etrafı kurulanıp ve streptavidin damlatılıp, 15 dakika bekletilmiş;
7. PBS tamponunda 2 kez 5 dakika yıkanmış;
8. Dokunun etrafı kurulanıp diaminobenzidin (DAB) damlatılmış, 15 dakika bekletilmiş;
9. Tekrar PBS tamponuna alınıp, distile su ile çalkalanıp hemotoksilen ile 1-1,5 dakika boyanmıştır. Çeşme suyunda rengi gidene kadar yıkanıp, amonyaklı suda 2 dakika tutulup, çeşme suyunda iyice yıkanmış, alkollerden geçirilmiş, kurutulup ksiloide alınmış ve balsamla kapatılmıştır.

İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS 9.0 bilgisayar programı ile yapılmıştır. Olasılık değeri (p) olarak 0.05 ve altı istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir. İmmunhistokimyasal skorlar " χ^2 " ve "Spearman korelasyon testi" ile değerlendirilmiştir. "Spearman" korelasyon katsayısı r 0.50'den büyük ise iyi korelasyon; 0.25-0.50 arasında ise zayıf korelasyon; 0.25'den küçük ise korelasyon yok; negatif ise ters orantılı korelasyon olarak kabul edilmiştir. Hücre sıklığı standart χ^2 testi için çok küçük ise, p değerlerini hesaplamak için "Fisher's exact" testi kullanılmıştır.

İmmunhistokimyasal değerlendirme önceki sayım sonuçları ve olguların klinik izlemi hakkında bilgisi olmayan patolog tarafından gözlem içi değişkenliği değerlendirmek amacıyla bir hafta arayla tekrar yapılmış, iki ölçümün skorları t-testi ile karşılaştırılmış ve aralarında bir fark bulunmamıştır (p>0.05).

BULGULAR

Olguların medyan yaşı 47 (aralık: 40-77) olup, tümü histopatolojik olarak epidermoid karsinom

histolojisindedir. Tedavi öncesi klinik ve radyolojik değerlendirmede olguların tümü FIGO (International Federation of Gynecological Oncology) evrelemesine göre Evre IIB serviks kanseri tanısı almıştır. Tedavi öncesi değerlendirmede olguların 4'ünde tümör boyutu 4 cm'den küçük, 6 olgunun tümör boyutu 4 cm'den büyüktür. Olguların 7'sine intrakaviter brakiterapi uygulanmış, 3 olguya yetersiz tedavi yanıtı ve tümörün yayılımı nedeni ile (brakiterapi için gerekli anatomik geometri sağlanamadığından) intrakaviter tedavi uygulanamamıştır. Medyan 38 ay takip sonrası (aralık: 10-53 ay) 2 olguda 3. ve 17. aylarda uzak metastaz, 1 olguda 21. ayda lokal yineleme tespit edilmiş olup bu olgular hastalık progresyonu ile kaybedilmiştir.

Tedavi Öncesi Bcl-2 Değerleri

Olguların 9'unda tedavi öncesi biyopsi örneğinde Bcl-2 boyanması saptanmıştır. Apoptotik indeks; boyanma yoğunluğuna göre (+), (++) olarak derecelendirilmiştir. Tedavi öncesi Bcl-2 boyanma özellikleri ve yineleyen hastalık arasındaki korelasyon incelendiğinde; boyanma göstermeyen veya (+) boyanma özelliği gösteren olguların (++) boyanma özelliği gösteren olgulara göre daha sık hastalık progresyonu gösterdikleri yönünde zayıf bir korelasyon tespit edilmiştir (p:0.3, r: 0.37).

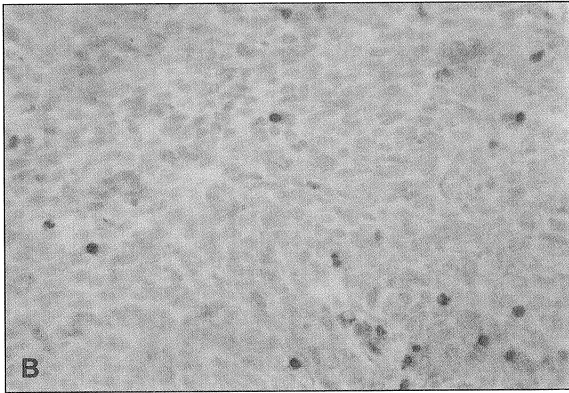
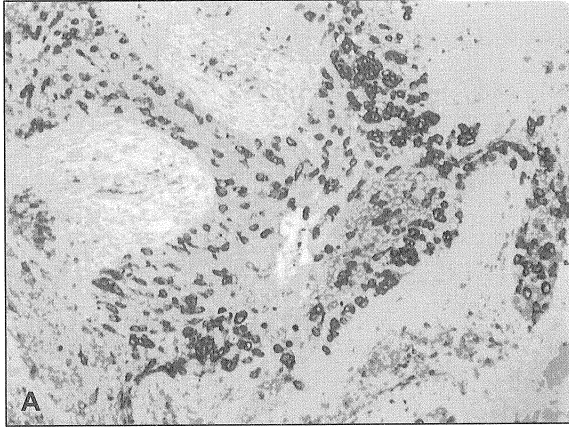
9 Gy Radyoterapi Sonrası Bcl-2 Değerleri

Üç olguda tedavi sonrası boyanma paterninde tedavi öncesine göre azalma izlenirken, 6 olguda tedavi öncesi ve sonrası apoptotik indekste değişim gözlenmemiştir. Tedavi öncesi ve sonrası biyopsi örneklerinde apoptotik indeks dışında Ki-67 proliferasyon indeksi de immunhistokimyasal olarak değerlendirilmiş ve 9 olguda 9 Gy sonrası azalma izlenirken uzak metastaz gelişen bir olguda proliferasyon indeksinde artış gözlenmiştir.

9 Gy radyoterapi sonrası apoptotik indeks oranında düşme izlenen ve değişim gözlenmeyen olgular hastalık yinelemesi yönünden değerlendirildiğinde; değişme göstermeyen olgularda yineleme oranlarının yüksek olması yönünde zayıf bir korelasyon tespit edilmiştir (p:0.2 ; r: 0.42).

Ancak bu konuda kesin verilere varmak için hasta sayısının artırılması gereklidir.

Radyoterapi öncesi ve 9 Gy sonrası biopsi örneklerinde Bcl-2 boyanma özellikleri Resim 1'de, radyoterapi öncesi ve 9 Gy sonrası Bcl-2 ve Ki-67 pozitifliği oranları Tablo 1'de görülmektedir.



Resim 1. A) Tedavi öncesi biyopsi örneğinde (++) bcl-2 pozitif boyanma özelliği, B) 9 Gy radyoterapi sonrası aynı olguda (+) bcl-2 pozitif boyanma özelliği

TARTIŞMA

Serviks kanseri dünyada her yıl 500.000 kadında ortaya çıkan ciddi bir sağlık problemidir. Etkin bir tarama programının uygulanmaması nedeni ile olguların çoğu gelişmekte olan ülkelerde ortaya çıkmaktadır. Erken evredeki olguların çoğunda kür elde edilirken, tedaviye bağlı uzun dönem toksisiteler yaygındır. Randomize çalışmaların sonuçları lokal ileri serviks kanserlerinde kemoradyoterapiyi standart tedavi olarak önermektedir (9).

Tablo 1. Radyoterapi öncesi ve 9 Gy radyoterapi sonrası Bcl-2 ve Ki-67 pozitifliği.

Olgu	Tedavi öncesi		9 Gy sonrası		
	Ki67	Bcl2	Ki67	Bcl2	LN/UM
1	48	+	37	-	HS
2	88	+	36	+	HS
3	64	+	30	+	HS
4	85	-	38	-	UM
5	73	++	37	+	HS
6	76	+	40	+	HS
7	21	+	71	+	UM
8	83	++	45	+	HS
9	65	+	50	+	HS
10	76	+	57	+	LN

HS: Hastalısız izlemede, UM: Uzak metastaz, LN: Lokal yineleme

Serviks kanserli olgularda tedavi öncesi tümör örneklerinde Bcl-2 boyanması Kokawa ve ark. (11)'nin çalışmasında %47 (3/7), Ohno ve ark. (1)'nin çalışmasında %15 (3/20) olarak bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda tedavi öncesi tümör örneklerinde Bcl-2 apoptotik indeksi 2 olguda yoğun, 5 olguda düşük boyanma özellikleri gösterirken, 1 olguda boyanma izlenmemiştir, olguların %90'unda Bcl-2 pozitifliği saptanmıştır. Hem literatürde daha yakın tarihli benzer çalışmalarda hem de çalışmamızda boyanma oranlarının yüksekliği immunhistokimyasal teknikteki ilerlemelere bağlıdır.

Radyasyonun normal ve neoplazik hücrelerde apoptozisi arttırdığı bilinmektedir. Ohno ve ark. (1)'nin çalışmasında; apoptotik hücrelerin sayısının 9 Gy radyoterapi sonrası tedavi öncesine göre artış gösterdiği rapor edilmektedir. Ancak bu çalışmada apoptotik hücreler ışık mikroskopunda morfolojik analiz ve "insitu-nick end boyanma metodu" ile tespit edilmiştir; oysa DNA insitu boyanma metodunun apoptotik ve nekrotik hücreleri ayırmada yeterli olmadığı bilinmektedir. Kokawa ve ark. (11)'nin çalışmasında; 9 Gy radyoterapi sonrası 7 olgudan üçünde Bcl-2 apoptotik indeksinin arttığı, 4 olguda ise boyanma izlenmediği bildirilmektedir. Aynı çalışmada 9 Gy radyoterapi sonrası

tüm olgularda Bax ekspresyonunda artış gözlenmiştir (11). Çalışmamızda 3 olguda 9 Gy radyoterapi sonrası Bcl-2 indeksinde azalma izlenmiştir. Bu bulgu RT'nin apoptozu indükleyerek anti apoptotik indeksi azalttığı şeklinde yorumlanabilir. Gerek daha önce bahsedilen iki çalışma gerekse çalışmamızda farklı sonuçların elde edilmesi Bcl-2 indeksinin radyoterapiye bağlı apoptozisi göstermede uygun olmadığını düşündürmektedir.

Radikal radyoterapi uygulanan serviks kanserli olgularda tedavi öncesi apoptotik indeksin prognozla ilişkisi hakkında çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır. Pillai ve ark. (12)'nin çalışmasında 101 olguda tedavi öncesi yoğun Bcl-2 pozitifliği gösteren olgularda prognoz daha kötü olduğu bildirilirken (r:0.64- p:0.0001), Jain (13) ve Harima'nın (14) çalışmalarında prognoz ile ilişkisinin olmadığı bildirilmektedir. Bu çalışmada tedavi öncesi apoptotik indeksi yüksek olgularda aradaki korelasyon zayıfta olsa (r: 0.37) düşük olgulara göre radyoterapi sonrası prognoz daha iyi olduğu gözlenmiştir. Bu olgularda 9 Gy radyoterapi sonrası ise apoptotik indeksin düştüğü tespit edilmiştir. Tedavi sonrası Bcl-2 apoptotik indeksi azalan bu 3 olgu diğer olgularla karşılaştırıldığında daha iyi prognoz göstermektedir (r: 0.42 zayıf korelasyon). Bcl-2 yüksek olan olgularda hücreler apoptozise gidememektedir. Oysa radyoterapi sonrası apoptozis artmakta Bcl-2 indeksi azalmaktadır. Bu nedenle Bcl-2 tedavi öncesi radyo duyarlılığın bir göstergesi olarak kabul edilemez gibi görünmektedir. Ancak bu konuda daha kesin kararlara varmak için hasta sayısı çok olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Karsinogenezisin moleküler mekanizması giderek daha çok anlaşılmaktadır. Özellikle radyoterapiye bağlı apoptozisde p53 proteinin rolü pek çok çalışmada tanımlanmıştır (15). Ancak serviks kanserlerinde p53 mutasyonunun klinik önemi henüz bilinmemekte olup p53 mutasyonunun apoptotik yol üzerindeki etkinliği apoptotik indekslerle birlikte değerlendirilmelidir (12).

Serviks kanserinin radyobiolojisi ve moleküler biyolojisi hakkında bilgilerimizi arttırmak yeni

tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine öncülük edecektir. Aynı evre ve histolojideki tümörlerde dahi prognozun değişiklik göstermesi radyoduyarlı veya radyodirençli alt grupların önceden tanımlanmasını gerekli kılmaktadır. Genetik ve moleküler biyolojik gelişmeler tüm kanser gruplarında olduğu gibi serviks kanserlerinde de yeni bilgilere ulaşmamızı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ohno T, Nakano T, Nijbe Y, Tsujii H, Oka K. Bax protein expression correlates with radiation-induced apoptosis in radiation therapy for cervical carcinoma. *Cancer* 1998;1:83: 103-10.
2. Tsujimoto Y, Gorham J, Cossman J, Jaffe E, Croce CM. The t (14;18) chromosome translocations involved in B-cell neoplasms result from mistakes in VDJ joining. *Science* 1985;229:1390-3.
3. Tsujimoto Y. Role of Bcl-2 family proteins in apoptosis: apoptosomes or mitochondria?. *Genes to cells* 1998;3:697-707.
4. Toita T, Nakano M, Higashi M, Sakumoto K, Kanazawa K. Prognostic value of cervical size and pelvic lymph node status assessed by computed tomography for patients with uterine cervical cancer treated by radical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 15:843-9.
5. Sinicrope FA, Hart J, Michelassi FM, Lee JJ. Prognostic value of Bcl-2 oncoprotein expression in stage II colon carcinoma. *Clin Cancer Res* 1995; 1:1103-10.
6. Joensuu H, Pylkkanen L, Toikkanen S. bcl-2 protein expression and long-term survival in breast cancer. *Am J Pathol* 1994;145:1191-8.
7. Colombel M, Symmans F, O'Toole KM, Chopin D, Benson M, Olsson CA, et al. Detection of the apoptosis-suppressing oncoprotein bcl-2 in hormone refractory human prostate cancers. *Am J Pathol* 1994;144:1195-202.
8. Pezzella F, Turley H, Kuzu I, Tungekar MF, Dunnill MS, Pierce CB, et al. bcl-2 protein in non-small cell lung carcinoma. *N Eng J Med* 1993;349:690-4.
9. Harmsel BT, Smedts F, Kuijpers J, Jeunink M, Trimbos B, Ramaekers F. Bcl-2 immunoreactivity increases with severity of CIN: a study of normal cervical epithelia, CIN, and cervical carcinoma. *J Pathol* 1996;179:26-30.
10. Ponten J, Adami HO, Bergström R, Dillner J, Friberg LG, Gustafsson L, Miller AB, Parkin DM, Sparen P, Trichopoulos D. Strategies for global control of cervical cancer. *Int J Cancer* 1995;60:1-26.
11. Kokawa K, Shikone T, Otani T, Nakano R. Transient increase of apoptosis and Bx expression occurring

- during radiotherapy in patients with cervical carcinoma. *Cancer* 1999;86:1:79-87.
12. Pillai R, Jayaprakash PG, Nair MK. Bcl-2 immun-reactivity but not p53 accumulation associated with tumour response to radiotherapy in cervical carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999;125:55-60.
13. Jain D, Srinivasan R, Patel F, Kumari S. Evaluation of p53 and Bcl-2 expression as prognostic markers in invasive cervical carcinoma stage IIB-III patients treated by radiotherapy. *Gynecologic Oncol* 2003; 88:22-8.
14. Harima Y, Harima K, Shikata N, Oka A ve ark. Bax and Bcl-2 expression predict response to radiotherapy in human cervical cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998;124:503-10.
15. Lowe SW, Schmitt EM, Smith SW, Osborne BA. p53 is required for radiation induced apoptosis in mouse thymocytes. *Nature* 1993; 362:847-6.

Yazışma adresi:

Dr. Serra KAMER

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

35100 Bornova - İzmir

Tel : 0 232 390 32 70

Fax: 0 232 388 42 94

e-posta: serarun@hotmail.com
