

Akciğer kanserlerinde tümör dokusunda kan grubu antijen ekspresyonunun prognostik değeri

Prognostic significance of blood group antigen expression in lung cancer

A. Fusun Ülger¹, Tülay Keklik², Özlem Özdemir Kumbasar¹, Selim Ereku², Doğanay Alper¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tbc Anabilim Dalı, ANKARA

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, ANKARA

Son yıllarda akciğer kanserleri için pek çok prognostik faktörün önemi üzerinde durulmaktadır. Kan grubu antijenleri de prognostik değeri araştırılan biyolojik belirleyicilerdendir. Bu çalışmada 92 akciğer kanserli hastanın tümörlerinin parafin bloklarında kan grubu antijen ekspresyonu ve sağkalım ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmada immünohistokimyasal yöntemler kullanılmıştır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli 77 hastadan, A kan grubuna sahip olanların median sağkalım sürelerinin diğer kan gruplarına sahip olanlara göre daha uzun olduğu gözlemlendi ($p=0,04$). A kan grubundaki hastalarda da tümöründe A kan grubu antijen ekspresyonu saptananların median sağkalım süreleri, antijen ekspresyonu kaybolmuş hastalara göre daha uzundu ($p=0,009$). Küçük hücreli akciğer kanserli 15 hasta kan gruplarına göre dağıtıldığında, her bir gruba düşen hasta sayısı az olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamadı. Sonuç olarak; ülkemizde bildiğimiz kadarıyla ilk kez yapılmış bu çalışmada küçük hücreli dışı akciğer kanserinde, tümör dokusunda A kan grubu antijen ekspresyonunun iyi prognostik değeri olduğu gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, kan grubu antijenleri, prognoz

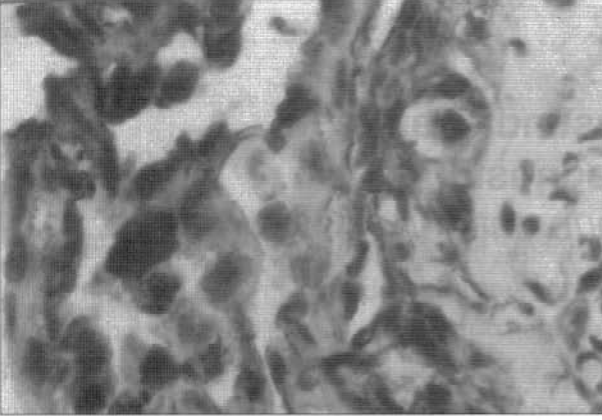
Importance of a lot of prognostic factors has been pointed out in recent years. Prognostic significance of blood group antigens, one of the biological markers, have also attained clinical relevance. Blood group antigen expression of paraffin embedded tumor tissues of 92 lung cancer patients and relation of this with survival was investigated in this study. Immunohistochemical staining were performed. Of 77 non-small cell lung cancer patients who had blood group A had longer median survival than other blood groups ($p=0,04$). Presence of blood group antigen A expression in tumor tissue seemed to result in longer median survival than loss of antigenic expression in

patients with blood group A ($p=0,009$). Statistical analysis was not performed in 15 small cell lung cancer patients because of insufficient data. We had documented that blood group antigen A expression of tumor tissue in nonsmall cell lung cancer has a favorable prognostic value in this, as far as we know, first study in Turkey.

Key Words: Lung cancer, blood group antigens, prognosis

Akciğer kanserleri son yıllarda sıklık, klinik önem ve ölüm nedeni sıralamasında en üst sıraya yerleşmiştir. Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) yeni akciğer kanseri olgularının % 20-25'ini oluşturur, hem biyolojik davranış, hem de tedavi yaklaşımı ve yanıtı konusunda küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinden (KHDAK) ayrılır^(1,2). Her iki ana grup içinde son yıllarda pek çok prognostik faktör üzerinde durulmaktadır. KHAK için performans durumu, evre, serum alkalin fosfataz, plazma sodyum, serum albumin, laktat dehidrogenaz, alanin aminotransferaz, bikarbonat düzeyleri ve yaş önemli prognostik faktörler olarak kabul edilirken, KHDAK için karbohidrat epitoplara, onkogenler ve tümör supresör genler, angiogenez ve büyüme faktörlerinin prognostik değeri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir⁽³⁻⁵⁾. Büyüme faktörlerinden epidermal growth faktör ve reseptörünün akciğer kanserlerinde tümör dokusunda ekspresyonu ve prognostik değeri ile ilgili çalışmalar son on yıl içinde hız kazanmıştır. Gooi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada epidermal growth faktör reseptörü (EGFR)'ne yönelik monoklonal antikorlardan 29.1'in A kan grubu antijeni ile çapraz reaksiyon verdiği gösterilmiş ve bu bulgu ışığında tümör dokusunda ABH antijen ekspresyonunun prognostik değeri ile ilgili çalışmalar başlamıştır⁽⁶⁾.

ABH kan grubu antijenleri, eritrosit ve epitelial hücrelerde bulunan karbohidrat epitoplardır. Bu antijenlerin ekspresyonu kişinin kan grubuna bağlıdır. Pek çok kanserde A ve B kan grubu antijenlerinin ekspresyonu kaybolur ve öncül antijenler olan H ve H-ilgili antijen



Resim 1: Kan grubu A olan yassı hücreli akciğer kanserli bir olgunun anti-A ile pozitif boyanmış tümör dokusu (İmmünohistokimya, x100)

ekspresyonu artar. Normal insan hücrelerinde H-ilgili antijenler kan grubu O olan bireylerin hücrelerinde saptanmaktadır. Akciğer kanserlerinde tümör dokusunda kan grubu antijen ekspresyonunun prognostik değeri ile ilgili pek çok araştırma yapılmış ve farklı sonuçlar bildirilmiştir⁽⁷⁻¹⁰⁾. Bu çalışmada amaç akciğer kanserli olgularda, karbohidrat yapıdaki antijenlerden kan grubu antijenlerinin tümör dokusunda ekspresyonunu ve bunun prognostik değerini araştırmaktır.

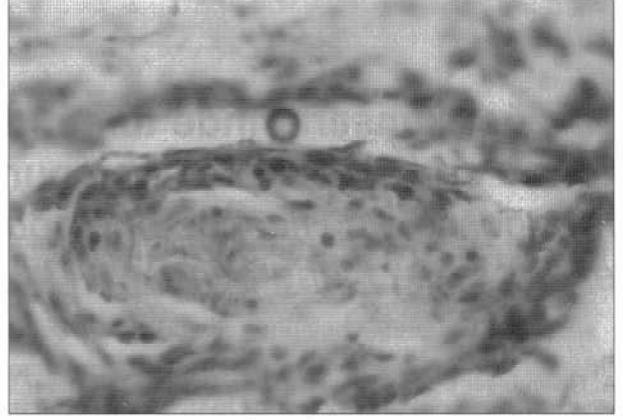
GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Bölümü ve Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalınca 1996-1997 yılları arasında izlenmiş ve histopatolojik olarak primer akciğer kanseri tanısı almış 141 olgu belirlendi. Hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cins, sigara öyküleri, kan grubu, primer doku tanıları, tümörün evresi ve diferansiasyonu, uygulanan tedaviler ve sağkalım süreleri kaydedildi. Sağkalım süreleri tanı konulan tarihten itibaren hesaplandı. Bu bilgileri dosyalarında yetersiz olan, tanı aldıktan, cerrahi girişimden ya da diğer tedavi yaklaşımlarının uygulanmasından sonra ilk bir ay içinde kaybedilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kalan 102 olgunun doku tanısı aldıkları preparatlar ve parafin blokları çıkarıldı.

Parafin bloklarından yapılan kesitlerde tümör dokusu immünohistokimyasal inceleme için yeterli olan toplam 92 olgu çalışmaya alındı. Çalışma 4 yıllık bir süreyi kapsamaktadır.

Histopatolojik inceleme

Çıkarılan tüm preparatlar uzman bir patolog tarafından yeniden değerlendirildi. Tümörlerin histolojik değerlendirilmesi Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterleri temel alınarak yapıldı⁽¹⁹⁾. Tümörün histolojik tipinin yanısıra diferansiasyonu da kaydedildi.



Resim 2: İyi diferansiye yassı hücreli akciğer kanserli bir olgunun tümör dokusunda kuvvetli pozitif boyanma gösteren keratinize alan (İmmünohistokimya x40)

Parafin kesitlerin boyanması

İmmünohistokimyasal çalışma için parafin bloklardan primer tümörü temsil eden örnekler seçildi. Her blokta üç kesit alındı. Deparafinizasyon, intrinsik peroksidaz aktivitenin bloke edilmesi, antikorların nonspesifik bağlanmalarını önlemek için Protein Blocking Agent (Immunon, Pittsburgh, USA) ile bekletilme, sırasıyla spesifik doku antijenlerine bağlanan primer antikor (Anti-Blood Group Antigen A, Monoklonal; Anti-Blood Group Antigen B, Monoklonal; Anti-Blood Group Antigen H, Monoklonal; Immunon, Pittsburgh, USA), primer antikora bağlanan sekonder (link) antikor (Immunon, Pittsburgh, USA) ve sekonder antikora bağlanan streptavidin-biotin-peroksidaz enzim kompleksi (Immunon, Pittsburgh, USA) ile inkübe edilme işlemleri gerçekleştirildi. Her bir aşamanın bitiminde phosphate buffer solution (PBS) ile yıkama işlemi gerçekleştirildi. AEC kromojen sistemi (Immunon, Pittsburgh, USA) ile doku antijenlerinin bulundukları yerlerde renk değişikliği oluştuğu gözlemlendi. Değerlendirme ışık mikroskobu ile yapıldı. Tümör kesitinde tümör hücrelerinin %5'inden fazlasında hücre membran ve sitoplazmasında boyanma saptanması pozitif boyanma, boyanmanın nükleusta saptanması ise negatif boyanma olarak kabul edildi. Aynı kesitteki eritrositler ve vasküler endotel internal pozitif kontrol, lenfositler ve fibroblastlar ise internal negatif kontrol olarak değerlendirildi. İstatistiksel Yöntem Hastaların çeşitli faktörlere göre gruplandırılmasında aradaki farklılık ki-kare ile hesaplandı. Prognoza etki edebilecek fak-

	Kadın	Erkek	Toplam
Yaş	54±9(37-63)	55±10(38-83)	55±10(37-83)
Sigara içimi (paket/yıl)	6,5±14,2(0-40)	40,8±30,3 (0-200)	37,1±30,9 (0-200)

Tablo 1 : Olguların yaş ve sigara içim ortamları

törler arasındaki bağıntı için Spearman testi kullanıldı. Çalışma grubunun ve alt grupların (primer tümör, cins, yaş gibi faktörlere göre) sağkalım ortancaları (median) Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. Alt gruplar arasındaki istatistiksel farklılık log-rank yöntemi ile test edildi. 0.05'ten küçük değerleri anlamlı olarak kabul edildi. Diğer tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma (mean±SD) olarak verildi.

BULGULAR

Çalışma Grubunun Özellikleri

Çalışmaya alınan 92 olgunun 10'u kadın (% 10,9), 82'si (% 89,1) erkekti. Çalışma grubuna ait yaş ve sigara içimine ait veriler Tablo I'de gösterilmiştir. Hastaların 77'si (% 83,7) KHAK, 15'i (% 16,3) KHDAK tanısı almıştı. KHAK'lı hastalarda en sık görülen hücre tipi yassı hücreli (54/77) iken, 34 olgu Evre 4 idi. KHDAK'lı hastaların hepsinde yaygın hastalık saptanmıştı. Hastalarda en sık karşılaşılan kan grupları sırası ile A (% 37) ve O (% 34,7) idi. Tümörün antijenik ekspresyonu gözönüne alındığında hastalardaki Rh faktörü dokularda bulunmadığından istatistiksel değerlendirmede dikkate alınmamıştır. Bu şekilde hastalar dört grupta incelenmiş ve ilgili veriler

Antijenik ekspresyon	KHDAK	KHAK	Toplam
A	26	3	29
B	1	-	1
H	7	1	8
Boyanma yok	43	11	54

Tablo 2 : Antijenik ekspresyonun hücre tiplerinde dağılımı

Kan grubu	Antijenik ekspresyon			
	A	B	H	Yok
A	26			8
B		1	1	17
AB	3			4
O			7	25

Tablo 3 : Kan gruplarında antijenik ekspresyon dağılımı

Hücre tipi	Tümörde Antijen Ekspresyonu	
	A (+)	A (-)
Yassı hücreli	23	3
Adenokanser	3	7
Büyük hücreli	-	1
	26	11

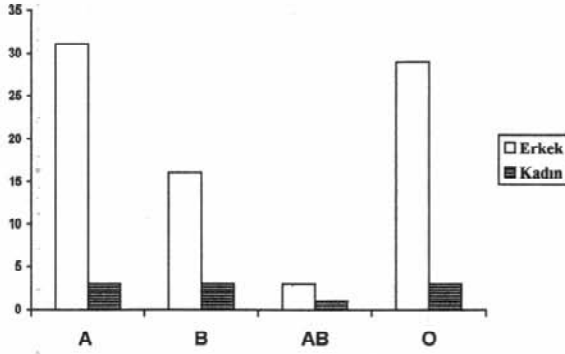
p=0.0025

Tablo 4 : KHDAK'de hücre tipine göre A antijen ekspresyonu

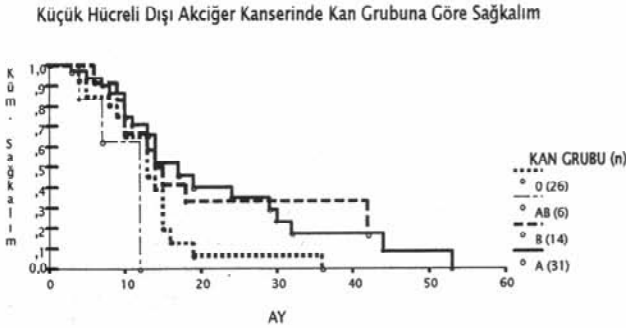
Grafik 1'de gösterilmiştir. KHAK'lı hastaların kan gruplarına göre ayrılıp değerlendirilmelerinde yaş, cins, hücre tipi ve diferansiasyon yönünden gruplar arasında fark yoktu. Hastaların tümörlerinin immünohistokimyasal boyanmalarından elde edilen sonuçlara göre, tümörlerde en çok A antijen ekspresyonunun olduğu saptanmıştır (Tablo II). Kan grubu A olan yassı hücreli akciğer kanserli bir hastanın Anti-A monoklonal antikor ile pozitif boyanmış tümör dokusu (Resim 1) ve iyi diferansiye yassı hücreli akciğer kanserli bir olgunun tümör dokusunda daha kuvvetli boyanmış keratinize alan (Resim 2) görülmektedir. Çalışmaya alınan olguların kan grupları ile tümördeki antijenik ekspresyon arasında anlamlı ilişki bulundu. Tümörde A antijeni eksprese eden hastaların tamamı kan grubu A ya da AB olan hastalardı. Kan grubu B ve AB olan toplam 26 hastadan tümöründe B antijeni eksprese eden yalnızca bir olgu saptandı (Tablo III).

Sağkalım Analizleri

Çalışmanın tamamlandığı dönemde hastaların 27'si yaşıyorken (% 29,35), 65'i kaybedilmişti (% 70,65). Median sağkalım süresi 14 ay olarak saptandı. KHDAK'lı toplam 77 hastanın median sağkalım süresi 14 ayken, KHDAK'lı 15 hastada bu süre 12 ay olarak bulundu. KHDAK'lı hastalarda kan grubu ve cinsiyet ile tümörün diferansiasyonu, evresi ve tümörün antijenik ekspresyonu arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. KHDAK'lı hastalarda kan grubuna göre yapılan sağkalım analizinde A kan grubuna sahip olan hastaların diğer gruplara göre anlamlı olarak daha uzun sağkalım süresine sahip oldukları dikkati çekti (p=0.04) (Grafik 2). KHDAK'lı muhtemelen her kan grubundaki hasta sayısının az olmasına bağlı olarak istatistiksel farklılık gözlenmedi. İmmünohistokimyasal çalışmada tümörde kan grubu antijeni ekspresyonuna göre hastaların gruplandırılmasında, KHDAK'lı hastaların tümörlerinde A antijeni ekspresyonunun varlığı sağkalım süresinde istatistiksel olarak anlamlı uzama ile birlikte idi (p=0.009) (Grafik 3). Tümörlerinde A antijeni eksprese eden KHDAK'lı hastaların median sağkalım süreleri etmeyenlerden uzundu (p=0.017) (Grafik 4). Tümörlerinde A antijen ekspresyonu saptanan hastaların tamamının A ya da AB kan grubuna sahip olduğu gözleminde yola çıkılarak yapılan istatistiksel analizde, bu grupta tümöründe A antijen ekspresyonu olan hastaların median sağkalım sürelerinin uzun olduğu görüldü (p=0.0019) (Grafik 5). A antijen ekspresyonu gösteren ve göstermeyen hasta grupları evre dağılımı ve tedavi yaklaşımları açısından benzerdi. Kan grubu A ve AB olan 37 KHDAK'lı olgunun tümörün A antijen ekspresyonu yönünden hücre tiplerine göre değerlendirilmesi sonucunda elde edilen veriler Tablo IV'de verilmiştir. Bu değerlendirmede antijenik ekspresyon ile ilgili olarak hücre tipleri arasında anlamlı farklılık bulundu (p=0.0025).



Grafik 1: Tüm hastaların dört kan grubuna göre dağılımı (n=92)



Median sağkalım; A: 17, B: 14, AB: 12, O: 13 ay (Log Rank p=0.04)

Grafik 2: Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde kan grubuna göre sağkalım.

TARTIŞMA

Kan grubu antijenleri eritrositler, endotel hücreleri ve pek çok epitel hücrelerinde eksprese edilirler. Yapılan çalışmalar, bu izoantijenlerin normal dokuda ve tümör dokusunda farklı olduğunu göstermiştir (5,7-10). Akciğer kanserlerinde kan grubu ABH antijenlerindeki değişiklikler sıklıkla görülür. Tümörler matür kan grubu A ve B belirleyicilerini kaybederler ve öncül antijen H ve H-ilişkili antijenlerin ekspresyonu artar (7). Yapılan bazı çalışmalarda tümör dokusunda matür A-B antijen ekspresyonunun iyi prognoz göstergesi olduğu gösterilmiştir (12, 15). Çalışmamızda olguların büyük çoğunluğu erkekti ve erkeklerin çoğu sigara içicisiydi. Olguların büyük bir bölümünü KHDAK'li olgular oluştururken, bunları çoğu da yassı hücreli akciğer kanseri tanısı almıştı. KHDAK'li olguların yarısına yakını evre 4 iken, yalnızca 3 olgu evre 1 idi. Akciğer kanserinin geç bulgu verebilmesi, çoğu zaman hastaların uzak organ tutulumlarına ait bulgularla doktora başvurmaları, akciğerde büyümüş, çevreye yayılmış ya da obstrüksiyona neden olmuş kitlelerin solunum sistemi yakınmalarına neden olması ve ülkemizin sağlık sistemine ait aksaklıkların bu sonuca katkısının

olduğu düşünülmektedir.

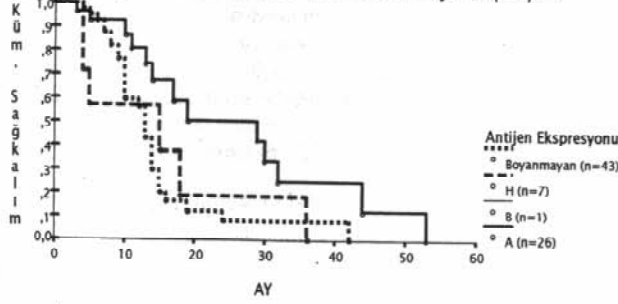
Hastalarda en sık rastlanan kan grupları sırasıyla A Rh (+), O Rh (+) ve B Rh (+) idi. Bu, Türk toplumunda kan gruplarının dağılımı ile uyumludur.

KHDAK'li hastalarda kan grubuna göre yapılan sağkalım analizinde A kan grubuna sahip olan hastaların median sağkalım süresinin diğer kan gruplarından daha uzun olduğu saptandı. Literatürde akciğer kanserinde kan grubunun sağkalıma olan katkısıyla ilgili çalışmaya rastlanmamıştır.

Normal akciğer dokusunda yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda seröz hücreler dışında kalan ve bronşları, salgı bezlerini ve alveolleri döşeyen hücrelerin ABH antijenlerini eksprese ettikleri gösterilmiştir. Seröz ve müköz hücrelerin de bu antijenleri eksprese ettiklerini gösteren çalışmalar vardır (9,16). Çalışmamızda da tümör hücreleri arasına sıkışmış müsinöz bezlerde antijen ekspresyonu saptanmıştır. KHDAK'li hastalarda kan grubu ve cinsiyet ile tümörün diferansiasyonu, evresi ve tümörün antijen ekspresyonu arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Bu sonuçlar literatürde daha önceden yapılmış çalışmalarla uyumlu idi (12-15). Hastaların tümörlerinin immünohistokimyasal olarak boyanmalarında, tüm hücre tipleri birlikte değerlendirildiğinde tümörlerde en çok A antijeninin eksprese edildiği saptanmıştır. Bunların çoğu KHDAK'li olgulardır. Literatürde akciğer kanserlerinde ABH antijen ekspresyonunun hücre tiplerinin farklılığı nedeni ile değişebileceği bildirilmektedir. Çalışmaya alınan olguların kan grupları ile tümördeki antijen ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulundu. Tümöründe A antijen ekspresyonu saptanan hastaların tümünün kan grubu A ya da AB'ydi. Tümöründe B antijen ekspresyonu beklenen ve kan grubu B ve AB olan toplam 26 hastanın yalnızca birinin tümöründe B antijen ekspresyonu saptandı. B antijen ekspresyonu saptanan adenokanserli olgunun sağkalım süresi 45 ayken, diğer 25 olgunun median sağkalım süresi 14 aydı. Matsumoto ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, tümör dokusunda ABH kan grubu antijen değişikliğinin akciğer kanserlerinde artış metastatik potansiyel ve kötü prognozla ilişkili olduğu, bu ilişkinin özellikle tümör dokusunda B antijen ekspresyonu kaybı durumunda daha belirgin olduğu gösterilmiştir (10). Çalışmamızda B antijen ekspresyonu saptanan olgunun sağkalım süresinin B ekspresyonu olmayan olguların median sağkalım süresinden oldukça uzun olduğunu gözlemek, B antijen ekspresyon kaybının kötü prognoz göstergesi olduğunu bildiren çalışmaları destekleyebilir. B antijen ekspresyonunun prognostik değerinin ortaya konulabilmesi için bu grup hastaların yeterli sayıda olduğu çalışmaların yapılması gereklidir. Çalışmamızda KHDAK'li hastaların tümörlerinde A antijen ekspresyonunun varlığı sağkalım süresinde istatistiksel olarak anlamlı uzamaya işaret etmekteydi. Bu sonuç Lee ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın sonuçlarıyla benzerdi (15).

Literatürde özellikle KHDAK'te yapılan çalışmalarda

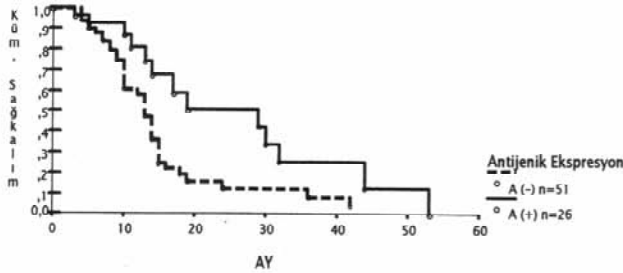
Küçük Hücreli Dışı Ac. Kanserinde Tümörde Kan Grubu Antijen Ekspresyonu



Median sağkalım; A: 29, B: -, O: 15, Boyanmayan: 13, (Log Rank p=0.009)

Grafik 3: KHDAK'de tümörlerde kan grubu antijen ekspresyonu

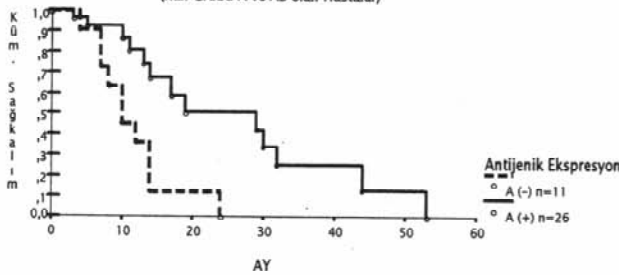
Küçük Hücreli Dışı Ac Kanserinde Antijenik Ekspresyona Göre Sağkalım (TÜM HASTALAR)



A (+) median: 29, A (-) median: 13 ay (Log Rank p=0.017)

Grafik 4: KHDAK'de antijenik ekspresyona göre sağkalım.

Küçük Hücreli Dışı Ac.Kanserinde Tümör Antijen Ekspresyonu (Kan Grubu A ve AB olan Hastalar)



A (+) median:29, A (-): median:10 ay (Log Rank p=0.0019)

Grafik 5: KHDAK'de tümör antijen ekspresyonu

tümör dokusunda kan grubu antijenlerinin ekspresyonunun ya da kaybının sağkalıma olan etkisiyle ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir (7,8,10,11,12,15). Bu çalışmalarda seçilen olguları çoğunlukla operabl ya da Evre 1 olgular oluştururken, çalışmamızdaki olguların yarısından çoğu Evre 4 ya da yaygın hastalığı olan olgulardır; ayrıca literatürdeki çalışmaların çoğunda KHDAK'li olgular çalışmalara dahil edilmemişlerdir. Median sağkalım sürelerinin çalışmamızdaki sürelerden daha uzun olmasında bu özellik-

lerin oldukça etkili olduğu düşünülmektedir. Bu ayrıntılar gözönüne alındığında, akciğer kanserlerinde tümör dokusunda kan grubu A antijen ekspresyonunun düşük evrelerden ziyade ileri evrelerde daha değerli bir prognostik faktör olduğu düşünülebilir. Dresler ve arkadaşları da çalışmalarında benzer bir sonuca ulaşmışlardır (12). Gooi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada EGFr'ye yönelik monoklonal antikor 29.1'in kan grubu A antijeni ile de çapraz reaksiyon verdiği gösterilmiştir. EGFr'nin akciğer kanserlerinde tümör dokusunda ekspresyonu ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda, EGFr ekspresyonunun KHAK 'de görülmediği bildirilmektedir; ancak bazı çalışmalarda KHAK 'de skuamöz ya da adenomatöz diferansiasyonun saptandığı; yani hücresel diferansiasyonun iyi olduğu durumlarda EGFr ekspresyonuna rastlanmıştır. EGFr ile kan grubu A antijeninin çapraz reaksiyonunun varlığından yola çıkarak, çalışmamızda tümöründe kan grubu A antijen ekspresyonu saptanan KHDAK'li olguların preparatlarının incelenmesinde, hücre morfolojisinin değiştiği ve diferansiasyonun iyi olduğu alanlarda boyanmanın yoğunluğu dikkati çekmiştir. KHDAK'li olgu sayısının az olması ve hepsinde de yaygın hastalık saptanmasından dolayı, bu yargının genelleştirilmesi için daha büyük hasta grupları ile çalışmaların yapılması gereklidir. A ya da AB kan grubuna sahip, tümör dokusunda A antijen ekspresyonu gösteren ve göstermeyen hasta grupları, evre dağılımları ve tedavi yaklaşımları açısından benzerdi. Böylece, hastaların uzun sağkalım sürelerine düşük evre ya da farklı tedavi yaklaşımlarının etkisi olmadığı, A antijen ekspresyonu kaybının tek başına bağımsız bir kötü prognostik faktör olabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak, çalışmamızda KHAK'li hastalarda A kan grubu ve tümör dokusunda A kan grubu antijen ekspresyonunun prognostik bir değer taşıyabileceği görüşüne varılmıştır. Diğer kan grubu antijenlerinin prognostik değerlerinin ve antijen ekspresyonu kaybının hangi mekanizma ile kötü prognoza işaret ettiğinin anlaşılabilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Beckett WS. Epidemiology and etiology of lung cancer. Clin Chest Med 1993;14: 1-16.
2. The World Health Organisation histological typing of lung tumors. 2nd ed. Am J Clin Pathol 1982;77:123-36.
3. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic factors in lung cancer: Tables and comments. Eur Respir J 1994;7: 1350-64.
4. Mountain CF. New prognostic factors in lung cancer. Chest 1995;108:246-54.
5. Kanters SDJM, Lammers JVJ, Voest EE. Molecular and biological factors in the prognosis of non-small cell lung cancer. Eur Respir J 1995;8: 1389-97.
6. Gooi HC, Hounsfield EF, Lax I, et al. The carbohydrate specificities of the monoclonal antibodies 29.1, 455 and 3CIB12 to the epidermal growth factor receptor of A431 cells. Biosci Rep 1985;5:83-94.

7. Gwin JL, Klein-Szanto AJ, Zhang SY, et al. Loss of blood group antigen A in non small cell lung cancer. *Ann Surg Oncol* 1994; 1:423-7.
8. Rice TW, Tubbs R, Hoeltge GA, et al. Expression of blood group antigen A by stage 1 non-small cell lung cancers. *Ann Thorac Surg* 1995;59:568-72.
9. Fernandez EA, Albinan LC. Expression of blood group antigens by normal bronchopulmonary tissues and common forms of pulmonary carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115:42-9.
10. Matsumoto H, Muramatsu H, Sihimotakahara, et al. Correlation of expression of ABH blood group carbohydrate antigens with metastatic potential in human lung carcinomas. *Cancer* 1993;72:75-81.
11. Ogawa J, Tsurumi T, Yamada S, et al. Blood vessel invasion and expression of sialyl Lewis x and proliferating cell nuclear antigen in stage 1 non-small cell lung cancer. *Cancer* 1994;73:1177-83.
12. Dresler CM, Ritter III, Wick MR, et al. Immunostains for blood group antigens lack prognostic significance in T1 lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1069-73.
13. Myake M, Taki T, Hitomi S, et al. Correlation of expression of H/Ley/Leb antigens with survival in patients with carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1992;327: 14-8.
14. Kayser K, Bovin NV, Korchagina EY, et al. Correlation of expression of binding sites for synthetic blood group A, B and H trisaccharides and for sarsoclectin with survival of patients with bronchial carcinoma. *Eur J Cancer* 1994;30:653-7.
15. Lee JS, Ro JY, Şahin A, et al. Expression of blood group antigen A-A favorable prognostic factor in non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991;324: 1084-90.
16. Lloyd KO. Blood group antigens as markers for normal differentiation and malignant change in human tissues. *Am J Clin Pathol* 1987;87: 129-39.
17. Hakomori S. Blood group glycolipid antigens and their modifications as human cancer antigens. *Am J Clin Pathol* 1984;82:635-49.
18. Matsumoto H, Muramatsu H, Muramatsu T, et al. Carbohydrate profiles revealed by a lectin and a monoclonal antibody correlate with and prognosis of human lung carcinomas. *Cancer* 1992;69:2084-90.
19. Stitik FP. The new staging of lung cancer. *Radiol Clin North Am* 1994; 32: 635-47.