

## Akciğer evre I epidermoid karsinomlu olgularda otokrin hareket faktör reseptörü varlığının sağkalıma etkisi

*The effect of the presence of autocrine motility factor receptor on survival in patients with stage I epidermoid lung cancer*

Kamil Kaynak,<sup>1</sup> Berrak Akgöz,<sup>1</sup> Ahmet Demirkaya,<sup>1</sup> Ezel Erşen,<sup>1</sup> Murat Kara,<sup>2</sup> Büge Öz<sup>3</sup>

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul;  
<sup>3</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Kırıkkale

**Giriş:** Çalışmamızda, evre I skuamöz hücreli karsinomlu hastalarda otokrin hareket faktör reseptörü (OHFR) varlığı ve bunun sağkalım ile ilişkisi araştırıldı.

**Çalışma planı:** Çalışmaya akciğerde evre I skuamöz hücre karsinomu saptanan 30 hasta (23 erkek, 7 kadın; ort. yaş 60±10; dağılım 33-77) alındı. Olguların hiçbiri ameliyat öncesi veya sonrasında kemoterapi veya radyoterapi görmemişti. Ameliyat sonrasında hastalar ortalama 48±11 ay takip edildi. Parametrelerin kıyaslanmasında ki-kare testi kullanıldı. Sağkalım analizi Kaplan-Meier yöntemiyle yapıldı ve istatistiksel farklar log-rank testi ile doğrulandı. Sağkalım üzerine OHFR ve klinik özelliklerin etkisini değerlendirmek için tekdeğişkenli ve çokdeğişkenli Cox regresyon analiz modeli kullanıldı.

**Bulgular:** Altı hastada (%20) OHFR için boyama pozitif bulundu. Tüm sağkalım, OHFR pozitif olan hastalarda negatif olanlara kıyasla anlamlı derecede kötü bulundu (p=0.052). Çokdeğişkenli analizde OHFR pozitifliği (p<0.016) ve ileri yaş (p<0.015) sağkalım üzerine olumsuz etki yapan bağımsız prognostik faktörler olarak bulundu.

**Sonuç:** Kanser hastalarının takibinde ve metastatik potansiyelin değerlendirilmesinde OHFR yararlı bir belirteç olabilir; ancak, OHFR'nin adjuvan terapiye bir kılavuz olması için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar sözcükler:** Otokrin hareket faktör reseptörü; karsinom, skuamöz hücreli; akciğer neoplazileri/metabolizma; sağkalım analizi; tümör belirteci, biyolojik.

**Background:** We aimed to investigate the existence of autocrine motility factor receptor (AMFR) and its effect on survival in patients with stage I squamous cell carcinoma.

**Methods:** The study included 30 patients (23 males, 7 females; mean age 60±10 years; range 33 to 77 years) with stage I squamous cell carcinoma of the lung. None of the patients received chemotherapy or radiotherapy before or after surgery. The mean follow-up period was 48±11 months. The chi-square test was used for comparison of variables. The cumulative survival rates were calculated by the Kaplan-Meier method and the significance was assessed by the log-rank test. The effects of AMFR and clinical factors on survival were assessed by univariate and multivariate analyses using Cox's proportional hazard model.

**Results:** Six tumors (20%) showed positive staining for AMFR. The overall survival in patients with AMFR expression was significantly worse than those without AMFR expression (p=0.052). Multivariate analysis showed AMFR expression (p<0.016) and older age (p<0.015) as independent prognostic factors on poor survival.

**Conclusion:** Expression of AMFR can be a useful marker for the follow-up of patients with cancer and for metastatic potential of tumors. However, further studies are required to determine its value for adjuvant therapy.

**Key words:** Motility factor receptor; carcinoma, squamous cell; lung neoplasms/metabolism; survival analysis; tumor markers, biological.

Akciğer kanseri, kansere bağlı ölüm nedenleri arasında kadınlarda ve erkeklerde birinci sırada yer almaktadır. Akciğer kanserlerinin %30'unu skuamöz hücreli kanser oluşturmaktadır.<sup>[1]</sup> Skuamöz hücreli kanser erkeklerde daha fazla görülür ve sigara ile kesin ilişkisi

saptanmıştır. Ayrıca ülkemizde en sık rastlanan akciğer kanseri tipi olma özelliğine sahiptir. Ameliyat sonrası evre I skuamöz hücreli karsinomlarda beş yıllık sağkalım %75'e yakındır.<sup>[2]</sup> Lokal tekrarlar ve uzak metastazlar bu hastalarda en genel ölüm nedenleridir.<sup>[3]</sup>

Geliş tarihi: 25 Haziran 2007 Kabul tarihi: 26 Haziran 2007

Yazışma adresi: Dr. Ahmet Demirkaya, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, 34303 Fatih, İstanbul.  
Tel: 0212 - 414 35 90 e-posta: drdemirkaya@yahoo.com

Tümör hücrelerinin otokrin hareketi kanserin tekrarlamasında önemli bir rol oynamaktadır.<sup>[4,5]</sup> Özel bir hareket düzenleyicisi olan otokrin hareket faktörü (OHF) hücrelerin göçünü teşvik etme yeteneğinde ve invazyon-metastaz sırasında tümör hücrelerinin hareketini uyardırma rol oynamaktadır.<sup>[6]</sup> Otokrin hareket faktörü, otokrin hareket faktörü reseptörü (OHFR) yolu ile rastgele ve yönlendirilmiş olan hücrelerin hareketini uyardırır.<sup>[7]</sup> Yakın geçmişte yapılmış olan çalışmalar, OHF ifadesindeki artışın, kolorektal, mesane, mide ve özofagus kanserli hastalarda, kanserin tekrarlama olasılığındaki artış ve hastanın yaşam süresindeki azalma ile kuvvetli bir ilişki gösterdiğini açıklamaktadır.<sup>[8-11]</sup>

Biz bu çalışmada, skuamöz hücreli karsinomlu 30 hastada OHFR varlığını, OHFR varlığı ile hastanın yaşam süresi arasında bir ilişki olup olmadığını ve OHFR'nin tabakalanmış subgruplarda (hastanın yaşı, cinsiyeti, tümörün büyüklüğü ve farklılaşma derecesi) yaşam süresi üzerine bir etkisinin olup olmadığını araştırmayı planladık.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

1992-2002 yılları arasında cerrahi rezeksiyon uygulanan ve ameliyat sonrası patolojik olarak evre I (T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> veya T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>) olduğu saptanan toplam 30 skuamöz hücreli akciğer kanseri hastasının (7 kadın, 23 erkek; ort. yaş 60±10; dağılım 33-77 yıl) cerrahi örnekleri çalışmaya alındı. Hiçbir hastaya ameliyat öncesi ve sonrası kemoterapi veya radyoterapi uygulanmadı. Olguların 23'üne lobektomi, yedisine pnömonektomi yapıldı. Olguların 11'inin evre IA, 19'unun da evre IB olduğu saptandı.<sup>[12]</sup>

Çalışmamız ameliyat sonrası patolojisinin evre I olduğu kanıtlanan hastalarda yapılmıştır. Böylece uzak metastaz ve pozitif lenf nodu varlığının yaşam süresi üzerine etkisinin ortadan kaldırılması amaçlanmıştır. Ameliyat sonrası hastaların takibi ortalama 48±11 aydır.

İmmünohistokimyasal evrelemede avidin-biyotin-peroksidaz kompleksi (ABK) tekniği kullanıldı. Preparatlar anti-OHFR monoklonal antikor, 3F3A<sup>[8,10,13,14]</sup> ile gece 4 °C ısıda 1:200 dilüye fosfat tampon çözeltisi (FTÇ) içerisinde enkübe edildi. Fosfat tampon çözeltisi ile yıkandıktan sonra çözelti içinde beş dakika bekletildi. Bu işlem üç kez tekrarlandı. Preparatlar kurutulduktan sonra 20 dakika süre ile ve oda sıcaklığında biyotinlenmiş anti-rabbit IgG (Vectastain ABC Kit, Vector, Burlingame, CA) ile 20 dakika enkübe edildi. Sonra üç kez tekrar FTÇ ile yıkanarak beş dakika bekletildi. Ardından 20 dakika oda sıcaklığında streptoavidin-biyotin sistemi (DAKO) ile reaksiyona girdi. Bu aşamada %0.02 (w/v) 3.3 diaminobenzidin tetrahidroklorit ve %0.03 (v/v) hidrojen peroksit kapsayan FTÇ hazırlandı. Preparatlar üç dakika bu çözeltide bekletildi. Kahve-

rengi boyanma görülenlerde boyamanın iyi olduğu kabul edildi.

Kontrol grubu olarak kolon karsinomlu hastaların parafin blokları kullanıldı.

**OHFR'nin değerlendirilmesi.** Tümör hücrelerinin %10'undan fazlasının membran ve sitoplazmasında kahverengi boyanma görülmüşse monoklonal antikor reaksiyonunun gerçekleştiği kabul edildi.<sup>[9-11]</sup>

**İstatistiksel analiz.** İstatistiksel analizde SPSS 10.0 (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, USA) kullanıldı. Parametreler ki-kare testi ile kıyaslandı. Prognostik faktörlerin değerlendirilmesine OHFR ifadesi, yaş, cinsiyet, T-faktörü, histoloji ve farklılıklar katılarak hesaplandı. Yaş, medyan değere göre yüksek ve düşük gruplar olarak sınıflandı. Kansere özgü yaşam süresi, ameliyat ile son takip veya kansere bağlı ölüm arasındaki süre olarak hesaplandı. Sağkalım analizi Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı ve istatistiksel farklar Log-rank testi ile doğrulandı. Sağkalım üzerine OHFR ifadesi ve klinik özelliklerin etkisini ortaya çıkarmak için tekdeğişkenli ve çokdeğişkenli Cox regresyon analiz modeli uygulandı. P<0.05 anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Hastaların altısında (%20) OHFR ile boyama pozitif bulundu. Tümör hücrelerindeki OHFR ifadesi ile hastanın yaşı, cinsiyeti, tümörün büyüklüğü ve farklılaşmanın derecesi arasında anlamlı bir birliktelik gözlenmedi. Otokrin hareket faktörü reseptörü varlığı ile dört yıllık yaşam süresinin her alt grupta (yaş, cinsiyet, tümör büyüklüğü ve farklılaşması) Kaplan-Meier analizinde incelenmesinde, yaşın (hem 60 yaş altı hem de üstü), kadın cinsiyetinin ve tümör büyüklüğünün (>3 cm) anlamlı etkiye sahip olduğu görüldü.

Aynı zamanda tüm yaşam süresi T-faktörünün alt gruplarında karşılaştırıldı. Prognozun tümör büyüklüğü 3 cm'den büyük ve OHFR ifadesi pozitif olan hastalarda, tümör büyüklüğü 3 cm'ye eşit veya küçük ve OHFR ifadesi negatif olan hastalardan, önemli ölçüde daha kötü olduğu saptandı. Dört yıllık yaşam oranı OHFR negatif T<sub>1</sub> tümörlerde 54.2 ay, OHFR pozitif T<sub>2</sub> tümörlerde ise 17 ay olarak bulundu.

Yaşam süresi ile OHFR arasında önemli bir birliktelik gözlenmesine rağmen p değeri istatistiksel olarak anlamlılık sınırının hemen altındaydı. Tüm yaşam süresi OHFR pozitif olan hastalarda, negatif olanlara kıyasla daha kötü bulundu (p=0.052). Ortalama sağkalım oranları OHFR pozitif grupta 26.1 ay, negatif grupta ise 51.9 ay olarak saptandı (Tablo 1). Tümör farklılaşma derecesi ile yaşam süresi ve OHFR birlikteliği incelendiğinde; OHFR etkisinin iyi diferansiye grupta bile sağkalımı azalttığı gözlemlendi ancak istatistiksel değer anlamlılık sınırının altındaydı (p<0.06).

**Tablo 1. Subgrup değişkenlerinde otokrin hareket faktörünün prognostik değeri**

	Sayı	Dört yıllık sağkalım (ay)		p*
		OHFR (-) (n=24)	OHFR (+) (n=6)	
Toplam	30	51.8±4.8	26.1±5.9	0.0527
Yaş				
<60	14	58.9±4.7	29.0±6.4	0.017
>60	16	36.7±7.6	12.0±2.2	0.045
Cinsiyet				
Erkek	23	44.7±8.0	–	0.39
Kadın	7	55.5±5.2	16.2±2.9	0.001
Tümör büyüklüğü (cm)				
<3 (T <sub>1</sub> )	11	54.1±5.6	35.3±8.7	0.986
>3 (T <sub>2</sub> )	19	48.6±7.1	17±4.0	0.003
Farklılaşma				
İyi/orta	14	54.1±5.1	26.4±7.1	0.06
Kötü	16	47.7±6.4	25.0±0.1	0.26

OHFR: Otokrin hareket faktör reseptörü; \*: Kaplan-Meier sağ kalım analizi.

Tekdeğişkenli Cox regresyon analizinde sadece OHFR varlığının yaşam beklentisini azalttığı gözlemlendi ancak bu ilişki anlamlılık sınırının altındaydı (p=0.09) (Tablo 2). Çokdeğişkenli analizde ise OHFR pozitifliği (p<0.016) ve ileri yaş (p<0.015) sağkalım üzerine olumsuz etki yapan bağımsız prognostik faktörler olarak bulundu.

## TARTIŞMA

Akciğer kanserinde sağkalımın belirlenmesinde metastaz ve invazyon yaşamsal belirleyici faktörlerdir. Hücrelerin migrasyonunun tümör hücrelerinin invazyon ve metastaz yapmasında hayati rolü bulunmaktadır. Son zamanlarda hücre hareketini etkileyen faktörler üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. Hücre hareketini etkileyen çeşitli faktörlerden birinin de OHF olduğu gösterilmiştir. Otokrin hareket faktörü tümörün salgıladığı bir sitokin olup, kendi reseptörü olan OHFR/gp 78'e,<sup>[13,14]</sup> bağlanarak hem rastgele hem de yönlendirilmiş hücrelerin migrasyonunu uyarmaktadır. Otokrin hareket faktörü reseptörü/gp78 murine B16-F1 melanom hücrelerinden 78-kDa hücre yüzeyi glikoproteini olarak adlandırılmış ve klonlanmıştır.<sup>[15]</sup>

Otokrin hareket faktörü reseptörü ifadesi in vitro şartlarda artmış migrasyon yeteneği ile ilişkilidir.<sup>[16,17]</sup> İnsanlarda görülen çeşitli kanser tiplerinde OHFR ifadesinin bulunması kanserin tekrarlama sıklığındaki artış ve yaşam süresindeki kısalma ile ilişkili bulunmuştur.<sup>[8-11]</sup>

Sınırlı sayıdaki küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgularda uzun sağkalıma etkileri gösterilen faktörler tümör çapı, hücre tipi ve yerleşimidir. Bu faktörler arasında primer lezyonun (tümörün) büyüklüğü prognozda en önemli faktör olarak bulunmuştur. Read ve ark.<sup>[18]</sup>

özellikle T<sub>1</sub> lezyonlarında 2 ila 3 cm olanlara göre 2 cm ve daha küçük olan T<sub>1</sub>N<sub>0</sub> olgularında sağkalımın daha iyi olduğunu bildirmişlerdir. Padilla ve ark.<sup>[19]</sup> pT<sub>1</sub>N<sub>0</sub> tümörlerinin küçük boyutlarında belirgin olarak sağkalımın daha iyi olduğunu vurgulamışlardır. Bu oran 2 cm ve daha küçük olanlarda beş yıllık sağkalım %87, 10 yıllık sağkalım %74, 2-3 cm'lik tümörlerde beş yıllık sağkalım %65, 10 yıllık sağkalım %49 bulunmuştur. Evre IA küçük hücreli dışı akciğer kanserinin (KHDAK) çokdeğişkenli analizinde tümör çapının artmasıyla sağkalımın azaldığı bildirilmiştir.<sup>[20,21]</sup>

Tümör çapı önemli olmasına rağmen bazı çalışmalarda hücre tipine dayalı sağkalımda farklılıklar olduğu tespit edildi. T<sub>1</sub>N<sub>0</sub> skuamöz tümör tipi diğer hücre tiplerine göre daha iyi bulundu. T<sub>1</sub>N<sub>0</sub> nedeniyle ameliyat edilen skuamöz hücreli kanserlerde, üç yıllık rekürensizlik oranı %80, buna karşın skuamöz hücreli dışı olan tümörlerde %62 bulunmuştur.<sup>[20,22,23]</sup>

Primer lezyonun yerleşimi, ameliyat sonucunu etkileyebilir. Periferik T<sub>1</sub>N<sub>0</sub> tümörlerin santral yerleşimli olanlara göre daha iyi prognozu vardır. Read ve ark.<sup>[18]</sup> skuamöz dışı kanserli T<sub>1</sub>N<sub>0</sub> olguların sağkalımını, skuamöz hücreli olanlara göre daha kötü bulmalarına rağmen

**Tablo 2. Squamöz hücreli karsinomlu 30 hastada tekdeğişkenli analiz**

	Risk oranı	%95 CI	p
Yaş (<60 karşı >60)	0.152	0.371-3.649	0.79
Cinsiyet	0.112	0.357-3.498	0.84
Tümör büyüklüğü	0.406	0.561-4.02	0.41
Farklılaşma	0.400	0.255-1.761	0.41
OHFR (+ karşı -)	1.369	0.255-1.761	0.41

OHFR: Otokrin hareket faktör reseptörü.

men, farklılık santral yerleşimli tümörlerde büyük ölçüde azalmıştır. Tümörün segmental veya subsegmental bronş ile ilişkisi olmadığı zaman hücre tipinin etkisi göz ardı edilebilir. Tümör büyüklüğünün etkisi, santral yerleşimlerde periferik yerleşimlere göre göz ardı edilebilmektedir. Subsegmental bronşları tutan T<sub>1</sub>N<sub>0</sub> tümörlerde, 2-3 cm arasındaki lezyonlarda beş yıllık sağkalım %80, daha küçük tümörlerde %83 bulunmuştur.<sup>[24]</sup>

Yamamoto ve ark.<sup>[25]</sup> 2003'te evre I'de 70 yaş üstü olgular ile genç olguların cerrahi sonuçlarını karşılaştırmış ve sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı fark bildirmemişlerdir. Tespit edilen en belirgin prognostik faktörün yaşlı olgularda tümörün boyutu olduğu saptanmıştır (p=0.0442). Evre IB için prognostik veriler evre IA'daki gibi açıkça değerlendirilememiştir. Çünkü bu alt grup yenidir.<sup>[20,22,23]</sup>

Kara ve ark.<sup>[26]</sup> 69'u adenokarsinom, 28'i skuamöz hücreli karsinom tanısı konan evre I küçük hücreli dışı akciğer kanserli toplam 97 olguda OHFR varlığının sağkalımı kısalttığını göstermişlerdir. Çalışmada OHFR ifadesi ile yaş, cinsiyet, tümör büyüklüğü ve farklılaşması arasında önemli bir birliktelik görülmemiştir. Beş yıllık yaşam analizinde OHFR ifadesinin, 65 yaş altı, kadın cinsiyeti, histolojik olarak adenokarsinomlar, orta-kötü derecede farklılaşma gösteren ve tümör büyüklüğü 3 cm'den büyük olan subgruplarda önemli bir etkisinin olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada skuamöz hücreli karsinom grubunda adenokarsinomlar kadar anlamlı sonuçlar elde edilmemiştir. Bu olumsuz fark adenokarsinomlarda OHFR ifadesinin çok daha fazla gözlenmiş olmasına bağlanabilir. Bizim çalışmamız ise sadece evre I skuamöz hücreli karsinom tanısı konan 30 hastayı içermektedir. Hastaların altısında (%20) OHFR ifadesi pozitif bulundu. Elde ettiğimiz sonuç Kara ve ark.nın çalışmasındaki skuamöz hücreli karsinom olgularındaki sonuçlarla paralellik göstermektedir. Yapılan yayınlarda da benzer oranlar bildirilmiştir. Dolayısı ile adenokarsinomlarda OHFR ifadesinin sağkalım üzerine etkisi daha belirgin, skuamöz hücreli karsinomlarda ise bu etki daha silik olarak gözlenmiştir.

Dört yıllık sağ kalım analizinde OHFR pozitifliğinin; tümörün farklılaşma derecesi ve büyüklüğü, hastanın yaşı ve kadın cinsiyeti ile anlamlı bir ilişkiye sahip olduğunu gördük. Otokrin hareket faktörü reseptörü pozitifliğinin tümör büyüklüğünün, 3 cm'den büyük olduğu durumlarda sağkalım üzerine negatif etkisinin anlamlılık sınırı içerisinde olduğunu, ancak tümörün 3 cm'den küçük ve eşit olduğu durumlarla tümörün farklılaşma derecesi üzerinde de sağkalımı azaltmakla beraber anlamlılık sınırı içerisine giremediğini saptadık. Ayrıca OHFR pozitif T<sub>1</sub> olguların OHFR pozitif T<sub>2</sub>'lere kıyasla çok daha az sayıda olması, T<sub>1</sub>'lerde istatistiksel anlamlılığın saptanamamasında önemli bir neden olabi-

leceğini düşündürmektedir. Sağkalımda istatistiksel anlamlılık saptamadığımız OHFR pozitif kötü diferansiye hücreye sahip olan hastaların yaş ortalamasının daha genç olması dikkat çekicidir. Kaplan Meier analizinde, OHFR pozitifliğinin her iki yaş grubunda da sağkalım üzerinde önemli bir negatif etkiye sahip olduğunu saptadık. Otokrin hareket faktörü reseptörü pozitifliğinin sağ kalımı azaltmasının sadece kadın cinsiyeti üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmasının nedeni, çalışmamızda OHFR pozitif olup yaşayan iki olgunun ikisinin de erkek olması ve bu nedenle erkek cinsiyetinde sağkalım hesaplanmasının yapılamamasıdır.

Çalışmamızda tekdeğişkenli analizde sadece OHFR varlığı (anlamlılık sınırına çok yakın olarak), çokdeğişkenli analizde ise ileri yaş ve OHFR varlığı bağımsız prognostik faktörler olarak saptandı. Olgu sayısının sınırlı olması nedeniyle istatistiksel olarak kurulan ilişkiler zayıflamış olabilir. Son zamanlarda evre I küçük hücreli dışı kanserlerde T faktörünün bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.<sup>[27-30]</sup> Bizim çalışmamızda çokdeğişkenli analizde T-faktör bağımsız prognostik faktör olarak bulunamamıştır.

Sonuç olarak, akciğerin evre I skuamöz hücreli karsinom olgularında tümör hücrelerindeki OHFR ifadesi ile hastanın yaşı, cinsiyeti, tümörün büyüklüğü ve farklılaşma derecesi arasında anlamlı bir ilişki görülmemesi ile beraber, yaşam süresi ile OHFR arasında bir birliktelik gözlemedik, ancak bununda istatistiksel olarak anlamlılık sınırının altında olduğunu gördük. Otokrin hareket faktörü reseptörü varlığı ile dört yıllık yaşam süresinin her alt grupta, kadın cinsiyeti ve tümör büyüklüğü yönünden anlamlı bir etkiye sahip olduğu ve sağkalımı negatif yönde etkilediği görülmüştür. Otokrin hareket faktörü reseptörü ifadesi kanser hastalarının takibinde yararlı bir rehber olarak görülebilir ve metastatik potansiyel için bir belirteç olabilir. Ancak bunun adjuvan terapiye bir kılavuz olması için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Auerbach O, Stout Ap, Hammond Ec, Garfinkel L. Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and in relation to lung cancer. *N Engl J Med* 1961;265:253-67.
2. Martini N, Bains MS, Burt ME, Zakowski MF, McCormack P, Rusch VW, et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:120-9.
3. Ichinose Y, Yano T, Yokoyama H, Inoue T, Asoh H, Tayama K, et al. Postrecurrent survival of patients with non-small-cell lung cancer undergoing a complete resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:158-61.
4. Volk T, Geiger B, Raz A. Motility and adhesive properties of high- and low-metastatic murine neoplastic cells. *Cancer Res* 1984;44:811-24.
5. Partin AW, Schoeniger JS, Mohler JL, Coffey DS. Fourier

- analysis of cell motility: correlation of motility with metastatic potential. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:1254-8.
6. Liotta LA, Mandler R, Murano G, Katz DA, Gordon RK, Chiang PK, et al. Tumor cell autocrine motility factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:3302-6.
  7. Rosen EM, Goldberg ID. Protein factors which regulate cell motility. *In Vitro Cell Dev Biol* 1989;25:1079-87.
  8. Nakamori S, Watanabe H, Kameyama M, Imaoka S, Furukawa H, Ishikawa O, et al. Expression of autocrine motility factor receptor in colorectal cancer as a predictor for disease recurrence. *Cancer* 1994;74:1855-62.
  9. Otto T, Birchmeier W, Schmidt U, Hinke A, Schipper J, Rübber H, et al. Inverse relation of E-cadherin and autocrine motility factor receptor expression as a prognostic factor in patients with bladder carcinomas. *Cancer Res* 1994;54:3120-3.
  10. Maruyama K, Watanabe H, Shiozaki H, Takayama T, Gofuku J, Yano H, et al. Expression of autocrine motility factor receptor in human esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 1995;64:316-21.
  11. Hirono Y, Fushida S, Yonemura Y, Yamamoto H, Watanabe H, Raz A. Expression of autocrine motility factor receptor correlates with disease progression in human gastric cancer. *Br J Cancer* 1996;74:2003-7.
  12. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111:1710-7.
  13. Nabi IR, Watanabe H, Raz A. Identification of B16-F1 melanoma autocrine motility-like factor receptor. *Cancer Res* 1990;50:409-14.
  14. Silletti S, Watanabe H, Hogan V, Nabi IR, Raz A. Purification of B16-F1 melanoma autocrine motility factor and its receptor. *Cancer Res* 1991;51:3507-11.
  15. Watanabe H, Carmi P, Hogan V, Raz T, Silletti S, Nabi IR, et al. Purification of human tumor cell autocrine motility factor and molecular cloning of its receptor. *J Biol Chem* 1991;266:13442-8.
  16. Yelian FD, Liu A, Todt JC, Lei J, Qureshi F, Jacques SM, et al. Expression and function of autocrine motility factor receptor in human choriocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1996;62:159-65.
  17. Watanabe H, Shinozaki T, Raz A, Chigira M. Expression of autocrine motility factor receptor in serum- and protein-independent fibrosarcoma cells: implications for autonomy in tumor-cell motility and metastasis. *Int J Cancer* 1993;53:689-95.
  18. Read RC, Yoder G, Schaeffer RC. Survival after conservative resection for T1 N0 M0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1990;49:391-8.
  19. Padilla J, Calvo V, Penalver JC, Sales G, Morcillo A. Surgical results and prognostic factors in early non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1997;63:324-6.
  20. LoCicero III J, Ponn RB, Daly BDT. Surgical treatment of non-small cell lung cancer. In: Shields TW, LoCicero III J, Ponn RB, editors. *General thoracic surgery*. Vol. 1, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 1311-41.
  21. Miller DL, Rowland CM, Deschamps C, Allen MS, Trastek VF, Pairolero PC. Surgical treatment of non-small cell lung cancer 1 cm or less in diameter. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1545-50.
  22. Putnam Jr JB. Postresection follow-up for non-small cell lung cancer. In: Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, Ginsberg RJ, Hiebert CA, Patterson GA, et al., editors. *Thoracic surgery*. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002. p. 918-24.
  23. Porrello C, Alifano M, Forti Parri SN, Sanna S, Lacava N, Corneli G, et al. Surgical treatment of stage I lung cancer. Results and prognostic factors. *J Cardiovasc Surg* 2002;43:723-7.
  24. Sagawa M, Saito Y, Takahashi S, Usuda K, Kamma K, Sato M, Ota S, Nagamoto N, Fujimura S, Nakada T, et al. Clinical and prognostic assessment of patients with resected small peripheral lung cancer lesions. *Cancer* 1990 15;66:2653-7.
  25. Yamamoto K, Padilla Alarcón J, Calvo Medina V, García-Zarza A, Pastor Guillen J, Blasco Armengod E, et al. Surgical results of stage I non-small cell lung cancer: comparison between elderly and younger patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:21-5.
  26. Kara M, Ohta Y, Tanaka Y, Oda M, Watanabe Y. Autocrine motility factor receptor expression in patients with stage-I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;71:944-8.
  27. Inoue K, Sato M, Fujimura S, Sakurada A, Takahashi S, Usuda K, et al. Prognostic assessment of 1310 patients with non-small-cell lung cancer who underwent complete resection from 1980 to 1993. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116: 407-11.
  28. Goldstraw P: Meeting summary: report on the international workshop on intrathoracic staging. London, October 1996. *Lung Cancer* 1997;18:107-111.
  29. Watanabe Y, Shimizu J, Oda M, Hayashi Y, Iwa T, Nonomura A, et al. Proposals regarding some deficiencies in the new international staging system for non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1991;21:160-8.
  30. Ohta Y, Endo Y, Tanaka M, Shimizu J, Oda M, Hayashi Y, et al. Significance of vascular endothelial growth factor messenger RNA expression in primary lung cancer. *Clin Cancer Res* 1996;2:1411-6.