

T.C. DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KARSİNOMLARINDAKİ EGFR
MUTASYON DURUMU İLE KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERİN
İLİŞKİSİ VE PD-L1 EKSPRESYONUNUN KORELASYONU**

DR. SUMRU ÇAĞAPTAY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR/2024

T.C. DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KARSİNOMLARINDAKİ EGFR
MUTASYON DURUMU İLE KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERİN
İLİŞKİSİ VE PD-L1 EKSPRESYONUNUN KORELASYONU**

DR. SUMRU ÇAĞAPTAY
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. DUYGU GÜREL

İZMİR/2024

İÇİNDEKİLER

TABLO DİZİNİ	iv
ŞEKİL DİZİNİ	v
GRAFİK DİZİNİ	vi
KISALTMALAR	vii
TEŞEKKÜR.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epidemiyoloji	3
2.2. Etiyoloji	4
2.3. Akciğer Kanseri Sınıflaması.....	5
2.3.1 Adenokarsinom	8
2.3.1.1. Adenokarsinom Derecelendirmesi	8
2.3.2. Skuamöz Hücreli Karsinom.....	10
2.3.3. Büyük Hücreli Karsinom	10
2.3.4. Adenoskuamöz Karsinom	10
2.4. Akciğer Kanseri TNM Evrelemesi	10
2.5. Akciğer Kanseri Prognoz.....	12
2.6. Akciğer Kanseri Tanı	13
2.7. Akciğer Kanseri Tedavi	14
2.8. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Moleküler Değişiklikler	15
2.8.1. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR).....	16
2.8.2. BRAF Protoonkogeni.....	19

2.8.3. Anaplastik Lenfoma Kinaz (ALK).....	19
2.8.4. ROS Protoonkogen 1 (ROS-1).....	19
2.9. Tümör ve İmmün Sistem	20
2.9.1. İmmün Kontrol Noktası İnhibitörler	20
2.9.2. KHDAK ve İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Olguların Seçimi ve Verilerin Toplanması	22
3.2. Histopatolojik Değerlendirme	22
3.3. Moleküler Değerlendirme	24
3.3.1. EGFR Mutasyon Analizi ve Değerlendirmesi	24
3.3.2. ALK Yeniden Düzenlenmesi Analizi ve Değerlendirmesi.....	24
3.3.3. ROS-1 Yeniden Düzenlenmesi Analizi ve Değerlendirmesi.....	25
3.4. İmmünohistokimyasal Değerlendirme	25
3.4.1. TTF-1 ve Napsin-A İmmünohistokimyasal İncelemeleri	25
3.4.2. PD-L1 İmmünohistokimyasal İncelemesi.....	25
3.5. İstatistiksel Analiz	26
4. BULGULAR.....	27
4.1. Rezeksiyon Materyalleri Değerlendirilen Hasta Grubundaki Bulgular	27
4.1.1. Klinik ve Histopatolojik Bulgular.....	27
4.1.2. Moleküler Bulgular	28
4.1.3. Sağkalım ve Hastalıksız Sağalım Bulguları.....	34
4.1.3.1 Moleküler Bulgular ve Sağkalım.....	35
4.1.3.2. Klinik Evre ve Sağkalım	35
4.2. Biyopsi Materyalleri Değerlendirilen Hasta Grubundaki Bulgular	38

4.2.1 Klinik ve Histopatolojik Bulgular.....	38
4.2.2. Moleküler Bulgular	43
4.2.3. Sağkalım ve Hastalıksız Sağkalım Bulguları.....	45
4.2.3.1 İleri Evre Hasta Grubunda Sağkalım Bulguları	47
4.2.3.2 Erken Evre ve Lokal İleri Evre Hasta Grubunda Sağkalım ve Hastalıksız Sağkalım Bulguları	50
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	65
7. KAYNAKÇA	69

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: 2021 DSÖ Akciğer epitelyal tümör sınıflandırması	6
Tablo 2: İnvaziv nonmüsinöz adenokarsinom derecelendirmesi	9
Tablo 3: AJCC sekizinci baskı klinik TNM evrelemesi	12
Tablo 4: Rezeksiyon materyelleri değerlendirilen grupta EGFR mutasyonu izlenen hastaların klinik, histopatolojik ve moleküler özelliklerinin özeti ..	30
Tablo 5: EGFR mutasyon durumu ile demografik, klinik, patolojik parametrelerin ilişkisi.....	31
Tablo 6: PD-L1 ekspresyonu ve ekspresyon düzeyleri ile demografik, klinik ve patolojik parametreler arasındaki ilişkiler.....	41
Tablo 7: PD-L1 ekspresyonu ve ekspresyon düzeyleri ile moleküler bulgular arasındaki ilişkiler	44
Tablo 8: İmmünoterapide kullanılan ajanlar, kullanılan immünhistokimya klonları, uygulandığı platformlar ve tedavi eşik değerleri.....	59

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1-1: Erkeklerde tüm yaş gruplarında en sık görülen kanserlerin oransal dağılımı	3
Şekil 1-2: Kadınlarda tüm yaş gruplarında en sık görülen kanserlerin oransal dağılımı	3
Şekil 2: İnvaziv non-müsinöz adenokarsinom paternleri	9
Şekil 3: Tedavi algoritması	15
Şekil 4: EGFR hücre hücre içi sinyal yolları ve etki mekanizması	18
Şekil 5: EGFR ekzon bölgeleri ve görülen mutasyon tipleri	18
Şekil 6: Tümör hücresi ve T lenfosit etkileşimi ile PD-1, PD-L1 inhibitörleri etki mekanizması	21
Şekil 7: ALK yeniden düzenlenmesi değerlendirilmesi	24
Şekil 8: ROS-1 yeniden düzenlenmesi değerlendirilmesi	25
Şekil 9: PD-L1 ekspresyon durumuna göre TPS hesaplanması	26

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: KHDAK'larında sürücü mutasyonların dağılımı	16
Grafik 2: EGFR mutasyonlarının ekzon bölgelerine göre dağılımı.....	33
Grafik 3: EGFR mutasyonun cinsiyete göre dağılımı	33
Grafik 4: EGFR mutasyonu olan ve olmayan hasta grubundaki genel sağkalım eğrisi	35
Grafik 5: EGFR mutasyonu olan ve olmayan hasta grubundaki hastalıksız sağkalım eğrisi	36
Grafik 6: EGFR ekzon 19 delesyonu ve ekzon 21 nokta mutasyonu görülen hasta gruplarında mutasyonu bölgelerine göre genel sağkalım eğrisi	36
Grafik 7: EGFR ekzon 19 delesyonu ve ekzon 21 nokta mutasyonu görülen hasta gruplarında mutasyonu bölgelerine göre hastalıksız sağkalım eğrisi	37
Grafik 8: Klinik evreye göre genel sağkalım eğrisi.....	37
Grafik 9: Klinik evreye göre hastalıksız sağkalım eğrisi.....	38
Grafik 10: Histolojik tiplere göre PD-L1 ekspresyon durumu.....	42
Grafik 11: Histolojik tiplere göre PD-L1 ekspresyon düzeyleri	42
Grafik 12: Kaplan-Meier: İleri evre hastalarda PD-L1 ekspresyonu durumunun genel sağkalım eğrisi.....	48
Grafik 13: Kaplan-Meier: İleri evre hastalarda PD-L1 ekspresyon düzeyine göre genel sağkalım eğrisi.....	48
Grafik 14: Kaplan-Meier: İleri evre hastalarda PD-L1 ekspresyonu olan hasta grubunda immünoterapi alan ve almayan grubun genel sağkalım eğrisi	49
Grafik 15: Kaplan-Meier: İleri evre hastalarda PD-L1 ekspresyonu <%1 olan hasta grubunda immünoterapi alan ve almayan grubun genel sağkalım eğrisi	49
Grafik 16: Kaplan-Meier: Erken ve lokal ileri evre hastalarda PD-L1 ekspresyon durumu genel sağkalım eğrisi	51
Grafik 17: Kaplan-Meier: Erken ve lokal ileri evre hastalarda PD-L1 ekspresyon durumu hastalıksız sağkalım eğrisi	51
Grafik 18: Kaplan-Meier: Erken ve lokal ileri evre hastalarda PD-L1 ekspresyon düzeyi genel sağkalım eğrisi	51
Grafik 19: Kaplan-Meier: Erken ve lokal ileri evre hastalarda PD-L1 ekspresyon durumu hastalıksız sağkalım eğrisi	51
Grafik 20: Erken ve lokal ileri evre hastalarda ALK yeniden düzenlenmesi durumu sağkalım eğrisi	52
Grafik 21: Genel serimizde sürücü mutasyonların dağılımı	64

KISALTMALAR

AİDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome
AJCC	: Amerikan Kanser Ortak Komitesi
AK	: Adenokarsinom
ALK	: Anaplastik Lenfoma Kinaz
BHK	: Büyük Hücreli Karsinom
BT	: Bigisayarlı Tomografi
DFS	: Hastalıksız Sağkalım
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü
EML4	: Ekinoderm Mikrotübül İlişkili Protein-4
GLOBOCAN	: Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
HBYS	: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
İMA	: İnvaziv Müsinöz Adenokarsinom
KHAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomu
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomu
KHK	: Küçük Hücreli Karsinom
MAPK	: Mitojenle Aktifleştirilen Protein Kinaz
MİA	: Minimal İnvaziv Adenokarsinom
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network

OS	: Ortalama Genel Sağkalım
PD-1	: Programlanmış Hücre Ölüm Reseptörü-1
PD-L1	: Programlanmış Hücre Ölüm Ligandı-1
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
ROS-1	: ROS Protoonkogen 1
SHK	: Skuamöz Hücreli Karsinom
STAS	: Hava Boşluklarında Yayılım
TİL	: Tümör İlişkili Lenfositler
TKİ	: Tirozin Kinaz İnhibitörü
TMB	: Tümör Mutasyon Yüğü
TPS	: Tümör Hücre Proporsiyon Skorlaması
TTİAB	: Transtorasik İğne Aspirasyon Biyopsisi
TTF-1	: Tiroid Transkripsiyon Faktör-1
UICC	: Uluslararası Kanser Kontrol Birliğı
VAMLA	: Video Yardımlı Lenfadenektomi
VATS	: Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık tezimin son halini almasına katkı sağlayan değerli hocam Doç. Dr. Duygu GÜREL başta olmak üzere, uzmanlık eğitimim boyunca bilgileri ve tecrübelerini koşulsuz olarak aktaran kıymetli tüm hocalarıma, istatistiksel analizlerinin yapılmasında bana destek olan değerli hocalarıma, Doç. Dr. Anıl AYSAL AĞALAR ve Prof.Dr. Hülya ELLİDOKUZ'a, klinik takip verilerine erişmemizi sağlayan ve her ihtiyaç duyduğumda klinik yaklaşımları aktararak çalışmamıza destek sağlayan Dr. Kübra CANASLAN'a, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım değerli asistan hekim arkadaşlarıma ve her zaman yanımda olarak desteklerini bana hissettiren aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Sumru ÇAĞAPTAY

ÖZET

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KARSİNOMLARINDAKİ EGFR MUTASYON DURUMU İLE KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERİN İLİŞKİSİ VE PD-L1 EKSPRESYONUNUN KORELASYONU

Dr. Sumru ÇAĞAPTAY

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı / İZMİR

Akciğer kanseri, kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir. KHDAK en sık görülen akciğer kanseri türüdür. KHDAK hastalarının çoğu, operasyon şansı olmayan ileri evre hastalardır. Bu hastalarda moleküler tanımlarla yönlendirilen hedefe yönelik tedaviler, standart akciğer kanseri tedavisi haline gelmiştir.

Çalışmamızda, EGFR mutasyonları ile ALK ve ROS yeniden düzenlenmesi ile ilişkili olabilecek klinik ve patolojik parametrelerin araştırılması yanı sıra immünoterapiye yanıt verme olasılığı yüksek olan hastaları öngörmede fayda sağlayabilecek potansiyel klinik, patolojik başka faktörlerin anlaşılması ve PD-L1 ekspresyonu ile driver mutasyonlar arasındaki ilişkinin aydınlatılması ve literatüre katkı sunulması hedeflenmektedir.

2015-2022 yılları arasında 141 biyopsi materyali ve 97 rezeksiyon materyali değerlendirilerek KHDAK tanısı alan olgu çalışmaya dahil edilmiştir. İstatistik analizleri IBM SPSS Version 29.0 programı kullanılarak gerçekleştirilmiş ve $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmamızda, literatür ile uyumlu olarak EGFR mutasyonu olması ile kadın cinsiyet ve sigara kullanmamış olma durumu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,001$). Müsinöz olmayan adenokarsinomlar farklı patern içerme durumuna göre mikst ve saf olarak gruplandırıldığında, mikst patern gösteren adenokarsinomlarda EGFR mutasyonu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$).

EGFR mutasyonu ile histolojik tip ($p=0,149$), tümör derecesi ($p=0,89$), baskın histolojik patern ($p=0,862$), mikropapiller patern varlığı ($p=0,574$), TTF-1 ($p=0,101$) ve napsin A ekspresyonu ($p=0,228$), plevral invazyon ($p=0,237$), perinöral invazyon ($p=0,536$),

lenf nodu metastazı (p=0,351), pT (p=0,103), pN (p=0,532), pM (p=0,669) evresi, klinik evre (0,357), metastaz (p=0,382), metastaz bölgesi (p=0,920), beyin metastazı (p=0,544) parametreleri ile arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

PD-L1 ekspresyonu (p=0,557) ve ekspresyon düzeyi (p=0,500) ile sürücü mutasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. PD-L1 ekspresyonu ile histolojik tip arasında anlamlı ilişki vardır (p=0,009). PD-L1 ekspresyonu ve ekspresyon düzeyi ile cinsiyet (p=0,27 ve p=0,751), sigara kullanma durumu (p=0,343 ve p=0,559), klinik evre (p=0,622 ve p=0,133), TTF-1 (p=0,182 ve p=0,302) ve napsin A (p=0,528 ve p=0,058) ekspresyonu arasında anlamlı ilişki yoktur. İmmünoterapi alan hasta grubundaki ortalama genel sağkalım süresi PD-L1 ekspresyon düzeyi ≤ 1 olan grup dahil olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzundur (p=0,041). Erken ve lokal ileri evre hasta grubunda ortalama genel sağkalım süresi ALK yeniden düzenlenmesi bulunan hastalarda, literatürdeki verilerden farklı olarak anlamlı düzeyde daha düşüktür (p<0,001) ve bağımsız kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur (HR: 8,6, 95% CI: 1,9-38, p=0,004).

Hedefe yönelik tedaviler, KHDAK hastalarında beklenen yaşam süresinde belirgin iyileşmeler sağlamaktadır. Bütün hastalardan demografik, klinik, histopatolojik özelliklerinden ve evrelerinden bağımsız olarak sürücü mutasyonlara yönelik analizler yapılmalıdır. PD-L1 ekspresyon durumları ile birlikte immünoterapi yanıtını öngörebilecek diğer biyobelirteçlerin de kullanılması tedavi yanıtının tahmin edilmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: EGFR, PD-L1, Sürücü mutasyonlar, histopatolojik bulgular, klinik bulgular

ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN CLINICOPATHOLOGICAL PARAMETERS AND EGFR MUTATION STATUS IN NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMAS AND CORRELATION OF PD-L1 EXPRESSION

Dr. Sumru CAGAPTAY

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Pathology/İZMİR

The primary cause of mortality from cancer is lung cancer. The most prevalent kind of lung cancer is NSCLC. The majority of NSCLC patients are in advanced stages and are not candidates for surgery. For these patients, targeted medicines informed by molecular diagnostics are becoming the norm for treating lung cancer.

In our study, we aimed to investigate clinical and pathological parameters that may be associated with EGFR mutations and ALK and ROS rearrangement, as well as to understand other potential clinical and pathological factors that may be useful in predicting patients most likely to respond to immunotherapy. It is also aimed to elucidate the relationship between PD-L1 expression and driver mutations and to contribute to the literature.

Between 2015 and 2022, 141 biopsy materials and 97 resection materials were evaluated and the cases diagnosed with NSCLC were included in the study. Statistical analyzes were performed using the IBM SPSS Version 29.0 program and a p value of <0.05 was considered significant.

In our study, a significant relationship was found between the presence of EGFR mutation and female gender and non-smoking status, consistent with the literature ($p<0.001$). When non-mucinous adenocarcinomas were grouped as mixed and pure according to whether they contained different patterns, EGFR mutation was found to be statistically significantly higher in adenocarcinomas showing mixed patterns ($p=<0.001$).

There was no significant relationship between the parameters and EGFR mutation status: Histological type ($p = 0.149$), tumor grade ($p = 0.89$), dominant histological pattern ($p = 0.862$), presence of micropapillary pattern ($p = 0.574$), TTF-1 ($p = 0.101$) and napsin A expression ($p = 0.228$), pleural invasion ($p=0.237$), perineural invasion ($p=0.536$), lymph node metastasis ($p=0.351$), pT ($p=0.103$), pN ($p=0.532$), pM ($p=0.669$) stage, clinical stage (0.357), metastasis ($p=0.382$), metastasis site ($p=0.920$), brain metastasis ($p=0.544$).

No statistically significant relationship was detected between PD-L1 expression ($p=0.557$) and expression level ($p=0.500$) and driver mutations. There is a significant relationship between PD-L1 expression and histological type ($p=0.009$). There is no significant relationship between PD-L1 expression and expression level and parameters: Gender ($p=0.27$ and $p=0.751$), smoking status ($p=0.343$ and $p=0.559$), clinical stage ($p=0.622$ and $p=0.133$), TTF-1 ($p=0.182$ and $p=0.302$), and napsin A ($p=0.528$ and $p=0.058$) expression. The mean overall survival time in the patient group receiving immunotherapy was statistically significantly longer, including the group with PD-L1 expression level $<1\%$ ($p=0.041$). The average overall survival time in the early and locally advanced stage patient groups was significantly lower in patients with ALK rearrangement ($p<0.001$), unlike the data in the literature, and was found to be an independent poor prognostic factor (HR: 8.6, 95% CI: 1, 9-38, $p=0.004$).

Targeted therapies provide significant improvements in life expectancy in NSCLC patients. Analyses for driver mutations should be performed in all patients, regardless of their demographic, clinical, histopathological characteristics and stage. Using other biomarkers that can predict immunotherapy response along with PD-L1 expression status may contribute to predicting treatment response.

Key words: EGFR, PD-L1, Driver mutations, histopathological findings, clinical findings

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir¹. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) en sık görülen akciğer kanseri türüdür. KHDAK hastalarının çoğu, operasyon şansı olmayan ileri evre hastalardır. Bu hastalarda moleküler tanımlarla yönlendirilen hedefe yönelik tedaviler, standart akciğer kanseri tedavisi haline gelmiştir².

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) mutasyonları, KRAS mutasyonları, anaplastik lenfoma kinaz (ALK) yeniden düzenlemeleri, ROS1 yeniden düzenlemeleri, BRAF mutasyonları şu anda en çok kullanılan prediktif biyobelirteçlerdir³. EGFR, tirozin kinaz aktivitesi olan transmembran bir protein kodlar. EGFR'ye epidermal büyüme faktörünün bağlanması, hücre proliferasyonu, diferansiasyonu, angiogenez, invazyon ve metastazın düzenlenmesinde rol alır⁴. Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) gen mutasyonları akciğer adenokarsinomlarının %30 ila %50'sinde görülür. Yaygın olarak görülen mutasyonlar, EGFR ekson 19 delesyonu ve EGFR ekson 21 L858R nokta mutasyonudur. Bu iki mutasyon, EGFR mutasyonlarının %85 ila %90'ını oluşturur². Önceki çalışmalar, akciğer adenokarsinomlarında, EGFR mutant tip ve EGFR wild tip hasta grupları arasında histopatolojik ve prognoz ile ilgili farklı özellikler bildirmiştir⁵⁻⁷. EGFR tirozin kinaz inhibitörü (TKI) tedavisi KHDAK'de önemli rol oynamakta ve EGFR mutasyon durumunun TKI tedavisi için en önemli belirleyici faktör olduğu bilinmektedir^{4,8}. Ayrıca, ekzon 19 delesyonu ve ekzon 21 nokta mutasyonu içeren lezyonların farklı klinik davranışlar sergiledikleri ve önceden yapılan bazı çalışmalara göre, tümörü rezeke edilemeyen bir popülasyonda ekzon 19 mutasyonu içeren lezyonların ekzon 21 mutasyonu içeren lezyonlara göre TKI'lere ve platin bazlı kemoterapiye daha iyi yanıt verdiğini göstermiştir^{4,8-12}.

Akciğer karsinomlu hastalar genellikle ileri evrede tanı alabilmektedir. Düşük performanslı hastalarda, en kolay erişilebilir lezyondan biyopsi yapılır. Ancak tümör heterojenitesi nedeniyle, tek bir örnek mutasyon durumunu doğru olarak temsil etmekte yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle, EGFR mutasyonu ile ilişkili olabilecek diğer faktörlerin neler olabileceği sorusu akla gelmektedir. Çalışmamızda, EGFR mutasyonu ile ilişkili olabilecek klinik ve histopatolojik potansiyel parametrelerin araştırılması ve bu

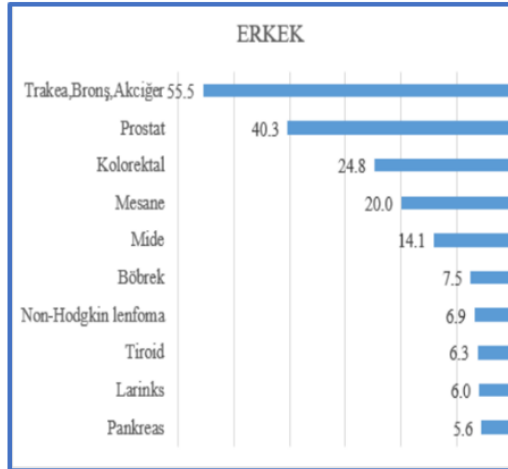
parametrelerin hastalara uygun tedavi protokolünün seçimine katkı ve veri sağlayabilmesi hedeflenmektedir. Güncel kılavuzlarda, sürücü mutasyonu bulunmayan veya mutasyon durumu bilinmeyen hastalar için immünoterapi önerilmektedir¹³. Yakın zamanda, KHKDAK'unda anti PD1 ve PD-L1 ajanların tümöre karşı son derece etkili olduğunu ve immünoterapinin standart kemoterapi ile karşılaştırıldığında genel sağkalımı belirgin olarak uzattığını gösteren pek çok çalışma literatürde yerini almıştır¹⁴⁻¹⁶. PD-1/PD-L1 immün kontrol noktasını hedef alan ilaçlara verilecek yanıtın önceden tahmin edilebilmesine yönelik belirleyicilerin keşfi üzerinde büyük çabalar sarf edilmektedir^{17,18}. Özellikle hücre membranında ve sitoplazmasında eksprese olan PD-L1'in immünohistokimyasal yolla saptanmasıyla immünoterapi için en uygun hasta adayları belirlenir¹³. PD-L1 immünoekspresyonu gösteren hastaların belirgin olarak immünoterapötiklerden fayda gördüğü gösterilmiştir^{14,15,19}. Tümör hücrelerinde izlenen PD-L1 pozitifliğinin, sigara kullanımı, neoantijen ekspresyonlarıyla karakterize artmış somatik mutasyonlar ile birlikteliği, yüksek mutasyon oranına sahip tümörlerde immünoterapinin daha etkili olabileceği düşüncesini akla getirmektedir²⁰⁻²³. PD-L1 ekspresyonu ile sürücü mutasyon durumu arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok çok çalışma yapılmış olmakla birlikte sonuçlar çelişkili ve yüksek düzeyde heterojenlik göstermektedir²¹⁻²³. Çalışmamızda, EGFR mutasyonları ile ALK ve ROS yeniden düzenlenmesi ile ilişkili olabilecek klinik ve patolojik parametreleri araştırılması yanı sıra immünoterapiye yanıt verme olasılığı yüksek olan, hastaları öngörmek için fayda sağlayabilecek potansiyel klinik, patolojik başka faktörlerin ve PD-L1 ekspresyonu ile driver mutasyonlar arasındaki ilişkinin aydınlatılması bu sayede literatüre katkı sunulması hedeflenmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

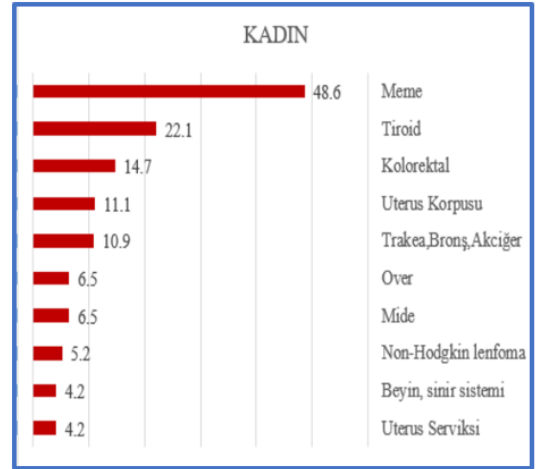
2.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri, dünya çapında önemli sayıda ölüme neden olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de akciğer kanserinin görülme sıklığı yüksektir. Gelişmekte olan ülkelere sigara içme oranlarındaki artışa paralel olarak akciğer kanseri oranları da artmaktadır²⁴. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı 2020 (GLOBOCAN) kanser insidansı ve ölüm tahminleri, akciğer kanserinin 2020'de 1,8 milyon ölümlerle (%18) kanser ölümlerinin önde gelen nedeni olmaya devam ettiğini göstermektedir¹.

Her iki cinsiyette akciğer kanseri en sık (toplam vakaların %11,6'sı) teşhis edilen kanserdir ve kanserden ölümün önde gelen nedenidir (toplam kanser ölümlerinin %18,4'ü)¹. Türkiye genelinde kanser verilerine baktığımızda, erkeklerde yaşa göre standardize edilmiş kanser hızına göre %55.5 ile akciğer kanseri en sık görülen kanser türü iken bunu %40.3 ile prostat kanseri takip etmektedir (Şekil 1-1)²⁵. Kadınlarda ise %48.6 ile en sık meme kanseri görülürken bunu tiroid, kolorektal, uterus korpusu kanseri takip etmekte ve akciğer kanseri %10.9 ile beşinci sırada yer almaktadır (Şekil 1-2)²⁵.



Şekil 1-1: Erkeklerde tüm yaş gruplarında en sık görülen kanserlerin oransal dağılımı³



Şekil 1-2: Kadınlarda tüm yaş gruplarında en sık görülen kanserlerin oransal dağılımı³

Yaş gruplarına göre akciğer kanser dağılımlarına bakıldığında; erkeklerde, 25-49 yaş aralığında %24.3, 50-69 yaş aralığında %20.8, >70 yaş ise %20.3 olup genç yaşta daha yüksek olduğu görülmektedir. Kadınlarda, 25-49 yaş aralığında %6.8, 50-69 yaş aralığında %7.5, >70 yaş %7.4 olup yaşla birlikte artmaktadır.

Histolojik tipler bakımından tüm dünyada en sık görülen tip adenokarsinomdur. Ülkemizde %79,3 küçük hücreli dışı (%47,1 adenokarsinom, %37,7 skuamöz hücreli), %16,3 küçük hücreli akciğer kanseri görülmektedir²⁵. Akciğer kanseri, yüksek insidansı, teşhis ve tedavisinin yüksek maliyetli teknolojiler gerektirmesi nedeni ile ülkemizde ve dünyada önemli bir sağlık yükü oluşturmaktadır²⁴.

2.2. Etiyoloji

Akciğer kanserinin %90'ı sigara ile ilişkilidir. Sigara dumanı içinde bulunan 4000'den fazla kimyasal maddeden 60 kadarı kanserojen etkiye sahiptir^{2,26}. Bu maddelerden özellikle nitrozaminlerin DNA hasarı ve serbest radikal hasarı ile adenokarsinom gelişimine sebep olduğu bilinmektedir²⁶.

Akciğer karsinomlarının %5-10 oranındaki kısmı çevresel ve mesleki risk faktörlerinden; asbest, radon, iyonizan radyasyon, nikel-krom gibi bazı ağır metallerle maruziyet ile ilişkilidir². Ayrıca çevresel maruziyetlerden olan hava kirliliği; fosil yakıtların ve havadaki partikül maddelerin yanması sonucu ortaya çıkan bileşenler ile akciğer kanseri için risk oluşturmaktadır².

İnflamasyon ve enfeksiyon nedeni ile akciğerde oluşabilecek kronik hasarlanma karsinogeneizde rol oynayabilir. Tüberkülozun, sigara maruziyetinden bağımsız olarak akciğer kanseri gelişimini 1.76 oranında arttırmaktadır²⁷. HIV enfeksiyonu olan kişilerde AIDS'den bağımsız en sık gelişen malignite akciğer karsinomudur²⁸.

Yaşlanma; zaman içerisinde biriken DNA hasarı ve telomer kısalmasının kanser gelişimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur²⁹.

Cinsiyet: sigara içme oranının erkeklerde daha yüksek olmasının yüksek akciğer kanser insidansı ile ilişkisi olduğu bilinmektedir. Sigara içmeyen popülasyonda ise erkeklere kıyasla kadınlarda akciğer kanseri oranı daha yüksektir³⁰.

Genetik faktörler; akciğer kanserinde kesin bir genetik geçiş söz konusu olmamakla birlikte birinci derece yakınlarında akciğer kanseri öyküsü olanlarda akciğer kanseri gelişme riskinde 1.7 kat artış bildirilmektedir². Aile bireylerinde kanser riskinin yüksek olmasında benzer yaşam tarzı ve çevresel maruziyetlerin rolü olabileceği düşünülmektedir^{2,31}.

2.3. Akciğer Kanseri Sınıflaması

Akciğer tümörü sınıflandırması morfolojik özelliklerin değerlendirilmesi, immünohistokimyasal ve moleküler testlere dayanır. Tarihsel olarak önceki sınıflandırmalarda morfolojik değerlendirme tek ve esas yöntem iken 2015 yılındaki sınıflandırmada, immünohistokimyasal yöntemlere vurgu yapılmış son dönemde gerçekleşen moleküler gelişmeler ile 2021 yılındaki son sınıflandırmada (Tablo 1) tümör tiplendirmesine yönelik moleküler yöntemlerin üzerinde durulmuştur³²⁻³⁴.

Akciğer kanserleri temel olarak tedavi ve prognoz açısından farklılık gösteren; skuamöz hücreli karsinom (SHK), adenokarsinom (AK), büyük hücreli karsinom (BHK) ve küçük hücreli karsinom (KHK) olmak üzere dört başlık altında toplanabilir. Günlük pratikte, akciğer kanserleri KHAK ve KHDAK olarak iki gruba ayrılmaktadır.

Tablo 1: 2021 DSÖ Akciğer epitelyal tümör sınıflandırması

Papillomlar

Skuamöz hücreli papillom, NOS
Skuamöz hücreli papillom, inverted
Glandüler papillom
Mikst skuamöz hücreli ve glandüler papillom

Adenomlar

Sklerozan pnömositom
Alveolar adenom
Papiller adenom
Bronşiyoler adenoma/Silli mukonodüler papiller tümör
Müsinöz kistadenom
Müsinöz gland adenomu

Prekürsör glandüler lezyonlar

Atipik adenomatöz hiperplazi
Adenokarsinoma in-situ
(1) Adenokarsinoma in-situ nonmüsinöz
(2) Adenokarsinoma in-situ müsinöz

Adenokarsinomlar

- Minimal invaziv adenokarsinom, nonmüsinöz
- Minimal invaziv adenokarsinom, müsinöz
- İnvaziv nonmüsinöz adenokarsinomlar
 - Lepidik adenokarsinom
 - Asiner adenokarsinom
 - Papiller adenokarsinom
 - Mikropapiller adenokarsinom
 - Solid adenokarsinom
- İnvaziv müsinöz adenokarsinom
 - Mikst invaziv müsinöz ve nonmüsinöz adenokarsinom

Kolloid adenokarsinom

Fetal adenokarsinom

Adenokarsinom, Enterik tip

Adenokarsinom, NOS

Skuamöz prekürsör lezyonlar

Skuamöz hücreli karsinoma in-situ
Hafif dereceli skuamöz displazi
Orta dereceli skuamöz displazi
Ağır dereceli skuamöz displazi

Skuamöz hücreli karsinomlar

Skuamöz hücreli karsinom, NOS
Keratinize skuamöz hücreli karsinom
Non-keratinize skuamöz hücreli karsinom
Bazaloid skuamöz hücreli karsinom
Lenfoepitelyal karsinom
Büyük hücreli karsinom

Tablo 1. Devamı

Sarkomatoid karsinom
Pleomorfik karsinom
Dev hücreli karsinom
İğsi hücreli karsinom
Pulmoner blastom
Karsinosarkom
Diğer epitelyal tümörler
NUT karsinomu
SMARCA4- kaybı gösteren torasik andiferansiye karsinom
Tükrük bez tipi tümörler
Pleomorfik adenom
Adenoid kistik karsinom
Epitelyal-miyoepitelyal karsinom
Mukoepidermoid karsinom
Hyalinize berrak hücreli karsinom
Miyoepitelyoma
Miyoepitelyal karsinom

Akciğer nöroendokrin neoplazileri
Prekürsör lezyon
Diffüz idiyopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi
Nöroendokrin tümörler
Karsinoid tümör, NOS
Tipik karsinoid/nöroendokrin tümör, grade 1
Atipik karsinoid/nöroendokrin tümör, grade 2

Nöroendokrin karsinomlar
Küçük hücreli karsinom
Kombine küçük hücreli karsinom
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Kombine Büyük hücreli nöroendokrin karsinom

2.3.1 Adenokarsinom

Adenokarsinomlar, glandüler farklılaşma gösteren veya müsin üretimi olan, pnömosit immünbelirteçlerini (örneğin TTF-1, Napsin A) eksprese eden epitelyal tümör grubudur. İnvaziv adenokarsinomlar, cerrahi olarak rezeke edilen tüm vakaların >%70'ini oluşturur^{33,34}. 2021 DSÖ adenokarsinom sınıflandırması; Minimal invaziv adenokarsinom (MIA), invaziv nonmüsinöz adenokarsinom, invaziv müsinöz adenokarsinom (İMA), kolloid adenokarsinom, fetal adenokarsinom ve enterik tip adenokarsinom alt tiplerinden oluşmaktadır.

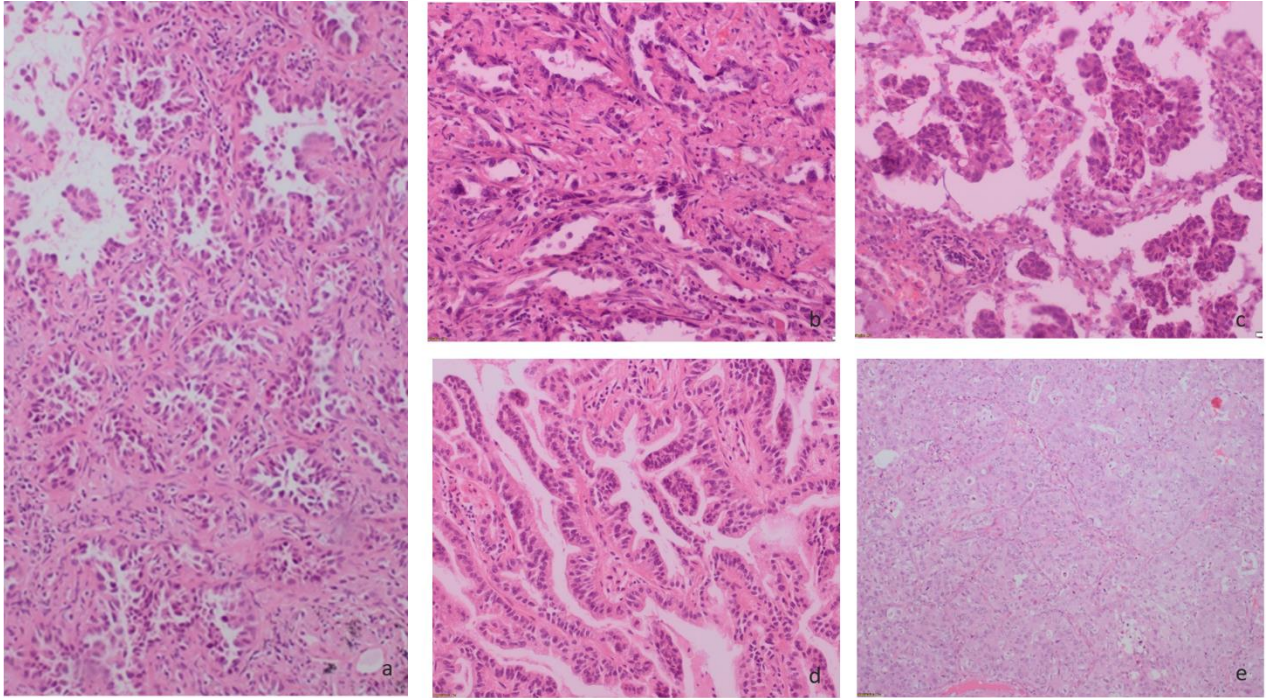
2.3.1.1. Adenokarsinom Derecelendirmesi

Baskın histolojik alt tipe göre yapılan derecelendirme farklı prognostik grupların belirlenmesinde faydalı olmaktadır. Lepidik patern baskın adenokarsinom, lepidik büyüme paternine sahip tip II pnömositlerden oluşur. Diğer ana alt tipler krbriform paternin de dahil olduğu asiner patern, papiller patern, mikropapiller patern ve solid paterndir. Genel olarak, lepidik patern baskın tümörler asiner veya papiller patern baskın tümörlere daha iyi prognoza sahiptir. Mikropapiller ve solid patern baskın tümörler ise kötü prognoza sahiptir^{32,33,35}. Ayrıca küçük miktarlarda mikropapiller paternin varlığının kötü klinik seyir ile ilişkili olması nedeni ile raporda belirtilmesi önerilmektedir^{35,36}. Derecelendirme; tümörde düşük dereceli lepidik patern baskın ve yüksek dereceli histolojik patern <%20 ise Derece 1, asiner ve papiller patern baskın ve yüksek dereceli histolojik patern <%20 ise Derece 2, solid ve/veya mikropapiller patern oranı>%20 ise Derece 3 şeklinde yapılmaktadır^{32,34} (Tablo 2).

Tablo 2: İnvaziv nonmüsinöz adenokarsinom derecelendirmesi³⁴

*Mikropapiller, solid, kırbrifom ve kompleks glandüler patern

Derece 1 (İyi diferansiye): G1	Lepidik patern baskın ve yüksek dereceli patern oranı< %20*
Derece 2 (Orta diferansiye): G2	Asiner veya papiller patern baskın ve yüksek dereceli patern oranı< %20
Derece 3 (Kötü diferansiye): G3	Herhanhi bir tümörde yüksek dereceli patern oranı>%20



Şekil 2: İnvaziv non-müsinöz adenokarsinom paternleri (H&E X200); a. Lepidik patern, b. Asiner patern, c. Mikropapiller patern, d. Papiller patern, e. Solid patern

2.3.2. Skuamöz Hücreli Karsinom

Keratinize, nonkeratinize ve bazaloid alt tipleri vardır. Skuamöz hücreli karsinomda histolojik alt tiplerin prognostik önemi gösterilememiştir. Keratinize skuamöz karsinomda, hücreler arası köprüleşme, skuamöz inci oluşumu ve keratinizasyon izlenir. Nonkeratinize skuamöz hücre karsinomlarda, tümör solid tabakalardan oluşmaktadır. Keratinizasyon ve glandüler morfoloji bulunmaz. İmmünohistokimyasal olarak, p40 ve p63 gibi skuamöz belirteçleri pozitif, TTF-1 ise negatiftir. Bazaloid skuamöz hücreli karsinomlar, periferik palizatlanma ve organoid yapılanma gösteren dar sitoplazmalı küçük tümör hücrelerinden oluşur^{33,34,37}.

2.3.3. Büyük Hücreli Karsinom

Morfolojik veya immünohistokimyasal olarak glandüler veya skuamöz farklılaşma göstermeyen, küçük hücreli dışı karsinom veya küçük hücreli karsinom kriterlerini karşılamayan az differansiye tümörlerdir. Poligonal şekilli, veziküler nükleer kromatin ve belirgin nükleole sahip tümör hücreleri tabakalar ve adalar şeklinde büyüme gösterir. İmmünohistokimyasal olarak, sitokeratin belirteçleri ile pozitif ve TTF-1/Napsin-A ve p40/p63 ile negatiftir. Tanı sadece rezeksiyon materyalleri ile konulabilmektedir^{33,34}.

2.3.4. Adenoskuamöz Karsinom

Skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom komponentlerin en az %10 oranında izlendiği tümörlerdir^{32,33}. Tanı sadece rezeksiyon materyallerinde verilebilir. Morfolojik olarak glandüler ve skuamöz differansiyasyon, bu komponentlerde TTF-1/Napsin, müsin veya p40/p63 ekspresyonunun gösterilmesi ile konulabilmektedir.

2.4. Akciğer Kanseri TNM Evrelemesi

Tüm KHDAK'leri evrelemek için, Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) / Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) tarafından sekizinci baskısı yayınlanan TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır³⁸.

Yeni evrelemedeki en önemli değişiklik prognostik öneminin olması nedeni ile lepidik paternli nonmüsinöz akciğer adenokarsinomlarında cT ve pT evresi için solid veya invaziv tümör boyutunun kullanılıyor olmasıdır³⁹.

Güncel patolojik TNM ve klinik TNM evreleme sistemi (Tablo 3.) aşığıdaki gibidir.

pT Kategorisi

___ pT0: Primer tümör saptanmadı.

pT1: Tümörün en büyük boyutu 3 cm veya daha küçük, akciğer veya plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lobar bronşlardan daha proksimale invaze deęil.

___ pT1mi: Minimal invaziv adenokarsinom (Baskın olarak lepidik paternli olan, 5 mm ve daha az invazyona sahip ve 3 cm den daha küçük tümör)

___ pT1a: Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm

___ pT1b: Tümör en geniş çapı; >1 cm ve ≤ 2 cm

___ pT1c: Tümör en geniş çapı; >2 cm ve ≤ 3 cm

pT2: Tümör en geniş çapı >3 cm ve ≤ 5 cm olan veya aşığıdaki özelliklerden birine sahip olan tümör. -Karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu invaze eder ancak karina tutulumu yok. -Visseral plevrayı invaze eder. -Akcięerin bir kısmında veya tamamında, hiler bölgeye uzanım gösteren obstrüktif pnömoni ya da atelektaziye sebep olur.

___ pT2a: Tümör en geniş çapı; > 3 cm ve ≤ 4 cm

___ pT2b: Tümör en geniş çapı; > 4 cm ve ≤ 5 cm

___ pT3: Tümör en geniş çapı; > 5 cm ve ≤ 7 cm veya göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard yapılarından birine direkt invazyon veya primer tümörle aynı lobda metastatik nodül(ler)

___ pT4: Tümörün en geniş çapı > 7 cm veya diyafragma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, vertebra korpusu, karina, özefagus, gibi yapılardan herhangi birini invaze eden tümör veya primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)

pN Kategorisi

___ pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

___ pN1: İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz (Direkt invazyon dahil)

___ pN2: Aynı taraftaki mediastinal ve/veya subkarinal lenf nod(lar)ında metastaz

___ pN3: Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf bezine metastaz

pM Kategorisi

___ pM0: Uzak metastaz yok

___ pM1: Uzak metastaz var

___ pM1a: Karşı taraf akciğerde metastatik nodül(ler), plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon

___ pM1b: Tek bir ekstratorasik organda tek metastaz

___ pM1c: Tek veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

Tablo 3: AJCC sekizinci baskı klinik TNM evrelemesi

	N0	N1	N2	M1
T1	IA	II	IIIB	IV
T2	IB	II	IIIB	IV
T3	IB	IIIA	IIIB	IV
T4	IIIB	IIIB	IIIB	IV

2.5. Akciğer Kanserinde Prognoz

KHDAK'lerinin yaklaşık %75 kadarı ileri evrede tanı almaktadır. Bu hastaların ortalama bir yıllık sağkalım oranları % 30-35 arasında olup beş yıllık sağkalım oranı ise %23.6'dır ^{40,41}. Sağkalım oranlarının düşük olması nedeni ile prognozu öngerebilecek klinik, histopatolojik ve moleküler özelliklerin belirlemesine yönelik fazla sayıda çalışma yapılmıştır. Kadın cinsiyet ve hiç sigara içmemiş olma evreden bağımsız olarak olumlu

prognostik faktörlerdir⁴². Düşük evreli ve lepidik patern baskın tümörlerde de prognozun oldukça iyi olduğu bilinmektedir⁴³. Tümör boyutunun 25 mm'nin üzerinde olması, solid ve mikropapiller paternler kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur^{35,36}. Cerrahi sınır pozitifliği, lenfovasküler aralık invazyonu, plevra invazyonu, lenf nodu metastazı ve uzak metazstaz gibi bazı özellikler kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir^{44,45}. Bir çok çalışmada, tümörün hava boşluklarında yayılımının (STAS) kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir^{46,47}.

2.6 Akciğer Kanseri Tanı

Hastaların büyük çoğunluğu akciğer kanseri için spesifik olmayan pulmoner veya ekstrapulmoner semptomlar ile başvurabilmektedir. Klinik olarak görülebilen pulmoner semptom ve bulgular; öksürük, hemoptizi, dispne, göğüs ağrısı, ekstrapulmoner olarak ise; ses kısıklığı, vena kava superior sendromu, plevral effüzyon, disfaji, Pancoast sendromu, Horner sendromu şeklinde olabilmektedir^{48,49}. Hastalar, %10 oranında, tümörün kitlesi ve yerleşim yeri ile ilişkili olmayan ancak tümör kaynaklı peptid veya hormon yapısındaki maddelere bağlı olarak geliştiği düşünülen çeşitli paraneoplastik semptomlar ile de başvurabilmektedir⁴⁹. Akciğer kanseri açısından şüpheli semptom ve bulguları olan hastalarda; anamnez, fizik muayene ve laboratuvar testleri sonrası bazı invaziv ve noninvaziv yöntemler ile daha ileri incelemeler yapılmaktadır.

Tanıda kullanılan noninvaziv yöntemler; akciğer filmi, toraks Bigisayarlı Tomografi (BT), Pozitron Emisyon Tomografi (PET), balgam sitolojisi. Akciğer kanserinde tanı ve tedavi için doku tanısının gerekli olması nedeni ile invaziv yöntemlere başvurulmaktadır. Bu yöntemlerden bazıları; bronkoskopi, transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi (TTİAB) dir⁵⁰.

Tanı sonrası, plevral ve ekstratorasik metastazların saptanması için tüm vücut PET/BT taraması önerilmektedir. Bu yöntem ile beklenmeyen metastazları saptanması ve tedavi değişiklikleri gündeme gelebilmektedir. Beyin metastazı değerlendirmesinde,

gadolinylu Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) diğer yöntemlere göre duyarlılık oranının yüksek olması nedeni ile tercih edilmektedir^{51,52}.

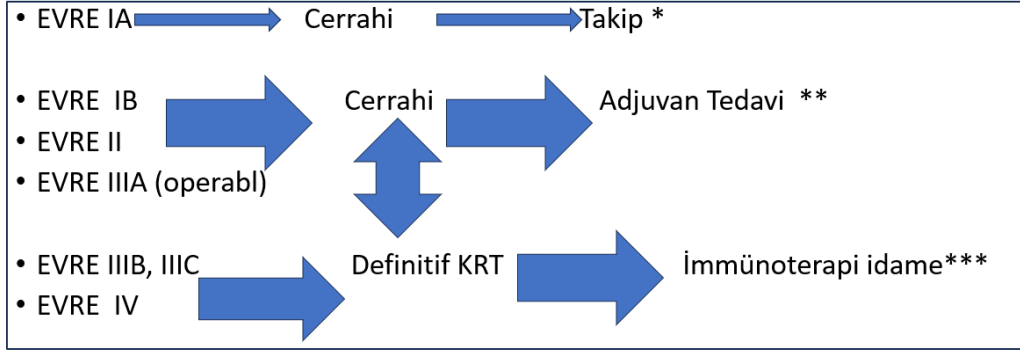
Noninvaziv veya invaziv yöntemler ile tanı konulamayan vakalarda cerrahi girişim bir seçenek olabilir. Cerrahi yöntemlerden bazıları; mediastinoskopi, video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS), mediastinotomi, video yardımcı lenfadenektomi (VAMLA) ve torakotomdir⁵⁰.

2.7. Akciğer Kanseri Tedavi

KHDAK hastalarının %30'u tanı anında evre I, II hastalardır. Evre I, II ve IIIA KHDAK' de temel ve küratif tedavi yöntemi cerrahidir. Önerilen standart yaklaşım, mikroskopik rezidüel tümör kalmayacak şekilde lobektomi, hiler, bronşial ve mediastinal lenf nodu diseksiyonudur. Ana bronş invazyonu olan vakalarda ise pnömonektomi uygulanabilmektedir. Komorbiditesi olan veya düşük solunum rezervi nedeni ile lobektomi uygulanamayan hastalarda segmentektomi ve kama rezeksiyon uygulanabilmektedir⁵³. Akciğer rezervi yeterli olan ve cerrahi kontraendikasyonu bulunan hastalar için konvensiyonel fraksiyone radyoterapi ya da steriotaktik radyoterapi gibi cerrahi dışı tedavi seçenekleri mevcuttur⁵⁴.

2023'de güncellenen NCCN (National Comprehensive Cancer Network) kılavuzuna göre; Evre IA hastalıkta küratif cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi önerilmemektedir. Cerrahi sonrası takip ve mikroskopik rezidüel tümör var ise rezeksiyon tekrarı veya radyoterapi önerilmektedir¹³. Evre IB ve IIA'da cerrahi sonrası yüksek risk kriterleri (4 cm'den büyük tümör, kötü diferansiyasyon, visseral plevra tutulumu, vasküler invazyon, kama rezeksiyon yapılmış olması ve lenf nodu durumunun bilinmiyor olması) nin değerlendirilmesi takip veya adjuvan tedavi kararının bu doğrultuda verilmesi gerektiği belirtilmektedir¹³. Evre IIB ve evre IIIA hastalıkta sağkalımı uzattığı kanıtlanmış olduğundan adjuvan tedavi önerilmektedir. Sürücü mutasyonu negatif olan Evre IIIB, IIIC, IV olan hastalarda cerrahi önerilmemekte ve ilk sıra tedavide immünoterapiler tek başına veya kemoradyoterapi (KRT) ile kombine şekilde kullanılabilmektedir¹³. Hastalar

tedavi sonrası operabilite açısından tekrar değerlendirilmekte ve inoperabl hastalarda konsolidasyon immunoterapisi uygulanmaktadır (Şekil 3.)⁵⁵.



Şekil 3: Tedavi algoritması

*Cerrahi sınır pozitifliği var ise => re-rezeksiyon veya radyoterapi

** Platin bazlı ikili kemoterapi (platin grubu + etoposid, gemsitabin, vinka alkaloidi, dosetaksel ve pemetrexed ajanlarından seçilecek bir tanesi) ve EGFR + hastalarda TKİ

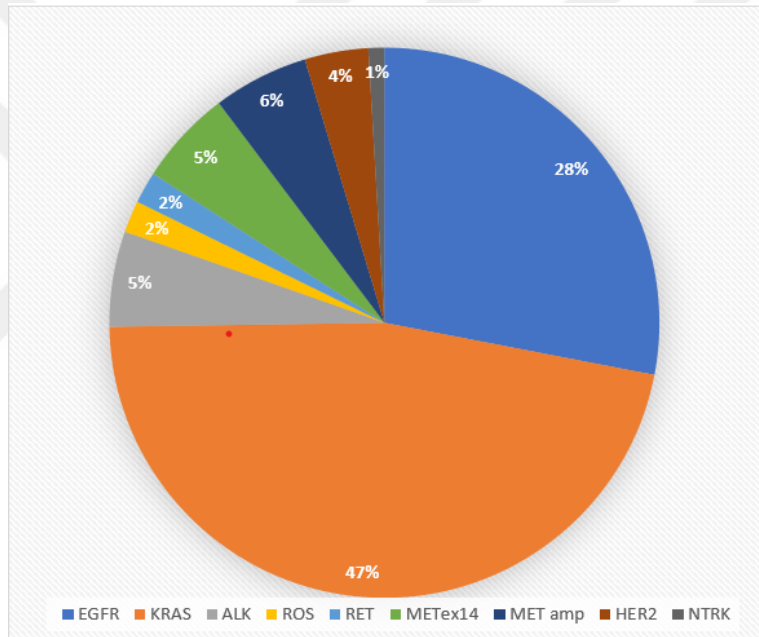
***Durvalumab

KRT: Kemoradyoterapi

2.8. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Moleküler Değişiklikler

Akciğer kanserinde, tümör büyümesinde rol alan onkogenlerde ortaya çıkan nokta mutasyonlar, amplifikasyonlar, yeniden düzenlenme sonucu oluşan füzyon proteinleri onkojenik sinyal yollarının kontrolsüz aktivasyonuna yol açmaktadır. Hücrenin yaşaması için sinyal aktivasyonunun sürmesi gerekmektedir. Bu durum onkogen bağımlılığı olarak bilinmektedir⁵⁶. Onkogen bağımlılığına yol açan mutasyonlar sürücü (driver) mutasyon olarak adlandırılmaktadır. Sürücü mutasyonlara sahip tümörler, oluşan gen ürünlerini hedefleyen tedavilere karşı duyarlıdır. Güncel olarak terapötik hedefi olan genler, EGFR, ALK, BRAF, RET, NTRK1, ROS1, MET, HER2 ve KRAS'tır (Grafik 1.)^{3,56}.

Güncel rehberler, adenokarsinom ve adenokarsinom komponentinin dışlanamadığı KHDAK olgularında ilk başvuruda EGFR, ALK, ROS1 için moleküler analiz yapılmasını bu genlerde mutasyon saptanamadığı durumda da BRAF, MET, ERBB2/HER2, RET, KRAS genlerine yönelik ek moleküler incelemeler yapılmasını önermektedir^{57,58}.



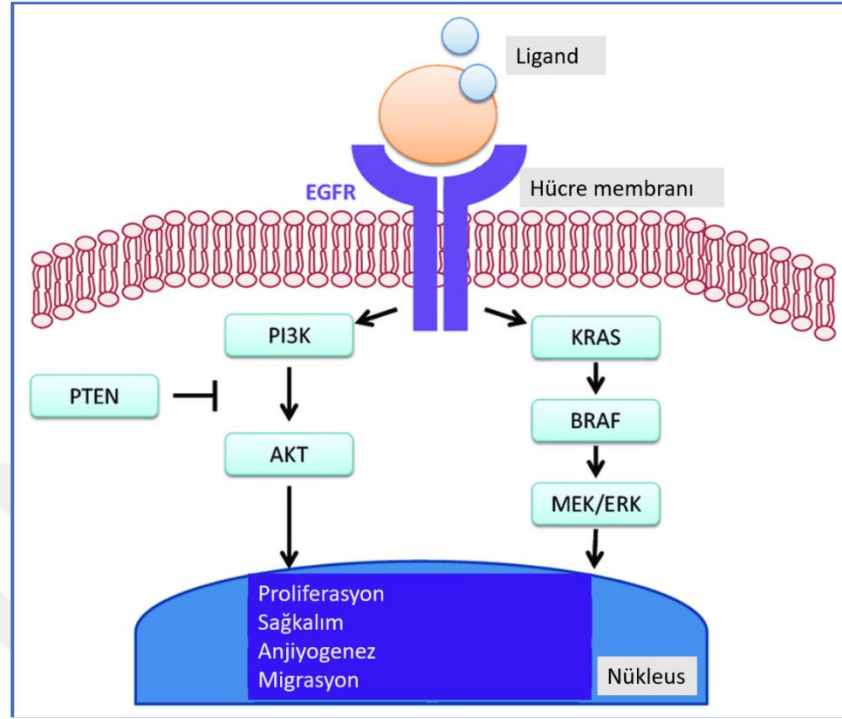
Grafik 1: KHDAK'larında sürücü mutasyonların dağılımı⁵⁶

2.8.1. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR)

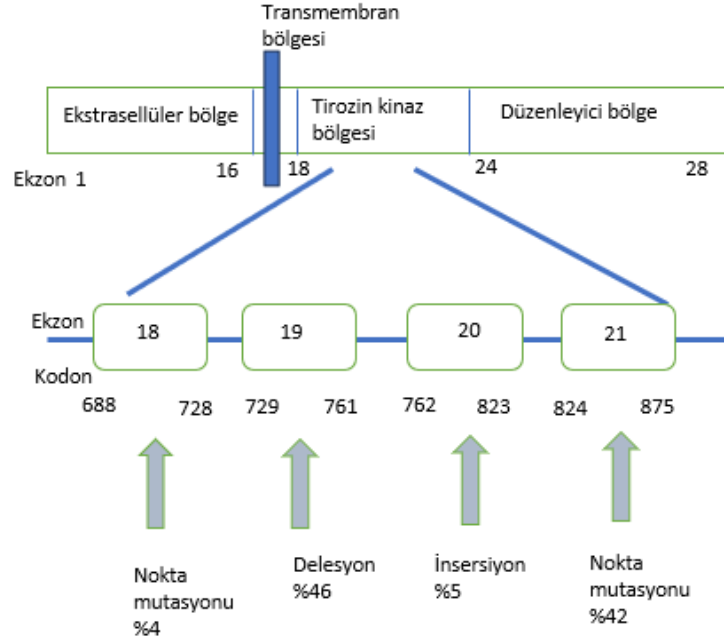
Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR), epitelyal hücre yüzeyinde bulunan HER/erbB büyüme faktörü reseptör ailesinden bir reseptör tirozin kinazdır. EGFR'ye epidermal büyüme faktörünün bağlanması, reseptör dimerizasyonunu ve tirozin kinaz otofosforilasyonunu sağlayarak hücre içi sinyal ileti yollarından RAS-RAF-

MEK-ERK ve PI3K-AKT-mTOR yolaklarını aktive eder (Şekil 4.)^{4,59,60}. Bu yolakların aktivasyonu hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu, anjiogenez, invazyon ve metastazın düzenlenmesini sağlamaktadır. Reseptörde gelişen mutasyonlar, sinyal yolağının uygunsuz aktivasyonuna neden olabilmektedir⁴. EGFR mutasyonları, batılı toplumlarda %10 civarında görülürken Asya ırkında bu oran daha yüksek olup %50 civarındadır. Genç yaş, kadın, sigara kullanmayan hastalarda ve lepidik patern baskın adenokarsinom morfolojisinde daha yüksek oranda görülmektedir⁷.

Tirozin kinaz bölgesi ekzon 18 ve ekzon 21'deki aktive edici mutasyonlar, ekzon 19'daki delesyonlar, ekzon 21'deki L858R nokta mutasyonu tüm EGFR mutasyonlarının %90'ını oluşturur. Mutasyon olan vakaların %45'i ekzon 19 delesyonu ve %40'ı ekzon 21 nokta mutasyonu şeklindedir (Şekil 5.)^{61,62}. Vakaların %10'unda ise ekzon 19 insersiyonları ile ekzon 21 L861Q, ekzon 18 G719X ve ekzon 20 S768I nokta mutasyonları görülmektedir^{61,63}. Bu mutasyonların erlotinib, gefitinib, afatinib, dacomitinib gibi ilk basamak tedavide yer alan tirozin kinaz inhibitörlerine (TKİ) duyarlılıkla ilişkili olduğu bilinmektedir¹¹. Ekzon 20 insersiyonu olan hastalar ise genelde TKİ'lerine dirençlidir⁹. Anti EGFR tedavisi alan hastaların %60'ında tedavi direnci ile ilişkili T790M mutasyonu gelişebilmektedir⁶⁴. Ayrıca tedaviye yanıtızlık durumunda KRAS ve BRAF mutasyonu veya ALK-ROS1 gen füzyonları akla gelmelidir⁵.



Şekil 4: EGFR hücre hücre içi sinyal yolları ve etki mekanizması⁶⁰



Şekil 5: EGFR ekzon bölgeleri ve görülen mutasyon tipleri⁶²

2.8.2. BRAF Protoonkogeni

BRAF, serin-treonin protein kinaz ailesine ait olup, hücre proliferasyonu, farklılaşması ve transkripsiyonel düzenlemesinde görev alan mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) sinyal kaskadının ana mediatörlerindendir. BRAF mutasyonu, MAPK2 ve MAPK3'ü sürekli aktive ederek tümör oluşumunu uyarmaktadır⁶⁵. Akciğer adenokarsinomunda %2-4'ünde görülmekte olup genellikle sigara öyküsü ile ilişkilidir. Hastalarda görülen BRAF mutasyonlarının yarısı V600E mutasyonudur⁶⁶.

BRAF V600 mutasyonu bulunduran non-skumöz KHDAK'da tedavide BRAF/MEK inhibitörleri kullanılmaktadır. V600E alt tipi dışındaki BRAF mutasyonları bulunan hastalarda prognoz daha kötü gibi olup bu hastaların yönetimi ile ilgili net bir fikir birliği bulunmamaktadır^{66,67}.

2.8.3. Anaplastik Lenfoma Kinaz (ALK)

Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) insülin reseptör ailesinin üyesi bir tirozin kinaz reseptörüdür. ALK ile EML4'ün (ekinoderm mikrotübül ilişkili protein-4) füzyonu sonucu oluşan EML4- ALK akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık %3-5'inde saptanmaktadır^{68,69}. Bu füzyon sonucu oluşan protein; hücre proliferasyonu ve apoptozisin engellenmesi ile karsinogeneze katkıda bulunmaktadır. Genç yaş, kadın ve hiç sigara içmemiş kişilerde, histopatolojik olarak ise taşlı yüzük veya asiner adenokarsinom morfolojisinde daha sık görülmektedir^{68,69}.

ALK pozitif hastalarda tedavide ilk tercih ALK inhibitörleri olmaktadır. Birinci basamak ALK inhibitörü kullanımı sonrası direnç gelişimi söz konusu olduğunda ise yeni nesil ALK inhibitörleri tercih edilmektedir⁷⁰.

2.8.4. ROS Protoonkogen 1 (ROS-1)

ROS-1, insülin reseptör ailesinin bir üyesi olan transmembran tirozin kinaz reseptörü kodlar. ROS-1 aktivasyonunun, PI3K/AKT/mTOR, STAT3 ve RAS/MAPK/ERK sinyal yollarında aktivasyona yol açarak etki ettiği düşünülmekle

birlikte karsinogenez mekanizması tam olarak bilinmemektedir⁷¹. ROS1 rearanjmanları adenokarsinomlu hastaların %1-2'sinde görülür. Sigara içmemiş genç hastalarda ve adenokarsinom morfolojisinde daha sık olarak görülmektedir. Bu hastalarda beyin metastazı sıklığı arttığı bilinmektedir⁷². En sık görülen füzyon, CD74 füzyonu olup SLC34A2, LRIG3, EZR, SDC4, TPM3, FIG gibi başka bazı füzyonlar da tanımlanmıştır. ALK ve ROS tirozin kinazları arasındaki benzerlik nedeni ile hastaların ALK inhibitörlerine iyi yanıt verdiği bilinmektedir^{71,72}.

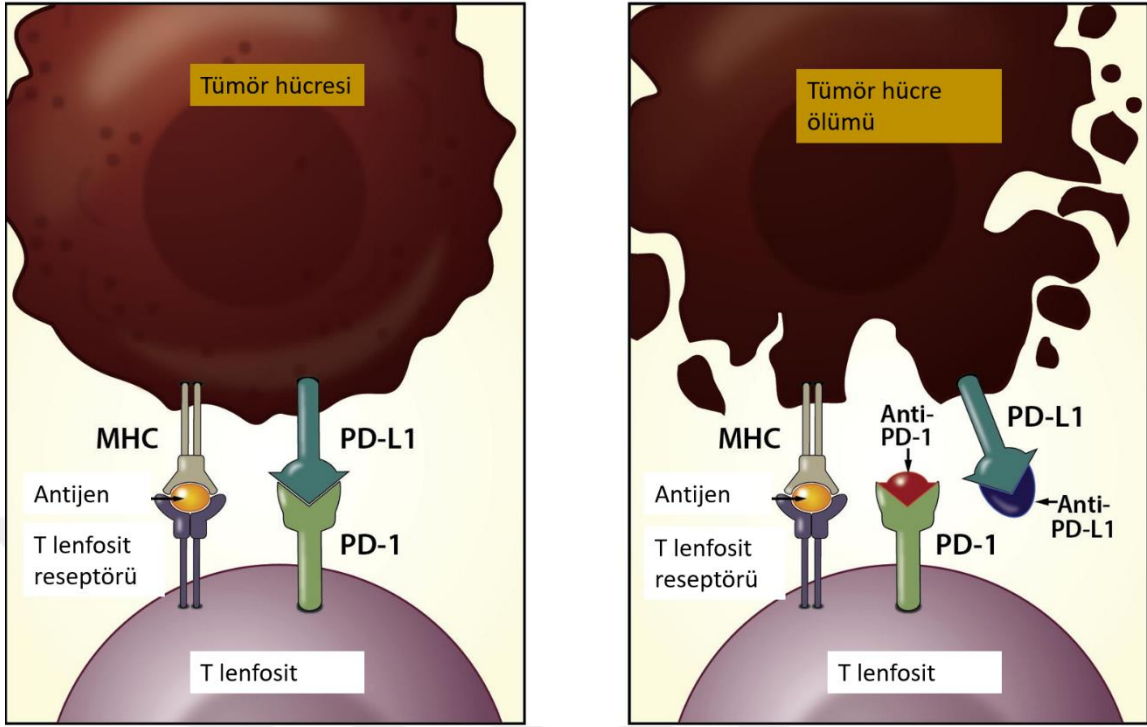
2.9. Tümör ve İmmün Sistem

İmmün sisteminin kanser patogeneğinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. İmmün sistem ile kanser arasında immün sistemin yabancı antijenleri tanıyarak etkisiz hale getirdiği bir denge söz konusudur. Bu durum antijen sunan hücreler ile spesifik ve kalıcı bir tepki ortaya çıkaracak şekilde aktive olan T lenfositleri arasındaki etkileşime dayanmakta ve immün sürveyans olarak adlandırılmaktadır. Tümör hücreleri bu mekanizmadan kaçarak tümörün gelişmesine olanak sağlar. Bu mekanizmaya tümör kaçışı denir^{73,74}.

İmmün sistemin tümörü hedef alarak yok etmesini sağlayan bazı güncel tedavi yaklaşımları; kanser aşılı, monoklonal antikolar, sitokinler ve immün kontrol noktası inhibitörleridir⁷³.

2.9.1. İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri

Tümörlerin bağışıklık sistemini baskılamasını engelleme prensibine dayanarak etki eden ajanlardır. T lenfositleri yüzeyinde eksprese edilen CD28/ sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili protein 4 ailesine ait bir hücre yüzey kontrol noktası reseptörü olan PD-1 (Programlanmış hücre ölüm reseptörü-1), tümör hücreleri üzerinde bulunan PD-L1 (Programlanmış hücre ölüm ligandı-1) ile etkileşime girerek tümör hücrelerinin immün sistem tarafından tanınmasını engelleyerek tümörün gelişimini sağlar (Şekil 6.)^{14,73,75}. PD1/PD-L1 yolağının blokajı temeline dayanan immünoterapilerin (kontrol noktası inhibitörleri) KHDAK tedavisinde kullanılmaya başlanmasının genel sağkalımı belirgin olarak arttırdığı pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır^{14-16,18}.



Şekil 6: Tümör hücresi ve T lenfosit etkileşimi ile PD-1, PD-L1 inhibitörleri etki mekanizması¹⁴

2.9.2. KHDAK ve İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri

PD-L1, başlıca membran inhibitör ligandı olup KHDAK'da immünoterapi kullanabilecek ve tedaviden fayda görebilecek hastaları seçmek için en sık kullanılan biyobelirteçtir¹⁷. Değerlendirme, hücre membranında eksprese olan PD-L1'in immünhistokimyasal yöntem ile gösterilmesi prensibine dayanmaktadır¹⁷. PD-L1 düzeyinin belirlenmesi için tümör hücre proporsiyon skorlaması (TPS) kullanılmaktadır. TPS %1'in altında ise negatif, %1-49 arasında ise düşük pozitif, %50 ise yüksek pozitif TPS skoru olarak kabul edilmektedir^{17,18,76}. PD-1/PD-L1 inhibitörlerine yanıtı öngörmek için kullanılan ek potansiyel biyobelirteçler arasında TMB (tümör mutasyon yükü), neoantigen yükü, mikrosatellit instabilitesi, tümör infiltre edici lenfositler ve çeşitli serum belirteçleri yer almaktadır^{17,18}.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Seçimi ve Verilerin Toplanması

2015-2022 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı'nda biyopsi ya da rezeksiyon materyalinden KHDAK tanısı alan olgular, Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) elektronik arşivinden retrospektif olarak taranmıştır. Bölümümüzde KHDAK tanısı alan hastalara klinik istem üzerine 2015 yılından beri, EGFR, ALK ve ROS moleküler analizleri ile 2019 yılından beri, PD-L1 immünohistokimyasal incelemeleri yapılmaktadır. Rezeksiyon materyalleri değerlendirilerek KHDAK tanısı alan ve EGFR, ALK, ROS1 moleküler incelemelerinden en az biri yapılmış olgular ile biyopsi materyalinden tanı alarak moleküler incelemelerden en az birine ek olarak PD-L1 immünohistokimyasal incelemesi yapılmış olgular çalışmaya seri olarak dahil edilmiştir. Moleküler ve immünohistokimyasal analiz sonuçları optimal olarak değerlendirilememiş, histopatolojik ve klinik verilerine ulaşılamayan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalara ait yaş, cinsiyet, tanı tarihi, mortalite durumu, ölüm tarihi verileri HBYS üzerinden elde edilmiştir.

Hastalara ait klinik evre, nüks, nüks tarihi, metastaz durumu, metastaz tarihi, tedavi şekli, sigara kullanım öyküsü gibi klinik bilgiler Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Onkoloji Bilim Dalı tarafından sağlanmıştır.

Histolojik alt tip, histolojik derece, baskın histolojik patern, cerrahi sınır durumu, tümör derecesi, lenf nodu metastazı, metastatik lenf nodu sayısı, lenfovasküler aralık invazyonu, perinöral invazyon, plevral invazyon, pTNM evresi, immünohistokimyasal TTF-1 ve Napsin-A ekspresyon durumu gibi histopatolojik parametreler patoloji raporlarından elde edilmiştir. Moleküler analiz sonuçları da yine patoloji raporlarından elde edilmiştir.

3.2. Histopatolojik Değerlendirme

Çalışmamıza dahil ettiğimiz rezeksiyon materyalleri güncel CAP (College of American Pathologists) akciğer rezeksiyon spesmenleri değerlendirme protokolü esas

alınarak oluşturulan ve aşağıda detaylandırılmış sinoptik rapor formatına uygun olarak değerlendirilmiştir⁷⁷.

- Prosedür: Pnöminektomi/ lobektomi/ segmentektomi/kama rezeksiyon
- Tümör boyutu: En büyük tümör çapı, belirtilebiliyor ise diğer boyutlar belirtilmekte, non-müsinöz saf lepidik patern için invaziv alanın boyutu belirtilmektedir.
- Histolojik tip: (2.3. Akciğer Kanseri sınıflaması başlığı altında detaylandırılmıştır)
- Histolojik derece: G1, G2, G3 (2.3.1.1 Adenokarsinom Derecelendirmesi başlığı altında detaylandırılmıştır)
- STAS: Var/yok
- Visseral plevral invazyon: Değerlendirme elastin histokimyası uygulanarak,
 - Visseral plevra invazyonu yok->PL0
 - Tümör eksternal elastik tabakayı aştı ise->PL1
 - Tümör visseral plevral yüzeye invazyon göstermekte ise->PL2
 - Tümör parietal plevra invazyonu göstermekte ise->PL3 şeklinde yapılmaktadır.
- Lenfovasküler invazyon: Var/Yok
- Perinöral invazyon: Var/Yok
- Cerrahi sınır: Pozitif/Negatif
 - Bronşial cerrahi sınır
 - Vasküler cerrahi sınır
 - Parankimal cerrahi sınır
- Bölgesel lenf nodu değerlendirmesi:
 - Lenf nodu bölgesi
 - Değerlendirilen lenf nodu sayısı
 - Metastatik lenf nodu sayısı

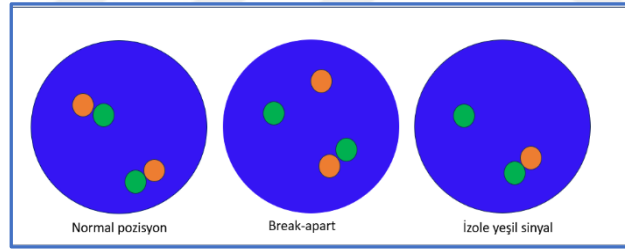
- Patolojik TNM evre klasifikasyonu (Evreleme sistemi 2.4. Akciğer Kanseri TNM Evrelemesi başlığı altında detaylandırılmıştır)

3.3. Moleküler Değerlendirme

Moleküler analiz sonuçları patoloji raporlarından retrospektif olarak elde edilmiştir.

3.3.1. EGFR Mutasyon Analizi ve Değerlendirmesi

Çalışmamıza dahil ettiğimiz olguların EGFR mutasyon analizlerinin bir kısmı real-time polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile cobas® ve bir kısmı pyrosekanslama yöntemi ile Q24® cihazında otomatik sistemde ekzon 18, 19, 20 ve 21 bölgeleri değerlendirilerek yapılmıştır.



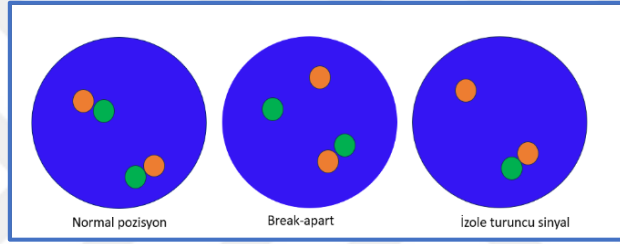
Şekil 7: ALK yeniden düzenlenmesi değerlendirilmesi

3.3.2. ALK Yeniden Düzenlenmesi Analizi ve Değerlendirmesi

ALK yeniden düzenlenmesi analizi, floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile “Zytolight SPEC ALK Break Apart FISH (Zytovision, Germany)” probu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. ALK FISH analiz ve değerlendirilmesi “IASLC Atlas of Molecular testing for targeted Therapy in Lung Cancer” rehberi değerlendirme kriterlerine uygun olacak şekilde; en az 50 tümör hücresi üzerindeki ayrışma (break-apart) ve izole 3’ sinyal durumları %15 ve üzeri eşik değerinde görüldüğünde pozitif kabul edilerek yapılmaktadır (Şekil 7.)⁷⁸.

3.3.3. ROS-1 Yeniden Düzenlenmesi Analizi ve Değerlendirmesi

ROS1 yeniden düzenlenmesi analizi FISH yöntemi ile “Zytolight SPEC ROS-1 Break Apart FISH (Zytovision, Germany)” probu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. ROS1 FISH analiz ve değerlendirilmesi “IASLC Atlas of Molecular testing for targeted Therapy in Lung Cancer” rehberi değerlendirme kriterlerine uygun olacak şekilde; en az 50 tümör hücresi üzerindeki ayrışma (break-apart) ve izole 3’ sinyal durumları %15 ve üzeri eşik değerinde görüldüğünde pozitif kabul edilerek yapılmaktadır (Şekil 8)⁷⁸.



Şekil 8: ROS-1 yeniden düzenlenmesi değerlendirilmesi

3.4. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

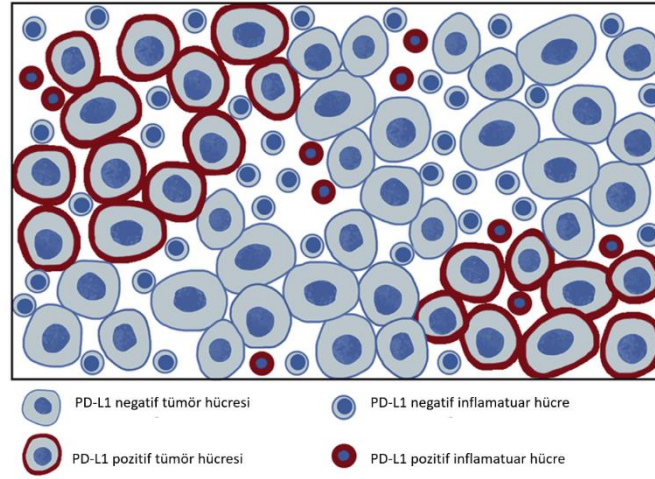
Tüm immünohistokimyasal incelemeler Ventana Benchmark ULTRA (Ventana Medical Systems, Tucson, USA) tam otomatize boyama cihazında gerçekleştirilmiştir.

3.4.1. TTF-1 ve Napsin-A İmmünohistokimyasal İncelemeleri

TTF-1 monoklonal anikoru (klon SP141) ve Napsin-A monoklonal anikoru (klon MRQ-60) kullanılmıştır.

3.4.2. PD-L1 İmmünohistokimyasal İncelemesi

PD-L1 immünohistokimyasal incelemesi, PD-L1 monoklonal antikoru (klon SP263) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Değerlendirme, herhangi bir yoğunluktaki membranöz boyanmalar pozitif kabul edilerek 100 canlı tümör hücresindeki pozitif boyanan hücre sayısına göre hesaplanan TPS değeri verilerek yapılmıştır (Şekil 9.)⁷⁹.



Şekil 9: PD-L1 ekspresyon durumua göre TPS hesaplanması⁷⁹

Zemin boyanması, tümör hücresi dışındaki hücrelerdeki boyanma, tümör hücrelerinde yaygın sitoplazmik boyanma, nekroz ve yoğun kanama alanlarındaki boyanmalar skor hesaplanırken dikkate alınmamıştır. TPS %1'in altında ise negatif, %1 ve üzerinde ise pozitif olarak değerlendirilmiş ve boyanma yüzdeleri %1'in altı, %1-49, %50 ve üzeri şeklinde üç gruba ayrılarak kategorize edilmiştir.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistik analizleri, IBM SPPSS Version 29.0 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kategorik bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişkiler çapraz tablolar eşiliğinde Ki-kare ve Fisher kesinlik testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Kategorik olmayan değişkenler ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sağkalım analizleri için Kaplan-Meier testi ve gruplar arasındaki sağkalımların karşılaştırılması için Log-Rank (Mantel-Cox) testi uygulanmıştır. Tek değişkenli ve çok değişkenli risk oranlarının (Hazard Ratio) tahmini Cox Regresyon analizi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Analizlerin tamamında $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Rezeksiyon Materyalleri Değerlendirilen Hasta Grubundaki Bulgular

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı'nda rezeksiyon materyalinden KHDAK tanısı alan ve EGFR, ALK, ROS1 moleküler incelemelerinden en az biri yapılmış 148 olgu arasından, moleküler inceleme sonuçları optimal olarak değerlendirilemeyen, konsültasyon olması nedeni ile dış merkezde tanı alarak histopatolojik verilerine ulaşamayan, takip ve tedavisi dış merkezde olması nedeni ile klinik verilerine ulaşamayan hastalar çalışma dışı bırakılarak 97 olgu çalışmaya dahil edilmiştir.

4.1.1 Klinik ve Histopatolojik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen olguların 71'i (%73,2) erkek, 26'sı (%26,8) kadındır. Yaş aralığı 46 ile 86 arasında olup ortalama yaş 62,52'dir. Hastaların 45'inde (%65,2) sigara kullanma öyküsü bulunmaktadır. Klinik evreye göre dağılım; 38 (%39,2) erken evre (evre 1 ve evre 2), 25 (%25,8) lokal ileri evre (evre 3) ve 10 (%10,3) ileri evre (evre 4) hasta şeklindedir. Nüks verilerine ulaşılabilen 58 hastanın 12'sinde (%12,4) lokal nüks, 37'sinde (%38,1) uzak nüks mevcuttur. Metastaz durumu değerlendirilebilen 66 hastanın 53'ünde (%54,6) metastaz vardır. Metastaz izlenen hastalar metastaz bölgelerine göre değerlendirildiğinde; 11 hastada (%20, 8) beyin metastazı, 6 hastada (%6,2) kemik metastazı, 5 hastada (%5,2) plevra metastazı, 5 hastada (%5,2) sürrenal bez metastazı, 4 hastada (%4,1) ise karşı akciğer metastazı vardır.

Erken evre hastalığı olan toplam 37 hastanın 21'i adjuvan kemoterapi alırken, EGFR-mutant olanların hiçbirisi ilaveten adjuvan EGFR-TKI tedavisi almamıştır. Lokal ileri hastalığa sahip olan toplam 21 hastanın 19'una kemoradyoterapi (ardışık ya da eş zamanlı) uygulanmış olup bunların içinde EGFR-mutant olan 4 hasta ilaveten EGFR-TKI tedavisi almıştır. Metastatik hastalığa sahip EGFR-wild tip olan toplam 45 hastanın tamamına ilk sıra tedavi olarak sistemik kemoterapi uygulanırken, EGFR-mutant olan toplam 12 hastanın tamamına EGFR-TKI tedavisi uygulanmıştır. On hastaya ilk sıra tedavi olarak 2'sine de sistemik kemoterapiyi takiben ikinci sıra tedavi olarak

uygulanmıştır. Uygulanan EGFR-TKI tedavilerinin 3'ü krizotinib, 8'i erlotinib, 1'i afatinibdir.

Rezeksiyon materyallerinin 3'ünü (%3,5) pnömonektomi, 64'ünü (%74,4) lobektomi ve 19'unu (%22,1) kama rezeksiyonları oluşturmaktadır. Tümörün histolojik tiplere göre dağılımı; 76 (%91,5) olgu adenokarsinom, 7 (%8,5) olgu non-adenokarsinom şeklindedir.

Histopatolojik değerlendirmede; tümör derecesi değerlendirildiğinde, 9'u (%13,6) G1, 37'si (%56,1) G2, 20'si (%30,3) G3'tür. Perinöral invazyon 4 (%5,2) hastada, plevral invazyon 35 (%47,9) hastada, lenfovasküler aralık invazyon 51 (%66,2) hastada izlenmiştir. Hastaların 29'unda (%44,6) lenf nodu metastazı vardır. Hastaların pTN evrelemesine göre dağılımları; 17 hasta (%27) pT1, 27 hasta (%42,9) pT2, 15 hasta (%23,8) pT3, 4 hasta (%6,3) pT4 şeklinde ve 35 hasta (%54,7) pN0, 15 hasta (%23,4) pN1, 14 hasta (%21,9) ise pN2 şeklindedir.

4.1.2. Moleküler Bulgular

ALK yeniden düzenlenmesi 82 hastada değerlendirilmiş olup 3 (%3,7) hastada saptanmıştır. ROS1 yeniden düzenlenmesi 64 hastada değerlendirilmiş olup 2 (%3,1) hastada saptanmıştır. EGFR mutasyonu 96 hastada değerlendirilmiş olup bir hastada analiz tekrarlanmış olmasına rağmen sonuç elde edilememiştir. Analiz yapılan hastaların 23'ünde (%24) mutasyon izlenmiştir. EGFR mutasyonu görülen hastaların hiç birinde ALK ve ROS1 yeniden düzenlenmesi izlenmemiştir.

EGFR mutasyonun ekzon bölgelerine göre dağılımı (Grafik 2.); 10 (%10,3) hastada ekzon 19 delesyonu, 7 hastada (%7,2) ekzon 21 nokta mutasyonu, 3 hastada (%3,1) ekzon 19 delesyonuna ek olarak ekzon 20'de gözlenen tedaviye direnç ile ilişkili T790M mutasyonu, 2 hastada (%2,1) ekzon 21 nokta mutasyonuna ek olarak ekzon 20'de gözlenen tedaviye direnç ile ilişkili T790M mutasyonu ve ekzon 21 nokta mutasyonuna ek olarak 1 hastada (%1) ise ekzon 20'de gözlenen tedaviye direnç ile ilişkili 768 mutasyonu izlenmiştir (Tablo 4). EGFR mutasyonu görülen 23 hastanın 16'sı (%61,5)

kadın, 7'si erkek (Grafik 3.) olup kadın cinsiyet ile EGFR mutasyonu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$) bulunmuştur. EGFR-mutant olan 16 kadın hastanın 8'inde ekzon 19 delesyonu 8'inde ekzon 21 nokta mutasyonu, 7 erkek hastanın 5'inde ekzon 19 delesyonu, 2'sinde ekzon 21 nokta mutasyonu vardır. Cinsiyet ile mutasyon görülen ekzon bölgesi arasındaki ilişki ($p=0,313$) anlamlı değildir. Olguların ortalama yaşı 62,52 olup ortalama yaş ile EGFR mutasyonu ($p=0,241$) arasında anlamlı ilişki yoktur.

Sigara kullanma öyküsü bilinen 55 hastadan 44'ünde sigara kullanma öyküsü olup bu hastaların 2 tanesi EGFR mutant tip, 42'si EGFR-wild tiptir. Sigara kullanan ve kullanmayan hastalarda EGFR mutasyonu görülme oranı sırası ile; %81,8 ve %4,5 olup sigara kullanma öyküsü bulunmaması ile EGFR-mutant tip olma durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama sigara kullanma miktarı 36 paket/yıl olup, sigara kullanma miktarı ile EGFR mutasyonu ($p=0,404$) arasındaki ilişki anlamlı değildir.

Histolojik tip ile EGFR mutasyon durumu ($p=0,149$) ve ekzon bölgesi ($p=0,600$) arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir. Baskın histolojik patern ile EGFR mutasyonu (Tablo 5.) ve ekzon bölgesi ile baskın histolojik patern arasındaki ilişki ($p=0,862$) anlamlı değildir. EGFR mutasyonu ile tümör derecesi ($p=0,89$), lenf nodu metastazı durumu ($p=0,351$), lenfovasküler aralık invazyonu ($p=0,248$), perinöral invazyon ($p=0,536$), plevral invazyon ($p=0,237$), TTF-1 ($p=0,101$) ekspresyonu ve napsin A ($p=0,228$) ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 5.).

Tablo 4: Rezeksiyon materyelleri değerlendirilen grupta EGFR mutasyonu izlenen hastaların klinik, histopatolojik ve moleküler özelliklerinin özeti

Cinsiyet	Yaş	Tümör Derecesi	Baskın Histolojik patern	Histolojik tip	EGFR ekzon	Mutasyon	Sigara öyküsü	Klinik evre	Metastaz yeri
Kadın	65	*	*	*	Ekzon 21	L858R	*	*	*
Erkek	70	*	*	*	Ekzon 19	L747_A750>P	*	*	*
Kadın	71	*	*	*	Ekzon 21	L858R	*	*	*
Kadın	46	G1	Lepidik patern	Adenokarsinom	Ekzon 19	E746_A750	*	*	*
Erkek	57	G1	Lepidik patern	Adenokarsinom	Ekzon 19+ Ekzon 20	E746-A750+T790M	*	*	*
Kadın	76	G1	Lepidik patern	Adenokarsinom	Ekzon 21	L858R	*	*	*
Kadın	65	G1	lepidik patern	Adenokarsinom	Ekzon 21	L858R	Yok	Evre 1	*
Erkek	62	G3	Asiner patern	Adenokarsinom	Ekzon 19	L747_P753>S	Var	Evre 1	Karşı akciğer, karaciğer, mediastinal LN
Kadın	56	G2	Asiner patern	Adenokarsinom	Ekzon 21	L858R	Yok	Evre 2	Uzak lenf nodu metastazı
Kadın	81	G2	Asiner patern	Adenokarsinom	Ekzon 19+ Ekzon 20	E746_A750 +T790M	Yok	Evre 2	Plevra
Erkek	53	G2	Asiner patern	Adenokarsinom	Ekzon 19	L747_P753>S	Yok	Evre 1	*
Kadın	51	G2	Asiner patern	Adenokarsinom	Ekzon 19	L747_p753>S	*	*	*
Kadın	57	G2	Asiner patern	Adenokarsinom	Ekzon 19+ Ekzon 20	E746_A750+ +T790M	*	*	*
Erkek	70	G2	Asiner patern	Adenokarsinom	Ekzon 21+ Ekzon 20	L858R +T790M	Yok	Evre 1	Uzak lenf nodu metastazı
Erkek	46	G2	Asiner patern	Adenokarsinom	Ekzon 19	E746_A750	*	*	*
Kadın	65	G2	Asiner patern	Adenokarsinom	Ekzon 21	L858R	Yok	Evre 2	Beyin
Kadın	70	G2	Asiner patern	Adenokarsinom	Ekzon 19	E746_S752>V	Yok	Evre 2	Beyin
Kadın	56	G2	Papiller patern	Adenokarsinom	Ekzon 19	E746_A750	*	*	*
Kadın	55	G2	Papiller patern	Adenokarsinom	Ekzon 21	L858R	Yok	Evre 1	Kemik
Kadın	53	G3	Solid patern	Adenokarsinom	Ekzon 19	E746_S752>V	Var	Evre 2	*
Kadın	61	*	*	Müsinöz adenokarsinom	Ekzon 21+ Ekzon 20	L858R + T790M	Yok	Evre 1	Karşı akciğer
Kadın	67	*	*	Müsinöz + non-müsinöz adenokarsinom	Ekzon 19	E746_A750	*	*	*

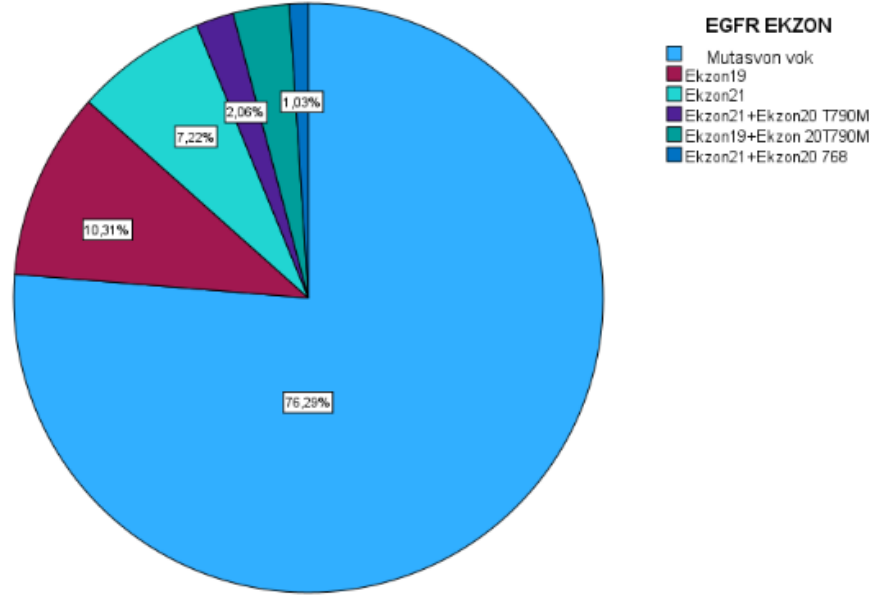
*Değerlendirilmeyen veya ulaşılamayan veriler

Tablo 5: EGFR mutasyon durumu ile demografik, klinik, patolojik parametrelerin ilişkisi

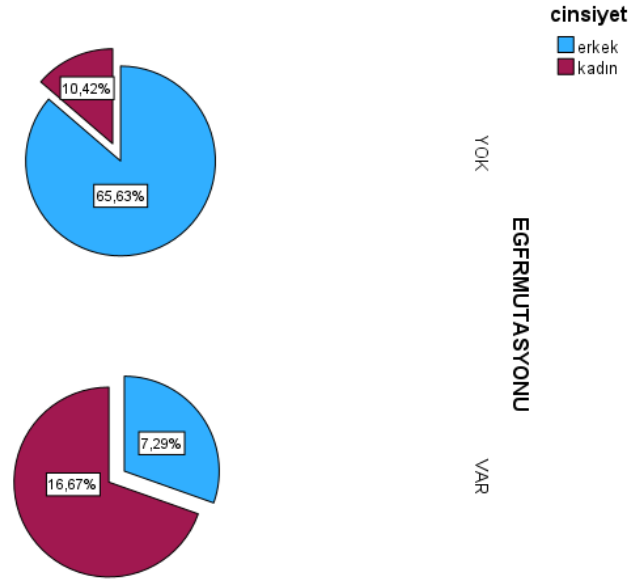
	EGFR +	EGFR -	<i>p</i>
Cinsiyet Kadın Erkek	16 (%61,5) 7 (%10)	10 (%38,5) 63 (%90)	<,001
Sigara içme öyküsü Var Yok	2 (%4,5) 9 (%81,8)	42 (%95,5) 2 (%18,2)	<,001
Klinik Evre Erken evre Lokal ileri evre İleri evre	6 (%15,7) 5 (%50) 0	32 (%84,3) 20 (%80) 9 (%100)	,357
Beyin metastazı Var Yok	2 (%18,2) 6 (%14,6)	9 (%81,8) 35 (%85,4)	,544
Histolojik tip Adenokarsinom Non-adenokarsinom	19 (%37,2) 1 (%8,3)	51 (%62,8) 11 (%91,7)	,149
Mikst adenokarsinom Mikst olmayan adenokarsinom	22 (%42,3) 0	30 (%57,7) 15 (%100)	<,001
pTNM pT T1-T2 T3-T4 p N N0 N1 N2 p M M0 M1	 10 (%22,7) 1 (%5,5) 6 (%17,6) 3 (%20) 3 (%21,4) 0 3 (%20)	 34 (%77,3) 17 (%94,5) 28 (%82,4) 12 (%80) 11 (%78,6) 2 (%100) 12 (%80)	 ,103 ,532 ,669
Tümör derecesi G1 G2 G3	5 (%55,6) 10 (%27) 3 (%16,7)	4 (%44,4) 27 (%73) 16 (%84,2)	,089

Tablo 5. Devamı

Baskın histolojik patern			
Lepidik patern	4 (%50)	4 (%50)	,140
Asiner patern	10 (%31,2)	22 (%68,9)	,362
Papiller patern	2 (%25)	6 (%75)	,112
Solid patern	2 (%11,7)	15 (%88,3)	,078
Mikropapiller patern			
Var	3 (%30)	7 (%70)	,574
Yok	19 (%33,3)	38 (%66,7)	
Lenf nodu metastazı			
Var	7 (%24,1)	(%75,9)	,351
Yok	29 (%82,9)	6 (%17,1)	
Lenfovasküler aralık invazyonu			
Var	11 (%21,6)	40 (%78,4)	,248
Yok	3 (%12)	22 (%88)	
TTF-1 ekspresyonu			
Var	18 (%25,4)	53 (%74,6)	,101
Yok	1 (%6,7)	14 (%93,3)	
Napsin A ekspresyonu			
Var	12 (%24,5)	37 (%75,5)	,228
Yok	2 (%11,8)	15 (%88,2)	
Plevral invazyon			
Var	9 (%25,7)	26 (%74,3)	,144
Yok	5 (%13,2)	33 (%86,8)	
Perinöral invazyon			
Var	1 (%25)	3 (%75)	,536
Yok	12 (%16,7)	60 (%83,3)	



Grafik 2: EGFR mutasyonlarının ekzon bölgelerine göre dağılımı



Grafik 3: EGFR mutasyonun cinsiyete göre dağılımı

4.1.3. Sağkalım ve Hastalıksız Sağkalım Bulguları

Çalışmamıza dahil edilen 97 hastadan 91 hastanın sağkalım verisine erişilebilmiş olup 63 hasta (%69,2) exitus olmuştur. En kısa takip süresi 3 ay, en uzun takip süresi 161 ay olup ortalama takip süresi 46 aydır. Kümülatif bir yıllık ve beş yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla; %88 ve %43'tür. En son ölüm 129. ayda görülmüş olup bu aydaki kümülatif genel sağkalım oranı %6,4 standart sapma ile %7'dir. Ortalama genel sağkalım süresi $60 \pm 6,2$ aydır. Ortalama hastalıksız sağkalım süresi $28,8 \pm 4,5$ aydır.

Olguların ortalama yaşı 62,52 olup ortalama yaş ile nüks ($p=0,491$), metastaz ($p=0,329$) ve ölüm ($p=0,67$) arasında anlamlı ilişki yoktur. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama sigara kullanma miktarı 36 paket/yıl olup, sigara kullanma miktarı ile nüks ($p=0,028$) ve metastaz ($p=0,02$) arasındaki ilişki anlamlı olup ölüm ile ($p=0,897$) arasındaki ilişki ise anlamlı değildir.

Cinsiyet ile nüks ($p=0,373$) ve metastaz ($p=0,97$), klinik evre ile nüks ($p=0,081$), lenf nodu metastazı ile nüks ($p=0,209$) ve metastaz ($p=0,110$), lenfovasküler aralık invazyonu ile nüks ($p=0,532$) ve metastaz ($p=0,294$), perinöral invazyon ile nüks ($p=0,456$) ve metastaz ($p=0,540$), arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Tümör derecesi ile metastaz ve nüks arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Nüks ve metastaz ile ilişkili parametreler regresyon analizinde değerlendirildiğinde yüksek tümör derecesi bağımsız kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur (HR: 23, 95% CI: 1,9-279,4, $p=0,027$).

Ölüm ile cinsiyet ($p=0,076$), klinik evre ($p=0,660$), lenf nodu metastazı ($p=0,595$), perinöral invazyon ($p=0,523$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Lenfovasküler aralık invazyonu ($p=0,022$) ile ölüm arasında anlamlı ilişki saptanmış olup Kaplan-Meier sağkalım analizinde lenfovasküler aralık invazyonu ile ortalama genel sağkalım süresi arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,311$).

Ölüm ile EGFR mutasyonu ($p=0,573$), ALK ($p=0,698$) ve ROS1 ($p=0,462$) yeniden düzenlenmesi arasında anlamlı ilişki yoktur. ALK yeniden düzenlenmesi ile nüks ($p=0,830$) ve metastaz ($p=0,830$) arasında, ROS1 yeniden düzenlenmesi ile nüks

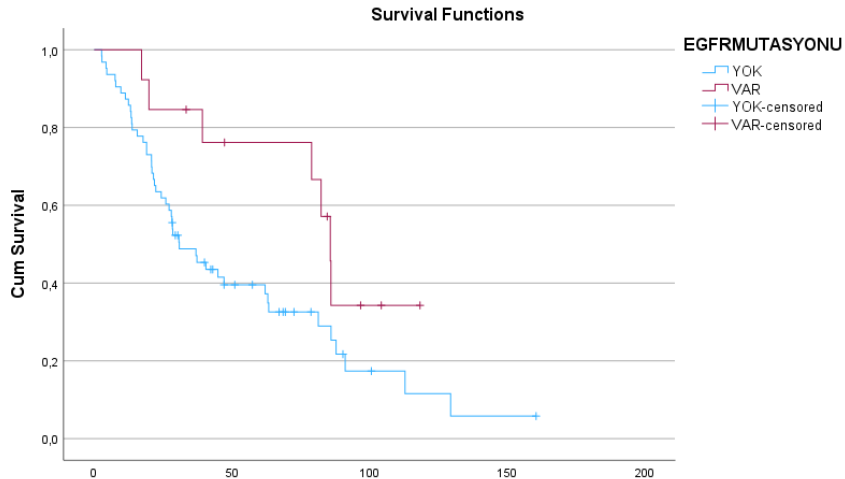
($p=0,659$) ve metastaz ($p=0,605$) arasında, EGFR mutasyonu ile nüks ($p=0,547$) ve metastaz ($p=0,382$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

4.1.3.1 Moleküler Bulgular ve Sağkalım

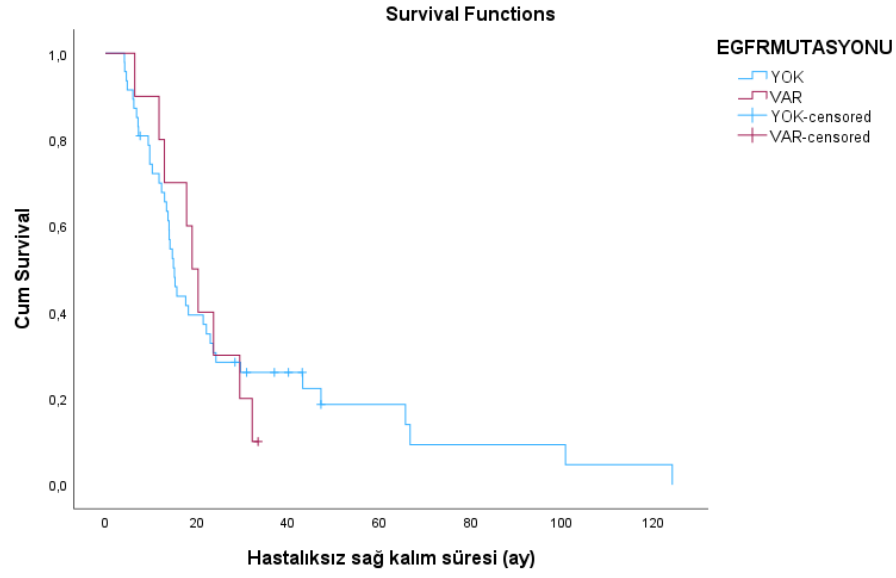
EGFR mutasyonu olan ve olmayan olgulardaki ortalama genel sağkalım (OS) ve hastalıksız sağkalım süreleri (DFS) sırası ile; $81,7 \pm 10,1$ ay, $53,9 \pm 6,4$ ay, $20,6 \pm 2,7$ ay ve $29,85 \pm 5,2$ ay'dır. EGFR mutasyon durumu ile OS ($p=0,051$) (Grafik 4.) ve DFS ($p=0,93$) (Grafik 5.) arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir. EGFR ekzon 19 delesyonu veya ekzon 21 nokta mutasyonu olan olgulardaki OS ve DFS sırası ile; $76,1 \pm 15,7$ ay, $104,2$ ay, $20,8 \pm 4,8$ ay ve $20,5 \pm 2,7$ aydır. EGFR ekzon 19 delesyonu veya ekzon 21 nokta mutasyonu durumunun OS ($p=0,19$) (Grafik 6.) ve DFS ($p=0,46$) (Grafik 7.) ile arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir.

4.1.3.2. Klinik Evre ve Sağkalım

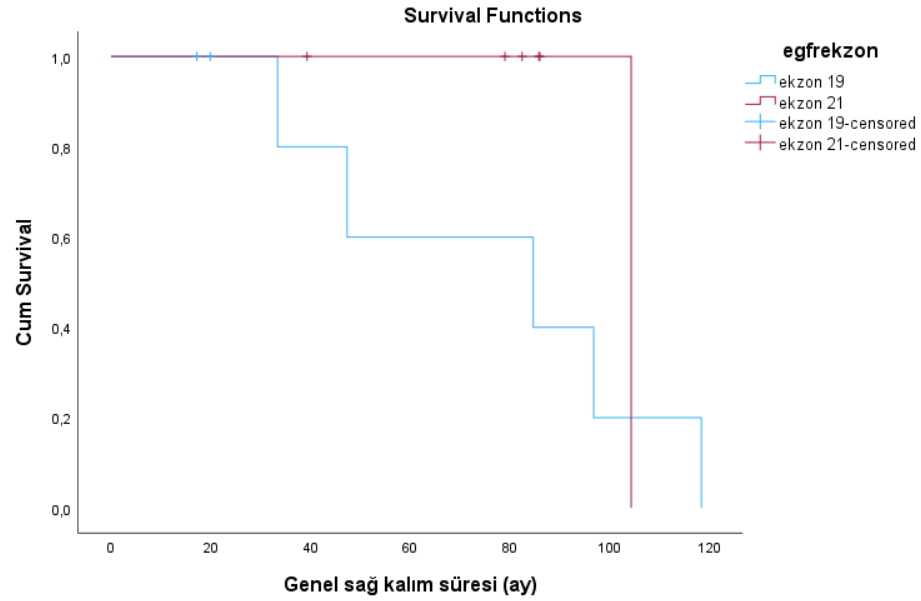
Olguların erken, lokal ileri ve ileri klinik evre için ortalama genel sağkalım süresi sırası ile; $85 \pm 7,5$ ay, $80 \pm 15,8$ ay, $70 \pm 2,2$ ay ve erken ve lokal ileri evre için ise hastalıksız sağkalım süresi $33 \pm 6,3$ ay ve $21 \pm 5,9$ aydır. Klinik evre ile OS ($p=0,587$) (Grafik 8.) ve hastalıksız DFS ($p=0,059$) (Grafik 9.) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur.



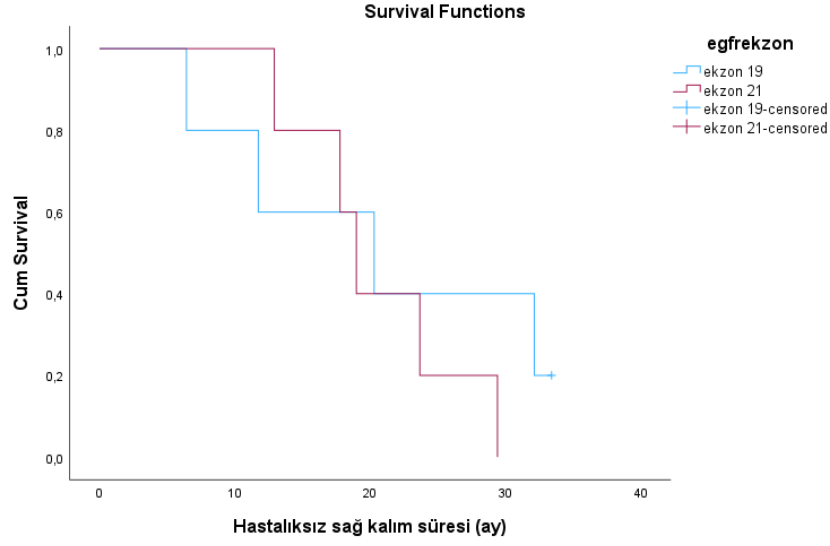
Grafik 4: Kaplan-Meier: EGFR mutasyonu olan ve olmayan hasta grubundaki genel sağkalım eğrisi



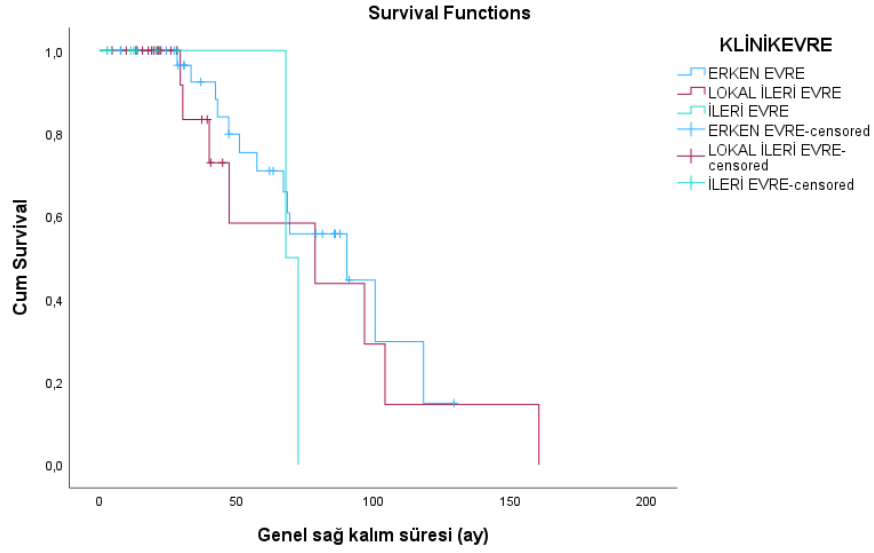
Grafik 5: Kaplan-Meier: EGFR mutasyonu olan ve olmayan hasta grubundaki hastaliksız sağkalım eğrisi



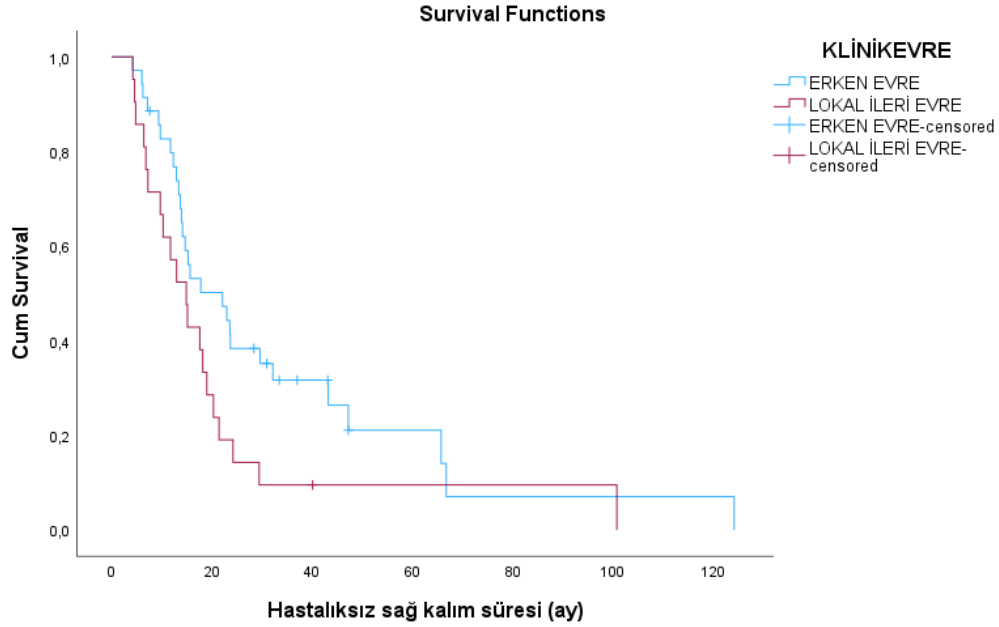
Grafik 6: Kaplan-Meier: EGFR ekzon 19 delesyonu ve ekzon 21 nokta mutasyonu görülen hasta gruplarında mutasyonu bölgelerine göre genel sağkalım eğrisi



Grafik 7: Kaplan-Meier: EGFR ekzon 19 delesyonu ve ekzon 21 nokta mutasyonu görülen hasta gruplarında mutasyonu bölgelerine göre hastaliksız sağkalım eğrisi



Grafik 8: Kaplan-Meier: Klinik evreye göre genel sağkalım eğrisi



Grafik 9: Kaplan-Meier: Klinik evreye göre hastalıksız sağkalım eğrisi

4.2. Biyopsi Materyalleri Değerlendirilen Hasta Grubundaki Bulgular

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı'nda biyopsi materyalinden KHDAK tanısı alan ve EGFR, ALK, ROS1 moleküler incelemelerinden en az biri ile PD-L1 immünohistokimyası yapılmış ancak takip ve tedavisi dış merkezde olması nedeni ile klinik verilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakılarak 141 olgu seri olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

4.2.1 Klinik ve Histopatolojik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen olguların 101'i (%71,6) erkek, 40'ı (%28,4) kadındır. Yaş aralığı 45 ile 90 arasında olup ortalama yaş 66,5'dir. Hastaların 61'inde (%56,5) sigara kullanma öyküsü bulunmaktadır. Klinik evreye göre dağılım; 12 (%8,5) erken evre (evre 1 ve evre 2), 19 (%13,5) lokal ileri evre (evre 3) ve 84 (%59,6) ileri evre (evre 4) hasta şeklindedir. Nüks verilerine ulaşılabilen 22 hastanın 3'ünde (%13,6) lokal nüks, 10'unda (%45,5) uzak nüks mevcuttur. Metastaz durumu değerlendirilebilen 106 hastanın 94'ünde

(%88,6) metastaz vardır. Metastaz izlenen hastalar metastaz bölgelerine göre değerlendirildiğinde; 10 hastada (%7,1) kemik metastazı, 9 hastada (%6,4) beyin metastazı, 6 hastada (%4,3) plevra metastazı, 6 hastada (%4,3) uzak lenf nodu metastazı ve 4 hastada (%2,8) karşı akciğer metastazı şeklindedir.

Erken evrede tanı alan hastalardan 1 hastaya definitif kemoradyoterapi 10 hastaya cerrahi uygulanmıştır. Bu hastaların 7'sinde nüks gelişmiştir. Lokal ileri evre hastalığa sahip olan hastaların 6'sında definitif kemoradyoterapi uygulanmıştır. Bu hastaların tamamında nüks gelişmiştir. Metastatik hastalığa sahip olan hastalardan sürücü mutasyona sahip hastaların 9'u ilk sırada hedefe yönelik tirozin kinaz inhibitörü tedavi almışken, sürücü mutasyona sahip olmayan 75 hasta sistemik kemoterapi almıştır. Sürücü mutasyonu olmayan tüm hastalara PD-L1 düzeyinden bağımsız olarak sistemik kemoterapi uygulanmıştır. Metastatik evre hastalığa sahip hastaların 19'u tedavilerinin herhangi bir aşamasında immünoterapi olarak nivolumab almıştır. İmmünoterapi 8 hastada 2. sıra, 8 hastada 3. sıra tedavi olarak uygulanmıştır.

Histolojik tiplere göre dağılım; 104 olgu (%75,4) adenokarsinom, 14 olgu (%10,1) skuamöz hücreli karsinom, 20 olgu (%14,5) KHDAK-Sınıflandırılmayan (NOS) şeklindedir. Bu olguların 83'ünde (%70,9) TTF-1 ekspresyonu, 66'sında (%68) napsin A ekspresyonu izlenmiştir.

PD-L1 ekspresyonu 70 olguda (%49,6) izlenmiş, 71 olguda (%50,4) izlenmemiştir. PD-L1 ekspresyonu, 12 olguda (%14,6) %1'in altında, 40 olguda (%48,8) %1-49 arasında, 30 olguda ise (%36,6) %50 ve üzerindedir.

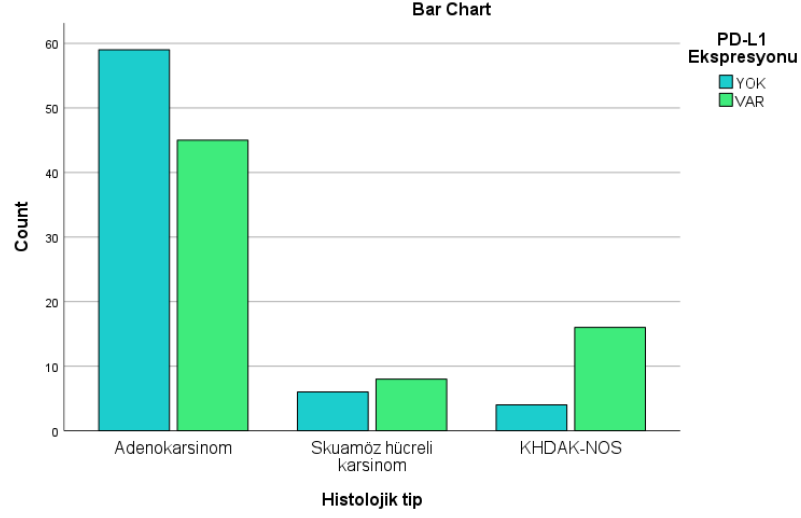
Cinsiyet ile PD-L1 ekspresyonu ($p=0,270$), ekspresyon düzeyi ($p=0,751$), sigara kullanma öyküsü ile PD-L1 ekspresyonu ($p=0,557$) ve ekspresyon düzeyi ($p=0,343$) arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 6.).

PD-L1 ekspresyonu, 104 adenokarsinom morfolojisindeki tümörün 45'inde (%43), 14 skuamöz hücreli karsinom morfolojisindeki tümörün 8'inde (%57,1), KHDAK-NOS olarak tanı verilen 20 olgunun 16'sında (%80) (Grafik 9.) mevcut olup histolojik tip ile PD-L1

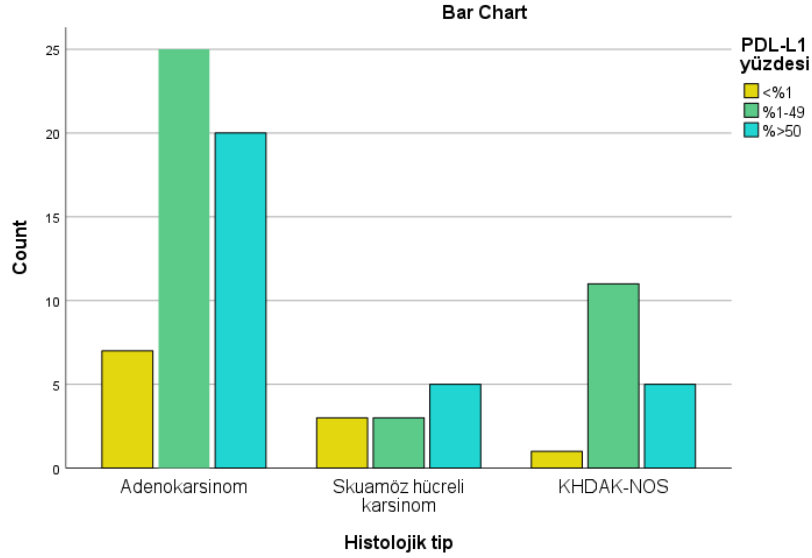
ekspresyonu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,009$) (Tablo 6.). PD-L1 ekspresyonu 104 adenokarsinom olgusunun 59'unda (%56) gözlenmemiş olup adenokarsinomlarda PD-L1 ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktür ($p=0,05$). PD-L1 ekspresyonu 20 KHDAK-NOS olgusunun 16'sında (%80) gözlenmiş olup KHDAK-NOS grubunda PD-L1 ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p=0,003$). PD-L1 ekspresyon düzeyi ile histolojik tip (Grafik 10.) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p=0,324$). TTF-1 ekspresyonu ile PD-L1 ekspresyonu ($p=0,302$) ve PD-L1 ekspresyon düzeyi ($p=0,182$), napsin A ekspresyonu ile PD-L1 ekspresyonu ($p=0,058$) ve PD-L1 ekspresyon düzeyi ($p=0,528$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur (Tablo 6).

Tablo 6: PD-L1 ekspresyonu ve ekspresyon düzeyleri ile demografik, klinik ve patolojik parametreler arasındaki ilişkiler

			PD-L1 Ekspresyonu			Total	p				
Yok				Var							
		N	%	N	%	N	%				
Cinsiyet	Erkek	53	74,6%	48	68,6%	101	71,6%	0,27			
	Kadın	18	25,4%	22	31,4%	40	28,4%				
				<%1		%1-49		>%50			
				7	58,3%	28	70,0%	20	66,7%		0,751
				5	41,7%	12	30,0%	10	33,3%		
Sigara kullanımı	Yok	5	9,6%	8	14,3%	13	12,0%	0,343			
	Var	32	61,5%	29	51,8%	61	56,5%				
				<%1		%1-49		>%50			
				3	30,0%	7	21,2%	1	4,3%		0,559
				4	40,0%	15	45,5%	14	60,9%		
Tanı Evresi		15	21,1%	11	15,7%	26	18,4%				
	Evre 1	2	2,8%	0	0,0%	2	1,4%	0,622			
	Evre 2	5	7,0%	5	7,1%	10	7,1%				
	Evre 3	5	7,0%	14	20,0%	19	13,5%				
	Evre 4	44	62,0%	40	57,1%	84	59,6%				
				<%1		%1-49		>%50			
				2	16,7%	5	12,5%	6	20,0%		
				2	16,7%	3	7,5%	2	6,7%		0,133
				0	0,0%	8	20,0%	6	20,0%		
				8	66,7%	24	60,0%	16	53,3%		
Histolojik tip	Adenokarsinom	59	85,5%	45	65,2%	104	75,4%				
	Skuamöz hücreli karsinom	6	8,7%	8	11,6%	14	10,1%	0,009*			
	KHDAK-NOS	4	5,8%	16	23,2%	20	14,5%				
				<%1		%1-49		%>50			
			N		%	N	%	N	%		
				7	63,6%	25	64,1%	20	66,7%		
				3	27,3%	3	7,7%	5	16,7%		0,324
				1	9,1%	11	28,2%	5	16,7%		
TTF-1 Ekspresyonu	Negatif	15	24,6%	19	33,9%	34	29,1%				
	Pozitif	46	75,4%	37	66,1%	83	70,9%				0,182
				<%1		%1-49		%>50			
				5	50,0%	13	40,6%	6	25,0%		0,302
				5	50,0%	19	59,4%	18	75,0%		
Napsin-A Ekspresyonu	Negatif	16	32,7%	15	31,3%	31	32,0%				
	Pozitif	33	67,3%	33	68,8%	66	68,0%				0,528
				<%1		%1-49		%>50			
				3	50,0%	12	44,4%	3	14,3%		0,058
				3	50,0%	15	55,6%	18	85,7%		



Grafik 10: Histolojik tiplere göre PD-L1 ekspresyon durumu



Grafik 11: Histolojik tiplere göre PD-L1 ekspresyon düzeyleri

4.2.2. Moleküler Bulgular

ALK yeniden düzenlenmesi değerlendirilebilen 130 hastanın 17 (%12,9)'sinde, ROS-1 yeniden düzenlenmesi değerlendirilebilen 67 hastanın birinde (%1,5) mevcuttur.

BRAF mutasyonu değerlendirilen 74 hastanın üçünde (%2,1) mevcuttur. BRAF mutasyonu ile PD-L1 ekspresyonu ($p=0,541$), ALK yeniden düzenlenmesi ile PD-L1 ekspresyonu ($p=0,149$) ve ROS-1 yeniden düzenlenmesi ile PD-L1 ekspresyonu ($p=0,478$) arasındaki ilişki anlamlı değildir. BRAF mutasyonu ile PD-L1 ekspresyon düzeyi ($p=0,796$), ALK yeniden düzenlenmesi ile PD-L1 ekspresyon düzeyi ($p=0,062$) arasında anlamlı ilişki yoktur (Tablo 7.).

EGFR mutasyon analizi 141 hastanın tamamına uygulanmış olup bir hastada test tekrarlanmasına rağmen sonuç elde edilememiştir. EGFR mutasyonu olan hasta sayısı 17 (%12,1)'dir. EGFR mutasyonun ekzon bölgelerine göre dağılımı; 14 hastada (%9,9) ekzon 19 delesyonu, 1 hastada ekzon 21 nokta mutasyonu, 1 hastada ekzon 19 delesyonuna ek olarak ekzon 20'de görülen tedaviye direnç ile ilişkili T790M nokta mutasyonu ve 1 hastada da ekzon 21 nokta mutasyonuna ek olarak ekzon 20'de görülen tedaviye direnç ile ilişkili T790M nokta mutasyonu şeklindedir. Görülen mutasyon çeşitleri; altı hastada E746-A750 mutasyonu, üç hastada L747-P753>S mutasyonu, iki hastada L747-A750>P ve iki hastada L858R mutasyonu şeklindedir. EGFR mutasyonu ile PD-L1 ekspresyonu ($p=0,059$) ve ekspresyon düzeyi ($p=0,09$) arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 7).

Tablo 7: PD-L1 ekspresyonu ve ekspresyon düzeyleri ile moleküler bulgular arasındaki ilişkiler

			PD-L1 Ekspresyonu			Total	<i>p</i>	
		YOK		VAR				
		N	%	N	%	N	%	
Mutasyon	Yok	53	74,6%	52	74,3%	105	74,5%	0,557
	Var	18	25,4%	18	25,7%	36	25,5%	
			PD-L1 Ekspresyon Yüzdesi					
			<%1	%1-49		%>50		
			10	83,3%	28	70,0%	24	80,0%
			2	16,7%	12	30,0%	6	20,0%
ALK Translokasyonu	Yok	60	90,9%	55	83,3%	115	87,1%	0,149
	Var	6	9,1%	11	16,7%	17	12,9%	
			<%1	%1-49		%>50		
			12	100,0%	30	76,9%	25	92,6%
			0	0,0%	9	23,1%	2	7,4%
BRAF Mutasyonu	Yok	34	97,1%	37	94,9%	71	95,9%	0,541
	Var	1	2,9%	2	5,1%	3	4,1%	
			<%1	%1-49		%>50		
			7	100,0%	22	95,7%	15	93,8%
			0	0,0%	1	4,3%	1	6,3%
EGFR Mutasyonu	Yok	58	82,9%	65	92,9%	123	87,9%	0,059
	Var	12	17,1%	5	7,1%	17	12,1%	
			<%1	%1-49		%>50		
			8	72,7%	38	95,0%	27	90,0%
			3	27,3%	2	5,0%	3	10,0%
ROS Translokasyonu	Yok	31	96,9%	35	100,0%	66	98,5%	0,478
	Var	1	3,1%	0	0,0%	1	1,5%	

4.2.3. Sağkalım ve Hastalıksız Sağkalım Bulguları

Çalışmamıza dahil edilen 141 hastadan 139 hastanın sağkalım verisine erişilebilmiş olup 103 hasta (%74,1) exitus olmuştur. En kısa takip süresi 1,2 ay, en uzun takip süresi 140 ay olup ortalama takip süresi 20 aydır. Kümülatif bir yıllık ve beş yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla; %86 ve %30'dur. En son ölüm 87. ayda görülmüş olup bu aydaki kümülatif genel sağkalım oranı %1 standart sapma ile %1,2'dir. Ortalama genel sağkalım süresi $16,3 \pm 2,1$ aydır. Ortalama hastalıksız sağkalım süresi $5,1 \pm 2,1$ aydır.

Olguların ortalama yaşı 66,5 olup ortalama yaş ile nüks ($p=0,292$) ve metastaz ($p=0,127$) arasında anlamlı ilişki yoktur. Ortalama yaş ile ölüm ($p=0,051$) arasında anlamlı ilişki yoktur. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama sigara kullanma miktarı 47 paket/yıl olup, sigara kullanma miktarı ile nüks ($p=0,662$), metastaz ($p=0,590$) ve ölüm ($p=0,176$) arasındaki ilişki anlamlı değildir.

Nüks ile cinsiyet ($p=0,500$), sigara kullanımı ($p=0,276$) ve tanı evresi ($p=0,827$) arasındaki ilişki anlamlı değildir. Metastaz ile cinsiyet ($p=0,326$) ve sigara kullanımı ($p=0,466$) arasında anlamlı ilişki yoktur.

Nüks ile histolojik tip ($p=0,467$), PD-L1 ekspresyonu ($p=0,235$) ve ekspresyon düzeyi ($p=0,801$), TTF-1 ekspresyonu ($p=0,215$), napsin A ekspresyonu ($p=0,270$) arasında anlamlı ilişki yoktur.

Metastaz ile histolojik tip ($p=0,388$), PD-L1 ekspresyonu ($p=0,380$) ve ekspresyon düzeyi ($p=0,847$), TTF-1 ekspresyonu ($p=0,329$), napsin A ekspresyonu ($p=0,086$) arasında anlamlı ilişki yoktur.

EGFR mutasyonu ile nüks ($p=0,647$), metastaz ($p=0,449$) ve ölüm ($p=0,405$) arasında anlamlı ilişki yoktur.

Ölüm ile erkek cinsiyet ($p=0,03$), ileri tanı evresi ($p=0,029$), adenokarsinom dışı histolojik tip ($p=0,027$), TTF-1 ekspresyonu, ($p=0,037$) ve napsin A ekspresyonu ($p=0,026$) olmaması arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sigara

kullanımı ile ölüm arasında anlamlı ilişki yoktur ($p=0,617$). PD-L1 ekspresyonu ile ölüm ($p=0,232$) ve ekspresyon düzeyi ile ölüm ($p=0,448$) arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır. Kaplan-Meier sağkalım analizinde; erkek cinsiyet ($p=0,021$) ve ileri tanı evresi ile düşük ortalama genel sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p<0,001$). Ortalama OS süresi tedavi durumlarına göre değerlendirildiğinde; TKİ inhibitörü alan hastalarda ortalama OS süresi 63,7 ay, kemoterapi alan hasta grubunda ise 32 ay olup TKİ tedavisi alan hastalarda yaşam beklentisi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzundur ($p<0,001$).

BRAF mutasyonu olmayan ve olan hasta grubunda ortalama OS sırası ile 51,3 ay ve 18,4 aydır. ALK yeniden düzenlenmesi olmayan ve olan hasta grubunda sırası ile 37 ay ve 18 ay olup mutasyonu olmayan hasta grubunda ortalama genel sağkalım süresi daha uzundur. EGFR mutasyonu olan hasta grubunda ortalama OS 58 ay, mutant olmayan grupta ise 32,8 olup daha kısadır. Serimizde ROS-1 yeniden düzenlenmesi bulunan sadece bir hasta vardır. Bu hastanın yaşam süresi 6, 6 ay olup ROS-1 yeniden düzenlenmesi bulunmayan hastalarda ortalama OS 31 ay olup belirgin şekilde daha uzundur. Ortalama OS süresi ile ALK yeniden düzenlenmesi ($p=0,571$), EGFR mutasyonu ($p=0,194$), BRAF mutasyonu ($p=0,860$) arasında anlamlı ilişki yoktur. ROS-1 ($p=0,016$) yeniden düzenlenmesi ile ortalama OS arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Regresyon analizinde; cinsiyet, histolojik tip, tanı evresi, TTF-1 ve napsin A ekspresyonu ve tedavi durumu karşılaştırılmış olup TKİ veya kemoterapi almamış olmak bağımsız kötü prognostik faktörler olarak bulunmuştur (HR: 0,14, 95% CI: 0,30-0,667, $p=0,047$).

Farklı klinik evrelerdeki hastaların yaşam beklentisi ve tedavi yaklaşımlarındaki farklılıklar nedeni ile vaka serisi erken ve lokal ileri evre hasta grubu ile ileri evre hasta grubu olarak ayrılarak sağkalım analizleri ayrı olarak tekrar değerlendirilmiştir.

4.2.3.1 İleri Evre Hasta Grubunda Sağkalım Bulguları

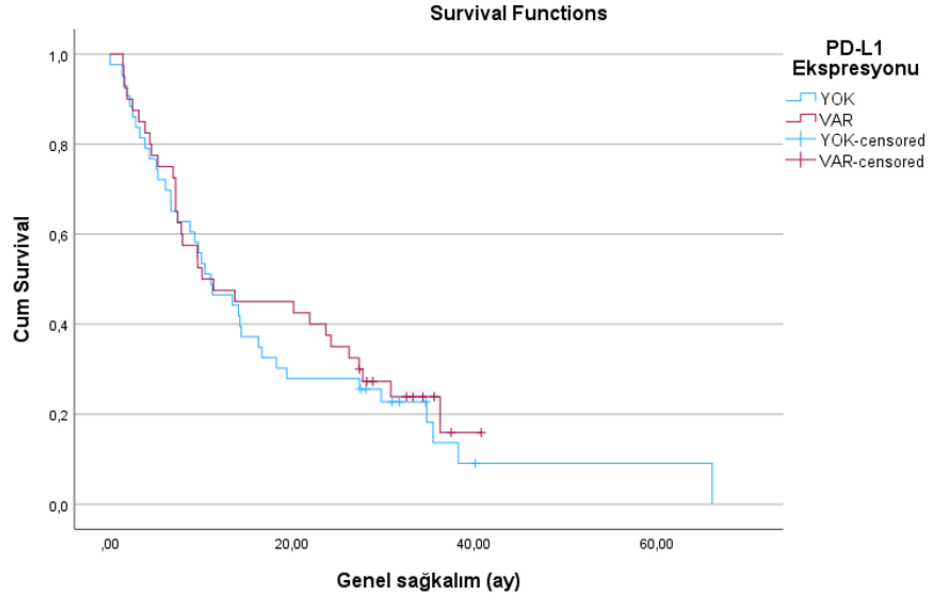
İleri evre hastalığı olan grupta ortalama OS 19 ± 2 ay olup ortalama OS ile cinsiyet ($p=0,294$), sigara kullanımı ($p=0,06$), histolojik tip ($p=0,153$), TTF-1 ekspresyonu ($p=0,347$) ve napsin A ekspresyonu ($p=0,263$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur. Ortalama OS süresi ile ALK yeniden düzenlenmesi ($p=0,269$), EGFR mutasyonu ($p=0,620$), BRAF mutasyonu ($p=0,628$) arasında anlamlı ilişki yoktur. ROS-1 ($p=0,03$) yeniden düzenlenmesi ile ortalama OS arasında anlamlı ilişki saptanmış olmasına rağmen serimizde ROS-1 yeniden düzenlemesi bulunan tek hasta bulunmaktadır.

Ortalama OS PD-L1 pozitif olan ve olmayan grupta sırası ile; $18,6 \pm 2$ ay ve $16,2 \pm 2$ ay olup iki grup arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,491$) (Grafik 12.).

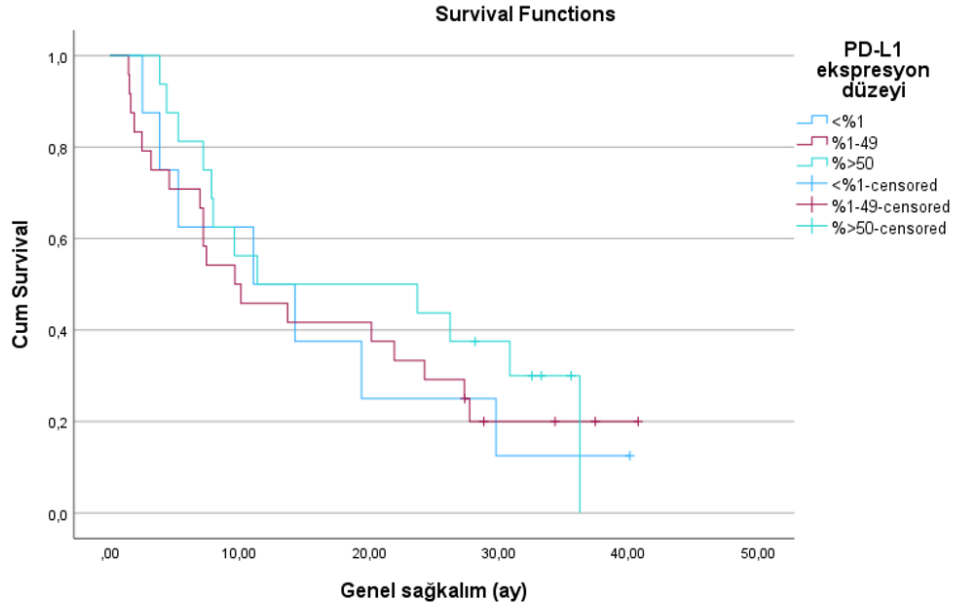
PD-L1 ekspresyonu %1'in altı, %1-49 ve %50 ve üzeri olan gruplardaki ortalama OS sırası ile; $15,7 \pm 4,4$ ay, $16 \pm 2,9$ ay ve $19 \pm 3,4$ ay olup PD-L1 ekspresyon yüzdesi ile sağkalım süresi arasındaki ilişki anlamlı değildir ($p=0,676$) (Grafik 13.). PD-L1 pozitif olan grupta immünoterapi alan ve almayan hastaların ortalama genel sağkalım süreleri ise; $27,9 \pm 3$ ay ve $15 \pm 2,6$ ay olup immünoterapi ile sağkalım süresi arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ($p=0,049$) (Grafik 14.).

İmmünoterapi alan hasta grubundaki ortalama OS süresi <1 , %1-49 ve %50 ve üzeri olan grupta sırası ile; 21,9 ay, 28 ± 2 ay ve $26,8 \pm 6$ aydır. İmmünoterapi almayan hasta grubundaki ortalama OS süresi <1 , %1-19 ve %50 ve üzeri olan grupta sırası ile; 13 ± 4 ay, $12,9 \pm 3$ ay ve $19,5 \pm 2$ ay olup immünoterapi alan grupta PD-L1 ekspresyon düzeyi <1 olan grup dahil olmak üzere istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,041$) (Grafik 15.).

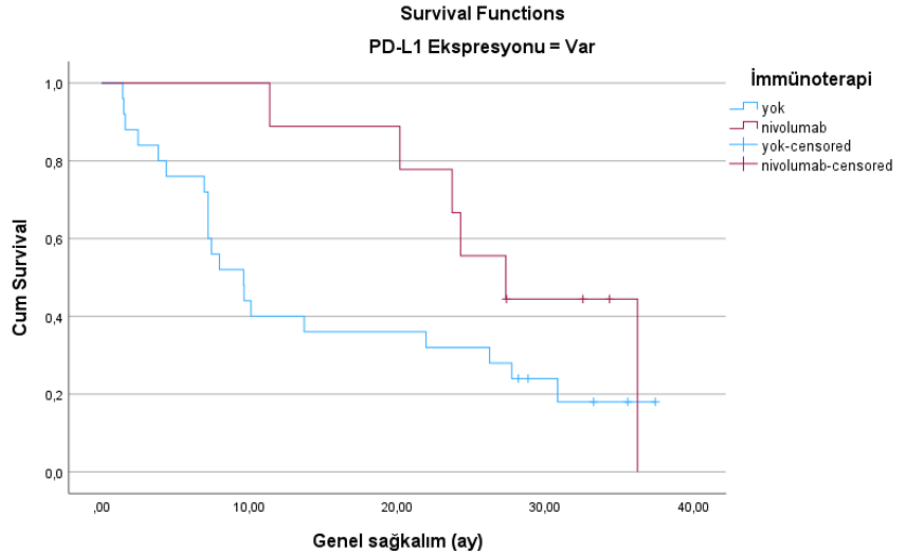
Regresyon analizinde, immünoterapi ve PD-L1 ekspresyonu parametreleri karşılaştırılmış ve immünoterapi almamış olmak bağımsız kötü prognostik faktör olarak saptanmıştır (HR: 0,165, 95% CI: 0,31-0,883, $p=0,002$).



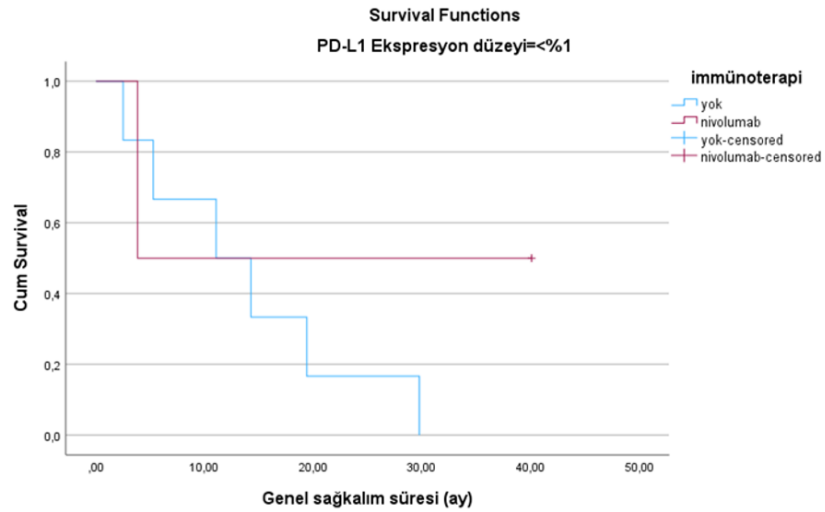
Grafik 12: İleri evre hastalarda PD-L1 ekspresyonu durumunun genel sağkalım eğrisi



Grafik 13: İleri evre hastalarda PD-L1 ekspresyon düzeyine göre genel sağkalım eğrisi



Grafik 14: İleri evre hastalarda PD-L1 ekspresyonu olan hasta grubunda immünoterapi alan ve almayan grubun genel sağkalım eğrisi



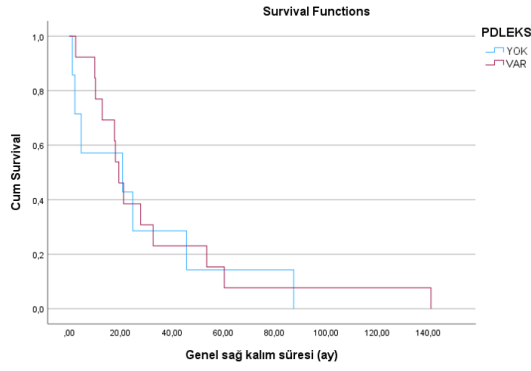
Grafik 15: İleri evre hastalarda PD-L1 ekspresyonu ≤ %1 olan hasta grubunda immünoterapi alan ve almayan grubun genel sağkalım eğrisi

4.2.3.2 Erken Evre ve Lokal İleri Evre Hasta Grubunda Sağkalım ve Hastalıksız Sağkalım Bulguları

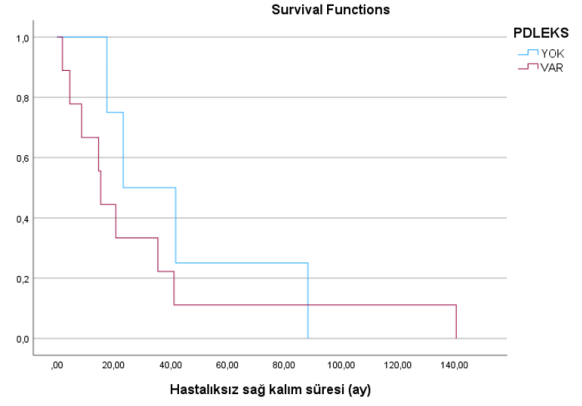
Erken evre ve lokal İleri evre hastalığı olan grupta ortalama genel sağkalım süresi 62 ± 11 ay olup ortalama genel sağkalım süresi ile sigara kullanımı ($p=0,680$), histolojik tip ($p=0,394$), TTF-1 ekspresyonu ($p=0,745$), napsin A ekspresyonu ($p=0,259$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur. Düşük genel sağkalım süresi ile erkek cinsiyet ($p=0,015$) arasında anlamlı ilişki vardır. Erken evre ve lokal İleri evre hastalığı olan grupta ortalama hastalıksız sağkalım süresi 140 ay olup ortalama genel sağkalım süresi ile cinsiyet ($p=0,569$), sigara kullanımı ($p=0,317$), histolojik tip ($p=0,369$), TTF-1 ekspresyonu ($p=0,629$), napsin A ekspresyonu ($p=0,912$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur. Ortalama OS süresi ile EGFR ($p=0,362$), ortalama DFS süresi ile EGFR ($p=0,967$) arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Ortalama OS süresi ALK yeniden düzenlenmesi bulunan grupta 10 ay ve bulunmayan grupta 70 ay olup ALK yeniden düzenlenmesi olan grupta ortalama genel sağkalım süresi anlamlı düzeyde daha düşüktür ($p<0,001$). Ortalama OS süreleri PD-L1 pozitif olan ve olmayan grupta sırası ile; 54 ay ve 68 ay olup iki grup arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,519$) (Grafik16.). Ortalama DFS PD-L1 pozitif olan ve olmayan grupta sırası ile; 47 ay ve 65 ay olup iki grup arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,144$) (Grafik17.).

PD-L1 ekspresyonu %1-49 ve %50 ve üzeri olan gruplardaki ortalama OS süreleri sırası ile; 30 ay ve 39,2 ay olup ekspresyon yüzdesi ile ortalama OS süresi arasındaki ilişki anlamlı değildir ($p=0,377$) (Grafik 18.).

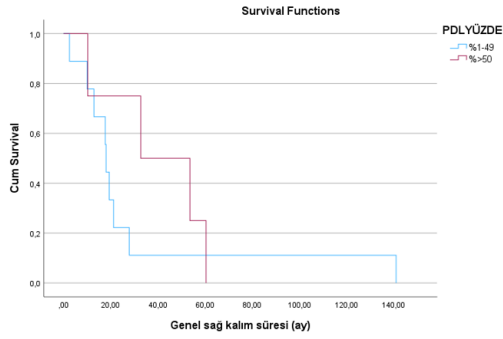
PD-L1 ekspresyonu %1'in altı, %1-49 ve %50 ve üzeri olan gruplardaki ortalama hastalıksız sağkalım süreleri sırası ile; 41 ay, $34 \pm 2,6$ ay ve $28,1 \pm 6$ ay olup ekspresyon yüzdesi ile hastalıksız sağkalım süresi arasındaki ilişki anlamlı değildir ($p=0,678$) (Grafik 19.). Regresyon analizinde, cinsiyet, histolojik tip PD-L1 ekspresyonu, EGFR mutasyonu ve ALK yeniden düzenlenmesi parametreleri karşılaştırılmış olup ALK yeniden düzenlenmesi bulunmasının (HR: 8,6, 95% CI: 1,9-38, $p=0,004$) bağımsız kötü prognostik faktör olduğu bulunmuştur.



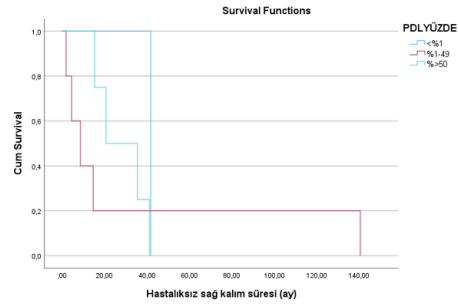
Grafik 16: Erken ve lokal ileri evre hastalarda PD-L1 ekspresyon durumu genel sağkalım eğrisi



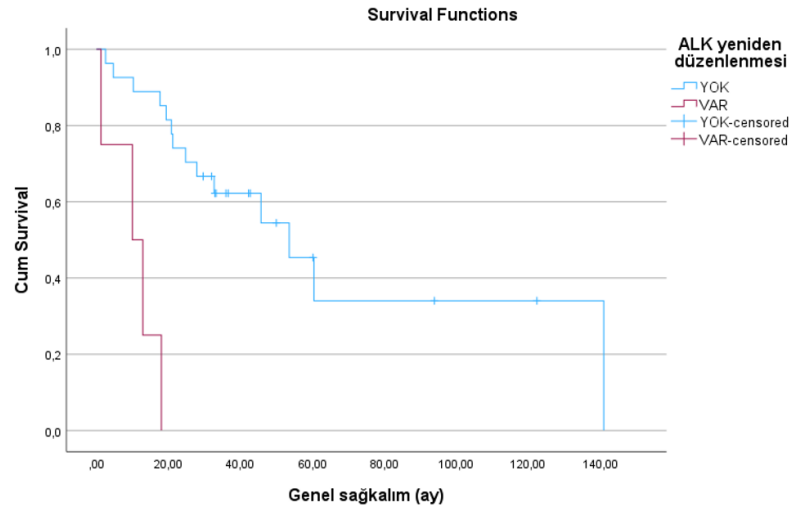
Grafik 17: Erken ve lokal ileri evre hastalarda PD-L1 ekspresyon durumu hastaliksız sağkalım eğrisi



Grafik 18: Erken ve lokal ileri evre hastalarda PD-L1 ekspresyon düzeyi genel sağkalım eğrisi



Grafik 19: Erken ve lokal ileri evre hastalarda PD-L1 ekspresyon durumu hastaliksız sağkalım eğrisi



Grafik 20: Erken ve lokal ileri evre hastalarda ALK yeniden düzenlenmesi durumu sağkalım eğrisi

5. TARTIŞMA

EGFR, epidermal, mezenkimal ve nörojenik kökenli pek çok normal hücrede yer alan epidermal büyüme faktörü (EGF)'nün bağlandığı tirozin kinaz proteindir. EGF, EGFR'ye bağlandığında, hücre çoğalması ve farklılaşmasına yol açan sinyal yolları aktive olur. EGFR geninde meydana gelen mutasyonlar sonucunda reseptör aşırı ekspresyonunun karsinogeneze rol oynadığı bilinmektedir^{4,59}.

EGFR mutasyonlarının KHDAK'larının belirli alt tiplerinde mevcut olduğunun anlaşılması ve EGFR'nin tirozin kinaz aktivitesinin terapötik hedef haline getirilerek KDHAK tedavisinde kullanılmaya başlanması ile sonuçlanmıştır. TKİ kullanımı ile hastaların sağkalımlarında önemli gelişmeler sağlanmıştır^{8,80}.

Ancak hastaların sağkalım durumlarındaki varyasyonlar ve gefitinib kullanımına bağlı gelişen akut akciğer hasarı ve interstisyel pnömoni gibi yan etkiler TKİ'leri kullanımını sınırlandırmaktadır^{81,82}. TKİ kullanımından fayda görebilecek hasta tercihinde önemli olabilecek, moleküler, histopatolojik, klinik ilişkilerin daha iyi anlaşılmasına yönelik pek çok çalışma yapılmıştır.

EGFR mutasyonu ile klinik ve demografik özelliklerin ortaya konulduğu çok sayıda çalışmada asya ırkından olma, genç yaş, kadın cinsiyet ve sigara içme öyküsünün bulunmamasının EGFR mutasyonu ile ilişkili olduğu ve tanımlanan özelliklere sahip hastaların TKİ'lerine daha iyi yanıt verdiğini göstermektedir⁸³⁻⁸⁶.

Erken evre akciğer karsinomlarında histopatolojik parametrelerin prognoz ile ilişkisini ortaya koyan ve bu parametrelerin EGFR mutasyon durumu ve TKİ tedavisi yanıtını araştıran çalışmalarda; lenf nodu metastazı, plevral invazyon, intrapulmoner metastaz ve sigara öyküsü bulunmamasının mikropapiller patern gösteren hasta grubunda daha yüksek oranda olduğu ve bu parametrelerin kötü prognoz ile ilişkili olduğu ve mikropapiller patern görülen erken evre hastalarda EGFR mutasyonunun görülme oranının da daha fazla olduğu, bu hastalarda prognozun daha kötü olduğu belirtilmektedir^{62,87,88}.

DSÖ akciğer adenokarsinomları sınıflandırmasında, non-müsinöz adenokarsinomlar baskın histolojik paterne göre derecelendirilmektedir. Son dönemde KDHAK'ların moleküler patogenezinin daha iyi anlaşılması sonucu, farklı histolojik paternler ile moleküler özellikler arasındaki ilişkinin anlaşılmasına yönelik pek çok çalışmanın yapılması ile sonuçlanmıştır.

Mikropapiller ve solid patern görülmesinin lepidik, asiner ve papiller patern görülmesine göre daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir^{85,89}. EGFR mutasyonlarının papiller ve mikropapiller alt tipte lepidik ve solid alt tipe göre daha sık görüldüğünü gösteren bazı çalışmalar mevcuttur^{85,89,90}. Bununla birlikte EGFR mutasyonunun lepidik patern baskın olan tümörlerde daha sık görüldüğünü savunan başka çalışmalar da vardır^{91,92}. Rezeksiyon materyallerinin değerlendirildiği 161 olguluk bir seride ise mikropapiller ve lepidik patern içeren tümörlerde EGFR mutasyonunun daha yüksek oranda görüldüğü belirtilmiştir⁹³.

EGFR mutasyonunun sigara kullanımı ile ilişkisini araştıran bir çalışma, artmış sigara kullanma miktarının EGFR mutasyonu görülmesi ile korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur⁸⁴. Bizim çalışmamızda, hastaların ortalama sigara kullanma miktarı 36 paket/yıl olup, sigara kullanma miktarı ile EGFR mutasyonu ($p=0,404$) arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Farklı yaş gruplarında moleküler özelliklerin ortaya konulduğu bir çalışmada, EGFR mutasyonunun 75 yaş üzerindeki hasta grubunda daha yüksek düzeyde görüldüğü bulunmuştur⁹⁴. Literatürde ise bu çalışmanın sonuçlarından farklı olarak EGFR mutasyonlarının genç yaşlarda daha sık görüldüğü belirtilmektedir^{83,86,95}. Çalışmamızda yer alan olguların ortalama yaşı 62,52 olup ortalama yaş ile EGFR mutasyonu ($p=0,241$) arasında anlamlı ilişki görülmemiştir.

Moleküler özellikler ile klinik ve histopatolojik parametreler arasındaki ilişkilerin araştırıldığı ve akciğer adenokarsinom tanılı 345 rezeksiyon materyalinin değerlendirildiği bir çalışmada; EGFR mutasyonu ile kadın cinsiyet ve sigara kullanma öyküsünün bulunmayışı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada EGFR mutasyonu ile tümör derecesi, klinik evre, lenfovasküler aralık invazyonu ve plevral invazyon parametreleri arasında ilişki araştırılmış ve anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

Aynı çalışmada EGFR mutasyonu görülen hasta grubunda asiner büyüme paterninin daha fazla görüldüğü belirtilmiş olmasına rağmen bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı, solid büyüme paterninin bulunmayışı ile EGFR mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunduğu belirtilmiştir⁹⁵. Çalışmamızda EGFR mutasyonu ile benzer parametreler değerlendirilmiş olup tümör derecesi ($p=0,89$), klinik evre ($p=0,357$), lenfovasküler aralık invazyonu ($p=0,248$), plevral invazyon ($p=0,237$) arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Tümörde izlenen baskın patern ve EGFR mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemiş ($p=0,862$) olmakla birlikte çalışmanın ortaya koyduğu sonuçlara benzer şekilde EGFR mutasyonu görülen grupta asiner patern görülme oranı %43 ve EGFR mutant olmayan grupta solid patern görülme oranı %88 olup daha yüksektir.

Asya popülasyonunda yapılan ve toplamda 382 rezeksiyon ve biyopsi materyalinin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise EGFR mutasyonunun sigara içen erkek popülasyonda yüksek oranda bulunduğu, EGFR mutasyon bölgelerine göre dağılımın, en sık ekson 21 de görülen L858R mutasyonu ikinci sıklıkta ekzon 19 delesyonu şeklinde olduğu ve EGFR mutasyon bölgesi ile cinsiyet, sigara öyküsü ve histopatolojik özellikler ile arasında anlamlı ilişki bulunmadığı belirtilmiştir. Histopatolojik değerlendirme kısmında; adenokarsinom morfolojisinde olma ve TTF-1 ekspresyonun görülmesinin EGFR mutasyonu ile ilişkili olduğu, farklı histolojik paternleri farklı oranlarda içeren mikst adenokarsinomlarda tek bir paterni saf olarak içeren adenokarsinoma göre daha fazla oranda EGFR mutasyonu görüldüğü, mutasyon görülen vakalarda en sık görülen paternin papiller ve asiner paternler olduğu, solid patern baskın ve müsinöz adenokarsinomlarda EGFR mutasyonun daha az sıklıkta görüldüğü söylenmiştir⁹⁶. Bizim serimizde, farklı olarak en sık ekzon 19 delesyonları izlemiş olup mutasyon görülen ekzon bölgesi ile cinsiyet ($p=0,313$), histolojik tip ($p=0,600$), baskın histolojik patern arasındaki ilişki ($p=0,862$) anlamlı değildir. Olgularımız adenokarsinom ve adenokarsinom dışı olarak gruplandırıldığında adenokarsinom dışı 12 olgunun 11'inde EGFR mutasyonu izlenmemiş olmakla birlikte histolojik tip ile EGFR mutasyon durumu ($p=0,149$) arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır. Müsinöz olmayan adenokarsinomlar farklı patern içirme durumuna göre mikst ve saf olarak gruplandırıldığında, mikst patern

gösteren adenokarsinomlarda EGFR mutasyonu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p < 0,001$).

Literatürde, TTF-1 ekspresyon durumu ile EGFR mutasyon görülmesi arasında güçlü ilişki olduğunu belirten çalışmalar^{97,98} yanı sıra EGFR mutasyon durumu TTF-1 ve napsin-A ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmadığını gösteren sonuçlar da mevcuttur⁹⁹. Bizim sonuçlarımıza göre de EGFR mutasyonu ile TTF-1 ($p=0,101$) ekspresyonu ve napsin A ($p=0,228$) ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Rezeksiyon materyallerinin değerlendirildiği 633 olgudan oluşan bir seride, EGFR mutasyonu ile kadın cinsiyet, hiç sigara içmemiş olma, adenokarsinom morfolojisi, düşük patolojik TNM evresi, mikropapiller ve lepidik patern baskınlığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Aynı çalışmada EGFR mutasyonu ile lenf nodu metastazı, plevral invazyon parametreleri ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da lenf nodu metastazı ($p=0,351$) ve plevral invazyon ($p=0,144$) parametreleri ve pT ($p=0,103$), pN ($p=0,532$), pM ($p=0,669$) evreleri ile EGFR mutasyonu arasında anlamlı ilişki bulunmadığı görülmüştür. Bu çalışmada, sağkalım analizinde, cinsiyet, sigara öyküsü, EGFR mutasyonu, lenf nodu metastazı, patolojik TNM evresi ve baskın paterne göre yapılan sınıflandırma arasında anlamlı ilişki bulunmuş ve regresyon analizinde bu değişkenlerden sadece pTNM evresi, sigara öyküsü bağımsız kötü prognostik faktörler olarak saptanmıştır¹⁰⁰. Kendi serimizde yaptığımız hastalısız sağkalım analizinde EGFR mutasyonu, tümör derecesi ve sigara kullanma durumu değerlendirilmiş ve yüksek tümör derecesi bağımsız kötü prognostik faktör olarak saptanmıştır ($p=0,027$).

Küçük biyopsiler ile akciğer adenokarsinomu tanısı almış 61 İleri evre hastanın EGFR mutasyon durumu ile sitomorfolojik özellikleri arasındaki ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, EGFR mutasyon oranı %39.6 saptanmış olup vakaların yarıdan fazlasının ekzon 19 delesyonu kalan kısmının ekzon 21 L858R nokta mutasyonu şeklinde olduğu belirtilmiştir⁹⁹.

Ülkemizde yapılan ve 703 hastanın değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada EGFR mutasyon oranı %14 olarak saptanmış ve çalışmada adenokarsinom morfolojisi, kadın cinsiyet, sigara öyküsü bulunmaması arasında anlamlı ilişki bulunmuştur¹⁰¹.

Türkiye’de yapılan bir çalışmada, EGFR mutasyonu görülme oranı %33 olup en sık görülen mutasyonların ekzon 19’da görülen E746-A750 delesyonu, ikinci sıklıkta ekzon 21 ‘de görülen L861Q nokta mutasyonu ve üçüncü sıklıkta L858R nokta mutasyonu olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada ileri evre hastalarda EGFR mutasyonu görülme oranının erken evre hastalarda görülme oranına göre daha yüksek olduğu ve ileri evre hastalık ile EGFR mutasyonu arasında korelasyon bulunduğu ifade edilmiştir¹⁰². Çalışmamızın rezeksiyon materyalleri değerlendirilerek yapılmış olması nedeni ile örneklemimizin klinik evre dağılımları homojen olmamakla birlikte serimizde bu çalışmanın sonuçlarından farklı olarak lokal ileri evre ve ileri evre hastalarda EGFR mutasyonu görülme oranının daha düşük olduğu görülmüştür. İstatistiksel analizde EGFR mutasyonu ile klinik evre arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,357$).

Ülkemizde yapılan ve 593 KHDAK hastasının EGFR ve ALK mutasyon durumlarının değerlendirildiği bir çalışmada, EGFR mutasyonu görülme oranı %10,6, ALK yeniden düzenlenmesi görülme oranı ise %3,2 olarak değerlendirilmiştir. EGFR mutasyonun ekzon bölgelerine göre dağılımı; ekzon 19 delesyonu (%53), ekzon 21 nokta mutasyonu (%38) şeklinde olduğu, üç hastada ekzon 20 insersiyonu, 2 hastada ekzon 18 nokta mutasyonu görüldüğü belirtilmiştir. Mutasyon görülen grupta sigara kullanma oranının anlamlı düzeyde düşük bulunduğu, mutasyon durumu ile metastaz, metastaz bölgesi ve nüks arasında korelasyon bulunmadığı gözlenmiştir¹⁰³. Bu çalışmada EGFR mutasyonu ile TNM evresi arasında anlamlı ilişki bulunmadığı belirtilmiştir. Sağkalım analizlerinde, EGFR mutasyonu ve ALK yeniden düzenlenmesi görülen grupta görülmeyen gruba göre yaşam süresinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olduğu saptanmıştır¹⁰³.

Literatürde EGFR mutasyonu ile metastaz arasındaki ilişkilerin araştırıldığı çalışmalarda EGFR mutasyonun çoklu organ metastazı ile ilişkili olduğunu belirten çalışmalar^{104,105} yanı sıra EGFR mutasyonun plevral veya yaygın akciğer metastazı ile

ilişkili olduğunu belirten sonuçlar da vardır¹⁰. EGFR mutasyonu ve mutasyon bulunan ekzon bölgesinin beyin metastazları ile arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada EGFR mutant hastalarda beyin metastazlarının daha fazla görüldüğü ve ekzon 19 delesyonu bulunan hastalarda ekzon 21 nokta mutasyonu bulunan hastalara göre daha sık ve yaygın beyin metastazı görüldüğü sonucuna varılmıştır¹².

Bizim serimizde EGFR mutasyonu ile metastaz ($p=0,382$), metastaz bölgesi ($p=0,920$) ve beyin metastazı görülmesi arasında ($p=0,544$) anlamlı ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca EGFR ekzon bölgesi ile metastaz ($p=0,635$), metastaz bölgesi ($p=0,828$) ve beyin metastazı görülmesi arasında ($p=0,795$) anlamlı ilişki görülmemiştir.

Çalışmamızda, literatür ile uyumlu olarak EGFR mutasyonu olması ile kadın cinsiyet ve sigara kullanmamış olma durumu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,001$). EGFR mutasyonu olup TKİ alan hasta gruplarında yapılan sağkalım analizlerinde ise cinsiyet ($p=0,09$) ve sigara kullanma durumları ($p=0,717$) ile ortalama genel sağkalım süresi arasında anlamlı ilişki görülmemiştir. Sonuçlarımız, EGFR mutasyonu olan hastalarda kadın cinsiyet ve sigara kullanmama durumunun daha iyi tedavi sonuçları ve uzun yaşam beklentisi ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmaların sonuçları ile uyumlu bulunmamıştır^{83,86}.

PD-1 ve PD-L1 antikorlarını hedef alan immün kontrol noktası inhibitörlerinin ileri evre sürücü mutasyonu bulunmayan KHDAK hastalarında tek başına veya kemoterapi ile kombine şekilde kullanımının hastalarda önemli sağkalım avantajı sağladığının anlaşılması, bu tedavi rejimini standart birinci basamak tedavi haline getirmiştir¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. KHDAK hastalarında, PD-L1 primer antikor ekspresyonunu ve ilaç kullanımı ile anlamlı ilişkileri olup olmadığını test eden pek çok araştırma literatürde yerini almıştır^{19,109}. İmmünoterapi alabilecek hasta grubunu belirlemek için dokuda tümör ve tümör ilişkili lenfositlerde (TİL) PD-L1 pozitifliği değerlendirilmekte ve KHDAK hastalarında hedefli tedaviler için moleküler testler ile birlikte rutin olarak PD-L1 testi de uygulanmaktadır¹⁸. PD-L1 immünohistokimyasal analizi için kullanılan başlıca antikor klonları (Tablo 8.); 22C3 (DAKO), 28-8 (DAKO) ve SP263 (ROCHE Ventana)'tür¹¹⁰. Farklı ilaçlar için farklı eşik değerler mevcuttur. Birinci basamak KHDAK tedavisinde

pembrolizumab için PD-L1 değeri %1 ve üzeri olması şartı aranmakta iken diğer immünoterapi ilaçları PD-L1 ekspresyon değerinden bağımsız olarak kullanılabilir¹⁸. İmmün modülatör tedavi alan hastalarda bu tedaviye yanıt oranın yaklaşık olarak %20 civarında olduğu belirtilmektedir^{107,108,111}. İmmün modülatör tedavi alabilecek hasta seçiminde immünhistokimyasal olarak saptanan PD-L1 ekspresyonu ve ekspresyon düzeyi bugün en yaygın kullanılan klinik prediktif biyobelirteç olmasına rağmen hastaların prognozları üzerine etki edebilecek ve PD-L1 ekspresyonu ile ilişkili olabilecek klinik ve patolojik parametrelerin neler olabileceği ve sürücü mutasyonlar ile PD-L1 ekspresyon durumu ilişkisinin anlaşılmasına yönelik pek çok çalışma yapılmıştır^{22,106}.

Klinik ve histopatolojik özellikler ile PD-L1 ekspresyonunun ortaya konulduğu bir meta-analizde PD-L1 ekspresyonunun, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, skuamöz hücreli

Tablo 8: İmmünoterapide kullanılan ajanlar, kullanılan immünhistokimya klonları, uygulandığı platformlar ve tedavi eşik değerleri¹⁰³

İlaç	PD-L1 Antikor Klonu	Tedavi için PD-L1 eşik değeri
Nivolumab	28-8 (DAKO Link 48 Autostainer)	≥%1 tümör hücresi (TH)
	SP263 (VENTANA BenchMark)	≥ %1, ≥ %5 ve ≥%10 TH
Pembrolizumab	22C3 (DAKO Link 48 Autostainer)	≥%1 TH %1-49 TH PD-L1 + ≥%50 tümör hücresi
	SP263	≥%50 TH 1.basamak ≥%1 TH 2.basamak
Atezolizumab	SP142 (VENTANA BenchMark)	≥%50 TH veya ≥%10 TİL
Durvalumab	SP263	≥%1 TH Kemoradyoterapi sonrası
Avelumab	73-10(DAKO Link 48 Autostainer)	≥%1 TH

TH: Tümör hücresi , TİL: tümör ilişkili lenfositler

karsinom morfolojisi, yüksek tümör derecesi ve ileri klinik evre ile ilişkili olduğu belirtilmektedir²².

Prognoz ile PD-L1 arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bir meta-analizde ise artmış PD-L1 ekspresyonun kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmektedir¹¹².

Sürücü mutasyonlar ile PD-L1 ekspresyonu arasındaki ilişki ise tartışmalı olup onkojenik yolların aktivasyonunun immün sistemi de aktive ederek PD-L1 ekspresyonunu arttırdığı¹¹³, ortaya çıkan immünsupresyonun aktive olan sinyal yollarını baskıladığı görüşü^{23,113} karşısında artmış PD-L1 ekspresyonun sürücü mutasyonlar ile ilişkili olmadığı sonucunu ortaya koyan meta-analiz çalışmaları da mevcuttur^{20,112}.

PD-L1 ekspresyonun sürücü mutasyonlar ile ilişkisinin araştırıldığı, SP263 antikor klonunun kullanıldığı 552 hasta ile gerçekleştirilen bir çalışmada, PD-L1 ekspresyonu EGFR mutasyonu olan hastaların %29.9'unda, ALK yeniden düzenlemesi bulunan olguların %11'inde, ROS-1 yeniden düzenlemesi bulunan olguların %3'ünde ve BRAF mutasyonu görülen olguların %3'ünde gözlemlendiği ve sürücü mutasyonlar ile PD-L1 ekspresyon durumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığı belirtilmiştir. Çalışmada EGFR ekzon bölgeleri ile PD-L1 ekspresyonu arasındaki ilişki de değerlendirilmiş ve ekzon 19 delesyonu görülen hastaların %47,5'inde ekzon 21 nokta mutasyonu görülen olguların ise %40'ında PD-L1 ekspresyonun görüldüğü belirtilmiş ve EGFR ekzon bölgesi ile PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmediği söylenmiştir¹¹⁴. Bizim çalışmamızda da PD-L1 ekspresyonu ile sürücü mutasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,557$). EGFR ve BRAF mutasyonu görülen hastalardaki PD-L1 ekspresyonu görülme oranları sırası ile, %7,1 ve %5,1 ve ALK yeniden düzenlenmesi olan hastalardaki PD-L1 ekspresyonu görülme oranı %16,7 olup EGFR mutant grup için çalışmamızdaki oran daha düşük, ALK yeniden düzenlenmesi bulunan grup için daha yüksek bulunmuştur. PD-L1 ekspresyonu EGFR ekzon bölgesine göre değerlendirildiğinde ise bizim çalışmamızda da ekzon 19 delesyonu

bulunan grupta PD-L1 pozitifliği %35,7 oranı ile çalışmadakine yakın oranda görülmüş, ancak diğer ekzon bölgelerindeki mutasyonlarda PD-L1 pozitifliği izlenmemiştir.

PD-L1 ekspresyon düzeyi ile sürücü mutasyonlar ve klinik ilişkilerin araştırıldığı, 22C3 antikör klonun kullanıldığı, 71 hasta ile yapılan bir çalışmada, %50 ve üzerindeki PD-L1 ekspresyonun sürücü mutasyonları ile nadiren birliktelik gösterdiği vurgulanmış ve yüksek PD-L1 düzeyi ile sürücü mutasyon bulunmaması arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca yüksek PD-L1 ekspresyonu ile sigara kullanımı arasında da anlamlı fark görüldüğü bildirilmiştir¹¹⁵. Bizim çalışmamızda, >%50 ve üzerindeki PD-L1 ekspresyonu ile sürücü mutasyonlar arasında anlamlı ilişki görülmemiştir ($p=0,298$). Çalışmamızda sigara kullanan ve kullanmayan hastalarda %50 ve üzerinde PD-L1 ekspresyonu görülme oranları sırası ile %22 ve %7,6 şeklindedir. Yüksek PD-L1 ekspresyonu sigara kullanan grupta daha sık görülmekle birlikte iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,097$).

EGFR mutasyonu ve ALK yeniden düzenlenmesi bulunan hastaları inceleyen ülkemizde yapılan bir çalışmada, EGFR mutasyonu ve ALK yeniden düzenlenmesi görülen grupta görülmeyen gruba göre yaşam süresinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olduğu saptanmıştır¹⁰³. Literatürde de ALK yeniden düzenlenmesi varlığının daha uzun yaşam beklentisi ile ilişkili olduğunu bildiren başka çalışmalar da mevcuttur^{116,117}. Kendi serimizde, hastaları evrelerine göre gruplandırarak yaptığımız sağkalım analizlerinde erken ve lokal ileri evre hasta grubunda ortalama OS süresi ALK yeniden düzenlenmesi bulunan grupta 10 ay ve bulunmayan grupta 70 ay olup ALK yeniden düzenlenmesi olan grupta ortalama genel sağkalım süresi anlamlı düzeyde daha düşük ($p<0,001$) bulunmuş literatür ile farklılık göstermektedir. Serimizde ALK yeniden düzenlenmesi bulunan hasta sayısının fazla olması nedeni ile sonuçlarımızın değerli olduğu düşünülmektedir.

Rezeksiyon materyallerinde PD-L1 ekspresyon durumunun, prognoz, klinikopatolojik parametreler ve sürücü mutasyonlar ile ilişkisinin araştırıldığı ve 1005 hastanın değerlendirildiği 22C3 antikör klonun kullanıldığı bir çalışmada; PD-L1 pozitif

olan hasta grubunda ortalama genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım sürelerinin PD-L1 negatif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada erkek cinsiyet, sigara kullanımı, ileri TNM evresi ile PD-L1 ekspresyon pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunduğu, EGFR mutasyonu negatif olan hasta grubunda PD-L1 pozitifliğinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu diğeri sürücü mutasyonlar ile PD-L1 ekspresyon durumu arasında ise ilişki bulunmadığı saptanmıştır¹¹⁸. Bizim çalışmamızda, PD-L1 ekspresyonu ile cinsiyet ($p=0,27$) ve sigara kullanma durumu ($p=0,343$) arasında anlamlı fark izlenmemiştir. PD-L1 ekspresyonu, lokal ileri evre ve ileri evre hastalarda daha sık görülmüş olmakla birlikte evre ile PD-L1 ekspresyonu arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,622$). EGFR mutasyonu ile PD-L1 ekspresyonu arasındaki ilişki de anlamlı değildir ($p=0,059$). PD-L1 pozitif olan ve olmayan gruptaki genel sağkalım süreleri sırası ile; 18 ay ve 14 ay olup farklı olarak PD-L1 pozitif olan grupta daha uzun olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,411$). Gruplar hastalıksız sağkalım sürelerine göre karşılaştırıldığında da PD-L1 ekspresyonu olan grupta hastalıksız sağkalım süresi 1 ay daha uzun olup aradaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p=0,921$).

KHDAK'larında PD-L1 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametrelerin ve sürücü mutasyon ilişkisinin araştırıldığı 110 adenokarsinom tanılı hastanın değerlendirildiği ve PD-L1 monoklonal antikoru SP263 klonunun kullanıldığı bir çalışmada, PD-L1 ekspresyon durumunun cinsiyet, sigara kullanımı, TTF-1 ve Napsin A ekspresyonu, klinik evre parametreleri ile ilişkisi araştırılmış ve sayılan parametreler ile PD-L1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Aynı çalışmada EGFR mutasyon durumu, ALK ve ROS-1 yeniden düzenlenmesi ile PD-L1 ekspresyonu arasında da anlamlı ilişki saptanamamıştır. Sağkalım analizlerinde EGFR mutasyonu olan hasta grubunda PD-L1 ekspresyon durumu karşılaştırılmış ve EGFR mutasyonu ile PD-L1 ekspresyonu birlikteliğinin daha uzun sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur¹¹⁹.

Bizim çalışmamızda da, PD-L1 ekspresyonu ile cinsiyet ($p=0,27$), sigara kullanımı ($p=343$), TTF-1 ($p=0,182$) ve Napsin A ekspresyonu ($p=0,528$), klinik evre ($p=0,622$) arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Aynı şekilde, PD-L1 ekspresyonu ile EGFR

mutasyonu ($p=0,059$), ALK ($p=0,149$) ve ROS-1 ($p=0,478$) yeniden düzenlenmesi arasında da ilişki yoktur. EGFR mutasyonu ile birlikte PD-L1 ekspresyonu olan grupta genel sağkalım süresi 28 ay ve PD-L1 ekspresyonu olmayan grupta 9 ay olmasına rağmen sağkalım süreleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,767$). Hasta sayısının benzer olması ve kullanılan PD-L1 antikörünün klonunun aynı olması nedeni iki çalışma sonuçlarının benzer olması değerlidir.

KHDAK'da görülen EGFR mutasyon oranları dünyanın farklı bölgelerinde ve popülasyonlarda farklı oranlarda görülmektedir. Asya bölgesinde bu oran %50, Avrupa bölgesinde %10-15'dir^{120,121}. Dünya genelinde ise KHDAK'larında görülen sürücü mutasyonların dağılımı, %22 EGFR, %3-8 ALK, %1 ROS-1 şeklindedir^{121,122}.

Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada, genel sürücü mutasyon görülme oranı %18,9 EGFR mutasyonu görülme oranı %14 ve ALK yeniden düzenlenmesi görülme oranı %3,9 olarak bildirilmiştir¹⁰¹.

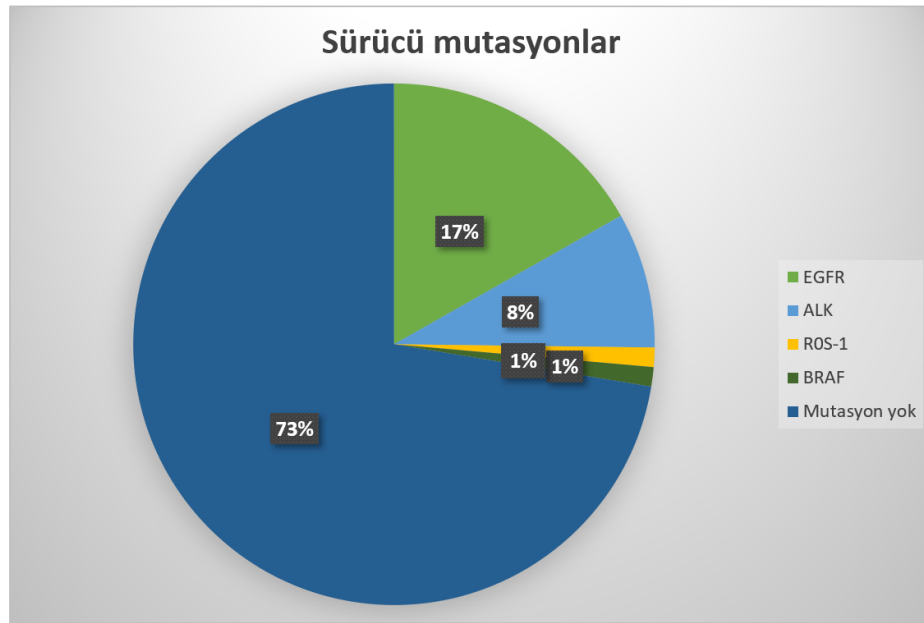
Sürücü mutasyonların dağılımı, 238 hastadan oluşan genel serimizde değerlendirildiğinde; hastaların 66 (%27,6)'sında sürücü mutasyon vardır. EGFR mutasyonu 40 hastada (%16,8), ALK yeniden düzenlenmesi 20 hastada (%8,4), ROS-1 yeniden düzenlenmesi ve BRAF mutasyonu üçer hastada (%1,2) mevcuttur (Grafik 21.).

Çalışmamızdaki mutasyon dağılımı küresel veriler ile uyumlu olup EGFR mutasyonu için Avrupa verilerine daha yakındır.

EGFR mutasyonu dağılımları da bölgesel ve popülasyon bazlı değişiklikler göstermekle birlikte genel olarak değerlendirildiğinde, EGFR mutasyonlarının %45'ini ekzon 19 delesyonu ve %40'ını ekzon 21 nokta mutasyonlarının oluşturduğu bilinmektedir. En sık görülen iki mutasyon, ekzon 19'un 746 ve 750. Kodon delesyonu ile gelişen delE746-A750 mutasyonu ve ekzon 21'in 858. kodonunda meydana gelen lösin amino asidinin arjinin aminoasidine dönüşümü sonucu T'nin G'ye dönüşümü ile karakterize L858R mutasyonudur⁶². Bizim serimizde de en sık görülen iki mutasyon, ekzon 19'da görülen delE746-A750 (%30) ve ekzon 20'de görülen L858R (%25) nokta mutasyonudur.

Sonuçlarımız hem literatür ile hem de ülkemizde yapılan çalışmaların sonuçları ile uyumludur^{62,101,102}.

Grafik 21: Genel serimizde sürücü mutasyonların dağılımı



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Retrospektif olarak gerçekleştirilen çalışmamızdaki başlıca kısıtlılık, histopatolojik verileri ile klinik takip verilerine erişilemeyen olguların çalışma dışı bırakılmış olması ve araştırmaya dahil edilen sınırlı sayıda hastanın ulaşılabilen veriler üzerinden değerlendirilmiş olmasıdır.
- Genel serimizde, EGFR mutasyonu 40 hastada (%16,8), ALK yeniden düzenlenmesi 20 hastada (%8,4), ROS-1 yeniden düzenlenmesi ve BRAF mutasyonu üçer hastada (%1,2) mevcuttur. Çalışmamızdaki mutasyon dağılımı küresel veriler ile uyumlu olup EGFR mutasyonu için Avrupa verilerine daha yakındır.
- En sık görülen iki mutasyon, ekzon 19'da görülen delE746-A750 ve ekzon 20'de görülen L858R nokta mutasyonudur. Sonuçlarımız literatür ile uyumludur.
- Çalışmamızda, literatür ile uyumlu olarak EGFR mutasyonu olması ile kadın cinsiyet ve sigara kullanmamış olma durumu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.
- EGFR mutasyonu ve mutasyon görülen ekzon bölgesi ile histolojik tip, tümör derecesi, baskın histolojik patern, mikropapiller patern varlığı, TTF-1 ve napsin A ekspresyonu, plevral invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı, p TNM evresi, klinik evre, metastaz, metastaz bölgesi, beyin metastazı parametreleri ile arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızın sonuçlarının hem ülkemizde hem de literatürde yer alan diğer çalışmalara göre fazla sayıda parametreyi değerlendirmiş olması bakımından önemli olduğu düşünülmektedir.
- Rezeksiyon materyallerini değerlendirdiğimiz 97 hastadan oluşan serimizde gerçekleştirdiğimiz sağkalım analizinde, tümör derecesi bağımsız kötü prognostik faktör olarak saptanmıştır. Raporlamada, tümör derecesinin belirtilmesine özen gösterilmesinin hatırlanması faydalı olacaktır.
- Literatürde EGFR mutasyonu ile ilişkili paternler konusunda çok sayıda farklı sonuç vardır. Sonuçların çeşitliliği henüz bu konuda fikir birliği oluşmadığını ve bu konu ile

ilgili daha fazla veriye ihtiyaç olduğunu ve daha fazla sayıda çalışma yapılması gerektiğini göstermektedir.

- Tümördeki baskın paternin raporda belirtilmesi ile birlikte görülen diğer paternlerin de oranları ile dokümentasyonun EGFR mutasyonu ile ilişkili paternler konusunda ileride yapılacak çalışmalara veri sağlaması açısından önemli olduğu düşünülmektedir.
- DSÖ 2015 akciğer tümörleri sınıflandırması ile mikst müsinöz olmayan adenokarsinom terminolojisi artık kullanılmamaktadır. Bununla birlikte bazı çalışmalarda, EGFR mutasyonun birden fazla paterni içeren tümörlerde daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmektedir. Bu sonuç doğrultusunda, serimizdeki adenokarsinomlar farklı patern içerme durumuna göre mikst ve saf olarak gruplandırıldığında, mikst patern gösteren adenokarsinomlarda EGFR mutasyonu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır.
- Bazı çalışmalar, EGFR mutasyonunun solid patern baskın tümörlerde daha az görüldüğünü bildirmektedir. Bizim çalışmamızda da, EGFR mutant olmayan hasta grubunda solid patern görülme oranı %88 olup mutant gruba göre daha yüksektir.
- Literatürde, EGFR mutasyonu olan hastalarda kadın cinsiyet ve sigara kullanmama durumunun daha iyi tedavi sonuçları ve uzun yaşam beklentisi ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Bizim serimizde EGFR mutasyonu olup TKİ alan hasta gruplarında yaptığımız sağkalım analizlerinde ise cinsiyet ve sigara kullanma durumları ile ortalama genel sağkalım süresi arasında anlamlı ilişki görülmemiştir. TKİ tedavisine yanıtı öngörebilecek parametrelerin neler olabileceği sorusu güncelliğini korumaktadır.
- PD-L1 ekspresyonu ve ekspresyon düzeyi ile sürücü mutasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

- PD-L1 ekspresyonu ve ekspresyon düzeyi ile cinsiyet, sigara kullanma durumu, klinik evre, histolojik tip, TTF-1 ve napsin A ekspresyonu arasında anlamlı ilişki yoktur.
- PD-L1 ekspresyonu ve ekspresyon düzeyleri ile ortalama genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım süresi ve arasındaki ilişki anlamlı değildir.
- İmmünoterapi alan hasta grubundaki ortalama genel sağkalım süresi PD-L1 ekspresyon düzeyi $<1\%$ olan grup dahil olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzundur. İmmünoterapi yanıtını öngörebilecek diğer prediktif biyobelirteçlerin rutinde kullanılmaya başlanması tedavi kararına katkı sağlayabilir.
- Hastaları evrelerine göre gruplandırarak yaptığımız sağkalım analizlerinde, erken ve lokal ileri evre hasta grubunda ortalama genel sağkalım süresi ALK yeniden düzenlenmesi bulunan grupta 10 ay ve bulunmayan grupta 70 aydır. ALK yeniden düzenlenmesi bulunan hastalarda ortalama genel sağkalım süresi literatürdeki verilerden farklı olarak anlamlı düzeyde daha düşüktür ve bağımsız kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur. Serimizde ALK yeniden düzenlenmesi bulunan hasta sayısının fazla olması nedeni ile sonuçlarımızın değerli olduğu düşünülmektedir.
- Hedefe yönelik tedaviler, KHDAK hastalarında beklenen yaşam süresinde belirgin iyileşmeler sağlamaktadır. Bütün hastalardan demografik, klinik, histopatolojik özelliklerinden ve evrelerinden bağımsız olarak sürücü mutasyonlara yönelik analizler yapılmalıdır. PD-L1 ekspresyon durumları ile birlikte immünoterapi yanıtını öngörebilecek diğer biyobelirteçlerin de kullanılması tedavi yanıtının tahmin edilmesine katkı sağlayabilir.

7. KAYNAKÇA

1. Sung, H. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* **71**, 209–249 (2021).
2. Bade, B. C. & Dela Cruz, C. S. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med* **41**, 1–24 (2020).
3. Alamgeer, M., Ganju, V. & Watkins, D. N. Novel therapeutic targets in non-small cell lung cancer. *Curr Opin Pharmacol* **13**, 394–401 (2013).
4. Scaltriti, M. & Baselga, J. The Epidermal Growth Factor Receptor Pathway: A Model for Targeted Therapy. *Clinical Cancer Research* **12**, 5268–5272 (2006).
5. Chevallier, M., Tsantoulis, P., Addeo, A. & Friedlaender, A. Influence of Concurrent Mutations on Overall Survival in EGFR-mutated Non-small Cell Lung Cancer. *Cancer Genomics Proteomics* **17**, 597–603 (2020).
6. Dogan, M. *et al.* The relationship between common EGFR, b-raf, k-ras mutations, and prognosis in advanced-stage NSCLC with response to the treatment. *Journal of Clinical Oncology* **29**, e18075–e18075 (2011).
7. Tsao, A. S. *et al.* Clinicopathologic Characteristics of the EGFR Gene Mutation in Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* **1**, 231–239 (2006).
8. Paez, J. G. *et al.* EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* **304**, 1497–1500 (2004).
9. Vyse, S. & Huang, P. H. Targeting EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer. *Signal Transduct Target Ther* **4**, (2019).
10. Laack, E. *et al.* Miliary never-smoking adenocarcinoma of the lung: strong association with epidermal growth factor receptor exon 19 deletion. *J Thorac Oncol* **6**, 199–202 (2011).
11. Cheng, C. *et al.* EGFR Exon 18 Mutations in East Asian Patients with Lung Adenocarcinomas: A Comprehensive Investigation of Prevalence,

- Clinicopathologic Characteristics and Prognosis. *Scientific Reports* 2015 5:1 **5**, 1–8 (2015).
12. Sekine, A. *et al.* Metastatic brain tumors from non-small cell lung cancer with EGFR mutations: distinguishing influence of exon 19 deletion on radiographic features. *Lung Cancer* **77**, 64–69 (2012).
 13. Ettinger, D. S. *et al.* NCCN Guidelines® Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2023. *J Natl Compr Canc Netw* **21**, 340–350 (2023).
 14. Bellmunt, J., Powles, T. & Vogelzang, N. J. Anti-Tumour Treatment A review on the evolution of PD-1/PD-L1 immunotherapy for bladder cancer: The future is now. *Cancer Treat Rev* **54**, 58–67 (2017).
 15. Tsao, M. S. *et al.* PD-L1 Immunohistochemistry Comparability Study in Real-Life Clinical Samples: Results of Blueprint Phase 2 Project. *J Thorac Oncol* **13**, 1302–1311 (2018).
 16. Brody, R. *et al.* PD-L1 expression in advanced NSCLC: Insights into risk stratification and treatment selection from a systematic literature review. *Lung Cancer* **112**, 200–215 (2017).
 17. Teixidó, C., Vilariño, N., Reyes, R. & Reguart, N. PD-L1 expression testing in non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol* **10**, (2018).
 18. Lantuejoul, S. *et al.* PD-L1 Testing for Lung Cancer in 2019: Perspective From the IASLC Pathology Committee. *Journal of Thoracic Oncology* **15**, 499–519 (2020).
 19. Sharma, P. & Allison, J. P. The future of immune checkpoint therapy. *Science* (1979) **348**, 56–61 (2015).
 20. Zhang, M. *et al.* PD-L1 expression in lung cancer and its correlation with driver mutations: a meta-analysis. *Sci Rep* **7**, (2017).
 21. Zhang, M. *et al.* PD-L1 expression in lung cancer and its correlation with driver mutations: a meta-analysis. *Sci Rep* **7**, (2017).

22. Zhang, M. *et al.* PD-L1 expression in lung cancer and its correlation with driver mutations: a meta-analysis. *Scientific Reports* 2017 7:1 **7**, 1–10 (2017).
23. Azuma, K. *et al.* Association of PD-L1 overexpression with activating EGFR mutations in surgically resected nonsmall-cell lung cancer. *Ann Oncol* **25**, 1935–1940 (2014).
24. World Health Organization. Cancer. 2023. Available at: <http://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/cancer>. . (2024).
25. Türkiye Kanser İstatistikleri 2018. TC Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Ankara:2024. (2024).
26. Fifty Years of Tobacco Carcinogenesis Research: From Mechanisms to Early Detection and Prevention of Lung Cancer - PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4296669/>.
27. Previous Lung Diseases and Lung Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis - PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3069026/>.
28. Winston, T. A., Man, S. F. P., Hull, M., Montaner, J. S. & Sin, D. D. Epidemic of lung cancer in patients with HIV infection. *Chest* **143**, 305–314 (2013).
29. Arnold, B. N. *et al.* Lung Cancer in the Very Young: Treatment and Survival in the National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol* **11**, 1121–1131 (2016).
30. North, C. M. & Christiani, D. C. Women and lung cancer: what is new? *Semin Thorac Cardiovasc Surg* **25**, 87–94 (2013).
31. Lissowska, J. *et al.* Family history and lung cancer risk: International multicentre case-control study in Eastern and Central Europe and meta-analyses. *Cancer Causes and Control* **21**, 1091–1104 (2010).
32. Travis, W. D. *et al.* The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *Journal of Thoracic Oncology* **10**, 1243–1260 (2015).

33. Nicholson, A. G. *et al.* The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *Journal of Thoracic Oncology* **17**, 362–387 (2022).
34. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic Tumours. Preprint at (2021).
35. Yuan, Y., Ma, G., Zhang, Y. Q. & Chen, H. Presence of micropapillary and solid patterns are associated with nodal upstaging and unfavorable prognosis among patient with cT1N0M0 lung adenocarcinoma: a large-scale analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* **144**, 743–749 (2018).
36. Wang, W. *et al.* Both the presence of a micropapillary component and the micropapillary predominant subtype predict poor prognosis after lung adenocarcinoma resection: a meta-analysis. *J Cardiothorac Surg* **15**, (2020).
37. Yatabe, Y. *et al.* Best Practices Recommendations for Diagnostic Immunohistochemistry in Lung Cancer. *J Thorac Oncol* **14**, 377–407 (2019).
38. Amin MB, E. S. G. F. *et al.* *AJCC Kanser Evreleme Kılavuzu. 8. Baskı. New York (NY): Springer; 2017.*
39. Travis, W. D. *et al.* The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Coding T Categories for Subsolid Nodules and Assessment of Tumor Size in Part-Solid Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* **11**, 1204–1223 (2016).
40. Oskarsdottir, G. N. *et al.* Lobectomy for non-small cell lung carcinoma: a nationwide study of short- and long-term survival. *Acta Oncol (Madr)* **56**, 936–942 (2017).
41. Riquet, M. *et al.* A review of 250 ten-year survivors after pneumonectomy for non-small-cell lung cancer. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* **45**, 876–881 (2014).
42. Kawaguchi, T. *et al.* Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: a

- comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC. *J Thorac Oncol* **5**, 620–630 (2010).
43. Warth, A. *et al.* The novel histologic International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification system of lung adenocarcinoma is a stage-independent predictor of survival. *J Clin Oncol* **30**, 1438–1446 (2012).
 44. Murakami, S. *et al.* Prognostic value of the new IASLC/ATS/ERS classification of clinical stage IA lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* **90**, 199–204 (2015).
 45. Kadota, K. *et al.* Prognostic significance of adenocarcinoma in situ, minimally invasive adenocarcinoma, and nonmucinous lepidic predominant invasive adenocarcinoma of the lung in patients with stage I disease. *Am J Surg Pathol* **38**, 448–460 (2014).
 46. Abila, N. *et al.* The effect of tumor spread through air spaces on the prognosis of patients with stage I non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *National Medical Journal of China* **103**, 3683–3690 (2023).
 47. Liu, H., Yin, Q., Yang, G. & Qie, P. Prognostic Impact of Tumor Spread Through Air Spaces in Non-small Cell Lung Cancers: a Meta-Analysis Including 3564 Patients. *Pathol Oncol Res* **25**, 1303–1310 (2019).
 48. Arcasoy, S. M. & Jett, J. R. Superior pulmonary sulcus tumors and Pancoast's syndrome. *N Engl J Med* **337**, 1370–1376 (1997).
 49. Spiro, S. G., Gould, M. K. & Colice, G. L. Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* **132**, 149S-160S (2007).
 50. Rivera, M. P., Detterbeck, F. & Mehta, A. C. Diagnosis of Lung Cancer: The Guidelines. *Chest* **123**, 129S-136S (2003).

51. Wever, W. *et al.* Additional value of PET-CT in the staging of lung cancer: comparison with CT alone, PET alone and visual correlation of PET and CT. *Eur Radiol* **17**, 23–32 (2007).
52. Rankin, S. PET/CT for staging and monitoring non small cell lung cancer. *Cancer Imaging* **8**, (2008).
53. Howington, J. A., Blum, M. G., Chang, A. C., Balekian, A. A. & Murthy, S. C. Treatment of Stage I and II Non-small Cell Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* **143**, e278S–e313S (2013).
54. Stokes, W. A. & Rusthoven, C. G. Surgery vs. SBRT in retrospective analyses: Confounding by operability is the elephant in the room. *J Thorac Dis* **10**, S2007–S2010 (2018).
55. Antonia, S. J. *et al.* Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* **377**, 1919–1929 (2017).
56. Tan, A. C. & Tan, D. S. W. Targeted Therapies for Lung Cancer Patients With Oncogenic Driver Molecular Alterations. *J Clin Oncol* **40**, 611–625 (2022).
57. Kalemkerian, G. P. *et al.* Molecular testing guideline for the selection of patients with lung cancer for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: American society of clinical oncology endorsement of the college of American pathologists/ international association for the study of lung cancer/ association for molecular pathology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology* **36**, 911–919 (2018).
58. Lindeman, N. I. *et al.* Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *The Journal of Molecular Diagnostics* **20**, 129–159 (2018).

59. The Epidermal Growth Factor Receptor Pathway: A Model for Targeted Therapy | Clinical Cancer Research | American Association for Cancer Research. <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/12/18/5268/190948/The-Epidermal-Growth-Factor-Receptor-Pathway-A>.
60. Di Fiore, F., Sesboué, R., Michel, P., Sabourin, J. C. & Frebourg, T. Molecular determinants of anti-EGFR sensitivity and resistance in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* **103**, 1765–1772 (2010).
61. Sequist, L. V., Bell, D. W., Lynch, T. J. & Haber, D. A. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* **25**, 587–595 (2007).
62. Inamura, K., Ninomiya, H., Ishikawa, Y. & Matsubara, O. Is the epidermal growth factor receptor status in lung cancers reflected in clinicopathologic features? *Arch Pathol Lab Med* **134**, 66–72 (2010).
63. O’Kane, G. M. *et al.* Uncommon EGFR mutations in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* **109**, 137–144 (2017).
64. Wu, J. Y. & Shih, J. Y. Effectiveness of tyrosine kinase inhibitors on uncommon E709X epidermal growth factor receptor mutations in non-small-cell lung cancer. *Onco Targets Ther* **9**, 6137–6145 (2016).
65. Davies, H. *et al.* Mutations of the BRAF gene in human cancer. (2002).
66. Paik, P. K. *et al.* Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* **29**, 2046–2051 (2011).
67. Dagogo-Jack, I. *et al.* Impact of BRAF mutation class on disease characteristics and clinical outcomes in BRAF-mutant lung cancer. *Clinical Cancer Research* **25**, 158–165 (2019).
68. Inamura, K. *et al.* EML4-ALK fusion is linked to histological characteristics in a subset of lung cancers. *J Thorac Oncol* **3**, 13–17 (2008).
69. Shaw, A. T. *et al.* Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* **27**, 4247–4253 (2009).

70. Shaw, A. T. *et al.* First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* **383**, 2018–2029 (2020).
71. ROS1 rearrangements in lung adenocarcinoma: prognostic impact, therapeutic options and genetic variability - PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4496376/>.
72. Scheffler, M. *et al.* ROS1 rearrangements in lung adenocarcinoma: prognostic impact, therapeutic options and genetic variability. *Oncotarget* **6**, 10577 (2015).
73. Abbott, M. & Ustoyev, Y. Cancer and the Immune System: The History and Background of Immunotherapy. *Semin Oncol Nurs* **35**, 150923 (2019).
74. Dunn, G. P., Bruce, A. T., Ikeda, H., Old, L. J. & Schreiber, R. D. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nature Immunology* **3**, 991–998 (2002).
75. Gasparri, M. L. *et al.* The Immunobiology of Cancer: From Tumor Escape to Cancer Immunoediting Towards Immunotherapy in Gynecologic Oncology. *Molecular Oncology: Underlying Mechanisms and Translational Advancements* 193–204 (2017) doi:10.1007/978-3-319-53082-6_9.
76. Rimm, D. L. *et al.* A Prospective, Multi-institutional, Pathologist-Based Assessment of 4 Immunohistochemistry Assays for PD-L1 Expression in Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* **3**, 1051–1058 (2017).
77. Protocol for the Examination of Resection Specimens From Patients With Primary Non-Small Cell Carcinoma, Small Cell Carcinoma, or Carcinoid Tumor of the Lung. (2022).
78. IASLC Atlas of Molecular Testing for Targeted Therapy in Lung Cancer | IASLC. <https://www.iaslc.org/iaslc-atlas-molecular-testing-targeted-therapy-lung-cancer>.
79. de Ruiter, E. J. *et al.* Comparison of three PD-L1 immunohistochemical assays in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Mod Pathol* **34**, 1125–1132 (2021).

80. Lynch, T. J. *et al.* Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non–Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *New England Journal of Medicine* **350**, 2129–2139 (2004).
81. Akamatsu, H. *et al.* Interstitial lung disease associated with gefitinib in Japanese patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: Combined analysis of two phase III trials (NEJ 002 and WJTOG 3405). *Jpn J Clin Oncol* **43**, 664–668 (2013).
82. Inoue, A. *et al.* Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet* **361**, 137–139 (2003).
83. Zhang, Y. *et al.* Frequency of driver mutations in lung adenocarcinoma from female never-smokers varies with histologic subtypes and age at diagnosis. *Clin Cancer Res* **18**, 1947–1953 (2012).
84. Li, H. *et al.* Frequency of well-identified oncogenic driver mutations in lung adenocarcinoma of smokers varies with histological subtypes and graduated smoking dose. *Lung Cancer* **79**, 8–13 (2013).
85. Russell, P. A. *et al.* Correlation of mutation status and survival with predominant histologic subtype according to the new IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification in stage III (N2) patients. *J Thorac Oncol* **8**, 461–468 (2013).
86. Dacic, S., Shuai, Y., Yousem, S., Ohori, P. & Nikiforova, M. Clinicopathological predictors of EGFR/KRAS mutational status in primary lung adenocarcinomas. *Mod Pathol* **23**, 159–168 (2010).
87. Zhang, J., Liang, Z., Gao, J., Luo, Y. & Liu, T. Pulmonary adenocarcinoma with a micropapillary pattern: A clinicopathological, immunophenotypic and molecular analysis. *Histopathology* **59**, 1204–1214 (2011).
88. Miyoshi, T. *et al.* Early-stage lung adenocarcinomas with a micropapillary pattern, a distinct pathologic marker for a significantly poor prognosis. *Am J Surg Pathol* **27**, 101–109 (2003).

89. Luo, J. *et al.* Solid predominant histologic subtype and early recurrence predict poor postrecurrence survival in patients with stage I lung adenocarcinoma. *Oncotarget* **8**, 7050–7058 (2017).
90. Hung, J. J. *et al.* Predictive value of the International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification of lung adenocarcinoma in tumor recurrence and patient survival. *Journal of Clinical Oncology* **32**, 2357–2364 (2014).
91. Haneda, H. *et al.* A correlation between EGFR gene mutation status and bronchioloalveolar carcinoma features in Japanese patients with adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol* **36**, 69–75 (2006).
92. Blons, H. *et al.* Epidermal growth factor receptor mutation in lung cancer are linked to bronchioloalveolar differentiation. *Am J Surg Pathol* **30**, 1309–1315 (2006).
93. Song, Z. *et al.* Correlation of EGFR mutation and predominant histologic subtype according to the new lung adenocarcinoma classification in Chinese patients. *Med Oncol* **30**, (2013).
94. Forest, F. *et al.* Lepidic, Papillary Components and EGFR Mutations are Frequent in Patients With Lung Adenocarcinoma Who are Over 75 Years Old. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* **27**, 667–671 (2019).
95. Dacic, S., Shuai, Y., Yousem, S., Otori, P. & Nikiforova, M. Clinicopathological predictors of EGFR/KRAS mutational status in primary lung adenocarcinomas. *Modern Pathology* **23**, 159–168 (2010).
96. Sun, P. L. *et al.* High incidence of EGFR mutations in Korean men smokers with no intratumoral heterogeneity of lung adenocarcinomas: correlation with histologic subtypes, EGFR/TTF-1 expressions, and clinical features. *J Thorac Oncol* **7**, 323–330 (2012).
97. Yatabe, Y. EGFR mutations and the terminal respiratory unit. *Cancer Metastasis Rev* **29**, 23–36 (2010).

98. Yatabe, Y., Kosaka, T., Takahashi, T. & Mitsudomi, T. EGFR mutation is specific for terminal respiratory unit type adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* **29**, 633–639 (2005).
99. Sharma, S. *et al.* Cytomorphological features as predictors of epidermal growth factor receptor mutation status in lung adenocarcinoma. *Cytojournal* **15**, (2018).
100. Deng, H., Liu, J., Duan, X. & Liu, Y. The relationship between EGFR mutation status and clinic-pathologic features in pulmonary adenocarcinoma. *Pathol Res Pract* **214**, 450–454 (2018).
101. Özçelik, N. *et al.* Regional distribution of genetic mutation in lung cancer in Turkey (REDIGMA). *Tuberk Toraks* **67**, 197–204 (2019).
102. Demiray, A. *et al.* The Frequency of EGFR and KRAS Mutations in the Turkish Population with Non-small Cell Lung Cancer and their Response to Erlotinib Therapy. *Balkan J Med Genet* **21**, 21 (2018).
103. Komurcuoglu, B. *et al.* Investigation of EGFR and ALK mutation frequency and treatment results in advanced non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Ther* **19**, S183–S190 (2023).
104. Hsu, F., Nichol, A., Toriumi, T. & De Caluwe, A. Miliary metastases are associated with epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer: a population-based study. *Acta Oncol (Madr)* **56**, 1175–1180 (2017).
105. Doebele, R. C. *et al.* Oncogene status predicts patterns of metastatic spread in treatment-naïve nonsmall cell lung cancer. *Cancer* **118**, 4502–4511 (2012).
106. Dafni, U., Tsourti, Z., Vervita, K. & Peters, S. Immune checkpoint inhibitors, alone or in combination with chemotherapy, as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. A systematic review and network meta-analysis. *Lung Cancer* **134**, 127–140 (2019).
107. Brahmer, J. *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* **373**, 123–135 (2015).

108. Fehrenbacher, L. *et al.* Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* **387**, 1837–1846 (2016).
109. Yuan, J. *et al.* Novel technologies and emerging biomarkers for personalized cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer* **4**, (2016).
110. Akyürek, N. , Ö. B. , N. D. , S. D. S. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri İçin Moleküler Testler Tanı Rehberi 2018. Patoloji Dernekleri Federasyonu; 2021. http://www.turkpath.org.tr/Akciger_Kanseri_Kilavuz_2021.
111. Erratum: Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial (The Lancet (2017) 389(10066) (255–265) (S014067361632517X) (10.1016/S0140-6736(16)32517-X)). *The Lancet* **389**, e5 (2017).
112. Chen, D. *et al.* Prognostic implications of programmed death ligand 1 expression in resected lung adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* **58**, 888–898 (2020).
113. Ota, K. *et al.* Induction of PD-L1 expression by the EML4-ALK oncoprotein and down stream signaling pathways in non-small cell lung cancer. *Clinical Cancer Research* **21**, 4014–4021 (2015).
114. Aggarwal, A. *et al.* Comprehensive molecular analysis of driver mutations in non-small cell lung carcinomas and its correlation with PD-L1 expression, An Indian perspective. *Pathol Res Pract* **253**, 155013 (2024).
115. Rangachari, D. *et al.* Correlation between classic driver oncogene mutations in EGFR, ALK, or ROS1 and 22C3-PD-L1 $\geq 50\%$ expression in lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* **12**, 878 (2017).
116. Elliott, J. *et al.* ALK inhibitors for non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* **15**, (2020).
117. Sweis, R. F. *et al.* Concurrent EGFR Mutation and ALK Translocation in Non-Small Cell Lung Cancer. doi:10.7759/cureus.513.

118. Takamochi, K. *et al.* Programmed death-ligand 1 expression and its associations with clinicopathological features, prognosis, and driver oncogene alterations in surgically resected lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* **161**, 163–170 (2021).
119. Pandey, R. K. *et al.* Correlation between Programmed Death Ligand-1(PD-L1) Expression and Driver Gene Mutations in Non-Small Cell Lung Carcinoma-Adenocarcinoma Phenotype. *Asian Pac J Cancer Prev* **23**, 131–142 (2022).
120. Han, B. *et al.* EGFR mutation prevalence in Asia-Pacific and Russian patients with advanced NSCLC of adenocarcinoma and non-adenocarcinoma histology: The IGNITE study. *Lung Cancer* **113**, 37–44 (2017).
121. Dearden, S., Stevens, J., Wu, Y. L. & Blowers, D. Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: Meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Annals of Oncology* **24**, 2371–2376 (2013).
122. Sholl, L. M. *et al.* Multi-institutional Oncogenic Driver Mutation Analysis in Lung Adenocarcinoma: The Lung Cancer Mutation Consortium Experience. *J Thorac Oncol* **10**, 768–777 (2015).