

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ
HASTALARININ TANI ANI DOKU ÖRNEKLERİNDE
PD-L1 VE PD-1 EKSPRESYONU DÜZEYLERİ VE BU
DÜZEYLERİN HASTALIK PROGNOZU İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. DAMLA OKAY

TEZ DANIŐMANI

Prof. Dr. AHMET ÖZET

ANKARA

HAZİRAN 2018

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ
HASTALARININ TANI ANI DOKU ÖRNEKLERİNDE
PD-L1 VE PD-1 EKSPRESYONU DÜZEYLERİ VE BU
DÜZEYLERİN HASTALIK PROGNOZU İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. DAMLA OKAY

TEZ DANIŐMANI

Prof. Dr. AHMET ÖZET

ANKARA

HAZİRAN 2018

TEŞEKKÜRLER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre içerisinde her türlü bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, bana yol gösteren, bana her konuda yardımcı olmaya çalışan en başta tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet Özet olmak üzere tüm hocalarıma çok teşekkür ederim.

Ayrıca tezimi yaparken bana büyük destekleri olan Prof. Dr. Nalan Akyürek ve Doç. Dr. Bülent Çelik hocalarıma da çok teşekkür ederim.

Berber çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda çalışan tüm personel arkadaşlarıma destekleri için teşekkür ederim.

Ve bugünlere gelmemi sağlayan, koşulsuz sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim ve her gün onlar gibi olabilmek adına çalıştığım biricik annem Sibel Ünal ve babam Hüseyin Ünal'a çok teşekkür ederim.

Son olarak beni her zaman destekleyen, cesaretlendiren ve kötü zamanlarımda her şeyi yapmaya muktedir olduğumu hatırlatan hayat ortağım biricik eşim Ahmet Okay'a minnetle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar	vi
ŞEKİLLER	viii
KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Akciğer Kanserinde Epidemiyoloji	4
2.2 Akciğer Kanserinde Etiyoloji	7
2.2.1. Sigara	7
2.2.2. Pasif İçicilik	7
2.2.3. Diyet	8
2.2.4. Alkol	8
2.2.5. Egzersiz ve Fiziksel Aktivite	8
2.2.6. Hava Kirliliği	9
2.2.7. Mesleksel Maruziyet	9
2.2.8. Genetik Faktörler	9
2.3 Akciğer Kanserinde Patolojik Sınıflama	10
2.4 Akciğer Kanserinde Evreleme	14
2.5 Kanser İmmün Sürveyansı	16
2.6 Kanser İmmün Düzenleme	19
2.7 İmmün Kontrol Noktaları ve İmmüno-Onkoloji	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1 Olguların Seçilmesi ve Verilerin Toplanması	27
3.2 İmmünohistokimyasal Boyama	28
3.3 İstatistiksel Analiz	29

4. BULGULAR	30
4.1 Hastaların Demografik Özellikleri ve İmmünohistokimyasal Bulgular	30
4.2 Klinik Özellikler ile İmmünohistokimyasal Bulguların İlişkisi	32
4.3 İmmünohistokimyasal Bulgular ve 1 Yıllık Ortalama Sağkalım Süresi İlişkisi	35
4.4 Klinik Özellikler ve 1 Yıllık Ortalama Sağkalım Süresi İlişkisi	39
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR	52
7. ÖZET	55
8. SUMMARY	57
9. KAYNAKLAR	59

TABLÖLAR

Tablo-1 Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde TNM sınıflaması (8. Baskı)	14
Tablo-2 Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde TNM sınıflamasına göre evreleme (8. Baskı)	16
Tablo-3 Küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının demografik ve klinik özellikleri	31
Tablo-4 Küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında immünokimyasal boyanma bilgileri	32
Tablo-5 Hastalar farklı PD-L1 ekspresyon yüzdeleri kesim noktası alınarak gruplara ayrıldığında gruplar arasındaki 1 yıllık ortalama sağkalım süresi ilişkisi	35
Tablo-6 Hastalar PD-1 ekspresyon yüzdesi ile gruplara ayrıldığında gruplar arası ile 1 yıllık ortalama sağkalım süresi ilişkisi	36
Tablo-7 Adenokarsinom tanıli hastalar farklı PD-L1 ekspresyon yüzdeleri kesim noktası alınarak gruplara ayrıldığında gruplar arasındaki 1 yıllık ortalama sağkalım süresi ilişkisi	36
Tablo-8 Yassı hücreli karsinom tanıli hastalar farklı PD-L1 ekspresyon yüzdeleri kesim noktası alınarak gruplara ayrıldığında gruplar arasındaki 1 yıllık ortalama sağkalım süresi ilişkisi	37
Tablo-9 Evre 1-2 küçük hücreli dışı akciğer karsinomu tanıli hastaların farklı PD-L1 ekspresyon yüzdeleri kesim noktası alınarak gruplara ayrıldığında gruplar arasındaki 1 yıllık ortalama sağkalım süresi ilişkisi	38
Tablo-10 Evre 3 küçük hücreli dışı akciğer karsinomu tanıli hastaların farklı PD-L1 ekspresyon yüzdeleri kesim noktası alınarak gruplara ayrıldığında gruplar arasındaki 1 yıllık ortalama sağkalım süresi ilişkisi	38

Tablo-11 Evre 4 küçük hücreli dışı akciğer karsinomu tanılı hastaların farklı PD-L1 ekspresyon yüzdeleri kesim noktası alınarak gruplara ayrıldığında gruplar arasındaki 1 yıllık ortalama sağkalım süresi ilişkisi

39



ŞEKİLLER

- Şekil-1** T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından yayınlanan 2014 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri'ne göre erkeklerde en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları (dünya standart nüfusu, 100.000 kişide) 5
- Şekil-2** T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından yayınlanan 2014 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri'ne göre kadınlarda en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları (dünya standart nüfusu, 100.000 kişide) 5
- Şekil-3** T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından yayınlanan 2014 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri'ne göre tüm yaş gruplarındaki erkeklerde en sık görülen bazı kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları 6
- Şekil-4** T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından yayınlanan 2014 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri'ne göre tüm yaş gruplarındaki kadınlarda en sık görülen bazı kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları 6
- Şekil-5** Kanser immün düzenleme aşamaları: 1) Eliminasyon 2) Denge 3) Kaçış 23
- Şekil-6** İmmün kontrol noktalarından ilk tespit edileni CTLA-4 ve ligandı 25
- Şekil-7** PD-1 ile ligandları olan PD-L1 ve PD-L2'nin etkileşimi 26

KISALTMALAR

PD-1	: Programlanmış hücre ölümü-1
PD-L1	: Programlanmış hücre ölümü ligandı 1
PD-L2	: Programlanmış hücre ölümü ligandı 2
IFN-γ	: İnterferon γ
IL-12	: İnterlökin 12
TRAIL	: Tümör nekrotizan faktör ilişkili apoptoz indükleyici ligand
STAT3	: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3
BCL-2	: B hücre lenfoma 2
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
TGF-β	: Transforme edici büyüme faktörü beta
Treg hücre	: Regülatuar T hücreler
MDSC	: Myeloid kökenli baskılayıcı hücreler
IL-10	: İnterlökin 10
CTLA-4	: Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen 4
IL-2	: İnterlökin 2
TCR	: T hücre reseptörü
TNF-α	: Tümör nekrotizan faktör alfa

1. GİRİŞ

Akciğer kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde kanser sıklığı açısından erkeklerde prostat kanserinden sonra, kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sıklıkta gelmektedir (1). Türkiye'de ise T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından yayınlanan 2014 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri'ne göre akciğer kanseri tüm yaş gruplarında erkeklerde en sık görülen kanser iken, kadınlarda beşinci sırada yer almaktadır. Türkiye'de görülen akciğer kanserlerinin % 79,2'si küçük hücreli dışı akciğer kanseridir ve bu grupta % 43,8 ile en çok adenokanser görülmektedir. Adenokanseri, % 37,5 görülme yüzdesi ile yassı hücreli akciğer kanseri izlenmektedir (2).

Akciğer kanseri, kanser ilişkili ölümlerin dünya genelinde en sık nedenidir. Bunun en önemli nedenlerinden biri akciğer kanserlerinin tanı anında yarısından fazlasının metastatik olmasıdır. Ve bir diğer neden de mevcut tedavi rejimlerine rağmen akciğer kanserinde hastalık progresyonu önlenememesidir. Bu nedenle akciğer kanseri tedavisinde özellikle de heterojen bir grup olan küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde yeni tedavi ajanları araştırılmaktadır. Bunlardan en başta gelenleri hedefe yönelik tedavilerdir. EGFR mutasyonu, ALK rearanjmanı, ROS-1 rearanjmanına yönelik tirozin kinaz inhibitörleri bu grubun en önemli örnekleri olup akciğer adenokarsinomu tedavisinde önemli bir adım atılmasını sağlamışlardır (3).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde kullanılmak üzere araştırılan bir diğer tedavi yöntemi ise immünoterapidir. Programmed cell death (Programlanmış hücre ölümü)-1/PD-1 özellikle aktive T lenfositlerin membranında lokalize inhibitör bir reseptördür. Programmed cell death ligand (Programlanmış hücre ölümü ligandı)-1/PD-L1 ve Programmed cell death ligand (Programlanmış hücre ölümü ligandı)-2/PD-L2 olmak üzere iki ligandı bulunmaktadır. Fakat daha sıklıkla görülen ligandı PD-L1'dir. PD-L1 küçük hücreli dışı akciğer kanseri, malign melanom, renal hücreli karsinom, mide kanseri ve daha birçok kanser hücresi tarafından eksprese olmaktadır. PD-1 ve PD-L1'in etkileşimi sayesinde tümör hücrelerinin hastanın immün sisteminden kaçabildiği saptanmıştır (4). Bu nedenle bu etkileşimi bloke eden ajanlar günümüzde tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Fakat aynı zamanda tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonunun prognoz ile ilişkisi de araştırılmaktadır. Bu sayede hem PD-L1'in ilerde prognostik kriter olarak kullanımı söz konusu olup hem de bu tedavilerin yarar sağlayacağı hasta popülasyonun netleşmesini sağlamak amaçlanmıştır. Bazı araştırmalarda gösterilmiştir ki tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonu küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde (5), meme kanserinde (6), malign melanomda (7), mide kanserinde (8) kötü prognozla ilişkilidir.

Bu araştırmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda takip edilen küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda tanı anı doku

örneklerindeki PD-1 ve PD-L1 ekspresyon düzeyleri ile prognoz ilişkisi araştırılmaktadır.

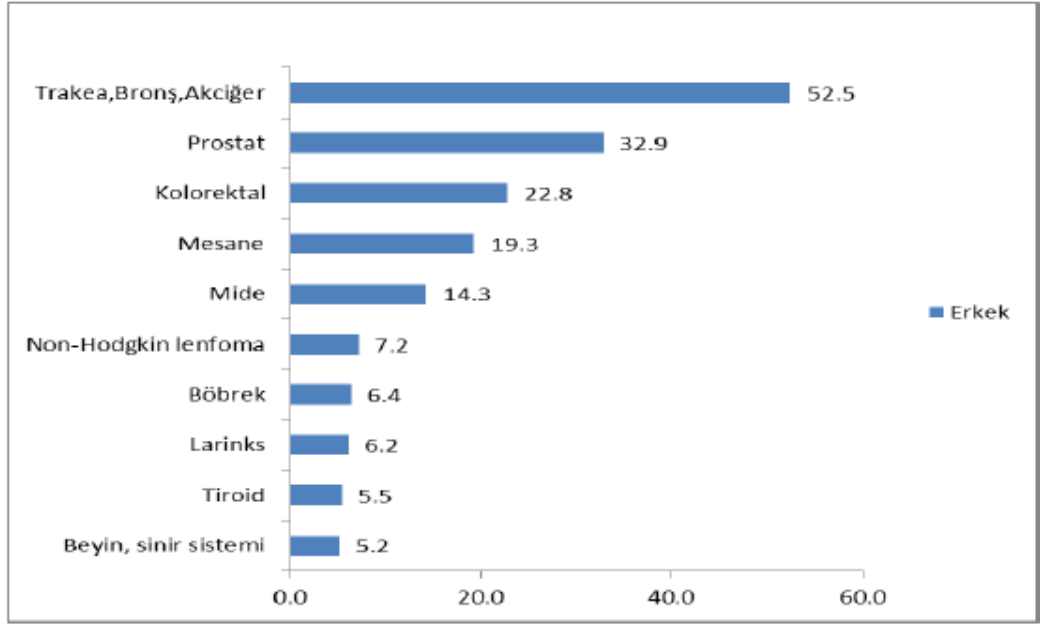


2. GENEL BİLGİLER

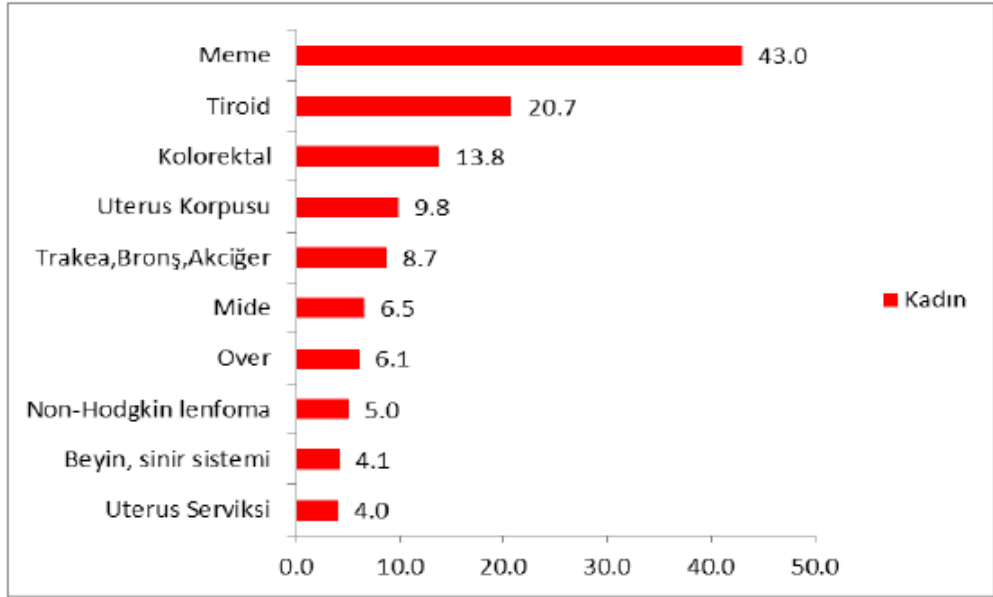
2.1 Akciğer Kanserinde Epidemiyoloji

Akciğer kanseri dünyada kadınlarda ve erkeklerde ikinci sıklıkta görülmesine rağmen en sık mortaliteye neden olan kanserdir. Gelişmiş ülkelerde sigara tüketiminin azalmasına bağlı olarak akciğer kanseri insidansı azalmakta fakat gelişmekte olan ülkelerde halen sigara tüketiminin artarak devam etmesi nedeni ile akciğer kanseri insidansı artmaktadır.

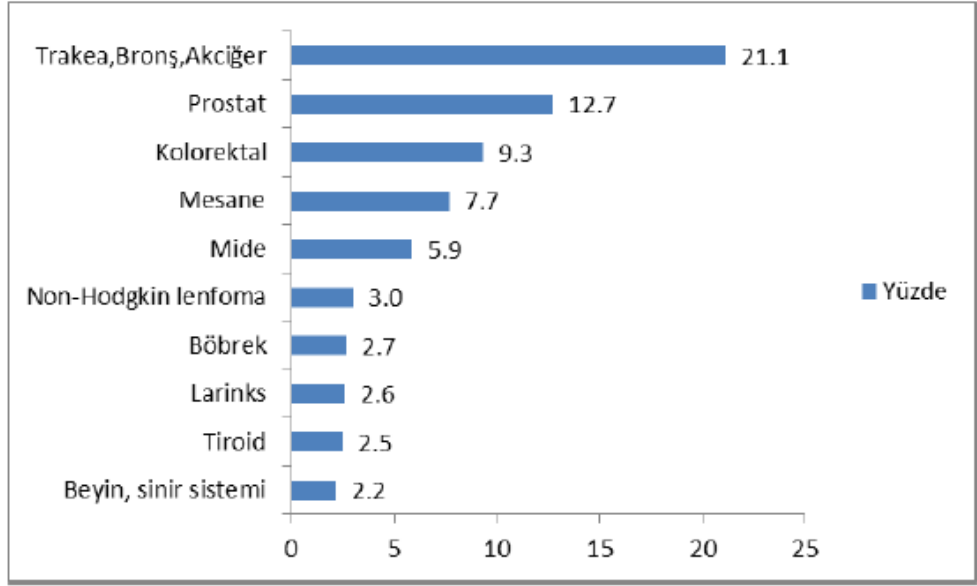
Türkiye’de ise T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından yayınlanan 2014 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri’ne göre akciğer kanseri, görülme sıklığı açısından erkeklerde birinci, kadınlarda ise meme, tiroid, kolorektal, uterus korpusu kanserlerinden sonra beşinci sırada yer almaktadır. Türkiye’de 2014 yılında yaşa standardize kanser hızı erkeklerde yüz binde 246,8 kadınlarda ise yüz binde 173,6’dır. Toplamda kanser insidansı ise yüz binde 210,2’dır. Tüm yaş grupları total değerlendirildiğinde tüm kanserlerin erkeklerde % 21,1’ini, kadınlarda % 5’ini akciğer kanseri oluşturmaktadır (2).



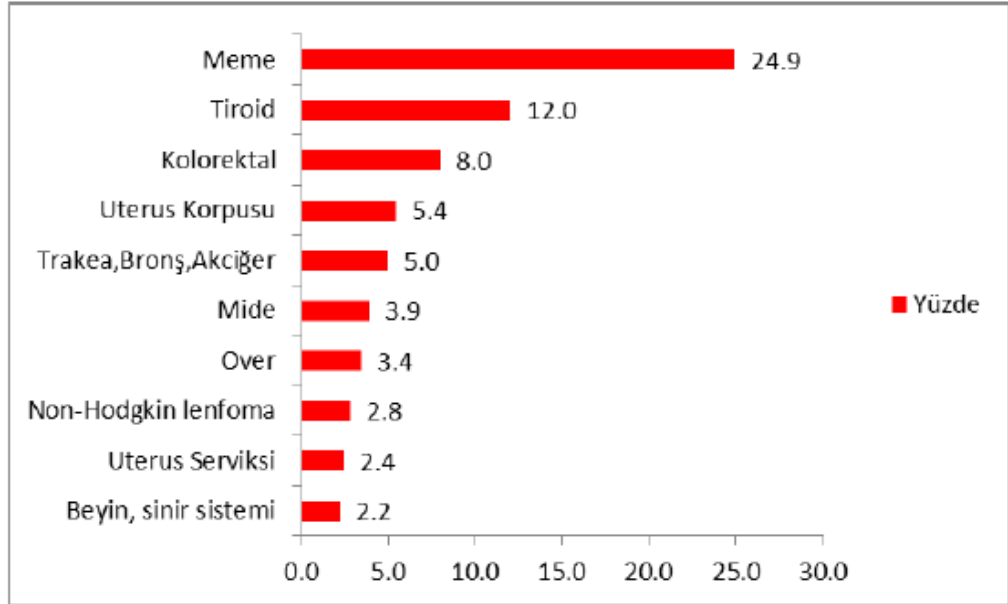
Şekil-1 T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından yayınlanan 2014 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri'ne göre erkeklerde en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları (dünya standart nüfusu, 100.000 kişide)



Şekil-2 T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından yayınlanan 2014 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri'ne göre kadınlarda en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları (dünya standart nüfusu, 100.000 kişide)



Şekil-3 T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından yayınlanan 2014 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri'ne göre tüm yaş gruplarındaki erkeklerde en sık görülen bazı kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları



Şekil-4 T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından yayınlanan 2014 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri'ne göre tüm yaş gruplarındaki kadınlarda en sık görülen bazı kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları

2.2 Akciğer Kanserinde Etiyoloji

2.2.1. Sigara

1950'li yıllardan beri bilinmektedir ki sigara tüketimi akciğer kanserinin en önemli nedenidir (9). Akciğer kanserlerinin % 90'ından fazlası halen sigara içen veya sigara içmiş ve bırakmış insanlarda görülmektedir. Hiç sigara içmemiş insanlara göre sigara içmiş ve bırakmış insanlarda akciğer kanseri görülme riski en az 9 kat, halen sigara içen insanlarda ise akciğer kanser görülme riski en az 20 kat arttığı saptanmıştır. İçilen sigaranın miktarı ve süresi arttıkça akciğer kanseri riskinin de arttığı belirtilmiştir. Bu bilgilerin yaygınlaşması ile gelişmiş ülkelerde sigara tüketimi azalmaya başlamıştır ve bunun yansıması olarak bu ülkelerde akciğer kanseri insidansı azalmaya başlamıştır. Sigara tüketimi özellikle küçük hücreli ve yassı hücreli akciğer kanseri riskini arttırsalar da esasında tüm ana akciğer kanseri tiplerinin gelişme riskini arttırmaktadır (10).

2.2.2. Pasif İçicilik

Akciğer kanseri hastalarının % 1,6'sında pasif içiciliğin etiyojide yer aldığı bilinmektedir (11). Yine bir çalışmaya göre çocukluk çağında pasif içiciliğe maruz kalmış olmak yetişkin dönemde akciğer kanseri riskini 3,6 kat arttırmaktadır (12).

2.2.3. Diyet

Yetişkin dönemde az sebze ve meyve tüketen insanlarda akciğer kanseri gelişme riskinin arttığına saptanmasının üzerine bazı besinlerin akciğer kanserinde koruyucu olup olmadığı araştırılmaya başlanmıştır. Özellikle araştırılan alfa-tokoferol, beta-karoten veya retinolün akciğer kanserini önlediğine dair net kanıt bulunamamıştır. Ayrıca sigara içenler ve asbestosa maruz kalanlar gibi akciğer kanseri gelişme riski yüksek olan insanlarda beta-karoten alımının akciğer kanseri insidansını ve akciğer kanseri mortalitesini arttırdığı saptanmıştır (13, 14).

2.2.4. Alkol

Yedi prospektif çalışmanın yapılan analizinde günde 30gr'dan fazla alkol tüketen insanların hiç alkol tüketmeyen insanlara göre akciğer kanserine yakalanma riski hafifçe daha yüksek bulunmuştur (15).

2.2.5. Egzersiz ve Fiziksel Aktivite

Fiziksel olarak aktif olmanın birçok kanser çeşidine yakalanma riskini azalttığı bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada Avrupa'da kanser hastalarının % 9-19'unun yeterli fiziksel aktivite yapmamış olmasının da etiyolojide rol oynadığı saptanmıştır (16). Orta ve yüksek seviyede fiziksel aktivitede bulunan kişilerde % 13 ile % 30 arasında akciğer kanserine yakalanma riskinde azalma saptanmıştır (17).

2.2.6. Hava Kirliliği

Hava kirliliği oksidatif strese, inflamasyona, prokoagülatif durumun indüksiyonuna ve otonom sinir sisteminin disfonksiyonuna neden olarak akciğer kanserine neden olmaktadır (18). Avrupa’da akciğer kanseri olan hastaların % 11’inin etiolojisinde hava kirliliğinin olduğu saptanmıştır (11).

2.2.7. Mesleksel Maruziyet

Silika ve asbest iyi bilinen insan karsinojenleridir. Silika ve asbeste maruz kalan çalışanlar akciğer kanseri gelişmesi açısından yüksek risktedirler. Arsenik, benzen, vinil klorid ve daha birçok madde de çeşitli sektörlerde çalışan bireylerde kanser riskini arttırmaktadır. Ayrıca uranyum madenlerinde çalışanlar ve nükleer tesislerde çalışanlar da radyoaktif madde maruziyeti nedeni ile artmış akciğer kanseri riskine sahiptirler (19).

2.2.8. Genetik Faktörler

Akciğer kanserinin bazı ailelerde daha çok görüldüğünün anlaşılmasından sonra, geçtiğimiz yıllarda bu hastalığın oluşmasına zemin hazırlayacak genetik temeller araştırılmaya başlanmıştır. Tümör supresör p53 ve RB genindeki kalıtsal mutasyonlara sahip bireylerin artmış akciğer kanseri riskine sahip oldukları bilinmektedir (20, 21). Ayrıca EGFR’deki nadir bir germline mutasyonu (T790M) ise bir ailede multipl küçük hücreli dışı akciğer kanseri vakaları ile

ilişkilendirilmiştir (22). Son dönemde yapılan bazı çalışmalarda 5p15, 6p21 ve 15q25 gen lokuslarının akciğer kanseri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (23-25).

2.3 Akciğer Kanserinde Patolojik Sınıflama

Dünya Sağlık Örgütü akciğer kanserlerini hücre tiplerine göre 4 gruba ayırır. Bunlar, küçük hücreli akciğer kanseri, adenokarsinom, yassı hücreli akciğer karsinomu ve büyük hücreli akciğer karsinomudur. Adenokarsinom, yassı hücreli akciğer karsinomu ve büyük hücreli akciğer karsinomuna topluca küçük hücreli dışı akciğer kanseri ismi verilmektedir.

Türkiye’de görülen akciğer kanserlerinin %79,2’si küçük hücreli dışı akciğer kanseridir ve bu grupta %43,8 ile en çok adenokarsinom görülmektedir. Adenokarsinomu, %37,5 görülme yüzdesi ile yassı hücreli akciğer karsinomu, %1,8 görülme yüzdesi ile büyük hücreli akciğer karsinomu izlemektedir.

Akciğer kanseri tanı ve tedavisindeki gelişmeler nedeni ile Dünya Sağlık Örgütü 2015’te yenilenmiş bir akciğer kanseri sınıflaması sunmuştur (26).

Akciğer Kanserleri Dünya Sağlık Örgütü 2015 Sınıflaması:

1.Epityyal Tümörler:

Adenokarsinom

Lepidik adenokarsinom

Asiner adenokarsinom

Papiller adenokarsinom

Mikropapiller adenokarsinom

Solid adenokarsinom
İnvaziv müsinöz adenokarsinom
 Mikst invaziv müsinöz ve non-müsinöz adenokarsinom
Kolloid adenokarsinom
Fötal adenokarsinom
Enterik adenokarsinom
Minimal invaziv adenokarsinom
 Non-müsinöz/Müsinöz
Preinvaziv lezyonlar
 Atipik adenomatöz hiperplazi
 Adenokarsinoma in situ
 Non-müsinöz/Müsinöz
Skvamöz hücreli karsinom
 Keratinize skuamöz hücreli karsinom
 Non-keratinize skuamöz hücreli karsinom
 Bazaloid skuamöz hücreli karsinom
Preinvaziv lezyon
 Skvamöz hücreli karsinom in situ
Nöroendokrin tümörler
 Küçük hücreli karsinom
 Kombine küçük hücreli karsinom
 Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
 Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Karsinoid tümör
 Tipik karsinoid tümör
 Atipik karsinoid tümör
Preinvaziv lezyon
 Diffüz idiopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi
Büyük hücreli karsinom
Adenoskuamöz karsinom
Sarkomatoid karsinomlar

Pleomorfik karsinom

İğsi hücreli karsinom

Dev hücreli karsinom

Karsinosarkom

Pulmoner blastom

Diğer ve sınıflandırılmayan karsinomlar

Lenfoepitelyoma-benzeri karsinom

Nut karsinomu

Tükrük bezi tipi tümörler

Mukoepidermoid karsinom

Adenoid kistik karsinom

Epitelyal myoepitelyal karsinom

Pleomorfik adenom

Papillomlar

Skvamöz hücreli papillom

Egzofitik/inverted

Glandüler papillom

Mikst skuamöz hücreli ve glandüler papillom

Adenomlar

Sklerozan pnömositom

Alveolar adenom

Papiller adenom

Müsinöz kist adenom

Müsinöz gland adenomu

2. Mezenkimal Tümörler

Pulmoner hamartom

Kondrom

PEComatöz tümörler

Lenfanjioleiomyomatosis

PEComa, benign

Şeffaf hücreli tümör

PEComa, malign

Konjenital peribronşial myofibroblastik tümör

Diffüz pulmoner lenfanjiomatozis

İnflamatuvar myofibroblastik tümör

Epiteloid hemanjiyomatoz

Plöropulmoner blastom

Sinoviyal sarkom

Pulmoner arter intimal sarkomu

EWSR1-CREB1 translokasyonu ile giden pulmoner miksoid sarkom

Myoepitelyal tümörler

Myoepitelyoma

Myoepitelyal karsinom

3. Lenfositik Tümörler

Mukoza ilişkili lenfoid dokunun ektranodal marjinal zon lenfoması

Diffüz büyük B hücreli lenfoma

Lenfomatoid granülomatozis

İntravasküler büyük B hücreli lenfoma

Pulmoner Langerhans hücreli histiositozis

Erdheim-Chester hastalığı

4. Ektopik Orijinli Tümörler

Germ hücreli tümörler

Teratom, matür

Teratom, immatür

İntrapulmoner timoma

Melanom

Menenjiom, sınıflandırılmayan

5. Metastatik Tümörler

2.4 Akciğer Kanserinde Evreleme

Akciğer kanseri tanısı konulduktan sonra seçilecek tedavinin ve izlenecek yolun belirlenmesi için hastalığın evresinin belirlenmesi muhakkak gereklidir. Ayrıca hastalığın evresinin saptanması ile hastalık prognozu hakkında da bilgi sahibi olunur. Bu çalışmada incelenen küçük hücreli dışı akciğer kanseri evrelemesinde TNM sistemi kullanılmaktadır. Bu sistemde T primer tümörü, N bölgesel lenf nodlarını ve M uzak metastazı tanımlar. Günümüzde 8. baskısı kullanılmaktadır. TNM sınıflaması tablo-1’de, TNM sınıflamasına göre evreleme ise tablo-2’de belirtilmiştir.

Tablo-1 Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde TNM sınıflaması (8. Baskı)

Primer Tümör (T)	
Tx	Balgam ya da bronkoalveoler lavaj sitolojisinde malign hücrelerin tespit edilmesi fakat görüntüleme yöntemleri ya da bronkoskopik olarak tümörün gösterilememesi
T0	Primer tümöre ait kanıt yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör en büyük çapı ≤ 3 cm, akciğer ya da visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lobar bronşun daha proksimaline invazyon bulgusu yok T1a(mi): minimal invaziv adenokarsinom T1a: tümör en büyük çapı ≤ 1 cm T1b: tümör en büyük çapı > 1 cm fakat ≤ 2 cm T1c: tümör en büyük çapı > 2 cm fakat ≤ 3 cm
T2	Tümör en büyük çapı > 3 cm fakat ≤ 5 cm, veya aşağıdaki özelliklerden birine sahip; <ul style="list-style-type: none">• Karinaya uzaklığından bağımsız olarak ana bronş tutulumun karina tutulumu olmadan olması• Visseral plevra invazyonu• Hilusa uzanan, akciğerin bir kısmını ya da tamamını kapsayan atelettazi ya da obstrüktif pnömoni ile beraber olması T2a: tümör en büyük çapı > 3 cm fakat ≤ 4 cm T2b: tümör en büyük çapı > 4 cm fakat ≤ 5 cm

T3	Tümör en büyük çapı > 5 cm fakat ≤ 7 cm veya primer tümör ile aynı lobdaki başka tümör nodülü veya nodüllerinin varlığı veya direk olarak aşağıdaki yapılardan birini invaze etmiş olması: <ul style="list-style-type: none"> • Göğüs duvarı (pariyetal plevra ve süperior sulkus tümörleri dahil) • Frenik sinir • Pariyetal perikard
T4	Tümör en büyük çapı > 7 cm veya primer tümörün olduğu lobdan başa ipsilateral loblarda tümör nodül veya nodüllerinin olması veya aşağıdaki yapılardan birini invaze etmiş olması: <ul style="list-style-type: none"> • Diafragma • Mediastinum • Kalp • Büyük damarlar • Trakea • Rekürren laringeal sinir • Özefagus • Vertebra korpusu • Karina
Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu (N)	
Nx	Bölgesel lenf nodu tutulumu değerlendirilememekte
N0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf nodu tutulumu ve intrapulmoner lenf nodu tutulumu mevcut
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodu tutulumu mevcut
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral ya da kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf nodu tutulumu mevcut
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz mevcut M1a: Kontralateral lobda başka tümör nodülü veya nodüllerin olması; plevral veya perikardiyal nodül/nodüllerin olması veya malign plevral veya perikardiyal effüzyonun olması M1b: Tek ekstratorasik metastaz mevcut M1c: Bir veya daha çok organda multipl ekstratorasik metastaz mevcut

Tablo-2 Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde TNM sınıflamasına göre evreleme (8. Baskı)

	N0	N1	N2	N3	M1a	M1b	M1c
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

2.5 Kanser İmmün Sürveyansı

İlk olarak 1909 yılında Erlich, yeni oluşmuş yapı değiştirmiş hücrelerin vücutta sürekli oluştuğu ve immün sistemin bu hücreleri hücreler henüz klinik belirti vermeden yakalayıp eradike ettiği düşüncesini ortaya koymuştur. 19. yüzyılın ortalarında tümör transplantasyon modellerinden gelen kanıtlarla tümörlerin immün sistem tarafından kontrol altında tutulabileceği kanıtlanmıştır. Bu düşünce immün sürveyansın temeli olup ilk olarak Burnet ve Thomas tarafından kanıtlanmıştır (27). Fakat ilerleyen dönemde 1970’li yıllara kadar çalışmalar immün sürveyansı destekleyecek kanıtlar bulamamıştır. Bunun nedenlerinden biri fare modeli deneylerde immüsupresyon için atimik farelerin kullanılmasıdır. Fakat daha sonra anlaşılmıştır ki timusu olmayan farelerde daha

az sayıda T hücresi olmasına rağmen bu farelerde yeterli miktarda fonksiyonel $\alpha\beta$ T hücre reseptörüne sahip lenfositler bulunmaktadır. Dolayısıyla bu eksik olan hücrelerin tümör formasyonu üzerine etkisi bilinmemektedir. Ayrıca o dönemde natural killer hücreler gibi timus bağımlı olmayan hücreler henüz keşfedilmemiştir. Bunlardan başka o dönemde yapılan fare çalışmalarında deney farelerinin farklı özellikleri, kanserojen maddeleri nasıl ve hangi enzimlerle aktive ettikleri, bu enzimlerin farklı fare türlerindeki farklı düzeyleri bilinmiyordu ve bu dönemde yapılan fare modelli deneylerde fareler tümör gelişimi için yeterli süre izlenmemiştir. Fakat 1970'lerden sonra natural killer hücrelerin bulunması, farklı deney farelerinin özelliklerinin anlaşılması ile immün sürveyansın destekleyen çalışmalar tekrar ortaya çıkmaya başlamıştır. Özellikle 1994 ile 1998 yılları arasındaki iki buluş kanser immün sürveyansının tekrar gündeme gelmesinde etkili olmuştur. Bunlardan birincisi fare deneylerinde endojen olarak üretilmiş interferon γ (IFN- γ)'nın konağı transplante tümörlerden ve kimyasal olarak indüklenmiş ve spontan gelişmiş tümörlerin oluşumundan koruduğu saptanmıştır. İkinci buluş ise, perforin enzimi olmayan farelerin metilkolantren ile indüklenmiş tümör oluşumuna perforin enzimi olan farelere göre daha yatkın olduğunun saptanmasıdır (28). Bunları takip eden çalışmalarda da immün sürveyansı destekleyen kanıtlar bulunmuştur. Ayrıca anlaşılmıştır ki kanser immün sürveyansında hem doğal immünite hem kazanılmış immünite rol almaktadır. Özellikle, natural killer T hücrelerin, $\gamma\delta$ T hücrelerin, natural killer hücrelerin, $\alpha\beta$ T hücrelerin, IFN- γ ve interlökin-12 (IL-12)'nin genetik, immünokimyasal ve fonksiyonel ablasyonlarının konakta tümör oluşumuna artmış yatkınlık

oluşturduğu anlaşılmıştır. Fare deneylerinden sonra kanser immün sürveyansı insanlarda transplant hastalarında ve primer immün yetmezliği olan hastalarda da araştırılmıştır. İmmün yetmezliği primer veya sekonder nedenlere bağlı olarak gelişmiş hastalarda özellikle viral kaynaklı tümörlerin sıklığının arttığı saptanmıştır. Ayrıca transplant hastalarında görülmüştür ki viral kaynaklı olmayan tümörlerin de sıklığı artmıştır. Bundan başka olarak ilk olarak kutanöz malign melanomlu hastalarda yapılan çalışmalarda tümör içinde lenfositlerin olması artmış sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Bunlar gibi hayvan ve insan tabanlı çalışmalar kanser immün sürveyansını desteklemektedir.

2001 yılında immün sistemin sadece tümör miktarını değil tümör yapısını da etkilediğinin anlaşılması ile kanser immün sürveyansı hipotezinde revizyon gerekmiştir. Bu çalışma ile sağlam immün sistemi olmayan farelerde tümörlerin, immün sistemi sağlam olan farelerdeki tümörlere göre daha immünojenik olduğu saptanmıştır. Bu sayede immün sistemin sadece konağı tümöre karşı korumadığı aynı zamanda tümör immünojenitesini de şekillendirdiği saptanmıştır (29). Bu çalışma ile kanser immün sürveyansı kavramından daha kompleks olan kanser immün düzenleme kavramına geçiş olmuştur.

2.6 Kanser İmmün Düzenleme

İntakt bir immün sisteme sahip hastalarda bile tümör gelişiminin olması kanser immün sürveyans teriminden kanser immün düzenleme terimine geçilmesine neden olmuştur. İmmün düzenleme, 3 fazdan oluşmaktadır: 1) Eliminasyon 2) Denge 3) Kaçış.

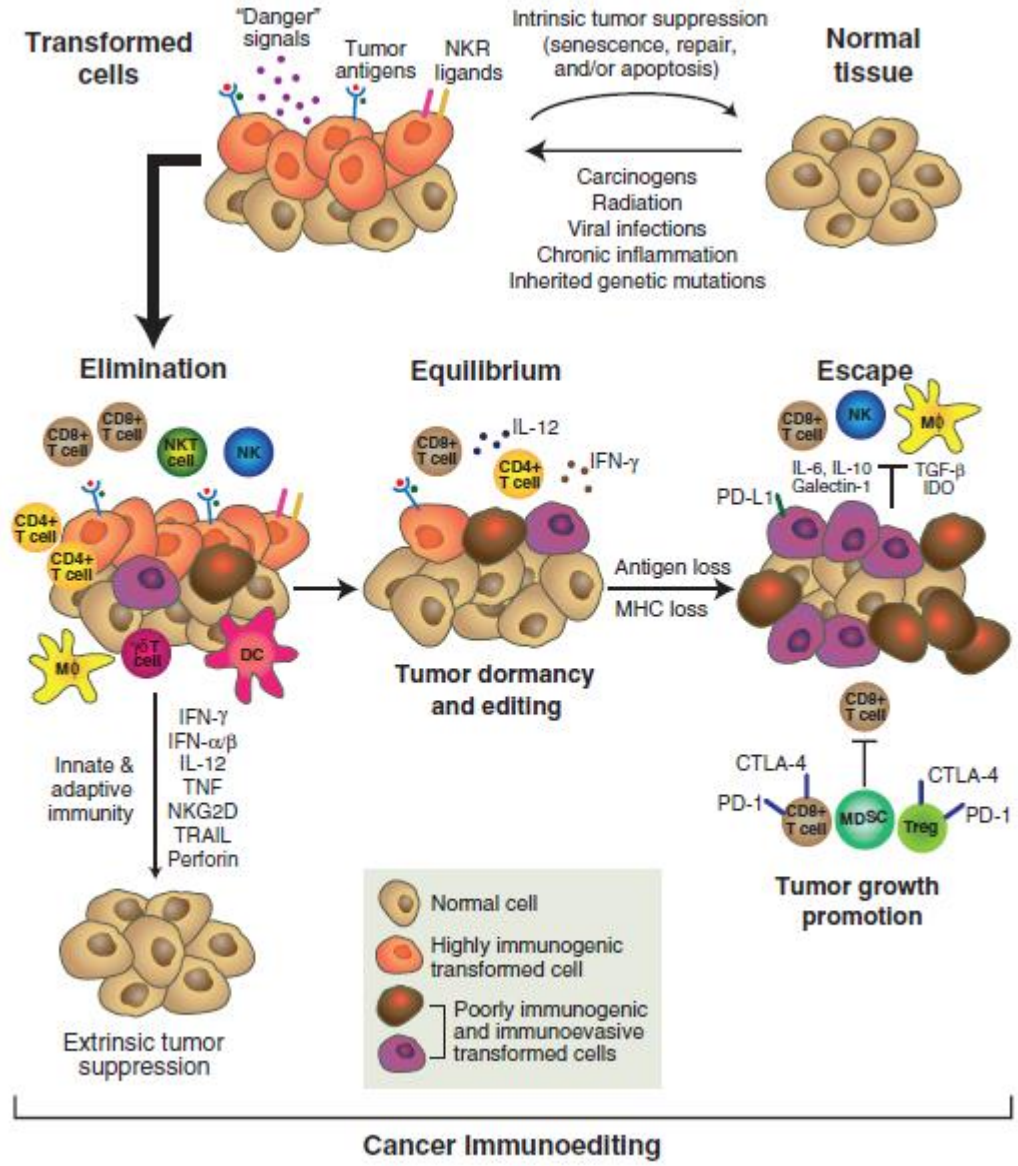
Eliminasyon fazında doğal ve kazanılmış immünite ortak çalışmaktadır. Eliminasyon fazının ilk aşamasında tümör hücrelerinin doğal immünite hücreleri tarafından fark edilmesi yer alır. Bu aşamada 2-3 mm'ye ulaşan solid tümörün angiogeneze ve stromal yeniden yapılanmaya ihtiyaç duyması ve bunun sonucunda tümör tarafından ortama proinflamatuvar sitokinler salınması, bu proinflamatuvar sitokinlerin doğal immünite hücreleri olan natural killer hücreleri, natural killer T lenfositleri, $\gamma\delta$ T hücreleri, makrofajları ve dendritik hücreleri tümör alanına getirmesi ve tümör hücrelerindeki yapıların bu hücreler tarafından fark edilerek doğal immüntenin bu hücrelerinden IFN- γ salgılanmasıdır. Takibinde ikinci aşama olarak doğal immün sistem hücrelerinin salgıladığı IFN- γ anti-proliferatif ve anti-anjiyojenik etki ile apoptozu indükler. Ayrıca IFN- γ ; CXCL10, CXCL9 ve CXCL11'in tümör hücrelerinden ve çevre konak dokularından salgılanmasını sağlayarak anti-anjiyojenik etkiye ilave güç oluşturmaktadır. Nekrotik tümör hücreleri dendritik hücreler tarafından fagosite edilir ve daha sonra bu dendritik hücreler tümörün olduğu bölgeyi drene eden lenf nodlarına yönelir. Oluşan kemokinler de tümör bölgesine daha çok natural killer hücrelerin ve makrofajların gelmesini sağlar. Üçüncü aşamada ise tümörü infiltre

eden natural killer hücreler ve makrofajlar IL-12 ve IFN- γ salgılayarak perforin, tümör nekrotizan faktör ilişkili apoptoz indükleyici ligand (TRAIL), reaktif oksijen ve nitrojen radikalleri gibi sitotoksik mekanizmalar ile daha fazla tümör hücrelerinin öldürülmesini sağlar. Bu aşamada tümörü drene eden lenf nodlarında ise dendritik hücreler tümör antijenlerini naif CD4+ T hücrelere sunarlar, böylece efektör CD4+ T hücrelere dönüşerek tümör antijen spesifik CD8+ T lenfositlerin gelişimini sağlarlar. Dördüncü aşamada ise tümör antijeni spesifik CD4+ ve CD8+ T hücreler primer tümör alanına gelerek sitotoksik T hücreler kalan tümör antijeni eksprese eden tümör hücrelerini elimine ederler. Bu aşama IFN- γ ile şiddetlendirilir. Eğer eliminasyon fazı ile tümör hücrelerinin hepsi yok edilemez ise denge fazına geçilir (28).

Denge fazında tümör hücrelerinin sürekli eliminasyonu ve immün sisteme dirençli tümör varyantlarının oluşumu ile giden dinamik bir süreç vardır. Bu nedenle denge fazı, kanser immün düzenleme fazlarından en uzun olanıdır, yıllarca sürebilir. Bu fazda kazanılmış immünite rol oynamaktadır, özellikle IL-12, IFN- γ , CD4+ ve CD8+ T hücreler rol oynamaktadır. Bu kazanılmış immünite elemanlarına cevap olarak tümör hücreleri sağkalımlarını sağlamak için daha az immünojenik olmaya çalışırlar. Ayrıca tümör hücreleri salgıladıkları sitokinler ile immün sistem hücrelerini bazı dönüşümlere zorlarlar ve immunsupresyonun ön plana geçmesini sağlamaya çalışırlar. Eğer tümör hücreleri, immün sistemin anti-tümör etkinliğini kaldırırsa kaçış fazına geçilir (27).

Kaçış fazında ise immünolojik saptanma ve eliminasyona genetik ve epigenetik değişiklikler ile insensitivite geliştirmiş olan tümör varyantları kontrolsüz bir şekilde çoğalmaya başlarlar. Bu aşamada klinik olarak belirgin malign hastalık ortaya çıkar. Tümör hücreleri birçok mekanizma ile immün sistemden kaçabilir. Tümöral hücre seviyesinde, tümör hücre antijenlerinin kaybı ile azalmış immün fark edilme veya sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3 (STAT3) gibi pro-onkojenik transkripsiyon faktörlerinin persistan aktivasyonu veya B hücre lenfoma 2 (BCL-2) gibi anti-apoptotik efektör moleküllerin ekspresyonu ile immünitenin sitotoksik etkisine direnç geliştirilerek immün sistemden kaçılabilir. Tümör hücre antijenlerinin kaybı 3 yolla olabilir. Birincisi güçlü rejeksiyon antijenlerinin eksprese olmadığı tümör hücrelerinin gelişmesi, ikincisi bu antijenleri tümör spesifik T hücelere sunan MHC sınıf I reseptörlerinin olmaması ve üçüncüsü antijenin MHC sınıf I reseptörü ile sunulması için gerekli olan tümör hücresi içinde antijen işlemden geçirilme fonksiyonunun kaybıdır. Bunların sonucu olarak immunojenik olmayan tümör hücrelerinin seleksiyonu meydana gelir ve bu sayede tümör hücreleri immün sistem tarafından fark edilmezler. Ayrıca immün sistemden kaçma tümör mikroçevresinde immünsupresif ortamın oluşturulması ile de olur. Tümör hücrelerinin vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β), galektin-3 ve indolamin 2,3-dioksijenaz gibi immünsupresif sitokinleri salgılaması veya immünsupresyon efektör hücreleri olarak çalışan regülatuar immün hücrelerin ortama gelmesi ile bu immünsupresif ortam oluşturulabilir. Regülatuar T hücreleri (Treg hücreleri) ve myeloid kökenli

baskılayıcı hücreler (MDSC) konak koruyucu antitümör cevapları inhibe eden immüsupresif lökosit tiplerinden en önemli ikisidir. Treg hücreler interlökin-10 (IL-10) ve TGF- β gibi immüsupresif sitokinleri salgılayarak, sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen 4 (CTLA-4), PD-1 ve PD-L1 gibi negatif ko-stimulatuar molekülleri eksprese ederek ve sitotoksik T lenfosit fonksiyonunun devam etmesi için gerekli olan interlökin-2 (IL-2)'yi tüketerek tümör spesifik T lenfositlerin fonksiyonlarını inhibe ederler. Myeloid kökenli baskılayıcı hücreler ise Treg hücreleri uyararak, TGF- β salgılayarak, T hücre fonksiyonu için gerekli arjinin, triptofan ve sistein gibi amino asitleri tüketerek ya da ayırarak veya tümör spesifik T hücrelerdeki kemokin reseptörlerini ve T hücre reseptörlerini nitratlayarak lenfosit fonksiyonlarını inhibe ederler (29). Kanser immün düzenleme aşamaları Şekil-5'te özetlenmiştir (29).



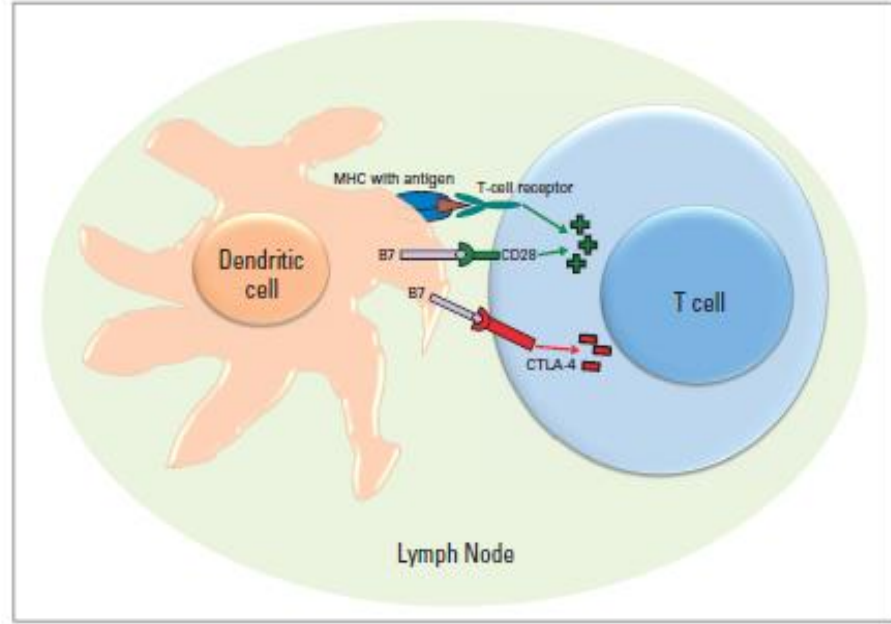
Şekil-5 Kanser immün düzenleme aşamaları: 1) Eliminasyon 2) Denge 3) Kaçış

2.7 İmmün Kontrol Noktaları ve İmmüno-Onkoloji

T hücre aktivasyonu birden fazla uyarıcı sinyal gerektiren kompleks bir olaydır. Antijen sunan hücrenin MHC-peptid kompleksine bağlı antijenin T hücre yüzeyindeki T hücre reseptörüne (TCR) bağlanması T hücre aktivasyonu için

yeterli değildir. Aynı zamanda antijen sunan hücrenin üzerindeki B7-1 (CD80) veya B7-2 (CD86) moleküllerinin T hücre üzerindeki CD28 molekülü ile etkileşmesi de gereklidir. Bu sayede T hücre aktivasyonu sağlanır. CD80 ve CD86 gibi T hücreyi aktive edici eş-uyaranlar olabileceği gibi inhibe edici eş uyaranlar da vardır. Bu inhibe edici eş-uyaranlar abartılı inflamatuvar yanıtın önlenmesi için gereklidir ve bu eş-uyaran noktalarına immün kontrol noktaları denmektedir. Aynı zamanda bu inhibitör eş-uyaranların tümörlerin immün sistemden kaçışında da rol oynadığı tespit edilmiştir. Bu nedenle bu inhibitör eş-uyaranlara spesifik monoklonal antikorların kanser terapisinde kullanılması gündeme gelmiştir.

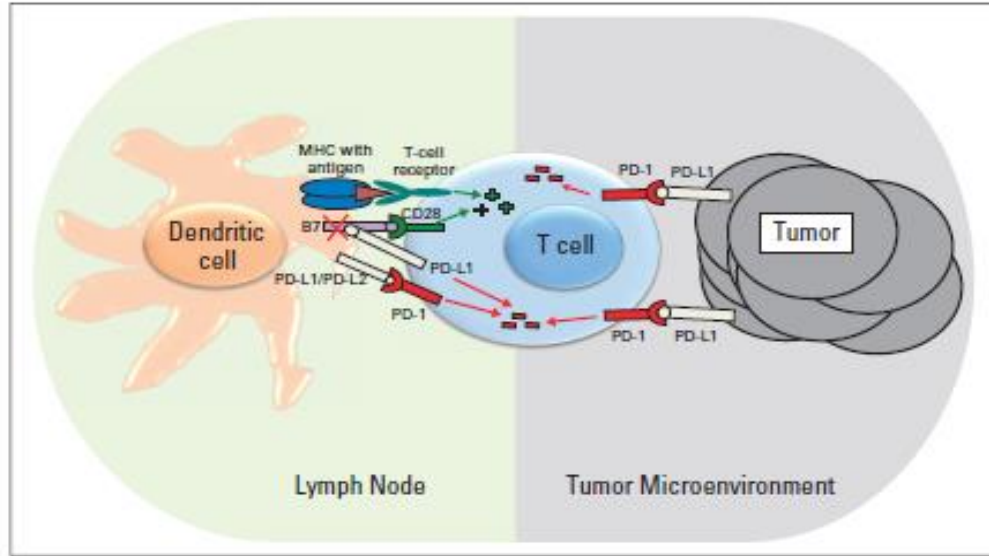
Bu immün kontrol reseptörlerinden ilk tespit edileni CTLA-4'tür. CTLA-4 bir CD28 homologudur fakat CD28'den çok daha yüksek afinite ile B7'ye bağlanır. Hem TCR hem CD28:B7 bağlanmasını sağlayan uyarıcı sinyaller, hücre içindeki CTLA-4'ün hücre yüzeyine gelmesi sağlar ve bu sayede inflamatuvar yanıtın abartılı olmaması ve sakinleştirilmesi sağlanır (Şekil-6). Eğer CTLA-4:B7 bağlanması, CD28:B7'ye oranla daha fazla olursa net inhibitör etki ile IL-2 üretiminin inhibisyonu ve hücre döngüsünün inhibisyonu ile T hücre aktivasyonu önlenir. Ayrıca CTLA-4'ün B7'ye bağlanmasının CD28:B7 bağlanmasını engellemenin yanında direk inhibitör etki oluşturduğunu gösteren bazı kanıtlar da mevcuttur. Bu TCR immün sinapsında direk inhibitör etki, CD28 ve onun sinyal yolağının inhibisyonu, T hücrelerin mobilitesini arttırarak antijen sunan hücrelerle daha az temasa geçmesini sağlaması ile olabilir. Efektör T hücrelerden farklı olarak, Treg hücreler sürekli CTLA-4 eksprese ederler ve bunun Treg hücrelerin immüsupresyon etkisinde önemli olduğu düşünülmektedir (30).



Şekil-6 İmmün kontrol noktalarından ilk tespit edileni CTLA-4 ve ligandı

Bir diğer önemli immün kontrol reseptörü PD-1'dir. PD-1 B7/CD28 kostimulatuar reseptör ailesinin bir üyesidir (30). PD-1, Ishida ve arkadaşları tarafından 1992'de keşfedilmiştir ve aktive CD4+T hücreler, CD8+ T hücreler, B hücreler, natural killer hücreler ve monositlerde eksprese olur (31). PD-1'in iki ligandı mevcuttur, bunlar hematopoetik, endotelial ve epitelyal birçok hücrede eksprese olan PD-L1 ve dendritik hücreler ve makrofajlarda eksprese olan PD-L2'dir (Şekil-7). PD-L1'in sentezi özellikle IFN- γ ile, PD-L2'nin sentezi IL-4 ile uyarılır (32). PD-1, PD-L1 veya PD-L2'ye bağlanarak T hücre aktivasyonunu regüle eder. CTLA-4'e benzer şekilde, PD-1'in PD-L1 veya PD-L2'ye bağlanması T hücre proliferasyonunu, IFN- γ , tümör nekrotizan faktör alfa (TNF- α), IL-2 üretimini inhibe eder ve T hücre sağkalımını azaltır. Bu sayede

inflamasyonun sınırlanması sağlar (33). Yapılan çalışmalarda PD-L1'in melanomda, glioblastomada, akciğer, böbrek, baş-boyun, mide, kolon, pankreas, meme, serviks, over kanserlerinde de kanser hücrelerinde eksprese olduğu gözlenmiştir (31). Tümör hücrelerindeki PD-L1 ile aktive T hücrelerdeki PD-1 bağlanması sayesinde tümör hücrelerinin immün sistemden kaçabildiği saptanmıştır (34). Bu nedenle PD-1 ve PD-L1 etkileşimini önlemek ve immün sistemi kanser hücrelerine karşı aktive etmek üzere PD-1'e veya PD-L1'e yönelik geliştirmiş monoklonal antikolar kanser immünoterapisinde ümit verici ajanlar olarak araştırılmaya başlanmıştır (35).



Şekil-7 PD-1 ile ligandları olan PD-L1 ve PD-L2'nin etkileşimi

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Olguların Seçilmesi ve Verilerin Toplanması

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Polikliniği'nde Ocak 2014 ile Ekim 2016 tarihleri arasında primer veya metastatik doku örneğinden evre I, II, III ve IV küçük hücreli dışı akciğer kanseri (adenokarsinom, yassı hücreli karsinom, büyük hücreli karsinom, alt tipi bilinmeyen) tanısı alan ve sonrasında aynı bölümde takip edilen 18 yaşından büyük 225 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların tanı anı patoloji örneklerinin alınmasından önce kemoterapi ya da radyoterapi almadığı bilgisayar sisteminden teyit edilmiştir. Hastaların tanı anı patoloji preparatları Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Bilim Dalı'nda incelenmiştir. 87 hastanın patoloji preparatında boyama için yeterli hücre olmadığı için bu hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. 138 hastanın tanı anı patoloji preparatları PD-1 ve PD-L1 antikorları ile immünohistokimyasal olarak üreticinin önerdiği talimatlara uyularak boyanmıştır. İnflamatuvar hücrelerde eksprese olan PD-1 ve tümör hücrelerinde eksprese olan PD-L1 ekspresyon yüzdeleri saptanmıştır. 2014 yılından önce tanı alan hastalar tanı anı doku örneklerinin bekleme süresinin uzun olması sebebi ile yanlış sonuçların elde edilmemesi amacıyla çalışmaya alınmamıştır. Boyamaların yapılması ve değerlendirilmesi esnasında patoloji preparatlarını inceleyen patoloğların hastaların klinik durumu hakkında bilgisi olmamıştır.

Aynı zamanda bu hastaların yaş, cinsiyet, sigara tüketimi, ECOG performans statüsü, tümör histolojisi alt tipleri, tanı tarihi, patolojik örneğin alınma şekli, evreleri ve 1 yıllık sağ kalım süreleri maksimum 12 ay olacak şekilde hasta dosyaları ve bilgisayar sistemindeki verilerden retrospektif olarak elde edilmiştir. Hastaların evreleri küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde TNM sınıflamasına göre evreleme 8. baskı kullanarak hesaplanmıştır. Hastaların tanı alması için yapılan girişimsel işlem öncesi onamları alınmıştır. Bu hastalardan yaşayanlara ulaşıp patoloji preparatlarının kullanılması ve sonuçlarının kendileri ile paylaşılması amacı ile gönüllü olur formu ile onamları alınmıştır.

Çalışma için Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22 Şubat 2017 tarihinde onayı alınmıştır.

3.2 İmmünohistokimyasal Boyama

Olguların seçimi sırasında, her bir olgunun hematoksilin & eozin boyalı tümör doku lamaları incelenerek tümör hücrelerinin en yoğun ve nekrozun en az olduğu tümör dokusu içeren alanlar seçilmiştir. PD-1 ve PD-L1 immünohistokimyasal boyama çalışması seçilmiş alanları içeren kesitlerde çalışılmıştır.

Hazırlanan 4 µm kalınlığındaki kesitler Anti-PD-L1 (klon SP263, kullanıma hazır, Ventana) rabbit monoklonal antikoru ve anti-PD-1 (klon

EPR4877, 1: 50 dilüsyon, Abcam, Cambridge, UK) rabbit monoklonal antikorunu ile Ventana BenchMark platform (Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) kapalı boyama cihazında boyanmıştır. Pozitif kontrol olarak tonsil dokusu kullanılmıştır.

İmmünohistokimya boyalı lamalar, vakanın klinik özellikleri bilinmeden değerlendirilmiştir. Tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonu ve inflamatuvar hücrelerdeki PD-1 ekspresyonu yüzde olarak değerlendirilmiştir.

3.3 İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesi ve tabloların oluşturulması amacıyla SPSS (Statistical Package for Social Sciences) kullanılmıştır. Ölçümle elde edilen sürekli değişkenler (nicel değişkenler), ortalama ve standart sapma değerleri ile kategorik değişkenler (nitel değişkenler) ise frekans ve yüzde değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Chi-Square testi ve gerekli olduğu durumlarda Fisher exact test kullanılmıştır. Nicel değişkenlerin istatistiksel değerlendirmesinde ilk olarak parametrik test koşullarının sağlanıp sağlanmadığı Kolmogorov-Smirnov veya Saphiro-Wilk testi ile araştırılmıştır. İki grubun karşılaştırılması amacıyla parametrik test koşullarının sağlandığı nicel değişkenler için Student's t testi, parametrik test koşullarının sağlanmadığı durumlarda ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Bütün istatistiksel analizlerde $p < 0,05$ olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Hastaların Demografik Özellikleri ve İmmünohistokimyasal Bulgular

Çalışmaya 138 hasta alınmış olup bu hastaların 117'si (% 84,8) erkek, 21'i (% 15,2) kadındır. Hastaların yaş ortalaması 61,1 olup minimum 28, maksimum 86 yaşında hasta mevcuttur. Hastaların sigara tüketimine bakılacak olursa hastaların 14'ü (% 10,2) hiç sigara içmemiş, 105'i (% 76) sigara içmiştir. Hastaların 19'unun (% 13,8) sigara içip içmediği öğrenilememiştir. Sigara içen hastaların 2'si (% 1,9) 10 paket/yıl'dan az sigara içmiş olup 103'ü (% 98,1) 10 paket/yıl ve daha fazla sigara içmiştir. Hastaların ECOG performans statüsüne bakılacak olursa hastaların 90'ı (% 65,2) ECOG 0, 44'ü (% 31,9) ECOG 1, 3'ü (% 2,2) ECOG 2, 1'i (% 0,7) ECOG 3 olup hastalardan hiçbiri ECOG 4 değildir. Hastaların tümör histolojisi alt tiplerine bakıldığında ise hastaların 80'i (% 58) adenokarsinom, 51'i (% 37) yassı hücreli karsinom, 2'si (% 1,4) büyük hücreli karsinom, 4'ü (% 2,9) karışık histolojide küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, 1'i (% 0,7) alt tipi bilinmeyen küçük hücreli dışı akciğer karsinomu olarak saptanmıştır. Hastaların 45'inin (% 32,6) 2014 yılında, 51'inin (% 37) 2015 yılında, 42'sinin (% 30,4) 2016 yılında tanı aldığı tespit edilmiştir. Ayrıca hastaların 45'inin (% 32,6) ince iğne aspirasyon biyopsisi ile, 38'inin (% 27,5) trucut biyopsi ile, 45'inin (% 32,6) operasyon ile, 5'inin (% 3,6) torasentez ile, 3'ünün (% 2,2) bronkoskopik lavaj sıvısı ile tanı aldığı saptanmıştır. Hastalardan 2'sinin (% 1,4) neyle tanı aldığı tespit edilememiştir. Hastaların TNM sınıflamasına göre evreleri hesaplandığında hastaların 3'ünün (% 2,2) evre 1,

30'unun (% 21,7) evre 2, 41'inin (% 29,7) evre 3, 64'ünün (% 46,4) evre 4 olduğu saptanmıştır. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo-3'de özetlenmiştir.

Tablo-3 Küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının demografik ve klinik özellikleri

Yaş:	Median yaş: 61,1 (28-86)
Cinsiyet:	
Kadın	21 (% 15,2)
Erkek	117 (% 84,8)
Sigara tüketimi:	
Hiç sigara içmemiş	14 (% 10,2)
Sigara içmiş	105 (% 76)
Bilinmeyen	19 (% 13,8)
ECOG perfomans statüsü:	
ECOG 0	90 (% 65,2)
ECOG 1	44 (% 31,9)
ECOG 2	3 (% 2,2)
ECOG 3	1 (% 0,7)
ECOG 4	0 (% 0)
Tümör histolojisi alt tipi:	
Adenokarsinom	80 (% 58)
Yassı hücreli karsinom	51 (% 37)
Büyük hücreli karsinom	2 (% 1,4)
Karışık histolojide	4 (% 2,9)
Alt tipi bilinmeyen	1 (% 0,7)
Tanı tarihi:	
2014	45 (% 32,6)
2015	51 (% 37)
2016	42 (% 30,4)
Patolojik örneğin alınma şekli:	
İnce iğne aspirasyon biyopsisi	45 (% 32,6)
Trucut biyopsi	38 (% 27,5)
Operasyon	45 (% 32,6)
Torasentez	5 (% 3,6)
Bronkoskopik lavaj	3 (% 2,2)
Bilinmeyen	2 (% 1,4)
TNM evresi:	
Evre 1	3 (% 2,2)
Evre 2	30 (% 21,7)
Evre 3	41 (% 29,7)
Evre 4	64 (% 46,4)

Hastaların tümör hücrelerinin PD-L1 ekspresyon yüzdelerine bakacak olursak hastaların 64'ü (% 46,4) PD-L1 \geq % 1, 62'si (% 44,9) PD-L1 \geq % 5, 52'si (% 37,7) PD-L1 \geq % 10 ve 30'u (% 21,7) PD-L1 \geq % 50 olarak saptanmıştır. Hastaların inflamatuvar hücrelerindeki PD-1 ekspresyon yüzdelerine bakıldığında ise hastaların 85'i (% 61,6) PD-1 \geq % 1 tespit edilmiştir. Hastaların immünokimyasal boyanma bilgileri Tablo-4'de özetlenmiştir.

Tablo-4 Küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında immünokimyasal boyanma bilgileri

	Hasta sayısı (yüzdesi)
PD-L1 \geq % 1	64 (% 46,4)
PD-L1 \geq % 5	62 (% 44,9)
PD-L1 \geq % 10	52 (% 37,7)
PD-L1 \geq % 50	30 (% 21,7)
PD-1 \geq % 1	85 (% 61,6)

4.2 Klinik Özellikler ile İmmünohistokimyasal Bulguların İlişkisi

Hastaların sigara tüketimine göre ortalama PD-L1 ve ortalama PD-1 ekspresyon yüzdeleri incelendiğinde hiç sigara içmemiş olan hastaların ortalama PD-L1 ekspresyon yüzdesi % 15,7 (\pm 23,8), 10 paket/yıl'dan az sigara içmiş olan hastaların ortalama PD-L1 ekspresyon yüzdesi % 40,0 (\pm 28,3) ve 10 paket/yıl ve üstü sigara içmiş olan hastaların ortalama PD-L1 ekspresyon yüzdesi % 20,0 (\pm 30,6) olarak saptanmıştır. Ortalama PD-1 ekspresyon yüzdeleri incelendiğinde ise, hiç sigara içmemiş olan hastaların ortalama PD-1 ekspresyon yüzdesi % 1,6 (\pm 2,1), 10 paket/yıl'dan az sigara içmiş olan hastaların ortalama PD-1 ekspresyon

yüzdesi % 0,0 (\pm 0,0) ve 10 paket/yıl ve üstü sigara içmiş olan hastaların ortalama PD-1 ekspresyon yüzdesi % 7,2 (\pm 10,2) olarak tespit edilmiştir. Hastaların sigara tüketimine göre ortalama PD-L1 ve ortalama PD-1 ekspresyon yüzdeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa ulaşamamıştır (sırasıyla $p=0,284$ ve $p=0,118$).

Hastaların tümör histolojisi alt tiplerine göre ortalama PD-L1 ve ortalama PD-1 ekspresyon yüzdeleri araştırıldığında adenokarsinom tanılı hastaların ortalama PD-L1 ekspresyon yüzdesi % 23,4 (\pm 32,1) olup yassı hücreli karsinom tanılı hastaların ortalama PD-L1 ekspresyon yüzdesi % 9,2 (\pm 20,9) olarak saptanmıştır. Hastaların ortalama PD-1 ekspresyon yüzdeleri incelendiğinde ise, adenokarsinom tanılı hastaların ortalama PD-1 ekspresyon yüzdesi % 4,3 (\pm 8,1), yassı hücreli karsinom tanılı hastaların ortalama PD-1 ekspresyon yüzdesi ise % 7,7 (\pm 10,1) olarak tespit edilmiştir. Hastaların histolojik tiplerine göre ortalama PD-L1 ekspresyon yüzdeleri ve ortalama PD-1 ekspresyon yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla $p=0,006$ ve $p=0,037$).

Hastaların tanı yıllarına göre ortalama PD-L1 ekspresyon yüzdeleri incelendiğinde 2014 yılında tanı alan hastalarda ortalama PD-L1 ekspresyon yüzdesi % 17 (\pm 25,6), 2015 yılında tanı alan hastalarda % 18 (\pm 31,2) ve 2016 yılında tanı alan hastalarda % 22,8 (\pm 31,8) olarak saptanmıştır. Ortalama PD-1 ekspresyon yüzdeleri incelendiğinde ise, 2014 yılında tanı alan hastalarda

ortalama PD-1 ekspresyon yüzdesi % 5,9 (\pm 9,0), 2015 yılında tanı alan hastalarda % 6,1 (\pm 9,8) ve 2016 yılında tanı alan hastalarda % 6,0 (\pm 8,9) olarak tespit edilmiştir. Hastaların tanı yıllarına göre ortalama PD-L1 ve PD-1 ekspresyon yüzdeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa ulaşılamamıştır (sırasıyla $p=0,619$ ve $p=0,995$).

Hastaların TNM evrelerine göre ortalama PD-L1 ve PD-1 ekspresyon yüzdeleri araştırıldığında evre 1-2 küçük hücreli dışı akciğer karsinomu tanı hastaların ortalama PD-L1 ekspresyon yüzdesi % 22,7 (\pm 32,9), evre 3 hastaların % 13,8 (\pm 27,1) ve evre 4 hastaların % 20,6 (\pm 29,2) olarak saptanmıştır. Hastaların ortalama PD-1 ekspresyon yüzdesi incelendiğinde ise, evre 1-2 küçük hücreli dışı akciğer karsinomu tanı hastaların ortalama PD-1 ekspresyon yüzdesi % 12,0 (\pm 10,7), evre 3 hastaların % 6,9 (\pm 10,5) ve evre 4 hastaların % 2,2 (\pm 4,6) olarak tespit edilmiştir. Hastaların evrelerine göre ortalama PD-L1 ekspresyon yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaz iken ($p=0,376$), ortalama PD-1 ekspresyon yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,000$).

4.3 İmmünohistokimyasal Bulgular ve 1 Yıllık Ortalama Sağkalım Süresi

İlişkisi

Hastalar farklı PD-L1 ekspresyon yüzdeleri kesim noktası alınarak gruplara ayrıldığında gruplar arasındaki 1 yıllık ortalama sağkalım süresi ilişkisi Tablo-5'te verilmektedir.

Tablo-5 Hastalar farklı PD-L1 ekspresyon yüzdeleri kesim noktası alınarak gruplara ayrıldığında gruplar arasındaki 1 yıllık ortalama sağkalım süresi ilişkisi

		Hasta sayısı	1 yıllık ortalama sağkalım süresi (ay)	Standart sapma (ay)	p
PD-L1	≥ % 1	64	9,9	3,5	0,331
	< % 1	74	10,4	2,9	
PD-L1	≥ % 5	62	9,8	3,6	0,253
	< % 5	76	10,4	2,8	
PD-L1	≥ % 10	52	9,7	3,7	0,267
	< % 10	86	10,4	2,9	
PD-L1	≥ % 50	30	8,9	4,2	0,063
	< % 50	108	10,5	2,8	

Hastalar PD-1 ekspresyon yüzdesi % 1 ve üzerinde olanlar ve % 1'den küçük olanlar şeklinde iki gruba ayrıldığında gruplar arasındaki 1 yıllık ortalama sağkalım süresi ilişkisi ise Tablo-6'da verilmiştir.

Tablo-6 Hastalar PD-1 ekspresyon yüzdesi ile gruplara ayrıldığında gruplar arası ile 1 yıllık ortalama sağkalım süresi ilişkisi

		Hasta sayısı	1 yıllık ortalama sağkalım süresi (ay)	Standart sapma (ay)	p
PD-1	≥ % 1	85	10,6	2,7	0,079
	< % 1	53	9,5	3,8	

Hastalar tümör histolojisi alt tiplerine göre farklı PD-L1 ekspresyon yüzdeleri kesim noktası alınarak gruplara ayrıldığında gruplar arasındaki 1 yıllık ortalama sağkalım süreleri ilişkisi Tablo 7 ve 8’de incelenmiştir.

Tablo-7 Adenokarsinom tanılı hastalar farklı PD-L1 ekspresyon yüzdeleri kesim noktası alınarak gruplara ayrıldığında gruplar arasındaki 1 yıllık ortalama sağkalım süresi ilişkisi

		Hasta sayısı	1 yıllık ortalama sağkalım süresi (ay)	Standart sapma (ay)	p
PD-L1	≥ % 1	37	9,1	4,1	0,424
	< % 1	43	10,1	3,1	
PD-L1	≥ % 5	36	9,0	4,1	0,327
	< % 5	44	10,1	3,0	
PD-L1	≥ % 10	34	9,0	4,1	0,401
	< % 10	46	10,0	3,1	
PD-L1	≥ % 50	22	8,4	4,5	0,152
	< % 50	58	10,1	3,1	

Tablo-8 Yassı hücreli karsinom tanılı hastalar farklı PD-L1 ekspresyon yüzdeleri kesim noktası alınarak gruplara ayrıldığında gruplar arasındaki 1 yıllık ortalama sağkalım süresi ilişkisi

		Hasta sayısı	1 yıllık ortalama sağkalım süresi (ay)	Standart sapma (ay)	p
PD-L1	≥ % 1	21	10,7	2,6	0,938
	< % 1	30	10,8	2,6	
PD-L1	≥ % 5	20	10,6	2,7	0,815
	< % 5	31	10,8	2,6	
PD-L1	≥ % 10	12	10,6	2,6	0,846
	< % 10	39	10,8	2,6	
PD-L1	≥ % 50	5	9,4	3,6	0,287
	< % 50	46	10,9	2,5	

Hastalar TNM evrelerine göre evre 1-2, evre 3 ve evre 4 olarak ayrılarak farklı TNM evrelerindeki hastalar farklı PD-L1 ekspresyon yüzdeleri kesim noktası alınarak gruplara ayrıldığında gruplar arasındaki 1 yıllık ortalama sağkalım süresi ilişkisi Tablo 9, 10 ve 11’de değerlendirilmiştir.

Tablo-9 Evre 1-2 küçük hücreli dışı akciğer karsinomu tanılı hastaların farklı PD-L1 ekspresyon yüzdeleri kesim noktası alınarak gruplara ayrıldığında gruplar arasındaki 1 yıllık ortalama sağkalım süresi ilişkisi

		Hasta sayısı	1 yıllık ortalama sağkalım süresi (ay)	Standart sapma (ay)	p
PD-L1	\geq % 1	18	11,8	0,9	0,361
	< % 1	15	12,0	0,0	
PD-L1	\geq % 5	17	11,8	1,0	0,332
	< % 5	16	12,0	0,0	
PD-L1	\geq % 10	14	11,7	1,1	0,244
	< % 10	19	12,0	0,0	
PD-L1	\geq % 50	8	12,0	0,0	0,572
	< % 50	25	11,8	0,8	

Tablo-10 Evre 3 küçük hücreli dışı akciğer karsinomu tanılı hastaların farklı PD-L1 ekspresyon yüzdeleri kesim noktası alınarak gruplara ayrıldığında gruplar arasındaki 1 yıllık ortalama sağkalım süresi ilişkisi

		Hasta sayısı	1 yıllık ortalama sağkalım süresi (ay)	Standart sapma (ay)	p
PD-L1	\geq % 1	16	10,9	2,5	0,768
	< % 1	25	10,9	2,3	
PD-L1	\geq % 5	16	10,9	2,5	0,768
	< % 5	25	10,9	2,3	
PD-L1	\geq % 10	11	11,2	1,9	0,715
	< % 10	30	10,8	2,5	
PD-L1	\geq % 50	6	11,0	2,4	0,819
	< % 50	35	10,9	2,4	

Tablo-11 Evre 4 küçük hücreli dışı akciğer karsinomu tanılı hastaların farklı PD-L1 ekspresyon yüzdeleri kesim noktası alınarak gruplara ayrıldığında gruplar arasındaki 1 yıllık ortalama sağkalım süresi ilişkisi

		Hasta sayısı	1 yıllık ortalama sağkalım süresi (ay)	Standart sapma (ay)	p
PD-L1	≥ % 1	30	8,1	4,2	0,354
	< % 1	34	9,3	3,4	
PD-L1	≥ % 5	29	8,0	4,2	0,239
	< % 5	35	9,4	3,4	
PD-L1	≥ % 10	27	8,1	4,3	0,419
	< % 10	37	9,2	3,4	
PD-L1	≥ % 50	16	6,6	4,4	0,015
	< % 50	48	9,5	3,4	

4.4 Klinik Özellikler ve 1 Yıllık Ortalama Sağkalım Süresi İlişkisi

Hastaların sigara tüketimine göre 1 yıllık ortalama sağkalım süreleri incelendiğinde hiç sigara içmemiş olan hastaların 1 yıllık ortalama sağkalım süresi 11,9 ay ($\pm 0,3$), 10 paket/yıl'dan az sigara içmiş olan hastaların 1 yıllık ortalama sağkalım süresi 10,5 ay ($\pm 2,1$) ve 10 paket/yıl ve üstü sigara içmiş olan hastaların 1 yıllık ortalama sağkalım süresi 9,9 ay ($\pm 3,3$) olarak saptanmıştır. Hastaların sigara tüketimine göre 1 yıllık ortalama sağkalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa ulaşamamıştır ($p=0,839$).

Hastaların tümör histolojisi alt tiplerine göre 1 yıllık ortalama sağkalım süreleri araştırıldığında adenokarsinom tanılı hastaların 1 yıllık ortalama sağkalım süresi 9,6 ay ($\pm 3,5$) olup yassı hücreli karsinom tanılı hastaların 1 yıllık ortalama sağkalım süresi 10,7 ay ($\pm 2,5$) olarak tespit edilmiştir. Hastaların histolojik tiplerine göre 1 yıllık ortalama sağkalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa ulaşılmıştır ($p=0,035$).

Hastaların tanı yıllarına göre 1 yıllık ortalama sağkalım süresi incelendiğinde 2014 yılında tanı alan hastaların 1 yıllık ortalama sağkalım süresi 10,0 ay ($\pm 3,3$), 2015 yılında tanı alan hastaların 1 yıllık ortalama sağkalım süresi 10,2 ay ($\pm 3,1$) ve 2016 yılında tanı alan hastaların 1 yıllık ortalama sağkalım süresi 10,2 ay ($\pm 3,3$) olarak saptanmıştır. Hastaların tanı yıllarına göre 1 yıllık ortalama sağkalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa ulaşılamamıştır ($p=0,933$).

Hastaların TNM evrelerine göre 1 yıllık ortalama sağkalım süreleri araştırıldığında evre 1-2 küçük hücreli dışı akciğer karsinomu tanılı hastaların 1 yıllık ortalama sağkalım süresi 11,8 ay ($\pm 0,6$), evre 3 hastaların 1 yıllık ortalama sağkalım süresi 10,9 ay ($\pm 2,3$) ve evre 4 hastaların 1 yıllık ortalama sağkalım süresi 8,7 ay ($\pm 3,8$) olarak tespit edilmiştir. Hastaların evrelerine göre 1 yıllık ortalama sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,000$).

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri mortalitesi oldukça yüksek olan bir kanserdir. Bunun en önemli nedeni de tedavi rejimlerindeki gelişmelere rağmen akciğer kanserinde hastalık progresyonunun önüne geçilememesidir. Akciğer kanserinde kür oranlarını arttırmak amacıyla farklı yollar üzerine etkili tedavi yöntemleri araştırılmaktadır. Bu tedavi yöntemlerinden biri de immünoterapidir. 1970’li yıllarda immün sistemin melanomda spontan gerilemede rolü olduğunun anlaşılması ve dendritik hücrenin keşfi ile immünoterapi alanında gelişmeler yaşanılmaya başlanmıştır. 2010 yılında sipuleucel-T prostat kanserinde FDA onayı alarak ilk immünoterapi ajanı olarak kullanıma girmiştir. Takip eden yıllarda kontrol noktası inhibitörleri öncelikle melanomda olmak üzere çeşitli kanserlerde FDA onayı almışlardır. Günümüzde CTLA-4’ü hedef alan ipilimumab ve tremelimumab, PD-1’i hedef alan nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab ve PD-L1’i hedef alan atezolizumab, avelumab, durvalumab gibi immün sistem kontrol noktalarını bloke eden immünoterapi ajanları araştırılmakta ve kullanılmaktadır. PD-1, PD-L1, CTLA-4’ün bloke olması ile hastanın immün sistem hücreleri tümör hücrelerini fark ederek hastanın tümöre karşı immün sisteminin aktivasyonu gerçekleşir. Nivolumab 2015 yılında platin bazlı tedavi sonrası progrese olan metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde, pembrolizumab 2015 yılında diğer tedavilerle progrese olan PD-L1 ekspresyonu olan metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde, 2016 yılında PD-L1 ekspresyonu % 50 ve üzerinde olan metastatik küçük hücreli dışı akciğer

kanserlerinde ilk sıra tedavi ajanı olarak ve 2017 yılında PD-L1 ekspresyonundan bağımsız olarak metastatik nonskuamöz küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde pemetrekset ve karboplatin ile kombinasyon ile ilk sıra tedavi ajanı olarak FDA onayı almıştır. Atezolizumab ise 2016 yılında platin bazlı tedavi sonrası progrrese olan metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde ve durvalumab 2018 yılında unrezektable olan ve kemoradyoterapi ile progrrese olmayan evre 3 küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde FDA onayı almıştır.

Tedavi hedefi olmasının yanı sıra bu kontrol noktalarının prognostik önemi de araştırılmaktadır. Kontrol noktalarının yüksek ekspresyonunun olduğu hastalarda, hasta immün sisteminin tümör hücrelerini fark edemeyerek tümörün kaçışına imkan vermesi nedeni ile bu hastalarda hastalığın daha kötü prognozlu seyredeceği düşünülmüştür. Fakat kontrol noktaları ekspresyon yüzdelerinin özellikle hangi değerin üstünde olmasının kötü prognozu gösterdiği ve bunun bir prognostik kriter olarak kullanılıp kullanılamayacağı yapılan çalışmalarda henüz netleşmemiştir. Özellikle PD-L1 ekspresyonunun meme kanseri, renal hücreli karsinom, mide kanseri, hepatoselüler karsinom, malign melanoma gibi birçok kanserde kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır (6, 8, 31, 36). Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda ise PD-L1 ekspresyonunun prognostik önemi adına çelişkili sonuçlar mevcuttur. Fakat literatürdeki birçok çalışmada küçük hücreli dışı akciğer kanserinde PD-L1'in kötü prognozla ilişkili olduğu görülmüştür. Tümörde eksprese olan PD-L1'in ekspresyon yüzdesinin hangi kesim noktasından sonra özellikle kötü prognozu göstereceğinin tespit

edilmesi ile özellikle bu değer üstünde PD-L1 ekspresyonu olan hastaların kontrol nokta inhibitörlerinden daha fazla yarar sağlayacağı düşünölmektedir. Bu sayede bu tedavilerden faydanın en çok, zararın en az olacağı hasta popölyasyonun tespiti ve evre, ECOG performans statüsü, kilo kaybı dışında objektif prognostik kriter olarak PD-L1 ekspresyon yüzdesinin tanı anı patoloji preparatlarında tespit edilerek kullanılması mümkün olacaktır.

Çalışmamızda Gazi Üniversitesi Tıp Fakölteı Medikal Onkoloji Polikliniği'nde Ocak 2014 ile Ekim 2016 tarihleri arasında küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı alan ve sonrasında aynı bölümde takip edilen 225 hasta incelenmiő olup hastaların sadece 138'inde yeterli tümöral doku olduğu saptanmıştır. Bu hastaların tanı anı patoloji preparatları PD-1 ve PD-L1 antikörları ile immönohistokimyasal olarak boyanarak inflamatuvar hücrelerde eksprese olan PD-1 ve tümör hücrelerinde eksprese olan PD-L1 yüzdeleri saptanmıştır. 2014 yılı öncesi tanı alan hastalar tanı anı doku örneklerinin saklanma süresinin artması ve bu nedenle saklanan dokunun etkilenmiő olabileceği nedeni ile çalışmaya alınmamıştır. Çalışmada hastalar farklı PD-L1 kesim noktaları alınarak incelenmiő olup prognostik olarak en uygun PD-L1 kesim noktasının bulunması hedeflenmiőtır.

Çalışmamızda hastaların % 46,4'ü PD-L1 \geq % 1, % 44,9'u PD-L1 \geq % 5, % 37,7'si PD-L1 \geq % 10 ve % 21,7'si PD-L1 \geq % 50 olarak saptanmıştır.

Literatürde birçok çalışmada PD-L1 ekspresyon yüzdesi kesim noktası olarak % 5 veya % 10 kullanılarak bunların üstü pozitif PD-L1 ekspresyonu olarak kabul edilmiştir. Genel olarak çalışmalar incelendiğinde küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında PD-L1 ekspresyonu kesim noktası olarak % 5 alındığında PD-L1 pozitif hasta yüzdeleri % 24 ile % 60 arasında saptanmıştır (37). Evre 2-3 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının incelendiği bir çalışmada ise PD-L1 \geq % 5 olan hasta yüzdesi % 61,8 olarak saptanmıştır (38). Bir diğer çalışmada da evre 2-3 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında PD-L1 \geq % 50 olan hasta yüzdesi % 20,8 olarak tespit edilmiştir (39). Literatürde bu kadar geniş bir aralıkta PD-L1 ekspresyon yüzdelerinin saptanmış olmasının nedeni ise hastaların tanı anı örneklerinin alınma zamanının değişkenliği, saklanma koşullarının, boyanma şekillerinin, kullanılan antikörlerin farklılığı, doku örneklerinin alınma ve boyanması arasında geçen sürenin değişkenliği, PD-L1 ekspresyonunun değerlendirilmesindeki değişkenlikler ve hasta popülasyonunun heterojenitesi olarak düşünülmüştür.

Çalışmaya katılan küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının % 61,6'sında PD-1 pozitifliği saptanmıştır. Çalışmada PD-1 pozitifliği olarak PD-1 \geq % 1 olması kabul edilmiştir. Literatürdeki bir çalışmada ise PD-1 pozitifliği küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının % 22 'sinde bulunmuştur (40). Başka bir tüm evrelerin dahil edildiği küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastaları ile yapılan çalışmada ise hastaların % 68'inde PD-1 pozitifliği bulunmuştur (41).

Bu konuda da PD-L1 ekspresyon düzeylerindeki farklılığa neden olan birçok değişken sebebi ile farklı sonuçlar elde edildiği düşünülmektedir.

Değerlendirilen hastaları tümör histolojisi alt tipine göre ortalama PD-L1 ve ortalama PD-1 ekspresyon yüzdeleri açısından incelediğimizde adenokarsinom tanılı küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında ortalama PD-L1 ekspresyon yüzdesinin %23,4 ile yassı hücreli karsinom tanılı hastaların ortalama PD-L1 ekspresyon yüzdesi olan % 9,2'den istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Literatürde bazı çalışmalarda histolojik alt tip ile ortalama PD-L1 ekspresyon yüzdesi arasında ilişki bulunmamıştır (38, 42-44). Literatürdeki bir çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak yassı hücreli küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda adenokarsinom alt tipinden daha yüksek ortalama PD-L1 ekspresyon yüzdeleri saptanmıştır fakat bu çalışma erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarıyla yapılmış bir çalışma olup ileri evre hastalar çalışmaya alınmamıştır (39). Literatürdeki birçok çalışmada ise bizim bulgumuzla uyumlu bir şekilde adenokarsinom tanılı küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında daha yüksek ortalama PD-L1 ekspresyon yüzdeleri saptanmıştır (45-47). Örneğin Cuiling Zhou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PD-L1 boyaması pozitif olan küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı tüm evrelerdeki hastalar incelendiğinde, adenokanser tipinde ortalama PD-L1 ekspresyon yüzdesi % 62,8 olup yassı hücreli tipinde % 31,1 olarak saptanmıştır, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. K. Azuma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise çalışmaya evre 1-2-3 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastaları

alınmış olup adenokarsinom tanılı hastalarda yassı hücreli karsinom tanılı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek ortalama PD-L1 ekspresyon yüzdeleri saptanmıştır.

Çalışmamızda ortalama PD-1 ekspresyonu açısından hastalar değerlendirildiğinde yassı hücreli küçük hücreli dışı akciğer karsinomu tanılı hastalarda ortalama PD-1 ekspresyon yüzdesi % 7,7 olup adenokarsinom tanılı hastaların ortalama PD-1 ekspresyon yüzdesi % 4,3 bulunmuştur. Fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Literatürdeki küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların alındığı bir çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak ortalama PD-1 ekspresyon yüzdeleri açısından adenokarsinom ile yassı hücreli karsinom arasında fark bulunmamıştır (40).

Hastaları evrelere göre evre 1-2, evre 3 ve evre 4 olarak incelediğimizde hastaların evresi yükseldikçe ortalama PD-1 ekspresyon düzeyinin belirgin azaldığı saptanmıştır, bu veri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Fakat hastaların evreleri ile ortalama PD-L1 ekspresyon yüzdeleri arasında ilişki bulunamamıştır. Literatürde adenokarsinom alt tipli küçük hücreli dışı akciğer karsinomlu hastalarda yapılan bir çalışmada pozitif PD-L1 ekspresyonunun ileri evre hastalarda daha sık görüldüğü saptanmıştır (48). Ayrıca literatürde 2 meta-analizde ileri evre ile yüksek ortalama PD-L1 ekspresyon yüzdeleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (44, 49). Diğer yandan yapılan bazı çalışmalarda bizim çalışmamızla uyumlu olarak evre ile ortalama PD-L1 ekspresyon yüzdesi arasında

ilişki bulunmamıştır. Japonyada yapılmış tüm evrelerdeki küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarını alan bir çalışmada PD-L1 pozitifliği ile evre arasında ilişki bulunmamıştır (50). Evre 1-2-3 küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin alındığı başka bir çalışmada da evre ile PD-L1 ekspresyonu arasında ilişki bulunmamıştır (47).

Ayrıca hastaların sigara tüketimi ile ortalama PD-L1 ve ortalama PD-1 ekspresyon yüzdeleri arasında ilişki bulunmamıştır. Bir meta-analizde de bizim verilerimizle uyumlu şekilde sigara tüketimi ile PD-L1 ekspresyonu arasında ilişki bulunmamıştır (44). Başka bir meta-analizde ise sigara tüketimi olmuş küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında ortalama PD-L1 ekspresyon yüzdelerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (49).

Hastaların tanı tarihleri ile ortalama PD-L1 ve ortalama PD-1 ekspresyon yüzdeleri arasındaki ilişki incelendiğinde ise ortalama PD-L1 ekspresyon yüzdelerinin 2014, 2015, 2016 yıllarında sırasıyla % 17, % 18, % 22,8 olarak kademeli bir artış gösterdiği fakat bu verinin istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadığı saptanmıştır. Ortalama PD-1 ekspresyon yüzdeleri ise 2014, 2015, 2016 yıllarında sırasıyla % 5,9, % 6,1 ve % 6,0 olarak tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Ortalama PD-L1 ekspresyon yüzdelerinde yılların ilerlemesi ile gelişen bu kademeli artışın tanı anı doku örneklerinin bekleme süresinin geçmiş yıllara gittikçe artması nedeni ile doku kalitesinin bozulması ve bu nedenle de önceki yıllarda alınan doku örneklerinde

immünohistokimyasal boyanmanın daha düşük olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bu nedenle PD-L1 ve PD-1 immünohistokimyasal boyamalarının mümkünse patolojik doku örneği alındığı gibi hemen yapılmasının daha doğru sonuçlar vereceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda hasta popülasyonu genel olarak değerlendirildiğinde PD-L1 \geq % 50 olan küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının 1 yıllık ortalama sağkalım süresi 8,9 ay olup PD-L1 $<$ % 50 olan hastaların 1 yıllık ortalama sağkalım süresi 10,5 ay bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmasa da belirgindir ($p=0,063$). Genel hasta popülasyonunda diğer PD-L1 kesim noktaları baz alınarak hastalar gruplandırıldığında ise bu hasta grupları arasında 1 yıllık ortalama sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Hastaları evrelerine göre ayırıp incelediğimizde ise evre 4 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında PD-L1 \geq % 50 olan hastaların 1 yıllık ortalama sağkalım süresi 6,6 ay olup PD-L1 $<$ % 50 olan hastaların 1 yıllık ortalama sağkalım süresi 9,5 ay olarak saptanmıştır. Bu veri incelendiğinde hastaların evre 4 hastalığa sahip olmasının 1 yıllık ortalama sağkalım süresini azalttığı görülse de evre 4 hastaların içinde de PD-L1 % 50 ve üzerinde olmasının 1 yıllık ortalama sağkalım süresi üzerine negatif etkisi olduğu saptanmıştır ve bu veri istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,015$). Literatürde bazı çalışmalarda erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde ve yassı hücreli küçük hücreli dışı akciğer

kanserinde PD-L1'in iyi prognostik gösterge olarak saptanmıştır (39, 40, 51). Ayrıca literatürde evre 1-2-3 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının alındığı bir çalışmada, PD-L1 ekspresyon yüzdesi % 50 kesim noktası alınarak incelendiğinde yüksek PD-L1 ekspresyonu gösteren hastalar daha iyi prognozlu olarak saptanmıştır (52). Fakat literatürde başka birçok çalışmada PD-L1 küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde kötü prognostik gösterge olarak saptanmıştır (42, 43, 45) ve yapılan meta-analizlerde özellikle Asya populasyonunda bu ön plana çıkmaktadır (44, 49). Evre 1-2-3-4 adenokarsinom alt tipinde küçük hücreli dışı akciğer karsinomlu hastaların alındığı bir çalışmada PD-L1 % 5 kesim noktası alındığında PD-L1 pozitif hastalarda daha kötü sağkalım verileri elde edilmiştir (53). İmmünoreaktif skoru 3 ve üzerinde olan PD-L1 ekspresyonunun pozitif kabul edildiği evre 3 ve 4 yassı hücreli küçük hücreli dışı akciğer karsinomu hastalarıyla yapılan başka bir çalışmada pozitif PD-L1 ekspresyonun kötü sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır (54). Literatürde 47 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde ise PD-L1'in kötü prognozla ilişkisi evre 1-2-3 hastalarda tespit edilmiş olup evre 4 hastalarda bulunamamıştır (49). Bizim çalışmamızda ise literatürden farklı olarak evre 4 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında PD-L1'in % 50 ve üzerinde olmasının kötü prognozu gösterdiği saptanmıştır.

Hastaları tümör histolojisi alt tiplerine göre ayırıp incelediğimizde adenokarsinom ve yassı hücreli karsinom histolojisinde küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastaları farklı PD-L1 ekspresyon yüzdeleri kesim noktalarına göre ayırıp

grupları 1 yıllık ortalama sağkalım açısından karşılaştırdığımızda ise gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde bir meta-analizde ise adenokarsinom tanılı küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında PD-L1 ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır (49).

Çalışmamızdaki hastaları genel olarak PD-1 \geq % 1 olanlar ve olmayanlar olarak ayırdığımızda ve 1 yıllık ortalama sağkalım sürelerini karşılaştırdığımızda PD-1 \geq % 1 ve üzerinde olan hastaların 1 yıllık ortalama sağkalım süresi 10,6 ay olup PD-1 $<$ % 1 olan hastaların 1 yıllık ortalama sağkalım süresinin 9,5 ay olduğu saptanmıştır. Bu iki grup arasında 1 yıllık ortalama sağkalım süresi açısından fark mevcuttur fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadığı tespit edilmiştir.

Hastaların klinik özellikleri ile 1 yıllık ortalama sağkalım sürelerini karşılaştırdığımızda ise küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının adenokarsinom histolojik alt tipe sahip olması ile ve TNM evrelemede evresinin yükselmesi ile 1 yıllık ortalama sağkalım sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı saptanmıştır. Hastaların sigara tüketimi ile 1 yıllık ortalama sağkalım süresi arasında ilişki saptanmamıştır.

Bu alışmamızda mortal seyreden bir hastalık olan küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularında PD-L1 ekspresyonunun % 50 ve üzerinde olmasının

kötü prognostik kriter olarak kullanılabileceği saptanmıştır. Bu veriden yola çıkarak yeni tedavi şemalarında yer edinen anti-PD-1 ve anti-PD-L1 monoklonal antikorlarının özellikle PD-L1 ekspresyonu % 50 ve üzerinde olan bu hastalarda kullanılmasının uygun olacağı düşünülmektedir.



6. SONUÇLAR

1- Çalışmamıza dahil edilen olgu sayısı 225'tir. Fakat bu olguların 87'si yeterli tümöral dokuya sahip olmadığından analize 138 hasta alınmıştır.

2- Çalışma analizine alınan 138 olgunun tanı anı doku örnekleri Ocak 2014 ile Ekim 2016 tarihleri arasında alınmış olup olguların hiçbiri patolojik dokunun alınması öncesi kemoterapi ya da radyoterapi almamıştır.

3- Hastaların tümör histolojisi alt tiplerine bakıldığında, hastaların % 58'i adenokarsinom, % 37'si yassı hücreli karsinom, % 1,4'ü büyük hücreli karsinom, % 2,9'u karışık histolojide küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, % 0,7'si alt tipi bilinmeyen küçük hücreli dışı akciğer karsinomudur.

4- Hastaların TNM sınıflamasına göre evreleri hesaplandığında hastaların % 23,9'unun evre 1-2, % 29,7'sinin evre 3 ve % 46,4'ünün evre 4 küçük hücreli dışı akciğer karsinomu olduğu saptanmıştır.

5- Hastaların tümör hücrelerinin PD-L1 ekspresyon yüzdelerine bakıldığında, hastaların % 46,4'ünün PD-L1 \geq % 1, % 44,9'unun PD-L1 \geq % 5, % 37,7'sinin PD-L1 \geq % 10 ve % 21,7'sinin PD-L1 \geq % 50 olduğu saptanmıştır.

6- Hastaların inflamatuvar hücrelerindeki PD-1 ekspresyon yüzdelerine bakıldığında, hastaların % 61,6'sının PD-1 \geq % 1 olduğu tespit edilmiştir.

7- Adenokarsinom tanılı küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında ortalama PD-L1 ekspresyon yüzdesinin %23,4 ile yassı hücreli karsinom tanılı hastaların

ortalama PD-L1 ekspresyon yüzdesi olan % 9,2'den istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,006).

8- Yassı hücreli küçük hücreli dışı akciğer karsinomu tanılı hastalarda ortalama PD-1 ekspresyon yüzdesi % 7,7 ile adenokarsinom tanılı hastaların ortalama PD-1 ekspresyon yüzdesi olan % 4,3'ten istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir (p=0,037).

9- Hastaları evre 1-2, evre 3 ve evre 4 olarak incelediğimizde, hastaların evresi yükseldikçe ortalama PD-1 ekspresyon düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı saptanmıştır (p=0,000).

10- Hastaların evreleri, sigara tüketimi ve tanı tarihleri ile ortalama PD-L1 ekspresyon yüzdeleri arasında ilişki bulunmamıştır.

11- Hastaların sigara tüketimi ve tanı tarihleri ile ortalama PD-1 ekspresyon yüzdeleri arasında ilişki bulunmamıştır.

12- Hasta popülasyonu genel olarak değerlendirildiğinde PD-L1 \geq % 50 olan küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının 1 yıllık ortalama sağkalım süresi 8,9 ay olup PD-L1 $<$ % 50 olan hastaların 1 yıllık ortalama sağkalım süresi 10,5 ay bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmasa da belirgindir (p=0,063).

13- Hastaları evrelerine göre ayırıp incelediğimizde, evre 4 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında PD-L1 \geq % 50 olan hastaların 1 yıllık ortalama sağkalım süresi 6,6 ay olup PD-L1 $<$ % 50 olan hastaların 1 yıllık ortalama sağkalım süresi 9,5 ay olarak saptanmıştır. Bu veriye göre evre 4 küçük hücreli

dışı akciğer kanseri hastalarında PD-L1 % 50 ve üzerinde olmasının 1 yıllık ortalama sağkalım süresi üzerine istatistiksel olarak anlamlı şekilde negatif etkisi olduğu saptanmıştır (p=0,015).

14- Hasta popülasyonu genel olarak değerlendirildiğinde ve evrelerine göre ayırıp incelendiğinde % 50 harici diğer PD-L1 ekspresyonu kesim noktalarında gruplar arası 1 yıllık ortalama sağkalım süresi açısından fark bulunmamıştır.

15- Hastaları genel olarak PD-1 \geq % 1 olanlar ve olmayanlar olarak ayırdığımızda ve 1 yıllık ortalama sağkalım sürelerini karşılaştırdığımızda PD-1 %1 ve üzerinde olan hastaların 1 yıllık ortalama sağkalım süresi 10,6 ay olup PD-1 < % 1 olan hastaların 1 yıllık ortalama sağkalım süresinin 9,5 ay olduğu saptanmıştır. Bu iki grup arasında 1 yıllık ortalama sağkalım süresi açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur.

7. ÖZET

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ HASTALARININ TANI ANI DOKU ÖRNEKLERİNDE PD-L1 VE PD-1 EKSPRESYONU DÜZEYLERİ VE BU DÜZEYLERİN HASTALIK PROGNOZU İLE İLİŞKİSİ

İnflamatuvar hücrelerde eksprese olan PD-1 ile tümör hücrelerinde eksprese olan PD-L1'in etkileşimi sayesinde tümör hücrelerinin immün sistemden kaçabildiği saptanmıştır. Bunun saptanması ile bu etkileşimi inhibe eden ajanlar tedavi protokollerine girmektedir. Bu immün kontrol noktalarının tedavi hedefi olmasının yanında prognostik önemi de araştırılmakta ve özellikle hangi değer sonrasında prognozun daha belirgin etkileneceği bulunarak bu popülasyonda immünoterapi ajanlarının kullanımının daha etkili olacağı düşünölmektedir.

Çalışmamıza Gazi Üniversitesi Tıp Faköltesi Medikal Onkoloji Polikliniği'nde Ocak 2014 ile Ekim 2016 tarihleri arasında tanı alan ve sonrasında aynı bölümde takip edilen 225 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastası alındı. 138 hastanın tanı anı patoloji preparatının yeterli tümör dokusu içerdiği saptanıp bu hastaların patoloji preparatları PD-1 ve PD-L1 antikörları ile immünohistokimyasal olarak boyandı. İnflamatuvar hücrelerde eksprese olan PD-1 ve tümör hücrelerinde eksprese olan PD-L1 yüzdeleri saptandı.

Çalışmada hasta popülasyonu genel olarak değerlendirildiğinde PD-L1 \geq % 50 olan küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının 1 yıllık ortalama sağkalım süresi 8,9 ay olup PD-L1 < % 50 olan hastaların 1 yıllık ortalama sağkalım süresi 10,5 ay bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmasa da belirgindir (p=0,063). Hastaları evrelerine göre ayırıp incelediğimizde, evre 4 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında PD-L1 \geq % 50 olan hastaların 1 yıllık ortalama sağkalım süresi 6,6 ay olup PD-L1 < % 50 olan hastaların 1 yıllık ortalama sağkalım süresi 9,5 ay olarak saptanmıştır. Bu veriye göre evre 4 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında PD-L1 % 50 ve üzerinde olmasının 1 yıllık ortalama sağkalım süresi üzerine istatistiksel olarak anlamlı şekilde negatif etkisi olduğu saptanmıştır (p=0,015).

İmmün sistemden kaçış mekanizması olarak PD-1 ve PD-L1'in etkileşimi hem yeni geliştirilen tedaviler için hem de hastalık prognoz tayini için önemlidir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında yapılan bazı çalışmalarda PD-L1 ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda küçük hücreli dışı akciğer hastalarında PD-L1 %50 ve üzerinde olmasının düzey olarak PD-L1'in prognostik kullanımına daha uygun olduğunu ve evre 4 hastaların PD-L1 %50 ve üzerinde ise olmayanlara göre daha düşük 1 yıllık sağkalım süresi ile ilişki olduğunu saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, PD-L1, PD-1, sağkalım

8. SUMMARY

PD-L1 AND PD-1 EXPRESSION LEVELS IN DIAGNOSTIC TISSUE SAMPLES OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS AND CORRELATION OF THESE LEVELS WITH DISEASE PROGNOSIS

Tumor cells can escape from immune system by the interaction between PD-1 which expresses on inflammatory cells and PD-L1 which expresses on tumor cells. This interaction causes inhibition of active lymphocytes, so tumor cells can survive. With understanding of this mechanism, agents which block this interaction came into use. In addition to being the treatment target, prognostic utility of these immune checkpoints is also being investigated and it is thought that the immunotherapy agents will be more effective in population with high immune checkpoint expression levels.

Diagnostic tissue samples of 225 patients who applied to Gazi University Faculty of Medicine Medical Oncology Department between January 2014 and October 2016 and were diagnosed as non-small cell lung cancer were investigated. Only 138 patients had enough tumor tissue in tissue samples, so they were included in the study. These diagnostic tissue samples of 138 patients were stained immunohistochemically by PD-1 and PD-L1 antibodies and PD-1

expression percentages on inflammatory cells and PD-L1 expression percentages on tumor cells were determined.

In this study, when patient population was investigated generally, it was found that 1 year mean survival time of patients with PD-L1 $\geq 50\%$ was 8.9 months. 1 year mean survival time of patients with PD-L1 $< 50\%$ was 10.4 months. Patients with PD-L1 $\geq 50\%$ had shorter 1 year mean survival time than patients with PD-L1 $< 50\%$ but it was not statistically significant ($p=0.063$). In terms of staging, 1 year mean survival time of stage IV non-small cell lung cancer with PD-L1 $\geq 50\%$ was 6.6 months. But 1 year mean survival time of stage IV non-small cell lung cancer with PD-L1 $< 50\%$ was 9.5 months. Stage IV patients with PD-L1 $\geq 50\%$ had shorter 1 year mean survival time than stage IV patients with PD-L1 $< 50\%$ and this finding was statistically significant ($p=0.015$).

The interaction between PD-1 and PD-L1 is important both for newly developed immunotherapies and for the estimating disease prognosis. In the literature, some studies in non-small cell lung cancer patients showed that PD-L1 expression can be used as a poor prognostic factor. In our study, we found that in non-small cell lung cancer being PD-L1 $\geq 50\%$ can be used for prognosis and in stage IV non-small cell lung cancer patients with PD-L1 $\geq 50\%$ have low 1 year mean survival time.

Keywords: Non-small cell lung cancer, PD-L1, PD-1, survival

9. KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2016;66(1):7-30.
2. Gültekin M, Boztaş G. Türkiye kanser istatistikleri. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2014;43.
3. Korpanty GJ, Graham DM, Vincent MD, Leighl NB. Biomarkers that currently affect clinical practice in lung cancer: EGFR, ALK, MET, ROS-1, and KRAS. *Frontiers in oncology*. 2014;4.
4. Jiabei He YH, Mingming Hu, Baolan Lia. Development of PD-1/PD-L1 Pathway in Tumor Immune Microenvironment and Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer. *Scientific Reports*. 2015;5.
5. Wang A, Wang H, Liu Y, Zhao M, Zhang H, Lu Z, et al. The prognostic value of PD-L1 expression for non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2015;41(4):450-6.
6. Muenst S, Schaerli A, Gao F, Däster S, Trella E, Droeser R, et al. Expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) is associated with poor prognosis in human breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2014;146(1):15-24.
7. Oba J, Nakahara T, Abe T, Hagihara A, Moroi Y, Furue M. Expression of programmed death receptor ligand 1 in melanoma may indicate tumor progression and poor patient survival. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70(5):954-6.

8. Qing Y, Li Q, Ren T, Xia W, Peng Y, Liu G-L, et al. Upregulation of PD-L1 and APE1 is associated with tumorigenesis and poor prognosis of gastric cancer. *Drug design, development and therapy*. 2015;9:901.
9. Doll R. Smoking and Carcinoma of the Lung. *British Medical Journal*. 1950.
10. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jöckel KH, Johnen G, Pohlabein H, et al. Cigarette smoking and lung cancer—relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case–control studies. *International journal of cancer*. 2012;131(5):1210-9.
11. Boffetta P. Human cancer from environmental pollutants: the epidemiological evidence. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2006;608(2):157-62.
12. Vineis P, Airolidi L, Veglia F, Olgiati L, Pastorelli R, Autrup H, et al. Environmental tobacco smoke and risk of respiratory cancer and chronic obstructive pulmonary disease in former smokers and never smokers in the EPIC prospective study. *Bmj*. 2005;330(7486):277.
13. Marcela Cortés-Jofré J-RR, Gilda Corsini-Muñoz, Carolina Fonseca-Cortés, Magali Carabaloso, Xavier Bonfill Cosp. *Drugs for preventing lung cancer in healthy people*. 2012.
14. Albanes D, Heinonen OP, Taylor PR, Virtamo J, Edwards BK, Rautalahti M, et al. α -Tocopherol and β -carotene supplements and lung cancer incidence in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study: effects of base-line characteristics and study compliance. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1996;88(21):1560-70.

15. Freudenheim JL, Ritz J, Smith-Warner SA, Albanes D, Bandera EV, Van Den Brandt PA, et al. Alcohol consumption and risk of lung cancer: a pooled analysis of cohort studies. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;82(3):657-67.
16. Friedenreich CM, Neilson HK, Lynch BM. State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *European journal of cancer*. 2010;46(14):2593-604.
17. I-M Lee HS, RS Paffenbarger Jr. Physical Activity and Risk of Lung Cancer. *International Journal of Epidemiology*. 1999.
18. Nino Künzli IBT. Air pollution: from lung to heart. *Swiss Medical Weekly*. 2005.
19. Boffetta P. Epidemiology of environmental and occupational cancer. *Oncogene*. 2004;23(38):6392-403.
20. Nevins JR. The Rb/E2F pathway and cancer. *Human molecular genetics*. 2001;10(7):699-703.
21. Takahashi T, Nau MM, Chiba I, Birrer MJ, Rosenberg RK, Vinocour M, et al. p53: a frequent target for genetic abnormalities in lung cancer. *Science*. 1989;246(4929):491-4.
22. Li X, Hemminki K. Inherited predisposition to early onset lung cancer according to histological type. *International journal of cancer*. 2004;112(3):451-7.

23. Landi MT, Chatterjee N, Yu K, Goldin LR, Goldstein AM, Rotunno M, et al. A genome-wide association study of lung cancer identifies a region of chromosome 5p15 associated with risk for adenocarcinoma. *The American journal of human genetics*. 2009;85(5):679-91.
24. Wang Y, Broderick P, Webb E, Wu X, Vijayakrishnan J, Matakidou A, et al. Common 5p15.33 and 6p21.33 variants influence lung cancer risk. *Nature genetics*. 2008;40(12):1407-9.
25. Amos CI, Wu X, Broderick P, Gorlov IP, Gu J, Eisen T, et al. Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1. *Nature genetics*. 2008;40(5):616-22.
26. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JH, Beasley MB, 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*. 2015;10(9):1243-60.
27. Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. *Immunology*. 2007;121(1):1-14.
28. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nature immunology*. 2002;3(11):991.
29. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;331(6024):1565-70.

30. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition. *American journal of clinical oncology*. 2016;39(1):98.
31. Wang Q, Liu F, Liu L. Prognostic significance of PD-L1 in solid tumor: An updated meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(18).
32. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1 (PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Current opinion in immunology*. 2012;24(2):207-12.
33. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *Journal of Experimental Medicine*. 2000;192(7):1027-34.
34. Turna H. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisinde İmmünolojik Kontrol Noktalarını Hedefleyen Tedaviler ve Kliniğe Yansımaları. 2014.
35. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Journal of clinical oncology*. 2015;33(17):1974-82.
36. Jung HI, Jeong D, Ji S, Ahn TS, Bae SH, Chin S, et al. Overexpression of PD-L1 and PD-L2 is associated with poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*. 2017;49(1):246.
37. Yu H, Boyle TA, Zhou C, Rimm DL, Hirsch FR. PD-L1 expression in lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016;11(7):964-75.

38. Zhou Y, Liu X, Hu Z, Zhong R, Han B, Zhong H. Association of PD-L1 expression with clinicopathologic features and overall survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2017;10(2):1954-61.
39. Tsao M-S, Le Teuff G, Shepherd F, Landais C, Hainaut P, Filipits M, et al. PD-L1 protein expression assessed by immunohistochemistry is neither prognostic nor predictive of benefit from adjuvant chemotherapy in resected non-small cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 2017;28(4):882-9.
40. Schmidt LH, Kümmel A, Görlich D, Mohr M, Bröckling S, Mikesch JH, et al. PD-1 and PD-L1 expression in NSCLC indicate a favorable prognosis in defined subgroups. *PloS one*. 2015;10(8):e0136023.
41. Calles A, Liao X, Sholl LM, Rodig SJ, Freeman GJ, Butaney M, et al. Expression of PD-1 and its ligands, PD-L1 and PD-L2, in smokers and never smokers with KRAS-mutant lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015;10(12):1726-35.
42. Wang A, Wang H, Liu Y, Zhao M, Zhang H, Lu Z, et al. The prognostic value of PD-L1 expression for non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis. *European journal of surgical oncology*. 2015;41(4):450-6.
43. Chen Y-b, Mu C-Y, Huang J-A. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 expression in patients with non-small cell lung cancer: a 5-year-follow-up study. *Tumori Journal*. 2012;98(6):751-5.
44. Xia H, Shen J, Hu F, Chen S, Huang H, Xu Y, et al. PD-L1 over-expression is associated with a poor prognosis in Asian non-small cell lung cancer patients. *Clinica Chimica Acta*. 2017;469:191-4.

45. Zhou C, Tang J, Sun H, Zheng X, Li Z, Sun T, et al. PD-L1 expression as poor prognostic factor in patients with non-squamous non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2017;8(35):58457.
46. Azuma K, Ota K, Kawahara A, Hattori S, Iwama E, Harada T, et al. Association of PD-L1 overexpression with activating EGFR mutations in surgically resected nonsmall-cell lung cancer. *Annals of oncology*. 2014;25(10):1935-40.
47. Chuan-Yong Mu J-AH, Ying Chen, Cheng Chen, Xue-Guang Zhang. High expression of PD-L1 in lung cancer may contribute to poor prognosis and tumor cells immune escape through suppressing tumor infiltrating dendritic cells maturation. *Medical Oncology*. 2011;Volume 28(Issue 3):682–8.
48. Zhang Y, Wang L, Li Y, Pan Y, Wang R, Hu H, et al. Protein expression of programmed death 1 ligand 1 and ligand 2 independently predict poor prognosis in surgically resected lung adenocarcinoma. *OncoTargets and therapy*. 2014;7:567.
49. Zhang M, Li G, Wang Y, Wang Y, Zhao S, Haihong P, et al. PD-L1 expression in lung cancer and its correlation with driver mutations: a meta-analysis. *Scientific reports*. 2017;7(1):10255.
50. Konishi J, Yamazaki K, Azuma M, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Nishimura M. B7-H1 expression on non-small cell lung cancer cells and its relationship with tumor-infiltrating lymphocytes and their PD-1 expression. *Clinical cancer research*. 2004;10(15):5094-100.

51. Cooper WA, Tran T, Vilain RE, Madore J, Selinger CI, Kohonen-Corish M, et al. PD-L1 expression is a favorable prognostic factor in early stage non-small cell carcinoma. *Lung cancer*. 2015;89(2):181-8.
52. Sun J-M, Zhou W, Choi Y-L, Choi S-J, Kim SE, Wang Z, et al. Prognostic significance of PD-L1 in patients with non-small cell lung cancer: a large cohort study of surgically resected cases. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016;11(7):1003-11.
53. Kentaro Inamura YY, Rie Sakakibara, Maki Kobayashi, Sophia Subat, Hironori Ninomiya, Hiroko Nagano, Kimie Nomura, Sakae Okumura, Yuichi Ishikawa. Relationship of tumor PD-L1 expression with EGFR wild-type status and poor prognosis in lung adenocarcinoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2016;Volume 46(Issue 10):935-41.
54. Guo Q, Sun Y, Yu S, Bai H, Zhao J, Zhuo M, et al. Programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) expression and fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) amplification in stage III/IV lung squamous cell carcinoma (SQC). *Thoracic cancer*. 2017;8(2):73-9.