T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Ebru TAŞTEKİN

AKCİĞER ADENOKARSİNOMLARINDA PDL-1 EKSPRESYONU, MİKROÇEVRE VE SÜRÜCÜ ONKOGEN VARYASYONLARININ HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLER VE PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Aynur İSAOĞLU

EDİRNE-2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamda yardımlarını ve desteğini hep hissettiğim kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Ebru TAŞTEKİN'e, bu süreçte tecrübe ve bilgileri ile bana yol gösteren, yetişmemde emeği geçen, örnek aldığım sayın hocalarım Prof. Dr. Ufuk USTA, Prof. Dr. Tülin Deniz YALTA, Prof. Dr. Fulya ÖZ PUYAN, Prof. Dr. Nuray CAN, Dr. Öğr. Üyesi Ezgi GENÇ ERDOĞAN ve beraber çalışmaktan mutluluk ve keyif duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'ndan Araş. Gör. Dr. Aysun Aydoğan'a, tezin teknik çalışmalarında destek sağlayan teknisyen, sekreter, biyolog arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan, desteklerini hep hissettiğim canım annem, babam ve kardeşlerime,

Tüm hayatım ve asistanlığım boyunca beni sabırla ve sevgiyle destekleyen canım eşim Op. Dr. İsa İsaoğlu'na, sonsuz sevgisiyle yolumu aydınlatan biricik kızım Nil Ada İsaoğlu'na ve doğumunu heyecanla beklediğimiz canım oğluma sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

- **EMBRİYOLOJİ** 3
- **ANATOMİ** 5
- **HİSTOLOJİ** 5
- **AKCİĞER KANSERLERİ** 6
- **EPİDEMİYOLOJİ** 6
- **KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİ** 6
- **ADENOKARSİNOM** 7
- **DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ (DSÖ) 2021 AKCİĞER ADENOKARSİNOM SINIFLAMASI** 7
- **EVRELEME** 9
- **TEDAVİ** 12
- **AKCİĞER ADENOKARSİNOMU MOLEKÜLER KARSİNOGENEZİ** 13
- **AKCİĞER KARSİNOMLARINDA MOLEKÜLER YÖNTEMLER** 15
- **TÜMÖR STROMA ORANI** 19
- **TÜMÖRDE HAVA BOŞLUKLARINA YAYILIM** 20

GEREÇ VE YÖNTEM 21

BULGULAR 29

TARTIŞMA 40

SONUÇLAR 46

ÖZET **48**
SUMMARY **51**
KAYNAKLAR **52**
EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

ADK : Adenokarsinom
ALK : Anaplastik Lenfoma Kinaz
AOKK : Amerikan Ortak Kanser Komitesi
ASD : Avrupa Solunum Derneği
ATD : Amerikan Torasik Derneği
BRAF : Serin/treonin Protein Kinaz B-raf
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
EGFR : Epidermal Growth Faktör Reseptörü
H&E : Hematoksilen Eozin
HBTY : Hava boşluklarında tümör yayılımı
KHDAK : Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomu
KİN : Kromozamal İnstabilite
KRAS : Kirsten Rat Sarkom 2 Viral Onkogen Homolog
NNCN : Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
P53 : Tümör Protein 53
PD-1 : Programmed Death Protein-1 (Programlanmış Hücre Ölümü Proteini-1)
PDL-1 : Programmed Cell Death Ligand-1 (Programlanmış Hücre Ölüm Ligandı-1)
PZR : Polimeraz Zincir Reaksiyonu
TİL : Tümör infiltre eden lenfosit
TNM : Tümör- Nod- Metastaz
TP53 : Tümör Protein 53

TSO : Tümör Stroma Oranı

UAKÇD : Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışmaları Derneği

YND : Yeni Nesil Dizileme

GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri dünyada en sık görülen 2. malign tümördür. Büyük çoğunluğunu küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK) oluşturur. Dünyada kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir. 5 yıllık sağkalım oranları oldukça düşüktür. Morbidite ve mortalite oranları çok yüksek olduğundan akciğer kanseri patofizyolojisinin aydınlatılması ve tedavisine yönelik çalışmalar giderek önem kazanmıştır (1).

Akciğer adenokarsinomunun intratümöral heterojenliğini değerlendirmek için Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışmaları Derneği (UAKÇD), Amerikan Torasik Derneği (ATD) ve Avrupa Solunum Derneği (ASD) 2011'de akciğer adenokarsinomu için bir histolojik alt tip sınıflandırma sistemi önermiştir. Daha sonraki birçok çalışma, bu sınıflandırma sisteminin klinikopatolojik özellikler ve prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir.

PD-1/PDL-1 yolağı önemli bir bağışıklık kontrol noktasıdır. Son yıllarda programlanmış ölüm-1 (PD-1)/Programlanmış Ölüm Ligandı-1 (PDL-1)'i hedefleyen immunoterapiler akciğer kanseri tedavisinde oldukça umut vaadedicidir (1). PD-1/PDL-1 yolağının blokajı tümöre karşı gelişmiş bağışıklık yanıtını artırır. Yapılan çalışmalarda PD-1/PDL-1 yolağı inhibitörlerinin klinik etkinliği kanıtlanmıştır ve tek öngörücü biyobelirteçtir (2). Bu nedenle KHDAK'da klinikopatolojik ve moleküler özelliklerin araştırılması önemlidir. Bu konuda yapılan çalışmalarda oldukça farklı sonuçlar ortaya konmuştur. Ancak PDL-1 ekspresyonu ile sürücü mutasyon değişiklikleri, prognoz, klinikopatolojik özellikler arasındaki ilişki tam olarak açıklanamamıştır (1).

Tümör mikroçevresi kanser hücreleri, stromal hücreler, tümörü infiltre eden bağışıklık hücrelerinden oluşur. Bu mikroçevre tümörün davranışını ve tedaviye yanıtını belirler (3).

Tümör hücreleri, tümör büyümesini ve ilerlemesini desteklemek için konak dokularda önemli moleküler, hücresel ve fiziksel değişiklikleri uyarır. Tümör mikroçevresi karmaşıktır ve sürekli bir gelişim halindedir. Tümör büyümesinin erken dönmelerinde, kanser hücreleri ve tümör mikroçevresinin bileşenleri arasında kanser hücresinin hayatta kalmasını, lokal invazyonu ve metastatik yayılmasını destekleyen karşılıklı bir ilişki gelişmeye başlar (4).

Akciğer adenokarsinomunun baskın histolojik alt tipleri ile prognoz arasındaki bilinen güçlü ilişkiye rağmen, histolojik alt tiplerle ilişkili genomik değişiklikler ve bunların prognostik sonuçları hakkında daha az veri bulunmaktadır (5).

Akciğer adenokarsinomu histolojik alt tip sınıflandırmasına paralel olarak, geniş panelli yeni nesil dizileme (YND), tümör biyolojisini açıklamak, hedefe yönelik tedavilere uygun sürücü gen değişikliklerini belirlemek, kromozomal instabiliteyi (KİN) değerlendirmek ve KHDAK'lı hastalar için prognozu öngörmede giderek daha fazla kullanılmaktadır (5). Yeni nesil dizileme teknolojisinin kullanımı ile çok sayıda gen değişikliği saptanabilir hale gelmiş ve bunlara yönelik hedeflenebilir tedavi seçenekleri geliştirilmiştir (5) (6).

Çalışmamızda cerrahi olarak çıkarılmış akciğer adenokarsinom vakalarında, PDL-1 ile tümör mikroçevresi, klinikopatolojik özellikler ve sürücü mutasyon değişikliklerinin ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. Tümör genomik özelliklerini, hedeflenebilir sürücü gen değişikliklerini ve bunların baskın ADK histolojik alt tipleri ve tümör prognozu ile ilişkisini araştırmak için geniş panelli YND kullandık.

GENEL BİLGİLER

EMBRİYOLOJİ

Alt solunum yollarının gelişimi intrauterin 22. Günde başlar. Embriyonik, psödoglandüler, kanaliküler, sakküler ve alveolar evrelerden oluşan 5 aşamalı bir gelişim basamağı ile sonlanır. Gelişim postnatal 8 yaşa kadar sürer (7).

Embriyonik dönem solunum divertikülünün oluşmasıyla başlar. Laringotrakeal divertikulum önce trakea ve bronşları oluşturur. Distal kısmı ise genişleyerek akciğer tomurcuğunu oluşturur. Bu evreninin sonunda bronkopulmoner segmentlerin de oluşumu tamamlanmıştır. İntrauterin 4. hafta sonunda sağ ve sol bronş tomurcukları, ilkel ön bağırsağın ventral duvarında laringotrakeal tüpün kaudal ucunda 2 çıkıntı olarak görülür. Bu endodermal tomurcuklar perikardiyoperitoneal kanalların içine lateral olarak gelişir. Her iki akciğer tomurcuğu uzayarak kendilerini çevreleyen splanknik mezoderm ile birlikte bronşlara ve bronşiollere farklılaşır. 6. Haftanın sonunda bronş dallarının segmental ve lobar kısımları kübik epitel ile döşeli tüpler olarak meydana gelmiştir. Epitel hücreleri bir bazal membran ve etrafında ektraselüler matriks ile desteklenir. Ektraselüler matriks bileşenleri bronş ağacının her kısmında farklıdır (5,6) .

Psödoglandüler evrede terminal tomurcuk çevredeki mezenşime doğru büyümesiyle proksimalden distale doğru hava yollarının oluşumu tamamlanır. Bu evrede trakea ve bronşlarda kıkırdak ve düz kas hücreleri oluşur. Fetal solunum hareketleri bu evrenin ortalarında başlar. Mekanik uyarılarla akciğer gelişimi devam eder (7,8).

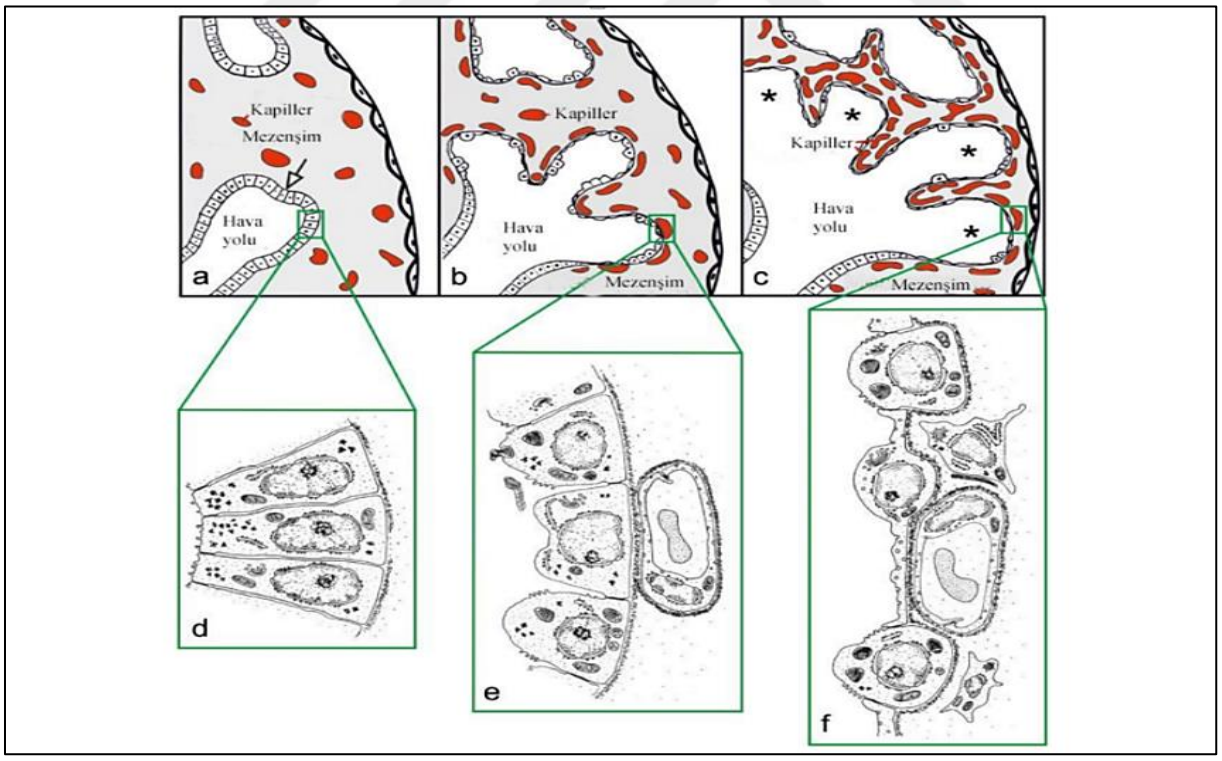
Kanaliküler evrede respiratuar bronşioller ve kapillerler oluşmaya başlar. Bronş ağacının lümenleri büyür ve damarlanma hızla artar. Terminal bronşioller dallanarak respiratuar

bronşiolleri oluşturur. Respiratuar bronşioller ise alveoler kanalları oluşturmak üzere 4-6 dala ayrılır. alveoler epitel ve kapiller ağ hava- kan bariyerini oluşturacak şekilde temas etmeye başlar. Bu evre de Tip 1 pnömositler alveoler kanalların ve alveoler kesesinin iç yüzeyini döşer. Tip 2 pnömositler de sürfaktan üretimine başlayarak yüzey gerilimini azaltır (7,9).

Sakküler evrede terminal hava yollarının boyu uzayıp genişleyerek hızla, çok sayıda ilkel alveoller olan terminal hava keselerini oluşturur. Tip 2 pnömositler tarafından salgılanan sürfaktan sayesinde yüzey gerilimi azalarak terminal keselerin genişlemesi kolaylaşır (9).

Alveolar evrede alveolekapiller membranda gaz alışverişi gerçeklecek şekilde tip 1 pnömositler incelir. Respiratuar bronşiollerin ve alveollerin saysı artıkça akciğer hacmi de genişleyerak artar. Yenidoğanda alveol saysı 50 milyona ulaşır. Ancak çoğu doğumdan sonra olgunlaşır (9).

Postnatal evre alveolarizasyonun artışı ve hızlanmasıyla karakterize postnatal 8 yaşa kadar süren fazdır. Terminal keseler içerisinde sekonder septalar belirerek yeni alveoler septalar oluşur. Bu septalar sakküler evrede oluşmuş ilkel septaların uzamasıyla oluşur ve alveolleri oluşturur. Bu evrenin sonunda alveol sayısı 300 milyona ulaşır (10).



Şekil 1. Fetal dönemde akciğer gelişimi: a) psödogkandüler evre b) kanaliküler evre c) sakküler evre d) psödoglandüler evre e) kanaliküler evrede epitel ve kapiller illişkisi f) sakküler evrede ilk kan-hava bariyerinin oluşumu (asteriks: kesecikler, ok: dallanma noktası) (11).

ANATOMİ

Akciğerler göğüs boşluğu içinde uzanır ve plevral kese içinde yerleşiktir. Ana bronş ve distalinde bulunan solunum sistemine ait tüm yapılar akciğerler içinde yer alır. Göğüs boşluğunun şekline uyumlu şekilde dört yüzeye sahiptir. Akciğerlerin mediastinal yüzeyinde hilum pulmonalis isimli yarık bulunur. Buradan pulmoner damarlarla, sinirler ve bronşlar akciğere girer.. Her iki akciğer benzer olmakla birlikte küçük farklılıkları vardır. Sağ akciğerde 3 lob, sol akciğerde 2 lob bulunur. Her bir lob pulmoner alveolleri içeren çok sayıda küçük lobüllere ayrılır. Loblar ayrıca bronkopulmoner segmentler adı verilen daha küçük piramit şeklindeki bölümlere ayrılır. Her bir piramit tabanı akciğer dış yüzüne tepesi ise hilum pulmonise yönelmiş şekilde konumlanır (10,11). Segmental bronşa segmental arter ve sinirler eşlik eder. Akciğerler çift katlı seröz bir zar olan plevra ile sarılır. Dış yaprak olan parietal plevra göğüs kafesi iç yüzünü mediastinimu ve diafragmanın bir bölümünü örter. İçte yer alan visseral plevra ise lobların arasını ve akciğer yüzeyini örter. Her iki yaprağın oluşturduğu ligamentum pulmonale akciğeri destekler (13).

Akciğerler bronşiol arter ve pulmoner arter olarak 2 ayrı sistemden kanlanır. Bronşiol arter aort kaynaklıdır. Pulmoner arter alveol duvarlarına ince kapiller ağlarla uzanarak venöz kanın gaz alışverişi sırasında temizlenmesini sağlar (13). Akciğerler gelişmiş bir lenfatik damar ağına sahiptir. Lenfatik drenaj hilusa doğru gerçekleşir ve her iki lobdan da nihayetinde subklavian venlere dökülür (11).

HİSTOLOJİ

Ana bronş sağ ve sol olarak ikiye ayrılır. Distale doğru incelerek farklı bölümlere ayrılır. Bronşlar gözle görülmeyecek boyutlara ulaşarak membranöz bronşiolü oluşturur. En distalde akciğerin gaz alışverişinden sorumlu fonksiyonel ünitesi olan ‘ terminal respiratuar ünite= asinüs’ de respiratuar bronşiol olarak sonlanır (13).

Trakea ön yüzünde c şeklinde kıkırdak bulunur. Arkada ise kıkırdak bağ ve kas doku ile devam eder. Bronştan bronşiole doğru ilerledikçe kıkırdak kalibrasyonu küçülür ve kaybolur. Terminal bronşiolde yalnızca düz kas bulunur (13).

Trakea ve bronş yüzeyi psödostratifiye silli silindirik epitel ile döşelidir. Epitel altında bazal tabaka ve bazal membran bulunur. Bu tabaka rezerv hücre olarak görev yapar. Burada aynı zamanda goblet hücreleri ve nöroendokrin hücreler de bulunur. Daha sonra daha da incelerek terminal bronşiolü oluşturur. Terminal bronşiol az sayıda nöroendokrin hücre ve Clara hücresi içerir (14).

Akciğerde gaz değişiminin yapıldığı fonksiyonel ünite pulmoner alveolllerdir. Alveol duvarında tip1 ve tip 2 pnömositler bulunur. Tip 2 pnömositler sürfaktan sentezinden sorumludur ve alveolar zedelenmeden sonra prolifere olan hücrelerdir. Alveoler duvarlar kapillerler içerir. Kapillerlerin ve alveolar epitelin bazal membranları kaynaşarak alveoler kapiller membranı oluşturur. (15).

AKCİĞER KANSERLERİ

EPİDEMİYOLOJİ

Akciğer kanseri dünya çapında kanser ölümünün en sık nedenidir. Erkeklerde kadınlardan daha yaygındır ancak yüksek gelirli ülkelerde erkek ve kadın insidansı yaklaşmaya başlamıştır. Etiyolojisinde en sık neden sigara kullanımıdır. Bunu takiben kapalı alanlarda ve maden ocaklarında radon maruziyeti, asbest gibi diğer mesleki etkenler ve hava kirliliği yer almaktadır (15,16).

Sigara bırakıldığında risk de giderek azalır ancak hiçbir zaman sigara içmemiş kişilerdeki risk oranına düşmez.Moleküler çalışmalarda hiç sigara içmeyenlerde özellikle epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), Tümör Protein 53 (TP53) , Kirsten Rat Sarkom 2 Viral Onkogen Homolog (KRAS) genleri farklı mutasyon paternleri ve frekansları göstermektedir. Sigara içmeyenlerde EGFR tirozin kinaz inhibitörlerinden (TKİ) sağlanan klinik yararlanım çalışmalarla ortaya konmuştur (16) .

Ayrıca son yıllarda satışa sunulan ve gittikçe popülerleşen elektronik nikotin dağıtım sistemlerinin akciğer kanseri insidansı üzerindeki etkisini araştıran çalışmalar da mevcuttur. Bu cihazlar nikotin ve beraberinde polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nitrozaminler ve eser metalleri elektronik bir cihaz vasıtasıyla akciğer epiteline ulaştırırlar (17).

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİ

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinomun alt kümelerini içerir. Adenokarsinom en yaygın akciğer kanseri tipidir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki akciğer kanseri hastalarının yaklaşık %75'inde adenokarsinom tanısı verilir. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserleri (KHDAK) ve Küçük Hücreli Akciğer Kanseri ayrımı tedavi rejimini belirlemek için kritik karardır (18).

ADENOKARSİNOM

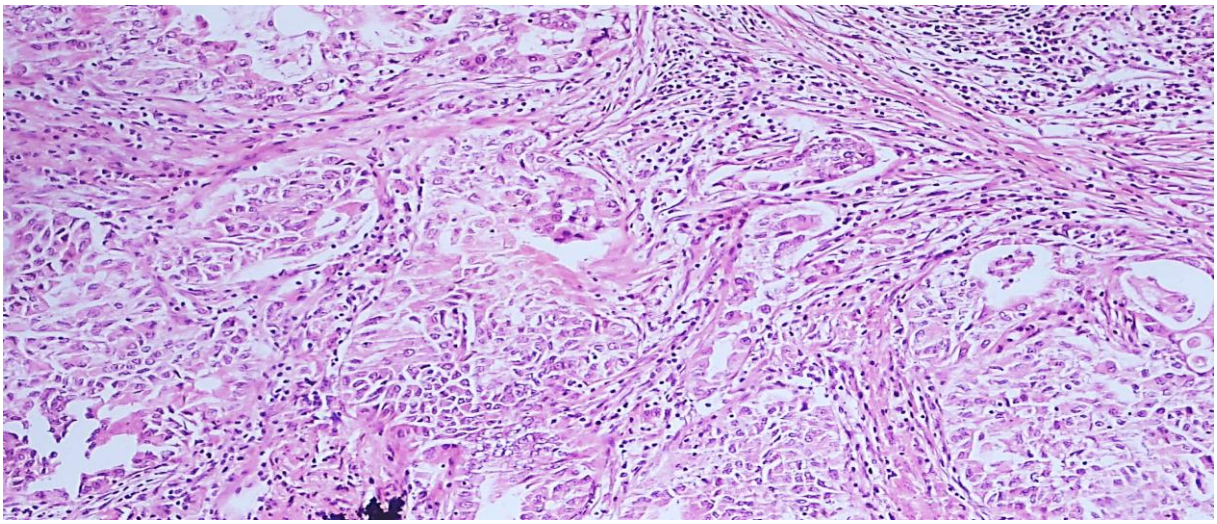
Akciğer adenokarsinomu glandüler diferansiasyona sahip malign epitelyal bir tümördür. Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık üçte birini oluşturur. Sigara içmeyen genç yaş kadınlarda daha sık görülme eğilimdedir. DSÖ 2021 sınıflamasında ADK'lar lepidik, asiner, papiller, solid, mikropapiller, fetal ve enterik subtipler olarak tanımlanmıştır. Ayrıca invaziv müsinöz adenokarsinom ve kolloid adenokarsinom da ayrı subtipler olark belirtilmiştir (19).

DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ (DSÖ) 2021 AKCİĞER ADENOKARSİNOM SINIFLAMASI

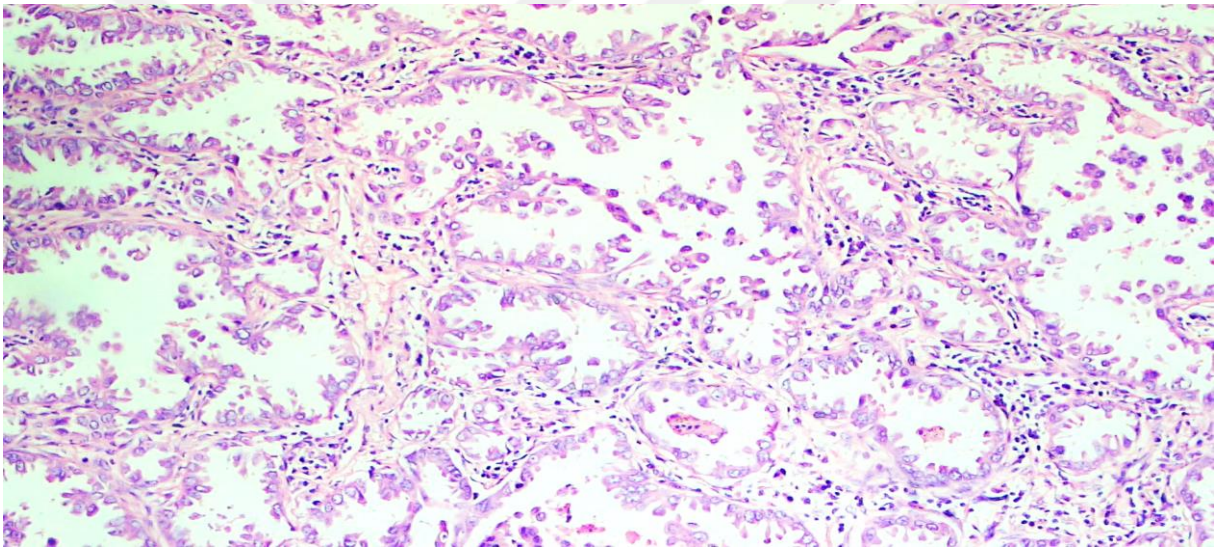
2021 yılında dünya sağlık örgütü 5. baskıda akciğer tümörleri sınıflaması güncellenmiştir.

Tablo 1. DSÖ 2021 akciğer adenokarsinom ve prekürsör lezyonları sınıflaması

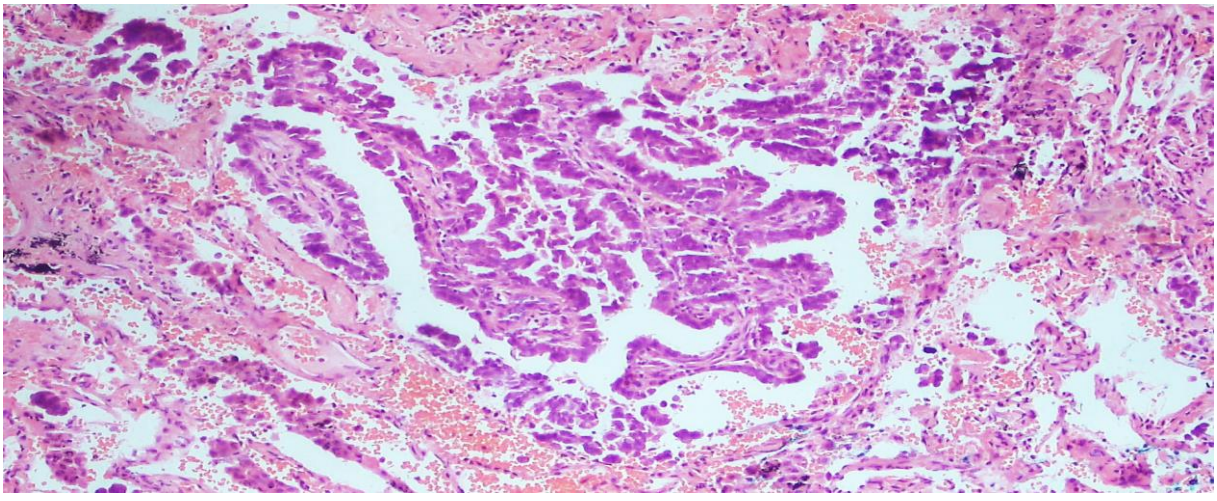
Prekürsör Glandüler Lezyonlar	Atipik Adenomatöz Hiperplazi
	Adenokarsinoma İn Situ, Non-Müsinöz
	Adenokarsinoma İn Situ, Müsinöz
Adenokarsinomlar	Minimal invaziv adenokarsinom, non- müsinöz
	Minimal invaziv karsinom, müsinöz
İnvaziv Non Müsinöz Adenokarsinomlar	Lepidik Adenokarsinom
	Asiner Adenokarsinom
	Papiller Adenokarsinom
	Mikropapiller Adenokarsinom
	Solid Adenokarsinom
İnvaziv müsinöz adenokarsinom	
Kolloid adenokarsinom	
Enterik adenokarsinom	
Mikst invaziv müsinöz ve non müsinöz adenokarsinom	
Fetal adenokarsinom	



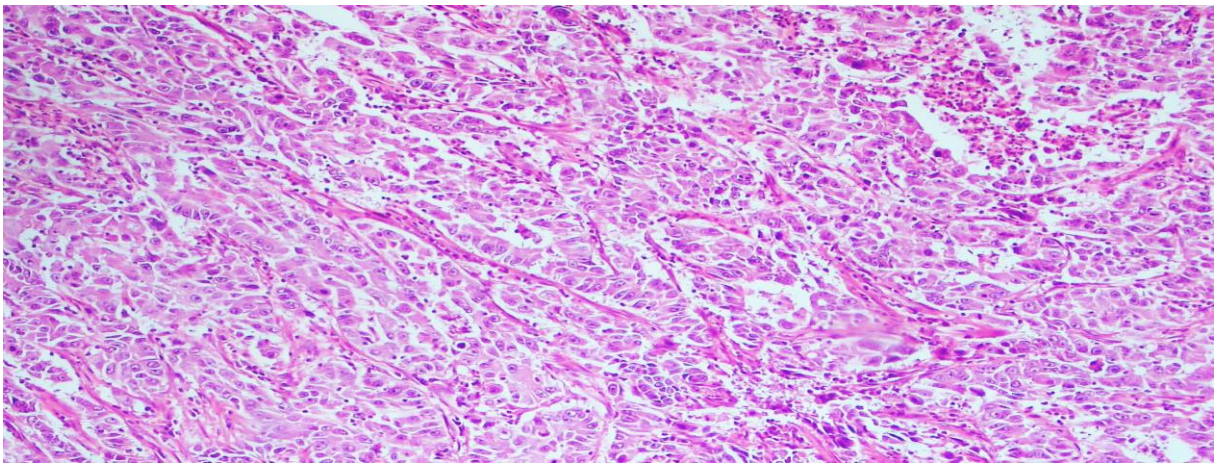
Şekil 2. Akciğer Adenokarsinomu, Asiner Tip (Hematoksilen Eozin X100 Büyütme)



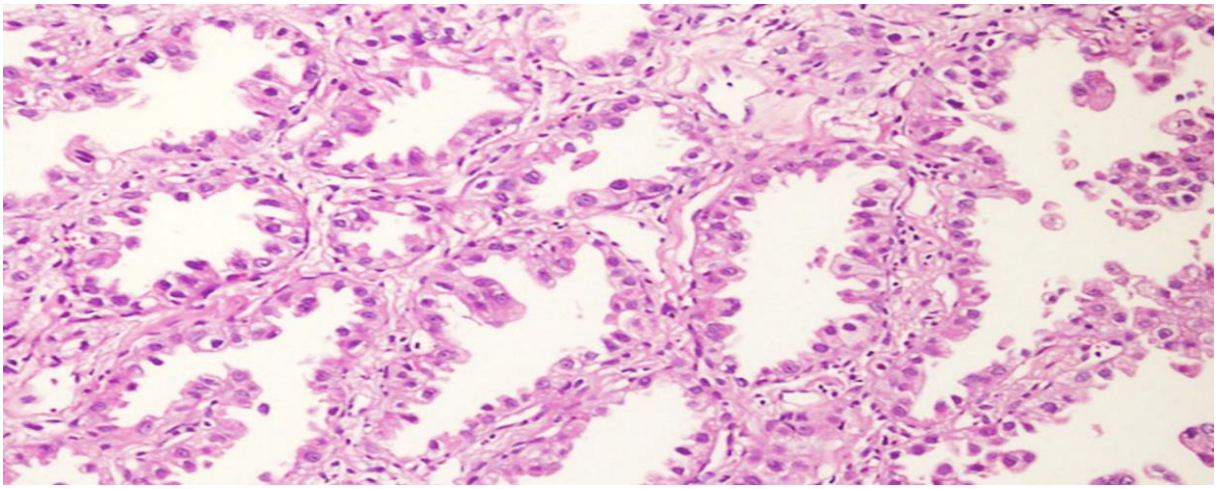
Şekil 3. Akciğer Adenokarsinomu, Mikropapiller Tip Hematoksilen Eozin X100 Büyütme



Şekil 4. Akciğer Adenokarsinomu, Papiller Tip (Hematoksilen Eozin X100 Büyütme)



Şekil 5. Akciğer Adenokarsinomu, Solid Tip (Hematoksilen Eozin X100 Büyütme)



Şekil 6. Akciğer Adenokarsinomu, Lepidik Tip (Hematoksilen Eozin X100 Büyütme)

EVRELEME

Akciğer kanserinde tanı konulduktan sonraki en önemli aşama evrelemedir. Tedavi planlanması ve prognozun öngörülmesi için elzemdir. Tümör çapı, lenf nodu, metastaz (TNM) evrelemesi hastalık yaygınlığını belirlemek için uluslararası kullanılan evreleme sistemidir. En güncel olan TNM 8. Evreleme sistemi uluslararası akciğer çalışma derneği'nin (UAÇD) uluslararası evreleme projesi tarafından hazırlanıp 2017'de kullanılmaya başlanmıştır. Klinik-Tanısal evreleme (cTNM) cerrahi rezeksiyon öncesi yapılan klinik, laboratuvar, radyolojik incelemelere ve minimal invaziv biyopsi sonuçlarına göre yapılmaktayken, cerrahi-patolojik evreleme (pTNM), cerrahi rezeksiyon sonrası yapılan histopatolojik inceleme sonuçlarıyla yapılmaktadır (19,20).

Tablo 2. Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UKKB) Tümör-Nod-Metastaz (TNM) 8. Baskı Akciğer Karsinomu Patolojik Evrelemesi –Primer tümör

Tx		Primer tümör değerlendirilemiyor veya malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
T0		Primer tümör kanıtı yok
Tis		Karsinoma in situ (adenokarsinoma in situ ve skuamöz hücreli karsinoma in situ'yu kapsar)
T1	**T1mi**	Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör (örn. ana bronşta olmayan)
	T1a	Minimal invaziv adenokarsinom[2]
	T1b	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm[1]
	T1c	Tümörün en geniş çapı > 1 cm, ≤ 2 cm
		Tümörün en geniş çapı > 2 cm, ≤ 3 cm
T2	**T2a**	Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 5 cm; veya aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olan
	T2b	Tümörün en geniş çapı > 3 cm, ≤ 4 cm
		Tümörün en geniş çapı > 4 cm, ≤ 5 cm
T3		Tümörün en geniş çapı > 5 cm, ≤ 7 cm; veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon; Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard Primer tümörle aynı lobda nodül(ler)
T4		Tümörün en geniş çapı > 7 cm veya aşağıdaki yapılardan birine invazyon; Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina Primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)

- [1]Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nodüler yüzeyli tümör yayılımı da T1a olarak sınıflandırılır.
- [2]Sellüler adenokarsinom (3 cm'den daha büyük boyutlosağlayan), daha basit olarak lepidik paternli ve herhangi bir odakta 5 mm'den daha büyük boyutlu invazyon sahibi olmayan.
- [3]Bu özellikleri ile T2 tümörü; eğer ≤ 4 cm veya büyüklüğü belirlenemiyor ise T2a; eğer > 4 cm fakat ≤ 5 cm ise ise T2b olarak sınıflandırılır.

Tablo 3. Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UKKB) Tümör-Nod-Metastaz (TNM) 8. Baskı Akciğer Karsinomu Patolojik Evrelemesi –Lenf Nodu Ve Metastaz

N	**Bölgesel Lenf Nodları**
Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direkt invazyon
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikular lenf bezlerine metastaz

M	**Uzak Metastaz**
M1	Uzak metastaz var
M1a	Karşı akciğerde metastatik nodül(ler), plevral veya perikardial metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardial efüzyon
M1b	Tek bir ektratorasik organda tek metastaz
M1c	Bir veya birden çok organda multiple ekstratorasik metastaz

Tablo 4. Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UKKB) Akciğer Kanseri Evre Grupları

Evre Grupları			
EVRE	**T**	**N**	**M**
Gizli (okült) karsinom	Tx	N0	M0
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I		N0	M0
IA1	T1mi/T1a		
IA2	T1b		
IA3	T1c		
IB	T2a		
Evre II			M0
IIA	T2b	N0	
IIB	T1a	N1	
	T1b	N1	
	T2a	N1	
	T2b	N1	
	T3	N1	
Evre III			M0
IIIA	T1a	N2	
	T1b	N2	
	T1c	N2	
	T2a	N2	
	T2b	N2	
	T3	N1	
	T4	N0	
	T4	N1	
IIIB	T1a	N3	
	T1b	N3	
	T1c	N3	
	T2a	N3	
	T2b	N3	
	T3	N2	
	T4	N2	
IIIC	T3	N3	
	T4	N3	
Evre IV			
IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a /M1b
IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

DERECELENDİRME

Tümör derecelendirmesi patolojik değerlendirmenin bir parçasıdır. Birçok organ sisteminde tedavi ve hasta yönetiminde önemli rolü vardır. ADK'da derecelendirme için bir fikir birliğine varılamamıştır. 2015 ve 2021 DSÖ ADK baskın paterne göre yapılan sınıflandırmanın tedaviye yanıtı öngören bir parametre olduğu vurgulanmaktadır (20).

Tablo 5. Akciğer İnvaziv Non Müsinöz Adenokarsinomlarda Dereceleme (19)

Derece 1 (İyi Diferansiye) Lepidik Predominant Patern ya da %20'den Az Yüksek Dereceli Patern*
Derece 2 (Orta Diferansiye) Asiner** Ya da Papiller Predominant Patern %20den Az Yüksek Dereceli Patern
Derece 3 (Kötü Diferansiye)

* Yüksek dereceli paternler (HGP), solid, mikropapiller ve kompleks glandüler paterleri içerir. Kompleks glandüler desenler, kribriform ve kaynaşmış bezleri içerir.
** 2021 WHO sınıflandırmasında asiner patern, kompleks glandüler paternleri içerir.

TEDAVİ

Son yıllarda akciğer kanseri tanı ve tedavisinde oldukça önemli ilerlemeler kaydedildi. Bunlar arasında tanı ve tedavi için minimal invaziv yöntemler, stereotaktik ablatif radyoterapi, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi sayılabilir (21). Moleküler çalışmalardaki gelişmeler oldukça çeşitlilik barındıran bir grup olan KHDAK'da hedefe yönelik tedavi seçeneklerini artırmıştır (22).

Akciğer kanseri tedavisi cerrahi, radyoterapi ve kemoterapinin tek başına ya da kombinasyonlarından oluşan tedavi seçeneklerini içerir (23).

Erken evre hastalıkta (evre 1-2) ilk tedavi seçeneği bir kontraendikasyon yoksa cerrahi rezeksiyondur. Cerrahi rezeksiyona engel durumlar varlığında ya da hasta cerrahiyi kabul etmediği taktirde cerrahi lokal tedaviler uygulanabilir. Radyoterapi, kriyoablasyon, radyofrekans ablasyon bunlar arasındadır (21).

Evre 3 KHDAK mediastinal lenf nodu tutlumu (N2-N3) veya ekstra pulmoner yapılara invazyon (T3- T4) nedeniyle lokal ileri hastalık olarak tanımlanmıştır (23).

Evre 3 lenf nodu tutulumu olmayan ya da N1 olan hastalarda cerrahi uygulanabilirken; T3N1 hastalara adjuvan tedavi verilmesi de gerekmektedir.

T4 tümörlerde ise cerrahi uygulanmaz, kemoterapi endikedir. T4 N2-N3 olan hastalarda hastanın klinik durumu ve komorbiditelerine bağlı olarak multidisipliner bir yaklaşımla tedavi seçeneğine karar vermek gerekir (24).

Evre 4 hastalıkta sağkalımı artırmaya yardımcı olacak sistemik tedaviler uygulanmaktadır. Bunlar arasında hedefe yönelik tedaviler, immunoterapiler yer alır (21) (25).

Hedefe yönelik tedavide sürücü mutasyon durumuna bakılmış tümörler için uygun durumlarda kemoterapi ve immunoterapi tercih edilebilir. En yaygın olarak saptanan EGFR mutasyonu pozitif hastalarda; EGFR TKİ başlangıç tedavisi olarak tercih edilebilir (26).

EGFR dışında daha az sıklıkla rastlanan BRAF, KRAS, MET, RET ve ROS1 genlerinde aktive edici mutasyon değişikliği saptanabilir. Bu mutasyonlara spesifik inhibitörler tedavi seçenekleri arasında yer alır. Ayrıca ALK füzyon geni saptanan hastalarda ALK TKİ kullanılabilir (27).

AKCİĞER ADENOKARSİNOMU MOLEKÜLER KARSİNOGENEZİ

KHDAK'ta tümör biyolojisini daha net açıklamak, sürücü mutasyon değişikliklerini belirlemek, kromozomal değişiklikleri değerlendirmek hedefe yönelik tedavi planlanması için giderek artan öneme sahiptir (5).

'Alan kanserizasyonu' ya da 'Alan Etkisi' uzun süre boyunca kanserojenlere maruz kalan dokuların yüzeyinde meydana gelen çok çeşitli bölgesel değişikliği ifade eden bir kavramdır. Kanserorenlere maruz kalan dokularda; doku mikroçevresi ve genetik değişiklikler ile etkileşim sonrası dokularda bölgesel değişiklikler meydana gelir. Bu durum ilerleyen süreçte kanser gelişimine yatkınlık yaratır (28).

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), kirşten sıçan sarkomu viral onkogeni (KRAS), v-raf fare sarkomu viral onkogen homolog b (BRAF), nörofibromin (NF-1) anaplastik lenfoma kinaz (ALK) ve ROS-1 ADK'da sık mutasyonel değişikliğe uğrayan genlerdir (24).

Yeni nesil dizileme (YND) teknolojilerinin kullanımı ile sürücü mutasyon değişikliklerinin akciğer adenokarsinomunda yaygınlığını ortaya koymuştur. ADK'da genotip belirlemek için güncel klavuzlar yaygın olarak görülen EGFR, ALK, ROS-1 genlerinde mutasyonun tespit edilmediği durumlarda; mezenkimal epitel geçiş faktörü (MET), RET, İnsan epidermal büyüme faktörü (HER2) Nörotropik tropomiyozin reseptör kinaz (NTRK), KRAS gen değişikliklerine bakılmasını önermektedir (29).

EGFR

EGFR 486 aminoasitten oluşan ve 170 kDa büyüklüğüne sahip bir reseptör proteinidir. 7. Kromozomun kısa kolunda yer alan, akciğer adenokarsinomlarında en yaygın görülen onkogenlerden birisidir. EGFR ailesi hücre yüzeyi tirozin kinaz reseptör ailesine ait preteinleri kodlar. EGFR (HER1 veya ERBB1), HER2 (ERBB2), HER3 (ERBB3) ve HER4 (ERBB4) olmak üzere 4 üyeden oluşur. Hücre hareketi, apoptozis, anjiogenez, proliferasyon gibi çeşitli hücre süreçlerinde rol oynar. ADK'larda %10-16 oranında mutasyona uğrar. Sigara içmeyen kadınlarda çok daha sık olarak görülür. L858r (ekson 21'deki kodon 858'de mutasyon ile lösinin arjinine dönüşmesi) ve e746_a750 (ekson 19'da) delesyon en sık görülen somatik

değişikliklerdir. Hedeflenebilir mutasyonel değişiklikleri sebebiyle bu tümörler erlotinib, gefitinib gibi TKİ ne duyarlıdır (30).

KRAS

KRAS, NRAS ve HRAS RAS aile üyelerindendir. Akciğer kanserinde ilk somatik değişiklik saptanan genlerden biridir. Normal hücre çoğalmasının kontrolünde önemli rolü olan guanozin trifosfat'a (GTP) bağlanan düşük molekül ağırlıklı proteinler kodlar. Sık olarak 12. kodondaki mutasyonlar tespit edilir. Birçok çalışma KRAS mutasyonun KHDAK hastalarında daha kısa yaşam süresi ve daha kısa hastalıksız sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir (30).

BRAF

Braf (V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B kinaz); RAS-mitojen aktive protein kinaz (RAS-MAPK) yolağında görevli b-raf adlı proteini kodlar. Hücrede büyüme, hücreler arası sinyal iletimi gibi yolaklarda etkin rol oynar. ADK'lı olgularda %10 'a yakın oranda mutasyona uğrar. Mutasyon en sık ekson 15'teki valinin glutamat (Val600Glu veya V600E) ile yer değiştirmesi şeklinde görülür. Hiç sigara içmemiş kişilerde ve kadınlarda daha sık olduğu görülmüştür. Yapılan bazı çalışmalarda Braf mutasyon varlığı prognoz ile ilişkili bulunmamıştır (31).

MET

MET epitel hücrelerinde bulunan tirozin reseptör kinazını kodlayan bir onkogendir. ADK'da sık olarak bulunur. Anormal MET sinyal yolunun birçok kanser türünde tümör büyümesini, ilerlemesini ve yayılmasını kolaylaştırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir (32).

Khdak'da MET gen mutasyonları ya da MET aşırı ekspresyonu, fosforilasyonu, amplifikasyonu gibi değişikliklerin hastaların prognozunu kötü etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (33-34).

ALK

ALK geni 2. Kromozomda bulunur ve tirozin kinaz kodlar (6). En yaygın translokasyon, mikrotübül ilişkili protein benzeri 4 geni (EML4) ile ALK arasında anormal bir füzyon olarak ortaya çıkar. Bunun dışında 30 farklı füzyon tanımlanmıştır (6). ALK geni yeniden düzenlenmeleri araştırmak için Amerika bileşik devletleri ulusal kapsamlı kanser ağı (NCCN) KHDAK klavuzunda Floresan İnsitu Hibridizasyonu (FISH) altın standart olarak önermiştir ve beraberinde ALK immunohistokimyasal çalışmayı da tarama testi olarak önermiştir (35).

TP53 Mutasyonu

Tp53 bir tümor supresyon gen olup tümörlerde en sık mutasyonel değişikliğe uğran gendir. 17. kromozomun kısa kolunda (17p13) yerleşmiştir. P53'ü kodlar ve DNA onarımı, yaşlanma, apoptoz gibi süreçleri düzenler. Hücre hasarı geriye döndürülemez olduğu durumlarda apaptozu indükleyerek hücre ölümüne sebep olur. Bu gen mutasyon oldğunda hücrelerin öldürülmesi sekteye uğrayarak tümör proliferasyonu gerçekleşmiş olur. KHDAK'ların yaklaşık yarısında görülür. Tp53 genindeki mutasyonel değişiklikler ADK'da daha agresif özellikler, tedaviye direnç ve potansiyel olarak kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (36).

AKCİĞER KARSİNOMLARINDA MOLEKÜLER YÖNTEMLER

Yeni Nesil Dizileme (NEXT GENERATION SEQUANCING)

Yeni nesil dizileme (YND) DNA dizileme teknolojisini tanımlayan bir terimdir. 1977'den bu yana sanger dideoksinükleotid dizileme yöntemi kullanılmaktaydı ancak tek genler veya çok küçük genomlar (yaklaşık 5000 baz) için dizi belirlenmekteydi (37). YND ise milyonlarca DNA fragmanının eş zamanlı nükleotid dizilemesini yapan bir teknolojidir. YND sanger dizilemesine kıyasla zaman ve maliyet açısından çok daha verimli olmasının yanı sıra dizileme çıktısını bir şekilde iyileştirmiştir (38). YND yapabilmek için ilk olarak kaynak nükleik asit materyalini içeren bir kütüphane oluşturulması gerekir. Bu kütüphanede çok çeşitli yöntemlerle, DNA ve RNA molekülleri katı bir yüzeyde immobilize edilip dizileme için gerekli elementleri içeren adaptörlere yerleştirilir ve tanınması için barkodlar eklenir. Uzun DNA ve RNA molekülleri uygun boyutlara (yaklaşık 50-500 nt) parçalanır. Sonrasında adaptör eklenir. İstenilen boyuttaki molekülleri zenginleştirmek ve serbest adaptörleri ortadan kaldırmak için boyut seçme adımı gerçekleştirilir. Son aşama olarak dizileme için yeterli miktarlarda üretmek amacıyla PCR yapılır (37).

YND yapılan her tümör için uygun gen panelleri kullanılır. Böylece hastalıkla ilgili moleküler değişiklikler belirlenir. College of American Pathologists (CAP), Association for Molecular Pathology (AMP) ve American Society of Clinical Oncology (ASCO) klavuzlarına göre bu değişiklikler benign, muhtmel benign, önemi belirsiz değişiklik, muhtemel patojenik ve patojenik olarak 5 gruba ayrılır. Elde edilen bu varyasyon bilgileri tanı, tedavi ve prognoz değerlendirme sürecine katkı sağlar.

TİER Sınıflaması

TİER1: Kuvvetli klinik önem

TİER2:potansiyel klinik önem

TİER3:Bilinmeyen klinik önem

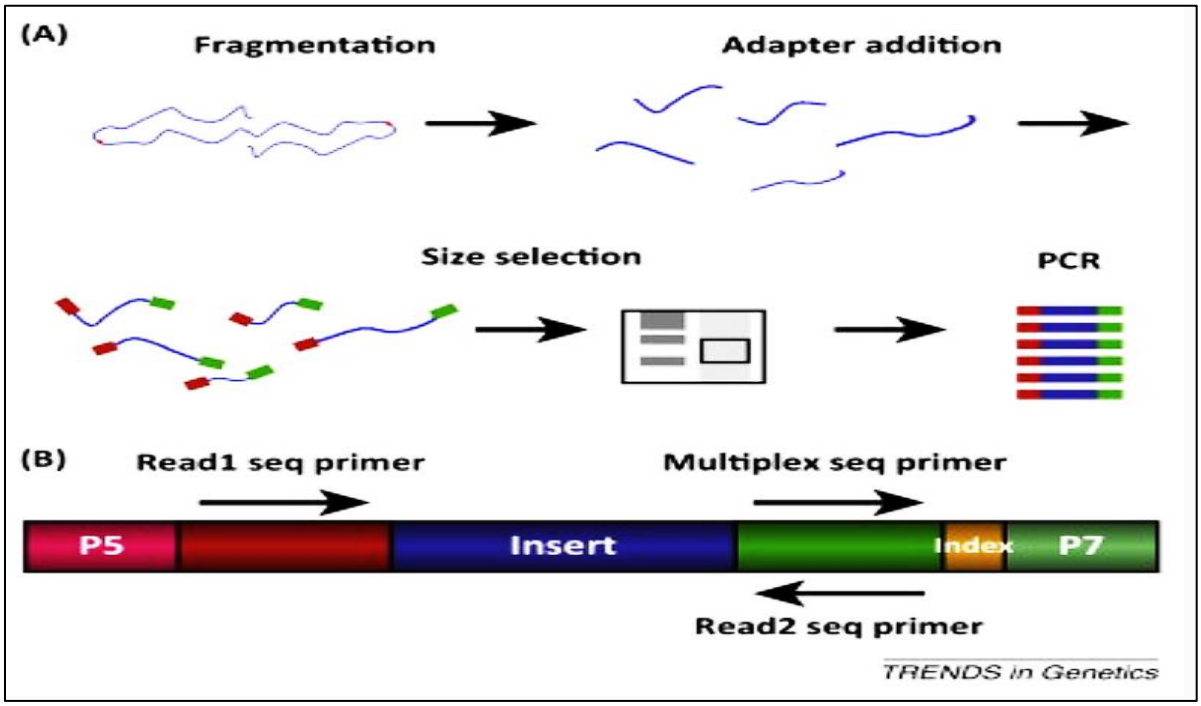
TİER4: benign/ muhtemel benign

A: Klavuzlara girmiş FDA onaylı tedavi mevcut.

B: Uzmanlarca fikir birliğine varılmış güçlü çalışmalar mevcut

C: Değişik tümör tipleri için FDA onaylı ilaç-araştırma aşamasında tedavi mevcut.

D: Fikirbirliği bulunmayan pre klinik çalışmalar veya az sayıda vaka sunumu mevcut.



Şekil 7. Yeni nesil dizileme A: kütüphane hazırlama iş akışı B: Standart YND kütüphane mimarisi. Adaptörler iki tonlu kırmızı ve yeşille, ek parça ise mavi ile gösterilmiştir. Barkod veya indeksler sarı ile gösterilmiştir. Dizileme primerleri oklarla gösterilmiştir. 'P5' ve 'P7' nin akış hücresi bağlanması ve çoğaltılması için kullanılan diziler olduğu bir kütüphane gösterilmiştir (39).

Floresan İnsitu Hibridizasyon (FISH)

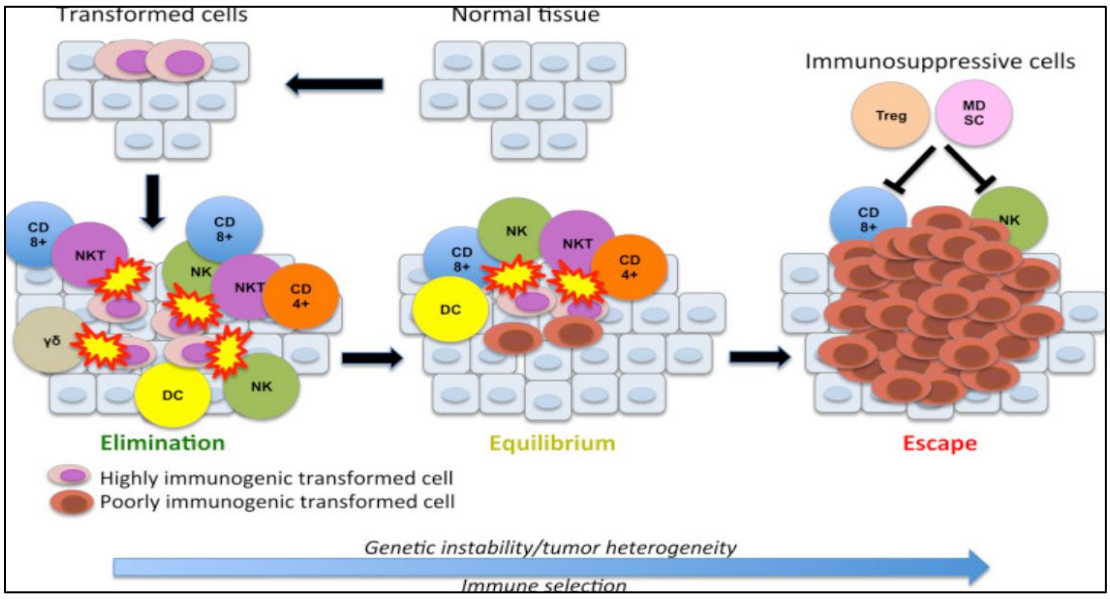
FISH yönteminde biyopsi örneğinden elde edilen materyalde anormal bir kromozom varlığını saptamak veya kromozomların belirli yeniden düzenlenmelerini tespit edebilmek amacıyla özel DNA probları kullanılmaktadır. Floresan işaretli prob hibridize olduğu zaman kromozomlar floresan boyadan yayılan ışığın belirli bir dalga boyunda absorblanması ile görünür hale gelir ve DNA segmentinin lokalizasyonu daha sonra mikroskop altında belirlenir.

ALK breaskapart probu testi, hedefe yönelik tedavi alabilecek ALK(+) KHDAK hastalarını belirleyebilmek üzere düzenlenmiştir. Ayrıca bu tümörlerde immünohistokimyasal yöntem ile FİSH yöntemi ile aynı güvenilirlikte ALK boyanma durumuna bakılmaktadır.

ROS-1 gen yeniden düzenlenmesi araştırmak için de Kreatech ROS-1 6q22 break apart FISH prob kiti kullanılmaktadır. FİSH yöntemi kadar güvenilir olmamakla birlikte immunohistokimyasal boyanma da kullanılarak ROS1 mutasyon durumu değerlendirilmektedir.

Tümörü İnfiltre Eden Lenfositler

Malign bir tümör neoplastik hücrelerin beraberinde; endotel hücreleri, fibroblastlar, tümörü infiltre eden lensositler, stromal bileşenler gibi hücreleri içeren bir mikroçevreye de sahiptir. Bu mikroçevrede makrofajlar, nötrofil lökositler, dendrtitik hücreler, mast hücreleri, doğal öldürücü hücreler, B ve T lenfositler gibi tüm bağışıklık hücresi tipleri bulunabilir (40). İmmün düzenlenmenin eliminasyon, denge ve kaçış olarak üç fazı vardır. Eliminasyon fazı klinik olarak belirgin hale gelmeyen erken tümör hücrelerinin bağışıklık sistemi hücreleri tarafından yok edilmesidir. Bu fazı atlatan tümör hücreleri inaktif olduğu denge fazına girer. Bu aşamadan sonra bazı tümör hücreleri genetik ve epigenetik değişikliklere uğrayarak sitokin ve büyüme faktörleri salgılamaya başlar ve bağışıklık baskılayıcı bir ortam hazırlayarak efektör T hücrelerinin işlevini bozar. İmmun sistemden kaçarak klinik hastalığa sebep olur. Aynı zaman da immun supresif hücrelerin oluşumunu indükler (37,38).



Şekil 8. İmmün Düzenlenme: Eliminasyon, Denge Ve Kaçış (41)

Bu nedenle Tümörü infilte eden lenfositler (TİL) önemli bir prognostik göstergedir. KHDAK'da tümörü infilte eden CD3+ ve CD8+ T hücrelerinin varlığı daha uzun genel sağkalım (OS) ile ilişkilendirilmiştir. Tümör stromasının FOXP3+ düzenleyici T hücreleri ile infiltrasyonu, progresyonsuz sağkalım ile ilişkilidir.

TİL hem stromada hem de tümör içi bulunabilir ancak yapılan çalışmalarda Tümör stromasında TİL'nin varlığı, daha güçlü prognostik belirteçler (42).

Büyük bir KHDAK kohortunda yapılan yeni bir çalışmada yoğun TİL infiltasyonun daha uzun sağkalım ve daha uzun hastalıksız sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir (43).

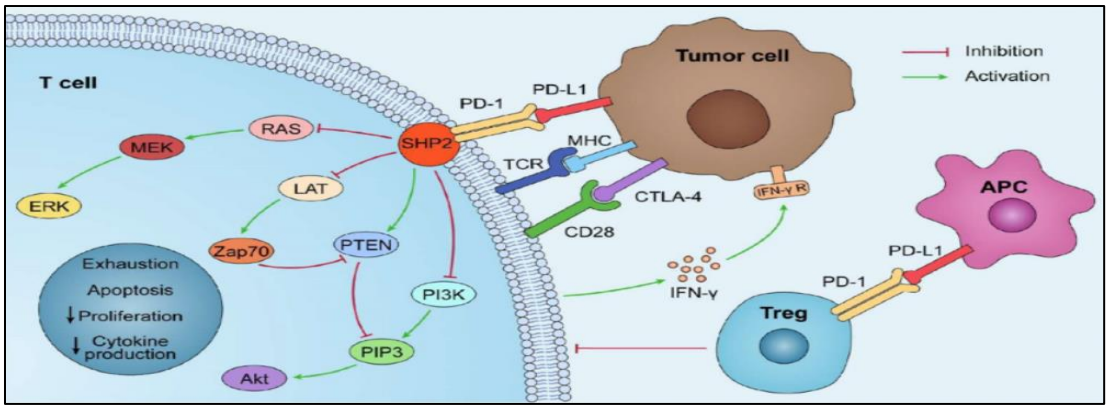
TİL'in yoğunluğu değerlendirilirken ilk olarak hematoksilin ve eozinle boyanmış kesitlerde epitelyal tümör hücreleriyle karşılaştırıldığında tümör alanında ≥ %50 stromal lenfosit varlığı yoğun TİL'i ifade eder (43).

PD-1 /PDL-1 Yolağı

PD-1/PD-L1 yolağı, önemli bir bağışıklık kontrol noktası sinyal yoludur. PDL-1 (CD274 veya B7-H1) bir transmembran proteinidir. PD-1(CD279 olarak da bilinir) hem adaptif hem de doğuştan gelen bağışıklık tepkilerinin bir inhibitörüdür ve aktive edilmiş T, doğal öldürücü (NK) ve B lenfositleri, makrofajlar, dendritik hücreler (DC'ler) ve monositler üzerinde ifade edilir (44). Tümör hücrelerindeki PD-L1, sitotoksik T lenfositleri üzerindeki programlanmış ölüm-1 (PD-1) reseptörüne bağlanarak negatif düzenleyici sinyallere ve anti-tümör aktivitesinin kaybına neden olur. Bu nedenle, PD-1/PD-L1 yolağının inhibisyonu, tümöre karşı bağışıklık yanıtını artırır.

Son zamanlarda akciğer kanserinin tedavisinde, özellikle programlanmış ölüm-1/programlanmış ölüm-ligandı 1'i (PD-1/PD-L1) hedef alan immünoterapiler monoklonal antikorların kullanımında bir çağ açmıştır.

Şu anda, PD-L1 ekspresyonu, KHDAK hastalarında PD-1/PD-L1 inhibitörlerine yanıtın klinik olarak doğrulanmış tek öngörücü biyobelirteci olmaya devam etmektedir (45).

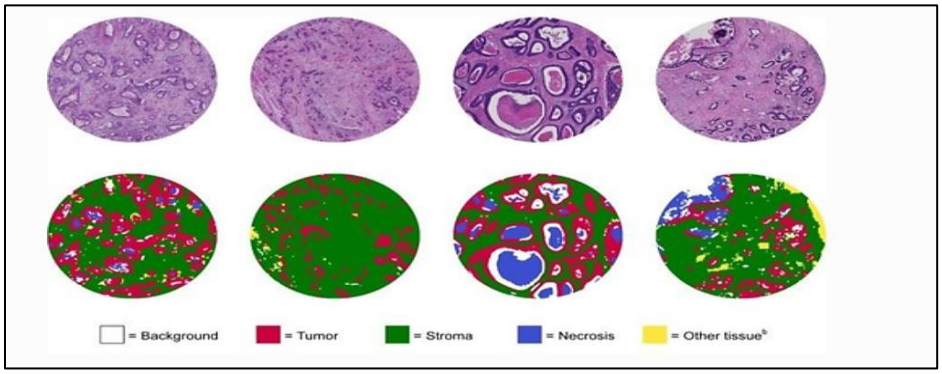


Şekil 9. PD-1/PD-L1 yolu, immünosüpresyonda rol oynar. PD-L1, tümör mikroçevresindeki tümör hücreleri ve APC'lerde anormal olarak ifade edilir. PD-L1, PD-1 ile etkileşime girdiğinde, PD-1, tirozin fosfataz SHP2'yi toplayarak CD28 ve T hücresi reseptörü (TCR) işlevini ve sinyal yolunu (PI3K/PIP3/Akt veya RAS/MEK/ERK) inaktive edebilir ve bu da CD8+ T hücresi çoğalmasını, hayatta kalmasını ve sitokin üretimini azaltır (46).

TÜMÖR STROMA ORANI

Son yıllarda tümör stroma oranı (TSO) bazı neoplazilerde yeni, bağımsız bir prognostik bir belirleyici olarak öngörülmüştür (47). Karsinomlar tümör hücrelerini ve beraberinde normal doku elemanlarından oluşan stromayı içeririr. Stromal bileşenler tümör hücrelerinin büyüme ve çoğalmasını engelleyerek tümörün oluşumunu engelleyebilir (41). Birçok solid tümörde prognostik belirteç olarak öngürülmüştür. TSO, bir prognostik öngörücü faktör olarak kullanılabilir ve yüksek riskli akciğer kanserli hastalar için tanımlayıcı bir parametre olarak kullanılabilir (47).

TSO için daha önce meme çalıştayında kut-of %50 olarak belirlenmiştir. Aynı çalıştayda KHDAK dahil solid tümörlerde KHDAK'de stroma açısından fakir (tümör stromasının yüzdesi <%50) ve stroma açısından zengin (tümör stromasının yüzdesi ≥%50) olarak alınmıştır (48).

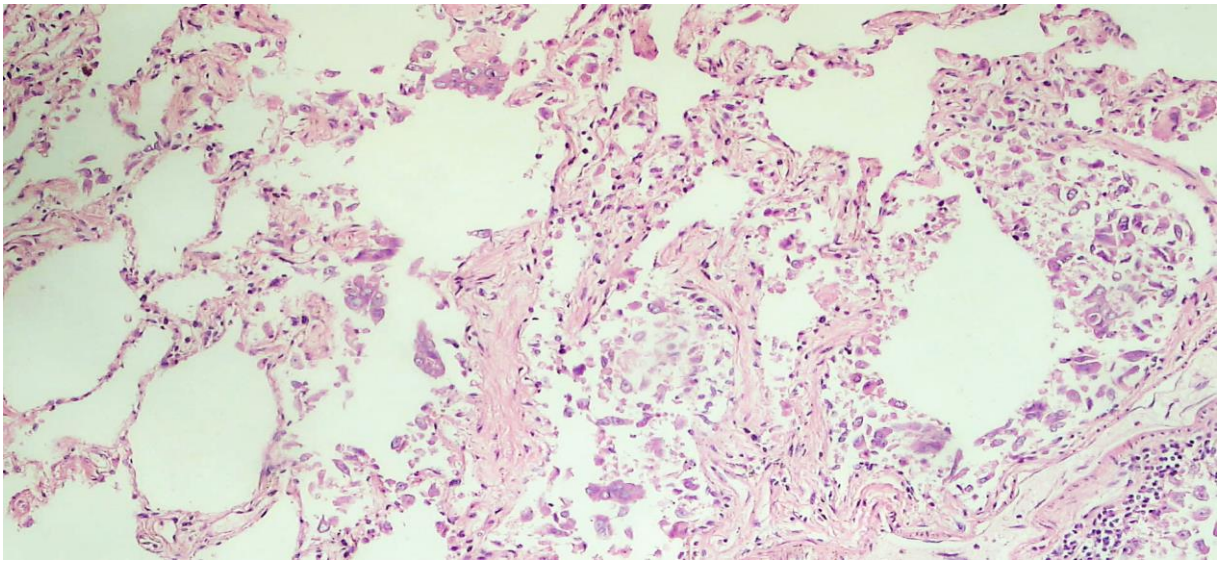


Şekil 10. H&E boyalı kolorektal kanser tam slayt görüntülerinde intratumoural stromanın bilgisayar destekli kantifikasyonunun (49)

TÜMÖRDE HAVA BOŞLUKLARINA YAYILIM

Son yıllarda yoğun bir şekilde araştırılan, tümör hücrelerinin hava boşlukları boyunca yayılması (HBTY) yoluyla olan bir invazyon biçimidir (50). DSÖ-2021 torasik tümörler sınıflaması mavi kitapta, tümörün hava boşlukları ile yayılımı prognostik önemi olan histolojik parametre olarak yer almıştır. DSÖ ana tümörün kenarının ötesinde solid ve mikropapiller paternde tümör hücre grupları olarak tanımlamıştır. Koheziv tümör hücre kitlesi ve tümörsüz parankimi ayıran çizgi; ana tömör kenarı olarak belirlenmiştir.

Lenfatik ve vasküler invazyona benzer şekilde HBTY varlığında minimal invaziv adenokarsinom tanısı verilemez. Tümör boyutu belirlenirken ve histolojik patern için önemi yoktur ve dikkate alınmaz (40,41).



Şekil 11. Hava boşluklarına tümör yayılımı örneği (HBTY) H&E X100

GEREÇ VE YÖNTEM

Teze konu olan çalışmamız için alınan Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar etik kurulu'nun onay yazısı ektedir (protokol kodu; TÜFT-BAEK 234444) (EK1)

VAKA SEÇİMİ

Çalışmamıza 01.01.2014 ile 01.05.2024 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirilip ADK tanısı alan, cerrahi rezeksiyon yapılan, Trakya Üniversitesi Tıbbi Patoloji Moleküler Labaratuarında YND yöntemi ile mutasyon durumuna bakılmış ve aynı zamanda PDL-1durumu bilinen, Trakya Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı tarafından tedavisi düzenlenip takip edilen vakalar dahil edildi. Bu kriterleri taşıyan ve anabilim dalımız arşivinde blokları bulunan 89 vaka çalışmaya alındı. Vakaların klinik ve histopatolojik özeliklerine ilişkin veriler elektronik ve arşiv dosya kayıtlarından elde edildi. YND yöntemi ile akciğer dizayn panellerimiz içerisinde yer alan 54 genin DNA bazlı, 47 genin RNA bazlı analiz sonuçları kaydedildi. Labaratuar arşivinde rezeksiyon materyaline ait preparatları bulunmayan, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı tarafından tanı anından güncel tarihe kadar takibi yapılmamış olan ve neoadjuvan tedavi almış olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

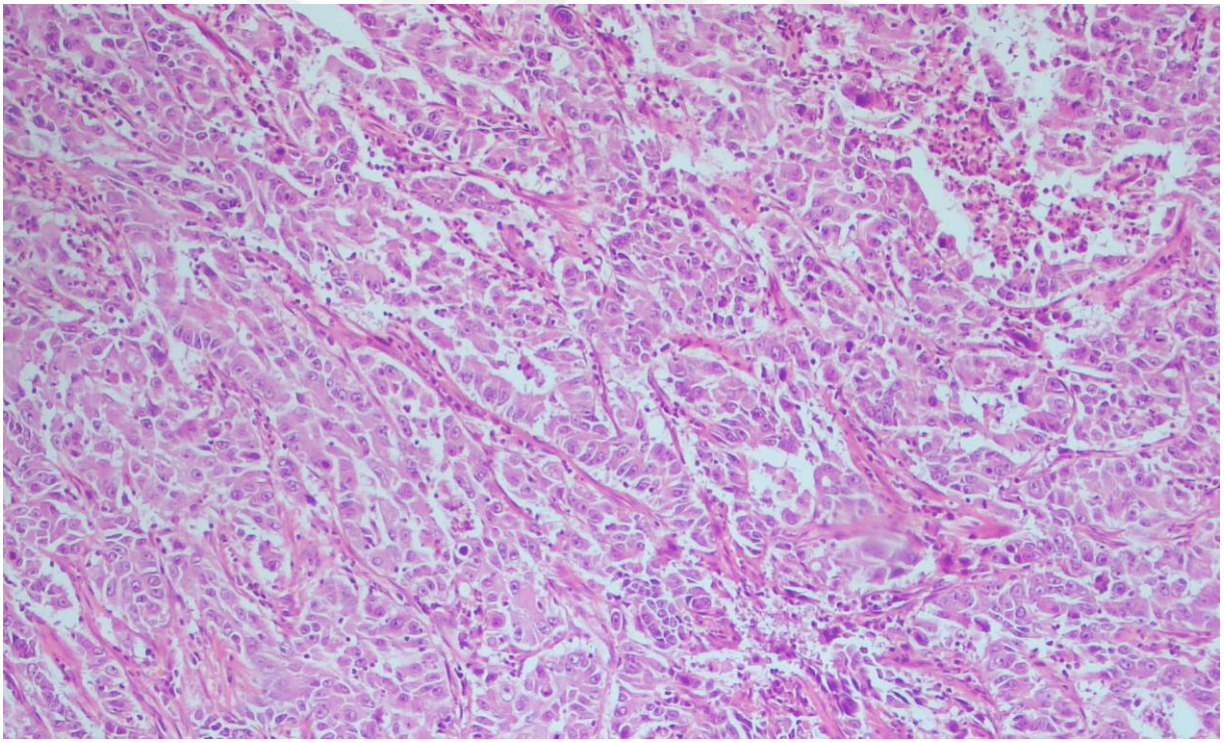
HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Çalışmamızda Trakya Üniveristesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde bulunan ve çalışmaya dahil edilen 89 adet vakaya ait H&E boyalı kesitler yeniden değerlendirilmiştir. Kesitlerin histopatolojik incelemesinde tümör alt tiplendirmesi, tümör

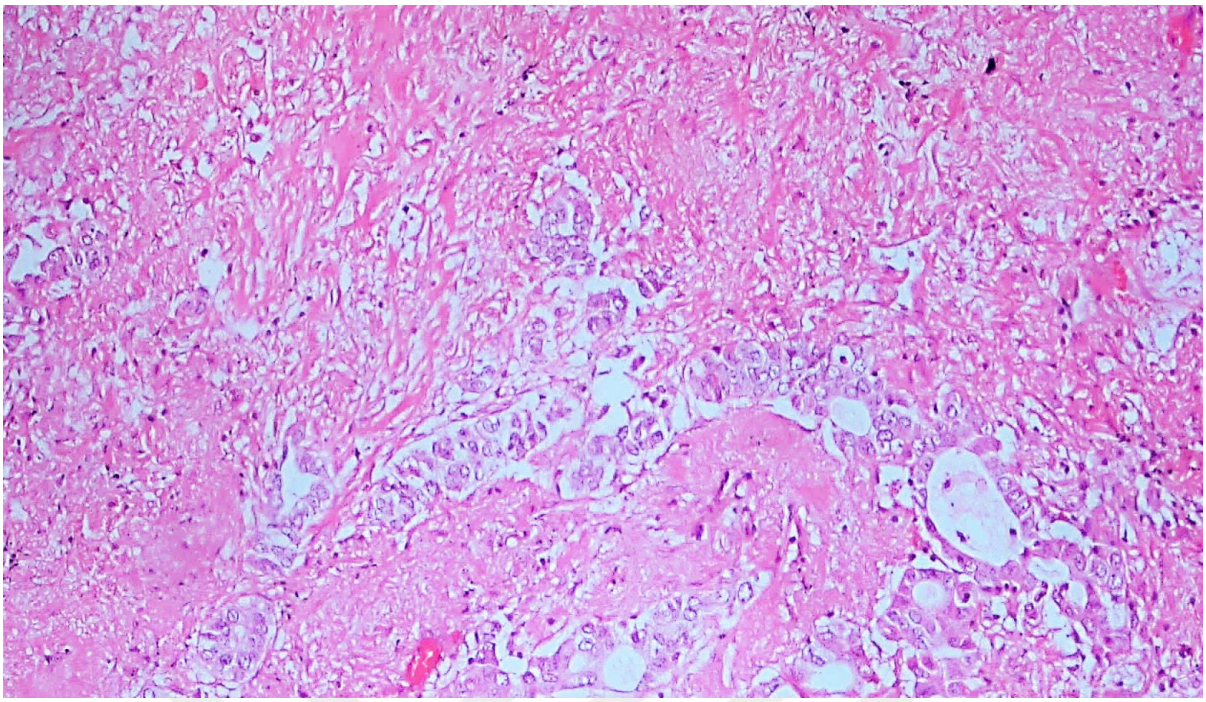
derecesi ve evresi yeniden değerlendirilmiştir. Tümör derecelendirmesi DSÖ 2021 kriterlerine göre, TNM evrelemesi AOKK 8. Edisyon kriterlerine göre yapılmıştır (19) . Her vaka için H&E boyalı kesitlerde tümör stroma oranı, tümörü infiltre eden lenfositler, lenfovasküler invazyon, STAS ve plevral invazyon açısından değerlendirilmiştir.

TÜMÖR STROMA ORANI DEĞERLENDİRİLMESİ

En invaziv tümör alanları 4x objektif kullanılarak seçildi. Daha sonra, hem tümör hem de stroma dokusunu içeren alanı seçmek için 10x objektif seçildi. Tümör hücrelerinin alanın dört bir tarafında da görüldüğü alanlar on katlık yüzdelerle (10%, 20%, 30%, vb.) puanlandı. Birden fazla mikroskobik alan değerlendirildi. En yüksek TSO'ya sahip alanlar kritik olarak kabul edildi (47). Değerlendirme sonucunda, stroma oranı >%50 olan olgular yüksek stroma içeren adenokarsinom; ≤%50 olan olgular da düşük stroma içeren adenokarsinom şeklinde gruplandırılmıştır (47).



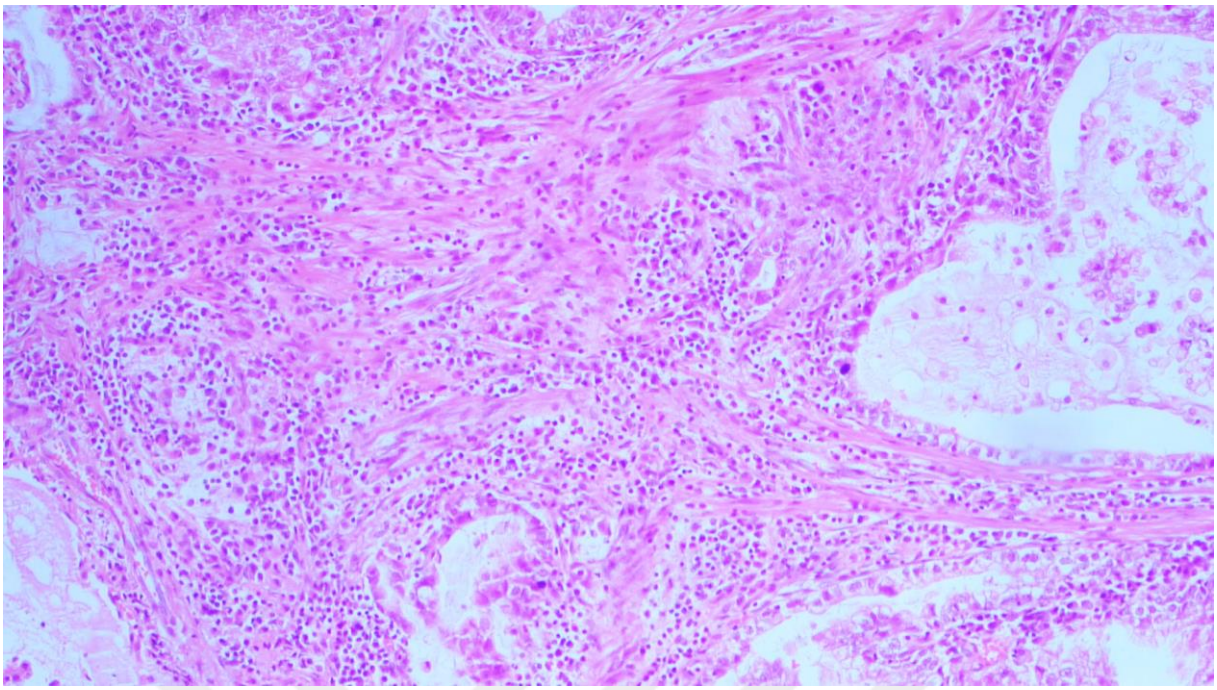
Şekil 12. Tümör Stroma Oranı (TSO) Yüksek Grup H&E X100



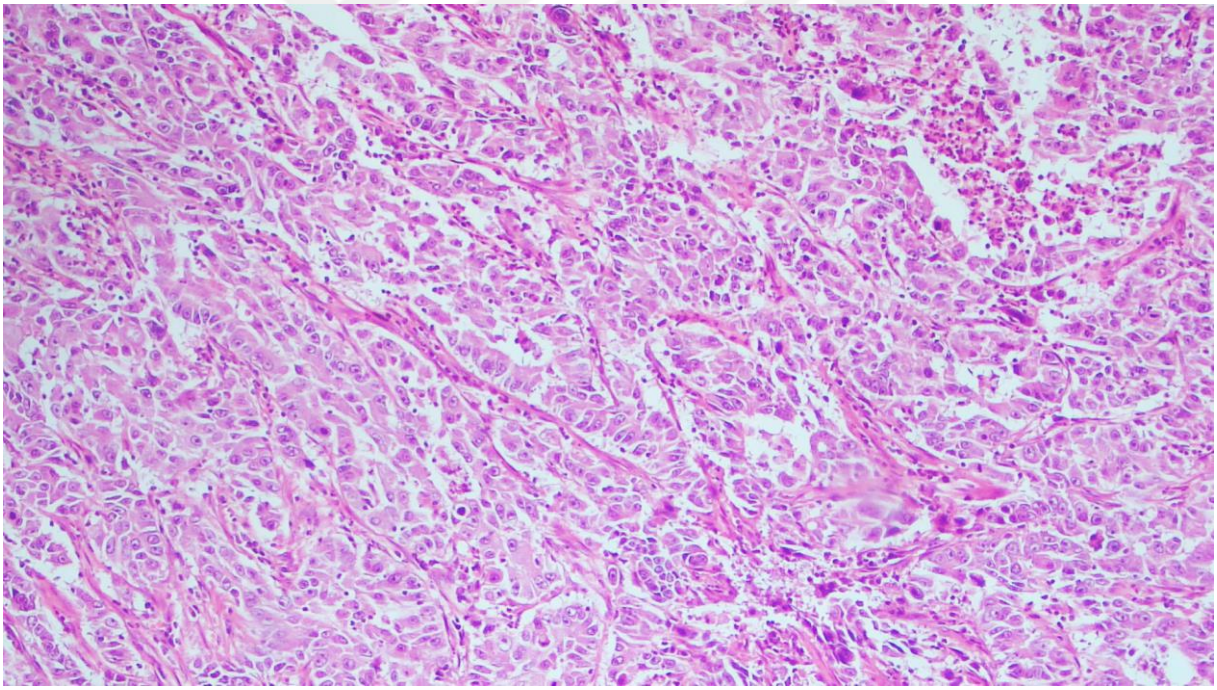
Şekil 13. Tümör Stroma Oranı (TSO) Düşük Grup H&E X100

TÜMÖRÜ İNFİLTRE EDEN LENFOSİT DEĞERLENDİRİLMESİ

TİL H&E kesitlerde x200-x400'lük büyütmede değerlendirildi. TİL değerlendirilirken tümörün stromal alanında yüzde olarak puanlandı. Yüzde hesaplanırken mononükleer inflamatuar (lenfosit ve plazma hücreleri) hücrelerle dolu alanın toplam intratumoral stromal alana oranına bakıldı. Tümör sınırları dışı alandaki TİL dahil edilmedi. Tümör alanındaki ortalama TİL dikkate alındı.Nekroz, büyük kan damarları ve kas dokusu değerlendirme dışında bırakıldı. Hyalinizasyon ve inflamatuar hücreler stromanın bir parçası kabul edilerek değerlendirmeye dahil edildi. %50 üzerinde stroma oranına sahip tümörler yüksek stroma, %50 ve altında stroma oranına sahip tümörler düşük stroma olarak gruplandırıldı.



Şekil 14. TİL Yüksek Grup H&E X100



Şekil 15. TİL Düşük Grup H&E X100

PDL-1 EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

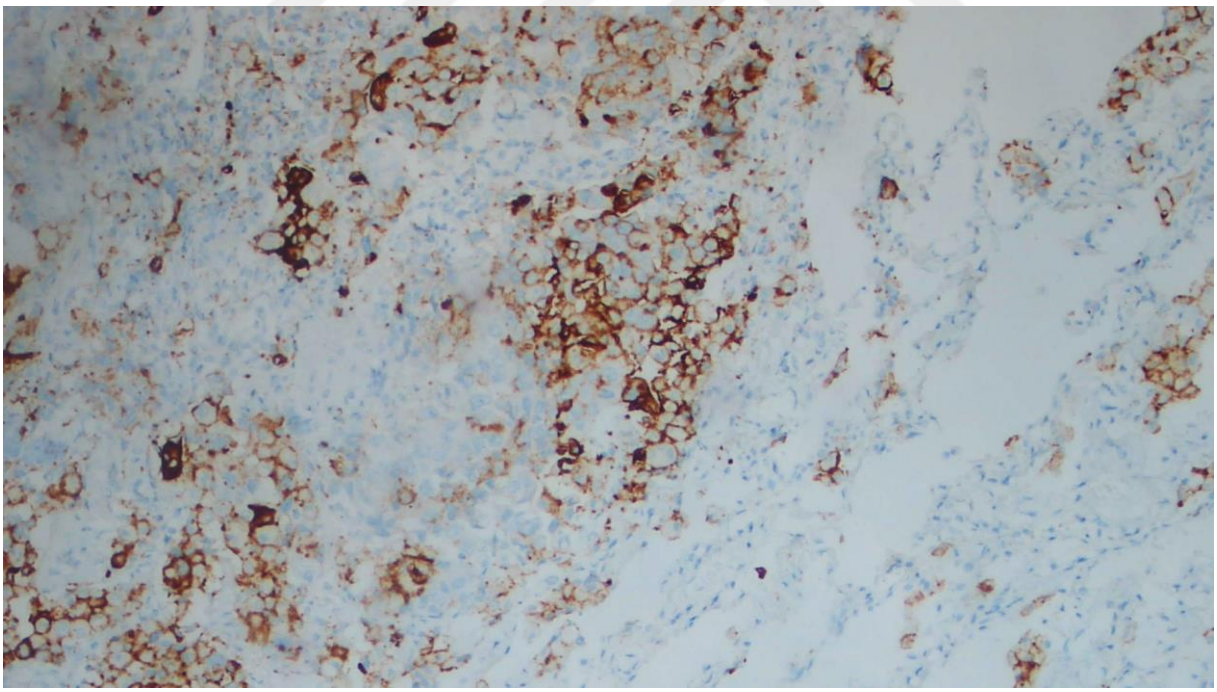
Trakya Üniveristesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı cam arşivinden elde edilen çalışmaya dahil edilen vakalara ait DAKO marka PDL-1 22c3 klonu fare monoklonal antikoru ile boyalı kesitler yeniden değerlendirldi.

Pdl-1 ekpresyonu değerlendirilirken akciğer adenokarsinomlarında belirlenmiş tümör proporsiyon (TPS) skoru kullanıldı. TPS PDL-1 pozitif tümör hücrelerinin, tümör hücrelerinin toplam sayısına bölüp 100 ile çarparak hesaplandı. TPS akciğer adenokarsinomları için belirlenmiş 3 ayrı eşik değere göre gruplandırıldı.

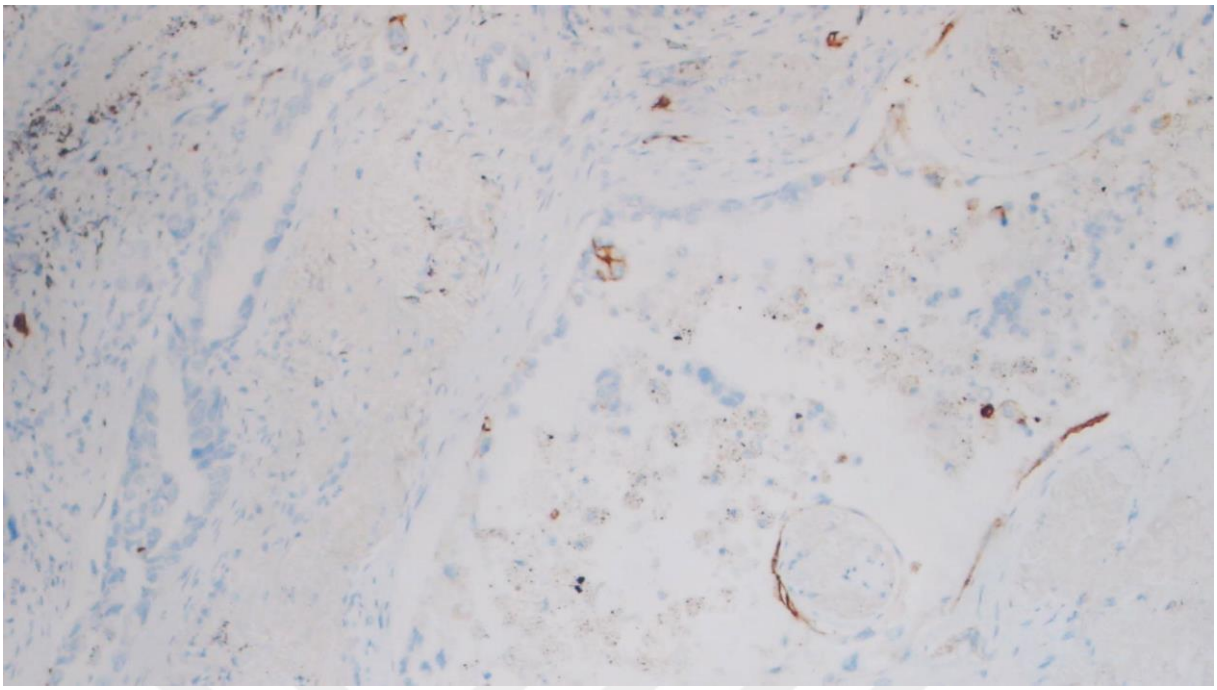
Birinci grup (PDL-1 TPS 0 grubu): eşik değeri 1'in altında olanlar negatif olarak kategorize edildi.

İkinci grup (PDL1 TPS 1 grubu): eşik değeri 1 veya 1'den büyük olanlar ancak 50'den küçük olanlar düşük ekspresyon olarak kategorize edildi.

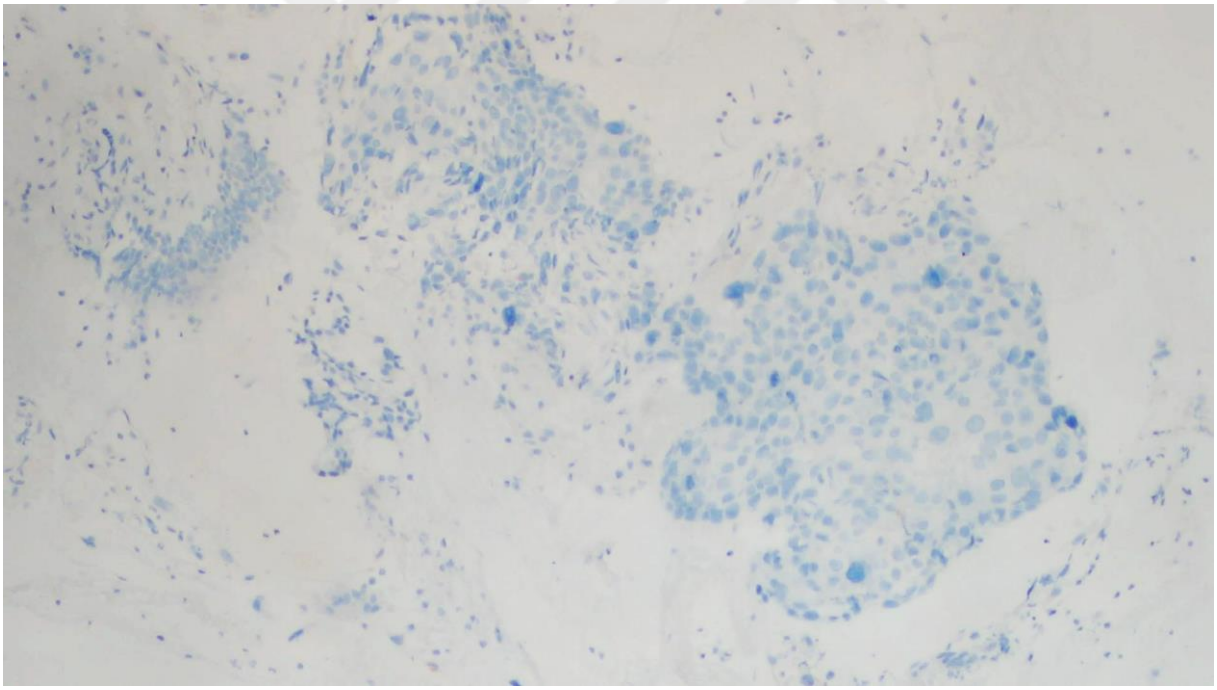
Üçüncü grup (PDL-1 TPS 2 grubu): eşik değeri 50 ve 50'den büyük olanlar yüksek ekspresyon olarak kategorize edildi.



Şekil 16. PDL-1 TPS Yüksek Ekspresyon H&E X100



Şekil 17. PDL-1 TPS Düşük Ekspresyon H&E X100



Şekil 18. PDL-1 TPS Negatif H&E X100

YENİ NESİL DİZİLEME YÖNTEMİ

Tümör camlarından izole edilen DNA'ya Illumina NextSeq 550 cihazında, Qiaseq Targeted DNA custom panel kiti kullanılarak mutasyon incelemesi yapılmıştır. Vakalara 54 gen içeren DNA ve 47 gen içeren RNA Akciğer tümör Dizayn Gen Panelleri çalışılmıştır.

DNA bazlı akciğer tümör dizayn gen paneli: ALK AKT1 AKT2 AKT3 ATM ARID1A BRAF BRIP1 CDK4 CDK12 CDKN2A CDKN2B CHECK1 CHECK2 CTNNB1 DDR2 EGFR ERBB2 ERBB4 FGFR1 FGFR2 FGFR3 HRAS KEAP1 KIT KRASMAP2K1 MET MLH1 MLH3 MSH2 MSH3 MSH6 NKX2-1 NRAS PDGFRA PIK3CA PMS2 PTEN RB1 RET ROS1 RICTOR SMARCA2 SMARCB1 STK11 TERT TSC2

RNA bazlı akciğer tümör dizayn gen paneli: ALK BRAF BRD4 CLIP4 EGFR-3' EGFR-5' EGFR FGFR1 FGFR2 FGFR3 MET-3', MET-5' NRG1 NTRK1 NTRK1-3' NTRK1-5' NTRK3-5' NTRK3-3'NTRK2 NTRK3 RET ROS1 TCF3 NUTM1 PIKCA

FLORESAN İNSİTU HİBRİDİZASYON (FISH)

Olgu grubumuzda ALK (+) KHDAK hastalarını belirleyebilmek üzere Kreatec ALK breakapart probu kullanılmıştır. Ventana Bencmarrkt XT ekipmanı ile Cell signaling CST D5F3 (1/250 dilusyon) antikoru kullanılarak immunohistokimyasal çalışma ile ALK boyanma durumuna bakılmıştır.

ROS-1 gen yeniden düzenlenmesi araştırmak için Kreatech ROS-1 6q22 break apart FISH prob kiti kullanılmıştır. İmmunohistokimyasal boyanma içinse CST D4D6 (1/250 dilüsyon) antikoru kullanılarak sitoplazmik boyanma durumu değerlendirilmiştir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm veriler, Graph Pad Instat programı kullanılarak istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler, ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerler olarak; kategorik değişkenler için ise yüzde olarak belirlenmiştir. Değişken dağılımının normalliğini ve varyansın homojenliğini test etmek için Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Varsayımlar karşılandığında, iki grup parametrik varyans analizi testi (Student t testi) ile analiz edilmiştir. Parametrik testler için ön koşullar sağlanmadığında, veriler parametrik olmayan testler (Mann-Whitney U testi) ile analiz edilmiştir. Birden fazla grubun normal dağılım gösteren verileri, One-way Analysis of Variance (ANOVA) ile karşılaştırılmış ve ardından post-hoc test olarak Tukey-Kramer Multiple Comparisons Test kullanılmıştır. Birden fazla grubun normal dağılım göstermeyen verileri Kruskal-Wallis Testi (Parametrik olmayan ANOVA) ile karşılaştırılmış ve ardından post-hoc test olarak Dunn'un

Çoklu Karşılaştırmalar Testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler, Bağımsızlık için Ki-kare Testi ile karşılaştırılmıştır. %95 güven aralığında $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

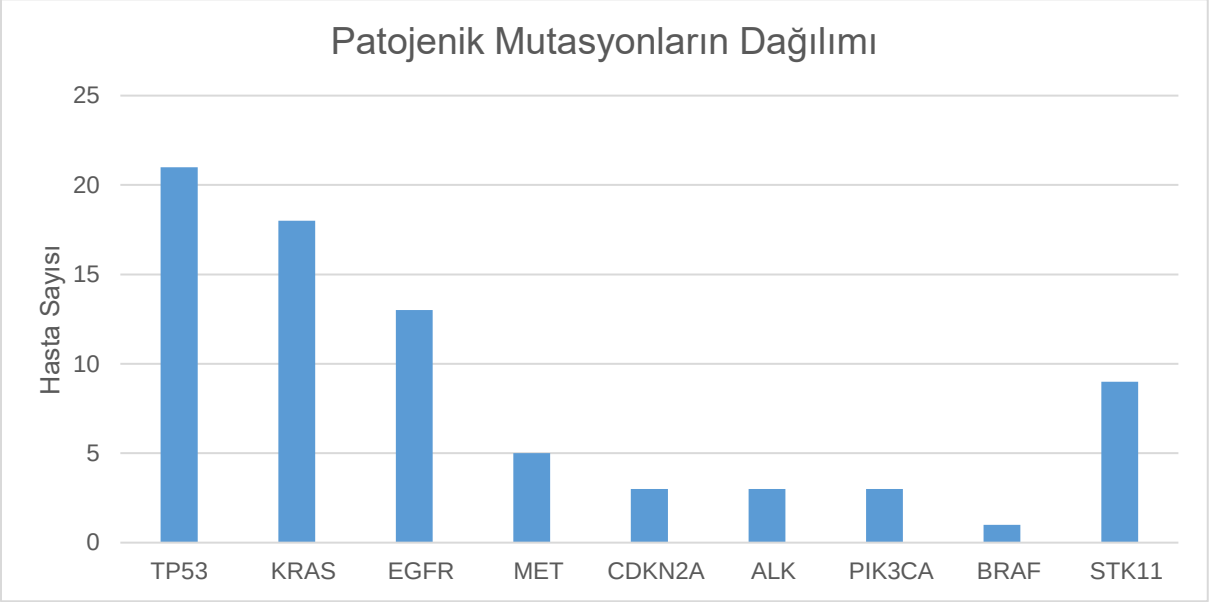
Vakaların yaş ortalaması 64,66 ± 8,52 yıl olup, cinsiyet dağılımı erkeklerde %77,5 (69 hasta), kadınlarda ise %22,5 (20 hasta) olarak gözlendi. Histolojik derece dağılımı incelendiğinde, olguların %16,9'u derece 1, %52,8'i derece 2 ve %30,3'ü derece 3 olarak sınıflandırıldı. Tümör evrelerine göre dağılımda ise en fazla hasta grubunun evre 2a (%29,2) ve evre 1a (%19,1) olduğu görüldü. Lenf nodu tutulumu açısından ise hastaların büyük çoğunluğu (%87,6) N0 evresinde idi. Tümör stroma oranlarına göre vakaların %49,4'ünde yüksek stroma oranı (≥ %50) saptanırken, %50,6'sında düşük stroma oranı (< %50) bulundu. Ayrıca, TİL oranları açısından %51,7'sinde yüksek, %48,3'ünde ise düşük lenfosit infiltrasyonu gözlendi. Lenfovasküler invazyon oranı %19,1, HBTY oranı ise %88,8 oranında kaydedildi. Tablo 5'de 89 olguya ait klinikopatolojik özellikler sunulmuştur.

Tablo 5. Olguların klinikopatolojik özellikleri

Özellik	Tanımlayıcı İstatistik	n = 89
Yaş	X ± SS	64,66 ± 8,52
Cinsiyet	N (%)	
Erkek		69 (77,5)
Kadın		20 (22,5)
Histolojik Derece	N (%)	
G1		15 (16,9)
G2		47 (52,8)
G3		27 (30,3)
Mutasyon Durumu (Pozitif)	N (%)	
TP53		21 (23,6)
KRAS		18 (20,2)
EGFR		13 (14,6)
MET		5 (5,6)
CDKN2A		3 (3,4)
ALK		3 (3,4)
PIK3CA		3 (3,4)
BRAF		1 (1,1)
STK11		9 (10,1)
Tümör Stroma Oranı	N (%)	
Yüksek (%50≤)		44 (49,4)
Düşük (<%50)		45 (50,6)
Tümör İnfiltre Eden Lenfosit	N (%)	
Yüksek (%50≤)		46 (51,7)
Düşük (<%50)		43 (48,3)
Lenfovasküler İnvazyon	N (%)	
Var		17 (19,1)
Yok		72 (80,9)
HBTY	N (%)	
Var		79 (88,8)
Yok		10 (11,2)
Tümör Evresi	N (%)	
1a		17 (19,1)
1b		14 (15,7)
1c		8 (8,9)
2a		26 (29,2)
2b		7 (7,9)
3		10 (11,2)
4		7 (7,9)
Plevral İnvazyon	N (%)	
Var		35 (39,3)
Yok		54 (60,7)
Lenf Nodu Tutulumu	N (%)	
N0		78 (87,6)
N1		9 (10,1)
N2		2 (2,2)

HBTY: Tümör hava boşluklarına yayılımı (Spread Through Air Spaces)

Akciğer adenokarsinomu vakalarında en sık görülen mutasyonun TP53 mutasyonu olduğu saptandı (%23,6; 21 hasta). Bunu, KRAS mutasyonu %20,2 (18 hasta) ile takip etti. EGFR mutasyonu %14,6 (13 hasta), STK11 mutasyonu %10,1 (9 hasta) oranında gözlendi, Daha az sıklıkla MET (%5,6; 5 hasta), CDKN2A, ALK ve PIK3CA mutasyonları (%3,4; 3 hasta) görüldü. BRAF mutasyonu sadece bir vakada (%1,1) tespit edildi.



Şekil 19. Olgular arasında sık rastlanan patojenik mutasyonların dağılımı grafiği

Tablo 6 'da, PD-L1 ekspresyon durumu (TPS skoru) ile klinikopatolojik özelliklerin karşılaştırılması sunulmuştur. PD-L1 pozitif vakalar, yüksek pozitif (TPS ≥ %50) ve düşük pozitif (%1 ≤ TPS <%49) olarak iki gruba ayrılarak değerlendirilmiştir.

Yaş ortalaması PD-L1 pozitif vakalar içinde yüksek pozitif grubun yaş ortalaması 65,3 ± 7,1 yıl iken, düşük pozitif grubun yaş ortalaması 60,4 ± 10,2 yıl olarak kaydedildi ve bu fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P=0,25). PD-L1 negatif vakalarda ise yaş ortalaması 66,4 ± 9,8 yıl olup, bu fark da anlamlı bulunmadı (P=0,16).

Cinsiyet dağılımında PD-L1 pozitif vakalarda erkekler yüksek pozitif grupta %87,5 oranında, kadınlar ise %12,5; düşük pozitif grupta da erkekler %78,6, kadınlar %21,4 oranında temsil edildi. Ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,60). PD-L1 negatif vakalarda ise erkekler %61,3, kadınlar %38,7 oranında temsil edildi ve burada da anlamlı bir fark saptanmadı (P=0,25).

Histolojik derece dağılımı incelendiğinde, PD-L1 yüksek pozitif vakalarda G3 vakaların %50 oranında olduğu, G1 ve G2 vakaların ise eşit oranlarda (%25) dağıldığı gözlendi.

Düşük pozitif vakalarda ise G2 vakaların %57,1 ile en sık, G1 ve G3 vakaların ise %21,4 oranında olduğu saptandı. Bu farklar anlamlı olmamakla birlikte (P=0,229), PD-L1 negatif vakalarda G2 (%51,6) ve G3 (%25,8) oranlarının yüksek olduğu gözlenmiştir (P=0,59).

Tümör boyutu PD-L1 pozitif vakalarda yüksek pozitif grupta ortalama 4,16 ± 2,62 cm iken, düşük pozitif grupta 2,71 ± 1,80 cm olarak ölçüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,14). PD-L1 negatif vakalarda ise tümör boyutu 2,94 ± 1,79 cm olup, bu fark da anlamlı bulunmadı (p=0,21).

Tümör evresi açısından, PD-L1 pozitif vakalarda özellikle yüksek pozitif grupta evre 4 tümörlerin daha sık (%37,5) olduğu ve düşük pozitif grupta evre 2 ve 1 tümörlerin daha sık olduğu (sırasıyla %35,7 ve %21,4) ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (p=0,031). PD-L1 negatif vakalarda ise en sık görülen evre 1 (%25,8) ve evre 2 (%22,6) olarak kaydedildi ve bu fark pozitif gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,007).

Lenf nodu tutulumu açısından PD-L1 yüksek pozitif vakaların hiçbirinde tutulum görülmezken PD-L1 düşük pozitif vakaların 4'ünde ve negatif vakaların birinde lenf nodu tutulumu izlendi. Ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (P>0,05).

Lenfovasküler invazyon açısından, PD-L1 yüksek pozitif vakalarda bulunmazken, PD-L1 düşük pozitif vakalarda %42,8 oranında lenfovasküler invazyon tespit edildi (P=0,09). PD-L1 negatif vakalarda ise lenfovasküler invazyon %12,9 oranında görüldü ve bu fark üç grup arasında anlamlı bulundu (P=0,020). PD-L1 yüksek pozitif vakalarda %62,5, PD-L1 düşük pozitif vakalarda %50 oranında plevral invazyon görülürken negatif vakalarda bu oran %29'a düştü fakat bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P>0,05).

Mutasyon durumu açısından, PD-L1 yüksek pozitif vakalarda en sık gözlenen mutasyonlar arasında KRAS mutasyonu %62,5 oranında (5 hasta) ve PIK3CA %12,5 oranında (1 hasta) olduğu tespit edildi. PD-L1 düşük pozitif vakalarda en sık gözlenen mutasyonlar arasında TP53 mutasyonu %57,1 oranında (8 hasta); EGFR mutasyonu %28,6 oranında (4 hasta); MET mutasyonu %14,3 oranında; CDKN2A %7,1 oranında ve STK11 %21,4 oranında olduğu belirlendi. Ancak PD-L1 düşük ve yüksek pozitif vakalar arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (P>0,05). PD-L1 negatif vakalarda ise TP53 (%22,6) ve KRAS (%19,4) mutasyonları en sık gözlemlendi. Düşük pozitif ve negatif PD-L1 ekspresyonu görülen vakalara kıyasla PD-L1 pozitif vakalarda sadece KRAS mutasyonu en yüksek oranda (%62,5) görüldü (P=0,024).

Tablo 6. Olguların klinikopatolojik özelliklerinin PD-L1 ekspresyon durumuna (TPS skor) göre karşılaştırılması

Özellik	PD-L1 ekspresyonu gösteren vakalar (N=22)		P değeri	PD-L1 Negatif (N=31)	P değeri
	Yüksek ekspresyon TPS ≥ %50 (N=8)	Düşük ekspresyon %1≤TPS<%49 (N=14)			
Yaş (X ± SS)	65,3 ± 7,1	60,4 ± 10,2	0,25	66,4 ± 9,8	0,16
Cinsiyet, N(%)					
Erkek	7 (87,5)	11 (78,6)	0,60	19 (61,3)	0,25
Kadın	1 (12,5)	3 (21,4)		12 (38,7)	
Histolojik Grade, N(%)					
G1					
G2	2 (25,0)	3 (21,4)	0,29	7 (22,6)	0,59
G3	2 (25,0)	8 (57,1)		16 (51,6)	
	4 (50,0)	3 (21,4)		8 (25,8)	
Mutasyon Durumu (Pozitif), N(%)					
TP53	3 (37,5)	8 (57,1)	0,66	7 (22,6)	0,07
KRAS	5 (62,5)	2 (14,3)	0,06	6 (19,4)	**0,024**
EGFR	1 (12,5)	4 (28,6)	0,74	5 (16,1)	0,54
MET	0 (0)	2 (14,3)	0,73	2 (6,5)	0,45
CDKN2A	0 (0)	1 (7,1)	0,44	2 (6,5)	0,75
ALK	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	-
PIK3CA	1 (12,5)	1 (7,1)	0,67	1 (3,2)	0,58
BRAF	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	-
STK11	0 (0)	3 (21,4)	0,45	5 (16,1)	0,39
Lenfovasküler İnvazyon, N(%)	0 (0)	6 (42,8)	0,09	4 (12,9)	**0,020**
Tümör Boyutu (cm) (X ± SS)	4,16 ± 2,62	2,71 ± 1,80	0,14	2,94 ± 1,79	0,21
HBTY, N (%)	7 (87,5)	11 (78,6)	0,60	27 (87,1)	0,74
Tümör Evresi, N(%)					
1					
2	3 (37,5)	7 (49,9)		16 (51,6)	
3	1 (12,5)	5 (35,7)		13 (45,5)	
4	1 (12,5)	2 (14,3)	**0,031**	4 (12,9)	**0,007**
	3 (37,5)	0 (0)		0 (0)	
Plevral İnvazyon, N(%)	5 (62,5)	7 (50,0)	0,90	9 (29,0)	0,15
Lenf Nodu Tutulumu, N(%)					
N0					
N1	8 (100)	10 (71,4)	0,25	30 (96,8)	0,06
N2	0 (0)	2 (14,3)		1 (3,2)	
	0 (0)	2 (14,3)		0 (0)	

X ± SS: Ortalama ± Standart sapma, HBTY: hava boşluklarına tümör yayılımı

Tablo 7'de PD-L1 ekspresyonu ile tümör stroma oranları arasındaki ilişki incelenmiştir. PD-L1 yüksek ekspresyon gösteren vakalarda (%TPS ≥ 50), hastaların %37,5'inde yüksek stroma oranı (%50 ≤) gözlenirken, %62,5'inde düşük stroma oranı (%50 <)

saptandı. Düşük ekspresyon gösteren vakalarda (%1 ≤ TPS < %49) vakalarda ise yüksek stroma oranı %78,6, düşük stroma oranı %21,4 oranında görüldü. Bu fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,14). PD-L1 negatif vakalarda ise yüksek stroma oranı %51,6, düşük stroma oranı %48,4 olarak gözlendi ve anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,12).

Tablo 7. Olguların tümör stroma oranlarının PD-L1 ekspresyon durumuna (TPS skor) göre karşılaştırılması

Özellik	PD-L1 ekspresyonu gösteren vakalar (N=22)		P değeri	PD-L1 Negatif (N=31)	P değeri
	Yüksek ekspresyon TPS ≥ %50 (N=8)	Düşük ekspresyon %1≤TPS<%49 (N=14)			
Tümör Stroma Oranı, N(%)					
Yüksek (%50≤)	3 (37,5)	11 (78,6)	0,14	16 (51,6)	0,12
Düşük (<%50)	5 (62,5)	3 (21,4)		15 (48,4)	

Tablo 8'de, PD-L1 ekspresyonu ile TİL oranları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. PD-L1 yüksek pozitif vakalarda %62,5 oranında yüksek TİL (%50 ≤) oranı gözlenirken, %37,5 oranında düşük TİL (%50 <) oranı bulundu. Düşük pozitif vakalarda ise yüksek TİL oranı %64,3, düşük TİL oranı %35,7 oranında saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,93). PD-L1 negatif vakalarda ise yüksek TİL oranı %51,6, düşük TİL oranı %48,4 olarak tespit edildi ve yine anlamlı bir fark görülmedi (p=0,68).

Tablo 8. Olguların tümör infiltre edici lenfosit oranlarının PD-L1 ekspresyon durumuna göre karşılaştırılması

Özellik	PD-L1 ekspresyonu gösteren vakalar (N=22)		P değeri	PD-L1 Negatif (N=31)	P değeri
	Yüksek ekspresyon TPS ≥ %50 (N=8)	Düşük ekspresyon %1≤TPS<%49 (N=14)			
Tümör İnfiltre Edici Lenfosit, N(%)					
Yüksek (%50≤)	5 (62,5)	9 (64,3)	0,93	16 (51,6)	0,68
Düşük (<%50)	3 (37,5)	5 (35,7)		15 (48,4)	

Tablo 9 ve Tablo 10'da hastaların sırasıyla progresyonsuz sağkalım süresi ve genel sağkalım süresi histopatolojik özelliklerine göre karşılaştırıldı. Erkeklerde median progresyonsuz sağkalım 22 ay iken, kadınlarda 17 ay idi. Bu fark anlamlı değildi (p=0,84). Derece 1 hastalarda median progresyonsuz sağkalım 17 ay, derece 2 hastalarda 16 ay, derece 3 hastlarda ise 22 aydı. İstatistiksel olrak anlamlılık saptanmadı (p=0,95). Tümör evresi, lenfovasküler invazyon, plevral invazyon, STAS durumu karşılaştırıldığında progresyonsuz sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p > 0.05).

Median genel sağkalım süresi kadınlarda 35 ay, erkeklerde 22 aydı (p >0.05). Derece 1 tümörlerde 27.5 ay, derece 2 tümörlerde 35.5 ay, derece 3 tümörlerde, derce 4 tümörlerde 33 aydı (p>0.05). Genel sağkalım süresi evre 1, 2, 3 ve 4 tümörlerde sırasıyla; 23 ay, 36 ay, 32 ay ve 30,5 aydı (p>0.05). Plevral invazyon, lenfovasküler invazyon ve STAS durumuna göre karşılaştırıldığında genel sağkalım süreleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Tablo 9. Olguların progresyonsuz sağkalım sürelerinin histopatolojik özelliklerine göre karşılaştırılması

Özellik	Progresyonsuz Sağkalım (ay)		
	Medyan [Min-Maks]	%95 GA	P değeri
Cinsiyet			
Erkek	17 [2 – 100]	17,7 – 30,7	0,84
Kadın	22 [5 – 42]	12,3 – 27,1	
Histolojik Grade			
G1	17 [9 – 34]	12,4 – 27,4	
G2	16 [2 – 79]	15,7 – 29,4	0,95
G3	22 [3 – 100]	12,6 – 40,7	
Tümör Evresi			
1	22 [2 – 100]	17,4 – 39,2	
2	13,5 [3 – 56]	12,9 – 26,3	0,54
3	17 [5 – 31]	8,5 – 24,8	
4	17 [17 – 50]	-19,3 – 75,3	
Lenfovasküler İnvazyon			
Var	22,5 [5 – 79]	11,5 – 36,5	0,82
Yok	16 [2 – 100]	16,9 – 29,2	
Plevral İnvazyon			
Var	22,5 [5 – 79]	11,5 – 36,5	0,89
Yok	19 [2 – 100]	17,0 – 32,3	
STAS			
Var	19 [2 – 100]	17,7 – 29,2	0,94
Yok	17 [7 – 42]	2,6 – 39,4	

Tablo 10. Olguların genel sağkalım sürelerinin histopatolojik özelliklerine göre karşılaştırılması

Özellik	Genel Sağkalım (ay)		
	Medyan [Min-Maks]	%95 GA	P değeri
Cinsiyet			
Erkek	35 [5 – 137]	31,4 – 55,3	0,37
Kadın	23 [20 – 50]	12,8 – 44,4	
Histolojik Grade			
G1	27,5 [19 – 57]	16,6 – 50,8	0,89
G2	35,5 [5 – 137]	25,6 – 57,9	
G3	33 [19 – 120]	21,5 – 67,7	
Tümör Evresi			
1	23 [5 – 137]	12,9 – 67,8	
2	36 [16 – 78]	32,6 – 53,7	0,34
3	32 [17 – 85]	6,0 – 76,8	
4	30,5 [26 – 35]	-26,7 – 87,7	
Lenfovasküler İnvazyon			
Var	26 [19 – 137]	6,7 – 86,1	0,90
Yok	35 [5 – 120]	29,4 – 50,2	
Plevral İnvazyon			
Var	40 [12 – 78]	30,1 – 52,3	0,34
Yok	29 [5 – 137]	23,7 – 58,6	
STAS			
Var	34 [5 – 137]	30,9 – 52,3	0,51
Yok	26 [25 – 27]	23,5 – 28,5	

Tablo 11'de PD-L1 ekspresyon durumu ile hastaların prognozları arasındaki ilişki incelenmiştir. Genel sağkalım açısından, PD-L1 yüksek pozitif tek vakada sağkalım süresi 120 ay iken, PD-L1 düşük pozitif iki vakada sağkalım süresi medianı 48,5 ay olarak kaydedildi. Sağkalım süresi belirlenebilen pozitif vaka sayısı az olduğu için istatistiksel analiz yapılamadı (Şekil 2). PD-L1 negatif vakalarda ise median sağkalım süresi 23 ay olup, PD-L1 pozitif vakalarla karşılaştırıldığında daha kısa bir sağkalım süresi gözlendi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,17) (Şekil 20).

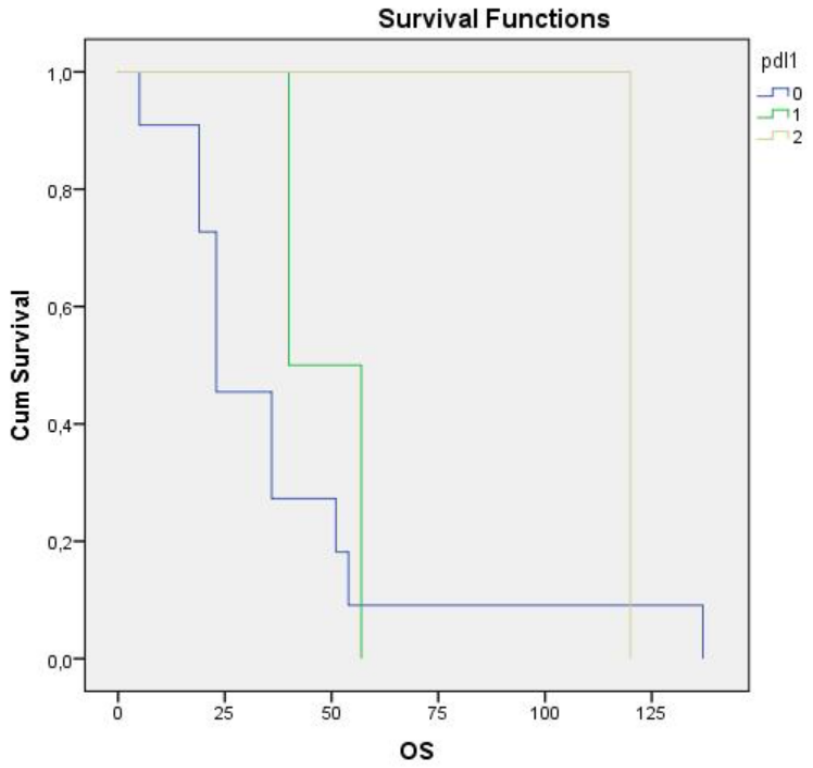
Mortalite oranı açısından PD-L1 yüksek pozitif vakalarda %12,5, düşük pozitif vakalarda %14,3 oranında mortalite görülmüş olup, bu fark anlamlı değildi (p=0,91). PD-L1 negatif vakalarda ise mortalite oranı %38,7'ye ulaştığı görüldü fakat diğer gruplara kıyasla anlamlı bir fark izlenmedi (p=0,14).

Progresyon oranı PD-L1 yüksek pozitif vakalarda %25, düşük pozitif vakalarda %57,1 olarak belirlendi fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,31). PD-L1 negatif vakalarda ise progresyon oranı %58,1 olup, PD-L1 pozitif vakalarla karşılaştırıldığında anlamlı olmayan daha yüksek bir oran gözlendi (p=0,23).

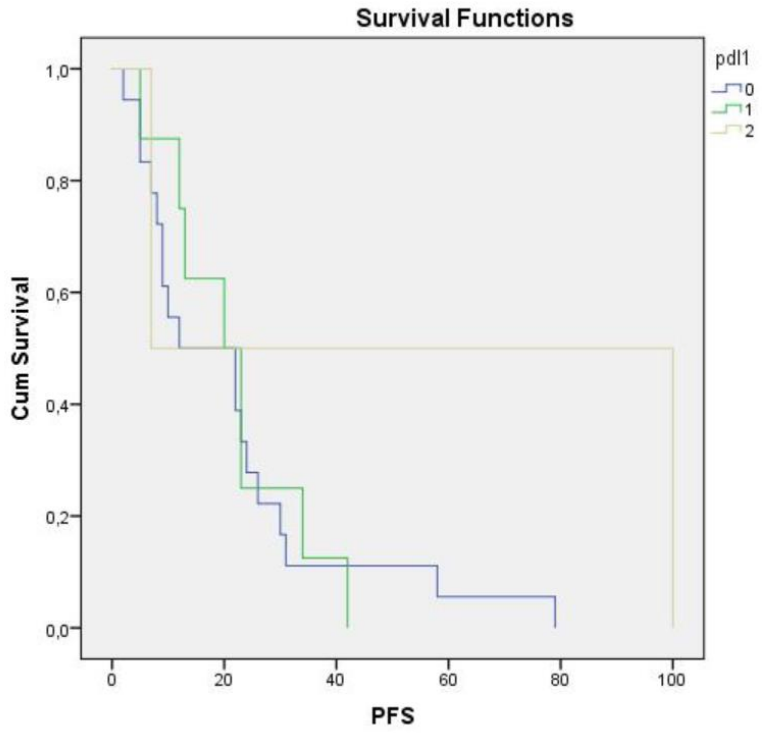
Progresyonsuz sağkalım açısından, PD-L1 yüksek pozitif vakalarda median progresyonsuz sağkalım süresi 53,5 ay, düşük pozitif vakalarda ise 21,5 ay olarak hesaplandı; ancak bu fark anlamlı değildi (p=0,89). PD-L1 negatif vakalarda median progresyonsuz sağkalım süresi 17 ay olup, bu fark da anlamlı bulunmadı (p=0,76).

Tablo 11. Olguların Tümör Prognoz Durumlarının PD-L1 Ekspresyon Durumuna Göre Karşılaştırılması

Özellik	PD-L1 ekspresyonu gösteren vakalar (N=22) (N=22)		P değeri	PD-L1 Negatif (N=31)	P değeri
	Yüksek ekspresyon TPS ≥ %50 (N=8)	Düşük ekspresyon %1≤TPS<%49 (N=14)			
Genel Sağkalım (ay) (Median [Min-Maks])	120 (N=1)	48,5 [40-57]	-	23 [5-137]	0,17
Mortalite, N (%)	1 (12,5)	2 (14,3)	0,91	12 (38,7)	0,14
Progresyon, N (%)	2 (25,0)	8 (57,1)	0,31	18 (58,1)	0,23
Progresyonsuz Sağkalım (ay) (Median [Min-Maks])	53,5 [7,0-100,0]	21,5 [5,0-42,0]	0,89	17 [2-79]	0,76



Şekil 20. PDL-1 ekspresyon oranı gruplarına göre genel sağkalım eğrisi



Şekil 21. PDL-1 ekpresyon oranı gruplarına göre progresyonsuz sağkalım eğrisi.

Genel sağkalım süresinin TSO ve TİL düzeylerine göre dağılımı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Progresyonsuz sağkalım açısından, TSO yüksek grupta median progresyonsuz sağkalım süresi 20 ay, düşük grupta ise 15.50 ay olarak hesaplandı; TSO yüksek grupta PFS süresi daha uzun bulundu ve istatistiksel olarak anlamlılık saptandı **(p=0.050).**

Progresyonsuz sağkalım süresinin TİL düzeylerine göre dağılımı değerlendirildiğinde istatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Tüm veriler **Tablo 12' de ve 13'de** sunulmuştur.

Tablo 12. Olguların tümör prognoz durumlarının tümör stroma durumuna göre karşılaştırılması

Özellik	TSO yüksek grup (N= 44)	TSO düşük grup (N=46)	P değeri
	TSO %50 ≤	TSO %50 >	
Genel Sağkalım (ay) (Median [Min-Maks])	36.00	26.00	0.093
	20.00	15.00	
Progresyonsuz Sağkalım (Median [Min-Maks])			0.050

Tablo 13. Olguların tümör prognoz durumlarının til durumuna göre karşılaştırılması

Özellik	TİL Düşük grup (N= 46)	TİL YüksekGrup (N=43)	P değeri
	TİL %50>	TİL%50≤	
Genel Sağkalım (ay) (Median [Min Maks])	26.00	34.00	0.282
Progresyonsuz Sağkalım (Median [Min-Maks])	17.00	22.50	0.293

TARTIŞMA

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen malignite olup, erkeklerde en sık ölüme sebep olan kanserdir. 2018'de tüm dünyada tahmin edilen 2 milyondan fazla yeni vaka vardır. 1.7 milyon ölüm ile hala kanser mortalitesinin önde gelen nedenidir. Tüm erken tanı ve tedavilere yönelik gelişmelere rağmen hala 5 yıllık sağ kalım oranlarında önemli değişiklikler yoktur (49,50).

Adenokarsinom en sık görülen alt tiptir. İleri evre akciğer adenokarsinomunda kemoterapi ve moleküler gen değişikliğini hedefleyen tedaviler dışındaki tedavi seçenekleri kısıtlı olduğu için genel sağ kalım en fazla 2 yıl olarak belirtilmiştir. Platin bazlı kemoterapiler ve hedefe yönelik tedavilerde çoğu hastada ilaç direnci mevcuttur (50).

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak ADK erkeklerde ve ileri yaşta daha sık izlendi ve erkek üstünlüğü mevcuttu. Literatürde izlenen birçok çalışmada ileri evre, yüksek derece, plevral invazyon, lenfovasküler invazyon ve HBTY varlığı düşük sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Rui Fujikawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada daha yüksek dereceli tümörler daha düşük sağkalım ve daha düşük progresyonsuz sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur (51). Ayrıca derece 3 tümörler daha genç yaş, erkek cinsiyet, daha yüksek sigara dozu ve agresif özellikler (tümör boyutu, lenf nodu metastazı, derece, evre, lenfovasküler invazyon ve plevra invazyonu) ile ilişkilendirilmiştir (51). Bizim çalışmamızda evre 1 tümörler, lenfovaküler invazyonu olmayan tümörler daha uzun PFS süresine sahipti.

Küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında hedefe yönelik tedavi açısından ilk olarak EGFR mutasyonları, ALK ve ROS1 füzyonları taranmaya başlanmıştır. Ancak zamanla hedefe yönelik tedavilerdeki gelişmeler ile her geçen gün daha fazla gen taranmaya başlandı (52). Son

NCNN verilerine göre akciğer adenokarsinomunda, EGFR mutasyonları ve ALK, ROS1 ve NTRK füzyonları ile BRAF mutasyonlarını içeren öngörücü testler için cinsiyet, ırk, sigara içme geçmişi veya diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak diğer moleküler öngörücü testlere göre önceliklidir (53). İkinci basamakta MET, ERBB2/HER2, RET, KRAS genlerine yönelik moleküler test yapılması önerilmektedir (54).

ADK'unun %70'inden fazlasında somatik sürücü değişiklikler izlenir. The Cancer Genome Atlas (TCGA), akciğer adenokarsinomunda tanımlanan moleküler alt gruplar arasında en sık olarak %32'lik oranla KRAS; bunu takiben %11 EGFR , %7 BRAF, %7 MET, %3 HER2 genlerindeki mutasyonlar ve %1 ALK , %2 ROS1 yeniden düzenlenmesi yer alır. %12'lik dilimde diğer gen değişiklikleri görülür. Bu onkogenik sürücü değişkenlerle örtüşen %35 oranında TP53'te mutasyon görülür. %25'inde ise herhangi bir mutasyon izlenmez (55). Onkogenlerin hepsinin potansiyel terapötik etkileri vardır. Ayrıca son yıllarda somatik sürücü değişiklikleri olan seçilmiş hasta gruplarının prognozunu değiştiren yeni tedavi protokolleri ortaya çıkmıştır.

Çalışmamızda YND teknolojisi kullanarak akciğer kanserleri için belirlenmiş 54 gen değişikliği incelendi. TP53, KRAS EGFR, STK11 MET, CDKN2A, ALK, PIK3CA ve BRAF genlerinde mutasyonel değişiklikler izlendi. En sık görülen mutasyonun %21.4 oranıyla TP53 mutasyonu olduğu saptandı. Bunu sırasıyla, KRAS mutasyonu (%18.6), EGFR mutasyonu (%13.2) ve STK11 (%9.7) mutasyonu izledi. Daha az sıklıkla MET, CDKN2A, ALK ve PIK3CA mutasyonları görüldü. BRAF mutasyonu sadece bir vakada tespit edildi. Elde ettiğimiz bu sonuçlar literatür ile uyumlu olarak değerlendirildi.

KHDAK'da mutasyon saptanmasının kadınlarda erkeklere göre fazla olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (56). Çalışmamızda benzer bulgular elde edilmiştir.

Nicholson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada EGFR gen değişiklikleri genç hastalarda ve kadın cinsiyette daha sık meydana gelirken, ALK, ROS1 ve RET gen değişikliklerinin genç hastalarda daha sık izlendiği ancak erkek kadın ayrımı göstermediği sonucuna varılmıştır (57).

Benzer şekilde bizim çalışmamızda da EGFR mutasyonu genç kadınlarda daha sık olarak izlenmiştir.

Birkaç çalışmada PD-L1 ekspresyonu ile KHDAK'de çeşitli klinikopatolojik veya moleküler özellikler arasında anlamlı ilişkili bulunsa da, sonuçlar tutarlı değildir.

Bu tutarsızlığın çeşitli nedenleri vardır. PDL1'in prognostik etkisini araştıran benzer şekilde tasarlanmış Avrupa Torasik Onkoloji Platformu'nun (ETOP) Lungscape Projesi'nin bir parçası olarak yürütülen ve 15 akademik merkezden bildirilen en büyük akciğer adenokarsinom hasta kohortunu (n= 1111) içeren çalışma yapılmıştır. PD-L1 pozitifliğinin, ETOP çalışmasında

cerrahi olarak çıkarılan ADK'lu hastalarda daha iyi bir prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu da Kazuya Takomochi ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonuçlarıyla çelişmektedir. Bunun nedeni iki çalışma arasındaki ileri evre hastalığı olan hastaların oranındaki farklılıklar prognoz sonuçlarını etkilemesi olabilir (58). Bu iki çalışma sonucundaki çelişen sonuçların bir diğer nedeni ise, Japon hastaların ve Avrupalı hastaların sürücü mutasyon profilleri arasındaki etnik kökene bağlı farklılıkların olabileceği belirtilmiştir. Özellikle, ETOP çalışmasında EGFR mutasyonlu ADK oranı Kazuya Takamochi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan önemli ölçüde düşük bulunmuştur (58).

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda KHDAK'de PDL-1 ekspresyonu ve sürücü onkogen değişiklikleri arasındaki ilişki ortaya konmuş olsa da sonuçlar hala tartışmalıdır (30). PDL-1 ekspresyonunun prognostik önemi henüz belirsizdir ancak önemli bir tedavi hedefi olduğu gerçektir (59).

Kemoterapi ve hedefe yönelik tedavilerin tek başına etkinliği tümör heterojenliği sebebiyle kısıtlıdır. Ota K. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PDL-1 ekspresyonu ile ALK füzyon durumu arasındaki ilişki incelenmiş olup, PDL-1 ekspresyonunun ALK gen yeniden düzenlenmesi ile pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur. Literatürde EML4-ALK gen değişikliğinin PDL-1 ekspresyonunu indüklediğini gösteren diğer çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur (60). Yine benzer şekilde PDL-1 ekspresyonunun ALK gen düzenlenmesi olan ve EGFR mutasyonu olan hastalarda daha yüksek olma eğiliminde olduğu bulunmuştur (61).

Song ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, PD-L1'in yüksek ekspresyonu ile sürücü mutasyon varlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösteren sonuçlar mevcuttur (51). Benzer şekilde Azuma ve arkadaşları PDL-1 ekpresyonunun EGFR mutasyonlarıyla önemli ölçüde ilişkili olduğunu gözlemlediler (62). Buna karşılık Mignon s. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PD-1/PD-L1 ekspresyon seviyeleri sürücü mutasyonların varlığıyla ilişkili bulunmamıştır (41).

Nan Cen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PD-L1 ekspresyonun akciğer adenokarsinomunda KRAS mutasyonu ile pozitif korelasyon gösterdiğini sonucuna ulaşılmıştır (60,61). Çalışmamızda KRAS mutasyonu varlığı ile yüksek PDL-1 ekpresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır (p=0.024). Ancak diğer gen mutasyonları ile PDL1 ekspresyonu anlamlı ilişki görülmemiştir.

D'incecconun ve arkadaşlarının yaptığı çalışma verilerine göre onkogen değişikliklerinin prognostik önemi hala net değildir. Bunun bir nedeni EGFR ve ALK gen değişiklikleri dışındaki diğer sürücü onkogen mutasyonlarına odaklanan çalışmaların ve hasta sayılarının azlığı olabilir (61).

Song ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PD-1/PD-L1 yolağını hedef alan bağışıklık kontrol noktası inhibitörlerinin, KHDAK hastalarının prognozunu iyileştirmeye yardımcı olduğu bulunmuştur (64). Çalışmamızda PDL-1 ekpresyonu yüksek olan grup ile genel sağ kalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Benzer şekilde PDL-1 ile progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak çalışma kohortunun farklı temel klinik özelliklerinden kaynaklanan heterojenlik sebebiyle bu ilişki net değildir. A.Wang ve arkadaşlarının 6 çalışma ile yaptıkları derlemede KHDAK'de PDL-1'in prognostik öngörücü değerinin tutarlı olmadığı görülmüştür. Bazı çalışmalarda negatif PDL-1'in daha uzun sağkalım süresi ile ilişkili olduğu bulunurken; Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PDL-1 ekspresyonunun OS ile anlamlı ilişkisi bulunmamıştır ancak PDL-1 ekspresyonu daha uzun süreli progresyonsuz sağkalım ile ilişkili bulunmuş (59).

Kazuya Takamochi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PD-L1 negatif tümörlü hastalar ile zayıf PD-L1 pozitif tümörlü hastalar kıyaslandığında PDL-1 negatif grupta genel sağkalım daha daha iyi bulunmuş. Ancak, zayıf PD-L1 pozitif tümörlü hastalar ile güçlü PDL1 pozitif tümörlü hastalar arasında böyle bir fark gözlemlenmemiştir. PD-L1 pozitif tümörlü hastaların genel sağkalımı PD-L1 negatif tümörlü hastalara göre önemli ölçüde daha kısa olarak bulunmuş (1). Aynı şekilde 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranlarına bakıldığında PDL-1 negatif tümörlü hastalarda PDL-1 düşük pozitif ve yüksek pozitif gruba göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuş. PD-L1-pozitif tümörlü hastaların RFS'si PD-L1-negatif tümörlü hastalara göre anlamlı derecede daha kısaydı (1). Takamochi K ve arkadaşlarının yaptığı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tek değişkenli analizlerde PDL-1'in önemli bir prognostik faktör olduğu sonucuna varılmıştır ancak çok değişkenli analizlerde diğer histopatolojik verilerlerde dahil edildiğinde PDL-1 için prognostik önemi gösterilemedi (1).

PDL-1 ile diğer histopatolojik parametreler arasındaki ilişki araştırıldığında çalışmamızda ADK vakalarının PD-L1 negatif vakalarda ise en sık evre 1b ve evre 2a görüldü ve bu fark pozitif gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,007). PD-L1 pozitif vakalarda özellikle yüksek pozitif grupta evre 4 tümörlerin daha sık olduğu ve düşük pozitif grupta evre 2 ve 1 tümörlerin daha sık olduğu görüldü (p=0,031). Ayrıca çalışmamızda PD-L1 düşük ekspresyon grubunda lenfovasküler invazyon anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.020).

Kyle G. Mitchell MD ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada benzer şekilde PD-L1 ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon arasında anlamlı ilişki bulundu (65).

Çalışmamızda stromal TİL değerlendirmesi Salgado ve arkadaşları tarafından meme kanserinde geliştirilen ve uluslararası TİL çalışma grubu tarafından da solid tümörlerde de kullanılması önerilen yöntem ile H&E boyalı lamlar üzerinden yapıldı. Bu yöntemin

intratümöral TİL (İTİL) değerlendirmesi için uygun olmadığı belirtilmiştir. Bunu nedeni olarak ise H&E boyalı kesitlerde iTİL bakılırken küçük gruplar değerlendirildiği için gözlemciler arası uyumun az olduğu ve immunohistokimyasal çalışma gerekliliği vurgulanmıştır. Aynı çalışma sonuçlarında da TİL'in İTİL'den genel sağ kalım için daha iyi bir öngörücü parametre olduğu sonucuna varılmıştır (66).

Çalışmamızda hastalarda stromal TİL yoğunluğu ile genel sağ kalım ve progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmamakla birlikte TİL yoğun grup daha uzun genel sağkalım süresine ve progresyonsuz sağkalım süresine sahiptir. Mignon s. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yoğun stromal TİL varlığında hastalar ile genel sağkalımın arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (41). Ayrıca PDL-1 ekspresyonu ile stromal TİL seyrek ve yoğun gruplar arasında arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

TNM sınıflandırmasına TİL yoğunluğunu belirten bir immunoskor eklenmesi (TNM-I) gibi standartlaştırılmış bir immünopatolojik değerlendirme, öngörücü bir prognostik belirteç olarak kullanılabilir.

Son yıllarda tümör-stroma oranı (TSO), bazı neoplazm türlerinin prognozu için yeni ve bağımsız bir öngörücü değişken olarak kabul edilmektedir (48). Karsinomlar tümör hücrelerini ve beraberinde normal doku elemanlarından oluşan stromayı içeririr. Stromal bileşenler tümör hücrelerinin büyüme ve çoğalmasını engelleyerek tümörün oluşumunu engelleyebilir (40). Zhang ve arkadaşları, nazofarenks kanseri olan 93 hastayı analiz etmiş ve yüksek stroma oranını olumsuz sağkalım ile ilişkilendirmiştir (67). Benzer çalışmalar kolon karsinomu ve erken meme kanserinde de doğrulanmıştır (65,66). Ke-Xing Xi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TSO'nun ADK'da prognostik bir belirteç olabileceği bulunmuştur. Stroma zengin gruptaki hastaların prognozu, stroma fakir tümör grubundakilerden daha kötü olduğu bildirilmiştir. (46).

Bizim çalışmamızda benzer şekilde progresyonsuz sağkalım açısından, TSO yüksek grupta median progresyonsuz sağkalım süresi 20 ay, düşük grupta ise 15.50 ay olarak hesaplandı; TSO yüksek grupta PFS süresi daha uzun bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı **(p=0.050).**

TSO, bir prognostik öngörücü faktör olarak kullanılabilir ve yüksek riskli akciğer kanserli hastalar için tanımlayıcı bir parametre olarak kullanılabilir (46).

Son güncel çalışmalarda tümör stromasının tümörün ilerlemesine sağladığı katkılar üzerinde duran çalışmalar yapılmıştır. Bunun sebebi olarak tümör hücrelerinin bulunduğu stroma ile etkileşime geçerek birtakım sitokin ve enzimatik yolaklar ile stromanın özelliklerine değiştirmesi öne sürülmüştür. Tümör hücreleri ve tümör mikroçevresi arasındaki etkileşimler

tümörün ilerlemesinde etkin rol oynar. Bu nedenle daha fazla çalışma ile mikroçevre bileşenlerini hedef alan tedavi rejimlerinin ortaya konması gerekmektedir (40).

TSO rezeksiyon materyallerinde rutin patolojik inceleme sırasında hesaplanması görece kolay ve düşük maliyetlidir. Prognoz değerlendirmesini kolaylaştıran ve ameliyat geçiren yüksek riskli hastaları daha iyi tanımlayan bir aday parametredir. Tümör stromasının anlaşılması kanser tedavisi için yeni yöntemler geliştirilmesi ve kişiselleştirilmiş tedavilerin uygulanabilirliğine katkı sağlar (46) .

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. İlk olarak çalışmamız tek bir kurumda tedavi edilen hastalarda retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. İkincisi, PD-L1 ekspresyonunu yalnızca neoadjuvan tedavi almayan ve primer cerrahi geçiren daha çok erken evre ADK'lu hastalarda değerlendirilmiştir. Bu nedenle, bulgularımızın çıkarılamayan ileri evre ADK'lu hastalar için geçerli olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. PDL-1 ekspresyonu değerlendirilen kohortumuz nispeten küçüktür. Bu nedenle mevcut çalışmaların daha çok sayıda vaka ile çok merkezli çalışmalar olarak tasarlanması gerekmektedir.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2014-2024 yılları arasında lobektomi, segmentektomi ya da total rezeksiyon yapılmış; tedavi takibi hastanemiz onkoloji bilim dalında yapılan 89 vakaya ait tümörde pdl-1 durumu, sürücü onkogen değişiklikleri ve histopatolojik özellikler değerlendirilmiştir. Tümör mikroçevre değerlendirmesi için; hematoksilen&eozin kesitlerde tümör stroma oranına ve stromal TİL yoğunluğuna bakılmıştır. Bakılan tüm parametrelerin birbirleriyle ve klinik prognostik veriler ile ilişkileri değerlendirilmiştir.

Çalışmamız sonucunda şu veriler elde edilmiştir:

1) Düşük ekspresyon ve negatif PD-L1 ekspresyonu görülen vakalara kıyasla PD-L1 yüksek ekspresyon gösteren vakalarda KRAS mutasyonu en yüksek oranda (%62,5) görüldü **(P=0,024).**

2) Tümör evresi açısından, PD-L1 pozitif vakalarda özellikle yüksek ekspresyon gösteren grupta evre 4 tümörlerin daha sık (%37,5) olduğu ve ekspresyon gösteren grupta evre 2 ve 1 tümörlerin daha sık olduğu (sırasıyla %35,7 ve %21,4) ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu **(p=0,031).** PD-L1 negatif vakalarda ise en sık görülen evre 1 (%25,8) ve evre 2 (%22,6) olarak kaydedildi ve bu fark pozitif gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlıydı **(p=0,007).**

3) Lenfovasküler invazyon açısından, PD-L1 yüksek ekspresyon gösteren vakalarda bulunmazken, PD-L1 düşük ekspresyon gösteren vakalarda %42,8 oranında lenfovasküler invazyon tespit edildi (P=0,09). PD-L1 negatif vakalarda ise lenfovasküler invazyon %12,9 oranında görüldü ve bu fark üç grup arasında anlamlı bulundu **(P=0,020).**

4) Çalışmamızda PDL-1 yüksek ekspresyon gösteren grup ile genel sağ kalım süresi ve progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Sağkalım süresi belirlenebilen pozitif vaka sayısı az olduğu için istatistiksel analiz yapılamadı. PD-L1

negatif vakalarda ise median sağkalım süresi 23 ay olup, PD-L1 ekspresyonu gösteren vakalarla karşılaştırıldığında daha kısa bir sağkalım süresi gözlendi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,17).

5) PD-L1 negatif vakalarda derece 2 (%51,6) ve derece 3 (%25,8) oranlarının yüksek olduğu gözlenmiştir (P=0,59). Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

6) Progresyonsuz sağkalım açısından, TSO yüksek grupta median progresyonsuz sağkalım süresi 20 ay, düşük grupta ise 15.50 ay olarak hesaplandı. TSO yüksek grupta PFS süresi daha uzun bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı **(p=0.050).**

ÖZET

Akciğer kanseri dünya çapında kanser ölümünün en sık nedenidir. Erkeklerde kadınlardan daha yaygındır. Dünya Sağlık Örgütü hedefe yönelik tedaviler için tanı koymanın yanı sıra moleküler testler için de dokunun korunmasını önermiştir. Son zamanlarda akciğer kanserinin tedavisinde, özellikle Programlanmış ölüm-1/Programlanmış ölüm-ligandı 1'i hedef alan immünoterapiler monoklonal antikorların kullanımında bir çağ açmıştır. Çalışmamızda Programlanmış Ölüm Ligandı-1 yüksek pozitif, düşük pozitif ve negatif gruplar arasında genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı fark bulunmadı.

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomu'nda Programlanmış Ölüm Ligandı-1 ekspresyonu ve sürücü onkogen değişiklikleri arasındaki ilişki ortaya konmuş olsa da sonuçlar hala tartışmalıdır. Çalışmamızda Kirsten Rat Sarkom 2 Viral Onkogen Homolog mutasyonu varlığı ile yüksek Programlanmış Ölüm Ligandı-1 ekpresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır.

Tümör stromasında tümörü infiltre eden lenfositlerin varlığı, güçlü prognostik belirteçtir. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomu kohortunda yapılan yeni bir çalışmada Tümörü İnfiltere Eden Lenfositlerin yoğunluğunun daha uzun genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Son yıllarda tümör stroma oranı, bir prognostik faktör olarak kullanılabilir ve yüksek riskli akciğer kanserinde tanımlayıcı bir parametre olarak kullanılabilir. Tümör stroma oranı yüksek grupta Progresyonsuz sağkalım süresi, tümör stroma oranı düşük gruba göre daha uzun bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı.

Genel sağkalım süresinin Tümör stroma oranı ve Tümörü infiltre eden lenfositlerin düzeylerine göre dağılımı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

Çalışmamız sonuçlarına bakıldığında Programlanmış ölüm ligandı-1 ekspresyonu ile stromal Tümörü infiltre eden lenfosit seyrek ve yoğun gruplar arasında arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamız akciğer adenokarsinomlarında Programlanmış ölüm ligandı-1 ile sürücü onkogen değişiklikleri ve tümör mikroçevresi ilişkisine kapsayıcı bir bakış açısı sunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Programlanmış Hücre Ölüm Ligandı-1, Sürücü Onkogen Değişikliği, Tümör Stroma Oranı, Tümör Mikroçevresi

RELATIONSHIP BETWEEN PDL1 EXPRESSION, MICROENVIRONMENT AND DRIVER ONCOGENE VARIATIONS WITH HISTOPATHOLOGICAL FEATURES AND PROGNOSIS IN LUNG ADENOCARCINOMA

SUMMARY

Lung cancer is the most common cause of cancer death worldwide. It is more common in men than in women. In addition to diagnosis, preservation of tissue for molecular testing has been recommended by the WHO for targeted treatment options. Recently, immunotherapies targeting Programmed Death-1/Programmed Death Ligand-1 have opened an era in the use of monoclonal antibodies in the treatment of lung cancer. In our study, no significant difference was found in overall survival and progression-free survival between programmed death-ligand -1 high positive, low positive and negative groups. Although some studies conducted in recent years have revealed the relationship between programmed death-ligand -1 expression and driver oncogene alterations in Non Small Cell Lung Cancer, the results are still controversial. In our study, statistical significance was found between the presence of Kirsten Rat Sarkom 2 Viral Onkogen Homolog mutation and high programmed death-ligand-1 expression.

The presence of Tumor-infiltrating lymphocytes in tumor stroma is a strong prognostic indicator. A recent study in a large Non Small Cell Lung Cancer cohort showed that dense Tumor-infiltrating lymphocytes infiltration is associated with longer survival and longer disease-free survival.

In recent years, tumor-stroma ratio can be used as a prognostic predictor factor and can be used as a descriptive parameter for high-risk lung cancer patients. Progression-free survival time in the group with high tumor-stroma ratio was found to be longer than in the group with

low tumor-stroma ratio and was statistically significant. When the distribution of overall survival time according to Tumor Stroma Ratio and Tumor infiltrating lymphocyteslevels was evaluated, no statistically significant relationship was found. When the results of our study were examined, no significant relationship was found between Programmed Death Ligand-1 expression and stromal Tumor infiltrating lymphocytessparse and dense groups.

Our study provides a comprehensive perspective on the relationship between Programmed Cell Death Ligand-1 and driver oncogene changes and tumor microenvironment in lung adenocarcinomas.

Key words: Programmed Cell Death Ligand-1, Driver Oncogene Alteration, Tumour Stroma Ratio, Tumour Microenvironment

KAYNAKLAR

1. Takamochi K, Hara K, Hayashi T, Kohsaka S, Takahashi F, Suehara Y, 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 2021;161:163-70.

2. Shukla S, Pandey RK, Gupta V, Husain N, Gupta A, Kant S. Programmed Death Ligand-1 Testing in Adenocarcinoma Lung: A Comparative Study of Cell Block versus Biopsy. J Cytol 2023;40(4):165-8.

3. Luo W, Zeng Z, Jin Y, Yang L, Fan T, Wang Z, et al. Distinct immune microenvironment of lung adenocarcinoma in never-smokers from smokers. Cell Rep Med [Internet]. 20 Haziran 2023 [a.yer 29 Ekim 2024];4(6). Erişim adresi: https://www.cell.com/cell-reports-medicine/abstract/S2666-3791(23)00197-0.

4. Anderson NM, Simon MC. The tumor microenvironment. Curr Biol CB 2020;30(16):921-5.

5. Caso R, Sanchez-Vega F, Tan KS, Mastrogiacomo B, Zhou J, Jones GD, et al. The underlying tumor genomics of predominant histologic subtypes in lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol 2020;15(12):1844-56.

6. Chun YJ, Choi JW, Hong MH, Jung D, Son H, Cho EK, Min YJ, Kim SW, Park K, Lee SS, Kim S, Kim HR, Cho BC; Korean Lung Cancer Consortium (KLCC). Molecular characterization of lung adenocarcinoma from Korean patients using next generation sequencing. PLoS One. 2019 Nov 25;14(11):e0224379.

7. Embryology, Pulmonary - StatPearls - NCBI Bookshelf [İnternet]. [a.yer 04 Ekim 2024]. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544372/.

8. Davis RP, Mychaliska GB. Neonatal pulmonary physiology. Semin Pediatr Surg 2013;22(4):179-84.

9. Burri PH. Structural aspects of postnatal lung development - alveolar formation and growth. Biol Neonate 2006;89(4):313-22.

10. Gray’s Anatomy, 39th Edition: The Anatomical Basis of Clinical Practice. AJNR Am J Neuroradiol 2005;26(10):2703-4.

11. Gray’s Anatomy [Internet]. 2020 [a.yer 04 Ekim 2024]. Erişim adresi: https://shop.elsevier.com/books/grays-anatomy/standring/978-0-7020-7705-0.

12. Anatomy and Histology of the Human Lung | 9 | A Color Atlas of Compara [İnternet]. [a.yer 04 Ekim 2024]. Erişim adresi: https://www.taylorfrancis.com/chapters/edit/10.1201/EBK1439835272-9/anatomy-histology-human-lung-joel-leong-anthony-leong.

13. Chaudhry R, Omole AE, Bordoni B. Anatomy, Thorax, Lungs. Içinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [a.yer 04 Ekim 2024]. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470197/.

14. Brandt JP, Mandiga P. Histology, Alveolar Cells. Içinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [a.yer 29 Ekim 2024]. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557542/.

15. Khan YS, Lynch DT. Histology, Lung. Içinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [a.yer 04 Ekim 2024]. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534789/.

16. de Groot PM, Wu CC, Carter BW, Munden RF. The epidemiology of lung cancer. Transl Lung Cancer Res. Haziran 2018;7(3):220-33.

17. The Health Effects of Electronic Cigarettes - PubMed [İnternet]. [a.yer 05 Ekim 2024]. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27705269/.

18. Clark SB, Alsubait S. Non–Small Cell Lung Cancer. İçinde: StatPearls [Internet] [İnternet]. StatPearls Publishing; 2023 [a.yer 29 Ekim 2024]. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562307/.

19. IARC Publications Website - WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart [İnternet]. [a.yer 05 Ekim 2024]. Erişim adresi: https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-The-Lung-Pleura-Thymus-And-Heart-2015.

20. Moreira AL, Ocampo PSS, Xia Y, Zhong H, Russell PA, Minami Y, et al. A Grading System for Invasive Pulmonary Adenocarcinoma: A Proposal From the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. J Thorac Oncol 2020;15(10):1599-610.

21. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Cancer Netw JNCCN 2022;20(5):497-530.

22. Liu L, Soler J, Reckamp KL, Sankar K. Emerging Targets in Non-Small Cell Lung Cancer. Int J Mol Sci 2024;25(18):10046.

23. Brown T, Pilkington G, Bagust A, Boland A, Oyee J, Tudur-Smith C,et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with

locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2013;17(31):1-278.

24. Myers DJ, Wallen JM. Lung Adenocarcinoma. Içinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [a.yer 05 Ekim 2024]. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519578/.

25. Greenhalgh J, Bagust A, Boland A, Dwan K, Beale S, Hockenhull J, et al. Erlotinib and gefitinib for treating non-small cell lung cancer that has progressed following prior chemotherapy (review of NICE technology appraisals 162 and 175): a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess Winch Engl 2015;19(47):1-134.

26. Greenhalgh J, Boland A, Bates V, Vecchio F, Dundar Y, Chaplin M, et al. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2021;3(3):CD010383.

27. Tassinari D, Carloni F, Santelmo C, Tamburini E, Lazzari Agli L, Tombesi P, et al. Second line treatments in advanced platinum-resistant non small cell lung cancer. A critical review of literature. Rev Recent Clin Trials 2009;4(1):27-33.

28. Tyler J Willenbrink, Emily S. Ruiz MD, Christine M, Cornejo MD, Chrysalyne D, et al. Field cancerization: Definition, epidemiology, risk factors, and outcomes. J Am Acad Dermatol 2020;83(3):709-17.

29. Yan N, Guo S, Zhang H, Zhang Z, Shen S, Li X. BRAF-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Current Treatment Status and Future Perspective. Front Oncol 2022;12:863043.

30. Wang H, Zhang W, Wang K, Li X. Correlation between EML4-ALK, EGFR and clinicopathological features based on IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma. Medicine (Baltimore) 2018;97(26):e11116.

31. Yan N, Guo S, Zhang H, Zhang Z, Shen S, Li X. BRAF-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Current Treatment Status and Future Perspective. Front Oncol 2022;12:863043.

32. Spitaleri G, Trillo Aliaga P, Attili I, Del Signore E, Corvaja C, Corti C, et al. MET in Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): Cross ‘a Long and Winding Road’ Looking for a Target. Cancers 2023;15(19):4779.

33. Tong JH, Yeung SF, Chan AW, Chung LY, Chau SL, Lung RW, et al. MET Amplification and Exon 14 Splice Site Mutation Define Unique Molecular Subgroups of Non-Small Cell Lung Carcinoma with Poor Prognosis. Clin Cancer Res 2016;22(12):3048-56.

34. Gelsomino F, Facchinetti F, Haspinger ER, Garassino MC, Trusolino L, De Braud F, et al. Targeting the MET gene for the treatment of non-small-cell lung cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2014;89(2):284-99.

35. Yang L, Ling Y, Guo L, Ma D, Xue X, Wang B, et al. Detection of ALK translocation in non-small cell lung carcinoma (NSCLC) and its clinicopathological significance using the Ventana immunohistochemical staining method: a single-center large-scale investigation of 1, 504 Chinese Han patients. Chin J Cancer Res 2016;28(5):495-502.

36. Wang WX, Xu CW, Chen YP, Liu W, Zhong LH, Chen FF, et al. TP53 mutations predict for poor survival in ALK rearrangement lung adenocarcinoma patients treated with crizotinib. J Thorac Dis [Internet]. Mayıs 2018 [a.yer 05 Ekim 2024];10(5). Erişim adresi: https://jtd.amegroups.org/article/view/21240

37. McCombie WR, McPherson JD, Mardis ER. Next-Generation Sequencing Technologies. Cold Spring Harb Perspect Med 2019;9(11):a036798.

38. Kumar KR, Cowley MJ, Davis RL. Next-Generation sequencing and emerging technologies. Semin Thromb Hemost 2019;45(7):661-73.

39. van Dijk EL, Auger H, Jaszczyszyn Y, Thermes C. Ten years of next-generation sequencing technology. Trends Genet 2014;30(9):418-26.

40. Bremnes RM, Busund LT, Kilvær TL, Andersen S, Richardsen E, Paulsen EE, et al. The Role of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Development, Progression, and Prognosis of Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer 2016;11(6):789-800.

41. Lorusso G, Rüegg C. The tumor microenvironment and its contribution to tumor evolution toward metastasis. Histochem Cell Biol 2008;130(6):1091-103.

42. Mignon S, Willard-Gallo K, Van den Eynden G, Salgado R, Decoster L, Marien KM, et al. The Relationship Between Tumor-Infiltrating Lymphocytes, PD-L1 Expression, Driver Mutations and Clinical Outcome Parameters in Non-Small Cell Lung Cancer Adenocarcinoma in Patients with a Limited to no Smoking History. Pathol Oncol Res POR 2020;26(2):1221-8.

43. Brambilla E, Le Teuff G, Marguet S, Lantuejoul S, Dunant A, Graziano S, et al. Prognostic Effect of Tumor Lymphocytic Infiltration in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2016;34(11):1223-30.

44. Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. Am J Cancer Res 2020;10(3):727-42.

45. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-Positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2016;375(19):1823-33.

46. Zhang Y, Wu J, Zhao C, Zhang S, Zhu J. Recent advancement of PD-L1 detection technologies and clinical applications in the era of precision cancer therapy. J Cancer 2023;14(5):850-73.

47. Xi KX, Wen YS, Zhu CM, Yu XY, Qin RQ, Zhang XW, et al. Tumor-stroma ratio (TSR) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients after lung resection is a prognostic factor for survival. J Thorac Dis 2017;9(10):4017-26.

48. de Kruijf EM, van Nes JGH, van de Velde CJH, Putter H, Smit VTHBM, Liefers GJ, et al. Tumor-stroma ratio in the primary tumor is a prognostic factor in early breast cancer patients, especially in triple-negative carcinoma patients. Breast Cancer Res Treat 2011;125(3):687-96.

49. Tumor-Stroma Ratio - Computational Pathology Group [İnternet]. [a.yer 05 Kasım 2024]. Erişim adresi: https://www.computationalpathologygroup.eu/projects/tsr/.

50. Travis WD, Eisele M, Nishimura KK, Aly RG, Bertoglio P, Chou TY, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Project for Lung Cancer: Recommendation to Introduce Spread Through Air Spaces as a Histologic Descriptor in the Ninth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. Analysis of 4061 Pathologic Stage I NSCLC. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer 2024;19(7):1028-51.

51. Song Z, Yu X, Cheng G, Zhang Y. Programmed death-ligand 1 expression associated with molecular characteristics in surgically resected lung adenocarcinoma. J Transl Med 2016;14(1):188.

52. Fujikawa R, Muraoka Y, Kashima J, Yoshida Y, Ito K, Watanabe H, et al. Clinicopathologic and Genotypic Features of Lung Adenocarcinoma Characterized by the International Association for the Study of Lung Cancer Grading System. J Thorac Oncol 2022;17(5):700-7.

53. Wang H, Zhang W, Wang K, Li X. Correlation between EML4-ALK, EGFR and clinicopathological features based on IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma. Medicine (Baltimore) 2018;97(26):e11116.

54. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, 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. Arch Pathol Lab Med 2018;142(3):321-46.

55. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018;29(4):192-237.

56. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma: The cancer genome atlas research network [İnternet]. [a.yer 03 Kasım 2024]. Erişim adresi: https://espace.curtin.edu.au/handle/20.500.11937/33734.

57. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Lancet 2016;387(10026):1415-26.

58. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. J Thorac Oncol 2022;17(3):362-387.

59. Mitchell KG, Negrao MV, Parra ER, Li J, Zhang J, Dejima H, et al. Lymphovascular Invasion Is Associated With Mutational Burden and PD-L1 in Resected Lung Cancer. Ann Thorac Surg 2020;109(2):358-66.

60. Kerr KM, Thunnissen E, Dafni U, Finn SP, Bubendorf L, Soltermann A, et al. A retrospective cohort study of PD-L1 prevalence, molecular associations and clinical

outcomes in patients with NSCLC: Results from the European Thoracic Oncology Platform (ETOP) Lungscape Project. Lung Cancer Amst Neth 2019;131:95-103.

61. Wang A, Wang HY, Liu Y, Zhao MC, Zhang HJ, Lu ZY, et al. The prognostic value of PD-L1 expression for non-small cell lung cancer patients: A meta-analysis. Eur J Surg Oncol EJSO 2015;41(4):450-6.

62. Ota K, Azuma K, Kawahara A, Hattori S, Iwama E, Tanizaki J, et al. Induction of PD-L1 Expression by the EML4-ALK Oncoprotein and Downstream Signaling Pathways in Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res 2015;21(17):4014-21.

63. D'Incecco A, Andreozzi M, Ludovini V, Rossi E, Capodanno A, Landi L, et al. PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients. Br J Cancer 2015;112(1):95-102.

64. 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. Ann Oncol 2014;25(10):1935-1940.

65. Falk AT, Yazbeck N, Guibert N, Chamorey E, Paquet A, Ribeyre L, et al. Effect of mutant variants of the *KRAS* gene on PD-L1 expression and on the immune microenvironment and association with clinical outcome in lung adenocarcinoma patients. Lung Cancer 2018;121:70-5.

66. Song Z, Yu X, Cheng G, Zhang Y. Programmed death-ligand 1 expression associated with molecular characteristics in surgically resected lung adenocarcinoma. J Transl Med 2016;14(1):188.

67. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. Ann Oncol 2015;26(2):259-71.

68. Zhang XL, Jiang C, Zhang ZX, Liu F, Zhang F, Cheng YF. The tumor-stroma ratio is an independent predictor for survival in nasopharyngeal cancer. Oncol Res Treat 2014;37(9):480-4.

69. Park JH, Richards CH, McMillan DC, Horgan PG, Roxburgh CSD. The relationship between tumour stroma percentage, the tumour microenvironment and survival in patients with primary operable colorectal cancer. Ann Oncol 2014;25(3):644-651.

EKLER

Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSEL OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOBAEK 2024/272	
	PROTOKOL ADI	Akciğer Adenokarsinomlarında PDL-1 Ekspresyonu, Tümör Mikroçevresi ve Sürücü Onkogen Varyasyonlarının Histopatolojik Özellikler ve Prognoz ile İlişkisi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Ebru TAŞTEKİN	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:13/01**	**Tarih:19.08.2024**	
	Fakültemiz Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ebru TAŞTEKİN'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Aynur İSAOĞLU'nun tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOBAEK Yönergesi		

UYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)
Doç. Dr. Fatma Gülsüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H
Prof. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E (H)	(E) H
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	E	E H	E H
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	E H	E H
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H
Prof. Dr. Sernaz TOPALOĞLU Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	K	E H	E H
Doç. Dr. Sezgi SARIKAYA SOLAK Üye	Deri ve Zührevi Hastalıklar	T.Ü.T.F. Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D.	K	E H	E H
Doç. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H
Prof. Dr. Rıdvan DURAN Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	E	E H	E H
Dr. Öğr. Üyesi Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H
Doç. Dr. Doğan ALBAYRAK Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H
Doç. Dr. Ayşegül KURT Üye	Protetik Diş	T.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	K	E H	E H
Doç. Dr. Hilal KEKLİCEK Üye	Protez-Ortez ve Biyomekani	T.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E H	E H
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E (H)	(E) H
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye	Emekli Öğretmen	Serbest Üye	E	E H	E H

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma