

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE
TH17’NİN SAĞ KALIM VE NÜKS İLE İLİŞKİSİ

DR. KAMRAN ALİYEV

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2021

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE
TH17’NİN SAĞ KALIM VE NÜKS İLE İLİŞKİSİ

DR. KAMRAN ALİYEV

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. NEZİH ÖZDEMİR

YARDIMCI TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ GÖKÇEN ÖMEROĞLU ŞİMŞEK

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2021

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	iii
GRAFİK LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
TEŞEKKÜR	x
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
I.GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
II.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	17
III.BULGULAR.....	20
IV.TARTIŞMA	54
V.SONUÇ.....	58
VI.KAYNAKLAR	59
VII.EKLER.....	65

TABLO LİSTESİ

Tablo-1 Akciğer Kanseri 8. TNM Klasifikasyonu Evreleme Sistemi (IASLC Önerisi)	7
Tablo-2 T- Primer Tümör	8
Tablo-3 N-Bölgesel lenf bezleri.....	9
Tablo-4 M-Uzak metastaz	9
Tablo-5 Genel hasta grubu; Benign ve KHDAK histolojik alt grupları.....	20
Tablo-6 Sağlıklı ve tümörlü dokularda IL-17A bakılan hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı.....	20
Tablo-7 Sağlıklı ve tümörlü dokularda IL-17A bakılan hastaların histolojik tanı gruplarına göre dağılımı	21
Tablo-8 Sağlıklı ve tümörlü dokularda IL-17A bakılan hastaların IL-17A düzeylerinin median değere göre gruplandırılması	21
Tablo-9 Sağlıklı ve tümörlü dokularda IL-17A bakılan hastaların tümör boyutlarına (T) göre dağılımı (8. TNM evrelemesine göre)	22
Tablo-10 Sağlıklı ve tümörlü dokularda IL-17A bakılan hastaların lenf nodu tutulumlarına (N) göre dağılımı (8. TNM evrelemesine göre).....	22
Tablo-11 Sağlıklı ve tümörlü dokularda IL-17A bakılan hastaların uzak metastazlarına (M) göre dağılımı (8. TNM evrelemesine göre).....	22
Tablo-12 Sağlıklı ve tümörlü dokularda IL-17A bakılan hastaların evrelere göre dağılımı (8. TNM evrelemesine göre).....	23
Tablo-13 Sağlıklı ve tümörlü dokularda IL-17A bakılan hastaların erken ve ileri evre olarak dağılımı (Evre 3B ve üzeri ileri evre kabul edilmiştir)	23
Tablo-14 Sağlıklı ve tümörlü dokularda IL-17A bakılan hastaların nüks varlığına göre dağılımı	24
Tablo-15 Sağlıklı ve tümörlü dokularda IL-17A bakılan hastaların “event” varlığına göre dağılımı (nüks, progresyon, metastaz gelişmesi, ölüm “event” olarak kabul edilmiştir)	24
Tablo-16 Sağlıklı ve tümörlü dokularda bakılan IL-17A’nın hastaların histolojik alt tiplerine göre gruplandırılması	25
Tablo-17 Histolojik doku tanısı (patolojik tanı), IL-17A ve Hastalısız Sağ kalım ilişkisi	26
Tablo-18 Histolojik doku tanısı (patolojik tanı), IL-17A ve Genel Sağ kalım ilişkisi	27
Tablo-19 Sağlıklı ve tümörlü dokularda IL-17A bakılan hastaların yaş, IL-17A değerleri	

ve sağ kalım (ay) değerleri.....	29
Tablo-20 Histolojik doku tanısı (patolojik tanı), Evre ve Genel Sağ kalım ilişkisi	30
Tablo-21 Histolojik doku tanısı (patolojik tanı), Evre ve IL-17A ve Hastalıksız Sağ kalım ilişkisi.....	32
Tablo-22 Histolojik doku tanısı (patolojik tanı), Evre, IL-17A ve Genel sağ kalım ilişkisi ...	35
Tablo-23 Serumda IL-17A analizi yapılan hastaların Cinsiyetlerine Göre Dağılımı.....	38
Tablo-24 Serumda IL-17A analizi yapılan hastaların histolojik tanı gruplarına göre dağılımı	38
Tablo-25 Serumda IL-17A analizi yapılan hastaların IL-17A düzeylerinin median değere göre gruplandırılması	39
Tablo-26 Serumda IL-17A analizi yapılan hastaların tümör boyutlarına (T) göre dağılımı (8. TNM evrelemesine göre)	39
Tablo-27 Serumda IL-17A analizi yapılan hastaların bölgesel lenf nodu tutulumlarına göre (N) dağılımı (8. TNM evrelemesine göre)	39
Tablo-28 Serumda IL-17A analizi yapılan hastaların uzak metastazlarına (M) göre dağılımı (8. TNM evrelemesine göre)	40
Tablo-29 Serumda IL-17A analizi yapılan hastaların evre gruplarına göre dağılımı (8. TNM evrelemesine göre).....	40
Tablo-30 Serumda IL-17A analizi yapılan hastaların evre gruplarının erken ve ileri evre olmasına göre dağılımı (8. TNM evrelemesine göre, Evre 3B öncesi ve sonrası)	40
Tablo-31 Serumda IL-17A analizi yapılan hastaların nüks varlığına göre dağılımı	41
Tablo-32 Serumda IL-17A analizi yapılan hastaların “event” varlığına göre dağılımı (nüks, progresyon, metastaz gelişmesi, ölüm, “event” olarak kabul edilmiştir)	41
Tablo-33 Serumda IL17A bakılan hastaların Histolojik doku tanısı (patolojik tanı) ve Hastalıksız sağ kalım ilişkisi.....	42
Tablo-34 Serumda IL17A bakılan hastaların Histolojik doku tanısı (patolojik tanı) ve genel sağ kalım süreleri (ay)	43
Tablo-35 Histolojik doku tanısı (patolojik tanı), Serum IL-17A ve Hastalıksız sağ kalım İlişkisi	44
Tablo-36 Histolojik doku tanısı (patolojik tanı), Serum IL-17A ve Genel sağ kalım ilişkisi.	46

Tablo-37 Histolojik doku tanısı (patolojik tanı), Evre, Serum IL-17A ve Hastalıksız sağ kalım ilişkisi.....	48
Tablo-38 Histolojik doku tanısı (patolojik tanı), Evre, Serum IL-17A ve Genel sağ kalım (ay) değerleri	51



GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. IL-17A standart grafiği	18
Grafik 2. (A) Akciğer adenokarsinomu ve skuamoz hücreli karsinomunda sağlıklı doku IL-17A düzeyleri ve (B) Akciğer adenokarsinomu ve skuamoz hücreli karsinomunda tümörlü dokudaki IL-17A düzeyleri	25
Grafik 3. Kaplan-Meier ile akciğer adenokarsinomunda, IL-17A düzeylerine göre “EFS=hastalıksız sağ kalım” analizi.....	26
Grafik 4. Kaplan-Meier ile skuamöz hücreli akciğer kanserinde IL-17A düzeylerine göre “EFS=hastalıksız sağ kalım” analizi.....	27
Grafik 5. Kaplan-Meier ile akciğer adenokarsinomunda, IL-17A düzeylerine göre “OS=genel sağ kalım” analizi	28
Grafik 6. Kaplan-Meier ile Skuamoz hücreli akciğer kanserinde IL-17A düzeylerine göre “OS=genel sağ kalım” analizi	29
Grafik 7. Kaplan-Meier ile akciğer adenokarsinomunda, erken evre ya da ileri evre durumuna göre “OS=genel sağ kalım” analizi.....	31
Grafik 8. Kaplan-Meier ile skuamoz hücreli akciğer kanserinde, erken evre ya da ileri evre durumuna göre “OS=genel sağ kalım” analizi	31
Grafik 9. Kaplan-Meier ile akciğer adenokarsinomunda, erken evre hastalarda IL-17A düzeylerine göre “EFS=hastalıksız sağ kalım” analizi	33
Grafik 10. Kaplan-Meier ile akciğer adenokarsinomunda, ileri evre hastalarda IL-17A düzeylerine göre “EFS=hastalıksız sağ kalım” analizi	33
Grafik 11. Kaplan-Meier ile Skuamoz hücreli akciğer kanserinde, erken evre hastalarda IL-17A düzeylerine göre “EFS=hastalıksız sağ kalım” analizi.....	34
Grafik 12. Kaplan-Meier ile Skuamoz hücreli akciğer kanserinde, ileri evre hastalarda IL-17A düzeylerine göre “EFS=hastalıksız sağ kalım” analizi.....	34
Grafik 13. Kaplan-Meier ile akciğer adenokarsinomunda, erken evre hastalarda IL-17A düzeylerine göre “OS=genel sağ kalım” analizi.....	36
Grafik 14. Kaplan-Meier ile akciğer adenokarsinomunda, ileri evre hastalarda IL-17A düzeylerine göre “OS=genel sağ kalım” analizi.....	36
Grafik 15. Kaplan-Meier ile Skuamoz hücreli akciğer kanserinde, erken evre hastalarda IL-17A düzeylerine göre “OS=genel sağ kalım” analizi	37
Grafik 16. Kaplan-Meier ile Skuamoz hücreli akciğer kanserinde, ileri evre hastalarda IL-17A düzeylerine göre “OS=genel sağ kalım” analizi	37

Grafik 17. Serumda IL-17A analizi yapılan hastaların histolojik alt tiplerine ve evrelerine göre IL-17A düzeylerinin gruplandırılması	42
Grafik 18. Kaplan-Meier ile Serum IL-17A bakılan hastalarda Histolojik doku tanısına (patolojik tanıya) göre “EFS=Hastaliksız sağ kalım” analizi.....	43
Grafik 19. Kaplan-Meier ile Serum IL-17A bakılan hastalarda Histolojik doku tanısına (patolojik tanıya) göre “OS=Genel sağ kalım” analizi	44
Grafik 20. Kaplan-Meier ile akciğer adenokarsinomunda serum IL-17A düzeylerine göre “EFS=Hastaliksız sağ kalım” analizi	45
Grafik 21. Kaplan-Meier ile Skuamöz hücreli akciğer kanserinde serum IL-17A düzeylerine göre “EFS=Hastaliksız sağ kalım” analizi	45
Grafik 22. Kaplan-Meier ile akciğer adenokarsinomunda serum IL-17A düzeylerine göre “OS=Genel sağ kalım” analizi	46
Grafik 23. Kaplan-Meier ile Skuamöz hücreli akciğer kanserinde serum IL-17A düzeylerine göre “OS=Genel sağ kalım” analizi.....	47
Grafik 24. Kaplan-Meier ile akciğer adenokarsinomunda, erken evre hastalarda serum IL-17A düzeylerine göre “EFS=hastaliksız sağ kalım” analizi.....	49
Grafik 25. Kaplan-Meier ile akciğer adenokarsinomunda, ileri evre hastalarda serum IL-17A düzeylerine göre “EFS=hastaliksız sağ kalım” analizi.....	49
Grafik 26. Kaplan-Meier ile Skuamöz hücreli akciğer kanserinde, erken evre hastalarda serum IL-17A düzeylerine göre “EFS=hastaliksız sağ kalım” analizi	50
Grafik 27. Kaplan-Meier ile Skuamöz hücreli akciğer kanserinde, ileri evre hastalarda serum IL-17A düzeylerine göre “EFS=hastaliksız sağ kalım” analizi	50
Grafik 28. Kaplan-Meier ile akciğer adenokarsinomunda, erken evre hastalarda serum IL-17A düzeylerine göre “OS=Genel sağ kalım” analizi	52
Grafik 29. Kaplan-Meier ile akciğer adenokarsinomunda, ileri evre hastalarda serum IL-17A düzeylerine göre “OS=Genel sağ kalım” analizi	52
Grafik 30. Kaplan-Meier ile Skuamöz hücreli akciğer kanserinde, erken evre hastalarda serum IL-17A düzeylerine göre “OS=Genel sağ kalım” analizi	53
Grafik 31. Kaplan-Meier ile Skuamöz hücreli akciğer kanserinde, ileri evre hastalarda serum IL-17A düzeylerine göre “OS=Genel sağ kalım” analizi	53

KISALTMALAR

KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
NSCLC	: Non small cell lung carcinoma
EGFR	: Epidermal Growth Factor Reseptör
ALK	: Anaplastik Lenfoma Kinaz
ROS1	: C-ros onkogen 1
MET	: Mezenkimal Epitelyal Transition
PFS	: Progresyonsuz sağ kalım
OS	: Ortalama sağ kalım
TH	: T Helper
Treg	: Düzenleyici T hücreleri
İHK	: immünohistokimyasal
PD-1	: Programlaştırılmış Ölüm-1
PD-L1	: Programlaştırılmış ölüm ligandı-1
CTLA4	: Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen 4
FDA	: U.S Food and drug administration
IL 17	: İnterlökin 17
KHAK	: Küçük hücreli akciğer kanseri
TTF-1	: Troid transkripsiyon faktörü 1
CK7	: Cytokeratin 7
PAS-D	: Periyodik asit schiff direnci
TP 53	: Tümör protein 53
PIK3CA	: Phosphotidylinositol-4-5- biphosphate 3 kinase catalytic subunit alpha
CTNNB1	: Catenin beta 1
HMCK	: High molecular weight cytokeratin
IASLC	: the International Association for the Study of Lung Cancer
ASH	: Antijen sunan hücreler
MHC	: Majör histocompatibility complex
INF-γ	: İnterferon gama
IL2	: İnterlökin 2
IL12	: İnterlökin 12
Muc1	: Müsin 1 bağlantılı hücre yüzeyi
MAGE-A3	: Melanom ilişkili antijen 3

NY-ESO-1: New York özefagus skuamöz hücreli karsinom

FoxP3	: Forkhead Box P3
Tgf-β	: Transforming growth factor beta
ROR	: Retinoik asit ile ilişkili reseptör
AHR	: Aril hidrokarbon reseptörü.
IRF4	: İnterferon düzenleyici faktör 4
STAT3	: Signal transducer and activator of transcription 3
CCL20	: Kemokin ligand 20
IL-1R	: İnterlökin 1 reseptörü
IL-17RC	: İnterlökin 17 reseptörü
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü.
CCR6	: Kemokin reseptör tip 6
EMT	: Epitelial mezenkimal geçiş.
Pts4d/4	: Pten ve Smad4
MEK	: Mitojenle aktifleşen protein kinaz
MAPK	: Mitojenle aktifleştirilen protein kinaz
TCR	: T hücre reseptörü
CAR	: Kimerik antijen reseptörü
ICOS	: İndüklenebilir kostimülatör
PTEN	: Phosphatase and tensin homolog
CTL	: Sitotoksik lenfosit
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
EFS	: Event free survival, “hastalıksız sağ kalım”
OS	: Overall survival, “Genel sağ kalım”
PBS	: Fosfat tampon solüsyonu
NK	: Natural Killer

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca tecrübelerinden ve bilgilerinden faydalandığım, anabilim dalı başkanımız, tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Nezih ÖZDEMİR'e,

Cerrahi eğitimimde, yetişmemde katkısı büyük olan, tecrübelerine, hızına, zekasına her zaman saygı duyduğum, değerli hocam Prof. Dr. Aydın ŞANLI'ya,

Cerrahinin inceliklerini öğrendiğim, sakinliğini örnek aldığım yetişmemde katkıları bulunan abim Doç. Dr. Volkan KARAÇAM'a,

Tezimin tüm aşamasında desteklerini esirgemeyen, her türlü sorunumda yanımda olan Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Dr. Öğr Üyesi Gökçen ÖMEROĞLU ŞİMŞEK'e

Eğitimim süresince her konuda destek olan, cerrahi eğitimimde katkıları bulunan ve tezimde yardımlarını esirgemeyen ablam Uzm. Dr. Fatma İlknur ULUGÜN'e,

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde katkıları olan Uzm. Dr. Ali KARAKILIÇ'a, Uzm. Dr. Bahar AĞAOĞLU ŞANLI'ya, Dr. Şükür MUSAYEV'e

Göğüs cerrahisi kliniğinin yükünü birlikte taşıdığımız, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum arkadaşlarım Dr. Meltem SEVİNÇ'e, Dr. Fatma MUTLU'ya, Dr. Umut Öykü İSKENDEROĞLU'na, Dr. Emrah KARCI'ya, Dr. Berfin KIZILDAĞ AKTAŞ'a, Dr. Burak GEYİK'e, Dr. İlkey KAYA'ya ve Dr. Nigar ALİZADE'ye

Tezimin hazırlanması sürecinde emeği olan Temel Onkoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Safiye AKTAŞ'a, Prof. Dr. Zekiye Sultan ALTUN'a, Dr. Tekincan AKTAŞ'a,

Tezimin hazırlık aşamasında yardımını esirgemeyen Dr. Öğr Üyesi İsmail AĞABABAOĞLU'na,

Tezimin yapılması için gerekli maddi desteği sağlayan Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne,

Beni bu günlere getiren, her zaman desteklerini esirgemeyen babam İbad ALİYE'ye, annem Gülnare ALİYEVA'ya, abim Orhan ALİYE'ye

Beni her zaman destekleyen ve yanımda olan sevgili eşim Filiz ALİYE'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum anabilim dalı sekreterlerimiz Arzu EKİN'e ve Naciye AYDIN'a,

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm servis ve yoğun bakım hemşirelerine,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm ameliyathane anestezi teknikerleri, servis, yoğun bakım, ameliyathane personellerine ve çalışanlarına,

Ve son olarak asistanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm saygıdeğer hocalarım, doktor arkadaşlarım, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Sonsuz minnetle teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Kamran ALİYE'ye

İzmir - 2021

ÖZET
KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE
TH17’NİN SAĞ KALIM VE NÜKS İLE İLİŞKİSİ

Amaç: IL-17 pozitif hücrelerin varlığı, çeşitli kanserlerde olduğu gibi akciğer kanserinde de gözlenmektedir. TH17 hücresinin akciğer kanserinde oynadığı rol halen netleştirilememekle birlikte genellikle kısa sağ kalım ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Bu çalışmanın amacı, KHDAK hastalarında IL-17'nin prognostik önemini belirlemek, KHDAK dokularında ve kanda IL-17 ekspresyonu ile nüks ve sağ kalım arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Yöntem: IL-17'nin ekspresyonu, KHDAK 39 hastanın -80°C’ de arşivlenmiş tümörlü ve sağlıklı dokusunda immünohistokimya ile ve KHDAK 41 hastanın -80°C’ de arşivlenmiş periferik kan örneğinden serumda ELISA ile analiz edildi. IL-17 ekspresyonu ile klinik parametreler arasındaki korelasyonu analiz etmek için χ^2 testi kullanıldı. IL-17 ekspresyonu ile genel sağkalım ve hastalıksız sağ kalım arasındaki korelasyonu analiz etmek için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı.

Bulgular: Tümörlü dokuda sağlıklı dokuya göre daha yüksek düzeylerde IL-17A tespit edildi. Sağlıklı ve tümörlü dokusunda IL-17A bakılan 39 KHDAK hastasının %51,3’ünde, serumda IL-17A bakılan 41 hastanın %47,6’sında yüksek IL-17 ekspresyonu gözlemlendi. Hastalardan %38,4’ü adenokarsinom, %50,6’sı skuamöz hücreli karsinom tanısı almıştı. Sağlıklı ve tümörlü dokularda IL-17A bakılan hastaların %23,1’i, serumda IL-17A bakılan hastaların %34,1’i ileri evrede olarak değerlendirildi. IL-17A’nın skuamöz hücreli akciğer kanserinde adenokarsinoma göre anlamlı olarak daha yüksek düzeylerde eksprese edildiği gözlemlendi. Dokuda yapılan analizlerde erken evre hastalıkta düşük IL-17A düzeyleri daha uzun hastalıksız ve genel sağ kalım süreleri ile ilişkili bulundu. İleri evre hasta grubunda ise adenokarsinomdan farklı olarak skuamöz hücreli akciğer kanseri tanısı olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte IL-17A düzeyleri yüksek olan hastaların düşük olanlara göre hastalıksız sağ kalım süreleri daha uzun saptandı.

Sonuç: IL-17A, akciğer kanserinin histopatolojik tanı ve TNM evresine göre hastalıksız sağ kalımda ve akciğer kanseri metastazında rol oynayan bir immun sistem temel düzenleyicisidir.

Anahtar Sözcükler: İnterlökin 17; Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri; T helper 17

ABSTRACT
THE RELATIONSHIP OF TH17 WITH SURVIVAL AND RECURRENCE
IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Objective: The presence of IL-17-positive cells is observed in lung cancer as well as in various cancers. Although the role of TH17 cells in lung cancer is still not clear, it is generally associated with short survival and poor prognosis. This study aimed to determine the prognostic significance of IL-17 in NSCLC patients and to examine the relationship between IL-17 expression in NSCLC tissues and blood, and recurrence and survival.

Methods: The expression of IL-17 was analyzed by immunohistochemistry in archived tumor and healthy tissue at -80°C of 39 NSCLC patients and by ELISA in serum from archived peripheral blood samples of 41 NSCLC patients. The χ^2 test was used to analyze the correlation between IL-17 expression and clinical parameters. The Kaplan-Meier method was used to analyze the correlation between IL-17 expression and overall survival and disease-free survival.

Results: Higher levels of IL-17A were detected in tumor tissue compared to healthy tissue. High IL-17 expression was observed in 51.3% of 39 NSCLC patients in healthy and tumor tissue and 47.6% of 41 patients in serum. Of the patients, 38.4% were diagnosed with adenocarcinoma and 50.6% with squamous cell carcinoma. 23.1% of the patients that IL-17A was analyzed in healthy and tumor tissues and 34.1% of the patients that IL-17A was analyzed in the serum were evaluated as an advanced stage. It was observed that IL-17A was expressed at significantly higher levels in squamous cell lung cancer than in adenocarcinoma. In tissue analyzes, low IL-17A levels in early-stage disease were associated with longer disease-free and overall survival times. In the advanced stage patient group, unlike adenocarcinoma, the patients with squamous cell lung cancer diagnosed with higher IL-17A levels had a longer disease-free survival time than those with low IL-17A levels, although it was not statistically significant.

Conclusion: IL-17A is an immune system regulator that plays a role in disease-free survival and lung cancer metastasis according to histopathological diagnosis and TNM stage of lung cancer.

Key Words: Interleukin 17; Non Small Cell Lung Carcinoma; T helper 17

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri görülme sıklığı giderek artmaktadır. Akciğer kanseri dünya çapında erkeklerde ve kadınlarda prostat ve meme kanserleri ile birlikte en sık görülen kanser olup aynı zamanda kanser ile ilişkili mortalitenin en önde gelen nedenidir. GLOBOCAN 2020 verilerine göre akciğer kanseri tüm kanser ölümlerinin %18'ini oluşturmaktadır. Bu nedenle akciğer kanseri önemli bir sağlık sorunudur [1].

Uluslararası İnsan Genom Projesi ve onu izleyen ilerlemeler sayesinde akciğer kanseri olan bireylerde moleküler ve genetik analizler yapılarak hastalar fayda görmeleri muhtemel tedavilere yönlendirilmektedir. Akciğer kanserinde, birçok tümör baskılayıcı gen ve onkogenlerin önemli bir oranda rol oynadığı ortaya koyulmuştur. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %85'i küçük hücreli dışı akciğer kanseri-nonsmall cell lung carcinoma (KHDAK-NSCLC) olarak sınıflandırılmaktadır [2, 3]. Son yıllarda akciğer kanserinde tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu ve dominant onkogenlerin aktivasyonu gibi moleküler olayların göstergesi olan kromozomal değişikliklerin ve mutasyonların saptanması ile küçük molekül antikorları tirozin kinaz reseptör inhibitörleri uygulanmaktadır. “Hedefe yönelik tedaviler” olarak da adlandırılan bu tedaviler EGFR, ALK, ROS1, MET mutantı saptanan hastalar için iyi bir tedavi seçeneği olmaktadır. İleri evre KHDAK’de platin bazlı kemoterapi ve hedefe yönelik tedaviler eski rejimler ile karşılaştırıldığında yanıt oranlarında ve beklenen yaşam sürelerinde artış sağlamıştır. Platin kombinasyonları ile yaklaşık %30-40 yanıt oranı, 4 ile 6 ay PFS (progresyonsuz sağkalım), 8 ila 10 aylık medyan genel sağ kalım (OS) ve 1 yıllık sağ kalım oranları %25-35 olarak elde edilmiş, ayrıca seçilmiş hastalarda platin bazlı rejimlere bevacizumab eklenmesi ile 1 yıllık sağ kalım oranları >% 50 ve 2 yıllık sağ kalım oranları >% 20, medyan sağ kalım >1 yıl arttığı gözlenmiştir [4]. “Hedefe yönelik tedavi”ler bu hastalarda yarar sağlasa da mutasyonu gösterilemeyen, mevcut tedaviler ile yanıt alınamayan ileri evre KHDAK hastalar için halen yeni tedavilere ihtiyaç vardır. Bu nedenle yapılan son araştırmalar sayesinde akciğer kanserinde immunoterapötik yöntemlerle olumlu sonuçlar alınmaya başlanmıştır [5, 6].

Son zamanlarda immün sistemin kanserde üstlendiği görevlerin daha ayrıntılı tanımlanması sayesinde tümör antijenlerinin in vitro ortamlarda izole edilerek bu tümör antijenlerini hedef alan antikor üretimi yapılması ve tümörlere karşı immunoterapötik yaklaşımlar uygulanmaya başlanmıştır. Çeşitli tümörlerde uygulanan immunoterapiler yeni tedavi rejimleri olarak umut vaat etmektedir [7].

İleri evre KHDAAK'li hastalar için tedaviler palyatiftir ve bu nedenle tedaviye bağlı yan etkileri en aza indirirken sağ kalımı uzatmayı ve mümkün olduğu kadar uzun süre yaşam kalitesini korumayı amaçlamaktadır [8]. Bu amaçla immünoterapiler tedaviye yanıt alınamayan ileri evre KHDAAK'lerinde ve uygun hastalarda kanserin immün sistem tarafından hedef olarak tanınmasına yardım eder [9]. Daha önce akciğer kanserinde immünoterapi kapsamında yapılan çalışmalar beklenen sonuçları vermemiş fakat tümör örneklerinin retrospektif analizleri sonucunda tümörde makrofaj, Treg ve CD8+ T lenfosit infiltrasyonunun prognoz ile ilişkili olduğunun ileri sürölmesi üzerine monoklonal antikorlar ve aşı uygulamaları faz çalışmalarına dahil edilmişlerdir. alışmalar sonucunda ileri evre KHDAAK olgularının genel sağ kalımlarında, progresyonsuz sağ kalım sürelerinde artış olduğu gözlenmiştir [10, 11].

KHDAAK'de immün sistemi kullanarak veya yönlendirerek yeni tedavi rejimleri geliştirilmekle birlikte immunohistokimyasal (İHK) yöntemlerle reseptör ve ligand tayinleri yapılarak tedavinin bireyselleştirilmesi planlanmıştır. Kontrol Noktası İnhibitörleri (Immune Checkpoint Inhibitors; Programlanmış ölüm-1 (PD-1) ligandı (PD-L1) ve sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen 4 (CTLA-4)) immünoterapi alanında üzerinde en çok çalışılan ajanlar olup ileri evre akciğer kanserlerinde FDA tarafından tedavi rejimi olarak onay almıştır. Programlanmış hücre ölümü proteini 1'i (PD-1) veya programlanmış hücre ölümü ligandı 1'i (PD-L1) hedefleyen bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri, KHDAAK'nin yönetiminin önemli bir parçası haline gelmiştir. Hastalarda Programlanmış ölüm-1 (PD-1) ve ligandı (PD-L1) pozitifliği veya negatifliğinin tedavi yanıt ve yaşam beklentisi üzerine yönlendirici bir kriter olduğu gözlenmiştir [12]. Yine de birçok KHDAAK hastası için, bağışıklık kontrol noktası inhibitörlerinin etkinliği sınırlıdır. İmmün sistemin tümör üzerindeki etkisini, kanseri ortadan kaldırmak için ve kanser tedavilerini iyileştirmek için halen çalışmalar devam etmektedir.

Th17 devam eden çalışmalarda yeni keşfedilen bir yardımcı T hücreidir ve IL-17 ise Th17'nin ifade ettiği sitokinlerden biridir. Th17 akciğer kanserinin patogenezindeki rolünün birçok çalışmada anti-tümör yanıtı destekler yönünde olmakla birlikte KHDAAK'de ileri evre ile korele olan bulgular, kötü prognoz ile anlamlı ilişki ve kısa hastalıksız sağ kalım süreleri bu bilginin tam tersi yönünde olabileceğini belirten çalışmalar da mevcuttur [13, 14]. Bu alışmada KHDAAK'nin farklı evrelerindeki skuamöz hücreli akciğer kanseri ve adenokanser tanısı olan hastaların doku ve kan örneklerinde IL-17 seviyelerinin genel sağ kalım ve nüks ile ilişkisi ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere iki ana histolojik tipte sınıflandırılmaktadır. KHDAK bünyesinde çoklu histolojik ve moleküler olarak değişken alt tiplere ayrılmaktadır [15]. Bunlar akciğer adenokarsinomu, akciğer skuamöz hücreli karsinomu, nöroendokrin tümörlerdir. Ön planda sigara ile ilişkilendirilen KHAK'den farklı olarak sigara içmeyen kadınlarda da ortaya çıkan akciğer adenokarsinomu günümüzde en yaygın görülen primer akciğer kanseridir [3].

Akciğer adenokarsinom tanısı neoplastik hücreler tarafından glandüler yapıların oluşumuna dayanır. Tiroid transkripsiyon faktörü-1 (TTF-1), napsin A, CK 7, pulmonary surfactant-associated protein A, mucicarmine, PAS-D akciğer adenokarsinomunda değerli IHC bulgularıdır. CK-7 duyarlılığı ve Napsin A spesifitesi en yüksek protein olarak değerlendirilmektedir [15, 16].

Akciğer adenokarsinomunda ayrıca Epidermal Growth Factor reseptörü (EGFR), Anaplastik Lenfoma Kinaz (ALK) yeniden düzenlenmesi, proto-onkogen Reseptör Tirozin Kinaz (ROS1), MET, KRAS ve BRAF gibi mutasyonlar saptanmaktadır. Bu mutasyon varlığının kötü prognoz ile ilişkili olduğu da belirtilmektedir [17, 18]. Ekson 18-21'deki EGFR mutasyonları, akciğer kanseri için EGFR tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanılması için öngörücü değere sahiptir. Ancak EGFR'nin değişken ekspresyonu çalışmalarda farklı sonuçlara neden olmaktadır. Akciğer adenokarsinomu tanısı alan 89 hastanın retrospektif bir çalışmada, ALK ve ROS1 füzyonunda 59 kansere bağlı gen ve mutasyonlar ve akciğer adenokarsinomlu genç hastaların moleküler özellikleri analiz edilmiştir. Çalışmada 89 genç hastadan alınan 59 gen analiz edilerek toplam 6 mutasyon ve 2 füzyon geni tespit edilmiştir. ERBB2 mutasyonları en yaygın (%24.7) olup, bunu EGFR mutasyonu (%21.3), ALK füzyonu (%16.9), TP53 mutasyonu (%9.0), BRAF mutasyonu (%3.4), PIK3CA mutasyonu (%1.1), CTNNB1 mutasyonu (%1.1) ve ROS1 füzyonu (%1.1) izlemektedir. ALK füzyonları ve EGFR mutasyonları, ERBB2 mutasyonlarından önemli ölçüde daha kötü bir prognoz göstermiştir. Genç hastalarda akciğer adenokarsinomunun moleküler özelliklerinin genel adenokarsinomdan farklı olduğu ve sürücü mutasyon varlığının tümör farklılaşması ve prognozu ile yakından ilişkili olduğu belirtilmiştir [19]. Yine de bu mutasyonların saptanması ile “hedefe yönelik tedaviler” kapsamında kullanılan tirozin kinaz inhibitörleri ile sağ kalımda artış sağlayan önemli sonuçlar elde edilmektedir.

KHDAK'nin alt histolojik tipleri arasında prognostik farklılıklar gözlenmektedir [20]. Bu nedenle biyolojik olarak benzer ancak tedavileri farklı olan bu kanserleri ayırt etmek

önemlidir. Skuamoz hücreli akciğer kanserinde en duyarlı belirteç HMCK (%100) olup CK5/6, tümörün histolojik derecesine bakılmaksızın skuamöz hücreli karsinom ile adenokarsinom arasında ayırım yapmak için en iyi belirteçtir ve TTF-1 ile kombinasyonu tanıda en çok önerilen kombinasyondur [21]. Moleküler gen ekspresyonu tümör profilleri çalışmaları, skuamöz hücreli akciğer kanserini diğer kanserlerden ayırt etmek için kullanılabileceği belirtilmiştir [22]. Bir çalışmada, DigiWest'in, multipleks protein analizi kullanarak taze donmuş ve formalinle sabitlenmiş parafine gömülü dokudaki primer kanseri tanımlamak için hem Cytokeratin 5 hem de c-Myc skuamöz hücreli karsinomları adenokarsinomlardan ayırt edebildiğini göstermiştir [23]. Akciğerlerin nöroendokrin tümörleri ise dört tip ana morfolojik özellik sergiler: tipik ve atipik karsinoidler, küçük hücreli ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom [24]. Akciğerin nöroendokrin kanserlerinde tedaviye yanıt histolojik evreye göre değişmektedir ve sağ kalım genellikle düşüktür [25]. Akciğer kanserinde histopatolojik farklılıklar kadar prognozu belirleyen hastalık evresidir. Erken evrede beklenen sağ kalım süreleri ileri evre hastalığa göre belirgin olarak daha uzundur [26, 27]

Akciğer Kanserinin Evrelemesi [28]

Tablo 1 Akciğer Kanseri 8. TNM Klasifikasyonu Evreleme Sistemi (IASLC Önerisi)

EVRE	T	N	M
Okült karsinom	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

Tablo-2 T-Primer Tümör

Tx	Primer tümörün saptanamaması veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin varlığı ile ispat edilen, ancak görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile saptanamayan tümör
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Karsinoma in situ (lepidik patern baskın soliter adenokarsinom (=3cm) veya en geniş yerinde =5 mm invazyon)
T1	En geniş çapı ≤ 3 cm, akciğer veya viseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimalde invazyon bulgusu olmayan tümör
	Minimal invaziv adenokarsinom
	En geniş çapı ≤ 1 cm olan tümör
	En geniş çapı > 1 cm ancak ≤ 2 cm olan tümör
	En geniş çapı > 2 cm ancak ≤ 3 cm olan tümör
T2	> 3 cm fakat ≤ 5 cm veya - Karinaya olan uzaklığına bakılmaksızın ana bronş tutulumu var ancak karina tutulumu yok - Visseral plevra invazyonu var - Hiler bölgeye uzanan atelektazi veya obstrüktif pnömoni oluşturan, akciğerin bir kısmını veya tümünü içeren tümör
	En geniş çapı > 3 cm ancak ≤ 4 cm olan tümör
	En geniş çapı > 4 cm ancak ≤ 5 cm olan tümör
T3	En geniş çapı > 5 cm ancak ≤ 7 cm olan tümör veya göğüs duvarı (superior sulcus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal plevra'dan herhangi birini direkt olarak invaze eden tümör veya aynı lobda ayrı nodül(leri) olan tümör
T4	> 7 cm tümör veya Diyafragma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren larengeal sinir, özofagus, vertebra cismi, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze eden tümör veya aynı taraf farklı lobda ayrı tümör nodül(leri) bulunması

Tablo-3 N-Bölgesel lenf bezleri

Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz veya direk invazyon
N2	İpsilateral mediasitinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikuler lenf bezlerine metastaz

Tablo-4. M- Uzak Metastaz

M0		Uzak metastaz yok
M1	M1a	Karşı taraf akciğerde tümöral nodül(ler); plevral/perikardial nodüller ya da malign plevral/perikardiyal effüzyon birlikteliği
	M1b	Ekstratorasik tek organda tek metastaz
	M1c	Ekstratorasik tek/çok sayıda organda çok metastaz

Tümöre Karşı Immün Yanıt

Tümöre karşı immün sistem yanıtı antijen sunan hücreler (ASH'ler), özellikle de, dendritik hücreler tarafından tümör antijenlerinin alımı ile başlamaktadır. Bu antijenler küçük peptid dizilerine işlenir ve daha sonra sınıf I ve II MHC (major histocompatibility complex) proteinleri ile birlikte ASH'nin hücre dış yüzeyinde sunulur. Kendi yüzeyi üzerinde antijenik peptit bulunduran dendritik hücre lenf nodlarına ulaşır. Olgunlaştıktan sonra, uygun CD4+ T helper (Th) lenfositlerin aktivasyonunu tetiklemek için naif T lenfositleri ile etkileşime girer. Bu etkileşim CD4+ Th hücrelerinin aktivasyonu, IL-2, IL-12 ve INF- γ gibi sitokinlerin salgılanmasıyla immün yanıtı artırır. Bu süreçte lenfositlerden ya da dendritik hücrelerden salgılanan bu sitokinler CD8+ T hücrelerin sitotoksik T lenfositlerine dönüşümünü kolaylaştırır. Üzerinde spesifik bir T hücre reseptörü olan naif T hücreleri ve bir MHC molekülü üzerindeki ASH tarafından sunulan antijenin arasında ayrıca ko-stimulan olarak B7.1 (CD80) ve B7.2 (CD86) ile T hücreleri üzerindeki CD28 arasında bir etkileşim gerçekleşir. Aktif sitotoksik T-lenfositleri, hücre yüzeyi üzerinde tamamlayıcı peptid-MHC sınıf I kompleks sunan tümör hücrelerini tanır ve apoptotik hücre ölümüne neden olur. Aktivasyondan sonra, CD8 + T hücreleri hücre yüzeyi üzerinde sitotoksik T lenfosit antijen 4 (CTLA-4) ifade eder. CTLA-4, CD80/CD86'ya bağlanır ve daha fazla T hücresi aktivasyonunu inhibe eden bir sinyal

üretir. Normal dokuyu otoimmüniteden koruyan bu mekanizma tümör antijenlerinin toleransından sorumludur. İmmün sistem çalışırken tümörler nasıl oluyor da bu kontrollü mekanizmadan kaçabiliyor sorusu halen yanıt aranan bir sorun olmaktadır. Tümörün immün sistemden kaçmak için kullandığı mekanizmalara yönelik çeşitli teoriler mevcuttur. Tümörlerde antijen negatif türlerin büyümesi; mutasyonlar sonucu MHC sınıf I antijenlerinin yeterli oranda eksprese olmayıp sitotoksik T hücrelerden kaçması; Sitotoksik T hücre sensitizasyonu için ko-stimulan ikinci bir sinyalin olmaması; Tümör ve tümör ürünlerinin salgıladıkları sitokinlerle immün sistemi baskılaması; Kontrol noktası inhibitörlerinden PD-1'in reseptör PD-L1 ile etkileşime girerek tümör üzerinde aktive olmuş T hücrelerin inhibisyonuna neden olması bunlardan bazılarıdır [29, 30].

Kanserin İmmün Düzenlenmesinde 3E Kuralı; Eliminasyon-Equilibrium-Escape

Yirminci y.y. başlarında ilk defa Ehrlich tarafından tarif edilen immün gözetim kavramı immün sistem bileşenlerinin tümör oluşumunu engellemesini ifade etmektedir fakat yapılan çalışmalarda görülmüştür ki tümör hücresi immün sistemden kaçabiliyor hatta immün sistemi kendi yararına yönlendirebiliyor. Bu nedenle son zamanlarda kanserin immün gözetim kavramı yerine kanserin immün düzenlenmesi tanımı kullanılmaktadır. İmmün gözetim üç aşamadan oluşmaktadır [31]:

Eliminasyonun ilk fazında, solid tümör belli bir büyüklüğe ulaştığı zaman invaziv olarak büyüme başlar. İnvaziv büyüme çevre dokuda minör hasarlara ve inflamatuvar bir cevabın oluşumuna neden olur. İmmün sistem hücreleri bu alanda kümelenir ve interferon gamma (IFN γ) üretimine başlar.

İkinci fazda, IFN γ antiproliferatif ve apoptotik etkileriyle tümör hücresinin ölümüne neden olur. Ölmüş hücreler dendritik hücreler tarafından alınarak lenf düğümlerine götürülür. İnflamasyonun artışıyla beraber salınan kemokinler ortamda daha fazla NK ve makrofaj birikmesine neden olur.

Üçüncü fazda ise, tümörü infiltre eden NK ve makrofajlar birbirlerini uyararak daha fazla antiinflamatuvar özellikte molekül salınmasına neden olur, bu sayede daha fazla tümör hücresi ölür. Lenf düğümlerine ulaşan dendritik hücreler tümöre özgü tip 1 yardımcı T hücrelerini (CD4+, Th1) uyarırlar ve tümöre özgü CD8+ T hücrelerinin oluşumuna yardımcı olurlar.

Dördüncü fazda tümöre özgü CD8+ ve CD4+ T hücreleri tümörün bulunduğu alana giderek antijen taşıyan tümör hücrelerini öldürürler.

Denge (Equilibrium); immün sistemden kurtulan tümör hücresi konak hücresi ile dengeye ulaşır ve bir yandan da immün saldırılara çok daha dirençli yeni mutasyonlar geliştirir, bu

dönem yıllarca sürebilir. Kaçış (Escape); tümörün klinik olarak gözlenebildiği dönemdir [32] [33] [34] [35].

Son yıllarda immun sistem bileşenlerinin çeşitli tümörlerde (malign melanom, renal hücreli karsinom, baş-boyun kanserleri, hematolojik maligniteler...) araştırılması ile akciğer kanseri hastalarında tümör örneklerinin retrospektif analizleri yapılmış ve sonucunda tümöre karşı hücrel bağışıklık yanıtlarının olumlu prognoz ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür [36]. CD4+/CD8+ T hücrelerinin artan stroma infiltrasyonunun erken evre KHDAK'de bağımsız pozitif prognostik gösterge olduğu gösterilmiştir. İleri evre KHDAK hastalarda ise çevre stroma ile karşılaştırıldığında tümör yuvalarında makrofajlar ve CD8+ T hücrelerinin yüksek sayıda varlığı kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca tümörü infiltre eden Treg hücrelerin yüksek oranda sentezlenmesi, antitümör immun yanıtın azalması ve hastalığın nüksü ile ilişkilendirilmiştir [37]. Skuamoz hücreli KHDAK'de diğer alt tiplere göre daha spesifik bir immun sistem yanıtı ortaya çıktığı, tumor-spesifik antijenlerin daha fazla exprese edildiği ve CTL/TReg daha yüksek oranda tümör infiltrasyonu yaptığı belirtildiği gibi, non-skuamoz ve skuamoz hücreli alt tipleri karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığını da ifade eden farklı çalışmalar bulunmaktadır [38]. Günümüzde akciğer kanserinde birçok immun sistem bileşeni ve hedefler tanımlanmıştır. Bunlara yönelik olarak monoklonal antikorlar ve aşılar geliştirilmekte ve bu ajanların faz çalışmaları devam etmektedir. CTLA-4, PD1, PDL-1, Muc1, MAGE-A3, NY-ESO-1, Survivin immunolojik hedefler üzerine en çok çalışma yapılan hedefler olmakla birlikte "Kontrol Noktası İnhibitörleri" olarak tanımlanan CTLA-4, PD1, PDL-1 blokajı ile olumlu sonuçlar alınmaktadır [39, 40].

Immun sistemin temel düzenleyicileri

Th1 ve Th2

Her iki alt grubun da sitotoksik CD8+ T hücresi (CTL) artmasını indükleyerek antitümör immun yanıtı arttırdığı bulunmuştur [41, 42].

Treg

Treg hücrelerinin ise CTL'leri inhibe ederek antitümör immun yanıtı baskıladığı bulunmuştur. Fakat Th1/Th2 ve Treg hücrelerinin tümör dokusundaki inflamatuvar yanıtlarının gelişimini tam olarak açıklayamadığı gözlenmiştir. Bunun üzerine devam eden araştırmalar ile Th9, Th17, Th22 ve FoxP3 + karşımıza yeni çıkan hücreler olmuştur [14].

Th17

Th17 hücreleri, Th1 ve Th2 hücrelerinden fenotipik olarak farklı olan ve KOAH dahil birçok inflamatuvar akciğer hastalığında karakterize edilmiş bir grup CD4⁺ T helper hücreleridir [43]. CD4⁺ T hücrelerinin efektör işlevlerini yerine getirme kabiliyeti Th1, Th2 , Th9, Th17, Th22 ve FoxP3⁺, Treg hücrelerine dönüşmeleri ile olur ve bu dönüşüm spesifik sitokin sinyalleri yoluyla olur [14]. Th17 hücreleri, TGF- β , IL-6 ve IL-1 β varlığında gelişmekte ve IL-21 ve IL-23 varlığında da uzun süre ortamda bulunmaya devam etmektedir . Ek olarak, Th17 üretimi ana transkripsiyon faktörleri retinoik asitle ilişkili reseptör (ROR) γ t, RORa, aril hidrokarbon reseptörü (AHR) ve interferon düzenleyici faktör4 (IRF4) tarafından kontrol edilmektedir. STAT3 ise, IL-6 ile indüklenen ROR γ t ve RORa ekspresyonunu ve IL-17 üretimini düzenlemektedir. Th17 hücreleri, IL-17A, IL-17F, IL-21 IL-22 ve CCL20 ile karakterize edilmektedir [44]. IL-17A sitokini de çok sayıda çalışmada mikroorganizmalara karşı korunmada, kronik inflamatuvar bozukluklarda ve otoimmün süreçlerin patogeneğinde, ayrıca sigara dumanı kaynaklı inflamasyonda rol oynadığı gösterilmiştir [45, 46]. Psöriatik artrit tedavisinde antiTh17 tedavileri FDA tarafından onay almıştır [47].

Th17 hücreleri tarafından üretilen sitokinler ve transkripsiyon faktörlerinin hem tümöral hem de antitümöral etkilere sahip olabileceğini belirten veriler elde edilmektedir. Bunun sebebinin Th17'nin oluşum sürecinde yer alan sitokinlerin Th17'nin davranış paternini belirlediği, değiştirdiği yönünde gözlenen bulgulardır. Bu bulgulardan biri Treg ve Th17 arasındaki ilişkidir. Treg ve Th17 hücrelerinin diğer Th hücrelere ve birbirlerine dönüşüm özelliği tespit edilmiştir. Th17 hücreleri, IL-1 β reseptörünü (IL-1R) eksprese eden Treg'ler ile IL-1 β etkileşiminin aracılık ettiği farklılaşma sayesinde Treg hücrelerinden kaynaklanabilmektedir. Treg hücre kaynaklı IL-10'nun da, Th17 inflamasyonunu baskıladığı tespit edilmiştir. Th17 hücreleri de aynı zamanda, Treg'lere de dönüşebilmektedir. Bu nedenle Th17'nin bir kök hücre gibi davrandığı da yorumlanmıştır [13, 48-50].

Akciğer Kanseri-Th17 İlişkisi

Th17'nin farklı akciğer tümör fenotiplerinin gelişmesinde potansiyel rol oynadığı gözlenmiştir. Akciğer kanserinde prometastatik faktör ekspresyonunun indüklenmesine katkıda bulunduğu ve KHDAK'de kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmektedir [51]. IL-17'nin tümöral dokuda normal dokuya göre daha çok eksprese edildiği ve KHDAK tümör hücrelerinde IL-17 ekspresyonunun invazyon potansiyeli ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [52].

Tümör dokusu haricinde özellikle plevral sıvı ve periferik kanda da araştırılan Th17, eksprese ettiği IL-17A ile değerlendirilmektedir [48, 53]. Periferik kandaki yüksek IL-17

ekspresyonunun TNM evresi ile anlamlı korelasyon gösterdiği, Serum IL17A seviyesinin, KHDAK hastalarında vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) konsantrasyonu ile pozitif olarak bağlantılı olup tümörde anjiyogenezi destekleyebileceği belirtilmektedir [54].

KHDAK'de kemokinler ve bu T hücresi alt kümesinin trafiğine ilişkin reseptörler incelendiğinde Th17 hücreleri tarafından eksprese edilen bir kemokin reseptörü olan CCR6'nın yüksek ekspresyonunun, daha kısa hastalıklı sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde, CCR6 ile etkileştiği bilinen tek kemokin olan CCL20, tümörsüz komşu akciğer dokusuna kıyasla tümörde daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu bulgular birlikte, CCL20 / CCR6, KHDAK'de Th17 hücresinin infiltrasyonunu kolaylaştırabileceğini ve tümör ilerlemesini destekleyebileceğini düşündürmektedir [55].

İnsan ve kemirgen deneylerinde Th9/Th17 lenfositleri ve akciğer kanseri hücreleri arasındaki ilişki tümör ilerlemesini ve özellikle metastaz üzerindeki etkisi incelenmiştir. Tümör infiltre edici Th9/Th17 lenfositleri tarafından eksprese edilen IL-9 ve IL-17'nin akciğer kanseri hücrelerinde epitelial-mezenkimal geçişi (EMT) indüklediği, migrasyon ve metastatik yayılmayı teşvik ettiği öne sürülmüştür. Yüksek IL17A seviyeleri, artmış lenf nodu invazyonu ve KHDAK'de uzak metastazlarla korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Çeşitli meta-analizler, yüksek IL17A ekspresyonunun, KHDAK hastalarında daha kötü sağ kalım veya ileri evreyi öngördüğü belirtilmiştir [56].

Kısaca, Th17 antitümör immun yanıtı azaltmak ve kanser hücrelerinin hayatta kalmasına katkıda bulunmak, tümör büyümesini ve metastazı desteklemek ile görevli olduğu düşünülmektedir.

Th-17 ve Antitümöral etki

Th17 hücrelerinin varlığındaki inflamasyon, bazı durumlarda koruyucu antitümör immun yanıtı başlatıyor, sürdürüyor ve artırıyor gibi görünmektedir. İn vitro olarak üretilen Th17 hücrelerinin infüzyonu ile, B16 melanom tümörleri taşıyan farelerin akciğerlerinde yüksek dendritik hücre ve aktive T hücresi alımının yanı sıra anti-tümör bağışıklık hücrelerini aldığı bilinen kemokinler olan CCL20 ve CCL2 ekspresyonu yüksek düzeylerde bulunmuştur [57, 58].

Th17 veya IL17A yollarının kanser tedavisi olarak hedeflenmesi henüz klinik çalışmalarda bildirilmemiştir. Bir vakada, kontrol noktası inhibitörü ile tedavi edilmiş kolon kanserli bir hastada psoriatik lezyonlar için monoklonal anti-IL17 tedavisi sonrasında kanserin nüksettiği saptanmış. Fakat bu ilişki netleştirilememiştir [59].

Başka bir durum, melanomlu hastalarda kontrol noktası inhibitörü tedavisine yanıt vermeyenlere kıyasla yanıt verenlerde Th17 hücre sayısının daha fazla olduğu gösterilmiştir [60]. Kontrol noktası inhibitör tedavilerinde Th17 hücrelerinin rolü bilmiyoruz.

Non-K-ras KHDAK Pts4d/d (Pten ve Smad4) modelinde, Th17 hücresinin erken evrelerde akciğerleri infiltre ettiği gösterilmiştir. K-ras modelinin aksine, IL-17A'dan yoksun immün kompetan Pts4d/d (Pten ve Smad4) fareleri, tümör ilerlemesi ve metastazın daha hızlı olduğu, tümör yükünün daha fazla olduğu gösterildi, bu da IL17A'nın anti-tümör yanıtlarında faydalı bir rol oynadığını göstermektedir. Pts4d/d modelinde, Erken evre KHDAK'li hastalarda TIL'lerde Th17 hücreleri de bulunmuştur. Pts4d/d modelinde, tümör gelişiminden önce ve sonra Th17 hücre infiltrasyonunda bir artış vardır; bununla birlikte, tümör gelişiminden sonra, artan Th17 hücrelerine ek olarak PD-1+ T hücreler azalmış ve sitotoksik T lenfositlerinin (CTL'ler) ek bir artış vardır. Ayrıca, hem KHDAK hastalarında hem de Pts4d/d farelerde mediastinal lenf düğümlerinde Th17 hücrelerinde azalma ve PD-1+ T hücrelerinde artış bulunmuştur. Pts4d/d modelinde proinflatuar moleküllerin ekspresyonu bildirilmemiştir. Bu bulgular ayrıca, KHDAK'de tümörlerde genetik aberasyonun Th17 hücreleri için farklı bir rolle sonuçlanmasına neden olduğunu desteklemektedir [57].

Th17, KRAS / p53 mutant akciğer kanserlerinde kombine MEK inhibitörü ve anti-PD-L1 tedavi direnci ile ilişkilendirilen çalışmalar mevcuttur [61]. MEK inhibisyonu, PD-L1 ekspresyonunu artırırken, PD-L1 blokajı MAPK sinyallemesini upregüle etmektedir. Kombine MEK inhibisyonu ve PD-L1 blokajı başlangıçta akciğer tümörü büyümesini ve metastazı azaltır, ancak sonuçta terapötik direnç gelişmektedir. Kombinasyon tedavisine dirençli tümörlerde, Th17 CD4+ T hücrelerinin düzeylerinde artış saptanmıştır. MEK inhibisyonu, IL-17 ve IL-22 salgılayan Th17 hücrelerinin farklılaşmasına katkıda bulunur, tümör hücresi ilaç direncini ve invazyon yeteneğini artırmaktadır. Th17 gen ekspresyonunun, PD-1 blokaj tedavisi ile tedavi edilen kanser hastalarında tedavi yanıtını ve genel sağ kalımı öngörebileceği de belirtilmektedir. IL-17'yi nötralize etmek, kombine MEK inhibisyonu ve PD-L1 inhibisyon tedavisine karşı direnci ortadan kaldırmaktadır. Th17 ile ilişkili sitokin IL-17'nin tek başına veya MEK inhibisyonu ile kombinasyon halinde anti-PD-L1'e direnci arttırdığına dair

tanımlama, IL-17'nin tümör ilerlemesine dahil olduğu gözlemleriyle tutarlı olarak, akciğer kanseri hastaları için yeni bir üçlü kombinasyon terapötik stratejiyi öngörmektedir [62].

Tümör heterojenitesi

Hastalar arasında, tümörler arasında ve tümörün kendi içinde heterojenite olduğu bilinmektedir. Bir tümör içindeki farklı hücresel popülasyonlar, hücre belirteçlerinin ekspresyonundan, heterojeniteye neden olabilecek genetik veya epigenetik değişiklikleri içermektedir. Primer lezyonlar ve metastazlar arasındaki moleküler profillerin uyumsuzluğu, akciğer kanseri hastalarının kişiselleştirilmiş tedavilerinde kilit nokta olabileceği düşünülmektedir. Tümör heterojenitesini etkileyen faktörler; genetik instabilite, epigenetik instabilite, tümör mutasyon yükü, MASI (mutant allel spesifik imbalans), kromozomal yapısal instabilite, somatik mutasyonlar, farklı asitlik ve hipoksi koşulları ya da farklı büyüme faktörü konsantrasyonlarıdır. Sigara kullananlarda daha fazla kromozal instabilite ve dolayısıyla Tümör Heterojenitesi olduğu da bildirilmektedir. Bu durumun ortaya koyduğu açılım ise tümör heterojenitesinin, akciğer kanserinin mutasyonel yükünü ve immün düzenlemede görev alan hücre çeşitliliğini ifade ettiği'dir. Hem tümörlerde hem de tümörü çevreleyen normal dokuda birçoğu düşük frekansta binlerce farklı TCR mevcuttur. İntratümör TCR çeşitliliği komşu normal dokuya kıyasla tümörde farklı şekilde eksprese edilir. Artan intratümör TCR repertuarlarının sayısı, anonim olmayan mutasyonların sayısı ile önemli ölçüde ilişkilidir ve tümör içi TCR çeşitliliğinin heterojenliği, uzamsal mutasyonel heterojenlikle ilişkili olduğudur. Bu nedenle, mutasyon ortamının heterojenliğinin, immün yanıtın heterojenliğini de etkilediği belirtilmektedir [60, 63].

Kanserde İmmünoterapi ve Th17 Yanıtı

Çalışmalarından elde edilen veriler, Th17 hücrelerinin Th1 hücrelerine kıyasla daha önemli tümör gerilemesine neden olabileceğini düşündürmektedir. Adaptif antijene özgü Th17 hücrelerinin transferinin in vivo CD8 + T hücresi aktivasyonunu teşvik ettiği gösterilmiş. Kimerik antijen reseptörleri (CAR)-T hücreleri, CD28 ile uyarılan Th17 hücreleri yerine ICOS ile uyarılmış Th17 hücrelerinin adaptif transferinin, ICOS ile uyarılan CD8+ T hücreleri ile karşılaştırıldığında güçlü bir anti-tümör aktivitesi ile sonuçlanmıştır. Bu bulgular, Th17 hücrelerinin adaptif transferinin güçlü anti-tümör aktivitelere sahip olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, adaptif transfer edilen Th17 hücrelerinin, CD8 + T hücrelerini aktive etmede bu kadar güçlü etkiye sahip olduğunun kesin mekanizması ve bu fenotipe yol açan içsel ve dışsal uyaranlar net değildir. Adoptif T hücre tedavisi, çeşitli kanser türlerinde bir miktar

etkinlik göstermiştir; ancak hastaların sadece %25'i kalıcı ve tam tümör gerilemesine ulaşmaktadır. Tümör glikoliz, glikolitik moleküllerin aşırı ekspresyonunun tümör hücrelerinin T hücresi aracılı öldürülmesini engellediği ACT'ye karşı bağışıklık direnci ile ilişkilendirilmiştir. Tümöre özgü genetik mutasyonlar (örneğin, PTEN), tümör glikolizini teşvik eden etmenlerdir. Klinik örneklerde artmış glikoliz, melanom ve KHDAK'de azalmış T hücre infiltrasyonu ile ilişkilidir, bu da bu tedavinin glikoliz inhibitörleri ile birlikte tedavi edilmesinin hastalar için terapötik sonucu artırabileceğini düşündürmektedir. Glikoliz aktivasyonu, Th17 hücre gelişimi için gerekli olduğundan, Th17 bazlı uyarlayıcı T hücre terapisi ile birlikte tedavi edilen glikoliz inhibitörlerinin etkinliğinin araştırılması gerekli olduğu belirtilmektedir. [64, 65].

Adoptif İmmünoterapi, Hastaların kanlarından veya tümör çevresinden izole edilen T lenfositlerin kültür ortamlarında IL-2 ile inkübe edilmesi, büyüme faktörleri kullanılarak çoğaltılıp tekrar hastalara verilmesi şeklindedir [66, 67]. Bu T hücreleri arasında tümöre özgün cevap oluşturmuş olan CTL'ler vardır ve bunlar tümör hücrelerini tanıyıp yok ederler. KHDAK'de adoptif T-hücresi transferi ile genetik olarak tasarlanmış olan T-hücreler kullanılarak, tümöre özgü antijenleri hedef almak üzere planlanan ve devam eden birkaç faz II çalışma:

CEA: KHDAK %30 exprese edilir. Bir Faz II çalışma olan (NCT01723306) CEA-pozitif adenokarsinomu olan hastalarda (2nd Generation Anti-CEA Designer T Cells in Adenocarcinomas.) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01723306>)

NY-ESO-1 (testis kanser antijeni): metastatik kanser hastalarında Faz II çalışma sonlandırıldı (NCT00670748) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01723306>). Metastatik kanser hastalarında başka bir Faz II çalışmada (NCT01697527), NY-ESO-1 proteini kullanılarak üretilen dendritik hücre aşısı kök hücre nakli sırasında verilmektedir (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01697527>).

Anti-Th17 Tedavi

Kanserde Treg ve Th17 hücreleri arasındaki hassas denge göz önüne alındığında, Th17 hücrelerinin hedeflenmesi tek başına Treg'lerin gelişimini artırabilir ve bu nedenle antitümör aktivitelerini baskılayabileceği düşünülmektedir. Solid tümörlerde Th17 ve Treg aracılı immün baskılamayı aynı anda hedeflemek etkili olabilir. Immün ve spesifik tümör yanıtlarının kesin mekanizmaları, genlerin ve tümör mikroçevresi bireyselleştirilmiş bir değerlendirmesini gerektirmektedir [68].

II. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Dizaynı

Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin desteği ile yapılan 2021.KB.SAG.022 proje numaralı bu çalışmada etik kurulu onamı alarak (Karar No:2020/16-19) 31.12.2019 tarihinden geriye dönük olarak son 10 yılda DEÜTF Göğüs Cerrahisi kliniğinde cerrahi (wedge (kama) rezeksiyon, segmentektomi, lobektomi, pnömonektomi) uygulanmış, KHDAK tanısı alan olgular retrospektif olarak taranmıştır. Bu olguların içinde daha önce Temel Onkoloji AD Laboratuvarında proje kapsamında çalışılan ve Temel Onkoloji Laboratuvarı arşivinde bulunan preparatlar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmanın başında 80 olgunun çalışmaya dahil edilmesi planlanmıştır. Yapılan retrospektif değerlendirmede KHDAK tanısı almış 39 hastanın arşiv dokusu ve KHDAK tanısı almış 41 hastanın arşiv periferik kan örneği çalışmaya dahil edilmiştir. Bu olgular 8. TNM sınıflandırmasına göre yeniden evrelenmiştir.

Veri Toplama

Çalışmaya dahil edilen olguların klinik bilgileri geçmiş dosya bilgilerinden elde edilmiştir. Hastalara telefon numaraları üzerinden ulaşılarak çalışmaya dahil edilmeleri için sözel onamları alınmıştır ve son 10 yıl içindeki akciğer kanseri hastalığı bilgileri (lokal nüks, progresyon, metastaz, sağ kalım) sorgulanmıştır. Progresyon, lokal nüks, metastaz ya da ölüm hali “event” olarak değerlendirilmiştir ve analizlerde “hastalıksız sağ kalım” ve “genel sağ kalım” analiz edilmiştir. Elde edilen doku örneklerinde immunohistokimya yöntemi ile Th17 için IL-17A Antikoru ile işlem yapılmıştır. Arşiv kan örneklerinde ELISA yöntemi ile IL-17A Antikoru ölçümü yapılmıştır.

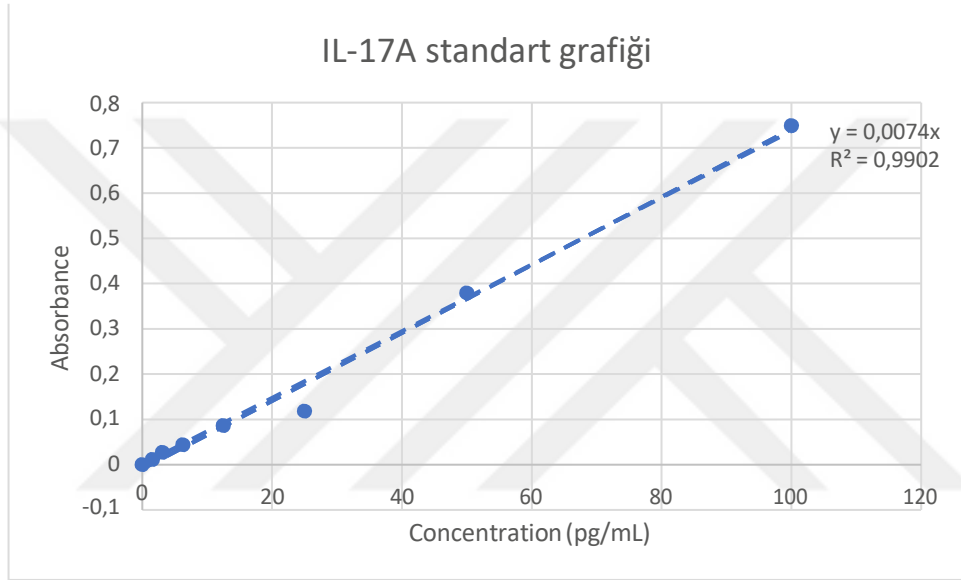
Serum İnterlökin-17A Düzeylerinin ELISA ile Ölçülmesi

Hastalara ait -80°C'de saklanmış serum örneklerinde IL-17A düzeyleri insan IL-17 ELISA kiti (Abcam) protokolüne uygun olarak çalışılarak belirlendi. Standart grafiğe göre konsantrasyonlar pg/mL olarak ifade edildi. Kitin ölçüm aralığı 1.56-100pg/mL arasında olup, kitin sensitivitesi 1.1 pg/mL idi.

IL-17A Çalışma protokolü:

Tüm reaktifler oda ısısına getirildi. Standartlar dilüe edilerek hazırlandı. Hasta örnekleri, standart örnekleri 50uL olarak kuyuculara eklendi. Üzerine 50 uL antikor kokteyli

tüm kuyuculara kondu. Oda sıcaklığında 1 saat plak inkübe edildi. Tüm sıvılar kuyuculardan aspire edilerek 3 kez 350'şer uL yıkama tamponu ile yıkandı. Kuyucuklara 100'er uL TMB geliştirme solüsyonu konarak oda ısısında 10 dakika inkübe edildi. Tüm kuyucuklara 100 uL stop solüsyonu eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Kuyucuklarda ki renk değişimi kolorimetrik olarak 450nm dalga boyunda ELISA plak okuyucuda (DEU Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji Laboratuvarı, Thermo Plak okuyucu) absorbansları okutuldu. Standartların absorbanslarına göre elde edilen konsantrasyonlar standart grafiğine göre pg/mL olarak ifade edildi.



Grafik 1: IL-17A standart grafiği

İmmunhistokimya ile IL-17A analizi

Dondurulmuş doku örnekleri kasetlenerek %10 formolde oda ısısında 24 saat fikse edildi. Kısa küçük doku takibi prosedürü uygulandı.

Bu prosedür Indensit otomatik doku takibi cihazında aşağıdaki adımlardan oluşmaktadır:

%10 Formol: 2 saat

Etanol: 1 saat 4 kez

Ksilol: 1 saat iki kez

Parafin 60 °C 1 saat iki kez

Dokulardan parafin bloklama sonrası kesitler alındı. Hematoksilen Eosin boyasında tümör confirmasyonu ışık mikroskopunda değerlendirildi (olympus B57)

İmmun histokimya için pozitif yüklü lamlara 4 mikrometre kalınlıkta Leica mikrotom ile kesitler alındı. Bu lamlar 60°C Nüve etüvde 16 saat bekletildi.

Lamlar boyama sepetine dizilerek cam şale içinde ksilol içinde 60 dakika bekletilerek parafinden arındırıldı. Havada kurutularak 10 dakika %99 Etanolde bekletildi. 5 dakika %80 etanol, 5 dakika %60 etanolde tutuldu. 10 dakika distile suda bekletilip %3 Hidrojen peroksit içinde 10 dakika tutuldu. Distile suda yıkandı. Ph 6 sitrat tampon içinde mikrodalga fırında 6 dakika 600 watta 2'şer dakika kademeli olarak kaynatıldı. Aralarda sıvı azalması olunca distile su eklendi. Soğuyan lamlar Fosfat tampon solüsyonunda (pH:7.4) (PBS) yıkanıp 5 dakika inhibitör uygulandı. 1/200 dilüsyonda IL-17A antikoru (Anti-IL-17A antibody ab79056) damlatılıp lamel ile kapatılıp 16 saat uygulandı. PBS ile 10 dakika yıkama sonrası antirabit sekonder HRP antikor (Ventana) damlatıldı. Bir saat inkübasyon sonrası, Diaminobenzidine (DAB) 10 dakika uygulanarak antikor içeren hücreler kahverengi renklendirildi. Çeşme suyu ve distile su ile yıkanıp hematoksilen ile 5 dakika zemin boyaması yapıldı. Çeşme suyu ile yıkanıp 5 er dakika distile su, %60 etanol, %80 etanol ve 15 dakika %100 etanolde bekletilip kurutuldu. Ksilolde 30 dakika şeffaflandırılan lamlar, entelan damlatılıp lamel ile kapatıldı. Kuruyunca ışık mikroskobunda değerlendirildi. Değerlendirmede intansiteye bakılmadan inflamatuvar hücreler arasındaki yüzde boyanma olarak sayılarak kaydedildi.

İstatiksel analiz

Tanımlayıcı bulgular için sayımla belirtilen değişkenler sayı ve yüzdelerle, ölçümle belirlenen değişkenler, ortalama±standart sapma, ortanca, minimum değer ve maksimum değerle belirtilmiştir. Ölçümle belirtilen değişkenlerin dağılım özelliği Kolmogorov-Smirnov testi ve basıklık ve çarpıklık katsayıları ile değerlendirilmiştir. Katsayıların -1,5 ile +1,5 arasında olması durumunda verinin normal dağıldığı varsayılmıştır. Bağımsız değişkenlerin bağımlı değişkenle ilişkisini değerlendirmede sayımla belirtilen kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanılmıştır. Hücrelerde gözlenen değerlerin ki-kare testi varsayımlarını sağlamadığı durumlarda, gruplar arasında sıklıklar bakımından fark olup olmadığı Fisher's exact Testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Ölçümle belirtilen değişkenlerin bağımlı değişkenle ilişkisini değerlendirmede verinin normal dağılıma uygunluğu göz önüne alınarak T-testi veya Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sağ kalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Sağ kalım ve gruplar arasındaki farklılıklar log-rank testi kullanılarak hesaplanmıştır. Veri SPSS 22.0 paket programı ile değerlendirilmiştir. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ kabul edilmiştir.



III. BULGULAR

Çalışmaya 39 KHDAK arşiv dokusu ve 41 KHDAK arşiv periferik kan örneği ve 8 akciğer kanseri tanısı olmayan (benign) arşiv kan örneği dahil edildi. 15 hastanın hem tümörlü doku hem de periferik kan örneğinde IL-17A analizi yapıldı. Hastalardan %38,4'ü adenokarsinom, %50,6'sı skuamöz hücreli karsinom tanısı almıştı (Tablo 5).

Tablo 5: Genel hasta grubu; Benign ve KHDAK histolojik alt grupları

	N	%
Benign	8	11
Adenokarsinom	28	38,4
Skuamöz Hücreli Karsinom	37	50,6
Total	73	100,0

Arşiv doku materyalinde sağlıklı ve tümörlü dokusunda IL-17A analizi yapılan 39 KHDAK hastanın dağılımları şu şekildedir:

Hastaların 33'ü (%84,6) erkek, 6'sı (%15,4)'ü kadındı (Tablo 6).

Tablo 6: Sağlıklı ve tümörlü dokularda IL-17A bakılan hastaların Cinsiyetlerine Göre Dağılımı

Cinsiyet	N	%
Erkek	33	84,6
Kadın	6	15,4
Total	39	100,0

Hastaların yaş ortalaması 61,9 olarak saptandı.

15 hasta (%38,5) adenokarsinom, 24 hasta (%61,5) skuamöz hücreli karsinom tanısı almıştı (Tablo-7).

Tablo 7: Sağlıklı ve tümörlü dokularda IL-17A bakılan hastaların histolojik tanı gruplarına göre dağılımı

Patoloji	N	%
Adenokarsinom	15	38,5
Skuamoz Hücreli Karsinom	24	61,5
Total	39	100,0

Dokularda yapılan değerlendirmede IL-17A değerlerinin median değeri alınmış ve median değerden düşük ve yüksek olacak şekilde (<2 , $2<$) binomial grup oluşturulmuştur. Bu değerlendirmeye göre hasta örneklerinin 19'unda (%48,7) IL-17A tümörde median değere göre düşük iken, 20 (%51,3) hastada IL-17A daha yüksek ölçülmüştür (Tablo-8).

Tablo 8: Sağlıklı ve tümörlü dokularda IL-17A bakılan hastaların IL-17A düzeylerinin median değere göre gruplandırılması

IL-17A	N	%
Düşük	19	48,7
Yüksek	20	51,3
Total	39	100,0

8. TNM'ye göre tümör boyutu değerlendirildiğinde; 1 hasta (%2,6) T1a, 3 hasta (%7,7) T1b, 3 hasta (%7,7) T1c, 10 hasta (%25,6) T2a, 1 hasta (%2,6) T2b, 11 hasta (%28,2) T3 ve 10 hasta (%25,6), bölgesel lenf nodu değerlendirildiğinde; 21 hasta (%53,8) N0, 9 hasta (%23,1) N1 ve 9 hasta (%23,1) N2 olarak saptandı (Tablo 9 ve Tablo-10). Hastalardan 35'inde (%89,7) metastaz saptanmamıştır (M0), 3 hasta (%7,7) M1a, 1 hasta ise (%2,6) M1b olarak değerlendirilmiştir (Tablo 11).

Tablo 9: Sağlıklı ve tümörlü dokularda IL-17A bakılan hastaların tümör boyutlarına (T) göre dağılımı (8. TNM evrelemesine göre)

T	N	%
T1a	1	2,6
T1b	3	7,7
T1c	3	7,7
T2a	10	25,6
T2b	1	2,6
T3	11	28,2
T4	10	25,6
Total	39	100,0

Tablo 10: Sağlıklı ve tümörlü dokularda IL-17A bakılan hastaların bölgesel lenf nodu tutulumlarına göre (N) dağılımı (8. TNM evrelemesine göre)

N	N	%
N0	21	53,8
N1	9	23,1
N2	9	23,1
Total	39	100,0

Tablo 11: Sağlıklı ve tümörlü dokularda IL-17A bakılan hastaların uzak metastazlarına (M) göre dağılımı (8. TNM evrelemesine göre)

M	N	%
M0	35	89,7
M1a	3	7,7
M1b	1	2,6
Total	39	100,0

Bir hasta (%2,6) Evre 1A, 9 hasta (%23,1) Evre 1B, 1 hasta (%2,6) Evre 2A, 11 hasta (%28,2) Evre 2B, 8 hasta (%20,5) Evre 3A, 5 hasta (%12,5) Evre 3B, 3 hasta (%7,7) Evre 4A ve 1 hasta (%2,6) Evre 4B olarak değerlendirilmiştir. Evre 3B, Evre 4A ve Evre 4B olan 9 hasta (%23,1) ileri evre olarak gruplandırılmıştır (Tablo 12, Tablo 13).

Tablo 12: Sağlıklı ve tümörlü dokularda IL-17A bakılan hastaların evrelere göre dağılımı (8. TNM evrelemesine göre)

Evre	N	%
EVRE 1A	1	2,6
EVRE 1B	9	23,1
EVRE 2A	1	2,6
EVRE 2B	11	28,2
EVRE3A	8	20,5
EVRE 3B	5	12,8
EVRE 4A	3	7,7
EVRE 4B	1	2,6
Total	39	100,0

Tablo 13: Sağlıklı ve tümörlü dokularda IL-17A bakılan hastaların erken ve ileri evre olarak dağılımı (Evre 3B ve üzeri ileri evre kabul edilmiştir)

Evre	N	%
Erken	30	76,9
İleri	9	23,1
Total	39	100,0

8 hastada (%20,5) lokal nüks varlığı saptanmıştır (Tablo 14). 26 hasta (%66,7) “event” (nüks, progresyon, metastaz gelişmesi, ölüm, “event” olarak kabul edilmiştir) var olarak değerlendirilmiştir (Tablo-15). EGFR veya ROS1 pozitif hasta raporlanmamıştır. ALK pozitifliği adenokarsinom tanısı almış hastaların birinde pozitif saptanmıştır.

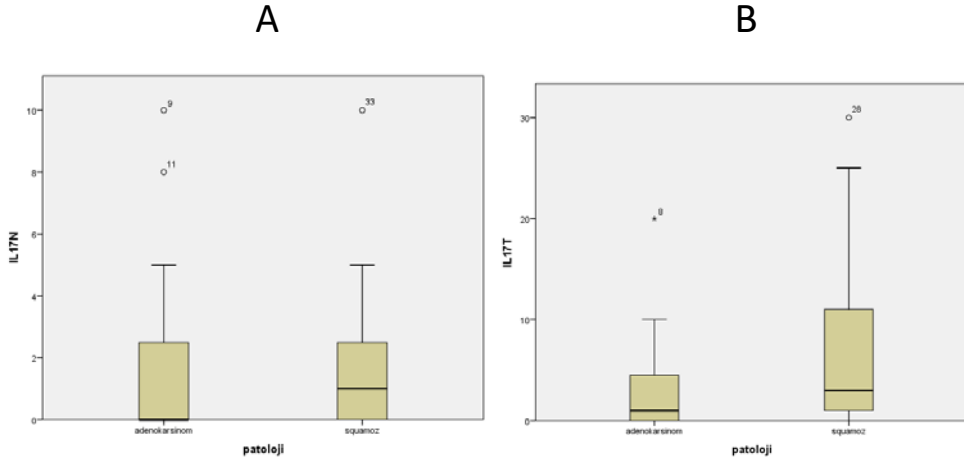
Tablo 14: Sağlıklı ve tümörlü dokularda IL-17A bakılan hastaların nüks varlığına göre dağılımı

Nüks	N	%
Yok	31	79,5
Var	8	20,5
Total	39	100,0

Tablo 15: Sağlıklı ve tümörlü dokularda IL-17A bakılan hastaların “event” varlığına göre dağılımı (nüks, progresyon, metastaz gelişmesi, ölüm, “event” olarak kabul edilmiştir)

“Event”	N	%
Yok	13	33,3
Var	26	66,7
Total	39	100,0

IL-17A değeri hastanın sağlıklı dokusu ve tümörlü dokusu arasındaki farklılıkları açısından analiz edilmiştir ve tümörlü dokuda IL-17A değerinin aynı hastanın sağlıklı dokusuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,002$). Sağlıklı ve tümörlü dokularda IL-17A bakılan hastalar histolojik alt tiplerine ve IL-17A seviyelerine göre gruplandırılmıştır. IL-17A’nın sağlıklı ve tümörlü doku arasındaki farkının median değeri sınır kabul edilerek median değerin altında olanlar “IL-17A seviyesi düşük” ve median değerin üstünde olanlar “IL-17A seviyesi yüksek” kabul edilerek binominal gruplara ayrılmıştır. Sağlıklı ve tümörlü dokuda bakılan IL-17A düzeylerini patolojik tanıya göre analiz ettiğimizde skuamöz hücreli akciğer kanserinde adenokarsinom grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. ($p=0,01$) (Grafik 2) (Tablo 16).



Grafik 2: (A) Akciğer adenokarsinomu ve skuamoz hücreli karsinomunda sağlıklı doku IL-17A düzeyleri ve (B) Akciğer adenokarsinomu ve skuamoz hücreli karsinomunda tümörlü dokudaki IL-17A düzeyleri

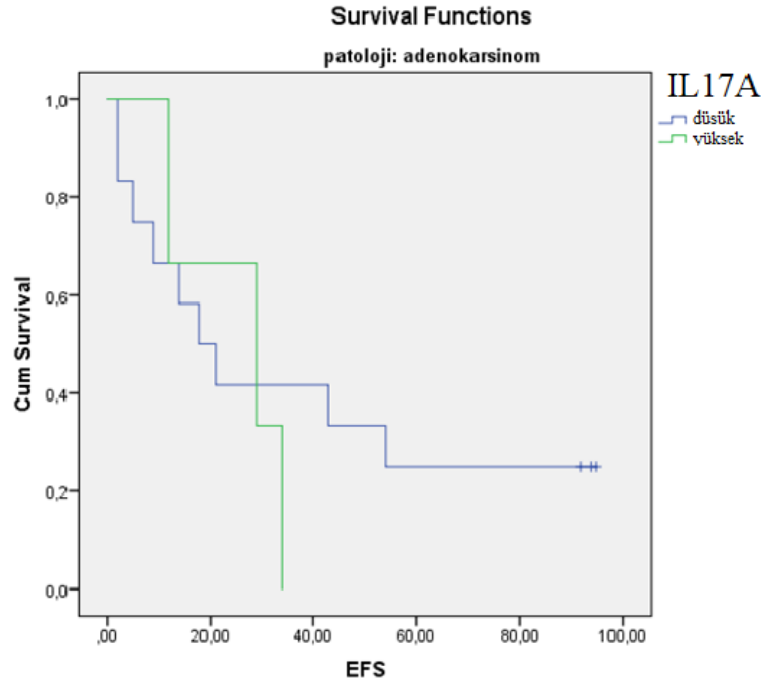
Tablo 16: Sağlıklı ve tümörlü dokularda bakılan IL-17A'nın hastaların histolojik alt tiplerine göre gruplandırılması

Patoloji	IL-17A	N
Adenokarsinom	Düşük	12
	Yüksek	3
	Total	15
Skuamoz Hücreli Karsinom	Düşük	9
	Yüksek	15
	Total	24

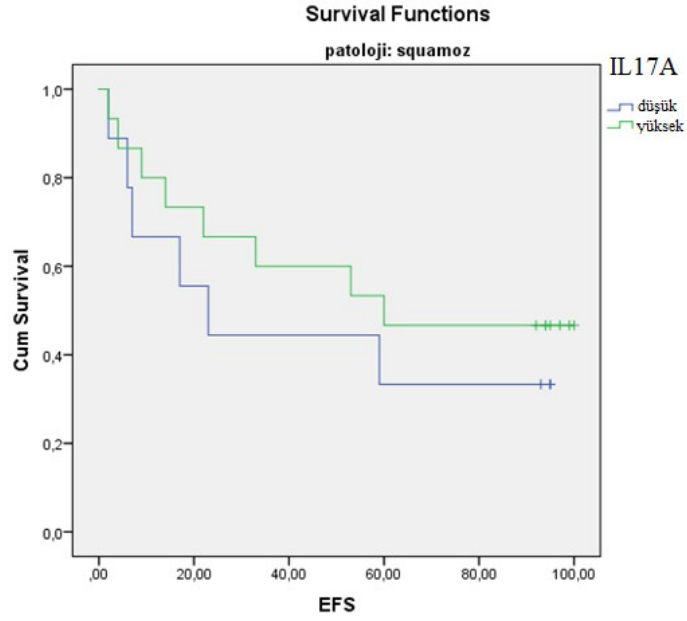
Sağlıklı ve tümörlü dokusunda IL-17A analizi yapılan hastaların sağ kalım analizleri Kaplan-Meier ile yapılmıştır. Adenokarsinom grubunda IL-17A yüksek saptanan hastalarda IL-17A düşük saptanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte “hastaliksız sağ kalım” süreleri daha düşük bulunmuştur (Tablo 17) (Grafik 3) ($p=0,582$). Skuamoz hücreli akciğer kanseri tanısı olan hastalarda IL-17A yüksek saptanan hastalarda “hastaliksız sağ kalım” IL-17A düşük saptanan hastalara göre daha yüksek saptanmıştır (Tablo 17) (Grafik 4) ($p=0,456$). Genel sağ kalımda analizinde adenokarsinom ve skuamoz hücreli akciğer kanseri tanılı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte IL-17A yüksek olanların genel sağ kalım süreleri daha uzun saptanmıştır (Tablo 18) (Grafik 5 ve Grafik 6) ($p=0,816$, $p=0,601$).

Tablo 17: Histolojik doku tanısı (patolojik tanı), IL-17A ve hastalıksız sağ kalım ilişkisi

Patolojik tanı	IL-17A	Hastalıksız sağ kalım-Mean ^a			
		Estimate (Ay)	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Adenokarsinom	Düşük	37,750	10,480	17,210	58,290
	Yüksek	25,000	6,658	11,950	38,050
	Total	35,200	8,556	18,431	51,969
Skuamoz Hücreli Karsinom	Düşük	44,333	13,040	18,774	69,892
	Yüksek	59,800	10,464	39,290	80,310
	Total	54,625	8,442	38,078	71,172



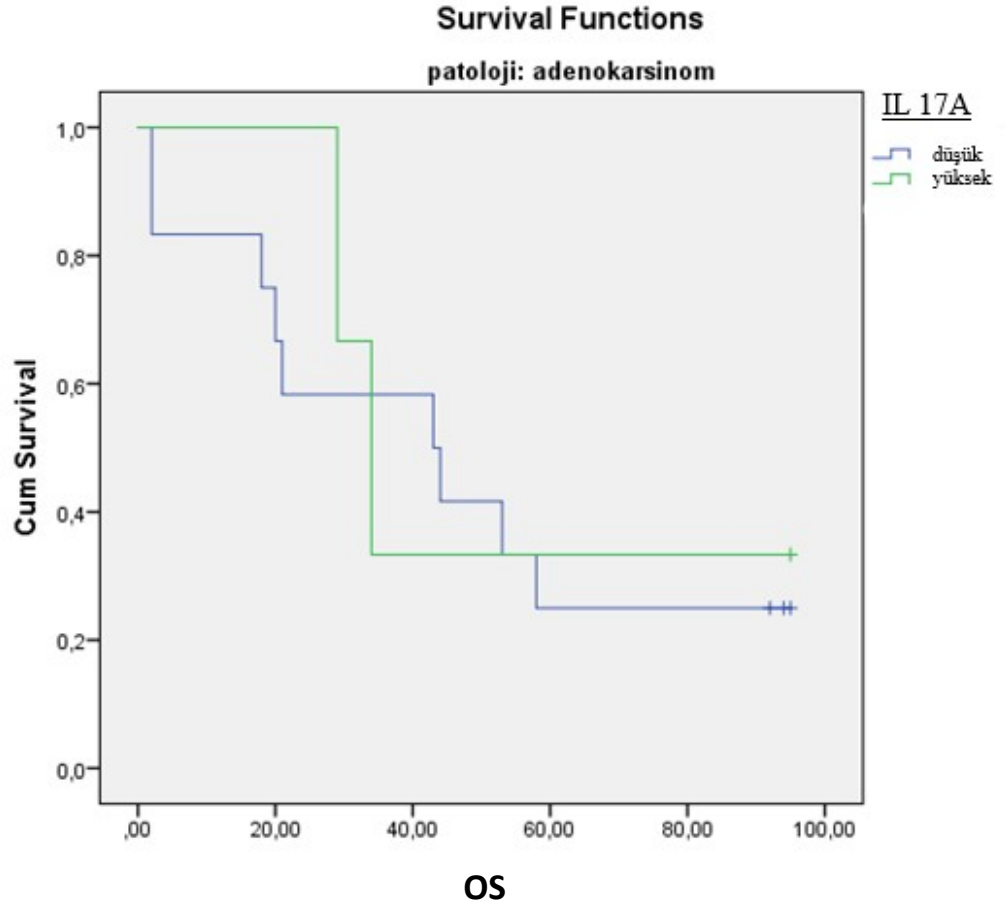
Grafik 3: Kaplan-Meier ile akciğer adenokarsinomunda, IL-17A düzeylerine göre “EFS=hastalıksız sağ kalım” analizi



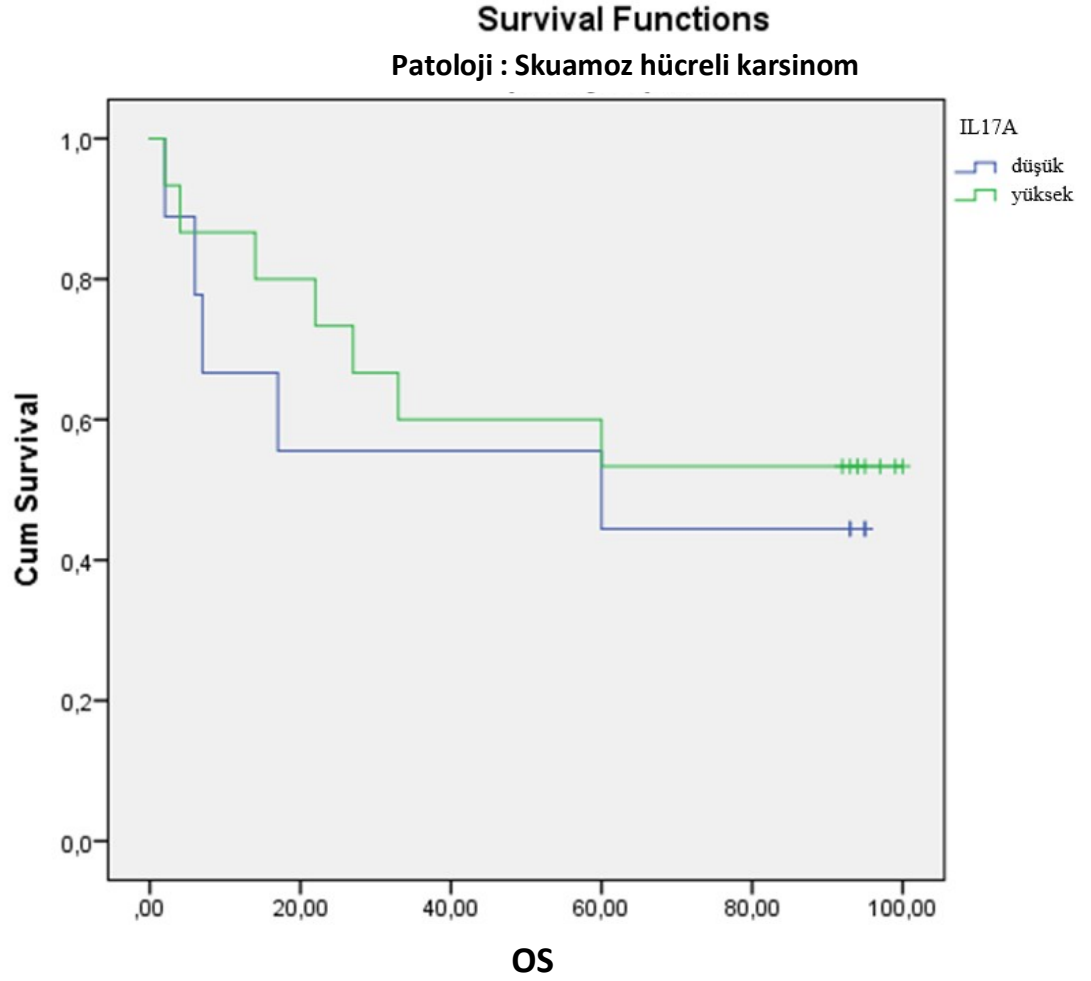
Grafik 4: Kaplan-Meier ile Skuamoz hücreli akciğer kanserinde IL-17A düzeylerine göre “EFS=hastalıksız sağ kalım” analizi

Tablo 18: Histolojik doku tanısı (patolojik tanı), IL-17A ve Genel sağ kalım ilişkisi

patoloji	IL17A	Genel sağ kalım-Mean ^a			
		Estimate (Ay)	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
adenokarsinom	düşük	45,500	9,633	26,619	64,381
	yüksek	52,667	17,323	18,714	86,619
	TOTAL	46,933	8,482	30,309	63,558
skuamoz hücreli karsinom	düşük	52,444	13,755	25,486	79,403
	yüksek	64,133	10,418	43,713	84,553
	TOTAL	60,583	8,540	43,845	77,322



Grafik 5: Kaplan-Meier ile akciğer adenokarsinomunda, IL-17A düzeylerine göre “OS=genel sağ kalım” analizi



Grafik 6: Kaplan-Meier ile Skuamoz hücreli akciğer kanserinde IL-17A düzeylerine göre “OS=genel sağ kalım” analizi

Sağlıklı ve tümörlü dokularda IL-17A bakılan hastaların ortalama yaş, IL-17A değerleri ve ay bazında hastalıksız ve genel sağ kalım süreleri Tablo 19’de özetlenmiştir.

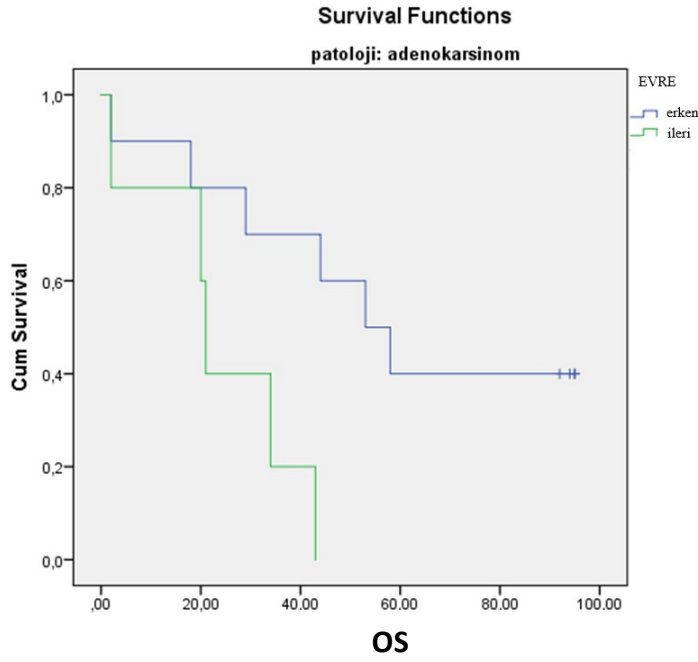
Tablo 19: Sağlıklı ve tümörlü dokularda IL-17A bakılan hastaların yaş, IL-17A değerleri ve sağ kalım (ay) değerleri

	N	Ort.	Std. Sapma	Min	Max	Median
Yaş	39	61,49	7,619	45	78	63,00
Sağlıklı Doku IL-17A	39	1,79	2,755	0	10	1,00
Tümörlü Doku IL-17A	39	5,49	7,581	0	30	3,00
Hastalıksız sağ kalım (ay)	39	45,87	38,38	2	100	33
Genel sağ kalım (ay)	39	53,69	37,87	2	100	53

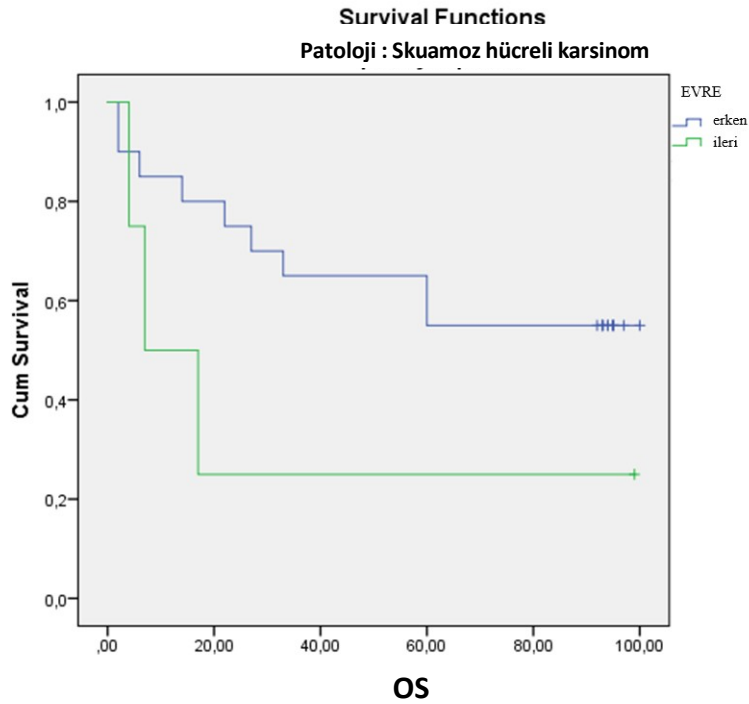
Sağlıklı ve tümörlü dokusunda IL-17A analizi yapılan KHDAK hastaların sağ kalım analizleri patolojik tanı ve evrelerine göre analiz edildiğinde adenokarsinom ve skuamoz hücreli akciğer kanseri grubunda erken evre hastalarda genel sağ kalım süreleri ileri evre hasta grubuna nazaran daha uzun saptanmıştır (tablo 20) (grafik 7 ve 8) ($p=0,019$, $p=0.126$).

Tablo 20: Histolojik doku tanısı (patolojik tanı), Evre ve Genel sağ kalım ilişkisi

Patoloji	Evre	Genel sağ kalım-mean			
		Estimate (Ay)	Std. Error	95% confidence interval	
				Lower bound	Upper bound
Adenokarsinom	Erken	58,400	10,617	37,590	79,210
	İleri	24,000	6,964	10,350	37,650
	Total	46,933	8,482	30,309	63,558
Skuamoz hücreli karsinom	Erken	66,300	8,920	48,816	83,784
	İleri	31,750	19,562	,000	70,092
	Total	60,583	8,540	43,845	77,322



Grafik 7: Kaplan-Meier ile akciğer adenokarsinomunda, erken evre ya da ileri evre durumuna göre “OS=genel sağ kalım” analizi



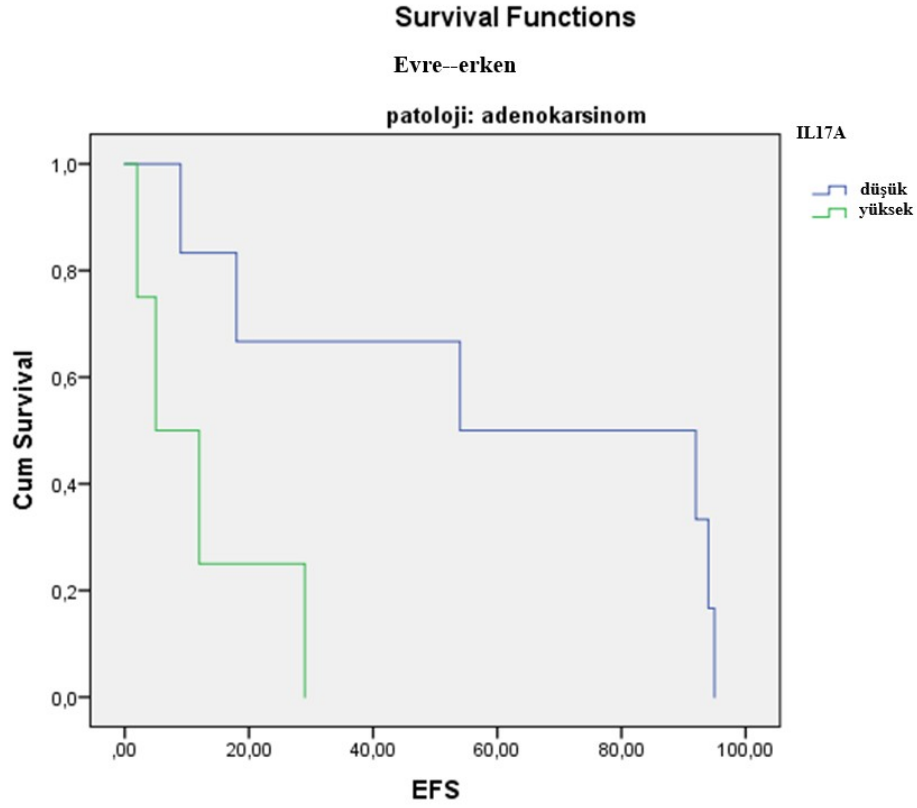
Grafik 8: Kaplan-Meier ile skuamoz hücreli akciğer kanserinde, erken evre ya da ileri evre durumuna göre “OS=genel sağ kalım” analizi

Sağlıklı ve tümörlü dokusunda IL-17A analizi yapılan 39 KHDAK hastanın patolojik tanı, evre ve IL-17A düzeylerine göre hastalıksız sağ kalım analizi yapıldığında akciğer adenokarsinom tanılı hastalarda hem erken hem de ileri evre hasta grubunda IL-17A düzeyi düşük saptananlarda, IL-17A düzeyi yüksek saptananlara göre hastalıksız sağ kalım süreleri daha uzun saptanmıştır (Tablo 21) (Grafik 9 Ve Grafik 10) ($p=0,044$).

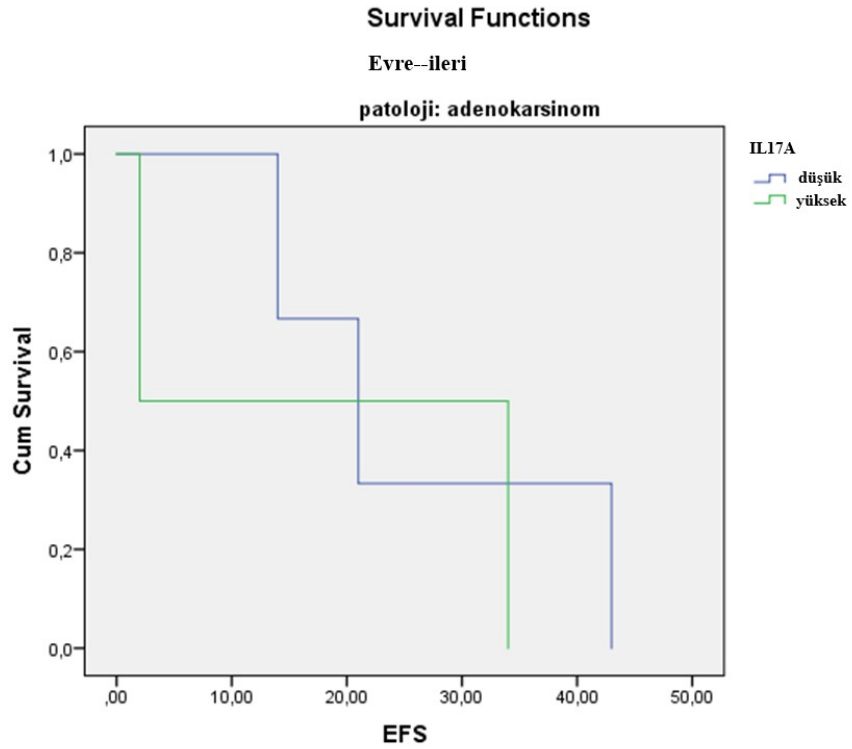
Skuamöz hücreli akciğer kanseri grubunda adenokarsinom tanılı erken evre hasta grubu ile benzer şekilde IL-17A düzeyleri düşük olan hastaların IL-17A düzeyleri yüksek olanlara göre hastalıksız sağ kalım süreleri daha uzun saptanmıştır. Skuamöz hücreli akciğer kanseri ileri evre hasta grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte IL-17A düzeyleri düşük olan hastaların IL-17A düzeyleri yüksek olanlara göre hastalıksız sağ kalım süreleri daha kısa saptanmıştır (Tablo 21) (Grafik 11 Ve Grafik 12) ($p=0,771$).

Tablo 21: Histolojik doku tanısı (patolojik tanı), Evre, IL-17A ve Hastalıksız sağ kalım ilişkisi

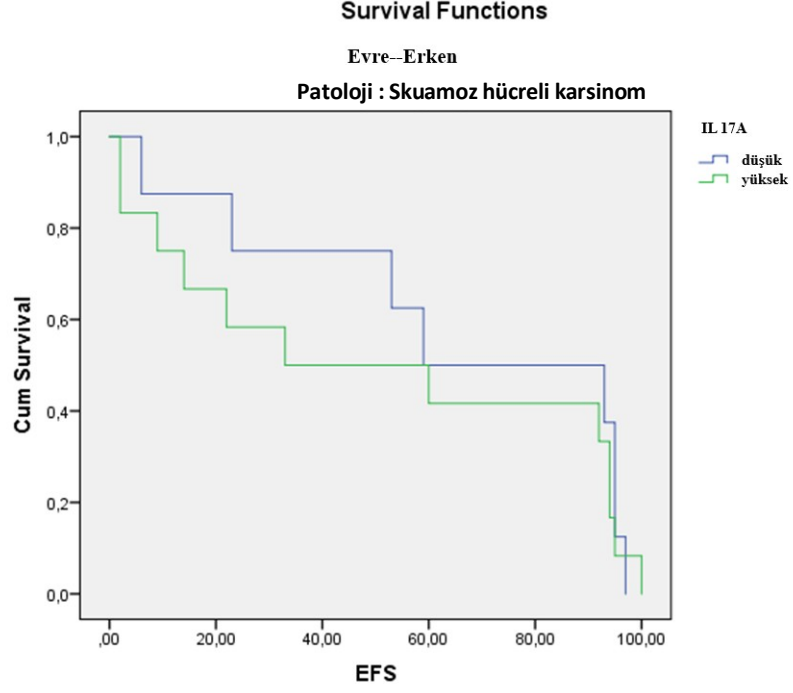
patoloji	Evre	IL17A	Hastalıksız sağ kalım-Mean ^a			
			Estimate (Ay)	Std. Error	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Adeno karsinom	Erken	düşük	60,333	16,130	28,718	91,948
		yüksek	12,000	6,042	,159	23,841
		Total	41,000	12,405	16,686	65,314
	İleri	düşük	26,000	8,737	8,876	43,124
		yüksek	18,000	16,000	,000	49,360
		Total	22,800	7,235	8,620	36,980
	Total	Total	34,933	8,729	17,825	52,042
Skumöz hücreli karsinom	Erken	düşük	65,125	12,700	40,232	90,018
		yüksek	51,417	11,964	27,967	74,867
		Total	56,900	8,710	39,828	73,972
	İleri	düşük	12,000	5,000	2,200	21,800
		yüksek	51,500	47,500	,000	144,600
		Total	31,750	22,588	,000	76,023
	Total	Total	52,708	8,194	36,648	68,768



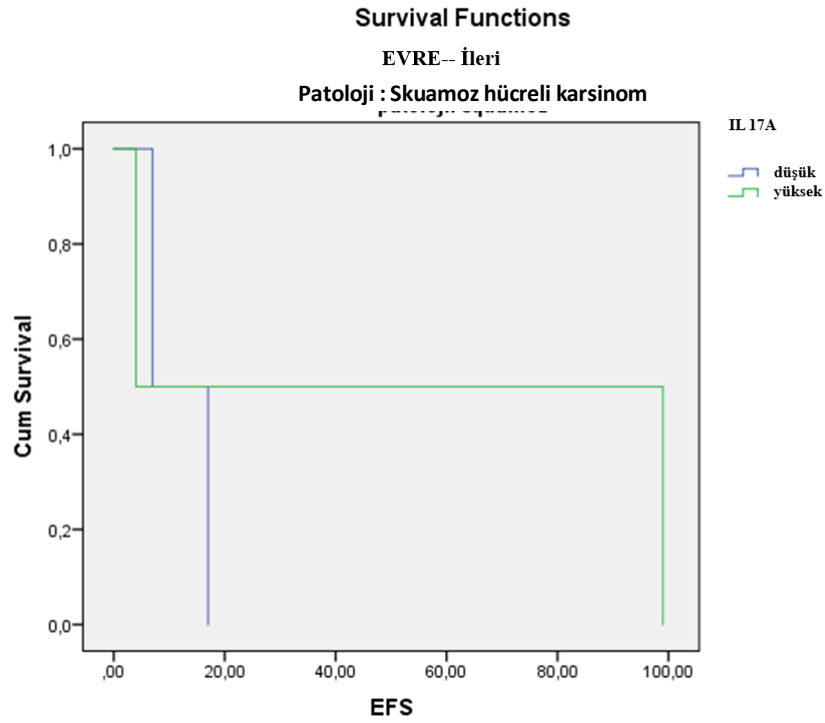
Grafik 9: Kaplan-Meier ile akciğer adenokarsinomunda, erken evre hastalarda IL-17A düzeylerine göre “EFS=hastalıklı sağ kalım” analizi



Grafik 10: Kaplan-Meier ile akciğer adenokarsinomunda, ileri evre hastalarda IL-17A düzeylerine göre “EFS=hastalıklı sağ kalım” analizi



Grafik 11: Kaplan-Meier ile Skuamoz hücreli akciğer kanserinde, erken evre hastalarda IL-17A düzeylerine göre “EFS=hastalıksız sağ kalım” analizi

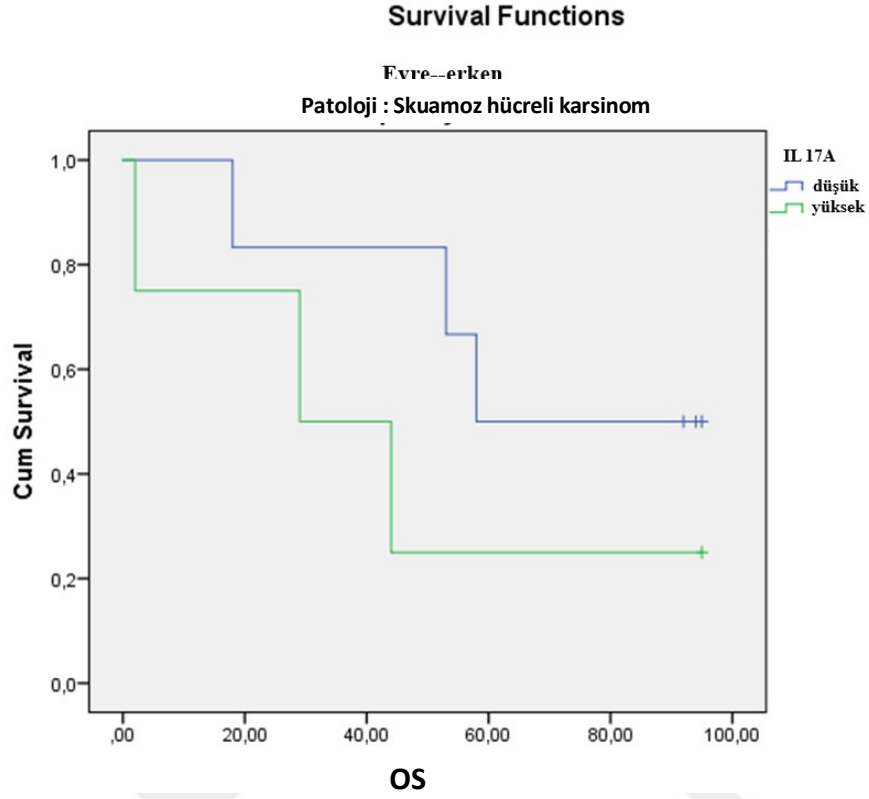


Grafik 12: Kaplan-Meier ile Skuamoz hücreli akciğer kanserinde, ileri evre hastalarda IL-17A düzeylerine göre “EFS=hastalıksız sağ kalım” analizi

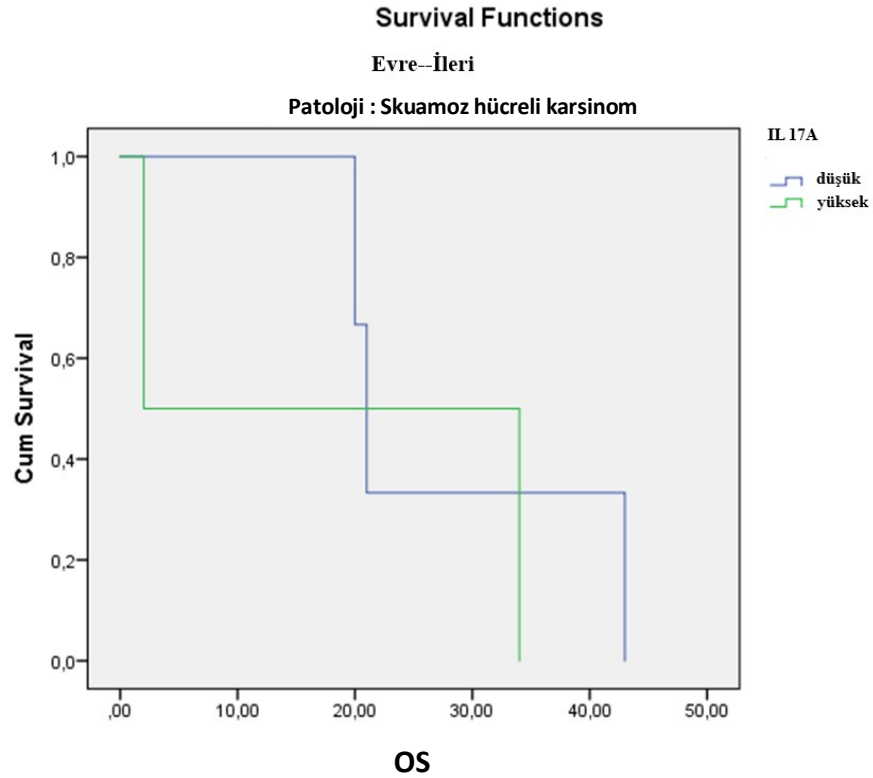
Sağlıklı ve tümörlü dokusunda IL-17A analizi yapılan 39 KHDAK hastanın genel sağ kalım analizlerinde akciğer adenokarsinom tanılı hastalarda erken evre ve ileri evre hasta grubunda IL-17A düzeyi düşük saptananlarda, IL-17A düzeyi yüksek saptananlara göre genel sağ kalım süreleri daha uzun saptanmıştır. Bu sonuçlar hastalıksız sağ kalım analizi ile benzer olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmemiştir (tablo 22) (grafik 13 ve grafik 14) (p=0,226). Skuamoz hücreli akciğer kanseri erken evre grubunda IL-17A düzeyleri düşük olan hastaların IL-17A düzeyleri yüksek olanlara göre genel sağ kalım süreleri daha uzun saptanmıştır (p=0,287). İleri evre hasta grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte IL-17A düzeyleri yüksek olan hastaların IL-17A düzeyleri düşük olanlara göre genel sağ kalım süreleri daha uzun saptanmıştır (tablo 22) (grafik 15 ve grafik 16) (p=0,287).

Tablo 22: Histolojik doku tanısı (patolojik tanı), Evre, IL-17A ve Genel sağ kalım ilişkisi

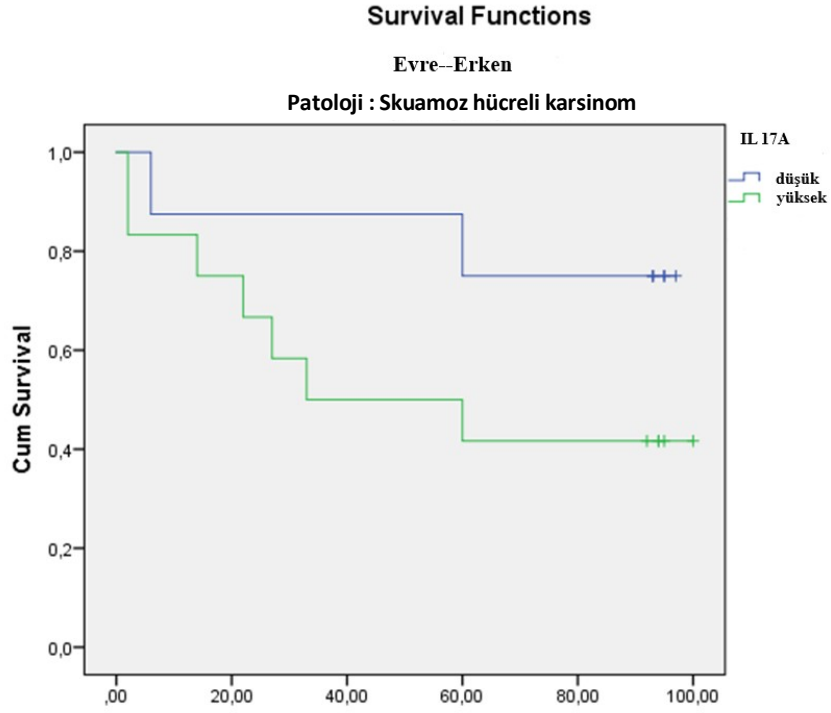
patoloji	evre	IL17A	Genel sağ kalım-Mean ^a			
			Estimate (Ay)	Std. Error	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
adenokarsinom	erken	düşük	69,000	11,792	45,887	92,113
		yüksek	42,500	16,921	9,335	75,665
		Total	58,400	10,617	37,590	79,210
	ileri	düşük	28,000	7,506	13,289	42,711
		yüksek	18,000	16,000	,000	49,360
		Total	24,000	6,964	10,350	37,650
	total	Total	46,933	8,482	30,309	63,558
Skuamoz hücreli karsinom	erken	düşük	81,000	10,899	59,639	102,361
		yüksek	55,000	11,728	32,013	77,987
		Total	66,300	8,920	48,816	83,784
	ileri	düşük	12,000	5,000	2,200	21,800
		yüksek	51,500	33,588	,000	117,332
		Total	31,750	19,562	,000	70,092
	total	Total	60,583	8,540	43,845	77,322



Grafik 13: Kaplan-Meier ile akciğer adenokarsinomunda, erken evre hastalarda IL-17A düzeylerine göre “OS=genel sağ kalım” analizi

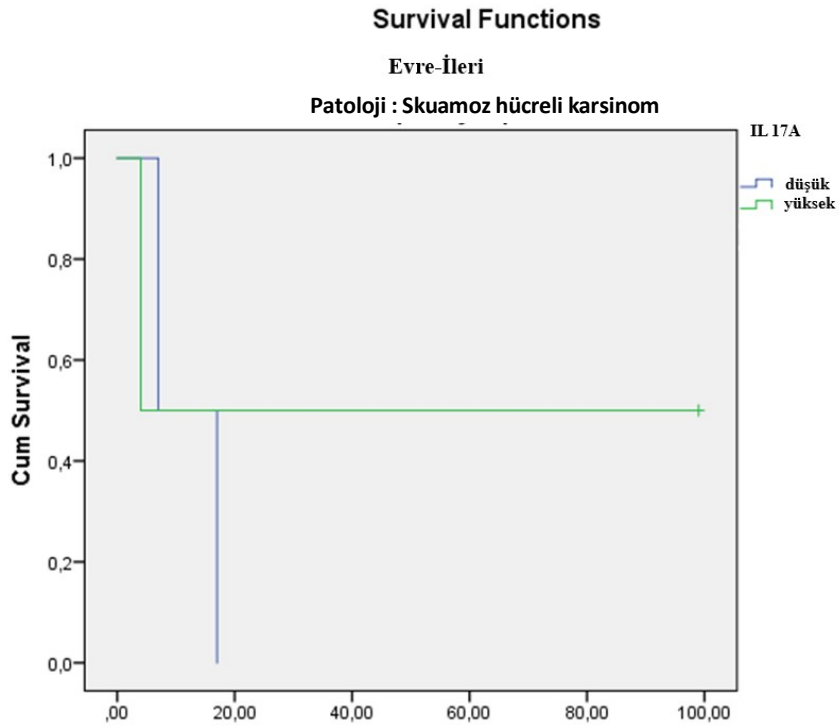


Grafik 14: Kaplan-Meier ile akciğer adenokarsinomunda, ileri evre hastalarda IL-17A düzeylerine göre “OS=genel sağ kalım” analizi



OS

Grafik 15: Kaplan-Meier ile Skuamoz hücreli akciğer kanserinde, erken evre hastalarda IL-17A düzeylerine göre “OS=genel sağ kalım” analizi



OS

Grafik 16: Kaplan-Meier ile Skuamoz hücreli akciğer kanserinde, ileri evre hastalarda IL-17A düzeylerine göre “OS=genel sağ kalım” analizi

Arşiv periferik kan materyalinden serumda IL-17A analizi yapılan 41 KHDAK hastanın dağılımı ve analizleri şu şekildedir:

Hastaların yaş ortalaması 61,27 olarak saptanmıştır.

Hastaların 32'si (%78) erkek, 9'u (%22)'ü kadındı (Tablo 23).

Tablo 23 : Serumda IL-17A analizi yapılan hastaların Cinsiyetlerine Göre Dağılımı

Cinsiyet	N	%
Erkek	32	78,0
Kadın	9	22,0
Total	41	100,0

20 hasta (%48,8) adenokarsinom, 21 hasta (%51,2) skuamöz hücreli karsinom tanısı vardı (Tablo-24).

Tablo 24: Serumda IL-17A analizi yapılan hastaların histolojik tanı gruplarına göre dağılımı

Patoloji	N	%
Adenokarsinom	20	48,8
Skuamoz hücreli karsinom	21	51,2
Total	41	100,0

Serumda yapılan değerlendirmede IL-17A değerlerinin median değeri alınmış ve median değerden düşük ve yüksek olacak şekilde binomial grup oluşturulmuştur. Bu değerlendirmeye göre hasta örneklerinin 21 (%52,4) IL-17A tümörde median değere göre düşük iken, 20'unda (%47,6) hastada IL-17A daha yüksek ölçülmüştür (Tablo 25).

Tablo 25: Serumda IL-17A analizi yapılan hastaların IL-17A düzeylerinin median değere göre gruplandırılması

IL-17A	N	%
Düşük	21	52,4
Yüksek	20	47,6
Total	41	100,0

Hastaların 8. TNM'ye göre evrelemesi Tablo 26, Tablo 27, Tablo 28 Tablo 29 özetlenmiştir.Evre 3B ve üzeri ileri evre kabul edilmiştir.(Tablo 30)

Tablo 26: Serumda IL-17A analizi yapılan hastaların tümör boyutlarına (T) göre dağılımı (8. TNM evrelemesine göre)

T	N	%
T1a	1	2,4
T1b	4	9,8
T1c	3	7,3
T2a	7	17,1
T2b	4	9,8
T3	8	19,5
T4	14	34,1
Total	41	100,0

Tablo 27: Serumda IL-17A analizi yapılan hastaların bölgesel lenf nodu tutulumlarına göre (N) dağılımı (8. TNM evrelemesine göre)

N	N	%
N0	19	46,3
N1	8	19,5
N2	5	12,2
N3	9	22,0
Total	41	100,0

Tablo 28: Serumda IL-17A analizi yapılan hastaların uzak metastazlarına (M) göre dağılımı (8. TNM evrelemesine göre)

M	N	%
M0	31	75,6
M1a	3	7,3
M1b	2	4,9
M1c	5	12,2
Total	41	100,0

Tablo 29: Serumda IL-17A analizi yapılan hastaların evre gruplarına göre dağılımı (8. TNM evrelemesine göre)

EVRE	N	%
Evre 1A	5	12,2
Evre 1B	4	9,8
Evre 2A	2	4,9
Evre 2B	9	22,0
Evre 3A	7	17,1
Evre 3B	4	9,8
Evre 3C	1	2,4
Evre 4A	6	14,6
Evre 4B	3	7,3
Total	41	100,0

Tablo 30: Serumda IL-17A analizi yapılan hastaların evre gruplarının erken ve ileri evre olmasına göre dağılımı (8. TNM evrelemesine göre, Evre 3B öncesi ve sonrası)

Evre	N	%
Erken	27	65,9
İleri	14	34,1
Total	41	100,0

7 hastada (%17,1) lokal nüks varlığı saptanmıştır (Tablo 31). 30 hasta (%73,2) “event” (nüks, progresyon, metastaz gelişmesi, ölüm, “event” olarak kabul edilmiştir) var olarak

değerlendirilmiştir (Tablo 32). EGFR pozitif 1 hasta, ALK pozitif 1 hasta raporlanmıştır. ROS-1 pozitifliği saptanmamıştır.

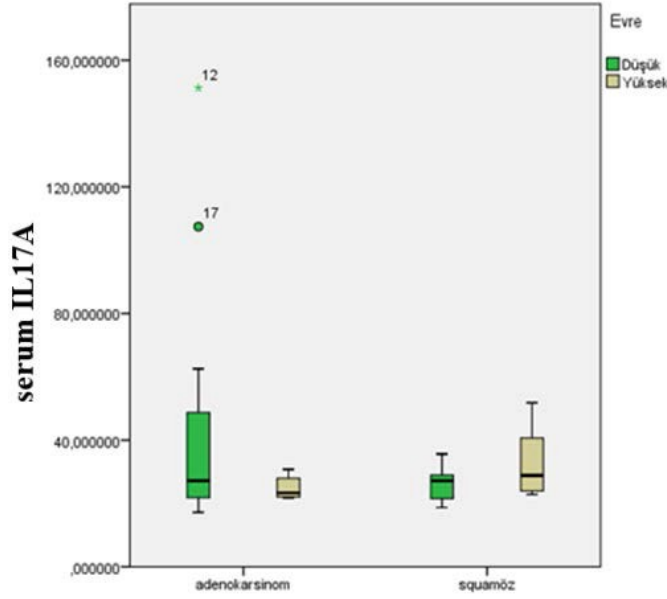
Tablo 31: Serumda IL-17A analizi yapılan hastaların nüks varlığına göre dağılımı

Nüks	N	%
Yok	34	82,9
Var	7	17,1
Total	41	100,0

Tablo 32: Serumda IL-17A analizi yapılan hastaların “event” varlığına göre dağılımı (nüks, progresyon, metastaz gelişmesi, ölüm, “event” olarak kabul edilmiştir)

Event	N	%
Yok	11	26,8
Var	30	73,2
Total	41	100,0

Serumda IL-17A analizi yapılan hastalar histolojik alt tiplerine ve erken ya da ileri evrede olmalarına göre kanda IL-17A seviyelerine göre gruplandırılmıştır. Serumda bakılan IL-17A düzeylerini patolojik tanıya göre analiz ettiğimizde adenokarsinom tanılı erken evre hastalarda ileri evreye göre IL-17A düzeyleri daha yüksek ($p=0,098$), skuamöz hücreli akciğer kanserinde ileri evrede erken evre hastalara göre daha yüksek düzeylerde ($p=0,145$) saptanmıştır (Grafik 17)

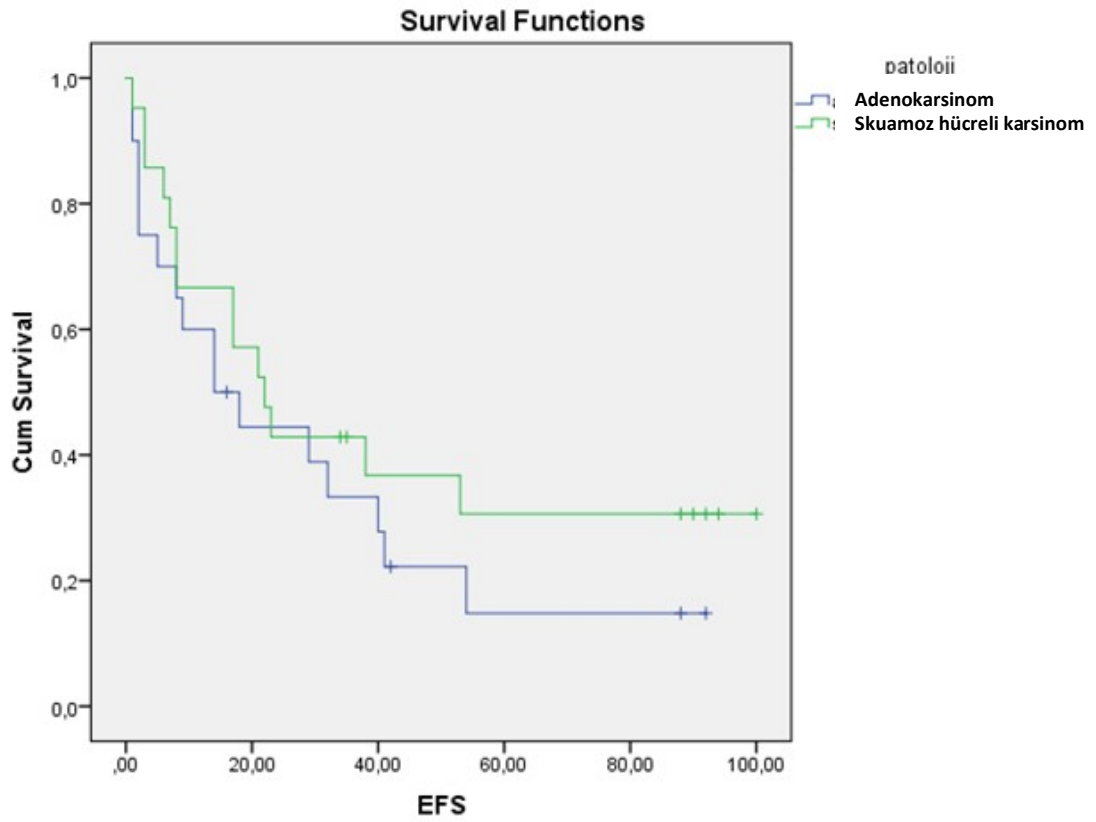


Grafik 17: Serumda IL-17A analizi yapılan hastaların histolojik alt tiplerine ve evrelerine göre IL-17A düzeylerinin gruplandırılması

Serumda IL-17A bakılan hasta grubunda evreye bakılmaksızın doku tanısı ile sağ kalım analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte skuamöz hücreli akciğer kanseri tanılı hastaların hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım süreleri daha uzundu (tablo 33, tablo 34) (Grafik 18, Grafik 19) ($p=0,332$, $p=0,155$).

Tablo 33: Serumda IL17A bakılan hastarın Histolojik doku tanısı (patolojik tanı) ve hastalıksız sağ kalım ilişkisi

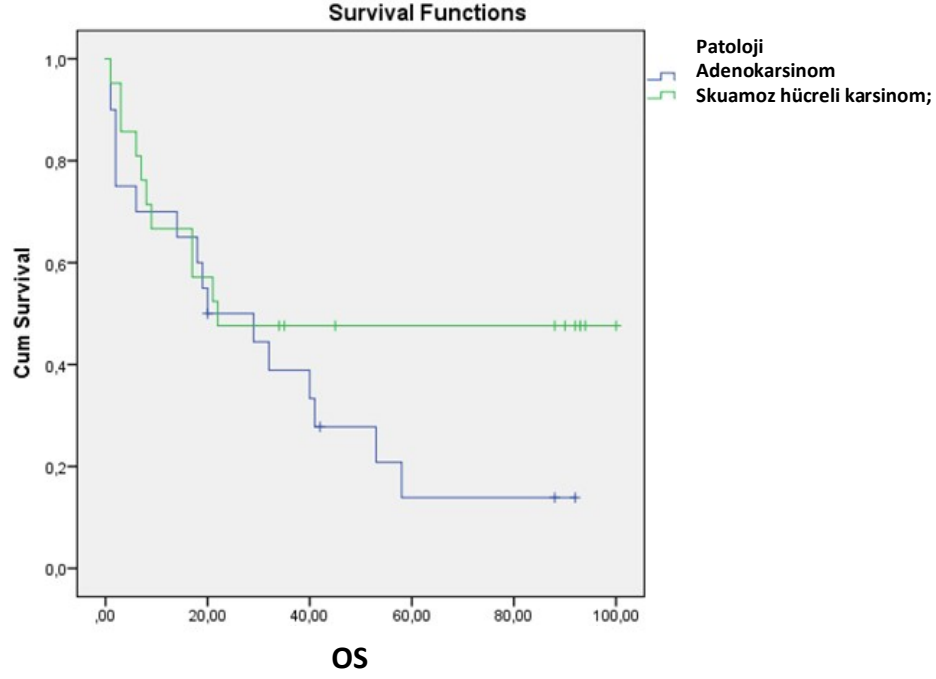
patoloji	Hastalıksız sağ kalım-Mean			
	Estimate (Ay)	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
Adenokarsinom	29,419	7,087	15,529	43,308
Skvamöz hücreli karsinom	42,660	8,960	25,099	60,221
Total	36,675	6,011	24,892	48,457



Grafik 18: Kaplan-Meier ile Serum IL-17A bakılan hastalarda Histolojik doku tanısına (patolojik tanıya) göre “EFS=Hastalıklı sağ kalım” analizi

Tablo 34: Serumda IL17A bakılan hastanın Histolojik doku tanısı (patolojik tanı) ve genel sağ kalım süreleri (ay)

patoloji	Genel sağ kalım-Mean			
	Estimate (Ay)	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
Adenokarsinom	32,625	6,890	19,121	46,129
Skuamöz hücreli karsinom	53,048	9,835	33,771	72,324
Total	43,408	6,457	30,752	56,065

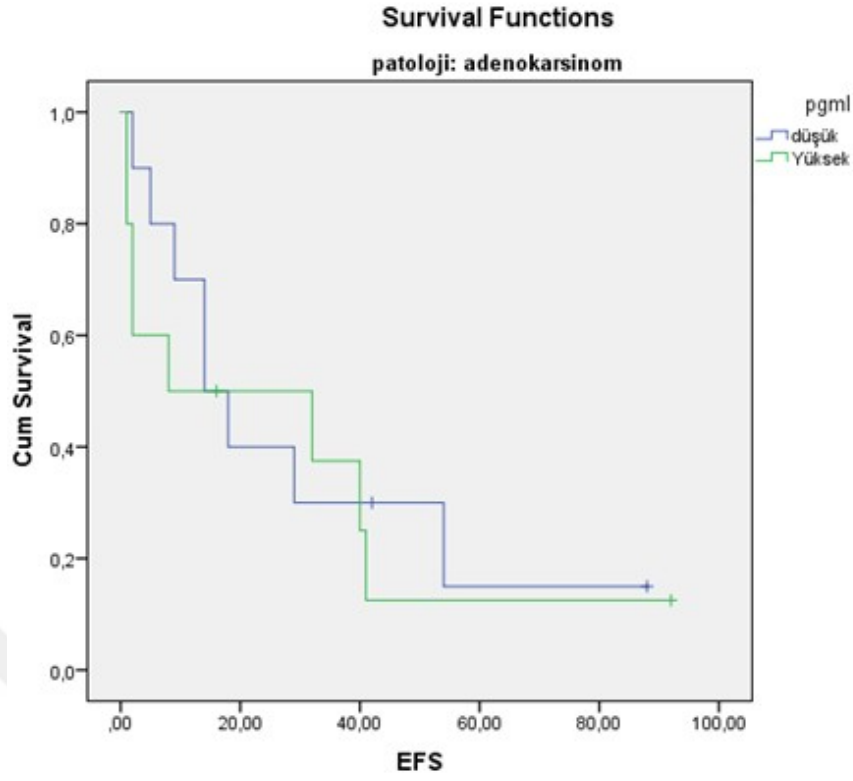


Grafik 19: Kaplan-Meier ile Serum IL-17A bakılan hastalarda Histolojik doku tanısına (patolojik tanıya) göre “OS=Genel sağ kalım” analizi

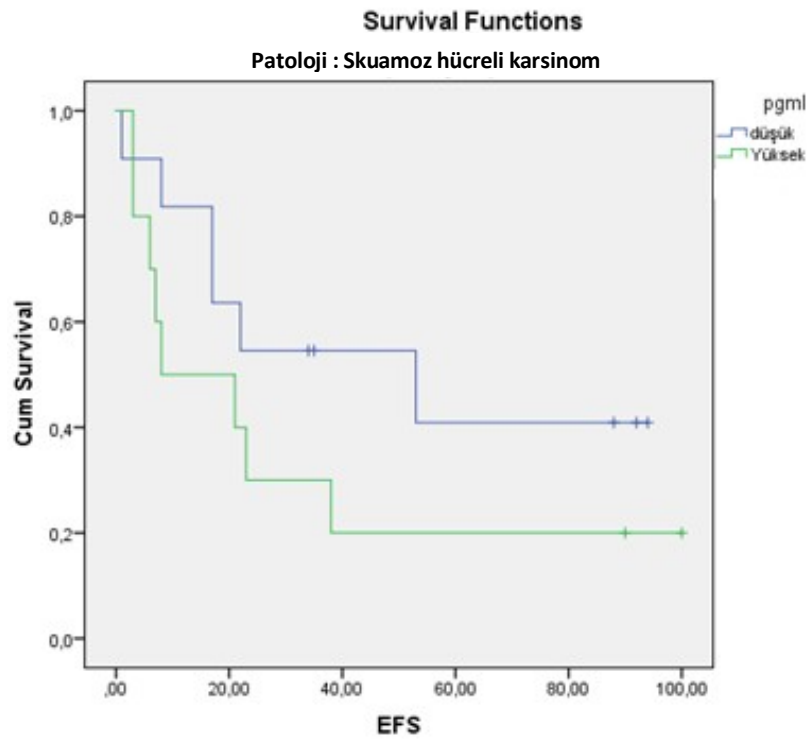
Serumda IL-17A bakılan hasta grubunda evreye bakılmaksızın doku tanısı ve IL-17A düzeyleri ile sağ kalım durumları analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte akciğer adenokanseri ve skuamöz hücreli akciğer kanseri tanılı hastalarda IL-17A düzeyi düşük saptanan hastaların hastalıksız sağ kalım süreleri ($p=0,653$, $p=0,210$), (tablo 35, grafik 20, grafik 21) ve genel sağ kalım süreleri daha uzun saptanmıştır ($p=0,558$, $p=0,361$) (tablo 36, grafik 22, grafik 23)

Tablo 35: Histolojik doku tanısı (patolojik tanı), Serum IL-17A ve Hastalıksız sağ kalım ilişkisi

patoloji	Serum IL17A	Hastalıksız sağ kalım-Mean			
		Estimate (Ay)	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Adenokarsinom	düşük	30,400	9,407	11,963	48,837
	Yüksek	27,025	9,715	7,983	46,067
	Total	29,419	7,087	15,529	43,308
Skuamöz hücreli karsinom	düşük	51,591	11,773	28,516	74,665
	Yüksek	30,900	11,416	8,524	53,276
	Total	42,660	8,960	25,099	60,221



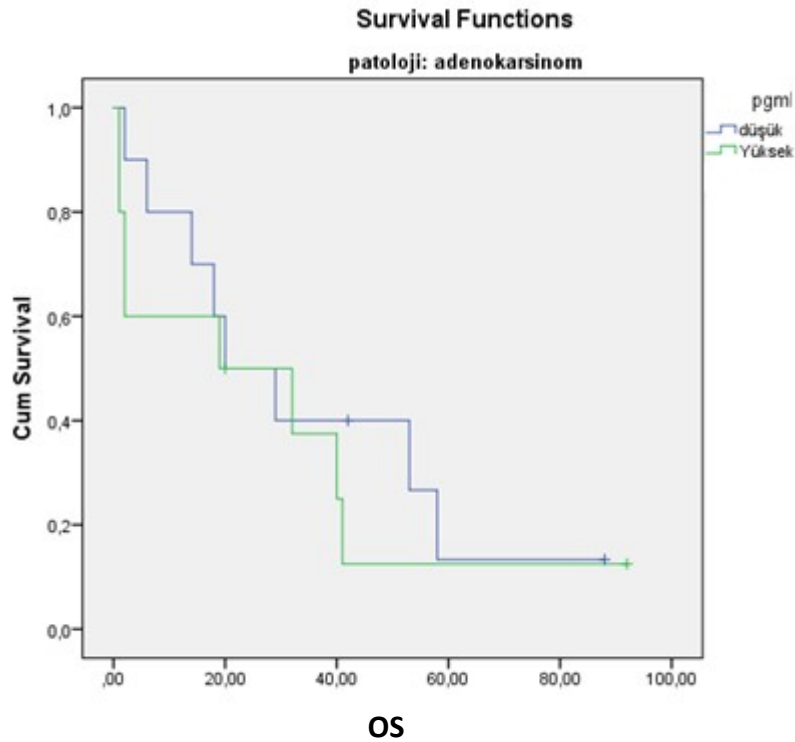
Grafik 20: Kaplan-Meier ile akciğer adenokarsinomunda serum IL-17A düzeylerine göre “EFS=Hastalıksız sağ kalım” analizi



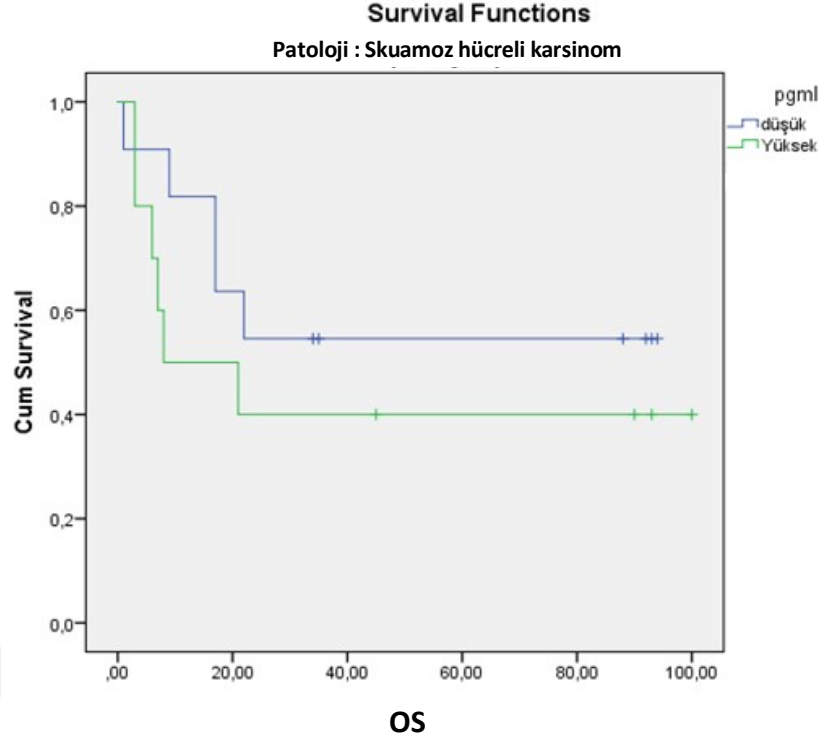
Grafik 21: Kaplan-Meier ile Skuamoz hücreli akciğer kanserinde serum IL-17A düzeylerine göre “EFS=Hastalıksız sağ kalım” analizi

Tablo 36: Histolojik doku tanısı (patolojik tanı), Serum IL-17A ve Genel sağ kalım ilişkisi

patoloji	Serum IL17A	Genel sağ kalım (ay) Mean ^a			
		Estimate (Ay)	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
adenokarsinom	düşük	35,433	9,011	17,771	53,095
	Yüksek	28,125	9,555	9,398	46,852
	Total	32,625	6,890	19,121	46,129
Skvamöz hücreli karsinom	düşük	57,273	12,223	33,315	81,230
	Yüksek	44,800	14,331	16,711	72,889
	Total	53,048	9,835	33,771	72,324



Grafik 22: Kaplan-Meier ile akciğer adenokarsinomunda serum IL-17A düzeylerine göre “OS=Genel sağ kalım” analizi



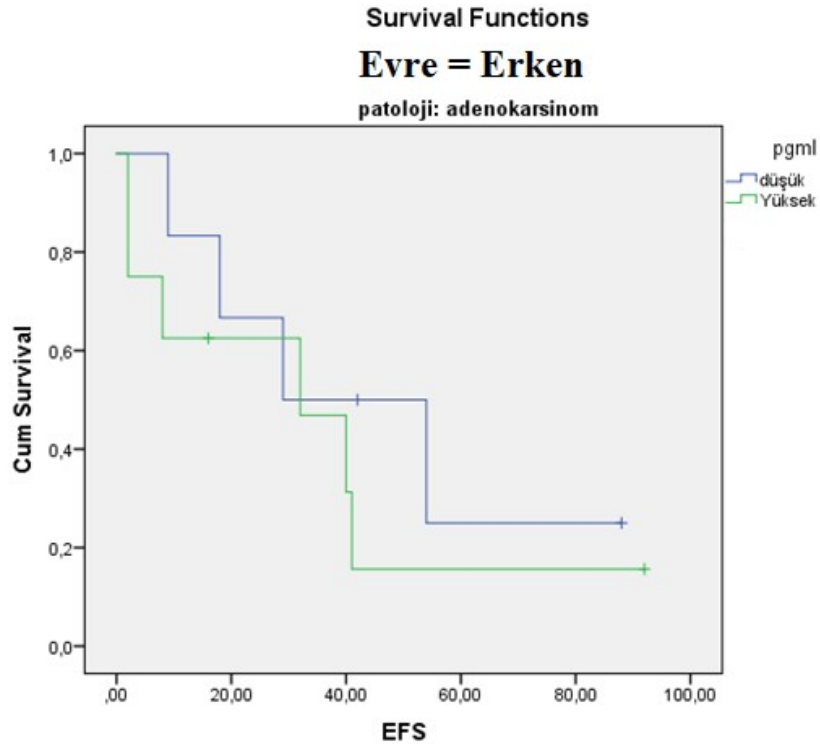
Grafik 23: Kaplan-Meier ile Skuamoz hücreli akciğer kanserinde serum IL-17A düzeylerine göre “OS=Genel sağ kalım” analizi

Serumda IL-17A analizi yapılan 41 KHDAK hastanın sağ kalım analizleri patolojik tanı, evre ve IL-17A düzeylerine göre yapıldığında akciğer adenokarsinom tanılı hastalarda hem erken evre hem de ileri evre hasta grubunda IL-17A düzeyi düşük saptananlarda, IL-17A düzeyi yüksek saptananlara göre hastalıksız sağ kalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha uzun saptanmıştır (tablo 37) (grafik 24 grafik 25) ($p=0,134$)

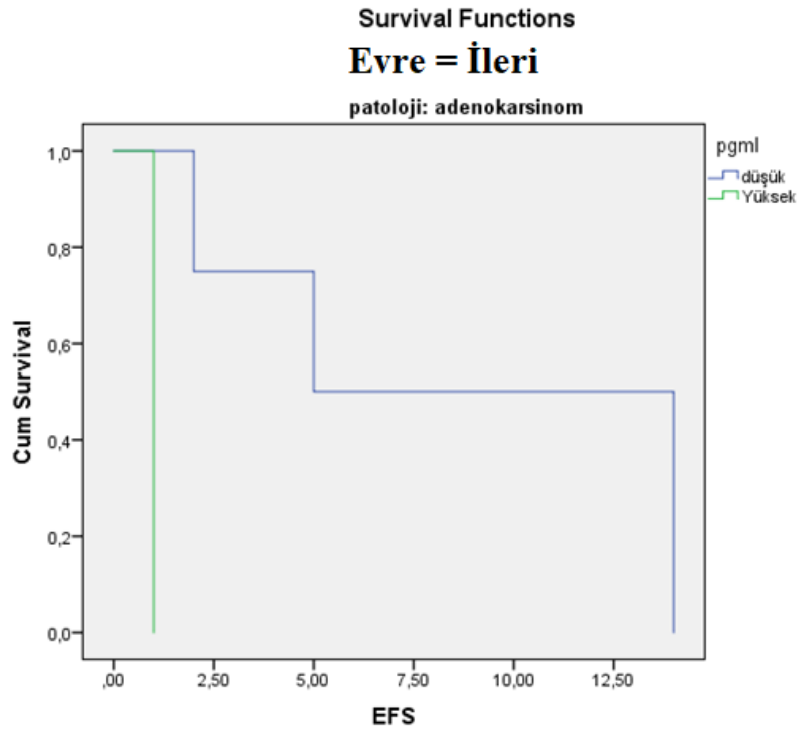
Skuamoz hücreli akciğer kanseri tanılı hastalarda erken evre ve ileri evre hasta grubunda IL-17A düzeyleri düşük olan hastaların IL-17A düzeyleri yüksek olanlara göre hastalıksız sağ kalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha uzun saptanmıştır (tablo 37) (grafik 26 ve grafik 27) ($p=0,306$).

Tablo 37: Histolojik doku tanısı (patolojik tanı), Evre,Serum IL-17A ve Hastalıksız sağ kalım ilişkisi

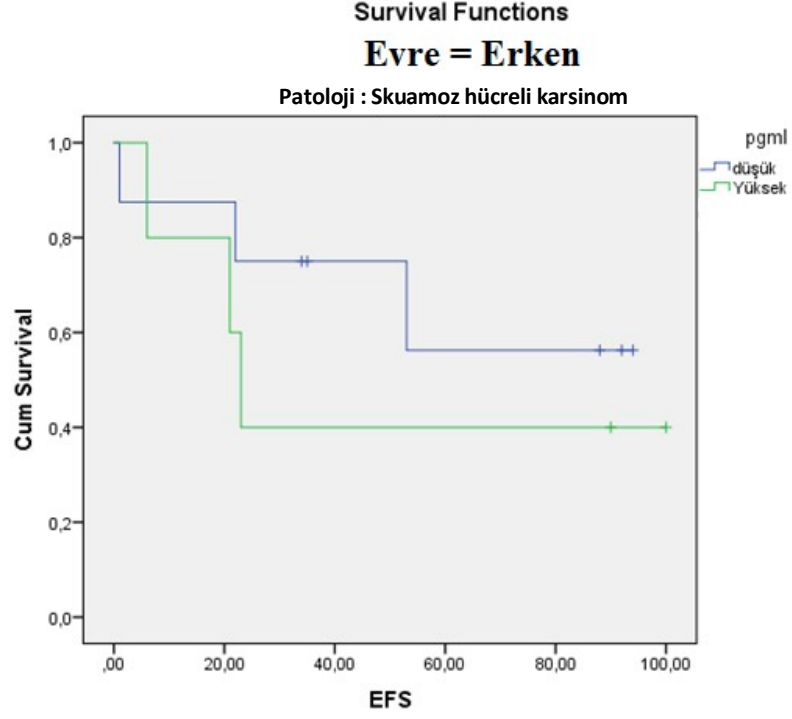
Patoloji	Evre	Serum IL17A	Hastalıksız sağ kalım-Mean			
			Estimate (Ay)	Std. Error	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Adenokarsinom	Erken	düşük	44,833	12,483	20,367	69,299
		Yüksek	33,531	11,001	11,969	55,093
		Total	39,384	8,823	22,090	56,677
	İleri	düşük	8,750	3,092	2,689	14,811
		Yüksek	1,000	,000	1,000	1,000
		Total	6,167	2,548	1,172	11,162
	Total	Total	29,419	7,087	15,529	43,308
Skvamöz hücreli karsinom	Erken	düşük	65,688	13,043	40,124	91,251
		Yüksek	50,000	18,446	13,847	86,153
		Total	62,333	11,464	39,864	84,803
	İleri	düşük	14,000	3,000	8,120	19,880
		Yüksek	11,800	6,629	,000	24,792
		Total	12,625	4,101	4,587	20,663
	Total	Total	42,660	8,960	25,099	60,221



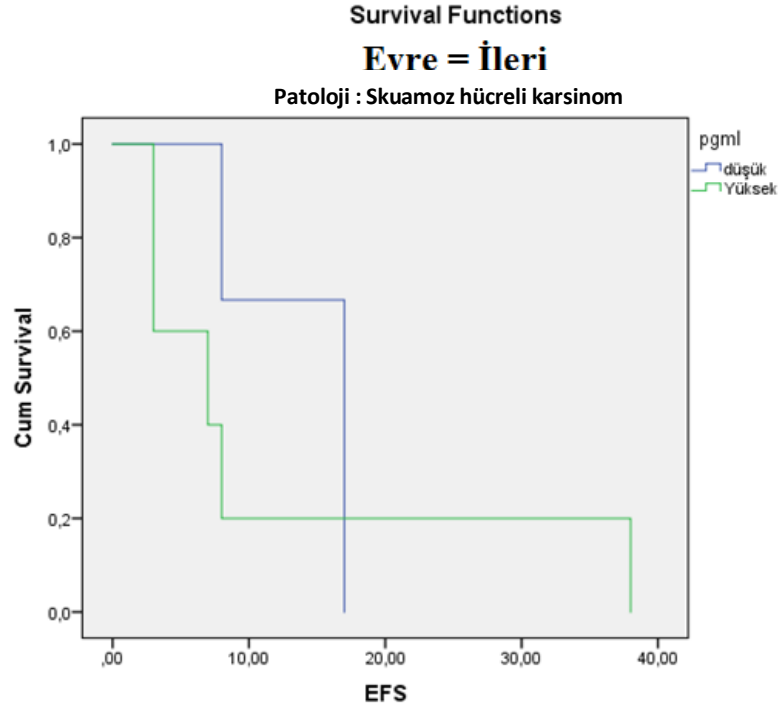
Grafik 24: Kaplan-Meier ile akciğer adenokarsinomunda, erken evre hastalarda serum IL-17A düzeylerine göre “EFS=hastalıksız sağ kalım” analizi



Grafik 25: Kaplan-Meier ile akciğer adenokarsinomunda, ileri evre hastalarda serum IL-17A düzeylerine göre “EFS=hastalıksız sağ kalım” analizi



Grafik 26: Kaplan-Meier ile Skuamöz hücreli akciğer kanserinde, erken evre hastalarda serum IL-17A düzeylerine göre “EFS=hastalıksız sağ kalım” analizi

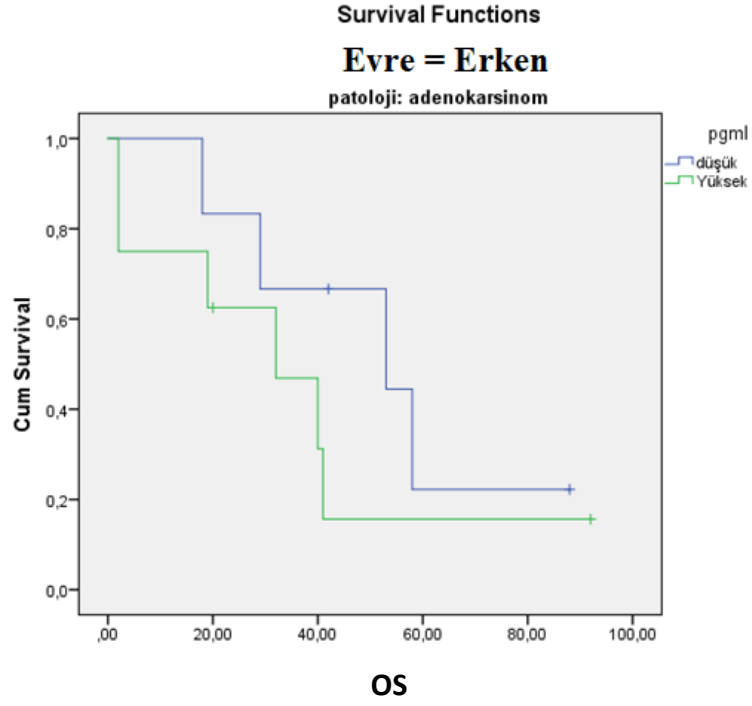


Grafik 27: Kaplan-Meier ile Skuamöz hücreli akciğer kanserinde, ileri evre hastalarda serum IL-17A düzeylerine göre “EFS=hastalıksız sağ kalım” analizi

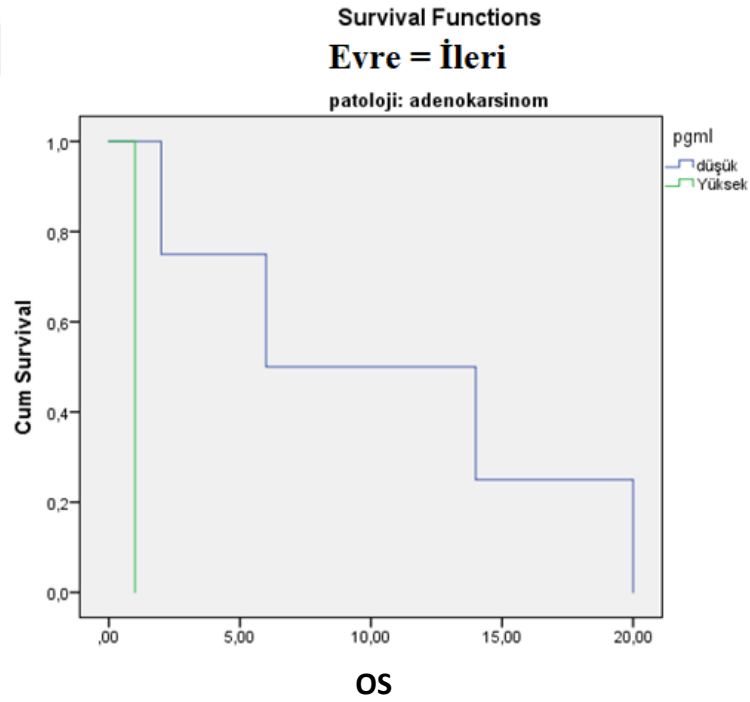
Genel sağ kalım analizleri de hastalıksız sağ kalım analizleri ile benzer şekilde akciğer adenokarsinom tanılı hastalarda hem erken evre hem de ileri evre hasta grubunda IL-17A düzeyi düşük saptananlarda, IL-17A düzeyi yüksek saptananlara göre ($p=0,081$) ve Skuamöz hücreli akciğer kanseri tanılı hastalarda da erken evre ve ileri evre hasta grubunda IL-17A düzeyleri düşük olan hastaların IL-17A düzeyleri yüksek olanlara göre genel sağ kalım süreleri daha uzun saptanmıştır ($p=0,325$) (Tablo 38) (Grafik 28) (Grafik 29) (Grafik 30) (Grafik 31).

Tablo 38: Histolojik doku tanısı (patolojik tanı), Evre, Serum IL-17A ve Genel sağ kalım (ay) değerleri

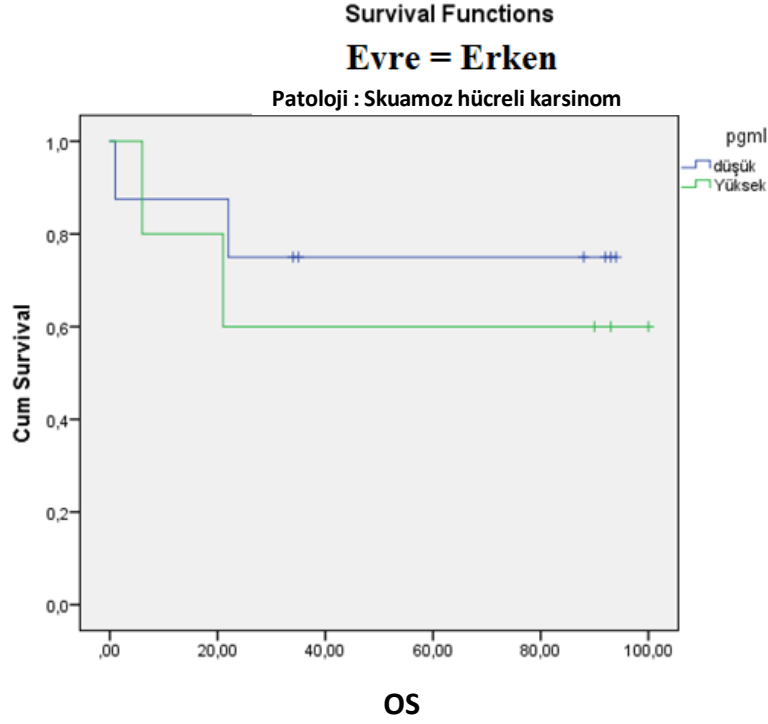
patoloji	Evre	Serum IL-17A	Genel sağ kalım (ay) Mean ^a			
			Estimate (Ay)	Std. Error	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
adenokarsinom	Erken	düşük	52,056	10,248	31,969	72,142
		Yüksek	34,906	10,673	13,988	55,824
		Total	43,464	8,203	27,387	59,542
	İleri	düşük	10,500	4,031	2,599	18,401
		Yüksek	1,000	,000	1,000	1,000
		Total	7,333	3,242	,979	13,688
	Total	Total	32,625	6,890	19,121	46,129
Skuamöz hücreli karsinom	Erken	düşük	73,375	12,766	48,354	98,396
		Yüksek	65,400	19,070	28,024	102,776
		Total	73,077	11,289	50,950	95,204
	İleri	düşük	14,333	2,667	9,107	19,560
		Yüksek	13,200	7,169	,000	27,251
		Total	13,625	4,558	4,690	22,560
	TOTAL	Total	53,048	9,835	33,771	72,324



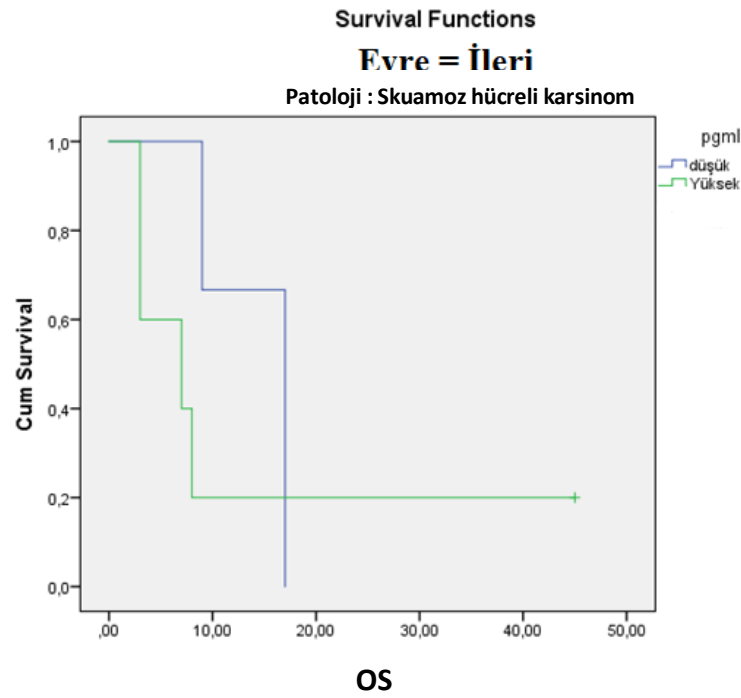
Grafik 28: Kaplan-Meier ile akciğer adenokarsinomunda, erken evre hastalarda serum IL-17A düzeylerine göre “OS=Genel sağ kalım” analizi



Grafik 29: Kaplan-Meier ile akciğer adenokarsinomunda, ileri evre hastalarda serum IL-17A düzeylerine göre “OS=Genel sağ kalım” analizi



Grafik 30: Kaplan-Meier ile Skuamöz hücreli akciğer kanserinde, erken evre hastalarda serum IL-17A düzeylerine göre “OS=Genel sağ kalım” analizi



Grafik 31: Kaplan-Meier ile Skuamöz hücreli akciğer kanserinde, ileri evre hastalarda serum IL-17A düzeylerine göre “OS=Genel sağ kalım” analizi

IV.TARTIŞMA

İmmün sistemin görevlerinden biri, kanser hücrelerinin yok edilmesidir. Fakat kanser hücreleri konakçının immün yanıtından kaçınmak için çeşitli mekanizmalar geliştirmektedir. Kanser hücrelerinin tanınması veya tanınmaması durumunu etkileyen ya da belirleyen T helper hücreleridir. İmmün sistemin en önemli komponentlerinden biri olan T helper hücreler tümör mikroçevresinde bulunan sitokinlerin de etkisiyle kanser hücrelerini tanımayı ya da tanımamayı, mücadele etmeyi ya da toleransı hatta kanser hücrelerini desteklemeyi gerçekleştirebilmektedir [29, 30]

Güncel immünoterapi yöntemleri kanser hücrelerine karşı oluşturulan toleransı azaltmaya ve immün yanıtı güçlendirmeye yöneliktir. Akciğer kanserinde daha önce interlekin (IL)-2 gibi adoptif tedaviler ile yapılan tedavilerin istenen sonuçları vermemesi nedeni ile akciğer kanserinin immün yapısının immünoterapiler için uygun bir zemin olmadığı düşünülmüştür. Fakat ilerleyen zamanda görülmüştür ki akciğer kanserinde immün yanıt oluşmasında etkili rol oynayan hücreler çok çeşitliydi ve farklı ya da kombine immünoterapiler akciğer kanserinde sağ kalıma katkı sağlayabilirdi [66, 67].

Çalışmalar, kontrol noktası inhibitörü olarak bilinen tedavilerin KHDAK de antitümör bağışıklık yanıtını yeniden aktive ettiğini göstermiştir [69]. Bununla birlikte, her hasta immünoterapötik müdahaleye istenen iyi yanıtları göstermemiştir [9]. Bu gözlemler, kanserlerin immün yapısı ile ilgili bilgilerimizin eksik olduğunu düşündürmüştür. İmmün sistemin en bilinen özelliği Th1 hücrelerinin anti-tümör yanıtında belirgin rol oynadığıdır. Yeni elde edilen bilgiler doğrultusunda ise dönüşüm gösteren T helper hücrelerin benzer şekilde T helper 17'ye dönüştüğüdür [13]. T helper 17 ile ilgili çalışmalar T helper 17 tarafından eksprese edilen sitokinlerin, en bilineni IL-17A, ileri evre akciğer kanserlerinde yüksek düzeylerde eksprese edildiği ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu belirtmektedir. Th17 hücreleri tarafından salgılanan diğer sitokinler (IL-17F, IL-21 ve IL-22) ise anjiyogenez bağlamında Th17 hücre aktivitesi ile tümör büyümesi arasındaki korelasyondan farklı olarak anti-anjiyojenik özellikler sergilemektedir. Bu ve benzeri bilgiler ışığında Th17'yi temsil eden sitokinlerin tümörü destekleyici ya da anti-tümör özellikleri olabildiğini gösteren birçok çalışma yapılmıştır [13, 30, 56].

Çalışmamızın amacı KHDAK tanısı almış hastalarda IL-17A düzeylerini göstererek Th17'nin hastalıksız ve genel sağ kalım ile ilişkisini ortaya koymaktır. Bu hedef doğrultusunda cerrahi yöntemler ile KHDAK tanısı almış olguların doku örneklerinde IL-17A analizi yaptık.

Bu analizlerde literatürdeki çalışmalar ile benzer şekilde tümör dokusunda sağlıklı dokuya göre daha yüksek düzeylerde eksprese edilen IL-17A düzeyleri saptadık [54]. Fakat literatürde belirtildiği gibi kötü genel sağ kalım ile anlamlı bir ilişki gösteremedik. Bunun sebeplerini tartıştığımızda birinci olarak dokuda IL17A baktığımız hasta grubunun tanı ve tedavi amaçlı cerrahi yöntem tercih edilen erken evre hastalardan oluştuğunu düşünmekteyiz. Akciğer kanserinde erken evrede sağ kalımın ileri evreye göre daha iyi olması sonuçlarımızda IL-17A düzeyleri ile genel sağ kalım arasındaki korelasyonu gösterememiş olduğumuzu düşündürmektedir. Diğer bir neden ise Th17 hücrelerin CD4 naif hücrelerden dönüşümü sırasında ortamda bulunan sitokinlerin Th17'nin farklı davranışına neden olmasıdır. Sallusto ve arkadaşlarının yaptığı farklı patojenlerin efektör veya düzenleyici Th17 hücrelerinin oluşumunu desteklediğine dair bulgularının ışığında, farklı kanser türlerinin, IL-17A'yı farklı şekilde düzenleyerek anjiyogenezi kolaylaştırabilen veya baskılayabilen Th17 hücrelerini indükleyebileceği belirtilmiştir [13, 70-72]. Örneğin, pankreas veya akciğer kanserli hastalarda Th17/Th22 hücreleri tarafından artan IL-22 üretimi, kötü prognoz ve sağ kalım ile ilişkili olarak değerlendirilmiş, fakat belirli meme kanseri modellerinde IL-22'nin tümör azalmasına aracılık ettiği gösterilmiştir [73-75].

Periferik kanda yapılan çalışmalarda, periferik kandaki yüksek IL-17 ekspresyonunun TNM evresi ile anlamlı korelasyon gösterdiğini ortaya koyan bir çalışmada, IL-17 $-/-$ farelerde NSCLC metastazının önemli ölçüde bozulduğu, IL-17'nin hem in vitro hem de in vivo olarak KHDAK hücrelerinin invazyonunu doğrudan destekleyebileceği belirtilmiştir [76]. Farklı bir çalışmada, Serum IL17A seviyesinin, KHDAK hastalarında vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) konsantrasyonu ile pozitif olarak bağlantılı olup tümörde anjiyogenezi destekleyebileceği belirtilmektedir [54]. KHDAK'de Th17 hücreleri tarafından eksprese edilen bir kemokin reseptörü olan CCR6'nın yüksek ekspresyonunun, daha kısa hastalıksız sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [55]. Aynı çalışmada hastalık evresine göre akciğer adenokarsinomu ve skuamöz hücreli karsinom için CCR6 boyanma paterni incelendiğinde adenokarsinom evresi ile aynı, skuamöz hücreli akciğer kanseri ile ters yönde bir korelasyon gösterdiği belirtilmiştir [57]. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak tümör dokusunda bakılan IL-17A düzeylerinin erken evre olmakla birlikte skuamöz hücreli akciğer kanserinde akciğer adenokarsinomlarına nazaran daha yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Serumda ELISA ile IL-17A düzeyleri analiz edilen hastalarda ise adenokarsinom tanılı hasta grubunda erken evrede olanlarda skuamöz hücreli akciğer kanseri tanılı hasta grubuna nazaran daha yüksek saptanmıştır. İleri evre grubunda ise skuamöz hücreli akciğer kanseri olan hastalarda

IL-17A düzeyleri daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda, cinsiyet ya da yaş ile anlamlı bir ilişki içinde olmayan IL-17A düzeylerinin histolojik doku tanısı ve evre ile ilişkili olduğunu söylemek mümkündür. Squamoz hücreli akciğer kanseri grubunda IL-17A düzeylerinin daha yüksek olmasının IL-17'nin sigara ilişkili inflamatuvar olaylarda daha yüksek saptanmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür [45].

İnsan ve kemirgen deneylerinde Th9 / Th17 lenfositleri ve akciğer kanseri hücreleri arasındaki ilişki tümör ilerlemesini ve özellikle metastaz üzerindeki etkisi incelenmiş ve Tümör infiltre edici Th9 / Th17 lenfositleri tarafından exprese edilen IL-9 ve IL-17'nin akciğer kanseri hücrelerinde epitelial-mezenkimal geçişi (EMT) indüklediği, migrasyon ve metastatik yayılmayı teşvik ettiği öne sürülmüştür [56]. Bizim çalışmamızda ileri evre ve metastatik hastalık varlığında IL-17A düzeyleri erken evre akciğer adenokarsinom tanılı hasta grubunda ileri evre adenokarsinom tanılı hastalara göre yüksek bulunmuştur. Farklı olarak skuamoz hücreli akciğer kanseri tanısı olup ileri evrede IL-17 A düşük ve yüksek saptanan hastalar kendi içinde değerlendirildiğinde metastazı olan hastalarda metastazı olmayanlara göre IL-17A düzeyleri daha düşük saptanmıştır. Bu sonuç, literatürde IL-17A'nın antitümör özelliğini vurgulayan sonuçlar ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir [44, 57, 77].

Çalışmamızda KHDAAK tanısı alan hastaların moleküler mutasyon analizlerinde moleküler mutasyon pozitifliği saptanan toplam 3 hasta olmuştur. Literatürde mutasyon varlığının tümörde immun profili olumlu yönde desteklediğine dair bulgular sunulmuştur. Non-K-ras KHDAAK Pts4^{d/d} (*Pten* ve *Smad4*) modelinde, Th17 hücresinin erken evrelerde akciğerleri infiltre ettiği gösterilmiştir. K-ras modelinin aksine, IL-17A'dan yoksun immün kompetan Pts4^{d/d} (*Pten* ve *Smad4*) fareleri, tümör ilerlemesi ve metastazın daha hızlı olduğu, tümör yükünün daha fazla olduğu gösterilmiş, bu da IL17A'nın anti-tümör yanıtlarında faydalı bir rol oynadığını gösterdiği düşünülmektedir. Pts4^{d/d} modelinde, Erken evre KHDAAK'li hastalarda TIL'lerde Th17 hücreleri de bulunmuştur. Pts4^{d/d} modelinde, tümör gelişiminden önce ve sonra Th17 hücre infiltrasyonunda bir artış vardır; bununla birlikte, tümör gelişiminden sonra, artan Th17 hücrelerine ek olarak PD-1+ T hücreler azalmış ve sitotoksik T lenfositlerinin (CTL'ler) ek bir artış vardır. Ayrıca, hem KHDAAK hastalarında hem de Pts4^{d/d} farelerde mediastinal lenf düğümlerinde Th17 hücrelerinde azalma ve PD-1+ T hücrelerinde artış bulunmuştur. Bu bulgular KHDAAK'de tümörlerde genetik aberasyonun Th17 hücreleri için farklı bir rolle sonuçlanmasına neden olduğunu desteklemektedir [57]. Burada devreye giren önemli faktör tümör heterojenitesidir. Hem tümörlerde hem de çevreleyen normal dokuda birçoğu düşük frekansta binlerce farklı TCR mevcuttur. İntratümör TCR çeşitliliği, komşu

normal dokuya kıyasla tümörde farklı şekilde eksprese edilir. Artan intratümör TCR çeşitliliği anonim olmayan mutasyonların sayısı ile önemli ölçüde ilişkilidir ve tümör içi TCR heterojenliği, uzamsal mutasyonel heterojenlikle ilişkilidir. Bu nedenle, mutasyon ortamının heterojenliği, immun yanıtın heterojenliğini de etkileyebilmektedir [60]. Bizim çalışmamızda hastalarda moleküler mutasyon pozitifliği ağırlıklı olmadığı gibi, tümör mutasyon yükü de bilinmemektedir. Bu nedenle IL-17A düzeylerinin beklenenden düşük düzeylerde saptanmış olabileceği de düşünülmektedir.



V.SONUÇ

Sonuç olarak Th17'nin akciğer kanserindeki etkinliğinin halen tartışmalı olduğu düşünülmüştür. Akciğer kanserinin anti-Th17 tedaviler ile immunoterapisi gelecekte mümkün olabilecek bir tedavi seçeneği olabileceği belirtilmektedir [52, 68, 78]. Fakat hem literatürde hem de bizim çalışmamızda gösterildiği gibi Th17'nin davranışı değişkenlik gösterebilmektedir. Çalışmamızda genel sağ kalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilememekle birlikte hastalısız sağ kalımda IL-17A'nın immunoterapilerde tedavi yanıtını öngörmek için faydalı bir biyobelirteç olabileceği düşünülmüştür. Yüksek düzeylerde IL-17A saptanan Skuamoz hücreli akciğer kanserinde inflamatuvar hücre çeşitliliğinin adenokarsinom tanılı hastalara göre daha fazla olması nedeniyle Th17 bazlı tedaviler gibi immunoterapi yanıtının daha iyi olabileceğini düşündürmektedir. Bu tedavilerde Th17'nin oluşumu sırasında dönüşümün Treg hücreler yönüne kaymasına ve tümör destekleyici boyuta geçebilmesine neden olabileceği de unutulmamalıdır. Gelecekte, Anti-Th17 ile CD4 naif hücre transformasyonlarını arzu edilen yönde ilerlemesini sağlayabilecek kombine ajanların tedavi modaliteleri olarak kullanıldığını görmek mümkün olduğu düşünülmüştür.

VI.KAYNAKLAR

1. Sung, H., et al., *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA Cancer J Clin, 2021. **71**(3): p. 209-249.
2. Göksel, T., *Türk Toraks Derneği, Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu. Türkiye'nin akciğer kanseri haritası projesi, Türkiye'nin akciğer kanseri insidensi.*, in *Türk Toraks Derneği 13. Yıllık Kongresi*. 2010: İstanbul.
3. Travis, W.D., *Pathology of lung cancer*. Clin Chest Med, 2011. **32**(4): p. 669-92.
4. Morgensztern, D., et al., *Molecularly targeted therapies in non-small-cell lung cancer annual update 2014*. J Thorac Oncol, 2015. **10**(1 Suppl 1): p. S1-63.
5. Ettinger, D.S., et al., *Non-small cell lung cancer, version 2.2013*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2013. **11**(6): p. 645-653.
6. Sandler, A., et al., *Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer*. New England Journal of Medicine, 2006. **355**(24): p. 2542-2550.
7. Hanahan, D. and R.A. Weinberg, *Hallmarks of cancer: the next generation*. Cell, 2011. **144**(5): p. 646-74.
8. Van Der Weijst, L., et al., *Health-Related Quality of Life in Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Methodological Appraisal Based on a Systematic Literature Review*. Front Oncol, 2019. **9**: p. 715.
9. Mhanna, L., et al., *When to Consider Immune Checkpoint Inhibitors in Oncogene-Driven Non-Small Cell Lung Cancer?* Curr Treat Options Oncol, 2019. **20**(7): p. 60.
10. Verma, A., et al., *T-Regulatory Cells In Tumor Progression And Therapy*. Cancer Manag Res, 2019. **11**: p. 10731-10747.
11. Masters, G.A., et al., *Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update*. J Clin Oncol, 2015. **33**(30): p. 3488-515.
12. D'Incecco, A., et al., *PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients*. Br J Cancer, 2015. **112**(1): p. 95-102.
13. Bailey, S.R., et al., *Th17 cells in cancer: the ultimate identity crisis*. Front Immunol, 2014. **5**: p. 276.
14. Duan, M.C., et al., *The Treg/Th17 paradigm in lung cancer*. J Immunol Res, 2014. **2014**: p. 730380.
15. Inamura, K., *Lung Cancer: Understanding Its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification*. Front Oncol, 2017. **7**: p. 193.

16. Stella, G.M., et al., *Lung-Seeking Metastases*. Cancers (Basel), 2019. **11**(7).
17. Conway, A.M., et al., *Molecular characterisation and liquid biomarkers in Carcinoma of Unknown Primary (CUP): taking the 'U' out of 'CUP'*. Br J Cancer, 2019. **120**(2): p. 141-153.
18. Gelatti, A.C.Z., A. Drilon, and F.C. Santini, *Optimizing the sequencing of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC)*. Lung Cancer, 2019. **137**: p. 113-122.
19. Chen, Z., et al., *Molecular features of lung adenocarcinoma in young patients*. BMC Cancer, 2019. **19**(1): p. 777.
20. Wang, B.Y., et al., *The comparison between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in lung cancer patients*. J Cancer Res Clin Oncol, 2020. **146**(1): p. 43-52.
21. Tsuta, K., et al., *Utility of 10 immunohistochemical markers including novel markers (desmocollin-3, glypican 3, S100A2, S100A7, and Sox-2) for differential diagnosis of squamous cell carcinoma from adenocarcinoma of the Lung*. J Thorac Oncol, 2011. **6**(7): p. 1190-9.
22. Kim, M.J., et al., *Best immunohistochemical panel in distinguishing adenocarcinoma from squamous cell carcinoma of lung: tissue microarray assay in resected lung cancer specimens*. Ann Diagn Pathol, 2013. **17**(1): p. 85-90.
23. Bockmayr, T., et al., *Multiclass cancer classification in fresh frozen and formalin-fixed paraffin-embedded tissue by DigiWest multiplex protein analysis*. Lab Invest, 2020. **100**(10): p. 1288-1299.
24. Kyriakopoulos, G., et al., *Histopathological, immunohistochemical, genetic and molecular markers of neuroendocrine neoplasms*. Ann Transl Med, 2018. **6**(12): p. 252.
25. Metovic, J., et al., *Morphologic and molecular classification of lung neuroendocrine neoplasms*. Virchows Arch, 2021. **478**(1): p. 5-19.
26. Blandin Knight, S., et al., *Progress and prospects of early detection in lung cancer*. Open Biol, 2017. **7**(9).
27. *Lung Cancer Incidence and Mortality with Extended Follow-up in the National Lung Screening Trial*. J Thorac Oncol, 2019. **14**(10): p. 1732-1742.
28. Goldstraw, P., et al., *The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer*. J Thorac Oncol, 2016. **11**(1): p. 39-51.
29. Topalian, S.L., G.J. Weiner, and D.M. Pardoll, *Cancer immunotherapy comes of age*. J Clin Oncol, 2011. **29**(36): p. 4828-36.

30. Kunimasa, K. and T. Goto, *Immunosurveillance and Immunoediting of Lung Cancer: Current Perspectives and Challenges*. Int J Mol Sci, 2020. **21**(2).
31. Bremnes, R.M., et al., *The Role of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Development, Progression, and Prognosis of Non-Small Cell Lung Cancer*. J Thorac Oncol, 2016. **11**(6): p. 789-800.
32. ASLAN, G., *Tümör İmmünolojisi Tumour Immunology*.
33. Dunn, G.P., et al., *Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape*. Nature immunology, 2002. **3**(11): p. 991-998.
34. Dunn, G.P., L.J. Old, and R.D. Schreiber, *The three Es of cancer immunoediting*. Annu. Rev. Immunol., 2004. **22**: p. 329-360.
35. Dunn, G.P., L.J. Old, and R.D. Schreiber, *The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting*. Immunity, 2004. **21**(2): p. 137-148.
36. Fridman, W.H., et al., *The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome*. Nat Rev Cancer, 2012. **12**(4): p. 298-306.
37. Tian, C., et al., *Prognostic significance of tumor-infiltrating CD8(+) or CD3(+) T lymphocytes and interleukin-2 expression in radically resected non-small cell lung cancer*. Chin Med J (Engl), 2015. **128**(1): p. 105-10.
38. Lynch, T.J., et al., *Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: Results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study*. Journal of Clinical Oncology, 2012. **30**(17): p. 2046-2054.
39. Topalian, S.L., et al., *Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer*. N Engl J Med, 2012. **366**(26): p. 2443-54.
40. Brahmer, J., et al., *Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer*. N Engl J Med, 2015. **373**(2): p. 123-35.
41. Mosmann, T.R. and R.L. Coffman, *TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties*. Annu Rev Immunol, 1989. **7**: p. 145-73.
42. Ito, N., et al., *Lung carcinoma: analysis of T helper type 1 and 2 cells and T cytotoxic type 1 and 2 cells by intracellular cytokine detection with flow cytometry*. Cancer, 1999. **85**(11): p. 2359-67.
43. Vucic, E.A., et al., *DNA methylation is globally disrupted and associated with expression changes in chronic obstructive pulmonary disease small airways*. Am J Respir Cell Mol Biol, 2014. **50**(5): p. 912-22.

44. Martin-Orozco, N., et al., *T helper 17 cells promote cytotoxic T cell activation in tumor immunity*. Immunity, 2009. **31**(5): p. 787-98.
45. Podolin, P.L., et al., *T cell depletion protects against alveolar destruction due to chronic cigarette smoke exposure in mice*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2013. **304**(5): p. L312-23.
46. Blauvelt, A. and A. Chiricozzi, *The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis*. Clin Rev Allergy Immunol, 2018. **55**(3): p. 379-390.
47. Ceccarelli, M., et al., *New generation biologics for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. State of the art and considerations about the risk of infection*. Dermatol Ther, 2021. **34**(1): p. e14660.
48. Marshall, E.A., et al., *Emerging roles of T helper 17 and regulatory T cells in lung cancer progression and metastasis*. Mol Cancer, 2016. **15**(1): p. 67.
49. Ye, J., R.S. Livergood, and G. Peng, *The role and regulation of human Th17 cells in tumor immunity*. Am J Pathol, 2013. **182**(1): p. 10-20.
50. Muranski, P., et al., *Th17 cells are long lived and retain a stem cell-like molecular signature*. Immunity, 2011. **35**(6): p. 972-85.
51. Chang, S.H., et al., *T helper 17 cells play a critical pathogenic role in lung cancer*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014. **111**(15): p. 5664-9.
52. Zou, W. and N.P. Restifo, *T(H)17 cells in tumour immunity and immunotherapy*. Nat Rev Immunol, 2010. **10**(4): p. 248-56.
53. Zhang, W., et al., *Antiapoptotic activity of autocrine interleukin-22 and therapeutic effects of interleukin-22-small interfering RNA on human lung cancer xenografts*. Clin Cancer Res, 2008. **14**(20): p. 6432-9.
54. Pan, B., et al., *Interleukin-17 levels correlate with poor prognosis and vascular endothelial growth factor concentration in the serum of patients with non-small cell lung cancer*. Biomarkers, 2015. **20**(4): p. 232-9.
55. Kirshberg, S., et al., *Involvement of CCR6/CCL20/IL-17 axis in NSCLC disease progression*. PLoS One, 2011. **6**(9): p. e24856.
56. Salazar, Y., et al., *Microenvironmental Th9 and Th17 lymphocytes induce metastatic spreading in lung cancer*. J Clin Invest, 2020. **130**(7): p. 3560-3575.
57. You, R., et al., *IL17A Regulates Tumor Latency and Metastasis in Lung Adeno and Squamous SQ.2b and AD.1 Cancer*. Cancer Immunol Res, 2018. **6**(6): p. 645-657.
58. Hinrichs, C.S., et al., *Type 17 CD8⁺ T cells display enhanced antitumor immunity*. Blood, 2009. **114**(3): p. 596-9.

59. Esfahani, K. and W.H. Miller, Jr., *Reversal of Autoimmune Toxicity and Loss of Tumor Response by Interleukin-17 Blockade*. N Engl J Med, 2017. **376**(20): p. 1989-91.
60. Armstrong, D., et al., *Lung Cancer Heterogeneity in Modulation of Th17/IL17A Responses*. Front Oncol, 2019. **9**: p. 1384.
61. Akbay, E.A., et al., *Interleukin-17A Promotes Lung Tumor Progression through Neutrophil Attraction to Tumor Sites and Mediating Resistance to PD-1 Blockade*. J Thorac Oncol, 2017. **12**(8): p. 1268-1279.
62. Peng, D.H., et al., *Th17 cells contribute to combination MEK inhibitor and anti-PD-L1 therapy resistance in KRAS/p53 mutant lung cancers*. Nat Commun, 2021. **12**(1): p. 2606.
63. Testa, U., G. Castelli, and E. Pelosi, *Lung Cancers: Molecular Characterization, Clonal Heterogeneity and Evolution, and Cancer Stem Cells*. Cancers (Basel), 2018. **10**(8).
64. Saab, S., et al., *Insights Into Lung Cancer Immune-Based Biology, Prevention, and Treatment*. Front Immunol, 2020. **11**: p. 159.
65. Paulos, C.M., et al., *The inducible costimulator (ICOS) is critical for the development of human T(H)17 cells*. Sci Transl Med, 2010. **2**(55): p. 55ra78.
66. Vesely, M.D., et al., *Natural innate and adaptive immunity to cancer*. Annu Rev Immunol, 2011. **29**: p. 235-71.
67. Rosenberg, S.A., et al., *A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone*. N Engl J Med, 1987. **316**(15): p. 889-97.
68. Joerger, M., et al., *The IL-17-Th1/Th17 pathway: an attractive target for lung cancer therapy?* Expert Opin Ther Targets, 2016. **20**(11): p. 1339-1356.
69. Chen, Y.B., C.Y. Mu, and J.A. Huang, *Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 expression in patients with non-small cell lung cancer: a 5-year-follow-up study*. Tumori, 2012. **98**(6): p. 751-5.
70. Zielinski, C.E., et al., *Pathogen-induced human TH17 cells produce IFN- γ or IL-10 and are regulated by IL-1 β* . Nature, 2012. **484**(7395): p. 514-8.
71. Acosta-Rodriguez, E.V., et al., *Interleukins 1beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells*. Nat Immunol, 2007. **8**(9): p. 942-9.
72. Acosta-Rodriguez, E.V., et al., *Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells*. Nat Immunol, 2007. **8**(6): p. 639-46.

73. Xu, X., et al., *Increased Th22 cells are independently associated with Th17 cells in type 1 diabetes*. Endocrine, 2014. **46**(1): p. 90-8.
74. Kobold, S., et al., *Interleukin-22 is frequently expressed in small- and large-cell lung cancer and promotes growth in chemotherapy-resistant cancer cells*. J Thorac Oncol, 2013. **8**(8): p. 1032-42.
75. Weber, G.F., et al., *IL-22-mediated tumor growth reduction correlates with inhibition of ERK1/2 and AKT phosphorylation and induction of cell cycle arrest in the G2-M phase*. J Immunol, 2006. **177**(11): p. 8266-72.
76. Li, Q., et al., *IL-17 promoted metastasis of non-small-cell lung cancer cells*. Immunol Lett, 2012. **148**(2): p. 144-50.
77. Kryczek, I., et al., *Endogenous IL-17 contributes to reduced tumor growth and metastasis*. Blood, 2009. **114**(2): p. 357-9.
78. Ankathatti Munegowda, M., et al., *Th17 and Th17-stimulated CD8⁺ T cells play a distinct role in Th17-induced preventive and therapeutic antitumor immunity*. Cancer Immunology, Immunotherapy, 2011. **60**(10): p. 1473.



VII. EKLER



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof.Dr. Nezih Özdemir

Araştırmınıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	5553-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Th17'nin Sağ Kalım ve Nüks İle İlişkisi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Nezih Özdemir Göğüs Cerrahisi A.D.
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐ ÇOK MERKEZLİ ☒

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2020/16-19	Tarih:13.07.2020			
	Prof.Dr. Nezih Özdemir'in sorumlusu olduğu "Küçük Hücreli Dışı Akriger ve Kalm ve Nüks İle İlişkisi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.				
ETİK KURUL BİLGİLERİ					
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
ETİK KURUL ÜYELERİ					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?	
Prof.Dr.Sadık Kıvanç METİN (Başkan)	Kalp ve Damar Cerrahisi	DEÜ Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒
Prof.Dr. Sermin ÖZKAL (Başkan Yardımcısı)	Tıbbi Patoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E ☐	H ☒
Prof.Dr.Serkan YENER	Endokrinoloji	DEÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒
Prof.Dr.Paule TUNCEL	Tıbbi Biyokimya	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒
Prof.Dr.Arzu GENÇ	Nörolojik Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Nil Hacıoğlu AKSAY	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hengireliği	DEÜ Hengirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hengireliği	Erkek	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Tufan ÇANKAYA	Tıbbi Genetik	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Ayfer DAYI	Devran Fizyolojisi	DEÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Korcan DEMİR	Pediatric Endokrinoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒
Doç.Dr.Mahmut Cem ERGON	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç YUKSEL	Biyostatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyostatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐	H ☒
Av.Esra FIRTINA	Avukat	DEÜ Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	Kadın	E ☐	H ☒
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒