

T.C. KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

KÜÇÜK HÜCRELİ VE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI

AKCİĞER KARSİNOMLARINDA

PD-L1 EKSPRESYONU VE PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. ARİFE ÇİÇEK MALAT

TRABZON-2021

T.C. KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**KÜÇÜK HÜCRELİ VE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI
AKCİĞER KARSİNOMLARINDA
PD-L1 EKSPRESYONU VE PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ARİFE ÇİÇEK MALAT

ORCID:0000-0002-0035-4488

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. ŞAFAK ERSÖZ

ORCID:0000-0001-5521-7133

TRABZON-2021

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasının hazırlanma aşamalarında yardım ve desteklerinden dolayı başta tez hocam sevgili Prof. Dr. Şafak ERSÖZ ile Doç. Dr. Sevdegül AYDIN MUNGAN olmak üzere bütün hocalarıma, çalışma arkadaşlarıma ve Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne katkılarından dolayı teşekkür ediyorum.

Dr. Arife ÇİÇEK MALAT



ÖZET

Akciğer kanserleri dünya genelinde kanser nedenli ölümlerin başında gelmektedir ve sağ kalım oranları oldukça düşüktür. Bu nedenle bu hasta gruplarında yeni tedavi yöntemleri arayışı önem taşımaktadır.

İmmün kontrol noktalarını hedef alan ve immünoterapi olarak adlandırılan tedavi yöntemi kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Anti-PD-L1 ilaçlar bu tedavilerin başında gelmektedir. Tümör hücreleri, hücre yüzeylerinde bulunan PD-L1 ile T lenfositlerdeki PD-1 bölgesine bağlanır ve T lenfositleri inaktive eder. İnaktive olan T lenfositler tümör hücrelerini yok edemez. Anti-PD-L1 ilaçlar, immün hücreler üzerinde oluşan inaktiviteyi ortadan kaldırıp tümör hücrelerinin yok edilmesini sağlar.

Günümüzde küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında (KHDAK) anti-PD-L1 ilaçlar sıklıkla kullanılmaktadır. Az diferansiye nöroendokrin tümör olan küçük hücreli karsinomlarda (KHK), ileri evre hastalıkta, immünoterapi yeni bir tedavi seçeneğidir. Büyük hücreli nöroendokrin karsinomlar da (BHNEK), KHK gibi, akciğerin yüksek dereceli nöroendokrin tümörlerindendir. BHNEK grubunda tedavide kemoterapi (KT) yanı sıra hedefe yönelik tedaviler artan sıklıkta kullanılmaktadır.

Çalışmamızda 117 KHDAK, 107 KHK ve 31 BHNEK olmak üzere toplam 255 olguda, tümör hücrelerinde ve immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu araştırılmıştır.

PD-L1 ekspresyonu KHK'larda KHDAK'lara göre düşük oranda saptanmıştır. KHK ile BHNEK ve BHNEK ile KHDAK arasında PD-L1 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

KHK'larda tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyon yüzdesi düşük olmasına rağmen, immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu olan olgularda yaşam süresi anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Yine KHK'larda immün hücrelerdeki PD-L1 ekspresyon şiddeti ile korele olarak yaşam süresinin arttığı istatistiksel olarak gösterilmiştir.

KHDAK ve BHNEK’larda PD-L1 ekspresyonu ile yaşam süresi arasında anlamlı fark saptanmamıştır. KHDAK’larda birçok çalışmada saptanan PD-L1 ekspresyonu ile sağ kalım arasındaki ilişki, olgularımızın yalnızca metastatik hastaları içermesi nedeniyle bu çalışmada görülmemiştir.

Buna göre KHK’larda PD-L1 ekspresyonunun immün hücrelerde değerlendirilmesinin, olguların yaşam süreleri açısından bilgi vereceği düşünülmüştür.



SUMMARY

Lung cancers are the leading cancer-related deaths worldwide and their survival rates are very low. Therefore, it is important to search for new treatment methods in these patient groups.

A treatment option that targets immune checkpoints and is called immunotherapy has been widely used in cancer treatment. Anti-PD-L1 drugs are most common immunotherapy regimens. Tumor cells bind to PD-L1 on their cell surface and PD-1 region on T lymphocytes and inactivate them. Inactivated T lymphocytes cannot destroy tumor cells. Anti-PD-L1 drugs eliminate the inactivity on immune cells and ensure the destruction of tumor cells again.

Today, anti-PD-L1 drugs are frequently used in non-small cell lung carcinomas (NSCLC). Immunotherapy is a new treatment option in extensive stage small cell carcinomas (SCLCs), which are poorly differentiated neuroendocrine tumors. Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) is in the high-grade neuroendocrine tumor group of the lung like SCLC. In addition to chemotherapy (CT) options, targeted therapies are increasingly used in LCNECs.

In our study, we investigated PD-L1 expression in tumor and immune cells in a total of 255 cases, 117 NSCLC, 107 SCLC and 31 LCNEC.

PD-L1 expression was detected lower in SCLC than NSCLCs. There was no significant difference in PD-L1 expression between LCNEC and NSCLC, and between LCNEC and SCLC.

Although the rate of PD-L1 expression in tumor cells in SCCs is very low, survival was found to be significantly higher in cases with PD-L1 expression in immune cells. It was also found that as the severity of PD-L1 expression in immune cells increased in SCLCs, life expectancy increased significantly.

There was no significant difference was found between PD-L1 expression and life expectancy in NSCLC and LCNEC. The relationship between PD-L1 expression and survival, which has been found in many studies in NSCLCs, was not seen in this study because of our cases consisted of metastatic patients.

Accordingly, it was thought that the evaluation of PD-L1 expression in immune cells in SCLCs would provide information in terms of life span of the cases.



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
ÖZET.....	II
SUMMARY	IV
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ	X
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XII
RESİMLER DİZİNİ.....	XIII
1. GİRİŞ.....	1
2. AMAÇ.....	2
3. GENEL BİLGİLER	3
3.1 Akciğer Kanserlerinin Etiyolojisi.....	3
3.1.1 Sigara	3
3.1.2 Genetik Faktörler	3
3.1.3 Diğer Akciğer Hastalıkları.....	4
3.1.4 Enfeksiyon	4
3.1.5 Hava Kirliliği	5
3.1.6 Mesleki kanserojenler	5
3.2 Akciğer kanserlerinde epidemiyoloji	5
3.3 Histolojik Sınıflama	6
3.3.1 Adenokarsinom.....	9
3.3.2 Skuamöz Hücreli Karsinom.....	13
3.3.3 Nöroendokrin Tümörler	13
3.4 Evreleme.....	15
3.5 Tümör ve İmmün Sistem	17
3.5.1 Tümör Oluşum Mekanizmaları.....	17
3.5.2 Kanserin İmmün Düzenlenmesi.....	18
3.5.3 İmmün Kontrol Noktaları	20
3.5.4 İmmünoterapi.....	24
4.1 MATERYAL VE METOD	26
4.1 Olgu seçimi.....	26
4.2 İmmünohistokimyasal İnceleme.....	27

4.3 İstatistiksel Analiz	27
5. BULGULAR	29
5.1 Genel Bulgular	29
5.2 İmmünohistokimyasal Bulgular	34
5.3 Yaşam Analizi	50
5.3.1 KHK Olgularında Yaşam Analizi	51
5.3.2 KHDAK Olgularında Yaşam Analizi	53
5.3.3 BHNEK Olgularında Yaşam Analizinin PD-L1 ekspresyonu ile ilişkisi ..	55
6. TARTIŞMA	58
7. SONUÇ	68
KAYNAKÇA	70

KISALTMALAR DİZİNİ

ALK	: Anaplastik lenfoma kinaz
AFP	: Alfa feto protein
AAH	: Atipik adenomatöz hiperplazi
ASH	: Antijen sunan hücreler
AIS	: Adenokarsinoma in-situ
BHNEK	: Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
BHK	: Büyük hücreli karsinom
BTLA	: B- and T-lymphocyte attenuator
CK7	: Sitokeratin 7
CK20	: Sitokeratin 20
CK5/6	: Sitokeratin 5/6
CXCL	: C-X-C motif chemokine ligand
CD4	: Cluster of differentiation 4
CD8	: Cluster of differentiation 8
CTL	: Sitotoksik T lenfosit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EBV	: Epstein Bar virüs
ER	: Östrojen reseptörü
FDA	: U.S. Food and drug administration
GITR	: Glucocorticoid-induced TNFR-related protein
H&E	: Hemotoksilen eozin
HPV	: Human papilloma virüs
HIV	: Human immunodeficiency virüs
HVEM	: Herpesvirus entry mediator
HER2	: Human epidermal growth factor receptor 2
INF	: İnterferon
IL	: İnterlökin
IGSF	: immünglobulin süper ailesi
ITIM	: İmmünreseptör tirozin bazlı inhibisyon motifi
ITSM	: İmmünreseptör tirozin bazlı değiştirme motifi

KHDAK	: Küçük hücreli dışı karsinom
KHDAK, NOS	: Küçük hücreli karsinom, NOS
KHK	: Küçük hücreli karsinom
KT	: Kemoterapi
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Ki-67	: Antijen Ki-67
LAG-3	: Lymphocyte-activation gene 3
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MEN	: Multiple endokrin neoplazi
MHC	: Major histokompatibilite kompleksi
NK	: Natural killer, doğal öldürücü
NSE	: Nöron spesifik enolaz
PD-L1	: Programmed Death Ligand-1
PD-1	: Programmed Cell Death-1
PR	: Progesteron reseptörü
P40	: Protein 40
P63	: Protein 63
Pro-GRP	: Pro-Gastrin-Releasing-Peptid
RNA	: Ribonükleik asit
RT	: Radyoterapi
SCIS	: Skuamöz hücreli karsinoma in-situ
SHP	: Scr- homolog fosfataz
SGK	: Sosyal güvenlik kurumu
TTF-1	: Tiroid transkripsiyon faktör
TNF	: Tümör nekroz faktör
Th	: T helper hücreler
Treg	: T regülatuar hücreler
TCR	: T hücre reseptör kompleksi
TNFRSF	: Tümör nekroz faktör reseptör süper ailesi
TİM3	: T cell immunoglobulin and mucin domain containing protein3
VISTA	: V-domain Ig suppressor of T cell activation

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: DSÖ 7. Edisyon akciğer tümörleri sınıflaması (AJCC 2015).....	7
Tablo 2: Akciğer tümörlerinin klinik evrelemesi (AJCC 8. Edisyon).....	15
Tablo 3: Akciğer tümörlerinin patolojik evrelemesi (AJCC 8. Edisyon).....	16
Tablo 4: Olguların klinikopatolojik dağılımları	29
Tablo 5: KHK olgularında cinsiyet ve yaşa göre dağılım.....	29
Tablo 6: KHK olgularının evreleri	30
Tablo 7: KHK olgularının yaşam sürelerinin dağılımı.....	31
Tablo 8: KHDAK olgularında cinsiyet ve yaşa göre dağılım	31
Tablo 9: KDHK olgularında alt tiplere göre dağılım	31
Tablo 10: KHDAK olgularının patolojik evrelerine göre dağılımı	32
Tablo 11: KHDAK olgularının yaşam sürelerinin dağılımı.....	33
Tablo 12: BHNEK olgularının yaş ve cinsiyete göre dağılımı.....	33
Tablo 13: BHNEK olgularının patolojik evrelere göre dağılımı	34
Tablo 14: BHNEK olgularının yaşam sürelerine göre dağılımı.....	34
Tablo 15: KHK olgularında tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyon şiddeti	36
Tablo 16: KHK olgularında immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu ve şiddeti.....	38
Tablo 17: KHDAK olgularında PD-L1 ekspresyonu yüzdesi	40
Tablo 18: KHDAK olgularında immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu	41
Tablo 19: KHDAK olgularında alt tiplerine göre tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyon dağılımı	42
Tablo 20: KHDAK olgularında alt gruplara göre immün hücrelerde PD-L1 ekspresyon dağılımı	42
Tablo 21: BHNEK olgularında immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu şiddetleri	45
Tablo 22: Tüm olgularda PD-L1 ekspresyonlarının karşılaştırılması	45
Tablo 23: Tüm olgularda immün hücrelerde PD-L1 boyanma şiddeti.....	46
Tablo 24: KHK'larda PD-L1 ekspresyonunun dermografik verilerle ilişkisi.....	47
Tablo 25:KHDAK'larda PD-L1 ekspresyonunun dermografik verilerle ilişkisi	48
Tablo 26:BHNEK'larda PD-L1 ekspresyonunun dermografik veriler ile ilişkisi.....	49
Tablo 27: KHK, KHDAK ve BHNEK'larda tümör ve immün hücreler arasında PD-L1 ekspresyonunun karşılaştırılması.....	49
Tablo 28: Olgulara göre genel sağ kalım	50

Tablo 29: KHK olgularında tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonunun yaşam süresine etkisi	51
Tablo 30: KHK olgularında immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonunun yaşam süresine etkisi	51
Tablo 31: KHK olgularında yaş, cinsiyet ve tümör çapının yaşam süresine etkisi	52
Tablo 32: KHK olgularında TNM evrelerinin yaşam süresine etkisi	52
Tablo 33: KHDAK olgularında tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonunun yaşam süresine etkisi	53
Tablo 34: KHDAK olgularında immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonunun yaşam süresine etkisi	53
Tablo 35: KHDAK olgularında TNM evrelerinin yaşam süresine etkisi.....	54
Tablo 36: KHDAK olgularında yaş, cinsiyet ve tümör çapının yaşam süresine etkisi ..	55
Tablo 37: BHNEK olgularında tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonunun yaşam süresine etkisi	55
Tablo 38: BHNEK olgularında immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonunun yaşam süresine etkisi	56
Tablo 39: BHNEK olgularında T, N ve M evresinin yaşam süresine etkisi.....	56
Tablo 40: BHNEK olgularında yaş, cinsiyet ve tümör çapının yaşam süresine etkisi...	57

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Kanserin immün düzenlenmesi	20
Şekil 2: Anti PD-1 ve anti PD-L1 ilaçların etki mekanizmaları.....	23
Şekil 3: KHK olgularında tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu.....	35
Şekil 4: KHK olgularında immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu.....	37
Şekil 5: KHDAK olgularında tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu	39
Şekil 6: KHDAK olgularında immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu.....	41
Şekil 7: BHNEK olgularında tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu.....	43
Şekil 8: BHNEK olgularında immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu.....	44

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: KHK olgusu H&E kesit	35
Resim 2: KHK olgusunda PD-L1 orta-kuvvetli PD-L1 ekspresyonu.....	36
Resim 3: KHK olgusunda immün hücrelerde orta-kuvvetli PD-L1 ekspresyonu	37
Resim 4: KHK olgusunda immün hücrelerinde kuvvetli PD-L1 ekspresyonu.....	38
Resim 5: KHK olgusunda stromal PD-L1 ekspresyonu	39
Resim 6: SHK olgusunda tümör hücrelerinde değişken şiddette PD-L1 ekspresyonu..	40
Resim 7: BHNEK olgusuna ait H&E kesit	43
Resim 8: BHNEK olgusunda zayıf-orta şiddette PD-L1 ekspresyonu	44

1. GİRİŞ

Akciğer kanserleri dünya genelinde kanser nedenli ölümlerin başında gelmektedir. KHK'ların % 40'ında, KHK'ların % 62'sinde tanı anında metastaz saptanmaktadır (1). Bu nedenle hastaların büyük çoğunluğu radikal tedavi yöntemi olan cerrahi şansını kaybetmiştir.

Akciğer kanserlerinde tedavi, hastalığın evresi ve hastanın performans durumuna göre değişmektedir. Uzun yıllar boyunca tedavi sadece cerrahi, KT ve radyoterapiden (RT) oluşmuştur. Akciğer kanserlerinde karsinogenezin aydınlatılması bu tedavilere ek yeni tedavi seçeneklerinin oluşmasına katkı sağlamıştır. Yeni tedavilerde kullanılan ilaçlar, kanser hücrelerinin çoğalma, hayatta kalma ve invazyon yeteneği gibi özelliklerini kazanmasında rol oynayan genetik mutasyonları (ALK, ROS-1, EGFR, KRAS gibi) baskılayarak etkisini göstermektedir (2,3).

Yine immün sistem hücreleri üzerinden etki gösteren ve immünoterapi olarak adlandırılan tedavi seçeneği son zamanlarda akciğer kanserlerinin bir bölümünde kullanılmaktadır. Anti PD-L1 ve anti PD1 ilaçlar immünoterapi tedavi seçeneklerindendir. Tümör hücrelerinde bulunan PD-L1 ligandı, T lenfositlerde bulunan PD-1 reseptör bölgesine bağlandığında T lenfositleri inhibe eder. T lenfositlerin inhibe olması tümör hücrelerinin öldürülememesi, çoğalması ve büyümesiyle sonuçlanır. Anti PD-L1 ve anti PD1 ilaçlar bu reseptör ligand ilişkisini bozarak T lenfositlerin inhibe olmasını engeller ve tümör hücreleri T lenfositler tarafından ortadan kaldırılır.

İmmünoterapi, metastatik KHK'larda yaygın olarak kullanılan tedavi seçeneklerindendir. İleri evre ve nüks KHK'larda, immünoterapi eklenen kombine KT tedavileri ile tedavi cevabının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (4,5). Fakat KHK'larda immünoterapi kullanımının yaygınlaşması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2. AMAÇ

KHDAK ve KHK'larının çoğu ileri evrede tanı almaktadır. Bu nedenle akciğer kanseri tanısı alan hastaların büyük kısmı cerrahi tedavi şansını tanı anında kaybetmiş durumdadır. İleri evre akciğer kanserlerinde rutinde uygulanan kemoterapi ve radyoterapi seçenekleri yanında immünoterapi gibi spesifik tedavi yöntemleri özellikle KHDAK'larda umut veren tedavi yöntemlerindendir. KHK'larda ise ileri evre ve nüks hastalıkta immünoterapi önerilmektedir. Fakat KHK'larda immünoterapinin rutin olarak kullanılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu araştırmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda KHDAK, BHNEK ve KHK tanısı almış vakalarda PD-L1 ekspresyon varlığı ve PD-L1 ekspresyonunun prognostik faktörler ile ilişkisi araştırılmıştır. KHDAK'larda PD-L1 ekspresyonunun prognoz ile ilişkisinin KHK'larda da var olup olmadığını ortaya koymak amaçlanmıştır.

3. GENEL BİLGİLER

3.1 Akciğer Kanserlerinin Etiyolojisi

3.1.1 Sigara

Sigaranın akciğer kanserleri ile yakın ilişkisi 1950 yılında yapılan vaka kontrollü epidemiyolojik çalışmalar ile ortaya konmuştur (6,7). Sigaradan alınan kanserojen maddelerin dozajı sadece sigaranın kendisine değil, inhalasyonun süresine, yoğunluğuna, filtrenin varlığı veya uygun filtreleme özelliğinin olmasına da bağlıdır (8). Sigara kullanımının sıklığını belirleyen en önemli faktör ise içindeki nikotin varlığıdır. Nikotin sigarada bağımlılığa neden olan bileşendir. Sigara içenler bu bağımlılıktan dolayı yeterli nikotini almak için ya daha sık sigara kullanırlar ya da daha derin inhalasyon yaparlar. Daha derin inhalasyon sadece büyük bronşlarda değil akciğer periferinde de neoplazmın gelişmesine neden olur.

Sigara içerisindeki kanserojen maddeler, DNA onarım hasarı, onkogen aktiflenmesi ve hücre döngüsünü düzenleyen proteinler üzerinden neoplazm etkisini ortaya çıkarırlar (9–11). Sigaranın başta SHK ve KHK olmak üzere akciğer kanserleri ile ilişkisi tespit edilmiştir. Sigara kullanmayanlarda kullananlara göre adenokarsinom sıklığı daha fazladır (12,13).

Sadece sigara, sigara içmeyen kişilerde meydana gelen akciğer kanserlerinin nedenini açıklayamamaktadır. Bu durumda pasif içicilik, radon, hava kirliliği, arsenik ve asbest gibi çevresel maruziyetler, akciğer hastalığı ve genetik faktörler bu grup hastalarda akciğer kanserlerinin nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (14).

3.1.2 Genetik Faktörler

Akciğer kanserlerinin patogeneğinde diğer risk faktörleri varlığından bağımsız genetik bir zemin olduğu bilinmektedir. Ailede kanser öyküsünün olmasının, sigara kullanımından bağımsız olarak artmış akciğer kanseri riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15,16). Yine yapılan 32 meta analizli bir çalışmada, ailede akciğer kanseri öyküsü olan bireylerde, sigara öyküsü olmasa bile, akciğer kanseri riskinin 2 kat arttığı belirlenmiştir (17).

Akciğer kanserlerine neden olabilecek gen bölgeleri ile ilgili yapılan çok sayıda çalışma mevcuttur. Bailey Wilson ve ark. ailesel akciğer kanseri ile ilişkili ilk gen bölgesi olan 6q23-25 gen bölgesini tanımlamışlardır (18). Sonuç olarak akciğer kanserinin etiyolojisinde genetik faktörler olduğu açıktır.

3.1.3 Diğer Akciğer Hastalıkları

Akciğerin malign olmayan hastalıkları ile akciğer kanserleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ile akciğer kanserleri arasında güçlü bir ilişki olduğu ortaya konmuştur. KOAH'ın etiyolojisine bakıldığında tıpkı akciğer kanserlerinde olduğu gibi sigara en önemli faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Akciğer kanser tanısı almış ve sigara kullanmamış kadın hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada hava yolu obstrüksiyonu varlığının anlamlı olarak akciğer kanserleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (19).

İnterstisyel fibrozis, akciğer kanseri ile ilişkilendirilen bir diğer akciğer hastalığıdır. Hubbard ve ark. 890 idiyopatik interstisyel fibrozis tanılı hasta ile 5884 kişilik kontrol grubunu karşılaştırmış ve idiyopatik interstisyel fibrozisli hastalarda, sigara içmeyi bıraksalar bile, akciğer kanseri riskinde belirgin artış olduğunu tespit etmişlerdir (20).

Skleroderma ve asbestozis gibi fibrozan hastalıklarda da akciğer kanseri gelişme riskinde artış söz konusudur. İnterstisyel akciğer hastalıklarının akciğer kanserleri oluşturma mekanizması net olmamakla birlikte kronik inflamasyon, eklenen enfeksiyonlar ve epitelyal hiperplazi oluşumunun neoplastik sürece neden olabileceği düşünülmektedir (21).

3.1.4 Enfeksiyon

Akciğer kanserlerinde enfeksiyonların bir risk faktörü olarak varlığı araştırılmış fakat net bir sonuç elde edilememiştir. HPV, EBV, Klamidya pnömoni, HIV ve Mikobakterium tüberkülozis suçlanan enfeksiyon ajanlarıdır.

HPV kadın genital sistem neoplazmları gibi akciğer neoplazmlarına da neden olabilen bir virüstür. HPV'nin kadın genital sistemde yaptığı epitelyal değişikliklerden yola çıkarak akciğer kanserine sebep olduğu, SHK'ların bir kısmında HPV DNA'nın ortaya konması ile kanıtlanmıştır (22).

EBV virüsü özellikle Asyalı hastalarda nadir bir akciğer kanseri olan lenfoepitelyoma benzeri karsinom ile ilişkili bulunmuş fakat bu ilişki Batılı hastalarda tespit edilememiştir (23).

Klamidya pnömoni ve mikobakterium tüberkülozis gibi etkenlerin oluşturduğu akciğer hastalıklarında ise enfeksiyonun akciğer parankiminde yarattığı hasara bağlı olarak akciğer kanseri riskinin arttığı düşünülmektedir (24,25).

3.1.5 Hava Kirliliği

Hava kirliliği sanayileşmedeki artışla birlikte dünya genelinde büyük bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan bir çalışmada hava kirliliğinin akciğer kanserleri oranlarında %10-40 artışa neden olduğu saptanmıştır (26).

3.1.6 Mesleki kanserojenler

Bazı iş ortamlarında karşılaşılabilen asbest, silika, arsenik, berilyum, kadmiyum, radon, krom, nikel gibi maddelere maruziyetin akciğer kanserlerine neden olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada akciğer kanseri tanılı erkeklerin %10'unun, kadınların ise %5'inin tarif edilen kanserojenler nedeniyle akciğer kanserine yakalandığı bildirilmiştir (27,28).

3.2 Akciğer kanserlerinde epidemiyoloji

Akciğer kanseri insidansı sigara kullanımındaki artışla beraber giderek artmış ve akciğer kanseri dünyada en sık görülen kanser türü haline gelmiştir (29). Akciğer kanseri tüm dünyada kanser olgularının %12.8'inden, kanser nedenli ölümlerin ise %17.8'inden sorumludur (30).

Sigaranın akciğer kanserlerinin %94'ünün nedeni olduğu bilinmektedir. Sigara içenlerde içmeyenlere göre akciğer kanseri riski 24-36 kat daha fazladır. Bununla birlikte pasif içicilerde ise akciğer kanserine yakalanma riski %3.5'tir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) istatistiklerine göre erkeklerin %36'sı kadınların ise %7'si sigara kullanmaktadır.

Akciğer kanserli olgularda tanı sonrası 5 yıllık sağ kalım 1972-1974 yılları arasında %12 iken, 1992-1997 yılları arasında hafif yükselmiş ve %15 olmuştur (31). Amerika Birleşik Devletleri ve batı Avrupa toplumlarında yapılan sigara karşıtı kampanyalar sayesinde akciğer kanseri görülme sıklığı 1980'lerden sonra düşme

eğiliminde olmuştur. Kadınlarda sigara kullanımındaki artışla birlikte Doğu Avrupa ülkeleri ve ülkemizde akciğer kanseri görülme sıklığı artmaktadır.

Akciğer kanseri gelişiminde diğer risk faktörlerinden olan yaş, ırk, cinsiyet, meslek, radyasyon, hava kirliliği, diyet, geçirilmiş akciğer hastalığı sekeli, genetik ve immünolojik faktörlerin etkisi %6'dır. Akciğer kanseri insidansı yaşla birlikte artar ve 6. ve 7. dekatta pik yapar. Gençlerde görülen akciğer kanseri olgularında çoğunlukla altta yatan bir risk faktörü ve aile öyküsü çoğunlukla söz konusudur. Bu olgularda adenokarsinom en sık görülen akciğer kanseri tipidir (29).

3.3 Histolojik Sınıflama

Akciğer kanserlerinin sınıflaması histolojik tipe göre patologlar tarafından yapılmaktadır. Bu sınıflama hastaların tedavi yönetiminin belirlenmesi ve prognoz tahmini açısından oldukça yol göstericidir. DSÖ akciğer tümörlerinin ilk histolojik sınıflamasını 1981 yılında yapmıştır. Aradan geçen zamanda yeni gelişmelerle birlikte akciğer kanserlerinde sınıflama DSÖ tarafından 2015 yılında güncellenmiştir. Bu sınıflamada akciğer tümörleri epitelyal tümörler, mezenkimal tümörler, lenfhistiyositik tümörler, ektopik orjinli tümörler ve metastatik tümörler olmak üzere 5 ana başlık altında toplanmıştır.

Tablo 1: DSÖ 7. Edisyon akciğer tümörleri sınıflaması (AJCC 2015)

Epitelyal tümörler	
Adenokarsinom Lepidik adenokarsinom Asiner adenokarsinom Papiller adenokarsinom Mikropapiller adenokarsinom Solid adenokarsinom İnvaziv müsinöz adenokarsinom Mikst invaziv müsinöz ve non- müsinöz adenokarsinom Kolloid adenokarsinom Fetal adenokarsinom Enterik adenokarsinom Minimal invaziv adenokarsinom Non-müsinöz Müsinöz Preinvaziv lezyonlar Atipik adenomatöz hiperplazi Adenokarsinoma in situ Non-müsinöz Müsinöz	Büyük hücreli karsinom Adenoskuamöz karsinom Pleomorfik karsinom İğsi hücreli karsinom Dev hücreli karsinom Karsinosarkom Pulmoner blastom Diğer ve sınıflandırılmayan karsinomlar Lenfoepitelyoma benzeri karsinom NUT karsinom Tükrük bezi tipi tümörler Mukoepidermoid karsinom Adenoid kistik karsinom Epitelyal-miyoeptelyal karsinom Pleomorfik adenom
Skumöz hücreli karsinom Keratinize skumöz hücreli karsinom Non-keratinize skumöz hücreli karsinom Bazaloid skumöz hücreli karsinom Preinvaziv lezyon Skumöz hücreli karsinoma in situ	Papillomlar Skumöz hücreli papillom Ekzofitik İnverted Glandüler papillom Mikst skumöz ve glandüler papillom
Nöroendokrin tümörler Küçük hücreli karsinom Kombine küçük hücreli karsinom Büyük hücreli nöroendokrin karsinom Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom Karsinoid tümörler Tipik karsinoid Atipik karsinoid Preinvaziv lezyon Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücreli hiperplazi	Adenomlar Sklerozan pnömositom Alveolar adenom Papiller adenom Müsinöz kistadenom Müköz bez adenomu

Mezenkimal Tümörler

Pulmoner hamartom
Kondrom
PEComatöz tümörler
 Lenfanji leiomyomatozis
 Benign PEComa
 - Şeffaf hücreli tümör
 Malign PEComa
Konjenital peribronşial miyofibroblastik tümör
Diffüz pulmoner lenfanjiomatozis
İnflamatuvar miyofibroblastik tümör
Epiteloid hemanjiyotelyoma
Plöropulmoner blastom
Sinoviyal sarkom
Pulmoner arter intimal sarkom
EWSR1-CERB1 translokasyonlu pulmoner miksoid sarkom
Miyoeptelyal tümörler
 Miyoeptelyoma
 Miyoeptelyal sarkom

Lenfhistiyositik tümörler

MALT lenfoma
Diffüz büyük B hücreli lenfoma
Lenfomatoid granülomatozis
İntravasküler büyük B hücreli lenfoma
Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis
Erdheim-Chester hastalığı

Ektopik orjinli tümörler

Germ hücreli tümörler
 Matür teratom
 İmmatür teratom
İntrapulmoner timoma
Melanom
Meningiom, NOS

Metastatik tümörler

3.3.1 Adenokarsinom

Glandüler diferansiasyon ve müsin üreten, pnömosit belirteçleri eksprese eden malign epitelyal tümördür. Periferik yerleşimli bir tümör olmasına rağmen, solid ve mikropapiller baskın tip adenokarsinomların santral yerleşimli olabileceği de bildirilmiştir. Plevra boyunca yayılım gösterip mezotelyomayı taklit edebilir (Ps domezotelyomat z adenokarsinom).

Morfolojik olarak çoğu alt tipleri içerebilen heterojen bir yapıya sahip olmasından dolayı tanı vermedeki zorlukları çözmek için non-müsinöz adenokarsinoma 'baskın' terimi eklenmiştir. %5'in üzerinde bir subtip i erdi inde bu subtip baskın olarak kullanılmalı ve her kesitte bu subtip görülmelidir. Paternler arasında prognoz farklılığı olması nedeniyle baskın patern mutlaka belirtilmelidir (32).

Preinvaziv lezyonlar;

Atipik adenomatöz hiperplazi

Atipik adenomatöz hiperplazi (AAH) genellikle karsinom içeren, özellikle de adenokarsinom içeren materyallerde bulunur. AAH varlığının prognostik bir önemi yoktur (33). Nadiren karsinom içermeyen akciğer parankiminde de bulunur. Makroskopik olarak bu lezyonları tespit etmek zordur. Bazen küçük çaplı,  evre dokudan hafif renk de i ikli i gösteren lezyon (≤ 5 mm) şeklinde görülür. Sıklıkla hafif interstisyel kalınlaşma ile birlikte hafif- orta derecede atipi gösteren pnömositler ile karakterizedir. Ana ayırıcı tanı adenokarsinom in-situ ve reaktif de i ikliklerdir.

Adenokarsinoma in-situ

Adenokarsinoma in-situ genelde lezyonu çevreleyen parankim ile keskin geçiş gösteren, 5 mm'den büyük, 3 cm'den küçük lezyonlardır. AAH ile kar ıla tırıldı ında, in-situ adenokarsinom hücreleri daha kolumnardır, üst üste binme gösterir ve sitolojik atipisi belirgindir. Lepidik paternde büyür ve stromal invazyon, vasküler invazyon ya da perinöral invazyon göstermezler.

AAH ve adenokarsinoma in-situ tanısı küçük biyopsilerle ve sitolojik preparatlarla konulamaz. Bu tanılar sadece rezeksiyon materyallerinde verilebilir.

Akciğer adenokarsinomunun invaziv tümörleri;

Minimal invaziv adenokarsinom

3 cm veya daha küçük tek lezyonlardır. Baskın olarak lepidik adenokarsinom paternine sahip olup, 5mm veya daha küçük invaziv odak içerirler. Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntülemelerde baskın olarak buzlu cam opasitesi şeklinde olup, infiltrasyon odaklarına karşılık gelen solid odaklar içerir (34). İn-situ adenokarsinomda olduğu gibi minimal invaziv adenokarsinom da neredeyse her zaman non-müsinöz tümör grubundandır.

Lepidik adenokarsinom

Lepidik varyant minimal invaziv adenokarsinoma ve adenokarsinoma in-situ'da görülen histopatolojik bulgulara benzeyen, tipik olarak alveol duvarları boyunca büyüyen atipik pnömositik hücrelerden oluşur. İnvaziv odak çapı 5 mm'nin üzerindedir. Non-müsinöz bir tümördür (32).

Asiner adenokarsinom

Baskın olarak neoplastik bezlerden oluşur. Bazen lümen boşluğunun olmadığı, nükleusların periferik yerleşip sitoplazmalarının orta kısımda toplandığı yuvarlak kümeler şeklinde de görülebilir. Lepidik paternde alveolar kollaps olduğunda bu yapıyı asiner yapıdan ayırmak oldukça zordur. Bu durumda eğer alveolar yapı ortadan kalkmış ve/veya desmoplastik stroma oluşmuş ise asiner patern düşünülmelidir. Kribriform yapılar genellikle asiner yapı ile bütünleştirilmiş olsa da son zamanlarda kribriform yapının daha agresif bir davranış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (32).

Papiller adenokarsinom

Çoğunlukla fibrovasküler korlar etrafında dizilmiş neoplastik hücrelerden oluşur. Eğer asiner ve alveolar boşluklar papiller yapılar ile doldurulmuş ise papiller adenokarsinom olarak sınıflandırılmalıdır. Desmoplastik stroma bu patern için gerekli değildir (32).

Mikropapiller adenokarsinom

Sıklıkla küçük papiller korlardan oluşur. Fibrovasküler korların yokluğu mikropapillaları papillalardan ayıran morfolojik özellikleridir. Mikropapillalar alveol lümenine bağlı veya alveol içerisinde yüzer halde olabilirler ve bazen küçük gruplar halinde kolon adenokarsinomlarındaki tomurcuklanmaya benzer şekilde invazyon yapabilirler. Kötü prognostik faktör olması nedeniyle %1 oranında görülse dahi tanıda mutlaka belirtilmelidir (32).

Solid adenokarsinom

Bu varyant papiller, mikropapiller, asiner veya lepidik paternli adenokarsinomların poligonal hücrelerinin mikroskopik tanınabilir yapılara sahip olmayan, tabaka oluşturmuş komponentlerinden oluşur. Tümör tamamen solid yapıdan oluştuğunda histokimyasal olarak müsin içermesi (2mm²'de müsin içeren 5 ve daha fazla hücrede) bu tanıyı destekler. Bu tümörün özellikle SHK ve büyük hücreli karsinomadan (BHK) ayrımı yapılmalıdır (32).

Pulmoner adenokarsinomların büyük çoğunluğu CK7 ile diffüz pozitif ve yaklaşık %80'i TTF-1 ve Napsin A eksprese ederler. TTF-1 özellikle lepidik ve papiller paternlerde yüksek oranda pozitif iken, solid baskın adenokarsinomlarda pozitiflik oranı daha düşüktür. Neoplazmda p63 ekspresyonu olmayabilir, fakat p40 her zaman negatiftir.

İnvaziv müsinöz adenokarsinom

Eski sınıflamada müsinöz bronkoalveolar karsinoma olan invaziv müsinöz adenokarsinom, goblet hücresi görünümünde kolumnar hücrelerden oluşur. Genelde bol miktarda intrasitoplazmik müsin içerir. Hücresel atipi genellikle belirsiz ya da yoktur. Çevre alveol yapıları çoğunlukla müsin ile doludur. İnvaziv müsinöz adenokarsinom sıklıkla lepidik baskın büyüme paterni göstermesine rağmen, çok sayıda örnekleme yapıldığında desmoplastik stromaya sahip invaziv odak bulunur. Müsinöz adenokarsinomlarda lepidik baskın patern terimi kullanılmaz. Eğer invaziv müsinöz adenokarsinom ve non-müsinöz adenokarsinom komponentleri bir aradaysa, yani her iki komponenti % 10 oranında içeren bir tümör var ise, tanı mikst invaziv müsinöz ve non-müsinöz adenokarsinom olarak verilmelidir (32).

Kolloid adenokarsinom

Alveolar boşluklarda bol miktarda müsin havuzları ile karakterizedir. Ekstrasellüler müsin havuzları alveol boşluklarını doldurup şişirir ve alveol duvarlarını destrükte eder. Müsin havuzları akciğer parankimine geçip lepidik tarzda büyüme gösteren goblet benzeri kolumnar hücreler şeklinde görülebilir. Alveolar yapının altında müsin havuzlarının bulunması ve alveol yapılarını döşeyen dağınık tümör hücrelerinin varlığı sayesinde invaziv müsinöz tümörden ayrılır (32).

Fetal adenokarsinom

Fetal akciğerin psödoglandüler fazına benzer morfolojik özellikler gösteren silyasız, glikojenden zengin endometriyum bezlerine benzer yapıda glandlardan oluşur. Düşük ve yüksek dereceli tipleri vardır. Düşük dereceli tipinde nükleer atipi azdır, morül formasyonu görülür ve neoplastik glandlar fibromiksoid stroma ile çevrilidir. Yüksek dereceli tipinde ise daha belirgin nükleer atipi, daha az morül yapıları ve nekroz oluşumu vardır. Düşük dereceli fetal adenokarsinom; TTF-1, Beta katenin, β -ER ve çoğu nöroendokrin markırları eksprese eder. Yüksek dereceli fetal adenokarsinom; AFP, glipikan-3 ve SALL4 eksprese eder. Endometriyozisten TTF-1 eksprese etmesi, malign sitolojik özellikleri, ER/PR reseptörleri bulunan karakteristik stromanın yokluğu ile ayrılır. Ayrıca endometriyal adenokarsinomlardan ER/PR ve Pax 8 ekspresyonunun olmaması ile ayrılır (32).

Enterik adenokarsinom

Asiner, kribriform veya bez yapılarından oluşan kolorektal adenokarsinoma benzeyen tümördür. Bu tanı için tümörün en az % 50'si enterik paternden oluşmalıdır. Sıklıkla immünohistokimyasal olarak CDX2, CK20 veya MUC-2 eksprese ederler. Değişken oranda TTF-1 pozitifliği görülebilir, fakat primer kolorektal adenokarsinomlar da zaman zaman TTF-1 pozitifliği gösterebilir. Bu durumda primer akciğer enterik adenokarsinomu tanısı için mutlaka klinik olarak kolorektal karsinom yokluğu araştırılmalıdır (32).

3.3.2 Skuamöz Hücreli Karsinom

Preinvaziv lezyonlar;

Skuamöz hücreli displazi ve skuamöz hücreli karsinoma in-situ

Ağır sigara içicilerde görülür ve hastalar genellikle asemptomatiktir. İnterstisyel pnömoni ve fibrozan interstisyel akciğer hastalığı gibi akciğer kanser riskini arttıran akciğer hastalıkları zemininde gelişirler. Bronkoskopide yassı nodüler lezyonlar olarak saptanırlar.

Skuamöz hücreli karsinomun invaziv tümörleri;

Keratinize ve non-keratinize skuamöz hücreli karsinom

Ana segmental bronş içerisinde santralde yerleşir. Sigara içme alışkanlığı ile doğrudan ilişkili olup erkeklerde daha sık görülür. Nadiren papillom zemininde gelişebilir ve bu zeminde gelişen tümörler HPV pozitifdir.

SHK tanımlayıcı özellikleri skuamöz inci oluşumu, hücreler arasındaki köprüleşmeler ve keratinizasyondur. Bu bulgular diferansiasyon derecesine bağlı olarak değişik oranlarda görülebilir. Bazı nonkeratinize SHK'lar ürotelyal karsinoma benzer morfolojik özellikler gösterebilir.

İmmünohistokimyasal olarak keratinize skuamöz hücreli karsinomlar p40 diffüz pozitifdir ve bu belirteç p63, CK5 ve CK5/6 'ya göre daha spesifiktir. Non-keratinize SHK diffüz olarak p40, p63, CK5 ve CK5/6 pozitif iken, nadiren zayıf oranda TTF-1 pozitifliği gösterebilirler (32).

Bazaloid skuamöz hücreli karsinom

Periferik palizatlanma ve lobüler yapılanma gösteren küçük hücre proliferasyonundan oluşan kötü diferansiye malign epitelyal tümördür. Tanı için bazaloid komponentin %50'nin üzerinde olması gerekir (32).

3.3.3 Nöroendokrin Tümörler

Bu grupta tipik karsinoid, atipik karsinoid, KHK ve BHNEK bulunur. İleri yaş, tütün kullanımı, erkek cinsiyet BHNEK ve SHK için agresif klinik seyir ile karakterize iken tipik ve atipik karsinoid tümörlerde karakteristik özellikler değildir.

Preinvaziv lezyonlar;

Diffüz idiyatik nöroendokrin hücre hiperplazisi

Karsinoid tümörlerin prekürsör lezyonudur. Bronşiolde sınırlı, izole ya da küçük gruplar yapmış nöroendokrin hücre varlığı ile karakterizedir. Nöroendokrin proliferasyon akciğerin fibröz obliterasyonuna neden olabilir ve bunun sonucu olarak klinik ve radyolojik küçük hava yolu obstrüksiyonu bulgusu verebilir (32).

Küçük hücreli karsinom

Tüm akciğer kanserlerinin %13'ünü oluşturur. Santral yerleşim gösterip hiler yapıları invaze eder ve çoğunlukla ilerlemiş hastalık olarak karşımıza çıkar. Sigara kullanımıyla doğrudan ilişkilidir. Transbronşial biyopsilerde hücre gruplarında belirgin ezilme artefaktı görülür. Nekroz yaygındır ve mitoz oldukça fazladır. Büyük doku örneklerinde organoid patern (periferik palizat dizilimi, rozetler), psödopapiller patern gibi nöroendokrin gelişme paterni gösterebilir. İmmunohistokimyasal olarak nöroendokrin belirteçlerle (Kromogranin A, sinaptofizin, CD56) pozitif boyanır ve Ki-67 proliferasyon indeksi %50'den fazladır (32).

Büyük hücreli nöroendokrin karsinom

Çekirdekçik belirginliği gösteren geniş sitoplazmalı, bol nekrozlu, yüksek mitotik aktiviteye sahip, rozet formasyonu ve palizatlanma gibi nöroendokrin büyüme paterni gösteren lenfositlerin üç katı büyüklüğünde hücrelerden oluşan bir nöroendokrin karsinom alt tipidir. İmmünhistokimyasal olarak KHK ile benzer boyanır. Bu iki tümörün ayrımı morfolojik olarak yapılır.

Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom ise BHNEK ile birlikte herhangi bir oranda adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, dev hücreli karsinom ve/veya iğsi hücreli karsinom komponentlerinin de olmasıdır (32).

Tipik ve atipik karsinoid tümörler

Ortalama yaş 45-55 olmakla birlikte, her yaşta görülebilir. Cinsiyet ayrımı yoktur. Klinik olarak hastaların %50'si asemptomatiktir. En sık karşılaşılan semptomlar; dispne, hemoptizi ve postobstrüktif pnömoni olup bu semptomlar sıklıkla santral lezyonlarda görülür. Periferik lezyonlar genellikle insidental olarak saptanır.

Cushing sendromu, akromegali gibi paraneoplastik sendromlar nadiren görülür. Hastaların %5'inde MEN Tip I eşlik edebilir. Tipik karsinoid ve atipik karsinoid morfolojik özellikleriyle birbirlerinden ayrılır. 2 mm²'de 2 ve üzerinde mitoz olması, punktate tarzda nekroz varlığı atipik karsinoid tümörü destekleyen bulgulardır (32).

3.4 Evreleme

Akciğer kanserlerinin evrelenmesinde tümör boyutunun, tümör invazyon özelliklerinin, bölgesel lenf nodlarının tutulumunun ve uzak metastaz durumlarının değerlendirildiği TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu evreleme sistemi hastalığın tedavi yöntemlerinin ve prognozunun belirlenmesi konusunda ortak tutum oluşturulması açısından en değerli evreleme yöntemidir. TNM evrelemesi kullanılarak belirli alt tiplerin bir araya getirilmesi ile klinik olarak evre grupları oluşturulmuştur. Bu evre gruplarında aynı gruptaki vakaların prognozu benzerdir. Güncel uygulamada 8. TNM evrelemesi kullanılmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2: Akciğer tümörlerinin klinik evrelemesi (AJCC 8. Edisyon)

		N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3		IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4		IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

Tablo 3: Akciğer tümörlerinin patolojik evrelemesi (AJCC 8. Edisyon)

Primer tümör	
pTx	Primer tümörün belirlenememesi veya balgam ya da bronşial yıkama sıvılarında malign hücrelerin tespit edilip görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi
pT0	Primer tümör kanıtı yok
pTis	Tis (SCIS): Skuamöz hücreli karsinoma in situ
	Tis (AIS): Adenokarsinoma in situ: ≤ 3 cm ve tamamen lepidik paternden oluşan adenokarsinom
pT1	T1mi: Minimal invaziv karsinom: ≤ 3 cm ve baskın olarak lepidik paternden oluşan, invazyon çapı ≤ 5 mm olan adenokarsinom
	T1a: Boyutu ≤ 1 cm olan tümör veya invazyonu bronş duvarında sınırlı ve ana bronkusun proksimaline doğru uzanan herhangi bir boyuttaki tümör
	T1b: Boyutu > 1 cm, ≤ 2 cm olan tümörler
	T1c: Boyutu > 2 cm, ≤ 3 cm olan tümörler
pT2	Boyutu > 3 cm, ≤ 5 cm olan tümörler veya aşağıdaki özelliklerde herhangi birini karşılayan tümörler - Karinaya uzaklıktan bağımsız ana bronş invazyonu yapan karina invazyon olmayan tümörler - Viseral plevra invazyonu (pL1 veya pL2) - Akciğerin bir kısmını veya tamamını tutan, hiler bölgeye uzanan atelektazi ve obstruktif pnömoni bulguları
	T2a: Boyutu > 3 cm ve ≤ 4 cm olan tümörler
	T2b: Boyutu > 4 cm ve ≤ 5 cm olan tümörler
pT3	Boyutu > 5 cm ve ≤ 7 cm olan tümörler veya parietal plevraya (pL3), göğüs duvarına, frenik sinire veya parietal perikardiyuma direkt invazyon yapan tümörler veya aynı lobda primer tümör nodülleri
pT4	Boyutu > 7 cm olan tümörler veya diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laryngeal sinir, özofagus, vertebral korpus veya karina invazyonu olan tümörler veya ipsilateral farklı loblarda tümör nodülleri varlığı

Lenf nodu evresi	
pNx	Bölgesel lenf nodları belirlenemez
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
pN1	Direkt invazyon ile metastaz da dahil, ipsilateral peribronşial ve/veya ipsilateral hiler lenf nodu, ve intrapulmoner lenf nodu metastazı
pN2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz
pN3	Kontralateral mediastinal lenf nodu, kontralateral hiler lenf nodu, ipsilateral veya kontralateral skalen lenf nodu veya supraklavikuler lenf nodu metastazı

Uzak metastaz (M)	
pM1a	Kontralateral lobda plevral veya perikardiyal nodül veya malign plevral/perikardiyal efüzyon oluşturmuş tümör nodülü veya nodülleri
pM1b	Bölgesel olmayan lenf nodu metastazlarını da içeren tek ekstratorasik organ metastazı
pM1c	Tek veya çok sayıda ekstratorasik organda multiple metastaz

3.5 Tümör ve İmmün Sistem

3.5.1 Tümör Oluşum Mekanizmaları

Tümör gen ekspresyonundaki değişiklikler sayesinde normal hücrelere göre çoğalma yeteneği artar ve ölümsüzleşir (35). Bu nedenle kanser, gen ekspresyonundaki değişiklikler sonucunda oluşan genetik zemine sahip bir hastalıktır (36).

Kanser hücreleri çoğunlukla somatik mutasyon gösterse de kalıtsal formları da mevcuttur. Kalıtsal olarak ortaya çıkan formlar hücre büyümesi ve apoptoz üzerinden etkisini ortaya çıkardığından, bu genler 1997 yılında Kinzler ve Vogelstein tarafından ‘bekçi genler’ olarak isimlendirilmişlerdir (37).

Hücre çoğalması üzerinde etkili gen grupları protoonkogenler ve antionkogenlerdir. Bu genlerdeki ekspresyon bozuklukları hücre çoğalması üzerindeki kontrol mekanizmasının kalkmasına neden olur.

Protoonkogenler: Hücre çoğalmasını kontrol eden gen grubudur. Protoonkogenler mutasyona uğradığında onkogenlere dönüşür. Onkogenler ise hücrelerde kontrolsüz çoğalmaya ve sonuç olarak kanser oluşumuna neden olur (38).

Antionkogenler (Tümör süpresör genler): Hücre çoğalmasını durduran veya geciktiren genlerdir. Bu genlerde mutasyon olması durumunda genler inhibe olur ve hücre proliferasyonu durdurulamaz. Kontrolsüz çoğalma ise kanser ile sonuçlanır (35,38) .

Kanser, protoonkogenler ve tümör süpresör genler üzerinde oluşan mutasyon yığınının sonucu meydana gelir. Bu mutasyonlar günümüzde farklı kanser türlerinde tanımlanmaya başlanmıştır. Protoonkogenlerdeki bu mutasyonlar çeşitli yollarla meydana gelebilmektedir. Bunlar nokta mutasyonları, gen amplifikasyonu, kromozomal translokasyonlar ve rearrajanlar, gen transdüksiyonları ve delesyonlardır (36,37).

Protoonkogenlerin hücrenin çoğalma, farklılaşma ve apoptozis gibi temel olaylarda görev alan hücre yüzey molekülleri ve hücre içi sinyal molekülleri için gerekli proteinleri kodlayan genler olduğu bilinmektedir. Bu nedenle protoonkogenler üzerinde meydana gelen mutasyonlar, hücre yaşam döngüsünde ağır hasar sonucu kanser ile sonuçlanabilmektedir (36,37).

3.5.2 Kanserın İmmün Düzenlenmesi

Kanserın immün düzenlenmesi, kanserin üç E'si adı verilen, ingilizce '*Elimination* (Bertaraf etme)', '*Equilibrium* (Denge)' ve '*Escape* (Kaçış)' kelimelerinin ilk harflerini temsil eden üç farklı olay örgüsü sonucu oluşmaktadır (39).

Eliminasyon, tümör hücrelerin immün sistem tarafından yok edilmesi durumudur. Denge (*Equilibrium*), immün sistemine karşı hayatta kalmayı başaran tümör hücrelerinin seçilmesi veya bu hücrelerin arttırılması işlemidir. Kaçış (*Escape*), oluşan tümörün immün sistemi yeterli kişilerde yayılmaya devam etmesidir (39,40).

Eliminasyon süreci başarı ile sonuçlandığında tümör hücreleri tamamen ortadan kaldırılmış olur ve bu süreç dört fazdan oluşur. İlk fazda, tümör belirli bir büyümeye ulaşır doku invazyonu yapmaya başlar. Bu durumda stromajenik ve anjiyojenik proteinlerin yapısı. Tümörün invazyon göstermesi ile birlikte çevre dokuda

hasar meydana gelir. Bu hasara karşılık immün yanıt oluşturur. T hücreleri, makrofajlar, NK hücreler ve dendritik hücreler hasarlı dokuda kümelenir ve INF γ salgılarlar (39,40).

Eliminasyonun ikinci fazında INF γ , proliferasyonu durdurucu ve apoptozisi uyarıcı etkileriyle tümör hücrelerini doğrudan öldürür. Yine INF γ , tümör hücreleri ve normal çevre dokudan kemokinlerin (CXCL9- CXCL10 ve CXCL11 gibi) salgılanmasını uyarır. Yeni damar oluşumunu baskılayıcı etkileri olan bu kemokinler sayesinde tümör hücrelerinin ölmesi ve daha fazla makrofaj ve dendritik hücrenin ortamda kümelenmesi sağlanır. Öldürülen tümör hücrelerine ait debriler dendritik hücreler ile en yakın lenf düğümüne götürülür (39,40).

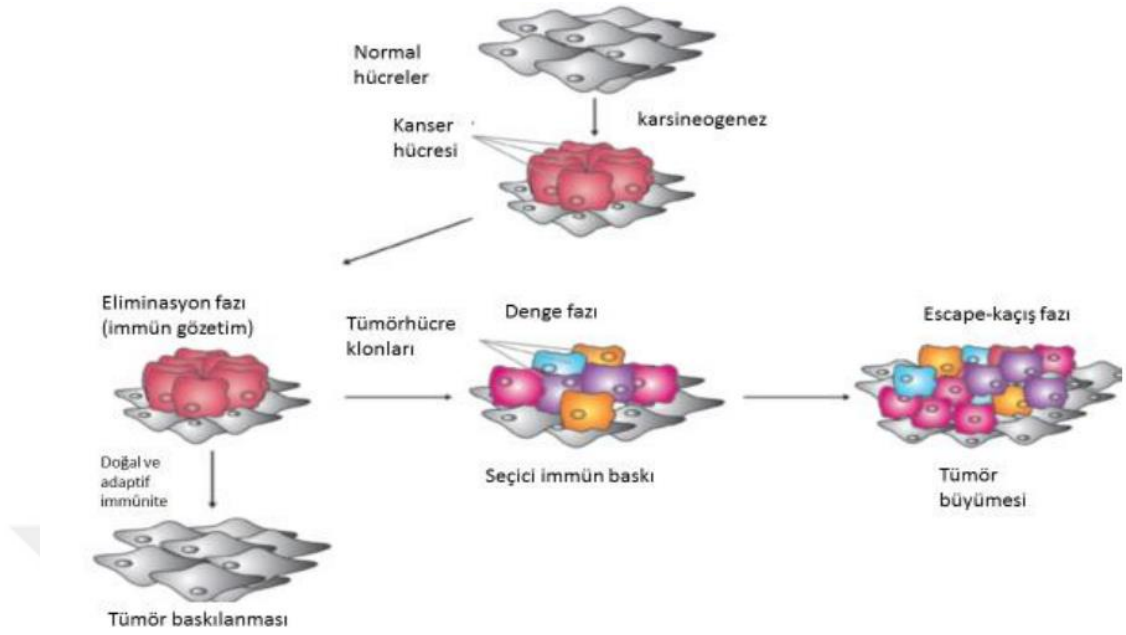
Eliminasyonun üçüncü fazında, TNF salgılanması ile birlikte apoptozu arttırıcı ligand, perforin, reaktif oksijen ve nitrojen araçları meydana gelir. Bu sayede daha fazla tümör hücresi öldürülür. Lenf düğümüne giden antijenler sayesinde tümöre özgü CD4+ ve CD8+ T hücreler oluşur (39,40).

Eliminasyonun dördüncü fazında ise CD4+ ve CD8+ T INF γ tarafından immünojenik özellikleri ortaya çıkarılmış tümör hücrelerini öldürürler (39,40).

Equilibrium yani denge sürecinde eliminasyondan kaçan tümör varyantı belirli bir dengeye ulaşır. T hücreleri ve INF γ ise özellikle mutasyon hızı yüksek tümör hücrelerini seçer. Bu süreçte birçok varyant yok edilirken bir taraftan da immün sistem saldırılarına çok daha dirençli yeni mutasyonlar oluşur. Bu sürecin yıllarca sürdüğü düşünülmektedir (39,40).

Escape yani kaçış sürecinde ise immün sistemden kurtulan, öldürülmeye duyarsız hale gelen tümör hücreleri, kanser hücrelerinin genel doğası gereği, kontrolsüz bir şekilde çoğalmaya başlar (39,40).

Bütün bu süreçler sonunda ise immün sistemi sağlam kişilerde kanser süreci başlamış olur.



Şekil 1: Kanser in immün düzenlenmesi (41)

3.5.3 İmmün Kontrol Noktaları

Tümör hücrelerinin çoğalması ile birlikte sağlıklı bireylerde immün sistem aktive olur. İmmün sistemde görevli başlıca hücreler; NK (Doğal öldürücü) hücreler, makrofajlar, dendritik hücreler, T lenfositler ve B lenfositlerdir. Bu hücrelerden T lenfositler tümör hücrelerine karşı immün yanıtta en etkili hücrelerdir.

T lenfositler başlıca CD4+ ve CD8+ T lenfositler olmak üzere iki gruba ayrılır. CD4+ T lenfositler ise T helper (Th) ve T regülatör (Treg) hücreler olmak üzere ikiye ayrılır. Antijen sunan hücreler (ASH) majör doku uyumluluk kompleksi II (MHC II) ile tümöre ait antijenleri Th hücrelerine sunar. Th hücreleri ise Th1 ve Th2 yanıtını indükleyip B hücreleri aktive ederek antikor aracılı immün yanıt meydana getirir. Treg hücreler ise tümör hücrelerine karşı oluşan immün yanıtı baskılayarak dengeyi sağlar. Dolayısıyla Treg hücrelerinin fazla aktivasyonu tümör hücrelerinin immün yanıtı kaçırmalarını sağlar (42).

Naif CD8+ T lenfositlerin aktive olabilmesi için öncelikle ASH'ler tarafından MHC ile sunulan tümöre ait antijenik peptid yapılarının T lenfositlerdeki T hücre reseptör kompleksi (TCR) ile birleşmesi gerekir. Bu aşama T lenfositlerin aktive

olabilmesi için tek başına yeterli değildir. Aktivasyonunun tamamlanabilmesi için ko-stimulasyon gereklidir. Naif T lenfositlerin en önemli ko-stimülatör sinyali T lenfositler üzerindeki CD28'in ASH üzerindeki CD80/86 ile etkileşimidir. Böylece naif T lenfosit aktive T lenfosit formuna geçmiş olur. Ko-stimülatör uyarının olmaması halinde T hücre yanıtı oluşmaz ve antijene karşı anergi gelişir (43).

İmmün sistemin denge halinde çalışabilmesi için negatif ko-stimülatörlere de ihtiyaç vardır. CTLA-4 ve PD-1 immün kontrol noktalarında en iyi bilinen negatif ko-stimülatörlerdir. Bunlar anerjinin devamını sağlayarak otoimmünitenin engellenmesine ve inflamasyon durumlarında aşırı immün cevap nedeniyle doku hasarının oluşmasına engel olurlar (42).

Ko-stimülatör reseptör ailesi iki büyük süper antijen ailesinden oluşur. Bunlar immünglobulin süper ailesi (IGSF) ve tümör nekrozis faktör reseptör süper ailesidir (TNFRSF).

1. İmmünglobülin süper ailesi: CD28 ve ICOS ko-stimulan olarak yer alırken, CTLA-4, TIM3, LAG-3, PD-1, BTLA, VISTA ve CD160 ko-inhibitör etki gösterir.
2. Tümör nekrozis faktör reseptör süper ailesi: CD30, CD40, CD137, GITR ve OX40 bu grupta yer alan ko-stimulan moleküllerdir.

İmmünglobülin süper ailesi

CTLA-4: Klinik olarak hedef alınan ilk immün kontrol noktası CTLA-4'tür. CTLA-4'ün CD80/CD86 ligandlarına olan afinitesi CD28'den çok daha fazladır. Bu nedenle CD28'in ligandlarına bağlanmasını engelleyerek T hücre aktivasyonunu engeller. Bir diğer yöntemi ise ASH'lerin üzerindeki CD80/CD86 ligandları uzaklaştırarak sinyal bağımsız T hücre inhibisyonu yapar (44).

Treg hücrelerin yüzeyinde de CTLA-4 gibi immün kontrol noktaları vardır. CTLA-4 inhibisyonu Treg hücrelerin de fonksiyonunu inhibe eder. Böylece tümör mikro çevresinde Treg hücreleri tarafından oluşturulan immünsupresif etki ortadan kalkar (45).

CTLA-4'ün yokluğu T hücrelerinin aşırı aktivasyonu ile birlikte ciddi doku hasarı oluşumuna neden olur. CTLA-4'ün hücre yüzey ekspresyonunda görevli çapa

proteini (LRBA) eksikliği de T hücrelerinin organ infiltrasyonu ve otoimmün sitopenilere neden olur (46).

Lenfosit aktivasyon geni-3 (LAG-3, CD223): T lenfositlerde, NK hücrelerde, B lenfositlerde ve dendritik hücrelerde eksprese edilir. T hücre aktivasyonundan 24 saat sonra ekspresyon düzeyi artmaya başlar. PD-1 gibi negatif ko-stimulatördür. LAG-3'ün ana ligandı MHC-II'dir ve bu liganda CD4'ten daha fazla afiniteye sahiptir. Asıl görevinin Treg hücreler üzerinde olduğu düşünülmektedir (47).

TİM-3: CD4+ T lenfositlerde eksprese edilir. Th1 ve Th17 sitokinlerini düzenler. Ligandı olan Galektin-9 ile etkileşime girip hücre ölümünü tetikleyerek Th1/tc1 fonksiyonu üzerinde negatif düzenleyici etki gösterir (48,49).

BTLA: HVEM ligandı üzerinden naif CD8+ T lenfositlerin aktive formuna dönüşmesini engeller. Buna rağmen CD8+ T lenfositler üzerinde oldukça fazla eksprese edilir. CD160 ve LIGHT (TNFSF14) ligandları üzerinden immün inhibisyon ve aktivasyon yapabilir (50).

PD-1: CTLA-4'ün aksine PD-1 naif T lenfositlerde eksprese edilmez. Doğal immün dirençte T lenfositler tümör hücreleri ile karşılaştıklarında aktive olan onkogenik yollar ile PD-L1 ekspresyonu artar (51). Adaptif immün dirençte ise aktive T lenfositlerden salınan IFN γ gibi sitokinlerin tümör hücresinde STAT3 gibi yolları aktive etmesi sonucu tümör hücre yüzeyinde PD-L1 ekspresyonu artar (43).

PD-1'in PD-L1 ve PD-L2 olmak üzere iki adet ligandı vardır. PD-1'in T lenfositler üzerindeki inhibisyon etkisini gösterebilmesi için bu ligandlara bağlanması gerekir. Tümör hücrelerinde çoğunlukla PD-L1 ligandı bulunur. Yapılan fare deneylerinde PD-L1 inhibisyonu ile birlikte tümöre karşı oluşan immün yanıtın azalttığı ve tümör hücrelerinin çoğalmaya devam ettiği görülmüştür (52).

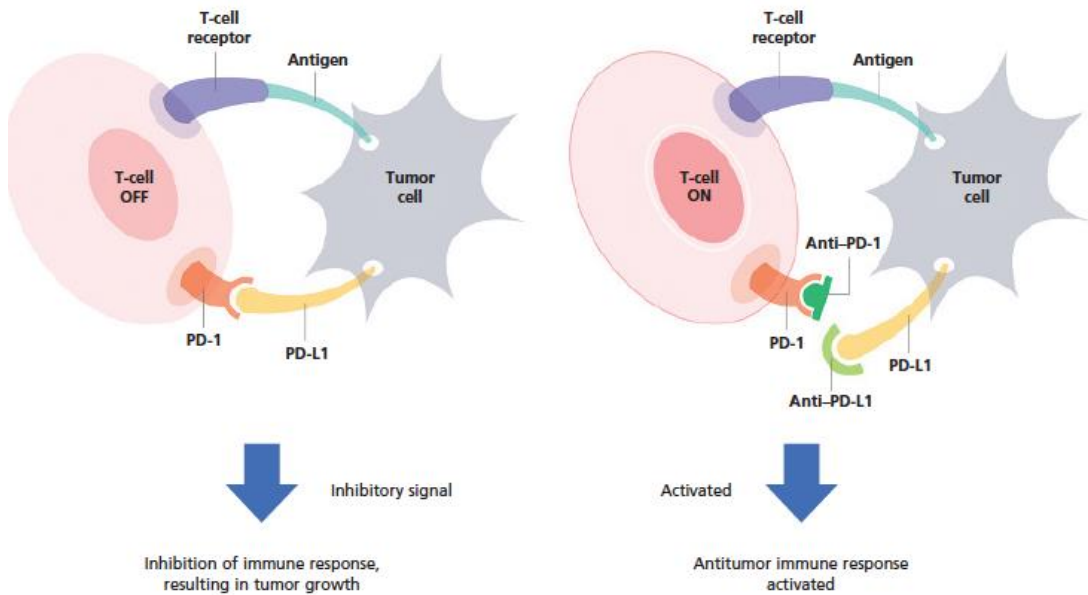
PD-1 sadece T lenfositlerde değil NK ve B lenfositler üzerinde de eksprese edilir. Bu nedenle PD-1 inhibisyonu ile birlikte NK hücrelerinin tümör hücrelerini öldürücü etkisi artar ve B lenfositlerde antikor salınımı sağlanır (43).

PD-1, immünglobülin değişken bölgesi benzeri parça (IgV domain), sap, transmembran parçası ve sitoplazmik kuyruktan oluşur. Sitoplazmik kuyruğun immünreseptör tirozin bazlı inhibisyon motifi (ITIM) ve immünreseptör tirozin bazlı

değiştirme motifi (ITSM) olmak üzere iki parçası vardır. ITIM ve ITSM üzerindeki fosforile tirozinler Scr- homolog fosfataz'a (SHP) bağlanır. SHP ise T hücre aktivasyonu sırasındaki ara molekülleri defosforile ederek T hücre reseptör sinyallerini baskılar (53,54).

PD-1 yolağının asıl hedefi hücre sağ kalımı, büyüme ve çoğalmasında görevli PI3K-Akt-mTOR yolağıdır. Diğer yolaklar ise Ras-MEK-ERK, LCK-ZAP70, ve p38-BATF yolağıdır (50).

PD-1 Ras-MEK-ERK yolağı üzerinden hücre döngüsünün ilerlemesini, farklılaşmayı ve IL-2 salınımını, LCK-ZAP70 yolağı üzerinde proliferasyon ve hücre döngüsünü engeller. BATF ve p38 yolağı üzerinden ise apoptozis ve otofajiyi uyarır, hücre diferansiasyonunu engeller (43).



Şekil 2: Anti PD-1 ve anti PD-L1 ilaçların etki mekanizmaları (55)

Tümör nekroz faktör süper ailesi:

CD40: CD4+ T lenfositlerin yüzeyinde bulunan CD154 olarak da bilinen CD40L ligandına sahiptir. Naif T lenfositlerin aktivasyonunda ve diferansiasyonunda ko-stimülatör etkilidir (56).

CD137: CD137 ligandna bağlandığı zaman T hücre proliferasyonunu uyarır. Ayrıca CD8+ T lenfositleri aktivasyonun tetiklediği hücre ölümünden de korur (56).

GITR: Antijen sunan hücreler tarafından eksprese edilir. Treg hücrelerin etkisini azaltarak T hücre fonksiyonlarını stimüle eder (56).

OX40: CD134 olarak bilinir. Treg hücrelerin aktivasyonunu ve diferansiasyonunu engelleyerek ve sitokin salınımını düzenleyerek ko-sitümlatör etki gösterir (56).

CD30: Ligandı CD153 olup aktive T ve B lenfositlerde eksprese edilir. Apoptozunu indükler ve CD8 üzerinden otoimmüniteyi önler (57).

3.5.4 İmmünoterapi

İmmünoterapideki temel amaç hastayı kendi tümörüne karşı aktif olarak bağışıklamayı ve hastanın kendi anti-tümör yanıtlarını uyarmayı amaçlamaktadır. Günümüzde tümör tedavisi normal doku hücrelerine de zarar veren kemoterapi ve radyoterapiden oluşmaktadır. İmmün yanıtın spesifik olmasından dolayı, tümöre özgü bağışıklığın normal dokuya zarar vermeden seçici olarak tümör hücrelerini yok etme esasına dayanmalıdır (58).

Teknolojik gelişmeler ile birlikte, lenfosit izolasyonu, tümör antijenlerinin tanımlanması ve saflaştırılması, antijen spesifik T lenfositlerin üretilmesi, sitokinler ile immün sistemin etkilerinin artırılması ve yüzeysel tümör antijenlerini hedef alan antikor üretimi yapılması, tümörlerin immünoterapi ile eradikasyonu konusunda ümit verici olmaktadır (59).

Günümüzde immünoterapide antikorlar, tümör spesifik monoklonal antikorlar, adoptif immünoterapi, aşılar ve sitokinler kullanılmaktadır.

1-Antikorlar: Anti-tümör antikor tedavisi klinik olarak kullanımı onaylanmış farmakolojik tedavilerdendir. B hücre lenfomalarına karşı CD20-rituksimab, meme kanserine karşı HER2/Neu-trastuzumab, kolon kanserine karşı epidermal büyüme faktörü reseptörü-cetuximab gibi antikorlar gibi antikor tedavisinde kullanılmaktadır (35,60).

2-Monoklonal antikorlar: Birçok kanser türünde, tümör antijenlerine karşı geliştirilen monoklonal antikorlar, genellikle güçlü toksinlerle birleştirilerek tedavide denenmiştir. Bu antikorlar hem tümör antijenlerine bağlanıp konağın bağışıklık sistemini harekete geçirir hem de direkt olarak tümöre toksini taşır. Meme kanserinde aşırı miktarda eksprese olan HER2/neu onkogenine karşı oluşan bir antikor bu yöntemde uygulanan tedavilerden biridir (35,58).

3-Adaptif immünoterapi: İmmün sistemin kanser hücrelerine karşı en önemli savunucusu olan T lenfositlerin tümör mikroçevresinden izole edilip, kültür ortamında büyüme faktörleri kullanılarak miktarının artırılması ve tekrar hastalara verilmesi immünoterapik tedavi seçeneklerinden biridir. Bu T lenfositler arasından tümöre özgün cevap oluşturmuş olan CTL'ler tümör hücrelerini tanıyıp yok ederler. Bu tedavi yöntemi "adaptif immünoterapi" olarak adlandırılmaktadır. Adaptif immünoterapi birçok metastatik kanserde uygulanmıştır. Tedavi cevaplarının ise kanserin tipine ve hastaya bağımlı olarak değiştiği bildirilmiştir (35,58,59).

4-Aşılar: Kanser immünoterapisindeki son yaklaşımlar bağışıklık cevabının artırılmasını amaçlamaktadır. Hastayı kendi tümör hücreleri veya tümör antijenleriyle aşılama yöntemi bunlardan birisidir. Hastalardan alınan dendritik hücreler in vitro ortamlarda tümör hücreleri veya antijenleriyle karşılaştırılıp tümöre karşı CTL oluşumunu sağlanmaya çalışılır. Bir başka aşılama yöntemi de tümör antijenlerini kodlayan cDNA'ları içeren plazmidlerin hastaya verilmesi yöntemidir. Böylece bu antijenler hastada eksprese olmaya başlayacak ve bunlara karşı bir bağışıklık cevabı ve T hücre cevabı sağlanacaktır (35,58).

5-Sitokinler: Bu yöntemde tümöre karşı oluşan bağışıklık cevabının optimizasyonu sağlanmak hedeflenmektedir. Bu amaçla hastalara bağışıklık cevabını arttıracak IL-12 gibi sitokinler verilmektedir. Oluşan ciddi yan etkiler nedeniyle bu tedavi yöntemi kullanımı oldukça sınırlı olmuştur. Uygulamada farklı sitokinler sistemik veya tümör alanına lokal olarak verilip, immün cevap arttırılmaya çalışılmıştır (35,58).

4. MATERİYAL VE METOD

4.1 Olgu seçimi

Çalışmamıza Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivine ait 2010-2020 yılları arasında KHK, KHDAK ve BHNEK tanıları alan toplam 255 vaka dahil edilmiştir. Klinik verilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Hastanemizde 2017 Ocak ayından itibaren, başta adenokarsinom (AK) ve skuamöz hücreli karsinom (SHK) olmak üzere, KHDAK vakalarında PD-L1 ekspresyonu immünohistokimyasal yöntem ile incelenmektedir. Bu tarihten önce küçük hücreli dışı karsinomlar için bölümümüzde PD-L1 çalışması yapılmadığından olgu seçimleri Ocak 2017 ve Ocak 2020 tarihleri arasında tanı alan KHDAK'ları kapsayacak şekilde yapılmıştır. Bu kapsamda yaklaşık olarak 250 KHDAK vakası belirlenmiştir. Hasta klinik bilgilerine hastanemiz medulla sisteminden ulaşılmıştır. Fakat bu vakaların bazılarının konsültasyon vakası olması veya takiplerinin dış merkezde yapılması nedeniyle klinik verilerine erişebildiğimiz 117 KHDAK olgusu çalışmaya dahil edilmiştir. Hazır boyalı preparatlar arşivden çıkarılıp tekrar değerlendirilmiş ve sonuçlar kayıt altına alınmıştır.

KHK olguları 2010-2020 yılları arasında KTÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış vakalar arasından seçilmiştir. Olgu seçimi için KHK tanısı almış bütün vakalar H&E preparatları ve parafin bloklarıyla beraber tekrar değerlendirilmiştir. Preparatlardan PD-L1 değerlendirmesini güvenli yapabilmek adına ezilme artefaktı ve nekrozu en az olan, parafin bloğunda yeterli tümör miktarı bulunan vakalar seçilmiştir. KHK'nın malign karakteri de göz önüne alındığında vakaların bir kısmının tanısını metastaz yaptığı dokulardan aldığı belirlenmiştir. Bu nedenle sadece akciğer dokusu değil metastatik dokulardan alınan biyopsi örnekleri çalışmaya dahil edilmiştir. Yine bu hastalara ait klinik veriler hastane medulla sisteminden temin edilmiştir. Dokular küçük olduğundan parafindeki doku ayrılmadan, bir çalışma preparatında iki veya üç vaka olacak şekilde PD-L1 immünohistokimyasal çalışması uygulanmıştır. İmmünohistokimyasal preparatlar değerlendirilmiş ve sonuçlar kayıt altına alınmıştır.

Son olarak KTÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2010-2020 yılları arasında BHNEK tanısı almış yaklaşık 31 vaka PD-L1 ekspresyonu değerlendirmek üzere seçilmiştir. Yine bu vakalara ait klinik veriler hastanemiz medulla sistemi üzerinden alınmıştır. BHNEK tanısı almış vakaların çoğu rezeksiyon materyalinden oluşmaktadır. Bu vakalara ait H&E preparatları ve parafin blokları yeterli tümör içerip içermemesi açısından kontrol edilmiştir. Her vaka için tümör içeren 1 adet blok seçilip PD-L1 immünohistokimyasal çalışması yapılmıştır. İmmünohistokimyasal preparatlar değerlendirilip, sonuçlar kayıt altına alınmıştır.

4.2 İmmünohistokimyasal İnceleme

Arşiv olgularına ait kesitlere yapılan immünohistokimyasal çalışmalar Ventana BenchMark ULTRA otomatik boyama cihazında (Ventana Medical Systems, Inc. 1910 E. Innovation Park Drive Tuscon, Arizona 85755 USA) yapılmıştır. Bunun için doku bloklarından 4 mikrometre kalınlığındaki kesitler, polilizin ile kaplanmış lama alınarak, deparafinize edildikten sonra immünohistokimyasal boyama basamaklarına geçildi. İmmünohistokimyasal incelemede hazır dilue edilmiş Ventana PD-L1 (SP263) Rabbit Monoklonal Primer Antikor klonu otomatik sistemde çalışılmıştır.

4.3 İstatistiksel Analiz

Verilerin analiz aşamasında SPSS 23.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum olarak verilmiştir.

Kategorik verilerin karşılaştırmasında Ki-Kare Testi kullanılmıştır.

Sağ kalım hızları Kaplan – Meier sağ kalım analizi kullanılarak hesaplandı.

Bağımsız değişkenlerin sağ kalım üzerine etkisi Log Rank analizi kullanılarak hesaplandı.

İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Değerler %95 güven aralığında sunulmuştur.

Finansal destek ve etik kurul kararı

Çalışmaya başlanmadan önce Karadeniz Teknik Üniversitesi Etik Kurulundan (Etik kurul onay kodu: 12.07.2019-536) ve arşiv preparatlarını kullanmak için hastane başhekimliğinden onay ve gerekli izinler alınmıştır. Proje TTU-2019-8453 proje kodu ile Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Destek fonu tarafından desteklenmiştir.



5. BULGULAR

5.1 Genel Bulgular

Olguların %45,9'u (n=117) KHDAK, %42'si (n=107) KHK, %12,2'si (n=31) BHNEK grubundandır. Olguların %8,6'sı (n=22) kadın, %91,4'ü (n=233) erkektir. Yaş aralığı 37 ve 86 yaş arasındadır. Ortalama yaş 62'dir. Tümör çapı 1,2 cm- 14 cm arasında değişmekle birlikte ortalama tümör çapı 5,3 cm'dir.

Tablo 4: Olguların klinikopatolojik dağılımları

Cinsiyet	Sayı (n)	Yüzde (%)
• Kadın	22	8,6
• Erkek	233	91,4
Yaş	Sayı (n)	Yüzde (%)
• <62	122	47,8
• ≥62	133	52,2
Histopatolojik tanı	Sayı (n)	Yüzde (%)
• KHDAK	117	45,9
• KHK	107	42,0
• BHNEK	31	12,1
Tümör çapı	Sayı (n)	Yüzde (%)
• ≤5 cm	109	42,7
• >5 cm	100	39,2
• Bilinmiyor	46	18,1

KHK olgularının %4,7'si (n=5) kadın, %95,3'ü (n=102) erkektir. Yaş aralığı 42 ve 86 yaş arasında olup ortalama yaş 63,5'tur.

Tablo 5: KHK olgularında cinsiyet ve yaşa göre dağılım

Cinsiyet	Sayı (n)	Yüzde (%)
• Kadın	5	4,7
• Erkek	102	95,3
Yaş	Sayı (n)	Yüzde (%)
• <62	47	43,9
• ≥62	60	56,1
Toplam	107	100

Olguların büyük çoğunluğu küçük biyopsi ile tanı aldığından TNM evrelerine klinik verilerden ulaşılmıştır.

KHK olgularının %3,7'si (n=4) T1 evresinde, %15'i (n=16) T2 evresinde, %16,8'i (n=18) T3 evresinde, %41,1'i (n=82) T4 evresinde olup 25 olguda T evre bilgisine ulaşılamamıştır. KHK olgularının %2,8'i (n=3) N0 evresinde, %8,4'ü (n=9) N1 evresinde, %40,2'si (n=43) N2 evresinde, %34,6'sı (n=37) N3 evresinde olup 15 olguda N evresi bilgisine ulaşılamamıştır. KHK olgularının %25,2'si (n=27) M0 evresinde, %0,9'u (n=1) M1a evresinde, %28,1'i (n=30) M1b evresinde, %29,9'u (n=32) M1c evresindedir. 17 olgunun M evresi bilgisine ulaşılamamıştır.

Tablo 6: KHK olgularının evreleri

T evresi	Sayı (n)	Yüzde (%)
• T1	4	3,7
• T2	16	15
• T3	18	16,8
• T4	44	41,1
• Bilinmiyor	25	23,4
N evresi	Sayı (n)	Yüzde (%)
• N0	3	2,8
• N1	9	8,4
• N2	43	40,2
• N3	37	34,6
• Bilinmiyor	15	14
M evresi	Sayı (n)	Yüzde (%)
• M0	27	25,2
• M1a	1	0,9
• M1b	30	28,1
• M1c	32	29,9
• Bilinmiyor	17	15,9
Toplam	107	100

KHK olgularının yaşam süresi 15 gün ile 111,7 ay arasında değişmekte olup ortalama değer 15,2 aydır.

Tablo 7: KHK olgularının yaşam sürelerinin dağılımı

Yaşam süresi (Ay)	Sayı (n)	Yüzde (%)
<6	33	30,8
6-<12	29	27,1
12-<24	29	27,1
≥24	16	15

KHDAK olgularının %14,5'i kadın (n=17), %85,5'i (n=100) erkektir. Ortalama yaş 61,3'tür. Yaş aralığı 37 ile 82 yaş arasında değişmektedir.

Tablo 8: KHDAK olgularında cinsiyet ve yaşa göre dağılım

Cinsiyet	Sayı (n)	Yüzde (%)
• Kadın	17	14,5
• Erkek	100	85,5
Yaş	Sayı (n)	Yüzde (%)
• <62	62	53
• ≥62	55	47
Toplam	117	100

KHDAK'ların %70,9'u (n=83) AK, %18'i (n=21) SHK olup, %11,1'i (n=13) KHDAK, NOS şeklinde raporlanmıştır.

Tablo 9: KDHK olgularında alt tiplere göre dağılım

KHDAK	Sayı (n)	Yüzde (%)
• AK	83	70,9
• SHK	21	18
• KHDAK, NOS	13	11,1
Toplam	117	100

KHDAK olgularının %0,9'u (n=1) T0 evresinde, %11,1'i (n=13) T1 evresinde, %15,4'ü (n=18) T2 evresinde, %21,4'ü (n=25) T3 evresinde, %48,6'sı (n=87) T4 evresindedir. 3 olgunun T evre bilgisine ulaşamamıştır. KHDAK olgularının %11,1'i (n=13) N0 evresinde, %8,5'i (n=10) N1 evresinde, %46,2'si (n=54) N2 evresinde, %17,9'u (n=21) N3 evresindedir. 19 olgunun N evre bilgisine ulaşamamıştır. KHDAK olgularının %23,1'i (n=27) M0 evresinde, %11,1'i (n=13) M1a evresinde, %30,8'i (n=36) M1b evresinde, %27,4'ü (n=32) M1c evresindedir. 9 olgunun M evre bilgisine ulaşamamıştır.

Tablo 10: KHDAK olgularının patolojik evrelerine göre dağılımı

T evresi	Sayı (n)	Yüzde (%)
• T0	1	0,9
• T1	13	11,1
• T2	18	15,4
• T3	25	21,4
• T4	57	48,6
• Bilinmiyor	3	2,6
N evresi	Sayı (n)	Yüzde (%)
• N0	13	11,1
• N1	10	8,5
• N2	54	46,2
• N3	21	17,9
• Bilinmiyor	19	16,3
M evresi	Sayı (n)	Yüzde (%)
• M0	27	23,1
• M1a	13	11,1
• M1b	36	30,8
• M1c	32	27,4
• Bilinmiyor	9	7,6
Toplam	117	100

KHDAK olgularının yaşam süresi 1 ay ile 50 ay arasında değişmektedir. Ortalama yaşam süresi 24,6 aydır.

Tablo 11: KHDAK olgularının yaşam sürelerinin dağılımı

Yaşam süresi (Ay)	Sayı	Yüzde
<6	30	25,6
6-<12	35	29,9
12-<24	29	24,8
≥24	23	19,7

BHNEK olgularının tamamı erkektir. Hastaların yaş aralığı 51 ile 79 arasında değişmektedir. Ortalama yaş 64,4'tür.

Tablo 12: BHNEK olgularının yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Sayı (n)	Yüzde (%)
• Kadın	0	0
• Erken	31	100
Yaş	Sayı (n)	Yüzde (%)
• <62	13	41,9
• ≥62	18	58,1
Toplam	31	100

BNHEK olgularının %22,6'sı (n=7) T1 evresinde, %25,8'i (n=8) T2 evresinde, %25,8'i (n=8) T3 evresinde, %22,6'sı (n=7) T4 evresindedir. 1 olgunun T evre bilgisine ulaşılamamıştır. BHNEK olgularının %51,6'sı (n=16) N0 evresinde, %32,3'ü (n=10) N1 evresinde, %12,9'u (n=4) N2 evresindedir. 1 olgunun N evre bilgisine ulaşılamamıştır. BHNEK olgularının %70'i (n=22) M0 evresinde, %9,7'si (n=3) M1b evresindedir. 15 olgunun M evre bilgisine ulaşılamamıştır.

Tablo 13: BHNEK olgularının patolojik evrelere göre dağılımı

T evresi	Sayı (n)	Yüzde (%)
• T1	7	22,6
• T2	8	25,8
• T3	8	25,8
• T4	7	22,6
• Bilinmiyor	1	3,2
N evresi	Sayı (n)	Yüzde (%)
• N0	16	51,6
• N1	10	32,3
• N2	4	12,9
• N3	0	0
• Bilinmiyor	1	3,2
M evresi	Sayı (n)	Yüzde (%)
• M0	22	71
• M1a	0	0
• M1b	3	9,7
• M1c	1	3,2
• Bilinmiyor	5	16,1
Toplam	31	100

BHNEK olgularının yaşam süresi 0,9 ay ile 92,4 ay arasında değişmektedir. Ortalama yaşam süresi 24,6 aydır.

Tablo 14: BHNEK olgularının yaşam sürelerine göre dağılımı

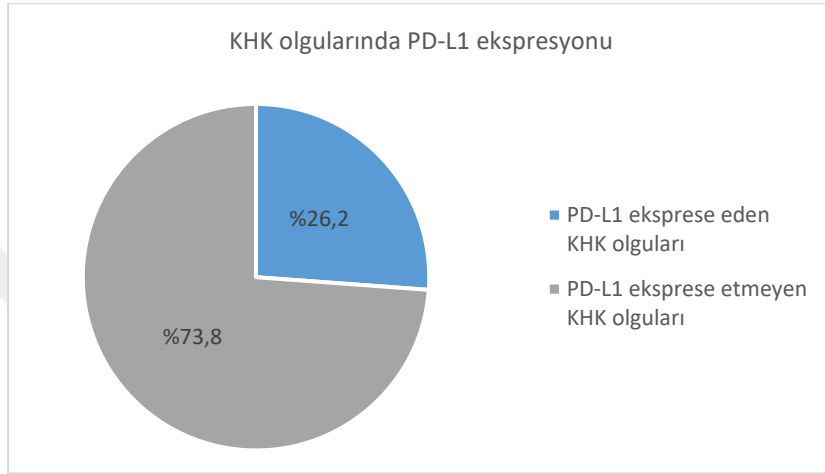
Yaşam süresi (Ay)	Sayı (n)	Yüzde (%)
<6	6	19,4
6-<12	6	19,4
12-<24	10	32,3
≥24	9	29

5.2 İmmünohistokimyasal Bulgular

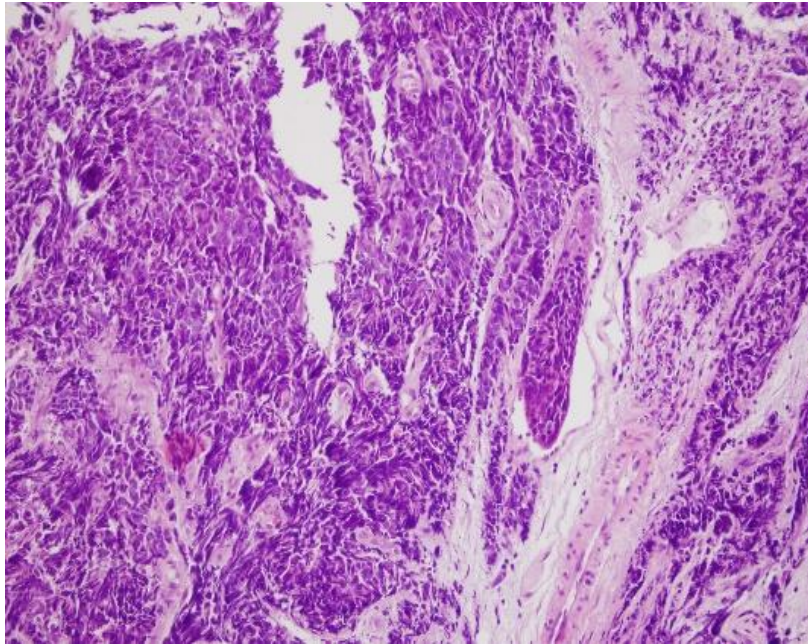
KHK, KHDAK ve BHNEK olmak üzere toplam 255 vakada tümör hücrelerinde ve immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu değerlendirilmiştir. Tümör hücrelerinde %1 ve üzerinde PD-L1 ekspresyonu varlığı pozitif olarak değerlendirilmiştir.

KHK'larda immünohistokimyasal sonuçlar;

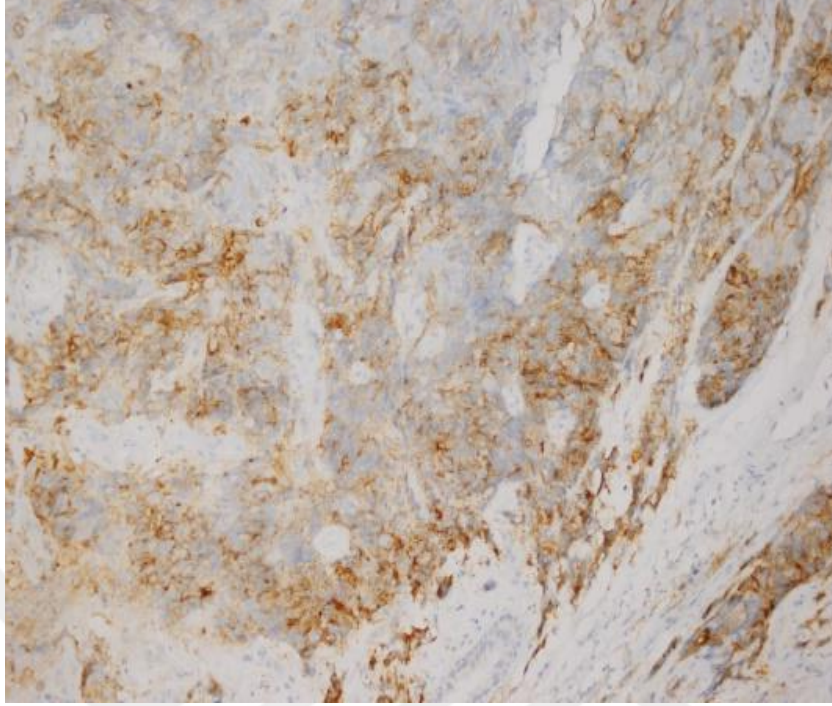
KHK vakalarının 28'inde (%26,2) tümör hücrelerinin %1'i ve daha fazlasında, değişken şiddette PD-L1 ekspresyonu saptanırken, 79 vakada (%73,8) tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu saptanmamıştır. KHK olgularında PD-L1 ekspresyon şiddetleri aşağıdaki şekilde gösterilmiştir.



Şekil 3: KHK olgularında tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu



Resim 1: KHK olgusu H&E kesit



Resim 2: KHK olgusunda PD-L1 orta-kuvvetli PD-L1 ekspresyonu

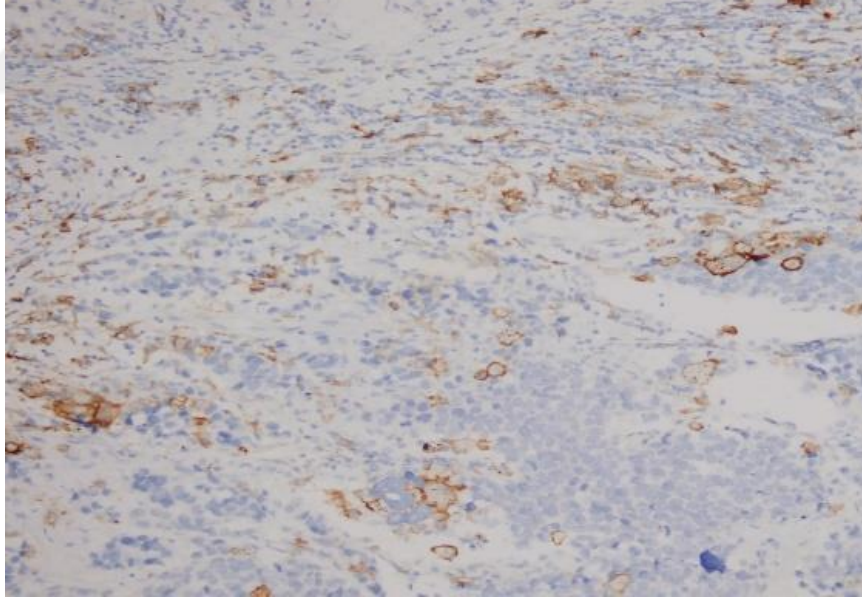
Tablo 15: KHK olgularında tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyon şiddeti

PD-L1 ekspresyon yüzdesi	PD-L1 ekspresyon şiddeti			Toplam
	1+, zayıf ekspresyon	2+, orta şiddette ekspresyon	3+, kuvvetli ekspresyon	
%1-5	10 (%35,7)	6 (%21,4)	0 (%0)	16 (%57,1)
%5 ve üzeri	4 (%14,3)	7 (%25)	1 (%3,6)	12(% 42,9)
Toplam	14 (%50)	13 (%46,4)	1 (%3,6)	28 (%100)

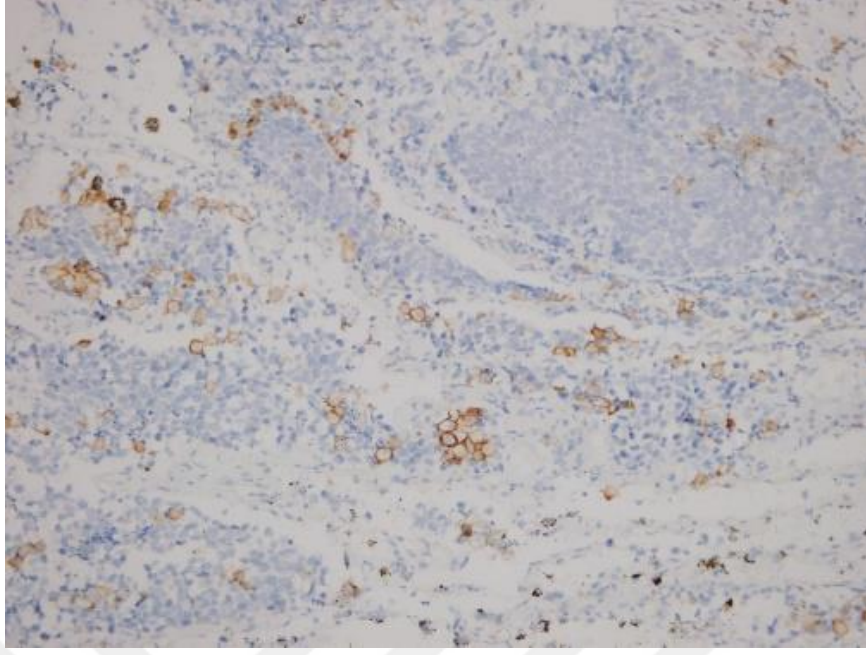
KHK olgularındaki immün hücrelerde de PD-L1 ekspresyon varlığı değerlendirilmiştir. 107 olgudan 106'sında immün hücre mevcuttur. İmmün hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu varlığı tümöral hücrelerdeki gibi zayıf, orta ve şiddetli olarak gruplandırılmıştır. 39 olguda immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu saptanmazken, 67 olguda immün hücrelerde değişken şiddette PD-L1 ekspresyonu saptanmıştır.



Şekil 4: KHK olgularında immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu



Resim 3: KHK olgusunda immün hücrelerde orta-kuvvetli PD-L1 ekspresyonu



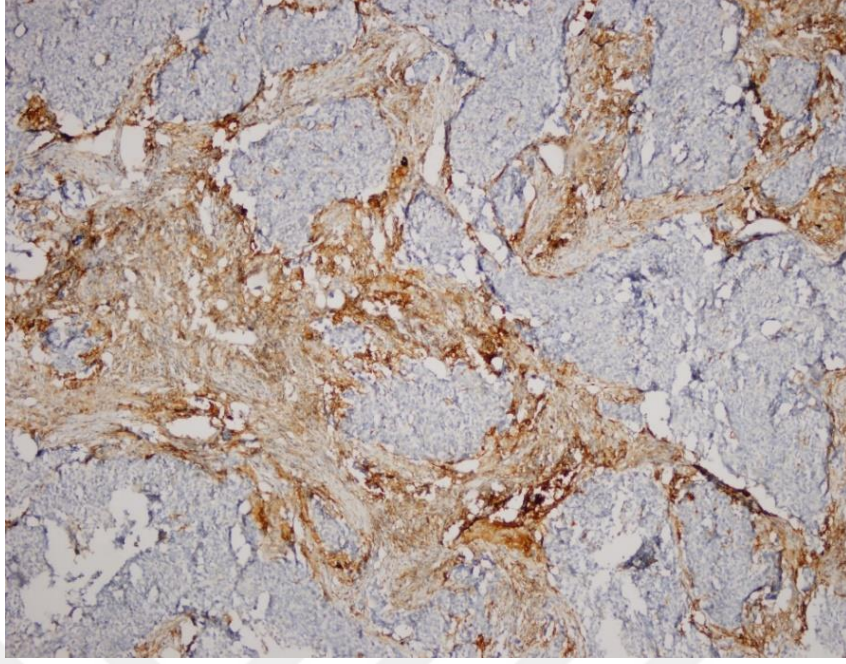
Resim 4: KHK olgusunda immün hücrelerinde kuvvetli PD-L1 ekspresyonu

İmmün hücrelerde olguların %21,7'sinde (n=23) +1, zayıf boyanma, %28,3'ünde (n=30) +2, orta şiddette boyanma, %13,2'sinde (n=14) +3, kuvvetli boyanma mevcuttur. KHK'larda immün hücrelerdeki PD-L1 ekspresyon durumu aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 16: KHK olgularında immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu ve şiddeti

İmmün hücrelerde PD-L1 ekspresyon şiddeti	Sayı (n)	Yüzde (%)
Negatif	39	36,8
Pozitif	67	63,2
• Zayıf	23	21,7
• Orta	30	28,3
• Kuvvetli	14	13,2
Toplam	106	100

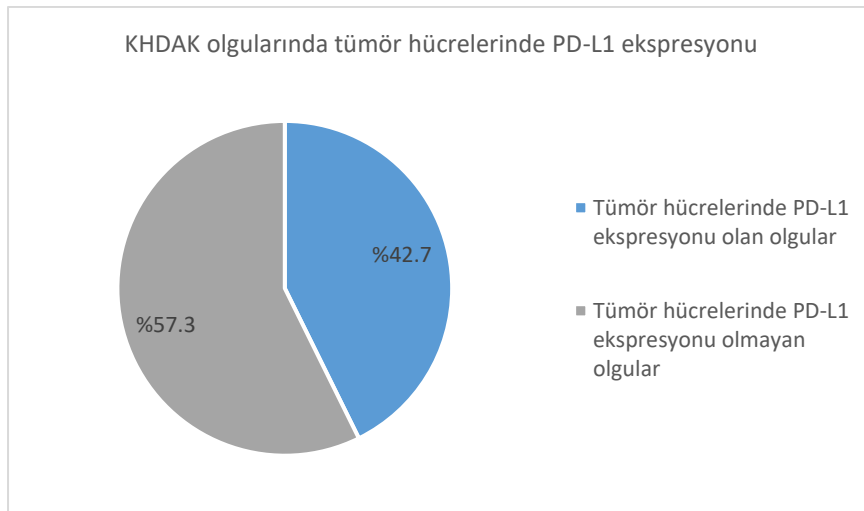
Özellikle rezeksiyon olgularında daha belirgin olmak üzere tümör ve immün hücreler dışında desmoplastik stromada da PD-L1 boyanması saptanmıştır.



Resim 5: KHK olgusunda stromal PD-L1 ekspresyonu

KHDAK'larda immünohistokimyasal sonuçlar;

KHDAK olgularında 50 vakada (%42,7) tümör hücrelerinde değişken şiddette ve yüzdede PD-L1 ekspresyonu saptanırken, 67 vakada (%57,3) PD-L1 ekspresyonu saptanmamıştır.

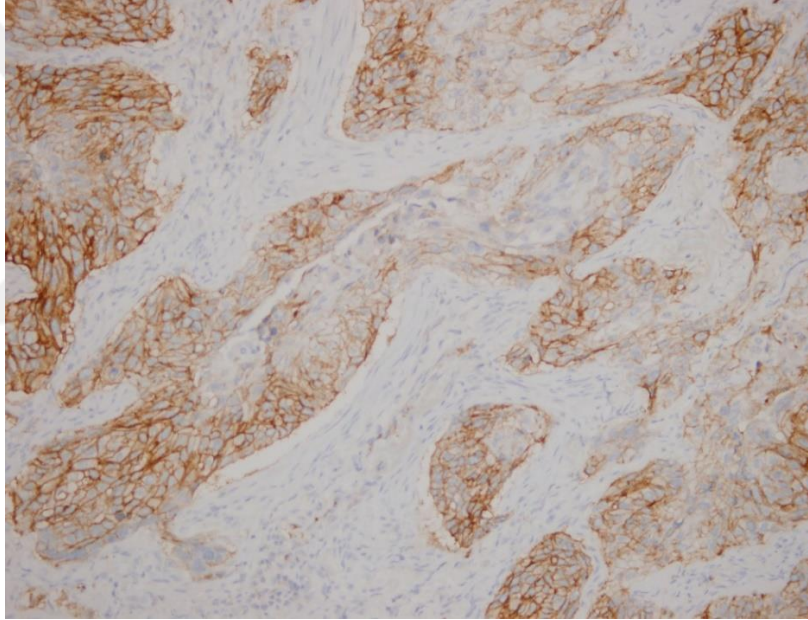


Şekil 5: KHDAK olgularında tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu

PD-L1 ekspresyonu saptanan bazı vakalarda farklı şiddette ve yüzdede PD-L1 ekspresyon varlığı mevcuttur. KHD AK olgularına ait PD-L1 ekspresyon durumu aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

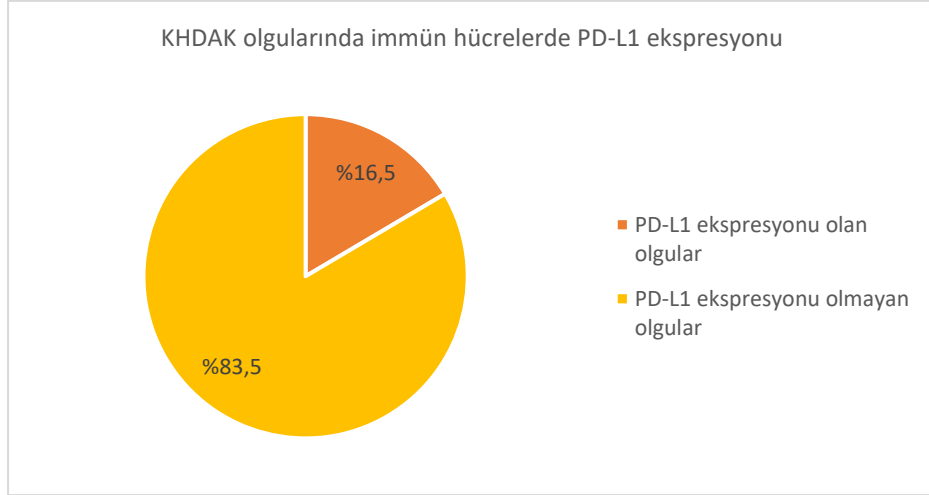
Tablo 17: KHD AK olgularında PD-L1 ekspresyonu yüzdesi

PD-L1 ekspresyon yüzdesi	Sayı (n)	Yüzde (%)
%1-5	4	8
%5 ve üzeri	46	92
Toplam	50	100



Resim 6: SHK olgusunda tümör hücrelerinde değişken şiddette PD-L1 ekspresyonu

KHD AK olgularının 103'ünde immün hücre mevcutken 14 vakada immün hücre saptanmamıştır. 86 vakada (%83,5) immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu saptanmazken, 17 vakada (%16,5) immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu mevcuttur. 8 vakada (%7,8) immün hücrelerde zayıf PD-L1 ekspresyonu, 8 vakada (%7,8) orta şiddette PD-L1 ekspresyonu ve 1 vakada (%0,9) kuvvetli PD-L1 ekspresyonu mevcuttur.



Şekil 6: KHD AK olgularında immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu

KHD AK olgularındaki immün hücrelerdeki PD-L1 ekspresyon durumu aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 18: KHD AK olgularında immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu

İmmün hücrelerde PD-L1 ekspresyon şiddeti	Sayı (n)	Yüzde (%)
Negatif	86	83,5
Pozitif	17	16,5
Toplam	103	100
• Zayıf	8	7,8
• Orta	8	7,8
• Kuvvetli	1	0,9

KHD AK olgularından 83'ü AK 21'i SHK olup 13 olguda moleküler çalışmalar için tümör hücrelerini korumak adına alt grup tiplendirme için daha fazla immünohistokimyasal çalışma yapılmamış ve bu olgulara KHD AK, NOS olarak tanı verilmiştir. Aşağıdaki tablolarda bilinen alt gruplarda tümör hücrelerinde ve immün hücrelerde PD-L1 ekspresyon dağılımının şiddeti ve yüzdeleri verilmiştir. KHD AK grubunda alt histolojik tipler arasında PD-L1 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,878$).

Tablo 19: KHDAK olgularında alt tiplerine göre tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyon dağılımı

Tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu	KHDAK alt tipleri			P
	AK	SHK	KHDAK, NOS	0,878
• Negatif	44	13	7	
• Pozitif	39	8	6	
• Toplam	83	21	13	

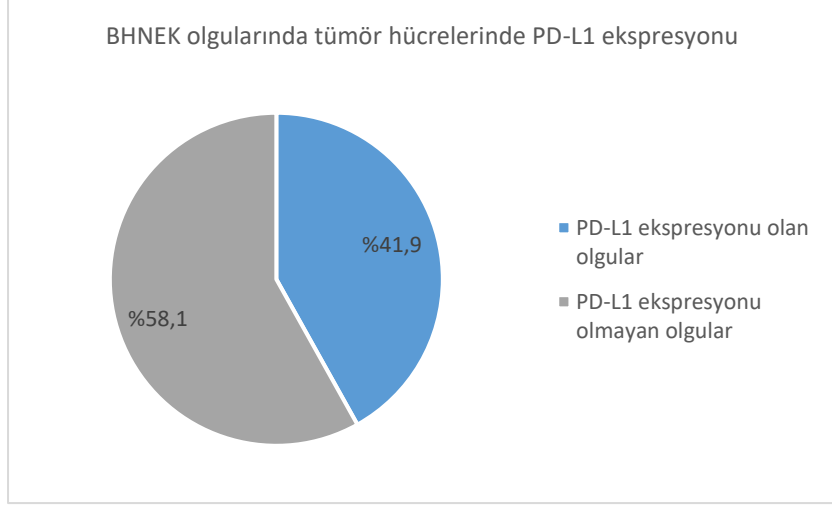
KHDAK olgularında immün hücre içeren AK olgularının %16,7'sinde, SHK olgularının %15'inde ve KHDAK, NOS olgularının %15,4'ünde immün hücrelerde değişken kuvvette PD-L1 ekspresyonu saptanmıştır.

Tablo 20: KHDAK olgularında alt gruplara göre immün hücrelerde PD-L1 ekspresyon dağılımı

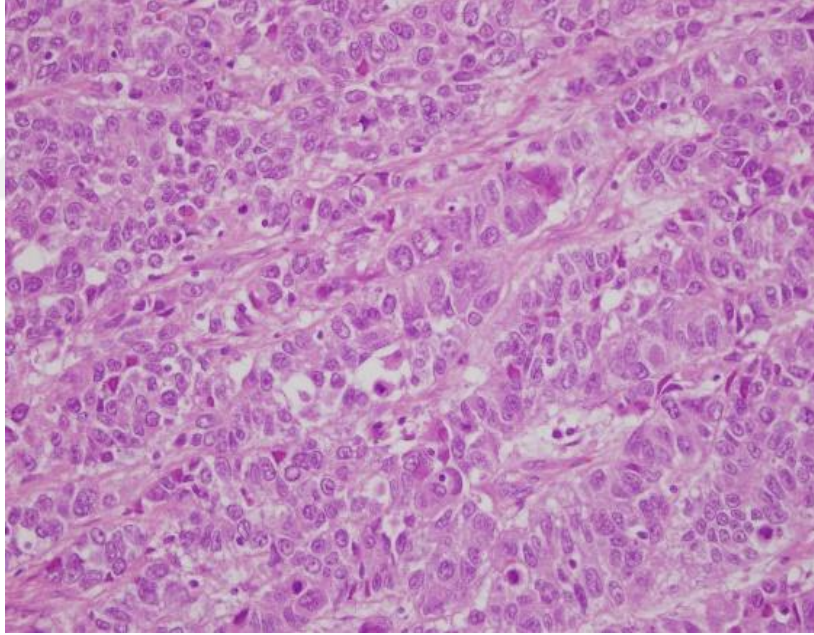
İmmün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu	KHDAK alt grupları			p
	AK	SHK	KHDAK, NOS	verilemez
Negatif	60	17	9	
Pozitif	12	3	2	
• 1+, zayıf	6	1	1	
• 2+, orta	5	2	1	
• 3+, kuvvetli	1	0	0	
Toplam	72	20	11	103

BHNEK'larda immünhistokimyasal sonuçlar;

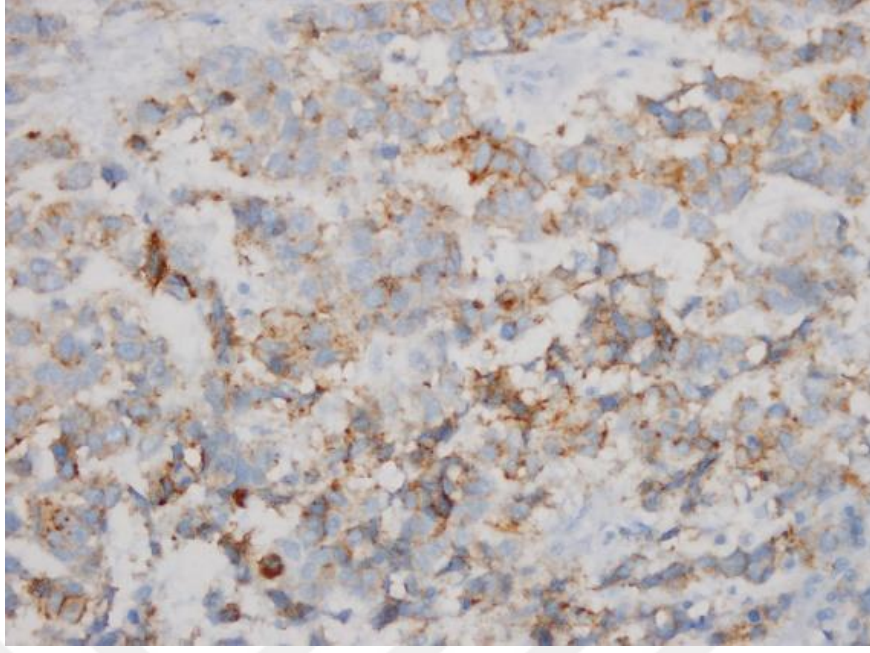
BHNEK olgularının %41,9'unda (n=13) değişken oran ve şiddette PD-L1 ekspresyonu saptanmıştır. 18 olguda (%58,1) tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu saptanmamıştır.



Şekil 7: BHNEK olgularında tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu

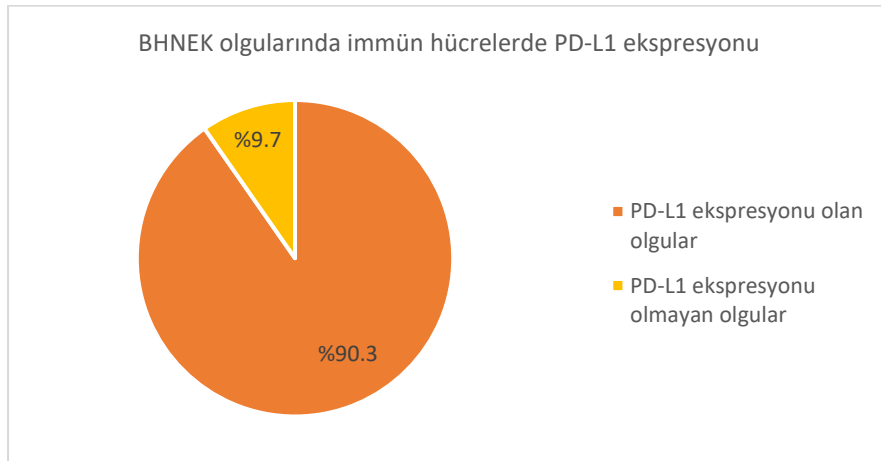


Resim 7: BHNEK olgusuna ait H&E kesit



Resim 8: BHNEK olgusunda zayıf-orta şiddette PD-L1 ekspresyonu

BHNEK olgularının tamamında immün hücre mevcuttur. Olguların %90,3'ünde immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu saptanırken, %9,7'sinde immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu görülmemiştir.



Şekil 8: BHNEK olgularında immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu

İmmün hücrelerde olguların %16,1'inde (n=5) +1, zayıf boyanma, %29'unda (n=9) +2 orta şiddette boyanma, %45,2'sinde (n=14) +3 kuvvetli boyanma mevcuttur.

Tablo 21: BHNEK olgularında immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu şiddetleri

İmmün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu	Sayı	Yüzde
Negatif	3	9,7
Pozitif	28	90,3
• Zayıf boyanma (+1)	5	16,1
• Orta şiddette boyanma (+2)	9	29
• Kuvvetli boyanma (+3)	14	45,2
Toplam	31	100

Tüm olgular (KHK, KHDAK, BHNEK) tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0,026). İkili karşılaştırmalar yapıldığından bu farkın KHK olguları ile KHDAK olguları arasında olduğu bulunmuştur (p=0,009). BHNEK ile KHK olguları arasında ve BHNEK ve KHDAK arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Sırasıyla p=0,091 ve p=0,936).

Tablo 22: Tüm olgularda PD-L1 ekspresyonlarının karşılaştırılması

Tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu	KHK	KHDAK	BHNEK	P
Negatif	79	67	18	0,026
Pozitif	28	50	13	
Toplam	107	117	31	

Tüm hasta grubunda immün hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonları karşılaştırıldığında, KHK, KHDAK ve BHNEK arasında immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu açısından anlamlı fark mevcuttur (p<0,001). Gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalara bakıldığında BHNEK'lerin hem KHK hem de KHDAK'lara göre immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu daha fazla saptanmıştır (Sırasıyla p=0,012 ve p<0,001). KHK ve KHDAK arasındaki ilişkiye baktığımızda ise KHK'larda immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu daha fazla saptanmıştır (p<0,001).

Tablo 23: Tüm olgularda immün hücrelerde PD-L1 boyanma şiddeti

İmmün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu	KHK	KHDAK	BHNEK	P
Negatif	39	86	3	<0,001
Pozitif	67	17	28	
Toplam	106	103	31	

PD-L1 ekspresyonunun dermografik veriler ile karşılaştırılması:

KHK ve KHDAK'larda kadın ve erkekler arasında tümör hücrelerde PD-L1 ekspresyonu açısından fark saptanmamıştır (Sırasıyla $p=1,000$ ve $p=0,901$) BHNEK'larda tüm olgular erkek cinsiyet olduğundan karşılaştırma yapılamamıştır.

KHK ve KHDAK'larda kadın ve erkekler arasında immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu açısından fark saptanmamıştır (Sırasıyla $p=0,748$ ve $p=1,000$).

KHK, KHDAK ve BHNEK'larda tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu ile yaş arasında fark saptanmamıştır (Sırasıyla $p=1,000$, $p=0,999$ ve $p=0,131$). KHK, KHDAK ve BHNEK'larda immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu ile yaş arasında fark saptanmamıştır (Sırasıyla $p=0,748$, $p=0,689$ ve $p=1,000$).

KHK'larda immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu tümör hücrelerine göre daha fazla oranda saptanmıştır ($p<0,001$). KHDAK ve BHNEK'larda tümör hücreleri ve immün hücreler arasında PD-L1 ekspresyonu açısından fark saptanmamıştır (Sırasıyla $p=0,891$ ve $p=0,558$).

KHK ve BHNEK'larda TNM evresi ile tümör hücreleri ve immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu arasındaki ilişkide p değeri istatistiksel olarak verilemez. KHDAK'larda tümör hücrelerinde PD-L1 N ve M evreleri ile tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Sırasıyla $p=0,410$ ve $p=0,640$).

KHK, KHDAK ve BHNEK'larda immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu ile TNM evreleri arasındaki ilişkide p değeri verilemez.

KHK, KHDAK ve BHNEK’larda tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu ile tümör çapı arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Sırasıyla $p=0,852$, $p=0,978$ ve $p=1,000$).

KHK, KHDAK ve BHNEK’larda immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu ile tümör çapı arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Sırasıyla $p=0,070$, $p=0,370$ ve $p=1,000$).

Tablo 24: KHK’larda PD-L1 ekspresyonunun dermografik verilerle ilişkisi

	Tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu		P	İmmün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu		P
	Yok	Var		Yok	Var	
Cinsiyet			1,000			0,355
Kadın	4	1		3	2	
Erkek	75	27		36	65	
Yaş			1,000			0,748
<62 yaş	35	12		16	31	
≥62 yaş	44	16		23	36	
T evresi			-			-
T1	4	0		1	3	
T2	13	3		5	11	
T3	11	7		9	9	
T4	33	11		15	29	
N evresi			-			-
N0	2	1		1	2	
N1	8	1		1	8	
N2	29	14		15	28	
N3	28	9		16	20	
M evresi			-			-
M0	21	6		7	20	
M1a	1	0		1	0	
M1b	23	7		12	18	
M1c	24	8		13	18	
Tümör çapı			0,852			0,070
≤5 cm	23	6		7	22	
>5 cm	29	10		19	20	

Tablo 25:KHDAK’larda PD-L1 ekspresyonunun dermografik verilerle ilişkisi

	Tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu		P	İmmün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu		P
	Yok	Var		Yok	Var	
Cinsiyet			0,901			1,000
Kadın	9	8		11	2	
Erkek	58	42		75	15	
Yaş			0,999			0,689
<62 yaş	35	27		43	10	
≥62 yaş	32	23		43	7	
T evresi			-			-
T0	1	0		1	0	
T1	6	7		8	3	
T2	11	7		14	3	
T3	15	10		21	1	
T4	33	24		40	9	
N evresi			0,410			-
N0	9	4		12	0	
N1	6	4		9	0	
N2	33	21		37	10	
N3	9	12		15	3	
M evresi			0,640			-
M0	17	10		20	2	
M1a	8	5		8	4	
M1b	21	15		26	5	
M1c	15	17		25	5	
Tümör çapı			0,978			0,311
≤5 cm	36	26		42	11	
>5 cm	28	22		40	5	

Tablo 26: BHNEK’larda PD-L1 ekspresyonunun dermografik veriler ile ilişkisi

	Tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu		P	İmmün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu		P
	Yok	Var		Yok	Var	
Yaş			0,131			1,000
<62 yaş	5	8		1	12	
≥62 yaş	13	5		2	16	
T evresi			-			-
T1	5	2		1	6	
T2	4	4		0	8	
T3	4	4		2	6	
T4	5	2		0	7	
N evresi			-			-
N0	9	7		1	15	
N1	6	4		1	9	
N2	2	2		1	3	
M evresi			-			-
M0	13	9		3	19	
M1b	1	2		0	3	
M1c	1	0		0	1	
Tümör çapı			1,000			1,000
≤5 cm	11	7		2	16	
>5 cm	6	5		1	10	

Tablo 27: KHK, KHDAK ve BHNEK’larda tümör ve immün hücreler arasında PD-L1 ekspresyonunun karşılaştırılması

İmmün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu	Tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu		p
	• Yok	• Var	
KHK			<0,001
• Yok	38	1	
• Var	40	27	
KHDAK			0,891
• Yok	48	40	
• Var	10	7	
BHNEK			0,558
• Yok	1	2	
• Var	17	11	

5.3 Yaşam Analizi

255 vakanın tamamının sağ kalım ve mortalite bilgisine ulaşıldı. 184 hasta eksitus idi. Tüm olgularda ortalama yaşam süresi 28,4 ay, medyan yaşam süresi ise 12 ay idi. Bu çalışmada yaşam analizinde istatistiksel olarak medyan değerin kabul edilmesi önerilmiştir.

KHK olgularında 107 hastadan 85'i eksitus idi. Ortalama yaşam süresi 24 ay, medyan yaşam süresi 10,5 ay idi.

KHDAK olgularında 148 hastadan 99'u eksitus idi. Ortalama yaşam süresi 28,4 ay, medyan yaşam süresi 13 ay idi.

KHDAK olgularında alt gruplarında; 83 adenokarsinom hastasının 59'u eksitus idi. Ortalama yaşam süresi 17,4 ay, medyan yaşam süresi 12 ay idi. 21 skuamöz hücreli karsinom hastasının 11'i eksitus idi. Ortalama yaşam süresi 26,5 ay, medyan yaşam süresi 24 ay idi. 13 KHDAK, NOS hastasının 12'si eksitus idi. Ortalama yaşam süresi 8,5 ay medyan yaşam süresi 7 ay idi. 31 BHNEK hastasının 17'si eksitus idi. Ortalama yaşam süresi 42,7 ay, medyan yaşam süresi 21 ay idi.

Tablo 28: Olgulara göre genel sağ kalım

Tanı	Olgu sayısı (n)	Ortalama yaşam süresi (Ay)	Medyan yaşam süresi (Ay)
KHK	107	24,045	10,5
KHDAK	148	28,495	13
• AK	83	17,494	12
• SHK	21	26,578	24
• KHDAK, NOS	13	8,554	7
BHNEK	31	42,751	21
Toplam	255	28,458	12

5.3.1 KHK Olgularında Yaşam Analizi

KHK olgularında tümöral hücrelerde PD-L1 ekspresyonunun yaşam süresine etkisi incelendiğinde PD-L1 eksprese eden olgular ile etmeyen arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,379$).

Tablo 29: KHK olgularında tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonunun yaşam süresine etkisi

PD-L1 ekspresyonu	Olgu sayısı (n)	Eksitus (n)	Yaşayan (n)	Ortalama yaşam süresi (Ay)	Medyan yaşam süresi (Ay)	p
Yok	79	64	15	22,029	11	0,379
Var	28	21	7	23,143	10,5	

KHK olgularında immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonunun ve ekspresyon şiddetinin yaşam süresine etkisi araştırıldığında immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu olan vakalarda olmayanlara göre yaşam süresi daha uzundur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,006$). İmmün hücrelerde PD-L1 ekspresyon şiddeti arttıkça yaşam süresi ekspresyon şiddeti ile korele olarak uzamaktadır. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,012$).

Tablo 30: KHK olgularında immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonunun yaşam süresine etkisi

İmmün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu	Olgu sayısı (n)	Eksitus sayısı (n)	Yaşayan sayısı (n)	Ortalama yaşam süresi (Ay)	Medyan yaşam süresi (Ay)	p
Yok	39	35	4	15,613	7,5	0,006
Var	67	49	18	24,093	14	
• Zayıf	23	20	3	15,985	11,5	0,012
• Orta	30	22	8	23,545	13	
• Şiddetli	14	7	7	38,847	28,5	

KHK olgularında yaş, cinsiyet ve tümör çapının yaşam süresi ile ilişkisine bakıldığında bu parametrelerin yaşam süresine etkisi olmadığı saptanmıştır ($p=0,114$ $p=0,927$ ve $p=0,708$).

Tablo 31: KHK olgularında yaş, cinsiyet ve tümör çapının yaşam süresine etkisi

	Olgu sayısı (n)	Eksitus (n)	Yaşayan (n)	Ortalama yaşam süresi (Ay)	Medyan yaşam süresi (Ay)	P
Yaş						0,114
• <62	47	35	12	22,662	12	
• ≥62	60	50	10	22,115	9	
Cinsiyet						0,927
• Kadın	5	4	4	12,441	10,5	
• Erkek	102	81	21	23,952	10,5	
Tümör çapı						0,708
• ≤5 cm	29	21	8	30,758	12,5	
• >5 cm	39	31	8	18,473	14	

KHK olgularında T ve N evresi ile yaşam süresi arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,530 ve p=0,264). Olgularda M evresi yükseldikçe yaşam süresi azalmaktadır. Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001).

Tablo 32: KHK olgularında TNM evrelerinin yaşam süresine etkisi

	Olgu sayısı (n)	Eksitus sayısı (n)	Yaşayan sayısı (n)	Ortalama yaşam süresi (Ay)	Medyan yaşama süresi (Ay)	p
T evresi						0,530
• T1	4	2	2	25,598	3	
• T2	16	12	4	26,773	13	
• T3	18	12	6	22,948	8	
• T4	44	38	6	16,051	11	
N evresi						0,264
• N0	3	2	1	14,416	19	
• N1	9	5	4	24,292	18,5	
• N2	43	33	10	21,619	12	
• N3	37	31	6	20,196	9	
M evresi						<0,001
• M0	27	14	13	59,614	9	
• M1a	1	1	0	2,5	2,5	
• M1b	30	27	3	12,878	10,5	
• M1c	32	28	4	8,110	4,5	

5.3.2 KHDAK Olgularında Yaşam Analizi

KHDAK olgularında tümör hücrelerinde ve immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu ile yaşam süresi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,886$ ve $p=0,122$).

Tablo 33: KHDAK olgularında tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonunun yaşam süresine etkisi

PD-L1 ekspresyonu	Olgu sayısı (n)	Eksitus (n)	Yaşayan (n)	Ortalama yaşam süresi (Ay)	Medyan yaşam süresi (Ay)	p
Yok	83	58	25	28,271	14	0,886
Var	65	41	24	22,648	13	

Tablo 34: KHDAK olgularında immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonunun yaşam süresine etkisi

İmmün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu	Olgu sayısı (n)	Eksitus sayısı (n)	Yaşayan sayısı (n)	Ortalama yaşam süresi (Ay)	Medyan yaşam süresi (Ay)	p
Yok	89	62	27	18,937	12	0,122
Var	45	26	19	37,055	19	
• Zayıf	13	7	6	40,939	16	0,489
• Orta	17	10	7	26,327	19	
• Şiddetli	15	9	6	29,279	21	

KHDAK olgularında T, N ve M evresinin yaşam süresine etkisine bakıldığında T evresi arttıkça yaşam süresi kısalmaktadır. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,399$). Yine N ve M evreleri ile yükseldikçe hastaların yaşam süresi kısalmaktadır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$). T, N ve M evrelerinin yaşam süresi ile ilişkisi aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. T0 evresinde 1 hasta bulunmaktadır. İstatistiksel olarak diğer evrelerin yaşam sürelerini hesaplayabilmek için bu vaka çıkarılmak zorunda kalınmıştır.

Tablo 35: KHDAK olgularında TNM evrelerinin yaşam süresine etkisi

	Olgu sayısı (n)	Eksitus sayısı (n)	Yaşayan sayısı (n)	Ortalama yaşam süresi (Ay)	Medyan yaşama süresi (Ay)	p
T evresi						0,410
• T1	23	13	7	36,933	23	
• T2	26	14	12	28,425	14,5	
• T3	33	24	9	24,295	13	
• T4	64	45	19	18,274	12	
N evresi						<0,001
• N0	29	13	16	53,997	-	
• N1	20	14	6	19,657	19	
• N2	58	43	15	16,392	12	
• N3	21	19	2	9,251	7	
M evresi						<0,001
• M0	49	24	25	46,068	30	
• M1a	13	8	5	22,258	23	
• M1b	39	30	9	14,209	11,5	
• M1c	33	29	4	10,155	7	

KHDAK olgularında yaş, cinsiyet ve tümör çapının yaşam süresine etkisine bakıldığında; yaşı 62 ve üzeri hastaların yaşam süresi, 62 yaşından küçük hastalarda daha kısadır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,725$). Erkek hastaların yaşam süresi kadın hastalara göre daha kısadır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,505$). Tümör çapı 5cm'in üzerinde olan vakalarda 5 cm ve altında olanlara göre yaşam süre daha kısadır. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,300$).

Tablo 36: KHDAK olgularında yaş, cinsiyet ve tümör çapının yaşam süresine etkisi

	Olgu sayısı (n)	Eksitus (n)	Yaşayan (n)	Ortalama yaşam süresi (n)	Medyan yaşam süresi (n)	p
Yaş						0,725
• <62	75	51	24	25,521	15,5	
• ≥62	73	48	25	28,175	11	
Cinsiyet						0,505
• Kadın	17	11	6	22,078	23	
• Erkek	131	88	43	28,968	13	
Tümör çapı						0,300
• ≤5 cm	80	53	27	31,372	16	
• >5 cm	61	40	21	19,932	11	

5.3.3 BHNEK Olgularında Yaşam Analizinin PD-L1 ekspresyonu ile ilişkisi

BHNEK olgularında tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonunun yaşam süresine etkisi incelendiğinde ekspresyon varlığı veya yokluğu ile yaşam süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,198).

Tablo 37: BHNEK olgularında tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonunun yaşam süresine etkisi

PD-L1 ekspresyonu	Olgu sayısı (n)	Eksitus (n)	Yaşayan (n)	Ortalama yaşam süresi (Ay)	Medyan yaşam süresi (Ay)	p
Yok	18	12	6	35,218	19	0,198
Var	13	5	8	38,341	-	

BHNEK olgularında immün hücrelerdeki PD-L1 ekspresyon varlığının yaşam süresi üzerinde istatistiksel arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir (p=0,395).

Tablo 38: BHNEK olgularında immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonunun yaşam süresine etkisi

İmmün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu	Olgu sayısı (n)	Eksitus sayısı (n)	Yaşayan sayısı (n)	Ortalama yaşam süresi (Ay)	Medyan yaşam süresi (Ay)	p
Yok	3	1	2	28,601	23	0,395
Var	28	16	12	41,088	19	
• Zayıf	5	3	2	44,588	16,5	0,813
• Orta	9	5	4	29,097	19	
• Şiddetli	14	8	6	30,942	21	

BHNEK olgularında TNM evresi ile yaşam süresi arasında ilişki saptanmamıştır.

Tablo 39: BHNEK olgularında T, N ve M evresinin yaşam süresine etkisi

	Olgu sayısı (n)	Eksitus sayısı (n)	Yaşayan sayısı (n)	Ortalama yaşam süresi (Ay)	Medyan yaşama süresi (Ay)	p
T evresi						0,801
• T1	7	4	3	46,751	23	
• T2	8	3	5	37,687	16	
• T3	8	4	4	40,057	23	
• T4	7	5	2	21,685	105	
N evresi						0,198
• N0	16	6	10	58,232	-	
• N1	10	7	3	17,006	16,5	
• N2	4	3	1	15,930	10	
• N3	0					
M evresi						0,109
• M0	22	11	11	48,615	28	
• M1a	0					
• M1b	3	3	0	10,5	7	
• M1c	1	1	0	16,5	16	

BHNEK’larda yaş ve tümör çapı ile sağ kalım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Tüm olgular erkek cinsiyet olduğundan cinsiyet sağ kalım ilişkisi kurulamaz.

Tablo 40: BHNEK olgularında yaş, cinsiyet ve tümör çapının yaşam süresine etkisi

	Olgu sayısı (n)	Eksitus (n)	Yaşayan (n)	Ortalama yaşam süresi (n)	Medyan yaşam süresi (n)	P
Yaş						0,577
• <62	13	7	6	46,724	23	
• ≥62	18	10	8	36,003	23	
Cinsiyet						
• Kadın	0					
• Erkek	31	17	14	42,751	21	
Tümör çapı						0,225
• ≤5 cm	18	8	10	52,871	23	
• >5 cm	11	7	4	24,585	19	

6. TARTIŞMA

Akciğer kanserlerinin çoğunu KHDAK grubu oluşturmaktadır. KHDAK ve BHNEK tanılı hastalarda immünoterapi artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. Horn ve ark.'nın çalışmasında ileri KHK olgularında tek başına KT tedavisi vermek yerine KT ve anti-PD-L1 kombinasyon tedavisi verildiğinde progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım daha uzun bulunmuştur (61). Son gelişmeler ile KHK'larda metastatik ve nüks hastalıkta immünoterapi kullanımı önerilen tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır (4,5). Bu nedenle çalışmamızda KHDAK olguları yanı sıra KHK olgularında da PD-L1 ekspresyonunu araştırdık. Ayrıca nöroendokrin tümörlerde karşılaştırma yapmak için BHNEK grubunu da çalışmaya dahil ettik.

PD-L1 proteini sitoplazmik uzantısı olan membran yerleşimli bir ligandır. Kullanılan antikör klonuna göre membranöz ve/veya sitoplazmik boyanma gösterebilir. Yoshimura ve ark.'nın çalışmasında 44 KHK olgusunda 28/8, 22C3 ve SP263 klonları ile PD-L1 ekspresyonu araştırılmıştır (62). SP263 ve 22C3 klonu daha güçlü boyanma yaparken, 28/8 klonu ile daha fazla olguda boyanma saptanmıştır.

Çalışmamızda tüm olgularda (KHDAK, KHK ve BHNEK) sitoplazmik veya membranöz boyanma yapabilen SP263 klonu kullanılmıştır. Bu antikoru seçmemizin birkaç nedeni mevcuttur. Öncelikle arşivimizde halihazırda KHDAK olgularında çalışılmış PD-L1 klonunun SP263 klonu olması nedeniyle, KHDAK ve KHK olgularında PD-L1 ekspresyonunu karşılaştırmak için aynı klon olmasının daha uygun olacağını düşündük. Yine KHK olgularında yapılan çalışmalarda genellikle SP263 klonu dışındaki PD-L1 klonları kullanılmış ve tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu açısından farklı sonuçlar elde edilmiştir (63,64). Çalışmamızda SP263 klonu ile bu çeşitliliğe katkıda bulunmayı amaçladık.

PD-L1 ekspresyonunu değerlendirirken literatürde farklı eşik değerler kullanılmıştır. Dong ve ark.'nın çalışmasında tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyon yüzdeleri üzerinden negatif, zayıf pozitif, orta pozitif, güçlü pozitif olmak üzere dört grup oluşturulmuştur (52). Topalian ve ark.'nın KHDAK ile yaptıkları çalışmasında %5'lik eşik değerinde anti-PD-L1 tedaviye yanıtın daha yüksek olduğu raporlanmıştır (65). Bazı çalışmalarda ise boyanma oranı ile boyanma şiddeti birlikte değerlendirilip

H skor üzerinden eşik değerler belirlenmiştir (66–72). Yüksek eşik değerler tedaviden fayda görebilecek düşük PD-L1 ekspresyonuna sahip hastaları tedaviden mahrum bırakabilir. Düşük ekspresyonlarda verilen anti-PD-L1 tedavi ise hastaları olası yan etkiler nedeniyle daha fazla yarar sağlayabilecek diğer tedavileri almasına engel olabilir. Bütün bu eşik değer veri çeşitliliği içerisinde olgularda boyanmanın varlığını ya da yokluğunu belirtmenin daha doğru olacağı düşünülmüştür (73).

Çalışmamızda tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonunun hem yüzdeleri hem de şiddeti belirlenmiş olup, %1'in üzerinde herhangi bir şiddette boyanma pozitif kabul edilmiştir. Buna göre KHDAK, KHK ve BHNEK'larda, PD-L1 ekspresyonu açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,026$). Gruplar arasında ikili karşılaştırmalar yapıldığında bu farkın KHDAK ve KHK olguları arasından kaynaklandığı tespit edilmiştir. KHDAK olgularında KHK olgularına göre tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p=0,009$). Yüksek dereceli nöroendokrin tümör grubundan olan KHK ve BHNEK arasında ise tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu açısından fark saptanmamıştır ($p=0,091$).

Çalışmamızda immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu KHK ve KHDAK'lara göre BHNEK grubunda daha fazla saptanmıştır (Sırasıyla $p=0,012$ ve $p<0,001$). Yine KHK'larda KHDAK'lara göre immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu daha fazla bulunmuştur ($p<0,001$).

KHK olgularında PD-L1 ekspresyon varlığı araştırılan çalışma sayısı sınırlıdır. İshii ve ark.'nın çalışmasında 102 KHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu araştırılmış ve olgularının %71,6'sında PD-L1 ekspresyonu saptanmıştır. Fakat bu çalışmada tümör hücrelerinin %5'i ve daha fazlasında PD-L1 ekspresyonu varlığı pozitif kabul edilmiştir (63). Schultheis ve ark.'nın çalışmasında 99 KHK olgusunun hiçbirinde PD-L1 ekspresyonu saptanmamıştır (64). Hui yu ve ark.'nın erken ve ileri evre KHK olgularından oluşan çalışmasında olguların %16,5'inde PD-L1 ekspresyonu bulunmuştur (74). Çalışmamızda 107 KHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu araştırılmıştır. Olguların neredeyse tamamının (İki olgu hariç) ileri evre hastalık aşamasında tanı aldığı tespit edilmiştir. PD-L1 ekspresyonunda eşik değer $\geq\%1$ kabul edildiğinde 28 olguda (%26,1) tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu saptanmıştır.

Çalışmamızda KHK olgularında immün hücrelerde ve tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonunun birbirleriyle bağlantılı olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$). KHDAK ve BHNEK olgularında ise immün hücreler ve tümör hücreleri arasında PD-L1 ekspresyonu açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,544$).

Çalışmamızda KHK olgularının bir tanesi hariç, hepsinde immün hücreler mevcuttur. İmmün hücrelere sahip olguların %62,6'sında immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu saptanmıştır. KHK olgularında sağ kalımı etkileyen parametrelere bakıldığında; immün hücreye sahip olgularda olmayan olguya göre yaşam süresinin anlamlı olarak daha uzun olduğu görülmüştür ($p=0,020$). Fakat immün hücre olmayan olgu sayısı bir tane olduğundan bu bulgu genel bir bulgu olarak değerlendirilemeyebilir.

Çalışmamızda KHK olgularında immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu olan olgularda olmayanlara göre yaşam süresi anlamlı olarak daha uzun saptanmıştır ($p=0,006$). Ayrıca immün hücrelerde PD-L1 ekspresyon şiddeti arttıkça yaşam süresi de ekspresyon şiddeti ile korele olarak artmaktadır ($p=0,012$). KHK olgularında tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonunun sağ kalıma etkisine baktığımızda ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,379$).

KHK, paraneoplastik sendromlara neden olması nedeniyle immün sistemi aktive eden bir neoplazmdır (75). KHK hastalarında ortaya çıkan paraneoplastik sendromun immün cevabın göstergesi olduğu ve prognozun paraneoplastik sendrom gelişmeyen hastalara göre daha iyi olduğu düşünülmektedir (76). Yine KHK'ların yüksek somatik mutasyon düzeylerine sahip olduğu bilinmektedir (77–79). Yüksek somatik mutasyona sahip neoplazmlar, tümör spesifik neoantijen üretimi nedeniyle adaptif immün cevap oluşumunu tetiklemektedir (80,81). İshii ve ark çalışmasında PD-L1 eksprese eden tümörlerde sağ kalım daha uzun bulunmuştur. Çalışmada PD-L1 ekspresyonunun aktive T hücre cevabının göstergesi olduğu düşünülmektedir (63).

Öte yandan immün sistem mekanizmalarına bakıldığında konak immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu varlığının tıpkı tümör hücreleri gibi efektör T lenfositlerin tümör hücrelerini öldürme yeteneğini baskıladığı düşünülmektedir (82). Bu durum immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu olan olguların anti-PD-L1 tedaviye daha fazla yanıt verme durumunu açıklamaktadır. Fakat bu mekanizmanın tüm tümör

çeşitlerine uygunluğu tartışmalı bir konudur. Kim ve ark.'nın 402 baş boyun kanseri olgusu ile yaptıkları çalışmada immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu olan olgularda sağ kalım daha uzun bulunmuştur (83). Aynı çalışmada tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu varlığı ile sağ kalım arasında ilişki saptanmamıştır. PD-L1 ekspresyonu kötü prognostik faktör olarak değerlendirilse de, bazı kanser türlerinde tam tersi sonuçlar elde edilmiştir (84,85). Bu nedenle tümör hücrelerinde ve immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu tümör histolojik tipine göre olumlu veya olumsuz prognostik faktör olarak karşımıza çıkabilir. Çalışmamızda KHK'larda immün hücrelerde PD-L1 ekspresyon varlığının sağ kalımı arttıran prognostik faktör olarak kabul edilebileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda KHK olgularında immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu dışında genel sağ kalımı etkileyen tek faktörün M evresi olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). KHK olgularında yaş, cinsiyet, tümör çapı, T ve N evresi ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Schultheis ve ark.'nın çalışmasında KHK olgularında immünhistokimyasal yöntemle tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu saptanmazken, olguların %18,5'inde immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu görülmüştür. Aynı çalışmada RNA sekanslama yöntemiyle olguların %35,7'sinde PD-L1 gen ekspresyonu saptanmıştır. Bu ekspresyonun immün hücreler ile korele olduğu düşünülmüştür. RNA sekanslama yönteminin rezeksiyon materyallerine uygulanmasından dolayı tümör hücreleri ve immün hücreler daha fazla miktarda temsil edildiğinden bu yöntemle daha fazla PD-L1 ekspresyonu saptanması beklenen bir sonuç olmuştur (64). Hui yu ve ark.'nın çalışmasında ileri evre KHK olgularında olanlarında immün hücrelerde tümör hücrelerine göre PD-L1 ekspresyonu daha fazla bulunmuştur. Aynı çalışmada RNA sekanslama yöntemiyle olguların %15,5'inde PD-L1 gen ekspresyonu saptanmıştır. PD-L1 ekspresyonu olan vakalarda anti-PD-L1 tedavi yanıtı daha fazla olduğundan bu hastaları belirleyebilmek adına RNA sekanslama tekniği bazen immünhistokimyasal yöntemle göre daha yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır (74).

Goldman ve ark.'larının çalışmasında anti-PD-L1 ilaç olan durvalumab, Lui ve ark.'larının çalışmasında ise yine anti-PD-L1 ilaç olan atezolizumab platin bazlı KT ilaçları ile birlikte kombine edilerek verilmiştir. Her iki çalışmada da KT ile kombine

edilen immünoterapötik ilaçların sağ kalımı arttırdığı, bu tedaviden kaynaklanabilecek olası yan etkilerinin ise tolere edilebilir yan etkiler olduğu bulunmuştur (4,5). Atezolizumab ve durvalumab sırasıyla Mart 2019 ve 2020’de *U.S. Food and drug administration* (FDA) tarafından onay almıştır. PD-L1 ekspresyon varlığında anti-PD-L1 ilaçların tedavi yanıtının yüksek olduğu bilgisi göz önüne alındığında, PD-L1 ekspresyon varlığının ortaya konması KHK’larda yeni tedavi seçimlerinin ortaya çıkması açısından önem taşımaktadır. Anti-PD-L1 ilaçların maliyetinin yüksek olması ve Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) ödemesi olmaması nedeniyle Türkiye’de ileri evre KHK’larda anti-PD-L1 ilaçların kullanımı sınırlıdır. Bu nedenle KHK olgularında PD-L1 ekspresyon verilerini içeren daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda KHDAK olgularında da immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu olan vakalarda sağ kalımın daha uzun olduğu bulunmuş, fakat istatistiksel olarak bu fark anlamlı bulunmamıştır ($p=0,122$). KHDAK olgularında PD-L1 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet, tümör çapı ve TNM evresi ile arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Literatürde PD-L1 ekspresyonu gösteren hastalarda prognozun daha kötü olduğu, dolayısıyla PD-L1 ekspresyonunun olumsuz prognostik faktör olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (68,86–88). İnamura ve ark.’nın KHK ve BHNEK olguları ile yaptıkları çalışmasında PD-L1 ekspresyonunun bu hastalarda düşük mortalite riski ile ilişkili olduğunu belirlenmiştir (89). Eichorn ve ark.’nın çalışmasında ise BHNEK olgularında PD-L1 ekspresyonunun sağ kalımı düşürdüğü fakat immün hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonunun sağ kalımı arttırdığı bulunmuştur (90). Hermans ve ark.’nın çalışmasında ise BHNEK’larda hem tümör hücrelerinde hem de immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonunun sağ kalımı arttırdığı bulunmuştur (91).

Çalışmamızda hem KHDAK hem de KHK olgularında PD-L1 ekspresyonu olanlarda genel sağ kalım süresi daha kısaydı, fakat bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,131$). Bu durumun nedeni; PD-L1 ekspresyonu gösteren KHDAK olgularının ileri evre hastalar olması ve PD-L1 ekspresyonu saptanan bu olguların anti-PD-L1 tedavi yanıtı olabilir. Çalışmamızda tümör hücrelerinde %1 ve üzerinde PD-L1 ekspresyonu olan vakalar klinik tarafından pozitif kabul edilmiş ve seçili olgulara anti-PD-L1 tedavisi verilmiştir.

Yine KHK olgularının neredeyse tamamı ileri evre hastalar olduğundan, sadece PD-L1 ekspresyonunun sağ kalıma etkisi net olarak ortaya konamamış olabilir. Bu ilişkiyi belirlemek adına erken evre KHK olgularında PD-L1 ekspresyonu ve yaşam analizi çalışmasının yapılması daha uygun olabilir. İshii ve ark.'nın çalışmasında erken evre ve ileri evre KHK olgularında PD-L1 ekspresyonu araştırılmıştır. PD-L1 ekspresyonunun erken evre KHK olgularında daha fazla eksprese edildiği bulunmuştur. Bu olgularda genel sağ kalım PD-L1 ekspresyonu görülmeyen olgulara göre daha uzun saptanmıştır (63).

Herbst ve ark.'nın çalışmasında birçok tümör çeşitinde PD-L1 ekspresyonu araştırılmıştır. Anti-PD-L1 tedaviye özellikle immün hücrelerde de PD-L1 ekspresyonu olan PD-L1 pozitif vakalarda cevabın daha iyi olduğu belirlenmiştir (92). Powles ve ark.'nın metastatik mesane kanserlerinde anti-PD-L1 tedavi yanıtının değerlendirildiği çalışmasında yine PD-L1 eksprese eden immün hücrelere sahip olgularda tedavi yanıtının daha fazla olduğu görülmüştür (93).

Topalian ve ark.'nın çalışmasında anti-PD-L1 tedavi alan 122 KHDAK olgusunda tedavi yanıtı araştırılmıştır. PD-L1 ekspresyonu olan olgularının %18'inde tedavi yanıtı saptanırken, ekspresyon olmayan olgularda tedaviye yanıt görülmemiştir (65). Garon ve ark.'nın çalışmasında anti-PD-L1 tedavide genel yanıt oranı %19,4 iken, %50'den fazla tümör hücresinde PD-L1 ekspresyonu saptanan vakalarda tedaviye yanıt oranı %45,2'dir (67). Sonuç olarak kabul edilen farklı eşik değerlerine göre tedaviye yanıt oranı da değişebilmektedir.

Anti-PD-L1 antikorlu ile yapılan bir faz 1 çalışmada, PD-L1 ekspresyonuna bakılmaksızın tedaviye genel yanıt %22, progresyonsuz sağ kalım %44 bulunmuştur (94). Farklı çalışmalarda PD-L1 ekspresyonu gösteren olgularda tedaviye yanıt %39 - 100, progresif hastalık oranı %0-12 arasında bulunmuştur. PD-L1 ekspresyonu olmayan olgularda genel yanıt %13 iken, ilerleyici hastalık oranı %59'dur (67,94-96). PD-L1 ekspresyonu olmayan vakalarda da tedaviye yanıt olabileceği yapılan bu çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu durumun nedenlerinden biri tümör heterojenitesi olarak gösterilebilir. Çalışmamızda bu durumu olabildiğince engellemek adına tümörlü parafin bloklardan bir tanesini seçip tüm dokuyu immünohistokimyasal çalışmaya dahil ettik. Fakat KHDAK olgularımızın tamamı ve KHK olgularımızın iki

tanesi hariç diğerlerinde lenf nodu ve/veya uzak organ metastazı mevcut olup biyopsi materyalleri sadece tanı amaçlı alınmış küçük dokular olduğundan tümör miktarı yine de sınırlı idi.

İnamura ve ark.'nın çalışmasında 41 BHNEK olgusunda PD-L1 ekspresyonu değerlendirilmiş ve 11 olguda (%27) tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu saptanmıştır (89). Kenjiro ve ark.'nın çalışmasında ise 106 BHNEK olgusunda PD-L1 ekspresyonu değerlendirilmiş ve 11 olguda (%10,4) tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu saptanmıştır (97). Bu çalışmalarda BHNEK olgularında PD-L1 ekspresyonu olan olgularda genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda 31 BHNEK olgusunun 13'ünde (%42) tümör hücrelerinde, 28'inde (%90) ise immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu mevcuttur. BHNEK olgularında tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu olan olgularda genel sağ kalım daha uzun olmakla birlikte, bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,198$). Ayrıca BHNEK olgularında immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu olan olgularda sağ kalım daha uzundur ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,395$). BHNEK'larda genel sağ kalıma etki edebilecek diğer faktörler incelendiğinde yaş, cinsiyet, tümör çapı ve TNM evresi ile sağ kalım arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durumun nedeni olgu sayısındaki kısıtlılık ile açıklanabilir.

Çalışmadaki BHNEK olgularının 7'sinde takiplerde metastaz saptanmıştır. Metastaz gelişen hastaların PD-L1 ekspresyon durumu değerlendirildiğinde sadece 1 vakada PD-L1 ekspresyonu görülmüştür. PD-L1 ekspresyonu ile metastaz gelişme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,165$). Bu durumun nedeni yine olgu sayısında kısıtlılık, bazı hastaların takiplerinin dış merkezde yapılması ve bazı hastaların takiplerinin devam etmesi ile açıklanabilir.

Çalışmaların çoğunda PD-L1 ekspresyonu ile cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda da kadın cinsiyette PD-L1 eksprese etme durumu daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak bu fark anlamlı değildir ($p=0,494$). KHDAK'larda PD-L1 ekspresyonunun değerlendirildiği Pawelczyk ve ark.'nın çalışmasında kadın cinsiyette PD-L1 ekspresyonu anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır (98). Başka bir çalışmada yine kadın cinsiyette PD-L1 ekspresyonu

erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (86). KHK olgularında yapılan çalışmalarda PD-L1 ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (63,74).

Yaş ile PD-L1 ekspresyonu arasındaki ilişkiye bakıldığında birçok çalışmada KHDAK olgularında bu yönde anlamlı bir ilişki görülmemiştir (72,98–100). Şahin ve ark.'nın çalışmasında KHDAK olgularında 60 yaş üstünde PD-L1 ekspresyon varlığı anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır (71). Kenjiro ve ark.'nın nöroendokrin tümörlerde PD-L1 ekspresyonunun değerlendirildiği çalışmasında PD-L1 ekspresyon edenlerde ortalama yaş değeri etmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (97). Çalışmamızda yaş ile KHK ve KHDAK olgularında PD-L1 ekspresyonu varlığı açısından anlamlı fark yoktur ($p=0,361$). Fakat KHDAK'larda 62 yaş üzerindeki hastalarda tümör hücrelerinin %5'inden fazlasında PD-L1 ekspresyon etme olasılığı 62 yaş ve altındakilere göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p=0,014$).

Schmidt ve ark.'nın çalışmasında KHDAK olgularında immün hücrelerde ve tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu, tümör boyutu ve lenf nodu metastazı durumu karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır (72). Munari ve ark.'nın çalışmasında KHDAK'larda tümör çapı eşik değeri 3 cm kabul edildiğinde, 3 cm üzerindeki tümörlerde PD-L1 ekspresyonunun daha yüksek olduğu bulunmuştur (99). Yine bu çalışmada lenf nodu evresi ile PD-L1 ekspresyonu karşılaştırıldığında, eşik değeri ≥ 50 kabul edildiğinde lenf nodu metastazı olan olgularda PD-L1 ekspresyonu daha yüksek bulunmuştur (99). Pawelczyk ve ark.'nın çalışmasında tümör çapı, N ve M evresi ile KHDAK olgularında PD-L1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki görülmemiştir (98). Chen ve ark.'nın çalışmasında ileri TNM evresi PD-L1 ekspresyonu yüksek vakalarda anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır (87). Çalışmamızda da tümör hücrelerinde ve immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu ile tümör çapı, N ve M evresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda KHK olgularında PD-L1 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet, TNM evresi ve tümör çapı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. İshii ve ark.'nın çalışmasında KHK olgularında yaş, cinsiyet, performans durumu, serum LDH, Pro-GRP ve NSE seviyesi ile PD-L1 arasındaki ilişki araştırılmış, fakat PD-L1 ekspresyonu ile bu parametreler arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir (63).

Çalışmamızda KHDAK olgularında N ve M evresinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde sağ kalıma etkisi olduğu bulunmuştur (Sırasıyla $p=0,003$ ve $p<0,001$). KHDAK'larda yaş, cinsiyet, tümör çapı ve T evresi ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Literatürde KHDAK alt tiplerinde tümör hücrelerinin PD-L1 ekspresyon oranlarında farklılıklar olduğu raporlanmıştır. Schmidt ve ark.'nın çalışmasında SHK'da neoplastik hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonunun diğer histolojik alt tiplere göre anlamlı olarak yüksek oranda olduğu yayınlanmıştır ($p=0,042$). Aynı çalışmada immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu değerlendirilmiş fakat SHK ile diğer histolojik alt tipler arasında immün hücrelerde PD-L1 ekspresyon oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır (72). Farklı çalışmalarda ise AK olgularında SHK olgularına göre daha yüksek oranda PD-L1 ekspresyonu saptanmıştır (88,101). Çalışmamızda KDHAK'larda histolojik alt tiplere göre tümör hücrelerinde ve immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu açısından anlamlı fark görülmemiştir.

PD-L1 ekspresyonu; kullanılan antikor klonu, dokunun miktarı, araştırma yöntemi, biyopsi materyalinin arşivde bekleme süresi, histolojik alt tipler, primer ya da metastatik hastalık olması, erken ya da ileri evre hastalık olması, tercih edilen eşik değerler gibi birçok nedene bağlı olarak değişebilmektedir. İmmün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu ise adaptif immün cevap ve immün tolerans mekanizmaları nedeniyle tespit edilebilmektedir. Tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonunun sağ kalıma etkisi ise çeşitli çalışmalarda iyi veya kötü prognostik faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Anti-PD-L1 tedavilerinin hem tümör hücrelerinde hem de immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu olan vakalarda daha fazla tedavi yanıtı sağladığı düşünülmektedir. Bu nedenle tümör hücrelerinin yanında immün hücrelerde de PD-L1 ekspresyonunu değerlendirmek genel sağ kalımı ve tedavi etkinliğini belirlemede yol gösterici faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır.

Hui yu ve ark.'nın çalışmasında PD-L1 çalışılan olgulara ait materyallerin arşivde kalma sürelerine göre PD-L1 ekspresyonlarında azalma olabileceği öne sürülmüştür. Yeni alınan biyopsi örneklerinde yapılan çalışmalarda daha fazla PD-L1 ekspresyonu tespit edilmiştir (74). Başka çalışmalarda renal hücreli karsinomlarda taze dondurulmuş tümör dokularında daha fazla oranlarda PD-L1 ekspresyonu saptanmıştır

(101–103). Rutinde kullanılan formalin fiksasyonunun protein denatürasyonuna sebep olmasının PD-L1 ekspresyonunun sonucunu etkileyebileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda KHDAK olguları 2017-2020 yılları arasında tanı almış kısmen daha yakın zamanlı biyopsilerden oluşurken, KHK ve BHNEK olguları 2010-2020 yılları arası gibi geniş zaman aralığına sahip vakalar arasından seçilmiştir. Buna rağmen KHK ve BHNEK olgularında neredeyse tüm yıllara ait preparatlarda değişik oranlarda PD-L1 ekspresyonu varlığı mevcuttur. Bu nedenle bu çalışmada eski yıllara ait preparatların PD-L1 ekspresyonunu etkilediği düşünülmemiştir.

KHDAK olgularında ise anti-PD-L1 tedaviler günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Tedavi maliyetinin yüksek olması nedeni ile hangi hastanın anti-PD-L1 tedavisinden daha fazla yarar göreceğini öngörmek önemlidir. Farklı çalışmalara ait sonuçlar bu konuda kesin bir cevap olmasa da tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu olan ve özellikle birlikte immün hücrelerde de PD-L1 ekspresyonu olan hastaların anti-PD-L1 tedaviden daha fazla yarar göreceği düşünülmektedir. Bu konuda immünohistokimyasal olarak PD-L1 ekspresyonu araştırması kullanılabilecek basit bir yöntem olarak değerlendirilmiştir.

7. SONUÇ

KHDAK ve BHNEK’larda hem sağ kalımı hem de verilen tedavilerin etkinliğini arttırmak için immünoterapi artan sıklıkta kullanılmaktadır. KHK’larda, ileri evre hastalıkta, platin bazlı KT ile birlikte anti-PD-L1 ilaç (Atezolizumab ve durvalumab) kombinasyonu yakın zamanda FDA onayı almıştır. Anti-PD-L1 tedavide amaç, PD-L1 ekspresyonu ile birlikte immün sistemi durduran tümör hücrelerinin bu etkisini ortadan kaldırmak ve tümör hücrelerini immün sisteme tekrar tanıtmaktır. PD-L1 ekspresyonu kötü prognostik faktör olarak kabul edilse de, PD-L1 ekspresyonu olan vakalarda immünoterapi yanıtı daha fazladır. KHK’larda PD-L1 ekspresyonu KHDAK’lara göre daha az olmakla birlikte bu konudaki araştırmalar devam etmektedir.

Bu çalışmada 117 KHDAK, 31 BHNEK ve 107 KHK olmak üzere toplam 255 olguda PD-L1 ekspresyonu klinikopatolojik verilerle karşılaştırılmış ve sağ kalıma etkisi değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda tümör hücrelerinin %1’i ve üzerindeki PD-L1 ekspresyon varlığı ‘pozitif’ olarak kabul edilmiştir.

Tümör hücreleri yanı sıra tümör çevresindeki immün hücrelerde de PD-L1 ekspresyonu araştırılmıştır. İmmün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu için eşik değer kullanılmamıştır. PD-L1 ekspresyonu boyanma şiddetine göre zayıf, orta ve kuvvetli ekspresyon olarak sınıflandırılmıştır.

1. KHK olgularında immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu pozitif olgularda sağ kalım daha uzun saptanmıştır. Ayrıca KHK’larda yaşam süresi, immün hücrelerde PD-L1 ekspresyon şiddetti arttıkça anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur.
2. KHK’larda immün ve tümör hücreleri arasında PD-L1 ekspresyon varlığının korele olduğu tespit edilmiştir.
3. KHDAK, BHNEK ve KHK’larda tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyon varlığı ile sağ kalım arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

4. KHDAK ve BHNEK’larda immün hücrelerde PD-L1 ekspresyon varlığı ile sağ kalım arasında fark saptanmamıştır.
5. Tümör ve immün hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu ve her üç grupta araştırılan klinikopatolojik veriler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç olarak mevcut  alışmamızda KHK’larda immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu ile sağ kalım arasındaki anlamlı farkı göstermiş olduk. Saptanan bu anlamlı korelasyon gelecekte literatür tarafından desteklendiği takdirde, tedavi açısından dezavantajlı olan KHK’lar için immünoterapi seçeneğinin kullanım sıklığının artmasını sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: KHDAK, KHK, PD-L1, immünoterapi, immünhistokimya, akciğer kanseri

KAYNAKÇA

1. Akkoclu A, Atikcan S, Aysan T, Bayiz H, Celik M, Celik P. Pattern of lung cancer in Turkey, 1994-1998. *Respiration*. 2002;69(3):207–10.
2. Chen B-S, Li C-W. Big Tumorigenesis Mechanisms in Systems Cancer Biology via Big Database Mining and Network Modeling. In: *Big Mechanisms in Systems Biology*. Elsevier; 2017: 431–526.
3. Tsay J-CJ, Greenberg AK, Rom WN, Massion PP. Preclinical Biomarkers for the Early Detection of Lung Cancer. In: *IASLC Thoracic Oncology*. Elsevier; 2018:59-68.e4.
4. Liu S V., Reck M, Mansfield AS, Mok T, Scherpereel A, Reinmuth N, et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(6):619–30.
5. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2021;22(1):51–65.
6. Doll R, Hill AB. Smoking and Carcinoma of the Lung. *The BMJ*. 1950 Sep 30;2(4682):739–48.
7. Levin M. Cancer and tobacco smoking. *The Journal of American Medical Association*. 1950 May 27;143(4):336.
8. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clinics in Chest Medicine*. 2011.
9. Akopyan G, Bonavida B. Understanding tobacco smoke carcinogen NNK and lung tumorigenesis. *International Journal of Oncology*. 2006 Oct 1;29(4):745–52.
10. Belinsky SA, Devereux TR, Anderson MW, Maronpot RR, Stoner GD. Relationship between the formation of promutagenic adducts and the activation of the K-ras protooncogene in lung tumors from A/J mice treated with nitrosamines. *Lung Cancer*. 1990 May;6(1–2):41–2.
11. Hoffmann D, Djordjevic M V., Rivenson A, Zang E, Desai D, Amin S. A study of tobacco carcinogenesis. II. Relative potencies of tobacco-specific N-nitrosamines as inducers of lung tumours in AJ mice. *Cancer Letters* . 1993 Jul;71(1–3):25–30.
12. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers a different disease. *Nature Reviews Cancer* . 2007 Oct;7(10):778–90.

13. Gabrielson E. Worldwide trends in lung cancer pathology. *Respirology*.2006 Sep;11(5):533–8.
14. Yang P. Lung Cancer in Never Smokers. *Seminars in Respiratory Critical Care Medicine* . 2011 Feb 15;32(01):010–21.
15. Spitz MR, Hong WK, Amos CI, Wu X, Schabath MB, Dong Q. A Risk Model for Prediction of Lung Cancer. *JNCI Journal of National Cancer Institute* . 2007 May 2;99(9):715–26.
16. Spitz MR, Etzel CJ, Dong Q, Amos CI, Wei Q, Wu X, et al. An Expanded Risk Prediction Model for Lung Cancer. *Cancer Prevention Research*.2008 Sep;1(4):250–4.
17. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *British Journal of Cancer* . 2005 Oct 6;93(7):825–33.
18. Bailey-Wilson JE, Amos CI, Pinney SM, Petersen GM, de Andrade M, Wiest JS, et al. A Major Lung Cancer Susceptibility Locus Maps to Chromosome 6q23–25. *The American Journal of Human Genetics*. 2004 Sep;75(3):460–74.
19. Wu AH, Fontham ETH, Reynolds P, Greenberg RS, Buffler P, Liff J, et al. Previous Lung Disease and Risk of Lung Cancer among Lifetime Nonsmoking Women in the United States. *American Journal of Epidemiology* . 1995 Jun 1;141(11):1023–32.
20. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung Cancer and Cryptogenic Fibrosing Alveolitis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* . 2000 Jan;161(1):5–8.
21. Le Jeune I, Gribbin J WJ. The incidence of cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Respiratory Medicine*. 2007;101(12):2535–40.
22. Syrjänen KJ. Bronchial squamous cell carcinomas associated with epithelial changes identical to condylomatous lesions of the uterine cervix. *Lung* . 1980 Dec;158(1):131–42.
23. Castro CY, Ostrowski ML, Barrios R, Green LK, Popper HH, Powell S, et al. Relationship between epstein-barr virus and lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: A clinicopathologic study of 6 cases and review of the literature. *Human Pathology* . 2001 Aug;32(8):863–72.
24. Littman AJ, Jackson LA VT. Chlamydia pneumoniae and lung cancer: epidemiologic evidence. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 14(4):773–8.
25. Engels EA, Shen M CR. Tuberculosis and subsequent risk of lung cancer in Xuanwei, China. *International Journal of Cancer*. 2009;124(5):1183–7.
26. Pershagen G. Air pollution and cancer. *IARC scientific publications*. 1990.
27. Nelson DI, Concha-Barrientos M, Driscoll T, Steenland K, Fingerhut M, Punnett L, et al. The global burden of selected occupational diseases and injury risks: Methodology and summary.

- Am J Ind Med . 2005 Dec;48(6):400–18.
28. Fingerhut M, Nelson DI, Driscoll T, Concha-Barrientos M, Steenland K, Punnett L, et al. The contribution of occupational risks to the global burden of disease: summary and next steps. *Med Lav* . 2006;97(2):313–21.
 29. Spiro SG, Porter JC. Lung Cancer—Where Are We Today? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* . 2002 Nov;166(9):1166–96.
 30. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer Journal for Clinicians* . 1999 Jan 1;49(1):33–64.
 31. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer Journal for Clinicians* . 2002 Jan 1;52(1):23–47.
 32. Travis, W.D., Brambilla, E., Burke, A., Marx, A., Nicholson G. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart: International Agency for Research on Cancer; 2015. World Health Organization Classification of tumours. 2015.
 33. Chapman AD, Kerr KM. The association between atypical adenomatous hyperplasia and primary lung cancer. *British Journal of Cancer* . 2000 Sep;83(5):632–6.
 34. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, et al. Diagnosis of Lung Adenocarcinoma in Resected Specimens: Implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification. *Arch Pathol Lab Med* . 2013 May;137(5):685–705.
 35. Aslan G. Tümör İmmünolojisi. *Turkish J Immunology*. 2010.
 36. Sutherland LR. Molecular basis of carcinogenesis. Bishop JH, editor. London: CRC Press; 1999. 13–16 p.
 37. Lalloo Fiona HE. Genetics for onchologist. 1st editio. Remedica Pub; 2002.
 38. Willett WC, Hunter D CG. Cancer Prevention: The Causes and Prevention of Cancer — Volume 1. Dordrecht, The Nerherlands: Kluwer Academic Publishers; 2000:161–172
 39. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escapeDunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. 2002. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nature Immunology*. 3:991–998. *Nat Immunol*. 2002;
 40. Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. *Immunology* . 2007 May;121(1):1–14.
 41. Carbone DP, Gandara DR, Antonia SJ, Zielinski C P-AL. Non–Small-Cell Lung Cancer: Role

- of the Immune System and Potential for Immunotherapy. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015;10(7):974–84.
42. Özge Baş Aksu ŞŞ. İmmün Denetim Noktaları ve İnhibitörleri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2019;72(3):262–7.
 43. DM P. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*. 2012;12:252–64.
 44. Qureshi OS, Zheng Y NK. Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4. *Science*. 2011;332(6029):600–3.
 45. Wing K, Onishi Y P-MP. CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. *Science*. 2008;332(5899):271–5.
 46. Lo B, Zhang K LW. Autoimmune disease. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science*. 2015;349(6246):436–40.
 47. Long L, Zhang X, Chen F PQ. The promising immune checkpoint LAG-3: from tumor microenvironment to cancer immunotherapy. *Genes&Cancer*. 2018;9(5–6):176–89.
 48. Zhu C, Anderson AC, Schubart A, Xiong H, Imitola J, Khoury SJ, Zheng XX, Strom TB KV. The Tim-3 ligand galectin-9 negatively regulates T helper type 1 immunity. *Nature Immunology*. 2005;6(12):1245–52.
 49. Wada J KY. Identification and characterization of galectin-9, a novel beta-galactoside-binding mammalian lectin. *Journal of Biological Chemistry*. 1997;272(9):6078–86.
 50. DM P. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*. 2012;12(4):252–64.
 51. Garriss CS, Arlauckas SP KR. Successful anti-PD-1 cancer immunotherapy requires T cell-dendritic cell crosstalk involving the cytokines IFN- γ and IL-12. *Immunity*. 2018;49:1148-1161.e7.
 52. Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: A potential mechanism of immune evasion. *Nature Medicine* . 2002 Aug 1;8(8):793–800.
 53. Patsoukis N, Bardhan K CP. PD-1 alters T-cell metabolic reprogramming by inhibiting glycolysis and promoting lipolysis and fatty acid oxidation. *National Communications*. 2015;6:6692.
 54. Boussiotis VA. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(18):1767–78.

55. Smart Patients. Cancer immunotherapy: PD-1 and beyond. www.smartpatients.com/targets/PD-1. 2018.
56. Sundar R, Soong R, Cho BC, Brahmer JR SR. Immunotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2014;85(2):101–9.
57. Entrez gene. TNFRSF8 TNF receptor superfamily member 8 [Homo sapiens (human)]. 2021.
58. Abbas AK LA. Basic immunology : functions and disorders of the immune system. 3rd ed. United States: Philadelphia, PA : Saunders/Elsevier. 2009; 2011:183–189.
59. Parslow TG, Stites DP, Terr AI IJ. Greenberg PD. Mechanism of Tumor Immunology. 10th ed. Ed. 1st, editor. New York: NY: McGraw-Hill; 2001: 568–57 .
60. Rosenberg SA. Progress in human tumor immunology and immunotherapy. *Nature*. 2001;411(6835):380–4.
61. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* . 2018 Dec 6;379(23):2220–9.
62. Yoshimura A, Yamada T, Miyagawa-Hayashino A, Sonobe Y, Imabayashi T, Yamada T, et al. Comparing three different anti-PD-L1 antibodies for immunohistochemical evaluation of small cell lung cancer. *Lung Cancer* . 2019 Nov;137:108–12.
63. Ishii H, Azuma K, Kawahara A, Yamada K, Imamura Y, Tokito T, et al. Significance of Programmed Cell Death-Ligand 1 Expression and its Association with Survival in Patients with Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* . 2015 Mar;10(3):426–30.
64. Schultheis AM, Scheel AH, Ozretić L, George J, Thomas RK, Hagemann T, et al. PD-L1 expression in small cell neuroendocrine carcinomas. *European Journal of Cancer*. 2015 Feb;51(3):421–6.
65. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *The New England and Journal of Medicine*. 2012.
66. D’Incecco A, Andreozzi M, Ludovini V, Rossi E, Capodanno A, Landi L, et al. PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients. *British Journal of Cancer*. 2015 Jan 28;112(1):95–102.
67. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* . 2015 May 21;372(21):2018–28.
68. Zhang Y, Wang L, Li Y, Pan Y, Hu H, Li H, et al. Protein expression of programmed death 1

- ligand 1 and ligand 2 independently predict poor prognosis in surgically resected lung adenocarcinoma. *Onco Targets Therapy* . 2014 Apr;567.
69. Cooper WA, Tran T, Vilain RE, Madore J, Selinger CI, Kohonen-Corish M, et al. PD-L1 expression is a favorable prognostic factor in early stage non-small cell carcinoma. *Lung Cancer* . 2015 Aug;89(2):181–8.
 70. Mao Y, Li W, Chen K, Xie Y, Liu Q, Yao M, et al. B7-H1 and B7-H3 are independent predictors of poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Oncotarget* . 2015 Feb 20;6(5):3452–61.
 71. Şahin S, Batur Ş, Aydın Ö, Öztürk T, Turna A, Öz B. Programmed Death-Ligand-1 Expression in Non-Small Cell Lung Cancer and Prognosis. *Balkan Medical Journal* . 2019 May 10;36(3):184–9. A
 72. Schmidt LH, Kümmel A, Görlich D, Mohr M, Bröckling S, Mikesch JH, et al. PD-1 and PD-L1 Expression in NSCLC Indicate a Favorable Prognosis in Defined Subgroups. Navarro A, editor. *PLoS One* . 2015 Aug 27;10(8):e0136023.
 73. Abdel-Rahman O. Correlation between PD-L1 expression and outcome of NSCLC patients treated with anti-PD-1/PD-L1 agents: A meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2016 May;101:75–85.
 74. Yu H, Batenchuk C, Badzio A, Boyle TA, Czapiewski P, Chan DC, et al. PD-L1 Expression by Two Complementary Diagnostic Assays and mRNA In Situ Hybridization in Small Cell Lung Cancer. *Jouranal of Thoracic Oncology*. 2017 Jan;12(1):110–20.
 75. RB D. Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorders: at the intersection of cancer, immunity, and the brain. *Proc Natl Acad Sci*. 1996;93(10):4529–36.
 76. Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR SR. Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell lung carcinoma. *Lancet*. 1999;353(9147):117–8.
 77. Peifer M, Fernández-Cuesta L, Sos ML, George J SD, Al. KL et. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. *Nature Genetics*. 2012;44:1104.
 78. Weiss GJ, Byron SA, Aldrich J, Sangal A, Barilla H KJ, Al. E. A prospective pilot study of genome-wide exome and transcriptome profiling in patients with small cell lung cancer progressing after first-line therapy. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179170.
 79. Hellmann MD, Callahan MK, Awad MM, Calvo E A, PA, Atmaca A et al. Tumor mutational burden and efficacy of nivolumab monotherapy and in combination with ipilimumab in small-cell lung cancer. *Cancer Cell*. 2018;33(5):853.
 80. Sabari JK, Lok BH, Laird JH, Poirier JT RC. Unraveling the biology of SCLC: implications

for therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2017;14:549.

81. Yarchoan M, Johnson III BA, Lutz ER, Laheru DA JE. Targeting neoantigens to augment antitumour immunity. *Nature Reviews Cancer*. 2017;17:209.
82. Fei Tang PZ. Tumor cells versus host immune cells: whose PD-L1 contributes to PD-1/PD-L1 blockade mediated cancer immunotherapy? *Cell Bioscience*:34.
83. Kim HR, Ha S-J, Hong MH, Heo SJ, Koh YW, Choi EC, et al. PD-L1 expression on immune cells, but not on tumor cells, is a favorable prognostic factor for head and neck cancer patients. *Scientific Reports*. 2016 Dec 14;6(1):36956.
84. Taube JM, Anders RA, Young GD, Xu H, Sharma R, McMiller TL, et al. Colocalization of Inflammatory Response with B7-H1 Expression in Human Melanocytic Lesions Supports an Adaptive Resistance Mechanism of Immune Escape. *Science Translational Medicine* . 2012 Mar 28;4(127):127ra37-127ra37.
85. Lipson EJ, Vincent JG, Loyo M, Kagohara LT, Lubner BS, Wang H, et al. PD-L1 Expression in the Merkel Cell Carcinoma Microenvironment: Association with Inflammation, Merkel Cell Polyomavirus, and Overall Survival. *Cancer Immunology Research* . 2013 Jul;1(1):54–63.
86. Azuma K, Ota K, Kawahara A, Hattori S, Iwama E, Harada T, et al. Association of PD-L1 overexpression with activating EGFR mutations in surgically resected nonsmall-cell lung cancer. *Annals of Oncology* . 2014 Oct;25(10):1935–40.
87. Chen Y, Mu C-Y, Huang J-A. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 expression in patients with non-small cell lung cancer: a 5-year-follow-up study. *Tumori* . 2012 Nov;98(6):751–5.
88. Mu C-Y, Huang J-A, Chen Y, Chen C, Zhang X-G. High expression of PD-L1 in lung cancer may contribute to poor prognosis and tumor cells immune escape through suppressing tumor infiltrating dendritic cells maturation. *Medical Oncology* . 2011 Sep 6;28(3):682–8.
89. Inamura K, Yokouchi Y, Kobayashi M, Ninomiya H, Sakakibara R, Nishio M, et al. Relationship of tumor PD-L1 (CD274) expression with lower mortality in lung high-grade neuroendocrine tumor. *Cancer Medicine* . 2017 Oct;6(10):2347–56.
90. Eichhorn F, Harms A, Warth A, Muley T, Winter H, Eichhorn ME. PD-L1 expression in large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Lung Cancer* . 2018 Apr;118:76–82.
91. Hermans BCM, Derks JL, Thunnissen E, van Suylen RJ, den Bakker MA, Groen HJM, et al. Prevalence and prognostic value of PD-L1 expression in molecular subtypes of metastatic large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC). *Lung Cancer* . 2019 Apr;130:179–86.
92. Herbst RS, Soria J-C, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, et al. Predictive correlates

- of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* . 2014 Nov 27;515(7528):563–7.
93. Powles T, Eder JP, Fine GD, Braiteh FS, Loriot Y, Cruz C, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* . 2014 Nov 27;515(7528):558–62.
 94. Herbst RS, Gordon MS, Fine GD, Sosman JA, Soria J-C, Hamid O, et al. A study of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with locally advanced or metastatic tumors. *Journal of Clinical Oncology* . 2013 May 20;31(15_suppl):3000–3000.
 95. Gettinger SN, Kowanetz M, Koeppen H, Wistuba II, Kockx M, Kadel EE, et al. Molecular, immune and histopathological characterization of NSCLC based on PDL1 expression on tumor and immune cells and association with response to the anti-PDL1 antibody MPDL3280A. *Journal of Clinical Oncology* . 2015 May 20;33(15_suppl):3015–3015.
 96. Spigel DR, Gettinger SN, Horn L, Herbst RS, Gandhi L, Gordon MS, et al. Clinical activity, safety, and biomarkers of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology* . 2013 May 20;31(15_suppl):8008–8008.
 97. Tsuruoka K, Horinouchi H, Goto Y, Kanda S, Fujiwara Y, Nokihara H, et al. PD-L1 expression in neuroendocrine tumors of the lung. *Lung Cancer* . 2017 Jun;108:115–20.
 98. Pawelczyk K, Piotrowska A, Ciesielska U, Jablonska K, Gletzel-Plucinska N, Grzegorzolka J, et al. Role of PD-L1 Expression in Non-Small Cell Lung Cancer and Their Prognostic Significance according to Clinicopathological Factors and Diagnostic Markers. *International Journal of Molecular Sciences* . 2019 Feb 14;20(4):824.
 99. Munari E, Zamboni G, Lunardi G, Marchionni L, Marconi M, Sommaggio M, et al. PD-L1 Expression Heterogeneity in Non-Small Cell Lung Cancer: Defining Criteria for Harmonization between Biopsy Specimens and Whole Sections. *Journal of Thoracic Oncology* . 2018 Aug;13(8):1113–20.
 100. Sorensen SF, Zhou W, Dolled-Filhart M, Georgsen JB, Wang Z, Emancipator K, et al. PD-L1 Expression and Survival among Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Chemotherapy. *Translational Oncology* . 2016 Feb;9(1):64–9.
 101. Konishi J, Yamazaki K, Azuma M, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Nishimura M. B7-H1 Expression on Non-Small Cell Lung Cancer Cells and Its Relationship with Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Their PD-1 Expression. *Clin Cancer Res* . 2004 Aug 1;10(15):5094–100.
 102. Thompson RH, Gillett MD, Cheville JC, Lohse CM, Dong H, Webster WS, et al. Costimulatory molecule B7-H1 in primary and metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Cancer* . 2005 Nov

15;104(10):2084–91.

103. Thompson RH, Gillett MD, Cheville JC, Lohse CM, Dong H, Webster WS, et al. Costimulatory B7-H1 in renal cell carcinoma patients: Indicator of tumor aggressiveness and potential therapeutic target. *Proc Natl Acad Sci* . 2004 Dec 7;101(49):17174–9.

