

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**AKCİĞER KANSERİ VE PROGRAMLANMIŞ HÜCRE
ÖLÜM PROTEİNLERİNİN KLİNİK ÖNEMİ**

Ozan USLUER
ORCID: 0000-0002-5272-3310

ONKOLOJİ ANABİLİM DALI
TEMEL ONKOLOJİ DOKTORA PROGRAMI
DOKTORA TEZİ

İZMİR
OCAK 2023

TEZ KODU: DEU.HSI.PhD.2013970099

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**AKCİĞER KANSERİ VE PROGRAMLANMIŞ HÜCRE ÖLÜM
PROTEİNLERİNİN KLİNİK ÖNEMİ**

Ozan USLUER
ORCID: 0000-0002-5272-3310

ONKOLOJİ ANABİLİM DALI
TEMEL ONKOLOJİ DOKTORA PROGRAMI
DOKTORA TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İlhan ÖZTOP
ORCID: 0000-0002-0425-0651

**Bu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü tarafından
2021.KB.SAG.017 proje numarası ile desteklenmiştir.**

İZMİR
OCAK 2023

TEZ KODU: DEU.HSI.PhD.2013970099

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

ETİK BEYANI

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlayıp sunduğum “**Akciğer kanseri ve programlanmış hücre ölüm proteinlerinin klinik önemi**” başlıklı Doktora tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Adı Soyadı: Ozan USLUER

Tarih: 03.01.2023

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, bize liderlik eden ve değerli bilgilerini bizlerle paylaşan, sayın anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Nur OLGUN hocama; anlayışı, yaklaşımı, hekimliği ve bilgisiyle örnek aldığım sayın danışman hocam Prof. Dr. İlhan ÖZTOP hocama; her an yanımda hissettiğim, desteğini esirgemeyen, kullandığı her kelimenin hayatıma kattığı önemini asla unutmayacağım çok değerli sayın Prof. Dr. Safiye AKTAŞ hocama; zor zamanlarımda destek olan,engin deneyimlerini ve bilgisini paylaşan sayın Prof. Dr. Zekiye Sultan ALTUN hocama; bilimsel ve araştırmacı ruhuyla, çalışkan ve sabırlı kişiliğiyle kliniğimizin eski şefi sayın Doç. Dr. Şeyda Örs KAYA hocama; çalışmam boyunca benden bir an olsun yardımlarını esirgemeyen bu çalışmanın temellerinin atıldığı Patoloji Bölümü'nden sayın Uzm. Dr. Zekiye Aydoğdu DİNÇ'e; sabırla ve titizlikle istatistik değerlendirmelerini yapan sayın Uzm. Dr. Güntuğ Batuhan'a; tezimin her aşamasında desteklerini esirgemeyen, güzel ve uyumlu bir ekip olmamıza katkı sağlayan Efe SERİNAN, Özde GÖKBAYRAK, Aylin EROL'a çalışma süresince tüm zorlukları benimle göğüsleyen ve hayatımın her evresinde bana destek olan sevgili eşim Ayşen USLUER ve biricik kızım Ayza USLUER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ozan USLUER

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	i
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ	iii
KISALTMALAR	iv
TÜRKÇE ÖZET	vii
İNGİLİZCE ÖZET	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
Problemin Tanımı ve Önemi	1
Araştırmanın Amacı	2
Araştırmanın Hipotezi	2
GENEL BİLGİLER.....	3
Giriş	3
Epidemyoloji	4
Histolojik sınıflandırma.....	7
Biyobelirteçler	10
GEREÇ VE YÖNTEM	19
Araştırmanın Tipi	19
Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Planı.....	19
Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	19
Çalışma Materyali	20
Araştırmanın Değişkenleri	21
Veri Toplama Araçları.....	21
Verilerin Değerlendirilmesi.....	24
Araştırmanın Kısıtlılıkları	24
Etik Kurul Onayı	24
BULGULAR.....	25
TARTIŞMA	
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	42
KAYNAKLAR	46
EKLER.....	52

Etik Kurul Onayı	52
8.2. ARBİS Özgeçmiş	54
8.3. Tez ile İlgili Makaleler ve Sözel Sunumlar.....	60



TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. Araştırma Planı	19
Tablo 2. Çalışmamızda kullanılan sarf malzemeleri	22
Tablo 3. Hastaların demografik yapısı	25
Tablo 4. Küçük hücreli dışı kanser subgruplarında PD-1 tümör hücresi ve PD-1 lenfosit ekspresyonu düzeyleri	26
Tablo 5. Adenokarsinoma tanılı hastalarda %50 cut-off değerine göre PD-1 tümör hücresi ekspresyonu ve sağkalım ilişkisi.....	26
Tablo 6. Adenokarsinoma tanılı hastalarda %50 cut-off değerine göre PD-1 lenfosit ekspresyonu ve sağkalım ilişkisi.....	27
Tablo 7. Skuamöz hücreli karsinoma tanılı hastalarda %50 cut-off değerine göre PD-1 tümör ekspresyonu ve sağkalım ilişkisi.....	28
Tablo 8. Skuamöz hücreli karsinom tanılı hastalarda %50 cut-off değerine göre PD-1 lenfosit ekspresyonu ve sağkalım ilişkisi	29
Tablo 9. Büyük hücreli karsinom tanılı hastalarda %50 cut-off değerine göre PD-1 tümör ekspresyonu ve sağkalım ilişkisi.....	30
Tablo 10. Büyük hücreli karsinom tanılı hastalarda %50 cut-off değerine göre PD-1 lenfosit ekspresyonu ve sağkalım ilişkisi	31
Tablo 11. Adenokarsinom tanılı hastalarda %50 cut-off değerine göre PDL-1 tümör ekspresyon düzeyi	32
Tablo 12. Adenokarsinom tanılı hastalarda %50 cut-off değerine göre PDL-1 lenfosit ekspresyon düzeyi	33
Tablo 13. Adenokarsinomda PDL-2 tümör hücresi ve PDL-2 lenfosit ekspresyonu düzeyleri.....	34
Tablo 14. Tüm küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı hastalarda PD-1 tümör hücresi ekspresyonu ve sağkalım ilişkisi.....	35
Tablo 15. Tüm küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı hastalarda PD-1 lenfosit ekspresyonu ve sağkalım ilişkisi.....	36
Tablo 16. Pearson korelasyon testine göre PD-1 tümör hücresi ekspresyonu, PD-1 lenfosit ekspresyonu, yaş ve tümör boyutu arasındaki ilişki	37
Tablo 17. Tüm küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı hastalarda genel Sağkalım.....	37

Tablo 18. Tüm küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı hastalarda N2 durumuna göre sağkalım	39
Tablo 19. Demografik verilerin tek değişkenli ve çok değişkenli analizler ile değerlendirilmesi.....	40



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Küresel ölçekte en sık görülen 10 kanser için (A) her iki cinsiyet, (B) erkekler ve (C) kadınlar için insidans ve mortalite dağılımı	5
Şekil 2. Ülkemizde TUIK tarafından yayımlanan Haziran 2020’de yayınlanan nedenlere göre ölüm oranları	6
Şekil 3. Akciğer kanserinin histolojik sınıflandırması.....	7
Şekil 4a. ABD’de 1973-2015 kullanılarak tanı ve histoloji yılına göre kadınlarda akciğer ve bronş kanseri için yaşa göre düzeltilmiş insidans oranları	8
Şekil 4b. ABD’de 1973-2015 kullanılarak tanı ve histoloji yılına göre erkeklerde akciğer ve bronş kanseri için yaşa göre düzeltilmiş insidans oranları	9
Şekil 5. Consort Diyagramı ile akış şeması	23
Şekil 6. Adenokarsinomda PD-1 tümör ekspresyonu saptanan olgularda %50 cut-off değerine göre sağkalım grafiği.....	27
Şekil 7. Adenokarsinomda PD-1 lenfosit ekspresyonu saptanan olgularda %50 cut-off değerine göre sağkalım grafiği.....	28
Şekil 8. Skuamöz hücreli karsinomda PD-1 tümör ekspresyonu saptanan olgularda %50 cut-off değerine göre sağkalım grafiği	29
Şekil 9. Skuamöz hücreli karsinomda PD-1 lenfosit ekspresyonu saptanan olgularda %50 cut-off değerine göre sağkalım grafiği	30
Şekil 10. Büyük hücreli karsinomda PD-1 tümör ekspresyonu saptanan olgularda %50 cut-off değerine göre sağkalım grafiği.....	31
Şekil 11. Büyük hücreli karsinomda PD-1 lenfosit ekspresyonu saptanan olgularda %50 cut-off değerine göre sağkalım grafiği	32
Şekil 12. Adenokarsinomda PD-L1 tümör ekspresyonu saptanan olgularda %50 cut-off değerine göre sağkalım grafiği.....	33
Şekil 13. Adenokarsinomda PD-L1 lenfosit ekspresyonu saptanan olgularda %50 cut-off değerine göre sağkalım grafiği.....	34
Şekil 14. Tüm KHD AK’li hastalarda PD-1 tümör ekspresyonu varlığına göre sağkalım grafiği.....	35
Şekil 15. Tüm KHD AK’li hastalarda PD-1 lenfosit ekspresyonu varlığına göre sağkalım grafiği.....	36

Şekil 16. Tüm KHDAK histolojik alt grupları sağkalımlarının karşılaştırılması	38
Şekil 17. Tüm KHDAK olgularında N2 nodal metastaz varlığına göre sağkalımların karşılaştırılma	39
Şekil 18. Tüm KHDAK olgularında 65 yaş üstü ve altına göre sağkalımların karşılaştırılması	40
Şekil 19. Tüm KHDAK olgularında tümör boyutunun 5 cm'den küçük veya büyük olmasına göre sağkalımların karşılaştırılması	41
Şekil 20. Tüm KHDAK olgularında sigara kullanımına göre sağkalımların Karşılaştırılması	41



KISALTMALAR

- ALK: Anaplastic lymphoma kinase
- ASH: Antijen sunan hücreler
- BAC: Bronşioalveolar karsinom
- CTL: Sitotoksik T lenfositler
- CTLA-4: Sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen 4
- DDR2: Discoidin domain receptor tyrosine kinase 2
- EGFR: Epidermal growth factor receptor
- FGFR: Fibroblast growth factor receptor
- GLOBOCAN: Küresel Kanser Gözlem Verisi
- HER-2: Human epidermal growth factor receptor 2
- IL-2: İnterlökin-2
- İHK: İmmün histokimyasal
- İKB: İmmün kontrol noktası blokajı
- KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri
- KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
- KRAS: Kirsten rat sarcoma virus
- MHC: Majör histo-uyumluluk kompleksi
- miRNA: microRNA
- NTRK1: Neurotrophic receptor tyrosine kinase 1
- PD-1: programlanmış hücre ölüm proteini-1
- PD-L1: programlanmış hücre ölüm proteini ligandı-1
- PD-L2: programlanmış hücre ölüm proteini ligandı-2
- PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha
- RET: Rearrange during transfection
- SHP-1: Src homology region 2 domain-containing phosphatase-1
- SHP-2: Src homology region 2 domain-containing phosphatase-2
- SNP: Single nucleotide polymorphism analizi

- TCR: T hücre reseptör
- TNM: Tümör, nod, metastaz
- Treg: Düzenleyici T hücreleri
- TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu
- WHO: Dünya Sağlık Örgütü



AKCİĞER KANSERİ VE PROGRAMLANMIŞ HÜCRE ÖLÜM PROTEİNLERİNİN KLİNİK ÖNEMİ

Doktora Tezi

Ozan USLUER

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Temel Onkoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Bu çalışmada opere edilmiş küçük hücreli dışı akciğer kanserinde PD-1 (programmed cell death protein)-1 ve bu proteinin iki ligandı olan PD-L1 ve PD-L2'nin immunhistokimyasal ekspresyon düzeyi yaşam süresi ve prognoza etkisi araştırıldı.

Ocak 2000 – Ocak 2013 tarihleri arasında anatomik rezeksiyon ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu yapılan küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı toplam 191 hasta hasta (172 erkek, 19 kadın; ort. yaş 60.31 ± 8.41 yıl; dağılım 38-78 yıl) retrospektif olarak incelendi. Hastalar üç grupta değerlendirildi: skuamöz hücreli 61 hasta (%31.6), adenokarsinomlu 66 hasta (%35.2) ve büyük hücreli 64 hasta (%33.2). Her üç grubun, PD-1 (programmed cell death protein)-1 ve bu proteinin iki ligandı olan PD-L1 ve PD-L2'nin immunhistokimyasal ekspresyon düzeyleri eşliğinde, sağkalım oranları karşılaştırıldı.

Tüm histolojik alt tiplerde, PD-1 tümör ekspresyonu %33 (61/191) ve PD-1 immün hücre ekspresyonu %53.1'inde (102/191) gözlemlendi. Tümör hücreleri ve immün hücreler üzerinde herhangi bir yoğunlukta PD-L1 ve PD-L2 ekspresyonları sadece adenokarsinomlarda tanımlanmış ve bu hastaların %36.4'ünde (22/64) PD-L1 ve PD-L2 değerleri saptanmıştır. Tümör hücreleri ve immün hücreler üzerinde PD-L1 ekspresyonu sırasıyla %41.7 (10/24) ve %25'inde (6/24) gözlemlendi. PD-L2 ekspresyonu ise tümör hücreleri ve immün hücreler üzerinde sırasıyla %16.7 (4/24) ve %8.4 (2/24) saptandı. Hem çok değişkenli hem de tek değişkenli Cox regresyon analizleri, PD-1 tümör ekspresyon düzeylerinin (N2 hastalığı ve nekroza ek olarak) tüm histolojik alt tiplerde bağımsız bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir. Ortalama takip süresi: 71.8 ± 47.9 (ay) idi.

Hem PD-1 ve hem de PD-L1 ekspresyonu, komplet rezeksiyon uygulanmış adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinoma tanılı olgularda genel sağkalım açısından negatif prognostik faktördür.

Anahtar sözcükler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri; prognoz; sağkalım; PD-1 (programlanmış ölüm proteini-1); PD-L1 (programlanmış ölüm ligandı-1); PD-L2 programlanmış ölüm ligandı-2).

Tezin sayfa sayısı: 82

Danışman: Prof. Dr. İlhan ÖZTOP

LUNG CANCER AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF PROGRAMMED CELL DEATH PROTEINS

PhD Thesis

Ozan USLUER

DOKUZ EYLUL UNIVERSITY HEALTH SCIENCE INSTITUTE

Department of Basic Oncology

ABSTRACT

In this study, the effects of PD-1 (programmed cell death protein)-1 and its two ligands, PD-L1 and PD-L2, on immunohistochemical expression level, survival and prognosis in patients operated on for non-small cell lung cancer.

A retrospective analysis of 192 patients (172 males, 20 females; mean age 60.31 ± 8.41 years; range 38 to 78 years) with non-small cell lung cancer who underwent anatomical resection and mediastinal lymph node dissection between January 2000 and January 2013 was performed. The patients were analyzed into three groups: 61 (31.6%) patients with squamous cell carcinoma, 66 (35.2%) patients with adenocarcinoma and 64 (33.2%) patients with large cell carcinoma. Survival rates of the three groups were compared. The survival rates of all three groups, accompanied by the immunohistochemical expression levels of PD-1 (programmed cell death protein)-1 and its ligand, PD-L1 was compared.

PD-1 expressions on tumor cells and immune cells were observed in 63 of 191 (%33) and 102 of 191 (%53.1) respectively, in all histologic subtypes. PD-L1 and PD-L2 expressions of any intensity on tumor cells and immune cells were identified in only adenocarcinomas and 36.4% (22/64) of these patients had PD-L1 and PD-L2 values. PD-L1 expressions on tumor cells and immune cells were observed in 10 of 24 (%41.7) and 6 of 24 (%25) respectively. PD-L2 expression on tumor cells and immune cells were observed in 10 of 24 (%41.7) and 5 of 24 (%20.8) respectively. Multivariate and univariate Cox regression analyzes demonstrated that PD-1 tumor expression levels (in addition to N2 disease and necrosis) was an independent prognostic factor in all histologic subtypes.

PD-1 and PD-L1 expressions are negative prognostic factor for overall survival in patients with completely resected adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and large cell carcinoma of the lung.

Key words: Non-small cell lung cancer, prognosis, survival; PD-1 (programmed cell death protein-1); PD-L1 (programmed death-ligand 1); PD-L2 (programmed death-ligand 2).

Page number: 82

Advisor: Prof. Dr. İlhan ÖZTOP

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Problemin tanımı

Küresel değerlendirildiğinde en sık ölüme yol açan kanser tipi akciğer kanseridir. Kanser yaygınlığını, prognozunu ve tedavi protokolünü belirleyip konuyla ilgili bilim insanları arasında evrensel dil oluşmasına katkıda bulunmak için ilk kez 1946'da Denoix tarafından TNM (tümör, nod, metastaz) sınıflandırma sistemi bilim dünyasına kazandırılmıştır (1). Mountain ise 1974'de TNM sınıflamasını akciğer kanseri evrelemesine uyarlamıştır ve günümüze kadar yaklaşık her 5-7 yılda bir güncellenerek gelmiştir (2).

Bununla birlikte, kanserin evre grupları içinde önemli sağkalım farklılıkları gözlenmekte ve bu durum tedavi seçimini ve prognostik öngörüü etkilemektedir (3). Moleküler düzeyde değerlendirmeler ve mutasyonel analizler ile bu sorunların üstesinden gelineceği zamanlar çok uzak değildir. Özellikle de bağışıklık sisteminin bu bağlamda işleyişi ve fizyopatolojisinin ortaya konulmasıyla kanser hastalarının hem tedavisinde hem de prognostik değerlendirmesinde umut vericidir (4).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalarının bağışıklık sisteminin baskılanmasında, programlanmış hücre ölüm proteini-1 (PD-1) ve bu proteinin ligandları olan programlanmış hücre ölüm proteini ligandı-1 (PD-L1) ve programlanmış hücre ölüm proteini ligandı-2 (PD-L2) önemli bir rol oynar (5).

Günümüzde KHDAK'lı hastaların medikal tedavisinde PD-1 ve PD-L1 ligandına yönelik bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri popüler hale gelmeye başlamıştır (6). Literatürde rezeksiyon uygulanmış KHDAK'lı hastalarda PD-1 ve/veya PD-L1 ekspresyonunu değerlendirmiştir. Bu çalışmalarda PD-1 ve/veya PD-L1 ekspresyonunun prognostik önemi bazılarında olumlu bazılarında olumsuz prognostik öneme sahip olduğu ortaya konulmuştur (7-13). Bununla birlikte, PD-L1 ekspresyonunun erken evre KHDAK hastalarında seçilen cut-off'lardan bağımsız olarak ne prognostik ne de adjuvan kemoterapi için yararlı olmadığı ifade edilmiştir (14). KHDAK'de PD-1, PD-L1 ve PD-L2 ile prognostik öngörü ile ilgili belirsizlik sürmektedir.

1.2. Araştırmanın amacı

Bu çalışmada, komplet rezeksiyon uygulanmış adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom tanılı hastalarda bağışıklık hücreleri ve tümör üzerindeki PD-1, PD-L1 ve PD-L2 ekspresyonunun sağkalım üzerine prognostik önemini göstermek amaçlanmıştır.

1.3. Araştırmanın hipotezi

Çalışmamızın hipotezine göre PD-1 ve PD-L1 / PD-L2 gen mutasyonu ile aşırı ekspresyonu, opere edilmiş küçük hücreli dışı akciğer kanserinde yaşam süresi açısından kötü prognoz göstergesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tanımlamasına göre kanser; vücudun hemen hemen her organında veya dokusunda anormal hücrelerin kontrolsüz bir şekilde büyüyerek ve normal sınırlarını aşarak vücudun bitişik bölgelerini invaze etmesiyle ve/veya diğer organlara yayılmasıyla ortaya çıkabilen geniş bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (15). Kanser; kronik, poligen (fenotip üzerindeki bireysel etkisi çok az olan, ancak diğer genlerle birlikte hareket ettiğinde etki yaratabilen gen) ve sıklıkla enflamasyona neden olan ve çevresel faktörlerin, kişisel hayat tarzının, genetik mutasyonlar ile immün (bağışıklık) sistemin etkisiyle gelişebilen bir hastalıktır (16). Tüm kanserler içinde akciğer kanseri, her iki cinsiyet göz önüne alındığında tanı konulan en yaygın kanserlerden biridir ve kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir.

Her kanser tipinin etyolojisi çeşitlilik göstermekle beraber, genel anlamda kanser riskiyle ilişkilendirilen birçok faktör vardır. Tütün kullanımı, tüm akciğer kanseri teşhislerinin %80'den fazlasında temel risk faktörüdür. Aşağıdaki temel risk faktörlerini değiştirmek veya bunlardan kaçınmak, kanserin önlenmesine yardımcı olabilir:

- Sigara ve dumansız tütün dahil olmak üzere tütün kullanımından kaçınmak
- Obeziteden kaçınmak
- Bol meyve ve sebze ile sağlıklı bir diyet yemek
- Düzenli egzersiz yapmak
- Alkol kullanımını sınırlamak
- Güvenli cinsellik yaşamak
- Hepatit B (HBV) ve insan papilloma virüsüne (HPV) karşı aşı olmak
- Ultraviyole radyasyona maruz kalmayı azaltmak
- İyonize radyasyon maruziyetini önlemek (örn. mesleki maruziyeti en aza indirmek, tanı ve tedavide radyasyonun güvenli ve uygun tıbbi kullanımını sağlamak)

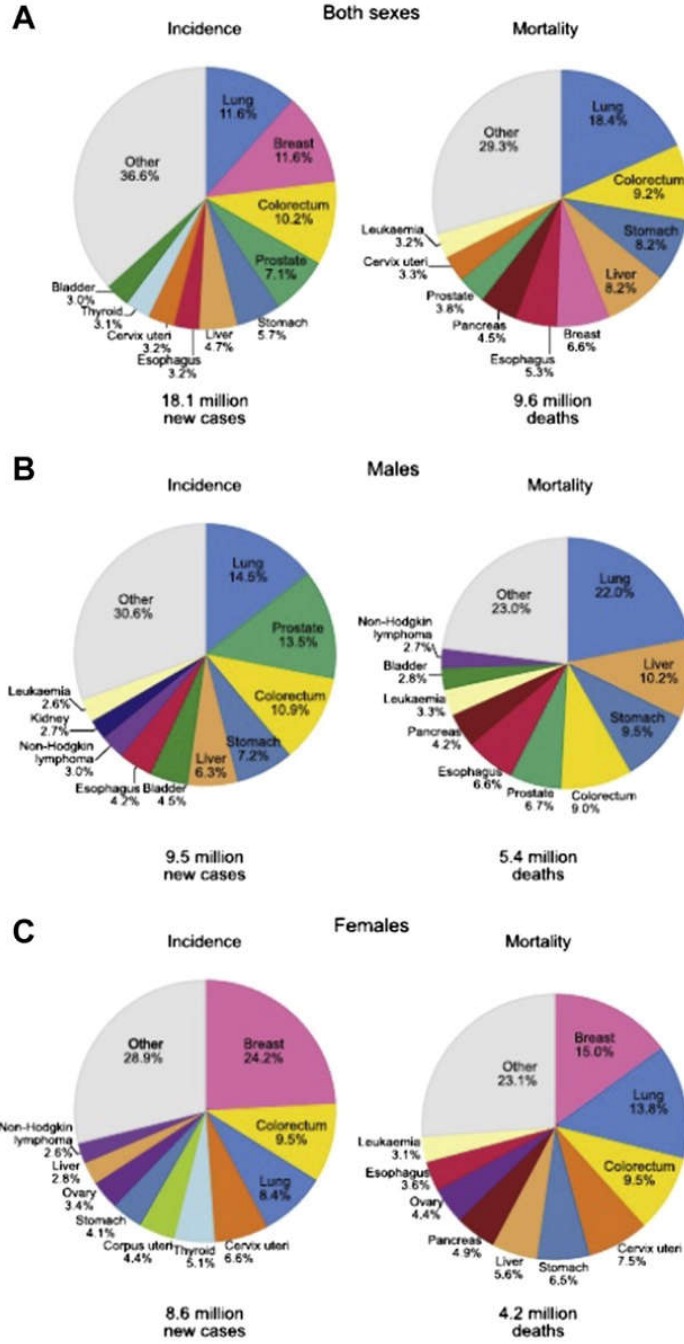
- Evlerde katı yakıt kullanımından kaynaklanan kentsel hava kirliliğini ve ev içi dumanı önlemek
- Düzenli tıbbi bakım almak
- Enfeksiyonların kronikleşmemesi için tedavi almak (düşük ve orta gelirli ülkelerdeki insanların kronik enfeksiyonlar yoluyla kansere yakalanma olasılığı daha yüksektir (17). Tüm bunlara ek olarak kanser; bireyler, aileler, toplumlar ve sağlık sistemleri üzerinde ciddi boyutlarda fiziksel, duygusal ve mali baskı uygulamakta ve küresel ölçekte bu etki giderek artmaktadır. Ne yazık ki düşük ve orta gelirli ülkelerdeki birçok sağlık sistemi bu yükü optimum koşullarda yönetmeye hazır görünmemekte ve sonuçta dünya çapında çok sayıda kanser hastası, zamanında tanı ve uygun tedaviye erişememektedir. Sağlık sistemlerinin güçlü olduğu ülkelere erken tanı ve tedavi şansı ile birçok kanser türü için sağ kalım oranları artmaktadır (18). Bütün kanser olguları değerlendirildiğinde %30 ile %50 arasındaki bir oranı önlenebilir olma özelliğindedir (17). Bu nedenle kanser nedenleri ve sonuçlarıyla bir halk sağlığı sorunudur.

2.2. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri genetiği ve bağışıklık sisteminin rolü konusundaki çığır açan ilerlemeler, tütün ürünlerinin kontrolündeki kararlı tutumlar ve riskli meslekler için alınan önlemler sayesinde akciğer kanseri tedavi seçeneklerinde dikkate değer değişikliklere neden olmuştur. Buna rağmen akciğer kanseri, kanser ölümlerinin önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir. Ek olarak tüm dünyada akciğer kanseri ve buna bağlı ölüm oranları giderek yükselmektedir (19).

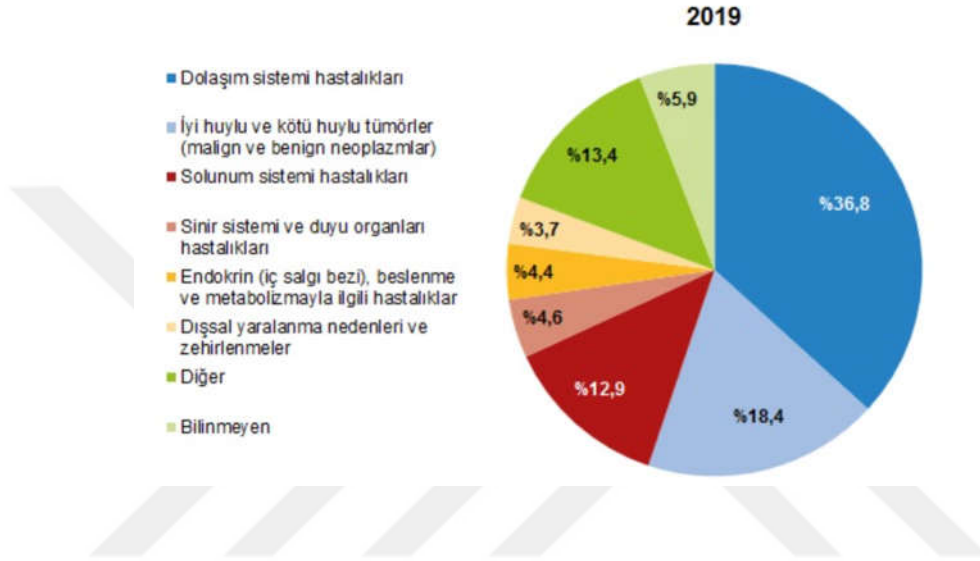
GLOBOCAN'da (*Global Burden of Cancer Study*, Küresel Kanser Gözlem Verisi), 2018 yılında 2,09 milyon yeni olgu (toplam kanser olgularının %11,6'sı) ve 1,76 milyon hayatını yitiren hasta (toplam kanser ölümlerinin %18,4'ü) verileri bulunuyordu. Bu sayılar, 2012'de bildirilen oranlardan dört buçuk kat daha yüksekti (1,8 milyon yeni vaka ve 1,6 milyon ölüm). Her iki cinsiyette, tüm yaş grupları ve tüm kanser türleri dikkate alındığında yeni tanı alan kanserlerin %11.6'sı akciğer, %11.6'sı meme, %10.2'si kolorektum, %7.1'i prostat ve %5.7'si mide kökenlidir. Ayrıca, akciğer kanserinin yukarıda belirtildiği gibi hem insidansı ve hem de mortalite

oranları, her iki cinsiyet gözününe alındığında ilk sırada yer almaktadır (Şekil 1A ve 1B). Kadınlarda ise akciğer kanseri insidansı ikinci sırada iken mortalitede üçüncü sıradadır (Şekil 1C) (20).



Şekil 1. Küresel ölçekte en sık görülen 10 kanser için (A) her iki cinsiyet, (B) erkekler ve (C) kadınlar için insidans ve mortalite dağılımı. Her bir dilim her iki cinsiyet için toplam insidans ve mortalite sayısının oranını yansıtmaktadır.

Ülkemizde ise Haziran 2020’de Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) tarafından yayımlanan ‘‘Ölüm Nedeni İstatistikleri’’nde ölümler nedenlerine göre incelendiğinde, 2019 yılında %36,8 ile dolaşım sistemi hastalıkları ilk sırada yer aldı. Bu ölüm nedenini %18,4 ile iyi ve kötü huylu tümörler, %12,9 ile solunum sistemi hastalıkları izledi (21).



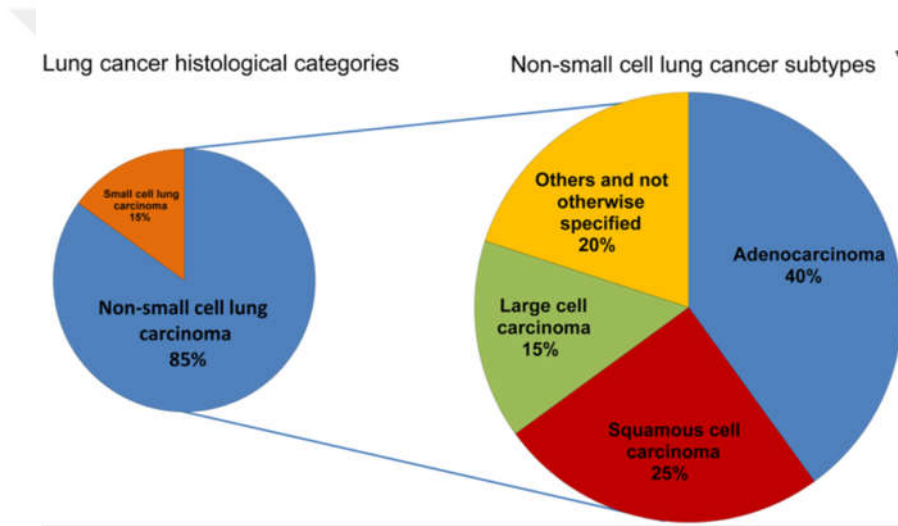
Şekil 2. Ülkemizde TÜİK tarafından yayımlanan Haziran 2020’de yayınlanan nedenlere göre ölüm oranları

Akciğer kanserinin hem sık görülmesi ve hem de bu kansere bağlı ölüm oranlarındaki dikkat çekici istatistiklerinin altında, fiziksel ve psikolojik bağımlılık potansiyeli çok yüksek olan sigara içme alışkanlıkları yatmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, dünya çapında erkeklerin %36.7’sinin, kadınların %7.8’inin ve insanlığın genel olarak %22.3’ünün sigara içtiğini tahmin ediyor (22). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki erkek popülasyonlarının sigara içme prevalansları karşılaştırıldığında birbirlerine yakın oranlardadır ancak, gelişmekte olan ülkelere kadınlarda sigara içme prevalansı anlamlı olarak daha düşüktür. Yine de gelişmekte olan ülke kadınlarında akciğer kanserine yakalanma oranları sigara içme prevalansları kadar düşük değildir. Bunun nedeni tütün dışı risk faktörlerin kadınlarda akciğer kanseri gelişiminde daha önemli bir rol oynaması olabilir. Örneğin, Çinli kadınlarda sigara içme prevalansının

daha düşük olmasına rağmen, akciğer kanseri insidans oranı, odun kömürü, ısıtma veya yemek pişirmeden kaynaklanan dumanın solunması ile ilişkili olabilecek birçok Avrupa ülkesindeki ile benzerdir (23)

2.3. Histolojik Sınıflandırma

Akciğer kanseri iki geniş histolojik kategoriye ayrılır: küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK) ve küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK). KHDAK, yaklaşık %40'ı adenokarsinom, %30'u skuamöz hücreli karsinom ve %15'i büyük hücreli karsinom olmak üzere akciğer kanserlerinin %85'inden fazlasını temsil eder (Şekil 2) (24).



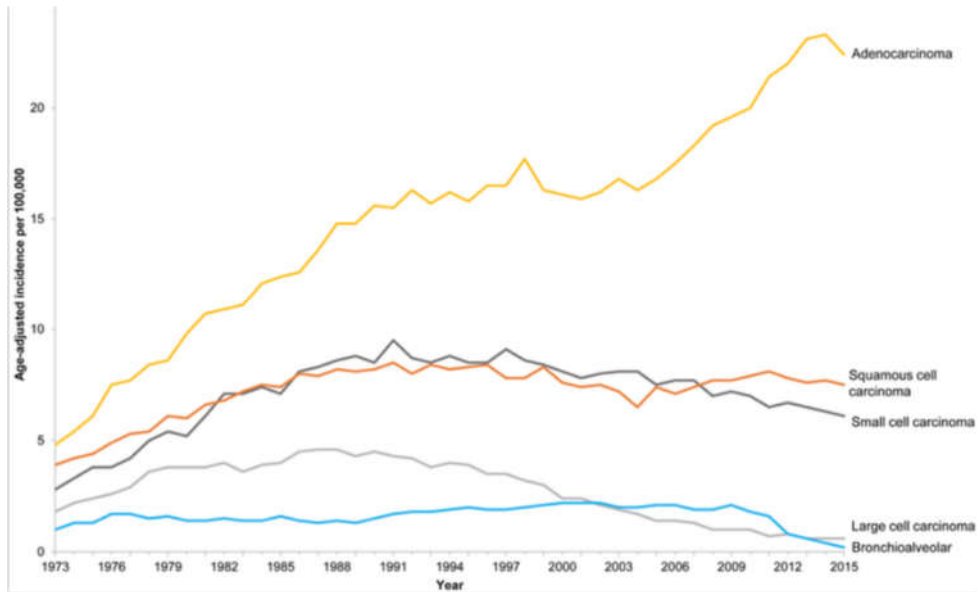
Şekil 3. Akciğer kanserinin histolojik sınıflandırması (25).

Bronşioalveolar karsinom (BAC) ise daha önceki sınıflamalarda kullanılan histopatolojik alt tanımlamadır. Yeni sınıflamada BAC'ın yerini adenokarsinoma *in situ*, minimal invaziv adenokarsinom ve akciğerin invaziv adenokarsinomu almıştır. Diğer daha az görülen histolojik alt tipler arasında adenoskuamöz karsinom, pleomorfik sarkomatoid karsinom, büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve karsinoid tümör bulunur (19).

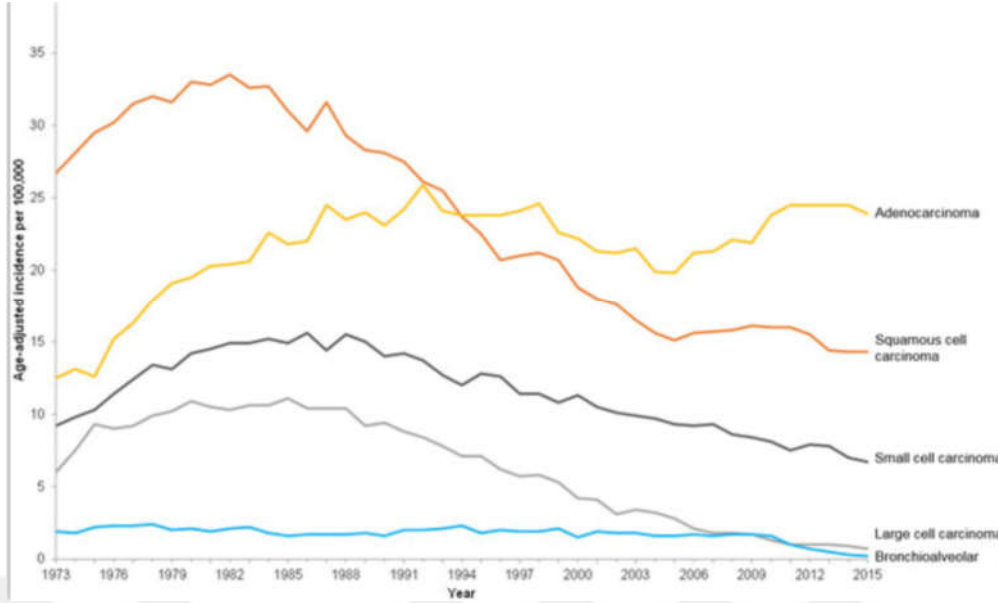
Adenokarsinom diğer akciğer kanseri tiplerine göre yıllar içinde insidansında farklılık göstermiştir. Özellikle kadın hastalar arasında adenokarsinom, 1970'lerden günümüze en sık tanı konulan histolojik alt tip olmuştur (Şekil 4a). Benzer şekilde

erkekler arasında da akciğer adenokarsinomu insidans oranı 1970'lerden bu yana artmaktadır ve bu insidans 1990'larda skuamöz hücreli karsinomu aşmıştır. (Şekil 4b) (26). Skuamöz hücreli karsinomların insidans oranları ise 1980'lerin başından beri azalmaktadır. Adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomların zamanla değişen insidansları filtreli sigara kullanımına ve sigara içeriğindeki nitrozamin oranlarındaki değişimlerine bağlanabilir (27).

Filtreli sigara içicileri filtresiz içicilere göre dumanı daha derin inhalasyonla ve daha sık aldıkları için bu dumanın akciğer parankiminin daha periferik alanlarına ulaşması mümkün olmaktadır. Aynı zamanda filtreli sigaraların yanma veriminin, filtresiz olanlara göre, daha iyi olmasından dolayı yoğun toksik maddelerin daha fazla buharlaşarak akciğere parankimine geçmesi kolaylaşmaktadır. Bu da akciğer periferinde daha sık yerleşim gösterme eğilimindeki adenokarsinomların, filtresiz sigaradan filtreli sigaraya geçişte sayıca artışa neden olmuştur. Filtresiz sigaraların daha sık neden olduğu skuamöz hücreli kanserler ise daha sıklıkla santralde yerleşme eğilimindedir (trakea ve ana bronşlar). Sonuçta, paradoksal olarak daha az zararlı olduğu düşünülen filtreli sigaraların akciğer kanseri için daha potent risk olduğu düşünülmektedir (28).



Şekil 4a. ABD’de 1973-2015 kullanılarak tanı ve histoloji yılına göre kadınlarda akciğer ve bronş kanseri için yaşa göre düzeltilmiş insidans oranları.



Şekil 4b. ABD’de 1973-2015 kullanılarak tanı ve histoloji yılına göre erkeklerde akciğer ve bronş kanseri için yaşa göre düzeltilmiş insidans oranları

Erken tanı ve standart tedavideki ilerlemelere rağmen, çoğu hasta ileri bir aşamada teşhis edilir ve kötü bir prognoza sahiptir, genel 5 yıllık sağkalım oranı %10 ila %15’tir (29). Ayrıca akciğer kanserini KHAK ve KHDAK olarak sınıflamanın en önemli nedeni de bu sağkalım oranları ile ilgilidir. Çünkü, günümüzde akciğer kanserinin en etkili tedavisi anatomik rezeksiyon (segmentektomi, lobektomi, pnömonektomi vb.) cerrahisidir. Solunum fonksiyon testleri kısıtlı olmayan, uzak metastazları bulunmayan (beyin, sirenal veya karşı akciğer gibi bazı özel durumlar dışında operasyon için aday olabilir), peroperatif veya postoperatif dönemlerde hastayı riske sokabilecek hastalığı olmayan (kardiyovasküler hastalıklar gibi) hastalara ameliyat düşünülebilir. KHAK genelde opere edilmez ve medikal tedaviye yönlendirilir, nadir olarak ilk evrelerde saptanır ve operasyon düşünülebilir.

Kemoterapi ve radyoterapi ise cerrahi uygulanamayacak olan yukarıdaki hasta grubunda veya ameliyatı reddeden hastalar için verilen standart tedavidir ve kısmen etkilidir. Ancak son yıllarda akciğer kanserli hastaların bir kısmında moleküler anormalliklerin saptanması kişiye özel hedefe yönelik tedavilerin ortaya çıkmasına olanak sağlamıştır. Bu tedavi yanıt verebilecek tümörleri saptamak için

biyobelirteçlerin kullanılması hastalar ve onkoloji alanında çalışan hekimler ve bilim insanları için büyük önem taşımaktadır ve yeni umutlar anlamına gelmektedir (30).

2.4. Genomik biyobelirteçler

Akciğer kanseri genomik biyobelirteçleri özellikle tanı konulan akciğer kanserli hastaların tedavi protokolleri hazırlanırken kişiye özgü kemoterapi hazırlamada kullanılmaktadır. Bu genomik biyo belirteçler:

- EGFR (The Epidermal Growth Factor Receptor), ERBB ailesinden tirozin kinaz reseptörü
- ALK (Anaplastic lymphoma kinase), insülin reseptör ailesinden tirozin kinaz reseptörü
- KRAS (Kirsten rat sarcoma virus) geni, RAS ailesinden hücre zarının iç yüzeyinde bulunan G proteini
- ROS1 protoonkogeni, hücre yüzeyinden bulunan insülin reseptör ailesinden tirozin kinaz reseptörünü kodlayan gen
- HER-2 (The human epidermal growth factor receptor 2) protoonkogeni, ERBB ailesinden tirozin kinaz reseptörü kodlayan gen
- RET (Rearrange during transfection) protoonkogeni, glial hücre hattından türetilmiş nörotrofik faktör ailesi için bir tirozin kinaz reseptörü
- MET geni, tirozin kinaz reseptörü türü (hepatosit büyüme faktörü reseptörü)
- B-RAF protoonkogeni, serine/threonine kinaz reseptörünü kodlayan gen
- PIK3CA (Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha) geni; heterodimerik lipid kinaz reseptörünü kodlayan gen
- NTRK1 (Neurotrophic receptor tyrosine kinase 1) protoonkogeni, tirozin kinaz ailesinden tropomiyosin ile ilişkili kinaz
- FGFR (Fibroblast growth factor receptor) geni, tirozin kinaz ailesinden
- DDR2 (Discoidin domain receptor tyrosine kinase 2) geni, tirozin kinaz ailesinden

2.5. İmmün belirteçler

Bağışıklık veya immünite, organizmanın kendi dokuları dışında tüm yapılara olan tepkisel yanıtı veya bir anlamda savunması ve saldırısıdır (31). Kanseri dokulara karşı konağın verdiği immünolojik yanıt (lökositlerin kanserli dokuya sızması) ile ilgili araştırmalar ilk olarak Coley'in sarkom üzerinde yaptığı çalışmalara dayanmaktadır. (32).

İmmün sistemin temelinde, kendini kendinden olmayandan ayırt edebilme yeteneği yatmaktadır. Bu konsept basit olsa da anlaşılması uzun zaman alan karmaşık bir ağı sahiptir (33).

Bağışıklık kontrol noktası yolları ve kanser

Kanserin ortaya çıkışında insanın yaşadığı koşullar olan makroçevre yanında kanser hücrelerinin gelişmesi ve ilerlemesinde immünitenin eşlik ettiği mikroçevrenin de önemi bulunmaktadır. Bu mikroçevre içinde kanser hücreleri konağın immün denetiminden kaçabilir ve çeşitli yöntemlerle konağın immün kontrol noktasını bozabilir. Bu bozulmalar da dahil olmak üzere konağın immünitesinde, kanseri saptayabilen T hücreleri bulunur. Kansere özgü T hücreleri ortaya çıktığında kanser hücreleri tanınır imha edilir ki birbirleriyle eşgüdümlü olarak çalışan bu spesifik T hücre grubuna sitotoksik T lenfositler (*CTL*) adı verilir. Kanser hücreleri konağın yukarıdaki mekanizmayı da içine alacak şekilde immüniteden kaçmak için kendi hücre yüzey moleküllerini kullanarak T hücrelerini inhibe eder veya apoptozisine neden olur ve sonuçta kanser invazyonu ile metastazı gerçekleşir (34).

T hücrelerinin kanser hücrelerinin üstesinden gelme gücü sınırlıdır. Zira bağışıklık kontrol noktasında, vücudun normal hücrelerine verilebilecek otoimmün yıkımı en aza indirmek için T hücre immünitesinde nitelik ve nicelik olarak denge durumu vardır (35). Kanserin büyümesini kritik öneme sahip immün kontrol noktasında durdurmak için immünoterapi gündeme gelmiş ve son yıllarda çalışmalarına hız verilen antagonistik antikorlar ile kansere karşı konağın immünitesine destek verebileceği görülmüştür. Çalışmalar özellikle sitotoksik T lenfosit ile ilişkili antijen-4 veya CD152 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4), Programlanmış hücre ölüm proteini-1 veya CD279 (programmed cell death protein-1, PD-1) ve ligandları PD-L1 (B7H1) ve PD-L2 (B7-DC) üzerine odaklanmaktadır.

CTLA-4 T hücresi aktivitesini erken fazda düzenlerken PD-1 daha geç fazda tümör mikroçevresindeki T hücre aktivitesini inhibe eder. Bu bilgiler ışığında immün kontrol noktası blokajının immünoterapide kullanımı gündeme gelmiş ve PD-1 ve ligandları arasındaki etkileşimler bloke edilerek klinik etki sağlanmıştır.

İmmün kontrol noktası yolakları

Geçtiğimiz yüzyılda başlayan kanser immünolojisinin anlaşılması için başlayan araştırmalar özellikle sitokin ve aşı çalışmalarında istenen umut verici sonuçlara ulaşamadığı için immünoterapi açısından da yeterli faydayı sağlamamıştır. Ancak son yıllarda araştırmaların ivme kazanmasında etken olan ve kanser tedavisinde immünoterapinin tekrar gündeme gelmesini neden olan, kanser hücrelerinin kendine ait immün düzenleyici sistemleri ve bu sistemin bir parçası olan immün kontrol noktası yolakları (*immune checkpoint pathways*) hakkında daha çok bilgiye sahip olmamızdır. İmmün kontrol noktası yolaklarının temel görevi, T-hücresi immün tepkisini düzenlemek ve kendi kendine toleransı (*self tolerance*) sürdürmek için stimülatör ve inhibitör sinyalleri indüklemektir (5). Bundan dolayı T-hücresinin aracılık ettiği direkt kanser hücrelerini hedef alan immünoterapi çalışmaları ağırlık kazanmıştır (36).

Kanser hücrelerinin konağın immün sistemine karşı geliştirdiği immün kontrol noktalarında inhibitör reseptörlerin aşırı ekspresyonu (*over expression*) gerçekleşir. Kanser hücrelerinin bu savunmasına karşı, kanseri yenmek için immün kontrol noktalarını hedefleyen monoklonal antikolar ile onkolojik tedavide umut verici gelişmeler olmaktadır (37).

İmmün kontrol noktaları, adından da anlaşılacağı gibi immün yanıtları dengeleyici özelliği olan sinyaller ile immün yanıtı inhibe edebilen yollar olarak tanımlanabilir. İmmün kontrol noktalarının stimülasyon veya inhibisyonuna neden olan iki temel unsur bulunmaktadır:

1. Reseptörler, immün hücreler üzerindeki eksprese edilen moleküller
2. Ligandlar, konak veya kanser hücreleri üzerindeki yapılar

Bu yapılar üzerinden immün kontrol noktaları tümör hücrelerince eksprese edilen özellikle inhibitör moleküllerinin anlaşılması sayesinde İnhibitör immün Kontrol noktası Blokajı (İKB) olarak adlandırılabilen yeni tedaviler ortaya çıkmıştır (38, 39).

İmmün kontrol noktası inhibitör molekülleri kanser hücrelerince aşırı eksprese edildiğinde bu mikroçevresindeki kansere karşı gelişen efektör T-hücre immünitesini etkiler. Bunu gidermek için inhibitör moleküllerinin reseptör-ligand etkileşimini bloke eden ve böylece immün kontrol noktalarını inaktive eden antikorlar tedavide kullanılabilir (40).

Timus, T hücrelerinin doğum yeri olup olgunlaşmalarının ilk basamağında T hücre reseptör (TCR) gen segmentlerinin rekombinasyonu yoluyla çoğalmaya başlarlar. Daha sonra bu hücreler için seçim süreci başlar ve kendi peptitlerine karşı güçlü reaktiviteye sahip T hücreleri, merkezi tolerans (central tolerance) adı verilen bir süreçte otoimmünite riskine karşı timusta yok edilirler. Majör histo-uyumluluk kompleksine (MHC) bağlanmada yetersiz olan T hücreleri ise apoptozis geçirir, ancak MHC'ye ve kendine ait peptit yapılarına (self-peptides) düşük düzeyde yanıt veren T hücreleri ise yok edilmezler ve kan, dalak ve lenfatik organlarda dolaşmak için saf hücreler olarak salınır. Bu dokularda, onları karşılayan enfeksiyon veya malignite gibi hastalıklar varsa profesyonel antijen sunan hücrelerle (ASH) karşılaşır. Bazı T hücre reseptörleri (TCR), konağın kendi hücrelerini antijen olarak görmeye eğilimli ve çapraz reaksiyon verebilen özgüllüğe sahip olabilir. Olası otoimmüniteyi önlemek için, çok sayıda immün kontrol noktası yolu, periferik tolerans adı verilen bir süreç olan bir immün yanıt sırasında birçok adımda T hücrelerinin aktivasyonunu düzenler (41).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda immün düzenleyici etkisi olan, ko-inhibitör özellikte ve T hücrelerince eksprese edilen iki reseptör özellikle molekül immün kontrol noktası blokajı (İKB) açısından ön plana çıkmaktadır. Otoimmüniteyi önleyen çok sayıda immün kontrol noktası yollarının merkezinde T hücre aktivasyonunu düzenleyen sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen 4 (CTLA-4) ve programlanmış ölüm 1 (PD-1) immün kontrol noktası yolları bulunur (42). CTLA-4 ve PD-1 yollarının, bir bağışıklık yanıtının farklı aşamalarında çalıştığı düşünülmektedir.

Hem CTLA-4 hem PD-1 eksikliği immün dengede bozulmaya neden olur. Bu nedenle anti-PD-1 ve anti-CTLA-4 monoklonal antikorlar ile immün kontrol noktası blokajı (İKB) ile kansere karşı verilen mücadelede oldukça önemlidir (43).

CTLA-4

CTLA-4, otoimmünitesi güçlü reaktif T hücrelerinin erken oluşum fazından saf T hücresi aktivasyonunun ilk aşamasında, tipik olarak lenf düğümlerinde durdurduğundan, bağışıklık kontrol noktası inhibitörlerinin "lideri" olarak kabul edilir (44). Sitotoksik T lenfosit ile ilişkili antijen 4 (CTLA-4), CD28:B7 immünoglobulin süper ailesinin bir üyesi olup T hücre işlevlerinin erken evresinde etkilidir. Fizyolojik koşullarda CTLA-4, immün yanıtı düzenleyen ana unsurlardan biri olan efektör T hücreleri ile immün yanıtı baskılayan ve dokularda oluşabilecek yıkıcı bağışıklık yanıtını engelleyen Treg hücreleri yüzeylerinden düşük seviyelerde eksprese edilir (37). Böylelikle CTLA-4'ün erken etkisi, B7 ve B28 adlı iki molekül birbirleriyle kenetlenmesi gerekirken ikisinin arasında bulunan CTLA-4 molekülü bu birleşmeyi engellemesiyle ortaya çıkar (45). İmmün homeostaz için gerekli olan bu mekanizma, kanser hücreleri vücutta ortaya çıktığı sırada, invazyon ve metastaz gelişimi için kanser hücrelerince inhibe edilir.

İki temel etki mekanizması vardır:

1. CTLA-4 oluşturduğu sinyal ile IL-2 mRNA üretimini inhibe eder ve T hücre oluşumunu engeller. CTLA-4 bu etkiyi, B7 için CD28'den daha yüksek bir afinitesi olduğu için yapabilir. Ayrıca CTLA-4'ün CD80/86'ya olan afinitesi de 500-2500 kez CD28'den daha yüksektir.
2. CTLA-4'ün diğer negatif sinyalinin ortaya çıkışı için yüksek konsantrasyonlara gereksinim duymaz (36). ASH ve dendritik hücreler, CTLA-4 aracılığıyla T hücre işlevlerini düzenler. Bu esnada CTLA-4'ün eksprese edilmesi Treg ve bellek CD4+ hücrelerince gerçekleştirilir (46). İmmün reaksiyonu başlaması iki sinyalin eşgüdümlü çalışması ile başlar ve bunu immün kontrol noktaları denetler. İlk sinyal major histouyumluluk kompleksi (MHC) ve T hücre reseptörü arasında gerçekleşen antijen sunumudur. İkinci sinyal ise B7 (CD80 veya CD86) ile CD28'in eşzamanlı uyarılmasıyla ortaya çıkar. Buradaki denetleyici immün kontrol noktaları arasında oldukça önemli olan B7 molekülleri için CD28'den daha çok afinitesi olan CTLA-4'tür (47). T hücrelerinin aktive olmasını takiben yaklaşık 48 saat sonra CTLA-4 etkin hale gelmeye başlar. Bu süreçte düzenleyici T hücrelerinin (Treg hücreleri) inhibisyonu ile interleukin-2 (IL-2) yapımı ve

reseptörünün ekspresyonu azalır. Böylece sitotoksik T hücresi inhibe olur kanser kendine yaşam alanı açar (48). Konağın kanser gibi yoğun antijenlere sürekli karşı karşıya kalması sonucunda CTLA-4 ve PD-1 gibi inhibitör reseptörlerin eksprese edilmesine, IL-2 gibi sitokinlerin yapımına ve artmış sitotoksisiteye neden olarak T hücrelerinin kitlesel işlev kaybına neden olur. Ancak T hücrelerinin bu durumu, immün kontrol noktasını hedef alan ajanlar yani immünoterapi ile tedavi edilebilir.

PD-1

PD-1 veya CD279 olarak da bilinen programlanmış hücre ölümü proteini-1 (*programmed cell death protein-1*), farklılaşma kümesi (*cluster of differatation*) 279 immünoglobulin gen süper ailesine ait bir hücre yüzeyi reseptörüdür. Transmembran bir parça ve sitoplazmik kuyruktan oluşur PD-1, immün sistemin konağın kendi hücrelerine otoimmün reaksiyonunu dengelemek olup T ve B hücrelerinin yüzeyinden eksprese edilen bir proteindir. PD-1 proteini PDCD1 geni tarafından kodlanır ve iki ligandı PD-L1 ve PD-L2'yi bağlar (49). PD-1; aktive edilmiş T hücreleri, B hücreleri, doğal öldürücü (*naturel killer*) T hücreleri ve miyeloid hücreler tarafından eksprese edilir, ancak en yüksek oranda tümörü infiltre eden lenfositler (*tumor infiltrating lymphocytes, TILs*) tarafından eksprese edilirler.

PD-1, CTLA-4'e göre daha geniş alanlarda eksprese edilir. Hücre içi ve hücre dışı etkileri olan CTLA-4 ile karşılaştırıldığında PD-1'in etkileri temelde hücre içinde gerçekleşir. ancak PD-1 de CTLA-4 gibi immün kontrol noktalarının ana reseptörüdür (50).

İmmün sistemi aşağı doğru azaltarak düzenleyen (*down-regulating*) ve T hücresi enflamatuar aktivitesini baskılar (51). Bu etki ile PD-1, bir immün kontrol noktalarının en önemli bileşenlerinden biri haline gelir. İki temel mekanizma ile otoimmüniteye karşı koruma sağlar. İlki, lenf bezlerinde antijene özgü T hücrelerinin apoptizisini yani programlanmış hücre ölümüne neden olur. İkincisi ise antiinflamatuar ve baskılayıcı özelliği olan Treg hücrelerinin apoptozisini azaltır (52).

Kanser hücreleri özelinde ise immünitesini iki aşamada aktive eder. İlk evre (*priming phase*), kanser hücrelerini konağın immünitesine sunum işlemi olup komşu lenf bezlerinde gerçekleşir. Bu işlem için B7 ve B28 moleküllerinin birleşmesi gerekir. Ancak CTLA-4 molekülü bu birleşmeyi fizyolojik denge içinde otoimmüniteden

kaçınmak amacıyla engeller. Ancak kanser hücreleri bu açığı yakalar ve gelişip yayılmak için fırsata çevirir. İkinci evre (*effector phase*) genellikle invazyon ve/veya metastatik durumlarda T hücrelerinin kanser hücrelerini yok etme basamağıdır. Kanser hücreleri bu kenetlenmeyi engellemek için PD-L1 molekülü üretirler. PD-L1, T hücreleri yüzeyinde varolan PD-1 reseptörüne bağlanır, immün savunma etkisiz hale gelir ve sonuçta kanser büyür ve yayılır (5).

PD-1 ligandları

İnsan vücudunda PD-1'in, B7 ailesinin üyeleri olan PD-L1 ve PD-L2 olmak üzere iki ligandı bulunur.

PD-L1, CD274 geni tarafından kodlanan ve diğer adları farklılaşma kümesi 274 (*cluster of differentiation 274, CD274*) veya B7 homolog 1 (B7-H1) olan bir immün frenleyici proteindir. Fizyolojik koşullarda adaptif bağışıklık sistemi, ekzojen veya endojen antijen kökenli tehlike sinyallerinin immün yanıtı aktive etmesiyle tepki verir. Böylelikle antijene özgü CD+8 T hücrelerinin ve/veya CD+4 yardımcı (*helper*) hücrelerinin klonal olarak çoğalmasıyla tepki yayılır. PD-L1'in inhibitör kontrol noktası molekülü PD-1'e bağlanması etkileşime dayalı bir inhibitör sinyal iletir, bunu immünoreseptör tirozin bazlı anahtar motifi (*Immunoreceptor Tyrosine-Based Switch Motif, ITSM*) yoluyla fosfatazlar (Src homology region 2 domain-containing phosphatase-1, SHP-1 veya Src homology region 2 domain-containing phosphatase-2 SHP-2) sayesinde gerçekleştirir (53). Bu yolla, lenf bezlerinde antijene özgü T hücrelerinin proliferasyonu azalırken aynı zamanda Treg hücrelerinin (anti-enflamatuar, baskılayıcı T hücreleri) apoptozisi azalır.

PD-L1, transmembran proteini olup hücre içinden hücre dışına uzanan yapıya sahiptir. İmmün kontrol noktası molekülleri adaptif ile uyumlu olarak periferde inflamasyon sınırlandırılmasında ve potansiyel otoimmünite riskini ortadan kaldırmak için görev yapar (40). Lenfoid olmayan organlardan, hematopoetik olmayan dokulardan (kalp, akciğer, karaciğer, plasenta vb.)ve özellikle de antijen sunan hücrelerden eksprese edilir. Tüm vücutta yaygın olarak bulunan PD-L1, akciğer kanseri, meme kanseri ve gastrointestinal kanserler gibi birçok malign hastalıklarda da oldukça yüksek düzeylerde eksprese edilir (54).

PD-L1, aktivasyonu veya inhibisyonu modüle etmek için aktifleştirilmiş T hücreleri, B hücreleri ve miyeloid hücreler üzerinde bulunan reseptörü PD-1'e bağlanır. Ayrıca PD-L1, yardımcı uyarıcı molekül olan CD80'e (B7-1) yüksek afinite ile bağlanırken bu durum CD86 (B7-2) için geçerli değildir (55).

PD-L1 ile reseptörü olan PD-1'in T hücresi üzerinden etkileşimleri sonucu oluşan sinyal IL-2 üretiminin TCR-aracılı (*TRC-mediated*) aktivasyonunu ve T hücresi proliferasyonunu inhibe eder (56). PD-L1, PD-1 proteinine bağlandığında, T hücrelerinin, kanser hücreleri de dahil olmak üzere PD-L1 içeren hücreleri öldürmesini engeller. İmmün kontrol noktası inhibitörleri olarak adlandırılan antikanser ilaçları, PD-L1'e bağlanır ve PD-1'e bağlanmasını bloke eder. Bu, bağışıklık sistemi üzerindeki "frenleri" serbest bırakır ve T hücrelerini kanser hücrelerini öldürmek için serbest bırakır.

PD-L1'in çeşitli malignitelerde, özellikle akciğer kanserinde yüksek oranda eksprese edilir. PD-1 ve PD-L1 kontrol noktalarını bloke etmede gen terapisinin veya sistemik immünoterapinin etkinliğini tahmin etmek için, PD-L1 prognostik bir belirteç ve kansere karşı bağışıklık için bir hedef olarak kullanılabilir (57). Bunun anlamı, PD-L1'in artması (*upregulation*) kanserlerin konakçı immünitesinden kaçışına olanak sağlayabilir.

Programlanmış hücre ölümü-1 ligandı 2 (PD-L2) veya B7-DC, PDCD1LG2 geni tarafından kodlanan bir proteindir. PD-L2, B7 protein ailesine ait hücre yüzeyi reseptörüdür (58). PD-1'in iki ligandından biri olan PD-L2, adaptif immün yanıtın negatif düzenlenmesinde rol oynayan bir immün kontrol noktası reseptör ligandıdır (59).

PD-L2 ekspresyonu yapan hücreler arasında antijen sunan hücreler (dentritik hücreler ve makrofajlar gibi), yardımcı T hücreler ile sitotoksik T hücreler bulunur (60). PD-L2, gastrointestinal sistem, çizgili kaslar, tonsiller gibi birçok dokudan fizyolojik olarak yaygın biçimde eksprese edilir. Malign hastalıklarda ise değişen düzeylerde eksprese edilir (61).

PD-L2, immün tolerans ve otoimmün reaksiyonlarda rol alır. PD-1'e bağlanması, T hücre reseptörü (TCR) ile B hücre reseptörü (BCR) yoluyla olur ve immün aktiviteyi inhibe edebilir. Hem PD-L1 hem de PD-L2, T hücresi

proliferasyonunu ve inflamatuvar sitokin üretimini inhibe edebilir. Ancak PD-L1'den farklı olarak, PD-L2'nin immün sistemi etkinleştirdiği gösterilmiştir (62).

Yapılan çalışmalar PD-L2'nin biyobelirteç veya prognostik gösterge olabileceğini göstermektedir. Kimi araştırma negatif prognostik faktör olduğunu ifade ederken (63, 64, 65) kimisi de prognozun pozitif yönde olduğunu ifade eder (66).

PD-1 liganları açısından sonuç olarak güncel bilgilerimize göre, kanser hücreleri bağışıklık sistemi tarafından saldırıya uğradığında PD-L1 ve PD-L2 ekspresyonu artar, bu da T hücrelerinin baskılanmasına ve immün kaçışına yol açar (67).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın tipi:

Bu çalışma, retrospektif kohort araştırma olarak düzenlenmiştir.

3.2. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Planı:

Çalışmaya, TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği'nde opere olan hastalar alınmıştır.

Tablo 1. Araştırma Planı

Ocak – Aralık 2018	Tez önerisi hazırlama
	Tez önerisi sunumu ve kabulü
Ocak – Aralık 2019	Etik kurul onayı
	Proje önerisinin hazırlanması
Ocak – Aralık 2020	Projenin kabul edilmesi
	Malzeme alınması
Ocak – Aralık 2021	İmmünohistokimyasal analizler
	PCR analizleri
Ocak – Aralık 2022	İstatistiksel analizler
	Tez yazım aşaması

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları:

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanıli anatomik rezeksiyon ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu Ocak 2000 – Ocak 2013 tarihleri arasında uygulanan toplam 191 hasta (172 erkek, 19 kadın; ort. yaş 60.31±8.41 yıl; dağılım 38-78 yıl) çalışmaya Etik Kurul onayı alınarak dahil edildi. Hastalar üç grupta değerlendirildi: skuamöz hücreli 61 hasta (%31.6), adenokarsinomlu 66 hasta (%35.2) ve büyük hücreli 64 hasta (%33.2). PD-1 immünohistokimyasal ekspresyon düzeyleri her üç grupta ve bu

proteinin iki ligandı olan PD-L1 ve PD-L2 immunhistokimyasal ekspresyon düzeyleri yalnızca adenokarsinom grubunda değerlendirildi ve sağkalım oranları ile karşılaştırıldı.

Arşivde parafin dokusu olmayan olgular, takip dışı olgular, erken post-op dönemde kaybedilen hastalar ile inkomplet rezeksiyon yapılmış hastalar çalışma dışında tutuldu.

3.4. Çalışma Materyali:

Hematoksilen & Eozin Boyama

Hematoksilen-eozin boyanacak olan lamlar, öncelikle lam sepetine yerleştirildi ve 30 dakika ksilolde bekletildi. Ksilol sonrasında, dokuların kurumasına da izin vermeden tüm ksilol uçuruldu. Lamlar daha sonra %100 etil alkol içerisinde beş dakika bekletildi. Daha sonra %80 etil alcole alındı ve beş dakika bekletildi. Alkol serisinin en sonunda %60 ve %40 alkol serilerinde sırayla beş dakika daha bekletildi. Daha sonra distile su ile yıkama yapıldı ve lamlar Hematoksilen (Tek-Path,160146) içerisinde alındı ve iki dakika bekletildi. Sürenin sonunda lamlar iki kez ve ikişer dakika çeşme suyu ile yıkandı. Daha sonra lamlar Eozin Y %1 (Tek-Path,12647) içerisinde alındı ve bir dakika kadar boya içerisinde bekletildi. İki kez ikişer dakika çeşme suyu yıkaması ardından, iki dakika distile su içerisinde alındı ve yıkama işlemi tamamlandı. Artan alkol serisi (%40, %60, %80, %100) uygulandıktan sonra tüm lamlar şeffaflama ksilolü içerisinde alındı ve 30 dakika bekletildi. Ksilolün uçurulması beklenmeden lamlar entellan ile üzerine lamel kapatılarak mikroskopi için hazır hale getirildi (68).

İmmünohistokimyasal Boyamalar

Kesit alınan lamlar, immünohistokimyasal (IHK) boyama için ön hazırlığa tabi tutuldu. Bunun için;

- Tüm lamların yüzeyine metanol damlatıldı ve 10 dakika bekletildi.
- Kuruduktan sonra %10 formolinde 10 dakika bekletildi.
- Distile suda beş dakika yıkandı.

Lamlar daha sonra, %3 H₂O₂ içerisinde 10 dakika bekletildi. Distile su ile beş dakika, PBS ile üç dakika yıkandıktan sonra bir damla inhibitör blokan damlatıldı ve

beş dakika bekletildi. Lamlara boyanacak olan primer antikorlar PD1 (Abcam, ab92484), PDL1 (Abcam, ab213480) ve PDL2 (Abcam, ab214221) 100 µL distile suya 0.5 µL antikor gelecek şekilde seyreltilerek lamların üzerine kondu. İki saat bekletildi. İki saatin sonunda damlar PBS ile beş dakika yıkandı ve daha sonra sekonder HRP antikor (OmniMap anti-Rt HRP, 760-4311) eklendi ve 30 dakika bekletildi. Bekleme süresinin sonunda PBS ile beş dakika yıkandı. Lamlara, %3 H₂O₂ ile karıştırılarak bir damla DAB boyası (ChromoMap DAB kit, 760-159) damlatıldı ve on dakika bekletildi. Çeşme suyu yıkaması ardından distile su ile yıkanan lamlar, artan alkol serisinden ikişer dakika tutulduktan sonra kurutuldu. Şeffaflama ksilolünde bir saat bekletildi. Daha sonra lamlar entellan ile kapatıldı (69, 70).

PD-1, PD-L1 ve PD-L2 tümör hücreleri ve lenfositlerde değerlendirildi ve toplam tümör alanının yüzdesi olarak ifade edildi. Analiz için yalnızca ≥ 100 tümör hücreli örnekler dikkate alındı ve yalnızca kısmi veya tam membran boyaması olan hücreler dahil edildi. Hücrelerin $\geq 1\%$ 'inde herhangi bir yoğunlukta pozitif boyama tespit edildiğinde PD-1 pozitif olarak kabul edildi. Benzer şekilde, hücrelerin $\geq 1\%$ 'inde herhangi bir yoğunlukta pozitif boyama tespit edildiğinde tümör hücreleri PD-L1 ve PD-L2 pozitif olarak kabul edildi. Boyama sonuçları yaş, cinsiyet, sigara içilmesi, tümör boyutu, N2 hastalık durumu, nekroz varlığı, cerrahi tipi ve hasta sağkalımı gibi hasta karakteristikleri ile ilişkilendirildi.

3.5. Araştırmanın Değişkenleri:

Bağımsız değişkenler yaş ve cinsiyet iken bağımlı değişkenler ise hastalığın evresi, akciğer kanseri diferansiyasyonu, patolojik subtipi, operasyon tipi, PD-1 immunhistokimyasal ekspresyon analizleri, PD-L1 ve PD-L2 gen kopya sayısı analizleri, PD-1 ve PD-L1/PD-L2 genlerinin SNP (single nucleotide polymorphism) analizi ve PD-L1 geninin miRNA (microRNA) regülasyon analizi idi.

3.6. Veri Toplama Araçları:

Araştırmamıza katılan tüm hastaların demografik bilgileri TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği'nden ve histopatolojik preparatları (parafin dokulalardan hazırlanan lamlar) ise aynı hastanenin Patoloji Bölümü'nden alındı. Çalışma analizleri Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji

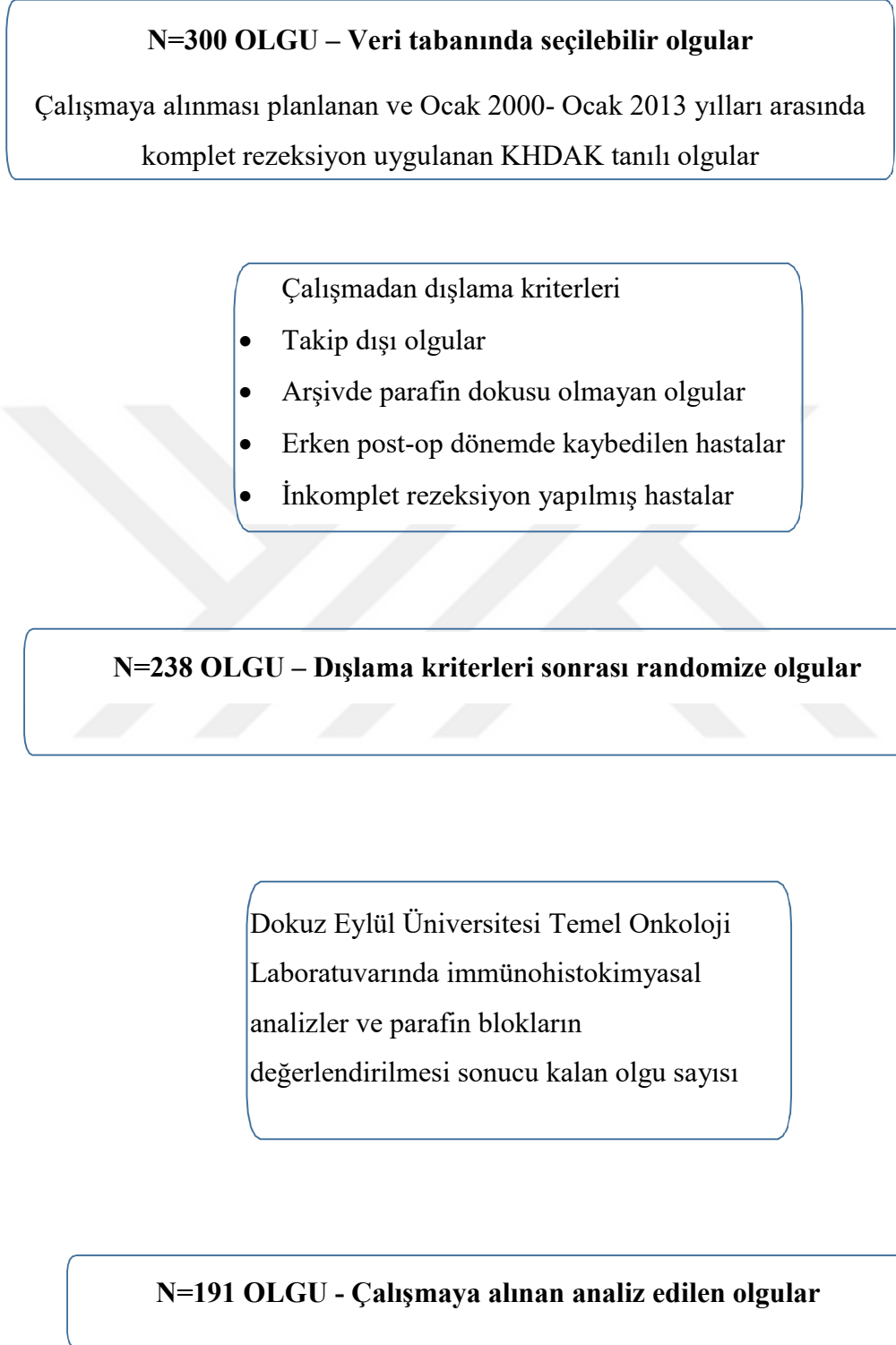
Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yapıldı. Göğüs Cerrahisi Kliniği veri tabanı her ne kadar hastaların demografik verilerine sahipse de Patoloji Bölümü'ne ait laboratuvardan alınan parafin blokları analiz edildiğinde olgu sayısında düşme olmuştur. Dışlama kriterleri de bu sayısının azalmasına katkıda bulunmuştur.

Çalışmamızda veri toplanması için prospektif yapılması da gündeme gelmiş, ancak gerek istatistik anlam verebilecek kadar hasta sayısı gerekse uzun sağkalım verebilmek için planlama retrospektif olarak yapılmıştır.

Tablo 2. Çalışmamızda kullanılan sarf malzemeleri

Malzeme adı	Markası/Kodu	Kullanım amacı
PDL1 primer antikoru	(Abcam, ab213480)	Dokularda PDL1 oranını belirlemek için dokuya özgü spesifik boyama amacı ile kullanıldı.
PD1 primer antikoru	(Abcam, ab92484)	Dokularda PD1 oranını belirlemek için dokuya özgü spesifik boyama amacı ile kullanıldı.
PDL2 primer antikoru	(Abcam, ab214221)	Dokularda PDL2 oranını belirlemek için dokuya özgü spesifik boyama amacı ile kullanıldı.
ChromoDAB Kit	(ChromoMap DAB kit, 760-159)	İmmün boyamalarda kullanıldı.
Hematoksilen Boyası	(Tek-Path,160146)	Dokularda tümör varlığının doğrulanması amacıyla kullanıldı.
Eozin Boyası	(Tek-Path,12647)	Dokularda tümör varlığının doğrulanması amacıyla kullanıldı.

Şekil 5. Consort Diyagramı ile akış şeması



3.7. Verilerin Değerlendirilmesi:

İstatistiksel analizler SPSS 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Numerik değişkenlerde dağılımın normalliği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerde oranlar Ki-kare veya Fischer'in kesin olasılık testi ile karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler ortalama değer±standart sapma şeklinde, süreksiz değişkenler ise rakam ve oran değeri ile belirtildi. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile gerçekleştirildi. Sağkalım değerlerinin karşılaştırılmasında ise Long-Rank testi kullanıldı. Sağ kalım süresi üzerinde etkisi olabilecek değişkenler tek ve çok değişkenli (cox-regresyon analizi) analizler ile değerlendirildi. Değişkenler arasındaki korelasyonlar Pearson korelasyon testi ile analiz edildi. Tüm analizlerde p değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.8. Araştırmanın Kısıtlılıkları:

Çalışmamızın sınırlamaları, retrospektif analiz olması, hasta sayısının kısıtlı olması, ameliyattan sonra hastalıksız süre verilemeyişi ve PD-1, PD-L1, PD-L2 immünohistokimya standardizasyonunun ve akciğer kanseri mutasyon analizleri ile (EGFR, ALK vb.) olmaması araştırma sınırlılıkları arasındadır.

3.9. Etik Kurul Onayı:

Etik Kurul onayı Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul'undan 18.01.2018 tarih ve 2018/02-33 ve sayı numarası ile alındı.

4. BULGULAR

Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK) tanısı alan ve komplet rezeksiyon uygulanmış toplam 191 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom olmak üzere üç grupta değerlendirildi. Ortalama yaş 60.3 ± 8.3 iken 65 yaşının üzerindeki %28.8 (55/191), kadın cinsiyet %10 (19/191), sigara içen %84.8 (161/191), neoadjuvan tedavi alan %13 (25/191), pnömonektomi %20 (25/191), N2 hastalık %13.6 (26/191) ve nekroz varlığı %46.1 (88/191) hastada saptanmıştı. Hastaların karakteristik özelliklerinin histolojik subtiplere göre dağılımları Tablo 3’de özetlendi. Üç histolojik tip arasında ortalama yaş, sigara içme oranları, uygulanan rezeksiyon tipleri ve nekroz varlığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı.

Tablo 3. Hastaların demografik yapısı

	Adenokarsinom (n=66)	Skuamöz hücreli karsinom (n=61)	Büyük hücreli karsinom (n=64)	Toplam (n=191)	P değeri
Yaş (ort. $\pm$ SS)	59.9 ± 7.4	63.2 ± 8.1	58.1 ± 9.1	60.4 ± 8.4	0.002
Yaş, n (%)					0.005
<65 yaş	53 (80.3)	34 (55.7)	49 (76.6)	136 (71.2)	
>65 yaş	13 (19.7)	27 (44.3)	15 (23.4)	55 (28.8)	
Cinsiyet, n (%)					0.098
Kadın	10 (15.2)	3 (4.9)	6 (9.4)	19 (10)	
Erkek	56 (84.8)	58 (95.1)	58 (90.6)	172 (90)	
Sigara					0.040
Sigara hiç içmemiş	15 (22.7)	4 (13.8)	10 (15.6)	29 (15.2)	
Sigara içmiş	51 (77.3)	57 (93.4)	54 (84.4)	162 (84.8)	
Tümör boyutu (cm) (ort. $\pm$ SS)	3.8 ± 1.9	4.3 ± 2.3	4.6 ± 2.2	4.2 ± 2.2	0.095
Neoadjuvan tedavi, n (%)					0.48
Tedavi uygulanmamış	57 (86.3)	51 (83.6)	58 (90.6)	166 (87)	
Tedavi uygulanmış	9 (13.6)	10 (16.4)	6 (9.4)	25 (13)	
Rezeksiyon tipi, n (%)					0.009
Lobektomi	55 (83.3)	39 (63.9)	47 (73.4)	141 (73.8)	
Bilobektomi	6 (9.1)	5 (8.2)	1 (1.6)	12 (6.2)	
Pnömonektomi	5 (7.6)	17 (27.9)	16 (25)	38 (20)	
N2 lenf bezi, n (%)					0.92
N2 negatif	56 (84.9)	53 (86.9)	56 (87.5)	165 (86.4)	
N2 pozitif	10 (15.1)	8 (13.1)	8 (12.5)	26 (13.6)	
Nekroz varlığı, n (%)					0.01
Nekroz yok	52 (78.8)	24 (39.3)	27 (40.3)	103 (53.9)	
Nekroz var	14 (21.2)	37 (60.7)	37 (59.7)	88 (46.1)	

Ort.:Ortalama.SS: Standart sapma.

KHDAK alt gruplarında PD-1 tümör ekspresyonu %13.5 olguda (26/191) %0-50 arasında, %19.3 olguda (37/191) %50 üzerinde gözlenirken PD-1 lenfosit hücre

ekspresyonu ise %34.9 olguda (67/191) %0-50 arasında, %18.2 olguda (35/191) %50 üzerinde saptandı. Bu değerler her bir kanser alt grubu için değerlendirildiğinde adenokarsinoma histolojisinde hem tümör hem lenfosit hücre protein ekspresyonu istatistik olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4).

Tablo 4. Küçük hücreli dışı kanser subgruplarında PD-1 tümör hücresi ve PD-1 lenfosit ekspresyonu düzeyleri

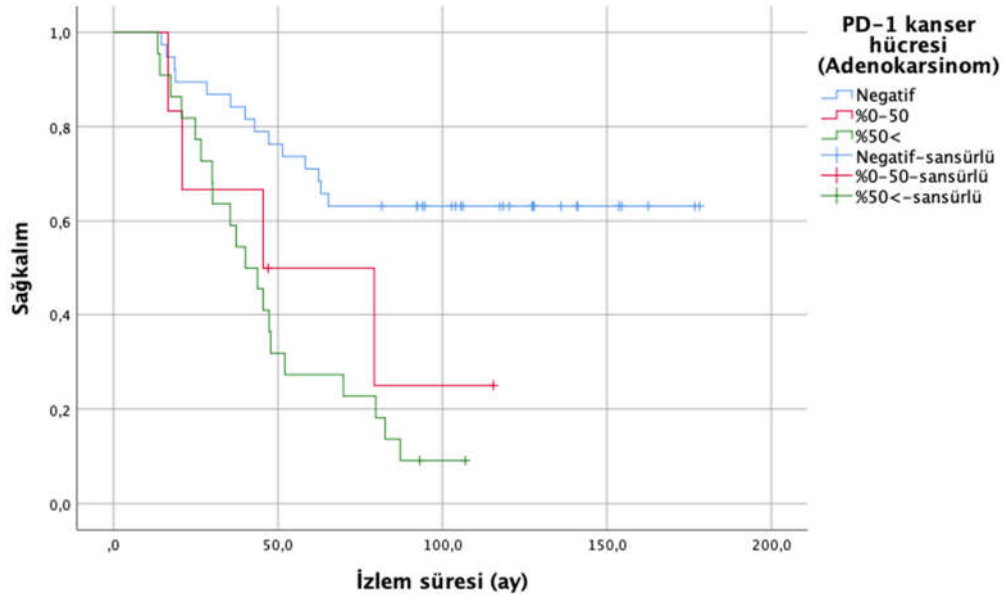
Histoloji	PD-1 tümör hücresi ekspresyonu				PD-1 lenfosit ekspresyonu				
	Negatif	%0-50	>%50	p	Negatif	%0-50	>%50	p	Toplam
Adenokarsinoma, n (%)	38 (57,6)	6 (9.1)	22 (33.3)	0.001	32 (48.5)	24 (36.4)	10 (15.1)	0.001	66 (100)
Skuamöz hücreli karsinom, n (%)	37 (60.7)	10 (16.4)	14 (22.9)		29 (47.5)	12 (19.7)	20 (32.8)		61 (100)
Büyük hücreli karsinom, n (%)	54 (84.4)	9 (14.1)	1 (1.6)		28 (43.8)	31 (48.4)	5 (7.8)		64 (100)
Toplam, n (%)	129 (67.2)	26 (13.5)	37 (19.3)		90 (46.9)	67 (34.9)	35 (18.2)		191 (100)

Alt grup analizinde, adenokarsinom histolojisine sahip hastalarda PD-1 tümör hücresi ekspresyon oranı arttıkça sağkalım sürelerinin kısaldığı görüldü (Şekil 6). En kötü sağkalım oranları %50'nin üzerinde PD-1 tümör hücresi ekspresyonu olan hasta grubunda görüldü ($p<0.001$) (Tablo 5).

Tablo 5. Adenokarsinoma tanılı hastalarda %50 cut-off değerine göre PD-1 tümör hücresi ekspresyonu ve sağkalım ilişkisi

Adenokarsinoma						
PD-1 tümör hücresi ekspresyon düzeyi (%)	Hasta sayısı, n (%)	5 yıllık sağkalım oranı (%)±SS	Ortalama sağkalım (ay) ±SS	%95 güven aralığı (ay)		p
				Üst sınır	Alt sınır	
Negatif	38 (57.6)	71.1±7.4	126.6±11.1	104.798	148.455	<0.001
%0-50	6 (9.1)	50.0±2.4	57.7±14.5	29.305	86.010	
>%50	22 (33.3)	27.3±9.5	48.2±5.9	36.492	59.872	
Toplam	66 (%100)	54.3±6.2	97.2±8.6	80.450	114.040	

Şekil 6. Adenokarsinomlu PD-1 tümör ekspresyonu saptanan olgularda %50 cut-off değerine göre sağkalım grafiği

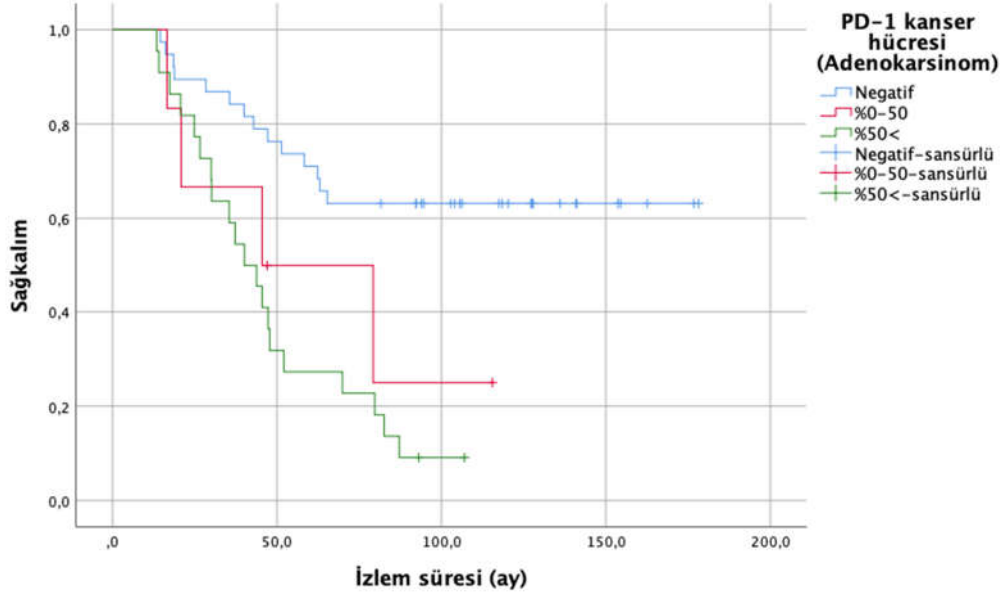


Benzer sağkalım dağılımı PD-1 lenfosit ekspresyon oranları arasında da görüldü (Şekil 7). PD-1 lenfosit ekspresyon düzeyi %50'nin üzerinde olan grupta diğer gruplara göre istatistiksel anlamlı olarak daha kötü sağkalım oranları izlendi ($p<0.001$) (Tablo 6).

Tablo 6. Adenokarsinoma tanılı hastalarda %50 cut-off değerine göre PD-1 lenfosit ekspresyonu ve sağkalım ilişkisi

Adenokarsinoma										
PD-1 lenfosit ekspresyon düzeyi (%)	Hasta sayısı, n (%)	5 yıllık sağkalım oranı (%)±SS	Ortalama sağkalım (ay)±SS	%95 güven aralığı (ay)		p				
				Üst sınır	Alt sınır					
				Negatif	40 (%60.6)		84.4±6.4	164.2±9.7	145,159	183,264
				%0-50	18 (%27.3)		27.5±9.4	50.9±7.1	36,921	64,912
				>%50	8 (%12.1)		20.0±12.6	38.5±6.8	25,195	51,780
Toplam	66 (%100)	54.3±6.2	97.9±10.4	77,485	118,224	<0.001				

Şekil 7. Adenokarsinomlu PD-1 lenfosit ekspresyonu saptanan olgularda %50 cut-off değerine göre sağkalım grafiği

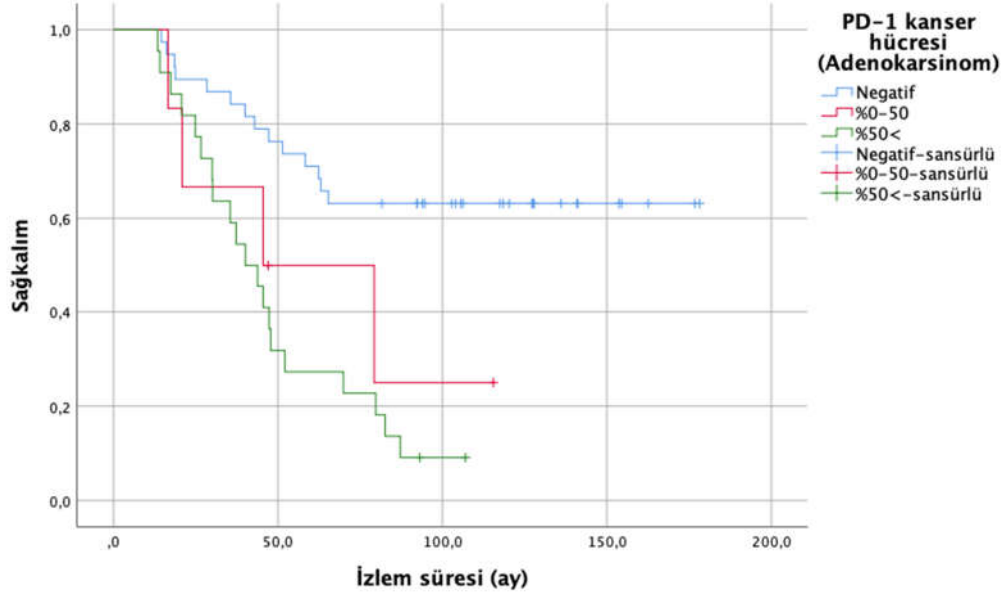


Skuamöz hücreli karsinom histolojisine sahip hastalarda PD-1 tümör hücresi ekspresyon oranları %50'nin üzerinde olan grupta ortalama sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu izlendi (Şekil 8) fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.321$) (Tablo 7).

Tablo 7. Skuamöz hücreli karsinoma tanılı hastalarda %50 cut-off değerine göre PD-1 tümör ekspresyonu ve sağkalım ilişkisi

PD-1 tümör hücresi ekspresyon düzeyi (%)	Hasta sayısı, n (%)	5 yıllık sağkalım oranı (%)±SS	Ortalama sağkalım (ay) ±SS	%95 güven aralığı (ay)		p
				Üst sınır	Alt sınır	
Negatif	37 (60.7)	51.4±8.2	89.8±11.5	110.995	16.605	0.321
%0-50	10 (16.4)	30.0±14.5	65.9±17.9	42.243	30.157	
>%50	14 (22.9)	28.6±12.1	63.7±17.4	30.334	17.866	
Toplam	61(100)	42.6±6.3	80.1±8.7	58.295	20.905	

Şekil 8. Skuamöz hücreli karsinomda PD-1 tümör ekspresyonu saptanan olgularda %50 cut-off değerine göre sağkalım grafiği

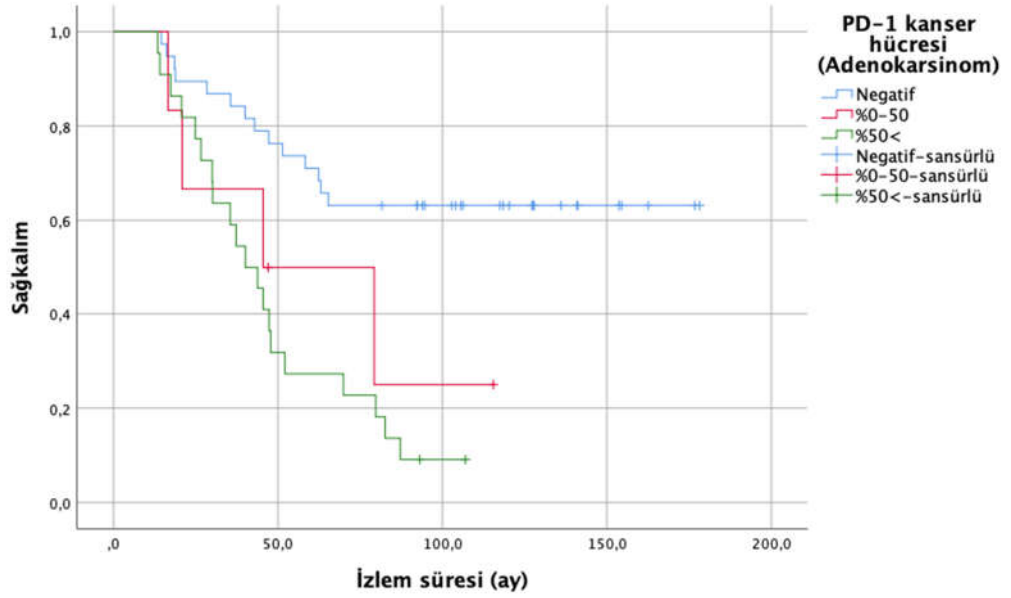


Skuamöz hücreli karsinom histolojisine sahip hastalarda PD-1 lenfosit ekspresyonu göstermeyen hastaların, sağkalım değerlerinin istatistiksel anlamlı olarak %0-50 arasında ve %50'nin üzerinde ekspresyon gösteren hastalara göre daha iyi olduğu görüldü (Şekil 9) ve istatistik olarak anlamlı bulundu ($p=0.027$) (Tablo 8).

Tablo 8. Skuamöz hücreli karsinom tanılı hastalarda %50 cut-off değerine göre PD-1 lenfosit ekspresyonu ve sağkalım ilişkisi

PD-1 lenfosit ekspresyon düzeyi (%)	Hasta sayısı, n (%)	5 yıllık sağkalım oranı (%)±SS	Ortalama sağkalım (ay) ±SS	%95 güven aralığı (ay)		p
				Üst sınır	Alt sınır	
Negatif	29 (47.5)	58.6±9.1	103.8±13.4	130.203	77.516	0.027
%0-50	12 (19.7)	25.0±12.5	44.7±9.2	62.834	26.600	
>%50	20 (32.8)	30.0±10.2	65.1±14.2	37.302	92.865	
Toplam	61 (100)	42.6±6.3	80.1±8.7	97.257	63.023	

Şekil 9. Skuamöz hücreli karsinomda PD-1 lenfosit ekspresyonu saptanan olgularda %50 cut-off değerine göre sağkalım grafiği



Büyük hücreli karsinom tanılı hastalarda PD-1 tümör hücresi veya PD-1 lenfosit ekspresyon oranı %50 üzerinde olan grupta 5 yıllık sağkalım izlenmedi (<0.001) (Tablo 9 ve Tablo 10). Bu gruptaki hastalarda, yüksek PD-1 tümör hücresi ve PD-1 lenfosit ekspresyonu oranlarının kötü sağkalım değerleri ile ilişkili olduğu görüldü (Şekil 10 ve Şekil 11).

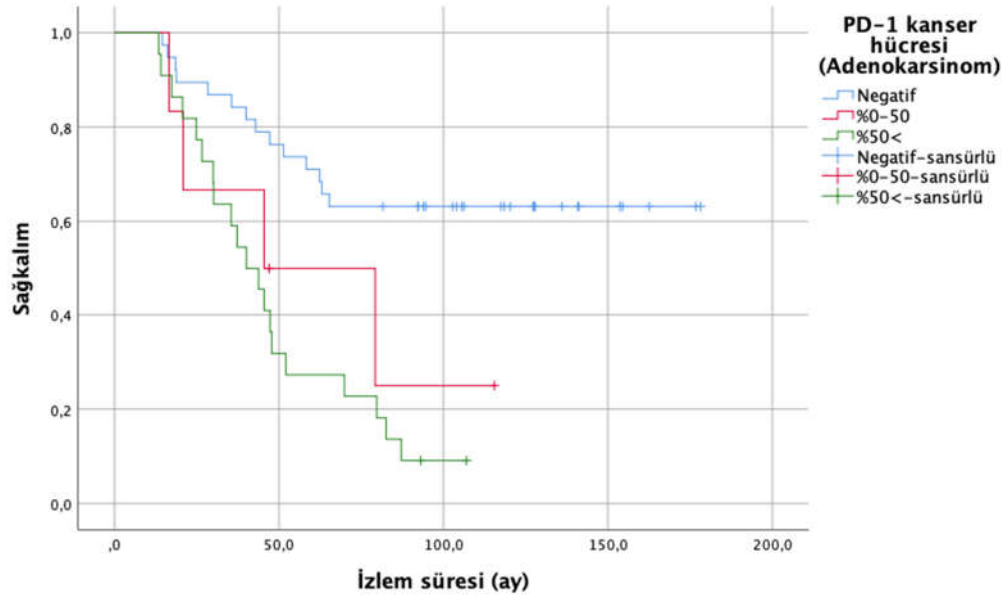
Tablo 9. Büyük hücreli karsinom tanılı hastalarda %50 cut-off değerine göre PD-1 tümör ekspresyonu ve sağkalım ilişkisi

Büyük hücreli karsinom						
PD-1 tümör hücresi ekspresyon düzeyi (%)	Hasta sayısı, n (%)	5 yıllık sağkalım oranı (%) $\pm$ SS	Ortalama sağkalım (ay) $\pm$ SS	%95 güven aralığı (ay)		p
				Üst sınır	Alt sınır	
Negatif	54 (84.4)	64.8$\pm$6.5	105.1$\pm$9.2	123.101	87.175	<0.001
%0-50	7 (10.9)	42.9 $\pm$ 18.4	51.9 $\pm$ 12.4	76.106	27.694	
>%50	3 (4.7)	0.00 $\pm$ 0.00	20.0 $\pm$ 1.4	22.647	17.353	
Toplam	64 (%100)	59.4 $\pm$ 6.1	94.5 $\pm$ 8.3	110.889	78.165	

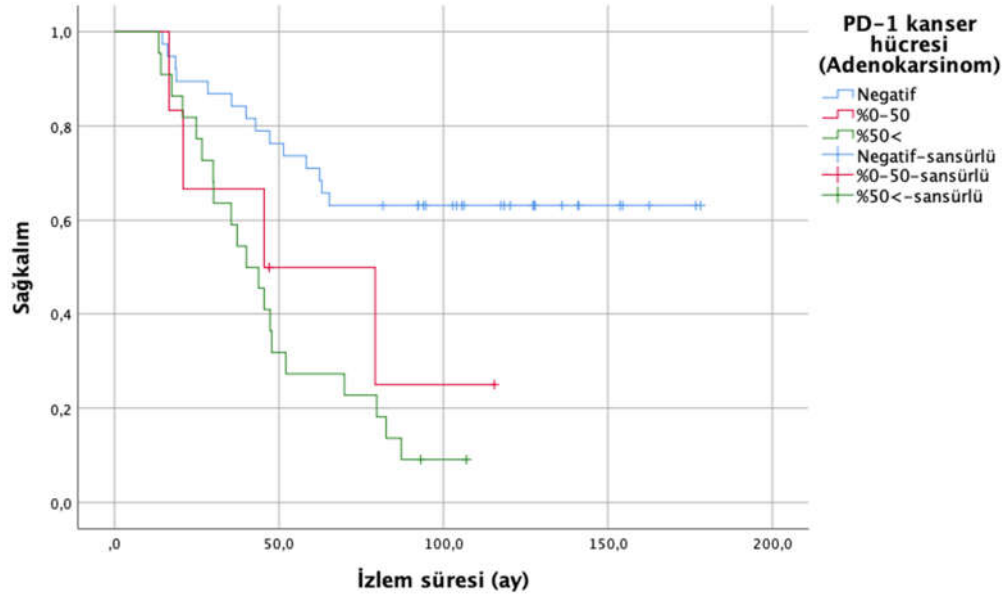
Tablo 10. Büyük hücreli karsinom tanılı hastalarda %50 cut-off değerine göre PD-1 lenfosit ekspresyonu ve sağkalım ilişkisi

Büyük hücreli karsinom							
PD-1 lenfosit ekspresyon düzeyi (%)	Hasta sayısı, n (%)	5 yıllık sağkalım oranı (%)±SS	Ortalama sağkalım (ay) ±SS	%95 güven aralığı (ay)		p	
				Üst sınır	Alt sınır		
	Negatif	28 (43.8)	75.0±8.2	113.1±11.5	135.632	90.576	<0.001
	%0-50	31 (48.4)	54.8±8.9	71.9±7.8	87.218	56.536	
	>%50	5 (7.8)	0.00±0.00	25.6±3.7	32.774	18.426	
Toplam	64 (100)	59.4±6.1	94.5±8.3	110.889	78.165		

Şekil 10. Büyük hücreli karsinomda PD-1 tümör ekspresyonu saptanan olgularda %50 cut-off değerine göre sağkalım grafiği



Şekil 11. Büyük hücreli karsinomda PD-1 lenfosit ekspresyonu saptanan olgularda %50 cut-off değerine göre sağkalım grafiği

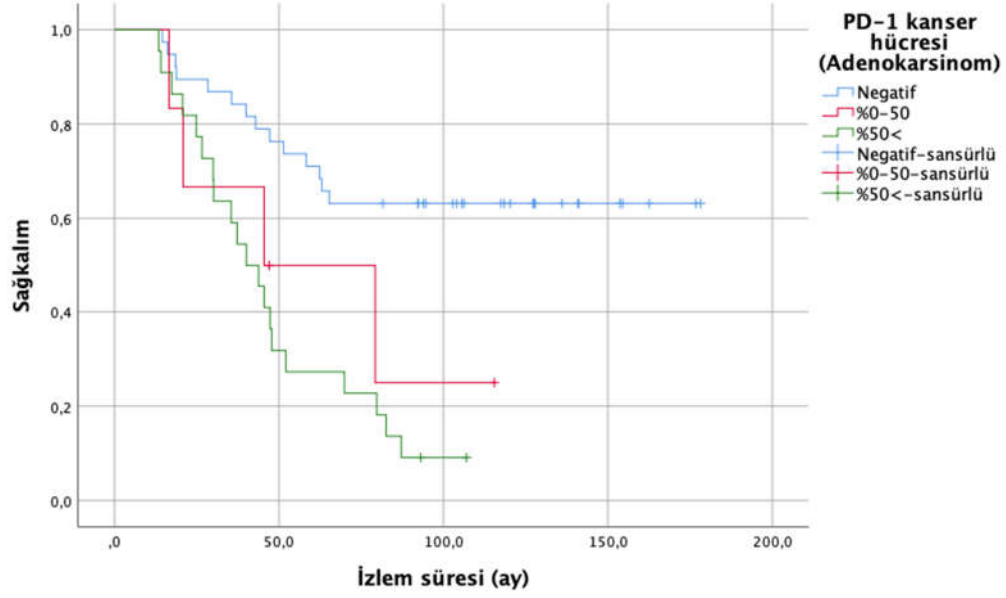


Adenokarsinom histolojisine sahip hastalar PD-L1 tümör ekspresyon oranları açısından değerlendirildiğinde en kötü sağkalımın %50'nin üzerinde ekspresyon oranı olan grupta olduğu görüldü (Şekil 12). Sağkalım değerleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.018$) (Tablo 11). Adenokarsinom histolojisine sahip hastalar PD-L1 lenfosit ekspresyon oranları açısından değerlendirildiğinde ise gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.744$) (Tablo 12) (Şekil 13).

Tablo 11. Adenokarsinomlu hastalarda %50 cut-off değerine göre PDL-1 tümör ekspresyon düzeyi

PDL-1 tümör hücresi ekspresyon düzeyi (%)	Hasta sayısı, n (%)	5 yıllık sağkalım oranı (%) $\pm$ SS	Ortalama sağkalım (ay) $\pm$ SS	%95 güven aralığı (ay)		p
				Üst sınır	Alt sınır	
Negatif	14 (58.3)	42.9 $\pm$ 13.1	79.6 $\pm$ 17.5	113.982	45.218	0.018
%0-50	3 (12.5)	33.3 $\pm$ 27.2	81.2 $\pm$ 16.5	113.558	48.842	
>%50	7 (29.2)	0.00 $\pm$ 0.00	28.7 $\pm$ 3.6	35.706	21.637	
Toplam	24 (100)	29.2 $\pm$ 9.3	67.6 $\pm$ 12.2	91.566	43.550	

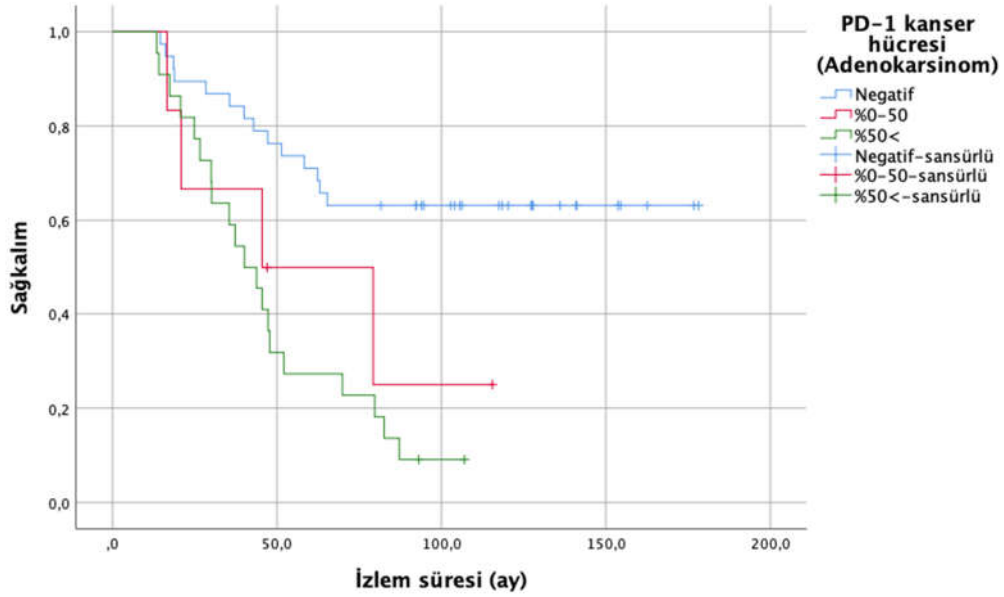
Şekil 12. Adenokarsinomda PD-L1 tümör ekspresyonu saptanan olgularda %50 cut-off değerine göre sağkalım grafiği



Tablo 12. Adenokarsinomlu hastalarda %50 cut-off değerine göre PD-L1 lenfosit ekspresyon düzeyi

Adenokarsinom						
PD-L1 lenfosit ekspresyon düzeyi (%)	Hasta sayısı, n (%)	5 yıllık sağkalım oranı (%)±SS	Ortalama sağkalım (ay) ±SS	%95 güven aralığı (ay)		p
				Üst sınır	Alt sınır	
Negatif	18 (75.0)	33.3±11.1	73.7±15.7	104.585	42.893	0.744
%0-50	4 (16.7)	25.0±21.0	53.3±16.2	85.063	21.478	
>%50	2 (8.3)	0.00±0.00	40.5±5.0	50.300	30.700	
Toplam	24 (100)	29.2±9.3	67.6±12.2	91.566	43.550	

Şekil 13. Adenokarsinomda PD-L1 lenfosit ekspresyonu saptanan olgularda %50 cut-off değerine göre sağkalım grafiği



Skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinomlu olgularda ise PD-L2 ekspresyonu saptanmadı. Adenokarsinom tanılı hastalar arasında PD-L2 tümör hücresi ekspresyonu toplamda 4 (%16.7) hastada, PD-L2 lenfosit ekspresyonu ise 2 (%8.4) tespit edildi. Bu düşük PD-L2 ekspresyonları nedeniyle tek ve çok değişkenli analizlere dahil edilemedi. Adenokarsinom için PD-L2 ekspresyon oranlarına göre dağılımı Tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13. Adenokarsinomda PDL-2 tümör hücresi ve PDL-2 lenfosit ekspresyonu düzeyleri

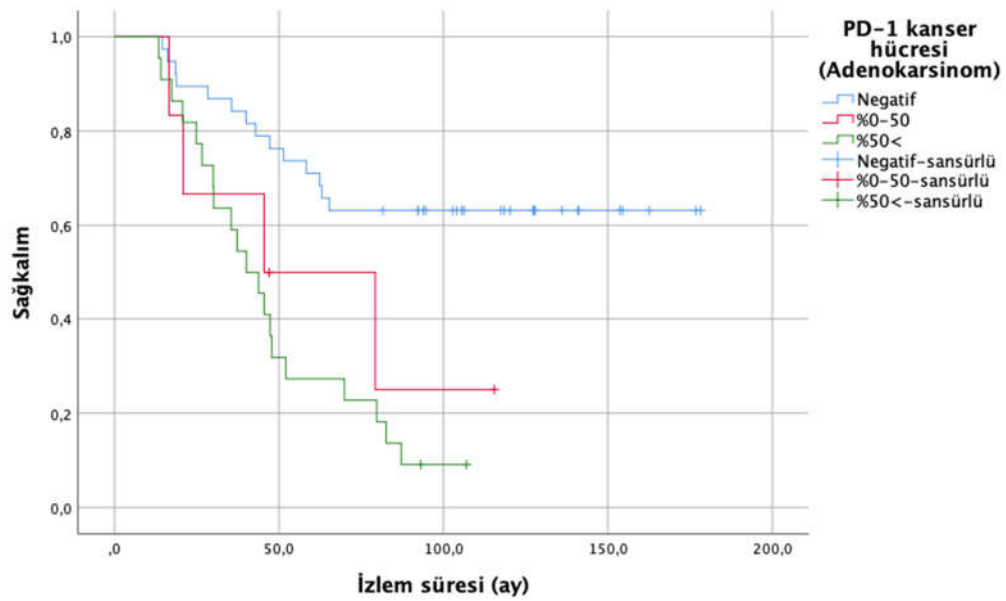
Histoloji	PDL-2 tümör ekspresyonu				PDL-2 lenfosit ekspresyonu			
	Negatif	%0-50	>%50	Toplam	Negatif	%0-50	>%50	Toplam
Adenokarsinoma, n (%)	20 (83.3)	3 (12.5)	1 (4.2)	24	22 (91.6)	1 (4.2)	1 (4.2)	24

Çalışmaya alınan tüm KHDAK'lı hastalar PD-1 tümör hücresi ekspresyon oranlarına göre üç gruba ayrıldığında en kötü prognozun %50'den fazla ekspresyon gösteren grupta olduğu görüldü (ortalama sağkalım 56.4 ay, $p<0.001$) (Tablo 14) (Şekil 14).

Tablo 14. Tüm küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı hastalarda PD-1 tümör hücresi ekspresyonu ve sağkalım ilişkisi

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı hastalar						
PD-1 tümör hücresi ekspresyon düzeyi (%)	Hasta sayısı, n (%)	5 yıllık sağkalım oranı (%)±SS	Ortalama sağkalım (ay) ±SS	%95 güven aralığı (ay)		p değeri
				Üst sınır	Alt sınır	
Negatif	130 (%)	62.8±4.3	108.2±6.3	95.908	120.440	<0.001
%0-50	25 (%)	38.6±10.3	59.9±10.4	39.313	80.442	
>%50	37 (%)	25.6±7.0	56.4±8.5	39.734	73.055	
Toplam	192 (%)	52.3±3.6	91.7±5.0	81.796	101.574	

Şekil 14. Tüm KHDAK'lı hastalarda PD-1 tümör ekspresyonu varlığına göre sağkalım grafiği

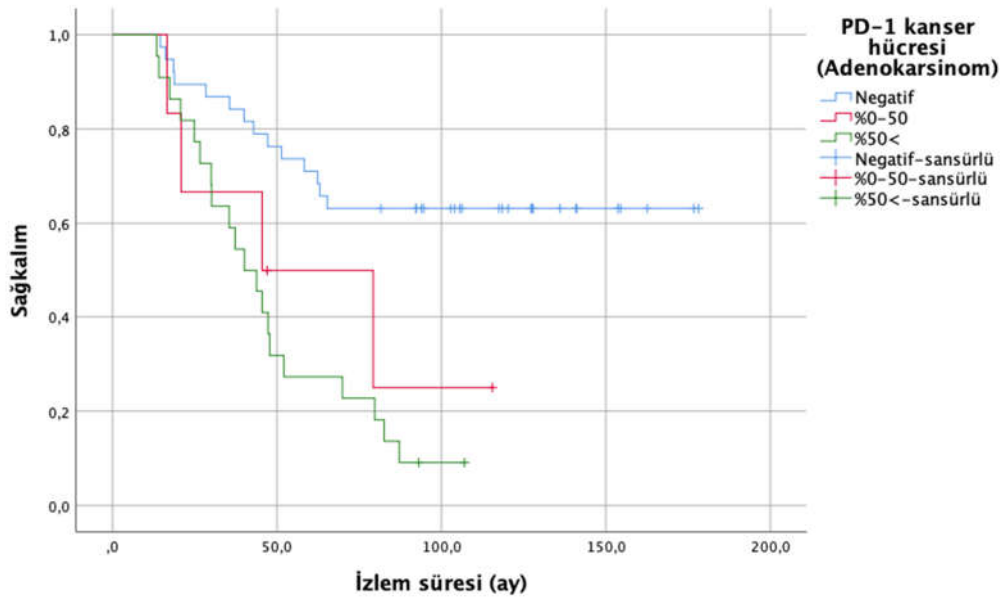


Benzer şekilde PD-1 lenfosit ekspresyon oranı %50'nin üzerinde olan grupta diğer gruplara göre istatistiksel anlamlı olarak daha kısa ortalama sağkalım değeri izlendi (ortalama sağkalım 55.7 ay, $p<0.001$) (Tablo 15) (Şekil 15).

Tablo 15. Tüm küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı hastalarda PD-1 lenfosit ekspresyonu ve sağkalım ilişkisi

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı hastalar						
PD-1 lenfosit ekspresyon düzeyi (%)	Hasta sayısı, n (%)	5 yıllık sağkalım oranı (%)±SS	Ortalama sağkalım (ay) ±SS	%95 güven aralığı (ay)		p değeri
				Üst sınır	Alt sınır	
Negatif	90	73.0±4.7	118.6±7.2	104.573	132.710	<0.001
%0-50	67	40.0±6.0	62.4±5.5	51.659	73.114	
>%50	35	22.9±7.1	55.7±9.3	37.496	73.916	
Toplam	192	52.3±3.6	91.4±5.0	81.496	101.214	

Şekil 15. Tüm KHDAK'li hastalarda PD-1 lenfosit ekspresyonu varlığına göre sağkalım grafiği



PD-1 tümör hücresi ekspresyonu, PD-1 lenfosit ekspresyonu, yaş ve tümör boyutu arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile analiz edildi. Bu teste göre PD-1 tümör hücresi ekspresyon oranları ile PD-1 lenfosit ekspresyon oranları arasında yüksek oranda pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0.689$, $p<0.001$) (Tablo 16).

Tablo 16. Pearson korelasyon testine göre PD-1 tümör hücresi ekspresyonu, PD-1 lenfosit ekspresyonu, yaş ve tümör boyutu arasındaki ilişki

Değişkenler	PD-1 tümör hücresi	PD-1 lenfosit	Yaş	Tümör boyutu
PD-1 tümör hücresi	-	0.689*	0.201	0.056
PD-1 lenfosit	0.689*	-	0.136	0.029
Yaş	0.201	0.136	-	0.198
Tümör boyutu	0.056	0.029	-0.198	-

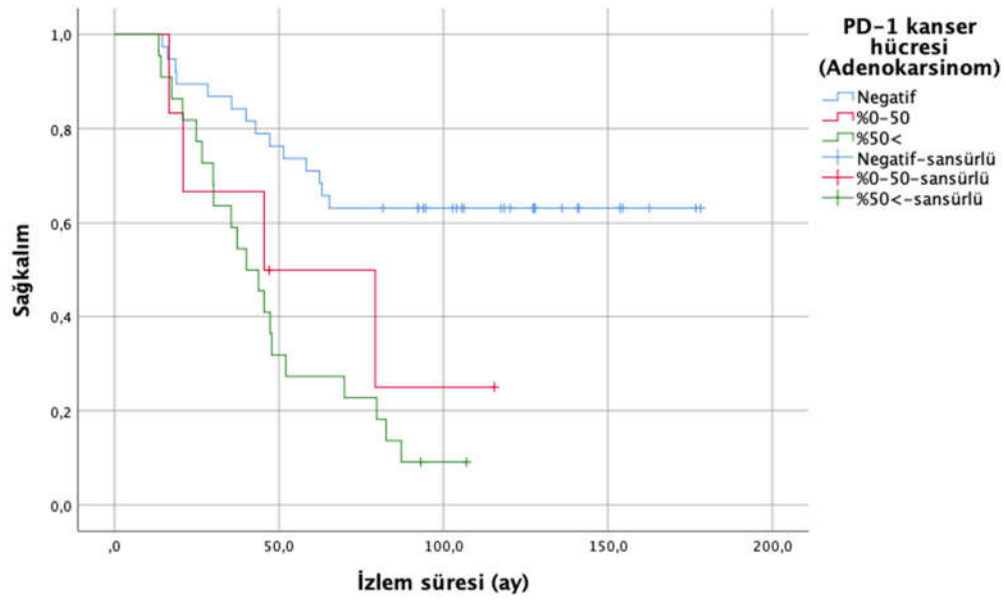
*p=0.00

Tümör ekspresyonuna bakılmaksızın yalnızca histolojik alt tipe göre çalışmaya dahil edilen hastaların %31.1'i skuamöz hücreli karsinom, %41.8'i adenokarsinom ve %42.2'si büyük hücreli karsinom histolojisine sahipti. Histolojik tipler arasında istatistiksel anlamlı sağkalım farkı izlenmedi ($p=0.292$) (Tablo 17) (Şekil 16).

Tablo 17. Tüm küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı hastalarda genel sağkalım

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı hastalar						
Histoloji	Hasta sayısı, n (%)	5 yıllık sağkalım oranı (%)±SS	Ortalama sağkalım (ay)	%95 güven aralığı (ay)		p değeri
				Üst sınır	Alt sınır	
Skuamöz hücreli karsinom	61 (%31.1)	42.6±6.3	80.1±8.7	63.023	97.257	0.292
Adenokarsinoma	66 (%41.8)	54.3±6.2	97.2±8.6	80.450	114.040	
Büyük hücreli karsinom	64 (%42.2)	59.4±6.1	94.5±8.3	78.165	110.889	
Toplam	191 (%100)	52.3±3.6	91.4±5.0	81.496	101.214	

Şekil 16. Tüm KHDAK histolojik alt grupları sağkalımlarının karşılaştırılması

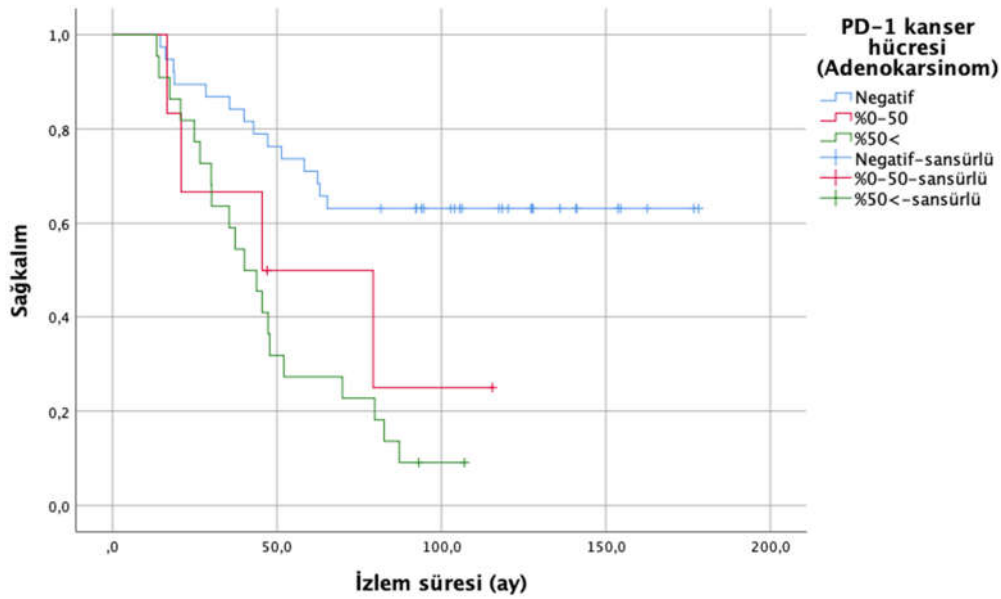


KHDAK’de cerrahi rezeksiyon adayı hastalarda sağkalıma en çok etki eden T (tümör boyutu) ve N (lenf bezi) faktörüdür. T faktörü, yani cerrahın gözüyle komplet rezeke edilebilirlik (R0) olarak tanımlanabilir, özellikle de cerrahın ve merkezin deneyimi ile multidisipliner yaklaşımlardan etkilenebilir. N faktörü bu açıdan ayrı bir yer tutar, çünkü lenf bezi tutulumu, uzak metastaz açısından ciddi risk taşır. N1 düzeyinde bu risk düşük ve operabil olarak değerlendirilirken N3 düzeyi inoperabil olarak kabul edilir. N2 hastalık tartışmalıdır ve cerrahi tedaviye temkinli yaklaşmaya neden olur. Hastaların %26’sında N2 pozitifliği saptandı. Bu hastaların mediastinal lenf bezi metastazı bulunmayan hastalara göre ortalama sağkalım süreleri istatistiksel anlamlı olarak daha kısa bulundu (5 yıllık sağkalım %57.5 vs. %19.2) ($p<0.001$) (Tablo 18) (Şekil 17).

Tablo 18. Tüm küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı hastalarda N2 durumuna göre sağkalım

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı hastalar						
N2 hastalık	Hasta sayısı, n (%)	5 yıllık sağkalım oranı (%)±SS	Ortalama (mean) sağkalım (ay)	%95 güven aralığı (ay)		p değeri
				Üst sınır	Alt sınır	
N2 (-)	166 (%)	57.5±3.9	97.7±5.4	87.075	108.347	<0.001
N2 (+)	26 (%)	19.2±7.7	52.7±10.6	31.910	73.490	
Toplam	192 (%100)	52.3±3.6	91.7±5.0	81.821	101.593	

Şekil 17. Tüm KHD AK olgularında N2 nodal metastaz varlığına göre sağkalımların karşılaştırılması



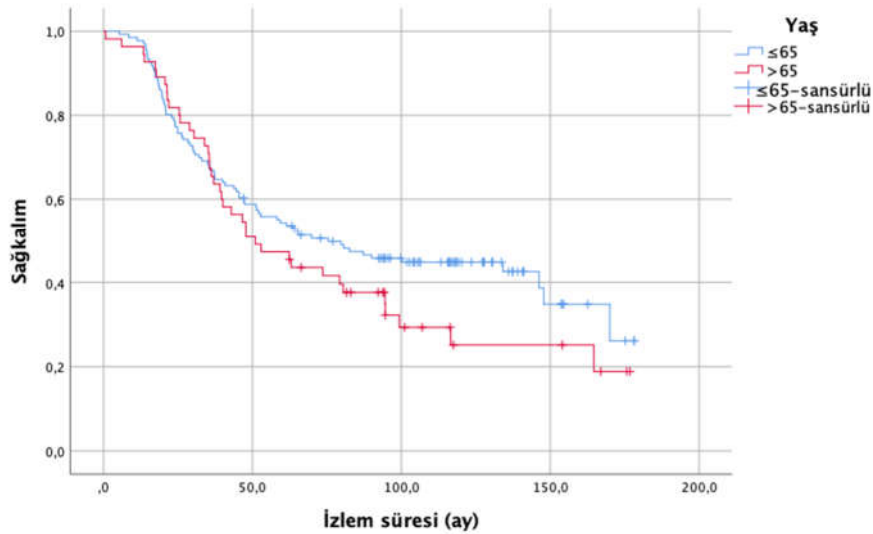
Prognoz üzerinde etkisi olan faktörlerin çok değişkenli analizinde N2 pozitifliği, PD-1 tümör hücresi ekspresyonu ve nekroz varlığı bağımsız kötü prognostik faktörler olarak bulundu (Tablo 19). Yaş, tümör boyutu, sigara kullanımı kötü prognostik faktör değildi (Şekil 18, 19 ve 20).

Tablo 19. Demografik verilerin tek değişkenli ve çok değişkenli analizler ile değerlendirilmesi

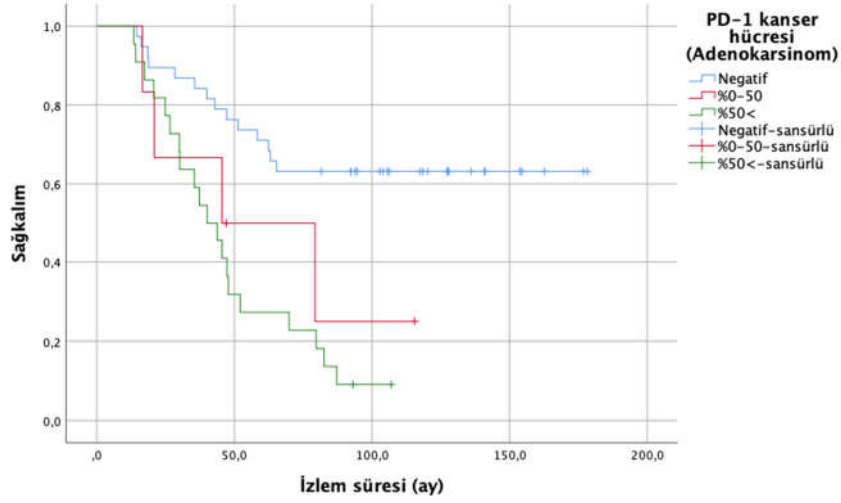
	n (%)	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
Değişkenler		p değeri	Hazard ratio	p değeri	Hazard ratio
Yaş (>65 yaş)	55 (28.8)	0.19	1.3	0.66	1.10
Tümör boyutu (>5cm)	47 (24.6)	0.51	0.86	0.54	0.86
Sigara içmek	162 (84.8)	0.59	0.87	0.56	1.18
Histoloji		0.26		0.91	
Skvamöz hücreli karsinom	61 (31.9)	ref	ref	ref	ref
Adenokarsinom	66 (34.5)	0.15	0.72	0.92	0.96
Büyük hücreli karsinom	64 (33.5)	0.18	0.74	0.66	0.89
N2 hastalık pozitifliği	26 (13.6)	<0.001	2.36	0.003	2.13
PD-1 tümör hücresi ekspresyonu pozitifliği	62 (32.5)	<0.001	2.60	0.009	2.04
PD-1 lenfosit pozitifliği	102 (53.4)	<0.001	2.86	0.39	1.27
Nekroz pozitifliği	88 (46.1)	<0.001	3.45	<0.001	3.09

Ref: Referans değişken

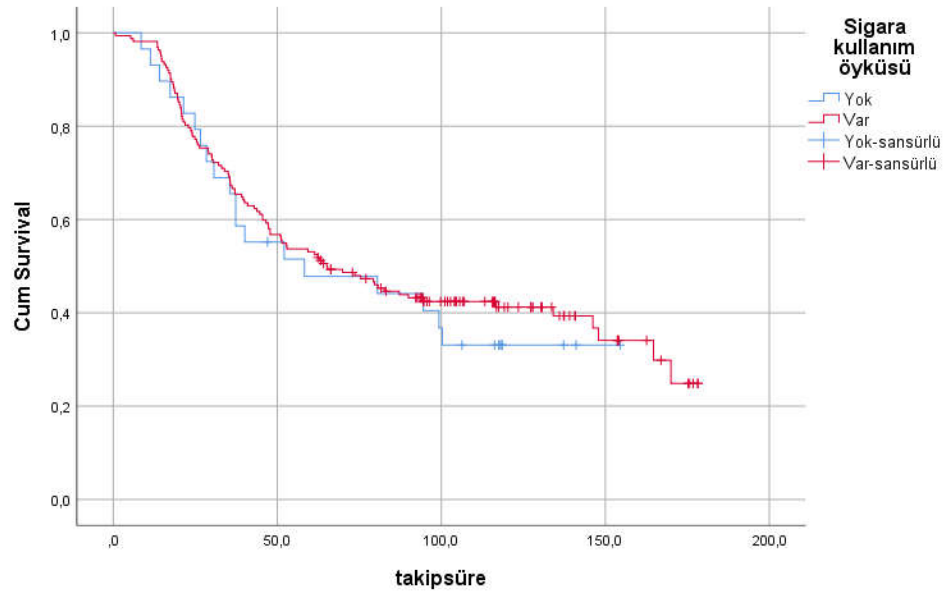
Şekil 18. Tüm KHDAK olgularında 65 yaş üstü ve altına göre sağkalımların karşılaştırılması



Şekil 19. Tüm KHDAK olgularında tümör boyutunun 5 cm'den küçük veya büyük olmasına göre sağkalımların karşılaştırılması



Şekil 20. Tüm KHDAK olgularında sigara kullanımına göre sağkalımların karşılaştırılması



Tüm olgular değerlendirildiğinde ortalanca (medyan) takip süresi, 63 ay (178.2-0.7 ay aralığında) idi.

5. TARTIŞMA

Kanser biyolojisinde gelişmeler kanserin oluşum mekanizmasına ışık tutmuş ve yeni tedavi seçenekleri sunmuştur. Akciğer kanserinin günümüzdeki tedavisi cerrahidir, ancak erken evre hastalar için yüz güldürücü sonuçlar vermektedir. Eşlik eden hastalıklar ya da ileri evre olması nedeni ile cerrahi uygulanamayan hastalar için tedavi kemoterapi ve/veya radyoterapidir.

İmmün kontrol noktalarının konağın kanserle mücadelesindeki önemi ve işlevi anlaşılmasından sonra bu sonuçların tedavi için kullanımı aşamasına geçilmiştir. Akciğer kanserinin tıbbi tedavisinde PD-1 ve PD-L1'i hedefleyen immün kontrol noktası inhibitörleri, ileri evre KHDAK tedavisinde yaşam süresine önemli ölçüde katkıda bulunduğu gösterilmiştir (71-74). Durvalumab, PACIFIC çalışmasında radyasyon tedavisi ile eş zamanlı olarak standart platin bazlı kemoterapiyi takiben ilerleme göstermeyen, lokal olarak ilerlemiş ve rezeke edilemeyen evre III KHDAK'li hastalarda konvansiyonel tedaviye göre progresyonsuz bir sağkalım avantajı göstermiştir. (74). Bu çalışmada, konvansiyonel kemoradyoterapi ve durvalumab ile anlamlı progresyonsuz bir sağkalım artışının (17 aya karşılık 6 ay) görülmesi günlük düşük doz RT protokolleri ile de immün yanıtın artabileceğini vurgulamaktadır. Ancak PACIFIC çalışmasında durvalumab ile elde edilen klinik fayda PD-L1 ekspresyonu ile ilişkili bulunmamıştır.İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin akciğer kanserinde kullanımı yaygınlaşmakta olup yalnızca opere edilemeyen (*inoperable*) akciğer kanseri olguları için değil aynı zamanda gerek preoperatif dönemde neoadjuvan tedavi gerekse postoperatif dönemde adjuvan tedavilerde için de uygulanmaktadır (75-77).

PD-1 ifadesinin prognostik ve/veya prediktif değeri hakkında çok az şey bilinmektedir. PACIFIC çalışması gibi geniş katılımlı bir çalışmada, PD-L1 ekspresyonu bulunmayan hastalarda da yanıt elde edilmesinin olası açıklaması, tümör hücrelerinde düşük derecede PD-L1 ekspresyonu olması ancak bunun güncel yöntemlerle saptanamaması olabilir (78).

Günümüzde ise immünoterapiye yanıt için genel kabul gören prediktif belirteç PD-L1 ekspresyonudur (79). PD-1 ve ligandları ile ilgili yapılan prognostik ve prediktif çalışmaların sonuçları da oldukça değişkendir. Yine de, şu anda mevcut olan PD-1 ve ligandlarının immünohistokimya testlerinin geçerliliğini belirlemek için ek doğrulama

alışmaları gerekli olabilir (80).

PD-1'in lenfositler üzerinde değeriendirilmesinin zorlukları ve immün hücre boyama değeriendirmesinin gözlemciler arası uyumunun düşük olması bunun nedenleri olabilir (81). PD-1, PD-L1 ve PD-L2'nin ifadesini düzenleyen mekanizmalar da tam olarak anlaşılamamıştır. Özellikle PD-L1 için, standardize testlerin olmaması, prediktif ve prognostik rolünün değeriendirilmesinde büyük bir zorluktur (82).

PD-1 ve ligandlarının ekspresyonunun tamamen rezeke edilmiş KHDAK hastalarının sonucu ile ilişkisini araştıran çalışmalar hız kazanmış ve prognostik önemlerine farklı vurgular yapılmıştır. (7-14, 83, 84).

Paulsen ve ark.'nın KHDAK tanılı ve akciğer rezeksiyon cerrahisi yapılmış 536 hastayı dahil ettiği çalışmasında, PD-1 ve PD-L1'in prognostik önemi değeriendirilmiş ve hem PD-1 hem PD-L2'nin sağkalım açısından çok değışkenli analizlerde bağımsız pozitif prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir (87). Avrupa kökenli olan ve 149 ve 271 olgu serilik iki çalışmada da PD-1 ve PD-L1 pozitif prognostik etki gözlenmiştir (10, 12).

Bununla birlikte Amerika, Avrupa ve Asya kıtasından 12 çalışmanın dahil edildiği meta analizde PD-L1 ligandının KHDAK için sağ kalım açısından prognostik değeriinin olmadığını ifade etmiştir. Ancak aynı meta analizdeki Çin kaynaklı çalışmada ise PD-L1 ekspresyonunun kötü prognostik etken olduğu ifade edilmiştir (85).

Zaric ve ark.'nın bir çalışmasında, adenokarsinom tanısı almış ve komplet rezeksiyon uygulanmış 159 hastada PD-1 ekspresyonunun hastalıksız ve genel sağkalım için bağımsız prognostik faktör olduğunu, PD-L1'in ise hastalıksız sağkalım ile korelasyon göstermediği ancak toplam sağkalım ile uyumlu olduğunu saptamışlardır (85). Her ne kadar biz de PD-1 ve PD-L1 ekspresyonunu genel sağkalımla ilişkili bilsak da çalışmamızın limitasyonların biri de hastalıksız sağ kalım verilerine sahip olmamamızdır.

Bizim alışmamızda komplet rezeksiyon uygulanmış akciğer adenokarsinomu, skuamöz hücreli karsinomu ve büyük hücreli karsinomlu hastalarda tümör hücreleri ve ve bağıışıklık hücreleri üzerindeki PD-1 ekspresyonunun genel sağkalım için negatif prognostik faktör olduğunu gösterdik. Benzer bir çalışmada, rezeksiyon

uygulanmış akciğer adenokarsinomlu hastalarda bağışıklık hücreleri üzerindeki PD-1 ekspresyonunun, hem nüksüz hem de genel sağkalım açısından bağımsız bir olumlu prognostik faktör olduğunu ifade etmiştir (85). Ayrıca bu çalışmada, PD-L1 ekspresyonu nüks olmaksızın sağkalım ile ilişkili değildi, ancak ile daha uzun yaşam süresi için korelasyon göstermişti. Bizim çalışmamızda adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinomda PD-L1 tümör ekspresyonunun sağkalım açısından negatif prognostik faktör iken PD-L1 lenfosit ekspresyonunun sağkalımı etkilemediğini gözledik. Parra ve ark.'nın çalışmasında PD-L1'in immünohistokimyasal tetkikinde farklı antikör klonları karşılaştırılmış ve çalışmanın sonucunda daha ileri tetkikler ve validasyon çalışmalarına gereksinim olduğu vurgulanmıştır (79).

Bizim çalışmamızla uyumlu olmayan komplet rezeke edilmiş KHDAK'li hastalarda PD-L1 protein ekspresyonu olumlu prognostik belirteç olarak tanımlayan çalışmalar literatürde mevcuttur (10, 81). Başka çalışmalar ise PD-L1 ekspresyonunu kötü prognoz ile ilişkilendirmiş (7-9) veya PD-L1 ekspresyonunun prognostik değerinin olmadığını göstermiştir (13, 79, 83).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, çalışmamız göstermiştir ki gerek PD-1 geni gerekse bu gene ait ligandların (PD-L1 ve PD-L2) komplet olarak rezeke edilen küçük hücreli dışı akciğer kanserinin prognozunda rol oynayabileceğini ve sağkalımda belirleyici rol olabileceğini öngörmekteyiz. Ancak bu rol, literatür eşliğinde değerlendirildiğinde daha ileri tetkikler ve standardizasyon ile doğrulama yapılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır. İmmünoterapi alanında görülen hızlı gelişmelere koşut olarak ilerleyen PD-1 ve onun ligandlarının biyobelirteç olarak kullanılması, akciğer kanserinin medikal tedavisinde ve cerrahi tedavisinde “hastaya özgü” klinik izlem programların oluşturulabilmesini, nükslerin veya metastazların öngörülmesini, ardından da gereken tedaviyi (gerek kemo/radyoterapi gerekse cerrahi girişimi) zamanında uygulama şansını verebilir. Bu amaçla farklı coğrafyalarda büyük merkezlerin konuyla ilgili spesifik çalışmaları geleceğe yön verebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Denoix PF. Enquête permanente dans les centres anti-cancéreux. Bull Inst Natl Hyg 1946;1: 70–7.
2. Mountain CF, Carr DT, Anderson WA. A system for the clinical staging of lung cancer. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1974;120:130-8.
3. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R ve ark.. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. J Thorac Oncol 2007; 2:706-14.
4. Fridman WH, Pages F, Sautes-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. Nat Rev Cancer 2012; 12:298-306.
5. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012;12:252-64.
6. Pirker R. Milestones in the systemic treatment of lung cancer. Memo. 2017;10:22-26.
7. Azuma K, Ota K, Kawahara A, Hattori S, Iwama E, Harada T, et al. Association of PD-L1 overexpression with activating EGFR mutations in surgically resected nonsmall-cell lung cancer. Ann Oncol. 2014;25:1935-40.
8. Yang CY, Lin MW, Chang YL, Wu CT, Yang PC. Programmed cell death-ligand 1 expression in surgically resected stage I pulmonary adenocarcinoma and its correlation with driver mutations and clinical outcomes. Eur J Cancer. 2014;50:1361-69.
9. Zhang Y, Wang L, Li Y, Pan Y, Wang R, Hu H ve ark.. Protein expression of programmed death 1 ligand 1 and ligand 2 independently predict poor prognosis in surgically resected lung adenocarcinoma. Onco Targets Ther. 2014;7:567-73.
10. Cooper WA, Tran T, Vilain RE, Madore J, Selinger C, Kohonen-Corish M ve ark. PD-L1 expression is a favorable prognostic factor in early stage non-small cell carcinoma. Lung Cancer. 2015;89:181-8.
11. Kim MY, Koh J, Kim S, Go H, Jeon YK, Chung DH. Clinicopathological analysis of PD-L1 and PD-L2 expression in pulmonary squamous cell carcinoma: Comparison with tumor-infiltrating T cells and the status of oncogenic drivers. Lung Cancer. 2015;88:24-33.
12. Schmidt LH, Kummel A, Gorlich D, Mohr M, Bröckling S, Mikesch JH ve ark. PD-1 and PD-L1 Expression in NSCLC Indicate a Favorable Prognosis in Defined Subgroups. PLoS One. 2015;10:1-15.
13. Ameratunga M, Asadi K, Lin X, Walkiewicz M, Murone C, Knight S ve ark. PD-L1 and Tumor Infiltrating Lymphocytes as Prognostic Markers in Resected NSCLC. PLoS One. 2016;11(4):e0153954.
14. Tsao MS, Le Teuff G, Shepherd FA, Landais C, Hainaut P, Filipits M ve ark. PD-L1 protein expression assessed by immunohistochemistry is neither prognostic nor predictive of benefit from adjuvant chemotherapy in resected non-small cell lung cancer. Ann Oncol. 2017;28:882-889.

15. World Health Organization (WHO). Cancer. <http://www.who.int/cancer/en/> (Erişim tarihi: 06.12.2022).
16. He J, Hu Y, Hu M, Li B. Development of PD-1/PD-L1 Pathway in Tumor Immune Microenvironment and Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer. *Sci Rep*. 2015;5:13110.
17. World Health Organization (WHO). Cancer Prevention. [İnternet] 2022. [Erişim tarihi: 06.12.2022] Erişim adresi: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_2
18. World Health Organization (WHO). Cancer Prevention. [İnternet] 2022. [Erişim tarihi: 06.12.2022] Erişim adresi: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1
19. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer. *Clinics in Chest Medicine* 2020;41(1), 1–24.
20. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A ve ark. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6): 394–424.
21. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). Ölüm ve ölüm nedenleri istatistikleri. [İnternet] 2022. [Erişim tarihi: 06.12.2022] Erişim adresi: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2019-33710>
22. World Health Organization (WHO). Tobacco. [İnternet] 2022. [Erişim tarihi: 06.12.2022] Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
23. Ng M, Freeman MK, Fleming TD, Robinson M, Dwyer-Lindgren L, Thomson B ve ark. Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012. *JAMA* 2014;311(2):183–92.
24. Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H ve ark. The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2014;9:1618–1624.
25. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *J. Clin. Oncol* 2013;31(8):992-1001.
26. Surveillance Epidemiology End Results (SEER) Program Research Data (1973-2015) [İnternet] 2022. [Erişim tarihi: 06.12.2022] Erişim adresi: www.seer.cancer.gov
27. Song MA, Benowitz NL, Berman M, Brasky TM, Cummings KM, Hatsukami DK ve ark.. Cigarette Filter Ventilation and its Relationship to Increasing Rates of Lung Adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(12):dix075.
28. Lewis DR, Check DP, Caporaso NE, Travis WD, Devesa SS. US lung cancer trends by histologic type. *Cancer*. 2014;120(18):2883-2892.
29. Cagle PT, Allen TC, Olsen RJ. Lung cancer biomarkers: present status and future developments. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(9):1191–98.
30. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, Marchetti A, Mok T, Novello S ve ark. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and

- molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(9):1681-90.
31. Kahveci K, Laçin MT. İmmün kontrol noktası inhibitörleri CTLA-4 ve PD-1/PD-L1'in immünoterapideki yeri. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2019;10(2): 210-8.
 32. Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases. 1893. *Clin Orthop Relat Res*. 1991;(262):3-11.
 33. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol*. 2016;39(1):98-106.
 34. Zou W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. *J. Nat Rev Cancer*. 2005;5;:263–74.
 35. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today*. 1996;17, 138–46.
 36. Gibney GT, Weiner LM, Atkins MB. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. *Lancet Oncol*. 2016;17(12):e542-e551.
 37. Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: a moving target in immunotherapy. *Blood*. 2018;131(1):58-67
 38. Foy SP, Mandl SJ, dela Cruz T, Cote JJ, Gordon EJ, Trent E ve ark. Poxvirus-based active immunotherapy synergizes with CTLA-4 blockade to increase survival in a murine tumor model by improving the magnitude and quality of cytotoxic T cells. *Cancer Immunol Immunother*. 2016;65(5):537–549.
 39. Nallasamy P, Chava S, Verma SS, Mishra S, Gorantla S, Coulter DW ve ark. PD-L1, inflammation, non-coding RNAs, and neuroblastoma: Immuno-oncology perspective. *Semin Cancer Biol*. 2018;52(Pt 2):53-65.
 40. Carosella ED, Ploussard G, LeMaout J, Desgrandchamps F. A Systematic Review of Immunotherapy in Urologic Cancer: Evolving Roles for Targeting of CTLA-4, PD-1/PD-L1, and HLA-G. *Eur Urol*. 2015;68(2):267-279.
 41. Goldrath AW, Bevan MJ. Selecting and maintaining a diverse T-cell repertoire. *Nature*. 1999;402:255–62
 42. Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:515–48.
 43. Allard B, Aspeslagh S, Garaud S, Dupont FA, Solinas C, Kok M ve ark. Immuno-oncology-101: overview of major concepts and translational perspectives. *Semin Cancer Biol*. 2018;52(Pt 2):1-11.
 44. Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. *Immunol Rev*. 2008;224:166–82.
 45. Chowdhury F, Dunn S, Mitchell S, Mellows T, Ashton-Key M, Gray JC. PD-L1 and CD8+PD1+ lymphocytes exist as targets in the pediatric tumor microenvironment for immunomodulatory therapy. *OncoImmunology*. 2015;4(10):e1029701.
 46. Ott P A, Hodi FS, Robert C. CTLA-4 and PD-1/PDL1 blockade: New immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. *Clinical Cancer Research*. 2013;19(19):5300–09.

47. Taube JM, Galon J, Sholl LM, Rodig SJ, Cottrell TR, Giraldo ve ark. Implications of the tumor immune microenvironment for staging and therapeutics. *Mod Pathol*. 2018;31(2):214–34.
48. Şimşek M, Tekin SB, Bilici M. Immunological Agents Used in Cancer Treatment. *Eurasian J Med*. 2019;51(1): 90–94.
49. Shinohara T, Taniwaki M, Ishida Y, Kawaichi M, Honjo T. Structure and chromosomal localization of the human PD-1 gene (PDCD1). *Genomics*. 1994;23(3):704–6.
50. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008;26:677-704.
51. Syn NL, Teng MWL, Mok TSK, Soo RA. De-novo and acquired resistance to immune checkpoint targeting. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):e731-e741.
52. Fife BT, Pauken KE. The role of the PD-1 pathway in autoimmunity and peripheral tolerance. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011;1217(1):45–59.
53. Chemnitz JM, Parry RV, Nichols KE, June CH, Riley JL (July 2004). SHP-1 and SHP-2 Associate with Immunoreceptor Tyrosine-Based Switch Motif of Programmed Death 1 upon Primary Human T Cell Stimulation, but Only Receptor Ligation Prevents T Cell Activation. *Journal of Immunology*. 2004;173(2):945–54.
54. Hamanishi J, Mandai M, Matsumura N, Abiko K, Baba T, Konishi I. PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment: perspectives and issues. *International Journal of Clinical Oncology*. 2016;21(3):462–473.
55. Butte MJ, Peña-Cruz V, Kim MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. Interaction of Human PD-L1 and B7-1. *Molecular Immunology*. 2008;45(13):3567–72.
56. Sheppard KA, Fitz LJ, Lee JM, Benander C, George JA, Wooters J ve ark.. PD-1 inhibits T-cell receptor induced phosphorylation of the ZAP70/CD3zeta signalosome and downstream signaling to PKCtheta. *FEBS Letters*. 2005; 574 (1–3): 37–41.
57. Razaghi A, Mansouri L, Brodin O, Björnstedt M and Lundahl J. Soluble PD-L1 Expression After Intravenous Treatment of Cancer Patients With Selenite in Phase I Clinical Trial. *Front. Oncol*. 2022; 12: 906134.
58. Chen L. Co-inhibitory molecules of the B7-CD28 family in the control of T-cell immunity. *Nature Reviews. Immunology*. 2004; 4(5): 336–47.
59. Latchman Y, Wood CR, Chernova T, Chaudhary D, Borde M, Chernova I ve ark. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation". *Nature Immunology*. 2001; 2(3): 261–8.
60. Messal N, Serriari NE, Pastor S, Nunès JA, Olive D. PD-L2 is expressed on activated human T cells and regulates their function. *Molecular Immunology*. 2011; 48(15–16): 2214–9.
61. Yearley JH, Gibson C, Yu N, Moon C, Murphy E, Juco J, ve ark.. PD-L2 Expression in Human Tumors: Relevance to Anti-PD-1 Therapy in Cancer Clinical Cancer Research. 2017; 23(12): 3158–67.
62. Ghiotto M, Gauthier L, Serriari N, Pastor S, Truneh A, Nunès JA, Olive D. PD-L1 and PD-L2 differ in their molecular mechanisms of interaction with PD-1. *Int Immunol*. 2010 Aug; 22(8): 651-60.
63. Wang ZL, Li GZ, Wang QW, Bao ZS, Wang Z, Zhang CB, Jiang T. PD-L2 expression is correlated with the molecular and clinical features of

- glioma, and acts as an unfavorable prognostic factor. *Oncoimmunology*. 2018; 8(2): e1541535.
64. Yang H, Zhou X, Sun L, Mao Y. Correlation Between PD-L2 Expression and Clinical Outcome in Solid Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*. 2019; 9: 47.
 65. Tobin JW, Keane C, Gunawardana J, Mollee P, Birch S, Hoang T ve ark. Outcomes of stage I/II follicular lymphoma in the PET era: an international study from the Australian Lymphoma Alliance. *Journal of Clinical Oncology*. 2019; 37(34): 3300–9.
 66. Obeid JM, Erdag G, Smolkin ME, Deacon DH, Patterson JW, Chen L ve ark. PD-L1, PD-L2 and PD-1 expression in metastatic melanoma: Correlation with tumor-infiltrating immune cells and clinical outcome. *Oncoimmunology*. 2016; 5(11): e1235107.
 67. Bernardi FDC, Bernardi MDC, Takagaki T, Siqueira SAC, Dolhnikoff M. Lung cancer biopsy: Can diagnosis be changed after immunohistochemistry when the H&E-Based morphology corresponds to a specific tumor subtype? *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73:e361.
 68. Shinchi Y, Komohara Y, Yonemitsu K, Sato K, Ohnishi K ve ark. Accurate expression of PD-L1/L2 in lung adenocarcinoma cells: A retrospective study by double immunohistochemistry. *Cancer Sci* 2019; 110(9): 2711–21.
 69. Takamori S, Takada K, Azuma K, Jogo Y, Kinoshita F, Kozuma Y ve ark. Prognostic Impact of PD-L2 Expression and Association with PD-L1 in Patients with Small-cell Lung Cancer. *Anticancer Res* 2018; 38(10): 5903–07.
 70. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE ve ark. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373: 1627-39.
 71. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387: 1540-50.
 72. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017; 389: 255-65.
 73. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R ve ark.; PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1919-29.
 74. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L ve ark.; EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15 – PEARLS/KEYNOTE-091 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022; 23(10): 1274-86.
 75. Double Blind Placebo Controlled Controlled Study of Adjuvant MEDI4736 In Completely Resected NSCLC. [İnternet] 2022. [Erişim

tarihi: 06.12.2022] Erişim adresi:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02273375>.

76. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csösz T, Vynnychenko I, Goloborodko O ve ark.; IMpower010 Investigators. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021; 398(10308): 1344-57.
77. Mayne NR, Potter AL, Bharol K, Darling AJ, Raman V, Cao C ve ark. Perioperative Outcomes and Survival After Preoperative Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2022; 113(6): 1811-20.
78. Uruga H, Mino-Kenudson M. Predictive biomarkers for response to immune checkpoint inhibitors in lung cancer: PD-L1 and beyond. *Virchows Arch*. 2021;478(1):31-44.
79. Parra ER, Villalobos P, Mino B, Rodriguez-Canales J. Comparison of Different Antibody Clones for Immunohistochemistry Detection of Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) on Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2018; 26: 83-93.
80. Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, Ranger-Moore J, Jansson M, Kulangara K ve ark. PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. *J Thorac Oncol*. 2017;1 2: 208-22.
81. Kerr KM, Tsao MS, Nicholson AG, Yatabe Y, Wistuba II, Hirsch FR; IASLC Pathology Committee. Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry in Lung Cancer: In what state is this art?. *J Thorac Oncol*. 2015; 10(7): 985-89.
82. Uruga H, Bozkurtlar E, Huynh TG, Muzikansky A, Goto Y, Gomez-Caraballo M ve ark. Programmed Cell Death Ligand (PD-L1) Expression in Stage II and III Lung Adenocarcinomas and Nodal Metastases. *J Thorac Oncol*. 2017; 12: 458-66.
83. Paulsen EE, Kilvaer TK, Khanekhenari MR, Al-Saad S, Hald SM, Andersen S ve ark. Assessing PD-L1 and PD-1 in Non- Small Cell Lung Cancer: A Novel Immunoscore Approach. *Clin Lung Cancer*. 2017; 18: 220-33.
84. Zhong A, Xing Y, Pan X, Shi M, Xu H. Prognostic value of programmed cell death-ligand 1 expression in patients with non-small-cell lung cancer: evidence from an updated meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2015; 8: 3595-601.
85. Zaric B, Brcic L, Buder A, Brandstetter A, Buresch JO, Taint S, et al. PD-1 and PD-L1 Protein Expression Predict Survival in Completely Resected Lung Adenocarcinoma. *Clin Lung Cancer*. 2018; 19(6): e957–e63.

8. EKLER

8.1. ETİK KURUL ONAYI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

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

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	1227-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ AKADEMİK AMAÇLI ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Mesane Kanseri İmmüterapiye Yanıtta Kanser Kök Hücrelerinin Rolü
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Safiye AKTAŞ Onkoloji Enstitüsü
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

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

	Karar No:2018/02-33	Tarih:18.01.2018
KARAR BİLGİLERİ	Prof.Dr.Ilhan ÖZTOP'un sorumlusu olduğu "Akciğer Kanseri ve Programlanmış Hücre Ölüm Proteinlerinin Klinik Önemi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Gül ERGÖR (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sevinç ERASLAN	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU	Patoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sefa KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ayhan ABACI	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.M.Aylin ARICI	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	H ☒	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	

8.2. ARBİS ÖZGEÇMİŞ



OZAN USLUER

Kişisel Bilgiler

İletişim Bilgileri

İletişim Adresi

Telefon

E-posta

İnternet Sayfası

Öğrenim Bilgileri

08 Ağustos 1999 - 08 Ağustos 2003 (4 yıl 1 ay)
DİĞER (Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi),
TÜRKİYE
DİĞER, DİĞER
Eğitim Alt Alanı: GÖĞÜS CERRAHİİ
Diploma Numarası: 2279

Deneyim / İşyeri Bilgileri

01 Ocak 1998 - Şu Anda (25 yıl 2 ay) (Tam Zamanlı)
TEKNİK PERSONEL, DOÇ. DR., DİĞER (İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi)

Yabancı Dil Bilgileri

İNGİLİZCE (Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: İyi)

Bilimsel Teknolojik Faaliyet Alanları

Anahtar Kelimeler

Göğüs Cerrahisi
Onkolojik Cerrahi
Temel Onkoloji

Ar-Ge Yetkinlik

Kitaplar

O. USLUER & O. AKÇAY, Akciğer ve Plevra Tümörleri için TNM Sınıflaması 7. Baskı,
Staging Manual in Thoracic Oncology(62 - 72), ISBN: 978-0-9799274-3-0: Meta
Basım Matbaacılık Hizmetleri, Kitapta Bölüm.

Makaleler

Ş. KAYA, T. İ. AKÇAM, O. AKÇAY, K. C. CEYLAN, Ö. SAMANCILAR & O. USLUER, Does
tumor volume affect survival in patients with operated early-stage non-small-cell
lung cancer?, TÜRK GÖĞÜS KALP DAMAR CERRAHİSİ DERGİSİ-TURKISH JOURNAL
OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY, 2017, 1301-5680, 25, 4, 633-
637.

S. O. KAYA, S. O. KAYA, T. I. AKCAM, T. I. AKCAM, K. C. CEYLAN, K. C. CEYLAN, O. SAMANCILAR, O. SAMANCILAR, O. OZTURK, O. OZTURK, O. USLUER & O. USLUER, Is preoperative protein-rich nutrition effective on postoperative outcome in non-small cell lung cancer surgery? A prospective randomized study, JOURNAL OF CARDIOTHORACIC SURGERY, 2016, 1749-8090, 11.

O. USLUER, O. USLUER, S. O. KAYA, S. O. KAYA, A. UCVET, A. UCVET, S. GURSOY & S. GURSOY, Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a retrospective analysis of 228 patients, TURK GOGUS KALP DAMAR CERRAHISI DERGISI-TURKISH JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY, 2015, 1301-5680, 23, 3, 507-513.

S. GURSOY, S. GURSOY, O. USLUER, O. USLUER, A. UCVET, A. UCVET, S. YAZGAN, S. YAZGAN, B. YOLDAS, B. YOLDAS, T. YAGCI & T. YAGCI, Factors Effecting Long-term Survival in Operated Large Cell Carcinoma of the Lung, UHOD-ULUSLARARASI HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ DERGISİ, 2015, 1306-133X, 25, 4, 254-262.

S. O. KAYA, S. O. KAYA, O. SAMANCILAR, O. SAMANCILAR, O. USLUER, O. USLUER, T. ACAR, T. ACAR, A. G. YENER & A. G. YENER, Giant Cavernous Haemangioma of the Anterior Mediastinum, EURASIAN JOURNAL OF MEDICINE, 2015, 1308-8734, 47, 3, 216-217.

S. YAZGAN, S. GURSOY, O. USLUER & Ö. AHMET, Hydatid cyst with intracavitary fungal ball Does it require lung resection, JOURNAL OF RESEARCH IN MEDICAL SCIENCES, 2015, 1735-1995, 20, 2, 204-205.

S. YAZGAN, S. YAZGAN, S. GURSOY, S. GURSOY, O. USLUER, O. USLUER, A. UCVET & A. UCVET, Hydatid cyst with intracavitary fungal ball: Does it require lung resection?, JOURNAL OF RESEARCH IN MEDICAL SCIENCES, 2015, 1735-1995, 20, 2, 204-205.

O. USLUER, O. USLUER, S. O. KAYA & S. O. KAYA, Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal lymphadenopathy: effect of the learning curve, INTERACTIVE CARDIOVASCULAR AND THORACIC SURGERY, 2014, 1569-9293, 19, 4, 693-695.

K. C. CEYLON, K. C. CEYLON, D. AKPINAR, D. AKPINAR, H. POLAT, H. POLAT, O. SAMANCILAR, O. SAMANCILAR, O. USLUER, O. USLUER, H. ALPER, H. ALPER, S. O. KAYA & S. O. KAYA, Hydatid cyst of the pulmonary artery, TURK GOGUS KALP DAMAR CERRAHISI DERGISI-TURKISH JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY, 2014, 1301-5680, 22, 1, 202-204.

S. OZGUR, Ş. Ö. KAYA, O. USLUER & T. ÖZTÜRK, Neoadjuvant chemotherapy is a risk factor for bronchopleural fistula after pneumonectomy for non small cell lung cancer, Polish Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2014, 1731-5530, 11, 1, 40-43.

O. AKÇAY, O. USLUER, Ö. SAMANCILAR, Ş. Ö. KAYA, Ş. ÜNSAL & A. G. YENER, Postoperatif Geçici Horner Sendromu Gelişen Posterior Mediastinal Kitle Nörolemmoma, İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi, 2014, 1300-4115, 28, 1, 61-64.

B. KOMURCUOĞLU, B. KOMURCUOĞLU, A. K. ÇIRAK, A. K. ÇIRAK, S. C. KIRAKLI, S. C. KIRAKLI, G. POLAT, G. POLAT, N. YÜCEL, N. YÜCEL, O. USLUER, O. USLUER, O. ERER, O. ERER, G. BALCI, G. BALCI, M. GAYAF, M. GAYAF, F. GULDAVAL, F. GULDAVAL, S. AKTOGU, S. AKTOGU, S. GUCLU, S. GUCLU, A. OZSOZ, A. OZSOZ, H. HALILCOLAR & H. HALILCOLAR, Prognostic factors affecting survival in malignant pleural mesothelioma: analysis of 125 subjects, TUMORI, 2014, 0300-8916, 100, 1, 55-59.

B. KÖMÜRCÜOĞLU, A. K. ÇIRAK, S. C. KIRAKLI, G. POLAT, N. YÜCEL, O. USLUER, O. ERER, G. BALCI, M. GAYAF, F. GULDAVAL, S. GÜÇLÜ, S. AKTOGU, A. ÖZSÖZ & H. HALILCOLAR, Prognostic factors affecting survival in malignant pleural mesothelioma analysis of 125 subjects, TUMORI, 2014, 0300-8916, 100, 1, 55-

O. USLUER, Ş. Ö. KAYA, Ö. SAMANCILAR, K. C. CEYLAN & S. GÜRSOY, THORACIC SURGERY The effect of preoperative albendazole treatment on the cuticular membranes of pulmonary hydatid cysts should it be administered preoperatively, Polish Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2014, 1731-5530, 11, 1, 26-29.

K. C. CEYLAN, K. C. CEYLAN, S. O. KAYA, S. O. KAYA, O. SAMANCILAR, O. SAMANCILAR, O. USLUER, O. USLUER, S. GÜRSOY, S. GÜRSOY, A. UCVET & A. UCVET, Intraoperative management of tracheobronchial rupture after double-lumen tube intubation, SURGERY TODAY, 2013, 0941-1291, 43, 7, 757-762.

T. ALAR, T. ALAR, K. C. CEYLAN, K. C. CEYLAN, E. DUMAN, E. DUMAN, O. USLUER, O. USLUER, O. BASOK & O. BASOK, Is Acrylate Co-monomer (Glubran-2) Useful in the Prevention of Prolonged Air Leaks After Pulmonary Lobectomy?, INDIAN JOURNAL OF SURGERY, 2013, 0972-2068, 75, 5, 373-376.

O. USLUER, O. AKÇAY, Ö. SAMANCILAR & Ş. Ö. KAYA, Lung resection and application of latissimus dorsi muscle flap for pulmonary aspergilloma Case report, Dicle Medical Journal/Dicle Tıp Dergisi, 2013, 13002945, 40, 2, 310-312.

S. O. KAYA, S. O. KAYA, S. SEVİNC, S. SEVİNC, K. C. CEYLAN, K. C. CEYLAN, O. USLUER, O. USLUER, S. UNSAL & S. UNSAL, One-Stoma Carinoplasty Right Upper Sleeve Lobectomy with Hemiarinectomy for Resection of Right-Tracheobronchial-Angle Tumors, TEXAS HEART INSTITUTE JOURNAL, 2013, 0730-2347, 40, 4, 435-438.

O. AKÇAY, O. USLUER, Ö. SAMANCILAR, Ş. Ö. KAYA, Ş. ÜNSAL & A. G. YENER, Künt Toraks Travması Sonrası Bilateral Travmatik Şilotoraks Olgu Sunumu, İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi, 2012, 1300-4115, 26, 3, 213-215.

Ö. SAMANCILAR, S. O. KAYA, K. C. CEYLAN, O. USLUER & A. G. YENER, The effect of TTF 1 expression on ipsilateral mediastinal nodal N2 metastases in primary adenocarcinoma of the lung, Współczesna Onkologia, 2012, 1428-2526, 6, 16, 516-519.

O. SAMANCILAR, O. SAMANCILAR, S. O. KAYA, S. O. KAYA, K. C. CEYLAN, K. C. CEYLAN, O. USLUER, O. USLUER, A. G. YENER & A. G. YENER, The effect of TTF-1 expression on ipsilateral mediastinal nodal (N2) metastases in primary adenocarcinoma of the lung, WSPOLCZESNA ONKOLOGIA-CONTEMPORARY ONCOLOGY, 2012, 1428-2526, 16, 6, 516-519.

K. C. CEYLAN, K. C. CEYLAN, D. AKPINAR, D. AKPINAR, O. USLUER, O. USLUER, S. ERMECE, S. ERMECE, A. OZSOZ, A. OZSOZ, O. BASOK & O. BASOK, Tracheal mucoepidermoid carcinoma: a rare case report, TURK GOGUS KALP DAMAR CERRAHISI DERGISI-TURKISH JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY, 2012, 1301-5680, 20, 4, 941-943.

O. USLUER, O. USLUER, S. O. KAYA, S. O. KAYA, O. SAMANCILAR, O. SAMANCILAR, K. C. CEYLAN, K. C. CEYLAN, S. UNSAL & S. UNSAL, COMPARISON OF THE SURVIVALS OF THE SUBGROUPS OF STAGE IIA ACCORDING TO NEW TNM STAGING, JOURNAL OF THORACIC ONCOLOGY, 2011, 1556-0864, 6, 6, 5913-5914.

S. KOYUNCU, S. KOYUNCU, O. USLUER, O. USLUER, M. CAN, M. CAN, S. DEMİC, S. DEMİC, S. ICLİ, S. ICLİ, N. S. SARICİFTCİ & N. S. SARICİFTCİ, Electrochromic and electroluminescent devices based on a novel branched quasi-dendritic fluorene-carbazole-2,5-bis(2-thienyl)-1H-pyrrole system, JOURNAL OF MATERIALS CHEMISTRY, 2011, 0959-9428, 21, 8, 2684-2693.

O. USLUER, O. USLUER, S. O. KAYA, S. O. KAYA, O. SAMANCILAR, O. SAMANCILAR, K. C. CEYLAN, K. C. CEYLAN, S. SEVINC & S. SEVINC, IS THERE A SURVIVAL DIFFERENCE BETWEEN THE PREVIOUS AND NEW T STAGES OF THE OPERATED NO NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS ?, JOURNAL OF THORACIC ONCOLOGY, 2011, 1556-0864, 6, 6, S1321-S1321.

O. USLUER, O. USLUER, S. O. KAYA, S. O. KAYA, O. SAMANCILAR, O. SAMANCILAR, K. C. CEYLAN, K. C. CEYLAN, S. SEVINC & S. SEVINC, THE EFFECT OF THE NUMBER OF LYMPH NODES DISSECTED ON SURVIVAL IN OPERATED NO NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS, JOURNAL OF THORACIC ONCOLOGY, 2011, 1556-0864, 6, 6, S914-S914.

O. SAMANCILAR, O. SAMANCILAR, K. C. CEYLAN, K. C. CEYLAN, O. USLUER, O. USLUER, S. O. KAYA, S. O. KAYA, A. G. YENER & A. G. YENER, THE EFFECT OF TTF-1 PROTEIN EXPRESSION ON N2 STATUS IN PRIMARY ADENOCARCINOMA OF THE LUNG, JOURNAL OF THORACIC ONCOLOGY, 2011, 1556-0864, 6, 6, S744-S744.

K. C. CEYLAN, D. AKPINAR, O. USLUER, Ş. ÜNSAL, H. POLAT & Z. A. DİNÇ, Trakea Leiomyomu Olgu Sunumu, Solunum, 2011, 2148-3620, 13, 2, 125-127.

O. USLUER, O. USLUER, K. C. CEYLAN, K. C. CEYLAN, S. KAYA, S. KAYA, S. SEVINC, S. SEVINC, S. GURSOY & S. GURSOY, Surgical Management of Pulmonary Hydatid Cysts Is Size an Important Prognostic Indicator?, TEXAS HEART INSTITUTE JOURNAL, 2010, 0730-2347, 37, 4, 429-434.

O. AKÇAY, O. USLUER, Ö. SAMANCILAR, Ş. Ö. KAYA, Ş. ÜNSAL & A. G. YENER, Akciğerin Primer Lenfoması, İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi, 2009, 1300-4115, 23, 3, 145-149.

K. C. CEYLAN, K. C. CEYLAN, S. O. KAYA, S. O. KAYA, O. USLUER, O. USLUER, H. POLAT & H. POLAT, Lung cancer, tuberculosis and neoadjuvant therapy: the potential misleading triad, JOURNAL OF THORACIC ONCOLOGY, 2009, 1556-0864, 4, 9, S834-S834.

A. E. ERBAYCU, B. SALIK, O. USLUER, Z. A. DİNÇ, M. DELİBAŞ, M. GÜLPEK, F. TUŞSAVUL & S. Z. GÜÇLÜ, Radyolojik Olarak Plevral Mezotelyomayı Taklit Eden Metastatik Renal Hücreli Karsinom, Fırat Tıp Dergisi, 2009, 2147-124X, 14, 2, 129-131.

O. AKÇAY, O. USLUER, Ö. SAMANCILAR, Ş. Ö. KAYA, Ş. ÜNSAL & A. G. YENER, Soliter Pulmoner Nodüllerde Cerrahi, İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi, 2009, 1300-4115, 23, 2, 67-70.

K. C. CEYLAN, T. ÖZTÜRK, O. USLUER & O. BAŞOK, İntralober Akciğer Sekestrasyonu, Ege Tıp Dergisi, 2008, 1016-9113, 47, 3, 201-202.

U. YILMAZ, M. BOZKURT, M. AKÇAOĞLU, İ. ÜNSAL, O. USLUER, O. BAŞOK & H. HALİLÇOLAR, Recurrent and unresectable pericardial hydatid cyst, Turkish Respiratory Journal, 2007, 2148-7197, 8, 3, 108-109.

O. USLUER, Ş. Ö. KAYA, A. ÜÇVET & S. GURSOY, Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration biopsy EBUS TBNA A retrospective analysis of 228 cases, Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 1900, 1301-5680.

O. AKÇAY, O. USLUER, Ö. SAMANCILAR, Ş. Ö. KAYA, Ş. ÜNSAL & A. G. YENER, Nadir görülen bir pulmoner metastaz Dermatofibrosarkoma protuberans, İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi, 1900, 1300-4115.

O. USLUER, Ş. Ö. KAYA, Ö. SAMANCILAR, O. AKÇAY & S. GURSOY, The Effect of the Number of Dissected Lymph Nodes on Survival in Patients Operated on for T1a T2a N0 Non Small Cell Lung Cancer, Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular

Surgery, 1900, 1301-5680.

Bildiriler

O. USLUER, ERKEN EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ OLGULARDA TUMÖR VOLUMÜ SAĞKALIMA ETKİLİ Mİ?, Davetli Konuşmacı, 8. ULUSAL GÖĞÜS CERRAHİSİ KONGRESİ, 23 Nisan 2015, 26 Nisan 2015.

S. YAZGAN, M. ÜNAL, E. Y. ŞİRZAL, S. GÜRSOY, A. ÜÇVET & O. USLUER, Kist Hidatik Zemininde Gelişmiş Mantar Topu Aspergilloma, Basılı-Elektronik, Türk Toraks Derneği 17. Yıllık Kongresi, 02 Nisan 2014, 04 Nisan 2014, 1735-1995, 20, 2, 204 - 205.

S. YAZGAN, M. ÜNAL, E. Y. ŞİRZAL, S. GÜRSOY, A. ÜÇVET & O. USLUER, Kist Hidatik Zemininde Gelişmiş Mantar Topu Aspergilloma, Basılı-Elektronik, Türk Toraks Derneği 17. Yıllık Kongresi, 02 Nisan 2014, 04 Nisan 2014, 1735-1995, 20, 2, 204 - 205.

S. AKŞİT, B. KÖMÜRCÜOĞLU, A. K. ÇIRAK, O. F. ERER, M. GAYAF, S. Z. GÜÇLÜ, F. GÜLDAVAL, M. GÜLPEK, B. GÜMÜŞ, H. HALİÇOLAR, Ş. Ö. KAYA, S. ÖZKAN, A. ÖZSÖZ, O. USLUER, G. E. POLAT & N. C. YÜCEL, Malign Pevral Mezotelyomada Yaşam Süresini Etkileyen Prognostik Faktörler 125 Olgunun Analizi, Elektronik, TÜSAD 33. Ulusal Kongresi, 15 Ekim 2011, 17 Ekim 2011, 0300-8916, 100, 1, 55 - 9.

K. C. CEYLAN, Ş. Ö. KAYA, Ö. SAMANCILAR, O. USLUER, S. GÜRSOY & A. ÜÇVET, Intraoperative Management of Tracheobronchial Ruptures After Double lumen Tube Intubation, Elektronik, European Respiratory Society 21st Annual Congress, 24 Eylül 2011, 26 Eylül 2011, 0941-1291, 43, 7, 757 - 762.

K. C. CEYLAN, Ş. Ö. KAYA, Ö. SAMANCILAR, O. USLUER, S. GÜRSOY & A. ÜÇVET, The Effect of Preoperative Albendazole Treatment on the Cuticular Membrane of the Hydatid Cysts, Basılı-Elektronik, European Respiratory Society 21st Annual Congress, 24 Eylül 2011, 26 Eylül 2011, 11, 1, 26 - 29.

O. USLUER, Ş. Ö. KAYA, Ö. SAMANCILAR, K. C. CEYLAN & S. SEVİNÇ, The Effect of TTF 1 Protein Expression on N2 Status in Primary Adenocarcinoma of the Lung, Basılı-Elektronik, 14th World Conference of Lung Cancer, 03 Temmuz 2011, 05 Temmuz 2011, 6, 16, 516 - 519.

K. C. CEYLAN, Ş. Ö. KAYA, T. ÖZTÜRK, O. USLUER, Ş. ÜNSAL & S. SEVİNÇ, Mediastinal Lenfadenopati Tanı ve Evrelemesinde Endobronşial Ultrason Rehberliğinde Transbronşial İğne Aspirasyonu Tek Merkezli Çalışmada Öğrenim Eğrisi, Basılı, Ulusal Toraks Maligniteleri Kongresi, 10 Mayıs 2011, 12 Mayıs 2011, 19, 4, 693 - 695.

O. USLUER, Ş. Ö. KAYA, Ö. SAMANCILAR, K. C. CEYLAN & Z. A. DİNÇ, Akciğer Hidatik Kist Kütiküler Membranına Preoperatif Albendazol Tedavisinin Etkisi, Elektronik, 6. Ulusal Göğüs Cerrahisi Kongresi, 28 Nisan 2011, 01 Mayıs 2011, 1, 26 - 29.

O. USLUER, Ş. Ö. KAYA, Ö. SAMANCILAR, K. C. CEYLAN & Z. A. DİNÇ, Primer Akciğer Adenokarsinomunda TTF 1 Protein Ekspresyonunun N2 Durum Üzerine Etkisi, Elektronik, 6. Ulusal Göğüs Cerrahisi Kongresi, 28 Nisan 2011, 01 Mayıs 2011, 6, 16, 516 - 519.

O. USLUER, Ş. Ö. KAYA, Ö. SAMANCILAR, K. C. CEYLAN & Z. A. DİNÇ, Torasik Paraspinal Kaslarda Yerleşen İntramuskuler Miksoma Olgu Sunumu, Elektronik, 6. Ulusal Göğüs Cerrahisi Kongresi, 28 Nisan 2011, 01 Mayıs 2011, 3, 3, 104 - 107.

O. USLUER, Ş. Ö. KAYA, Ö. SAMANCILAR, K. C. CEYLAN & Z. A. DİNÇ, Çift Lümenli Entübasyon Sonrası Görülen Trakeobronşiyal Ruptürlerin İntraoperatif Yönetimi, Basılı-Elektronik, 6. Ulusal Göğüs Cerrahisi Kongresi, 28 Nisan 2011, 01 Mayıs 2011, 43, 7, 757 - 762.

Sayfa 5 / 6

Oluşturma Zamanı: 08 Şubat 2023 14:54:26

K. C. CEYLAN, H. POLAT, O. USLUER, Ş. ÜNSAL, D. BARUT, Z. A. DİNÇ & O. BAŞOK, Primer Pulmonary Lenfoma A Rare Case Report, Basılı-Elektronik, 18th Wold Congress World Society of Cardio-Thoracic Surgeons, 30 Nisan 2008, 02 Mayıs 2008, 1300-4115, 23, 3, 145 - 149.

S. YAZGAN, S. GÜRSOY, O. USLUER, M. S. YALDIZ & O. BAŞOK, Malign Plevral Effüzyonlarda Tüp Torakostomi Yolu ile Talk Plöredex Uygulaması 40 Olgu, Basılı, Toraks Derneği 6. Yıllık Kongresi 23-26 Nisan 2003, 25 Nisan 2003, 27 Nisan 2003, 1300-4115, 15, 1, 22 - 26.

Yönetilen Tezler

N. SERTBAŞ (Tez Yazarı) , O. USLUER (Tez Danışmanı) , Tanısal göğüs cerrahisinde uyanık vats'ın etkinliği, 2022.

S. U. ÇALIŞKAN (Tez Yazarı) , O. USLUER (Tez Danışmanı) , Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu tanısıyla opere edilen erken evre olgularda, albumin-alkalen fostataz oranının prognostik faktör olarak etkinliğinin değerlendirilmesi, 2020.

TÜBİTAK Burs ve Destekleri

Panelistlik/İzleyicilik/Raportörlük Sayısı

Hakemlik/Panelistlik/Dış Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
İzleyicilik/Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
Raportörlük Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0

8.3. TEZDEN TÜRETİLEN MAKALELER VE SÖZEL SUNUMLAR

SCIE DERGİDE YAYINLANMIŞ 1. İSİM ARAŞTIRMA MAKALESİ-1

Türk Gogus Kalp Dama 2016;24(1):76-82
doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2016.10813

Original Article / Özgün Makale

The effect of the number of dissected lymph nodes on survival in patients operated on for T_{1a}-T_{2a} N₀ non-small cell lung cancer

T_{1a}-T_{2a} N₀ küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeni ile ameliyat edilmiş hastalarda diseke edilen lenf nodu sayısının sağkalım üzerine etkisi

Ozan Usluer, Şeyda Örs Kaya, Özgür Samancılar, Onur Akçay, Soner Gürsoy

Department of Thoracic Surgery, Dr. Suat Seren Chest Diseases and Surgery Training and Research Hospital, İzmir, Turkey

ABSTRACT

Background: This study aims to investigate the effect of the number of dissected lymph nodes on survival in patients operated on for T_{1a}-T_{2a} N₀ non-small cell lung cancer.

Methods: The medical records and follow-up data of patients operated on for non-small cell lung cancer between January 2005 and December 2009 were analyzed retrospectively. One hundred and forty-one patients (128 males, 13 females; mean age 63±8.7 years; range 37 to 82 years) who did not receive neoadjuvant treatment, with pathological stage of T_{1a}N₀M₀, T_{1b}N₀M₀, and T_{2a}N₀M₀ (stage I according to seventh edition of tumor-node-metastasis classification of malignant tumors), and who were performed lobectomy or pneumonectomy and mediastinal lymph node dissection were included in this study. The significance between the total number of dissected lymph nodes from both N₁ and N₂ stations and the survival of the patients were evaluated. The patients were divided into two groups: Group A included the patients having less than nine lymph nodes dissected, whereas group B included the patients with nine or more dissected nodes. Survival rates of the two groups were compared.

Results: The survival rate was lower in group A compared to that of group B and the difference was statistically significant. The multivariate Cox regression analysis demonstrated that the number of dissected lymph nodes (in addition to age, gender, T stage, type of resection, and histopathologic subtype) was an independent prognostic factor.

Conclusion: The number of lymph nodes dissected effects survival in non-small cell lung cancer in patients with stage T_{1a}-T₂ N₀. Surgeons should make an effort to dissect as many lymph nodes as possible during lung cancer surgery.

Keywords: Lung cancer; lymph node; surgery; survival.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada T_{1a}-T_{2a} N₀ küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeni ile ameliyat edilmiş hastalarda diseke edilen lenf nodu sayısının sağkalım üzerine etkisi araştırıldı.

Çalışma planı: Ocak 2005 ve Aralık 2009 tarihleri arasında küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeni ile ameliyat edilmiş hastaların tıbbi kayıtları ve izlem verileri retrospektif olarak incelendi. Neoadjuvan tedavi almamış, patolojik evresi T_{1a}N₀M₀, T_{1b}N₀M₀ ve T_{2a}N₀M₀ (malign tümörlerin tümör-nodül-metastaz sınıflandırmasının yedinci edisyonuna göre evre I) olan, lobektomi veya pnömonektomi ile mediastinal lenf nodu diseksiyonu uygulanmış 141 hasta (128 erkek, 13 kadın; mean age 63±8.7 years; range 37 to 82 years) çalışmaya dahil edildi. N₁ ve N₂ istasyonlarından diseke edilen lenf nodlarının toplam sayısı ile hastaların sağkalımları arasında ilişkinin anlamlı olup olmadığı değerlendirildi. Hastalar iki gruba ayrıldı: Grup A diseke edilen lenf nodu sayısı dokuzdan az olan hastaları içerir iken grup B diseke edilen lenf nodu sayısı dokuz ve dokuzdan fazla olan hastaları içeriyordu. Her iki grubun sağkalım oranları karşılaştırıldı.

Bulgular: Sağkalım oranı grup B ile kıyaslandığında grup A'da daha düşük idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Çok değişkenli Cox regresyon analizi, diseke edilen lenf nodu sayısının bağımsız bir prognostik faktör olduğunu (yaş, cinsiyet, T evresi, rezeksiyon tipi ve histopatolojik alt tipe ek olarak) ortaya koydu.

Sonuç: Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde evresi T_{1a}-T_{2a} N₀ olan hastalarda diseke edilen lenf nodu sayısı sağkalımı etkiler. Cerrahlar akciğer kanseri cerrahisinde mümkün olduğunca çok sayıda lenf nodunu diseke etmeye çalışmalıdırlar.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri; lenf nodu; cerrahi; sağkalım.



Available online at
www.tgkdc.dergisi.org
doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2016.10813
QR (Quick Response) Code

Master Journal List

[Search Journals](#)
[Match Manuscript](#)
[Downloads](#)
[Help Center](#)

[Login](#)
[Create Free Account](#)

The power of the Web of Science™ on your mobile device, wherever inspiration strikes.
[Dismiss](#)
[Learn More](#)

Already have a manuscript?

Use our Manuscript Matcher to find the best relevant journals!

[Find a Match](#)

Refine Your Search Results

TURK GOGUS KALP DAMAR CERRAHISI DERGISI-TURKISH JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVAS

[Search](#)

Sort By: Relevancy

Search Results

Found 959 results (Page 1) [Share These Results](#)

Exact Match Found

TURK GOGUS KALP DAMAR CERRAHISI DERGISI-TURKISH JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY

Publisher: BAYCINAR MEDICAL PUBL-BAYCINAR TIBBI YAYINCILIK , ORNEK MH DR SUPHI EZGI SK SARAY APT NO 11 D 6, ATASEHIR, TURKEY, ISTANBUL, 34704

ISSN / eISSN: 1301-5680

Web of Science Core Collection: Science Citation Index Expanded

Additional Web of Science Indexes: Essential Science Indicators

Filters [Clear All](#)

Web of Science Coverage

Open Access

Category

Country / Region

Language

TEZDEN TÜRETİLMİŞ HAKEMLİ DERGİDE YAYINLANMIŞ ARAŞTIRMA MAKALESİ-2

Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 2017;25(4):633-637
http://dx.doi.org/doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2017.13520

Original Article / Özgün Makale



Does tumor volume affect survival in patients with operated early-stage non-small-cell lung cancer?

*Erken evre ameliyat edilen küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda
tümör hacmi sağkalıma etkili midir?*

Şeyda Örs Kaya¹, Tevfik İlker Akçam², Onur Akçay³, Özgür Samancılar¹, Kenan Can Ceylan¹, Ozan Usluer¹

Institution where the research was done:

Dr. Suat Seren Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Izmir, Turkey

Author Affiliations:

¹Department of Thoracic Surgery, Dr. Suat Seren Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Izmir, Turkey

²Department of Thoracic Surgery, Medical Faculty of Ege University, Izmir, Turkey

³Department of Thoracic Surgery, Karsiyaka State Hospital, Izmir, Turkey

ABSTRACT

Background: This study aims to investigate whether tumor volume affects survival in patients with operated early-stage non-small-cell lung cancer.

Methods: A retrospective analysis of 156 patients (146 males, 10 females; mean age 62.3±8.0 years; range 38 to 79 years) with non-small-cell lung cancer who underwent anatomical resection and mediastinal lymph node dissection between September 2009 and June 2013 was performed. The tumor volumes were calculated using histopathological data. The effect of tumor volume on prognosis and survival was investigated.

Results: Of the patients, 116 had Stage I disease and 40 patients had Stage II disease. The mean tumor volume was 38.2±54.6 (range, 356.15 to 0.01) cm³, and the mean largest diameter was 4.2±2.0 (range, 10 to 0.3) cm. In the Cox regression analysis, the tumor volume below the cut-off value (29.69 cm³) increased survival with an odds ratio (OR) of 2, and this value was statistically significant (p=0.022). The cut-off value per T factor was 4.5 cm and the OR was 1.7; however, no significant correlation with the survival was observed (p=0.058).

Conclusion: The present study found a closer correlation between the tumor volume and survival in contrast to the known correlation between the tumor's largest diameter and survival. Based on our study results, it is recommended to calculate and consider the tumor volume along with the tumor diameter in the staging of lung cancer.

Keywords: Lung cancer; prognosis; staging; tumor volume.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada erken evre ameliyat edilen küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda tümör hacminin sağkalımı etkileyip etkilemediği araştırıldı.

Çalışma planı: Eylül 2009 - Haziran 2013 tarihleri arasında anatomik rezeksiyon ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu yapılan küçük hücreli dışı akciğer kanserli 156 hasta (146 erkek, 10 kadın; ort. yaş 62.3±8.0 yıl, dağılım 38-79 yıl) retrospektif olarak incelendi. Tümör hacimleri histopatolojik veriler kullanılarak hesaplandı. Tümör hacminin prognoz ve sağkalım üzerindeki etkisi araştırıldı.

Bulgular: Hastaların 116'sında Evre I ve 40'ında Evre II hastalık var idi. Ortalama tümör hacmi 38.2±54.6 (dağılım; 356.15-0.01) cm³ iken, ortalama en büyük çap 4.2±2.0 (dağılım; 10-0.3) cm idi. Cox-regresyon analizinde eşik değerin altında tümör hacmi (29.69 cm³) 2 olasılık oranı (OR) ile sağkalımı artırmakla birlikte, bu değer istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.022). T faktörüne göre eşik değer 4.5 cm olup, OR=1.7 idi; ancak, sağkalım ile arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi (p=0.058).

Sonuç: Bu çalışmada en büyük tümör çapı ve sağkalım arasındaki bilinen ilişkinin aksine, tümör hacmi ile sağkalım arasında daha yakın bir ilişki saptandı. Çalışma bulgularımıza göre, akciğer kanseri evrelemesinde tümör çapı ile beraber tümör hacminin hesaplanması ve göz önünde bulundurulması önerilmektedir.

Anahtar sözcükler: Akciğer kanseri; prognoz; evreleme; tümör hacmi.

Received: May 22, 2016 Accepted: September 14, 2016

Cite this article as:

Örs Kaya Ş, Akçam Tİ, Akçay O, Samancılar Ö, Ceylan KC, Usluer O. Does tumor volume affect survival in patients with operated early-stage non-small-cell lung cancer? Turk Göğüs Kalp Damar 2017;25(4):633-7.

This article was presented at 8th National Congress of Thoracic Surgery; 23-26 April 2015, Antalya.

©2017 All right reserved by the Turkish Society of Cardiovascular Surgery.

633

Master Journal List
[Search Journals](#)
[Match Manuscript](#)
[Downloads](#)
[Help Center](#)

[Login](#)
[Create Free Account](#)

The power of the Web of Science™ on your mobile device, wherever inspiration strikes.
[Dismiss](#)
[Learn More](#)

Already have a manuscript?

Use our Manuscript Matcher to find the best relevant journals!

[Find a Match](#)

Filters [Clear All](#)

- Web of Science Coverage
- Open Access
- Category
- Country / Region
- Language

Refine Your Search Results

TURK GOGUS KALP DAMAR CERRAHISI DERGISI-TURKISH JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVAS
[Search](#)
Sort By: Relevancy

Search Results

Found 959 results (Page 1) [Share These Results](#)

Exact Match Found

TURK GOGUS KALP DAMAR CERRAHISI DERGISI-TURKISH JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY

Publisher: BAYCINAR MEDICAL PUBL-BAYCINAR TIBBI YAYINCILIK , ORNEK MH DR SUPHI EZGI SK SARAY APT NO 11 D 6, ATASEHIR, TURKEY, ISTANBUL, 34704

ISSN / eISSN: 1301-5680

Web of Science Core Collection: Science Citation Index Expanded

Additional Web of Science Indexes: Essential Science Indicators

TEZDEN TÜRETİLMİŞ HAKEMLİ DERGİDE YAYINLANMIŞ ARAŞTIRMA MAKALESİ-3

ULUSLARARASI HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ DERGİSİ

ARTICLE

International Journal of Hematology and Oncology

Factors Effecting Long-term Survival in Operated Large Cell Carcinoma of the Lung

Soner GURSOY, Ozan USLUER, Ahmet UCVET, Serkan YAZGAN, Banu YOLDAS, Tarik YAGCI

Dr. Suat Seren Chest Disease and Thoracic Surgery Training and Research Hospital,
Department of Thoracic Surgery, Izmir, TURKEY

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the results of the treatment of patients who underwent surgery due to large cell lung carcinoma and to analyze the variables affecting the survival outcomes. Pulmonary resections were performed on 1221 patients with pathological stages I, II, III non-small cell lung cancer between January 2003 and January 2013. A total of 85 patients (7%) who were histologically diagnosed with large cell lung carcinoma and 10 patients were excluded from the study because of operative mortality, incomplete resection, and follow-up. The records of 75 patients undergoing complete resection were evaluated in terms of demographics, survival rates, and variables affecting the survival. Seventy-one (94.7%) male and four (5.3%) female patients with a mean age of 58.1±9.8 years (range: 38 to 76 years) were included in the study. Neoadjuvant treatment was administered to four (5.3%) patients. Lobectomy was performed on 53 (70.7%) patients and 28 (37.3%) had neuroendocrine differentiation (NED) in their tumors. Median and five-year survival rates were 80.8 months and 51.1%, respectively in a mean follow-up period of 34.9±27.7 months (range: 2.4 to 91.6 months). Five-year survival rates in the groups with and without neuroendocrine differentiation were 37.8% and 57.9%, respectively, with no statistically significant difference between the groups (p=0.53). The absence of lymph node metastasis and adjuvant treatment had positive effects on survival in patients with large cell lung carcinoma who underwent resection. Although not statistically significant, neuroendocrine differentiation led to a lower survival rates.

Keywords: Large cell lung carcinoma, Neuroendocrine differentiation, Surgery, Survival

ÖZET

Opere Edilmiş Büyük Hücreli Akciğer Karsinomunda Uzun Dönem Sağkalımı Etkileyen Faktörler

Bu çalışmada büyük hücreli akciğer kanseri nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan hastaların tedavi sonuçlarının analiz edilmesi ve sağkalım sonuçlarına etkili değişkenlerin araştırılması amaçlanmıştır. Ocak 2003-2013 arasında 1221 hastaya evre I, II ve III küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeni ile lobektomi veya pnömonektomi uygulandı. Bu hastalardan 85'i (%7) histolojik olarak büyük hücreli karsinom tanısı aldı ve 10 hasta operatif mortalite, inkomplet rezeksiyon ve inkomplet izlem nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Komplet rezeksiyon uygulanmış 75 hastanın tıbbi kayıtları, demografik özellikleri ve sağkalım oranları ile sağkalıma etkili değişkenler açısından değerlendirildi. Çalışmaya yaş ortalaması 58.1±9.8 (38 ile 76 arası) olan 71 (%94.7) erkek ve 4 (%5.3) kadın hasta alındı. Dört hasta (%5.3) neoadjuvan tedavi aldı. Lobektomi uygulanan 53 (%70.7) hasta bulunuyordu ve 28 (%37.3) hastada nöroendokrin diferansiasyon (NED) mevcuttu. Ortalama 34.9±27.7 aylık (2.4 ile 91.6 ay arası) takipte median ve 5 yıllık sağkalım oranı 80.8 ay ve %51.1 idi. Nöroendokrin diferansiasyon saptanan ve saptanmayanlarda 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %37.8 ve %57.9 idi ve arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.53). Bu çalışmada rezeksiyon edilen büyük hücreli akciğer karsinomlu hastalarda, lenf bezi metastazının olmaması ve adjuvan tedavi uygulananların sağkalıma etkisinin daha iyi olduğu saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da nöroendokrin diferansiasyon, daha kötü bir sağkalım oranı göstermiştir. Ancak lokal yayılım izlenmeyen ve adjuvan tedavi uygulanan hastalarda sağkalım sonuçlarının daha iyi olması beklenbilir.

Anahtar Kelimeler: Büyük hücreli akciğer karsinomu, Nöroendokrin diferansiasyon, Cerrahi, Sağkalım

Web of Science Group

Master Journal List

Search Journals

Match Manuscript

Downloads

Help Center

Login

Create Free Account

The power of the Web of Science™ on your mobile device, wherever inspiration strikes.

Dismiss

Learn More

Already have a manuscript?

Use our Manuscript Matcher to find the best relevant journals!

Find a Match

Filters

Clear All

Web of Science Coverage

Open Access

Category

Country / Region

Language

Frequency

Refine Your Search Results

1306-133X

Search

Sort By: Title (A-Z)

Search Results

Found 1 results (Page 1)

Share These Results

Journals Relevant To "1306-133X"

UHOD-ULUSLARARASI HEMATOLOJI-ONKOLOJİ DERGİSİ

Publisher:

AKAD DOKTORLAR YAYINEVİ , 4 CADDE 56, SOKAK, NO 49-E, HILAL ÇANKAYA, TURKEY, ANKARA, 06550

ISSN / eISSN:

1306-133X

Web of Science Core Collection:

Science Citation Index Expanded

Additional Web of Science Indexes:

Essential Science Indicators

Share This Journal

View profile page

* Requires free login.

65

KONGRE/SEMPOZYUMLARDA TEZDEN TÜRETİLEN SÖZEL SUNUM

en uzun yaşayan malignite hastası 8 aydır (3-8 ay).

Sonuç: Endotrakeal girişimlerle benign stenozu giderilemeyen ve genel durumu trakea rezeksiyonunu kaldırmayacak olan hastalarda stent uygulamaları erken dönemde yüz güldüren girişimlerdir. Ancak trakeanın stente karşı geliştirdiği aşırı yabancı cisim reaksiyonundan dolayı ileri dönemde stentin alt ve üst ucunda gelişen granülasyon dokuları az rastlanmayan komplikasyonlardır. Özellikle benign olgularda stent uygulaması ihtiyacı varsa ilk tercih daima silikon stentler olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: trakeal stenoz, stent

[SS-007]

Akciğer (onkolojik)

ERKEN EVRE OPERE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ OLGULARDA TÜMÖR VOLÜMÜ SAĞKALIMA ETKİLİ Mİ?

Şeyda Örs Kaya¹, Tervik İlker Akçam¹, Onur Akçay², Özgür Samancılar¹, Kenan Can Ceylan¹, Ozan Usluer¹

¹Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi

²Mardin Kızıltepe Devlet Hastanesi, Göğüs Cerrahisi

Giriş: Güncel akciğer kanseri evrelemesinde tümörün en büyük çapı, lokalizasyonu, lenf bezi durumu ve metastaz varlığı değerlendirilmektedir. Ancak tek başına tümörün en büyük çapını yansıtan "T" faktörü tümörün tüm kütle ve hacmini yansıtan bir parametre değildir. Bu çalışmada tümör hacminin sağkalıma etkili olup olmadığı araştırıldı.

Materyal ve Yöntem: Eylül 2009 ile Haziran 2013 tarihleri arasında anatomik rezeksiyon ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu yapılan küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgu retrospektif olarak incelendi. Tümör volümleri postoperatif patoloji pyesleri baz alınarak hesaplandı. Hacmin prognoz ve sağkalım üzerindeki etkisi araştırıldı.

3

SEÇİLMİŞ SÖZEL BİLDİRİLER



8. Ulusal Göğüs Cerrahisi Kongresi

Bulgular: On kadın, 146 erkek hastanın yaş ortalaması $62,30 \pm 8,03$ (79-38) idi. 116 hasta evre I, 40 hasta evre II grubundaydı. Tüm hasta grubunda ortalama hacim $38,18 \pm 54,58$ ($356,15-0,01$) cm^3 , ortalama en büyük çap $4,15 \pm 1,99$ (10-0,3) cm olarak ölçüldü. 156 hastanın 53'ünün tümör progresyonu nedeniyle öldüğü tespit edildi ve bu hastaların diğer gruba göre ortalama yaş, tümör hacmi ve tümör en büyük çaplarının istatistiksel olarak daha büyük olduğu saptandı ($p=0,024$ / $p=0,015$ / $p=0,023$). Sağ kalım gün sayıları eklenerek yapılan cox-regression testinde hacmin belirlenen cut-off değerinin ($29,69 \text{ cm}^3$) üstünde olmasının sağ kalımı arttırdığı (odds $R=2$) ve bu değerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0,022$) saptandı. T faktörüne göre cut-off değeri 4,5 cm olup odds $R=1,7$ olarak hesaplandı ancak sağ kalım ile arasında anlamlı bir ilişki mevcut değildi ($p=0,058$). Kaplan meier-Breslow teste göre hacmin cut-off değerinin altında 3 yıllık sağkalım oranı 88,9% iken bu değerin üstünde 75,4% olarak sonuçlandı ($p=0,020$). T faktörü ile sağ kalım arasında yüksek bir ilişki saptanırken anlamlılık gösterilemedi ($p=0,055$).

Sonuç: Çalışmamızda tümör en büyük çapı ile sağkalım arasındaki bilinen ilişkinin aksine tümör hacmi ile sağkalım arasında daha yakın bir ilişki saptanmıştır. Bu sonuca göre akciğer kanseri evrelemesinde tümör çapı ile beraber tümör hacminin hesaplanması ve göz önünde bulundurulması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: akciğer kanseri evreleme, prognoz, tümör volüm



Resim 1.



