

T.C

NECMEİTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

TİBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNDE İMMÜNHİSTOKİMYASAL
CMTM6 VE PD-L1'İN KLİNİKOPATOLOJİK VE PROGNOSTİK ÖNEMİ

DR. SEDA TAS AYÇİÇEK

UZMANLIK TEZİ

KONYA-2023

T.C

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLERİNDE İMMÜNHİSTOKİMYASAL
CMTM6 VE PD-L1'İN KLİNİKOPATOLOJİK VE PROGNOSTİK ÖNEMİ

DR. SEDA TAS AYÇİÇEK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. SIDIKA FINDIK

KONYA-2023

NOT: Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü fonunca 221518011 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Patoloji uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerini paylaşan, bana her konuda yol gösteren ve destek olan tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Sıdıka Fındık'a,

Patolojinin temelini ve inceliklerini anlamamızda yardımcı olan, bana patolojiyi sevdiren, destek ve hoşgörüsünü esirgemeyen değerli anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. M. Cihat Avunduk'a ve saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Salim Güngör, Prof. Dr. Lema Tavlı, Prof. Dr. Hasan Esen, Doç. Dr. Pembe Oltulu ve Dr. Öğ. Üy. Fahriye Kılınç'a,

Asistanlık eğitimimde beraber yürüdüğüm, her zaman çalışmaktan keyif aldığım, omzumdaki yükü paylaşan, kahkahalarımı çoğaltan, isimlerini tek tek sayamayacağım kadar çok olan canım arkadaşlarıma ve tüm Meram Patoloji ailesine,

Her anımda yanımda olan, desteğini esirgemeyen, sayelerinde gözümün arkada kalmadığı 2. annem babam Miyase- M. Ali Ayçiçek'e,

Sevgisiyle, merhametiyle ve sonsuz fedakarlıklarıyla beni büyüten, ilkokul yıllarımdan bu yana benimle ders çalışan, uykusuz kalan, strese giren, başarımın mimarı canım annem ve babam Şengül- Muhammet Tas'a,

Uzakta da olsa her anımda yanımda olan, en iyi arkadaşım, akademik yol göstericim, kardeşim Arş. Gör. Nida Tas'a,

Hep yanımda olan, her türlü kahrımı çeken, en büyük destekçim, yol arkadaşım, biricik eşim Baki Ayçiçek'e,

Ve sabrın en büyüğünü gösteren, şansım, neşe kaynağım, pamuk kızım Ece Ayçiçek'e

Sonsuz teşekkürler...

ÖZET

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde İmmünohistokimyasal

CMTM6 Ve PD-L1'in Klinikopatolojik ve Prognostik Önemi

DR Seda TAS AYÇİÇEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ/ Konya,2023

Akciğer kanseri dünya çapında en sık görülen 2. kanserdir ve kanser nedenli ölümlerin en sık nedenidir. İmmün kontrol noktalarının tespit edilmesi ve immünoterapinin geliştirilmesiyle birlikte akciğer kanseri tedavisinde umut verici gelişmeler meydana gelmiştir. Programlanmış ölüm 1 (PD-1) / Programlanmış ölüm ligandı 1 (PD-L1) yolu, tümör mikroçevresi içinde immün toleransın başlatılmasını ve sürdürülmesini kontrol eder. CKLF-like MARVEL transmembrane domain containing 6 (CMTM6) bir tip 3 transmembran proteini olup PD-L1 protein düzenleyicisi olarak rol alır.

Çalışmamızda Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 2015-2021 yılları arasında tanı almış 100 adet küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK) vakası değerlendirildi. Vakalara immünohistokimyasal CMTM6 ve PD-L1 boyaları uygulanarak veriler klinikopatolojik parametrelerle istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların H- PD-L1 skoru ortancası 10,00 (1. çeyrek:0,00- 3. Çeyrek:70,00), H-CMTM-6 skoru ortancası ise 40,00 (1. çeyrek:10,00- 3. Çeyrek:100,00) olarak tespit edildi. Tümör çapı ≥ 5 cm olan hastaların H-PD-L1 ve H-CMTM6 skorları tümör çapı < 5 cm olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,014$, $p=0,013$). Histolojik tipi adenokarsinom olan hastaların hem H-PD-L1 hem de H-CMTM6 skorları skuamöz hücreli karsinom ve diğer karsinom tiplerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p=0,004$, $p=0,001$). Tüm KHDAK vakaları için Grade 1 hastaların H-PD-L1 ve H-CMTM6 skorlarının, Grade 2 ve Grade 3 hasta gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu bulundu ($p=0,011$, $p=0,043$). Klinik evre 1 hastaların H-PD-L1 skoru diğer evre (evre 2-3-4) hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p=0,020$). H-PD-L1 ve H-CMTM6 skorları arasında pozitif yönde iyi derecede korelasyon saptandı ($r=0,636$, $p<0,001$).Visseral plevra invazyonu olan hastaların visseral plevra invazyonu olmayan hastalara göre 2,478 kat (%95 GA=1,086-5,658, $p=0,031$), uzak metastazı olan hastaların ise uzak metastazı olmayan hastalara göre 2,202 kat (%95 GA=1,026-4,727, $p=0,043$) daha fazla ölüm riski olduğu belirlendi.

Literatürde PD-L1 ile ilgili çok sayıda çalışma mevcut olup PD-L1'in düzenlenmesiyle ilgili sınırlı bilgi mevcuttur. Çalışmamızda H-PD-L1 ve H-CMTM6 skorları arasında pozitif yönde iyi derecede korelasyon saptanmıştır. Akciğer kanserinde CMTM6'yı prognostik bir belirteç ya da terapötik bir ajan olarak kullanabilmek için daha kapsamlı çalışmalar yapılması önemlidir. **Anahtar sözcükler: Akciğer, Karsinom, PD-L1, CMTM6**

SUMMARY

Clinicopathological and Prognostic Importance of Immunohistochemical CMTM6 and PD-L1 in Non-Small Cell Lung Cancers

Lung cancer is the second most common cancer worldwide and the most common cause of cancer-related death. With the detection of immune checkpoints and the development of immunotherapy, promising developments have occurred in the treatment of lung cancer. The programmed death 1 (PD-1) / programmed death ligand 1 (PD-L1) pathway controls the initiation and maintenance of immune tolerance within the tumor microenvironment. CKLF-like MARVEL transmembrane domain containing 6 (CMTM6) is a type 3 transmembrane protein and acts as a PD-L1 protein regulator.

In our study, 100 non-small cell lung carcinoma (NSCLC) cases diagnosed between 2015-2021 in the Department of Pathology of Meram Faculty of Medicine were evaluated. Immunohistochemical CMTM6 and PD-L1 stains were applied to the cases, and the data were statistically compared with clinicopathological parameters.

Included in the study the median of the H-PD-L1 score of all patients was 10.00 (1st quartile: 0.00-3rd quartile: 70.00), and the median of the H-CMTM-6 score was 40.00 (1st quartile: 10.00-3rd quartile:100.00). The H-PD-L1 and H-CMTM6 scores of patients with tumor diameter ≥ 5 cm were statistically significantly higher than patients with tumor diameter < 5 cm ($p=0.014$, $p=0.013$). Both H-PD-L1 and H-CMTM6 scores of patients with histological type of adenocarcinoma were found to be statistically significantly lower than squamous cell carcinoma and other carcinoma types ($p=0.004$, $p=0.001$). For all NSCLC cases, H-PD-L1 and H-CMTM6 scores of Grade 1 patients were found to be statistically significantly lower than Grade 2 and Grade 3 patient groups ($p=0.011$, $p=0.043$). The H-PD-L1 score of the clinical stage 1 patients was found to be statistically significantly lower than the other stage (stage 2-3-4) patients ($p=0.020$). There was a good positive correlation between H-PD-L1 and H-CMTM6 scores ($r=0.636$, $p<0.001$). It was determined that patients with visceral pleural invasion had a 2,478 times (95% CI=1,086-5,658, $p=0,031$) higher risk of death than patients without visceral pleura invasion, while patients with distant metastases had a 2.202 times (95% CI=1.026-4.727, $p=0.043$) higher risk of death than patients without distant metastasis.

There are many studies on PD-L1 in the literature, and there is limited information on the regulation of PD-L1. In our study, a good positive correlation was found between H-PDL1 and H-CMTM6 scores. It is important to carry out more comprehensive studies in order to use CMTM6 as a prognostic marker or a therapeutic agent in lung cancer.

Key words: Lung, Carcinoma, PD-L1, CMTM6

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
SUMMARY	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akciğer Kanseri.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Risk Faktörleri.....	5
2.1.2.1. Davranışsal Risk Faktörleri	5
2.1.2.2. Mesleki Ve Çevresel Risk Faktörleri	6
2.1.2.3. Enfeksiyöz Olmayan Solunum Yolu Hastalıkları	6
2.1.2.4. Enfeksiyöz Nedenler	7
2.1.2.5. Genetik	7
2.1.2.6. Diğer Yaşam Tarzı Faktörleri.....	7
2.1.3. Önleme	8
2.1.4. Histopatolojik Sınıflama	8
2.1.4.1. Epitelyal Tümörler	11
2.1.4.2. Nöroendokrin Neoplaziler	19
2.1.5. Adenokarsinomlarda Derecelendirme.....	20
2.1.6. Evreleme	22
2.1.7. Moleküler Özellikler	26

2.1.8. Tümör Ve İmmün Sistem.....	27
2.1.8.1. Karsinogenez	27
2.1.8.2. Kanserin İmmün Düzenlenmesi.....	29
2.1.9. Tedavi.....	33
2.2. Çalışmada Kullanılacak Biyobelirteçler.....	34
2.2.1. Programlanmış Ölüm Ligandı -1 (PD-L1).....	34
2.2.2. CKLF-like MARVEL transmembrane domain containing 6 (CMTM6).....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Olguların Seçimi, Histopatolojik Ve İmmünohistokimyasal Değerlendirilmesi.....	37
3.2. Etik Kurul Onayı.....	40
3.3. İstatistiksel Analiz.....	40
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	71
KAYNAKLAR	73

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1: Akciğer Kanserinde Risk Faktörleri	8
Tablo 2.2: WHO 2021 Akciğer Tümörleri Sınıflaması.....	9
Tablo 2.3: Non-Müsinöz Adenokarsinomlarda Gradeleme Sistemi.....	21
Tablo 2.4: Sekizinci Baskı AJCC TNM Evrelemesi T, N, M Faktörleri	23
Tablo 2.5: Sekizinci Baskı AJCC TNM Evreleme Sistemi	25
Tablo 3.1: CMTM6 Ve PD-L1 Antikor Özellikleri	39
Tablo 4.1: Hastaların Yaş, Cinsiyet, Tümör Çapı, Tümör Lateralitesi, Tümör Yerleşim Yeri, Histolojik Tip, Sigara Sınıflamalarının Dağılımları.....	43
Tablo 4.2: Adenokarsinom ve Skuamöz Hücreli Karsinom Alt Tip Dağılımları.....	44
Tablo 4.3: Hastaların Histolojik Grade, Lenfovasküler İnvazyon, Lenf Nodu Metastazı Viseral Plevra İnvazyonu, Hava Yolu Yayılımı Ve Uzak Metastaz Durumları Dağılımları	47
Tablo 4.4: Hastaların pTNM ve Klinik Evre Dağılımları	49
Tablo 4.5: Hastaların Boya Skorları İle Klinikopatolojik Parametrelerin Karşılaştırılması	51
Tablo 4.6: Non-Müsinöz Adenokarsinomlarda İzlenen Paternlerin Boya Skorlarının Karşılaştırılması	55
Tablo 4.7: Boya Skorları ile Sosyodemografik ve Tümöral Özellikler Arasındaki İlişki	57
Tablo 4.8: Hasta Özelliklerinin Ve Boya Skorlarının Yaşam Sürelerine Etkilerinin Karşılaştırılması	59
Tablo 4.9: Hastaların Yaş, H-PD-L1 Skorları, Uzak Metastaz ve Visseral Plevra İnvazyonu Durumlarının Genel Sağ Kalım Üzerine Etkilerine İlişkin Kurulan Cox Regresyon Modeli	63

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: GLOBOCAN 2020 veritabanı akciğer kanseri insidansı ve mortalitesi	4
Şekil 2.2: Tanı anında akciğer kanseri yüzdeleri ve evreye göre sağ kalım oranları ...	5
Şekil 2.3: Akciğer adenokarsinomu asiner patern mimarileri	12
Şekil 2.4: Akciğer adenokarsinomunda papiller paternin farklı mimarileri.....	13
Şekil 2.5: Akciğer adenokarsinomlarının histolojik paternleri	14
Şekil 2.6: Onkogen ve tümör süpresör genlerin şematize resmi	28
Şekil 2.7: Kanserin immün düzenlenmesi	30
Şekil 2.8: İmmün kontrol noktaları.....	32
Şekil 4.1: Müsinöz olmayan akciğer adenokarsinom paternleri	45
Şekil 4.2:Skvamöz hücreli karsinomda bronş invazyonu, Adenokarsinom olgusunda hava yolu yayılımı	46
Şekil 4.3: İmmünohistokimyasal CMTM6 Ekspresyon Seviyeleri	53
Şekil 4.4: İmmünohistokimyasal PD-L1 Ekspresyon Seviyeleri	54
Şekil 4.5: H-PD-L1 ile H-CMTM6 Skoru Arasındaki İlişki	58
Şekil 4.6: Visseral Plevra İnvazyonu için Kaplan-Meier Sağkalım Eğrileri.....	60
Şekil 4.7: Uzak Metastaz için Kaplan-Meier Sağkalım Eğrileri.....	61
Şekil 4.8: Hastalık Evresi için Kaplan-Meier Sağkalım Eğrileri.....	62

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAH: Atipik adenomatöz hiperplazi

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AİS: Adenokarsinoma in-situ

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ALK: Anaplastic large cell kinase gene

APC: Antijen sunan hücre

BRD3: Bromodomain-containing 3

BRD4: Bromodomain-containing 4

BRG1: Brahma related gene 1

CKLF: Chemokine like factor

CMTM6: CKLF-like MARVEL transmembrane domain containing 6

DC: Dendritik hücre

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EBV: Epstein-Barr virüs

EGFR: Epidermal growth faktör receptor

EML4: Echinoderm microtubule-associated protein-like 4

FOXP3: Forkhead Box P3

GCO: The Global Cancer Observatory

HPV: Human papillomavirus

H&E: Hematoksilen-Eozin

IARC: The International Agency for Research on Cancer

IL-3: İnterlökin-3

İMA: İnvaziv müsinöz adenokarsinom

KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu

KHK: Küçük hücreli karsinom

KT: Kemoterapi

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KRAS: Kirsten Ras Onkogen

LDCT: Low-dose helical CT

MDSC: Miyeloid türevli baskılayıcı hücreler

MİA: Minimal invaziv adenokarsinomlar

MHC: Majör doku-uygunluk kompleksi

NSD3: Nuclear receptor binding SET domain protein 3

NUTM1: NUclear protein in Testis Midline carcinoma family member 1

PD-1: Programlanmış ölüm 1

PD-L1: Programlanmış ölüm ligandı 1

PD-L2: Programlanmış ölüm ligandı 2

PM10:10 µm'den küçük partikül madde

ROS1: V-ros avian UR2 sarcoma virus oncogene homolog 1

QIF: Kantitatif floresan

RT: Radyoterapi

SCC: Skuamöz hücreli karsinom

SW/SNF: Switch/ Sucrose non-fermenter

TCR: T hücre reseptörü

TGF-β: Transforme edici büyüme faktörü-β

TIL: Tümör infiltre eden T hücreleri

TNM: Tümör, Lenf nodu, Metastaz

Treg: Düzenleyici T Hücresi

UICC: Union for International Cancer Control

1. GİRİŞ VE AMAÇ

The International Agency for Research on Cancer (IARC)'ın bir parçası olan The Global Cancer Observatory (GCO)'nin GLOBOCAN 2020 veritabanına göre akciğer kanseri dünya çapında tahmini 2,2 milyon yeni kanser vakası ile en çok tanı alan ikinci kanserdir. Ayrıca yaklaşık 1,8 milyon ölümlle de kansere bağlı ölümlerin en sık nedeni olmaya devam etmektedir. Akciğer kanseri; yeni tanı almış her 10 kanserden birini (%11,4) ve kansere bağlı her 5 ölümden birini (%18,0) temsil eder(Sung et al., 2021).

Akciğer kanserlerinde tedavi hastalığın evresi ve hastanın performans durumuna göre değişiklik göstermektedir. Küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarının (KHDAK) % 40'ı, küçük hücreli karsinomların (KHK) ise % 62'si tanı anında metastatik olup radikal tedavi yöntemi olan cerrahi seçeneklerini kaybetmiş hastalardır (Goksel & Akkoclu, 2002). İleri evre hastalarda kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) uzun yıllar kullanılsa da karsinogenezin aydınlatılması ve akciğer kanserinde tanımlanan genetik değişikliklerin bulunmasıyla birlikte hedef tedaviye yönelik umut verici gelişmeler gündeme gelmiştir. Yeni tedaviler tümör hücrelerinin yaşaması için temel olan genetik mutasyonları (ALK, ROS-1, EGFR, KRAS gibi) baskılayarak etki eder (B. Chen & Li, 2017; Tsay et al., 2018). Yaşamı uzatan bu gelişmelere rağmen, hastaların çoğu nihayetinde çeşitli mekanizmalar yoluyla hedefe yönelik tedavilere direnç kazanarak kanserin ilerlemesine neden olur (Dolly et al., 2017).

Bununla birlikte akciğer kanserlerinde umut verici tedaviler arasında immünoterapi de yer almaktadır. Programmed cell death (Programlanmış hücre ölümü)-1 (PD-1), aktive T ve B lenfositlerde bulunan inhibitör reseptör olup Programmed cell death ligand (Programlanmış hücre ölümü ligandı)-1 (PD-L1) ve Programmed cell death ligand (Programlanmış hücre ölümü ligandı)-2 (PD-L2) olmak üzere iki adet ligandı vardır. PD-1 ve ligandları PD-L1 / PD-L2 inflamatuvar yanıtlar sırasında periferik dokulardaki T hücrelerinin efektör işlevini sınırlamak için birincil olarak görev alan bağışıklık kontrol noktası proteinleridir ve otoimmüniteyi sınırlarlar. Bu proteinler tümör mikro çevresinden eksprese edildiğinde tümör hücrelerinin immün sistemden kaçışını sağlar. Anti-PD-L1 ilaçlar, immün hücreler üzerinde oluşan inaktiviteyi ortadan kaldırıp tümör hücrelerinin yok edilmesini sağlar (Shukuya & Carbone, 2016).

CKLF-like MARVEL transmembrane domain containing 6 (CMTM6) ilk olarak 2003 yılında tanımlanmış bir protein olup biyolojik işlevi 2017 yıllarına kadar bilinmiyordu (Han et al., 2003). CMTM6'nın PD-L1' e bağlandığı PD-L1' i stabilize ettiği ve bunun sonucunda ise bağışıklık sistemi üzerindeki inhibitör etkisini artırdığı anlaşılmıştır. Ayrıca PD-L1'in

lizozom aracılı bozulma için hedeflenmesini engeller (Burr et al., 2017; Mezzadra et al., 2017). Bu durum CMTM6'nın PD-L1 ile kombine veya bağımsız bir terapötik hedef olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür. CMTM6'nın biyolojik işlevi hayvan deneylerinde araştırılsa da klinik önemi hakkında halen yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Çalışmamızda Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında 2015-2021 yılları arasında tanı almış 100 adet KHDAK vakasında PD-L1 ve CMTM6 belirteçlerini immunhistokimyasal yöntemle değerlendirerek birbirleriyle ve prognostik verilerle ilişkisini karşılaştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Akciğer Kanseri

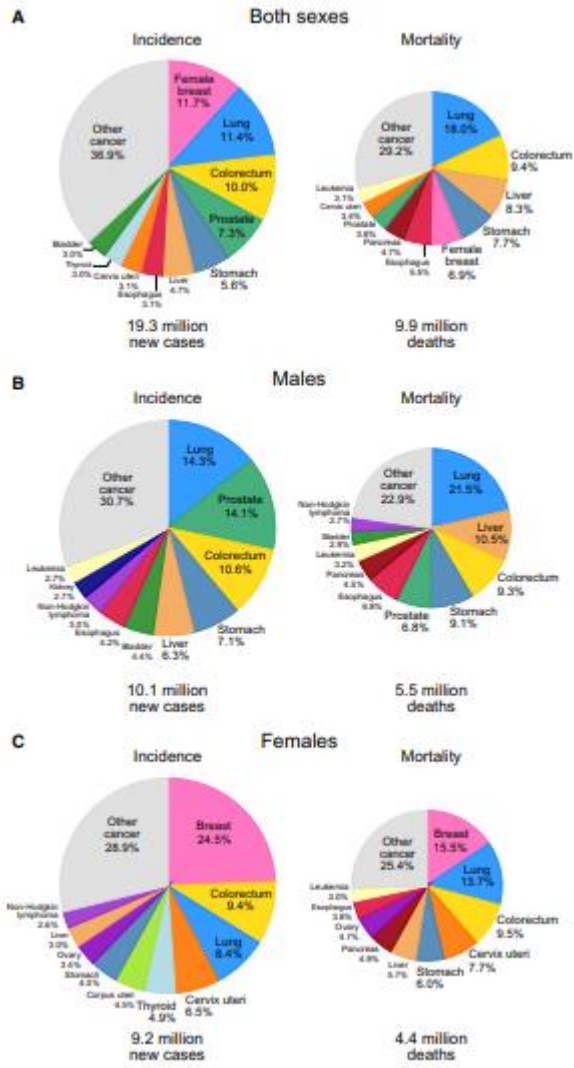
2.1.1 Epidemiyoloji

Küresel kanser yükünün önemli bir kısmını akciğer kanseri oluşturmaktadır. The International Agency for Research on Cancer (IARC)'ın bir parçası olan The Global Cancer Observatory (GCO)'nin GLOBOCAN 2020 veritabanına göre 2020 yılında 2.206.771 kişiye akciğer kanseri tanısı konulmuş ve 1.796.144 kişi akciğer kanseri nedeniyle vefat etmiştir. Bu verilere göre akciğer kanseri dünya çapında en sık görülen 2. kanserdir (% 11. 4) ve kanser nedeniyle ölümlerin en sık nedenidir (%18). Erkeklerde en sık teşhis edilen ve kanser kaynaklı ölümlerin en sık nedeni akciğer kanseridir. Kadınlarda akciğer kanseri, meme ve kolorektal kanserden sonra 3. sıklıkta görülmekle birlikte ve kanser kaynaklı ölümlerde ise meme kanserinden sonra 2. Sırada yer almaktadır (Sung et al., 2021).

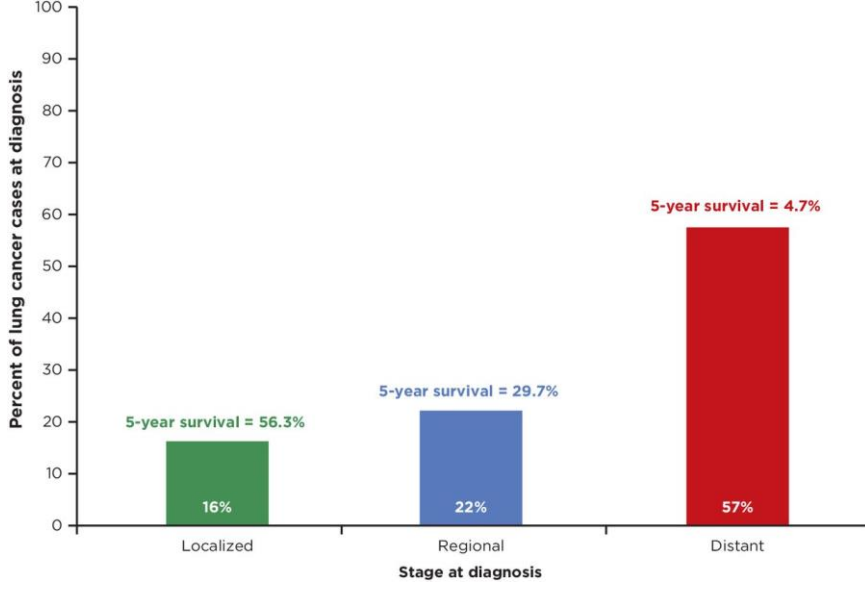
2017 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri verilerine göre ülkemizde en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızlarına baktığımızda erkeklerde akciğer kanseri 1. sırada yer alırken, kadınlarda 4. sırada yer almaktadır (Türkyılmaz et al., 2021). Türkiye'ye ait akciğer kanseri insidansı (40.0/100.000) ve mortalite hızı (35.9/100.000) dünya ortalamasının üzerindedir. Türkiye, dünyanın tüm ülkeleri arasında akciğer kanseri için erkek cinsiyette en yüksek insidansın (74.8/100.000) ve ölüm hızının (67.5/100.000) görüldüğü ülkedir (T.C. Sağlık Bakanlığı et al., 2016).

Akciğer kanserlerinin yaklaşık %85'i KHDAK histolojisinde olup Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre ortanca tanı yaşı 70 olarak kabul edilmektedir. KHK içinse en yüksek insidansa sahip yaş grubunun 65-79 yaş grubu olduğu belirtilmiştir (Thomas et al., 2016; S. Wang et al., 2017).

ABD'deki diğer kanser türlerinin çoğu için son yıllarda sağkalımda önemli gelişmeler yaşansa da akciğer kanseri teşhisi konan hastalarda 5 yıllık sağkalımda önemli gelişmeler yaşanmamıştır. Bu durumun hastaların çoğuna, sağkalım oranlarının kötü olduğu geç evrede teşhis konmasından kaynaklandığı düşünülmüştür (Schabath & Cote, 2019). Akciğer kanserinde KHDAK VE KHK dahil edildiğinde 5 yıllık sağ kalım oranı %19'dur. KHDAK'de bu oran %23, KHK'de ise %6'dır (Siegel et al., 2019).



Şekil 2.1: GLOBOCAN 2020 veritabanı akciğer kanseri insidansı ve mortalitesi (Sung et al., 2021)



Şekil 2.2: Tanı anında akciğer kanseri yüzdeleri ve evreye göre sağ kalım oranları (Schabath & Cote, 2019)

“Localized” organda sınırlı, “Regional” bölgesel lenf nodu tutulumu olan, “Distant” uzak metastaz yapmış vakaları temsil etmektedir

2.1.2 Risk Faktörleri

2.1.2.1 Davranışsal Risk Faktörleri

- **Tütün Ürünleri Ve Sigara Kullanımı:**

Tütün içimi akciğer kanseri için en önemli ve en yaygın risk faktörüdür. 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık olan akciğer kanseri tütün içimi ile nedensel olarak ortaya çıkan ilk hastalıklardan biridir (Thun, 2010).

Tütünün bağımlılık yapan bileşeni nikotindir. Nikotin kendisi kanserojen olmasa bile nikotinik reseptörleri uyararak tütün bağımlılığını sağlar ve mevcut akciğer tümörlerinin ilerlemesiyle ilişkili gen ekspresyonlarını düzenler (Benowitz, 2008; Costa & Soares, 2009).

Göreceli akciğer kanseri riskinin sigara içen bireylerde hayatı boyunca hiç sigara içmemiş bireylere göre 20 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Kansere gelişim riskinin ise içilen sigara yoğunluğuyla alakalı olduğu bilinmektedir. Sigara yoğunluğu günlük tüketilen sigara sayısı ve sigara tüketilen gün sayısına göre belirlenmektedir (Peto, 2012). Sigara kullanımı akciğer kanserinin tüm tipleri için risk faktörü olsa da en sık ilişkili olduğu alt tip KHK'dir (Alberg & Samet, 2003).

Pasif içicilik ise tütün ürünlerinin yakılmasından kaynaklanan dolaylı kanserojen maruziyetidir. Yapılan araştırmalarda ikinci el sigara dumanına maruziyetin hiç sigara içmeyenlere göre %25 ve %28 oranında artmış risk ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Hori et al., 2016; Kim et al., 2018).

Elektronik sigara nikotinin bir elektronik cihaz aracılığıyla vücuda alınmasını sağlayan bir sistemdir. Veriler bu yöntemle daha az miktarda kanserojene maruz kalınacağını düşündürse de uzun vadede kanser riskine ilişkin net bir veri bulunmamaktadır (Drummond & Upson, 2014).

2.1.2.2 Mesleki Ve Çevresel Risk Faktörleri

- **Asbest:**

Asbest tüm kıtalarda bulunan ve 19. Yüzyıldan itibaren yalıtım, tekstil, çimento ve çatı kaplama dahil olmak üzere çok sayıda uygulamada kullanılan ticari bir maddedir. Asbest maruziyeti akciğer kanseri riskinde doza bağlı bir artış ile ilişkilidir. Aynı zamanda sigara kullanımı ile aditif etki yaparak riski artırır (Brims et al., 2020).

- **Radon:**

Radon, toprakta bulunan ve toryum ve uranyumun radyoaktif bozunması sırasında doğal olarak üretilen radyoaktif gazdır. Dünya çapında, akciğer kanserlerinin %3 ila %14'ü radon maruziyetine atfedilir ve sigaradan sonra akciğer kanserinin en sık nedenidir (Krewski et al., 2005).

- **Çevresel Kirlilik:**

Avrupa ülkelerinde yapılan 17 çalışmanın verilerini inceleyen kapsamlı bir kohort çalışmasında 10 µm'den küçük partikül madde (PM10) maruziyeti ile akciğer kanseri arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Raaschou-Nielsen et al., 2013).

2.1.2.3 Enfeksiyöz Olmayan Solunum Yolu Hastalıkları

Amfizem ve kronik bronşiti içeren kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) küçük hava yollarının daralmasına ve alveolar duvarında yıkıma neden olan geri dönüşü olmayan kronik inflamatuvar bir durumdur. Yayınlanmış meta-analizler, KOAH, amfizem veya kronik bronşit öyküsü ile ilişkili akciğer kanseri riskinin 2 ila 3 kat artmış olduğu bildirilmiştir (H. Wang et al., 2012; X. Zhang et al., 2017).

Kriptojenik fibrozan alveoliti olan hastalarda akciğer kanseri riskinin belirgin şekilde arttığına ve bu etkinin sigara içme alışkanlığından bağımsız olduğuna dair güçlü kanıtlar mevcuttur (Hubbard et al., 2000).

2.1.2.4 Enfeksiyöz Nedenler

Pnömoni, DNA hasarına, somatik mutasyonlara, antiapoptotik sinyalleşmeye ve artmış anjiyogeneze neden olarak lokal inflamasyon araçlarından kaynaklanan çeşitli olası mekanizmalar yoluyla akciğer kanseri için risk oluşturur (Mantovani et al., 2008).

Chlamydia pneumoniae (*C. pneumoniae*) en sık görülen hücre içi bakteriyel patojendir ve sinüzit, farenjit ve pnömoniye neden olur. Solunum yoluyla bulaşan bu bakteri yukarıda bahsedilen inflamasyon aracılı yollar ile akciğer kanser riskini artırır (Zhan et al., 2011).

Human papillomavirus (HPV) başlıca serviks kanseri nedeni olarak bilinen ancak birçok kanser türüyle de ilişkili olabileceği düşünülen bir virüstür. Yapılan çalışmalar akciğer tümörü hastalarında HPV prevalansının yüksek olduğunu ve virüsün tümör hücrelerinde sadece mevcut değil, aynı zamanda aktif olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, HPV muhtemelen akciğer karsinogenezinde rol oynamaktadır (de Oliveira et al., 2018).

2.1.2.5 Genetik

Akciğer kanserlerinin patogeneğinde diğer faktörlerin varlığından bağımsız olarak genetik bir zemin varlığı bilinmektedir. Ailede kanser öyküsünün olmasının, sigara kullanımından bağımsız olarak artmış akciğer kanseri riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Spitz et al., 2007).

2004 yılında ailesel akciğer kanseri için ilk gen bölgesi olan 6q23-25 bölgesi saptanmıştır (Bailey-Wilson et al., 2004).

2.1.2.6 Diğer Yaşam Tarzı Faktörleri

Kötü beslenme ve düşük vücut kitle indeksine sahip olmanın sigara içen ve içmeyenler için artmış akciğer kanseri ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (Yang et al., 2013).

Tablo 2.1: Akciğer kanserinde risk faktörleri (Schabath & Cote, 2019)

Risk factor	Magnitude of association
Tobacco smoking	20-fold increased risk vs. never smoker
Secondhand smoke	25% to 28% increased risk vs. never smoker
Electronic cigarettes	Presently unknown
Other tobacco use (cigars, pipes, water pipes)	1.9- to 4.6-fold increased risk
Smoked cannabis	Presently no known risk
Radon	14% to 29% increased risk
Asbestos	12% to 24% increased risk
History of COPD, emphysema, or chronic bronchitis	2- to 3-fold increased risk
History of asthma	28% to 44% increased risk
History of pneumonia	30% to 57% increased risk
History of <i>Chlamydia pneumoniae</i>	1.2- to 2.4-fold increased risk
History of tuberculosis	48% to 76% increased risk
HIV	2-fold increased risk

Abbreviation: COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

2.1.3 Önleme

Akciğer kanserinin en yaygın ve önlenebilir nedeni sigaradır. Ergen yaş gruplarında sigaraya başlanmasının engellenmesi ve ileri yaşlarda sigaranın bırakılması en kolay korunma yöntemidir.

Sigara içmeye devam eden grupta ise erken teşhis önem taşımaktadır. 2011'de akciğer kanseri için yüksek riskli popülasyonda yapılan bir çalışmada low-dose helical CT (LDCT) ile tarama ile akciğer kanserine bağlı ölümlerin %20 oranında azaldığı tespit edilse de bu konuda net bir fikir birliğine varılamamıştır (Aberle et al., 2011).

2.1.4 Histopatolojik Sınıflama

Akciğer tümörleri, tümör morfolojisinin tanınarak immünohistokimya ve moleküler tetkiklerle desteklenmesi sonucu patoloğlar tarafından sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflama hastalığın tedavi yöntemi ve prognozuyla ilgili önemli bir yol göstericidir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) akciğer tümörlerinin ilk histolojik sınıflamasını 1981 yılında yapmıştır. Akciğer tümörlerinde yaşanan yeni gelişmelerle birlikte son güncelleme 2021 yılında gerçekleşmiştir. Bu sınıflama ile akciğer tümörleri epitelial tümörler, nöroendokrin neoplaziler, mezenkimal tümörler, hematolenfoid tümörler ve ektopik orjinli tümörler olarak 5 gruba ayrılmıştır (Nicholson, Tsao, et al., 2021).

Tablo 2.2: WHO 2021 Akciğer Tümörleri Sınıflaması(Nicholson, Tsao, et al., 2021)

EPİTELİYAL TÜMÖRLER	
Papillomlar	Skvamöz prekürsör lezyonlar
Skvamöz hücreli papillom, NOS	Skvamöz hücreli karsinoma in situ
Skvamöz hücreli papillom, inverted	Hafif skuamöz displazi
Glandüler papillom	Orta skuamöz displazi
Mikst skuamöz ve glandüler papillom	Şiddetli skuamöz displazi
Adenomlar	Skvamöz hücreli karsinomlar
Sklerozan pnömositom	Skvamöz hücreli karsinom, NOS
Alveolar adenom	Skvamöz hücreli karsinom, keratinize
Papiller adenom	Skvamöz hücreli karsinom, non-keratinize
Bronşioler adenom/silyalı mukonodüler papiller tümör	Bazaloid skuamöz hücreli karsinom
Müsinöz kistadenom	Lenfoepitelyal karsinom
Müköz bez adenomu	
Prekürsör glandüler lezyonlar	Büyük hücreli karsinom
Atipik adenomatöz hiperplazi	
Adenokarsinoma in situ	Adenoskuamöz karsinom
Non-müsinöz	
Müsinöz	Sarkomatoid karsinomlar
Adenokarsinomlar	Pleomorfik karsinom
Minimal invaziv adenokarsinom	İgşi hücreli karsinom
Non-müsinöz	Dev hücreli karsinom
Müsinöz	Karsinosarkom
İnvaziv non müsinöz adenokarsinom	Pulmoner blastom
Lepidik adenokarsinom	
Asiner adenokarsinom	Diğer epitelyal tümörler
Papiller adenokarsinom	NUT karsinom
Mikropapiller adenokarsinom	Torasik SMARCA4- kaybı gösteren indifferansiye tümör
Solid adenokarsinom	
İnvaziv müsinöz adenokarsinom	Tükrük bezi tipi tümörler
Mikst invaziv müsinöz ve non müsinöz adenokarsinom	Mukoepidermoid karsinom
Kolloid adenokarsinom	Adenoid kistik karsinom
Fetal adenokarsinom	Epitelyal-miyoepitelyal karsinom
Adenokarsinom, enterik tip	Pleomorfik adenom
Adenokarsinom, NOS	Miyoepitelyoma
	Miyoepitelyal karsinom
	Hiyalinize berrak hücreli karsinom

Tablo 3.2: (Devamı) WHO 2021 Akciğer Tümörleri Sınıflaması (Nicholson, Tsao, et al., 2021)

AKCİĞER NÖROENDOKRİN NEOPLAZİLERİ	MEZENKİMAL TÜMÖRLER
<p>Prekürsör lezyon Diffüz idiopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi</p> <p>Nöroendokrin tümörler Karsinoid tümör, NOS/ nöroendokrin tümör, NOS Tipik karsinoid/ nöroendokrin tümör, grade 1 Atipik karsinoid/ nöroendokrin tümör, grade 2</p> <p>Nöroendokrin karsinomlar Küçük hücreli karsinom Kombine küçük hücreli karsinom Büyük hücreli nöroendokrin karsinom Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom</p>	<p>Pulmoner hamartom Kondrom Diffüz lenfanjiomatozis Plöropulmoner blastom İntimal sarkom Konjenital peribronşial miyofibroblastik tümör Pulmoner miksoid sarkom, EWSR1-CREB1 füzyonlu PEComatöz tümörler Lenfanjioleiomyomatozis Benign PEComa Malign PEComa</p>
EKTOPİK ORJİNLİ TÜMÖRLER	HEMATOLENFOİD TÜMÖRLER
<p>Melanom Meningioma</p>	<p>MALT lenfoma Diffüz büyük B hücreli lenfoma, NOS Lenfomatoid granüloimatozis, NOS Grade 1 Grade 2 Grade 3 İntravasküler büyük B hücreli lenfoma Langerhans hücreli histiyositozis Erdheim chester hastalığı</p>

2.1.4.1 Epitelyal Tümörler

2.1.4.1.1 Prekürsör Glandüler Lezyonlar Ve Adenokarsinomlar

- **Atipik Adenomatöz Hiperplazi:**

Atipik adenomatöz hiperplazi (AAH) genellikle 0,5 cm'den küçük lezyonlar olup rezeksiyon materyallerinde tesadüfen saptanır. Alveol boşluklarını döşeyen küboidal atipik epitel hücreleriyle karakterizedir. Nükleer atipi belirgin olmayıp hafif-orta derecede olabilir. Mitoz beklenmez (Travis et al., 2011).

"Kanserleşme" terimi, uzun süre kanserojenlere maruz kalan dokuların yüzeyinde meydana gelen değişiklikleri tanımlar (Chalela et al., 2017). AAH sıklıkla invaziv adenokarsinomun çevresinde bulunur (Nakahara et al., 2001) . AAH'nin direkt olarak invaziv adenokarsinoma ilerlemesi çok nadir olsa da AAH varlığı dokunun AAH ve takip edilen süreçte invaziv adenokarsinoma sebep olan genetik özelliklere sahip olmasından dolayı invaziv karsinom için risk taşımaktadır (Inamura, 2018).

- **Adenokarsinoma İn-Situ:**

Adenokarsinoma in-situ (AİS), DSÖ tarafından ilk kez 2015 akciğer sınıflamasında benimsenmiştir. AİS tip 2 pnömositlerin alveol duvarı boyunca tamamen lepidik patemde büyümesini gösterir. Stromal, lenfovasküler, plevral invazyon yoktur (Travis et al., 2011). Alveol boşlukları boyunca yayılım görülmez. AAH' ye göre çap genelde daha büyüktür. 5 mm'den büyük 3 cm'den küçük lezyonlardır (Travis et al., 2011). Ancak AAH'den asıl farkı hücresel atipinin daha belirgin oluşu, hücreler arası boşlukların kaybolması, yüksek kolumnar, sırt sırta vermiş hatta kısmen üst üste yığılan bir proliferasyonun ortaya çıkmasıdır. AİS bir rezeksiyon tanısıdır lezyonun tamamında invaziv odak görülmediği takdirde tanımlanır. AİS 3 cm'den büyük olamaz, bu durumda adı lepidik baskın adenokarsinom olarak değişmektedir.

- **Minimal Invaziv Adenokarsinom:**

Minimal invaziv adenokarsinomlar (MİA) 3 cm'den küçük tümörler olup in- situ bir lezyonun içinde 5 mm'yi geçmeyen invazyon varlığında tanımlanır. İnvaziv alan tek ya da multipl olabilir. Multipl olduğunda invaziv tümör boyutu, total tümör boyutunun invaziv odağın yüzdesiyle çarpımıyla elde edilir. Bu tümörler tamamen rezeke edildiğinde 5 yıllık sağ kalım oranı %100'dür (Behera et al., 2016; Kadota, Villena-Vargas, et al., 2014).

Minimal invaziv adenokarsinom ve Adenokarsinoma in-situların çoğu müsinoz olmayan tümörler olup nadiren müsinoz tipleri de görülür.

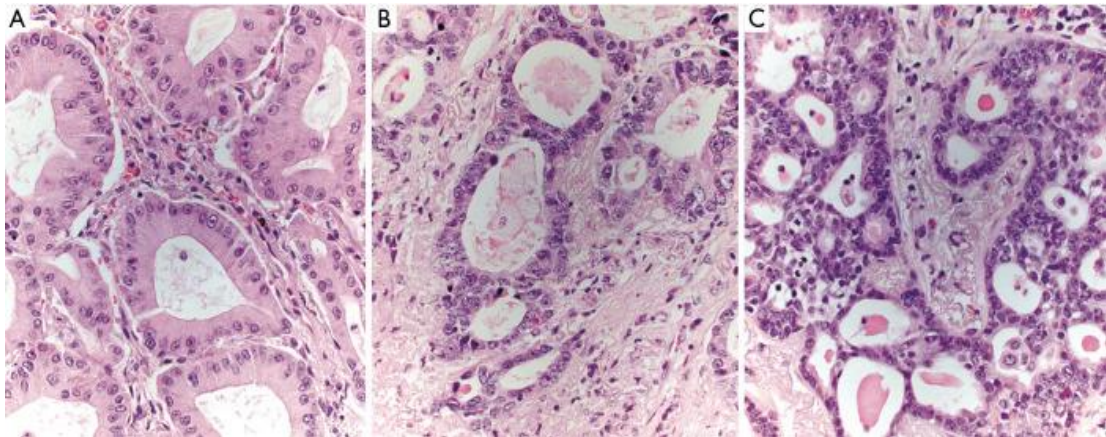
- **İnvaziv Non-Müsinöz Adenokarsinom:**

İnvaziv non-müsinöz adenokarsinomlar 5mm'den fazla invaziv odak içeren tümörlerdir. Bu tümörlerde patern analizi; prognoz ve metastaz yeteneği hakkında fikir vermektedir. DSÖ 2015 sınıflamasından bu yana 5 ana patern değerlendirilmiş olup tümör baskın paterne göre isimlendirilmiştir.

-Lepidik Adenokarsinom: Alveol duvarları boyunca büyüyen atipik pnömositik hücrelerden oluşur. Korunmuş alveol yapısı vardır. İnvaziv odak çapı 5 mm'nin üzerindedir. Son yıllarda invaziv adenokarsinomlarda lepidik büyümenin 2 biyolojik tipi tanımlanmıştır. Bunlar "prekürsör lepidik" ve "outgrowth lepidik" tanımlamalarıdır. "Outgrowth lepidik" tipin daha yüksek proliferasyon hızı, yüksek sitolojik grade ve invazyonla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Moore et al., 2019).

-Asiner Adenokarsinom: Mevcut DSÖ sınıflamasında, asiner patern, basit asinüslerden daha kompleks asiner dizilere/ bezlere ve kribriform yapılara kadar değişen histolojik bir spektrum içerir. 2021 sınıflamasında da asiner patern içerisinde yer alan kompleks glandüler ve kribriform paternin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Kadota, Yeh, et al., 2014; Kuang et al., 2018).

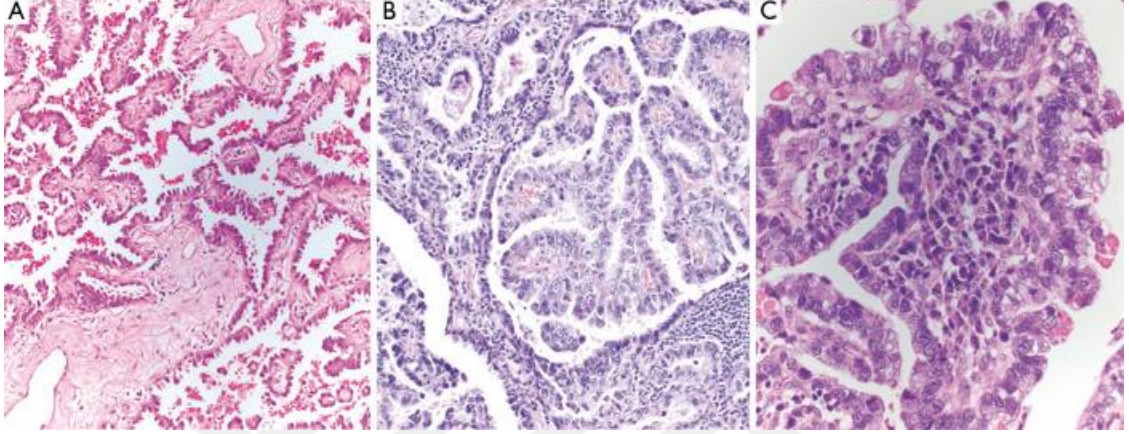
Lepidik paternde alveolar kollaps olduğunda bu yapıyı asiner yapıdan ayırmak oldukça güçtür. Bu durumda eğer alveollerden daha küçük boyutta konveks glandüler yapı ve desmoplazi varlığı söz konusuysa asiner patern olarak adlandırma yapılmalıdır.



Şekil 2.3: Akciğer adenokarsinomu asiner patern mimarileri (Butnor, 2020)

A: Basit asiner patern, B: Kompleks asiner patern, C: Kribriform patern (HE boyası, ×400)

-Papiller Adenokarsinom: Fibrovasküler kor etrafına dizelenmiş neoplastik hücrelerden oluşur. Papiller yapılar alveol boşluğunda düzensiz olarak her yöne uzanım gösterebilirler. Alveol çatısı bozulmuştur. Bu tümörler genellikle orta prognozlu olup yapılan çalışmalar morfolojik ve prognostik olarak heterojen olduğunu göstermiştir (Warth et al., 2016).



Şekil 2.4: Akciğer adenokarsinomunda papiller paternin farklı mimarileri (Butnor, 2020)

A: Psödolepidik papilla (X200), B: Orta boy papiller tiroid karsinomu benzeri papillalar (X400) C: Belirgin atipinin izlendiği kompleks papillalar (X400)

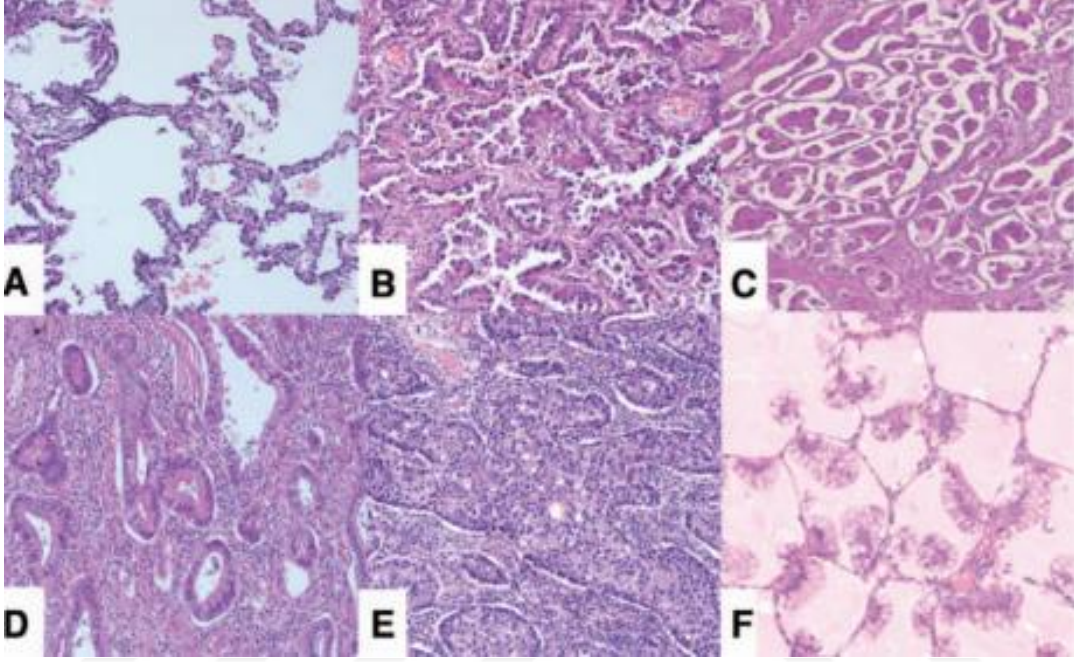
-Mikropapiller Adenokarsinom: Sıklıkla küçük papiller korlardan oluşur. Fibrovasküler korların yokluğu mikropapillaları papillalardan ayıran özellikleridir. Alveol çatısı korunmuş olabilir. Mikropapiller yapılar alveol boşluklarında serbest halde dağılmışlardır ve alveol çatısından tomurcuklanarak alveol boşluğunda yüzüyormuş izlenimi uyandırır. Mikropapiller büyüme, lenfatik, plevral invazyon, nodal metastazlar ve ileri evre hastalık dahil olmak üzere bir dizi olumsuz prognostik faktörle ilişkilidir (Yoshizawa et al., 2013).

Filigree “telkari” patern DSÖ 2021’de yer alan mikropapiller patern alt tipidir. Fibrovasküler korları olmayan bazalden itibaren en az 3 hücre uzunluğunda dantela benzeri dar yığınlardan oluşurlar. Genişlik en fazla 3 hücreden oluşur (Emoto et al., 2019).

Mikropapiller paternin stromal formunda, tümör hücre kümeleri yarık benzeri boşluklar içinde stromaya sızır (Ohe et al., 2012).

-Solid Adenokarsinom: Tabaka halinde birbirine tutunan herhangi bir morfolojik patern göstermeyen poligonal hücrelerden meydana gelir. Solid adenokarsinom tanısı

düşünülürken immünohistokimyasal TTF-1 ve histokimyasal müsin boyama kullanılarak tümörün aslında bir adenokarsinom olduğunu ve akciğer kökenli olduğunu belirlemek önemlidir. 2mm²'de müsin içeren 5 ve daha fazla hücre varlığı adenokarsinom tanısını destekler.



Şekil 2.5: Akciğer adenokarsinomlarının histolojik paternleri (hematoksilen eozin boyalı) (Yoshizawa et al., 2013)

A: Müsinöz olmayan lepidik patern, B: Papiller patern, C: Mikropapiller patern, D: Asiner patern, E: Solid patern F: Müsinöz lepidik patern

- **İnvaziv Müsinöz Adenokarsinom**

İnvaziv müsinöz adenokarsinom (İMA) akciğer adenokarsinomlarının %5-10'unu oluşturan akciğer adenokarsinom varyantıdır (Hwang et al., 2016; Travis et al., 2011). Nükleusların bazalde yerleştiği bol miktarda sitoplazmik müsin içeren kolumnar hücrelerden oluşurlar (Yousem & Beasley, 2007). Multilobar ve bilateral olabilir. Makroskopik olarak mukoid/ jelatinöz görünümü vardır. Genellikle lepidik paterni baskın tümörlerdir. Ancak diğer paternler de görülebilir. Prognoz açısından, düşük insidansı nedeniyle İMA'lı hastalar için sağkalım verileri sınırlıdır.

Eğer invaziv müsinöz adenokarsinom ve non-müsinöz adenokarsinom komponentleri bir aradaysa ve her iki komponenti en az % 10 oranında içeren bir tümör var ise tanı mikst invaziv müsinöz ve non-müsinöz adenokarsinom olarak verilmelidir.

- **Kolloid Adenokarsinom**

Kolloid adenokarsinom, akciğer kanserlerinin yaklaşık % 0.24'ünü oluşturan, akciğer adenokarsinomunun nadir varyantlarından biridir (Rossi et al., 2004). Bu tümörde ekstraselüler mûsin çok fazladır. Lepidik yayılımla karakterli invaziv mûsinöz adenokarsinomdan farklı olarak alveol duvarları destrüktedir ve yerinde mûsin gölcükleri izlenir (Cha et al., 2018).

- **Fetal Adenokarsinom**

Fetal adenokarsinom, nadir görülen bir akciğer kanseri türüdür. Tüm pulmoner tümörlerin %0,1-%0,5'ini oluşturur (Ou et al., 2011; Patnayak et al., 2014). Bu tümör ilk olarak 1945 ve 1952'de WG Barnard tarafından fetal akciğere benzeyen mezenkimal stroma ile çevrili epitelyal bileşeni içeren bifazik bir akciğer tümörü olarak tanımlandı ve bu nedenle "akciğer embriyoması" adı verildi (Barnard, 1952; Barrett & Barnard, 1945). 1984 yılında fetal adenokarsinom isimlendirmesi ortaya çıktı ve 1999 yılında DSÖ bu tümörü fetal adenokarsinom tanımıyla akciğer adenokarsinomunun bir varyantı olarak sınıflandırdı (Kodama et al., 1984).

Bu tümör psödoglandüler aşamasında (gebeliğin 8-16. haftaları) gelişmekte olan fetal akciğere benzeyen bir adenokarsinomdur (Suzuki et al., 2015; Travis et al., 2015). Endobronşiyal tutulum tanımlanmış olmasına rağmen genellikle soliter, iyi sınırlı ve periferik yerleşimli tümörlerdir (Mistry et al., 2013; Travis et al., 2015). Histolojik olarak glikojenden zengin kolumnar veya kübik hücrelerle döşeli tübüler bezler içerirler. Hücreler berrak sitoplazmaya sahiptir; supranükleer veya subnükleer vakuollere ek olarak büyük veziküler çekirdekler görülür. Erken sekretuar endometriyumla morfolojik olarak benzerlikleri vardır (Lee & Cho, 1991; Peacock & Whitwell, 1976).

Histopatolojik ve klinik seyirdeki farklılıklar nedeniyle düşük ve yüksek dereceli olarak kategorize edilmiştir (Geisinger et al., 2010). Düşük dereceli tipi düşük nükleer atipi ve belirgin morül oluşumu gösterir. Gevşek fibromiksoid stroma mevcuttur. Yüksek dereceli tipi ise belirgin nükleer atipi, daha az morül oluşumu ve nekroz varlığıyla karakterizedir (J. Zhang et al., 2017). Düşük dereceli fetal adenokarsinom; TTF-1, Beta katenin, β -ER ve çoğu nöroendokrin markırları, yüksek dereceli fetal adenokarsinom ise AFP, glipikan-3 ve SALL4 eksprese eder (Morita et al., 2013).

- **Adenokarsinom, Enterik Tip**

Adenokarsinom enterik tip, kolorektal adenokarsinoma benzer asiner, kribriform veya bez yapılarından oluşan akciğer adenokarsinomun oldukça nadir görülen varyantlarından

bir tanesidir. Bu tanı için tümörün en az % 50'si enterik paternden oluşmalıdır (Travis et al., 2015).

Makroskopik olarak sıklıkla akciğerin periferik kısımlarında yerleşmiş nodüler veya lobüler, kapsülsüz, grimsi beyaz veya grimsi sarı kesitli, sert kıvamlı ve bezin nekrotik görünümlü lezyonlardır. Tipik olarak yüksek kolumnar hücrelerden oluşurlar ve luminal nekroz gibi kolorektal adenokarsinom özelliklerini taşırlar. Bu tümörler CDX2, CK20 veya MUC2 gibi belirteçler pozitif olup genellikle TTF-1 negatiftir. Bu nedenle metastatik kolorektal adenokarsinomdan morfolojik ve immunhistokimyasal olarak ayrımı güçtür. CK 7 pozitifliği metastatik kolorektal adenokarsinomdan ayrımında yardımcı olsa da kesin ayırım için klinik olarak kolorektal adenokarsinom varlığını ekarte etmek gerekir (H. Li & Cao, 2020).

DSÖ 2015 sınıflamasında enterik adenokarsinom olarak adlandırılan bu tümör 2021 yılında adenokarsinom, enterik tip olarak revize edilmiştir (Nicholson, Tsao, et al., 2021).

2.1.4.1.2 Skuamöz Prekürsör Lezyonlar Ve Skuamöz Hücreli Karsinomlar

• Skuamöz hücreli displazi ve Skuamöz hücreli karsinoma İn-Situ

Skuamöz hücreli karsinom (SCC) kronik inflamasyon sırasında meydana gelen bronş epitelindeki morfolojik değişikliklerden kaynaklanır. Bu değişiklikler sırasıyla bazal hücre hiperplazisi- metaplazi- displazi- karsinoma in-situdur. Bazal hücre tabakası üç hücreden daha kalın olduğunda bazal hücre hiperplazisi tanımlanır (Denisov et al., 2019). Epitelde atipi mevcutsa skuamöz displazi tanımı yapılır ve DSÖ 2021 sınıflamasında displazi için üçlü derecelendirme sistemi kullanılmaktadır. Bronşiyal displazi lezyonlarının çoğu invaziv karsinoma ilerlemez, ancak displazinin devam etmesi özellikle yüksek riskli lezyonlarda invaziv kansere yol açabilir (Merrick et al., 2016). Bu lezyonlar genellikle ağır sigara içicilerde görülür ve sigarayı bırakma ve endoskopik tedavilerle gerileyebilir (Laville et al., 2020).

• Keratinize ve Non-keratinize Skuamöz Hücreli Karsinom

Skuamöz hücreli karsinomlar (SCC) akciğerde genellikle santral yerleşim gösterirler ve sigara öyküsü ile yakından ilişkilidirler (Niu et al., 2022). Bu tümörlerin tanısal özellikleri keratin inci oluşumu, hücreler arası köprüler ve keratinizasyondur. Bu bulgular diferansiyasyon derecesine bağlı olarak farklı oranlarda görülebilir.

Non-keratinize SCC 'yi morfolojik olarak tanımak her zaman kolay değildir. Bu durumda immunhistokimyasal belirteçlerden faydalanmak gerekir. P40 en spesifik belirteç

olup p63 ve CK 5/6 önerilen diğer antikorlardır. Bazı adenokarsinomlarda skuamöz belirteçlerin fokal pozitif olabileceği buna karşılıklı bazı non-keratinize SCC'lerde de zayıf fokal TTF-1 ekspresyonu bulunabileceği tanı anında dikkat edilmesi gereken önemli bir konudur.

- **Bazaloid Skuamöz Hücreli Karsinom**

Bazaloid skuamöz hücreli karsinom hem skuamöz hücreli akciğer karsinomunun hem de bazal hücreli karsinomun sitolojik ve doku mimarisi özelliklerini sergileyen hücrelerden oluşan akciğer kanserinin nadir görülen bir histolojik varyantıdır. Periferik palizatlanma ve lobüler yapılanma gösteren kötü diferansiye bu tümörde tanı için bazaloid komponentin %50'nin üzerinde olması gerekir (Yuan et al., 2019).

- **Lenfoepitelyal Karsinom**

Lenfoepitelyal karsinom sıklıkla Epstein-Barr virüs (EBV) ile ilişkili değişen oranda lenfoplazmositik infiltrasyonun eşlik ettiği az diferansiye SCC alt tipidir. Oldukça nadir olmakla birlikte sigara içmeyen gençlerde ve kadınlarda daha sık izlenir. Prognoz ve sağ kalım oranları diğer KHDAK'lere göre daha iyidir (Hsu et al., 2022).

DSÖ 2015 sınıflamasında diğer-sınıflandırılmayan karsinomlar kategorisinde yer alan bu tümör DSÖ 2021 sınıflamasında skuamöz hücreli karsinomlar başlığı altında yer almıştır (Nicholson, Tsao, et al., 2021).

2.1.4.1.3 Büyük Hücreli Karsinom

Büyük hücreli karsinom nadir görülen ve agresif gidişli akciğer kanseri alt tipidir. Sigara ile yakın ilişkilidir. Genellikle rezeksiyon materyallerinde adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve nöroendokrin tümörlerin dışlanmasıyla tanı alır (Gabasa et al., 2021).

2.1.4.1.4 Adenoskuamöz Karsinom

Hem adenokarsinom hem de skuamöz karsinom komponentlerini içeren, tüm akciğer kanserlerinin %3'ünden azını oluşturan nadir bir tümör grubudur. Adenoskuamöz karsinom tanısı için her iki tümör grubunun da en az %10 oranında bulunması gerekir (Takamori et al., 1991). Hastaların çoğu 50 yaşın üzerinde olup erkek cinsiyet baskınlığı vardır ve çoğunda sigara öyküsü mevcuttur (Sridhar et al., 1990). Bu tümörler pür skuamöz hücreli karsinom veya adenokarsinoma göre daha agresif gidişli tümörlerdir (Ruffini et al., 2002; Shimizu et al., 1996).

2.1.4.1.5 Sarkomatoid Karsinomlar

- **Pleomorfik Karsinom**

Pleomorfik karsinom, iğsi ve/ veya dev hücre bileşeni ile içeren epitel histolojili bir karsinom (adenokarsinom, skuamöz karsinom veya büyük hücreli karsinom) ile karakterizedir. Bu adlandırmanın yapılabilmesi için en az %10 oranında iğsi ve/veya dev hücre formasyonunun bulunması gerekir (Borczuk, 2018). Nadir görülen bu tümörler akciğer malign tümörlerinin yaklaşık %0.1- 0.4'ünü oluşturmaktadır (Chang et al., 2001). Ortalama görülme yaşı 60 olup ağır sigara içicilerde görülür. Prognoz KHDAK'lere göre daha kötüdür (F. Chen et al., 2012; Mochizuki et al., 2008)

- **Pulmoner Blastom**

Pulmoner blastom, tüm akciğer malignitelerinin sadece %0.25 ila %0.50'sini oluşturan oldukça az görülen bir akciğer kanseri türüdür. Düşük dereceli fetal adenokarsinom ve primitif mezenkimal stromadan oluşan bifazik bir tümördür (Luo et al., 2020).

- **Karsinosarkom**

Karsinosarkomlar; karsinom alanları ile en az bir sarkomatöz heterolog eleman içeren oldukça agresif seyirli tümörlerdir. Bu tümörler erkeklerde sık görülüp sigara ve asbest ile yakın ilişkilidir (Devi et al., 2019).

2.1.4.1.6 Diğer Epitelyal Tümörler

- **Nut Karsinomu**

Nut karsinomu genetik olarak kromozom 15q14'te bulunan "NUclear protein in Testis Midline carcinoma family member 1" (NUTM1)'in; kromozom 19'daki bromodomain-containing 4 (BRD4), kromozom 9'daki bromodomain-containing 3 (BRD3), kromozom 8'deki nuclear receptor binding SET domain protein 3 (NSD3) ve nadiren diğer genler ile reanjmanı sonucu oluşan nadir ve çok agresif bir tümördür. Bu füzyonlar tümörün agresifliğine neden olan MYC onkoproteininin aktivasyonuna neden olur.

Histolojik olarak küçük- orta boyutlu primitif görünümlü hücrelerin monoton çoğalmasıyla oluşurlar. Belirgin nükleollü, veziküler kromatinli, irregüler kontürlü nükleusa ve berrak/ eozinofilik sitoplazmaya sahiptirler. Tümör hücreleri belirgin glandüler ve organoid mimarisi olmayan tabakalar veya yuvalar halinde dizelenmiştir. Olguların yaklaşık %33'ünde ani keratinizasyonlar izlenir.

Nut karsinomu oldukça kötü prognozlu olup tanı anında %70'i uzak metastaz yapmıştır ve ortalama sağkalım 6.7 aydır (Lantuejoul et al., 2021).

- **Torasik SMARCA4- Kaybı Gösteren İndiferansiye Tümör**

Switch/ Sucrose non-fermenter (SW/SNF) multiprotein kompleksi bir ATP-bağımlı kromatin remodeling faktörüdür. Bunun en önemli bileşeni ise SMARCA4 geni tarafından kodlanan “Brahma related gene 1” (BRG1) proteinidir. Somatik SMARCA4 mutasyonları erişkin başlangıçlı çeşitli epitelyal ve mezenkimal neoplazilerde tanımlanmıştır. KHDAK’lerin bir kısmında da SMARCA4 kaybı tespit edilmiştir (Chatzopoulos & Boland, 2021).

SMARCA4- kaybı gösteren indiferansiye tümör ise sigara içen orta yaşlı erkeklerde; büyük, bası yapan ve infiltratif kitleler şeklinde toraksta izlenmiştir. Mikroskopik olarak veziküler kromatinli, belirgin nükleollü, büyük yuvarlak-epiteloid natürde diskoheziv hücrelerin diffüz tabakalarından oluşur. Rabdoid hücreler fokal ya da diffüz eşlik edebilir. Epitelyal diferansiyasyonu düşündürür gland, papilla ya da keratinizasyon bulgusu izlenmez.

Klinik olarak agresif seyreden bu tümörlerde median sağ kalım süresi 4-7 ay arası değişmektedir (Gantzer et al., 2022).

2.1.4.1.7 Tükrük Bezi Tipi Tümörler

DSÖ 2015 sınıflamasında 4 başlıkta (pleomorfik adenom, adenoid kistik karsinom, epitelyal miyoepitelyal karsinom, mukoepidermoid karsinom) toplanan bu gruba 2021 yılı güncellemesiyle hiyalinize berrak hücreli karsinom, miyoepitelyoma ve miyoepitelyal karsinom alt başlıkları eklenmiştir (Nicholson, Tsao, et al., 2021).

2.1.4.2 Nöroendokrin Neoplaziler

2.1.4.2.1 Diffüz İdiyopatik Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi

Nöroendokrin tümörlerin öncü lezyon olan nöroendokrin hücre hiperplazisinden geliştiği düşünülmektedir. Bu fenomen sıklıkla bronşiyektazi, intersitisyel akciğer hastalıkları gibi kronik akciğer hastalıkları olanlarda görülür. Genellikle 0,5cm’nin altında mitoz ve nekrozun izlenmediği düşük ki67 indeksine sahip nöroendokrin hücre gruplarıdır (Savu et al., 2022).

2.1.4.2.2 Nöroendokrin Tümörler

Akciğerin nöroendokrin tümörleri mitoz ve nekroz kriterlerine göre tipik karsinoid/nöroendokrin tümör grade 1 ve atipik karsinoid/nöroendokrin tümör grade 2 olarak kategorize edilirler. 2 mm²’de 2 ve üzeri mitoz ve punktat tarzında nekroz varlığı atipik karsinoid lehinedir (La Salvia et al., 2022).

2.1.4.2.3 Nöroendokrin Karsinomlar

Düşük dereceli nöroendokrin tümörlere göre daha yüksek mitoz ve daha yaygın nekrozla karakterize agresif nöroendokrin neoplazilerdir. Morfolojik özelliklerine göre küçük hücreli karsinom ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom olarak ayrılırlar.

- ***Küçük Hücreli Karsinom***

Küçük hücreli karsinom, akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %15'ini oluşturan oldukça agresif ve mortalitesi yüksek tümör grubudur (Barrows et al., 2022). Olguların çoğunda tümör santral yerleşim gösterir. Histolojik olarak tümör hücreleri küçüktür. Oldukça dar sitoplazmaya sahiptirler. Yapısal olarak diğer nöroendokrin tümörlerde izlenen yuvalanma, trabeküler yapı ve periferik palizatlanma daha az görülmektedir. Nekroz yaygındır, mitoz oldukça fazla izlenir (Kalemkerian et al., 2013).

- ***Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom***

Büyük hücre boyutu (üç veya daha fazla lenfosit büyüklüğünde), bol nekroz alanları, düşük nükleer/sitoplazma oranı, organoid yuvalar, trabeküller, rozet formasyonları ve palizat yapılanmaları gösteren değişken granüler kromatine sahip nöroendokrin karsinom grubudur. Nükleelleri belirgindir. Genellikle akciğerin periferinde yerleşirler. Potansiyel olarak rezeke edilebilir evre 1 tümörler de dahil olmak üzere prognozları kötüdür. 5 yıllık sağkalım oranları %27 ile %67 arasında değişmektedir (Fasano et al., 2015).

2.1.5 Adenokarsinomlarda Derecelendirme

DSÖ 2021 güncellemesiyle birlikte akciğerin müsinöz olmayan adenokarsinomları için yeni bir derecelendirme sistemi oluşturulmuştur. 2015 yılındaki baskın paterne dayalı derecelendirme sistemi yerine baskın patern ve yüksek dereceli patern yüzdesini esas alan yeni bir sistem oluşturulmuştur.

İnvaziv müsinöz adenokarsinomlarda ise prognozu öngören resmi bir derecelendirme sistemi yoktur.

Tablo 2.3: Non-müsinöz Adenokarsinomlarda Gradeleme Sistemi

IASLC, International Association for the Study of Lung Cancer

Yüksek dereceli patern: solid, mikropapiller, kribrifom ve kompleks glandüler patern

Grade	IASLC
Low (grade 1)	Lepidic predominant with <20% of a high-grade pattern(s)
Intermediate (grade 2)	Acinar or papillary predominant with <20% of a high-grade pattern(s)
High (grade 3)	Any tumor with \geq 20% of a high-grade pattern(s)

2.1.6 Evreleme

Akciğer kanseri hastalarının tedavi planlaması ve prognoz tayininde en önemli gösterge patolojik ve klinik evrelemedir. Tümör, Lenf nodu, Metastaz (TNM) evreleme sistemi hastalığın yaygınlığını kategorize eden uluslararası kabul görmüş bir sistemdir. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) tarafından önerilen ve Union for International Cancer Control (UICC) ile American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından kabul gören TNM evreleme sisteminin 8. edisyonu 2017 yılında yayınlanmıştır ve halen kabul görülen evreleme sistemidir.



Tablo 2.4: Sekizinci Baskı AJCC TNM Evrelemesi T, N, M Faktörleri (Detterbeck et al., 2017)

T: Primer Tümör	
Tx	Primer tümör değerlendirilemedi ya da tümör balgam veya bronş lavajında saptanan malign hücrelerle kanıtlandı, ancak bronkoskopi ya da görüntüleme gösterilemedi.
T0	Primer tümör saptanmadı.
Tis	Karsinoma in situ (in situ adenokarsinom veya in situ skuamöz karsinom)
T1	Tümörün en büyük boyutu 3 cm veya daha küçük, akciğer veya plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lobar bronşlardan daha proksimale invaze değil.
T1mi	Minimal invaziv adenokarsinom (Baskın olarak lepidik paterni olan, 5 mm ve daha az invazyona sahip ve 3 cm den daha küçük tümör)
T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm
T1b	Tümör en geniş çapı; >1 cm ve ≤ 2 cm
T1c	Tümör en geniş çapı; >2 cm ve ≤ 3 cm
T2	Tümör en geniş çapı >3 cm ve ≤ 5 cm olan veya aşağıdaki özelliklerden birine sahip olan tümör. -Karinaya uzaklığına bakılmaksızın ana bronşu invaze eder ancak karina tutulumu yok. -Visseral plevrayı invaze eder. -Akciğerin bir kısmında veya tamamında, hiler bölgeye uzanım gösteren obstrüktif pnömoni ya da atelektaziye sebep olur.
T2a	Tümör en geniş çapı; > 3 cm ve ≤ 4 cm
T2b	Tümör en geniş çapı; > 4 cm ve ≤ 5 cm
T3	Tümör en geniş çapı; > 5 cm ve ≤ 7 cm veya göğüs duvarı (süperior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard yapılarından birine direkt invazyon veya primer tümörle aynı lobda metastatik nodül(ler)
T4	Tümörün en geniş çapı > 7 cm veya diyafragma, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, vertebra korpusu, karina, özefagus, gibi yapılardan herhangi birini invaze eden tümör veya primer tümörle aynı akciğerde fakat farklı lobda nodül(ler)

Tablo 2.4: (Devamı) Sekizinci Baskı AJCC TNM Evrelemesi T, N, M Faktörleri (Detterbeck et al., 2017)

N: Lenf Nodu Metastazı	
Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf bezlerine ve/veyaintrapulmoner lenf bezlerine metastaz (Direkt invazyon dahil)
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf bezine metastaz
M: Uzak Metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Karşı taraf akciğerde metastatik nodül(ler), plevral veya perikardiyal metastatik nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon
M1b	Tek bir ekstratorasik organda tek metastaz
M1c	Tek veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

Tablo 2.5: Sekizinci Baskı AJCC TNM Evreleme Sistemi(Detterbeck et al., 2017)

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

2.1.7 Moleküler Özellikler

Akciğer kanseri vakalarının çoğu sigara ile ilişkiliyken hastaların yaklaşık %25'i hiç sigara içmemiş gruptadır. Bu hastalarda genetik mutasyonlar dahil diğer risk faktörleri rol oynamaktadır. Bu genetik mutasyonların saptanmasıyla birlikte farklı tedavi seçenekleri oluşabileceğinden bu mutasyonların tespit edilmesi oldukça önemlidir.

Tüm onkogeneze için genetik değişiklikler gereklidir. Bu değişiklikler kalıtsal ya da somatik olarak meydana gelebilir (Hutchinson et al., 2019).

Uluslararası rehberlerde adenokarsinom ve adenokarsinom komponentinin ekarte edilemediği KHDAK vakalarında ilk basamakta EGFR, ALK, ROS1 genlerine bakılması bunlarda mutasyon saptanmadığı takdirde BRAF, MET, ERBB2/HER2, RET, KRAS genlerine yönelik testlerin yapılması önerilmektedir. Ancak European Society for Medical Oncology (ESMO) KHDAK hastalarında ilk basamakta BRAF mutasyon analizini de önermektedir (Planchard et al., 2018).

EGFR: Epidermal growth faktör reseptör (EGFR) geni PI3K-AKT-mTOR ve RAS-RAF-MEK-ERK yollarında rol olan reseptör tirozin kinaz proteinini kodlar. EGFR mutasyon oranları toplumdan topluma farklılık göstermekle birlikte beyaz ırkın yaklaşık %15'inde, Asya ırkının ise %50'sinde görülmektedir (Rosell et al., 2009). Bu mutasyonların %90'ı ekson 19 delesyonu ve ekson 21'deki L858R nokta mutasyonlarından oluşur (Leonetti et al., 2019). Genellikle kadınlar, genç hastalar, hiç sigara içmemiş ya da az içmiş hastalar, Asya kökenliler ve lepidik, papiller, kompleks glandüler patern gösteren adenokarsinomlarda EGFR mutasyonu sıktır (Bai et al., 2022; Caso et al., 2020).

ALK: Anaplastic large cell kinase gene (ALK) translokasyonu Asya popülasyonundaki akciğer adenokarsinomlarının %5'inde mevcuttur. KHDAK'lerdeki ALK reanjanlarının çoğu kromozom 2p'deki inversiyon ve translokasyonlardan kaynaklanır ve EML4-ALK (Echinoderm microtubule-associated protein-like 4 geni ile anaplastic lymphoma kinase) füzyon gen ürünüyle sonuçlanır. ALK translokasyonlarına genç hastalarda, hiç sigara içmemiş ya da az sigara içmişlerde ve solid, taşlı yüzük hücreli paternde adenokarsinomlarda daha sık rastlanır (Rodig et al., 2009).

ROS1: V-ros avian UR2 sarcoma virus oncogene homolog 1 (ROS1) insülin reseptör ailesinin tirozin kinaz reseptörüdür. ROS1 füzyon proteinlerinin yapısal olarak aktif hale geldiği mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Sigara içmemiş genç hastalarda ve solid, taşlı yüzük hücreli paternde adenokarsinomlarda ROS1 yeniden düzenlemeleri sıktır. (Bos et al., 2013; Caso et al., 2020).

BRAF: BRAF geni RAF ailesine ait serin/treonin kinaz proteinini kodlayarak etkilerini ağırlıklı olarak MEK'in fosforilasyon aracılı aktivasyonu ile gösterir. Bu mutasyonlar nadir olup vakaların %1-5'inde görülür ve %50'den fazlasını ise BRAF V600E nokta mutasyonu oluşturmaktadır. EGFR mutasyonları ve ALK veya ROS yeniden düzenlemelerinden farklı olarak sigara içenlerde ve mikropapiller ve solid paternde adenokarsinomlarda daha sık bulunur (O'Leary et al., 2019).

KRAS: Kirsten Ras Onkogen (KRAS) geni küçük guanin trifosfat (GTPaz) ailesinden bir proteini kodlar. KRAS aktivasyonunu RAF, MEK ve ERK proteinlerinin aktivasyonlarıyla sonuçlanır. KHDAK'da sürücü mutasyonlardan biri olan KRAS mutasyonu akciğer adenokarsinomlarında %25-30 görülür. Sigara içenlerde, erkeklerde, solid ve müsinöz adenokarsinomlarda siktir (Rekhtman et al., 2013).

2.1.8 Tümör Ve İmmün Sistem

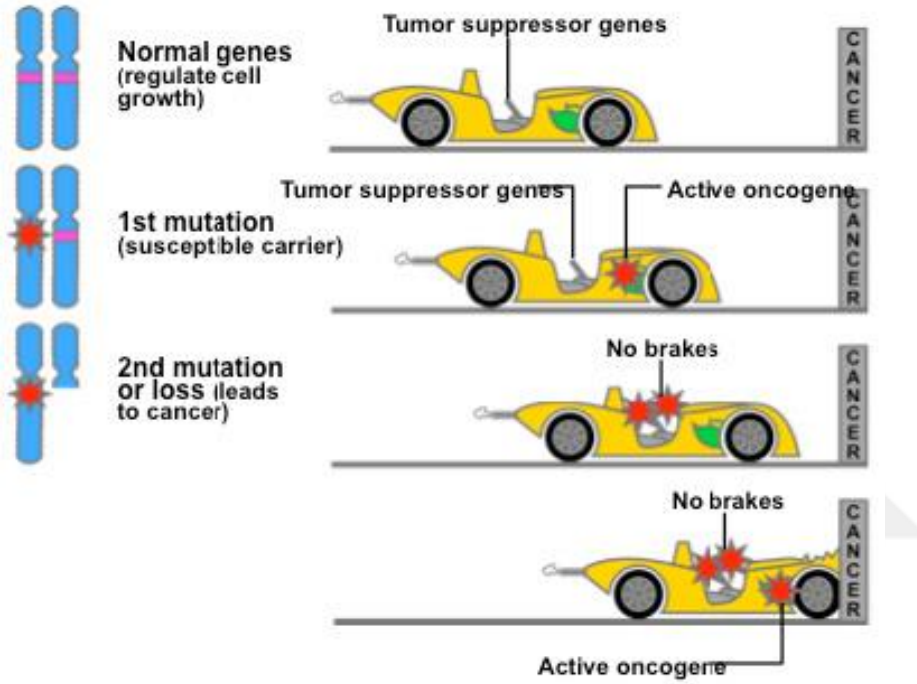
2.1.8.1 Karsinogenez

Karsinogenez çok sayıda genetik değişikliğin birikerek fenotip transformasyonuna neden olduğu kademeli bir süreçtir. Kanserin çoğu neoplastik olmayan öncü bir lezyondan gelişir ve son zamanlarda yapılan moleküler analizlerde öncü lezyonlarda da karsinogenez için gerekli bazı mutasyonların varlığı gösterilmiştir. Bu mutasyonlar öncü lezyonların kanser oluşturması için önemli bir potansiyel sağlamaktadır (Kumar et al., 2017).

Karsinogenezin başlangıcında yer alan genetik hasarın başlıca hedefi protoonkogenler, tümör supresör genler, apoptozu düzenleyen genler ve DNA onarımında rol oynayan genlerdir (Kumar et al., 2017).

- **Protoonkogenler:** Hücre çoğalmasının kontrolünden sorumludurlar. Mutasyona uğradıklarında onkogenlere dönüşerek kontrolsüz hücre çoğalması ve kanser oluşumuna neden olurlar. Onkogenlerin büyük kısmı transkripsiyon faktörlerini, büyümeyi düzenleyen proteinleri veya hücrelerin yaşamasında ve hücrelerle-diğer hücreler veya hücrelerle-matriks arasında etkileşimlerde rol oynayan proteinleri kodlar. Tek bir alleldeki mutasyonun transformasyona neden olmasından dolayı bu genler dominant kabul edilirler. (Kontomanolis et al., 2020; Kumar et al., 2017).
- **Tümör supresör genler:** Kontrolsüz hücre çoğalmasını önleyen genlerdir. Bu genler 'yöneticiler' ve 'muhafızlar' olarak ikiye ayrılırlar. Yönetici grubundaki mutasyonlar hücre büyümesindeki frenleme mekanizmasının kalkmasına neden olurlar. Muhafız grubundakiler ise DNA hasarının farkedilip onarılmasında ve hasar onarılmayacak durumdaysa apoptozun başlatılmasından sorumludurlar. Muhafız

genlerin kaybı onkogenlerin ve tümör süpresör genlerin kanser oluşmasına yol açacak mutasyonlarına izin vererek karsinogenezi hızlandırır. Kanser oluşumuna neden olan mutasyonların hızının artışına neden olan bu durum “mutator fenotip” olarak adlandırılır. Hücrede transformasyonun gerçekleşmesi için genelde bu genlerin her 2 allelinde mutasyon gereklidir. (Kontomanolis et al., 2020; Kumar et al., 2017).



Şekil 2.6: Onkogen ve tümör süpresör genlerin şematize resmi (Oncogenes @ Cisncancer.Org, n.d.)

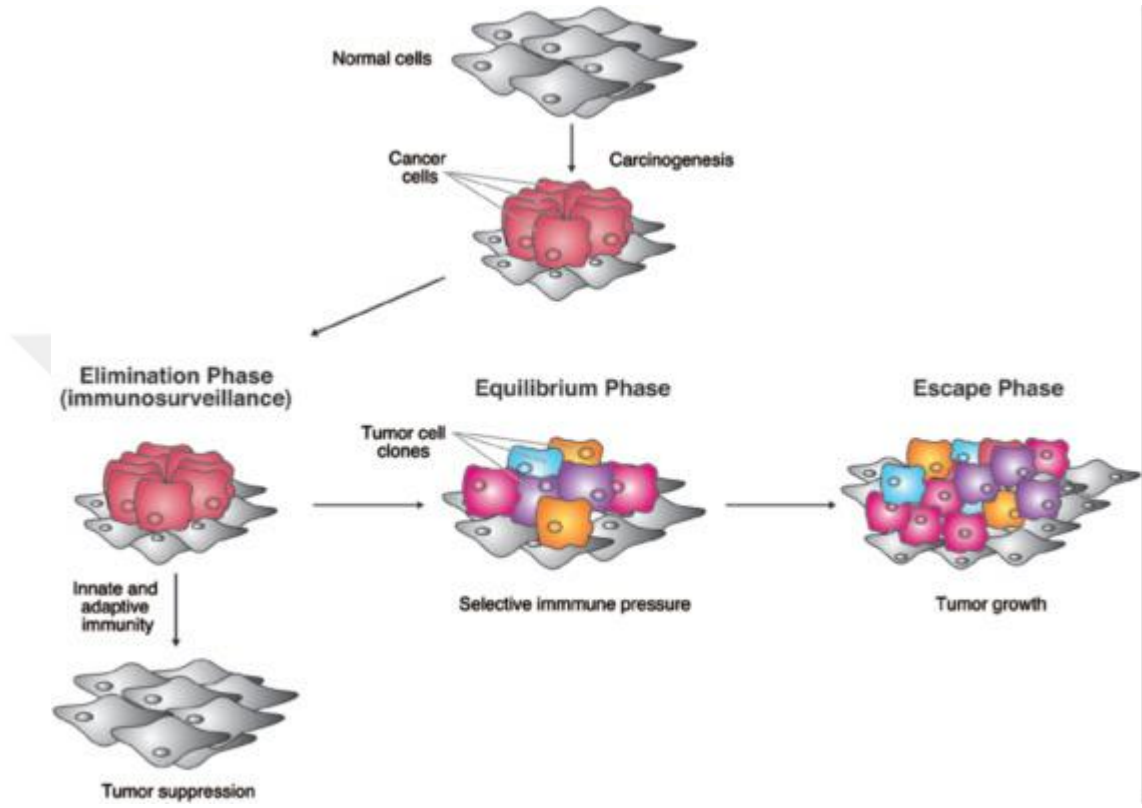
Gaz pedalı aktive onkogeni, fren pedalı ise tümör süpresör geni temsil ediyor.

Malign neoplaziler aşırı büyüme, lokal invazyon ve uzak metastaz gibi yetenekleri olan tümörlerdir. Birçok tümörün zamanla daha agresif bir karakter kazandığı dikkati çekmektedir. Bu durum tümör progresyonu ve heterojenite kavramlarıyla açıklanmaktadır. Bu fenomene göre karsinojen etkisiyle oluşan tümör hücresi progresyon fazında hızla çoğalmaya başlar ve genetik stabilitesi olmadığından farklı varyantta tümör hücrelerine dönüşür. Bu şekilde heterojenite kazanan tümör hücreleri hayatta kalmak ve çoğalmak için çok sayıda yeteneğe sahip hale gelir(Kumar et al., 2017).

2.1.8.2 Kanserin İmmün Düzenlenmesi

Kanser hücrelerinde genetik değişiklikler sonucu oluşan proteinler ve tümörün enflamatuar, hipoksik ve genellikle nekrotik mikroçevresi immün sistemin alarme olmasını sağlar ve bağışıklık yanıtını başlatır (Coulie et al., 2014; Crusz & Balkwill, 2015).

Kanserin immün düzenlenmesi eliminasyon, denge ve kaçış olarak 3 aşamadan oluşur. **Eliminasyon fazında** doğal ve edinsel bağışıklık hücreleri, klinik olarak saptanabilir bir tümör oluşmadan kanser hücrelerini tanır ve yok eder. **Denge fazında** eliminasyon fazından kaçan tümör klonları uykuda kalır. Bu aşamada tümör büyümesi meydana gelmez ancak edinsel bağışıklık sisteminin seçici uyarılarıyla tümör immünojenitesi şekillenmeye devam eder (Schreiber et al., 2011; Vesely et al., 2011). Zamanla tümör hücrelerinde seçici baskının neden olduğu değişimler ve/veya tümör aracılı immün baskılama ile tümör hücreleri immün sistemden kaçarak çoğalmaya başlar. **Kaçış fazına** giren tümör hücreleri normal dokularda bağışıklık tepkilerini düzenlemeye ve otoimmüniteyi önlemeye yarayan mekanizmaları ele geçirerek bağışıklık sistemini inhibe eder (Schreiber et al., 2011). Düzenleyici T (Treg) hücreleri, M2 fenotipinde makrofajlar, miyeloid türevli baskılayıcı hücreler (MDSC) tümör mikroçevresinde bulunan başlıca immün sistem baskılayıcı hücrelerdir (Mellman et al., 2011; Schreiber et al., 2011). FOXP3+ Treg hücreleri tümöre özgü CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin ve NK hücrelerinin işlevini ve proliferasyonunu baskılar. MDSC ise Treg'i aktive eder çeşitli immünsüpresif mekanizmalar ile efektör T hücrelerinin proliferasyonunu sınırlar (Mellman et al., 2011; Schreiber et al., 2011). Tümörle ilişkili makrofajlar ve stromal hücreler ise IL-10 ve transformatör büyüme faktörü- β (TGF- β) gibi adaptif bir immün yanıtı inhibe eden sitokinler de salgılayabilir (Zou, 2005).



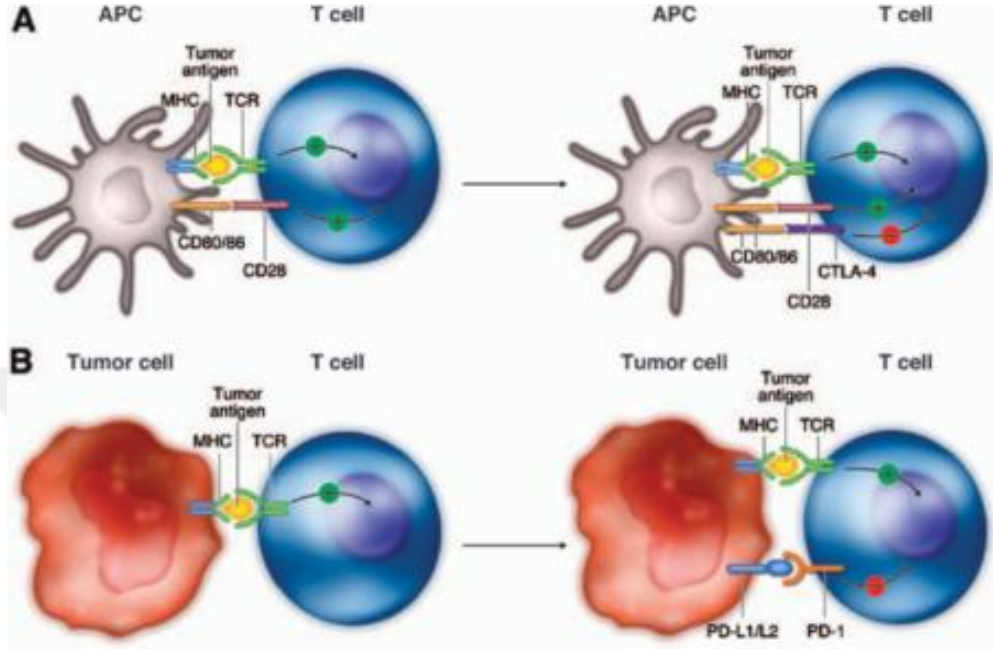
Şekil 2.7: Kanserin immün düzenlenmesi (Carbone et al., 2015)

İmmün sistem düzenlenmesinde immün denetim noktaları büyük önem taşımaktadır. Denetim noktaları için en önemli hedef hücre grubu T lenfositlerdir. T lenfositler temel olarak CD4+ ve CD8+ T lenfositler olarak iki gruba ayrılırlar. Naive CD8+ T hücrelerinin aktive olabilmesi için üzerinde bulunan T hücre reseptör kompleksinin (TCR) majör doku-uygunluk kompleksi (MHC) üzerinden sunulan bir peptit ile birleşmesi gerekir(Aksu & Şengül, 2019).

Antijenler dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler (APC) aracılığıyla T hücrelerine sunulduktan sonra antijen sunan hücredeki MHC bölgesi T hücresi üzerindeki TCR'yi tanır ve böylece ilk sinyal oluşmuş olur. Ancak aktivasyonunu tamamlaması için ko-stimülatör uyarıya ihtiyacı vardır. Naive CD8+ T hücrelerinin en önemli ko-stimülatör uyarı sinyali T lenfosit yüzeyindeki CD28'in, APC üzerindeki CD80/CD86 ile etkileşimidir. T hücre yüzeyinde yer alan CD28 ile APC üzerinde yer alan CD 80/86'nın etkileşmesi ile ko-stimülatör sinyal oluşur ve T hücresi aktive hale gelir(Aksu & Şengül, 2019). CTLA4 ise T hücrelerinin yüzeyinden eksprese edilir ve T hücresinin aktive olmasını sağlayan CD 28 reseptörü ile aynı ligandı paylaşır. CTLA4'ün ligandlarına afinitesi CD 28'e göre daha yüksektir ve APC üzerindeki CD80 ve CD86 ligandlarına bağlanarak hem CD 28'in ligandlarına bağlanarak ko-stimülatör uyarı oluşturmasını engeller hem de APC üzerindeki CD80 ve CD 86 nin uzaklaştırılması yoluyla sinyal bağımsız T hücre inhibisyonu sağlar (Qureshi et al., 2011).

T-reg hücreleri de self toleransta oldukça önemli rol oynar. Transkriptör faktör FOXP3 (Forkhead Box P3) üzerinden etki eden T-regler immün sistem düzenlenmesinde baskılayıcı tarafta yer alır ve tümör mikro-çevresinde de yoğun olarak bulunur. T-reg'lerin yüzeyinde CTLA-4 gibi immün denetim noktaları yer almaktadır. CTLA4 inhibitörleri T-reg'lerin fonksiyonunu inhibe ederek, tümör mikroçevresindeki immünsüpresif etkiyi ortadan kaldırır. Böylece CTLA-4 blokajının anti-tümoral etkinliği hem efektör CD4/CD8+ T hücre aktivitesinin artırılması hem de T-Reg hücrelere bağlı immünosüpresyonun inhibisyonu üzerinden ortaya çıkmaktadır (Peggs et al., 2009).

Tümörlerin bağışıklık direnci geliştirdiği önemli bir mekanizma da PD-1 yoludur. Aktif T hücresinden eksprese olan PD-1, PD-L1 veya PD-L2 ligandlarına bağlanarak inhibitör sinyaller oluşturur. PD-1 ayrıca T-reg hücrelerinde de yüksek seviyede ifade edilir. Ek olarak NK hücreleri ve B hücrelerinin litik aktivitelerini sınırlandırır (Pardoll, 2012; Sznol & Chen, 2013) .



Şekil 2.8: İmmün kontrol noktaları (Carbone et al., 2015)

A-CTLA4 T hücresinden eksprese olarak APC tarafından eksprese olan CD80/86 için ko-stimülator T hücresi reseptörü CD28 ile rekabet ederek T hücre inhibisyonu için sinyal oluşturur.

B- PD-1 aktive T hücresinden eksprese olur ve ligandları PD-L1 veya PD-L2ye bağlanarak T hücre inhibisyonu için sinyal üretir.

2.1.9 Tedavi

Akciğer kanseri hastalarında tedavi yöntemi tümörün histolojik tipi, evresi, moleküler özelliklere ve hastayla ilgili faktörlere bağlı olarak belirlenmektedir.

Evre 1 ve 2 KHDAK olgularında cerrahi rezeksiyon birincil tedavi yöntemidir. Evre 1A hastalarda adjuvan tedavi yararı kanıtlanmamakla birlikte evre 1B de cerrahi sınır pozitifliğine göre adjuvan KT ya da RT önerilebilmektedir. Tek başına RT tedavisi, opere olmayan/olamayan hastalarda kullanılmaktadır. EGFR pozitif Evre 1b hastalarda adjuvan osimertinin hastalısız sağ kalımda iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir. Adjuvan kemoterapinin evre 2 hastalıkta yararı kanıtlanmış olmakla birlikte adjuvan radyoterapinin sağkalıma etkisi kanıtlanmamıştır. EGFR pozitif evre 2 hastalarda da adjuvan osimertinin tedavisi hastalısız sağ kalımı iyileştirmiştir (Howington et al., 2013; *Non-Small-Cell-Lung-Treatment-Pdq @ Www.Cancer.Gov*, n.d.).

Evre 3 hastalar KHDAK tedavisinde gri zonu oluşturmaktadır. Evre 3A hastalar oldukça heterojen bir grup olup ve tedavi yönetimi konusunda çoğu zaman ortak bir fikir birliğine varılamamıştır. Bu hastaları multidisipliner ortamlarda değerlendirmek önemlidir. Bu gruptaki hastalarda rezeke edilebilecek durumda tümörü olanlarda cerrahi sonrasında adjuvan KT seçenek olabileceği gibi neoadjuvan kemoradyoterapi ya da neoadjuvan KT ve adjuvan RT diğer uygulanabilecek seçeneklerdir. Evre 3 hastalarda N2 veya N3 lenf nodu tutulumu olduğunda farklı yaklaşımlar mevcut olmakla birlikte en sık tercih edilen protokol kemoradyoterapidir. Evre 3 hastalarda immünoterapi ve hedefe yönelik tedaviler de kullanılmaktadır(Flury et al., 2020; *Non-Small-Cell-Lung-Treatment-Pdq @ Www.Cancer.Gov*, n.d.).

Evre 4 hastalarda tedavi amacı sağkalımı uzatmak ve semptomları azaltmaktır. Öncelikli tedavi protokolü palyatif sistemik tedavidir. Hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi de seçenekler arasındadır(*Non-Small-Cell-Lung-Treatment-Pdq @ Www.Cancer.Gov*, n.d.).

2.2 Çalışmada Kullanılacak Biyobelirteçler

2.2.1 Programlanmış Ölüm Ligandı -1 (PD-L1)

PD-1/PD-L1 yolu, tümör mikroçevresi içinde immün toleransın başlatılmasını ve sürdürülmesini kontrol eder. CD279 olarak da anılan PD-1, ilk olarak 1992'de interlökin-3 (IL-3) yoksun LyD9 (murin hematopoietik progenitör) ve 2B4-11 (murin T-hücresi hibridom) hücre dizilerinde keşfedildi(Ishida et al., 1992). PD-1; CD 28 ile %15, CTLA4 ile %20, indüklenmiş T-hücre yardımcı stimülatörü ile %13 oranında benzer aminoasit sekansına sahiptir (Carreno & Collins, 2002). PD-1, hücre dışı bir N terminal alanı (IgV benzeri), 20 aa'lık sap, transmembran parça ve sitoplazmik kuyruktan oluşan, toplamda 288 aminosit içeren 55 k-Da ağırlığında bir transmembran proteindir(Neel et al., 2003).

PD-1, aktive T hücresi, NK hücresi, B lenfositler, makrofajlar, dendritik hücreler (DC'ler) ve monositler üzerinde eksprese edilerek adaptif ve doğal immün yanıtı inhibe eder. Dikkat çekici bir şekilde, PD-1'in, tümöre özgü T hücrelerinde de yüksek oranda eksprese edildiği görülmüştür(Ahmadzadeh et al., 2009).

PD-1 ligandı (PD-L1, CD274 veya B7-H1), B7 protein ailesine ait 290 amino asit içeren bir 33-kDa ağırlığında tip 1 transmembran glikoproteindir. B7-DC, CD273 veya PD-L2 olarak adlandırılan PD-1'in bilinen ikinci karşı reseptörü de B7 ailesinin bir üyesidir(Sanmamed & Chen, 2014).

PD-L1, özellikle enflamatuar koşullar altında, genellikle makrofajlar, bazı aktive edilmiş T hücreleri ve B hücreleri, DC'ler ve bazı epitelyal hücreler tarafından eksprese edilir (Sharpe et al., 2007). Ek olarak, PD-L1, tümör hücreleri tarafından, anti-tümör tepkilerinden kaçmak için bir "adaptif bağışıklık mekanizması" olarak ifade edilir (Ohaegbulam et al., 2015).

PD-L1 ekspresyonu tip 1 ve 2 interferonlar, tümör nekroz faktörü α (TNF- α) ve VEGF dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinler tarafından indüklenir. PD-L2 aktivasyondan sonra dendritik hücreler ve makrofajlarda eksprese edilir. PD-L2 esas olarak PD-L1 ile aynı sitokinler tarafından indüklenir(Boussiotis, 2016).

Tümör infiltre eden T hücreleri (TIL'ler) üzerinde bulunan PD-1 ile kanser hücreleri üzerinde bulunan PD-L1 arasındaki bağlanma bir fosfataz olan Src homoloji-2 içeren tirozin fosfataz (SHP)-2'yi aktive ederek T hücre aktivitesini inhibe eder. Böylece tümör hücrelerinin yok edilmesi engellenmiş olur(Aksu & Şengül, 2019). Kanser hücreleri dışında tümörün mikroçevresindeki ve lenf nodlarındaki DC'ler, makrofajlar, fibroblastlar ve T

hücreleri de dahil olmak üzere çok sayıda hücre tipi de PD-L1 eksprese ederek immün sistemin aktivasyonuna engel olur(Curiel et al., 2003).

PD1 ve PD-L1 yolağının blokajı bağışıklık sistemini kanser hücresine karşı yeniden aktive eder. Bu durum kanser tedavisinde umut verici bir gelişme olmuştur. PD-1 veya PD-L1'e yönelik terapötik antikolar melanom, KHDAK, renal hücreli karsinom, baş boyun skuamöz hücreli karsinom, ürotelyal karsinom, gastrik karsinom, kolorektal karsinom, hodgkin lenfoma gibi birçok malignitede FDA tarafından onay almıştır (Aksu & Şengül, 2019). Bu nedenle tümörlerde PD-L1 durumunun çeşitli yöntemlerle tespit edilmesi ve buna göre tedavi planlaması yapılması önem taşımaktadır. Kantitatif floresan (Quantitative Fluorescence (QIF)), FISH gibi farklı yöntemlerle PD-L1 değerlendiriliyor olmakla birlikte en yaygın değerlendirme metodu immünohistokimya'dır(Udall et al., 2018). PD-L1 ekspresyon derecesini belirlemek için farklı antikolar ve eşik değerler kullanılır. En yaygın kullanılan altı antikor (22c3, SP142, E1L3N, 9A11, SP263 ve 28-8) arasındaki uyum yüksektir.

2.2.2 CKLF-like MARVEL transmembrane domain containing 6 (CMTM6)

PD-1/ PD-L1 yolunun blokajının çeşitli kanser türlerinde fayda sağladığı gösterilmiş ve birçok kanser türünde bu yolu inhibe eden terapötik antikolar FDA tarafından onay almıştır. PD-L1 proteinin bu kilit rolüne rağmen, düzenlenmesi konusunda sınırlı bilgi mevcuttur. 2017 yılında yayınlanan 2 çalışmada CMTM-6'nın PD-L1'in önemli bir düzenleyicisi olduğu gösterildi (Burr et al., 2017; Mezzadra et al., 2017). CMTM6 ekspresyon inhibisyonunun akciğer kanseri de dahil olmak üzere tüm insan tümör hücre tiplerinde bozulmuş PD-L1 ekspresyonuna neden olduğu tespit edildi (Mezzadra et al., 2017).

CKLF (chemokine-like factor) ailesi ilk olarak 2003 yılında tanımlanmış olup 16q22 kromozomunda eşlenmiştir(Han et al., 2003). CKLF-like MARVEL transmembrane domain-containing family (CMTM) ise Pekin Üniversitesi tarafından uluslararası düzeyde ilk kez bildirilen yeni bir gen ailesidir. CMTM ailesi, farklı kromozomlar üzerinde yer alan CKLF ve CMTM1-CMTM8 dahil olmak üzere dokuz üyeden oluşur. CMTM6 geni, kromozom 3p22 üzerinde yer alır. Gen ürünleri, kemokinler ve transmembran-4 süper ailesi arasındadır. CMTM6, 4 transmembran sarmalından oluşan bir MARVEL alanına sahip 183 aminoasitli bir tip 3 transmembran proteindir. MARVEL alanın, transmembran proteinlerin transferini düzenlemede önemli bir rol oynadığı iyi bilinmektedir. CMTM6'nın hücredeki lokalizasyonu genellikle plazma zarındadır ve esas olarak akciğer, karaciğer,

dalak, lenf düğümleri ve bademcikler gibi bağışıklık organlarının yanı sıra üreme organlarında ifade edilir. CMTM ailesi, tümörler ve bağışıklık sistemi ile ilgili hastalıklarda önemli bir klinik değere sahiptir(Lu et al., 2016; Mohapatra et al., 2021). CMTM6 ekspresyonuna müdahale bozulmuş PD-L1 ekspresyonu ile sonuçlanır. CMTM6; PD-L1 protein havuzunu, PD-L1'in transkripsiyon seviyesine etki etmeden artırır (Mezzadra et al., 2017). CMTM6 hücre yüzeyinde PD-L1'e bağlanarak PD-L1'in lizozom ve proteazom aracılı parçalanma için hedeflenmesine engel olarak PD-L1'in yarı ömrünü uzatır(Jia et al., 2022).

2022 yılında yayınlanmış bir çalışmada in vitro ortamda stabil CMTM6 ve PD-L1 kompleksi oluşturulduktan sonra yapılan incelemelerde CMTM6'nın PD-1 ve PD-L1 etkileşimini büyük oranda artırdığı, ayrışmasını geciktirdiği ve böylece immünsüpresif sinyalleşmeyi artırdığı görülmüştür. Yine aynı çalışmada CMTM6 karşıtı nanobody ile T hücre immünsüpresyonunun büyük ölçüde azaldığı görülmüştür. Böylece CMTM6'nın yeni bir immünoterapik ajan olabileceği düşünülmüştür(Jia et al., 2022).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Olguların Seçimi, Histopatolojik Ve İmmünohistokimyasal Değerlendirilmesi

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında incelenerek tanı almış 2015-2021 yıllarına ait 100 adet KHDAK vakası dahil edilmiştir. Olguların tamamında lenf nodu diseksiyonu yapılmış olup , diseksiyon yapılmayan olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

%10'luk formaldehit solüsyon ile tespit edilen ve rutin doku takibi ile hazırlanan parafin bloklardan elde edilen Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı preparatlar histopatolojik inceleme için Olympus BX43 marka ışık mikroskopu altında tekrardan değerlendirildi. Hastalara ait klinik bilgiler ve arşiv preparatlarının incelenmesi sonucu yaş, cinsiyet, tümör lateralitesi, tümör yerleşim yeri, tümör çapı, histolojik tip, histolojik alt tip, grade, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, hava yolu yayılımı, uzak metastaz, sigara, pTNM evreleri, klinik evreleri, sağ kalım süreleri kaydedildi.

Hastalara ait klinik bilgiler; ameliyat raporları, epikriz, ölüm bildirim sistemi ve e-nabız üzerinden elde edildi.

Klinik ve patolojik veriler kaydedildikten sonra immünohistokimyasal boyama için tümörü en iyi temsil eden, histolojik derecenin yüksek, nekrozun en az olduğu optimal boyutta materyal içeren blok seçildi.

Çalışmada kullanılan parametreler ve sınıflandırma şekilleri aşağıda belirtilmiştir.

Yaş: Hastaların tanı anındaki yaşı 62 yaş altı ve 62 yaş veya üzeri olarak 2 gruba ayrılmıştır.

Cinsiyet: Kadın ve erkek olarak 2 gruba ayrılmıştır.

Tümör lateralitesi: Sağ ve sol olarak 2 gruba ayrılmıştır.

Tümör yerleşim yeri: Alt, orta, üst lob ve ana bronş olarak 4 bölgeye ayrılmıştır.

Tümör boyutu: Tümörün en büyük uzunluğu cm cinsinden verilmiş olup 5 cm altı ve 5 cm veya üzeri olarak 2 gruba ayrılmıştır.

Histolojik tip-alt tip: DSÖ 2021 torasik tümörler sınıflamasına göre histolojik tiplendirme yapılmıştır. Non müsinöz adenokarsinomlarda patern analizi yüzdesel olarak verilmiş olup en sık görülen paterne göre alt tip isimlendirmesi yapılmıştır.

Histolojik grade: DSÖ 2021 sınıflaması ve IASLC non- müsinöz adenokarsinom gradelemesine göre yapılmıştır.

Lenfovasküler invazyon: Var yok olarak 2 gruba ayrılmıştır.

Lenf nodu metastazı: TNM evreleme sistemine göre lenf nodu metastazı varlığı durumu ve tutulum bölgesi değerlendirilmiştir.

Hava yolu yayılımı: Var yok olarak 2 gruba ayrılmıştır.

Uzak metastaz: TNM evreleme sistemine göre uzak metastaz varlığı ve metastaz bölgesi değerlendirilmiştir.

Sigara: Paket yıl hesabı yapılmış olup hiç sigara içmemiş, hafif (≤ 10 paket-yıl), ağır (> 10 paket-yıl), bilinmiyor olarak 4 gruba ayrılmıştır (Gainor et al., 2020).

pTNM ve klinik evre: AJCC 8. TNM Evrelemesine göre yapılmıştır. İstatiksel analiz için evre 1 ve evre 2-3-4 olarak 2 gruba ayrılmıştır (Y. Zhang et al., 2014).

Genel sağkalım süresi: Ölen hastalar için operasyon tarihi ile ölüm tarihi arasındaki süre, yaşayan hastalar için operasyon tarihi ile 08.12.2022 tarihi arasındaki süre ay cinsinden kaydedilmiştir.

PD-L1 ve CMTM6 Boyalarının immunhistokimyasal olarak değerlendirilmesi

PD-L1 ve CMTM6 immunhistokimyasal boyalarını uygulamak için seçilen her parafin bloktan pozitif şarjlı lamlara 3 mikron kalınlığında bir lama iki farklı dokunun birer kesiti olacak şekilde kesitler alındı. Lizinli lamlara alınan doku örnekleri deparafinizasyon ve sonrasında immunhistokimyasal boyama için Dako Omnis otomatik immünohistokimya cihazına alınmıştır. Temizleme ajanı ile 25 C'de 1 dakika ve deiyonize su ile 5 saniye yıkama ile deparafinizasyon sağlanmıştır ve 30 dakika sitrat buffer inkübasyonu 97 C'de uygulanmıştır. CMTM6 için 1 saat, PD-L1 için 30 dakika antikor süresi ile boyama gerçekleştirilmiştir. Sonrasında camlara biotinlenmiş sekonder antikor ardından streptavidin konjuge horseradish peroksidaz uygulandı. Diaminobenzidin kromojeni ile işaretleme yapıldı. Sıvı deterjanlı su ile boyama işlemi biten lamalar yıkanarak 2 kez alkolden geçirildi ve kurumaya bırakıldı. Lamalar kuruduktan sonra 2 kez ksilolden geçirildi. Kapama malzemesi olarak Entellan Mounting Medium marka balzam kullanıldı. Çalışmada kullanılan antikorların özellikleri tablo 3.1'de verilmiştir.

Tablo 3.1: CMTM6 ve PD-L1 antikor özellikleri

	CMTM6	PD-L1
Klonalite	Poliklonal	Monoklonal
Klon	-	22c3
Konak	Tavşan	Fare
Kontrol dokusu	Prostat	Tonsil
Boyama yeri	Membran/Sitoplazma	Membran
Dilüsyon	1/100	1/50
İnkübasyon süresi	30 dakika	30 dakika

PD-L1'in tümör içerisinde heterojen boyanması ve literatürdeki bazı çalışmalar göz önüne alınarak immünreaktivite H skorlaması üzerinden değerlendirildi (Igarashi et al., 2016). Buna göre tümör hücrelerinin boyanma yoğunluğu alveolar makrofajların boyanma yoğunluğuna göre 4 seviyeye ayrılmıştır.

0: Boyanma yok

1+: Alveolar makrofajdan daha az yoğunlukta membranöz boyanma

2+: Alveolar makrofajla aynı seviyede membranöz boyanma

3+ Alveolar makrofajdan daha fazla membranöz boyanma

Rastgele seçilen 3 alanın 200X büyütmede taranmasıyla PD-L1 boyanma yüzdesi elde edildi. Bu değerlendirmeler sonrasında H skor aşağıdaki gibi belirlendi.

H-skor = (0 x boyanma yoğunluğu 0 olan alanların yüzdesi) + (1 x boyanma yoğunluğu 1+ olan alanların yüzdesi) + (2 x boyanma yoğunluğu 2+ olan alanların yüzdesi) + (3 x boyanma yoğunluğu 3+ olan alanların yüzdesi)

H-PD-L1 skor 0-300 arasında bir değer olup her bir olgunun H-skoru hesaplanmıştır. İstatiksel değerlendirme için H-PD-L1 skoru <75 ve ≥75 olarak 2 gruba ayrılmıştır(Koh et al., 2019).

CMTM6 için de H skorlaması yapılmış olup sitoplazmik veya membranöz boyanma pozitif olarak değerlendirilmiştir. Boyanma yoğunlukları 4 kategoride sınıflandırılmıştır(Koh et al., 2019).

0: Boyanma yok

1: Soluk boyama /açık sarı boyama

2: orta düzeyde boyama /sarı-kahverengi boyama

3: güçlü boyama / kahverengi boyama

H-CMTM6 skor = (0 x boyanma yoğunluğu 0 olan alanların yüzdesi) + (1 x boyanma yoğunluğu 1+ olan alanların yüzdesi) + (2 x boyanma yoğunluğu 2+ olan alanların yüzdesi) + (3 x boyanma yoğunluğu 3+ olan alanların yüzdesi)

H-CMTM6 skor 0-300 arasında bir değer olup istatiksel değerlendirme için H-CMTM6 skoru <70 ve ≥70 olarak 2 gruba ayrılmıştır(Koh et al., 2019).

3.2 Etik Kurul Onayı

Çalışmamız 17.09.2021 tarih ve 138 numaralı Yerel Etik Kurul Toplantısı'nda görüşülmüş olup 2021/3402 sayılı karar ile kabul edilmiştir.

3.3 İstatiksel Analiz

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 27.0 paket programı ile analiz edildi.

Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak, sayısal veriler ise ortalama±standart sapma ve ortanca (1. çeyrek-3. çeyrek) değerler kullanılarak verildi.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Bağımsız iki gruptaki normal dağılan sayısal verilerin dağılımı Independent Samples T testi ile, normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımı Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. İki den fazla grupta normal dağılmayan sayısal verilerin Kruskal-Wallis testi

ile değerlendirildi. Kruskal-Wallis testi anlamlı bulunan değişkenler için Bonferoni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanılarak Post Hoc analizi yapıldı.

Normal dağılmayan sayısal veriler ve ordinal veriler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile değerlendirildi. Kategorik ve sayısal veriler arasındaki ilişki Point Biserial Korelasyon analizi ile değerlendirildi. Korelasyon ilişkileri: $r = 0,05-0,30$ ise düşük veya önemsiz korelasyon, $r=0,30-0,40$ ise düşük-orta derecede korelasyon, $r=0,40-0,60$ ise orta derecede korelasyon, $r=0,60-0,70$ ise iyi derecede korelasyon, $r=0,70-0,75$ ise çok iyi derecede korelasyon, $r= 0,75-1,00$ ise mükemmel korelasyon olarak kabul edildi.

Sağ kalımın tek değişkenli analizlerle incelenmesi log rank testi ile yapıldı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak sağ kalımı öngörmedeki bağımsız etkenler geriye doğru (backward) seçim yöntemi ile Cox regresyon analizi kullanılarak incelendi. Sağ kalım hızları Kaplan-Meier sağ kalım analizi kullanılarak hesaplandı. Sağ kalım üzerine benzer etki gösteren birbiri ile ilişkili parametrelerden modele klinik açıdan anlamlı olanlar seçildi. Model uyumu ve dönemsel riskin oransallığı varsayımları rezidüel (Schoenfeld ve Martingale) analizleri kullanılarak değerlendirildi.

Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Hastaların demografik bilgileri ve tümör özellikleri:

Bu çalışmaya KHDAK tanılı 100 hasta dahil edildi. En küçük hasta yaşı 40, en büyük hasta yaşı 81 olup hastaların yaş ortalaması $61,65 \pm 8,55$ olarak saptandı. Hastaların %83,0'ü (n=83) erkek, %17,0'si (n=17) kadındı. Tümör çapı ortalaması $3,70 \pm 2,07$ cm olup tümör çapı aralığı 1,1-11 cm olarak bulundu.

Tanı alan 100 vakanın 62'si (%62,0) adenokarsinom, 32'si (%32,0) skuamöz hücreli karsinom, 2'si (%2,0) adenoskuamöz karsinom, 3'ü (%3,0) pleomorfik karsinom, 1'i (%1,0) ise adenoid kistik karsinomdur. Adenokarsinomların 56'sı (%90,3) non-müsinöz adenokarsinom, 5'i (%8,1) müsinöz adenokarsinom, 1'i (%1,6) ise mikst müsinöz ve non-müsinöz adenokarsinomdur. Non-müsinöz adenokarsinomlarda en sık görülen baskın patern asiner tip (n=20, %35,7) olup en az görülen baskın patern mikropapiller tiptir (n=1, %1,8). Skuamöz hücreli karsinomların 24'ü (%75,0) keratinize, 8'i (%25) ise nonkeratize tiptir. Bazaloid tipte skuamöz hücreli karsinom görülmemiştir.

Hastaların sigara içme süreleri ortancası 30,00 (min:0,00, max:150,00) paket yıl olarak tespit edilmiş olup 10 hastanın sigara bilgisine ulaşamamıştır.

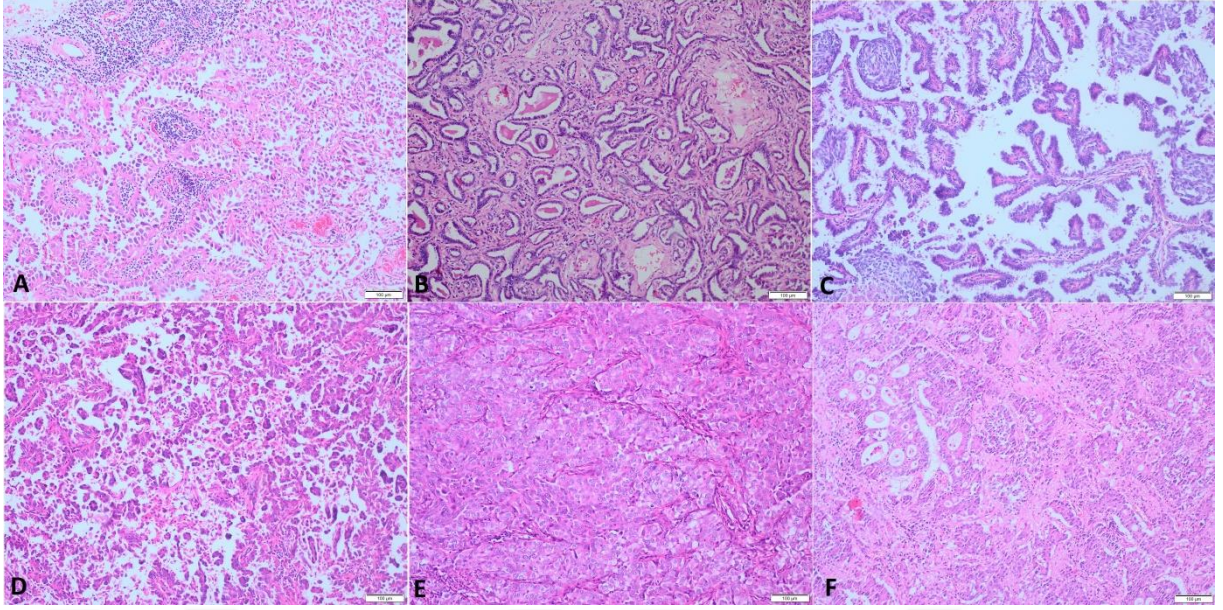
Hastaların yaş, cinsiyet, tümör çapı, tümör lateralitesi, tümör yerleşim yeri, histolojik tip ve sigara sınıflamalarının dağılımları Tablo 4.1'de, adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomların alt tipleri ise tablo 4.2'de belirtildi.

Tablo 4.1: Hastaların Yaş, Cinsiyet, Tümör çapı, Tümör Lateralitesi, Tümör Yerleşim Yeri, Histolojik Tip, Sigara Sınıflamalarının Dağılımları

Özellikler	n (%)
Kategorize yaş	
<62	51 (51,0)
≥62	49 (49,0)
Cinsiyet	
Kadın	17 (17,0)
Erkek	83 (83,0)
Kategorize tümör çapı	
<5 cm	73 (73,0)
≥5 cm	27 (27,0)
Tümör lateralitesi	
Sağ	48 (48,0)
Sol	52 (52,0)
Tümör yerleşim yeri (Anatomik alt bölge)	
Alt	28 (28,0)
Orta	5 (5,0)
Üst	66 (66,0)
Ana bronş	1 (1,0)
Histolojik tip	
Adenokarsinom	62 (62,0)
Skvamöz hücreli karsinom	32 (32,0)
Adenoskuamöz karsinom	2 (2,0)
Pleomorfik karsinom	3 (3,0)
Adenoid kistik karsinom	1 (1,0)
Sigara	
Hiç sigara içmemiş	21 (21,0)
Hafif (≤10 paket-yıl)	10 (10,0)
Ağır (>10 paket-yıl)	59 (59,0)
Bilinmiyor	10 (10,0)

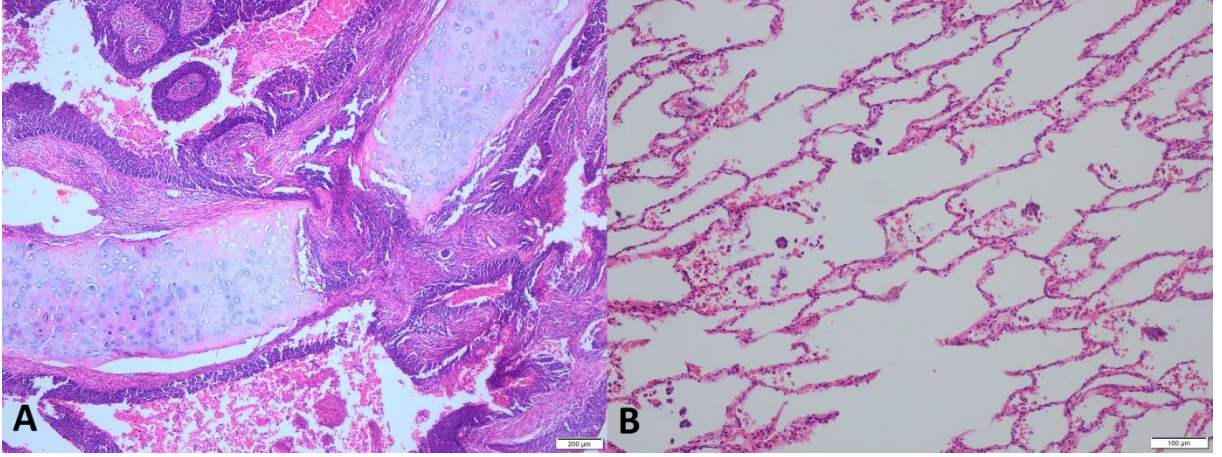
Tablo 4.2: Adenokarsinom ve Skuamöz Hücreli Karsinom Alt Tip Dağılımları

Özellikler	n (%)
Adenokarsinom (n=62)	
Müsinöz	5 (8,1)
Non-müsinöz	56 (90,3)
Mikst	1 (1,6)
Non-müsinöz Adenokarsinom (n=56)	
Asiner patern	20 (35,7)
Solid patern	15 (26,8)
Lepidik patern	14 (25,0)
Papiller patern	4 (7,1)
Kompleks glandüler patern	2 (3,6)
Mikropapiller patern	1 (1,8)
Skuamöz hücreli karsinom (n=32)	
Keratinize tip	24 (75,0)
Non-keratinize tip	8 (25,0)



Şekil 4.1: Müsinöz olmayan akciğer adenokarsinom paternleri (Hematoksilen Eozin boyalı 100X)

A-Lepidik Patern, B- Asiner Patern, C-Papiller Patern, D-Mikropapiller Patern, E-Solid Patern, F-Kribriform Patern



Şekil 4.2: A-Skuamöz hücreli karsinomda bronş invazyonu B- Adenokarsinom olgusunda hava yolu yayılımı (Hematoksilen Eozin boyalı 100X)



Çalışmaya dahil edilen hastaların gradeleri, hava yolu yayılımları, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, viseral plevra invazyonu ve uzak metastaz durumları Tablo 4.3'de sunuldu.

Tablo 5: Hastaların Histolojik Grade, Lenfovasküler İnvazyon, Lenf Nodu Metastazı, Viseral Plevra İnvazyonu, Hava Yolu Yayılımı ve Uzak Metastaz Durumları Dağılımları

Özellikler	n (%)
Histolojik Grade	
Grade 1	30 (30,0)
Grade 2	37 (37,0)
Grade 3	33 (33,0)
Lenfovasküler invazyon	
Yok	50 (50,0)
Var	50 (50,0)
Lenf nodu metastazı	
Yok	64 (64,0)
Var	36 (36,0)
Visseral plevra invazyonu	
Yok	84 (84,0)
Var	16 (16,0)
Hava yolu yayılımı	
Yok	15 (15,0)
Var	85 (85,0)
Uzak metastaz	
Yok	75 (75,0)
Var	24 (24,0)
Bilinmiyor	1(1,0)

100 hastanın 44'ünde (%44,0) tümör T1 kategorisinde olup; minimal invaziv adenokarsinom ve T1a kategorisinde tümör saptanmadı.

Lenf nodu metastazı saptanan olguların %83,3'ü (n=30) N1 kategorisinde, %16,7'si (n=6) N2 kategorisindedir.

24 (%24,0) olguda uzak metastaz tespit edilmiş olup, 1 (%1,0) hastanın metastaz durumuna ulaşamamıştır. Hastaların %25,0'inin (n=25) tanı anında Evre 4A sınıfında yer aldığı saptandı. Hastaların pTNM ve klinik evre sınıflaması tablo 4.4.'te gösterildi.



Tablo 4.4: Hastaların pTNM ve Klinik Evre Dağılımları

Özellikler	n (%)
T	
1mi	0 (0,0)
1a	0 (0,0)
1b	23 (23,0)
1c	21 (21,0)
2a	22 (22,0)
2b	11 (11,0)
3	16 (16,0)
4	7 (7,0)
N	
N0	64 (64,0)
N1	30 (30,0)
N2	6 (6,0)
N3	0 (0,0)
M	
0	75 (75,0)
1a	4 (4,0)
1b	20 (20,0)
1c	0 (0,0)
Bilinmiyor	1 (1,0)
Evre	
0	0 (0,0)
1A1	0 (0,0)
1A2	18 (18,0)
1A3	9 (9,0)
1B	12 (12,0)
2A	4 (4,0)
2B	20 (20,0)
3A	8 (8,0)
3B	3 (3,0)
3C	0 (0,0)
4A	25 (25,0)
4B	0 (0,0)
Bilinmiyor	1 (0,0)

İmmünohistokimyasal sonuçlar ve klinikopatolojik parametrelerin değerlendirilmesi:

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların H- PDL1 skoru ortancası 10,00 (1. çeyrek:0,00- 3. Çeyrek:70,00), H-CMTM-6 skoru ortancası ise 40,00 (1. çeyrek:10,00- 3. Çeyrek:100,00) olarak tespit edildi.

Tümör çapı ≥ 5 cm olan hastaların H- PDL1 ve H-CMTM6 skorları tümör çapı < 5 cm olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p değerleri sırasıyla; $p=0,014$, $p=0,013$).

Histolojik tipi adenokarsinom olan hastaların hem H-PDL1 hem de H-CMTM6 skorları skuamöz karsinom ve diğer karsinom tiplerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,004$, $p=0,001$).

Tüm KHDAAK vakaları için Grade 1 hastaların H-PDL1 ve H-CMTM6 skorlarının, Grade 2 ve Grade 3 hasta gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu bulundu (p değerleri sırasıyla; $p=0,011$, $p=0,043$).

Grade 3 adenokarsinomlu hastaların H-CMTM6 skoru, Grade 1 ve Grade 2 adenokarsinomlu hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,008$).

Klinik evre 1 hastaların H-PDL1 skoru diğer evrelerdeki (evre 2-3-4) hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p=0,020$).

Hastaların boya skorları ile klinikopatolojik parametrelerin karşılaştırılması tablo 4.5.te sunulmuştur.

Tablo 4.5: Hastaların Boya Skorları İle Klinikopatolojik Parametrelerin Karşılaştırılması

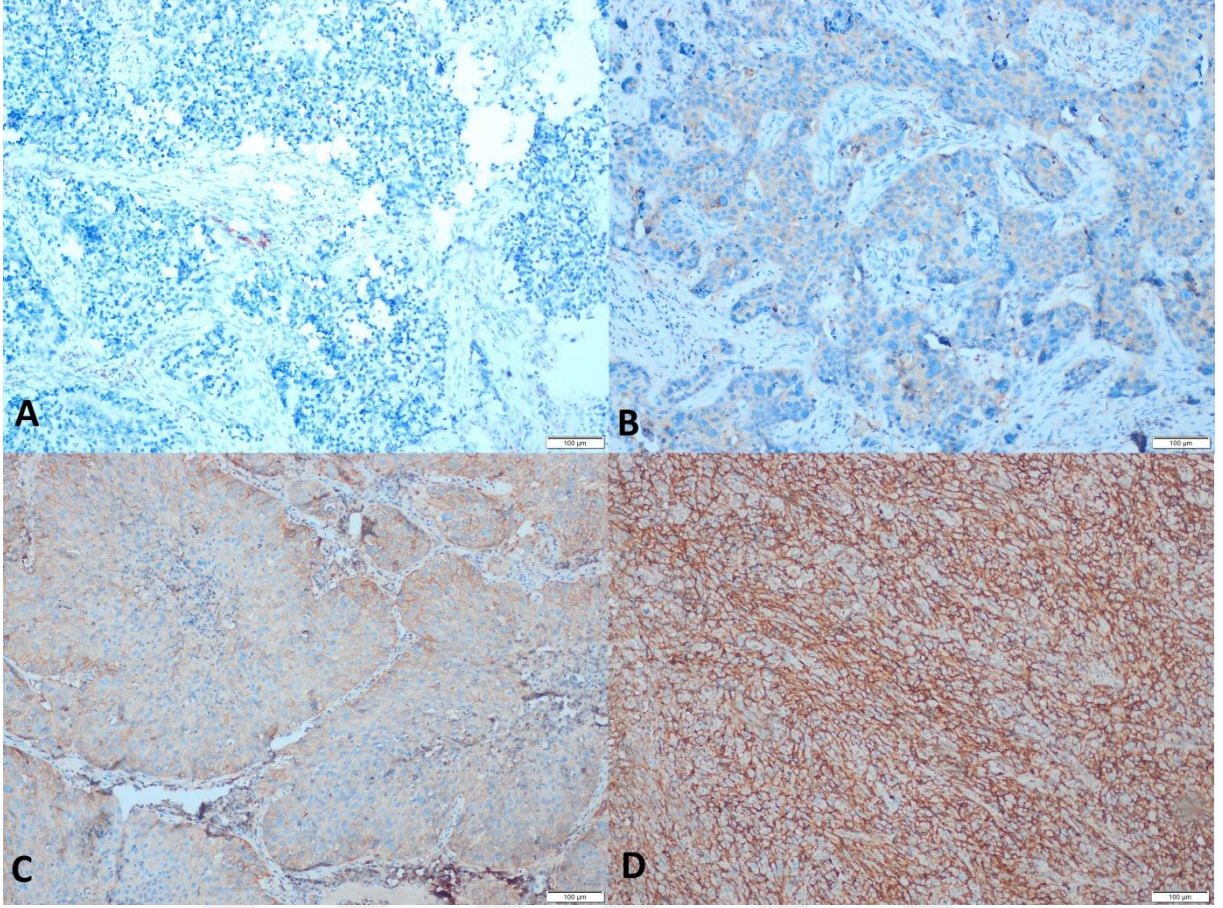
	H-PDL1 Ortanca (1.-3. çeyrek)	p	H-CMTM-6 Ortanca (1.-3. çeyrek)	p
Yaş				
<62	20,00 (0,00-90,00)	0,097	50,00 (10,00-100,00)	0,360
≥62	0,00 (0,00-50,00)		30,00 (10,00-90,00)	
Cinsiyet				
Kadın	10,00 (0,00-70,00)	0,965	60,00 (20,00-100,00)	0,850
Erkek	10,00 (0,00-80,00)		40,00 (10,00-100,00)	
Tümör lateralitesi				
Sağ	15,00 (0,00-90,00)	0,221	50,00 (12,50-120,00)	0,129
Sol	0,00 (0,00-55,00)		40,00 (10,00-90,00)	
Tümör çapı				
<5 cm	0,00 (0,00-60,00)	0,014	40,00 (10,00-90,00)	0,013
≥5 cm	40,00 (0,00-260,00)		90,00 (20,00-190,00)	
Histolojik tip				
Adenokarsinom	0,00 (0,00-40,00)		30,00 (10,00-80,00)	
Skvamöz karsinom	30,00 (0,00-100,00)	0,004	90,00 (40,00-142,50)	0,001
Diğer	210,00 (55,00-237,00)		210,00 (57,40-220,00)	
Grade (Tüm KHDAK vakaları için)				
Grade 1	0,00 (0,00-12,50)		20,00 (7,50-80,00)	
Grade 2	20,00 (0,00-95,00)	0,011	40,00 (10,00-120,00)	0,043
Grade 3	20,00 (0,00-105,00)		80,00 (20,00-105,00)	
Grade (Adenokarsinom için)				
Grade 1	0,00 (0,00-20,00)		20,00 (0,00-70,00)	
Grade 2	0,00 (0,00-15,00)	0,101	0,00 (0,00-35,00)	0,008
Grade 3	15,00 (0,00-72,00)		65,00 (20,00-100,00)	
Grade (Skvamöz hücreli karsinom için)				
Grade 1	5,00 (0,00-10,00)		155,00 (110,00-200,00)	
Grade 2	50,00 (10,00-100,00)	0,157	85,00 (40,00-150,00)	0,261
Grade 3	0,00 (0,00-50,00)		65,00 (20,00-95,00)	
Visseral plevra invazyonu				
Yok	10,00 (0,00-70,00)	0,414	40,00 (10,00-100,00)	0,817
Var	10,00 (0,00-90,00)		40,00 (10,00-110,00)	
Hava yolu yayılımı				
Yok	0,00 (0,00-40,00)	0,171	40,00 (10,00-90,00)	0,522
Var	10,00 (0,00-80,00)		40,00 (10,00-100,00)	
Uzak metastaz				
Yok	10,00 (0,00-80,00)	0,631	40,00 (10,00-100,00)	0,522
Var	5,00 (0,00-62,50)		40,00 (00,00-97,50)	
Evre				
Evre 1	0,00 (0,00-40,00)	0,020	30,00 (10,00-80,00)	0,185
Evre 2/3/4	10,00 (0,00-90,00)		55,00 (12,50-107,50)	

Tablo 4.5: (Devamı) Hastaların Boya Skorları İle Klinikopatolojik Parametrelerin Karşılaştırılması

Sigara				
Hiç içmemiş	10,00 (0,00-70,00)		70,00 (20,00-100,00)	
Hafif (≤ 10 paket-yıl)	0,00 (0,00-10,00)	0,064	30,00 (7,50-40,00)	0,088
Ağır (> 10 paket-yıl)	20,00 (0,00-100,00)		40,00 (10,00-130,00)	
Bilinmiyor	0,00 (0,00-27,50)		0,00 (0,00-90,00)	

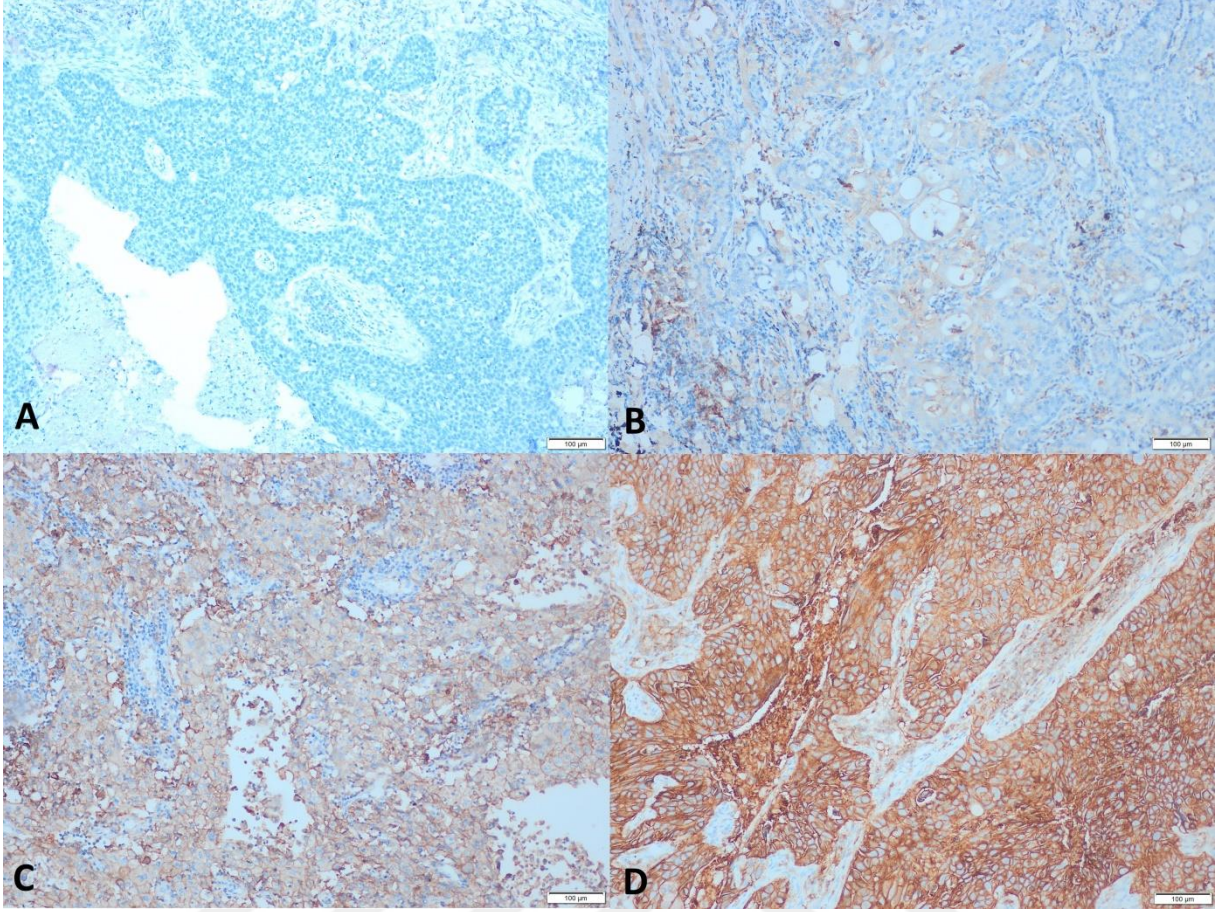
*: Ortanca değer verilmiştir. *: *Mann-Whitney U testi / Kruskal Wallis testi kullanıldı.*





Şekil 4.3: İmmünohistokimyasal CMTM6 Ekspresyon Seviyeleri (100X)

A: (-), B: (+), C: (++) , D: (+++)



Şekil 4.4: İmmünohistokimyasal PD-L1 Ekspresyon Seviyeleri (100X)
A: (-), B: (+), C: (++) , D: (+++)

Non-müsinöz adenokarsinomlarda baskın paterne göre oluşturulan alt tiplerin H-PD-L1 ve H-CMTM6 skorları ortanca değerleri tablo 4.6.da gösterilmiştir. WHO 2021 sınıflaması IASCL non-müsinöz adenokarsinom gradelemesi referans alınarak 3 farklı grup oluşturulmuştur. 1. Grup lepidik patern, 2. Grup asiner ve papiller patern, 3. Grup ise solid, mikropapiller ve kompleks glandüler/kribriform paternden oluşmaktadır. 3. Grubun H-PD-L1 ve H-CMTM6 skorlarının diğer 2 gruba göre istatistiksel daha yüksek olduğu saptanılmıştır (p değerleri sırasıyla p=0,001, p=0,001)

Tablo 4.6: Non-müsinöz Adenokarsinomlarda İzlenen Paternlerin H-PD-L1 ve H-CMTM6 skorlarının karşılaştırılması

Non- müsinöz adenokarsinom patern	H-PDL1 Ortanca (1.-3. çeyrek)	p	H-CMTM-6 Ortanca (1.-3. çeyrek)	p
Asiner (n=20)	0,00 (0,00-7,50)		10,00 (0,00-55,00)	
Solid (n=15)	40,00 (0,00-140,00)		90,00 (50,00-110,00)	
Lepidik (n=14)	0,00 (0,00-22,50)		20,00 (0,00-80,00)	
Papiller (n=4)	0,00 (0,00-52,50)		25,00 (2,50-107,50)	
Kompleks glandüler/kribriform(n=2)	30,00		70,00	
Mikropapiller (n=1)	80,00		130,00	
Non müsinöz adenokarsinom gruplandırma				
Asiner-Papiller (n=24)	0,00 (0,00-7,50)		10,00 (0,00-55,00)	
Lepidik (n=14)	0,00 (0,00-22,50)	0,001	20,00 (0,00-80,00)	0,001
Diğer (n=18)	40,00 (7,50-117,50)*		90,00 (47,50-115,00)*	

Boya skorları ile sosyodemografik ve tümöral özellikler arasındaki ilişki Tablo 4.7.'de sunuldu. H-PDL1 ve H-CMTM6 skorları arasında pozitif yönde iyi derecede korelasyon saptandı ($r=0,636$, $p<0,001$) (Şekil 4.1.)

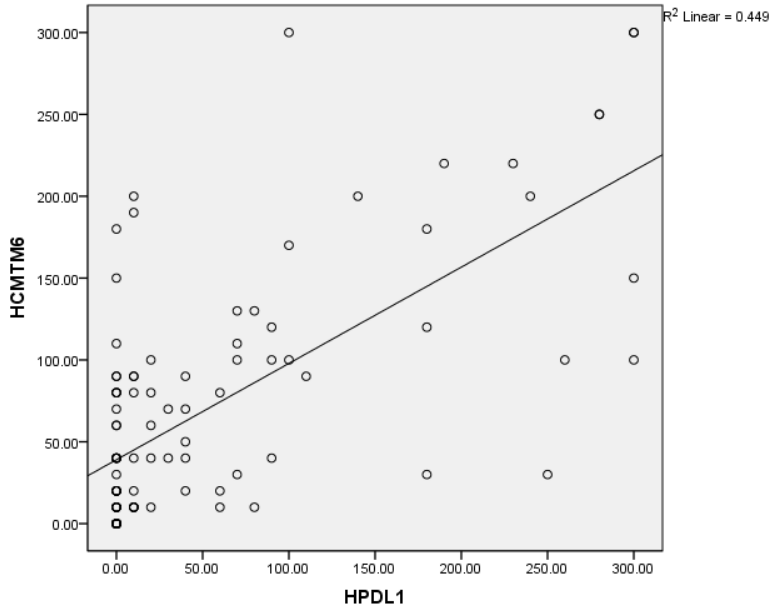
Tümör çapı ve grade (tüm KHDAK vakaları için) ile H-PDL1 skoru arasında pozitif yönde düşük-önemsiz korelasyon bulundu (r değerleri sırasıyla; $r=0,254$, $r=0,241$, p değerleri sırasıyla; $p=0,011$, $p=0,016$). Tümör çapı ve grade (tüm KHDAK vakaları için) ile H-CMTM6 skoru arasında pozitif yönde düşük-önemsiz korelasyon bulundu (r değerleri sırasıyla; $r=0,241$, $r=0,218$, p değerleri sırasıyla; $p=0,016$, $p=0,029$).

H-CMTM6 skoru ile adenokarsinom vakalarındaki grade arasında pozitif yönde orta derecede, diğer karsinom gradeleri arasında pozitif yönde mükemmel derecede istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi (r değerleri sırasıyla; $r=0,594$ $r=0,906$, p değerleri sırasıyla; $p<0,001$, $p=0,013$).

Tablo 4.7: Boya Skorları ile Sosyodemografik ve Tümöral Özellikler Arasındaki İlişki

Değişkenler		r	p
H-PDL1 skoru	H-CMTM6 skoru	0,636	<0,001
	Yaş	-0,178	0,076
	Cinsiyet	0,069	0,493
	Sigara (paket/yıl)	0,190	0,073
	Tümör lateralitesi	-0,067	0,509
	Tümör çapı	0,254	0,011
	Grade(Tüm KHDAK için)	0,241	0,016
	Grade (Adenokarsinom için)	0,251	0,049
	Grade (Skuamöz hücreli karsinom için)	-0,090	0,623
	Grade (diğer kanserler için)	0,423	0,404
	Lenfovasküler invazyon	0,102	0,312
	Lenf nodu metastazı	0,139	0,169
	Visseral plevra invazyonu	0,044	0,664
	Hava yolu yayılımı	0,155	0,124
	Uzak metastaz	-0,014	0,891
	Evre	0,121	0,509
	H-CMTM6 skoru	Yaş	-0,140
Cinsiyet		0,060	0,550
Sigara (paket/yıl)		0,082	0,444
Tümör lateralitesi		-0,147	0,144
Tümör çapı		0,241	0,016
Grade (Tüm KHDAK için)		0,218	0,029
Grade (Adenokarsinom için)		0,594	<0,001
Grade (Skuamöz hücreli karsinom için)		-0,275	0,128
Grade (diğer kanserler için)		0,906	0,013
Lenfovasküler invazyon		0,149	0,138
Lenf nodu metastazı		0,180	0,073
Visseral plevra invazyonu		0,043	0,672
Hava yolu yayılımı		0,082	0,420
Uzak metastaz		-0,042	0,676
Evre		0,112	0,271

*: Spearman ve Point Biserial Korelasyon analizi kullanıldı.



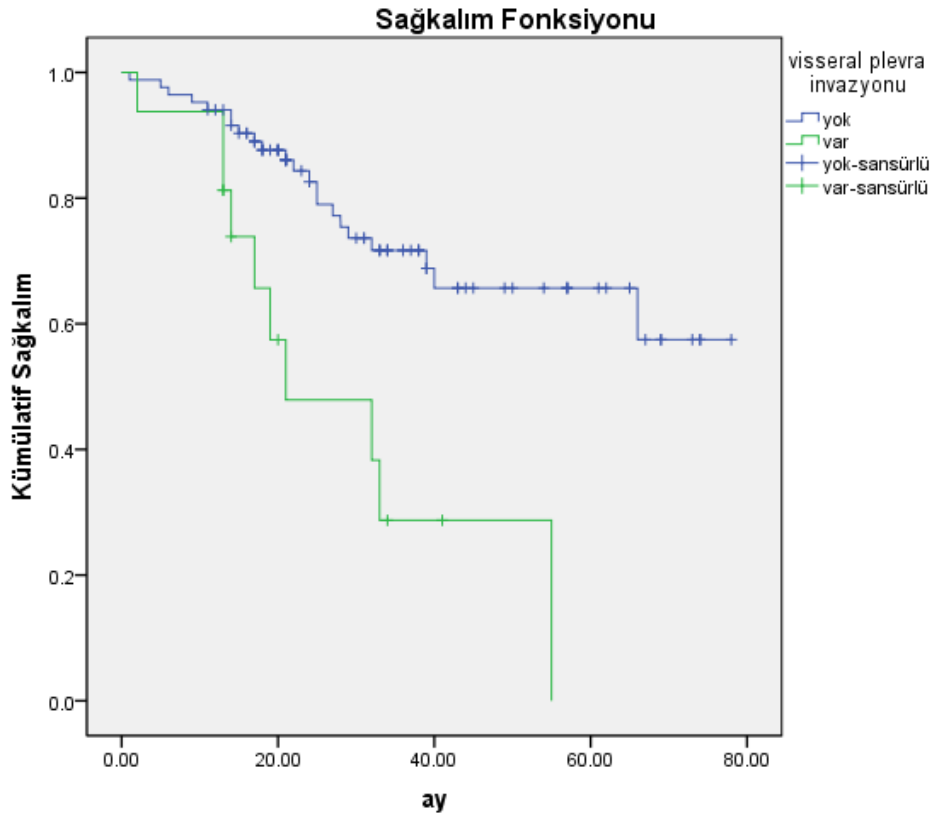
Şekil 4.5: H-PP-L1 ile H-CMTM6 Skoru Arasındaki İlişki

Çalışmaya dahil edilen hastaların klinikopatolojik ve immunhistokimyasal özelliklerine göre yaşam süreleri Tablo 4.8.'de karşılaştırıldı. Visseral plevra invazyonu olan hastaların yaşam süresi ortalaması 29,77 ay, visseral plevra invazyonu olmayan hastaların ise yaşam süresi ortalaması 58,15 ay olup, visseral plevra invazyonu olan hastaların yaşam süresi istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p < 0,001$) (Şekil 4.2). Uzak metastaz varlığı olan hastaların yaşam süresi ortalaması 39,29 ay, uzak metastazı olmayan hastaların ise yaşam süresi ortalaması 60,11 ay olarak belirlenerek, uzak metastazı olan hastaların yaşam süresi istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p = 0,003$) (Şekil 4.3). Evre 4 hastaların ortalama yaşam süresi 38,77 ay olarak bulundu. Evre 4 hastaların yaşam süresi diğer evre gruplarında yer alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p = 0,014$) (Şekil 4.4). Hastaların diğer özelliklerine göre yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Tablo 4.8).

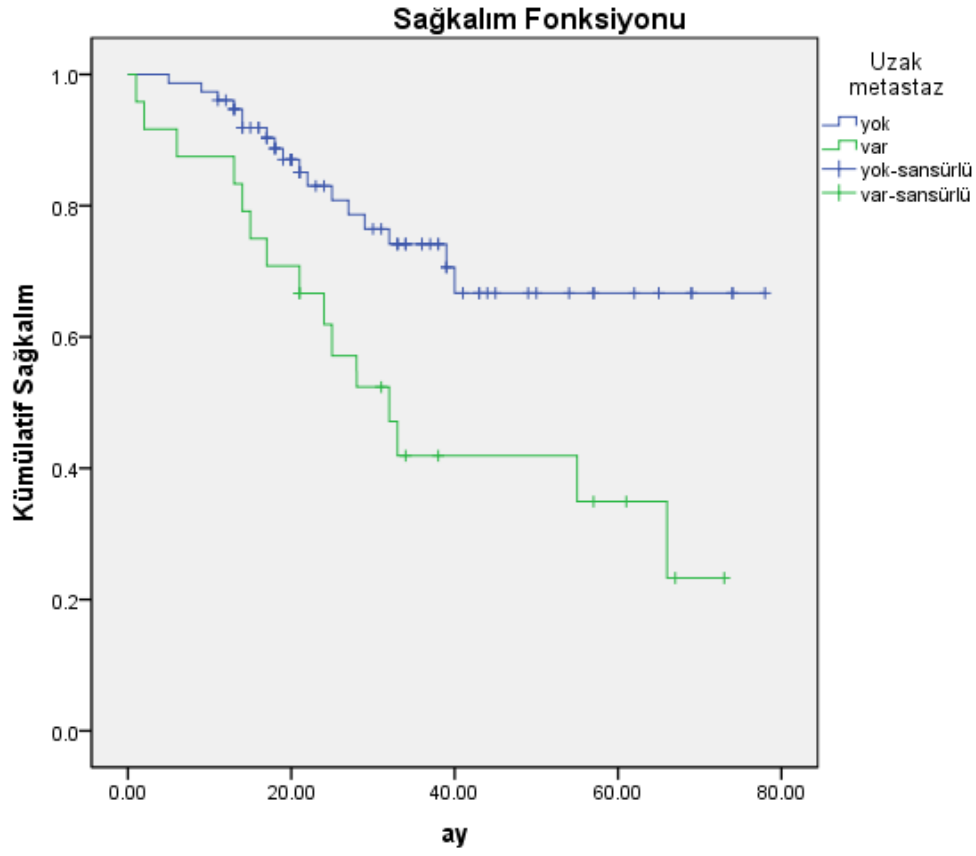
Tablo 4.8: Hasta Özelliklerinin ve Boya Skorlarının Yaşam Süresine Etkilerinin Karşılaştırılması

Özellikler		Hasta sayısı n (%)	Survey (ay)	p
Cinsiyet	Kadın	17 (17,0)	57,40	0,140
	Erkek	83 (83,0)	51,86	
Yaş	<62	51 (51,0)	58,00	0,279
	≥62	49 (49,0)	48,59	
Tümör lateralitesi	Sağ	48 (48,0)	53,78	0,997
	Sol	52 (52,0)	53,28	
Histolojik tip	Adenokarsinom	64 (64,0)	52,85	0,444
	Skvamöz karsinom	32 (32,0)	53,00	
	Diğer	4 (4,0)	-	
Grade(Tüm KHDAK için)	Grade 1	30 (30,0)	56,14	0,239
	Grade 2	37 (37,0)	49,84	
	Grade 3	33 (33,0)	48,51	
Grade(Adenokarsinom için)	Grade 1	27 (27,0)	57,22	0,164
	Grade 2	9 (9,0)	39,57	
	Grade 3	26 (26,0)	48,34	
Grade (Skvamöz hücreli karsinom için)	Grade 1	2 (2,0)	33,00	0,201
	Grade 2	26 (26,0)	58,83	
	Grade 3	4 (4,0)	27,25	
Lenfovasküler invazyon	Yok	50 (50,0)	58,00	0,181
	Var	50 (50,0)	47,95	
Lenf nodu metastazı	Yok	64 (64,0)	54,00	0,864
	Var	36 (36,0)	51,70	
Visseral plevra invazyonu	Yok	84 (84,0)	58,15	<0,001
	Var	16 (16,0)	29,77	
Hava yolu yayılımı	Yok	15 (15,0)	58,12	0,195
	Var	85 (85,0)	51,77	
Uzak metastaz	Yok	76 (76,0)	60,11	0,003
	Var	24 (24,0)	39,29	
Evre	Evre 1	39 (39,0)	59,05	0,014
	Evre 2	24 (24,0)	61,01	
	Evre 3	11 (11,0)	50,50	
	Evre 4	25 (25,0)	38,77*	
Tümör çapı	<5 cm	73 (73,0)	52,60	0,758
	≥5 cm	27 (27,0)	52,90	
H-PDL1	<75	76 (76,0)	54,19	0,688
	≥75	24 (24,0)	50,99	
H-CMTM6	<70	57 (57,0)	51,59	0,362
	≥70	43 (43,0)	53,75	

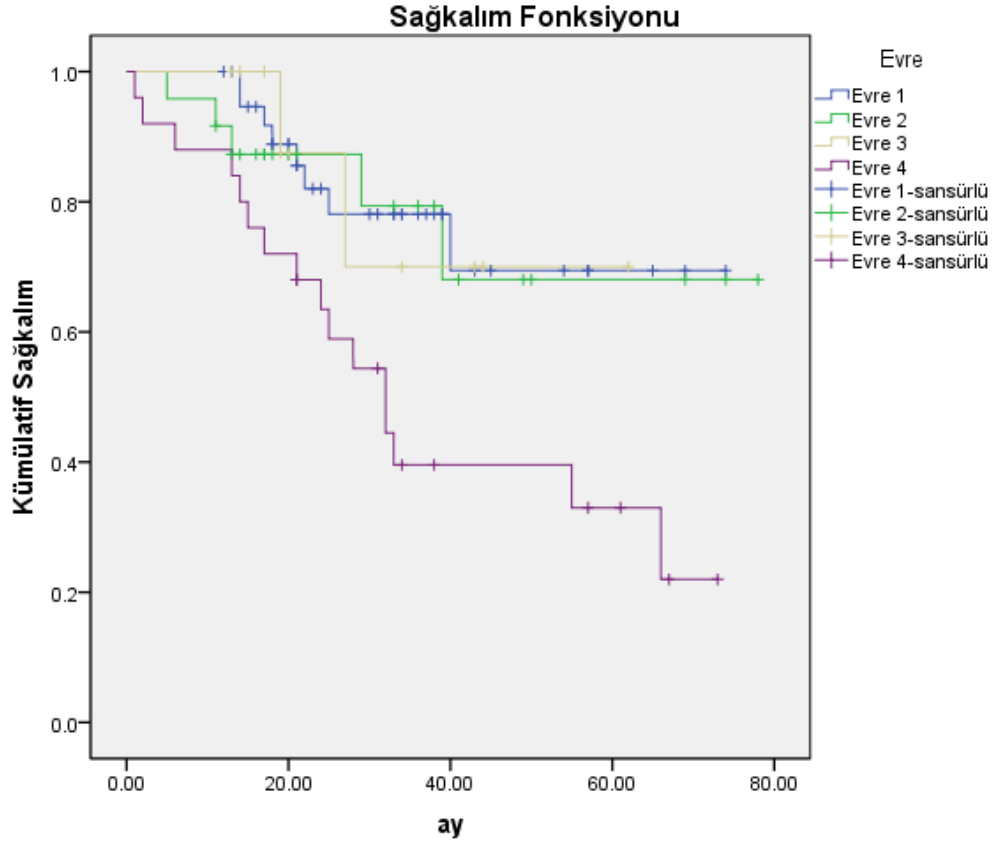
*: Kaplan Meier analizi kullanıldı.



Şekil 4.6: Visseral Plevra İnvazyonu için Kaplan-Meier Sağkalım Eğrileri



Şekil 4.7: Uzak Metastaz için Kaplan-Meier Sağkalım Eğrileri



Şekil 4.8: Hastalık Evresi için Kaplan-Meier Sağkalım Eğrileri

Hastaların yaş, HPDL1 skorları, uzak metastaz varlığı ve visseral plevra invazyonu varlığı durumlarının genel sağ kalım üzerine etkilerini belirlemek için bir model oluşturuldu. Kurulan modele göre visseral plevra invazyonu varlığı olan hastaların visseral plevra invazyonu olmayan hastalara göre 2,478 kat (%95 GA=1,086-5,658, p=0,031), uzak metastazı olan hastaların ise uzak metastazı olmayan hastalara göre 2,202 kat (%95 GA=1,026-4,727, p=0,043) daha fazla ölüm riski olduğu belirlendi.

Tablo 4.9: Hastaların Yaş, H-PD-L1 Skorları, Uzak Metastaz Ve Visseral Plevra İnvazyonu Durumlarının Genel Sağ kalım Üzerine Etkilerine İlişkin Kurulan Cox Regresyon Modeli

Değişkenler	B	SE	p	Exp (β)	% 95 CI
Visseral plevra invazyonu					
Yok (REF)					
Var	0,908	0,421	0,031	2,478	1,086-5,658
Uzak metastaz					
Yok (REF)					
Var	0,789	0,390	0,043	2,202	1,026-4,727
Yaş	0,039	0,024	0,105	1,040	0,992-1,090
HPD-L1 skoru	0,002	0,002	0,482	1,002	0,997-1,006

5. TARTIŞMA

Kanser küresel bir halk sağlığı sorunu olup 2020 yılı GLOBOCAN verilerine göre akciğer kanseri dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. Kadınlarda meme ve kolorektal kanserlerden sonra 3. en sık görülen kanser türü olup erkeklerde en sık görülen ve en mortal kanser türü olmaya devam etmektedir(Sung et al., 2021). Dünya genelinde tüm yaş ve cinsiyetlerde 2018 yılı verilerine göre en sık görülen kanser türü olup 2020 yılında meme kanserinin gerisinde kalarak 2. sıraya yerleşmiştir(Bray et al., 2018; Sung et al., 2021).

Kanser tedavisinde yaşanan gelişmelere rağmen akciğer kanseri sağ kalımında önemli bir aşama kaydedilmemiştir. Bu durum tanı anında hastalığın ileri evrede olmasına dayandırılmaktadır. Akciğer kanserinin tanı anında %22 oranında bölgesel lenf nodu metastazı, %57 oranında ise uzak metastaz yaptığı gösterilmiştir(Schabath & Cote, 2019). KHDAK vakalarında yaptığımız çalışmamızda tanı anında 36 hastada (%36,0) lenf nodu metastazı mevcut olup 24 hastada (%24,0) uzak metastaz görülmüştür ve hastaların %25,0'i evre 4A sınıfında yer almaktadır.

Literatürde akciğer kanseri görülme oranının erkeklerde kadınlara göre daha fazla olduğu bildirilmiş olup bu oran Kuzey Amerika'da yaklaşık 1,2 iken Kuzey Afrikada'da yaklaşık 5,6'dır. Dünya geneline bakıldığında kabaca insidans ve ölüm oranları erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha fazladır(Sung et al., 2021). Cinsiyetler arası farklılık sebeplerinden biri olarak erkeklerde sigara içme alışkanlığının daha fazla olmasını düşünmekteyim. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu şekilde erkek cinsiyet baskınlığı mevcut olup 83 (%83,0) erkek, 17 (%17,0) kadın hastamız mevcuttur.

KHDAK genellikle yaşlı yetişkinlerde görülmekte olup medyan tanı yaşı 70'tir(Lichtenstein et al., 2019). Olgu serimizde ortalama yaş 61,65±8,55dir.

Akciğer kanserleri KHK ve KHDAK olarak 2 geniş histolojik sınıfa ayrılır. KHDAK tüm akciğer kanserlerinin %85'ini oluşturur. KHDAK'lerinin de %40'ı adenokarsinom, %25-30'u skuamöz hücreli karsinom, %10-15'i büyük hücreli karsinom olup %20'si diğer kanserlerdir(Rami-Porta et al., 2014; Wahbah et al., 2007). Çalışmamızda %62,0 adenokarsinom, %32,0 skuamöz hücreli karsinom mevcut olup büyük hücreli karsinom vakası görülmedi. Literatür verilerine göre adenoskuamöz karsinomlar tüm akciğer kanserlerinin %0,4-%4'ünü oluşturmakta olup bizde de benzer şekilde %2 oranında saptandı(C. Li & Lu, 2018). Adenokarsinomlarda müsinöz adenokarsinom oranı %2-10 arasında değişmekte olup çalışmamızda adenokarsinomların %8,1'i müsinöz adenokarsinomdur ve literatür ile benzerdir(Nakagomi et al., 2018). Non-müsinöz

adenokarsinomlar 5 temel paternden oluşmakta olup genellikle en az 2 paternin kombinasyonunu içermektedirler(Solis et al., 2012). Vaka serimizde müsinöz olmayan adenokarsinom sayısı 56 olup 52 tanesi (%92,9) en az 2 farklı paternden oluşmaktadır. Çalışmamızda patern analizi yaparken kompleks glandüler/kribriiform patern için de oran verip 6 patern altında değerlendirme yaptık. Mikst paternlerde en sık eşlik eden patern asiner tip(40 vakada) olup en az görülen kompleks glandüler(4 vakada) paternidir. En sık görülen baskın patern asiner paterndir (n=20, %35,7). Daha büyük vaka serilerinde histolojik tip dağılımının daha doğru sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

Günümüzde KHDAK için bireyselleştirilmiş tedavi modelleri ön plana çıkmaktadır. Bu amaçla hedefe yönelik tedavi ve immünoterapi tek başına ya da diğer tedavilerle kombine olarak uygulanmaktadır. İmmünoterapi için hedef bölgelerden biri PD-1/PD-L1 yolağıdır. Tedavi öncesi immünoterapi uygulanacak hasta seçimi için farklı PD-L1 antikörlerinin ekspresyonunu değerlendiren ve bu ekspresyonların ilaç kullanımı ile ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. PD-L1 için en yaygın kullanılan altı antikör 22c3, SP142, E1L3N, 9A11, SP263 ve 28-8'dir. Çalışmalarda 22C3 (DAKO),28-8 (DAKO) ve SP263(ROCHE Ventana) PD-L1 klonları arasında ekspresyon oranlarında ve patolojik değerlendirmesinde uyumun yüksek olduğu gösterilmiştir(Hirsch et al., 2017). Ancak bazı güncel çalışmalarda SP263 klonunun daha başarılı olduğu belirtilmektedir(Hendry et al., 2018; Munari et al., 2018). Biz çalışmamızda laboratuvarımızda daha önceden uygulanan 22C3 klonunu kullanmayı tercih ettik. Böylece PD-L1 uygulanmış önceki vakaları çalışmamızda kullanma ve yeni verilerle karşılaştırma olanağı sağladık.

PD-L1'in immünohistokimyasal değerlendirmesi tümör içerisinde heterojenite göstermesinden dolayı patoloğlar için güçlük yaratmaktadır. Literatürde farklı cut-off değerleri belirlenerek PD-L1 ekspresyon seviyeleri değerlendirilmiştir. Dong ve ark.'nın çalışmasında tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyon yüzdeleri üzerinden negatif(<%10), zayıf pozitif(%10-40), orta pozitif (%40-80), güçlü pozitif (>%80) olmak üzere dört grup oluşturulmuştur(Dong et al., 2002). Topalian ve ark.'nın KHDAK vakalarında yaptıkları çalışmada %5'lik cut-off değerinde anti-PD-L1 tedaviye yanıtın daha yüksek olduğu gösterilmiştir(Topalian et al., 2012). Bazı çalışmalarda ise boyanma yüzdesi ile boyanma şiddetinin birlikte değerlendirildiği H skor üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Biz çalışmamızda Igarashi ve ark.'nın kullandığı H skorlamasını kullanmayı tercih ettik(Igarashi et al., 2016). Tümör boyanma yüzdesi ve yoğunluğunu esas olan bu skorlamayla heterojeniteden kaynaklanan hata payının minimize edileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca boyanma yoğunluğu hesaplanırken alveolar makrofajlar referans alınmış olup iç kontrol mekanizması oluşturulmuştur. Literatürde H-PD-L1 skorlamasını kullanan başka

çalışmalar da mevcuttur(D'incecco et al., 2015). İstatiksel değerlendirme için H-PD-L1 skorunu Koh ve ark'ına benzer şekilde <75 ve ≥ 75 olarak 2 gruba ayırdık(Koh et al., 2019).

Çalışmamızda yaş ve PD-L1 arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Literatürdeki çalışmalarda da benzer bulgular görülmüştür.(Jain et al., 2021; Song et al., 2019). Ancak gençlerde PD-L1 ekspresyonunun daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur(Cooper et al., 2015).

Literatür ile uyumlu şekilde kadın ve erkek cinsiyette PD-L1 ekspresyon oranları benzerdir(Jin et al., 2019).

Lamberti ve arkadaşları yüksek PD-L1 ekspresyonu ile artmış sigara kullanımını ilişkilendirmiştir(Lamberti et al., 2020). Benzer şekilde Song ve Wu da çalışmalarında sigara kullanımı ile PD-L1 seviyesi arasında pozitif korelasyon bulmuştur(Song et al., 2019; X. Wu et al., 2020). Çalışmamızda sigara ile PD-L1 ekspresyon seviyeleri arasında ilişki görülmemiştir. Literatürde de benzer şekilde sigara kullanımı ve PD-L1 ekspresyonu arasında ilişki bulamayan çalışmalar da mevcuttur(Perea et al., 2018).

Olgu serimizde adenokarsinomlarda; skuamöz hücreli karsinom ve diğer KHDAK vakalarına göre daha düşük PD-L1 ekspresyon seviyeleri saptanmıştır ($p=0,004$). Schmidt, Chen ve Velcheti'nin çalışmalarında da skuamöz hücreli karsinomlar daha yüksek PD-L1 seviyesiyle ilişkilendirilmiştir(Q. Chen et al., 2019; Schmidt et al., 2015; Velcheti et al., 2014). Ancak adenokarsinomlarda daha yüksek PD-L1 seviyesi olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur(Mu et al., 2011; Petrelli et al., 2018). Non müsinöz adenokarsinomlarda baskın paterne dayalı yaptığımız isimlendirmede H-PD-L1 skorun ortanca değerinin mikropapiller, solid ve kompleks glandüler paternde; asiner, lepidik ve papiller paterne göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla ortanca değerler 80,40,30,0,0,0). Non müsinöz adenokarsinomlarda gradeleme sistemine dayalı yaptığımız gruplandırmada (1. Grup lepidik patern, 2. Grup asiner +papiller patern, 3 grup solid+ mikropapiller + kompleks glandüler/kripriform patern) high grade patern bulunduran 3. grup daha yüksek PD-L1 seviyesiyle ilişkilendirilmiştir ($p=0,001$). Gagné ve arkadaşlarının akciğer adenokarsinomlarında PD-L1 heterojenitesini değerlendirdiği çalışmasında solid ve mikropapiller paternde adenokarsinomlarda daha yüksek PD-L1 ekspresyonları tespit etmiştir(Gagné et al., 2018). Reiniger ve arkadaşlarının çalışmasında lepidik büyüme paterni düşük PD-L1 seviyesiyle ilişkilendirilmiştir(Reiniger et al., 2019). Uruga ve arkadaşlarının çalışmasında %1'lik cut-off değerinde PD-L1 ekspresyonu ile solid patern ilişkilendirilmiştir(Uruga et al., 2017).

Çalışmamızda tümör çapı ≥ 5 cm olan hastaların H- PDL1 skorları, tümör çapı < 5 cm olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,014$) ve tümör çapı ile H-PDL1 skoru arasında pozitif yönde korelasyon gösterildi. ($p=0,011$). Li ve arkadaşlarının akciğer kanserlerinde PD-L1 ekspresyonları ve klinikopatolojik ilişkisini araştırdığı meta-analizde 3 cm'den büyük tümör boyutunda artmış PD-L1 ifadesi gösterilmiştir(H. Li et al., 2019). Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında da artmış tümör boyutu ile yüksek PD-L1 seviyesi ilişkilendirilmiştir(M. Zhang et al., 2017).

Pawelczyk ve ark'nın KHDAK vakalarında PD-L1 ekspresyonunun rolünü araştırdığı çalışmasında malignitenin derecesi ne kadar yüksekse o kadar yüksek PD-L1 ekspresyonu gözlemlendi ve grade 1 adenokarsinomlarda grade 2 ve 3'e göre daha düşük PD-L1 ekspresyonu saptandı (Pawelczyk et al., 2019). Çalışmamızda KHDAK vakaları için grade ve H-PDL1 skoru arasında pozitif yönde korelasyon saptandı ($p<0,05$) ve grade 1 tümörlerin grade 2 ve 3 tümörlere göre daha düşük H-PDL1 skoru gösterdiği istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Jiang ve ark'nın çalışmasında da benzer şekilde yüksek histolojik dereceyle, yüksek PD-L1 skoru ilişkilendirildi(Jiang et al., 2017).

Zhang ve ark'nın çalışmasında PD-L1 ile klinik evre arasında pozitif yönde korelasyon saptanmış olup çalışmamızda evre 1 ve diğer evreler olarak gruplandığımız olgularda evre 1 tümörlerde H-PDL1 skorunun diğer evrelere göre istatistiksel olarak daha düşük saptandığı görülmüştür($p<0,05$) (Y. Zhang et al., 2014).

Çalışmamızda lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, hava yolu yayılımı ve visseral plevra invazyonu ile H-PDL1 skoru arasında ilişki saptanmamıştır. Igarashi ve ark'nın çalışmasında da benzer şekilde plevra invazyonu ve vasküler invazyon ile PD-L1 ekspresyon skoru ilişkili değildi. Ancak lenfatik invazyonu olan hastaların PD-L1 skoru lenfatik invazyonu olmayan hastalardan daha yüksekti(Igarashi et al., 2016). Pawelczyk ve ark'nın çalışmasında da farklı olarak lenf nodu metastazı ile ilişkili olarak artmış PD-L1 ekspresyonu gözlemlendi(Pawelczyk et al., 2019). Wang ve ark'nın KHDAK'inde hava yolu yayılımını değerlendirdiği çalışmasında PD-L1 ekspresyonu ile hava yolu yayılımı arasında pozitif korelasyon tespit edildi (S. Wang et al., 2022).

Literatürde yüksek PD-L1 seviyeleri renal hücreli karsinom, meme kanseri, kolorektal kanser, mide kanseri ve hatta testis kanseri olmak üzere birçok kanser türünde gösterilmiştir ve bu durum kötü prognozla ilişkilendirilmiştir(Ohaegbulam et al., 2015; Thompson et al., 2004). Wang ve ark.'nın solid tümörlerde yaptığı çalışmada PD-L1 aşırı ekspresyonu olan meme, mide ve ürotelyal karsinom hastalarında daha düşük genel sağkalım süresi saptanmıştır. Hepatoselüler karsinom, melanom ve renal hücreli

karsinomda yüksek PD-L1 seviyeleri daha kısa hastaliksız veya progresyonsuz sağ kalım süresi ile ilişkilendirilmiştir(Q. Wang et al., 2017). KHDAK'inde de PD-L1 ekspresyonu gösteren hastalarda prognoz daha kötü olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Okita ve ark'nın KHDAH'inde PD-L1 ekspresyonu ile prognoz ilişkisini değerlendirdiği çalışmada PD-L1 aşırı ekspresyonu olan hastalarda prognoz daha kötü olduğu gösterilmiştir(Okita et al., 2017). Bu çalışmalar PD-L1 ekspresyonunun kötü prognostik faktör olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir(Y. Zhang et al., 2014). Azuma ve Chen çalışmalarında yüksek PD-L1 ekspresyonlarının düşük genel sağ kalımla ilişkili olduğunu göstermiştir(Azuma et al., 2014; Y. Chen et al., 2012). Yong mu ve ark'nın çalışmasında cerrahi sonrası 3 yıldan az sağ kalımının yüksek PD-L1 ekspresyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(Mu et al., 2011). Çalışmamızda H skoru için 75 kesme değerinde yaptığımız sağ kalım analizinde H skor yüksek ve düşük olan gruplar arasında yaşam süreleri arasında istatistiksel bir fark saptanmamakla birlikte PD-L1 skoru yüksek tümör boyutu, yüksek grade ve ileri evre gibi kötü prognostik özelliklerle ilişkili bulunmuştur.

Manac'h ve ark'nın KHDAK tanısı alan ve visseral plevra invazyonu olan hastalarda prognoz değerlendirmesi yaptıkları çalışmada visseral plevra invazyonunun kötü prognostik faktör olduğu ve bu özelliğe sahip hastaların yaşam sürelerinin daha kısa olduğu saptanmıştır(Manac'h et al., 2001). Çalışmamızda visseral plevra invazyonu olan hastaların yaşam süresi ortalaması 29,77 ay, visseral plevra invazyonu olmayan hastaların ise yaşam süresi ortalaması 58,15 ay olup, visseral plevra invazyonu olan hastaların yaşam süresi istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p<0,001$).

CMTM6 ilk kez 2017 yılında PD-L1 düzenleyicisi olarak tanımlanan bir tip 3 transmembran proteindir. CMTM6; PD-L1 protein havuzunu, PD-L1'in transkripsiyon seviyesine etki etmeden artırır (Mezzadra et al., 2017). Hücre yüzeyinde PD-L1'e bağlanarak PD-L1'in lizozom ve proteazom aracılı parçalanma için hedeflenmesine engel olarak PD-L1'in yarı ömrünü uzatır(Jia et al., 2022).

Chen ve ark'nın çalışmasında CMTM6'nın PD-L1 ekspresyon düzenleyicisi olarak tümör bağışıklığında rol oynadığı ifade edilmiş ve baş boyun skuamöz hücreli karsinomlarında kötü prognoz öngördüğü gösterilmiştir. CMTM6 baş boyun skuamöz hücreli karsinomlarında yüksek oranda eksprese olarak kanser kök hücrelerinin düzenlenmesine katılır. Ayrıca CMTM6 ekspresyonunun Wnt/ β -katenin kaynaklı epitelyal-mezenkimal geçiş fenotip değişikliği ile korele olduğu bildirilmiştir.CMTM6 ekspresyonunun ortadan kaldırılması PD-L1 down regülasyonu ile CD8 ve CD4 pozitif T hücre infiltrasyonunu artırdığı ve CMTM6'nın baş boyun skuamöz hücreli karsinomlarında

terapötik bir hedef olarak kullanılabileceği gösterilmiştir(L. Chen et al., 2020). Zheng ve ark'ları da benzer şekilde oral skuamöz hücreli kanserde CMTM6 ifadesini kötü prognozla ilişkilendirdi(Zheng et al., 2020). Guan ve ark'nın çalışmasında CMTM6'nın gliomlarda kötü prognoz gösterdiği enflamatuvar aktivitelere rol oynadığı gösterilmiştir. Bu nedenle immunoterapi için hedef olabileceği söylenmiştir(Guan et al., 2018). Pang ve ark'nın oral skuamöz hücreli karsinomlarda CMTM6 ekspresyonunu değerlendirdiği çalışmada yüksek CMTM6 ifadesi yüksek patolojik evre ve PD-L1 ifadesi ile ilişkilendirilmiştir(Pang et al., 2021). Yugawa ve ark'nın hepatoselüler karsinomlarda (HCC) CMTM6 ve PD-L1 ilişkisine baktığı çalışmada PD-L1 ile CMTM6 arasında pozitif yönde korelasyon saptanmış olup yapılan çift boyamada PD-L1 ve CMTM6'nın HCC hücrelerinde birlikte eksprese edildikleri görülmüştür. Aynı çalışmada yüksek CMTM6 ekspresyonu bulunan vakalarda, daha fazla mikroskobik intrahepatik metastaz, daha fazla intrahepatik nüks ve tümör hücrelerinde daha yüksek grade dikkati çekti(Yugawa et al., 2021). Liu ve ark'ları da hepatoselüler karsinomlarda CMTM6 ve PD-L1 ifadesinin korelasyon gösterdiğini belirtmiştir(Liu et al., 2021). Meme kanserinde de CMTM6'nın PD-L1 ve epitelyal-mezenkimal geçiş fenotip değişikliği ile korele olduğu bildirilmiştir(Xiao et al., 2021). Li ve ark'nın çalışmasında CMTM6'nın mide kanserinde kötü prognostik bir belirteç olduğu ve CMTM6 ekspresyonu yüksek olanlarda sağ kalımın daha düşük olduğu gösterilmiştir(X. Li et al., 2020). Martinez- Morilla ve ark'nın melanom hastalarında yaptığı çalışmasında CMTM6'nın immunoterapiye yanıtı değerlendirmede bağımsız bir biyobelirteç olduğu tespit edildi(Martinez-Morilla et al., 2021).

Akciğer kanserinde de CMTM6'yı değerlendiren çok sayıda çalışma mevcuttur. Wang ve ark'nın çalışmasında; KHDAK'inde yüksek CMTM6 ekspresyonlarının patolojik farklılaşma ($p = 0.001$), metastaz ($p = 0.009$), lenf nodu metastazı ($p = 0.007$) ve T aşaması ($p = 0.042$) ile korele olduğunu ortaya koydu(He et al., 2021). Wu ve ark'ları akciğer adenokarsinomu ve skuamöz hücreli karsinomlarında yüksek CMTM6 ifadesini daha düşük sağ kalımla ilişkilendirdi(K. Wu et al., 2019). Yu ve ark'nın çalışmasında CMTM6 ekspresyonunu klinik evre ve uzak metastaz ile ilişkili buldu. Yüksek CMTM6 oranlarını daha düşük sağ kalımla ilişkilendirdi. Ve aynı çalışmada CMTM6 ve PD-L1 ekspresyonlarının korele olduğu dikkati çekti(DING & JIANG, 2019). Çalışmamızda CMTM6 ile PD-L1 seviyeleri arasında pozitif yönde korelasyon saptanmış olup CMTM6 ile yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Koh ve ark'nın KHDAK vakalarında yaptığı çalışmasında da benzer şekilde CMTM6 ve PD-L1 arasında hem immunhistokimyasal yöntemle hem de mRNA ekspresyonunda pozitif yönde korelasyon saptandı. Aynı çalışmada CMTM6'nın PD-1'e inhibitörlerine yanıt göstergesi olduğu tespit edildi(Koh et al., 2019). Gao ve ark'nın çalışmasında da akciğer kanserinde

CMTM6 ve PD-L1 ekspresyonları arasında korelesyon görülmüştür. Ayrıca CMTM6 negatif, PD-L1 pozitif olgu görülmemiştir. Bu durum PD-L1 ifadesi için CMTM6'ın bir zorunluluk olma olasılığını akla getirmektedir(Gao et al., 2019). Çalışmamızda da benzer şekilde CMTM6 negatif, PD-L1 pozitif olgu görülmemiştir.

Çalışmamızda yaş ve cinsiyet ile H-CMTM6 skoru arasında Gao ve ark'nın çalışmasına benzer şekilde ilişki saptanmadı(Gao et al., 2019).

Çalışmamızda adenokarsinom vakalarında H-CMTM6 skoru skuamöz karsinom ve diğer karsinom tiplerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. Literatürde KHK ve KHDAK olarak yapılan gruplandırmada KHDAK vakalarında daha yüksek CMTM6 ifadesi tespit edilmiştir(Gao et al., 2019). Zugazagoitia ve ark'ları KHDAK vakalarında yaptığı çalışmada CMTM6 ekspresyonunun skuamöz hücreli karsinom grubunda daha yüksek olduğunu gösterdi(Zugazagoitia et al., 2019).

Çalışmamızda tüm KHDAK vakaları için grade 1 hastaların H-CMTM6 skorları, grade 2 ve grade 3 hasta gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ayrıca grade 3 adenokarsinomlu hastaların H-CMTM6 skoru, grade 1 ve grade 2 adenokarsinomlu hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Ancak Hou ve ark'nın çalışmasında, çalışmamızdan farklı olarak tümör farklılaşma derecesi kötüyken düşük CMTM6 skoru saptandı(Hou et al., 2020).

KHDAK için 5 yıllık sağ kalım oranı %23 olup kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir (Siegel et al., 2019; Sung et al., 2021). Çalışmamızda Kaplan Meier analizinde viseral plevra invazyonu, uzak metastaz ve evrenin yaşam süresi ile ilişkili olduğu tespit edilmiş olup cox regresyon modelinde visseral plevra invazyonu olan hastaların visseral plevra invazyonu olmayan hastalara göre 2,478 kat (%95 GA=1,086-5,658, p=0,031), uzak metastazı olan hastaların ise uzak metastazı olmayan hastalara göre 2,202 kat (%95 GA=1,026-4,727, p=0,043) daha fazla ölüm riski olduğu belirlendi. PD-L1 ve CMTM6 değerlerinin yaşam süresine etkilerinin daha büyük örneklerde anlamlı sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmamıza 100 hasta dahil edilmiş olup en küçük hasta yaşı 40, en büyük hasta yaşı 81 olup hastaların yaş ortalaması $61,65 \pm 8,55$ olarak saptandı.
- Hastaların %83,0'ü (n=83) erkek, %17,0'si (n=17) kadındı.
- Tümör çapı ortalaması $3,70 \pm 2,07$ cm olup tümör çapı aralığı 1,1-11 cm olarak bulundu.
- Olguların 62'si (%62,0) adenokarsinom, 32'si (%32,0) skuamöz hücreli karsinom, 2'si (%2,0) adenoskuamöz karsinom, 3'ü (%3,0) pleomorfik karsinom, 1'i (%1,0) ise adenoid kistik karsinomdur. Adenokarsinomların 56'sı (%90,3) non-müsinöz adenokarsinom, 5'i (%8,1) müsinöz adenokarsinom, 1'i (%1,6) ise mikst müsinöz ve non-müsinöz adenokarsinomdur. Non-müsinöz adenokarsinomlarda en sık görülen baskın patern asiner tip (n=20, %35,7) olup en az görülen baskın patern mikropapiller tiptir (n=1, %1,8). Skuamöz hücreli karsinomların 24'ü (%75,0) keratinize, 8'i (%25) ise nonkeratize tiptir. Bazaloid tipte skuamöz hücreli karsinom görülmemiştir.
- 100 hastanın 44'ünde (%44,0) tümör T1 kategorisinde olup; minimal invaziv adenokarsinom ve T1a kategorisinde tümör saptanmadı.
- Lenf nodu metastazı saptanan olguların %83,3'ü (n=30) N1 kategorisinde, %16,7'si (n=6) N2 kategorisindedir.
- 24 (%24,0) olguda uzak metastaz tespit edilmiş olup, 1 (%1,0) hastanın metastaz durumuna ulaşılammıştır. Hastaların %25,0'inin (n=25) tanı anında Evre 4A sınıfında yer aldığı saptandı.
- Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların H- PDL1 skoru ortancası 10,00 (1. çeyrek:0,00- 3. Çeyrek:70,00), H-CMTM-6 skoru ortancası ise 40,00 (1. çeyrek:10,00- 3. Çeyrek:100,00) olarak tespit edildi.
- Tümör çapı ≥ 5 cm olan hastaların H- PDL1 ve H-CMTM6 skorları tümör çapı < 5 cm olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p değerleri sırasıyla; $p=0,014$, $p=0,013$).
- Histolojik tipi adenokarsinom olan hastaların hem H-PDL1 hem de H-CMTM6 skorları skuamöz karsinom ve diğer karsinom tiplerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,004$, $p=0,001$).
- Tüm KHDAK vakaları için Grade 1 hastaların H-PDL1 ve H-CMTM6 skorlarının, Grade 2 ve Grade 3 hasta gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu bulundu (p değerleri sırasıyla; $p=0,011$, $p=0,043$).

- Grade 3 adenokarsinomlu hastaların H-CMTM6 skoru, Grade 1 ve Grade 2 adenokarsinomlu hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,008).
- Klinik evre 1 hastaların H-PDL1 skoru diğer evrelerdeki (evre 2-3-4) hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p=0,020).
- H-PDL1 ve H-CMTM6 skorları arasında pozitif yönde iyi derecede korelasyon saptandı (r=0,636, p<0,001)
- CMTM6 ekspresyonu negatif, PD-L1 ekspresyonu pozitif olgu saptanmadı.
- Visseral plevra invazyonu olan hastaların yaşam süresi, visseral plevra invazyonu olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p<0,001) . Uzak metastaz varlığı olan hastaların yaşam süresi, uzak metastazı olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p=0,003). Evre 4 hastaların yaşam süresi diğer evre gruplarında yer alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p=0,014).
- Cox regresyon modeline göre visseral plevra invazyonu olan hastaların visseral plevra invazyonu olmayan hastalara göre 2,478 kat (%95 GA=1,086-5,658, p=0,031), uzak metastazı olan hastaların ise uzak metastazı olmayan hastalara göre 2,202 kat (%95 GA=1,026-4,727, p=0,043) daha fazla ölüm riski olduğu belirlendi.
- KHDAK'inde prognoz ve tedavi yanıtını öngörmek için kullanılan PD-L1 moleküler belirteci ile ilgili çok sayıda çalışma mevcut olup PD-L1'in düzenleyici mekanizmalarıyla ilgili sınırlı sayıda bilgi mevcuttur. Çalışmamızda PD-L1 ile CMTM6 ekspresyonları arasında pozitif yönde korelasyon gösterilmiş olup hem PD-L1 hem de CMTM6; ≥ 5 tümör boyutu, yüksek grade, ileri evre gibi kötü prognostik faktörlerle ilişkili bulunmuştur. Hem PD-L1 hem de CMTM6'nın sağ kalım üzerine etkisi çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olup büyük örneklemelerde daha farklı sonuçlar çıkabileceğini düşünmekteyiz.
- CMTM6 negatif PD-L1 pozitif olgunun bulunmaması nedeniyle PD-L1 ifadesi için CMTM6 ifadesi zorunlu mu sorusu akla gelmektedir. Bu sorunun yanıtı için daha büyük vaka serilerinde araştırma yapılması gerektiğini düşünüyoruz.
- Çalışmamızda PD-L1 ve CMTM6 arasındaki korelasyonu göstermiş olup CMTM6'nın KHDAK tedavisinde PD-L1 inhibitörleri ile kombine ya da tek başına terapötik bir ajan olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Aberle, D., Adams, A., Berg, C., Black, W., Clapp, J., Fagerstrom, R., Gareen, I. F., Gatsonis, C., Marcus, P. M., & Sicks, J. D. (2011). Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening New England Journal of Medicine 365 (5): 395-409 DOI 10.1056. *NEJMoA1102873*.
- Ahmadzadeh, M., Johnson, L. A., Heemskerk, B., Wunderlich, J. R., Dudley, M. E., White, D. E., & Rosenberg, S. A. (2009). Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 114(8), 1537–1544.
- Aksu, Ö. B., & Şengül, Ş. (2019). Immune Checkpoints and Inhibitors. *Ankara Universites Tip Fakultesi Mecmuasi= Journal of Ankara University Faculty of Medicine*, 72(3), 262.
- Alberg, A. J., & Samet, J. M. (2003). Epidemiology of lung cancer. *Chest*, 123(1), 21S-49S.
- Azuma, K., Ota, K., Kawahara, A., Hattori, S., Iwama, E., Harada, T., Matsumoto, K., Takayama, K., Takamori, S., & Kage, M. (2014). Association of PD-L1 overexpression with activating EGFR mutations in surgically resected nonsmall-cell lung cancer. *Annals of Oncology*, 25(10), 1935–1940.
- Bai, J., Deng, C., Zheng, Q., Li, D., Fu, F., Li, Y., Zhang, Y., & Chen, H. (2022). Comprehensive analysis of mutational profile and prognostic significance of complex glandular pattern in lung adenocarcinoma. *Translational Lung Cancer Research*, 11(7), 1337.
- Bailey-Wilson, J. E., Amos, C. I., Pinney, S. M., Petersen, G. M., De Andrade, M., Wiest, J. S., Fain, P., Schwartz, A. G., You, M., & Franklin, W. (2004). A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23–25. *The American Journal of Human Genetics*, 75(3), 460–474.
- Barnard, W. G. (1952). Embryoma of lung. *Thorax*, 7(4), 299.
- Barrett, N. R., & Barnard, W. G. (1945). Some unusual thoracic tumours. *Journal of British Surgery*, 32(128), 447–457.
- Barrows, E. D., Blackburn, M. J., & Liu, S. V. (2022). Evolving role of immunotherapy in small cell lung cancer. *Seminars in Cancer Biology*.
- Behera, M., Owonikoko, T. K., Gal, A. A., Steuer, C. E., Kim, S., Pillai, R. N., Khuri, F. R., Ramalingam, S. S., & Sica, G. L. (2016). Lung adenocarcinoma staging using the 2011 IASLC/ATS/ERS classification: a pooled analysis of adenocarcinoma in situ and minimally invasive adenocarcinoma. *Clinical Lung Cancer*, 17(5), e57–e64.
- Benowitz, N. L. (2008). Clinical pharmacology of nicotine: implications for understanding, preventing, and treating tobacco addiction. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 83(4), 531–541.
- Borcuk, A. C. (2018). Uncommon types of lung carcinoma with mixed histology: sarcomatoid carcinoma, adenosquamous carcinoma, and mucoepidermoid carcinoma. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 142(8), 914–921.
- Bos, M., Gardizi, M., Schildhaus, H.-U., Buettner, R., & Wolf, J. (2013). Activated RET and

- ROS: two new driver mutations in lung adenocarcinoma. *Translational Lung Cancer Research*, 2(2), 112.
- Boussiotis, V. A. (2016). Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway. *New England Journal of Medicine*, 375(18), 1767–1778.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424.
- Brims, F. J. H., Kong, K., Harris, E. J. A., Sodhi-Berry, N., Reid, A., Murray, C. P., Franklin, P. J., Musk, A. B., & De Klerk, N. H. (2020). Pleural plaques and the risk of lung cancer in asbestos-exposed subjects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 201(1), 57–62.
- Burr, M. L., Sparbier, C. E., Chan, Y.-C., Williamson, J. C., Woods, K., Beavis, P. A., Lam, E. Y. N., Henderson, M. A., Bell, C. C., & Stolzenburg, S. (2017). CMTM6 maintains the expression of PD-L1 and regulates anti-tumour immunity. *Nature*, 549(7670), 101–105.
- Butnor, K. J. (2020). Controversies and challenges in the histologic subtyping of lung adenocarcinoma. *Translational Lung Cancer Research*, 9(3), 839.
- Carbone, D. P., Gandara, D. R., Antonia, S. J., Zielinski, C., & Paz-Ares, L. (2015). Non-small-cell lung cancer: role of the immune system and potential for immunotherapy. *Journal of Thoracic Oncology*, 10(7), 974–984.
- Carreno, B. M., & Collins, M. (2002). The B7 family of ligands and its receptors: New pathways of costimulation and inhibition of immune responses. *Annual Review of Immunology*, 20, 29.
- Caso, R., Sanchez-Vega, F., Tan, K. S., Mastrogiacomo, B., Zhou, J., Jones, G. D., Nguyen, B., Schultz, N., Connolly, J. G., & Brandt, W. S. (2020). The underlying tumor genomics of predominant histologic subtypes in lung adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*, 15(12), 1844–1856.
- Cha, Y. J., Shim, H. S., Han, J., & Choi, Y. S. (2018). Clinicopathologic analysis of 10 cases of pulmonary colloid adenocarcinoma and prognostic implication of invasive micropapillary component. *Pathology-Research and Practice*, 214(12), 2093–2098.
- Chalela, R., Curull, V., Enriquez, C., Pijuan, L., Bellosillo, B., & Gea, J. (2017). Lung adenocarcinoma: from molecular basis to genome-guided therapy and immunotherapy. *Journal of Thoracic Disease*, 9(7), 2142.
- Chang, Y.-L., Lee, Y.-C., Shih, J.-Y., & Wu, C.-T. (2001). Pulmonary pleomorphic (spindle) cell carcinoma: peculiar clinicopathologic manifestations different from ordinary non-small cell carcinoma. *Lung Cancer*, 34(1), 91–97.
- Chatzopoulos, K., & Boland, J. M. (2021). Update on genetically defined lung neoplasms: NUT carcinoma and thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumors. *Virchows Archiv*, 478(1), 21–30.
- Chen, B., & Li, C.-W. (2017). *Big Mechanisms in Systems Biology*. Elsevier.
- Chen, F., Sonobe, M., Sato, T., Sakai, H., Huang, C.-L., Bando, T., & Date, H. (2012).

Clinicopathological characteristics of surgically resected pulmonary pleomorphic carcinoma. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 41(5), 1037–1042.

- Chen, L., Yang, Q.-C., Li, Y.-C., Yang, L.-L., Liu, J.-F., Li, H., Xiao, Y., Bu, L.-L., Zhang, W.-F., & Sun, Z.-J. (2020). Targeting CMTM6 Suppresses Stem Cell–Like Properties and Enhances Antitumor Immunity in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Targeting CMTM6 in HNSCC. *Cancer Immunology Research*, 8(2), 179–191.
- Chen, Q., Fu, Y.-Y., Yue, Q.-N., Wu, Q., Tang, Y., Wang, W.-Y., Wang, Y.-S., & Jiang, L.-L. (2019). Distribution of PD-L1 expression and its relationship with clinicopathological variables: an audit from 1071 cases of surgically resected non-small cell lung cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 12(3), 774.
- Chen, Y., Mu, C.-Y., & Huang, J.-A. (2012). Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 expression in patients with non-small cell lung cancer: a 5-year-follow-up study. *Tumori Journal*, 98(6), 751–755.
- Cooper, W. A., Tran, T., Vilain, R. E., Madore, J., Selinger, C. I., Kohonen-Corish, M., Yip, P., Yu, B., O’Toole, S. A., & McCaughan, B. C. (2015). PD-L1 expression is a favorable prognostic factor in early stage non-small cell carcinoma. *Lung Cancer*, 89(2), 181–188.
- Costa, F., & Soares, R. (2009). Nicotine: a pro-angiogenic factor. *Life Sciences*, 84(23–24), 785–790.
- Coulie, P. G., Van den Eynde, B. J., Van Der Bruggen, P., & Boon, T. (2014). Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 14(2), 135–146.
- Crusz, S. M., & Balkwill, F. R. (2015). Inflammation and cancer: advances and new agents. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 12(10), 584–596.
- Curiel, T. J., Wei, S., Dong, H., Alvarez, X., Cheng, P., Mottram, P., Krzysiek, R., Knutson, K. L., Daniel, B., & Zimmermann, M. C. (2003). Blockade of B7-H1 improves myeloid dendritic cell–mediated antitumor immunity. *Nature Medicine*, 9(5), 562–567.
- D’incecco, A., Andreozzi, M., Ludovini, V., Rossi, E., Capodanno, A., Landi, L., Tibaldi, C., Minuti, G., Salvini, J., & Coppi, E. (2015). PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients. *British Journal of Cancer*, 112(1), 95–102.
- de Oliveira, T. H. A., do Amaral, C. M., de França São Marcos, B., Nascimento, K. C. G., de Miranda Rios, A. C., Quixabeira, D. C. A., Muniz, M. T. C., Silva Neto, J. da C., & de Freitas, A. C. (2018). Presence and activity of HPV in primary lung cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 144(12), 2367–2376.
- Denisov, E. V., Schegoleva, A. A., Gervas, P. A., Ponomaryova, A. A., Tashireva, L. A., Boyarko, V. V., Bukreeva, E. B., Pankova, O. V., & Perelmuter, V. M. (2019). Premalignant lesions of squamous cell carcinoma of the lung: The molecular make-up and factors affecting their progression. *Lung Cancer*, 135, 21–28.
- Detterbeck, F. C., Boffa, D. J., Kim, A. W., & Tanoue, L. T. (2017). The eighth edition lung cancer stage classification. *Chest*, 151(1), 193–203.

- Devi, P., Singh, N., & Tortora, M. J. (2019). Pulmonary carcinosarcoma: A case report of biphasic lung tumor. *Cureus*, 11(9).
- DING, Y., & JIANG, J. (2019). Expression and clinical significance of CMTM6 in lung adenocarcinoma tissues. *Chinese Journal of Cancer Biotherapy*, 544–549.
- Dolly, S. O., Collins, D. C., Sundar, R., Papat, S., & Yap, T. A. (2017). Advances in the development of molecularly targeted agents in non-small-cell lung cancer. *Drugs*, 77(8), 813–827.
- Dong, H., Strome, S. E., Salomao, D. R., Tamura, H., Hirano, F., Flies, D. B., Roche, P. C., Lu, J., Zhu, G., & Tamada, K. (2002). Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nature Medicine*, 8(8), 793–800.
- Drummond, M. B., & Upson, D. (2014). Electronic cigarettes. Potential harms and benefits. *Annals of the American Thoracic Society*, 11(2), 236–242.
- Emoto, K., Eguchi, T., Tan, K. S., Takahashi, Y., Aly, R. G., Rekhtman, N., Travis, W. D., & Adusumilli, P. S. (2019). Expansion of the concept of micropapillary adenocarcinoma to include a newly recognized filigree pattern as well as the classical pattern based on 1468 stage I lung adenocarcinomas. *Journal of Thoracic Oncology*, 14(11), 1948–1961.
- Fasano, M., Della Corte, C. M., Papaccio, F., Ciardiello, F., & Morgillo, F. (2015). Pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma: from epidemiology to therapy. *Journal of Thoracic Oncology*, 10(8), 1133–1141.
- Flury, D. V., Minervini, F., & Kocher, G. J. (2020). Heterogeneity of stage IIIA non-small cell lung cancer—different tumours, different nodal status, different treatment, different prognosis: a narrative review. *Curr Chall Thorac Surg*.
- Gabasa, M., Radisky, E. S., Ikemori, R., Bertolini, G., Arshakyan, M., Hockla, A., Duch, P., Rondinone, O., Llorente, A., & Maqueda, M. (2021). MMP1 drives tumor progression in large cell carcinoma of the lung through fibroblast senescence. *Cancer Letters*, 507, 1–12.
- Gagné, A., Enlow, W., Pigeon, M.-A., Orain, M., Turcotte, S., Bossé, Y., & Joubert, P. (2018). Comprehensive assessment of PD-L1 staining heterogeneity in pulmonary adenocarcinomas using tissue microarrays. *The American Journal of Surgical Pathology*, 42(5), 687–694.
- Gainor, J. F., Rizvi, H., Aguilar, E. J., Skoulidis, F., Yeap, B. Y., Naidoo, J., Khosrowjerdi, S., Mooradian, M., Lydon, C., & Illei, P. (2020). Clinical activity of programmed cell death 1 (PD-1) blockade in never, light, and heavy smokers with non-small-cell lung cancer and PD-L1 expression \geq 50%. *Annals of Oncology*, 31(3), 404–411.
- Gantzer, J., Davidson, G., Vokshi, B., Weingertner, N., Bougoüin, A., Moreira, M., Lindner, V., Lacroix, G., Mascaux, C., & Chenard, M.-P. (2022). Immune-Desert Tumor Microenvironment in Thoracic SMARCA4-Deficient Undifferentiated Tumors with Limited Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors. *The Oncologist*, 27(6), 501–511.
- Gao, F., Chen, J., Wang, J., Li, P., Wu, S., Wang, J., & Ji, Y. (2019). CMTM6, the newly identified PD-L1 regulator, correlates with PD-L1 expression in lung cancers. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 20, 100690.

- Geisinger, K. R., Travis, W. D., Perkins, L. A., & Zakowski, M. F. (2010). Aspiration cytomorphology of fetal adenocarcinoma of the lung. *American Journal of Clinical Pathology*, 134(6), 894–902.
- Goksel, T., & Akkoçlu, A. (2002). Pattern of lung cancer in Turkey, 1994-1998. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. *Respiration*, 69, 207–210.
- Guan, X., Zhang, C., Zhao, J., Sun, G., Song, Q., & Jia, W. (2018). CMTM6 overexpression is associated with molecular and clinical characteristics of malignancy and predicts poor prognosis in gliomas. *EBioMedicine*, 35, 233–243.
- Han, W., Ding, P., Xu, M., Wang, L., Rui, M., Shi, S., Liu, Y., Zheng, Y., Chen, Y., & Yang, T. (2003). Identification of eight genes encoding chemokine-like factor superfamily members 1–8 (CKLFSF1–8) by in silico cloning and experimental validation. *Genomics*, 81(6), 609–617.
- He, S., Wang, Y., He, X., & Ma, H. (2021). P14. 18 Expression and Clinical Significance of CMTM6 in Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 16(3), S337.
- Hendry, S., Byrne, D. J., Wright, G. M., Young, R. J., Sturrock, S., Cooper, W. A., & Fox, S. B. (2018). Comparison of four PD-L1 immunohistochemical assays in lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 13(3), 367–376.
- Hirsch, F. R., McElhinny, A., Stanforth, D., Ranger-Moore, J., Jansson, M., Kulangara, K., Richardson, W., Towne, P., Hanks, D., & Vennapusa, B. (2017). PD-L1 immunohistochemistry assays for lung cancer: results from phase 1 of the blueprint PD-L1 IHC assay comparison project. *Journal of Thoracic Oncology*, 12(2), 208–222.
- Hori, M., Tanaka, H., Wakai, K., Sasazuki, S., & Katanoda, K. (2016). Secondhand smoke exposure and risk of lung cancer in Japan: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 46(10), 942–951.
- Hou, X., He, S., Zhang, D., Yang, C., Shi, Y., & Zhang, K. (2020). Expression and clinical significance of CMTM6 in nonsmall cell lung cancer. *DNA and Cell Biology*, 39(12), 2265–2271.
- Howington, J. A., Blum, M. G., Chang, A. C., Balekian, A. A., & Murthy, S. C. (2013). Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 143(5), e278S-e313S.
- Hsu, W.-H., Hsu, C.-C., Hsieh, M.-S., Tai, P.-C., Huang, D. D.-R., Lee, J.-H., Lin, C.-C., Chang, Y.-L., & Yang, J. C.-H. (2022). *Spatial Proximity of Tumor Infiltrating Immune Cells Uncovers a Novel Insight in Pulmonary Lymphoepithelial Carcinoma*.
- Hubbard, R., Venn, A., Lewis, S., & Britton, J. (2000). Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis: a population-based cohort study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 161(1), 5–8.
- Hutchinson, B. D., Shroff, G. S., Truong, M. T., & Ko, J. P. (2019). Spectrum of lung adenocarcinoma. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 40(3), 255–264.
- Hwang, D. H., Sholl, L. M., Rojas-Rudilla, V., Hall, D. L., Shivdasani, P., Garcia, E. P., MacConaill, L. E., Vivero, M., Hornick, J. L., & Kuo, F. C. (2016). KRAS and NKX2-1 mutations in invasive mucinous adenocarcinoma of the lung. *Journal of Thoracic*

Oncology, 11(4), 496–503.

- Igarashi, T., Teramoto, K., Ishida, M., Hanaoka, J., & Daigo, Y. (2016). Scoring of PD-L1 expression intensity on pulmonary adenocarcinomas and the correlations with clinicopathological factors. *ESMO Open*, 1(4), e000083.
- Inamura, K. (2018). Clinicopathological characteristics and mutations driving development of early lung adenocarcinoma: tumor initiation and progression. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(4), 1259.
- Ishida, Y., Agata, Y., Shibahara, K., & Honjo, T. (1992). Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *The EMBO Journal*, 11(11), 3887–3895.
- Jain, E., Sharma, S., Aggarwal, A., Bhardwaj, N., Dewan, A., Kumar, A., Jain, D., Bhattacharya, M., Saurav, G. K., & Kini, L. (2021). PD-L1 expression and its clinicopathologic and genomic correlation in the non-small cell lung carcinoma patients: An Indian perspective. *Pathology-Research and Practice*, 228, 153497.
- Jia, X., Long, Y., Yu, X., Chen, R., Gong, L., & Geng, Y. (2022). Construction of stable membranal CMTM6-PD-L1 full-length complex to evaluate the PD-1/PD-L1-CMTM6 interaction and develop anti-tumor anti-CMTM6 nanobody. *Acta Pharmacologica Sinica*. <https://doi.org/10.1038/s41401-022-01020-3>
- Jiang, L., Su, X., Zhang, T., Yin, X., Zhang, M., Fu, H., Han, H., Sun, Y., Dong, L., & Qian, J. (2017). PD-L1 expression and its relationship with oncogenic drivers in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Oncotarget*, 8(16), 26845.
- Jin, Y., Shen, X., Pan, Y., Zheng, Q., Chen, H., Hu, H., & Li, Y. (2019). Correlation between PD-L1 expression and clinicopathological characteristics of non-small cell lung cancer: a real-world study of a large Chinese cohort. *Journal of Thoracic Disease*, 11(11), 4591.
- Kadota, K., Villena-Vargas, J., Yoshizawa, A., Motoi, N., Sima, C. S., Riely, G. J., Rusch, V. W., Adusumilli, P. S., & Travis, W. D. (2014). Prognostic significance of adenocarcinoma in situ, minimally invasive adenocarcinoma, and nonmucinous lepidic predominant invasive adenocarcinoma of the lung in patients with stage I disease. *The American Journal of Surgical Pathology*, 38(4), 448.
- Kadota, K., Yeh, Y.-C., Sima, C. S., Rusch, V. W., Moreira, A. L., Adusumilli, P. S., & Travis, W. D. (2014). The cribriform pattern identifies a subset of acinar predominant tumors with poor prognosis in patients with stage I lung adenocarcinoma: a conceptual proposal to classify cribriform predominant tumors as a distinct histologic subtype. *Modern Pathology*, 27(5), 690–700.
- Kalemkerian, G. P., Akerley, W., Bogner, P., Borghaei, H., Chow, L. Q. M., Downey, R. J., Gandhi, L., Ganti, A. K. P., Govindan, R., & Grecula, J. C. (2013). Small cell lung cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 11(1), 78–98.
- Kim, A.-S., Ko, H.-J., Kwon, J.-H., & Lee, J.-M. (2018). Exposure to secondhand smoke and risk of cancer in never smokers: a meta-analysis of epidemiologic studies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(9), 1981.
- Kodama, T., Shimosato, Y., Watanabe, S., Koide, T., Naruke, T., & Shimase, J. (1984). Six cases of well-differentiated adenocarcinoma simulating fetal lung tubules in

- pseudoglandular stage. Comparison with pulmonary blastoma. *The American Journal of Surgical Pathology*, 8(10), 735–744.
- Koh, Y. W., Han, J.-H., Haam, S., Jung, J., & Lee, H. W. (2019). Increased CMTM6 can predict the clinical response to PD-1 inhibitors in non-small cell lung cancer patients. *Oncoimmunology*, 8(10), e1629261.
- Kontomanolis, E. N., Koutras, A., Syllaios, A., Schizas, D., Mastoraki, A., Garmpis, N., Diakosavvas, M., Angelou, K., Tsatsaris, G., & Pagkalos, A. (2020). Role of oncogenes and tumor-suppressor genes in carcinogenesis: a review. *Anticancer Research*, 40(11), 6009–6015.
- Krewski, D., Lubin, J. H., Zielinski, J. M., Alavanja, M., Catalan, V. S., Field, R. W., Klotz, J. B., Létourneau, E. G., Lynch, C. F., & Lyon, J. I. (2005). Residential radon and risk of lung cancer: a combined analysis of 7 North American case-control studies. *Epidemiology*, 137–145.
- Kuang, M., Shen, X., Yuan, C., Hu, H., Zhang, Y., Pan, Y., Cheng, C., Zheng, D., Cheng, L., & Zhao, Y. (2018). Clinical significance of complex glandular patterns in lung adenocarcinoma: clinicopathologic and molecular study in a large series of cases. *American Journal of Clinical Pathology*, 150(1), 65–73.
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2017). *Robbins basic pathology e-book*. Elsevier Health Sciences.
- La Salvia, A., Persano, I., Siciliani, A., Verrico, M., Bassi, M., Modica, R., Audisio, A., Zanata, I., Trabalza Marinucci, B., & Trevisi, E. (2022). Prognostic significance of laterality in lung neuroendocrine tumors. *Endocrine*, 1–14.
- Lamberti, G., Spurr, L. F., Li, Y., Ricciuti, B., Recondo, G., Umeton, R., Nishino, M., Sholl, L. M., Meyerson, M. L., & Cherniack, A. D. (2020). Clinicopathological and genomic correlates of programmed cell death ligand 1 (PD-L1) expression in nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*, 31(6), 807–814.
- Lantuejoul, S., Pissaloux, D., Ferretti, G. R., & McLeer, A. (2021). NUT carcinoma of the lung. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 38(5), 72–82.
- Laville, D., Casteillo, F., Yvorel, V., Tiffet, O., Vergnon, J.-M., Péoc'h, M., & Forest, F. (2020). Immune escape is an early event in pre-invasive lesions of lung squamous cell carcinoma. *Diagnostics*, 10(7), 503.
- Lee, K. G., & Cho, N. H. (1991). Fine-needle aspiration cytology of pulmonary adenocarcinoma of fetal type: Report of a case with Immunohistochemical and ultrastructural studies. *Diagnostic Cytopathology*, 7(4), 408–414.
- Leonetti, A., Sharma, S., Minari, R., Perego, P., Giovannetti, E., & Tiseo, M. (2019). Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *British Journal of Cancer*, 121(9), 725–737.
- Li, C., & Lu, H. (2018). Adenosquamous carcinoma of the lung. *OncoTargets and Therapy*, 11, 4829.
- Li, H., & Cao, W. (2020). Pulmonary enteric adenocarcinoma: a literature review. *Journal of Thoracic Disease*, 12(6), 3217.
- Li, H., Xu, Y., Wan, B., Song, Y., Zhan, P., Hu, Y., Zhang, Q., Zhang, F., Liu, H., & Li, T.

- (2019). The clinicopathological and prognostic significance of PD-L1 expression assessed by immunohistochemistry in lung cancer: a meta-analysis of 50 studies with 11,383 patients. *Translational Lung Cancer Research*, 8(4), 429.
- Li, X., Chen, L., Gu, C., Sun, Q., & Li, J. (2020). CMTM6 significantly relates to PD-L1 and predicts the prognosis of gastric cancer patients. *PeerJ*, 8, e9536.
- Lichtenstein, M. R. L., Nipp, R. D., Muzikansky, A., Goodwin, K., Anderson, D., Newcomb, R. A., & Gainor, J. F. (2019). Impact of age on outcomes with immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 14(3), 547–552.
- Liu, L.-L., Zhang, S.-W., Chao, X., Wang, C.-H., Yang, X., Zhang, X.-K., Wen, Y., Yun, J.-P., & Luo, R.-Z. (2021). Coexpression of CMTM6 and PD-L1 as a predictor of poor prognosis in macrotrabecular-massive hepatocellular carcinoma. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 70(2), 417–429.
- Lu, J., Wu, Q.-Q., Zhou, Y.-B., Zhang, K.-H., Pang, B.-X., Li, L., Sun, N., Wang, H.-S., Zhang, S., & Li, W.-J. (2016). Cancer research advances regarding the CKLF-like MARVEL transmembrane domain containing family. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17(6), 2741–2744.
- Luo, Z., Cao, C., Xu, N., & Ying, K. (2020). Classic biphasic pulmonary blastoma: a case report and review of the literature. *Journal of International Medical Research*, 48(10), 0300060520962394.
- Manac'h, D., Riquet, M., Medioni, J., Le Pimpec-Barthes, F., Dujon, A., & Danel, C. (2001). Visceral pleura invasion by non-small cell lung cancer: an underrated bad prognostic factor. *The Annals of Thoracic Surgery*, 71(4), 1088–1093.
- Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A., & Balkwill, F. (2008). Cancer-related inflammation. *Nature*, 454(7203), 436–444.
- Martinez-Morilla, S., Zugazagoitia, J., Wong, P. F., Kluger, H. M., & Rimm, D. L. (2021). Quantitative analysis of CMTM6 expression in tumor microenvironment in metastatic melanoma and association with outcome on immunotherapy. *Oncoimmunology*, 10(1), 1864909.
- Mellman, I., Coukos, G., & Dranoff, G. (2011). Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*, 480(7378), 480–489.
- Merrick, D. T., Gao, D., Miller, Y. E., Keith, R. L., Baron, A. E., Feser, W., Kennedy, T. C., Blatchford, P. J., Braudrick, S., & Hirsch, F. R. (2016). Persistence of Bronchial Dysplasia Is Associated with Development of Invasive Squamous Cell Carcinoma Persistence of Bronchial Dysplasia and Lung Cancer Risk. *Cancer Prevention Research*, 9(1), 96–104.
- Mezzadra, R., Sun, C., Jae, L. T., Gomez-Eerland, R., De Vries, E., Wu, W., Logtenberg, M. E. W., Slagter, M., Rozeman, E. A., & Hofland, I. (2017). Identification of CMTM6 and CMTM4 as PD-L1 protein regulators. *Nature*, 549(7670), 106–110.
- Mistry, J. H., Pawar, S. B., Mehta, H., Popov, A. F., & Mohite, P. N. (2013). Primary pulmonary blastoma of monophasic variety-diagnosis and management. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 8(1), 1–4.
- Mochizuki, T., Ishii, G., Nagai, K., Yoshida, J., Nishimura, M., Mizuno, T., Yokose, T.,

- Suzuki, K., & Ochiai, A. (2008). Pleomorphic carcinoma of the lung: clinicopathologic characteristics of 70 cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, 32(11), 1727–1735.
- Mohapatra, P., Shriwas, O., Mohanty, S., Ghosh, A., Smita, S., Kaushik, S. R., Arya, R., Rath, R., Majumdar, S. K. Das, & Muduly, D. K. (2021). CMTM6 drives cisplatin resistance by regulating Wnt signaling through the ENO-1/AKT/GSK3 β axis. *JCI Insight*, 6(4).
- Moore, D. A., Sereno, M., Das, M., Baena Acevedo, J. D., Sinnadurai, S., Smith, C., McSweeney, A., Su, X., Officer, L., & Jones, C. (2019). In situ growth in early lung adenocarcinoma may represent precursor growth or invasive clone outgrowth—a clinically relevant distinction. *Modern Pathology*, 32(8), 1095–1105.
- Morita, S., Yoshida, A., Goto, A., Ota, S., Tsuta, K., Yokozawa, K., Asamura, H., Nakajima, J., Takai, D., & Mori, M. (2013). High-grade lung adenocarcinoma with fetal lung-like morphology: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analyses of 17 cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, 37(6), 924–932.
- Mu, C.-Y., Huang, J.-A., Chen, Y., Chen, C., & Zhang, X.-G. (2011). High expression of PD-L1 in lung cancer may contribute to poor prognosis and tumor cells immune escape through suppressing tumor infiltrating dendritic cells maturation. *Medical Oncology*, 28(3), 682–688.
- Munari, E., Rossi, G., Zamboni, G., Lunardi, G., Marconi, M., Sommaggio, M., Netto, G. J., Hoque, M. O., Brunelli, M., & Martignoni, G. (2018). PD-L1 assays 22C3 and SP263 are not interchangeable in non-small cell lung cancer when considering clinically relevant cutoffs. *The American Journal of Surgical Pathology*, 42(10), 1384–1389.
- Nakagomi, T., Goto, T., Hirotsu, Y., Shikata, D., Yokoyama, Y., Higuchi, R., Otake, S., Amemiya, K., Oyama, T., & Mochizuki, H. (2018). Genomic characteristics of invasive mucinous adenocarcinomas of the lung and potential therapeutic targets of B7-H3. *Cancers*, 10(12), 478.
- Nakahara, R., Yokose, T., Nagai, K., Nishiwaki, Y., & Ochiai, A. (2001). Atypical adenomatous hyperplasia of the lung: a clinicopathological study of 118 cases including cases with multiple atypical adenomatous hyperplasia. *Thorax*, 56(4), 302–305.
- Neel, B. G., Gu, H., & Pao, L. (2003). The ‘Shp’ing news: SH2 domain-containing tyrosine phosphatases in cell signaling. *Trends in Biochemical Sciences*, 28(6), 284–293.
- Nicholson, A. G., Moreira, A. L., Mino-Kenudson, M., & Popat, S. (2021). Grading in lung adenocarcinoma: another new normal. *Journal of Thoracic Oncology*, 16(10), 1601–1604.
- Nicholson, A. G., Tsao, M. S., Beasley, M. B., Borczuk, A. C., Brambilla, E., Cooper, W. A., Dacic, S., Jain, D., Kerr, K. M., & Lantuejoul, S. (2021). The 2021 WHO classification of lung tumors: impact of advances since 2015. *Journal of Thoracic Oncology*.
- Niu, Z., Jin, R., Zhang, Y., & Li, H. (2022). Signaling pathways and targeted therapies in lung squamous cell carcinoma: mechanisms and clinical trials. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 1–28.

- non-small-cell-lung-treatment-pdq* @ *www.cancer.gov.* (n.d.).
<https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq>
- O'Leary, C. G., Anelkovic, V., Ladwa, R., Pavlakis, N., Zhou, C., Hirsch, F., Richard, D., & O'Byrne, K. (2019). Targeting BRAF mutations in non-small cell lung cancer. *Translational Lung Cancer Research, 8*(6), 1119.
- Ohaegbulam, K. C., Assal, A., Lazar-Molnar, E., Yao, Y., & Zang, X. (2015). Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway. *Trends in Molecular Medicine, 21*(1), 24–33.
- Ohe, M., Yokose, T., Sakuma, Y., Miyagi, Y., Okamoto, N., Osanai, S., Hasegawa, C., Nakayama, H., Kameda, Y., & Yamada, K. (2012). Stromal micropapillary component as a novel unfavorable prognostic factor of lung adenocarcinoma. *Diagnostic Pathology, 7*(1), 1–11.
- Okita, R., Maeda, A., Shimizu, K., Nojima, Y., Saisho, S., & Nakata, M. (2017). PD-L1 overexpression is partially regulated by EGFR/HER2 signaling and associated with poor prognosis in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Immunology, Immunotherapy, 66*(7), 865–876.
- oncogenes* @ *cisncancer.org.* (n.d.).
https://cisncancer.org/research/what_we_know/advances/oncogenes.html
- Ou, S.-H. I., Kawaguchi, T., Soo, R. A., & Kitaichi, M. (2011). Rare subtypes of adenocarcinoma of the lung. *Expert Review of Anticancer Therapy, 11*(10), 1535–1542.
- Pang, X., Wang, S., Zhang, M., Jiang, J., Fan, H., Wu, J., Wang, H., Liang, X., & Tang, Y. (2021). OSCC cell-secreted exosomal CMTM6 induced M2-like macrophages polarization via ERK1/2 signaling pathway. *Cancer Immunology, Immunotherapy, 70*(4), 1015–1029.
- Pardoll, D. M. (2012). The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer, 12*(4), 252–264.
- Patnayak, R., Jena, A., Rukmangadha, N., Lakshmi, A. Y., & Chandra, A. (2014). Well-differentiated fetal adenocarcinoma of the lung in an adult male: report of an unusual tumor with a brief review of literature. *Journal of Cancer Research and Therapeutics, 10*(2), 419.
- Pawelczyk, K., Piotrowska, A., Ciesielska, U., Jablonska, K., Glatzel-Plucinska, N., Grzegorzolka, J., Podhorska-Okolow, M., Dziegiel, P., & Nowinska, K. (2019). Role of PD-L1 expression in non-small cell lung cancer and their prognostic significance according to clinicopathological factors and diagnostic markers. *International Journal of Molecular Sciences, 20*(4), 824.
- Peacock, M. J., & Whitwell, F. (1976). Pulmonary blastoma. *Thorax, 31*(2), 197–204.
- Peggs, K. S., Quezada, S. A., Chambers, C. A., Korman, A. J., & Allison, J. P. (2009). Blockade of CTLA-4 on both effector and regulatory T cell compartments contributes to the antitumor activity of anti-CTLA-4 antibodies. *Journal of Experimental Medicine, 206*(8), 1717–1725.
- Perea, F., Sánchez-Palencia, A., Gómez-Morales, M., Bernal, M., Concha, Á., García, M. M., González-Ramírez, A. R., Kerick, M., Martín, J., & Garrido, F. (2018). HLA class I

- loss and PD-L1 expression in lung cancer: impact on T-cell infiltration and immune escape. *Oncotarget*, 9(3), 4120.
- Peto, J. (2012). That the effects of smoking should be measured in pack-years: misconceptions 4. *British Journal of Cancer*, 107(3), 406–407.
- Petrelli, F., Maltese, M., Tomasello, G., Conti, B., Borgonovo, K., Cabiddu, M., Ghilardi, M., Ghidini, M., Passalacqua, R., & Barni, S. (2018). Clinical and molecular predictors of PD-L1 expression in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Clinical Lung Cancer*, 19(4), 315–322.
- Planchard, D., Popat, S. T., Kerr, K., Novello, S., Smit, E. F., Faivre-Finn, C., Mok, T. S., Reck, M., Van Schil, P. E., & Hellmann, M. D. (2018). Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 29, iv192–iv237.
- Qureshi, O. S., Zheng, Y., Nakamura, K., Attridge, K., Manzotti, C., Schmidt, E. M., Baker, J., Jeffery, L. E., Kaur, S., & Briggs, Z. (2011). Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4. *Science*, 332(6029), 600–603.
- Raaschou-Nielsen, O., Andersen, Z. J., Beelen, R., Samoli, E., Stafoggia, M., Weinmayr, G., Hoffmann, B., Fischer, P., Nieuwenhuijsen, M. J., & Brunekreef, B. (2013). Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *The Lancet Oncology*, 14(9), 813–822.
- Rami-Porta, R., Bolejack, V., Giroux, D. J., Chansky, K., Crowley, J., Asamura, H., & Goldstraw, P. (2014). The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 9(11), 1618–1624.
- Reiniger, L., Téglási, V., Pipek, O., Rojkó, L., Glasz, T., Vágvölgyi, A., Kovalszky, I., Gyulai, M., Lohinai, Z., & Rásó, E. (2019). Tumor necrosis correlates with PD-L1 and PD-1 expression in lung adenocarcinoma. *Acta Oncologica*, 58(8), 1087–1094.
- Rekhtman, N., Ang, D. C., Riely, G. J., Ladanyi, M., & Moreira, A. L. (2013). KRAS mutations are associated with solid growth pattern and tumor-infiltrating leukocytes in lung adenocarcinoma. *Modern Pathology*, 26(10), 1307–1319.
- Rodig, S. J., Mino-Kenudson, M., Dacic, S., Yeap, B. Y., Shaw, A., Barletta, J. A., Stubbs, H., Law, K., Lindeman, N., & Mark, E. (2009). Unique Clinicopathologic Features Characterize ALK-Rearranged Lung Adenocarcinoma in the Western Population Lung Adenocarcinoma with ALK Rearrangements. *Clinical Cancer Research*, 15(16), 5216–5223.
- Rosell, R., Moran, T., Queralt, C., Porta, R., Cardenal, F., Camps, C., Majem, M., Lopez-Vivanco, G., Isla, D., & Provencio, M. (2009). Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 361(10), 958–967.
- Rossi, G., Murer, B., Cavazza, A., Losi, L., Natali, P., Marchioni, A., Migaldi, M., Capitanio, G., & Brambilla, E. (2004). Primary Mucinous (So-called Colloid) Carcinomas of the Lung: A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study With Special Reference to: CDX-2: Homeobox Gene and: MUC2: Expression. *The*

American Journal of Surgical Pathology, 28(4), 442–452.

- Ruffini, E., Rena, O., Oliaro, A., Filosso, P. L., Bongiovanni, M., Arslanian, A., Papalia, E., & Maggi, G. (2002). Lung tumors with mixed histologic pattern. Clinico-pathologic characteristics and prognostic significance. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 22(5), 701–707.
- Sanmamed, M. F., & Chen, L. (2014). Inducible expression of B7-H1 (PD-L1) and its selective role in tumor site immune modulation. *Cancer Journal (Sudbury, Mass.)*, 20(4), 256.
- Savu, C., Melinte, A., Diaconu, C., Stiru, O., Gherghiceanu, F., Tudorica, Ștefan D. O., Dumitrașcu, O. C., Bratu, A., Balescu, I., & Bacalbasa, N. (2022). Lung neuroendocrine tumors: A systematic literature review. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 23(2), 1–7.
- Schabath, M. B., & Cote, M. L. (2019). Cancer progress and priorities: lung cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 28(10), 1563–1579.
- Schmidt, L. H., Kümmel, A., Görlich, D., Mohr, M., Bröckling, S., Mikesch, J. H., Grünwald, I., Marra, A., Schultheis, A. M., & Wardelmann, E. (2015). PD-1 and PD-L1 expression in NSCLC indicate a favorable prognosis in defined subgroups. *PLoS One*, 10(8), e0136023.
- Schreiber, R. D., Old, L. J., & Smyth, M. J. (2011). Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*, 331(6024), 1565–1570.
- Sharpe, A. H., Wherry, E. J., Ahmed, R., & Freeman, G. J. (2007). The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nature Immunology*, 8(3), 239–245.
- Shimizu, J., Oda, M., Hayashi, Y., Nonomura, A., & Watanabe, Y. (1996). A clinicopathologic study of resected cases of adenosquamous carcinoma of the lung. *Chest*, 109(4), 989–994.
- Shukuya, T., & Carbone, D. P. (2016). Predictive markers for the efficacy of anti-PD-1/PD-L1 antibodies in lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 11(7), 976–988.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2019). Cancer statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69(1), 7–34.
- Solis, L. M., Behrens, C., Raso, M. G., Lin, H. Y., Kadara, H., Yuan, P., Galindo, H., Tang, X., Lee, J. J., & Kalhor, N. (2012). Histologic patterns and molecular characteristics of lung adenocarcinoma associated with clinical outcome. *Cancer*, 118(11), 2889–2899.
- Song, P., Wu, S., Zhang, L., Zeng, X., & Wang, J. (2019). Correlation between PD-L1 expression and clinicopathologic features in 404 patients with lung adenocarcinoma. *Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences*, 11(2), 258–265.
- Spitz, M. R., Hong, W. K., Amos, C. I., Wu, X., Schabath, M. B., Dong, Q., Shete, S., & Etzel, C. J. (2007). A risk model for prediction of lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 99(9), 715–726.
- Sridhar, K. S., Bounassi, M. J., Raub Jr, W., & Richman, S. P. (1990). Clinical features of

- adenosquamous lung carcinoma in 127 patients. *Am Rev Respir Dis*, 142(1), 19–23.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249.
- Suzuki, M., Yazawa, T., Ota, S., Morimoto, J., Yoshino, I., Yamanaka, S., Inayama, Y., Kawabata, Y., Shimizu, Y., & Komatsu, M. (2015). High-grade fetal adenocarcinoma of the lung is a tumour with a fetal phenotype that shows diverse differentiation, including high-grade neuroendocrine carcinoma: a clinicopathological, immunohistochemical and mutational study of 20 cases. *Histopathology*, 67(6), 806–816.
- Sznol, M., & Chen, L. (2013). Antagonist antibodies to PD-1 and B7-H1 (PD-L1) in the treatment of advanced human cancer. *Clinical Cancer Research*, 19(5), 1021–1034.
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, & Kanser Daire Başkanlığı. (2016). *Akciğer Kanseri Çalıştay Sonuç Raporu*.
https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/yayinlar/raporlar/Akciger_Kanseri_Calistay_Raporu28042016.pdf
- Takamori, S., Shimosato, Y., Noguchi, M., Kakegawa, T., Morinaga, S., Goya, T., & Tsugane, S. (1991). Clinicopathologic characteristics of adenosquamous carcinoma of the lung. *Cancer*, 67(3), 649–654.
- Thomas, K. W., Gould, M. K., & Finlay, G. (2016). Overview of the initial evaluation, diagnosis, and staging of patients with suspected lung cancer. *Visto En: Https://Www. Uptodate. Com/Contents/Overview-of-the-Initial-Evaluationdiagnosis-and-Staging-of-Patients-with-Suspected-Lungcancer/Print*.
- Thompson, R. H., Gillett, M. D., Chevillie, J. C., Lohse, C. M., Dong, H., Webster, W. S., Krejci, K. G., Lobo, J. R., Sengupta, S., & Chen, L. (2004). Costimulatory B7-H1 in renal cell carcinoma patients: Indicator of tumor aggressiveness and potential therapeutic target. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(49), 17174–17179.
- Thun, M. J. (2010). Early landmark studies of smoking and lung cancer. *The Lancet Oncology*, 11(12), 1200.
- Topalian, S. L., Hodi, F. S., Brahmer, J. R., Gettinger, S. N., Smith, D. C., McDermott, D. F., Powderly, J. D., Carvajal, R. D., Sosman, J. A., & Atkins, M. B. (2012). Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *New England Journal of Medicine*, 366(26), 2443–2454.
- Travis, W. D., Brambilla, E., Burke, A. P., Marx, A., & Nicholson, A. G. (2015). Introduction to the 2015 World Health Organization classification of tumors of the lung, pleura, thymus, and heart. *Journal of Thoracic Oncology*, 10(9), 1240–1242.
- Travis, W. D., Brambilla, E., Noguchi, M., Nicholson, A. G., Geisinger, K. R., Yatabe, Y., Beer, D. G., Powell, C. A., Riely, G. J., & Van Schil, P. E. (2011). International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*, 6(2), 244–285.

- Tsay, J.-C. J., Greenberg, A. K., Rom, W. N., & Massion, P. P. (2018). Preclinical Biomarkers for the Early Detection of Lung Cancer. In *IASLC Thoracic Oncology* (pp. 59–68). Elsevier.
- Türkyılmaz, M., Öztürk, M., DüNDAR, S., Ergün, A. K., Sevinç, A., Tütüncü, S., & Seymen, E. (2021). *TÜRKİYE Kan İstatistikleri 2017*. 1–65. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf
- Udall, M., Rizzo, M., Kenny, J., Doherty, J., Dahm, S., Robbins, P., & Faulkner, E. (2018). PD-L1 diagnostic tests: a systematic literature review of scoring algorithms and test-validation metrics. *Diagnostic Pathology*, 13(1), 1–11.
- Uruga, H., Bozkurtlar, E., Huynh, T. G., Muzikansky, A., Goto, Y., Gomez-Caraballo, M., Hata, A. N., Gainor, J. F., Mark, E. J., & Engelman, J. A. (2017). Programmed cell death ligand (PD-L1) expression in stage II and III lung adenocarcinomas and nodal metastases. *Journal of Thoracic Oncology*, 12(3), 458–466.
- Velcheti, V., Schalper, K. A., Carvajal, D. E., Anagnostou, V. K., Syrigos, K. N., Sznol, M., Herbst, R. S., Gettinger, S. N., Chen, L., & Rimm, D. L. (2014). Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer. *Laboratory Investigation*, 94(1), 107–116.
- Vesely, M. D., Kershaw, M. H., Schreiber, R. D., & Smyth, M. J. (2011). Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annual Review of Immunology*, 29(1), 235–271.
- Wahbah, M., Boroumand, N., Castro, C., El-Zeky, F., & Eltorkey, M. (2007). Changing trends in the distribution of the histologic types of lung cancer: a review of 4,439 cases. *Annals of Diagnostic Pathology*, 11(2), 89–96.
- Wang, H., Yang, L., Zou, L., Huang, D., Guo, Y., Pan, M., Tan, Y., Zhong, H., Ji, W., & Ran, P. (2012). *Association between chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: a case-control study in Southern Chinese and a meta-analysis*.
- Wang, Q., Liu, F., & Liu, L. (2017). Prognostic significance of PD-L1 in solid tumor: an updated meta-analysis. *Medicine*, 96(18).
- Wang, S., Shou, H., Wen, H., Wang, X., Wang, H., Lu, C., Gu, J., Xu, F., Zhu, Q., & Wang, L. (2022). An individual nomogram can reliably predict tumor spread through air spaces in non-small-cell lung cancer. *BMC Pulmonary Medicine*, 22(1), 1–10.
- Wang, S., Tang, J., Sun, T., Zheng, X., Li, J., Sun, H., Zhou, X., Zhou, C., Zhang, H., & Cheng, Z. (2017). Survival changes in patients with small cell lung cancer and disparities between different sexes, socioeconomic statuses and ages. *Scientific Reports*, 7(1), 1–13.
- Warth, A., Muley, T., Harms, A., Hoffmann, H., Dienemann, H., Schirmacher, P., & Weichert, W. (2016). Clinical relevance of different papillary growth patterns of pulmonary adenocarcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology*, 40(6), 818–826.
- Wu, K., Li, X., Gu, H., Yang, Q., Liu, Y., & Wang, L. (2019). Research advances in CKLF-like MARVEL transmembrane domain-containing family in non-small cell lung cancer. *International Journal of Biological Sciences*, 15(12), 2576.
- Wu, X., Huang, Y., Zhao, Q., Wang, L., Song, X., Li, Y., & Jiang, L. (2020). PD-L1

- expression correlation with metabolic parameters of FDG PET/CT and clinicopathological characteristics in non-small cell lung cancer. *EJNMMI Research*, 10(1), 1–9.
- Xiao, M., Hasmim, M., Lequeux, A., Moer, K. Van, Tan, T. Z., Gilles, C., Hollier, B. G., Thiery, J. P., Berchem, G., & Janji, B. (2021). Epithelial to mesenchymal transition regulates surface PD-L1 via CMTM6 and CMTM7 induction in breast cancer. *Cancers*, 13(5), 1165.
- Yang, Y., Dong, J., Sun, K., Zhao, L., Zhao, F., Wang, L., & Jiao, Y. (2013). Obesity and incidence of lung cancer: a meta-analysis. *International Journal of Cancer*, 132(5), 1162–1169.
- Yoshizawa, A., Sumiyoshi, S., Sonobe, M., Kobayashi, M., Fujimoto, M., Kawakami, F., Tsuruyama, T., Travis, W. D., Date, H., & Haga, H. (2013). Validation of the IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification for prognosis and association with EGFR and KRAS gene mutations: analysis of 440 Japanese patients. *Journal of Thoracic Oncology*, 8(1), 52–61.
- Yousem, S. A., & Beasley, M. B. (2007). Bronchioloalveolar carcinoma: a review of current concepts and evolving issues. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 131(7), 1027–1032.
- Yuan, G., Zhan, C., Huang, Y., Zhu, D., Xie, H., Wei, T., Lu, T., Wang, Q., Yang, Y., & Zhu, Y. (2019). Clinical characteristics and prognosis of basaloid squamous cell carcinoma of the lung: a population-based analysis. *PeerJ*, 7, e6724. <https://doi.org/10.7717/peerj.6724>
- Yugawa, K., Itoh, S., Yoshizumi, T., Iseda, N., Tomiyama, T., Morinaga, A., Toshima, T., Harada, N., Kohashi, K., & Oda, Y. (2021). CMTM6 stabilizes PD-L1 expression and is a new prognostic impact factor in hepatocellular carcinoma. *Hepatology Communications*, 5(2), 334–348.
- Zhan, P., Suo, L., Qian, Q., Shen, X., Qiu, L.-X., Yu, L., & Song, Y. (2011). Chlamydia pneumoniae infection and lung cancer risk: a meta-analysis. *European Journal of Cancer*, 47(5), 742–747.
- Zhang, J., Sun, J., Liang, X.-L., Lu, J.-L., Luo, Y.-F., & Liang, Z.-Y. (2017). Differences between low and high grade fetal adenocarcinoma of the lung: a clinicopathological and molecular study. *Journal of Thoracic Disease*, 9(7), 2071.
- Zhang, M., Li, G., Wang, Y., Wang, Y., Zhao, S., Haihong, P., & Zhao, H. (2017). PD-L1 expression in lung cancer and its correlation with driver mutations: a meta-analysis. *Scientific Reports*, 7(1), 1–10.
- Zhang, X., Jiang, N., Wang, L., Liu, H., & He, R. (2017). Chronic obstructive pulmonary disease and risk of lung cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget*, 8(44), 78044.
- Zhang, Y., Wang, L., Li, Y., Pan, Y., Wang, R., Hu, H., Li, H., Luo, X., Ye, T., & Sun, Y. (2014). Protein expression of programmed death 1 ligand 1 and ligand 2 independently predict poor prognosis in surgically resected lung adenocarcinoma. *OncoTargets and Therapy*, 7, 567.
- Zheng, Y., Wang, C., Song, A., Jiang, F., Zhou, J., Li, G., Zhang, W., Ye, J., Ding, X., &

- Du, Y. (2020). CMTM6 promotes cell proliferation and invasion in oral squamous cell carcinoma by interacting with NRP1. *American Journal of Cancer Research*, 10(6), 1691.
- Zou, W. (2005). Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. *Nature Reviews Cancer*, 5(4), 263–274.
- Zugazagoitia, J., Liu, Y., Toki, M., McGuire, J., Ahmed, F. S., Henick, B. S., Gupta, R., Gettinger, S. N., Herbst, R. S., & Schalper, K. A. (2019). Quantitative assessment of CMTM6 in the tumor microenvironment and association with response to PD-1 pathway blockade in advanced-stage Non-Small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 14(12), 2084–2096.

