

**ONUR DÜLGER**

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**İSTANBUL-2019**

**T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**( YÜKSEK LİSANS TEZİ )**

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE PD-L1  
EKSPRESYONU İLE SÜRÜCÜ MUTASYONLAR (ALK,  
ROS1, EGFR) VE HİSTOPATOLOJİ ARASINDAKİ  
İLİŞKİNİN ANALİZİ**

**ONUR DÜLGER**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF.DR. İLHAN YAYLIM**

**TEZ İKİNCİ DANIŞMANI  
PROF.DR. AYŞİM BÜGE ÖZ**

**MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI  
MOLEKÜLER TIP PROGRAMI**

**İSTANBUL-2019**

## TEZ ONAYI

### YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İ.Ü. Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı, Moleküler Tıp Programında Yüksek Lisans öğrencisi **Onur DÜLGER**'in tarafından **Prof. Dr. İlhan YAYLIM** 'ın danışmanlığında hazırlanan "**Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseriinde PD-L1 Ekspresyonu ile Sürücü Mutasyonlar (ALK, ROS1, EGFR) ve Histopatoloji Arasındaki İlişkinin Analizi**" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 19/06/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı**  
(Danışman)

**Prof. Dr. İlhan YAYLIM**  
İ.Ü. Aziz Sancar DETAE  
Moleküler Tıp Anabilim Dalı

**Jüri**

**Prof. Dr. Ümit ZEYBEK**  
İ.Ü. Aziz Sancar DETAE  
Moleküler Tıp Anabilim Dalı

**Jüri**

**Prof. Dr. Ayşim Büge ÖZ**  
İst. Üni. Cerrahpaşa –CTF Tıbbi  
Patoloji A.D.

**Jüri**

**Dr. Öğr. Üyesi Cem HOROZOĞLU**  
İst. Gelişim Üniversitesi Tıbbi Hizm.  
Ve Teknik A.D.

**Jüri**

**Dr. Öğr. Üyesi Müjdat AYTEKİN**  
Haliç Üni. Tıp  
Fak Tıbbi Biyokimya A.D.

**BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Onur Dilger



## İTHAF

Aileme ithafen...

## TEŞEKKÜR

*Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam süresince değerli bilgi ve desteği için  
İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp  
Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım Sn. Prof. Dr. İlhan YAYLIM ile tez çalışmam  
süresince bilgi, görüş ve tecrübelerini benimle paylaşan, desteğini her zaman  
hissettiğim İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji  
Anabilim Dalı Başkanı ve eş danışmanım Sn. Prof. Dr. Aysim Büge ÖZ'e*

*Tezimin yazım aşamasında, istatistiksel analizlerin gerçekleştirilmesinde bilgi ve  
desteği ile her zaman yanımda olan değerli arkadaşım Arş. Gör. Veysel Gökçek'e*

*Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen  
Moleküler Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine ve yardımlarından dolayı Moleküler  
Tıp Anabilim Dalı çalışanlarına,*

*Beni bugünlere getiren, her zaman desteklerini hissettiğim babam ve annem  
Orhan – Nazire DÜLGER'e*

*Ailemin tüm değerli bireyelerine,*

*Teşekkür ederim...*

## İÇİNDEKİLER

|                                                          |      |
|----------------------------------------------------------|------|
| TEZ ONAYI .....                                          | ii   |
| BEYAN.....                                               | iii  |
| İTHAF.....                                               | iv   |
| TEŞEKKÜR.....                                            | v    |
| İÇİNDEKİLER .....                                        | vi   |
| TABLolar LİSTESİ.....                                    | viii |
| ŞEKİLLER LİSTESİ .....                                   | ix   |
| SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ .....                    | x    |
| ÖZET .....                                               | xi   |
| ABSTRACT.....                                            | xii  |
| 1. GİRİŞ .....                                           | 1    |
| 2. AMAÇ .....                                            | 4    |
| 2.1. Çalışma Soruları ve İlgili Hipotezler .....         | 4    |
| 2.2. Kısıtlamalar.....                                   | 7    |
| 2.3. Varsayımlar.....                                    | 7    |
| 3. GENEL BİLGİLER .....                                  | 8    |
| 3.1. Epidemiyoloji.....                                  | 8    |
| 3.2. Etiyoloji.....                                      | 10   |
| 3.3. Akciğer Kanseri Histopatolojik Sınıflandırma.....   | 11   |
| 3.3.1. DSÖ 2015 Akciğer Tümör Sınıflaması.....           | 11   |
| 3.4. Akciğer Kanseri Tedavi .....                        | 13   |
| 3.5. Tümör ve İmmünsistem .....                          | 13   |
| 3.5.1. Tümöre Karşı İmmün Yanıt.....                     | 13   |
| 3.5.2. Tümör ve İmmün Sistem İlişkisi.....               | 14   |
| 3.5.2.1. İmmün Gözetim .....                             | 14   |
| 3.5.2.2. İmmün Düzenlenmesi .....                        | 14   |
| 3.5.3. İmmün Kontrol Noktaları.....                      | 15   |
| 3.5.4. PD-L1'in Prognoz ile İlişkisi .....               | 17   |
| 3.5.5. KHDAK'lerin Tedavisinde İmmünoterapi .....        | 17   |
| 3.6. Akciğer Karsinomlarında Moleküler İncelemeler ..... | 18   |
| 3.6.1. EGFR Mutasyonu .....                              | 19   |

|                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------|----|
| 3.6.2. ALK Rearanjmanı .....                                 | 21 |
| 3.6.3. ROS1 Rearanjmanı .....                                | 22 |
| 4. GEREÇ VE YÖNTEM.....                                      | 23 |
| 4.1. Araştırma Şekli .....                                   | 23 |
| 4.2. Etik Kurul Onayı.....                                   | 23 |
| 4.3. Olguların Seçimi ve Verilerin Toplanması .....          | 23 |
| 4.3.1. PD-L1 İmmünohistokimya Testi ve Değerlendirmesi ..... | 24 |
| 4.3.2. ALK Rearanjman Testi ve Değerlendirmesi.....          | 25 |
| 4.3.3. ROS1 Rearanjman Tesi ve Değerlendirmesi .....         | 25 |
| 4.3.4. EGFR mutasyon Testi ve Değerlendirmesi .....          | 25 |
| 4.3.5. Histopatolojik Veriler .....                          | 25 |
| 4.4. İstatistiksel Analiz.....                               | 25 |
| 5. BULGULAR.....                                             | 27 |
| 6. TARTIŞMA .....                                            | 36 |
| KAYNAKLAR .....                                              | 42 |
| EKLER.....                                                   | 48 |
| ETİK KURUL KARARI .....                                      | 51 |
| İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....                              | 54 |
| ÖZGEÇMİŞ .....                                               | 55 |



## TABLOLAR LİSTESİ

|                                                                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 4-1: Çalışmaya dahil edilen olguların istatistiksel bilgileri.....                                                                              | 24 |
| Tablo 5-1: PD-L1 durumu ile cinsiyet, sigara, histopatoloji ve sürücü mutasyonları arasındaki ilişkinin değerlendirildiği olgu sayıları. ....         | 27 |
| Tablo 5-2: PD-L1 Durum 1 üç kategorili PD-L1 ekspresyonunun cinsiyet, sigara kullanımı, sürücü mutasyonlar ve histopatoloji arasındaki ilişkisi.....  | 28 |
| Tablo 5-3: PD-L1 Durum 2 iki kategorili PD-L1 ekspresyonunun cinsiyet, sigara kullanımı, sürücü mutasyonlar ve histopatoloji arasındaki ilişkisi..... | 29 |
| Tablo 5-4: Sigara kullanımı ile sürücü mutasyonlar arasındaki ilişkinin değerlendirildiği olgu sayıları.....                                          | 31 |
| Tablo 5-5: Sigara kullanım durumu ile sürücü mutasyonlar arasındaki ilişkisi. ....                                                                    | 32 |
| Tablo 5-6: Histopatoloji ile sürücü mutasyonlar arasındaki ilişkinin değerlendirildiği olgu sayıları.....                                             | 35 |
| Tablo 5-7: Histopatoloji ile sürücü mutasyonlar arasındaki ilişki.....                                                                                | 35 |
| Tablo EK-1: Sigara kullanım durumu ve cinsiyet ile EGFR mutasyonu arasındaki ilişki. ....                                                             | 48 |
| Tablo EK-2: Sigara kullanım durumu ve cinsiyet ile ALK mutasyonu arasındaki ilişki. ....                                                              | 49 |
| Tablo EK-3: Sigara kullanım durumu ve cinsiyet ile ROS1 mutasyonu arasındaki ilişki. ....                                                             | 50 |

## ŞEKİLLER LİSTESİ

|                                                                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 3-1: GLOBOCAN 2018 verilerine göre dünya kanser insidans ve mortalite dağılımı <sup>2</sup> .....        | 8  |
| Şekil 3-2: Erkeklerde tüm yaş gruplarında en sık görülen kanserlerin oransal dağılımı <sup>17</sup> .<br>..... | 9  |
| Şekil 3-3: Kadınlarda tüm yaş gruplarında en sık görülen kanserlerin oransal dağılımı <sup>17</sup> .<br>..... | 9  |
| Şekil 3-4: Türkiye’de Toraks kanserlerinin Histolojik Tiplerinin Yüzdesel Dağılımı <sup>17</sup> .<br>.....    | 10 |
| Şekil 3-5: Kanserın immün düzenlenmesinin üç fazı <sup>30</sup> . ....                                         | 15 |
| Şekil 3-6: İmmun kontrol noktası blokajı ve T hücre üzerinde PD-1 ve CTLA-4 etkisi.<br>.....                   | 16 |
| Şekil 3-7: Akciğer AK’lerinde görülen sürücü mutasyonların dağılımı <sup>48</sup> .....                        | 18 |
| Şekil 3-8: EGFR tarafından düzenlene sinyal yolakları. ....                                                    | 20 |
| Şekil 3-9: Akciğer AK’lerinde görülen EGFR mutasyonları <sup>53, 54</sup> .....                                | 21 |
| Şekil 5-1:Bağımsız-Örnekler Mann-Whitney U test sonuçları.....                                                 | 30 |
| Şekil 5-2: EGFR durumu ile PD-L1 durumunun görselleştirilmesi. ....                                            | 31 |
| Şekil 5-3: Sigara kullanımı ile sürücü mutasyon durumları arasındaki ilişkinin görselleştirilmesi. ....        | 33 |
| Şekil 5-4: Cinsiyet ile EGFR durumu arasındaki ilişkinin görselleştirilmesi.....                               | 34 |

## SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

|              |                                             |
|--------------|---------------------------------------------|
| AK           | : Adenokarsinom                             |
| ALK          | : Anaplastik Lenfoma Kinaz                  |
| ASH          | : Antijen Sunan Hücre                       |
| ATP          | : Adenozin Trifosfatın                      |
| CTL          | : Sitotoksik T Lenfosit                     |
| CTLA-4       | : Sitotoksik T lenfosit İlişkili Antijen-4  |
| DSÖ          | : Dünya Sağlık Örgütü                       |
| EGFR         | : Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü        |
| EML4         | : Ekinoderm Mikrotübül İlişkili Protein     |
| FDA          | : Amerika Gıda ve İlaç Dairesi              |
| FISH         | : Floresan İn Situ Hibridizasyonu           |
| GLOBOCAN     | : Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı      |
| IFN $\gamma$ | : İnterferon Gamma                          |
| IL-4         | : İnterlökin 4                              |
| KHDAK        | : Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri        |
| KRAS         | : Kirsten Rat Sarcom Viral Onkogen          |
| MET          | : Hepatosit Büyüme Faktör Reseptörü         |
| MHC          | : Majör Histokompatibilite Kompleksi        |
| NK           | : Doğal Öldürücü                            |
| PCR          | : Polimeraz Zincir Reaksiyonu               |
| PD-1         | : Programlanmış Hücre Ölümü-1               |
| PD-L1        | : Programlanmış Hücre Ölümü Ligandı-1       |
| ROS1         | : Proto-Onkogen Tirozin-Protein Kinaz 1 ROS |
| TGF $\alpha$ | : Transforme Edici Büyüme Faktörü Alfa      |
| TKİ          | : Tirozin Kinaz İnhibitörü                  |

## ÖZET

Dülger, O. (2019). Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde PD-L1 Ekspresyonu ile Sürücü Mutasyonlar (ALK, ROS1, EGFR) ve Histopatoloji Arasındaki İlişkinin Analizi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp ABD. Yüksek Lisans. İstanbul.

Akciğer kanseri dünya genelinde kanserli ölümlerin ve yeni kanser tanılarının ilk sırasındadır. KHDAK akciğer kanserinde en sık görülen tiptir. KHDAK tedavisinde geliştirilen yeni biyobelirteçler ile sürücü genleri, mutasyonları ve immün kontrol noktalarını hedef alan yeni nesil kanser tedavileri kullanılmaya başlanmıştır. Çalışmamızda KHDAK'ler de son yıllarda oldukça önem kazanan ALK, ROS1, EGFR sürücü mutasyonları ve PD-L1 ekspresyonu ile histopatolojik tanı, cinsiyet ve sigara kullanım durumu parametreleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Bu amaçla KHDAK tanısı almış PD-L1 ekspresyon düzeyi incelenmiş en az bir sürücü mutasyon (ALK, ROS1, EGFR) analizi yapılan 501 olgu retrospektif olarak incelenmiştir. İstatistiksel ilişki analizleri yapılırken Ki-kare, Fisher kesin ki-kare ve Mann-Whitney U testi yöntemleri kullanılmıştır.

PD-L1 ekspresyonu ile EGFR mutasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p=0.000$ ). Sigara kullanımı ile sürücü mutasyonlar arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (Fisher Kesin Ki-kare sırası ile;  $p=0,002$ ,  $p=0,043$ ,  $p=0,000$ ). Cinsiyet ile EGFR arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p=0,001$ ). Histopatolojik tanı ile ALK ve EGFR arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p=0,007$ ,  $p=0,001$ ).

EGFR negatif hastalarda PD-L1 pozitifliği görülme sıklığı daha fazla olarak saptanmıştır. Bu veri ışığında EGFR negatif olgularda immünoterapi şansının daha yüksek olabileceği ve bu olgular için PD-L1 değerlendirmesinin prediktif öneminin arttığı şeklinde yorumlanabilir. Sigara kullanmayanlarda sürücü mutasyonların görülme sıklığı, kullananlara oranla daha fazla olduğu görülmüştür. ALK ve EGFR pozitifliği görülme sıklığı adenokarsinomlarda, daha fazla olarak saptanmıştır. Kadın olgularda EGFR pozitif görülme sıklığı erkek olgulara oranla daha fazla saptanmıştır. Türk popülasyonunda KHDAK'de sürücü mutasyonların görülme sıklığı literatürdeki oranlar ile paralel olarak saptanmıştır. PD-L1 ile sigara, cinsiyet, histopatoloji, ALK ve ROS1 arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

Anahtar Kelimeler: KHDAK, PD-L1, ALK, ROS1, EGFR

## ABSTRACT

Dülger, O. (2019). Association Between PD-L1 Expression with Driver Mutations (ALK, ROS1, EGFR) and Histopathology in Non-Small Cell Lung Cancer İstanbul University, Institute of Health Science, Molecular Medicine Department. MSc Thesis İstanbul.

Lung cancer is the first in the world of cancer deaths and new cancer diagnosis. NSCLC is the most common type of lung cancer. New biomarkers developed in the treatment of NSCLC and new generation cancer therapies started to be used to target driver genes, mutations and immune control points. In our study, the relationship between PD-L1 expression with driver mutations (ALK, ROS1, EGFR) and histopathological diagnosis, gender and smoking status parameters in NSCLC, have been statistically analyzed. For this purpose, 501 cases with at least one driver mutation (ALK, ROS1, EGFR) analyzed PD-L1 expression level diagnosed as NSCLC were analyzed retrospectively. Chi-square, Fisher's exact chi-square and Mann-Whitney U test were used for statistical relationship analysis.

There was a significant relationship between PD-L1 expression and EGFR mutation ( $p=0.000$ ). A significant relationship was found between smoking and driver mutations (Fisher exact Chi-square value respectively;  $p=0.002$ ,  $p=0.043$ ,  $p=0.000$ ). There was a significant relationship between sex and EGFR ( $p=0.001$ ). Histopathological diagnosis revealed a significant relationship between ALK and EGFR ( $p=0.007$ ,  $p=0.001$ ).

The prevalence of PD-L1 positivity was higher in EGFR wild type patients. Considering this data, it can be interpreted that the chance of immunotherapy may be higher in EGFR wild type cases and the predictive importance of PD-L1 evaluation is increased for these cases. The incidence of driver mutations in non-smokers was found to be higher compared to the users. The incidence of ALK and EGFR positivity was higher in adenocarcinomas. The incidence of EGFR positive in female cases was higher than in male cases. The prevalence of driver mutations in NSCLC in the Turkish population was determined in parallel with the rates in the literatures. No significant relationship was found between PD-L1 and smoking, sex, histopathology, ALK and ROS1.

Key Words: NSCLC, PD-L1, ALK, ROS1, EGFR

## 1. GİRİŞ

Akciğer kanseri, kanserli ölümlerin ilk sebebi olarak gösterilmekte ve her yıl yaklaşık 1 milyon insan akciğer kanseri sebebiyle yaşamını yitirmektedir <sup>1</sup>. Dünya genelinde yeni kanser tanısı alan olgularda en çok görülen akciğer kanseri olmaktadır. 2018 yılında tüm dünyada 18.1 milyon yeni kanser tanısının %11.6'lık bölümü ile 2,093,876 milyon kişi akciğer kanseri tanısı almıştır <sup>2</sup>.

Çağımızda kanser hastalığının sebebi hakkındaki araştırmalar, moleküler genetik biliminin ilerlemesine paralel olarak hızlanmaktadır. Yeni nesil kanser tanı ve tedavileri moleküler yaklaşımlar ile farklı bir boyut kazanmıştır. Hem tanı hem de tedavide moleküler tetkikler belirleyici olmakta belirli moleküler düzenlenmeleri tespit eden veya hedefe yönelik, hasta temellinde kişiselleştirilmiş tedavi seçenekleri sunulmasına olanak tanıyan bazı biyobelirteçler bulunmaktadır. Bu yöndeki gelişmeler ile moleküler genetik, moleküler sitogenetik, moleküler patoloji ve onkoloji gibi bilim dallarının multidisipliner uygulamalarla kanser tanı ve tedavisine katıldığı, kişi odaklı yaklaşım ile kanserin kronik bir hastalık haline getirilerek tedavi edilmesi amaçlanmaktadır.

Akciğer kanseri büyüme hızları, yayılmaları ve tedavi biçimleri yönünden farklılık gösteren, tümör hücrelerinin mikroskopik görünümüne göre belirlenen iki ana sınıfa ayrılır bunlar; küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseridir (KHDAK) <sup>3</sup>. KHDAK'ler yaklaşık %85 sıklıkla akciğer kanserinin en sık görülen tipidir <sup>3</sup>.

Konvansiyonel akciğer kanseri tedavisinde, kemoterapi kullanımında düşük kür oranıyla ve kötü yan etkilerle karşılaşmaktadır. Daha kötüsü KHAK'ye kıyasla KHDAK nispeten kemoterapiye daha az duyarlıdır. Günümüzde sürücü genler ve mutasyonlar hakkındaki gelişmeler beraberinde saptanan genomik değişikliklere karşı hedefe yönelik tedaviler, hastalar için daha iyi tedavi etkileri ve daha düşük yan etkileri olan, yeni bir tedavi seçenekleri sunmaktadır.

Klasik kemoterapi tedavilerinin yeterince seçici olmaması ve hastaların zamanla direnç geliştirmesi en önemli sorun iken son 10 yıldaki gelişmeler ile uygulanmaya başlanan yeni nesil tedavi yaklaşımları yan etkileri azaltarak tedavi başarı oranlarını arttırmaktadır.

Son yıllarda klasik kanser tedavisinde kullanılan yöntemlere yardımcı veya alternatif olarak hedefe yönelik (akıllı) ilaçlar ve immünoterapi daha fazla yer almaya başlamıştır. Kısaca tarif etmek gerekirse özgül bir molekülün hedeflenerek tümör büyümesinin durdurulması ve yok edilmesinin amaçlandığı tedaviye hedefe yönelik tedavi, kişinin kendi bağışıklık sisteminin aktive edilerek kanserli hücrelerle mücadele etmesinin amaçladığı tedavi şekline ise immünoterapi adı verilir.

Anaplastik lefoma kinaz” (ALK), proto-onkojen tirozin-protein kinaz 1 ROS (ROS1) ve epidermal büyüme faktörü reseptörü” (EGFR) gibi somatik mutasyonlar ve rearanjmanlar için yapılan testler, ileri akciğer AK’lerde tedavi öncesi değerlendirmelerin rutin bir parçası olmuştur <sup>3, 4</sup>. Programlanmış hücre ölümü ligandı-1 (PD-L1) ekspresyonu immünohistokimyasal testi, immünoterapi tedavisi için belirleyici olup, tıpkı sürücü mutasyonlar gibi tedavi öncesi değerlendirmelerin rutin bir parçası olmaya başlamıştır.

Son yıllarda KHDAK’deki sürücü mutasyonların keşfi ve KHDAK’nin moleküler biyolojisi hakkındaki öğrenilen bilgiler tedavi olanaklarını zenginleştirmiş ve hedefe yönelik tedavilere yön vermiştir. Kanser ölümlerinin en sık sebebi dünya genelinde akciğer kanseridir <sup>6</sup>. Bundan dolayı üzerinde en çok üzerinde durulan kanser araştırma konusu olmuştur. Araştırmalar sonucunda elde edilen yeni veriler ile son yıllarda hem tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde hem de patogenezinin anlaşılmasında önemli gelişmeler yaşanmıştır. Patogenezinde pek çok moleküler değişiklik tanımlanmıştır. Bu değişiklikler sürücü (driver) mutasyonlar olarak tanımlanmaktadır. Sürücü mutasyonlar kanserleşmenin başlangıcından ve gelişiminden sorumlu olan moleküler değişikliklerdir. Sürücü gen ve mutasyonların bulunması hedefe yönelik tedavi sürecini başlatmıştır. Çalışmamızda da ele alınan EGFR mutasyonu ile ALK ve ROS1 rearanjmanları bunların en önemli örnekleri olup hedefe yönelik tedavi sürecine doğrudan yön veren genetik değişikliklerdir. EGFR mutasyonun saptanması ile farmakolojik formda tirozin kinaz inhibitörü moleküllerin geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Benzer şekilde ALK ve ROS1 yeni gen düzenlemeleri ALK ve ROS1’e duyarlı tirozin kinaz inhibitörlerinin geliştirilmesine olanak sağlamış ve akciğer kanseri tedavisinde büyük bir ilerleme kazanılmıştır.

İmmünoterapi tedavi seçeneğinin temelinde hastada antitümör efektörü sağlamak, hastanın kendi antitümör yanıtını uyarak kanserli hücrelerle mücadele

etmesini sağlamaktır. Çok çeşitli tümörler üzerinde devam etmekte olan immünoterapi çalışmaları akciğer kanseri üzerinde de yapılan tümör immünoterapisi çalışmaları ile sürmektedir. Bu alandaki çalışmalar ağırlıklı olarak “programlanmış hücre ölümü-1/programlanmış hücre ölümü ligandı-1” (PD-1/PD-L1) yolağının blokajı ile KHDAK’nin tedavi edilmesine yöneliktir. KHDAK’de allojenik kanser aşıları, T-hücrelerini modüle edici ajanlar ve otolog hücre tedavisi günümüzde en çok çalışılan immünoterapilerdir <sup>7</sup>.



## 2. AMAÇ

KHDAK’de genetik ve immünohistokimyasal değişikliklerin incelenmesi ile tanısal veriler elde etmek, prognostik durum hakkında fikir sahibi olmak ve en doğru tedavi planını seçmek mümkün olmaktadır.

Çalışmamızda KHDAK tanılı olgularda; diagnostik, prognostik ya da prediktif anlama sahip, öne çıkan özellikleri bilinen vakalardan toplanan parametrelerin çoklu ilişkilerinin analiz edilerek değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla PD-L1 ekspresyonu, ALK ve ROS1 rearanjmanları, EGFR mutasyonu, histopatolojik tanı, cinsiyet ve sigara kullanım durumu parametrelerinin çoklu ilişki analizinin araştırılması amaçlanmıştır.

Floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile ALK ve ROS1 rearanjmanları, Reel-Time polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile EGFR mutasyonu, immünohistokimya yöntemi ile PD-L1 ekspresyonu düzeyi sonuçlarına ait parametreler ve histopatolojik tanı yaş, cinsiyet, sigara kullanım durumu gibi demografik parametrelerin çoklu ilişkileri analiz edilerek değişkenlerin ilişkileri incelenmiştir.

Çalışmamız 501 olgudan oluşmaktadır. Literatürde PD-L1 ile sürücü mutasyonlar arasındaki ilişkileri inceleyen çalışmalar olmakla birlikte, geniş seriler halinde çoklu ilişki analiz yapan az sayıda çalışma bulunmaktadır.

### 2.1. Çalışma Soruları ve İlgili Hipotezler

Araştırma soruları ve hipotezleri, veri türünün yanı sıra sonuçların nasıl analiz edilip yorumlanacağına rehberlik ederek araştırmacıya yardımcı olmaktadır <sup>7, 8</sup>. Her ikisi de araştırmacı ve araştırma için başlangıç pozisyonları sunar. Araştırma soruları araştırma stratejileri ile analizlerini yönlendirir aynı zamanda veri toplama yöntemlerini şekillendirir <sup>8</sup>. Araştırma problemini çözmek için hipotezler önerilir <sup>9</sup>.

Ayrıca araştırmacı, hipotezin kanıtlanamaması nedeniyle karşıt hipotezi ispat etmeyi hedeflemelidir <sup>9, 10</sup>. Bu nedenle, istatistiksel hipotezi test etmek için sıfır ve alternatif olarak adlandırılan iki hipotez karşılaştırılır. Değişkenler arasında ilişki ya da fark olmadığını gösteren sıfır hipotezi geliştirilir. Alternatif hipotez, sıfır hipotezinin alternatifidir ve bir ilişki veya farklılık olduğunu ifade eder. Eğer sıfır hipotez

reddedilirse, daha sonra, alternatif hipotezin 0,05 ve 0,01 gibi geleneksel anlamlılık seviyelerinde kabul edilebilir olduğu bulunur.

Aşağıda, hipotezleri önermek için araştırma soruları belirlenmiştir. Daha sonra verilerin toplanması ve analizi, araştırma sorusuna cevap vermek ve her araştırma hipotezi için destek ya da eksiklik göstermek için sonuçlar tartışılacaktır. Araştırma soruları ve bunlara dayanan hipotezler aşağıdaki gibidir:

*Araştırma soruları (AS) için literatür;*

PD-L1 ve sürücü mutasyonları arasındaki ilişkiyi irdeleyen çalışmalardan Rangachari ve arkadaşları <sup>11</sup>, Lan ve arkadaşları <sup>12</sup> ve Zhang ve arkadaşlarının <sup>13</sup> yaptıkları çalışmalar incelenmiştir.

Rangachari ve arkadaşları %50 üzeri PD-L1 ekspresyonu saptadıkları vakalar ile sigara kullanımı arasında anlamlı bir ilişkinin varlığından bahsederken, cinsiyet ile ilişkisinin bulunmadığını vurgulamıştır. Ayrıca %50 üzeri PD-L1 ekspresyonu bulunan vakaların bazılarında EGFR, ALK ve ROS mutasyonu saptadıklarını belirtmişlerdir. Lan ve arkadaşları ise, PD-L1 ve sürücü mutasyonları arasındaki ilişkiyi irdelemek için meta-analiz çalışması yapmıştır. Yaptıkları çalışmada, PD-L1 ekspresyonunun EGFR mutasyonu olmayan olgularda daha fazla gözleendiğini ve ALK mutasyonu ile anlamlı bir ilişki bulamadıklarını belirtmişlerdir. Zhang ve arkadaşları da Lan ve arkadaşlarının bulduğu sonuçlara benzer sonuçlar vurgulamıştır.

Sigara kullanımı ile sürücü mutasyonlar arasındaki ilişkinin araştırıldığı, Gou ve arkadaşları <sup>14</sup> ile Paik ve arkadaşlarının <sup>15</sup> yaptıkları, iki farklı çalışma incelenmiştir.

Bu literatürler ışığında araştırmamızda şu sorular ile ilgili hipotezler önerilmiştir:

*Araştırma Sorusu 1*

PD-L1 ekspresyon düzeyleri ile sürücü mutasyonlar (EGFR, ALK, ROS1) ve Histopatoloji arasında bir ilişki var mı?

*Hipotez 1*

H11<sub>0</sub>: %95 güvenle PD-L1 ile EGFR arasında anlamlı bir ilişki yoktur.

H11<sub>a</sub>: %95 güvenle PD-L1 ile EGFR arasında anlamlı bir ilişki vardır.

H12<sub>0</sub>: %95 güvenle PD-L1 ile ALK arasında anlamlı bir ilişki yoktur.

H12<sub>a</sub>: %95 güvenle PD-L1 ile ALK arasında anlamlı bir ilişki vardır.

H13<sub>0</sub>: %95 güvenle PD-L1 ile ROS1 arasında anlamlı bir ilişki yoktur.

H13<sub>a</sub>: %95 güvenle PD-L1 ile ROS1 arasında anlamlı bir ilişki vardır.

H14<sub>0</sub>: %95 güvenle PD-L1 ile Histopatoloji arasında anlamlı bir ilişki yoktur.

H14<sub>a</sub>: %95 güvenle PD-L1 ile Histopatoloji arasında anlamlı bir ilişki vardır.

#### *Araştırma Sorusu 2*

PD-L1 ekspresyon düzeyleri ile demografik bilgiler arasında bir ilişki var mı?

#### *Hipotez 2*

H21<sub>0</sub>: %95 güvenle PD-L1 ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki yoktur.

H21<sub>a</sub>: %95 güvenle PD-L1 ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki vardır.

H22<sub>0</sub>: %95 güvenle PD-L1 ile sigara kullanımı arasında anlamlı bir ilişki yoktur.

H22<sub>a</sub>: %95 güvenle PD-L1 ile sigara kullanımı arasında anlamlı bir ilişki vardır.

#### *Araştırma Sorusu 3*

Sigara kullanımı ile sürücü mutasyonlar (EGFR, ALK, ROS1) arasında bir ilişki var mı?

#### *Hipotez 3*

H31<sub>0</sub>: %95 güvenle sigara kullanımı ile EGFR arasında anlamlı bir ilişki yoktur.

H31<sub>a</sub>: %95 güvenle sigara kullanımı ile EGFR arasında anlamlı bir ilişki vardır.

H32<sub>0</sub>: %95 güvenle sigara kullanımı ile ALK arasında anlamlı bir ilişki yoktur.

H32<sub>a</sub>: %95 güvenle sigara kullanımı ile ALK arasında anlamlı bir ilişki vardır.

H33<sub>0</sub>: %95 güvenle sigara kullanımı ile ROS1 arasında anlamlı bir ilişki yoktur.

H33<sub>a</sub>: %95 güvenle sigara kullanımı ile ROS1 arasında anlamlı bir ilişki vardır.

#### *Araştırma Sorusu 4*

Cinsiyet ile sürücü mutasyonlar (EGFR, ALK, ROS1) arasında bir ilişki var mı?

#### *Hipotez 4*

H41<sub>0</sub>: %95 güvenle cinsiyet ile EGFR arasında anlamlı bir ilişki yoktur.

H41<sub>a</sub>: %95 güvenle cinsiyet ile EGFR arasında anlamlı bir ilişki vardır.

H42<sub>0</sub>: %95 güvenle cinsiyet ile ALK arasında anlamlı bir ilişki yoktur.

H42<sub>a</sub>: %95 güvenle cinsiyet ile ALK arasında anlamlı bir ilişki vardır.

H43<sub>0</sub>: %95 güvenle cinsiyet ile ROS1 arasında anlamlı bir ilişki yoktur.

H43<sub>a</sub>: %95 güvenle cinsiyet ile ROS1 arasında anlamlı bir ilişki vardır.

#### *Araştırma Sorusu 5*

Histopatoloji ile sürücü mutasyonlar (EGFR, ALK, ROS1) arasında bir ilişki var mı?

#### *Hipotez 5*

H51<sub>0</sub>: %95 güvenle Histopatoloji ile EGFR arasında anlamlı bir ilişki yoktur.

H51<sub>a</sub>: %95 güvenle Histopatoloji ile EGFR arasında anlamlı bir ilişki vardır.

H52<sub>0</sub>: %95 güvenle Histopatoloji ile ALK arasında anlamlı bir ilişki yoktur.

H52<sub>a</sub>: %95 güvenle Histopatoloji ile ALK arasında anlamlı bir ilişki vardır.

H53<sub>0</sub>: %95 güvenle Histopatoloji ile ROS1 arasında anlamlı bir ilişki yoktur.

H53<sub>a</sub>: %95 güvenle Histopatoloji ile ROS1 arasında anlamlı bir ilişki vardır.

## 2.2. Kısıtlamalar

Çalışmanın kısıtlamaları aşağıdaki gibidir;

- Olgu serisi İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim dalına gelen 501 adet olgu ile sınırlıdır.
- Olguların bazılarında çalışmamızda ele alınan parametrelerin en az biri için veri eksikliği var ise istatistiksel değerlendirme dışında bırakılmak zorunda kalınmıştır.
- Olgular Türk popülasyonuna ait verileri içermektedir.

## 2.3. Varsayımlar

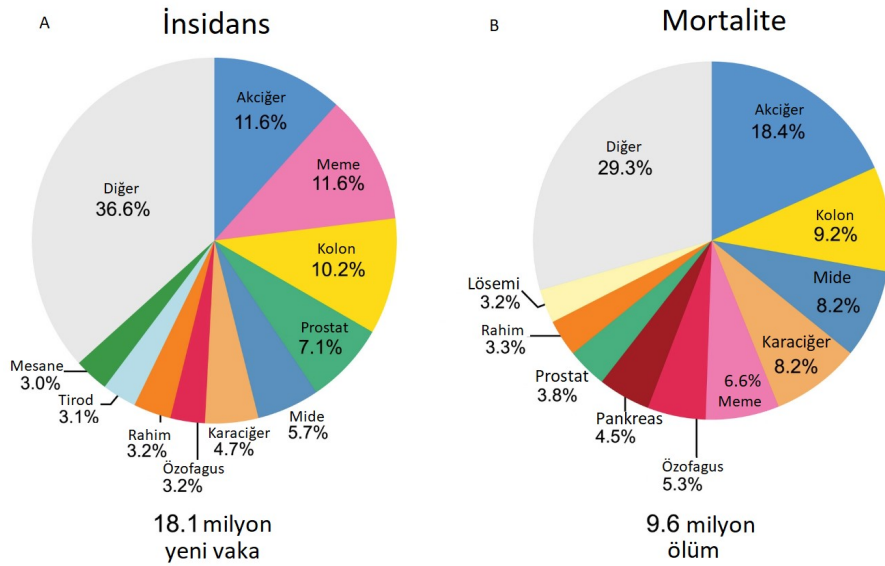
Çalışmanın varsayımları aşağıdaki gibidir;

- İlgili parametrelerin alındığı tetkiklerin doğru yapıldığı varsayılmıştır.

### 3. GENEL BİLGİLER

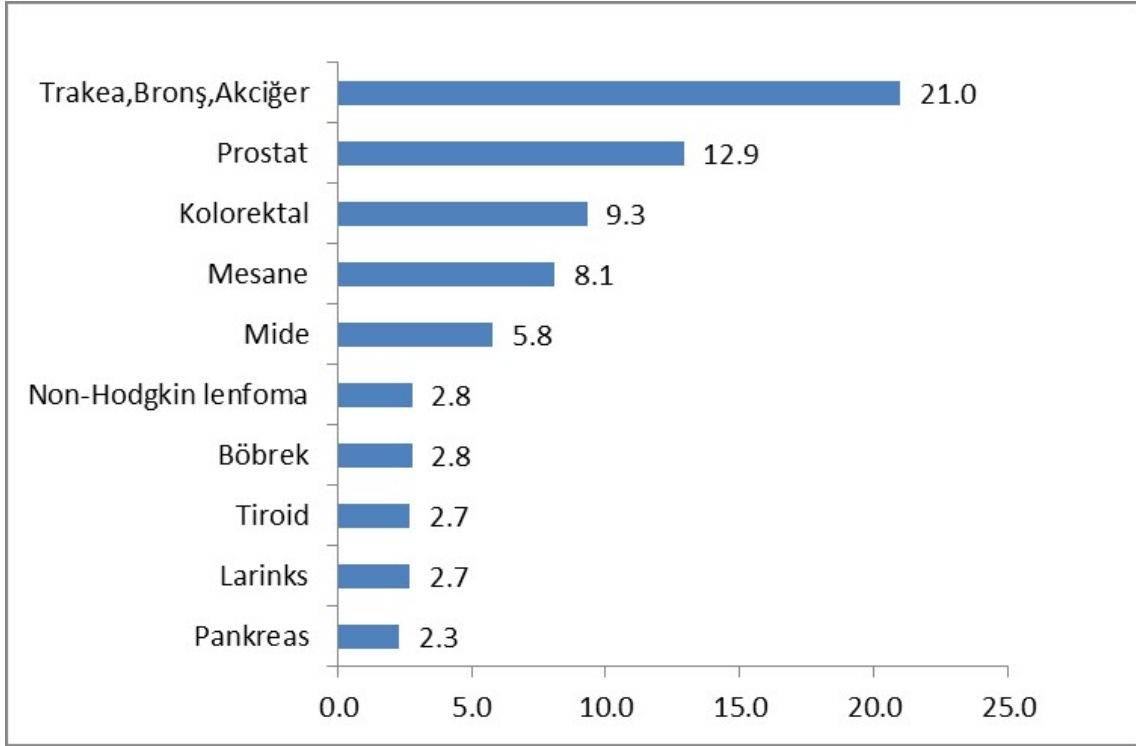
#### 3.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri, tüm dünyada kanser hastalığının en çok görüldüğü tipi ve kanserli ölümlerin en önemli nedenlerinden biri olup, çoğu ülkenin sağlık giderlerinde önemli bir yüküdür <sup>16</sup>. Dünya genelinde kanser araştırmaları yaparak istatistiki verileri yayınlayan “Dünya Sağlık Örgütüne” bağlı “Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı” (GLOBOCAN) 2018 verilerine göre akciğer kanseri her iki cinsiyette en çok görülen ve en çok ölüme sebep olan kanser türü belirtilmiştir. GLOBOCAN 2018 verilerine göre her iki cinsiyette akciğer kanseri 2.093.876 yeni tanı ile tüm kanser tanılarının %11,6’lık bölümünü oluşturduğu belirtilmiştir (Şekil 3-1 kısım A). 1.761.007 ölüm ile kanser ölümlerin % 18,4’lük kısmını oluşturarak kanserden dolayı gerçekleşen ölümlerin en fazla görüldüğü kanser tipi olarak belirtilmiştir <sup>2</sup> (Şekil 3-1 kısım B).

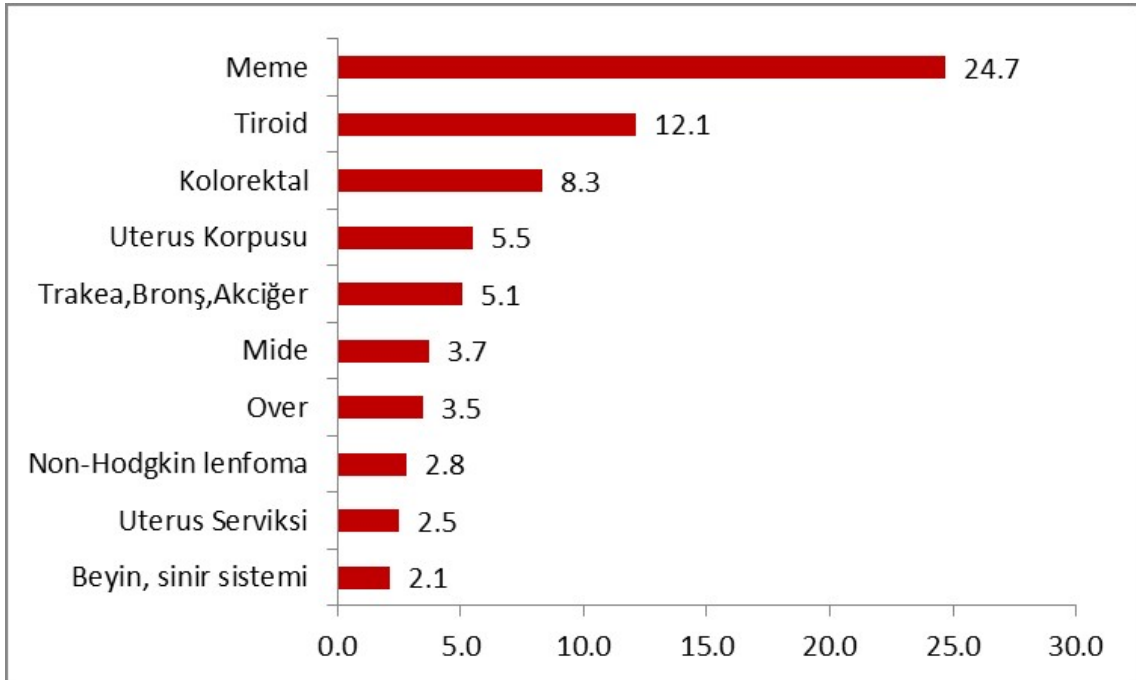


**Şekil 3-1: GLOBOCAN 2018 verilerine göre dünya kanser insidans ve mortalite dağılımı <sup>2</sup>.**

T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Müdürlüğü, Kanser Daire Başkanlığı’nın 2015 Türkiye birleşik veri tabanı üzerinden yaptığı 2015 Türkiye istatistiklerindeki verilerine göre ülkemizde her yıl 97.830 erkeğin ve 69.633 kadının kansere yakalandığı tahmin edilmektedir. Aynı veriler ışığında Türkiye kanser insidansı, erkeklerde dünya insidansının üzerinde olup, kadınlarda daha düşüktür. Bu verilere göre tüm yaş grubu erkeklerde trake, bronş ve akciğer kanseri %21 oran ile ilk sırada, kadınlarda %5,1 oran ile dördüncü sıradadır <sup>17</sup>.



**Şekil 3-2: Erkeklerde tüm yaş gruplarında en sık görülen kanserlerin oransal dağılımı <sup>17</sup>.**



**Şekil 3-3: Kadınlarda tüm yaş gruplarında en sık görülen kanserlerin oransal dağılımı <sup>17</sup>.**

Ülkemizdeki ilk 5 kanser türü dünyadaki ve diğer gelişmiş ülkelerdeki dağılıma benzerdir. Şekil 3-2’de gösterildiği gibi erkeklerde en sık görülen bronş, trakea ve akciğer kanseri, Şekil 3-3’te gösterildiği gibi kadınlarda meme kanseridir <sup>17</sup>.

### 3.2. Etiyoloji

Akciğer kanserinin bilinen ve önlenabilir olan en önemli risk faktörü sigara kullanımıdır. Etiyolojide tüm akciğer kanseri olan hastaların %90'ında, erkeklerde %80, kadınlarda %50 oranında sigara öyküsü vardır <sup>18</sup>. Sigara kullananların akciğer kanseri riski kullanmayanlara oranlar 10-20 kat fazladır ve bu riskin belirleyici olmasında özellikle en önemli olan faktörler sigara kullanım süresi ve tütün türüdür <sup>18, 19</sup>. Akciğer kanserinde birincil suçlu sigara kullanımı olmasına karşın, dünya geneline bakıldığında vakaların %25'i sigara kullanmayan bireylerden oluşmaktadır <sup>21</sup>. Akciğer kanserine sebep gösterilecek diğer risk faktörleri havalandırması bulunmayan ortamlardaki soba ve yemek pişirme esnasında yayılan dumanlar, sigara içilen ortamdaki dumana maruziyet, asbest maruziyeti, radyasyon, altta yatan akciğer hastalıkları (kronik obstruktif akciğer hastalığı, interstisyel akciğer hastalığı, bronşektazi, pnömoni, tüberküloz ve pulmoner fibrozis) bulunmasıdır <sup>21, 22</sup>. Diyet de diğer faktörlerden biridir. Özellikle A vitamini ve Beta-karotenden yoksun yiyecekler ile beslenmek risk faktörünü artırmaktadır <sup>23</sup>.

Akciğer tümörlerinin büyük bir kısmı karsinomlardan oluşur. En sık görülenler AK, küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK), büyük hücreli karsinom (BHK) ve yassı hücreli karsinom (YHK) türleridir <sup>3</sup>. AK, YHK ve BHK bulunduğu gruba toplu olarak KHDAK adı verilmektedir.

| Histolojik Tip (n=10412)  | Yüzde             |
|---------------------------|-------------------|
| <b>AKCİĞER (C34-C35)</b>  | 97,9              |
| <b>Küçük Hücreli Dışı</b> | 80,5              |
| Yassı Hücreli             | 38,2              |
| Adenokarsinom             | 47,1              |
| Büyük Hücreli             | 1,9               |
| NOS                       | 12,7              |
| <b>Küçük Hücreli</b>      | 16,1              |
| <b>Diğer*</b>             | 3,4               |
| <b>MEZOTELYOMA (C45)</b>  | 2,1               |
| <b>Toplam</b>             | 100,0 100,0 100,0 |

**Şekil 3-4: Türkiye’de Toraks kanserlerinin Histolojik Tiplerinin Yüzdesel Dağılımı <sup>17</sup>.**

Şekil 3-4’de gösterildiği gibi ülkemizde akciğer kanserinin dağılımı; %80,5 KHDAK’u (AK %47,1, YHK %38,2, BHK %1,9, NOS %12,7), %16,1’i KHAK, %3,4’ü diğer grubunu oluşturmaktadır. Dolayısıyla en çok görülen %80,5 oranda KHDAK ve bu grupta en çok görülen alt tip %47,1 oranda AK’dır.

### 3.3. Akciğer Kanserinde Histopatolojik Sınıflandırma

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) akciğer tümörlerini 4 gruba ayırmaktadır. Bu gruplar; KHAK, AK, YHK ve BHK'dir. Hücre tiplerine göre yapılan bu sınıflama tedavi evresinde uyum ile biyolojik ve epidemiyolojik çalışmaların kökenini oluşturmaktadır. DSÖ ilk olarak 1967 yılında akciğer tümörlerindeki sınıflamasını yayınlamıştır. Klinik ve genetik bilgiler dahil edildikçe 1981, 1999, 2004 ve 2015 yıllarında revize edilmiştir. Özellikle günümüzde KHDAK'lı vakalarda gerekli olan multidisipliner hasta yönetimi yeni sınıflama ihtiyacı oluşturmuştur <sup>24</sup>.

Yeni gelişen tanı ve tedaviler ışığında DSÖ'nün 2015 yılında güncellenmiş bir akciğer kanseri sınıflaması yayınlamıştır <sup>25</sup>.

#### 3.3.1. DSÖ 2015 Akciğer Tümör Sınıflaması

##### 1) Epitelyal Tümörler:

##### i) Adenokarsinom

- (a) Lepidik adenokarsinom
- (b) Asiner adenokarsinom
- (c) Papiller adenokarsinom
- (d) Mikropapiller adenokarsinom
- (e) Solid adenokarsinom
- (f) İnvaziv müsinöz adenokarsinom
  - 1. Mikst invaziv müsinöz ve non-müsinöz adenokarsinom
- (g) Kolloid adenokarsinom
- (h) Fötal adenokarsinom
- (i) Enterik adenokarsinom
- (j) Minimal invaziv adenokarsinom
  - 1. Non-müsinöz/Müsinöz
- (k) Preinvaziv lezyonlar
  - 1. Atipik adenomatöz hiperplazi
  - 2. Adenokarsinoma in situ
    - i. Non-müsinöz/Müsinöz

##### ii) Skuamöz hücreli karsinom

- (a) Keratinize skuamöz hücreli karsinom
- (b) Non-keratinize skuamöz hücreli karsinom
- (c) Bazaloid skuamöz hücreli karsinom
- (d) Preinvaziv lezyon
  - 1. Skuamöz hücreli karsinom in situ

##### iii) Nöroendokrin tümörler

- (a) Küçük hücreli karsinom
  - 1. Kombine küçük hücreli karsinom
- (b) Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
  - 1. Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom
- (c) Karsinoid tümör



1. Tipik karsinoid tümör
  2. Atipik karsinoid tümör
  - (d) Preinvaziv lezyon
    1. Diffüz idiopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi
  - iv) Büyük hücreli karsinom
  - v) Adenoskuamöz karsinom
  - vi) Sarkomatooid karsinomlar
    - (a) Pleomorfik karsinom
    - (b) İğsi hücreli karsinom
    - (c) Dev hücreli karsinom
    - (d) Karsinosarkom
    - (e) Pulmoner blastom
  - vii) Diğer ve sınıflandırılmayan karsinomlar
    - (a) Lenfoepitelyoma-benzeri karsinom
    - (b) Nut karsinomu
  - viii) Tükrük bezi tipi tümörler
    - (a) Mukoepidermoid karsinom
    - (b) Adenoid kistik karsinom
    - (c) Epitelyal myoepitelyal karsinom
    - (d) Pleomorfik adenom
  - ix) Papillomlar
    - (a) Skuamöz hücreli papillom
      1. Egzofitik/inverted
    - (b) Glandüler papillom
    - (c) Mikst skuamöz hücreli ve glandüler papillom
  - x) Adenomlar
    - (a) Sklerozan pnömositom
    - (b) Alveolar adenom
    - (c) Papiller adenom
    - (d) Müsinöz kist adenom
    - (e) Müsinöz gland adenomu
- 2) Mezenkimal Tümörler
- i) Pulmoner hamartom
  - ii) Kondrom
  - iii) PEComatöz tümörler
    - (a) Lenfanjioleiomyomatozis
    - (b) PEComa, benign
      1. Şeffaf hücreli tümör
    - (c) PEComa, malign
  - iv) Konjenital peribronşial myofibroblastik tümör
  - v) Diffüz pulmoner lenfanjiomatozis
  - vi) İnflamatuar myofibroblastik tümör
  - vii) Epiteloid hemanjiendothelyoma
  - viii) Plöropulmoner blastom
  - ix) Sinoviyal sarkom
  - x) Pulmoner arter intimal sarkomu
  - xi) EWSR1-CREB1 translokasyonu ile giden pulmoner miksoid sarkom
  - xii) Myoepitelyal tümörler

- (a) Myoepitelyoma
- (b) Myoepitelyal karsinom
- 3) Lenfohistiyositik Tümörler
  - i) Mukoza ilişkili lenfoid dokunun ektranodal marjinal zon lenfoması
  - ii) Diffüz büyük B hücreli lenfoma
  - iii) Lenfomatooid granülomatozis
  - iv) İntravasküler büyük B hücreli lenfoma
  - v) Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis
  - vi) Erdheim-Chester hastalığı
- 4) Ektopik Orijinli Tümörler
  - i) Germ hücreli tümörler
    - (1) Teratom, matür
    - (2) Teratom, immatür
  - ii) İntrapulmoner timoma
  - iii) Melanom
  - iv) Menenjiom, sınıflandırılmayan
- 5) Metastatik Tümörler

### 3.4. Akciğer Kanserinde Tedavi

Tedavi seçiminde, postopreatif tedaviler standardize halde iken ileri evre metastatik olgulardaki tedaviler çeşitlidir. Tedavi seçimi tümörün hücre tipi (KHDAK veya KHAK), tümörün genomik özellikleri ve hastanın genel durumu dikkate alınarak belirlenir. KHDAK'larında radyoterapi ve cerrahi erken evrede uygulanır. Tedavi sonrası nüks gelişmiş veya ileri evre KHDAK'lerde, tek tek veya kombine olarak, tümörün genomik yapısına göre belirlenen hedefe yönelik tedaviler, radyoterapi ya da kemoterapi uygulanır <sup>26</sup>.

### 3.5. Tümör ve İmmünsistem

Bu bölümde immün sistem ile tümör hücresi arasındaki ilişki, immün sistemin tümör hücrelerini tanımlayarak elemine etmeye yönelik aktive olduğu mekanizmaları ve immünoterapi üzerinde durulacaktır.

#### 3.5.1. Tümöre Karşı İmmün Yanıt

Tümör hücreleri çekirdeği bulunan tüm hücrelerden kökenlenebilirler. Çekirdekli hücreler tümör antijenlerini sağlayan "MHC (majör histokompatibilite kompleksi) sınıf I" moleküllerini eksprese edebilirler. T hücresinde özgül yanıtın oluşması için eş-uyarana ihtiyaç vardır. Halbuki gerekli olan bu eş-uyaran moleküllerini tümör hücreleri bulundurmazlar. Ek olarak T hücrelerini aktive edici yardımcı ektinin oluşmasında aracılık eden MHC sınıf II moleküllerini de yüzeylerinde

bulundurmazlar. Bu sebeple sıklıkla, konağın antijen sunan hücreleri (ASH) antijenlerini veya tümör hücrelerini aldıktan sonra yüzeylerinde sunarlar ve bunların ASH üzerinde tanınmasıyla sitotoksik T lenfosit (CTL) cevabı meydana gelir. CTL cevabı genelde zayıf ve yetersizdir. Tümör antijenleri zayıf immünojenik antijenler olduğundan konağın kendi antijenlerinden çok az farklılık göstermektedir <sup>27</sup>.

Tümöre karşı immün sistemin efektör mekanizmasında dendritik hücreler, NK (doğal öldürücü) hücreler, T ve B lenfositler görevi alır.

### **3.5.2. Tümör ve İmmün Sistem İlişkisi**

Bu bölümde tümör hücreleri ile immün sistemin efektör mekanizmaları arasındaki aktivasyon, immün gözetim ve immün düzenlenmesi alt başlıklarında ele alınacaktır.

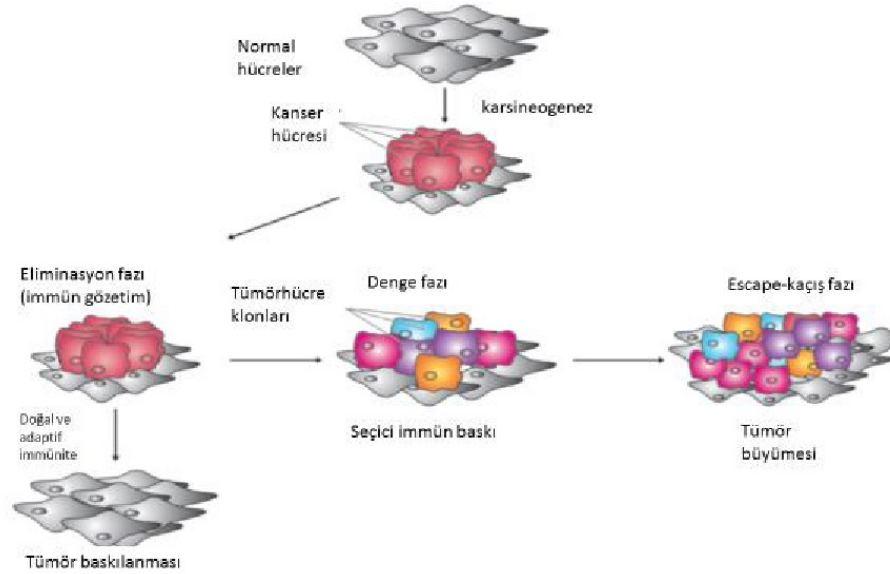
#### **3.5.2.1. İmmün Gözetim**

İmmün sistem başkalaşmış hücrelerin büyümesini engelleyerek yok eder ve bunların çoğalarak zararlı hale gelmelerini önlemiş olur. Bu mekanizma immün gözetim olarak adlandırılmıştır <sup>27</sup>. Kanseri immün gözetiminin gerçekleşmesi immün sistem tarafından karsinogenezin inhibe edilmesi ve hücre homeostazının sağlanması ile gerçekleştirilir <sup>28</sup>.

#### **3.5.2.2. İmmün Düzenlenmesi**

1990'lı yıllardaki yapılan yeni çalışmalar tümör hücrelerinin oluşumunun engellenmesinde immün sistemin yetersiz kaldığı durumları göstermiştir <sup>29</sup>. Şöyle ki fareler üzerinde gerçekleştirilmiş yeni çalışmalar göstermiştir ki, immün sistemin tümör hücrelerini inhibe ederek kanseri önleyip koruyucu etki göstermesinin yanı sıra tümör oluşumuna yardımcı olduğu işlevinin varlığında ortaya koyulmuştur <sup>27</sup>. Bu yüzden immün gözetim teriminin, immün sistemin ve karsinogenez ilişkisini açıklamakta yeterli olmadığı ve yeni bir tanım olan immün düzenlenmesi tanımının kullanılması önerilmektedir. İmmün sistemin bazı durumlarda tümör hücrelerinin oluşumunu engelleyerek inhibe ederken bazı durumlarda korunmasız kaldığı bazı durumlarda ise tümör oluşumunu teşvik edebildiği gösterilmiştir. Bu durum üç farklı bağışıklık aşaması olarak adlandırılmıştır. İngilizce terimlerin baş harfleri kullanılarak 3E olarak adlandırılan bu aşamalar; bertaraf etme (elimination) denge (equilibrium) ve kaçış (escape) şeklinde isimlendirilir <sup>30</sup> (Şekil 3-5).

- Bertaraf Etme; immün gözetim aşamasına karşılık gelmektedir.
- Denge; immün sistemin immün ataklara karşı artmış bir yaşam kapasitesi gösteren tümör varyantlarını seçmesi veya bu varyantları arttırması sürecidir.
- Kaçış; immün yeterli kişilerde immünolojik olarak oluşturulmuş kanser hücrelerinin kontrol dışı bir biçimde hızla yayılmasıdır.

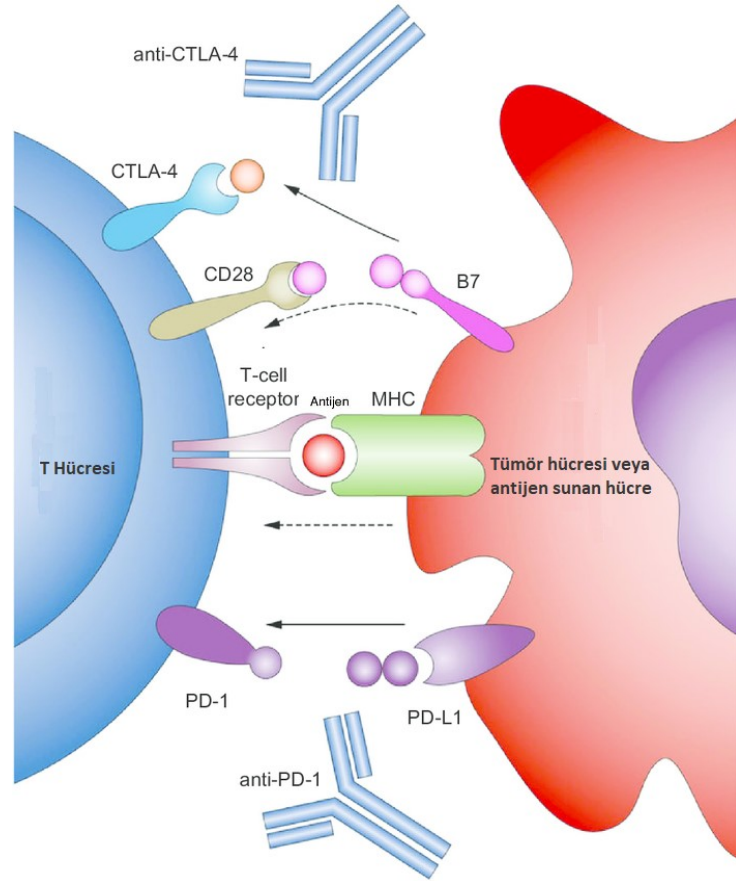


**Şekil 3-5: Kanserinin immün düzenlenmesinin üç fazı** <sup>30</sup>.

### 3.5.3. İmmün Kontrol Noktaları

T hücrelerini aktive edici ya da immün yanıtın sona ermesi gerektiğinde, inhibe edilmesini sağlayan kontrol mekanizmaları bulunur. İmmün kontrol noktaları hücrelerin denetlendiği yerlere benzetilebilir. Bu noktalarda reseptör ligand etkileşimleri ile vücut kendi sağlıklı hücrelerini tanıma ve onlara tolerans gösterme özelliğine sahiptir. Aynı şekilde tersi düşünüldüğünde tümör hücreleri tanıma ve yok etme özelliğine sahiptir. Bazı tümör hücrelerinin hayatta kalabilmek için kontrol noktalarında sağlıklı hücre gibi etkileşim mekanizmaları geliştirdiği ve tespit edilmeden kaçabildiği saptanmıştır <sup>31</sup>.

İmmünoterapi yöntemlerinden bir alt grup olan immün kontrol noktaları hedef alınarak tedavi yaklaşımı iki önemli immün kontrol noktasını hedef almaktadır; Bunlar “CTL ilişkili antijen-4” (CTLA-4) yolağı ve PD-1/PD-L1 yolağıdır. İmmün kontrol noktası blokajı ve T hücre üzerinde PD-1 ve CTLA-4 etkisi Şekil 3-6’da gösterilmiştir <sup>32, 33</sup>.



**Şekil 3-6: İmmün kontrol noktası blokajı ve T hücre üzerinde PD-1 ve CTLA-4 etkisi.**

İmmüno terapi yaklaşımının özetlendiği, antijen sunan hücredeki B7 protein ailesi üyeleri ile CD8+ ve CD4+ T hücrelerindeki CTLA-4 reseptörü arasındaki etkileşimi bloke eden anti-CTLA-4 antikoru gösterilmektedir. T hücrelerindeki PD-1 onun antijen sunan veya tümör hücreleri üzerindeki ligand PD-L1 reseptörü arasındaki etkileşim diğer bir önemli ana kontrol noktasını ve immün sistem blokajını göstermektedir. Anti PD-L1 antikoru blokajı KHKDAK'lerinde ve böbrek kansinomlarında birçok yeni çalışmanın konusu olup ve etkinliği kanıtlanmıştır<sup>33</sup>.

Antijen sunan hücreler ile T hücreleri reseptör-ligand ilişkileri ile aktive ve inhibe edici etkiler doğurarak immün sistemi uyarır. İki önemli immün kontrol noktası CLTA4 ve PD-1 etkileşim mekanizması ve fonksiyonları şu şekildedir;

**CTLA4:** CTLA4 klinik çalışmalarda hedef seçilmiş ilk immün kontrol noktasıdır. T hücrelerinin erken evrelerindeki aktivasyonunda görev alır. T hücre aktivasyonu T hücre reseptörü ve CD28'in antijen sunan hücre yüzeyindeki B7 ve MHC sınıf I molekülü ile birleşmesiyle gerçekleşir. Eğer B7 molekülü her ikisi de T hücresinde bulunan CD28 yerine CTLA-4 ile birleşirse ters etkiye sebep olarak T hücrelerinin inhibisyonuna sebep olur. CTLA4 inhibitörleri ile bu mekanizmadan yola

çıkılarak reseptörlerin bloke edilerek artırılacak immün reaksiyon ile tümör hücreleriyle mücadele hedeflenmektedir <sup>34</sup>.

PD-1: PD-1, CTLA-4 kontrol mekanizmasına göre daha geç evrelerde, T hücre aktivitesinin düzenleyici bir rol oynayan kontrol mekanizmasıdır. PD-1 yalnızca T hücre aktivitesi üzerinde etkili olmayıp, NK ve B hücrelerinin aktivitesi üzerinde de etkili olduğundan CTLA-4'e göre tümör hücrelerinde daha fazla üretilir PD-1'in etkileştiği iki ligandı vardır, bunlar PD-L1 ve PD-L2 olarak isimlendirilir. PD-L1 endotelyal, epitelyal ve hematopoetik hücrelerde eksprese edilir. PD-L2 dendritik ve makrofaj hücrelerinde eksprese edilir <sup>35</sup>. PD-L1 ve PD-L2 ligandları ile PD-1 kontrol noktası etkileşerek T hücre aktivitesini düzenler. PD-L1, interferon gamma (IFN $\gamma$ ) tarafından uyarılarak eksprese edilir. PD-L2, İnterlökin 4 (IL-4) tarafından uyarılarak eksprese edilir <sup>36</sup>. PD-1'in PD-L1 veya PD-L2 ligandları ile etkileşime geçmesi T hücrelerinin sağ kalımını azaltarak inflamasyonun sınırlandırılmasını sağlar <sup>35</sup>. Tümör hücresi açısından bakıldığında eksprese edilen PD-L1 tümör mikro çevresinde T hücrede aktivitesini inhibe ederek kendisine immün direnç sağlar. PD-L1 ile aktive T hücresindeki PD-1 bağlanması sayesinde tümör hücresi kendisine karşı gelişecek olan immün yanıtı yok eder <sup>37</sup>.

#### **3.5.4. PD-L1'in Prognoz ile İlişkisi**

PD-L1 immün yanıtı baskılayarak tümör çevresinden oluşacak anti tümöral etkiyi azaltmaktadır. Karsinogenez üzerindeki etkileri sonucunda tümörde progresyona katkıda bulunur <sup>38</sup>. Literatürde ağırlıklı olarak KHDAK'lerde kötü prognoz ya da kötü diferansiyasyon ile ilişkili olduğu saptanmıştır <sup>39-46</sup>.

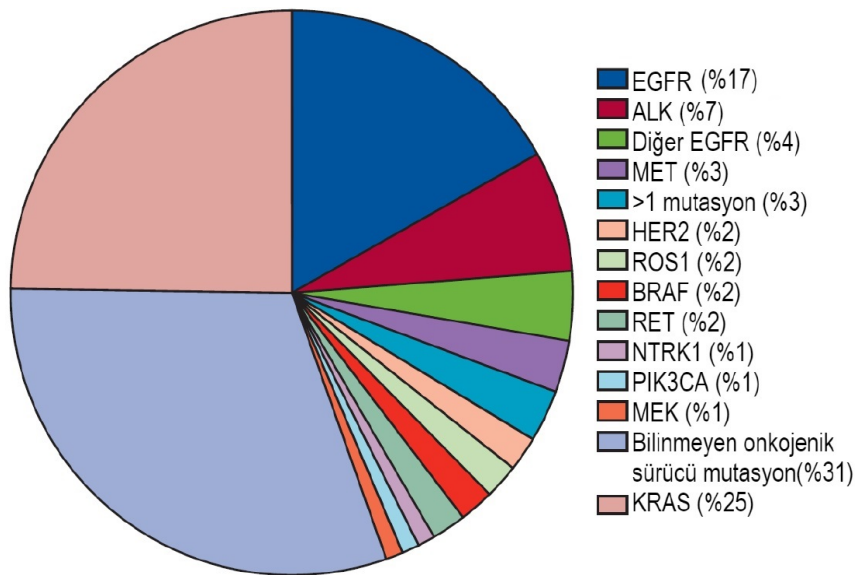
#### **3.5.5. KHDAK'lerin Tedavisinde İmmünoterapi**

İmmünoterapi kelime anlamı olarak hastalıkla mücadele etmek için hastanın bağışıklık sisteminin belirli kısımlarını kullanarak kanser dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarla mücadeleyi sağlayan terapidir. İmmünoterapi tedavi seçeneğinin temelinde hastada antitümör efektörü sağlamak, hastanın kendi antitümör yanıtını uyatarak kanserli hücrelerle mücadele etmesini amaçlamaktır. Çok çeşitli tümörler üzerinde devam etmekte olan immünoterapi çalışmaları akciğer kanseri üzerinde de yapılan tümör immünoterapisi çalışmaları ile sürmektedir. Son yıllarda akciğer kanseri odaklı yapılan tümör terapisi çalışmalarında önemli gelişmeler olmuştur. T hücrelerindeki PD-1 molekülü, T hücrelerinin sağ kalımını azaltarak inflamasyonu sınırlandırıcı, immün aktivasyonunu durduran bir etkiye sahiptir. Günümüzde yeni ve önemli immünoterapi

çalışmaları bulunmakta, PD-1 ve PD-L1 etkileşiminin engellenmesi üzerine geliştirilen monoklonal antikolar ile tümör hücrelerinin geliştirmiş olduğu baskılayıcı mekanizma engellenerek immün sistemin vermiş olduğu yanıtın artırılması hedeflenmektedir <sup>26</sup>. İmmüno-onkolojide kullanılan monoklonal antikoların neye karşı geliştirildiklerini Şekil 3-6’da özetlenmiştir.

### 3.6. Akciğer Karsinomlarında Moleküler İncelemeler

Akciğer kanserinin moleküler biyolojisinin anlaşılması yönündeki çalışmalar son yıllarda önemli ölçüde ilerleme kaydetmiştir. SHK ve KHAK sıklıkla sigara kullanımı ile ilişkili olmasına karşın, akciğer AK’lerinde moleküler değişiklikler ön plandadır. Sigara kullanmayan akciğer kanseri vakalarında genellikle genetik mutasyonlara rastlanılmakta, mutasyon varlığına göre tedaviler şekillenmektedir. İlk olarak 1978 yılında EGFR tanımlanmıştır. 2004 yılında aktive edici mutasyonların keşfedilmesi ve tirozin kinaz inhibitörlerinden yarar izlenmesi ile tedaviler bu yöndeki çalışmalar ile hız kazanmıştır <sup>40, 41</sup>. Yeni gelişmeler sayesinde KHDAK’lerin alt gruplarını belirleyerek, uygun hastalarda mutasyon varlığını ve tümörün genomik yapısını araştırarak, tedavilerin belirlenmesi günümüzde rutin bir yaklaşım olmuştur. Genomik yapıda araştırılan bu değişiklikler kabaca mutasyonlar (KRAS, EGFR, BRAF, ERBB2), rearanjmanlar ve amplifikasyonlar (ALK, ROS1, RET, MET.) olarak sınıflandırılabilir <sup>47</sup>. Akciğer AK’lerinde görülen genomik değişikliklerin dağılımı Şekil3-7’de gösterilmiştir.



Şekil 3-7: Akciğer AK’lerinde görülen sürücü mutasyonların dağılımı <sup>48</sup>.

### 3.6.1. EGFR Mutasyonu

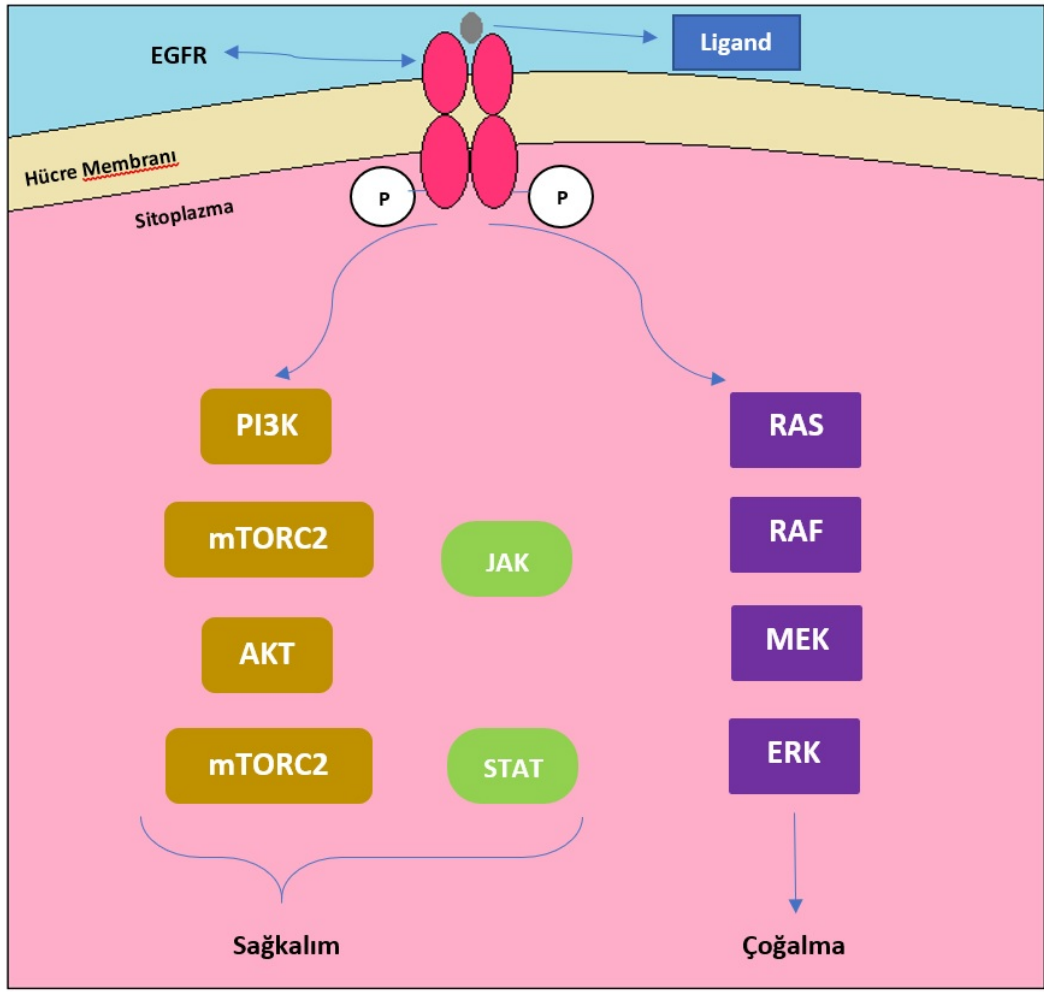
EGFR hücre yüzeyinde proliferasyon ve apoptozisi düzenleyen, monomer olarak bulunan, transmembran bir proteindir. Hücre membran reseptörü tirozin kinazların ErbB ailesindendir. EGFR'yi kodlayan gen 7p12-13 lokusunda bulunur. EGFR ile karsinogenez bağlantısı üç şekilde olur; normal EGFR'nin çok fazla ekspresyonu, EGFR'yi kodlayan gende bir mutasyon meydana gelmesi ile reseptörün çok çalışması, ligandların aşırı yapımının heterodimerizasyon ve fosfataz aktivitesinin azalması ile reseptör dengesinin bozulması, bu da EGFR'yi üç farklı yolda karsinogenezi tetikleyerek kanser hücrelerinin proliferasyonuna yol açmasına sebep olur <sup>49, 50</sup>.

EGFR transmembran reseptörünün yüzeyine bir ligand bağlandığında dimerize olur. EGFR için bilinen ligandlar; epidermal büyüme faktörü (EGF), “transforme edici büyüme faktörü alfa” (TGF $\alpha$ ) ve epiregulin'dir. Dimerizasyon EGFR reseptörünün aktive olması demektir ve tirozin kinaz işlevi gerçekleştirir.

Şekil 3-8'de EGFR'nin düzenlediği sinyal yolları gösterilmiştir. Reseptör aktif durumdayken tirozin fosforilasyonu yani adenosin trifosfatın (ATP) bir fosfat grubunun reseptörün sitoplazmik kuyruğuna transferi gerçekleşir. Bu işlemin gerçekleşebilmesi için reseptörün ATP bağlayan yarığının dimerizasyon ile açılması ve ATP'nin bağlandığı bir alan oluşması gerekir. EGFR tirozin kinaz inhibitörleri kullanılarak (TKİ), ATP ile yarışan küçük moleküller ATP bağlayan bu yarığa girerek ATP'nin bağlamasına engel olur ve reseptörün tirozin aktivitesi bloke olur <sup>51</sup>.

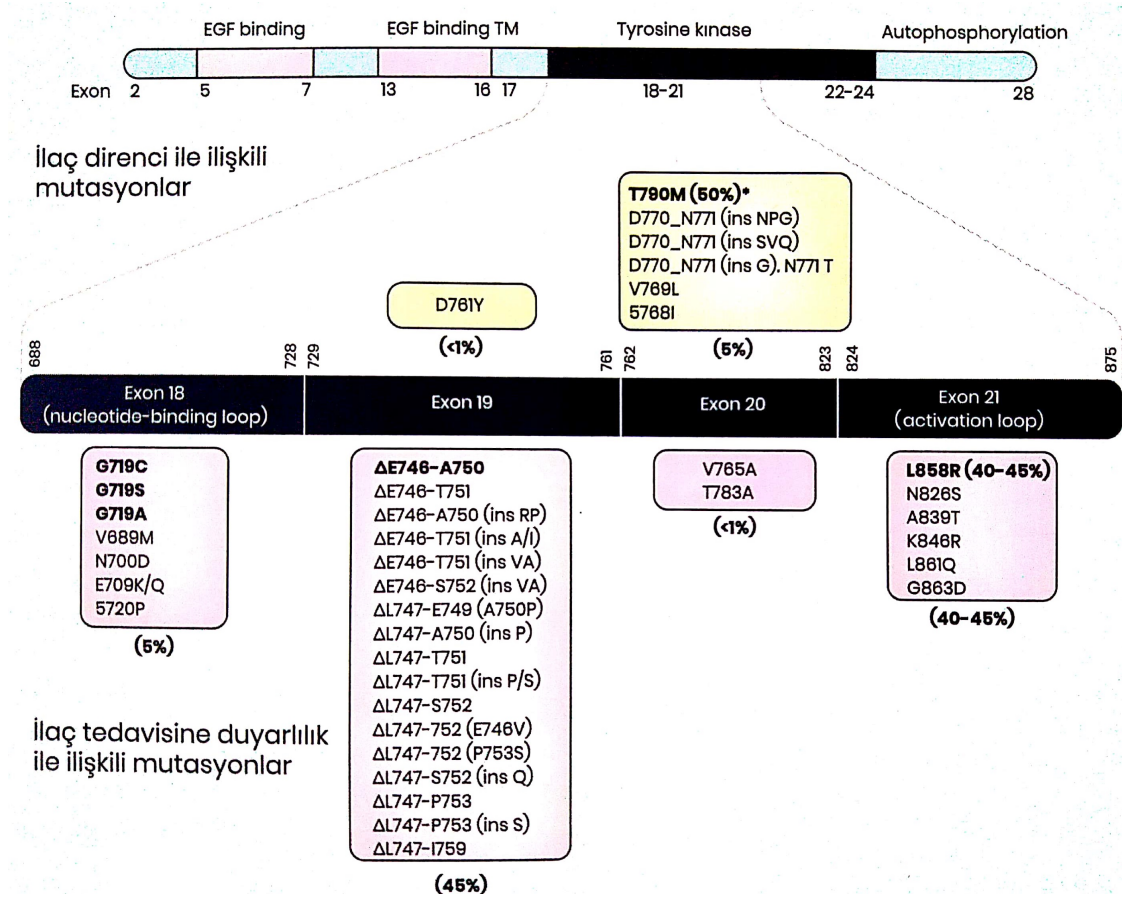
KHDAK'de TKİ'lerin kullanılabilmesi için reseptörün ATP bağlayan bölgesinde yada yakınında aktive edici mutasyon olması gerekmektedir <sup>40</sup>.





**Şekil 3-8: EGFR tarafından düzenlenen sinyal yolları.**

Aktive edici EGFR mutasyonları batı toplumunda %10-15 oranında görülmektedir. EGFR mutasyonları KHDAK'ta ilk 4 tirozin kinaz bölgesinde görülmektedir. Bunlar 18, 19, 20 ve 21 ekzonlarındaki mutasyonlardır (Şekil 3-9). En sık görüleni %45 oranında 20'den fazla varyantı bulunan ekzon 19 delesyonlarıdır. Bunu ekzon 21 nokta mutasyonları izler. EGFR mutasyonlarının hemen hemen tamamı akciğer adenokarsinomlarında görülürken, sigara kullanmayan, genç ve kadın hastalarda daha sık saptanmaktadır <sup>52</sup>.



Şekil 3-9: Akciğer AK'lerinde görülen EGFR mutasyonları <sup>53, 54</sup>.

### 3.6.2. ALK Rearanjmanı

Tirozin kinaz reseptörlerinden biri olan “anaplastik lenfoma kinaz” (ALK) 2.kromozomun kısa (p) kolunda, 23’üncü lokusunda bulunan 2p23 geni tarafından kodlanır. ALK’nin onkolojik translokasyonu ilk olarak büyük hücreli lenfomalarda tanımlanmıştır <sup>55</sup>. Onkolojik ALK translokasyonunun (ALK-EML4) 2007 yılında bulunması ile KHDAK’ler için önemli bir hedef molekülün keşfi olmuştur <sup>56</sup>. 2p23 bölgesinde gerçekleşen translokasyonlar veya inversiyonlar sonucunda ALK-EML4 füzyon geni meydana gelir. ALK füzyonu intrakromozomal olarak 2p23 bölgesi (ALK) ile buna yakın 2p21 (EML4) arasında inversiyonlar ile oluşur. Nadiren 2p23’ün farklı gen partnerleri ile interkromozomal translokasyonlar şeklinde gerçekleşir. Oluşan yeni füzyon geni liganda ihtiyaç duymadan sürekli olarak kinaz aktivitesi olan yeni bir EML4-ALK füzyon proteini kodlar <sup>57</sup>. ALK rearanjmanı KHDAK’lerin AK alt tiplerinde, %4-7 oranında görülür <sup>48, 58</sup>. Genç, kadın ve sigara öyküsü bulunmayan ya da az sigara içmiş olan hastalarda daha sık rastlanır <sup>58</sup>. AK’lerin solid, taşlı yüzük ve müsinöz kribriform histolojisinde olanlarda daha sık rastlanır <sup>59</sup>. ALK rearanjmanlarının rutinde floresan in situ hibridizasyon (FISH)

yöntemi ile füzyon partnerine bakılmaksızın tamamına yakını tespit edilebilmektedir. ALK rearanjmanı bulunan hastalarda hedefe yönelik ALK inhibitör tedavilerinin etkinliği ispatlanmış 2010 yılında “Amerika Gıda ve İlaç Dairesi” (FDA) crizotinib inhibitör tedavisinin kullanımını onaylamıştır <sup>59</sup>.

### 3.6.3. ROS1 Rearanjmanı

“Proto-onkogen tirozin-protein kinaz 1 ROS”, “C-Ros Onkogen 1” diğer üçüncü adıyla “Reactive Oxygen Species 1” (ROS1) insülin reseptör ailesindendir ve bir tirozin kinaz reseptörüdür. 6. Kromozomun uzun (q) kolunda 22. lokusta bulunan ROS1 geni tarafından kodlanır. ROS1 geni, şimdiye kadar insanda ROS1 ligandı saptanamamış ve fizyolojik fonksiyonu hala belirsizliğini koruyan ROS1 transmembran reseptörünün proteinini kodlar. ROS1 gen rearanjmanı ALK’dekine benzer şekilde FISH yöntemi kullanılarak saptanabilir. KHDAK’lerde %1-2 oranında sıklıkla görülür <sup>60, 61</sup>. Klinik ve histolojik özellikleri bakımından ALK rearanjmanı bulunduran hastalar ile benzerlik göstermek ile birlikte ROS1 rearanjmanı sigara öyküsü olmayan ya da az sigara içmiş, genç hastalarda daha sık görülür <sup>48, 58</sup>. Benzer histolojik özelliklere ek hepatoid morfolojilerde de bildirilmektedir <sup>61</sup>. FISH yöntemi ile ROS1 rearanjmanı saptanan hastalarda ALK inhibitörleri kullanılarak uygulanan hedefe yönelik tedaviden yanıt alındığı saptanmıştır <sup>62</sup>.

Özetle, KHDAK tanısı almış hastalarda hedefe yönelik ve immünoterapi tedavileri ile sağ kalımın arttırıldığına dair pek çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların ışığında, çalışmamızda KHDAK tanılı hastalarda immünoterapi ve hedefe yönelik tedavilerde ön plana çıkan PD-L1, ALK, ROS1 ve EGFR biyobelirteçlerine ait parametreler ile histopatoloji, yaş, cinsiyet sigara kullanım durumu, verilerinin istatistiksel ilişki analizini yaptık.

## 4. GEREÇ VE YÖNTEM

### 4.1. Araştırma Şekli

Bu çalışma KHDAK’de PD-L1 gen ekspresyonu, ALK ve ROS1 rearanjmanları, EGFR mutasyonu, histopatolojik tanı, yaş, cinsiyet ve sigara kullanım durumu verilerinin arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı hedeflemiş patolojik, moleküler ve istatistiksel verilere dayanan retrospektif bir araştırmadır.

### 4.2. Etik Kurul Onayı

Bu araştırma için İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul’undan 19.03.2019 tarihli, 11947639-605.99-49122 sayılı karar numarası ile onay alınmıştır.

### 4.3. Olguların Seçimi ve Verilerin Toplanması

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı bilgisayar ortamı veri tabanında yer alan 1 Ekim 2016 ile 31 Şubat 2018 tarihleri arasındaki KHDAK tanılı olgular retrospektif olarak incelendi. PD-L1 immünohistokimyasal incelemesi ile ALK, ROS1 rearanjman ve EGFR mutasyon analizi tetkiklerinden en az biri incelenen olgular belirlenerek çalışmaya dahil edildi. 748 olgu arasından, belirlenen kriterlere uygun olarak filtreleme yapılmış olup, 501 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Olgularda yaş, cinsiyet, sigara kullanım durumu, histolojik alt tip bilgileri ile PD-L1, ALK, ROS1, EGFR değerlendirmeleri veri tabanından dökümanite edildi.

**Tablo 4-1: Çalışmaya dahil edilen olguların istatistiksel bilgileri.**

|            | Yaş               | Sıklık | %     |            | Cinsiyet         | Sıklık | %     |
|------------|-------------------|--------|-------|------------|------------------|--------|-------|
| Geçerli    | 61'den küçük eşit | 251    | 50,1  | Geçerli    | Kadın            | 114    | 22,8  |
| Veri       | 61'den büyük      | 250    | 49,9  | Veri       | Erkek            | 387    | 77,2  |
| Total      |                   | 501    | 100,0 | Total      |                  | 501    | 100,0 |
|            | Sigara            | Sıklık | %     |            | Histopatoloji    | Sıklık | %     |
| Geçerli    | Kullanmıyor       | 68     | 13,6  | Geçerli    | Non-AK           | 154    | 30,7  |
| Veri       | Kullanıyor        | 402    | 80,2  | Veri       | AK               | 345    | 68,9  |
| Total      |                   | 470    | 93,8  | Total      |                  | 499    | 99,6  |
| Kayıp Veri |                   | 31     | 6,2   | Kayıp Veri |                  | 2      | 0,4   |
| Total      |                   | 501    | 100,0 | Total      |                  | 501    | 100,0 |
|            | ALK               | Sıklık | %     |            | ROS1             | Sıklık | %     |
| Geçerli    | Negatif           | 414    | 82,6  | Geçerli    | Negatif          | 412    | 82,2  |
| Veri       | Pozitif           | 23     | 4,6   | Veri       | Pozitif          | 10     | 2,0   |
| Total      |                   | 437    | 87,2  | Total      |                  | 422    | 84,2  |
| Kayıp Veri |                   | 64     | 12,8  | Kayıp Veri |                  | 79     | 15,8  |
| Total      |                   | 501    | 100,0 | Total      |                  | 501    | 100,0 |
|            | EGFR              | Sıklık | %     |            | PD-L1            | Sıklık | %     |
| Geçerli    | Negatif           | 429    | 85,6  | Geçerli    | %1 den küçük     | 154    | 30,7  |
| Veri       | Pozitif           | 44     | 8,8   | Veri       | %1 ile %49 arası | 209    | 41,7  |
| Total      |                   | 473    | 94,4  |            | %50 den büyük    | 138    | 27,5  |
| Kayıp Veri |                   | 28     | 5,6   |            |                  |        |       |
| Total      |                   | 501    | 100,0 | Total      |                  | 501    | 100,0 |

Veri tabanından dökümanite edilen PD-L1 immünohistokimya testi verileri, ALK ve ROS1 reanjanman testi verileri ve EGFR mutasyon analizi testi verilerine ait teknik detaylar ve ayrıntılar aşağıdaki gibidir;

#### 4.3.1. PD-L1 İmmünohistokimya Testi ve Değerlendirmesi

PD-L1 testi 22C3 pharmDx™ klonu ile Dako Automated Link 48 Platform Integrated Oncology/LabCorp (New York, NY) cihazında uygulanmıştır.

İmmünohistokimyasal değerlendirme verileri raporlarda yüzdelik oran değeri şeklinde belirtilmiştir. Değerlendirmeler kit üreticisi “Dako” firmasına ait kılavuzdaki kriterlere göre yapılmıştır<sup>63</sup>. Yüzdelik oranlama 3 kategoride ekspresyon düzeyini ifade edecek şekilde sonuç vermektedir. Bu kategoriler; <%1 ise negatif, %1-49 aralığında ise zayıf pozitif, ≥%50 ise kuvvetli pozitif şeklindedir.

Raporlarda Yüzde değer olarak belirtilen PD-L1 ekspresyon düzeyi sonuçları çalışmamızda, istatistiksel hesaplamalarda kullanılırken iki farklı şekilde gruplanmıştır.

<%1 (negatif), %1-49 (zayıf pozitif), ≥%50 (kuvvetli pozitif) şeklindeki 3'lü grupta için PD-L1 Durum 1, <%1 (negatif), %1-100 (pozitif) şeklindeki 2'li grupta için PD-L1 Durum 2 ifadeleri kullanılmıştır. PD-L1 Durum 1 ve PD-L1 Durum 2 için ayrı ayrı istatistiksel hesaplama yapıp bulgular bölümünde aktarılmıştır.

#### **4.3.2. ALK Rearanjman Testi ve Değerlendirmesi**

ALK rearanjman testi, floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit (Abbott Vysis, IL, ABD) probu kullanılarak çalışılmıştır. ALK FISH testi ve değerlendirilmesi IASLC Atlas of ALK and ROS1 Testing in Lung Cancer rehberindeki kriterlere göre en az 50 tümör hücresi üzerinden, ayrışma (break-apart) ve isolated 3' sinyal durumları eşik değer olan %15 ve üzeri oranında saptandığında pozitif kabul edilerek yapılmıştır <sup>64</sup>.

#### **4.3.3. ROS1 Rearanjman Tesi ve Değerlendirmesi**

ROS1 rearanjman tesiti floresan in situ hibridizasyon" (FISH) yöntemi ile "Vysis 6q22 ROS1 Break Apart FISH Probe Kit" (Abbott Vysis, IL, ABD) probu kullanılarak çalışılmıştır. ROS1 FISH testi ve değerlendirilmesi "IASLC Atlas of ALK and ROS1 Testing in Lung Cancer" rehberindeki kriterlere göre en az 50 tümör hücresi üzerinden, ayrışma (break-apart) ve isolated 3'sinyal durumları eşik değer olan %15 ve üzeri oranında saptandığında pozitif kabul edilerek yapılmıştır <sup>64</sup>.

#### **4.3.4. EGFR mutasyon Testi ve Değerlendirmesi**

EGFR mutasyon testi real-time polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile cobas® z480 system cihazında otomatik sistemde çalışılmıştır. Çalışmada ekzon 18, 19, 20 ve 21 bölgeleri değerlendirilmiştir.

#### **4.3.5. Histopatolojik Veriler**

Bölüm 3.3.1'de aktarılan DSÖ 2015 Akciğer Tümör Sınıflaması esas alınarak yapılan histopatolojik değerlendirmeye ait raporda belirtilen tanılar sınıflanarak, AK ve non-adenokarsinom (non-AK) olarak iki grupta toplanmıştır.

#### **4.4. İstatistiksel Analiz**

Cinsiyet, sigara kullanımı, ALK, ROS1, EGFR ve histopatoloji durumları nominal veri sınıfında ele alınmıştır.

PD-L1 ekspresyonunda kullanılacak istatistiksel yöntemler, boyama şiddetine göre sonuç yüzde değer olarak ifade edip, ardından bu değerler negatif, zayıf pozitif, kuvvetli pozitif şeklinde ayrıştırıldığından, ordinal kategorileme olarak kabul edilerek belirlenmiştir.

Bağımlı ve bağımsız değişkenlerin kategorik olduğu durumlarda parametrik olmayan istatistiksel yöntemler kullanılır. Bu bağlamda hipotezlerin testi için çapraz tablolar kullanılıp Ki-kare ve Fisher Kesin Ki-kare istatistiksel analiz yöntemleri kullanılmıştır. Çapraz tablolardan elde edilecek sonuçlar ışığında anlamlı görülen ilişkiler için parametrik olmayan testlerden bağımsız-örnekler için Mann-Whitney U testi yöntemi kullanılmıştır. İlgili testlerin sonuçları bulgular bölümünde verilmiştir.

## 5. BULGULAR

Bölüm 2’de aktarılan araştırma soruları ışığında önerilen hipotezlerin istatistiksel analizleri yapılmış olup, sonuçlar bu bölümde aktarılacaktır. İlk olarak PD-L1 ekspresyon düzeyleri ayrı ayrı 3’lü (PD-L1 Durum 1) ve 2’li (PD-L1 Durum 2) olarak gruplandırılmıştır. Her iki grup için ayrı ayrı çapraz tablolarda cinsiyet, sigara, histopatoloji ve sürücü mutasyonlar arasındaki ilişkinin anlamlılık düzeyleri Ki-kare ve Fisher Kesin Ki-kare istatistiksel yöntemleri ile test edilmiştir. Tablo 5-1’de yapılan analizde kullanılan değişkenlerin olgu adetleri gösterilmektedir.

**Tablo 5-1: PD-L1 durumu ile cinsiyet, sigara, histopatoloji ve sürücü mutasyonları arasındaki ilişkinin değerlendirildiği olgu sayıları.**

| Değişkenler                  | Olgular       |             |               |
|------------------------------|---------------|-------------|---------------|
|                              | Geçerli       | Kayıp       | Toplam        |
|                              | N<br>%        | N<br>%      | N<br>%        |
| <b>Cinsiyet / PD-L1</b>      | 501<br>100,0% | 0<br>0,0%   | 501<br>100,0% |
| <b>Sigara / PD-L1</b>        | 470<br>93,8%  | 31<br>6,2%  | 501<br>100,0% |
| <b>EGFR / PD-L1</b>          | 473<br>94,4%  | 28<br>5,6%  | 501<br>100,0% |
| <b>ALK / PD-L1</b>           | 437<br>87,2%  | 64<br>12,8% | 501<br>100,0% |
| <b>ROS1 / PD-L1</b>          | 422<br>84,2%  | 79<br>15,8% | 501<br>100,0% |
| <b>Histopatoloji / PD-L1</b> | 499<br>99,6%  | 2<br>0,4%   | 501<br>100,0% |

Tablo 5-1’de görüldüğü gibi, cinsiyet ve PD-L1 verileri bulunan olgu adedi 501, sigara ve PD-L1 verileri bulunan olgu adedi 470, EGFR ve PD-L1 verileri bulunan olgu adedi 473, ALK ve PD-L1 verileri bulunan olgu adedi 437, ROS1 ve PD-L1 verileri bulunan olgu adedi 422 ve son olarak Histopatoloji ve PD-L1 verileri bulunan olgu adedi 499’dur. En fazla olgu adedi cinsiyet ile yapılan karşılaştırmada görülürken, en az olgu adedi ROS1 karşılaştırmasında bulunmaktadır.

Tablo 5-2’de PD-L1 ekspresyon düzeyinin 3 gruba ayrılarak incelendiği “Durum 1” için oluşturulan çapraz tablo analizi gösterilmektedir. PD-L1 ekspresyon düzeyi Durum 1 bağımlı değişken, cinsiyet, sigara kullanımı, histopatolojik tanı, EGFR, ALK ve ROS1 durumları ise bağımsız değişkenlerdir. Yapılan istatistiğin anlamlılık testi için Ki-kare analizi kullanılmıştır. Güven aralığı %95 kabul edildiğinden, p değeri 0,05’in altında olan sonuçlarda sıfır hipotezi reddedilerek alternatif hipotez kabul edilebilir. Bu



durumda, sadece histopatolojik tanı ( $p=0,044$ ) ve EGFR durumu ( $p=0,000$ ) ile PD-L1 arasında anlamlı bir ilişki görülmektedir. Verilen yüzdelik değerler, toplam altında bağımsız değişkene göre, PD-L1 durumu altında bağımlı değişkene göre hesaplanarak belirtilmiştir.

**Tablo 5-2: PD-L1 Durum 1 üç kategorili PD-L1 ekspresyonunun cinsiyet, sigara kullanımı, sürücü mutasyonlar ve histopatoloji arasındaki ilişkisi.**

| Değişkenler             | PD-L1 Durum 1 |             |             |             | İstatistik<br>P-değeri<br>(Pearson<br>Ki-Kare) |
|-------------------------|---------------|-------------|-------------|-------------|------------------------------------------------|
|                         | Toplam        | <1%         | 1-49%       | ≥50%        |                                                |
| <b>Cinsiyet</b>         |               |             |             |             |                                                |
| kadın                   | 114 (22,8%)   | 37 (32,5%)  | 54 (47,4%)  | 23 (20,2%)  | 0,124                                          |
| erkek                   | 387 (77,2%)   | 117 (30,2%) | 155 (40,1%) | 115 (29,7%) |                                                |
| <b>Sigara kullanımı</b> |               |             |             |             |                                                |
| hayır                   | 68 (14,5%)    | 24 (35,3%)  | 32 (47,1%)  | 12 (17,6%)  | 0,136                                          |
| evet                    | 402 (85,5%)   | 124 (30,8%) | 160 (39,8%) | 118 (29,4%) |                                                |
| <b>Histopatoloji</b>    |               |             |             |             |                                                |
| AK                      | 345 (69,1%)   | 113 (32,8%) | 148 (42,9%) | 84 (24,3%)  | <b>0,044*</b>                                  |
| Non-AK                  | 154 (30,9%)   | 41 (26,6%)  | 59 (38,3%)  | 54 (35,1%)  |                                                |
| <b>EGFR durumu</b>      |               |             |             |             |                                                |
| negatif                 | 429 (90,7%)   | 120 (28,0%) | 179 (41,0%) | 130 (30,3%) | <b>0,000**</b>                                 |
| pozitif                 | 44 (9,3%)     | 25 (56,8%)  | 14 (31,8%)  | 5 (11,4%)   |                                                |
| <b>ALK durumu</b>       |               |             |             |             |                                                |
| negatif                 | 414 (94,7%)   | 116 (28,0%) | 177 (42,8%) | 121 (29,2%) | 0,890                                          |
| pozitif                 | 23 (%5,3)     | 6 (26,1%)   | 11 (47,8%)  | 6 (26,1%)   |                                                |
| <b>ROS1 durumu</b>      |               |             |             |             |                                                |
| negatif                 | 412 (97,6%)   | 116 (28,2)  | 179 (43,4%) | 117 (%28,4) | 0,251                                          |
| pozitif                 | 10 (2,4%)     | 1 (10,0%)   | 4 (40,0%)   | 5 (50,0%)   |                                                |

\* $p < 0,05$

\*\* $p < 0,001$

Tablo 5-3'te ise PD-L1 ekspresyon düzeyinin 2 gruba ayrılarak incelendiği "Durum 2" için çapraz tablo analizi gösterilmektedir. Durum 1 de olduğu gibi, PD-L1 Durum 2 ekspresyon düzeyi bağımlı değişken, cinsiyet, sigara kullanımı, histopatolojik tanı, EGFR, ALK ve ROS1 durumları ise bağımsız değişkenlerdir. Yapılan istatistiğin anlamlılık testi için Ki-kare ve Fisher Kesin Ki-kare analizleri kullanılmıştır. Dört göznlü (2x2 gözlem) düzenlerde gözlem sayısının 20'den az olduğu ve herhangi bir gözün 5'ten küçük olduğu durumlarda Fisher Kesin Ki-Kare analizi uygulanır. PD-L1 Durum 2'de sadece EGFR durumu ( $p=0,000$ ) ile anlamlı ilişki görülmektedir. Verilen yüzdelik

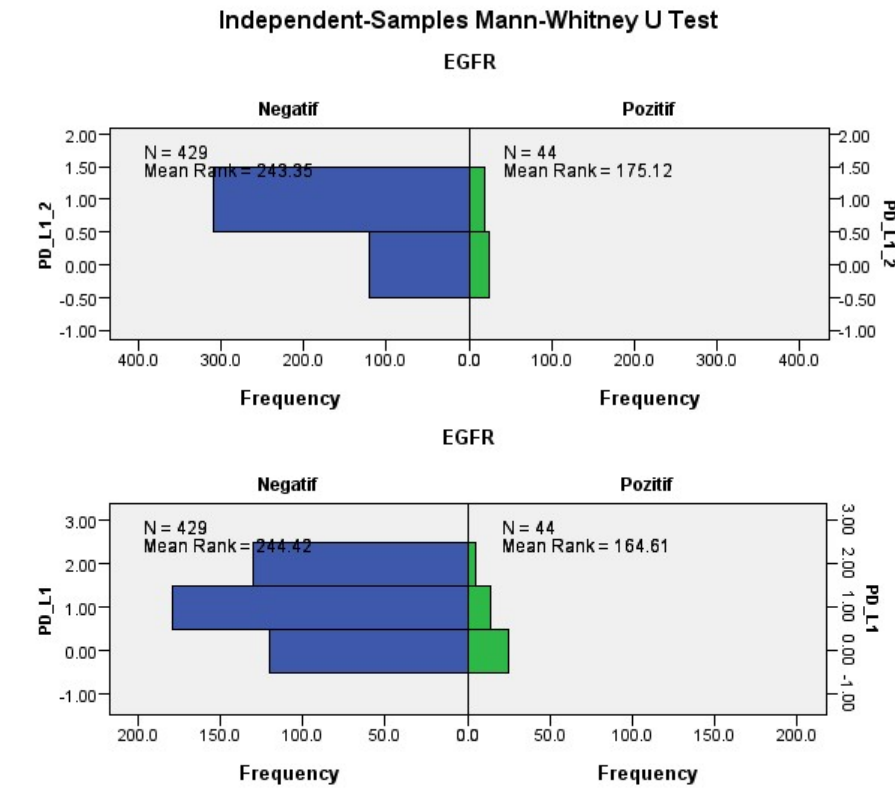
değerler, toplam altında bağımsız değişkene göre, PD-L1 durumu altında bağımlı değişkene göre hesaplanarak belirtilmiştir.

**Tablo 5-3: PD-L1 Durum 2 iki kategorili PD-L1 ekspresyonunun cinsiyet, sigara kullanımı, sürücü mutasyonlar ve histopatoloji arasındaki ilişkisi.**

| Değişkenler             | PD-L1 Durum 2 |             |             | İstatistik                       |                                       |
|-------------------------|---------------|-------------|-------------|----------------------------------|---------------------------------------|
|                         | toplam        | <1%         | ≥1%         | P-değeri<br>(Pearson<br>Ki-Kare) | P-değeri<br>(Fisher Kesin<br>Ki-kare) |
| <b>Cinsiyet</b>         |               |             |             |                                  |                                       |
| kadın                   | 114 (22,8%)   | 37 (32,5%)  | 77 (67,5%)  | 0,651                            | 0,646                                 |
| erkek                   | 387 (77,2%)   | 117 (30,2%) | 270 (69,8%) |                                  |                                       |
| <b>Sigara kullanımı</b> |               |             |             |                                  |                                       |
| hayır                   | 68 (14,5%)    | 24 (35,3%)  | 44 (64,7%)  | 0,465                            | 0,482                                 |
| evet                    | 402 (85,5%)   | 124 (30,8%) | 278 (69,2%) |                                  |                                       |
| <b>Histopatoloji</b>    |               |             |             |                                  |                                       |
| AK                      | 345 (69,1%)   | 113 (32,8%) | 232 (67,2%) | 0,171                            | 0,208                                 |
| Non-AK                  | 154 (30,9%)   | 41 (26,6%)  | 113 (73,4%) |                                  |                                       |
| <b>EGFR durumu</b>      |               |             |             |                                  |                                       |
| negatif                 | 429 (90,7%)   | 120 (28,0%) | 309 (72,0%) | <b>0,000*</b>                    | <b>0,000*</b>                         |
| pozitif                 | 44 (9,3%)     | 25 (56,8%)  | 19 (43,2%)  |                                  |                                       |
| <b>ALK durumu</b>       |               |             |             |                                  |                                       |
| negatif                 | 414 (94,7%)   | 116 (28,0%) | 298 (72,0%) | 0,841                            | 1,000                                 |
| pozitif                 | 23 (5,3%)     | 6 (26,1%)   | 17 (73,9%)  |                                  |                                       |
| <b>ROS1 durumu</b>      |               |             |             |                                  |                                       |
| negatif                 | 412 (97,6%)   | 116 (28,2)  | 296 (71,8%) | 0,205                            | 0,296                                 |
| pozitif                 | 10 (2,4%)     | 1 (10,0%)   | 9 (90,0%)   |                                  |                                       |

\*p <0,001

Her iki durumda da anlamlı ilişkinin olduğu gözükken EGFR durumu için, ilişkinin doğruluğunu test etmek ve görselleştirmek adına ayrıca bağımsız-örnekler testi yapılmıştır. Bağımsız ve bağımlı değişkenlerin kategorik veri grubunda olduğu durumlarda parametrik olmayan yöntemlerin kullanılması gerektiği için, Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Mann Whitney U testinde, grupların sıra ortalamaları baz alınarak istatistiksel analiz yapılır. İki grup arasında sıra ortalamalarını baz alarak, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olup olmadığını test eder. Sonuçlar Şekil 5-1’de görüldüğü gibi, Durum 1’de EGFR negatiflik durumu 244,42 sıra ortalamasına, EGFR pozitiflik durumu ise 164,61 sıra ortalamasına sahipken, Durum 2’de EGFR negatiflik durumu 243,35 sıra ortalamasına, EGFR pozitiflik durumu ise 175,12 sıra ortalamasına sahiptir. Her iki durumda da PD-L1 ekspresyon düzeyi ile EGFR durumu arasında anlamlı düzeyde farklılık bulunmaktadır (p=0,000).



|                      | N   | Mann-Whitney U | Wilcoxon W | P-değeri      |
|----------------------|-----|----------------|------------|---------------|
| PD-L1 Durum 1 / EGFR | 473 | 6,253.0        | 7,243.0    | <b>0,000*</b> |
| PD-L1 Durum 2 / EGFR | 473 | 6,715.5        | 7,705.5    | <b>0,000*</b> |

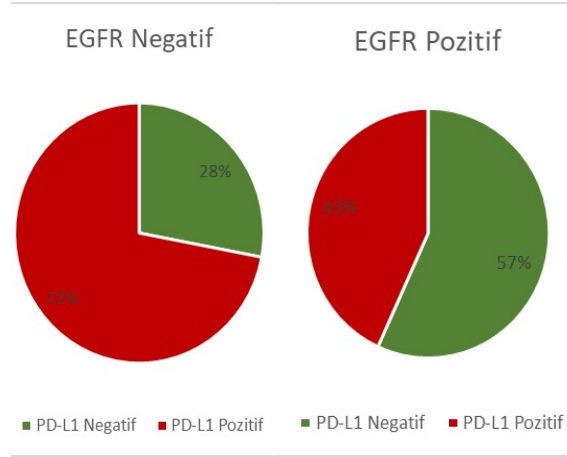
\*p < 0.001

**Şekil 5-1: Bağımsız-Örnekler Mann-Whitney U test sonuçları.**

Bu anlamlı farklılık Şekil 5-2’de pasta grafiği kullanılarak görselleştirilmiştir. EGFR negatif olan olgularda PD-L1 pozitifliği oranı %72 iken, EGFR pozitif olan olgularda bu oran %43’e düşmektedir. Başka bir deyişle, EGFR negatif olgularda PD-L1 sonucunun pozitif görülme sıklığı daha yüksek orandadır. EGFR mutasyonu bulunan vakalarda PD-L1 ekspresyonu pozitifliği, EGFR negatif vakalara oranla daha düşüktür.

Tablo 5-2’de aktarılan PD-L1 Durum 1’de histopatolojik tanı ile PD-L1 arasında anlamlı ilişki bulunmuşken (p=0,044), Tablo 5-3’te aktarılan PD-L1 Durum 2’de anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p=0,208).

Tablo 5-2 ve Tablo 5-3’te aktarılan PD-L1 Durum 1 ve PD-L1 Durum 2’de PD-L1 bağımlı değişkeni ile cinsiyet, sigara kullanımı, EGFR, ALK ve ROS1 bağımsız değişkenleri arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir.



**Şekil 5-2: EGFR durumu ile PD-L1 durumunun görselleştirilmesi.**

PD-L1 ekspresyon düzeyinin analizlerinden sonra, sürücü mutasyonlar ile sigara kullanımı arasındaki ilişkiyi görebilmek için yine çapraz tablo analizi yapılmıştır. Tablo 5-4'te yapılan analizde kullanılan değişkenlerin olgu adetleri gösterilmektedir.

**Tablo 5-4: Sigar kullanımı ile sürücü mutasyonlar arasındaki ilişkinin değerlendirildiği olgu sayıları.**

| Değişkenler          | Olgular      |              |               |
|----------------------|--------------|--------------|---------------|
|                      | Geçerli      | Kayıp        | Toplam        |
|                      | N<br>%       | N<br>%       | N<br>%        |
| <b>Sigara / EGFR</b> | 444<br>88,6% | 57<br>11,4%  | 501<br>100,0% |
| <b>Sigara / ALK</b>  | 407<br>81,2% | 94<br>18,8%  | 501<br>100,0% |
| <b>Sigara / ROS1</b> | 393<br>78,4% | 108<br>21,6% | 501<br>100,0% |

Tablo 5-4'te görüldüğü gibi, “Sigara ve EGFR” verileri bulunan olgu adedi 444, “Sigara ve ALK” verileri bulunan olgu adedi 407 ve “Sigara ve ROS1” verileri bulunan olgu adedi 393’tür. En fazla olgu adedi EGFR ile yapılan karşılaştırmada görülürken, en az olgu adedi ROS1 karşılaştırmada bulunmaktadır.

Tablo 5-5'te oluşturulan çapraz tablo analizi gösterilmektedir. Yapılan istatistiğin anlamlılık testi için Ki-kare analizi kullanılmıştır. Bu tabloda EGFR, ALK ve ROS1 durumları ayrı ayrı bağımlı değişken, sigara kullanım durumu ise bağımsız değişken olarak atanmıştır. Gösterimin kolaylığı açısından sigara kullanımı tablonun sütun kısmına yerleştirilmiş olup, yüzdelik bilgiler sürücü mutasyonlar temel alınarak hesaplanıp tabloda belirtilmiştir. Güven aralığı %95 kabul edildiğinden, p değeri

0.05'in altında olan sonuçlarda sıfır hipotezi reddedilerek alternatif hipotez kabul edilebilir. Yapılan istatistiğin anlamlılık testi için Ki-kare ve Fisher Kesin Ki-kare analizleri kullanılmıştır. Dört gözlü (2x2 gözlem) düzenlerde gözlem sayısının 20'den az olduğu ve herhangi bir gözün 5'ten küçük olduğu durumlarda Fisher Kesin Ki-kare analizi uygulanır. Bu durumda, yapılan analizler ışığında sigara kullanımı ile bütün sürücü mutasyonlar arasında her iki analiz sonucunda da anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ( $p=0,000$ ).

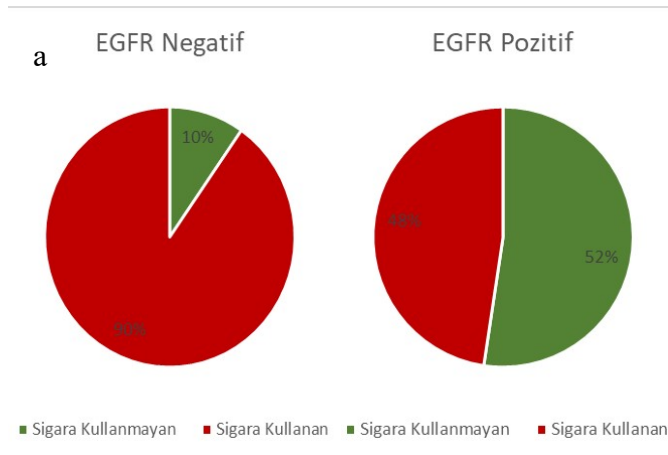
**Tablo 5-5: Sigara kullanım durumu ile sürücü mutasyonlar arasındaki ilişkisi.**

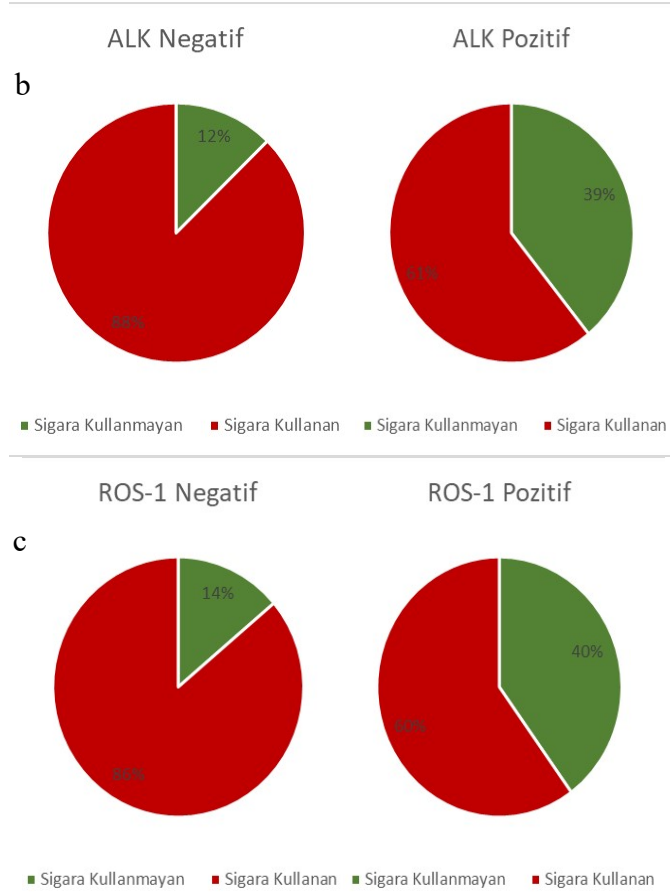
| Değişkenler | Sigara Kullanımı |            |             | İstatistik                       |                                       |
|-------------|------------------|------------|-------------|----------------------------------|---------------------------------------|
|             | Toplam           | Hayır      | Evet        | P-değeri<br>(Pearson<br>Ki-Kare) | P-değeri<br>(Fisher Kesin<br>Ki-kare) |
| EGFR durumu |                  |            |             |                                  |                                       |
| Negatif     | 402 (90,5%)      | 39 (63,9%) | 363 (94,8%) | 0,000*                           | 0,000*                                |
| Pozitif     | 42 (9,5%)        | 22 (36,1%) | 20 (5,2%)   |                                  |                                       |
| ALK durumu  |                  |            |             |                                  |                                       |
| Negatif     | 384 (94,3%)      | 48 (84,2%) | 336 (96,0%) | 0,000*                           | 0,002**                               |
| Pozitif     | 23 (%5,7)        | 9 (15,8%)  | 14 (4,0%)   |                                  |                                       |
| ROS1 durumu |                  |            |             |                                  |                                       |
| Negatif     | 383 (97,5%)      | 53 (93,0%) | 330 (98,2%) | 0,020**                          | 0,043**                               |
| Pozitif     | 10 (2,5%)        | 4 (7,0%)   | 6 (1,8%)    |                                  |                                       |

\* $p < 0.001$

\*\* $p < 0.05$

Bu anlamlı farklılıklar Şekil 5-2'de pasta grafiği kullanılarak gösterilmiştir. Sigara ile EGFR arasındaki ilişki Şekil 5-2a'da, Sigara ile ALK arasındaki ilişki Şekil 5-2b' de, Sigara ile ROS1 arasındaki ilişki Şekil 5-2c'de görselleştirilmiştir.





**Şekil 5-3: Sigara kullanımı ile sürücü mutasyon durumları arasındaki ilişkinin görselleştirilmesi.**

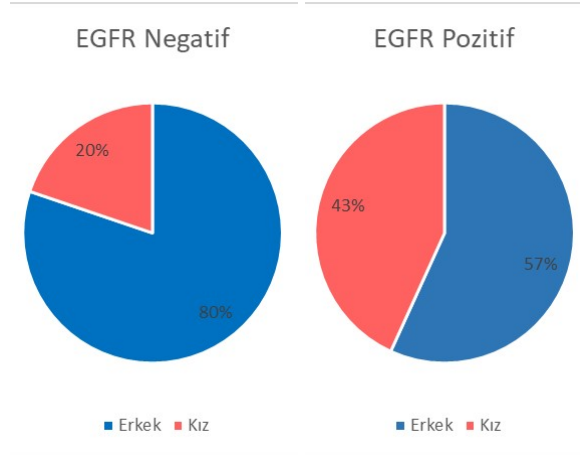
Şekil 5-3a'da gösterildiği gibi EGFR mutasyonu sonucu negatif olan olguların %90'ı sigara kullanıcısı, %10'u sigara kullanmayan bireylerden oluşmakta iken, EGFR mutasyonu sonucu pozitif olan olguların %48'i sigara kullanıcısı, %52'si sigara kullanmayan bireylerden oluşmaktadır. Çalışmamızda EGFR mutasyonunun görülme sıklığı sigara kullanmayan bireylerde kullananlara oranla daha fazla olarak gözlenmiştir.

Şekil 5-3b'de gösterildiği gibi ALK rearanjman sonucu negatif olguların %88'i sigara kullanıcısı, %12'si sigara kullanmayan bireylerden oluşmakta iken, ALK rearanjman sonucu pozitif olan olguların %61'i sigara kullanıcısı, %39'u sigara kullanmayan bireylerden oluşmaktadır. Çalışmamızda ALK rearanjmanının görülme sıklığı, sigara kullanmayan bireylerde kullananlara oranla daha fazla olarak gözlenmiştir.

Şekil 5-3c'de gösterildiği gibi ROS1 rearanjman sonucu negatif olan olguların %86'sı sigara kullanıcısı, %14'ü sigara kullanmayan bireylerden oluşmakta iken, ROS1 rearanjman sonucu pozitif olan olguların %60'ı sigara kullanıcısı, %40'ı sigara

kullanmayan bireylerden oluşmaktadır. Çalışmamızda ROS1 rearanjmanının görülme sıklığı, sigara kullanmayan bireylerde kullananlara oranla daha fazla olarak gözlenmiştir.

Cinsiyet ve sigaranın beraber bağımsız değişken olarak ele alındığı ve diğer değişkenlerin bağımlı değişken olduğu durum için yapılan çapraz tablolar analizi ek olarak tablolar halinde EKLER bölümünde verilmiştir. Bu analizde sadece EGFR durumu ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu gözlemlenmiştir ( $p=0,000$ ). Şekil 5-4'te görüldüğü gibi EGFR negatif olgularda kadınların oranı %20 iken, bu oran EGFR pozitif olgularda %43'e yükselmektedir. Tam tersi, EGFR negatif olgularda erkeklerin oranı %80 iken, bu oran pozitif olgularda %57'ye düşmektedir. EGFR verisi bulunan olgularda, erkek sayısının (348) kadın sayısından (96) oldukça fazla olduğu düşünüldüğünde, bu oransal farklılık ışığında, EGFR pozitifliğinin kadınlarda görülme oranının daha çok olduğu çıkarımı yapılabilir.



**Şekil 5-4: Cinsiyet ile EGFR durumu arasındaki ilişkinin görselleştirilmesi.**

Tablo 5-6'da görüldüğü gibi, "Histopatoloji ve EGFR" verileri bulunan olgu adedi 471, "Histopatoloji ve ALK" verileri bulunan olgu adedi 436 ve "Histopatoloji ve ROS1" verileri bulunan olgu adedi 421'dür. En fazla olgu adedi EGFR ile yapılan karşılaştırmada görülürken, en az olgu adedi ROS1 karşılaştırmasında bulunmaktadır.

**Tablo 5-6: Histopatoloji ile sürücü mutasyonlar arasındaki ilişkinin değerlendirildiği olgu sayıları.**

| Değişkenler                 | Olgular      |             |               |
|-----------------------------|--------------|-------------|---------------|
|                             | Geçerli      | Kayıp       | Toplam        |
|                             | N<br>%       | N<br>%      | N<br>%        |
| <b>EGFR / Histopatoloji</b> | 471<br>94,0% | 30<br>6,0%  | 501<br>100,0% |
| <b>ALK / Histopatoloji</b>  | 436<br>87,0% | 65<br>13,0% | 501<br>100,0% |
| <b>ROS1 / Histopatoloji</b> | 421<br>84,0% | 80<br>16,0% | 501<br>100,0% |

Tablo 5-7’de oluşturulan çapraz tablo analizi gösterilmektedir. Yapılan istatistiğin anlamlılık testi için Ki-kare ve Fisher Kesin Ki-kare analizleri kullanılmıştır. EGFR, ALK ve ROS1 durumları ayrı ayrı bağımlı değişken, Histopatoloji ise bağımsız değişken olarak atanmıştır. Yüzdelik bilgiler Histopatoloji temel alınarak hesaplanıp tabloda belirtilmiştir. Güven aralığı %95 kabul edildiğinden, p değeri 0,05’in altında olan sonuçlarda sıfır hipotezi reddedilerek alternatif hipotez kabul edilebilir. Bu durumda, yapılan analizler ışığında Histopatoloji ile EGFR ve ALK arasında her iki analiz sonucunda da anlamlı bir ilişki var iken ( $p < 0,05$ ) ROS-1 ile arasındaki anlamlı bir ilişki var denilememektedir ( $p = 0,209$ ).

**Tablo 5-7: Histopatoloji ile sürücü mutasyonlar arasındaki ilişki.**

| Değişkenler        | Histopatoloji |             |             | İstatistik                       |                                       |
|--------------------|---------------|-------------|-------------|----------------------------------|---------------------------------------|
|                    | Toplam        | Non-AK      | AK          | P-değeri<br>(Pearson<br>Ki-Kare) | P-değeri<br>(Fisher Kesin<br>Ki-kare) |
| <b>EGFR durumu</b> |               |             |             |                                  |                                       |
| Negatif            | 427 (90,7%)   | 147 (96,7%) | 280 (87,8%) | <b>0,002*</b>                    | <b>0,001*</b>                         |
| Pozitif            | 44 (9,3%)     | 5 (3,3%)    | 39 (12,2%)  |                                  |                                       |
| <b>ALK durumu</b>  |               |             |             |                                  |                                       |
| Negatif            | 413 (94,7%)   | 122 (99,2%) | 291 (93,0%) | <b>0,009*</b>                    | <b>0,007*</b>                         |
| Pozitif            | 23 (5,3%)     | 1 (0,8%)    | 22 (7,0%)   |                                  |                                       |
| <b>ROS1 durumu</b> |               |             |             |                                  |                                       |
| Negatif            | 411 (97,6%)   | 115 (99,1%) | 296 (97,0%) | 0,209                            | 0,297                                 |
| Pozitif            | 10 (2,4%)     | 1 (0,9%)    | 9 (3,0%)    |                                  |                                       |

\* $p < 0,05$



## 6. TARTIŞMA

Bu bölümde, bulgular bölümünde verilen sonuçlar göz önünde bulundurularak, önerilen hipotezlerin durumları incelenecektir.

Çapraz tablolarda, belirtilen güven aralığından, bağımlı değişken ile bağımsız değişkenler arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı sıfır hipotezi kurulur. Sıfır hipotezinin reddedilip, reddedilemediği yapılan ki-kare istatistiği ile belirlenir. Sıfır hipotezinin reddedilme durumunda, alternatif hipotez olan anlamlı bir ilişkinin varlığı kabul edilebilir.

İki farklı durumda PD-L1 ekspresyon düzeyleri ile sürücü mutasyonlar (ALK, ROS1, EGFR) ve histopatolojik tanı durumları arasındaki ilişkiler için hipotez 1 önerilmiştir. Bu hipotezin testi için çapraz tablolar kullanılmıştır. Bulgular sonucunda, her iki durumda da sadece, hipotez 1'in alt hipotezlerinden H11 sıfır hipotezi ( $p=0,000$ ) reddedilebilir olup, alternatif hipotez kabul edilebilirdir. Diğer hipotezlerde ise (H12, H13, H14) sıfır hipotezi %95 güven aralığında reddedilemez. H11 hipotezinin durumu, ayrıca parametrik olmayan veriler için kullanılan bağımsız-örnekler Mann Whitney U testi uygulanarak bir daha test edilmiştir. Yine iki farklı durumda PD-L1 ekspresyon düzeyi sınıflaması (PD-L1 Durum 1 ve PD-L1 Durum 2) baz alınarak örneklem iki gruba ayrıştırılmış ve EGFR durumlarına göre gruplar arasında anlamlı bir fark olup olmadığına bakılmıştır. Sıralar ortalaması göz önünde bulundurularak yapılan istatistikte,  $p$  değerinin 0,001'in altında olduğu görülüp ( $p=0,000$ ) sıfır hipotezi reddedilmiş ve alternatif hipotez olan gruplar arasında anlamlı bir farklılığın olduğu kabul edilebilir bulunmuştur. Son olarak bu farklılığın görselleştirilmesi için oluşturulan Şekil 5-2 incelendiğinde, EGFR negatif olgularda PD-L1 pozitifliği daha yüksek oranda görülmektedir denilebilir.

Ayrıca, yukarıda bahsedilen çapraz tablolarda, hipotez 2'de önerilen, cinsiyet ve sigara kullanımı bağımsız değişkenleri ile, PD-L1 ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişkinin durumu da incelenmiştir. H21'in ve H22'nin sıfır hipotezleri reddedilemediğinden, anlamlı bir ilişkinin olmadığı söylenebilir. Sonuç olarak, yukarıda bahsedildiği gibi, PD-L1 ekspresyon düzeyi ile sadece EGFR arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır.

Hipotez 3'te sigara ile sürücü mutasyonlar arasında bir ilişkinin olup olmadığının analizinin yapılması için alt hipotezler önerilmiştir. Önerilen alt hipotezler için, EGFR, ALK ve ROS1 durumlarının bağımlı değişken olarak, sigara durumunun bağımsız değişken olarak tanımlandığı çapraz tablo analizi yapılmıştır. Ki-kare ve Fisher Kesin Ki-kare analizleri kullanılarak anlamlılık düzeyleri tespit edilmiştir. EGFR ALK ve ROS1 sürücü mutasyonları ile sigara arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı sıfır hipotezi reddedilebilir bulunmuştur (Fisher Kesin Ki-kare sırası ile:  $p=0,000$ ,  $p=0,002$ ,  $p=0,043$ ). Sürücü mutasyonlar ile sigara arasında anlamlı bir ilişkinin bulunduğu alternatif hipotezler H31<sub>a</sub>, H32<sub>a</sub>, H33<sub>a</sub> kabul edilebilirdir. Ayrıca hipotez 4'te önerilen cinsiyet ve sürücü mutasyonları arasındaki ilişkinin testi için yapılan çapraz tablo analizinde, sadece EGFR mutasyonu ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı H41 sıfır hipotezi reddedilebilirdir ( $p=0,001$ ). Yani EGFR mutasyonu ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişkinin bulunduğunu temsil eden H41 alternatif hipotezi kabul edilebilir.

Hipotez 5'te histopatoloji ile sürücü mutasyonlar arasında bir ilişkinin olup olmadığının analizinin yapılması için alt hipotezler önerilmiştir. Önerilen alt hipotezler için, EGFR, ALK ve ROS1 durumlarının bağımlı değişken olarak, histopatolojik tanının bağımsız değişken olarak tanımlandığı çapraz tablo analizi yapılmıştır. Ki-kare ve Fisher Kesin Ki-kare analizleri kullanılarak anlamlılık düzeyleri tespit edilmiştir. Histopatolojik tanı ile EGFR ve ALK sürücü mutasyonları arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı sıfır hipotezi reddedilebilir iken ROS-1 ile arasındaki ilişkinin bulunmadığı sıfır hipotezi reddedilemez görülmektedir. (Fisher kesin ki-kare sırası ile:  $p=0,001$ ,  $p=0,007$ ,  $p=0,297$ ). EGFR ve ALK sürücü mutasyonlar ile histopatolojik tanı arasında anlamlı bir ilişkinin bulunduğu alternatif hipotezler H51<sub>a</sub> ve H52<sub>a</sub> kabul edilebilirdir.

Önerilen hipotezlerin istatistiksel analizlerini toparlayacak olursak, H11<sub>a</sub>, H31<sub>a</sub>, H32<sub>a</sub>, H33<sub>a</sub>, H41<sub>a</sub> H51<sub>a</sub> H52<sub>a</sub> alt hipotezler kabul edilebilir bulunmuştur.

Özetle çalışmamıza İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında 1 Ekim 2016 ile 31 Şubat 2018 tarihleri arasında, KHDAK tanısı almış, PD-L1 ekspresyon düzeyi ve en az bir moleküler incelemesi (ALK, ROS1, EGFR) yapılmış 501 olgu dahil edilmiş olup, PD-L1 ekspresyon düzeyi,

ALK, ROS1, EGFR mutasyon durumları ile histopatolojik tanı, cinsiyet ve sigara kullanım durumu parametreleri karşılaştırılmıştır. Çalışmamızın sonuçları şöyledir;

- Olguların yaş aralığı 20 ile 91 arasında değişmekte olup, ortalanca yaş değeri 61, sıklığı en fazla olan yaşlar 63 ve 62'dir. Olguların 387'si (%77,2) erkek, 114'ü (%22,8) kadındır.
- Sigara kullanıcısı 402 (%80,2) olgu, sigara kullanmayan 68 (%13,6), olgu bulunmaktadır. 31 (%6,2) olgunun sigara durum bilgisi bulunmamaktadır ve bu olgular sigara ile ilişkili istatistiklere dahil edilmemiştir.
- Tanılarına göre olguların 345'i (%68,9) AK, 154'ü (%30,7) non-AK olarak gruplanmıştır. 2 (%0,4) olgunun histopatolojik alt tanısı belirsizdir ve ilgili istatistiklere dahil edilmemiştir.
- ALK değerlendirmesi olan 437 olgunun, 23'ü (%5,2) pozitif, 414'ü (%94,8) negatiftir. ROS1 değerlendirmesi olan 422 olgunun 10'u (%2,4) pozitif, 412'si (%97,6) negatiftir. EGFR değerlendirmesi olan 473 olgunun 44'ü (%9,3) pozitif, 429'u (%90,7) negatiftir.
- PD-L1 3 grup olarak değerlendirildiğinde (PD-L1 durum 1); 154 olgu (%30,8) %1'den küçük (negatif), 209 olgu (%41,7) %1 ile %49 arası (zayıf pozitif), 138 olgu (%27,5) %50'den büyük (kuvvetli pozitif) şeklinde dağılmıştır. 2 grup halinde değerlendirildiğinde (PD-L1 durum 2); 154 olgu (%30,8) %1'den küçük (negatif), 347 olgu (%69,2) %1'den büyük (pozitif) şeklinde dağılmıştır.
- H11<sub>a</sub> alt hipotezi kabul edilebilir bulunmuştur. %95 güven aralığında PD-L1 ekspresyonu ile EGFR mutasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0.000). EGFR negatif olgularda PD-L1 pozitifliğinin görülme sıklığı, EGFR mutasyonu bulunan olgulara oranla daha yüksek olarak saptanmıştır. PD-L1 ile EGFR'nin ilişkisinin açıklayan literatürde farklı sonuçlar bulunmaktadır. Gatalica ve arkadaşları <sup>65</sup>PD-L1 ile EGFR arasında bir ilişki gözlemlenirken, Lan ve arkadaşları <sup>12</sup> ile Zhang ve arkadaşları <sup>13</sup> bizim çalışmamızdakine paralel şekilde EGFR ile PD-L1 arasında yüksek bir ilişki saptamışlardır. EGFR mutasyonu ile PD-L1

ekspresyon pozitifliği neredeyse birbirini dışlar pozitiflik değerine sahip görülmüştür. Klinikopatolojik veriler ışığında düşünüldüğünde EGFR negatif hastalarda PD-L1 pozitifliğinin sık görülmesi, bu olgularda immünoterapi şansının daha yüksek olabileceği ve bu grup hastaların kliniği açısından PD-L1 immünohistokimyasal değerlendirmesinin prediktif öneminin arttığı şeklinde yorumlanabilir. Rangachari ve arkadaşları <sup>11</sup> yaptıkları çalışmalarında bazı vakalarda PD-L1 ile ALK ve ROS1 arasında anlamlı ilişkiler gözlemlerken bizim çalışmamızda PD-L1 ile ALK ve ROS1 arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

- H31<sub>a</sub>, H32<sub>a</sub>, H33<sub>a</sub> alt hipotezleri kabul edilebilir bulunmuştur. %95 güven aralığında sigara kullanımı ile sürücü mutasyonlar (ALK, ROS1, EGFR) arasında ilişki saptanmıştır (Fisher kesin ki-kare sırası ile:  $p=0.002$ ,  $p=0.043$ ,  $p=0.000$ ). Cooper ve arkadaşları <sup>52</sup>, Korpanty ve arkadaşları <sup>58</sup>, Hirsch ve arkadaşları <sup>48</sup> yaptıkları çalışmalardaki aktarılan bilgilere paralel olarak bizim çalışmamızda da sigara kullanmayan bireylerde sürücü mutasyon görülme sıklığı, kullanan bireylere oranla daha fazla olarak saptanmıştır. Bingjia ve arkadaşlarının <sup>66</sup> yaptıkları sigara kullanımı ve PD-L1 arasındaki ilişkinin irdelendiği meta-analiz çalışmasındaki sonuçlara benzer şekilde bizim çalışmamızda da PD-L1 ile sigara kullanımı arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir (PD-L1 Durum 1 için  $p=0.136$ , PD-L1 Durum 2 için  $p=0.482$ ).
- H41<sub>a</sub> alt hipotezi kabul edilebilir bulunmuştur. %95 güven aralığında cinsiyet ile EGFR mutasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p=0,001$ ). Yine literatürdeki veriler ile paralel olarak, kadın olgularda EGFR pozitifliği görülme sıklığı erkek olgularda görülme sıklığından daha fazla saptanmıştır. Cinsiyet ile ALK, ROS1 ve PD-L1 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir.
- Shim ve arkadaşları <sup>47</sup> ile Pao ve arkadaşlarının <sup>67</sup> yaptıkları çalışmalarda sürücü mutasyonların akciğer AK'leri ile sıklıkla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda H51<sub>a</sub> ve H52<sub>a</sub> alt hipotezi kabul edilebilir bulunmuştur. %95 güven aralığında histopatolojik tanı ile ALK ve EGFR arasında ilişki saptanmıştır ( $p=0,007$ ,  $p=0,001$ ). Literatürle ile paralel

olarak ALK ve EGFR pozitifliği görülme sıklığı AK'lerde, non-AK'lere oranla daha fazla olarak saptanmıştır. Çalışmamızda histopatoloji ile (AK ve non-AK grupları arasında) ROS1 arasında istatistiksel bir anlamlılık görülmemiştir ( $p=0,297$ ). Histopatolojik tanı ile ROS1 arasındaki ilişkinin daha iyi irdelenmesi için, daha çok olgunun bulunduğu homojen gruplarda çalışmalar yapılabilir.

- Çalışmamızda 345 AK, 154 non-AK tanıları alan olgu bulunmaktadır. PD-L1 Durum 1'de histopatolojik tanı ile PD-L1 arasında anlamlı ilişki bulunmuşken ( $p=0.044$ ) PD-L1 Durum 2'de anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p=0.208$ ). Literatürde çok sayıda farklı PD-L1 antikoru kullanılarak yapılmış ve her klon için farklı protokolü, farklı değerlendirme sistemi olan ve yüzde ile belirtilen ekspresyon düzeyinin farklı pozitiflik belirleyiciliği bulunan çalışma mevcuttur. Homojenize olmayan bu çalışmaların ve verilerin karşılaştırılması güç görünmektedir. Bu bilgiler ışığında düşünüldüğünde, çalışmamızda histopatoloji ile PD-L1 Durum 1'de var olan anlamlı ilişkinin PD-L1 Durum 2'de görülmemesi, bize KHDAK'de PD-L1 immünohistokimyasal değerlendirmesi istenirken ve değerlendirirken ki yaklaşımın şimdilik AK olup olmamasına bakılmaksızın uygulama yapılması gerektiği fikrini düşündürmüştür.
- Sigara kullanan ve kullanmayan bireylerdeki ALK ve ROS1 reanjman varlığı istatistiksel olarak dikkat çekici şekilde yüzdesel benzerlikte (ALK negatiflerde %88 sigara kullanıcısı %12 sigara kullanmayana karşılık ROS1 negatiflerde %86 sigara kullanıcısı, %14 sigara kullanmayan, ALK pozitiflerde %61 sigara kullanıcısı %39 sigara kullanmayan, ROS1 pozitiflerde %60 sigara kullanıcısı, %40 sigara kullanmayan) dağılım yaptığı gözlenmiştir. Bu veri fizyolojik fonksiyonu hala belirsizliğini koruyan ROS1 transmembran reseptörünün daha iyi anlaşılması açısından önemli bir çıkarım olabilir.
- Sürücü mutasyonların dağılımı ve sıklıkları araştırılırken, Korpanty ve arkadaşları<sup>58</sup> ile Hirsch ve arkadaşlarının<sup>48</sup> yaptıkları çalışmalar incelenmiştir. Her iki çalışma akciğer kanseri tedavisinde kullanılan yeni

nesil yaklaşımlardaki biyobelirteçleri incelemiş ve inceledikleri vaka serilerinde sürücü mutasyonların dağılımı hakkında bilgi vermiştir (ALK'de %5, %7, ROS1'de %1, %2, EGFR'de %15, %17). Literatürde birbirine yakın farklı sonuçlar olmakla birlikte sürücü mutasyonların görülme sıklıkları ile çalışmamızdaki seri arasında karşılaştırma yapıldığında, ALK %5,3 ve ROS1 %2,4 görülme oranları ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda ele alınan olgular Türk popülasyonuna ait veriler içermektedir. Bu bilgi ışığında Türk popülasyonunda KHDAK'lerde ALK ve ROS1 rearanjmanının görülme sıklığı literatürle paraleldir şeklinde yorumlanabilir. EGFR mutasyonu %9,3 görülme oranı ile literatürdeki görülme sıklığı oranından daha azdır. Sigara kullanmayan AK tanılı olgularda daha çok görülen EGFR mutasyonun çalışmamızda görülme sıklığının literatürdekine oranla daha az olması, olgu serimizde AK (319 olgu) tanılı olgularla birlikte non-AK (152 olgu) tanılı olguların bulunmasından ve sigara durumu gruplarının homojen olmaması, sigara kullanan olgu sayısının kullanmayan olgulardan çokça fazla olmasından kaynaklandığı (kullanan 382 olgu, kullanmayan 61 olgu) öngörüsünü düşündürmüştür. Çalışmamızdaki EGFR pozitiflik oranına yalnızca AK tanılı olgular temelinde bakıldığında bu oran %12,2 ile daha yüksek (%9,3'e göre) görülmüştür. Bu veri EGFR pozitifliğinin literatüre oranla düşük görülmesine sebep olarak düşündüğümüz öngörüü destekler niteliktedir.

## KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010. doi:10.1002/ijc.25516
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018. doi:10.3322/caac.21492
3. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Fourth Edition.*; 2015. doi:10.1097/JTO.0000000000000630
4. Heist RS, Engelman JA. SnapShot: Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Cell*. 2012. doi:10.1016/j.ccr.2012.03.007
5. Zhu Q-G, Zhang S-M, Ding X-X, He B, Zhang H-Q. Driver genes in non-small cell lung cancer: Characteristics, detection methods, and targeted therapies. *Oncotarget*. 2017. doi:10.18632/oncotarget.17016
6. Shokralla HA, Rahouma M. Prognostic Clinico-Pathological Features of 99 Cases Advanced Non-Small Cell Lung Cancer—Egyptian National Cancer Institute. *Adv Lung Cancer*. 2016. doi:10.4236/alc.2015.43005
7. Reck M. What future opportunities may immuno-oncology provide for improving the treatment of patients with lung cancer? In: *Annals of Oncology*. ; 2012. doi:10.1093/annonc/mds260
8. Blaikie N. *Analyzing Quantitative Data: From Description to Explanation*. London, England: Sage; 2003.
9. Leedy, P. D., & Ormrod JE. *The Nature and Tools of Research. Practical Research: Planning and Design.*; 2013.
10. Christensen L., Johnson R., Turner L. Introduction to Scientific Research. In: *Research Methods, Design, and Analysis*. ; 1998.
11. Rangachari D, VanderLaan PA, Shea M, et al. Correlation between Classic Driver Oncogene Mutations in EGFR, ALK, or ROS1 and 22C3–PD-L1  $\geq 50\%$  Expression in Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2017. doi:10.1016/j.jtho.2016.12.026
12. Lan B, Ma C, Zhang C, et al. Association between PD-L1 expression and driver

- gene status in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2018;9(7):7684-7699. doi:10.18632/oncotarget.23969
13. Zhang M, Li G, Wang Y, et al. PD-L1 expression in lung cancer and its correlation with driver mutations: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):10255.
  14. Gou LY, Niu FY, Wu YL, Zhong WZ. Differences in driver genes between smoking-related and non-smoking-related lung cancer in the Chinese population. *Cancer*. 2015. doi:10.1002/cncr.29531
  15. Paik PK, Johnson ML, D'angelo SP, et al. Driver mutations determine survival in smokers and never-smokers with stage IIIB/IV lung adenocarcinomas. *Cancer*. 2012;118(23):5840-5847.
  16. Pelosi G, Sonzogni A, Viale G. The classification of lung carcinoma: time to change the morphology-based approach? *Int J Surg Pathol*. 2010;18(3):161-172.
  17. Kara, F., İlter H., Keskinçiliç B. *T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Kanser Daire Başkanlığı, Türkiye Kanser İstatistikleri 2015*. Ankara; 2018. [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye\\_Kanser\\_Istatistikleri\\_2015.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2015.pdf).
  18. Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, Donithan MG. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med*. 1987. doi:10.7326/0003-4819-106-4-512
  19. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: An update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer*. 2001. doi:10.1002/1097-0215(200102)9999:9999<:AID-IJC1139>3.0.CO;2-7
  20. Loeb LA, Abbotta J, Ernster VL, Warner KE, Laszlo J. Smoking and Lung Cancer: An Overview. *Cancer Res*. 1984.
  21. Ferlay J, Bray F, Pisani P et al. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. GLOBOCAN. doi:<https://doi.org/10.1002/ijc.1440>
  22. Chirieac, L.R., Attanoos, R.L. 26 - Usual Lung Cancers A2. In: Zander D.S., ed. *Pulmonary Pathology (Second Edition)*. In: Farver. Philadelphia; 2018:534-551.
  23. Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Derg*. 2006;Ek 2:1-37. [https://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/astim\\_tani\\_ve\\_tedavi\\_rehberi.pdf](https://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/astim_tani_ve_tedavi_rehberi.pdf)



24. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011. doi:10.1097/JTO.0b013e318206a221
25. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015. doi:10.1097/JTO.0000000000000630
26. Turna, H. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Kemoterapi: Güncel Durum. *Güncel Göğüs Hast Serisi*. 2013;1(3):115-123. <http://ghs.asyod.org/konular/2013-3-11.pdf>.
27. Aslan G. Tümör İmmünolojisi Tumour Immuno. *Turkish J Immunol*. 2010;15(1):7-13. [http://turkishimmunology.org/pdf/15\\_1\\_7\\_13.pdf](http://turkishimmunology.org/pdf/15_1_7_13.pdf).
28. Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. *Immunology*. 2007;121(1):1-14.
29. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escapeDunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. 2002. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 3:991–998. *Nat Immunol*. 2002.
30. D.P. C, D.R. G, S.J. A, C. Z, L. P-A. Non-small-cell lung cancer: Role of the immune system and potential for immunotherapy. *J Thorac Oncol*. 2015. doi:10.1097/JTO.0000000000000551
31. Anagnostou VK, Brahmer JR. Cancer immunotherapy: A future paradigm shift in the treatment of non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2015. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-1187
32. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252.
33. Drake CG, Lipson EJ, Brahmer JR. Breathing new life into immunotherapy: review of melanoma, lung and kidney cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(1):24.
34. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1974.
35. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory

- receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med*. 2000.
36. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1 (PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol*. 2012;24(2):207-212.
  37. Turna H. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisinde İmmünolojik Kontrol Noktalarını Hedefleyen Tedaviler ve Kliniğe Yansımaları. *Turkish J Immunol*. 2014;2(1):16-19. [http://www.turkishimmunology.org/pdf/2\\_1\\_16\\_19.pdf](http://www.turkishimmunology.org/pdf/2_1_16_19.pdf).
  38. Ritprajak P, Azuma M. Intrinsic and extrinsic control of expression of the immunoregulatory molecule PD-L1 in epithelial cells and squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2015. doi:10.1016/j.oraloncology.2014.11.014
  39. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2007;75(1):56-63.
  40. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N Engl J Med*. 2004. doi:10.1056/NEJMoa040938
  41. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung, cancer: Correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* (80- ). 2004. doi:10.1126/science.1099314
  42. Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR, et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science* (80- ). 2006. doi:10.1126/science.1129003
  43. Govindan R, Szczesna A, Ahn MJ, et al. Phase III trial of ipilimumab combined with paclitaxel and carboplatin in advanced squamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2017. doi:10.1200/JCO.2016.71.7629
  44. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016. doi:10.1056/NEJMoa1606774
  45. Velcheti V, Schalper KA, Carvajal DE, et al. Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer. *Lab Invest*. 2014. doi:10.1038/labinvest.2013.130
  46. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer

- (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2016. doi:10.1016/S0140-6736(15)01281-7
47. Shim HS, Choi Y-L, Kim L, et al. Molecular testing of lung cancers. *J Pathol Transl Med*. 2017;51(3):242.
  48. Hirsch FR, Scagliotti G V., Mulshine JL, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet*. 2017. doi:10.1016/S0140-6736(16)30958-8
  49. Meert AP, Martin B, Delmotte P, et al. The role of EGF-R expression on patient survival in lung cancer: A systematic review with meta-analysis. *Eur Respir J*. 2002. doi:10.1183/09031936.02.00296502
  50. Raymond E, Faivre S, Armand JP. Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase as a Target for Anticancer Therapy. *Drugs*. 2006. doi:10.2165/00003495-200060001-00002
  51. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001. doi:10.1038/35052073
  52. Cooper WA, Lam DCL, O'Toole SA, Minna JD. Molecular biology of lung cancer. *J Thorac Dis*. 2013;5(Suppl 5):S479.
  53. T. T, M. M, A. S, et al. Frequency of and variables associated with the EGFR mutation and its subtypes. *Int J Cancer*. 2010.
  54. Akyürek, N., Öz, B., Nart, D., Sak, Dizbay, S. *Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri İçin Moleküler Testler Tanı Rehberi 2018*. Patoloji Dernekleri Federasyonu; 2018. [http://www.turkpath.org.tr/Akciger\\_Kanseri\\_Kilavuz\\_2018/](http://www.turkpath.org.tr/Akciger_Kanseri_Kilavuz_2018/).
  55. Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science (80- )*. 1994. doi:10.1126/science.8122112
  56. Kelleher FC, McDermott R. The emerging pathogenic and therapeutic importance of the anaplastic lymphoma kinase gene. *Eur J Cancer*. 2010. doi:10.1016/j.ejca.2010.04.006
  57. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007. doi:10.1038/nature05945
  58. Korpanty GJ, Graham DM, Vincent MD, Leighl NB. Biomarkers That Currently Affect Clinical Practice in Lung Cancer: EGFR, ALK, MET, ROS-1, and KRAS. *Front Oncol*. 2014. doi:10.3389/fonc.2014.00204

59. Kwak EL, Bang Y-J, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non–small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(18):1693-1703.
60. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med*. 2012. doi:10.1038/nm.2658
61. Bergethson K, Shaw AT, Ou SHI, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol*. 2012. doi:10.1200/JCO.2011.35.6345
62. Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, et al. Crizotinib in ROS1 -Rearranged Non–Small-Cell Lung Cancer . *N Engl J Med*. 2014. doi:10.1056/nejmoa1406766
63. Agilent Technologies, Dako. *PD-L1 IHC 22C3 PharmDx Interpretation Manual* – NSCLC.; 2018.  
[https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/public/29158\\_pd-l1-ihc-22C3-pharmdx-nsclc-interpretation-manual.pdf](https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/public/29158_pd-l1-ihc-22C3-pharmdx-nsclc-interpretation-manual.pdf).
64. Tsao, M.S., Hirsch, F, R., Yatabe, Y. *IASLC Atlas of ALK and ROS1 Testing in Lung Cancer*. Aurora, CO, USA: International Association for the Study of Lung Cancer; 2017.
65. Gatalica Z, Snyder C, Maney T, et al. Programmed cell death 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) in common cancers and their correlation with molecular cancer type. *Cancer Epidemiol Prev Biomarkers*. 2014;23(12):2965-2970.
66. Li B, Huang X, Fu L. Impact of smoking on efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2018;11:3691.
67. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 2011. doi:10.1016/S1470-2045(10)70087-5

## EKLER

Tablo EK-1: Sigara kullanım durumu ve cinsiyet ile EGFR mutasyonu arasındaki ilişki.

| Sigara          |                 |                 | Cinsiyet        |         |        | P-değeri<br>(Pearson<br>Ki-Kare) | P-değeri<br>(Fisher's<br>Exact<br>Test) |       |
|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------|--------|----------------------------------|-----------------------------------------|-------|
|                 |                 |                 | Kadın           | Erkek   | Total  |                                  |                                         |       |
| Kullanmıyor     | EGFR            | Negatif         | Count           | 31      | 8      | 39                               | 0,325                                   | 0,365 |
|                 |                 |                 | % göre EGFR     | 79,5%   | 20,5%  | 100,0%                           |                                         |       |
|                 |                 |                 | % göre Cinsiyet | 67,4%   | 53,3%  | 63,9%                            |                                         |       |
|                 |                 | Pozitif         | Count           | 15      | 7      | 22                               |                                         |       |
|                 |                 |                 | % göre EGFR     | 68,2%   | 31,8%  | 100,0%                           |                                         |       |
|                 |                 |                 | % göre Cinsiyet | 32,6%   | 46,7%  | 36,1%                            |                                         |       |
|                 | Total           | Count           | 46              | 15      | 61     |                                  |                                         |       |
|                 |                 | % göre EGFR     | 75,4%           | 24,6%   | 100,0% |                                  |                                         |       |
|                 |                 | % göre Cinsiyet | 100,0%          | 100,0%  | 100,0% |                                  |                                         |       |
|                 |                 | Kullanıyor      | EGFR            | Negatif | Count  | 47                               |                                         |       |
| % göre EGFR     | 12,9%           |                 |                 |         | 87,1%  | 100,0%                           |                                         |       |
| % göre Cinsiyet | 94,0%           |                 |                 |         | 94,9%  | 94,8%                            |                                         |       |
| Pozitif         | Count           |                 |                 | 3       | 17     | 20                               |                                         |       |
|                 | % göre EGFR     |                 |                 | 15,0%   | 85,0%  | 100,0%                           |                                         |       |
|                 | % göre Cinsiyet |                 |                 | 6,0%    | 5,1%   | 5,2%                             |                                         |       |
| Total           | Count           |                 | 50              | 333     | 383    |                                  |                                         |       |
|                 | % göre EGFR     |                 | 13,1%           | 86,9%   | 100,0% |                                  |                                         |       |
|                 | % göre Cinsiyet |                 | 100,0%          | 100,0%  | 100,0% |                                  |                                         |       |
|                 | Total           |                 | EGFR            | Negatif | Count  | 78                               | 324                                     | 402   |
| % göre EGFR     |                 | 19,4%           |                 |         | 80,6%  | 100,0%                           |                                         |       |
| % göre Cinsiyet |                 | 81,3%           |                 |         | 93,1%  | 90,5%                            |                                         |       |
| Pozitif         |                 | Count           |                 | 18      | 24     | 42                               |                                         |       |
|                 |                 | % göre EGFR     |                 | 42,9%   | 57,1%  | 100,0%                           |                                         |       |
|                 |                 | % göre Cinsiyet |                 | 18,8%   | 6,9%   | 9,5%                             |                                         |       |
| Total           |                 | Count           | 96              | 348     | 444    |                                  |                                         |       |
|                 |                 | % göre EGFR     | 21,6%           | 78,4%   | 100,0% |                                  |                                         |       |
|                 |                 | % göre Cinsiyet | 100,0%          | 100,0%  | 100,0% |                                  |                                         |       |

**Tablo EK-2: Sigara kullanım durumu ve cinsiyet ile ALK mutasyonu arasındaki ilişki.**

| Sigara      | Cinsiyet |                 |        | P-değeri<br>(Pearson<br>Ki-Kare) | P-değeri<br>(Fisher's<br>Exact<br>Test) |
|-------------|----------|-----------------|--------|----------------------------------|-----------------------------------------|
|             |          | Kadın           | Erkek  | Total                            |                                         |
| Kullanmıyor | ALK      | Count           | 37     | 11                               | 48                                      |
|             |          | % ALK'ya göre   | 77,1%  | 22,9%                            | 100,0%                                  |
|             |          | % göre Cinsiyet | 86,0%  | 78,6%                            | 84,2%                                   |
|             |          | Count           | 6      | 3                                | 9                                       |
|             |          | % ALK'ya göre   | 66,7%  | 33,3%                            | 100,0%                                  |
|             |          | % göre Cinsiyet | 14,0%  | 21,4%                            | 15,8%                                   |
|             | Pozitif  | Count           | 43     | 14                               | 57                                      |
|             |          | % ALK'ya göre   | 75,4%  | 24,6%                            | 100,0%                                  |
|             |          | % göre Cinsiyet | 100,0% | 100,0%                           | 100,0%                                  |
|             |          | Count           | 46     | 290                              | 336                                     |
| Kullanıyor  | ALK      | % ALK'ya göre   | 13,7%  | 86,3%                            | 100,0%                                  |
|             |          | % göre Cinsiyet | 95,8%  | 96,0%                            | 96,0%                                   |
|             |          | Count           | 2      | 12                               | 14                                      |
|             |          | % ALK'ya göre   | 14,3%  | 85,7%                            | 100,0%                                  |
|             |          | % göre Cinsiyet | 4,2%   | 4,0%                             | 4,0%                                    |
|             |          | Count           | 48     | 302                              | 350                                     |
|             | Pozitif  | % ALK'ya göre   | 13,7%  | 86,3%                            | 100,0%                                  |
|             |          | % göre Cinsiyet | 100,0% | 100,0%                           | 100,0%                                  |
|             |          | Count           | 83     | 301                              | 384                                     |
|             |          | % ALK'ya göre   | 21,6%  | 78,4%                            | 100,0%                                  |
| Total       | ALK      | % göre Cinsiyet | 91,2%  | 95,3%                            | 94,3%                                   |
|             |          | Count           | 8      | 15                               | 23                                      |
|             |          | % ALK'ya göre   | 34,8%  | 65,2%                            | 100,0%                                  |
|             |          | % göre Cinsiyet | 8,8%   | 4,7%                             | 5,7%                                    |
|             |          | Count           | 91     | 316                              | 407                                     |
|             |          | % ALK'ya göre   | 22,4%  | 77,6%                            | 100,0%                                  |
|             | Pozitif  | % göre Cinsiyet | 100,0% | 100,0%                           | 100,0%                                  |
|             |          | Count           | 91     | 316                              | 407                                     |
|             |          | % ALK'ya göre   | 22,4%  | 77,6%                            | 100,0%                                  |
|             |          | % göre Cinsiyet | 100,0% | 100,0%                           | 100,0%                                  |

**Tablo EK-3: Sigara kullanım durumu ve cinsiyet ile ROS1 mutasyonu arasındaki ilişki.**

| Sigara      | Cinsiyet |         |                 |                 |        | P-değeri<br>(Pearson<br>Ki-<br>Kare) | P-değeri<br>(Fisher's<br>Exact<br>Test) |       |        |
|-------------|----------|---------|-----------------|-----------------|--------|--------------------------------------|-----------------------------------------|-------|--------|
|             |          |         | Kadın           | Erkek           | Total  |                                      |                                         |       |        |
| Kullanmıyor | ROS1     | Negatif | Count           | 41              | 12     | 53                                   | 0,220                                   | 0,250 |        |
|             |          |         | % ROS1'e göre   | 77,4%           | 22,6%  | 100,0%                               |                                         |       |        |
|             |          |         | % göre Cinsiyet | 95,3%           | 85,7%  | 93,0%                                |                                         |       |        |
|             |          | Pozitif | Count           | 2               | 2      | 4                                    |                                         |       |        |
|             |          |         | % göre ROS      | 50,0%           | 50,0%  | 100,0%                               |                                         |       |        |
|             |          |         | % göre Cinsiyet | 4,7%            | 14,3%  | 7,0%                                 |                                         |       |        |
|             | Total    | Negatif | Count           | 43              | 14     | 57                                   |                                         |       |        |
|             |          |         | % ROS1'e göre   | 75,4%           | 24,6%  | 100,0%                               |                                         |       |        |
|             |          |         | % göre Cinsiyet | 100,0%          | 100,0% | 100,0%                               |                                         |       |        |
|             |          | ROS1    | Negatif         | Count           | 46     | 284                                  |                                         |       | 330    |
|             |          |         |                 | % ROS1'e göre   | 13,9%  | 86,1%                                |                                         |       | 100,0% |
|             |          |         |                 | % göre Cinsiyet | 97,9%  | 98,3%                                |                                         |       | 98,2%  |
| Kullanıyor  | Pozitif  |         | Count           | 1               | 5      | 6                                    |                                         |       |        |
|             |          |         | % ROS1'e göre   | 16,7%           | 83,3%  | 100,0%                               |                                         |       |        |
|             |          |         | % göre Cinsiyet | 2,1%            | 1,7%   | 1,8%                                 |                                         |       |        |
|             | Total    | Negatif | Count           | 47              | 289    | 336                                  |                                         |       |        |
|             |          |         | % ROS1'e göre   | 14,0%           | 86,0%  | 100,0%                               |                                         |       |        |
|             |          |         | % göre Cinsiyet | 100,0%          | 100,0% | 100,0%                               |                                         |       |        |
| ROS1        |          | Negatif | Count           | 87              | 296    | 383                                  |                                         |       |        |
|             |          |         | % ROS1'e göre   | 22,7%           | 77,3%  | 100,0%                               |                                         |       |        |
|             |          |         | % göre Cinsiyet | 96,7%           | 97,7%  | 97,5%                                |                                         |       |        |
|             | Total    | Pozitif | Count           | 3               | 7      | 10                                   |                                         |       |        |
|             |          |         | % ROS1'e göre   | 30,0%           | 70,0%  | 100,0%                               |                                         |       |        |
|             |          |         | % göre Cinsiyet | 3,3%            | 2,3%   | 2,5%                                 |                                         |       |        |
| Total       |          | Negatif | Count           | 90              | 303    | 393                                  |                                         |       |        |
|             |          |         | % ROS1'e göre   | 22,9%           | 77,1%  | 100,0%                               |                                         |       |        |
|             |          |         | % göre Cinsiyet | 100,0%          | 100,0% | 100,0%                               |                                         |       |        |

## ETİK KURUL KARARI

İÜC Tarih ve Sayı: 20/03/2019-24780



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı :59491012-604.01.02-  
Konu :Yüksek Lisans Öğrencisi  
Bio.Onur DÜLGER'in etik kurul  
kararı A-04

T.C.  
İstanbul Üniversitesi  
Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü  
Müdürlüğüne

İlgi :07.03.2019 tarih, 11947639-605.99-49122 sayılı yazı

Enstitüsünüz Moleküler Tıp Anabilim alı öğretim üyesi Prof.Dr.İlhan YAYLIM'ın danışmanlığında Yüksek Lisans Öğrencisi Bio.Onur DÜLGER'in yürütücülüğünde Prof.Dr.Ayşim Büge ÖZ'ün yardımcılığında "Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseriinde PD-L1 Ekspresyonu ile Sürücü Mutasyonlar (ALK,ROSİ ve EGFR) ve Histopatoloji Arasındaki İlişkinin Analizi" başlıklı Yüksek Lisans Tezi (RETROSPEKTİF) hakkında hakkında ilgi yazınız ve ekleri 19 Mart 2019 tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup,etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-İmzalı  
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR  
Başkan

e-İmzalı  
Prof. Dr. Muhlis Cem AR  
Dekan a.  
Dekan Yardımcısı

**NOT: Yönetmelik gereği Sonuç Raporunun Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna iletilmesi gerekmektedir.**

EK :  
1 dosya elden teslim edilecektir.

Doğrulamak için: <http://dogrulama.istanbul.edu.tr/enVision.sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BE5F09TMM>

Ayrıntılı bilgi için iritibat : Güler SOYDANER Dahili : 22300

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/ İSTANBUL

Tel : 0 (212) 414 30 00 Faks : 0 (212) 632 00 33

e-posta : ctfpersonel@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : www.istanbul.edu.tr

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.



|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                     |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| KARAR BİLGİLERİ | Karar No: A-04                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Tarih: 19 MART 2019 |
|                 | Prof.Dr.Ilhan YAYLIM'ın danışmanlığında Yüksek Lisans Öğrencisi Bio.Onur DÜLGER'in yürütücülüğünde Prof.Dr.Aysim Büge ÖZ'ün yardımcılığında yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliğiyle karar verilmiştir. |                     |

|                                                                  |                                  |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| ÇALIŞMA ESASI                                                    | İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR |                                  |

| ETİK KURUL ÜYELERİ                           |                                   |                                         |                                       |                                       |                            |                                       |                                       |                            |          |
|----------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------|
| Unvanı/Adı/Soyadı                            | Uzmanlık Alanı                    | Kurumu                                  | Cinsiyet                              |                                       | Araştırma İle İlgili       |                                       | Katılım *                             |                            | İmza     |
| Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR (Başkan)          | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları     | I.Ü.Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |          |
| Prof. Dr. Mehmet Faik ÖZÇELİK (Başkan Yard.) | Genel Cerrahi                     | I.Ü.Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |          |
| Prof. Dr. Muhlis Cem AR (Raportör)           | İç Hastalıkları Hematoloji        | I.Ü.Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |          |
| Prof. Dr. Zeki ÖNGEN                         | Kardiyoloji                       | I.Ü.Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |          |
| Prof. Dr. Mahmut Reha BAYAR                  | Ruh Sağlığı ve Hastalıkları       | I.Ü.Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |          |
| Prof. Dr. Öner SÜZER                         | Tıbbi Farmakoloji                 | I.Ü.Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |          |
| Prof. Dr. Nurten Uzun ADATEPE                | Nöroloji                          | I.Ü.Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |          |
| Prof. Dr. Hakkı Oktay SEYMEN                 | Fizyoloji                         | I.Ü.Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |          |
| Prof. Dr. Oktay DEMİRKİRAN                   | Anesteziyoloji ve Reanimasyon     | I.Ü.Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |          |
| Prof. Dr. Gülten DİNÇ                        | Tıp Tarihi ve Etik                | I.Ü.Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |          |
| Prof. Dr. Suphi VEHİD                        | Halk Sağlığı                      | T.C.Demiroğlu Bilim Üniversitesi        | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |          |
| Doç.Dr. Zeynep Hande TURNA                   | İç Hastalıkları Medikal Onkoloji  | I.Ü.Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |          |
| Doç.Dr.Mutlu NİYAZOĞLU                       | İç Hastalıkları End./Metb./Diabet | Haydarpaşa Eğitim Araştırma Hastanesi   | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |          |
| Avukat Ayfer DİKMEN                          | Ticaret ve Sağlık Hukuku          | Serbest Hukuk Bürosu                    | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |          |
| Zümrüt GAMLI                                 | Emekli Öğretmen                   | Sivil Üye                               | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | MAZERETİ |

\*:Toplantıda Bulunma

## GİRİŞİMSSEL OLMAYAN İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

|                  |                                                                                           |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| ETİK KURULUN ADI | Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu |
| AÇIK ADRES       | Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, 34303 Kocamustafapaşa Fatih İstanbul            |
| TELEFON          | +90 (212) 414 32 52; 414 30 00/22300                                                      |
| FAKS             | +90 (212) 632 00 40                                                                       |
| E-POSTA          | etfetik@istanbul.edu.tr                                                                   |

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                  |                                 |                                       |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| BAŞVURU BİLGİLERİ             | ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseriinde PD-L1 Ekspresyonu ile Sürücü Mutasyonları (ALK, ROS1 ve EGFR) ve Histopatoloji Arasındaki İlişkinin Analizi |                                 |                                       |
|                               | SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Bio. Onur Dülger                                                                                                                                 |                                 |                                       |
|                               | SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Moleküler Patoloji                                                                                                                               |                                 |                                       |
|                               | KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Prof. Dr. İlhan YAYLIM                                                                                                                           |                                 |                                       |
|                               | KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Moleküler Tıp                                                                                                                                    |                                 |                                       |
|                               | ARAŞTIRMA MERKEZİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Istanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı                                                |                                 |                                       |
|                               | ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Vakıf Gureba Cad 34093, Çapa, İstanbul                                                                                                           |                                 |                                       |
|                               | BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu                                                        |                                 |                                       |
|                               | DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                  |                                 |                                       |
|                               | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                  |                                 |                                       |
| UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI | UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/><br>DOKTORA TEZİ <input type="checkbox"/><br>YÜKSEK LİSANS TEZİ <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/><br>YANDAL UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/>                                                        |                                 |                                       |
| ARAŞTIRMANIN TÜRÜ             | <input type="checkbox"/> Anket çalışması<br><input checked="" type="checkbox"/> Retrospektif (geriye dönük) araştırma<br><input type="checkbox"/> Girişimsel (invaziv) olmayan klinik araştırma<br><input type="checkbox"/> Rutin tetkik ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle (kan, idrar, gövde, doku, görüntü gibi) yapılan çalışma<br><input type="checkbox"/> Hemşirelik faaliyetlerinin sınırı içerisinde yapılan araştırma<br><input type="checkbox"/> Vücut fizyolojisi çalışması<br><input type="checkbox"/> Antropometrik ölçümlere dayalı çalışma<br><input type="checkbox"/> Yaşam alışkanlıklarının değerlendirilmesi çalışması<br>DİĞER <input type="checkbox"/> Diğerisebelirtiniz: |                                                                                                                                                  |                                 |                                       |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>                                                                                                            | ULUSAL <input type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> |

|                          | Belge Adı                           | Tarihi | Versiyon Numarası | Dili                                                                                              |
|--------------------------|-------------------------------------|--------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                 |        |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                          | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ                   |        |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                          | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU |        |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                          | OLGU RAPOR FORMU                    |        |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                          | DİĞER                               |        |                   | Açıklama:                                                                                         |

## İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

### KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE PD-L1 EKSPRESYONU İLE SÜRÜCÜ MUTASYONLAR (ALK, ROS1, EGFR) VE HİSTOPATOLOJİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ANALİZİ

#### ORJİNALLİK RAPORU

|                   |                     |            |                  |
|-------------------|---------------------|------------|------------------|
| % <b>7</b>        | % <b>4</b>          | % <b>2</b> | % <b>5</b>       |
| BENZERLİK ENDEKSİ | İNTERNET KAYNAKLARI | YAYINLAR   | ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ |

#### BİRİNCİL KAYNAKLAR

|          |                                                                                      |             |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>1</b> | Submitted to Konya Necmettin Erbakan University<br>Öğrenci Ödevi                     | % <b>2</b>  |
| <b>2</b> | docplayer.biz.tr<br>İnternet Kaynağı                                                 | % <b>1</b>  |
| <b>3</b> | Submitted to Istanbul University<br>Öğrenci Ödevi                                    | <% <b>1</b> |
| <b>4</b> | "Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015<br>Yayın | <% <b>1</b> |
| <b>5</b> | www.tkd-online.org<br>İnternet Kaynağı                                               | <% <b>1</b> |
| <b>6</b> | www.istanbulsaglik.gov.tr<br>İnternet Kaynağı                                        | <% <b>1</b> |
| <b>7</b> | "Abstracts", Journal of Thoracic Oncology, 2009<br>Yayın                             | <% <b>1</b> |

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

|                 |                       |                 |            |
|-----------------|-----------------------|-----------------|------------|
| <b>Adı</b>      | Onur                  | <b>Soyadı</b>   | Dülger     |
| <b>Doğ.Yeri</b> | Keçiören/Ankara       | <b>Doğ.Tar.</b> | 23.03.1988 |
| <b>Email</b>    | onurdulger0@gmail.com | <b>Uyruğu</b>   | T.C.       |

### Eğitim Düzeyi

|                 | Mezun Olduğu Kurumun Adı            | Mez. Yılı |
|-----------------|-------------------------------------|-----------|
| <b>Doktora</b>  |                                     |           |
| <b>Yük.Lis.</b> | Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi | 2011      |
| <b>Lisans</b>   | Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi | 2009      |
| <b>Lise</b>     | Süleyman Nazif Lisesi               | 2005      |

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

|    | Görevi  | Kurum                            | Süre (Yıl - Yıl) |
|----|---------|----------------------------------|------------------|
| 1. | Biyolog | İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa | 2013-halen       |
| 2. | Biyolog | Haseki Genetik Tanı Merkezi      | 2012-2013        |
| 3. |         |                                  | -                |

| Yabancı Dilleri | Okuduğunu Anlama* | Konuşma* | Yazma* | KPDS/ÜDS Puanı | (Diğer) Puanı |
|-----------------|-------------------|----------|--------|----------------|---------------|
| İngilizce       | Çok iyi           | Orta     | Orta   | 77,5           |               |
|                 |                   |          |        |                |               |

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

|                      | Sayısal | Eşit Ağırlık | Sözel |
|----------------------|---------|--------------|-------|
| <b>LES Puanı</b>     | 72,8    |              |       |
| <b>(Diğer) Puanı</b> |         |              |       |

### Bilgisayar Bilgisi

| Program | Kullanma becerisi |
|---------|-------------------|
|         |                   |
|         |                   |
|         |                   |

### Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

### Özel İlgi Alanları (Hobileri):