

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

ERKEN EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ
HASTALARINDA SERUM sPD-1 VE sPD-L1 DÜZEYLERİNİN
KLİNİK, PATOLOJİK ÖZELLİKLER VE LENF NODU
METASTAZI İLE KORELASYONU

Dr. Burcu ANCIN

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2020

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**ERKEN EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ
HASTALARINDA SERUM sPD-1 VE sPD-L1 DÜZEYLERİNİN
KLİNİK, PATOLOJİK ÖZELLİKLER VE LENF NODU
METASTAZI İLE KORELASYONU**

Dr. Burcu ANCIN

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Metin DEMİRCİN**

ANKARA

2020

ETİK ONAY SAYFASI

“Erken Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarında Serum sPD-1 ve sPD-L1 Düzeylerinin Klinik, Patolojik Özellikler Ve Lenf Nodu Metastazı İle Korelasyonu” başlıklı proje önerisi T.C. Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nda değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucu 2 Nisan 2019 tarih ve GO 19/266 karar numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

ONAY

Erken Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarında Serum sPD-1 ve sPD-L1 Düzeylerinin Klinik, Patolojik Özellikler Ve Lenf Nodu Metastazı İle Korelasyonu.

Araş. Gör. Dr. Burcu ANCIN.

Bu çalışma, 3 Aralık 2018 tarihinde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı akademik kurul toplantısında, 19185188- 000 sayılı karar ile, Araş. Gör. Dr. Burcu Ancın'ın uzmanlık tezi olarak kabul edilmiş ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı onayına sunulmuştur.

Prof. Dr. Metin DEMİRCİN

Tez Danışmanı

Hacettepe Üniversitesi

Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Rıza DOĞAN

Hacettepe Üniversitesi

Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Erkan DİKMEN

Hacettepe Üniversitesi

Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Bu çalışma, 20 Ağustos 2019 tarihinde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'nın 65420943-900 sayılı kararı ile Araş. Gör. Dr. Burcu Ancın'ın uzmanlık tezi olarak onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bülent ALTUN

Hacettepe Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Türkiye'nin en köklü üniversite hastanelerinden biri olan Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nin Göğüs Cerrahisi Kliniği'nde uzmanlık eğitimi almış olmanın mutluluğu ve gururunu taşımaktayım.

Eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübeleriyle bana her zaman yol gösteren, desteğini esirgemeyen, saygıdeğer tez danışmanı hocam Prof. Dr. Metin Demircin'e,

Çalışma disiplini ve bilgisiyle ufkumu aydınlatan ve eğitimimin her safhasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Rıza Doğan'a,

Eğitimim süresince bilgi, deneyim ve emeklerini esirgemeyen, hoşgörüsüyle her zaman bana yol gösteren kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Erkan Dikmen'e

Varlıklarıyla bana güven veren, eğitimime katkılarını asla unutamayacağım sevgili abilerim Doç. Dr. Ulaş Kumbasar ve Uzm. Dr. Serkan Uysal'a

Tezime yapmış olduğu çok değerli katkılarından ve sonsuz destek ve anlayışından dolayı Sayın Prof. Dr. Zeynep Sarıbaş'a

Asistanlık süresince, zorlukları, sevinci, heyecanı, üzüntüyü birlikte yaşadığımız, her zorluğu beraber çalışarak aştığımız değerli meslektaşlarım, sevgili dostlarım, Dr. Yiğit Yılmaz ve Dr. Mesut Melih Özercan'a,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığımız Kalp ve Damar Cerrahisi bölümünün; eğitimime ve hayatıma sonsuz katkılarda bulunan saygıdeğer öğretim üyelerine ve dost olarak kazandığım tüm uzman ve asistanlarına,

Tezime olan destekleri için Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne ve asistanlığım boyunca kliniğimizde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm hemşire, sekreter ve sağlık personeline,

Sonsuz sevgileri ile hayatımın her aşamasında yanımda olan annem Prof. Dr. Nilgün Ancın ve kardeşim Av. Burak Ancın'a,

Ve bugünü görmeyi çok isteyen ancak genç yaşta kaybettiğim, kızı olmaktan gurur duyduğum sevgili babam Cihat Ancın'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Burcu Ancın

ÖZET

Dr. Burcu Ancın. Erken Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarında Serum sPD-1 ve sPD-L1 Düzeylerinin Klinik, Patolojik Özellikler ve Lenf Nodu Metastazı İle Korelasyonu. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Uzmanlık Tezi. Ankara. 2020.

Kanser; insidansı ve mortalitesi dünya çapında hızla artmakta olan önemli bir sağlık sorunudur. İmmün sistem tarafından kanser hücrelerinin tanınmasını, kanser hücreleri ile normal hücrelerin ayırt edilmesini sağlayan antijenlerin bulunması ile kanser immünoterapisinde önemli gelişmeler sağlanmıştır. Tümör hücreleri ve tümör mikroçevresindeki hücreler, yüksek miktarlarda Programlanmış Hücre Ölümü Ligandı 1 (PD-L1) eksprese etmektedirler. Bu PD-L1'ler; Programlanmış Hücre Ölümü Proteini 1 (PD-1) ile etkileşerek immüsupresyona neden olurlar. Günümüzde; çözünebilir formda olan soluble PD-1 (sPD-1) ve soluble PD-L1'in (sPD-L1) serum düzeylerinin, tanıda kolaylık sağlayabilecek biyobelirteçler olabileceğini ve tümörlerde prognoz tahmininde kullanılabileceğini gösteren çalışmalar yapılmaya başlanmıştır ve sayıları hızla artmaktadır. Akciğer kanseri; en sık tanı konulan ve en yüksek mortaliteye sahip olan kanser türüdür. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tümör hücreleri ve tümör mikroçevresindeki hücreler, yüksek miktarlarda PD-L1 eksprese etmektedirler. Çalışmamızda; erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerini ölçerek, klinik ve patolojik özellikler ve lenf nodu metastazı ile ilişkisini göstermek ve preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerini rezeksiyon sonrası değerleri ile karşılaştırmak amaçlandı. Ayrıca küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan ve kanser olmayan hastalar arasındaki serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeyleri arasında anlamlı fark olup olmadığına bakıldı.

Çalışmamıza 37 küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgusu hasta grubu olarak ve 15 benign akciğer hastası kontrol grubu olarak dahil edildi. Hasta grubunda preoperatif sPD-1 ($p=0,001$) ve preoperatif sPD-L1 ($p=0,001$) değerinin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu. Cerrahi rezeksiyon yapıldıktan sonra bir aylık takibi esnasında alınan postoperatif 1.gün, postoperatif

7.gün ve postoperatif 30. gün serum sPD-1 ($p=0,007$) ve sPD-L1 ($p=0,001$) düzeylerinin istatistiksel anlamlı olarak düştüğü görüldü. Ameliyat öncesi ve postoperatif 30. gün serum sPD-1 değeri ile tümör boyutu arasında aynı yönlü anlamlı korelasyon olduğu görüldü. T2 tümörlerde T1 tümörlere göre preoperatif sPD-1 düzeyinin daha yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,025$). T kategorisi büyüdükçe preoperatif sPD-L1 düzeyinin de arttığı görüldü ($p=0,035$). Plevra invazyonu olanların cerrahi rezeksiyon öncesi sPD-L1 değerinin, invazyon olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,001$). Plevral invazyon olanlarda sPD-1 değerleri ise olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlıya yakın olarak yüksek bulundu ($p=0,088$). N kategorisi arttıkça preoperatif sPD-L1 değerlerinin de arttığı görüldü ($p=0,043$). T2 kategorisinde T1'ye göre postoperatif 30. gün PD-1 düzeyinin daha yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,024$). Plevra invazyonu olanlar ile olmayanlar arasında postoperatif 30. gün sPD-L1 değerinin, invazyon olmayanlara göre daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,001$). N kategorisi arttıkça postoperatif 30. gün sPD-L1 değerlerinin de arttığı görüldü ($p=0,034$).

Literatürde erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin klinik ve patolojik özellikler ve lenf nodu metastazı ile ilişkisini gösteren ve cerrahi rezeksiyon öncesi ve sonrası değerlerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Her ne kadar çalışmamız kısıtlı sayıda vaka içermekte ise de, bu bulgular ışığında sPD-1 ve sPD-L1'in akciğer kanseri taraması, evresinin tahmini ve postoperatif lokal nüks veya metastaz açısından takibinde biyobelirteç olarak kullanılabileceğini, ekonomik açıdan da ülkemize katkısı olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), soluble programlanmış hücre ölümü proteini 1 (sPD-1), soluble programlanmış hücre ölümü ligandı 1 (sPD-L1)

Destekleyen Kuruluş: T.C. Hacettepe Üniversitesi bilimsel Araştırma Koordinasyon Birimi, Tez Projesi, Proje No: TTU-2019-18220

ABSTRACT

Burcu Ancin, MD. The Correlation of Serum sPD-1 and sPD-L1 Levels with Clinical, Pathological Characteristics and Lymph Node Metastasis in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer Patients. Hacettepe University Faculty of Medicine. General Thoracic Surgery Proficiency Thesis. Ankara. 2020. Cancer is an important health issue, with rapidly increasing incidence and mortality worldwide. Significant advances have been achieved in cancer immunotherapy with the discovery of antigens that enable cancer cells to be recognized by the immune system and to be differentiated from normal cells. Tumor cells and cells in the tumor microenvironment express high amounts of Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1). These PD-L1s interact with Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1), causing immunosuppression. Today, studies have been conducted showing that serum levels of soluble forms of PD-1 (sPD-1) and PD-L1 (sPD-L1) can be biomarkers that can facilitate diagnosis and can be used for predicting prognosis of tumors, and the number of these studies is rapidly increasing. Lung cancer is the most common type of diagnosed cancer with the highest mortality. In non-small cell lung cancer, tumor cells and cells in the tumor microenvironment express high amounts of PD-L1. The aim of our study was to demonstrate the correlation of serum sPD-1 and sPD-L1 levels with clinical and pathological characteristics and lymph node metastasis by measuring their levels in patients with early-stage non-small cell lung cancer, and to compare preoperative serum sPD-1 and sPD-L1 levels with the post-resection values. Moreover, it was also studied whether there was a significant difference between patients with non-small cell lung cancer and patients without cancer in terms of serum sPD-1 and sPD-L1 levels.

Our study included 37 non-small cell lung cancer patients as the patient group and 15 benign lung cancer patients as the control group. The preoperative sPD-1 ($p=0.001$) and sPD-L1 ($p=0.001$) values of the patient group were statistically significantly higher than those of the control group. There was a statistically significant decrease in serum levels of sPD-1 ($p=0.007$) and sPD-L1 ($p=0.001$) on the

postoperative days 1, 7 and 30 during the one-month follow-up after surgical resection. There was a significant positive correlation between the preoperative and postoperative 30-day serum sPD-1 values and tumor size. The preoperative sPD-1 level was higher in T2 tumors than in T1 tumors ($p=0.025$). The preoperative sPD-L1 level increased as the T category increased ($p=0.035$). The pre-surgical resection sPD-L1 value of those with pleural invasion was significantly higher compared to those without invasion ($p=0.001$). Whereas, the sPD-1 values of those with pleural invasion were almost statistically significantly higher than the values of the group without invasion ($p=0.088$). The preoperative sPD-L1 values increased as the N category increased ($p=0.043$). In the T2 category, the postoperative 30-day PD-1 level was higher compared to T1 category ($p=0.024$). The postoperative 30-day sPD-L1 value of those with pleural invasion was higher compared to those without invasion ($p=0.001$). The postoperative 30-day sPD-L1 value increased as the N category increased ($p=0.034$).

In the literature, there is no study demonstrating the correlation of serum sPD-1 and sPD-L1 levels with clinical and pathological characteristics and lymph node metastasis in patients with early-stage non-small cell lung cancer and comparing the pre- and post-surgical resection values of sPD-1 and sPD-L1. Despite the limited sample size of our study, in the light of these results, we are of the opinion that sPD-1 and sPD-L1 can be used as a biomarker for lung cancer screening, prediction of its stage and follow-up for postoperative local recurrence or metastasis, and may economically contribute to our country.

Keywords: non small cell lung cancer (NSCLC), soluble programmed cell death protein 1 (sPD-1), soluble programmed cell death ligand 1 (sPD-L1)

Supported by Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit,
Project Number: TTU-2019-18220

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ETİK ONAY SAYFASI	iii
ONAY	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	x
KISALTMALAR	xiii
ŞEKİLLER	xv
TABLolar	xvii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1 AKCİĞER KANSERİ	4
2.2 AKCİĞER KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ	4
2.3 AKCİĞER KANSERİ ETİYOLOJİSİ	6
2.3.1 Sigara ve Diğer Tütün Ürünleri	6
2.3.2 Mesleki ve Çevresel Maruziyet	7
2.3.3 Genetik Faktörler	8
2.3.4 Non Neoplastik Akciğer Hastalıkları	8
2.3.5 Diğer Nedenler	8
2.4 AKCİĞER KANSERİ HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMA	9
2.4.1 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri	13
2.4.2 Küçük Hücreli Akciğer Kanseri	14
2.5 KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE EVRELEME	15

2.6 AKCİĞER KANSERİNDE TANI	21
2.6.1 Semptom Ve Bulgular	21
2.6.2 Non İnvaziv Tanı Yöntemleri	23
2.6.3 İnvaziv Tanı Yöntemleri	27
2.7 KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE TEDAVİ	27
2.7.1 Evre I ve Evre II KHDAK' de Tedavi	28
2.7.2 Evre III KHDAK' de Tedavi	28
2.7.3 Superior Sulkus Tümörlerinde Tedavi	28
2.7.4 Evre VI KHDAK' de Tedavi	29
2.8 TÜMÖR VE İMMÜN SİSTEM	30
2.8.1 TÜMÖRE KARŞI İMMÜN YANIT	30
2.8.2 İmmün Kontrol Noktaları Ve Kanser İmmünoterapisi	35
2.8.3 Programlanmış Hücre Ölümü Proteini 1	37
(Programmed Cell Death Protein 1, PD1) ve	
Programlanmış Hücre Ölümü Ligandı 1	
(Programmed Cell Death Ligand 1, PD-L1) Yolağı	
2.8.4 PD-1 / PD-L1 Yolağı ve İmmünoterapi	39
2.8.5 PD-1 / PD-L1 Yolağı ve Küçük Hücreli Dışı Akciğer	40
Kanseri	
2.8.6 Soluble PD-1 (sPD-1) ve Soluble PD-L1 (sPD-L1)	42
3. BİREYLER VE YÖNTEM	43
3.1 ETİK KURUL ONAYI	43
3.2 OLGULARIN SEÇİMİ	43
3.3 VERİLERİN TOPLANMASI	44
3.4 ÇALIŞMA PROTOKOLÜ ve SERUM ÖRNEKLERİNİN	45
TOPLANMASI	

3.5 sPD-1 ve sPD-L1 DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ	45
3.6 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	47
4. BULGULAR	48
5. TARTIŞMA	76
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	89
7. KAYNAKLAR	95

KISALTMALAR

cm	Santimetre
gr	Gram
ALK	Anaplastik Lenfoma Kinaz
APC	Antijen Sunan Hücre (Antigen Presenting Cell)
BAL	Bronkoalveoler Lavaj
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CA19-9	Karbohidrat Antijen 19-9 (Carbohydrate antigen 19-9)
CEA	Karsinoembriyonik Antijen (Carcinoembryonic antigen)
CRAB	Cancer Research And Biostatistics
CTL	Sitotoksik T Lenfositler
CTLA-4	Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Antijen-4
CXCL10	İnterferon-İnducible Protein-10 (IP-10)
CXCL11	İnterferon-İnducible T Cell Kemoatraktant (I-TAC)
CXCL9	Monokine Induced By İnterferon Gamma (MIG)
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBUS-TBNA	Endobronşiyal Ultrasonografi Eşliğinde Transbronşiyal İğne Aspirasyonu
EGFR	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
ELISA	Enzim Bağlı İmmünosorbent Yöntemi (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)
EUS-NA	Endoskopik Ultrasonografi Eşliğinde İğne Aspirasyonu
FDA	Amerikan Gıda Ve İlaç Dairesi (<i>Food And Drug Administration</i>)
Globocan	Global Cancer Observatory
IASLC	Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği (International Association For The Study Of Lung Cancer)
IFN γ	İnterferon Gamma
IL-12	İnterlökin-12
KHAK	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
M	Metastaz
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
N	Lenf Nodu
NK	Doğal Öldürücü Hücreler (National Killer Cells)
NSE	Nöron Spesifik Enolaz
PAH	Polisiklik Aromatik Hidrokarbon
PD-1	Programlanmış Hücre Ölümü Proteini 1 (Programmed Cell Death Protein 1)
PD-L1	Programlanmış Hücre Ölümü Ligandı 1 (Programmed Cell Death Ligand 1)
PET-BT	Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi
RCC	Renal Hücreli Karsinom
RT	Radyoterapi
SBRT	Stereotaktik Vücut Radyoterapisi (Stereotactic Body Radiation Therapy)
sPD-1	Soluble Programlanmış Hücre Ölümü Proteini 1
sPD-L1	Soluble Programlanmış Hücre Ölümü Ligandı 1
T	Tümör
TBİAB	Transbronşial İğne Aspirasyon Biyopsisi
TCR	T Hücre Reseptörleri
TH1	Tümöre Özgül Tip 1 Yardımcı T Hücreleri (CD4+, T Helper-1)
TNF	Tümör Nekrotize Edici Faktör
TNM	Tümör Nod Metastaz
TPA	Doku Polipeptid Antijeni
TTİAB	Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
VATS	Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi (Video Assisted Thoracoscopic Surgery)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1	2018 yılında dünyada yeni tanı alan kanser vakalarının dağılımı	5
Şekil 2.2	2018 yılında Türkiye’de yeni tanı alan kanser vakalarının dağılımı	5
Şekil 2.3	Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği’nin lenf nodu haritası	18
Şekil 2.4	Tümör immün düzenlemesinin üç fazı	31
Şekil 2.5	Kanser immün düzenleme sürecinin eliminasyon aşamasının dört fazının şematik görünümü	33
Şekil 2.6	Antijen sunan hücre (APC) ve T hücre arasındaki, antijene T hücre yanıtını düzenleyen çeşitli ligand reseptör etkileşimleri	36
Şekil 2.7	PD-L1-eksprese eden hücrelerin tümör bağışıklığını baskılamak için kullandığı mekanizmalar	38
Şekil 2.8	PD-1 ve PD-L1 inhibitörlerinin etki mekanizmaları	39
Şekil 2.9	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tümör hücresi membranı ve PD-1, PD-L1, Anti PD-1 ve Anti PD-L1’in ilişkisinin şematik gösterimi	41
Şekil 4.1	Hasta ve kontrol gruplarına ait preoperatif serum sPD-1 değerleri	49
Şekil 4.2	Hasta ve kontrol gruplarına ait preoperatif serum sPD-L1 değerleri	50
Şekil 4.3	Hasta grubunda ortalama sPD-1 değerlerinin preoperatif, postoperatif 1.gün, postoperatif 7.gün ve postoperatif 30.gün ölçümlerindeki değişimi	51

Şekil 4.4	Hasta grubunda ortalama SPD-L1 değerlerinin preoperatif, postoperatif 1.gün, postoperatif 7.gün ve postoperatif 30.gün ölçümlerindeki değişimi	52
Şekil 4.5	Tümör büyüklüğü ve preoperatif SPD-1 arasındaki ilişkinin grafiksel gösterimi	55
Şekil 4.6	Hasta grubunun 8.TNM sınıflandırmasının T kategorisine göre dağılımı	60
Şekil 4.7	Hasta grubunda 8.TNM sınıflandırmasının T kategorisine göre preoperatif ortalama serum SPD-1 ve SPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması	62
Şekil 4.8	Hasta grubunun 8.TNM sınıflandırmasının N kategorisine göre dağılımı	64
Şekil 4.9	Hasta grubunda 8.TNM sınıflandırmasının N kategorisine göre preoperatif ortalama serum SPD-1 ve SPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması	64
Şekil 4.10	Tümör büyüklüğü ve postoperatif 30. gün serum SPD-1 arasındaki ilişkinin grafiksel gösterimi	66
Şekil 4.11	Hasta grubunda 8.TNM sınıflandırmasının T kategorisine göre postoperatif 30. gün ortalama serum SPD-1 ve SPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması	72
Şekil 4.12	Hasta grubunda 8.TNM sınıflandırmasının N kategorisine göre postoperatif 30. gün ortalama serum SPD-1 ve SPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması	74

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1	Dünya Sağlık Örgütü 2015 Akciğer Tümörleri Sınıflaması	10
Tablo 2.2	Sekizinci TNM evreleme sistemi-1	16
Tablo 2.3	Sekizinci TNM evreleme sistemi-2	17
Tablo 2.4	Lenf nodlarının sınıflandırılması, isimlendirilmesi ve anatomik lokalizasyonları	19
Tablo 4.1	Hasta grubunun ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaş dağılımları	48
Tablo 4.2	Preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 değerlerinin hasta ve kontrol grupları arasındaki düzeylerinin karşılaştırılması	49
Tablo 4.3	Hasta grubunda sPD-1 ve sPD-L1 değerlerinin preoperatif, postoperatif 1.gün, postoperatif 7.gün ve postoperatif 30.gün ölçümlerindeki değişim	51
Tablo 4.4	Hasta grubunda cinsiyete göre preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması	53
Tablo 4.5	Preoperatif sPD-1 ve sPD-L1 değerlerinin hastaların klinik özellikleri ve labaratuvar bulguları ile korelasyonu	54
Tablo 4.6	Preoperatif sPD-1 ve sPD-L1 değerlerinin hastaların preoperatif CRP değerleri ile karşılaştırılması	55
Tablo 4.7	Hasta grubunda neoadjuvan kemoterapi durumuna göre preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması	56
Tablo 4.8	Hasta grubunda sigara kullanım öyküsüne göre preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması	57
Tablo 4.9	Hasta grubunda içilen sigara miktarına göre (paket/yıl) preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması	57

Tablo 4.10	Hasta grubunda hastaların ek hastalıklarına göre preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması	58
Tablo 4.11	Hasta grubunda KHDAK histopatolojik tipi ile preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin ilişkisi	59
Tablo 4.12	Hasta grubunda 8.TNM sınıflandırmasının T kategorisine göre preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması	61
Tablo 4.13	Hasta grubunda tümörün 8.TNM sınıflandırmasının T 1-2 ve T 3 kategorisine göre preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması	61
Tablo 4.14	Hasta grubunda tümörün plevra invazyonu varlığına göre preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması	63
Tablo 4.15	Hasta grubunda tümörün 8.TNM sınıflandırmasının N kategorisine göre preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması	65
Tablo 4.16	Hasta grubunda cinsiyete göre postoperatif 30. gün serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması	65
Tablo 4.17	Postoperatif 30. gün sPD-1 ve sPD-L1 değerlerinin hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları ile korelasyonu	67
Tablo 4.18	Postoperatif 30. gün sPD-1 ve sPD-L1 değerlerinin hastaların postoperatif 30. gün CRP değerleri ile karşılaştırılması	68
Tablo 4.19	Hasta grubunda sigara kullanım öyküsüne göre postoperatif 30. gün serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması	68

Tablo 4.20	Hasta grubunda neoadjuvan kemoterapi durumuna göre postoperatif 30. gün serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması	69
Tablo 4.21	Hasta grubunda hastaların ek hastalıklarına göre postoperatif 30. gün serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması	70
Tablo 4.22	Hasta grubunda KHDAK histopatolojik tipi ile postoperatif 30. gün serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin ilişkisi	71
Tablo 4.23	Hasta grubunda 8.TNM sınıflandırmasının T kategorisine göre postoperatif 30. gün serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması	72
Tablo 4.24	Hasta grubunda tümörün 8.TNM sınıflandırmasının T 1-2 ve T 3 kategorilerine göre postoperatif 30. gün serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması	73
Tablo 4.25	Hasta grubunda tümörün plevra invazyonu varlığına göre postoperatif 30. gün serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması	73
Tablo 4.26	Hasta grubunda tümörün 8.TNM sınıflandırmasının N kategorisine göre postoperatif 30. gün serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması	75

1. GİRİŞ

Kanser; insidansı ve mortalitesi dünya çapında hızla artmakta olan önemli bir sağlık sorunudur. Küresel kanser hastası sayısının, 2008 yılında 12.7 milyon iken, 2030 yılına gelindiğinde %60'lık bir artış göstererek 20.3 milyon olacağı öngörülmektedir (1).

Akciğer kanseri; en sık tanı konulan (tüm kanser vakalarının %11.6'sı) ve en yüksek mortaliteye sahip olan (toplam kanser ölümlerinin %18,4'ü) kanser türüdür (2). Akciğer kanserleri temel olarak; küçük hücreli dışı akciğer karsinomları (tüm akciğer kanserlerinin% 85'i) ve küçük hücreli akciğer karsinomu (tüm akciğer kanserlerinin %15'i) olmak üzere iki ana histolojik gruba ayrılırlar. Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri ise başlıca; adenokarsinom, yassı epitel hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom olmak üzere alt tiplere ayrılır. Akciğer kanserlerinin aynı alt gruplarında bile histolojik ve moleküler olarak farklılıklar mevcuttur (3).

Evreleme; kanserin anatomik özelliklerine ve bu özelliklere sahip hastaların benzer sağ kalımlarına dayanarak kanserin derecesini tanımlar. Tedavi planlaması, prognoz tahmini, tedavi yönteminin belirlenmesi ve klinik araştırmaların sonuçlarının karşılaştırılması için kullanılır (4). Küçük hücreli dışı akciğer kanseri evrelemesinde, kanseri primer tümör (T), bölgesel lenf nodları (N) ve metastatik tutulum (M) durumuna göre sınıflandıran bir sistem (TNM) kullanılmaktadır (5).

Son 10 yıl içinde akciğer kanserlerinin tedavisinde önemli gelişmeler olmuştur. Akciğer kanseri tedavisinde cerrahi rezeksiyon, kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi gibi prosedürler hastalığın evresine uygun olarak kullanılmaktadır. Evreleme ile erken ve geç dönemde tanı konulan olguları birbirinden daha iyi ayırmak imkanı olmuş ve geçmiş yıllarda inoperabl olarak kabul edilen bir çok olguya cerrahi şansı verilmiştir. (6).

Kanser hücrelerinde meydana gelen sayısız genetik ve epigenetik değişiklik, tümör hücrelerinde çok sayıda antijenin ortaya çıkmasına neden olur. Bu sayede, immün sistem tarafından bu hücreler tanınır ve kanser hücreleri ile normal hücreler ayırt edilir (7). İmmün sistemin bu şekilde kullandığı çeşitli antijenlerin bulunması ile

kanser immünoterapisinde önemli gelişmeler sağlanmıştır. Kanseri tedavi etmek için kendi biyolojimizi kullanmak onkolojide devrim niteliğinde bir fikir olarak görülmektedir (8).

İmmünoterapi ile ilgili yapılan çalışmaların artması ile beraber son yıllarda pek çok yeni immün kontrol noktası keşfedilmiştir. Programlanmış Hücre Ölümü Proteini 1 (Programmed Cell Death Protein 1, PD1), kanser hastalarının tedavisinde en yararlı immün kontrol noktalarından biridir ve PD-1 / PD-L1 yolağını hedefleyen birçok ilaç klinik kanser tedavisi için onaylanmıştır. PD-1, CD28 ailesine aittir ve T lenfositler, B lenfositler, dendritik hücreler, makrofajlar ve Natural Killer hücreler (Doğal Öldürücü hücreler, NK hücreler) tarafından eksprese edilir. Programlanmış Hücre Ölümü Ligandı 1 (Programmed Cell Death Ligand 1, PD-L1), PD-1'in ligandıdır ve antijen sunan hücreler, normal doku hücreleri ve kanser hücreleri tarafından eksprese edilir (9).

Kanser hücrelerinin sitoplazmasında ve plazma zarında PD-L1 bulmaktadır. Ancak tüm kanser türleri veya bir kanserin içerisindeki tüm hücreler PD-L1 eksprese etmez. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde, malign melanomda, renal hücreli kanserde, mide kanserinde, hepatosellüler kanserde ve ayrıca çeşitli lösemiler ve multipl miyelom benzeri hastalıklarda PD-L1 eksprese edilmektedir (10).

Tümör hücreleri ve tümör mikroçevresindeki diğer hücreler, yüksek miktarlarda PD-L1 eksprese edebilirler. Bu PD-L1'ler, PD-1 ile etkileşerek immunsupresyona neden olurlar. PD-L1 eksprese eden hücreler, tümör immün sistemini baskılamak için çok sayıda mekanizma kullanırlar. Örneğin; PD-L1 pozitif tümör hücreleri ve antijen sunan hücreler; T hücrelerinde apoptozu, enerjisi, T hücrelerinin fonksiyonel tükenmesini ve T hücrelerinden IL-10 üretimini indüklerler. Dendritik hücrelerin supresyonuna aracılık eder ve regülatuar T hücrelerin farklılaşmasına neden olurlar. Ayrıca PD-L1 tümör hücreleri üzerinde moleküler bir kalkan görevi görür ve tümör hücrelerini sitotoksik T lenfositler (CTL) ile lizisten korur (11).

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri vakalarının %19-100'ünde anormal PD-L1 ekspresyonu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Kanser hücreleri ve bu

hücrelere komşu parankim hücreleri karşılaştırıldığında, PD-L1 ekspresyonunun belirgin bir biçimde arttığı görülmüştür. Bu artmış ekspresyonun, kötü prognoz ile ve azalmış genel sağkalım süreleri ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (12).

İmmün düzenleme yollarındaki çok sayıda kostimülatör molekülün iki ayrı ekspresyon formu mevcuttur. Bunlar membrana bağlı form ve soluble yani çözünür formdur. Çözünür PD-1 ve PD-L1 formlarının da varlığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmalarda ayrıca, solubl Programlanmış Hücre Ölümü Proteini 1 (sPD-1) ve solubl Programlanmış Hücre Ölümü Ligandı 1 (sPD-L1) 'in kandaki ölçülen seviyelerinin, kanser hastalarının klinikopatolojik özellikleri, tedavi yanıtı ve sağkalım sonuçlarının tahmininde yararlı olduğu gösterilmiştir (13).

Günümüzde; çözünebilir formda olan PD-1 ve PD-L1'in serum düzeylerinin, tanıda kolaylık sağlayabilecek biyobelirteçler olabileceğini ve tümörlerde prognoz tahmininde kullanılabileceğini gösteren çalışmalar yapılmaya başlamıştır ve sayıları hızla artmaktadır (14).

Çalışmamızda; erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerini ölçerek, klinik ve patolojik özellikler ve lenf nodu metastazı ile ilişkisini göstermeyi ve preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerini rezeksiyon sonrası değerleri ile karşılaştırmayı amaçladık. Ayrıca küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan ve kanser olmayan hastalar arasındaki serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeyleri arasında anlamlı fark olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

İmmünoterapi ve immün kontrol noktalarına etkili tedavi yöntemlerinin, son on yılda kanser hastalarının tedavisinde kullanılmaya başlaması ile bu alanda yapılan çalışmaların sayısında büyük bir artış olmuştur. Literatürde KHDAK olgularında sPD-1 ve sPD-L1 değerlerinin incelendiği sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin klinik ve patolojik özellikler ve lenf nodu metastazı ile ilişkisini gösteren ve cerrahi rezeksiyon öncesi ve sonrası değerlerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Yaptığımız bu çalışma ile tıp bilimine ve göğüs cerrahisine katkıda bulunmayı hedefliyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 AKCİĞER KANSERİ

Primer akciğer kanseri tanımı; trakeobronşiyal ağaç ve akciğer parankiminde yer alan ve matür hücrelere farklılaşma yeteneğine sahip olan hücrelerin, kontrolsüz çoğalmasından kaynaklanan neoplazmi ifade etmektedir. Bu anormal hücreler, normal akciğer hücrelerinin işlevlerini yerine getiremez ve sağlıklı akciğer dokusuna dönüşemezler. Anormal yapıda olan hücreler büyüdükçe tümör oluşturarak akciğerin fonksiyonunu bozabilirler (15).

2.2 AKCİĞER KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Kanser; insidansı ve mortalitesi dünya çapında hızla artmakta olan önemli bir sağlık sorunudur. Küresel kanser hastası sayısının, 2008 yılında 12.7 milyon iken, 2030 yılına gelindiğinde %60'lık bir artış göstererek 20.3 milyon olacağı öngörülmektedir (1) .

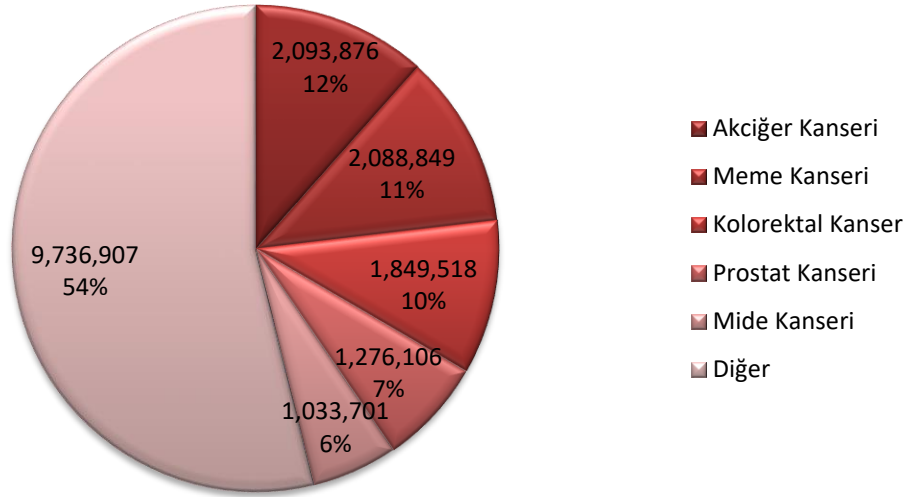
Akciğer kanseri; en sık tanı konulan (tüm kanser vakalarının %11.6'sı) (Şekil 2.1) ve en yüksek mortaliteye sahip olan (toplam kanser ölümlerinin %18,4'ü) kanser türüdür (2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2016 yılında yayınlanan dünyada en sık ölüme yol açan 10 neden içerisinde; iskemik kalp hastalığı, inme, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, alt solunum yolu enfeksiyonları ve Alzheimer hastalığı ve diğer demans nedenlerinden sonra altıncı sırada akciğer kanseri yer almaktadır (16).

Cinsiyete göre değerlendirildiğinde, akciğer kanseri erkeklerde en sık teşhis edilen kanserdir ve kansere bağlı mortalitenin en önde gelen nedenidir. Akciğer kanserini insidans açısından prostat kanseri ve kolorektal kanserler, mortalite açısından ise karaciğer ve mide kanseri takip eder. Kadınlarda ise en sık teşhis edilen ve kansere bağlı mortalitenin önde gelen nedeni meme kanseridir (2).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2018 Globocan (Global Cancer Observatory) Türkiye verilerine bakıldığında; 2018 yılında 34.703 yeni akciğer kanseri hastasının tanı aldığı görülmektedir ve bu tanı alan tüm kanser hastalarının %16,5'ini oluşturmaktadır (Şekil 2.2) (17).

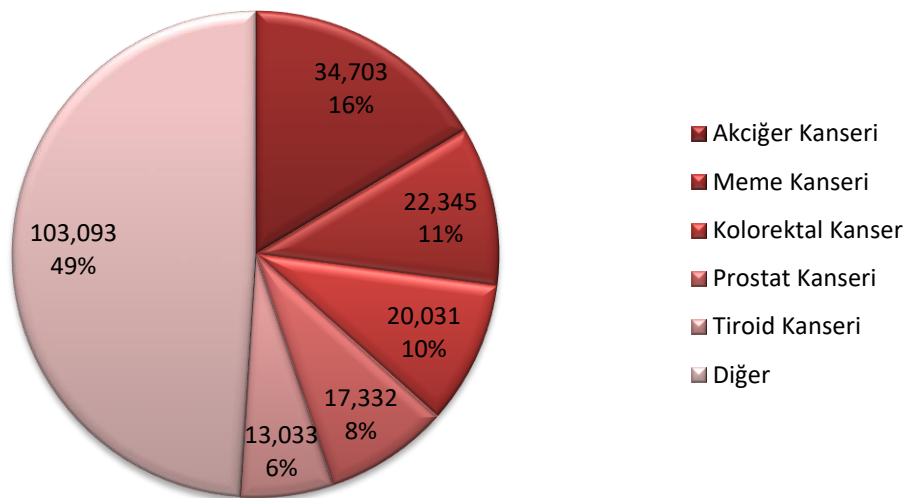
Erkeklerde yeni tanı alan akciğer kanseri sayısı 29.405'tir ve erkeklerde tüm kanserlerin %24.7'sini oluşturmaktadır. Kadınlarda ise yeni tanı alan akciğer kanseri hasta sayısı 5.298'dir ve tüm kanserlerin %5.8'ini oluşturmaktadır (17).

2018 Yılı Dünyada Kanser İnsidansı



Şekil 2.1: 2018 yılında dünyada yeni tanı alan kanser vakalarının dağılımı

2018 Yılı Türkiye'de Kanser İnsidansı



Şekil 2.2: 2018 yılında Türkiye'de yeni tanı alan kanser vakalarının dağılımı

Türk Toraks Derneği tarafından 2009 yılında yapılan “Türkiye’nin akciğer kanseri haritası” projesi sonuçlarına bakıldığı zaman; her yıl Türkiye’de 29.314 yeni akciğer kanseri olgusu ortaya çıktığı görülmektedir. Akciğer kanserlerinin %80.7’si küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), %16.4’ü küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve %2.9’u ise diğer akciğer kanseri alt tipleridir. İnsidans hızı hem erkeklerde hem de kadınlarda yaş ilerledikçe artmaktadır. Yine bu çalışmanın sonuçlarına göre; Türkiye’de akciğer kanseri tanısı alan hastaların yaş ortalaması 60 olup, % 90.4’ü erkektir. Akciğer kanseri tanısı konulduğu anda olguların %47’si metastatik evrede iken, %37’si lokal ileri evrededir. Olguların sadece %16’sı cerrahi tedaviye uygun evrede yakalanmaktadır (18).

2.3 AKCİĞER KANSERİ ETİYOLOJİSİ

2.3.1 Sigara ve Diğer Tütün Ürünleri

Sigara, akciğer kanserinin en yaygın nedenidir. Gelir seviyesi yüksek olan ülkelerde, erkeklerde akciğer kanseri vakalarının yaklaşık % 90’ının ve kadınlarda ise % 80’inin nedeni olduğu tahmin edilmektedir (19).

Sigara dumanında 4000’den fazla madde bulunmaktadır. Çekilen sigara dumanının %95’i 400-500 çeşit gazdan oluşmakta, kalanı ise 3500’den fazla partikülden meydana gelmektedir. Tütün dumanında ayrıca radon, radonun bozunma ürünleri, bizmut, polonyum gibi radyoaktif maddeler de bulunmaktadır. Çekilen sigara dumanında, karsinogenik etkisi olan polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), aromatik aminler, N-nitrözaminler, benzen, vinil klorid, arsenik ve krom gibi organik ve inorganik element ve bileşikler mevcuttur. Bu bileşiklerin metabolik detoksifikasyonu mümkündür. Kanser oluşma riski aktivasyon ile detoksifikasyon arasındaki dengeye bağlıdır (20).

Akciğer kanseri riski; içilen sigara miktarıyla, inhalasyon derecesiyle, filtresiz sigara kullanımıyla, sigaraya başlama yaşıyla ve sigaranın içerdiği nikotin ve zifir miktarıyla ilişkilidir. Akciğer kanserlerinin %80’i tütün maruziyeti olan insanlarda görülürken, sigara içenlerin ancak %20’sinde akciğer kanseri görülmektedir (20).

Sigaranın kenarından çıkan duman, inhale edilen sigara dumanından daha fazla oranda karsinojen madde içermektedir ve pasif içiciliğe bağlı akciğer kanseri gelişmesi riski % 3.5'tur. Ayrıca puro, pipo gibi diğer tütün ürünlerinin kullanılması da akciğer kanseri riskinin artırmaktadır (21).

2.3.2 Mesleki ve Çevresel Maruziyet

İnsanların maruz kaldıkları mesleki ve çevresel karsinojenler, önemli ve potansiyel olarak önlenemez akciğer kanseri risk faktörleridir. Bu ajanların sigara içenlerde karsinojenik etkileri çok daha fazla görülmektedir (22).

Belirli meslek gruplarında (gemi yapımı, yapı malzemeleri, matbaa işçileri) akciğer kanseri daha sık görülmektedir. Bilinen başlıca mesleki karsinojenler asbest, radon, nikel, arsenik, alüminyum, klormetil esterler, krom hidrokarbonlar, mustard gazı ve vinil kloriddir. Sigara dumanı içinde bulunan maddelerin de karsinogenez sürecinde bu ajanlar ile etkileşimi söz konusudur. Bu etkileşim sigara içen uranyum ve asbest işçilerinde çarpıcı bir şekilde görülmektedir. Akciğer kanseri, sigara içen asbest işçilerinde 92 kat fazla görülür iken, sigara içmeyen asbest işçilerinde sadece 5 kat daha fazla görülmektedir (23).

Radon, radyum ve uranyumun parçalanması sırasında açığa çıkan renksiz ve kokusuz bir gazdır. Amerika Birleşik Devletlerinde akciğer kanserinin ikinci en sık nedeni (%10) radon maruziyetidir. İn hale edildikten sonra pulmoner epitel hücreleri ile direk etkileşerek kansere neden olur (23). Toprak ve kayalarda doğal olarak bulunmaktadır. Bu sebeple maden işçilerinin maruz kaldığı en önemli karsinojen ajanlardan biridir (24). Ayrıca yapı malzemelerinde bulunması sebebiyle, iyi havalandırılmayan ev ve işyerlerinde de radon miktarı yüksektir (23).

Hava kirliliğinin akciğer kanseri gelişmesindeki etkisi ise tartışmalıdır. Ancak yoğun çevre kirliliği olan bölgelerde akciğer kanseri mortalitesinin daha yüksek olduğu görülmektedir ve kentlerde oturanların kırsal kesimde oturanlara göre akciğer kanseri olma oranı 1.26-2.33 kat daha fazladır (23).

2.3.3 Genetik Faktörler

Ailede akciğer kanseri öyküsü olmasının, kişinin akciğer kanseri riskini 1,6 kat artırdığı görülmüştür (25). Bu risk hastalığın başlangıç yaşının erken olması ve birden fazla aile üyesinin etkilenmiş olması durumunda daha da artmaktadır. Bu durum akciğer kanseri gelişmesinin genetik faktörlere bağlı olabileceğini düşündürmektedir (26).

2.3.4 Non-Neoplastik Akciğer Hastalıkları

Non-neoplastik akciğer hastalığına sahip bireylerde, akciğer kanseri gelişme olasılığı normal akciğer dokusuna sahip bireylere oranla daha fazladır. Bu hastalıklar arasında kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), tüberküloz, kronik akciğer enfeksiyonları ve interstisyel fibrozis ile seyreden akciğer hastalıkları yer almaktadır. Kronik inflamasyon esnasında oluşan malign transformasyon, karsinojen maddelerin ortadan kaldırılmasında oluşan yetersizlikler ve epitel dokuda hiperplazi oluşması non-neoplastik hastalıklarda akciğer kanserinin gelişimi ile ilgili hipotezlerdir (27).

2.3.5 Diğer Nedenler

Diyetin tüm kanserlerin yaklaşık %30'undan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Antioksidan özelliği olan A, C ve E vitaminlerinin serum konsantrasyonlarının düşük olması, akciğer kanseri gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle de bitkisel kaynaklı bir A vitamini (karotenoid) olan β -karotenin akciğer kanserine karşı koruyucu etkisinin oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir (20).

Yüksek doz radyasyona maruz kalan popülasyonlar üzerinde yapılan çalışmalar, iyonlaştırıcı radyasyon maruziyetinin akciğer kanserine neden olduğunu göstermiştir. Ayrıca başka hastalıkların tedavi süreçlerinde, toraksa radyoterapi (RT) uygulanması da akciğer kanseri riskini arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda

mastektomi sonrası göğüs duvarına (28) ve lenfoma tedavisi amacıyla mediastene radyoterapi uygulanan hastalarda akciğer kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (29).

Ayrıca yapılan çalışmalarda; günde 30 gr'dan fazla alkol tüketen insanların akciğer kanserine yakalanma riskinin, hiç tüketmeyen insanlar ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu bulunmuştur (30).

2.4 AKCİĞER KANSERİNDE HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMA

Tümör biyolojisi ve patogenezi konusunda son yıllarda yaşanan gelişmeler ile birlikte, akciğer kanseri biyolojisinin anlaşılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Günümüzde histopatolojik sınıflandırma ve biyobelirteç bilgilerine dayanan bireysel akciğer kanseri tedavileri uygulanmaktadır. Erken evre akciğer kanseri hastaları cerrahi rezeksiyona yönlendirilir iken, histopatolojik sınıflandırma ve moleküler testler ile, ileri evre hastalarda tümör tipine göre uyarlanmış genotip tabanlı adjuvan tedavi rejimlerinin seçilmesi sağlanır (31).

Akciğer kanserleri temel olarak; küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK, tüm akciğer kanserlerinin %15'i) ve küçük hücreli dışı akciğer karsinomları (KHDAK, tüm akciğer kanserlerinin% 85'i) olmak üzere iki ana histolojik gruba ayrılırlar. Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri ise başlıca; adenokarsinom, yassı epitel hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom olarak alt tiplere ayrılır. Akciğer kanserlerinin aynı alt gruplarında bile histolojik ve moleküler olarak farklılıklar mevcuttur. Bu sebeple 2015 yılında; akciğer kanserinin histopatolojik tiplerine göre düzenlenmiş olan Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırması yayınlanmıştır (3) (Tablo 2.1 (32)) .

Tablo 2.1: Dünya Sağlık Örgütü 2015 Akciğer Tümörleri Sınıflaması (32)**Histolojik tip ve alt tip****Epitelyal Tümörler**

Adenokarsinom

Lepidik adenokarsinom

Asiner adenokarsinom

Papiller adenokarsinom

Mikropapiller adenokarsinom

Solid adenokarsinom

İnvaziv müsinöz adenokarsinom

Kolloid adenokarsinom

Fetal adenokarsinom

Enterik adenokarsinom

Minimal invaziv adenokarsinom

Nonmüsinöz

Müsinöz

Preinvaziv lezyonlar

Atipik adenomatöz hiperplazi

Adenokarsinoma in situ

Nonmüsinöz

Müsinöz

Yassı epitel hücreli karsinom

Keratinize yassı epitel hücreli karsinom

Nonkeratinize yassı epitel hücreli karsinom

Bazaloid yassı epitel hücreli karsinom

In situ yassı epitel hücreli karsinoma

Nöroendokrin tümörler

Küçük hücreli karsinom

Kombine küçük hücreli karsinom

Tablo 2.1: Dünya Sağlık Örgütü 2015 Akciğer Tümörleri Sınıflaması (devamı) (32)**Histolojik tip ve alt tip**

- Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
 - Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom
- Karsinoid tümörler
 - Tipik karsinoid tümör
 - Atipik karsinoid tümör
 - Diffüz idiyopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi
- Büyük hücreli karsinom
- Adenoskuamöz karsinom
- Sarkomatoid karsinomlar
 - Pleomorfik karsinom
 - İğsi hücreli karsinom
 - Dev hücreli karsinom
 - Karsinosarkom
 - Pulmoner blastom
- Diğer ve sınıflandırılmayan karsinomlar
 - Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
 - NUT karsinom
- Tükrük bezi tipi tümörler
 - Mukoepidermoid karsinom
 - Adenoid kistik karsinom
 - Epitelyal-miyoepitelyal karsinom
 - Pleomorfik adenom
- Papillom
 - Yassı epitel hücreli papillom
 - Glandüler papillom
 - Mikst skuamöz ve glandüler papillom
- Adenomlar
 - Sklerozan pnömositom

Tablo 2.1: Dünya Sağlık Örgütü 2015 Akciğer Tümörleri Sınıflaması (devamı) (32)**Histolojik tip ve alt tip**

Alveoler adenom
 Papiller adenom
 Müsinöz kistadenom
 Müköz gland adenomu

Mezenkimal tümörler

Pulmoner hamartoma
 Kondroma
 PEComatöz tümörler
 Lenfangiomyomatozis
 PEComa, benign
 Berrak hücreli tümör
 PEComa, malign
 Konjenital peribronşial miyofibroblastik tümör
 Diffüz pulmoner lenfanjiomatozis
 İnflamatuvar miyofibroblastik tümör
 Epiteloid hemanjoendotelyoma
 Plevropulmoner blastom
 Sinovyal sarkom
 Pulmoner arter intimal sarkom
 Pulmoner miksoid sarkom
 EWSR1-VREB1 translokasyonu
 Miyoepitelyal tümörler
 Miyoepitelyoma
 Miyoepitelyal karsinoma

Lenfositik tümörler

MALT lenfoma-Düşük gradeli marjinal zon B hücreli
 Diffüz büyük hücreli lenfoma
 Lenfomatoid granülomatozis

Tablo 2.1: Dünya Sağlık Örgütü 2015 Akciğer Tümörleri Sınıflaması (devamı) (32)**Histolojik tip ve alt tip**

İntravasküler büyük B hücreli lenfoma
 Pulmoner Langerhans hücreli histiositoz
 Erdheim-Chester hastalığı

Ektopik kökenli tümörler

Germ hücreli tümörler
 Teratom, matür
 Teratom, immatür
 İntrapulmoner timoma
 Melanom
 Meningiom, NOS

Metastatik tümörler**2.4.1 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri****Adenokarsinom**

En sık görülen akciğer kanseri tipi adenokarsinomdur ve tüm akciğer kanserinin yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır (33). Skuamöz hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinomun sigara dumanının inhalasyonu ile adenokarsinomdan daha fazla ilişkisi mevcuttur. Skuamöz hücreli karsinom 20. yüzyılda en sık karşılaşılan akciğer kanseri iken filtreli sigara kullanılmaya başlanması ve sigara bırakma konusunda yapılan yoğun çalışmalar neticesinde adenokarsinom en sık görülen akciğer kanseri alt tipi olmuştur (34). Adenokarsinom, yaştan bağımsız olarak, erkeklerde ve kadınlarda, sigara içenlerde ve içmeyenlerde en sık görülen akciğer kanseri türüdür. Mukus salgılayan küçük hava yolu epitel hücresi olan tip II alveoler hücrelerden kaynaklanır (33). Diğer akciğer kanseri tiplerine kıyasla, adenokarsinom daha yavaş büyüme eğilimindedir ve akciğerlerin dışına yayılmadan önce tanı konulma şansı daha yüksektir (33). Tümör genellikle periferik yerleşimlidir. Plevrada

fibrin birikimi, fibrozis ve çekinti oluşturabildiği için mezotelyoma ile karışabilir. Plevra ve göğüs duvarı invazyonu daha sık görülür (35).

Skvamöz Hücreli Karsinom

Skvamöz hücreli karsinomlar, tüm akciğer kanserlerinin %20-30'unu oluşturmaktadır (36). Bronşlarda bulunan bazal hücrelerden köken aldığı düşünülmektedir. Histopatolojik olarak keratinizasyon ve hücreler arası köprüleşme gösterirler. Çoğunlukla ana, lobar ve segmenter bronşlardan köken alırlar ve santral yerleşim gösterirler. Büyük boyutlu tümörlerde santral nekrozun eşlik ettiği kavitasyon görülebilir (37). Santral endobronşial kitle oluşturdıkları için tipik olarak hemoptizi ve postobstrüktif pnömoni ile ortaya çıkabilirler. Adenokarsinomlardan farklı olarak, skuamöz hücreli karsinomlar genellikle hastalığın geç dönemlerinde metastaz yaparlar (38). Diğer küçük hücreli dışı akciğer kanserleri ile karşılaştırıldığında skuamöz hücreli kanserin sağkalım süresi daha kısadır (36).

Büyük Hücreli Karsinom

Akciğerin büyük hücreli karsinomu, tüm akciğer kanserlerinin %2-3'ünü oluşturan nadir bir tümördür. Sigara içen erkeklerde daha sık görülmektedir. Akciğerde bulunan nöroendokrin sisteme ait hücrelerinden kaynaklanır. Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu grubunun nöroendokrin alt tipi olarak sınıflandırılırlar. Genellikle periferik yerleşimli ve oldukça agresif bir tümördür (39). Büyük hücreli karsinomun 5 yıllık genel sağkalımı %13-57 arasında değişmektedir (40).

2.4.2 Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

Küçük hücreli akciğer kanseri, primer akciğer karsinomlarının yaklaşık %15-20'sini oluşturmaktadır (41). Nöroendokrin özellik gösteren endodermal kök hücrelerden köken aldığı düşünülmektedir. Hastaların %90'ından fazlasında sigara öyküsü mevcuttur ve risk içilen sigara miktarı ve süresi ile orantılı olarak artmaktadır (42). İnsidansı son yıllarda sigara ve tütün ürünlerinin kullanımındaki azalmaya bağlı olarak azalmıştır. Hızlı tümör büyümesi, erken yayılma eğilimi, kemoterapi ve

radoterapiye duyarlı olması ve tedavi esnasında hızla ilaç direncinin gelişmesi ile karakterizedir (41). Küçük hücreli akciğer kanserinde TNM sınıflaması yerine, sınırlı ve yaygın olarak iki gruptan oluşan bir evreleme sistemi kullanılmaktadır (43). Cerrahi yaklaşım sadece erken evrede tanı konulan %2-5'lik kısmında mümkündür. Sınırlı evre küçük hücreli akciğer kanseri radyoterapi ve kemoterapi ile tedavi edilir iken, yaygın evre hastalıkta tedavi hedefi palyatiftir (44).

2.5 KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE EVRELEME

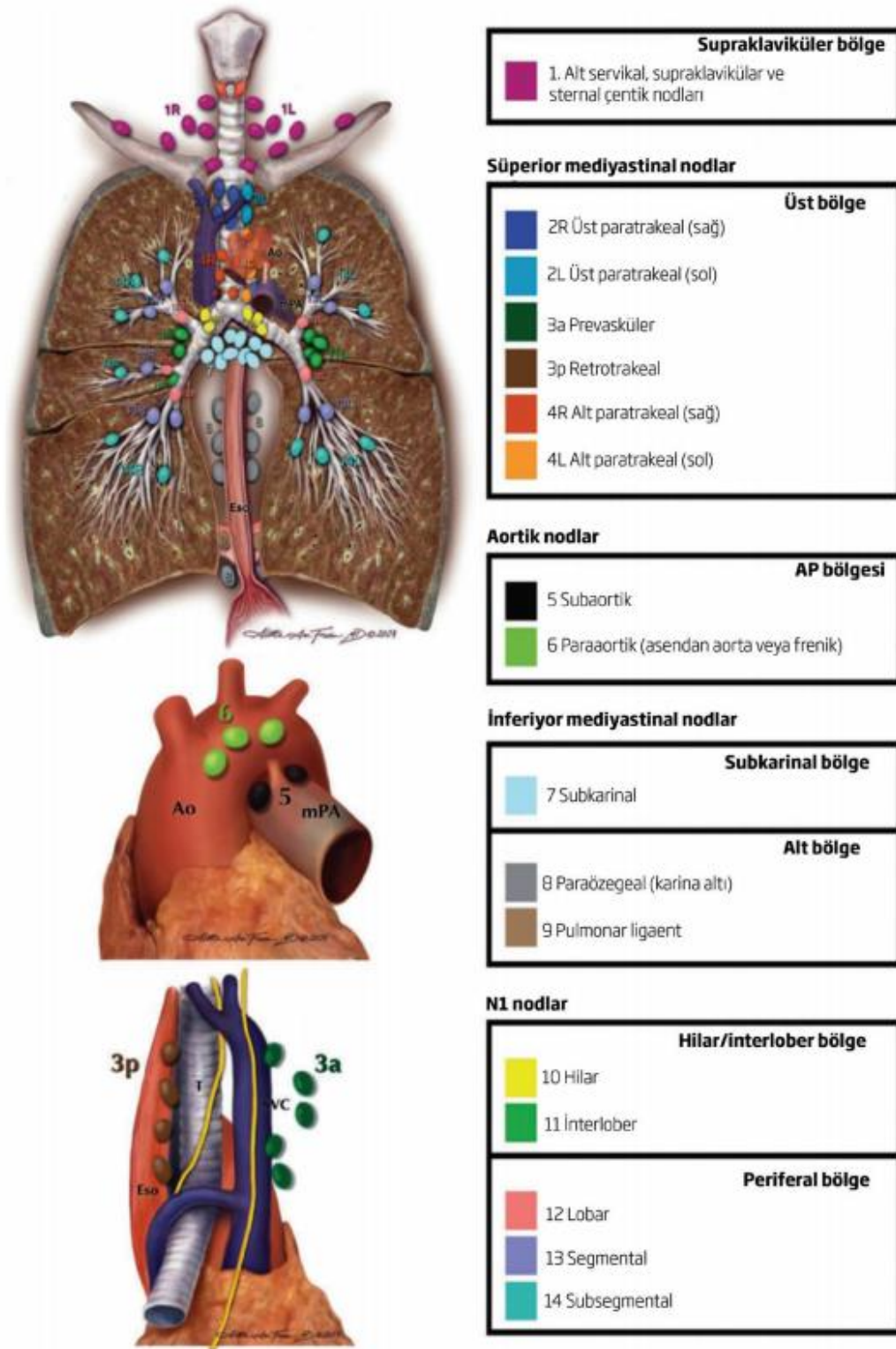
Evreleme; kanserin anatomik özelliklerine ve bu özelliklere sahip hastaların benzer sağ kalımlarına dayanarak kanserin derecesini tanımlar. Hastanın mevcut hastalığının özellikleri, evreleme kullanılarak daha net bir şekilde anlaşılabilir. Ayrıca evreleme; tedavi planlaması, prognoz, tedavi ve klinik araştırmaların sonuçlarının karşılaştırılması için de kullanılır (4).

Akciğer kanseri evrelemesinde, ilk olarak 1946'da Denoix tarafından önerilen ve kanseri primer tümör (T), bölgesel lenf nodları (N) ve metastatik tutulum (M) durumuna göre sınıflandıran bir sistem (TNM) kullanılmaktadır. Bu evreleme sisteminin en önemli faydası benzer prognozlu hastaları birarada gruplandırmasıdır (5). Akciğer kanserlerinin günümüzde kullanılan 8. TNM evreleme sistemi için Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği (IASLC) (International Association for The Study of Lung Cancer) komitesi 1999'dan 2010'a kadar 77.156 (70.967 KHDAK ve 6.189 KHAK) olgusunu 16 ülke 35 merkezden toplamıştır. Veri girişleri ve istatistiksel analizler Cancer Research and Biostatistics (CRAB) tarafından yapılmıştır. Tablo 2.2 ve Tablo 2.3'de 8. TNM evreleme sistemi gösterilmiştir (45).

Sınıflandırmanın T bileşeni, primer tümörün özelliklerini tanımlamak için kullanılır. Tümörün boyutunu, komşuluklarını ve invazyon özelliklerini tanımlar. N bileşeni ise bölgesel lenf nodu tutulumunu gösterir (46). Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği'nin (IASLC) bölgesel lenf nodu haritası Şekil 2.3'de şematik olarak gösterilmektedir ve anatomik tanımlar Tablo 2.4'de verilmiştir (47). M bileşeni ise uzak metastaz varlığını veya yokluğunu tanımlamaktadır (46).

Tablo 2.2: Sekizinci TNM evreleme sistemi-1 (45)	
T: Primer Tümör	
Tx	Tümörün değerlendirilemediği veya malign hücrelerin balgam ya da bronşiyal yıkama sıvısında gösterildiği ancak tümörün bronkoskopi veya görüntüleme yöntemleri ile saptanamadığı durumlar
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	Normal akciğer veya visseral plevra ile çevrili, en geniş çapı ≤ 3 cm tümör
T1a(mi)	Minimal invaziv adenokarsinom
T1a	Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm
T1b	Tümörün en geniş çapı >1 cm, ≤ 2 cm
T1c	Tümörün en geniş çapı >2 cm, ≤ 3 cm
T2	Tümörün en geniş çapı >3 cm, ≤ 5 cm veya şu özelliklere sahip tümör -Karinaya uzaklığına veya invazyonuna bakılmaksızın ana bronş invazyonu -Visseral plevral invazyonu -Hiler bölgeye uzanan atelektazi (lobar veya total) veya obstrüktif pnömoni
T2a	Tümörün en geniş çapı >3 cm, ≤ 4 cm
T2b	Tümörün en geniş çapı >4 cm, ≤ 5 cm
T3	Tümörün en geniş çapı >5 cm, ≤ 7 cm veya aynı lobda tümör nodülü(leri) olması veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon: -Göğüs duvarı (parietal plevra ve superior sulkus tümörleri dahil), frenik sinir, parietal perikard
T4	Tümörün en geniş çapı >7 cm veya ipsilateral farklı bir lobda tümör nodülü(leri) olması veya aşağıdaki yapılardan birine direkt invazyon: -Diyafram, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra ve karina
N – Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu	
Nx	Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilemediği durumlar
N0	Bölgesel lenf nodu yok
N1	İpsilateral peribronşiyal ve/veya ipsilateral hiler lenf nodlarına ve/veya intrapulmoner lenf nodlarına metastaz veya direkt invazyon
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz
N3	Kontralateral mediastinal, kontralateral hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikular lenf nodlarına metastaz
M – Uzak Metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Karşı taraf akciğerde aynı tümör nodülü(leri), plevral veya perikardiyal nodüller veya malign plevral veya perikardiyal efüzyon
M1b	Tek ekstratorasik organda tek metastaz
M1c	Tek veya birçok organda birden çok metastaz

Tablo 2.3: Sekizinci TNM evreleme sistemi-2 (45)				
Evre		T	N	M
Gizli (occult) Karsinom		Tx	N0	M0
Evre 0		Tis	N0	M0
Evre I	IA1	T1mi	N0	M0
		T1a	N0	M0
	IA2	T1b	N0	M0
	IA3	T1c	N0	M0
	IB	T2a	N0	M0
Evre II	IIA	T2b	N0	M0
	IIB	T1a	N1	M0
		T1b	N1	M0
		T1c	N1	M0
		T2a	N1	M0
		T2b	N1	M0
		T3	N0	M0
Evre III	IIIA	T1a	N2	M0
		T1b	N2	M0
		T1c	N2	M0
		T2a	N2	M0
		T2b	N2	M0
		T3	N1	M0
		T4	N0	M0
		T4	N1	M0
	IIIB	T1a	N3	M0
		T1b	N3	M0
		T1c	N3	M0
		T2a	N3	M0
		T2b	N3	M0
		T3	N2	M0
		T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0	
	T4	N3	M0	
Evre IV	IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
		Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
	IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c



Şekil 2.3: Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Derneği'nin lenf nodu haritası (47)

Tablo 2.4: Lenf nodlarının sınıflandırılması, isimlendirilmesi ve anatomik lokalizasyonları (47).		
	İsimlendirme	Anatomik Lokalizasyon
1	Alt servikal supraklavikular ve sternal çentik lenf nodları	Üst sınırını krikoid kartilajın alt sınırı, alt sınırını lateralde klavikular ve orta hatta manibriumun üst sınırı oluşturur. 1R: Trakeanın orta hattının sağ tarafında kalan lenf nodlarıdır. 1L: Trakeanın orta hattının sol tarafında kalan lenf nodlarıdır.
2	Üst paratrakeal lenf nodları	2R: Üst sınırını akciğer ve plevral boşluğun üst sınırı, orta hat manibriumun üst sınırı, alt sınırını ise trakea ile innominate venin kesişimi oluşturur. 2L: Üst sınırını akciğer ve plevral boşluğun üst sınırı, orta hat manibriumun üst sınırı, alt sınırını arkus aortanın üst sınırı oluşturur.
3	Prevasküler ve retrotrakeal lenf nodları	3a (prevasküler): Sağda; üstte toraksın üst kısmı, altta karina, önde sternumun arkası, arkada vena kava süperiorun önü sınırları oluşturur. Solda; üstte toraksın üst kısmı, altta karina seviyesi, önde sternumun arkası, arkada sol karotis arter sınırları oluşturur. 3p (retrotrakeal): Üst sınırını toraksın üst kısmı, alt sınırını karina oluşturur.
4	Alt paratrakeal lenf nodları	Trakeanın sol lateral sınırının sağında ve solunda kalan paratrakeal lenf nodlarıdır. 4R: Üst sınırını trakea ile innominate venin kesişimi, alt sınırını azigos venin alt sınırı oluşturur. 4L: Üst sınırını arkus aortanın üst sınırı, alt sınırını sol ana pulmoner arterin üst kenarı oluşturur.
5	Subaortik lenf nodları (Aortikopulmoner pencere)	Ligamentum arteriosumun lateralindeki subaortik lenf nodlarıdır. Üst sınırını arkus aortanın alt sınırı, alt sınırını ise sol ana pulmoner arterin üst kenarı oluşturur.

Tablo 2.4: Lenf nodlarının sınıflandırılması, isimlendirilmesi ve anatomik lokalizasyonları (devamı) (47).		
	İsimlendirme	Anatomik Lokalizasyon
6	Para-aortik lenf nodları (İnen aort /frenik)	Arkus aorta ve inen aortun lateralinde ve önündeki lenf nodlarıdır. Üst sınırını arkus aortanın üstünden teğet geçen hayali bir çizgi, alt sınırını ise arkus aortanın alt sınırı oluşturur.
7	Subkarinal lenf nodları	Üst sınırını karina, alt sınırını sol alt lob bronşunun üst sınırı ile sağ intermedier bronşun alt sınırı oluşturur.
8	Paraözefageal lenf nodları (Karinanın altında)	8R-8L: Özefagus orta hattının sağında ve solunda özefagus duvarına bitişik olan lenf nodlarıdır. Ancak subkarinal lenf nodlarını içermezler. Üst sınırını sol alt lob bronşunun üst sınırı ile sağ intermedier bronşun alt sınırı oluşturur. Alt sınırını diyafragma oluşturur.
9	Pulmoner ligament lenf nodları	9R-9L: Pulmoner ligament boyunca uzanan lenf nodlarıdır. Üst sınırını inferior pulmoner ven, alt sınırını ise diyafragma oluşturur.
10	Hiler lenf nodları	10R-10L: Ana bronşlar ile ana pulmoner arter ve venin proksimal kısmını içeren hiler damarlara bitişik lenf nodlarıdır. Üst sınırını sağda azigos venin üst kenarı, solda pulmoner arterin üst kenarı, alt sınırını her iki tarafta interlober bölge oluşturur.
11	İnterlober lenf nodları	Lober bronşlar arasında kalan lenf nodlarıdır. 11s (süperior): sağda üst lob bronşu ile intermedier bronş arasında kalan lenf nodlarıdır. 11i (inferior): sağda alt lob bronşu ile orta lob bronşu arasında kalan lenf nodlarıdır.
12	Lober lenf nodları	Lober bronşun çevresindeki lenf nodlarıdır.
13	Segmental lenf nodları	Segment bronşunun çevresindeki lenf nodlarıdır.
14	Subsegmental lenf nodları	Subsegment bronşunun çevresindeki lenf nodlarıdır.

2.6 AKCİĞER KANSERİNDE TANI

Akciğer kanseri tanısında uygulanacak yöntemler, primer tümörün tipi, lokalizasyonu, boyutu, metastaz varlığı ve hastanın genel durumuna uygun olarak seçilir. Akciğer kanseri erken evrede ve özellikle periferik lezyonlarda asemptomatiktir ve başka nedenlerle yapılan tetkikler sırasında insidental olarak saptanır (48).

2.6.1 Semptom Ve Bulgular

Akciğer kanseri hastalarının %90'ından fazlası tanı anında semptomatiktir. Semptom ve bulgular primer lezyona, lezyonun intratorasik yayılımına, uzak metastazlara veya paraneoplastik sendromlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (49).

Primer Tümöre Bağlı Semptomlar: Öksürük, akciğer kanserinde en sık (%75) görülen semptomdur. Tümörün santral hava yollarında yerleşmesi durumunda postobstrüktif pnömoni görülebilir. Dispne, hastaların yaklaşık %60'ında görülür. Genellikle öksürük ve balgam ile birlikte. Tümör santral hava yolunu kapatıyorsa, tek taraflı hışıltı (wheezing) ile birlikte nefes darlığına neden olabilir. Hışıltı, hastaların yaklaşık %2'sinde görülür. Hemoptizi de sık görülen (%35) bir semptomdur. Genellikle balgamda çizgi şeklinde kan görülür iken nadiren şiddetli hemoptiziye de neden olabilmektedir. Göğüs ağrısı yaygındır ve tanı anında hastaların %50'sinde görülür. Ayrıca çoğu hastada kilo kaybı (%68), yorgunluk (%10) ve ateş (%20) gibi non spesifik semptomlar da görülmektedir (49).

İntratorasik Yayılıma Bağlı Semptomlar: Akciğer kanserinin intratorasik yayılımı doğrudan invazyon veya lenfatik yayılım yolu ile olur. Sinirlerin tutulumu sonucunda; rekürren larengeal sinir felcine bağlı ses kısıklığı, frenik sinir tutulumuna bağlı diyaframın yüksek yerleşimli olması ve dispne, brakial pleksus tutulumuna bağlı ağrı ve vazomotor bulgular, sempatik zincirin ve stellat ganglionun tutulumuna bağlı Horner sendromu görülebilir. Göğüs duvarı ve plevranın tutulumuna bağlı

göğüs ağrısı görülebilir. Tümörün plevral yüzeye doğrudan yayılmasının bir sonucu olarak plöritik ağrı oluşabilir. Dispne ile sonuçlanabilen plevral efüzyon genellikle doğrudan plevral tutulumdan kaynaklanır, ancak mediastinal lenf nodlarının tutulumuna ve lenfatik obstrüksiyona sekonder de olabilir. Vena kava superior sendromu %46-75 hastada görülmektedir. Perikard tutulumuna bağlı tamponad ve myokard invazyonuna bağlı kalp yetmezliği ve supraventriküler aritmi görülebilir. Özefagus tutulumuna bağlı disfaji ve aspirasyon da görülebilen semptomlar arasındadır (50).

Uzak Metastaza Bağlı Semptomlar: Uzak metastazların en sık görüldüğü organlar beyin, karaciğer, kemikler, diğer akciğer ve adrenal bezlerdir (51). Karaciğer metastazlarına bağlı hepatomegali, siroz, sarılık ve hepatosteatoz, kemik metastazlarına bağlı ağrı ve patolojik kemik fraktürleri görülebilir. İntrakranial metastazlar, nörolojik semptomlar ile ortaya çıkar. Cilde metastaz görülebilir bu sebeple akantozis nigrikans ve dermatomiyozit gibi deri lezyonları ileri yaşlarda neoplazm olasılığını düşündürmelidir. Kardiyak metastaza sekonder kalp yetmezliği semptomları olabilir (52).

Paraneoplastik Sendromlara Bağlı Semptomlar: Tümörün kendisinden veya metastazlarından salgılanan, hormon veya hormon benzeri maddeler aracılığıyla oluşan semptomlara paraneoplastik sendromlar adı verilir. Çoğunlukla küçük hücreli akciğer kanserinde olmakla beraber, karsinoid ve büyük hücreli nöroendokrin tümörlerde de görülebilmektedir. Cushing sendromu, hipertrofik pulmoner osteoartropati, hiperkalsemi, uygunsuz ADH sendromu ve paraneoplastik nörolojik bozukluklar görülebilen paraneoplastik sendromlar arasındadır. Tümörün tedavi edilmesi sonrasında; paraneoplastik endokrin semptomlar gerilerken, paraneoplastik nörolojik bozukluklar tümörün yüküne bağlı olmadıkları için genellikle düzelmezler (53).

2.6.2 Non İnvaziv Tanı Yöntemleri

Direkt Grafi: Akciğer kanseri tanısında ilk seçilecek radyolojik yöntem iki yönlü akciğer grafisidir. Akciğer kanserlerinin çoğu direkt grafi ile tespit edilebilmektedir. Bazı hastalarda tümörün mediastene yayılımını tespit etmek için de direkt grafi yeterli olabilir (54).

Bilgisayarlı Tomografi: Toraks bilgisayarlı tomografisi (BT), akciğer kanseri hastaları için tanı ve evrelemede en yaygın kullanılan tetkiktir. Tümörün yerini, boyutunu, göğüs duvarı veya mediasten invazyonu gibi anatomik özelliklerini göstermede başarılı bir yöntemdir. Bilgisayarlı tomografi görüntülerinden üç boyutlu rekonstrüksiyonlar oluşturularak tümör morfolojisinin daha iyi anlaşılması sağlanabilir. İntravenöz kontrast ile yapılan BT; mediastinal lenf nodlarının ve vasküler yapıların tümöral tutulumunun görüntülenmesinde yardımcı olmaktadır. Ayrıca BT, kitlenin tespitinden sonra hastaya evreleme için yapılacak diğer girişimsel işlemler (bronkoskopi, mediastinoskopi, transtorasik iğne biyopsisi) için yol göstericidir (55).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Manyetik rezonans, akciğer kanserinin tanısında rutinde kullanılan bir görüntüleme yöntemi değildir. Ancak mediasten, vasküler yapılar, toraks duvarı ve superior sulkus komşuluğundaki yumuşak dokular ile kitlenin ilişkisinin gösterilmesinde kullanılmaktadır. Özellikle superior sulkus tümörlerinde, nöral foramen, spinal kanal ve brakiyal pleksusun tutulumunun görüntülenmesinde kullanılır. Ayrıca beyin metastazı olup olmadığını anlamak için kranial MRG en değerli tanı yöntemidir (56).

Pozitron Emisyon Tomografisi: Malign dokulardaki metabolizmanın (glukoz kullanımının) normal dokulara oranla artmış olmasına dayalı bir görüntülemedir. Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT), soliter pulmoner nodüllerin ve kitlesel lezyonların değerlendirilmesinde hem etkin, hem de

noninvaziv bir yöntemdir. Metastatik mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde PET-BT'nin tanı değeri yüksektir. Ancak enfeksiyon veya inflamasyon varlığında yalancı pozitiflik görülebilmektedir. Ayrıca sarkoidoz, romatoid artrit, tüberkuloz, histoplazmozis, aspergilloz gibi hastalıklarda da pozitif görüntüler oluşabilmektedir. Pulmoner karsinoid tümörlerde, müsinöz ve non-müsinöz minimal invaziv adenokarsinomlarda ise PET-BT yalancı negatif sonuçlar verebilmektedir (57).

Ultrasonografi: Sonografik olarak genellikle periferik yerleşimli lezyonlar değerlendirilebilir. Eşlik eden atelektazi, enfeksiyon alanları ve plevral efüzyon görülebilir. Ultrasonografi primer lezyonun görüntülenmesinin yanı sıra, plevra ve göğüs duvarı invazyonunun değerlendirilmesinde de yararlıdır ve tanısal örneklemelerde yol göstericidir (58).

Balgam Sitolojisi: Balgam, hastadan en kolay ve en az invaziv olarak elde edilebilen tetkik materyalidir. Bronş lümenine dökülen malign hücreler, sekresyona karışarak balgam içerisinde dışarı atılır. Sabah ilk balgamdan bakılması ve bu sitolojik değerlendirmenin ayrı günlerde 3 kez tekrar edilmesi gereklidir. Bronkoskopi sonrası alınan bronkoalveolar lavajın sitolojik incelemesi de tanıya önemli katkı sağlar. Tanı değeri tümörün lokalizasyonu (santral, periferik) ve balgam örneğinin uygun koşullarda alınıp korunmasına bağlıdır. Periferik tümörlerde %50 civarında olan sitoloji pozitifliği, santral tümörlerde %80'lere ulaşır (48).

Laboratuvar Testleri: Akciğer kanseri için spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Anemi ve eozinofili görülebilmektedir. Eozinofili genellikle skuamöz ve büyük hücreli tümörlerde görülür. Nekroz varlığında ve ilerlemiş olgularda artar. Tümöre sekonder obstrüktif pnömoni gelişmesi durumunda lökositoz görülür iken, kemik iliği metastazı varlığında lökopeni, trombositopeni veya trombositoz ortaya çıkabilmektedir. Osteolitik kemik metastazlarında kalsiyum düzeyleri yüksek bulunur iken, osteoplastik kemik metastazlarında ise alkalin fosfataz düzeyleri artar.

Karaciğer metastazı durumunda transaminazlar ve bilirubin değerleri yükselebilir. Sıklıkla hastalarda hiponatremi, hipoglisemi ve hipoalbuminemi vardır. Genellikle bakır düzeyleri artmakta, çinko düzeyleri ise azalmaktadır (23).

Tümör Belirteçleri: Tümörün kendisi tarafından veya tümöre organizmanın yanıtı olarak başka dokulardan üretilen maddelere tümör belirteçleri adı verilir. Bu belirteçler kan, plevral sıvı, bronş lavajı gibi vücut sıvılarında ölçülebilir. Tümör belirteçlerinin akciğer kanserindeki tanı değerini araştırmak amacı ile karsino embriyonik antijen (CEA), nöron spesifik enolaz (NSE), kalsitonin, ferritin, siyalik asit, kreatin kinaz, proteinkinaz C, karbohidrat antijen 19-9 (CA19-9), doku polipeptid antijeni (TPA) gibi tümör belirteçleri ile çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen; yalancı negatiflik oranı düşük, özgüllüğü yüksek nitelikler saptanamadığından, hiçbirinin tanı ve tarama amaçlı kullanımları uygun bulunmamıştır (48). Ancak yapılan çalışmalar göstermiştir ki; CEA düzeyinin yüksekliği karaciğer metastazı gelişimi ile ilişkilidir. Ayrıca küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında NSE hem serumda, hem de plevra sıvısında yüksektir (59).

2.6.3 İNVAZİV TANI YÖNTEMLERİ

Bronkoskopi: Tümörün lokalizasyonunu belirlemek, doku tanısı için örnek almak, evreleme yapmak ve tedaviyi değerlendirmek için, rijit veya fleksibl bronkoskopi yapılmaktadır. Bu yöntemler ile bronkoalveoler lavaj örneği (BAL) ve bronşial fırçalama örneği alınabilmektedir. Ayrıca bronkoskopi, mukozadan veya tümöral dokudan forseps biyopsi alınması ve transbronşial iğne aspirasyon biyopsisi (TBİAB) yapılmasında da kullanılmaktadır. Aynı zamanda bronkoskopik inceleme, operabilite tayini için de kullanılan bir yöntemdir (23).

Endobronşiyal Ultrasonografi Eşliğinde Transbronşiyal İğne Aspirasyonu (EBUS-TBNA): Endobronşiyal ultrason rehberliğinde 2, 4, 7, 10 ve 11 numaralı lenf nodu istasyonlarından transbronşiyal iğne aspirasyonu yöntemi ile örnekleme yapılması mümkündür (60).

Transtorasik İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TTİİAB): Patolojik tanı konulmasında oldukça başarılı bir yöntemdir. Tetkik esnasında daha büyük çaplı kesici iğnelerin (Turner, tru-cut, Chiba 22 no'lu iğne) kullanılması, 2 cm'den büyük lezyonlarda direkt grafi, floroskopi ve ultrasonografi eşliğinde, 2 cm'den küçük lezyonlarda ise BT altında biyopsi alınmasının pozitif sonuç oranlarını arttığı görülmüştür. Periferik lezyonlarda ve pancoast tümörlerinde, bronkoskopik yöntem ile tanı konulması mümkün olmayacağı için ön planda düşünülmesi gereken bir tanı yöntemidir (23).

Endoskopik Ultrasonografi Eşliğinde İğne Aspirasyonu (EUS-NA) : Özofagus içerisinden gönderilen bir ultrason probu yardımı ile özofagus duvarından geçilerek mediastinal lenf nodlarından örnekleme yapılan bir yöntemdir. İşlem sonrası enfeksiyon ve kanama riski mevcuttur. Subaortik, paraaortik, subkarinal ve pulmoner ligaman lenf nodları bu yöntem ile örneklenebilmektedir (61).

Mediastinoskopi: Standart servikal mediastinoskopi; suprasternal çentiğin üzerinden yapılan küçük bir insizyon ile mediastinoskop kullanılarak yapılan bir açık biyopsi tekniğidir. Üst ve alt paratrakeal lenf nodları ve subkarinal lenf nodları bu yöntem ile örneklenebilir. Bu prosedür genel anestezi gerektirir ve işlem esnasında kanama riski mevcuttur. Ayrıca sol laringeal sinir hasarı gelişebilmektedir. Ekstended servikal mediastinoskopi ise; aortopulmoner pencere ve preaortik lenf nodu istasyonlarından da biyopsi alınmasına olanak sağlayan bir yöntemdir (62) .

Anterior Mediastinotomi: Anterior mediastinotomi, ikinci veya üçüncü interkostal aralık seviyesinden parasternal bir insizyon ile yapılan bir açık biyopsi tekniğidir. Bu yöntem ile aortopulmoner pencere ve preaortik lenf nodu istasyonlarından biyopsi alınabilmektedir. Bu prosedürün uygulanması esnasında plevra açılabilir veya internal mammarian arter yaralanabilir (62).

Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi (VATS): Genel anestezi ve çift lümenli endotrakeal entübasyon ile uygulanabilen bir yöntemdir. Supraklaviküler lenf nodları hariç tüm mediastinal lenf nodlarını örnekleme olanağı olması nedeniyle akciğer kanserinin evrelemesinde oldukça yararlı bir yöntemdir. Ayrıca ekstended mediastinoskopiye bir alternatiftir. Genellikle üçüncü, dördüncü veya beşinci interkostal aralıklara yerleştirilen üç adet port yardımı ile yapılır. Daha iyi görüş sağlanması amacıyla torakoskop sıklıkla beşinci interkostal aralıktan yerleştirilir (63).

Torakotomi: Tüm tanısal tetkik yöntemlerinden sonra kesin tanı konulamayan hastalarda torakotomi ile intraoperatif patolojik inceleme yapılarak malignite tanısı konulabilir (23).

2.7 KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE TEDAVİ

2.7.1 Evre I ve Evre II Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi

Erken evre hastalığın (Evre I ve II) birincil tedavisi, uzun süreli sağ kalım için en iyi sonuçlara sahip olan cerrahi rezeksiyondur. Cerrahi rezeksiyon sonrası beş yıllık sağkalım oranları; evre I KHDAK hastalarında %60-80 iken, evre II KHDAK hastalarında %30-50'dir.

Ancak cerrahi rezeksiyonu kabul etmeyen hastalarda, medikal durumu nedeniyle yüksek riskli hastalarda veya rezektabl olmayan tümörlerde, stereotaktik vücut radyoterapisi (stereotactic body radiation therapy, SBRT) gibi primer radyoterapi yöntemleri uygulanabilir.

Cerrahi rezeksiyon sonrası radyoterapi Evre I ve II hastalar için önerilmez. Yapılan çalışmalarda Evre II KHDAK hastaları için adjuvan kemoterapinin yararlı olduğu gösterilmiştir. Ancak Evre I KHDAK hastalarında adjuvan kemoterapi verilmesinin fayda sağladığına dair bir kanıt yoktur (64).

2.7.2 Evre III Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi

Evre IIIA (T3, N1): Eğer hasta operabl ise cerrahi rezeksiyon ve mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır. Sonrasında ise postoperatif patolojik evreye göre adjuvan tedavi yönünden değerlendirilir. Eğer hasta medikal inoperabl ise kemoradyoterapi verilir.

Evre IIIA (T4, N0) (T4, N1): Eğer tümör rezektabl ise cerrahi rezeksiyon yapılır ve adjuvan kemoterapi verilir. Rezeke edilemeyecek bir tümör ise, eş zamanlı kemoradyoterapi verilmesi uygundur. Sonrasında tedaviye yanıt veren hastalar cerrahi tedaviye yönlendirilir. Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda ise evreleme durumuna göre tekrar tedavi değerlendirmesi yapılması uygundur. Cerrahi rezeksiyon sonrası cerrahi sınır pozitifliği olması durumunda yeniden rezeksiyon yapılmalıdır. Ancak eğer yapılamayacak ise ve hasta öncesinde almadıysa radyoterapi verilmesi önerilmektedir.

Evre IIIA (T1-2, N2) Evre 3B (T3, N2): İndüksiyon kemoterapisi ve/veya radyoterapi verildikten sonra, cerrahi rezeksiyon yapılması ve sonrasında tekrar kemoterapi ve/veya radyoterapi verilmesi önerilir. Ancak eğer progresyon var ise verilmediyse lokal radyoterapi ve/veya kemoterapi verilir. Hastalara eş zamanlı kemoradyoterapi de verilebilir.

Evre IIIB (T4, N2) (T1-2, N3), Evre IIIC (T3-4, N3): Hastaya eş zamanlı kemoradyoterapi verilir.

2.7.3 Süperior Sulkus Tümörlerinde Tedavi

Evre IIB (T3, N0): Operasyon öncesinde kemoradyoterapi verilmesi, rezeke edilebilen tümörlerde rezeksiyon ve sonrasında kemoterapi, rezeke edilemeyen olgularda ise radyoterapi ve kemoterapi verilmesi önerilmektedir.

EVRE IIIA (T4, N0-1): Rezeke edilemeyen olgularda eş zamanlı kemoterapi ve radyoterapi verilmesi önerilir. Cerrahi olarak rezeke edilebilecek ise eş zamanlı kemoradyoterapi sonrasında cerrahi rezeksiyon yapılması önerilir. Sonrasında ise patolojik evreye göre adjuvan tedavi verilmesi önerilir (65).

2.7.4 Evre IV Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi

Bu hastalarda tedavi hedefi; yaşam kalitesini bozmamak, tedaviye bağlı yan etkileri en az düzeyde tutmak ve yaşam süresini uzatmaktır.

Uygun tedavi yöntemi; hastalığın yaygınlığı, metastaz sayısı ve bölgesi, metastaz ile ilgili semptomların varlığı, kanserin histopatolojik alt tipi, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ve anaplastik lenfoma kinaz (ALK) gibi mutasyonların varlığı ve tümörde programlanmış hücre ölüm reseptörü ligandı-1 (PD-L1) ekspresyonu varlığı göz önünde bulundurularak belirlenir. Örneğin EGFR ve ALK gibi mutasyonların varlığında hastalara hedefe yönelik tedaviler verilir iken, bu mutasyonların yokluğunda hastanın tedavisi için yaşına ve performans durumuna uygun sistemik kemoterapi rejimleri seçilmektedir. Metastaz durumuna bağlı olarak radyoterapi verilebilmektedir.

Oligometastatik hastalarda ise, primer tümör potansiyel olarak rezeksiyona uygun ise tercih edilen tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur. Örneğin; izole beyin metastazı olan bir hastada, primer lezyon rezeksiyona uygun ise her iki lezyona yönelik küratif cerrahi rezeksiyon ve ardından tüm beyin radyoterapisi ve sistemik kemoterapi günümüzde tercih edilen yaklaşımdır. Benzer şekilde izole adrenal bez metastazı olması durumunda da, her iki lezyona yönelik küratif cerrahi rezeksiyon ve ardından sistemik kemoterapi verilmesi tercih edilen yaklaşımdır (6).

2.8 TÜMÖR VE İMMÜN SİSTEM

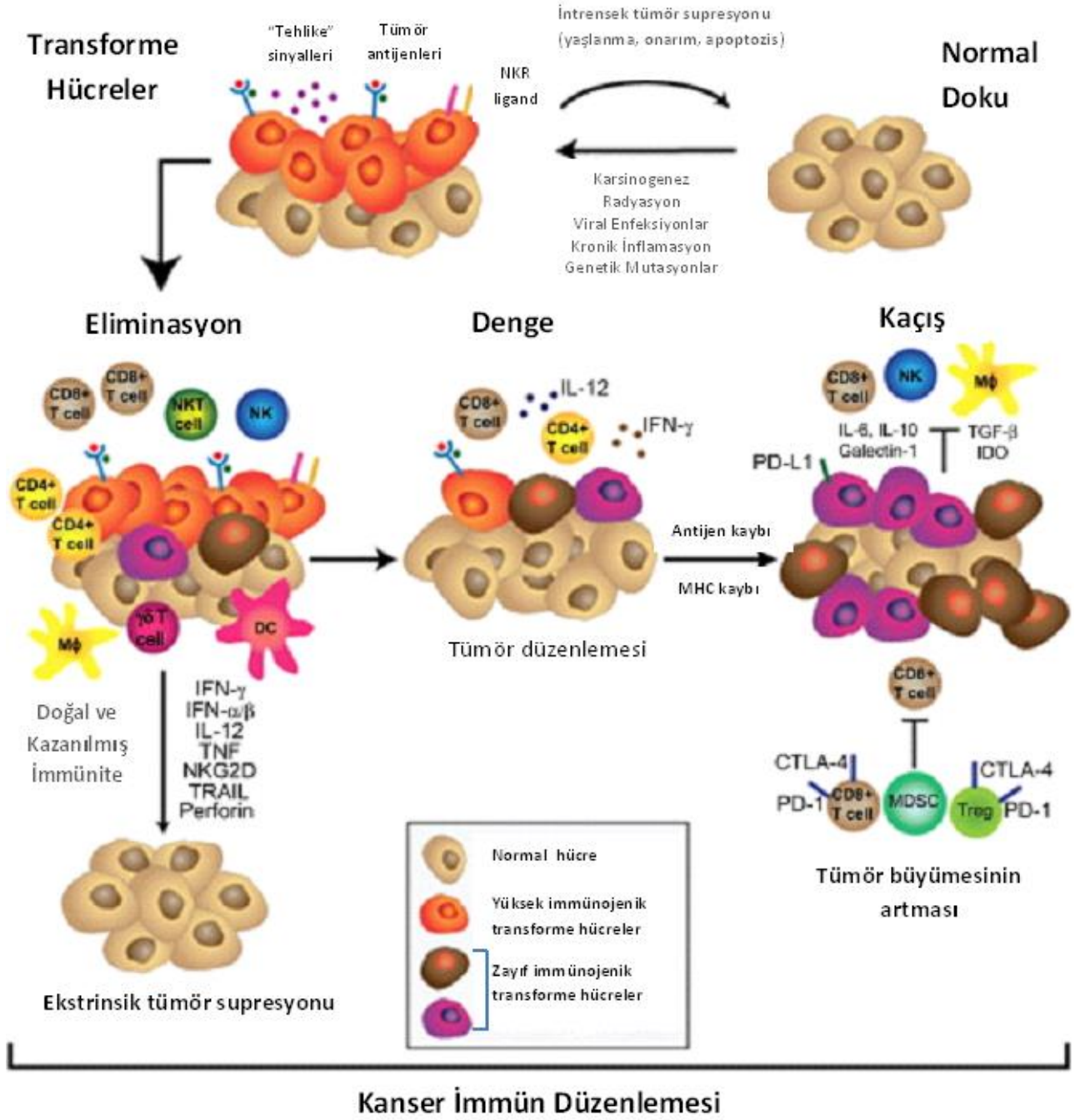
2.8.1 Tümöre Karşı İmmün Yanıt

İmmün sistemin, tümör gelişmesinin önlenmesinde günümüzde bilinen üç ana rolü vardır. Birincisi; immün sistem viral enfeksiyonları ortadan kaldırarak veya baskılayarak konakçıyı virüs kaynaklı tümörlerden korumaktadır. İkincisi; patojenlerin zamanında ortadan kaldırılması ve inflamasyonun hızlıca sonlandırılması ile, tümör oluşumuna neden inflamatuvar ortamın oluşmasını önlemektedir. Üçüncüsü ise; immün sistem, tümör hücreleri tarafından eksprese edilen tümör spesifik antijenleri, tümör hücre yüzey moleküllerini veya hücrel stres tarafından indüklenen molekülleri tanımakta ve bu şekilde tümör hücrelerini ortadan kaldırmaktadır. Bağışıklık sistemi tarafından kanserli veya prekanseröz hücrelerin ortadan kaldırıldığı bu üçüncü sürece “tümör immün sürveyansı” (tümör immün gözetimi) denmektedir (66).

Konakçıyı mikrobiyal patojenlerden oldukça etkili bir şekilde koruyan immün sisteminin, tümör hücrelerini de tanıyabileceği ve yok edebileceği fikri ilk olarak bir asır önce ortaya atılmış ve son zamanlarda bu konuda yapılan çalışmaların sayısı artmıştır.

Tümör immün sürveyansına rağmen, tümörler normal fonksiyon gösteren bir bağışıklık sistemi varlığında da gelişebilmektedirler. Bu nedenle “tümör immün düzenleme” (tumor immunoediting) kavramı immün sisteminin tümör gelişimindeki rolü için kullanılan bir kavram olarak kabul edilmektedir (67).

Tümör immün düzenleme kavramı üç aşamadan oluşmaktadır. Bu aşamalar tümör immün düzenlemesinin 3E'si olarak bilinen eliminasyon (elimination), denge (equilibrium) ve kaçış (escape) aşamalarıdır (Şekil 2.4) (68).



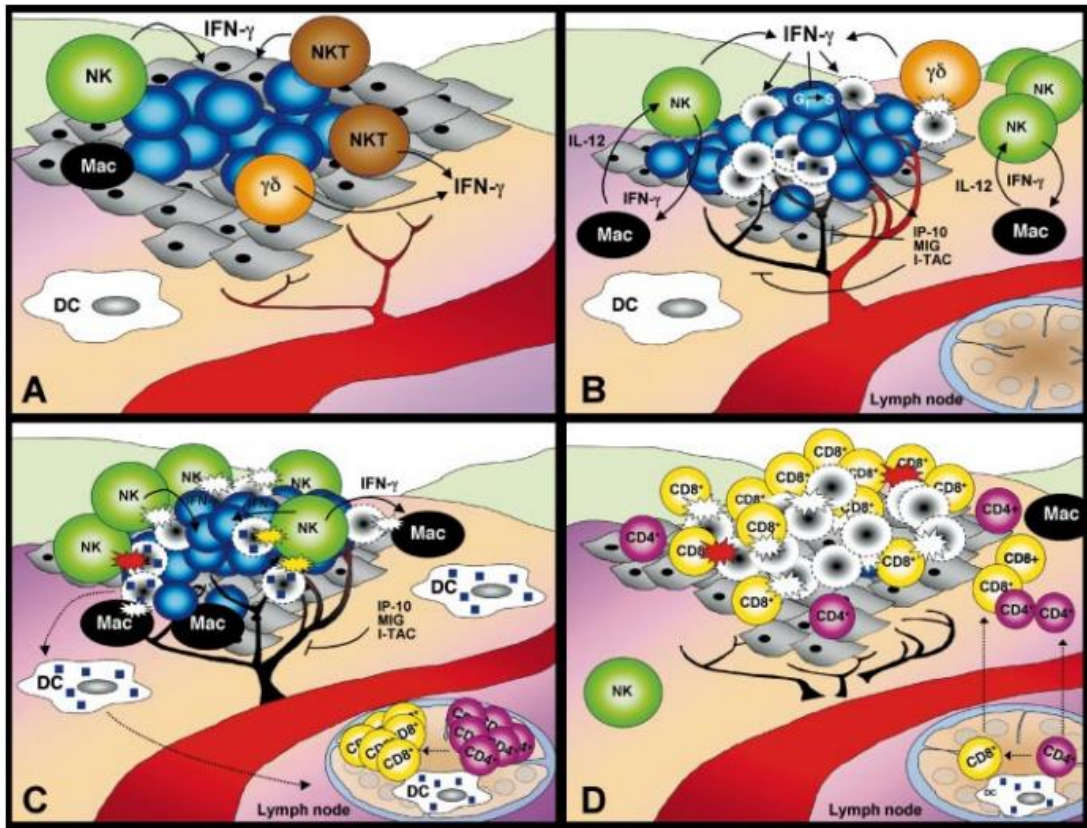
Şekil 2.4: Tümör immün düzenlemesinin üç fazı (68)

Eliminasyon: Eliminasyon (bertaraf etme) süreci dört fazdan oluşmaktadır ve başarılı olması durumunda tümör hücreleri yok edilmektedir (Şekil 2.5) (69).

- **Birinci faz:** Solid tümörler belli bir büyüklüğe ulaştıkları zaman invaziv olarak büyümeye başlarlar. Stromajenik ve anjiyojenik proteinlerin yapımı başlar. Bu invaziv büyüme sonucunda çevre dokularda minör hasarlar meydana gelir ve dolayısıyla inflamatuvar bir cevap oluşur. Bu alanda T hücreler, doğal öldürücü hücreler (Natural Killer Cells, NK hücreler) makrofajlar ve dendritik hücreler kümelenir ve interferon gamma (IFN γ) üretimine başlarlar.
- **İkinci faz:** İnflamatuvar hücrelerden salınan IFN γ 'nın antiproliferatif ve apoptotik etkileri mevcuttur. Sınırlı oranda tümör hücrelerinin ölümüne neden olur. Aynı zamanda hem tümör hücrelerinden hem de çevredeki normal dokudan CXCL10 (interferon-inducible protein-10, IP-10), CXCL9 (monokine induced by interferon gamma, MIG) ve CXCL11 (interferon-inducible T cell γ kemoatraktant; I-TAC) gibi kemokinlerin salınmasını uyarır. Bu kemokinlerin anjiostatik etkileri vardır ve tümör çevresinde yeni damar oluşumlarını durdurarak daha fazla tümör hücrelerinin ölümüne neden olurlar. Oluşan hücre debrisleri, dendritik hücreler tarafından alınır ve lenf nodlarına götürülür. Ayrıca inflamasyonun artması sebebiyle salınan kemokinler ortama daha fazla makrofaj ve NK kümelenmesine neden olur.
- **Üçüncü faz:** Makrofajlar ve NK hücreler tümörü infiltre ederler ve birbirlerini uyararak daha fazla interlökin-12 (IL-12) ve IFN- γ salınmasına neden olurlar. Tümör nekrotize edici faktör (TNF) salınımı sonucunda apoptozu arttırıcı ligand, perforin, reaktif oksijen ve nitrojen radikalleri ortaya çıkar. Bu daha fazla tümör hücrelerinin ölmesine neden olur. Dendritik hücreler lenf nodlarına ulaşırlar ve tümöre özgül tip 1 yardımcı

T hücrelerini (CD4+, T helper-1, TH1) uyarır ve tümöre özgü CD8+ T hücrelerinin oluşumuna yardımcı olurlar.

- **Dördüncü faz:** Tümöre özgü CD8+ ve CD4+ T hücreler, tümörün bulunduğu alana göç ederler. Lokal olarak sentezlenen IFN- γ yardımı ile immünojenitesi arttırılmış olan tümör hücrelerinin ortadan kaldırılmasına yardımcı olurlar (69, 70).



Şekil 2.5: Kanser immün düzenleme sürecinin eliminasyon aşamasının dört fazının şematik görünümü (DC: Dentritik Hücre, Mac: Makrofaj) (69)

Denge (Equilibrium): Bazı tümör hücresi varyantları eliminasyon fazından sonra hayatta kalmaya devam edebilirler. Bu durumda bu tümör hücreleri; immün sistemin tümör hücresinin büyümesini önlediği, ancak tümör hücrelerinin immünojenik yapısını şekillendirdiği bir denge fazına girmektedir. Denge aşaması bazen konakçının ömrü boyunca sürer. Kanseri immün düzenleme sürecinin en uzun fazıdır. Denge fazında, immün sistem tümör hücrelerini fonksiyonel bir uyku hali durumunda tutar ve bu hücreler tümör büyümesi ve uzak metastaz olmaksızın gizli tümör hücreleri olarak varlığını sürdürürler (68). Bu süreçte konağın immün sistemi ve eliminasyon işleminden kurtulan herhangi bir tümör varyantı dinamik bir dengeye ulaşır. Lenfositler ve IFN γ genetik olarak stabil olmayan ve hızla mutasyon gösteren tümör hücreleri üzerine potent bir seçilme baskısı oluşturur. Bu Darwin tipi seçilme periyodu sırasında, birçok orijinal tümör varyant hücresi yok edilir ama bir yandan da immün saldırılara çok daha dirençli yeni mutasyonlar gösteren yeni varyantlar oluşur (67).

Kaçış (Escape): Tümör immün düzenlemesinin denge fazından sağ kalan tümör hücreleri, yani genetik veya epigenetik değişimler sonucu immünolojik tespite ve ortadan kaldırılmaya duyarsız hale gelen tümör varyantları kontrolsüz bir şekilde çoğalmaya başladıkları kaçış fazına girerler. Bu durum klinik olarak tespit edilebilen malign hastalığa yol açar ve kontrol edilemediği takdirde konağın ölümüne neden olur (67). İmmün yıkımdan kurtulma yeteneği, gelişmekte olan bir kanserin göstergesidir. Tümör hücrelerinin immün sisteme karşı geliştirdiği farklı stratejiler mevcuttur:

- **Tümör antijenleri:** Tümör hücreleri; yüzeylerindeki antijenlerin ekspresyonunu değiştirebilir veya kaybedebilir. Böylece tümör hücreleri, sitotoksik T hücreleri tarafından tanınmaz.

- **İmmünsüpresif faktörler:** Tümör hücreleri; NK hücreleri veya sitotoksik T hücreleri inhibe etmek için immünsüpresif faktörlerin ekspresyonunu tetikleyebilirler.

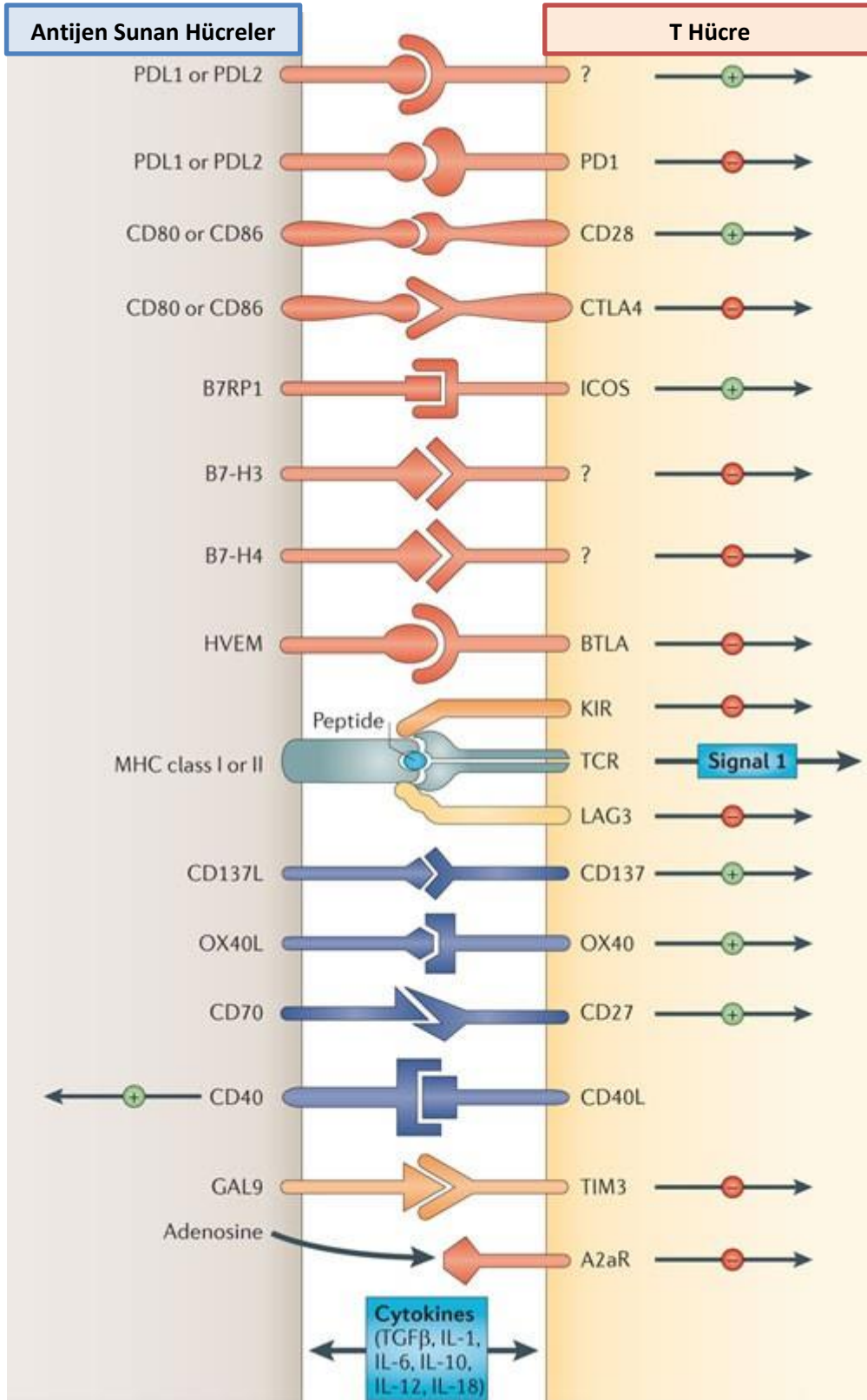
- **İmmün kontrol noktası yolakları:** Tümör, bu yolakları değiştirerek immün yanıtı kaçırabilir. Örnek olarak tümör hücreleri, T hücreleri üzerindeki sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 (CTLA-4) ve PD-1 gibi inhibitör reseptörler tarafından tanınan ligandları eksprese edebilirler. Bu ligandların T hücre reseptörlerine bağlanması, T hücre aktivasyonunu inhibe eder (71).

2.8.2 İmmün Kontrol Noktaları ve Kanser İmmünoterapisi

Kanser hücrelerinde meydana gelen sayısız genetik ve epigenetik değişiklik, tümör hücrelerinde çok sayıda antijenin ortaya çıkmasına neden olur. Bu sayede, immün sistem tarafından bu hücreler tanınır ve kanser hücreleri ile normal hücreler ayırt edilir (7). İmmün sistemin bu şekilde kullandığı çeşitli antijenlerin bulunması ile kanser immünoterapisinde önemli gelişmeler sağlanmıştır. Kanseri tedavi etmek için kendi biyolojimizi kullanmak onkolojide devrim niteliğinde bir fikir olarak görülmektedir (8).

T hücresi reseptörleri (TCR) tarafından; antijen sunan hücreler (APC) aracılığı ile bu antijenlerin tanınması sonucunda bir T hücre yanıtı başlar. Bu yanıt bir dizi ko-stimulatör ve inhibitör sinyaller arasındaki denge ile düzenlenir (Şekil 2.6) (72). İmmün kontrol noktaları, T lenfositlerinin fonksiyonlarını düzenleyen ve immün hücreler tarafından eksprese edilen hücre yüzeyi reseptörleridir. Normal fizyolojik koşullarda, immün kontrol noktaları, self toleransın korunması (yani otoimmünitenin önlenmesi) ve immün sistemin patojenik enfeksiyona verdiği yanıt esnasında dokuların hasar görmesini önlemek için çok önemlidir (7). Tümör hücreleri ise bu immün kontrol noktası proteinlerinin ekspresyonunu bozarak, immün direnç mekanizmaları geliştirebilmektedirler (8). En iyi bilinen immün kontrol noktaları programlanmış hücre ölüm proteini 1 yolağı (PD-1 / PD-L1) ve sitotoksik T-lenfosit proteini 4 (CTLA-4) 'dür (7).

İmmünoterapide kullanılan immün kontrol noktası inhibitörleri; malign melanom, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), renal hücreli kanser (RCC) gibi pek çok malignitenin tedavisinde uygulanmaya başlamıştır (8).



Şekil 2.6: Antijen sunan hücre ve T hücre arasındaki, antijene T hücre yanıtını düzenleyen çeşitli ligand reseptör etkileşimleri (72).

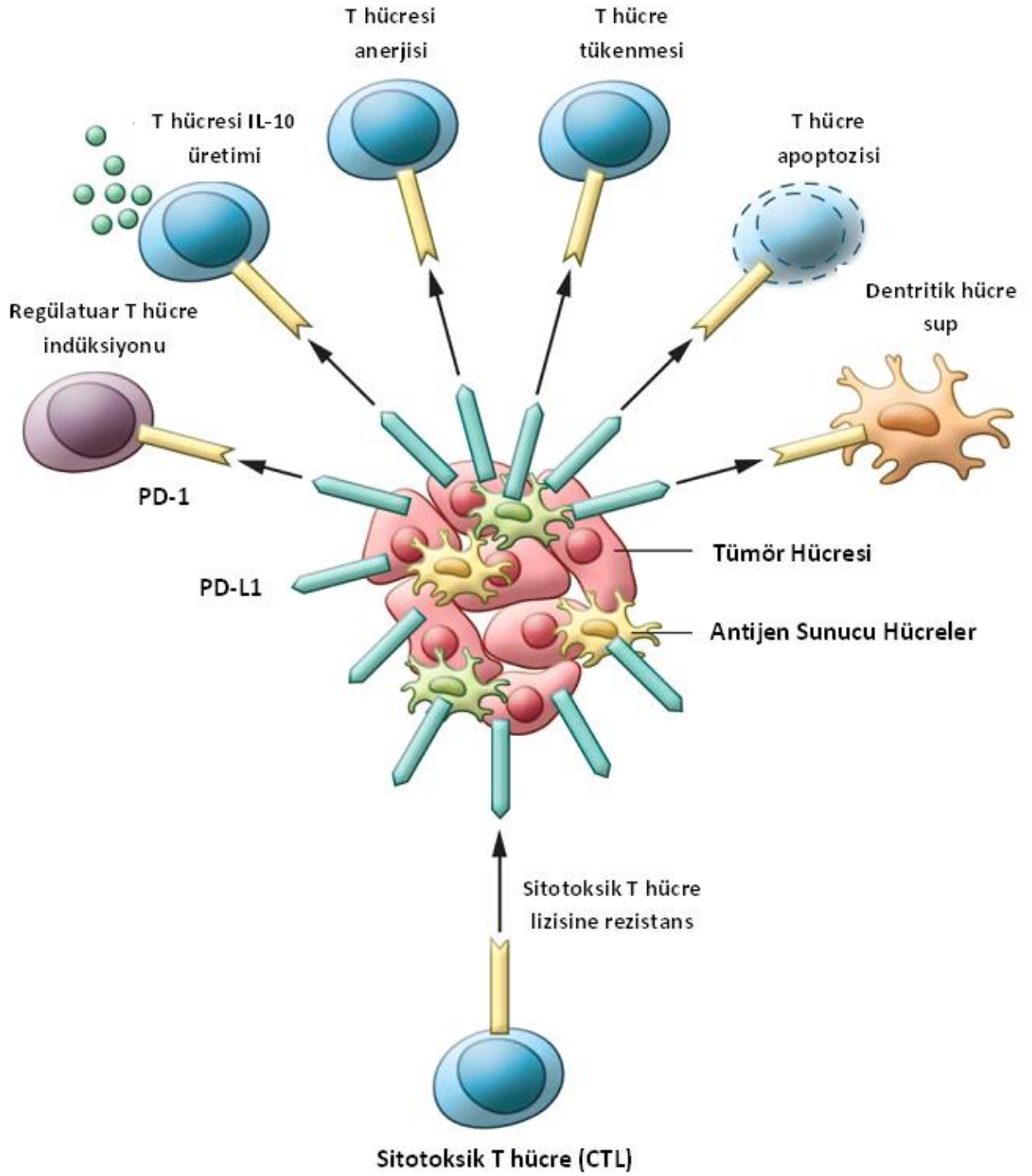
2.8.3 Programlanmış Hücre Ölümü Proteini 1 (Programmed Cell Death Protein 1, PD1) ve Programlanmış Hücre Ölümü Ligandı 1 (Programmed Cell Death Ligand 1, PD-L1) Yolağı

Programlanmış hücre ölümü proteini 1 (PD-1) ilk olarak 1992 yılında Ishida ve arkadaşları tarafından programlanmış hücre ölümünde rol oynayan immünoglobulin geni süper ailesinin yeni bir üyesi olarak keşfedilmiştir (73). Ayrıca aynı yıl Chen ve arkadaşları, B7 molekülünün antijen sunan hücreler üzerindeki reseptörleri olan CD28 ve CTLA-4 ile etkileşiminin, kanser tedavisi için yararlı olabilecek antitümör bağışıklığını değiştirebileceğini bulmuşlardır (74). Bu keşifler kanser immünoterapisi için yeni bir dönem başlatmıştır (73, 74).

İmmünoterapi ile ilgili yapılan çalışmaların artması ile beraber son yıllarda pek çok yeni immün kontrol noktası keşfedilmiştir. PD-1 en yararlı immün kontrol noktalarından biridir ve PD-1 / PD-L1 yolağını hedefleyen birçok ilaç klinik kanser tedavisi için onaylanmıştır.

PD-1, CD28 ailesine aittir ve T lenfositler, B lenfositler, dendritik hücreler, makrofajlar ve NK hücreler tarafından eksprese edilir. Programlanmış hücre ölüm ligandı-1 (PD-L1), PD-1'in ligandıdır ve antijen sunan hücreler, normal doku hücreleri ve kanser hücreleri tarafından eksprese edilir (9).

Tümör mikroçevresinde PD-1 / PD-L1 yolağı kaynaklı çeşitli immünsüpresyon mekanizmaları mevcuttur. Tümör hücreleri ve tümör mikroçevresindeki diğer hücreler, yüksek miktarlarda PD-L1 eksprese edebilirler. Bu PD-L1'ler; PD-1 ile etkileşerek immünsüpresyona neden olurlar. PD-L1 eksprese eden hücreler, tümör immün sistemini baskılamak için multiple mekanizmalar kullanırlar. Örneğin; PD-L1 pozitif tümör hücreleri ve antijen sunan hücreler; T hücresinde apoptozu, anerjiyi, T hücrelerinin fonksiyonel tükenmesini ve T hücrelerinden IL-10 üretimini indüklerler. Dendritik hücrelerin süpresyonuna aracılık eder ve regülatuar T hücrelerin farklılaşmasına neden olurlar. Ayrıca PD-L1 tümör hücreleri üzerinde moleküler bir kalkan görevi görür ve tümör hücrelerini sitotoksik T lenfositler (CTL) ile lizisten korur (Şekil 2.7) (11).

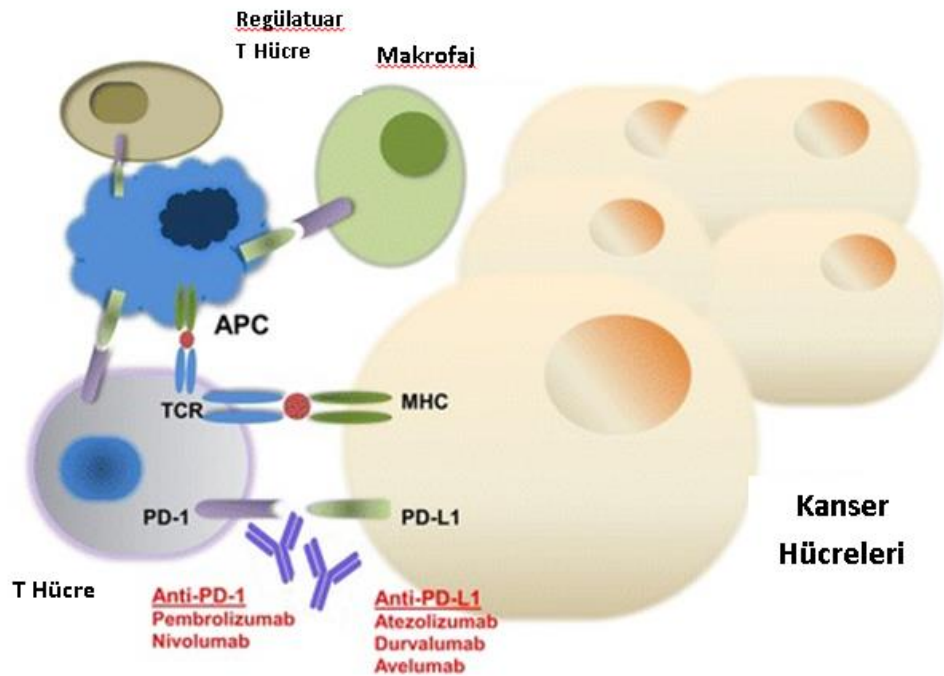


Şekil 2.7: PD-L1-eksprese eden hücrelerin tümör bağışıklığını baskılamak için kullandığı mekanizmalar (11)

2.8.4 PD-1 / PD-L1 Yolağı ve İmmünoterapi

Kanserlerde PD-1 / PD-L1 yolağı, antitümöral immünitinin azaltılmasında önemli bir rol oynar (9). Malign melanom, KHDAK, renal hücreli kander, baş ve boyun kanserleri, over kanseri, hematolojik maligniteler gibi çok sayıda kanserde hücre yüzeyinde PD-L1 eksprese edilir. Ayrıca kalp ve plasenta gibi normal dokularda da bulunur (75).

Yapılan çalışmalar PD-1 / PD-L1 yolunun inhibisyonunun çok etkili bir tümör tedavisi sağladığını kanıtlamıştır ve birçok ilaç geliştirilmiştir (9). Şu anda kanser tedavisinde kullanılan, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından onaylı beş PD-1 / PD-L1 immün kontrol noktası inhibitörü vardır (76). Günümüzde kullanılan ve PD-L1'i inhibe eden ajanlar atezolizumab, durvalumab ve avelumab'dır, PD-1 inhibitörleri ise nivolumab ve pembrolizumab'dır (Şekil 2.8) (77). Ayrıca yapılan klinik çalışmalar, tümör hücrelerinde artmış PD-L1 ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişkili olduğunu da göstermiştir. (9).



Şekil 2.8: PD-1 ve PD-L1 inhibitörlerinin etki mekanizmaları (77)

2.8.5 PD-1 / PD-L1 Yolağı ve Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

Kanser hücrelerinin sitoplazmasında ve plazma zarında PD-L1 bulmaktadır. Ancak tüm kanser türleri veya bir kanserin içerisindeki tüm hücreler PD-L1 eksprese etmez. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, PD-L1 eksprese edilen kanser türlerinden biridir (10).

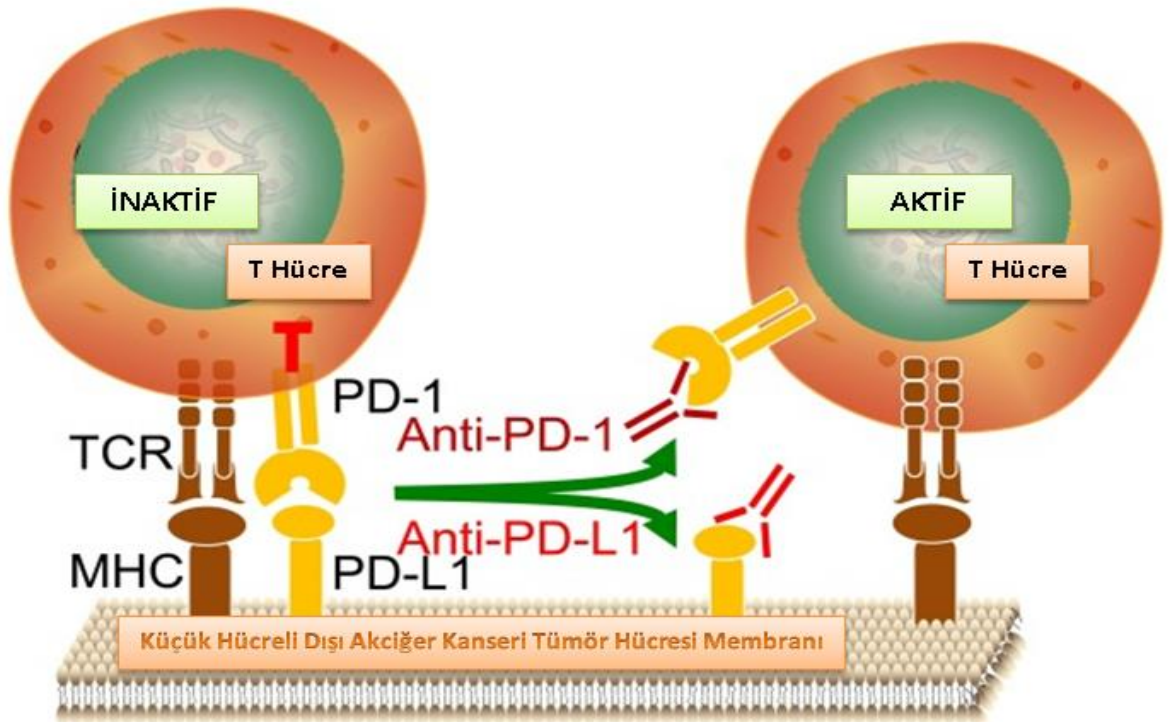
Küçük hücreli dışı akciğer kanseri vakalarının %19-100'nde anormal PD-L1 ekspresyonu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Kanser hücreleri ve bu hücrelere komşu parankim hücreleri karşılaştırıldığında, PD-L1 ekspresyonunun belirgin bir biçimde arttığı görülmüştür. Bu artmış ekspresyonun, kötü prognoz ile ve azalmış genel sağkalım süreleri ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (12).

Yapılan bazı retrospektif alışmalar, KHDAK hastalarında PD-L1'in aşırı ekspresyonunun, tümöral invazyon oranının yüksek olması ile de yakından ilişkisi olduğunu göstermiştir. Benzer sonuçlar, hepatoselüler ve kolorektal kanserler gibi tümörlerde de bildirilmiştir (10). Bununla birlikte, Yang ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, PD-L1'in akciğer adenokarsinomunda ve vasküler invazyon görülenlerde daha yüksek oranda eksprese olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yine bu çalışmada PD-L1 ekspresyonunun daha az kanser nüksü ile de ilişkili olduğunu gösterilmiştir (78).

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında anti PD-L1 ve anti PD-1 immnoterapisinin anlamlı terapötik faydaları olduğu yapılan klinik çalışmalarla gösterilmiştir (şekil 2.9). Son yıllarda yüksek seviyede PD-L1 ekspresyonu olan hastalarda PD-1 / PD-L1 sinyal yolağını bloke eden immünoterapiler kullanılmaya başlanmıştır ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bu nedenle, daha fazla KHDAK hastasına fayda sağlamak amacıyla bu moleküler mekanizmaları netleştirilmeli ve PD-1 / PD-L1 yolağı blokajı için yeni stratejiler geliştirilmelidir (79).

İlk kez tedavi alacak veya daha önceden tedavi görmüş olan küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında, histolojik alt tipten bağımsız olarak anti PD-1 ve anti PD-L1 antikörlerinin, genel sağkalıma katkısı olduğu, kullanımının güvenli olduğu ve uzun dönem yanıtlarının başarılı olduğu gösterilmiştir. Dahası,

immünoterapi alan hastalar ve kemoterapi ile tedavi edilen hastalar karşılaştırıldığında benzer sonuçlar elde edildiği görülmüştür. PD-1 ekspresyonu yüksek olan hastalar immünoterapi ile tedavi edildikleri zaman kemoterapiye göre daha az toksisite gelişmiş ve uzun dönem sağkalımla ilgili daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Farklı immünoterapi yöntemlerinin birleştirilmesi veya immünoterapinin kemoterapi veya hedefe yönelik tedaviler ile kombinasyonu gibi yeni tedavi prosedürleri halen araştırılmaktadır ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında umut verici sonuçlar elde edilmektedir (80).



Şekil 2.9: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tümör hücre membranı ve PD-1, PD-L1, anti PD-1 ve anti PD-L1'in ilişkisinin şematik gösterimi (79)

2.8.6 Soluble PD-1 (sPD-1) ve Soluble PD-L1 (sPD-L1)

İmmün düzenleme yollarındaki çok sayıda kostimülator molekülün iki ayrı ekspresyon formu mevcuttur. Bunlar membrana bağlı form ve soluble yani çözünür formdur. Çözünür molekül formu genellikle iki şekilde meydana gelir. Birincisi; soluble tümör nekroz faktörü ve sB7-H3 'de olduğu gibi, kostimülator proteinlerin membrana bağlı formunun proteolitik parçalanması yoluyla, ikincisi ise; sB7-2 ve sCTLA-4'deki gibi alternatif bir mRNA'nın translasyonu ile üretilir. Bunlara benzer şekilde, çözünür PD-1 ve PD-L1 formlarının da varlığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmalarda ayrıca, sPD-1 ve sPD-L1'in kandaki ölçülen seviyelerinin, kanser hastalarının klinikopatolojik özellikleri, tedavi yanıtı ve sağkalım sonuçlarının tahmininde yararlı olduğu gösterilmiştir (13).

İleri evre KHDAK hastalarında sPD-L1 ekspresyonu, sağlıklı popülasyon ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Abdominal organ metastazı ile sPD-L1 değeri yüksekliğinin ilişkili olduğu ve yüksek sPD-L1 ekspresyonu olan hastaların prognozunun daha kötü olduğu bulunmuştur (81). Ayrıca yapılan çalışmalarda sPD-L1 ekspresyonunun, neredeyse tüm solid tümörlerde kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (14). Costantini ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada ise, yüksek sPD-L1 ekspresyonunun, nivolumab ile tedavi edilen KHDAK hastalarında daha kısa genel sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (82).

Plazma sPD-1 seviyesinin yüksek olduğu pankreas kanseri hastalarında inflamasyon derecesinin de yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca hepatit B virüsünün neden olduğu hepatoselüler karsinom riskinin, sPD-1 seviyesinin yüksek olması ile ilişkisi olduğu bulunmuştur. EGFR mutasyonu pozitif olan KHDAK hastalarında yapılan bir çalışmada ise; erlotinib tedavisi sırasında sPD-1 plazma seviyesinde olan bir artışın daha iyi bir prognoz ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir

Günümüzde; çözünebilir formda olan PD-1 ve PD-L1'in serum düzeylerinin, tanıda kolaylık sağlayabilecek biyobelirteçler olabileceği ve tümörlerde prognoz tahmininde kullanılabileceğini gösteren çalışmalar yapılmaya başlamıştır ve sayıları hızla artmaktadır (14).

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1 ETİK KURUL ONAYI

Erken Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarında Serum sPD-1 ve sPD-L1 Düzeylerinin Klinik, Patolojik Özellikler ve Lenf Nodu Metastazı ile Korelasyonu başlıklı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalında görev yapmakta olan Dr. Burcu Ancın'ın uzmanlık tezi olmak üzere hazırlanmış olan prospektif araştırma projesi, T.C. Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nca 02 Nisan 2019 tarihli toplantıda değerlendirilmiş ve 2019/09-05 karar numarası, GO 19/266 proje numarası ile etik olarak uygun bulunmuştur.

3.2 OLGULARIN SEÇİMİ

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 01.04.2019 tarihinden itibaren, küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeniyle opere edilmek üzere yatan 37 hasta ve benign akciğer hastalığı nedeniyle yatan 15 hasta dahil edildi. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri veya benign akciğer hastalığı ile birlikte ikinci bir kanser tanısı olan bireyler çalışmaya dahil edilmedi. Kliniğe kabulleri esnasında hastalara çalışma ile ilgili bilgi verilerek onamları alındı ve onam formları imzalatıldı. Çalışmaya katılmayı reddeden, onamı olmayan ve 18 yaşından küçük olgular çalışmaya dahil edilmedi.

3.3 VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastaların şu bilgileri veri toplama formu kullanılarak toplanmıştır:

Hasta grubu ve kontrol grubunda ameliyat öncesinde toplanan veriler

- Hastaların yaşı
- Hastaların cinsiyeti
- Sigara kullanım öyküsü
- Komorbidite varlığı
- Neoadjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi öyküsü
- Preoperatif lökosit değeri
- Preoperatif nötrofil ve lenfosit değerleri
- Preoperatif albümin değeri
- Preoperatif C-reaktif protein değeri

Hasta grubu ve kontrol grubunda ameliyat sonrasında toplanan veriler

- Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin patolojik tipi ve evresi
- Lenf nodu tutulumu olup olmadığı
- Yapılan cerrahi prosedür
- Patolojik spesimende tümörün boyutu ve invazyon özellikleri
- Postoperatif lökosit değeri
- Postoperatif nötrofil ve lenfosit değerleri
- Postoperatif albümin değeri
- Postoperatif C-reaktif protein değeri

3.4 SERUM ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI

Hastalardan preoperatif (hastaneye yatışları esnasında), postoperatif 1. gün, postoperatif 7. gün ve postoperatif rutin kontrole geldikleri 1. ayda sPD-1 ve sPD-L1 çalışmak için kan örneği alındı. Kontrol grubundan sadece bir kez ameliyattan önce sPD-1 ve sPD-L1 çalışmak için kan alındı. Olguların kan örnekleri kliniğimizde yapılan rutin kan tetkikleri esnasında temin edildi. Böylece hastalara herhangi bir ek invaziv girişim yapılmadı.

Hasta grubundan ve kontrol grubundan alınan kan örnekleri 5000 devirde 5 dakika süre ile santrifüj edildi ve elde edilen serum örnekleri analize kadar Hacettepe Üniversitesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda -80°C'de muhafaza edildi.

3.5 ELISA YÖNTEMİ İLE sPD-1 ve sPD-L1 DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ

Çalışmamızda sPD-1 ve sPD-L1 düzeyleri, serum örneklerinden enzim bağlı immünosorbent yöntemi (Enzyme-linked Immunosorbent Assay, ELISA) kullanılarak ölçüldü. İnsan PD-1 ve insan PDL1 ELISA kitleri (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, Inc) kullanıldı.

sPD-L1 Çalışma Protokolü

Saptama sınırı 0,6 pg/ml olan ve 4,69-300 pg/ml arasındaki sPD-L1 düzeylerini ölçebilen, insan PD-L1 ELISA kiti (Invitrogen Thermo Fisher Scientific, Inc) kullanıldı. Kit içerisindeki mikropalak ve tüm solüsyonlar analiz öncesinde, karanlık ortamda oda sıcaklığına gelinceye kadar bekletildi. Serum örnekleri -80°C'den oda sıcaklığına alınarak çözümleri sağlandı. Anti-insan PD-L1 antikora kaplı mikropalaklar kullanıldı. Öncelikle mikropalak kuyucukları yıkama tamponu ile iki kez yıkandı. Liyofilize standart, distile suyla çözülerek, 600pg/ml konsantrasyonda hazırlandı. Tüm kuyucuklara 100 µL seyreltici çözelti eklendi. Standart çözeltiden

100µL alınarak, iki kat seri dilüsyon yapıldı ve 4.7-300 pg/ml konsantrasyonlarda 7 adet standart elde edildi. Negatif kontrol kuyucuğuna 100µl seyreltme çözültisi konuldu. Örnekler ½ oranında seyreltildi ve bu seyreltilmiş örneklerden 100 µl diğer kuyucuklara konuldu. Daha sonra mikrolak yapışkan bantla kapatıldı ve 2 saat oda sıcaklığında, mikrolak çalkalayıcısında inkübe edildi. Tüm kuyucuklar yıkama tamponu ile yıkandı. Biotin konjugatı hazırlandı. Tüm kuyucuklara 100 µL seyreltilmiş biotin konjugatı eklendi. Mikrolak yapışkan bantla kapatıldı ve 1 saat oda sıcaklığında, mikrolak çalkalayıcısında inkübe edildi. Kuyucuklar yıkama tamponu ile yıkandı. Streptavidin-*horseradish* peroksidaz (HRP) hazırlandı. Tüm kuyucuklara 100 µL seyreltilmiş Streptavidin-HRP eklendi. Mikrolak yapışkan bantla kapatıldı ve 30 dakika oda sıcaklığında, mikrolak çalkalayıcısında inkübe edildi. Mikrolak yıkama tamponu ile yıkandı. Tüm kuyucuklara 100 µL tetrametil-benzidin (TMB) substrat solüsyonu eklendi. Mikrolak yapışkan bantla kapatıldı ve 30 dakika oda sıcaklığında, ışık almayan ortamda inkübe edildi. Tüm kuyucuklara 100 µL durdurma solüsyonu (1M fosforik asit) eklendi. Sonuçlar 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak değerlendirildi. Standart eğrisi elde edildi. Numuneler ½ oranında seyreltilmiş olduğu için standart eğriden okunan konsantrasyon seyreltme faktörü 2 ile çarpıldı.

sPD-1 Çalışma Protokolü

Hassasiyeti (saptama sınırı) 1.14 pg/mL olan ve 2,34-150 pg/ml arasındaki sPD-1 düzeylerini ölçebilen Invitrogen marka Human PD-L1 ELISA kiti (Invitrogen Thermo Fisher Scientific, Inc) kullanıldı. Kit içerisindeki kuyucuk ve tüm solüsyonlar analiz öncesinde, karanlık ortamda oda sıcaklığına gelinceye kadar bekletildi. Serum örnekleri -80°C'den oda ısısına alınarak çözünmeleri sağlandı. Mikrokiyu stripleri yıkama tamponu ile iki kez yıkandı. Tüm standart kuyulara iki kez 100 µL seyreltici eklendi. İlk mikrokiyulara 100 µL konularak standart hazırlandı ve diğer 100 µL ile mikrokiyulara aktararak standart seyreltmeler oluşturuldu. Biotin konjugat eklendi. Mikrokiyular kapatıldı ve 2 saat oda sıcaklığında mikrolaka çalkalayıcıda

inkübe edildi. Streptavidin-HRP hazırlandı. Mikrokuyu stripleri yıkama tamponu ile yıkandı. Tüm kuyucuklara 100 µL seyreltilmiş Streptavidin-HRP eklendi. Mikrokuyular kapatıldı ve 1 saat oda sıcaklığında mikrolaka çalkalayıcıda tekrar inkübe edildi. Mikrokuyu stripleri yıkama tamponu ile yıkandı. Tüm kuyucuklara 100 µL TMB Substrat Solüsyonu eklendi. Mikrokuyular kapatıldı ve 30 dakika oda sıcaklığında mikrolaka çalkalayıcıda tekrar inkübe edildi. Tüm kuyucuklara 100 µL durdurma solüsyonu eklendi. 450 nm'de renk yoğunlukları ölçüldü.

3.6 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca değerler kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testi'nden faydalanıldı. Preoperatif, 1.gün, 7.gün ve 30.gün ölçümlerindeki değişim Friedman testi ile incelendi. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi. Çalışmanın projelendirilmesi sırasında yapılan güç analizine göre, sonuçların %99 güçte, %1 hata payıyla ortaya konulabilmesi için ve iki yönlü istatistiksel anlamlılık için literatür bilgileri ışığında yapılan hesaplamada toplam 11 hasta ve 11 kontrol olmak üzere toplam en az 22 denek gerektiği belirlenmiştir. Çalışmamızda kontrol grubunda 15 ve hasta grubunda 37 olgunun verileri değerlendirildi.

4. BULGULAR

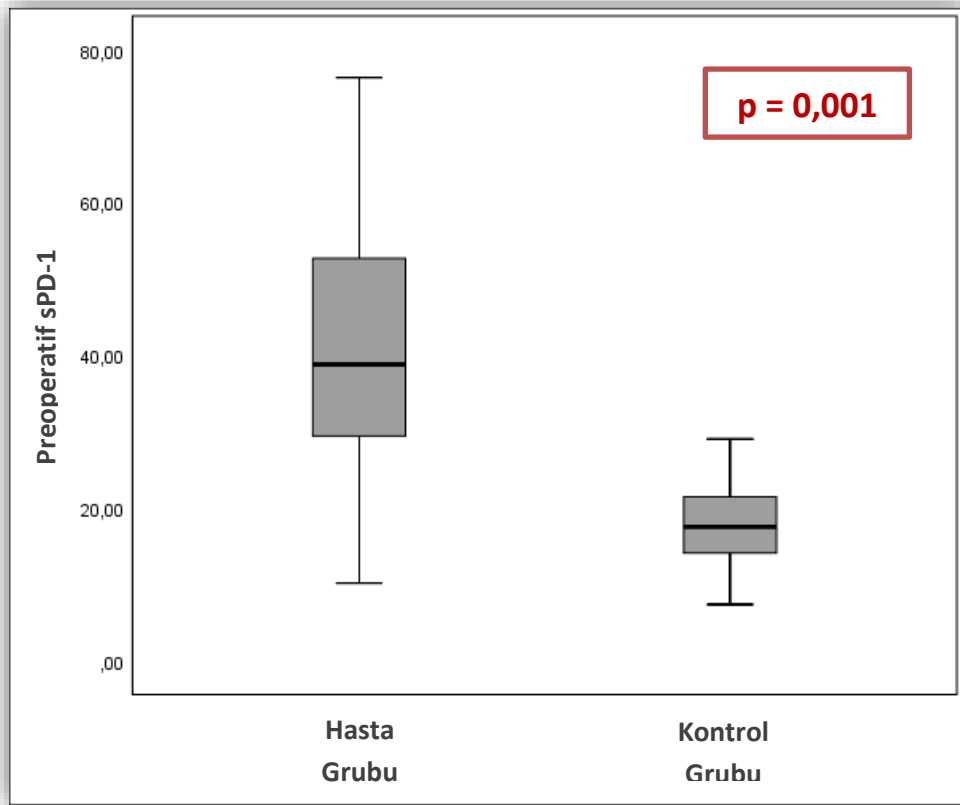
Çalışmamıza Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'na operasyon planı ile yatırılmış olan; 37 küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgusu hasta grubu olarak ve 15 benign akciğer hastası kontrol grubu olarak dahil edildi. Olguların 30'u erkek (%81) ve 7'si kadın (%19) idi. Hasta grubu olgularının yaş ortalaması $60,41 \pm 10,45$ yıl idi . Kontrol grubundaki olguların ise 10'u erkek (%66,6), 5'i kadın (%33,3) idi ve yaş ortalaması $39,93 \pm 13,25$ yıl idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Hasta grubunun ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaş dağılımları				
	Kadın	Erkek	Toplam	Yaş ortalaması
Hasta Grubu	7 (%19)	30 (%81)	37	$60,41 \pm 10,45$
Kontrol Grubu	5 (%33,3)	10 (%66,6)	15	$39,93 \pm 13,25$
Toplam	12 (%23)	40 (%77)	52	$54,50 \pm 14,60$

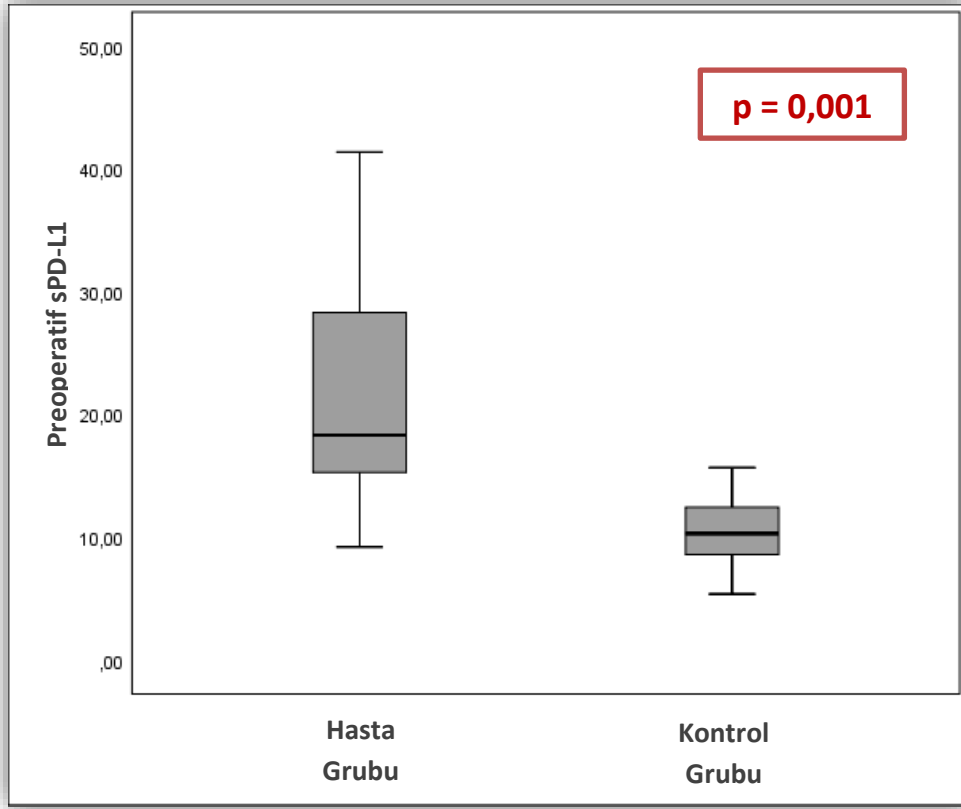
Preoperatif olarak küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarından ve kontrol grubu olgularından alınan serum sPD-1 ve sPD-L1 değerleri arasındaki fark, Mann Whitney U Testi kullanılarak karşılaştırıldı. Hasta grubunda preoperatif sPD-1 değerinin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak ($p=0,001$) daha yüksek olduğu saptandı. Benzer şekilde hasta grubunda preoperatif sPD-L1 değerinin de kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak ($p=0,001$) daha yüksek olduğu görüldü. Preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 değerlerinin hasta ve kontrol grupları arasındaki farklarına ilişkin veriler Tablo 4.2, Şekil 4.1 ve Şekil 4.2'de gösterilmektedir.

Tablo 4.2: Preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 değerlerinin hasta ve kontrol grupları arasındaki düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta Grubu			Kontrol Grubu			p
	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	
Preoperatif sPD-1 düzeyi (pg/ml)	44,12	±22,25	38,79	18,54	±6,56	17,51	0,001
Preoperatif sPD-L1 düzeyi (pg/ml)	26,15	±18,03	18,31	10,29	±3,08	10,29	0,001



Şekil 4.1: Hasta ve kontrol gruplarına ait preoperatif serum sPD-1 değerleri



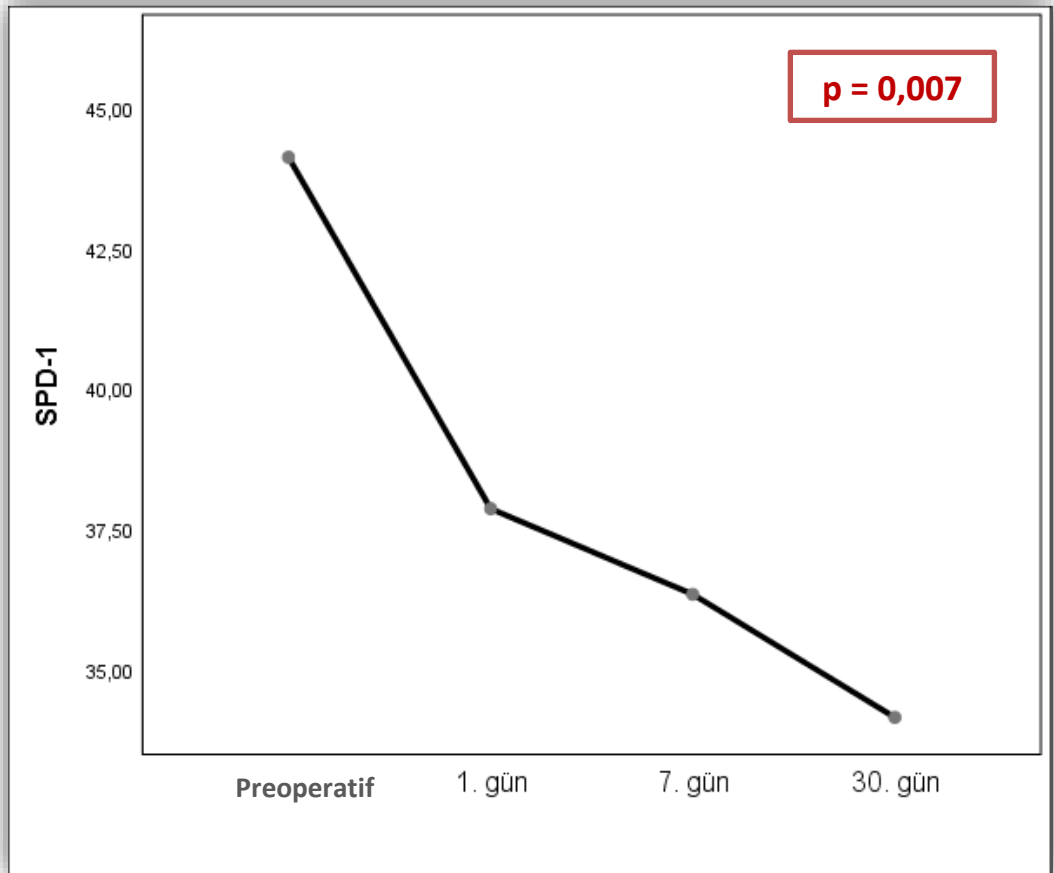
Şekil 4.2: Hasta ve kontrol gruplarına ait preoperatif serum sPD-L1 değerleri

Hasta grubunda sPD-1 ve sPD-L1 değerlerinin preoperatif, postoperatif 1.gün, postoperatif 7.gün ve postoperatif 30.gün ölçümlerindeki değişim Friedman Testi kullanılarak incelendi. Cerrahi rezeksiyon öncesi ve hastanın ameliyat sonrası 1 aylık takibi esnasında alınan postoperatif 1.gün, postoperatif 7.gün ve postoperatif 30.gün serum sPD-1 düzeylerinin istatistiksel anlamlı olarak ($p=0,007$) düştüğü görüldü. Benzer şekilde preoperatif ve hastanın ameliyat sonrası 1 aylık takibi esnasında alınan postoperatif 1.gün, postoperatif 7.gün ve postoperatif 30.gün serum sPD-L1 düzeylerinin istatistiksel anlamlı olarak ($p=0,001$) düştüğü görüldü. İlgili veriler Tablo 4.3, Şekil 4.3 ve Şekil 4.4'de gösterilmiştir.

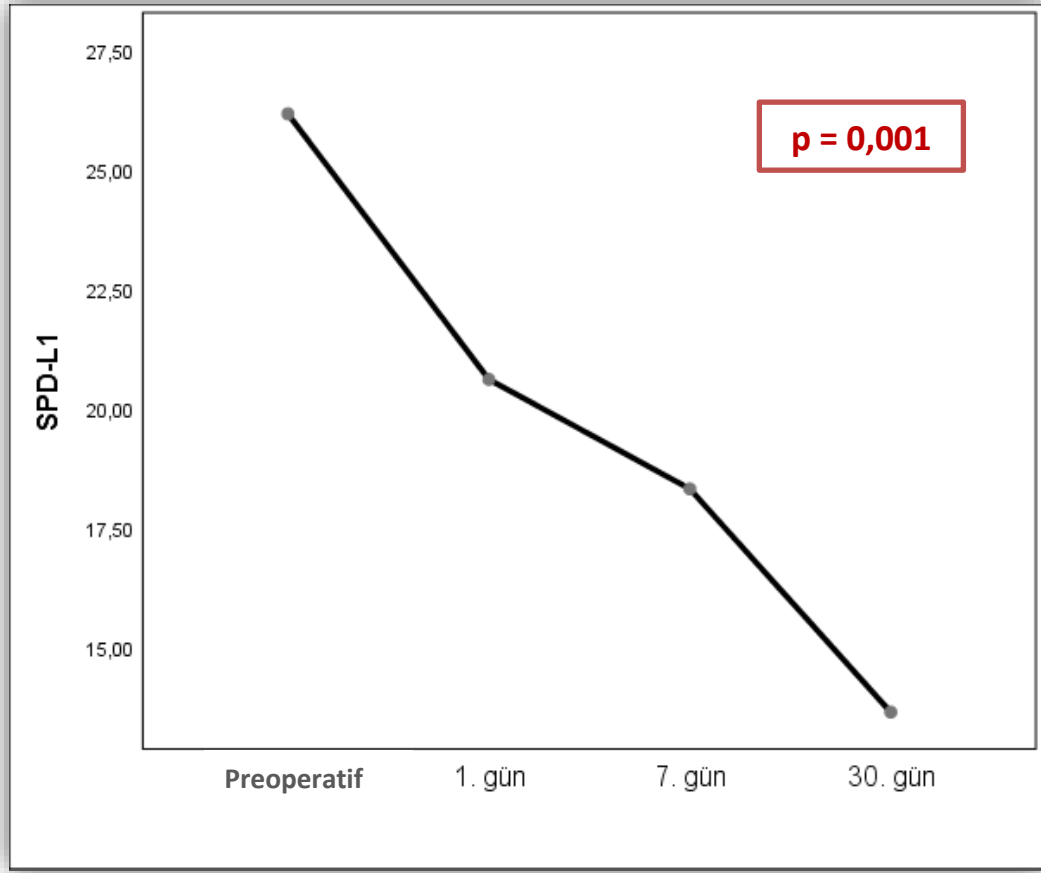
Tablo 4.3: Hasta grubunda sPD-1 ve sPD-L1 değerlerinin preoperatif, postoperatif 1.gün, postoperatif 7.gün ve postoperatif 30.gün ölçümlerindeki değişim

	Preoperatif			Postoperatif 1.gün			Postoperatif 7.gün			Postoperatif 30.gün			p
	Ort.*	S.S.**	M.***	Ort.	S.S.	M.	Ort.	S.S.	M.	Ort.	S.S.	M.	
sPD-1 (pg/ml)	44,12	±22,25	38,79	37,86	±18,02	32,65	36,33	±18,36	31,07	34,14	±13,71	33,64	0,007
sPD-L1 (pg/ml)	26,15	±18,03	18,31	20,60	±15,50	15,65	18,31	±14,05	12,91	13,64	±10,60	9,48	0,001

* Ort.: Ortalama değer, **S.S.: Standart Sapma, ***M.: Ortanca değer (Median)



Şekil 4.3: Hasta grubunda ortalama sPD-1 değerlerinin preoperatif, postoperatif 1.gün, postoperatif 7.gün ve postoperatif 30.gün ölçümlerindeki değişimi



Şekil 4.4: Hasta grubunda ortalama SPD-L1 değerlerinin preoperatif, postoperatif 1.gün, postoperatif 7.gün ve postoperatif 30.gün ölçümlerindeki değişimi

Hasta grubundan alınan preoperatif serum sPD-1 düzeylerinin cinsiyet ile ilişkisine bakıldığında anlamlı istatistiksel fark olmadığı görüldü ($p=0,370$). Benzer şekilde hasta grubundan alınan preoperatif serum SPD-L1 düzeylerinin cinsiyet ile ilişkisine bakıldığında da anlamlı istatistiksel fark olmadığı görüldü ($p=0,482$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Hasta grubunda cinsiyete göre preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması								
	Preoperatif sPD-1 düzeyi (pg/ml)				Preoperatif sPD-L1 düzeyi (pg/ml)			
	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p
Erkek (n=30)	42,93	±16,59	42,38	0,370	24,76	±16,30	17,96	0,482
Kadın (n=7)	49,23	±40,03	29,42		32,13	±24,80	18,60	

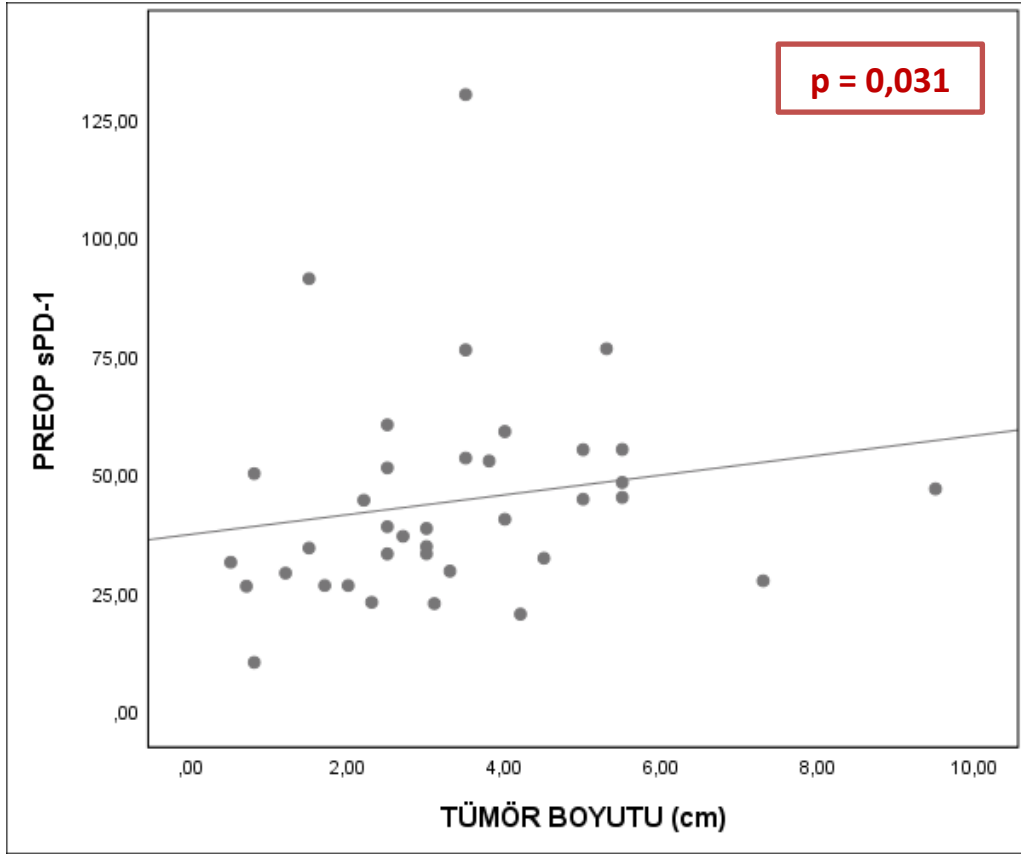
Hasta grubunun yaşları, içtikleri sigara miktarları, tümör boyutları, ameliyat öncesi lökosit değerleri, ameliyat öncesi albümin değerleri (gr/dl), ameliyat öncesi nötrofil/lenfosit oranları ve ameliyat öncesi CRP (mg/dl) değerleri ile ameliyat öncesi dönemde alınan sPD-1 ve sPD-L1 değerleri arasındaki ilişkiye Spearman Korelasyon testi kullanılarak bakıldı.

Sigara kullanım öyküsü olan hastaların içtikleri sigara miktarları paket/yıl olarak hesaplandı. Tümör boyutu ise patolojik spesimende ölçülen tümör boyutu esas alınarak hesaplandı. Preoperatif dönemde rutin olarak alınan tam kan sayımı verilerinden lökosit değerleri ve nötrofil/lenfosit oranı, biyokimya tetkiklerinden ise albümin ve CRP değerleri elde edildi.

Ameliyat öncesi serum sPD-1 değeri ile tümör boyutu arasında aynı yönlü anlamlı korelasyon olduğu ($p=0,031$) görüldü (Şekil 4.5). Hastaların yaşları, içtikleri sigara miktarları, ameliyat öncesi lökosit değerleri, ameliyat öncesi albümin değerleri, ameliyat öncesi nötrofil/lenfosit oranları ve ameliyat öncesi CRP değerleri ile sPD-1 değeri arasında anlamlı korelasyon olmadığı görüldü. Hastaların yaşları, içtikleri sigara miktarları, tümör boyutları, ameliyat öncesi lökosit değerleri, ameliyat öncesi albümin değerleri, ameliyat öncesi nötrofil/lenfosit oranları ve ameliyat öncesi CRP değerleri ile preoperatif serum sPD-L1 değeri arasında anlamlı korelasyon olmadığı görüldü. İlgili veriler Tablo 4.5’de gösterilmiştir.

Akciğer kanseri grubunda hastalar preoperatif CRP değeri 1'in üzerinde olanlar ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldılar. Bu iki grup hastalarında preoperatif sPD-1 ve sPD-L1 değerlerine bakıldığında CRP düzeyi ile aralarında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 4.6).

Tablo 4.5: Preoperatif sPD-1 ve sPD-L1 değerlerinin hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları ile korelasyonu				
	Preoperatif sPD-1 düzeyi (pg/ml)		Preoperatif sPD-L1 düzeyi (pg/ml)	
	r	p	r	p
Yaş	0,035	0,838	-0,209	0,214
Sigara miktarı (paket/yıl)	0,147	0,437	-0,149	0,433
Tümör boyutu	0,356	0,031	0,114	0,502
Preoperatif lökosit değeri	-0,080	0,637	-0,050	0,770
Preoperatif albümin değeri	-0,046	0,787	-0,054	0,752
Preoperatif nötrofil/lenfosit oranı	-0,134	0,429	0,123	0,469
Preoperatif CRP	0,234	0,163	0,101	0,552



Şekil 4.5: Tümör büyüklüğü ve preoperatif sPD-1 arasındaki ilişkinin grafiksel gösterimi

Tablo 4.6: Preoperatif sPD-1 ve sPD-L1 değerlerinin hastaların preoperatif CRP değerleri ile karşılaştırılması

	PREOPERATİF CRP <1			PREOPERATİF CRP >1			P
	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	
Preoperatif sPD-1 düzeyi (pg/ml)	42,80	±24,10	38,41	47,69	±16,83	44,68	0,305
Preoperatif sPD-L1 düzeyi (pg/ml)	23,86	±15,57	18,31	32,35	±23,27	22,03	0,682

Akciğer kanseri grubunda sPD-1 düzeyinin hastanın neoadjuvan kemoterapi alıp almaması ile ilişkisine bakıldığında anlamlı istatistiksel fark olmadığı görüldü ($p=0,724$). Benzer şekilde akciğer kanseri grubunda da sPD-L1 düzeyinin hastanın neoadjuvan kemoterapi alıp almaması ile ilişkisine bakıldığında anlamlı istatistiksel fark olmadığı görüldü ($p=0,283$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Hasta grubunda neoadjuvan kemoterapi durumuna göre preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması

Neoadjuvan kemoterapi	Preoperatif sPD-1 düzeyi (pg/ml)				Preoperatif sPD-L1 düzeyi (pg/ml)			
	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p
Yok (n=34)	43,75	±22,55	38,79	0,724	25,52	±17,67	17,60	0,283
Var (n=3)	47,21	±22,41	43,17		31,34	±23,02	20,65	

Akciğer kanseri grubunda olgular sigara kullanım öyküsüne göre; hiç sigara kullanmamış olanlar, kullanan ve halen içmeye devam edenler ve kullanan ve en az bir ay önce bırakmış olanlar olarak üç gruba ayrıldı. Bu grupların preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeyleri ile ilişkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Hasta grubunda sigara kullanım öyküsüne göre preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması

Sigara kullanımı	Preoperatif sPD-1 düzeyi (pg/ml)				Preoperatif sPD-L1 düzeyi (pg/ml)			
	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p
Hiç içmemiş (n=7)	42,92	±38,87	29,00	0,218	25,23	±20,14	18,27	0,765
Halen içen (n=10)	47,16	±21,41	41,40		19,80	±8,30	17,18	
Bırakmış (n=20)	43,02	±15,40	44,79		29,65	±20,52	21,32	

Akciğer kanseri grubundaki olgular sigara kullanım öyküsüne göre; içtiği sigara miktarı 30 paket yılın üzerinde olanlar ve 30 paket yılın altında olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldılar. İçilen sigara miktarı ve preop sPD-1 ve sPD-L1 değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Hasta grubunda içilen sigara miktarına göre (paket/yıl) preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması

	≤30 PY*			>30 PY			P
	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	
Preoperatif sPD-1 düzeyi (pg/ml)	41,96	±16,90	40,58	47,19	±18,10	45,69	0,618
Preoperatif sPD-L1 düzeyi (pg/ml)	31,61	±22,48	20,65	20,38	±7,57	17,96	0,589

* PY: Paket/yıl

Hasta grubunda kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan altı hasta, astımı olan iki hasta ve pulmoner sarkoidoz olan bir hastanın ek hastalıkları, solunum sistemi ile ilişkili ek hastalıklar olarak gruplandırıldı. Solunum sistemi ile ilişkili ek hastalığı olan ve olmayan KHDAK hastalarının preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark görülmedi. Hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve aritmi ise kardiyak ek hastalıkları olarak gruplandırıldı. Kardiyak ek hastalığı olan ve olmayan KHDAK hastalarının preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark görülmedi. Diabetes mellitus olan ve olmayan KHDAK hastalarının preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark görülmedi (Tablo 4.10).

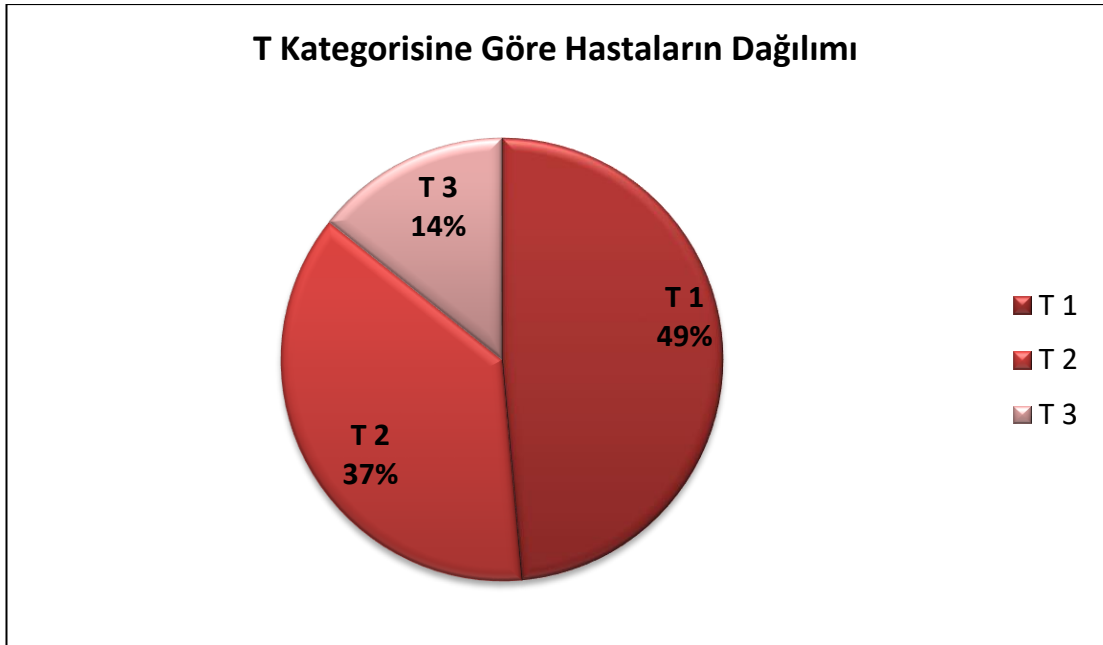
Tablo 4.10: Hasta grubunda hastaların ek hastalıklarına göre preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması								
Ek hastalık	Preoperatif sPD-1 düzeyi (pg/ml)				Preoperatif sPD-L1 düzeyi (pg/ml)			
	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p
Kardiyak Ek Hastalık								
Yok (n=16)	46,08	±27,47	36,69	0,774	29,78	±21,92	18,29	0,476
Var (n=21)	42,63	±17,88	40,37		23,39	±14,36	18,60	
Solunum Sistemi İlişkili Ek Hastalık								
Yok (n=28)	45,15	±24,25	39,58	0,638	25,82	±18,78	17,18	0,355
Var (n=9)	40,91	±15,12	36,78		27,19	±16,46	22,51	
Diabetes Mellitus								
Yok (n=30)	46,80	±22,85	42,38	0,118	27,01	±19,21	18,29	0,835
Var (n=7)	32,65	±16,10	29,00		22,49	±12,15	18,78	

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeniyle opere edilen hastalar, histopatolojik tiplerine göre adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve nöroendokrin tümörler olmak üzere üç gruba ayrıldı. Adenokarsinom olan 17 hasta mevcuttu ve hastaların %46'sını oluşturuyordu. Skuamöz hücreli karsinom olan 12 hasta %32 ve nöroendokrin tümör görülen 8 hasta %22'sini oluşturmaktaydı. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri histopatolojik tipleri arasında preoperatif serum sPD-1 düzeylerinde ve sPD-L1 düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: Hasta grubunda KHDAK histopatolojik tipi ile preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin ilişkisi								
	Preoperatif sPD-1 düzeyi (pg/ml)				Preoperatif sPD-L1 düzeyi (pg/ml)			
	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p
Adenokarsinom (n=17)	45,97	±20,48	40,37	0,223	31,33	±22,58	18,78	0,184
Skuamöz hücreli karsinom (n=12)	49,19	±27,51	44,68		19,29	±8,17	15,52	
Nöroendokrin tümör (n=8)	32,58	±13,93	31,65		25,44	±15,98	19,39	

Cerrahi rezeksiyon sonrası patoloji sonuçlarından elde edilen veriler ile hastalar TNM sınıflandırmasının T kategorisine göre sınıflandırıldı. Çalışmamızda 17 hasta (%49) T1, 13 hasta (%37) T2 ve 7 hasta (%14) T3 kategorisinde idi (Şekil 4.6). Hastaların T kategorileri ile preoperatif sPD-1 düzeylerinin ilişkisine bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlı şekilde fark olduğu görüldü ($p=0,016$). Yapılan post hoc analizlerine göre ise, T2 evresindeki hastaların operasyon öncesi serum sPD-1 ortalaması (56,52), T1 evresindeki hastaların operasyon öncesi serum sPD-1

ortalamasından (33,34) istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir. T1-T3 ve T2-T3 evre karşılaştırmalarında ise anlamlı fark saptanmadı. Hastaların T kategorileri ile preoperatif sPD-L1 düzeylerinin ilişkisine bakıldığında ise, T kategorisi büyüdükçe sPD-L1 düzeyinin gruplar arası istatistiksel anlamlı olarak arttığı görüldü ($p=0,035$) (Tablo 4.12) . Hastalar T 1-2 ve T 3 olarak iki gruba ayrılarak sPD-1 ve sPD-L1 ile ilişkilerine bakıldığında ise gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 4.13). T kategorilerine göre preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılmasına ait grafik ise Şekil 4.7’de gösterildi.



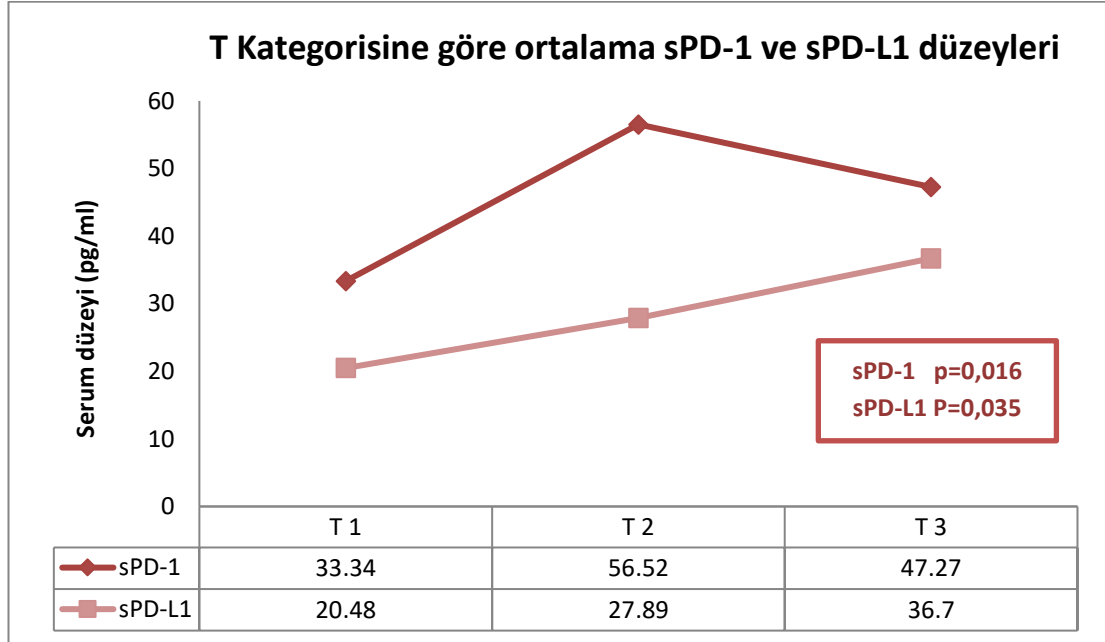
Şekil 4.6: Hasta grubunun 8.TNM sınıflandırmasının T kategorisine göre dağılımı

Tablo 4.12: Hasta grubunda 8.TNM sınıflandırmasının T kategorisine göre preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması

T Kategorisi	Preoperatif sPD-1 düzeyi (pg/ml)				Preoperatif sPD-L1 düzeyi (pg/ml)			
	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p
T1	33,34	±10,03	33,07	0,016	20,48	±8,34	17,60	0,035
T2	56,52	±29,77	53,28		27,89	±22,36	18,27	
T3	47,27	±16,02	46,78		36,70	±23,19	28,30	

Tablo 4.13: Hasta grubunda tümörün 8.TNM sınıflandırmasının T 1-2 ve T3 kategorisine göre preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması

T Kategorisi	Preoperatif sPD-1 düzeyi (pg/ml)				Preoperatif sPD-L1 düzeyi (pg/ml)			
	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p
T 1-2 (n=30)	43,39	±23,64	37,59	0,332	23,69	±16,10	17,94	0,121
T 3 (n=7)	47,27	±16,02	46,78		36,70	±23,19	28,30	



Şekil 4.7: Hasta grubunda 8.TNM sınıflandırmasının T kategorisine göre preoperatif ortalama serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması

Hasta grubunda patolojik inceleme sonrasında tümörün plevra invazyonu varlığına göre preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin ilişkisine bakıldığında; plevra invazyonu olanların cerrahi rezeksiyon öncesi sPD-L1 değerinin, invazyon olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,001$). Plevral invazyon olanlarda sPD-1 değerleri olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlıya yakın olarak yüksek bulundu ($p=0.088$) (Tablo 4.14).

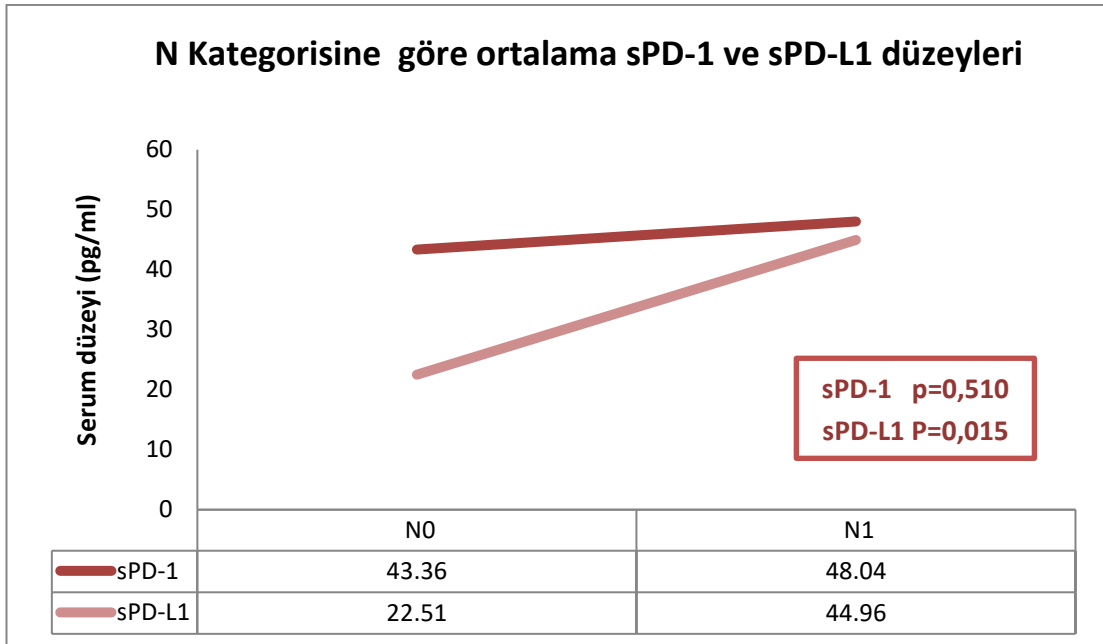
Tablo 4.14: Hasta grubunda tümörün plevra invazyonu varlığına göre preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması

Plevra invazyonu	Preoperatif sPD-1 düzeyi (pg/ml)				Preoperatif sPD-L1 düzeyi (pg/ml)			
	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p
Yok (n=31)	41,02	±20,41	38,41	0,088	20,82	±12,62	16,76	0,001
Var (n=6)	60,12	±26,45	68,21		53,71	±17,27	59,73	

Cerrahi rezeksiyon sonrası patoloji sonuçlarından elde edilen veriler ile hastalar, N (lenf nodu) kategorilerine göre sınıflandırıldı. N0 kategorisinde 31 hasta (%84) ve N1 kategorisinde 6 hasta (%16) olduğu saptandı (Şekil 4.8) Hastaların N kategorileri ile preoperatif sPD-1 düzeylerinin ilişkisine bakıldığında, N kategorisi arttıkça preop sPD-L1 değerlerinin de istatistiksel anlamlı olarak arttığı görüldü ($p=0,015$). Hastaların N kategorileri ile preoperatif sPD-1 düzeylerinin ilişkisine bakıldığında ise N kategorisi arttıkça sPD-1 değeri artmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,510$). İlgili veriler Şekil 4.9 ve Tablo 4.15’de gösterilmiştir.



Şekil 4.8: Hasta grubunun 8.TNM sınıflandırmasının N kategorisine göre dağılımı



Şekil 4.9: Hasta grubunda 8.TNM sınıflandırmasının N kategorisine göre preoperatif ortalama serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 4.15: Hasta grubunda tümörün 8.TNM sınıflandırmasının N kategorisine göre preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması

N Kategorisi	Preoperatif sPD-1 düzeyi (pg/ml)				Preoperatif sPD-L1 düzeyi (pg/ml)			
	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p
N0 (n=31)	43,36	±21,71	38,79	0,510	22,51	±14,85	17,60	0,015
N1 (n=6)	48,04	±26,75	46,74		44,96	±22,63	39,99	

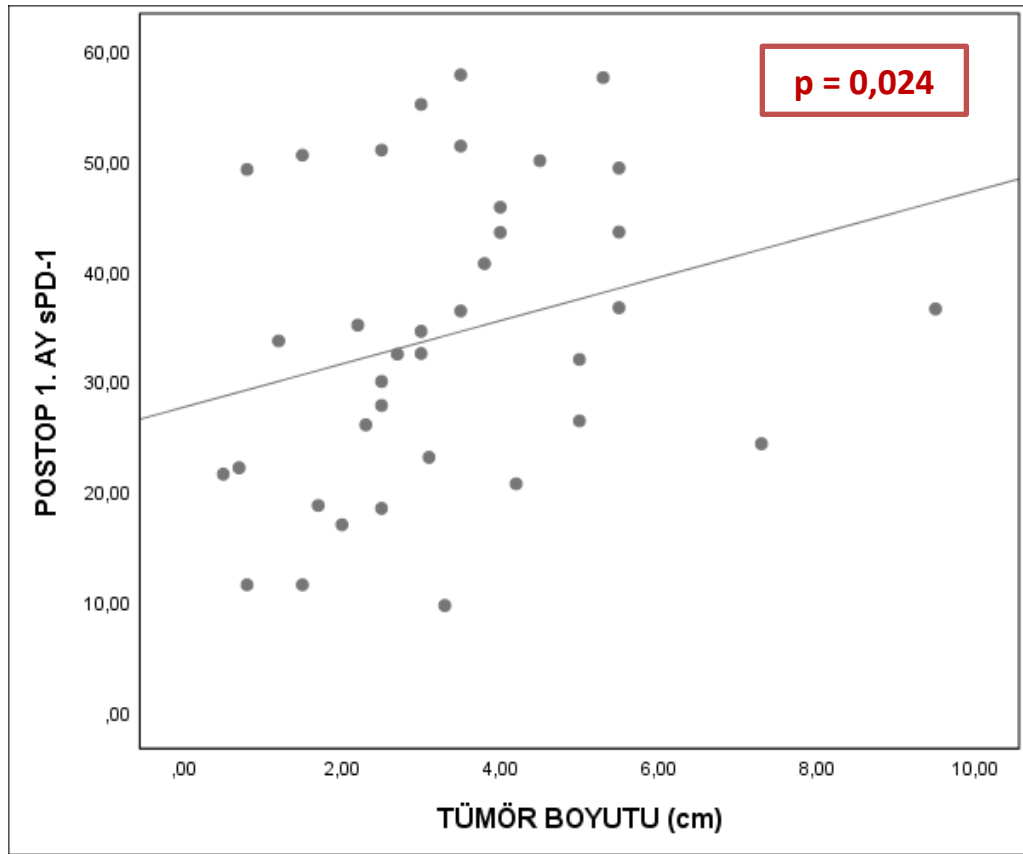
Hasta grubundan alınan postoperatif 30. gün serum sPD-1 düzeylerinin cinsiyet ile ilişkisine bakıldığında anlamlı istatistiksel fark olmadığı görüldü ($p=0,259$). Hasta grubundan alınan postoperatif 30. gün serum sPD-L1 düzeylerinin cinsiyet ile ilişkisine bakıldığında anlamlı istatistiksel fark olmadığı görüldü ($p=0,690$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16: Hasta grubunda cinsiyete göre postoperatif 30. gün serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması

	Postoperatif 30. gün sPD-1 düzeyi (pg/ml)				Postoperatif 30. gün sPD-L1 düzeyi (pg/ml)			
	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p
Erkek (n=30)	35,52	±13,63	34,79	0,259	13,33	±9,25	9,60	0,690
Kadın (n=7)	28,24	±13,43	23,08		14,97	±16,07	9,37	

Hasta grubunun yaşları, içtikleri sigara miktarları, tümör boyutları, ameliyat sonrası 30.gün lökosit değerleri, ameliyat sonrası 30.gün albümin değerleri (gr/dl), ameliyat sonrası 30.gün nötrofil/lenfosit oranları ve ameliyat sonrası 30.gün CRP (mg/dl) değerleri ile ameliyat sonrası 30. günde alınan sPD-1 ve sPD-L1 değerleri arasındaki ilişkiye Spearman Korelasyon testi kullanılarak bakıldı.

Ameliyat 30. gün serum sPD-1 değeri ile tümör boyutu arasında aynı yönlü anlamlı korelasyon olduğu ($p=0,024$) görüldü. Tümör büyüklüğü ve postoperatif 30. gün serum sPD-1 arasındaki ilişkinin grafiksel gösterimi Şekil 4.10'da gösterilmiştir.



Şekil 4.10: Tümör büyüklüğü ve postoperatif 30. gün serum sPD-1 arasındaki ilişkinin grafiksel gösterimi

Hastaların yaşları, içtikleri sigara miktarları, ameliyat sonrası 30. gün lökosit değerleri, albümin değerleri, nötrofil/lenfosit oranları ve CRP değerleri ile sPD-1 değeri arasında anlamlı korelasyon olmadığı görüldü. Hastaların yaşları, içtikleri sigara miktarları, tümör boyutları, ameliyat sonrası 30.gün lökosit değerleri, albümin değerleri, nötrofil/lenfosit oranları ve CRP değerleri ile postoperatif 30. gün serum sPD-L1 değeri arasında anlamlı korelasyon olmadığı görüldü. İlgili veriler Tablo 4.17’da gösterilmiştir.

Akciğer kanseri grubunda hastalar preoperatif CRP değeri 1’in üzerinde olanlar ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldılar. Bu iki grup hastalarında preoperatif sPD-1 ve sPD-L1 değerlerine bakıldığında CRP düzeyi ile aralarında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 4.18).

Tablo 4.17: Postoperatif 30. gün sPD-1 ve sPD-L1 değerlerinin hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları ile korelasyonu				
	Postoperatif 30. gün sPD-1 düzeyi (pg/ml)		Postoperatif 30. gün sPD-L1 düzeyi (pg/ml)	
	r	p	r	p
Yaş	-0,087	0,607	-0,120	0,479
Sigara paketi	-0,112	0,555	-0,168	0,375
Tümör boyutu	0,371	0,024	0,136	0,422
Postoperatif lökosit değeri	-0,147	0,385	-0,064	0,709
Postoperatif albümin değeri	0,040	0,813	0,021	0,901
Postoperatif nötrofil/lenfosit oranı	-0,169	0,316	0,119	0,485
Postoperatif CRP	0,020	0,905	0,049	0,772

Tablo 4.18: Postoperatif 30. gün sPD-1 ve sPD-L1 değerlerinin hastaların postoperatif 30. gün CRP değerleri ile karşılaştırılması							
	POSTOPERATİF CRP <1			POSTOPERATİF CRP >1			P
	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	
Postoperatif sPD-1 düzeyi (pg/ml)	34,33	±14,49	34,51	33,95	±13,25	33,03	0,952
Postoperatif sPD-L1 düzeyi (pg/ml)	12,64	±9,78	9,15	14,69	±11,60	11,95	0,523

Hasta grubu olguları sigara kullanım öyküsüne göre; hiç sigara kullanmamış olanlar, kullanan ve halen içmeye devam edenler ve kullanan ve en az bir ay önce bırakmış olanlar olarak üç gruba ayrıldı. Bu grupların postoperatif 30. gün serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeyleri ile ilişkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 4.19).

Tablo 4.19: Hasta grubunda sigara kullanım öyküsüne göre postoperatif 30. gün serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması								
Sigara kullanımı	Postoperatif 30. gün sPD-1 düzeyi (pg/ml)				Postoperatif 30. gün sPD-L1 düzeyi (pg/ml)			
	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p
Hiç içmemiş (n=7)	27,76	±11,11	26,03	0,350	10,29	±4,17	9,37	0,371
Halen içen (n=10)	34,08	±17,67	31,42		11,27	±9,03	8,87	
Bırakmış (n=20)	36,41	±12,20	35,52		15,99	±12,49	12,09	

Hasta grubundan alınan postoperatif 30. gün serum sPD-1 düzeylerinin neoadjuvan kemoterapi ile ilişkisine bakıldığında anlamlı istatistiksel fark olmadığı görüldü ($p=0,380$). Benzer şekilde hasta grubundan alınan postoperatif 30. gün serum sPD-L1 düzeylerinin neoadjuvan kemoterapi ile ilişkisine bakıldığında anlamlı istatistiksel fark olmadığı görüldü ($p=0,114$) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20: Hasta grubunda neoadjuvan kemoterapi durumuna göre postoperatif 30. gün serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması

Neoadjuvan kemoterapi	Postoperatif 30. gün sPD-1 düzeyi (pg/ml)				Postoperatif 30. gün sPD-L1 düzeyi (pg/ml)			
	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p
Yok (n=34)	33,42	±13,30	33,64	0,380	12,65	±9,16	9,37	0,114
Var (n=3)	40,07	±17,82	41,90		21,74	±18,87	13,88	

Hasta grubunda solunum sistemi ile ilişkili ek hastalığı olan ve olmayan küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının postoperatif 30. gün serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark görülmedi. Kardiyak ek hastalığı olan ve olmayan hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının postoperatif 30. gün serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark görülmedi. Diabetes mellitus olan ve olmayan hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının postoperatif 30. gün serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark görülmedi (Tablo 4.21).

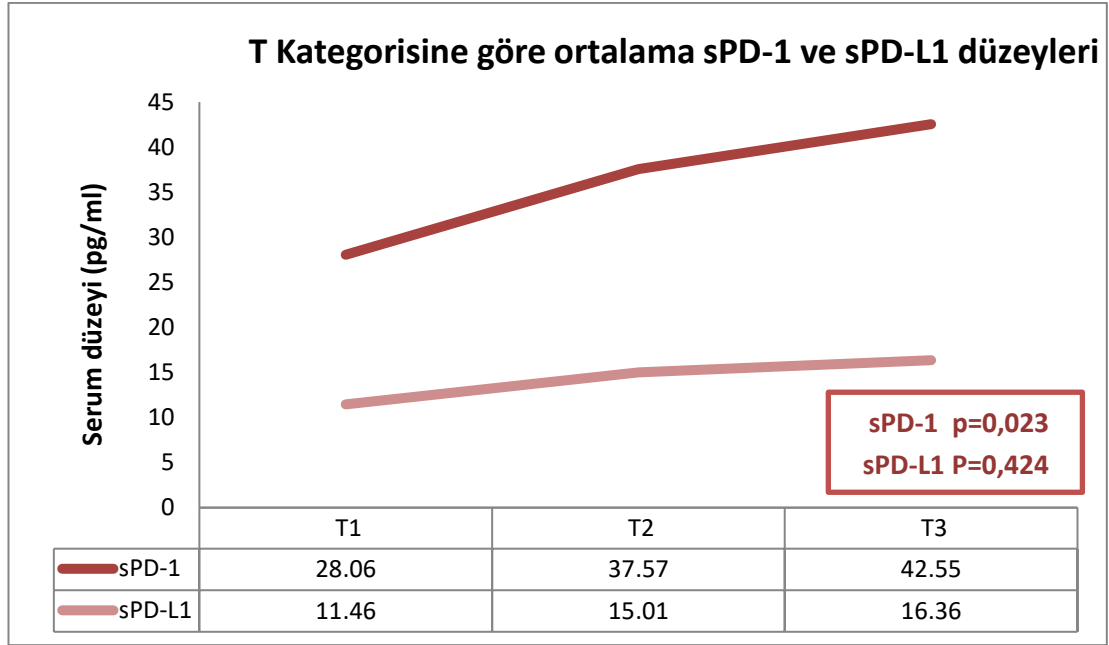
Tablo 4.21: Hasta grubunda hastaların ek hastalıklarına göre postoperatif 30. gün serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması								
Ek hastalık	Postoperatif 30. gün sPD-1 düzeyi (pg/ml)				Postoperatif 30. gün sPD-L1 düzeyi (pg/ml)			
	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p
Kardiyak Ek Hastalık								
Yok (n=16)	33,08	±13,95	33,23	0,751	14,26	±12,16	9,99	0,916
Var (n=21)	34,95	±13,82	33,64		13,17	±9,54	9,15	
Solunum Sistemi Ek Hastalık								
Yok (n=28)	34,51	±15,09	35,43	0,848	12,91	±9,62	9,37	0,475
Var (n=9)	33,01	±8,68	32,49		15,90	±13,63	14,74	
Diabetes Mellitus								
Yok (n=30)	34,99	±13,33	34,79	0,413	13,45	±10,98	9,37	0,608
Var (n=7)	30,52	±15,81	32,43		14,45	±9,52	12,78	

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeniyle opere edilen hastalar, postoperatif histopatolojik tiplerine göre adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve nöroendokrin tümörler olmak üzere üç gruba ayrıldı. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri histopatolojik tipleri arasında postoperatif 30. Gün serum sPD-1 düzeylerinde ve sPD-L1 düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.22).

Tablo 4.22: Hasta grubunda KHDAK histopatolojik tipi ile postoperatif 30. gün serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin ilişkisi	

	Postoperatif 30. gün sPD-1 düzeyi (pg/ml)				Postoperatif 30. gün sPD-L1 düzeyi (pg/ml)			
	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p
Adenokarsinom (n=17)	36,79	±16,67	43,48	0,450	15,40	±13,58	10,27	0,509
Skvamöz hücreli karsinom (n=12)	34,12	±7,91	33,78		10,07	±4,06	9,00	
Nöroendokrin tümör (n=8)	28,55	±13,43	28,97		15,23	±9,94	13,44	

Cerrahi rezeksiyon sonrası patoloji sonuçlarından elde edilen veriler ile hastalar TNM sınıflandırmasının T kategorilerine göre sınıflandırıldı. Hastaların T kategorileri ile postoperatif 30. gün sPD-1 düzeylerinin ilişkisine bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlı şekilde fark olduğu görüldü ($p=0,023$) Post hoc analizlerine göre T3 evresindeki hastaların operasyondan 1 ay sonra ölçülen serum sPD-1 ortalaması (42,55), T1 evresindeki hastaların serum sPD-1 ortalamasından (28,06) istatistiksel olarak daha yüksekti. Hastaların T kategorileri ile postoperatif 30. gün sPD-L1 düzeylerinin ilişkisine bakıldığında ise anlamlı bir fark görülmedi. Hastalar T1-2 ve T3 olarak iki gruba ayrılarak postoperatif 30. gün sPD-1 ile ilişkilerine bakıldığında ise, T3 grubunda sPD-1 düzeylerinin T1-2 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıya yakın düzeyde yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,057$). İlgili veriler Şekil 4.11, Tablo 4.23 ve Tablo 4.24’de gösterilmiştir.



Şekil 4.11: Hasta grubunda 8.TNM sınıflandırmasının T kategorisine göre postoperatif 30. gün ortalama serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 4.23: Hasta grubunda 8.TNM sınıflandırmasının T kategorisine göre postoperatif 30. gün serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması

T Kategorisi	Postoperatif sPD-1 düzeyi (pg/ml)				Postoperatif sPD-L1 düzeyi (pg/ml)			
	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p
T1	28,06	±11,92	27,78	0,023	11,46	±7,22	9,37	0,424
T2	37,57	±14,40	40,65		15,01	±14,20	9,37	
T3	42,55	±11,03	43,51		16,36	±10,32	14,11	

Tablo 4.24: Hasta grubunda tümörün 8.TNM sınıflandırmasının T 1-2 ve T3 kategorilerine göre postoperatif 30. gün serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması

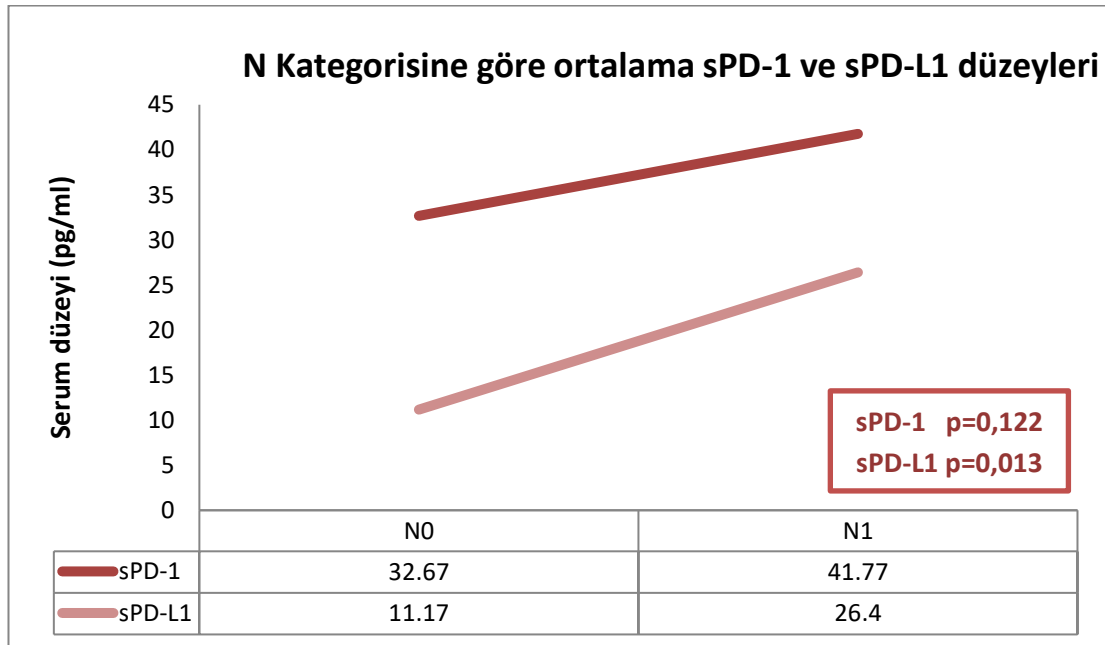
T Kategorisi	Postoperatif sPD-1 düzeyi (pg/ml)				Postoperatif sPD-L1 düzeyi (pg/ml)			
	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p
T 1-2	32,18	±13,68	32,19	0,057	13,00	±10,74	9,37	0,227
T 3	42,55	±11,03	43,51		16,36	±10,32	14,11	

Hasta grubunda patolojik inceleme sonrasında tümörün plevra invazyonu varlığına göre postoperatif 30. gün serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin ilişkisine bakıldığında; plevra invazyonu olanların postoperatif 30. gün sPD-L1 değerinin, invazyon olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,001$). Plevra invazyonu ve sPD-1 değeri arasında ise anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 4.25).

Tablo 4.25: Hasta grubunda tümörün plevra invazyonu varlığına göre postoperatif 30. gün serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması

İnvazyon	Postoperatif 30. gün sPD-1 düzeyi (pg/ml)				Postoperatif 30. gün sPD-L1 düzeyi (pg/ml)			
	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p
Yok	32,87	±12,42	32,49	0,185	10,58	±5,83	9,15	0,001
Var	40,70	±19,13	50,71		29,45	±15,74	29,26	

Hastaların N kategorileri ile postoperatif 30. gün sPD-L1 düzeylerinin ilişkisine bakıldığında, N kategorisi arttıkça postoperatif 30. gün sPD-L1 değerlerinin de istatistiksel anlamlı olarak arttığı görüldü ($p=0.013$). Hastaların N kategorileri ile postoperatif 30. gün sPD-1 düzeylerinin ilişkisine bakıldığında istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi. İlgili veriler Şekil 4.12 ve Tablo 4.26 'da gösterilmiştir.



Şekil 4.12: Hasta grubunda 8.TNM sınıflandırmasının N kategorisine göre postoperatif 30. gün ortalama serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 4.26: Hasta grubunda tümörün 8.TNM sınıflandırmasının N kategorisine göre postoperatif 30. gün serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin karşılaştırılması

N kategorisi	Postoperatif 30. gün sPD-1 düzeyi (pg/ml)				Postoperatif 30. gün sPD-L1 düzeyi (pg/ml)			
	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p	Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	p
N0	32,67	±12,86	32,43	0,122	11,17	±7,21	9,37	0,013
N1	41,77	±16,68	47,87		26,40	±16,26	26,62	

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri; dünyada en sık tanı konulan ve en yüksek mortaliteye sahip olan kanser türüdür (2). Tüm kanserlerde çok sayıda genetik ve epigenetik değişiklik meydana gelir ve bu durum tümör hücrelerinde çok sayıda antijenin ortaya çıkmasına neden olur. Böylece kanser hücreleri immün sistem tarafından tanınır ve normal hücrelerden ayırt edilirler (7). İmmün sistemin kullandığı çeşitli antijenlerin bulunması ile kanser immünoterapisinde önemli gelişmeler sağlanmıştır (8).

İmmünoterapi ile ilgili yapılan çalışmaların artması ile beraber son yıllarda pek çok yeni immün kontrol noktası keşfedilmiştir. PD-1 / PD-L1 yolu kanser hastalarının tedavisinde en yararlı immün kontrol noktalarından biridir (9). Küçük hücreli dışı akciğer kanser hücrelerinin sitoplazmasında ve plazma zarında da PD-L1 bulunmaktadır (10). Bu PD-L1'ler; PD-1 ile etkileşerek immunsupresyona neden olurlar (11). Artmış PD-L1 ekspresyonunun, kötü prognoz ile ve azalmış genel sağkalım süreleri ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (12).

İmmün düzenleme yollarındaki çok sayıda kostimülatör molekülün membrana bağlı form ve soluble yani çözünür form olmak üzere iki ayrı ekspresyon formu mevcuttur. Soluble PD-1 ve PD-L1'in kandaki ölçülen seviyelerinin, kanser hastalarının klinikopatolojik özellikleri, tedavi yanıtı ve sağkalım sonuçlarının tahmininde yararlı olduğu gösterilmiştir (13).

Bu çalışmada; erken evre KHDAK hastalarında serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerini ölçerek, klinik ve patolojik özellikler ve lenf nodu metastazı ile ilişkisini göstermek, preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerini rezeksiyon sonrası değerleri ile karşılaştırmak ve KHDAK hastası olan ve kanser olmayan hastalar arasındaki serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeyleri arasında anlamlı fark olup olmadığını göstermek amaçlanmıştır. Literatürde KHDAK olgularında sPD-1 ve sPD-L1 değerlerinin incelendiği sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (12, 79, 83-85). Erken evre KHDAK hastalarında serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin klinik ve patolojik özellikler ve lenf nodu metastazı ile ilişkisini gösteren ve cerrahi rezeksiyon öncesi ve sonrası değerlerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Okumo ve arkadaşlarının 2017 yılında 96 hasta ile yapmış oldukları bir çalışmada; ileri evre KHDAK hastalarında ölçülen serum sPD-L1 düzeyinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir ($p < 0.001$) (86). Cheng ve arkadaşları ise 2015 yılında 288 KHDAK hastası ve 300 kontrol grubu olgusunu karşılaştırmış ve akciğer kanseri grubunda ölçülen sPD-L1 değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir ($p < 0.001$) (87). Bizim yapmış olduğumuz çalışmamızda ise; 37 KHDAK hastası ile 15 kontrol grubu olgusunun sPD-L1 değerleri karşılaştırıldı ve hasta grubunda ölçülen preoperatif serum sPD-L1 değerinin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak ($p < 0,001$) daha yüksek olduğu görüldü. Yapılan çalışmalarda serum sPD-L1 miktarlarının tümör hücre yüzeylerinden bulunan PD-L1'den kaynaklandığı öne sürülmektedir (88). Bu sebeple akciğer kanseri grubu hastaları ve kanser olmayan kontrol grubu hastaları karşılaştırıldığında çalışmamızda olduğu gibi sPD-L1 değerinin yüksek bulunması beklenmektedir. Günümüzde kullanılan tümör belirteçlerine benzer şekilde, tümör yükündeki artışla birlikte sPD-L1 serum seviyelerinin de yükseldiğini ve bu sebeple bir tümör belirteci olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Otoimmün hastalık veya malignitesi olan hastalarda, sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında serum sPD-1 düzeylerinin artmış olduğu görülür (89). He ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları bir çalışmada; 88 KHDAK hastası ve 40 sağlıklı kontrol grubu bireyinde plazma sPD-1 ve sPD-L1 seviyeleri ELISA yöntemi ile ölçülmüş ve değerlerin klinikopatolojik özellikler ve hastaların uzun süreli sağkalımı ile ilişkisi değerlendirilmiştir. KHDAK hastalarında plazma sPD-1 değerlerinin sağlıklı kontrol grubu bireyelerine göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yine bu çalışmada sPD-1 düzeylerinin KHDAK hastalarının genel sağkalımı ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (84). Başka bir çalışmada ise; triple negatif meme kanseri olan 66 olgu ve sağlıklı 59 bireyin serum sPD-1 değerleri karşılaştırılmıştır. Meme kanseri hastalarında ölçülen serum sPD-1 seviyelerinin sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek olduğu görülmüştür ($P=0.007$) (90). Bizim çalışmamızda da preoperatif olarak küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastaları kontrol grubu olguları ile karşılaştırıldığında serum

sPD-1 değerlerinin istatistiksel anlamlı olarak ($p=0,001$) daha yüksek olduğu saptandı. Bu sebeple KHDAK hastalarında bir tümör belirteci olarak sPD-1'in de kullanılabileceğini öngörmekteyiz

Literatürde sPD-L1 ile maligniteler arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaların sayısı, sPD-1 ile maligniteler arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaların sayısından daha fazladır. Bunun sebebinin, PD-L1'in kanser hücreleri tarafından eksprese edilmesi sebebiyle daha çok tercih edilmesine, PD-1'in ise T lenfositler, B lenfositler, dendritik hücreler, makrofajlar ve NK hücreler tarafından eksprese edilmesi sebebiyle daha az tercih edilmesi olduğunu düşünüyöruz. Ancak yapmış olduğumuz çalışmada, hem sPD-L1 hem de sPD-1 serum düzeylerinin akciğer kanseri hastalarında kontrol grupları ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğunu görmekteyiz. Çalışmamız literatürdeki hem sPD-1 hem de sPD-L1'in araştırıldığı az sayıda çalışmadan biridir.

Tümör belirteçlerinin akciğer kanserindeki tanı değerini araştırmak amacı ile CEA, NSE, karbohidrat antijen 19-9 (CA19-9), doku polipeptid antijeni (TPA) gibi tümör belirteçleri ile çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak yalancı negatiflik oranı düşük, özgülüğü yüksek nitelikler saptanamadığından, hiçbirinin tanı ve tarama amaçlı kullanımları uygun bulunmamıştır (48). Dünyada en sık görülen ve en yüksek mortaliteye sahip olan kanser türünün akciğer kanseri olması nedeniyle bir tümör belirtecinin bulunması oldukça önemlidir. Yaptığımız bu prospektif çalışmanın sonucunda hem sPD-1 hem de sPD-L1'in akciğer kanserinde potansiyel tanısal bir kan tümör biyobelirteci olabileceğini düşünmekteyiz. Kandan ELISA yöntemi ile çalışılabilmesi nedeniyle de, hastalara tanı amacıyla yapılacak invaziv girişimlerin azalmasına, bu sayede hem hasta konforunun arttırılmasına hem de tanı ve tedavi maliyetlerinin düşürülmesine olanak sağlayacağını öngörmekteyiz.

Cerrahi, erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastaları için ilk tercih edilen tedavi yöntemi olmaya devam etmektedir. Cerrahi ile tümör dokusunun tam rezeksiyonunun sağlanabilmesi ve diğer dokularda daha az hasara yol açması, cerrahinin kemoterapi ve radyoterapi gibi diğer tedavi yöntemlerine başlıca avantajlarıdır. Ancak yapılan çalışmalar göstermiştir ki, cerrahi sonrası hastaların

%30-50'sinde nüks gelişmektedir ve hastalar kaybedilmektedir. Bu sebeple hastaların cerrahi tedavi sonrası takibi önemlidir (91). Tümör yüküne bağlı olarak artmakta olan sPD-1 ve sPD-L1'in cerrahi rezeksiyon sonrası hasta takibinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Çünkü PD-L1 tümör hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilmektedir ve PD-1 bu liganda bağlanmaktadır. Kanda bulunan çözünebilir formlarını ölçmek bizim kullandığımız ELISA yöntemi ile mümkün olmaktadır. Bu sebeple cerrahi rezeksiyon uyguladığımız hastalardan, ameliyat öncesi hem sPD-1 hem de sPD-L1'in düzeyini ölçtük ve düzeylerini cerrahi rezeksiyon sonrası birinci, yedinci ve otuzuncu günlerde aldığımız sPD-1 ve sPD-L1 değerleri ile karşılaştırdık. Cerrahi rezeksiyon öncesi ve hastanın ameliyat sonrası 1 aylık takibi esnasında alınan postoperatif 1.gün, postoperatif 7.gün ve postoperatif 30.gün serum sPD-1 düzeylerinin istatistiksel anlamlı olarak ($p=0,007$) düştüğünü saptadık. Benzer şekilde cerrahi rezeksiyon öncesi ve postoperatif 1.gün, postoperatif 7.gün ve postoperatif 30.gün serum sPD-L1 düzeylerinin istatistiksel anlamlı olarak ($p=0,001$) düştüğünü tespit ettik. Bizim çalışmamıza benzer şekilde 2017 yılında hepatobiliyer cerrahlar tarafından yapılan bir çalışmada hepatit B virüs ilişkili hepatoselüler kanser olan 24 hastadan, cerrahi rezeksiyondan önce ve 2 gün sonra serum örnekleri alınarak sPD-1 bakılmış ve cerrahi rezeksiyondan sonra önemli şekilde düştüğü gösterilmiştir ($P < 0.001$) (92).

Kanser hastalarında sPD-1 ve sPD-L1'in sadece cerrahi tedavide değil, kemoterapi ve radyoterapi sonrası tedavinin başarısını göstermekte de kullanılabileceği düşünülmüş ve çalışmalar yapılmıştır. Örneğin Silva ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, Hodgkin lenfoma tedavisi sonrasında serum sPD-1 ve sPD-L1 seviyelerinin düştüğü görülmüştür (93). Sorensen ve arkadaşlarının ileri evre KHDAK hastalarında yapmış oldukları bir çalışmada ise, erlotinib tedavisi esnasında sPD-1 konsantrasyonundaki değişiklikler araştırılmıştır. Erlotinib tedavisi sırasında sPD-1 düzeyleri yükselen hastaların, progresyonsuz sağkalımlarının uzamış olduğunu ($p=0.013$) ve genel sağkalımlarının artmış ($p=0.006$) olduğunu göstermişlerdir (94). Bunun sebebinin, tümör hücreleri tarafından salınan ve PD-1'in ligandı olan PD-L1'in, tümör yükünün azalmasına bağlı

olarak azalması ve tümör mikroçevresi tarafından salınan PD-1 miktarının da ligandının azalmasına bağlı olarak artması olduğunu düşünmekteyiz. Cerrahi anatomik rezeksiyon esnasında tümör dokusu ve tümör mikroçevresindeki inflamatuvar dokuların birlikte çıkarılmasına bağlı olarak hem sPD-1 hem de sPD-L1'in serum düzeyinin azaldığını düşünmekteyiz. Yapmış olduğumuz çalışmada KHDAK hastalarında tümör yüküne bağlı olarak artmakta olan sPD-1 ve sPD-L1 seviyelerinin cerrahi rezeksiyon sonrası tedrici şekilde azaldığını gördük. Bu sebeple bunların cerrahi rezeksiyon sonrası hasta takibinde kullanılabilecek biyobelirteçler olduğunu düşünüyoruz.

Zheng ve arkadaşları, 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada KHDAK hastalarında sPD-L1 ekspresyonu ile hastaların cinsiyetleri arasında ilişki olmadığını göstermişlerdir (81). Benzer şekilde 2017 yılında Okuma ve arkadaşları da 97 ileri evre KHDAK hastasında ölçülen sPD-L1 düzeylerinin hasta cinsiyeti ile korelasyonu olmadığını göstermişlerdir (86). İleri evre KHDAK hastalarında yapmış olan bir başka çalışmada da sPD-1 düzeyleri ile cinsiyet arasındaki ilişkiye bakılmış ve anlamlı bir fark bulunmamıştır (94). Kanser ağrısı ile sPD-1 sPD-L1 ilişkisinin araştırıldığı 2019 yılında yapılan bir çalışmada, 516 kanser hastasından serum örnekleri toplanmış ve cinsiyet ile sPD-1 ve sPD-L1 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür (95). Çalışmamızda KHDAK akciğer kanseri hastalarında, hem preoperatif hem de postoperatif 30. gün ölçülen serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin cinsiyet ile korelasyonu olmadığını gösterdik (preoperatif sPD-1 için $p=0,370$, sPD-L1 için $p=0,482$) (postoperatif 30. gün sPD-1 için $p=0,259$, sPD-L1 için $p=0,690$) Bu sonuçlarımız literatür ile uyumludur.

Castello ve arkadaşlarının 2020 yılında yapmış oldukları bir çalışmada KHDAK hastalarının yaşları ve sPD-L1 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (83). Jovanovic ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada ise KHDAK hastalarında yaşlanmayla birlikte sPD-L1 değerlerinde önemli bir değişiklik olmadığı, ancak KHAK grubunda ileri yaşdaki hastalarda sPD-L1 değerlerinin daha düşük olduğu görülmüştür (85). Sorensen ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada ise KHDAK hastalarında serum sPD-1 düzeyleri ile yaş arasında anlamlı bir

ilişki olmadığı gösterilmiştir (94). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da hem preoperatif ve hem de postoperatif birinci ayda ölçülen serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeyleri ile yaş arasındaki korelasyona bakılmış, ancak literatür ile benzer olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (preoperatif sPD-1 için $p=0,838$, sPD-L1 için $p=0,214$) (postoperatif 30. gün sPD-1 için $p=0,607$, sPD-L1 için $p=0,0,479$).

Sigara, tüm dünyada akciğer kanserinin en yaygın nedenidir. Gelir seviyesi yüksek olan ülkelerde, erkeklerde akciğer kanseri vakalarının yaklaşık % 90'ının ve kadınlarda ise % 80'inin nedeni olduğu tahmin edilmektedir (19). Bu sebeple sigaranın akciğer dokusu üzerine etkilerini gösterebilecek belirteçlere ihtiyaç vardır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında sPD-1 ekspresyonunu analiz eden bir çalışmada, hastaların içtikleri sigara miktarı ile ve sigarayı bırakmış olma veya kullanmaya devam etme durumları ile sPD-1 miktarı arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (94). Yine KHDAK hastalarında yapılan bir çalışmada 97 hastanın sigara kullanma durumları ve içtikleri sigara miktarları ile serum sPD-L1 düzeyleri arasında hiçbir ilişki gözlenmemiştir (86). Zhang ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada da KHDAK hastalarında içilen sigara miktarı ve durumu ile sPD-L1 arasında bir korelasyon olmadığı görülmüştür (81). Çalışmamızda hastalar, hiç sigara içmeyenler, en az bir aydır bırakmış olanlar ve halen sigara kullanmaya devam edenler olmak üzere üç ana gruba ayrıldı. Bu üç grup arasında, hem preoperatif hem de postoperatif birinci ay ölçülen serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinde anlamlı fark olmadığı görüldü (sPD-1 için $p=0,218$, sPD-L1 için $p=0,765$). Sigara kullanım öyküsü olan hastaların kullandıkları sigara miktarları paket yıl olarak hesaplandı ve hastalar 30 paket yıldan az ve fazla kullananlar olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grup arasında da ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası birinci ayda ölçülen sPD-1 ve sPD-L1 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (sPD-1 için $p=0,618$, sPD-L1 için $p=0,589$).

He ve arkadaşlarının 88 KHDAK hastasında yapmış oldukları bir çalışmada, hastaların tümör boyutları ile sPD-1 ve sPD-L1 düzeyleri arasındaki ilişkiye bakılmış ancak anlamlı bir fark bulunamamıştır (84). Ancak Frigola ve arkadaşlarının renal hücreli kanser hastalarında yapmış oldukları bir çalışmada ise, kan sPD-L1 düzeylerinin tümör boyutu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (96). Hepatoselüler

karsinom hastası olan 141 hastada yapılan başka bir çalışmada ise dolaşımdaki PD-1 ve PD-L1 miktarlarının tümör çapı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (97). Bizim çalışmamızda hem cerrahi öncesi hem de postoperatif birinci ayda ölçülen serum sPD-1 düzeylerinin tümör boyutu ile korele olarak yüksek olduğu görüldü (preoperatif $p=0,031$, postoperatif 30. gün $p=0,024$). Ancak aynı zamanlarda bakılan sPD-L1 düzeyleri ve tümör boyutu arasında ise anlamlı bir korelasyon görülmedi (preoperatif $p=0,502$, postoperatif 30.gün $p=0,422$). PD-1; T lenfositler, B lenfositler, dendritik hücreler, makrofajlar ve NK hücreler tarafından eksprese edilir. PD-L1 ise PD-1'in ligandıdır ve antijen sunan hücreler ve kanser hücreleri tarafından eksprese edilir (9). Tümör mikroçevresinde PD-1 / PD-L1 yolağı kaynaklı çeşitli immünsüpresyon mekanizmaları mevcut olduğu ve tümör hücreleri ve tümör mikroçevresindeki diğer hücreler tarafından yüksek miktarlarda PD-L1 eksprese edildiği bilinmektedir. PD-L1'ler; PD-1 ile etkileşerek immunsupresyona neden olurlar. Serumda ölçülen sPD-L1'in çoğu, tümör hücrelerinin yüzeyindeki PD-L1'inden türetilmektedir. Benzer şekilde PD-1'de tümör mikroçevresindeki hücrelerden eksprese edilmekte ve çözünebilir formu dolaşıma salınmaktadır (88). Bu verilerin ışığında; tümör belirteçlerine benzer şekilde, tümör yükündeki artışla birlikte serum sPD-L1 ve sPD-1 seviyelerinde yükselme olması gerektiğini düşünmekteyiz. Çalışmalar arasındaki farklılıkların hasta sayılarının az olması, hasta gruplarının homojen olmaması ve çözünebilir formların tayininde kullanılan ELISA yöntemlerinin yeni kullanılan yöntemler olması nedeniyle olduğunu düşünüyoruz.

İnflamasyon, kanserin gelişmesi ve ilerlemesinde rol oynadığı bilinen önemli bir faktördür. Tam kan sayımı sonuçlarından elde edilen lökosit sayısı ve nötrofil/lenfosit oranı (NLR), kanser hücrelerinin hücre aracılı yıkımında rol oynadığı bilinen ana sistemik inflamasyon belirteçleridir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda birçok kanser türünde prognostik değerleri olduğu da gösterilmiştir (98). Liu ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları bir çalışmada glioma hastalarında bakılan lökosit sayıları ve nötrofil/lenfosit oranları ile sPD-L1 düzeyleri arasında korelasyon varlığına bakılmış ve olmadığı gösterilmiştir (99). Kruger ve arkadaşlarının 2017 yılında yapmış oldukları bir çalışmada da, ileri evre pankreas

kanseri hastalarında sPD-1 ve sPD-L1 düzeyleri ile lökosit sayısı arasında bir ilişki olmadığı bulunmuştur (100). Benzer şekilde nazofarengeal karsinom hastalarında ölçülen serum sPD-L1 düzeylerinin, lökosit sayısı ve nötrofil/lenfosit oranı ile korelasyonu olmadığı gösterilmiştir (101). Çalışmamızda hastalardan ameliyat öncesi dönemde alınan tam kan sayımlarından, hastaların lökosit sayıları ve nötrofil/lenfosit oranları elde edildi ve bu veriler ile sPD-1 ve sPD-L1 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Benzer şekilde hastalardan ameliyat sonrası birinci ayda görülen tam kan sayımından elde edilen lökosit sayıları ve nötrofil/lenfosit oranları ile birinci ayda ölçülen sPD-1 ve sPD-L1 düzeyleri arasında da ilişki olmadığı gösterildi. Bu bulgularımız literatürde yapılan diğer kanser çalışmaları ile uyumludur.

Sistemik inflamasyonu yansıttığı düşünülen biyobelirteçlerden birisi de albüminidir. Bir negatif akut faz reaktanı olan albüminin düşük düzeyi ile sistemik inflamasyon arasında ilişkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca birçok solid kanserde albümin düzeyi ile prognoz arasında ilişki saptanmıştır (102). İleri evre akciğer kanseri hastalarında yapılan bir çalışmada, 81 KHDAK hastasından ve 15 KHAK hastasından serum örnekleri alınarak, ölçülen sPD-L1 değerleri ile albumin değerleri karşılaştırılmıştır ve anlamlı fark bulunmamıştır (86). Park ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da, 60 pankreas kanseri hastasında ölçülen serum sPD-L1 değerleri ile albumin değerleri arasında korelasyon olup olmadığına bakılmış ve anlamlı fark bulunmamıştır (103). Çalışmamızda da bu literatür verilerine benzer şekilde preoperatif ve postoperatif birinci ayda alınan sPD-1, sPD-L1 düzeyleri ve albümin seviyeleri arasında anlamlı ilişki olmadığı gösterildi.

Sistemik inflamasyon sırasında artan bir diğer akut faz proteini de C reaktif protein (CRP)'dir. En sık kullanılan inflamatuvar belirteçlerden biridir. Kandaki CRP seviyeleri normalde çok düşüktür ve sağlıklı bireylerde tespit edilmesi zordur. Ancak inflamasyon ile kandaki düzeyleri hızla artar. Son çalışmalar, CRP düzeyinin kanser varlığı ile pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir (104). Finkelmeier ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan bir çalışmada, hepatoselüler karsinom hastalarında ölçülen serum sPD-L1 düzeylerinin, sistemik inflamatuvar yanıtı gösteren CRP

seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (105). Okada ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise 66 hepatoselüler kanser, 23 kolanjiyokarsinom hastası ve 30 pankreas kanseri hastasının serum sPD-L1 düzeylerine bakılmış ancak CRP düzeyleri aralarında anlamlı fark saptanmamıştır (106). Çalışmamızda KHDAK hastalarından preoperatif dönemde ölçülen CRP seviyesi ile sPD-1 ve sPD-L1 seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Benzer şekilde postoperatif birinci ayda ölçülen CRP seviyeleri ile sPD-1 ve sPD-L1 seviyeleri arasında da anlamlı fark yoktu. Akciğer kanseri grubunda hastalar, preoperatif CRP değeri 1'in üzerinde olanlar ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldılar. Bu iki grup hastalarında preoperatif sPD-1 ve sPD-L1 değerlerine bakıldığında da CRP düzeyi ile aralarında anlamlı ilişki bulunmadı. Çalışmamızın sonuçları Okada ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumlu iken, Finkelmeier ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmanın sonuçları ile çelişmektedir. Hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmaların yapılması ile bu ilişkinin aydınlatılabileceğini düşünüyoruz.

Literatürde kanser hastalarında neoadjuvan kemoterapi ve sPD-1, sPD-L1 ilişkisini gösteren çalışma bulunmamaktadır. Ancak yapılan bir çalışmada, lokal olarak ileri evre rektal adenokarsinomu olan hastaların patoloji spesmenlerinden ölçülen PD-L1 miktarına, neoadjuvan kemoradyoterapinin etkisi olduğu gösterilmemiştir (107). Bizim çalışmamızda neoadjuvan kemoterapi alan ve almayanlar hastaların kanda çözünebilir PD-1 ve PD-L1 düzeyleri arasında fark saptanmadı. Ancak hasta sayımızın yetersiz olması sebebiyle daha geniş hasta grupları ile yapılacak çalışmaların gerektiğini düşünüyoruz.

Çeşitli otoimmün hastalıklarda (örn., Graves hastalığı, myastenia gravis, sistemik lupus eritematozus, tip 1 diyabet, sistemik skleroz, çölyak hastalığı, otoimmün pankreatit ve primer biliyer siroz) çözünebilir formdaki PD-1 ve PD-L1'in serum konsantrasyonlarında değişiklikler görüldüğü bildirilmiştir (108). Chen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, sPD-L1 düzeyinin tip 1 diyabet hastalarının serumunda önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (109). Çalışmamızda hastalarımızın akciğer kanserine eşlik eden hastalıkları ile sPD-1 ve sPD-L1 düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırdık. Hasta grubunda kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan altı hasta,

astımı olan iki hasta ve pulmoner sarkoidoz olan bir hastanın ek hastalıkları, solunum sistemi ile ilişkili ek hastalıklar olarak gruplandırıldı. Solunum sistemi ile ilişkili ek hastalığı olan ve olmayan KHDAK hastalarının preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark görülmedi. Hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve aritmi ise kardiyak ek hastalıkları olarak gruplandırıldı. Kardiyak ek hastalığı olan ve olmayan KHDAK hastalarının preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark görülmedi. Diabetes mellitus olan ve olmayan KHDAK hastalarının preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark görülmedi. Normal fizyolojik koşullarda, PD-1 / PD-L1 yolağı gibi immün kontrol noktaları, self toleransın korunması (yani otoimmünitenin önlenmesi) ve immün sistemin patojenik enfeksiyona verdiği yanıt esnasında dokuların hasar görmesini önlemek için çok önemlidir (7). Bu sebeple otoimmün hastalıklarında sPD-1 ve sPD-L1 seviyelerinin düşük olmasını beklemekteyiz. Bizim çalışmamızda hastalarımızın ek hastalıkları otoimmün kökenli olmadığı için sPD-1 ve sPD-L1 seviyelerinde değişikliğe yok açmadıklarını düşünüyoruz. Literatürde KHDAK'nın ek hastalıkları ile çözünebilir formdaki PD-1 ve PD-L1 arasındaki ilişkinin analiz edildiği bir çalışma bulunmamaktadır.

Okuma ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada KHDAK hastalarında (%71.8 adenokarsinom, %7 skuamöz hücreli karsinom, %2 nöroendokrin tümör) ölçülen serum sPD-L1 düzeyleri ile histopatolojik alt tipler arasında korelasyon olmadığı gösterilmiştir (110). He ve arkadaşları tarafından yapılan ve 88 KHDAK hastasının verilerinin incelendiği bir çalışmada da sPD-1 ve sPD-L1 düzeyleri ile histopatolojik tip arasında korelasyon bulunmamıştır (84). Bizim çalışmamızda da küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeniyle opere edilen hastalar, postoperatif histopatolojik tiplerine göre adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve nöroendokrin tümörler olmak üzere üç gruba ayrıldı. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri histopatolojik tipleri arasında preoperatif ve postoperatif 30. günde ölçülen serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı. Sonuçlarımız bu açıdan literatür ile uyumludur.

Cheng ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada KHDAK'li 288 hastanın sPD-L1 düzeylerinin evre 3 ve 4 olan hastalarda, evre 1 ve 2'ye kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (87). Okuma ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise ileri evre KHDAK hastalarında kanserin evresi ile sPD-L1 düzeyi arasında korelasyon olmadığı gösterilmiştir (86). TNM evrelemesinin T kategorisi ile sPD-1 ve sPD-L1 düzeyi arasındaki korelasyonu gösteren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın sadece cerrahi tedavi uygulanan erken evre hastalar ile yapılması sebebiyle, evre yerine T kategorisi ile karşılaştırma yapmanın daha uygun olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda cerrahi rezeksiyon sonrası patoloji sonuçlarından elde edilen veriler ile hastalar T kategorisine göre sınıflandırıldı. 17 hasta (%49) T1, 13 hasta (%37) T2 ve 7 hasta (%14) olarak sınıflandırıldı. Hastaların T kategorileri ile preoperatif sPD-1 düzeylerinin ilişkisine bakıldığında, istatistiksel anlamlı olarak fark olduğu görüldü ($p=0,016$). Yapılan post hoc analizde ise T2 tümörlerde T1 tümörlere göre sPD-1 düzeyinin istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Hastaların T kategorileri ile preoperatif sPD-L1 düzeylerinin ilişkisine bakıldığında ise T kategorisi büyüdükçe sPD-L1 düzeyinin de istatistiksel anlamlı olarak arttığı görüldü ($p=0,035$). Hastalar T 1-2 ve T3 olarak iki gruba ayrılarak sPD-1 ve sPD-L1 ile ilişkilerine bakıldığında ise gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi. Hastaların T kategorileri ile postoperatif 30. gün sPD-1 düzeylerinin ilişkisine bakıldığında ise istatistiksel anlamlı olarak fark olduğu görüldü ($p=0,023$). Hastaların T kategorileri ile postoperatif 30. gün sPD-L1 düzeylerinin ilişkisine bakıldığında ise anlamlı bir fark görülmedi. Hastalar T1-2 ve T3 olarak iki gruba ayrılarak postoperatif 30. gün sPD-1 ile ilişkilerine bakıldığında ise gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıya yakın düzeyde yüksek olarak bulundu ($p=0.057$). Hastalar T1-2 ve T3 olarak iki gruba ayrılarak postoperatif 30. gün sPD-L1 ile ilişkilerine bakıldığında ise gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde kullanılan 8. TNM evreleme sisteminin T bileşeni, primer tümörün özelliklerini tanımlamak için kullanılır. Tümörün boyutunu, komşuluklarını ve invazyon özelliklerini tanımlar. Tümör boyutu büyüdükçe T kategorisinin derecesi artmaktadır. Serumda ölçülen

sPD-L1'in çoğu, tümör hücrelerinin yüzeyindeki PD-L1'den kaynaklanmaktadır. Benzer şekilde PD-1'de tümör mikroçevresindeki hücrelerden eksprese edilmekte ve çözünebilir formu dolaşıma salınmaktadır (88). Bu verilerin ışığında T kategorisindeki artış ile korele olarak, serum sPD-L1 ve sPD-1 seviyelerinde yükselme olması gerektiğini öngörmekteyiz. Çalışmamızda bu yükselme ancak belli T kategorileri arasında gösterilebildi. Bunun sebebinin özellikle T3 grubundaki hasta sayımızın yeterli olmaması olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürde plevra invazyonu ile sPD-1 ve sPD-L1 arasındaki ilişkiyi gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Hepatit B virüs ilişkili hepatoselüler kanser olan 141 hasta ile yapılan bir çalışmada dolaşımdaki PD-L1 düzeyi ile damar invazyonu arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (97). Tominaga ve arkadaşlarının lokal ileri evre rektal kanser hastalarında yapmış oldukları bir çalışmada ise, yüksek sPD-L1 düzeyleri ile lenfovasküler invazyon arasında anlamlı fark olduğu gösterilmiştir ($p = 0.021$) (111). Çalışmamızda hasta grubunda patolojik inceleme sonrasında tümörün plevra invazyonu varlığına göre preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin ilişkisine bakıldığında; plevra invazyonu olanların cerrahi rezeksiyon öncesi sPD-L1 değerinin, invazyon olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,001$). Plevral invazyon olanlarda sPD-1 değerlerinin ise, olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlıya yakın olarak yüksek olduğu bulundu ($p=0.088$). Postoperatif 30. gün serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin ilişkisine bakıldığında ise; plevra invazyonu olanların postoperatif 30. gün sPD-L1 değerinin, invazyon olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,001$), plevra invazyonu ve sPD-1 değeri arasında ise anlamlı bir ilişki görülmedi. Kostimülator moleküllerin çözünebilir molekül formu proteinlerin membrana bağlı formunun proteolitik parçalanması yoluyla meydana gelir. Dolayısıyla sPD-1 ve sPD-L1'in serum konantrasyonlarının plevral invazyon olan hastalarda daha yüksek olması gerektiğini düşünüyoruz. Çalışmamızın sonuçları da bu hipotezimizi destekler niteliktedir.

Zhang ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, oral skuamöz hücreli kanser hastalarında yüksek sPD-L1 ekspresyonu ve lenf nodu tutulumu arasında

ilişki olduğu gösterilmiştir ($p < 0.05$). İleri evre mide kanseri olan hastalarda yapılan bir çalışmada ise, dolaşımdaki PD-L1 ekspresyon seviyesi ile lenf nodu metastazı ($p = 0.041$) arasında anlamlı şekilde korelasyon olduğu bulunmuştur (112). Cerrahi rezeksiyon sonrası patoloji sonuçlarından elde edilen veriler ile hastalar, N (lenf nodu) kategorilerine göre sınıflandırıldı. N0 kategorisinde 31 hasta (%84), N1 kategorisinde 6 hasta (%16) olduğu saptandı. Hastaların N kategorileri ile preoperatif sPD-L1 düzeylerinin ilişkisine bakıldığında, N evresi arttıkça preoperatif sPD-L1 değerlerinin de istatistiksel anlamlı olarak arttığı görüldü ($p=0,015$). Hastaların N kategorileri ile preoperatif sPD-1 düzeylerinin ilişkisine bakıldığında istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,510$). Benzer şekilde, hastaların N evreleri ile postoperatif 30. gün sPD-L1 düzeylerinin ilişkisine bakıldığında, N evresi arttıkça postoperatif 30. gün sPD-L1 değerlerinin de istatistiksel anlamlı olarak arttığı görüldü ($p=0.013$). Hastaların N evreleri ile postoperatif 30. gün sPD-1 düzeylerinin ilişkisine bakıldığında istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,122$). Literatürde akciğer kanseri hastalarında lenf nodu tutulumu ve N kategorisine göre sPD-1 ve sPD-L1 ilişkisini gösteren başka bir çalışma bulunmamaktadır. Malign tümörlerin primer bölgelerinden ayrılarak bölgesel lenf nodlarına metastaz yaptığı mekanizmalar karmaşıktır. Tümör büyümesini takiben lenfanjiyojenik sitokinler salgılanır ve tümöre doğru yeni lenfatik damarlar gelişir. Tümör hücreleri bu lenfatik kılcal damarlar aracılığıyla lenf nodlarına göç ederler. Tümör çevresinde olan anjiyogenez de benzer şekilde meydana gelmektedir. Anjiyogenez ve lenfanjiyogenez de rol oynayan sitokinler benzerdir (113). Bu sebeple dolaşımda bulunan PD-1 ve PD-L1 düzeylerinin N kategorisi yüksek olan hastalarda daha yüksek olması gerektiğini düşünüyoruz. Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz bulgular da bu hipotezimizi desteklemektedir.

Her ne kadar çalışmamız kısıtlı sayıda vaka içermekte ise de, bu bulgular ışığında sPD-1 ve sPD-L1'in akciğer kanseri taraması, evresinin tahmini ve postoperatif lokal nüks veya metastaz açısından takibinde biyobelirteç olarak kullanılabileceğini, ekonomik açıdan da ülkemize katkısı olabileceğini düşünüyoruz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İmmün sistem tarafından kanser hücrelerinin tanınmasını, kanser hücreleri ile normal hücrelerin ayırt edilmesini sağlayan antijenlerin bulunması ile kanser immünoterapisinde önemli gelişmeler sağlanmıştır. Tümör hücreleri ve tümör mikroçevresindeki diğer hücreler, yüksek miktarlarda PD-L1 eksprese edebilirler. Bu PD-L1'ler, PD-1 ile etkileşerek immunsupresyona neden olurlar. Günümüzde çözünebilir formda olan PD-1 ve PD-L1'in serum düzeylerinin, tanıda kolaylık sağlayabilecek biyobelirteçler olabileceğini ve tümörlerde prognoz tahmininde kullanılabileceğini gösteren çalışmalar yapılmaya başlamıştır ve sayıları hızla artmaktadır. Çalışmamızda; erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerini ölçerek, klinik ve patolojik özellikler ve lenf nodu metastazı ile ilişkisini göstermeyi ve preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerini rezeksiyon sonrası değerleri ile karşılaştırmayı amaçladık. Ayrıca küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan ve kanser olmayan hastalar arasındaki serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeyleri arasında anlamlı fark olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

- Çalışmamıza 37 küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgusu hasta grubu olarak ve 15 benign akciğer hastası kontrol grubu olarak dahil edildi.
- Hasta grubunda preoperatif sPD-1 değerinin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak (**p=0,001**) daha yüksek olduğu bulundu.
- Hasta grubunda preoperatif sPD-L1 değerinin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak (**p=0,001**) daha yüksek olduğu bulundu.

- Cerrahi rezeksiyon yapıldıktan sonra bir aylık takibi esnasında alınan postoperatif 1.gün, postoperatif 7.gün ve postoperatif 30.gün ortalama serum sPD-1 düzeylerinin istatistiksel anlamlı olarak (**p=0,007**) düştüğü görüldü.
- Cerrahi rezeksiyon yapıldıktan sonra bir aylık takibi esnasında alınan postoperatif 1.gün, postoperatif 7.gün ve postoperatif 30.gün ortalama serum sPD-L1 düzeylerinin istatistiksel anlamlı olarak (**p=0,001**) düştüğü görüldü.
- Hasta grubundan alınan preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin cinsiyet ile ilişkisine bakıldığında anlamlı istatistiksel fark olmadığı görüldü.
- Ameliyat öncesi serum sPD-1 değeri ile tümör boyutu arasında aynı yönlü anlamlı korelasyon olduğu (**p=0,031**) görüldü.
- Ameliyat öncesi serum sPD-L1 değeri ile tümör boyutu arasında anlamlı korelasyon olmadığı görüldü.
- Hastaların yaşları, içtikleri sigara miktarları, ameliyat öncesi lökosit değerleri, albümin değerleri, nötrofil/lenfosit oranları ve CRP değerleri ile sPD-1 ve sPD-L1 değeri arasında anlamlı korelasyon olmadığı görüldü.
- Akciğer kanseri grubunda preoperatif ve postoperatif 30. gün sPD-1 ve sPD-L1 düzeyinin hastanın neoadjuvan kemoterapi alıp almaması ile ilişkisine bakıldığında anlamlı istatistiksel fark olmadığı görüldü.
- Akciğer kanseri grubunda olguların sigara kullanım öyküsüne göre preoperatif serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeyleri ile ilişkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

- Solunum sistemi ile ilişkili ek hastalığı olan ve olmayan KHDAK hastalarının preoperatif ve postoperatif birinci ay serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark görülmedi.
- Kardiyak ek hastalığı olan ve olmayan KHDAK hastalarının preoperatif ve postoperatif birinci ay serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark görülmedi.
- Diabetes mellitus olan ve olmayan KHDAK hastalarının preoperatif ve postoperatif birinci ay serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark görülmedi.
- Küçük hücreli dışı akciğer kanseri histopatolojik tipleri arasında preoperatif ve postoperatif birinci ay serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı.
- T kategorisi büyüdükçe preoperatif sPD-1 düzeyinin istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (**p=0,016**).
- T kategorisi büyüdükçe preoperatif sPD-L1 düzeyinin de istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (**p=0,035**).
- Hastalar T 1-2 ve T 3 olarak iki gruba ayrılarak sPD-1 ve sPD-L1 ile ilişkilerine bakıldığında ise gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi.
- Plevra invazyonu olanların cerrahi rezeksiyon öncesi sPD-L1 değerinin, invazyon olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (**p=0,001**).

- Plevra invazyonu olanların cerrahi rezeksiyon öncesi sPD-1 değerleri olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlıya yakın olarak yüksek bulundu (**p=0.088**).
- N kategorisi arttıkça preop sPD-L1 değerlerinin de istatistiksel anlamlı olarak arttığı görüldü (**p=0.015**).
- Hastaların N kategorileri ile preoperatif sPD-1 düzeylerinin ilişkisine bakıldığında istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi (p=0,510).
- Hasta grubundan alınan postoperatif 30. gün serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeylerinin cinsiyet ile ilişkisine bakıldığında anlamlı istatistiksel fark olmadığı görüldü.
- Postoperatif 30. gün serum sPD-1 değeri ile tümör boyutu arasında aynı yönlü anlamlı korelasyon olduğu (**p=0,024**) görüldü.
- Postoperatif 30. gün serum sPD-L1 değeri ile tümör boyutu arasında anlamlı korelasyon olmadığı görüldü.
- Hastaların yaşları, içtikleri sigara miktarları, ameliyat sonrası 30. gün lökosit değerleri, albümin değerleri, nötrofil/lenfosit oranları ve CRP değerleri ile sPD-1 ve sPD-L1 değeri arasında anlamlı korelasyon olmadığı görüldü.
- Hasta grubu olguları sigara kullanım öyküsüne göre postoperatif 30. gün serum sPD-1 ve sPD-L1 düzeyleri ile ilişkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi
- T kategorisi büyüdükçe postoperatif 30. gün PD-1 düzeyinin istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (**p=0,023**).

- T kategorisi ile postoperatif 30. gün SPD-L1 düzeyinin ilişkisine bakıldığında ise anlamlı bir fark görülmedi.
- Hastalar T1-2 ve T3 olarak iki gruba ayrılarak postoperatif 30. gün SPD-1 ile ilişkilerine bakıldığında ise gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıya yakın düzeyde yüksek olarak bulundu (**p=0,057**).
- Hastalar T1-2 ve T3 olarak iki gruba ayrılarak postoperatif 30. gün SPD-L1 ile ilişkilerine bakıldığında ise gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0,227)
- Plevra invazyonu olanlar ile olmayanlar arasında postoperatif 30. gün SPD-L1 değerinin, invazyon olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (**p=0,001**).
- Plevra invazyonu ve postoperatif 30. gün SPD-1 değeri arasında anlamlı bir ilişki görülmedi.
- N kategorisi arttıkça postoperatif 30. gün SPD-L1 değerlerinin istatistiksel anlamlı olarak arttığı görüldü (**p=0.013**).
- Hastaların N kategorileri ile postoperatif 30. gün SPD-1 düzeylerinin ilişkisine bakıldığında istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi (p=0,122).

Kanser; insidansı ve mortalitesi dünya çapında hızla artmakta olan önemli bir sağlık sorunudur. Akciğer kanseri; en sık tanı konulan ve en yüksek mortaliteye sahip olan kanser türüdür. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2016 yılında yayınlanan dünyada en sık ölüme yol açan 10 neden içerisinde; iskemik kalp hastalığı, inme, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, alt solunum yolu enfeksiyonları ve Alzheimer hastalığı ve diğer demans nedenlerinden sonra altıncı sırada akciğer kanseri yer almaktadır. Akciğer kanserinin tarama yoluyla ve invaziv olmayan belirteçler kullanılarak saptanması başlıca halk sağlığı gereksinimlerindedir. Klinik pratikte serumda kolaylıkla tespit edilebilen sPD-1 ve sPD-L1'in kanser tanısında, taramasında ve bazı klinik özelliklerin tayininde kullanılabileceğini düşünüyoruz. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında sPD-1 ve sPD-L1'in kullanımına ilişkin prospektif, daha geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2012;13(8):790-801.
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: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394-424.
3. Inamura K. Lung cancer: understanding its molecular pathology and the 2015 WHO classification. *Frontiers in Oncology*. 2017;7:193-200.
4. Putnam JB. Staging of Lung Cancer. In: LoCicero J, Feins RH, Colson YL, Rocco G, editors. Shields' TW. *General Thoracic Surgery, Eighth Edition*. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. Volume I. p 2418-2442.
5. Liptay MJ, Mascaux C. TNM Staging. In: Sculier JP, Fry WA, editors. *Malignant Tumors of the Lung*. Berlin:Springer;2004. p. 183-188.
6. Yilmaz U. Treatment Approaches in Lung Cancer/Akciger Kanserlerinde Tedavi Yaklasimlari. In: *Nuclear Medicine Seminars (Vol. 4, No. 1)*. Galenos Yayınevi Tic. Ltd.; 2018. p. 32-39.
7. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*. 2012;12(4):252-264.
8. Li X, Shao C, Shi Y, Han W. Lessons learned from the blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Journal of Hematology & Oncology*. 2018;11(1):1-26.
9. Jia L, Zhang Q, Zhang R. PD-1/PD-L1 pathway blockade works as an effective and practical therapy for cancer immunotherapy. *Cancer Biology & Medicine*. 2018;15(2):116-123.
10. He J, Hu Y, Hu M, Li B. Development of PD-1/PD-L1 pathway in tumor immune microenvironment and treatment for non-small cell lung cancer. *Scientific Reports*. 2015;5(1):1-9.

11. Chen L, Han X. Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future. *The Journal of Clinical Investigation*. 2015;125(9):3384-3391.
12. Ji M, Liu Y, Li Q, Li X-D, Zhao W-Q, Zhang H, et al. PD-1/PD-L1 pathway in non-small-cell lung cancer and its relation with EGFR mutation. *Journal of Translational Medicine*. 2015;13(1):1-6.
13. Zhu X, Lang J. Soluble PD-1 and PD-L1: predictive and prognostic significance in cancer. *Oncotarget*. 2017;8(57):97671-82.
14. Tiako Meyo M, Jouinot A, Giroux-Leprieur E, Fabre E, Wislez M, Alifano M, et al. Predictive Value of Soluble PD-1, PD-L1, VEGFA, CD40 Ligand and CD44 for Nivolumab Therapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Case-Control Study. *Cancers*. 2020;12(2):473-491
15. Jena V. *An Introduction To Basic Cancer Chemistry*. North Carolina USA: LP Inc. Publisher; Dec 2015. p. 106-7.
16. The Top 10 Causes of Death. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Accessed February 20,2020.
17. The Global Cancer Observatory 2018-Turkey. Available at: <https://gco.iarc.fr/to-day/data/factsheets/populations/792-turkey-factsheets.pdf>. Accessed February 22, 2020.
18. Göksel T, Eser S, Guclu SZ, Karadag MA, Cilli A, Ozlu T, et al. Prognostic factors affecting survival in cases with lung cancer [A lung cancer mapping project in Turkey (LCMPT)]. *European Respiratory Journal*. 2013;42:2920.
19. Piñeros M, Sierra MS, Forman D. Etiology of lung cancer (C33-34) in Central and South America. In: *Cancer in Central and South America*. Lyon: International Agency for Research on Cancer. Available from: https://gco.iarc.fr/includes/CSA_Chapter_4-6_Lung.pdf. Accessed February 22, 2020.
20. Cruz CSD, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clinics in Chest Medicine*. 2011;32(4):605-44.

21. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest*. 2003;123(1):21S-49S.
22. De Matteis S, Consonni D, Bertazzi PA. Exposure to occupational carcinogens and lung cancer risk. Evolution of epidemiological estimates of attributable fraction. *Acta Biomedica*. 2008;79 Suppl 1:34-42.
23. Akkoçlu A, Öztürk C, editors. *Akciğer Kanseri; Multidisipliner Yaklaşım*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999;1:38-43.
24. Samet JM. Radon and lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1989;81(10):745-58.
25. Lissowska J, Foretova L, Dąbek J, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P. Family history and lung cancer risk: international multicentre case-control study in Eastern and Central Europe and meta-analyses. *Cancer Causes & Control*. 2010;21(7):1091-104.
26. Matakidou A, Eisen T, Houlston R. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *British Journal of Cancer*. 2005;93(7):825-33.
27. Cangır AK. Akciğer Kanserlerinde Tanı ve Evreleme. *Göğüs Cerrahisi*. Ökten İ, Kavukçu HŞ, editors. İstanbul: İstanbul Kitabevi; 2013. p. 1073-92.
28. Brownlee Z, Garg R, Listo M, Zavitsanos P, Wazer DE, Huber KE. Late complications of radiation therapy for breast cancer: evolution in techniques and risk over time. *Gland Surgery*. 2018;7(4):371-78.
29. Lorigan P, Radford J, Howell A, Thatcher N. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *The Lancet Oncology*. 2005;6(10):773-779.
30. Freudenheim JL, Ritz J, Smith-Warner SA, Albanes D, Bandera EV, Van Den Brandt PA. Alcohol consumption and risk of lung cancer: a pooled analysis of cohort studies. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;82(3):657-67.
31. Zheng M. Classification and pathology of lung cancer. *Surgical Oncology Clinics*. 2016;25(3):447-68.

32. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JH, Beasley MB. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015;10(9):1243-60.
33. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Translational Lung Cancer Research*. 2016;5(3):288-300.
34. Hutchinson BD, Shroff GS, Truong MT, Ko JP. Spectrum of Lung Adenocarcinoma. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2019;40(3): 255-64.
35. Yılmazbayhan D, Özlük Y. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomlarında Patoloji. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. 2010:8-15.
36. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(21):2040-51.
37. Perçinel S. Akciğer Karsinomlarının Patolojisi. *Göğüs Cerrahisi*. Ökten İ, Kavukçu HŞ, editors. İstanbul: İstanbul Kitabevi; 2013. p. 1045-72.
38. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. *American Family Physician*. 2007;75(1):56-63.
39. Russo GL, Pusceddu S, Proto C, Macerelli M, Signorelli D, Vitali M, et al. Treatment of lung large cell neuroendocrine carcinoma. *Tumor Biology*. 2016;37(6):7047-57.
40. Hiroshima K, Mino-Kenudson M. Update on large cell neuroendocrine carcinoma. *Translational Lung Cancer Research*. 2017;6(5):530-539.
41. Pallis AG, Shepherd FA, Lacombe D, Gridelli C. Treatment of small-cell lung cancer in elderly patients. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2010;116(5):1192-200.
42. van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruyscher DK. Small-cell lung cancer. *The Lancet*. 2011;378(9804):1741-55.

43. Micke P, Faldum A, Metz T, Beeh K-M, Bittinger F, Hengstler J-G, et al. Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer—what limits limited disease? *Lung cancer*. 2002;37(3):271-6.
44. Yilmaz U. Treatment Approaches in Lung Cancer/Akciger Kanserlerinde Tedavi Yaklasimlari. In: *Nuclear Medicine Seminars (Vol. 4, No. 1)*. Galenos Yayınevi Tic. Ltd.; 2018. p. 32-39.
45. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016;11(1):39-51.
46. Beadsmoore C, Screatton N. Classification, staging and prognosis of lung cancer. *European Journal of Radiology*. 2003;45(1):8-17.
47. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2009;4(5):568-77.
48. Aydın G. Akciğer kanserlerinde tanı yöntemleri. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri*. 2007;58:141-52.
49. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest*. 2003;123(1):97S-104S.
50. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007;132(3):149S-60S.
51. Hammerschmidt S, Wirtz H. Lung cancer: current diagnosis and treatment. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2009;106(49):809-20

52. Hyde L, Hyde CI. Clinical manifestations of lung cancer. *Chest*. 1974;65(3): 299-306.
53. Candaş F, Yücel O. Akciğer Kanserinde Semptom Bulgu ve Klinik. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. 2010: 8-15.
54. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007;132(3):178S-201S.
55. Sihoe AD, Yim AP. Lung cancer staging. *Journal of Surgical Research*. 2004;117(1):92-106.
56. Balcı P, Altay C. Akciğer Kanserinde Radyolojik Bulgular. *Türk Radyoloji Seminerleri*. 2014; 2: 304-15
57. Ergelen R, Cagatay Çimşit N. Akciğer Tümörleri. *Bulletin of Thoracic Surgery / Toraks Cerrahisi Bülteni*. 2013;4(3):178-188.
58. Fitöz S. Toraksın Ultrasonografik İncelemesi. *Göğüs Cerrahisi*. Ökten İ, Kavukçu HŞ, editors. İstanbul:İstanbul Kitabevi; 2013. p. 201-14.
59. Cangır AK. Akciğer Kanserinde Tanı ve Evreleme. *Göğüs Cerrahisi*. Ökten İ, Kavukçu HŞ, editors. İstanbul: İstanbul Kitabevi; 2013. p. 1073-92.
60. Zaric B, Stojsic V, Sarcev T, Stojanovic G, Carapic V, Perin B, et al. Advanced bronchoscopic techniques in diagnosis and staging of lung cancer. *Journal of Thoracic Disease*. 2013;5(4):359-70
61. Detterbeck FC, DeCamp Jr MM, Kohman LJ, Silvestri GA. Invasive staging: the guidelines. *Chest*. 2003;123(1):167S-75S.
62. Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, McCrory DC. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest*. 2003;123(1):157S-66S.
63. Hoffmann H. Invasive staging of lung cancer by mediastinoscopy and video-assisted thoracoscopy. *Lung Cancer*. 2001;34:3-5.
64. Lemjabbar-Alaoui H, Hassan OU, Yang Y-W, Buchanan P. Lung cancer: Biology and treatment options. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*. 2015;1856(2):189-210.

65. Göğüs Hastalıkları Uzmanları İçin Akciğer Kanseri Tedavi Algoritmaları 2019 Available at: <https://www.toraks.org.tr/uploadfiles/book/file/GogusHastaliklariUzmanlariicinakcigerkanseritedavialgoritmaları.pdf?menu=359>. Accessed March 20,2020.
66. Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. *The Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(5):1137-46.
67. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nature Immunology*. 2002;3(11):991-8.
68. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;331(6024):1565-70.
69. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annual Reviews Immunology*. 2004;22:329-60.
70. Aslan G. Tumour Immunology. *Turkish Journal of Immunology*. 2010;15(1):7-13.
71. Vesely MD, Schreiber RD. Cancer immunoediting: antigens, mechanisms and implications to cancer immunotherapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013;1284(1):1-5.
72. Sharpe AH. Introduction to checkpoint inhibitors and cancer immunotherapy. *Immunological Reviews*. 2017;276(1):5-8
73. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *The EMBO journal*. 1992;11(11):3887-95.
74. Chen L, Ashe S, Brady WA, Hellström I, Hellström KE, Ledbetter JA, et al. Costimulation of antitumor immunity by the B7 counterreceptor for the T lymphocyte molecules CD28 and CTLA-4. *Cell*. 1992;71(7):1093-102.

75. Bellmunt J, Powles T, Vogelzang NJ. A review on the evolution of PD-1/PD-L1 immunotherapy for bladder cancer: the future is now. *Cancer Treatment Reviews*. 2017;54:58-67.
76. Constantinidou A, Alifieris C, Trafalis DT. Targeting programmed cell death-1 (PD-1) and ligand (PD-L1): a new era in cancer active immunotherapy. *Pharmacology & Therapeutics*. 2019;194:84-106.
77. Gong J, Chehrazi-Raffle A, Reddi S, Salgia R. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2018;6(1):8-24.
78. Yang C-Y, Lin M-W, Chang Y-L, Wu C-T, Yang P-C. Programmed cell death-ligand 1 expression in surgically resected stage I pulmonary adenocarcinoma and its correlation with driver mutations and clinical outcomes. *European Journal of Cancer*. 2014;50(7):1361-9.
79. Lingling Z, Jiewei L, Li W, Danli Y, Jie Z, Wen L. Molecular regulatory network of PD-1/PD-L1 in non-small cell lung cancer. *Pathology-Research and Practice*. 2020;216(4):e152852.
80. Rolfo C, Caglevic C, Santarpià M, Araujo A, Giovannetti E, Gallardo CD, et al. Immunotherapy in NSCLC: a promising and revolutionary weapon. *Immunotherapy: Springer*; 2017. p. 97-125.
81. Zhang J, Gao J, Li Y, Nie J, Dai L, Hu W, et al. Circulating PD-L 1 in NSCLC patients and the correlation between the level of PD-L 1 expression and the clinical characteristics. *Thoracic Cancer*. 2015;6(4):534-8.
82. Costantini A, Julie C, Dumenil C, Hélias-Rodzewicz Z, Tisserand J, Dumoulin J, et al. Predictive role of plasmatic biomarkers in advanced non-small cell lung cancer treated by nivolumab. *Oncoimmunology*. 2018;7(8):e1452581.
83. Castello A, Rossi S, Toschi L, Mansi L, Lopci E. Soluble PD-L1 in NSCLC Patients Treated with Checkpoint Inhibitors and Its Correlation with Metabolic Parameters. *Cancers*. 2020;12(6):1373-81.

84. He J, Pan Y, Guo Y, Li B, Tang Y. Study on the Expression Levels and Clinical Significance of PD-1 and PD-L1 in Plasma of NSCLC Patients. *Journal of Immunotherapy*. 2020;43(5):156-64.
85. Jovanović D, Roksandić-Milenković M, Kotur-Stevuljević J, Čeriman V, Vukanić I, Samardžić N, et al. Soluble sPD-L1 and serum amyloid A1 as potential biomarkers for lung cancer. *Journal of Medical Biochemistry*. 2019;38(3):332-41.
86. Okuma Y, Hosomi Y, Nakahara Y, Watanabe K, Sagawa Y, Homma S. High plasma levels of soluble programmed cell death ligand 1 are prognostic for reduced survival in advanced lung cancer. *Lung Cancer*. 2017;104:1-6.
87. Cheng S, Zheng J, Zhu J, Xie C, Zhang X, Han X, et al. PD-L1 gene polymorphism and high level of plasma soluble PD-L1 protein may be associated with non-small cell lung cancer. *The International Journal of Biological Markers*. 2015;30(4):364-8.
88. Chen Y, Wang Q, Shi B, Xu P, Hu Z, Bai L, et al. Development of a sandwich ELISA for evaluating soluble PD-L1 (CD274) in human sera of different ages as well as supernatants of PD-L1+ cell lines. *Cytokine*. 2011;56(2):231-8.
89. Greisen S, Rasmussen T, Stengaard-Pedersen K, Hetland ML, Hørslev-Petersen K, Hvid M, et al. Increased soluble programmed death-1 (sPD-1) is associated with disease activity and radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2014;43(2):101-108.
90. Li Y, Cui X, Yang Y-J, Chen Q-Q, Zhong L, Zhang T, et al. Serum sPD-1 and sPD-L1 as Biomarkers for Evaluating the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer Patients. *Clinical Breast Cancer*. 2019;19(5):326-32.
91. Uramoto H, Tanaka F. Recurrence after surgery in patients with NSCLC. *Translational Lung Cancer Research*. 2014;3(4):242-49.

92. Li N, Zhou Z, Li F, Sang J, Han Q, Lv Y. Circulating soluble programmed death-1 levels may differentiate immune-tolerant phase from other phases and hepatocellular carcinoma from other clinical diseases in chronic hepatitis B virus infection. *Oncotarget*. 2017;8(28):46020-46033.
93. da Silva PB, Real JM, Ferreira LRP, Esteves GH, Brito FdN, Baiocchi OC. Soluble PD-1 and PD-L1 as potential biomarkers for classical Hodgkin lymphoma. *Hematological Oncology*. 2018;36(4):709-12.
94. Sorensen SF, Demuth C, Weber B, Sorensen BS, Meldgaard P. Increase in soluble PD-1 is associated with prolonged survival in patients with advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer treated with erlotinib. *Lung Cancer*. 2016;100:77-84.
95. Zhang J, Zhang H, Luo Y. Association Between Activation of the Programmed Cell Death-1 (PD-1)/Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Pathway and Pain in Patients with Cancer. *Medical science monitor: international medical journal of Experimental and Clinical Research*. 2019;25:1275-82.
96. Frigola X, Inman BA, Lohse CM, Krco CJ, Chevillat JC, Thompson RH. Identification of a soluble form of B7-H1 that retains immunosuppressive activity and is associated with aggressive renal cell carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2011;17(7):1915-23.
97. Zeng Z, Shi F, Zhou L, Zhang M-N, Chen Y, Chang X-J, et al. Upregulation of circulating PD-L1/PD-1 is associated with poor post-cryoablation prognosis in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma. *PloS one*. 2011;6(9):e23621.
98. Diem S, Schmid S, Krapf M, Flatz L, Born D, Jochum W, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab. *Lung Cancer*. 2017;111:176-81.
99. Liu S, Zhu Y, Zhang C, Meng X, Sun B, Zhang G, et al. The Clinical Significance of Soluble Programmed Cell Death-Ligand 1 (sPD-L1) in Patients With Gliomas. *Frontiers in Oncology*. 2020;10(9):1-12

100. Kruger S, Legenstein M-L, Rösgen V, Haas M, Modest DP, Westphalen CB, et al. Serum levels of soluble programmed death protein 1 (sPD-1) and soluble programmed death ligand 1 (sPD-L1) in advanced pancreatic cancer. *Oncoimmunology*. 2017;6(5):e1310358.
101. Yang J, Hu M, Bai X, Ding X, Xie L, Ma J, et al. Plasma levels of soluble programmed death ligand 1 (sPD-L1) in WHO II/III nasopharyngeal carcinoma (NPC): a preliminary study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(39):e17231.
102. Hoogenboezem EN, Duvall CL. Harnessing albumin as a carrier for cancer therapies. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2018;130:73-89.
103. Park H, Bang J-H, Nam A-R, Park JE, Jin MH, Bang Y-J, et al. Prognostic implications of soluble programmed death-ligand 1 and its dynamics during chemotherapy in unresectable pancreatic cancer. *Scientific Reports*. 2019;9(1):1-8.
104. Lee S, Choe J-W, Kim H-K, Sung J. High-sensitivity C-reactive protein and cancer. *Journal of Epidemiology*. 2011;21(3):161-8.
105. Finkelmeier F, Canli O, Tal A, Pleli T, Trojan J, Schmidt M, et al. High levels of the soluble programmed death-ligand (sPD-L1) identify hepatocellular carcinoma patients with a poor prognosis. *European Journal of Cancer*. 2016;59:152-9.
106. Okada R, Otsuka Y, Tsuchiya M, Maeda T, Ishii J, Kubota Y. Are preoperative high soluble programmed death ligand 1 levels responsible for patients' poor prognoses in hepato-biliary-pancreatic cancer? *Research Square*. 2020. Preprint. Available at: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-52812/v1> Accessed June, 2020.
107. Richter I, Jirasek T, Dvorak J, Cermakova E, Rehakova P, Bartos J. The prognostic effects of neoadjuvant chemoradiotherapy on the change of PDL1 expression in patients with locally advanced rectal adenocarcinoma. *Journal of the Balkan Union of Oncology*. 2017;22:875-81.

108. Goto M, Chamoto K, Higuchi K, Yamashita S, Noda K, Iino T, et al. Analytical performance of a new automated chemiluminescent magnetic immunoassays for soluble PD-1, PD-L1, and CTLA-4 in human plasma. *Scientific Reports*. 2019;9(1):1-9,
109. Chen X, Guo H, Li S, Liu C, Ding S, Huang Y, et al. Soluble programmed death-1 ligand 1 (sPD-L1) is significantly reduced in the serum of type 1 diabetes patients. *Acta Diabetologica*. 2018;55(5):515-7.
110. Okuma Y, Wakui H, Utsumi H, Sagawa Y, Hosomi Y, Kuwano K, et al. Soluble Programmed Cell Death Ligand 1 as a Novel Biomarker for Nivolumab Therapy for Non-Small-cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer*. 2018;19(5):410-7.
111. Tominaga T, Akiyoshi T, Yamamoto N, Taguchi S, Mori S, Nagasaki T, et al. Clinical significance of soluble programmed cell death-1 and soluble programmed cell death-ligand 1 in patients with locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *PloS One*. 2019;14(2):e0212978.
112. Zheng Z, Bu Z, Liu X, Zhang L, Li Z, Wu A, et al. Level of circulating PD-L1 expression in patients with advanced gastric cancer and its clinical implications. *Chinese Journal of Cancer Research*. 2014;26(1):104-11.
113. Nathanson SD. Insights into the mechanisms of lymph node metastasis. *Cancer*. 2003;98(2):413-23.