



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SERVİKSİN SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMUNDA
PD-L1 EKSPRESYONU VE KLİNİKOPATOLOJİK
ÖZELLİKLERLE İLİŞKİSİ**

Dr. FUNDA BOZKURT

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MEHMET YALDIZ**

MERSİN-2019



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**SERVİKSİN SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMUNDA
PD-L1 EKSPRESYONU VE KLİNİKOPATOLOJİK
ÖZELLİKLERLE İLİŞKİSİ**

**Dr. FUNDA BOZKURT
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MEHMET YALDIZ**

**Bu tez, BAP 2017-2-TP3-2568 kodlu proje olarak Mersin
Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
desteklenmiştir.**

MERSİN- 2019

TEŐEKKÜR

Araştırma görevlisi olarak çalıştığım zaman içerisinde ve tez hazırlama sürecimde benden desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her türlü bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak yetişmemde büyük katkıları bulunan, sıcaklıklarını her zaman hissettiğim başta tez danışmanlığımı yapan değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet YALDIZ, Prof. Dr. İclal GÜRSES olmak üzere, sevgili hocalarım Doç. Dr. Tuba KARA, Doç. Dr. Rabia BOZDOĞAN ARPACI, Doç. Dr. Yasemin YUYUCU KARABULUT, Doç. Dr. Hamide SAYAR, Dr. Öğretim yesi Ferah TUNCEL'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım, tüm zorluk ve güzellikleri paylaştığım, birlikte güzel anılar biriktirdiğimiz değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Bana her zaman destek olan tüm laboratuvar personeli, arşiv görevlisi, ve sekreter arkadaşlarıma, çalışmamızın istatistiksel analizlerini yapan Didem OVLA ÇELİKCAN'a

Beni her konuda destekleyen, her zaman yanımda olan ve bugünlere gelmemde büyük katkı ve yardımları bulunan canım aileme, sevgili eşim Mustafa BOZKURT'a sonsuz teŐekkürler...

Dr. Funda BOZKURT

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
ABSTRACT	6
1. GİRİŞ VE AMAÇ	7
2. GENEL BİLGİLER	9
2.1. Uterus Embriyolojisi	9
2.2. Uterus Anatomisi	10
2.3. Uterin Serviks Histolojisi	12
2.4. Serviks Kanserinde Histopatolojik Öncül Lezyonlar	13
2.4.1. Skuamöz İntraepitelyal Lezyonlar	13
2.5. Serviks Kanserinde İnsidans ve Epidemiyoloji	19
2.6. Serviks Kanserinde Etyoloji ve Risk Faktörleri	20
2.7. Serviks Kanserinde Klinik Özellikler	20
2.8. Makroskopi ve Histopatoloji	21
2.9. Serviks Kanserinde Prognoz ve Tedavi	27
2.10. PD-L1 ve Kansere İmmünoterapisi	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Olguların Seçimi	32
3.2. Doku Mikrodizini Bloklarının Hazırlanması	32
3.3. İmmünohistokimyasal Boyama	33
3.4. İmmünohistokimyasal Değerlendirme	34
3.5. İstatistiksel Yöntem	35
4. BULGULAR	36
4.1. Demografik Özellikler	36
4.2. PD-L1 (klon SP142) Ekspresyonu ve Klinikopatolojik Özelliklerle İlişkisi	38
4.2.1. Tümör Hücreleri ve/veya İnflamatuar Hücrelerdeki PD-L1 (SP142) Ekspresyonu ve Klinikopatolojik Özelliklerle İlişkisi	38
4.2.2. Tümör Hücrelerindeki PD-L1 (SP142) Ekspresyonu ve Klinikopatolojik Özelliklerle İlişkisi	41
4.2.3. İnflamatuar Hücrelerdeki PD-L1 (SP142) Ekspresyonu ve	46

Klinikopatolojik Özelliklerle İlişkisi	
4.3. PD-L1 (klon SP263) Ekspresyonu ve Klinikopatolojik Özelliklerle İlişkisi	52
4.3.1. Tümör Hücreleri ve/veya İnflamatuar Hücrelerdeki PD-L1 (SP263) Ekspresyonu ve Klinikopatolojik Özelliklerle İlişkisi	52
4.3.2. Tümör Hücrelerindeki PD-L1 (SP263) Ekspresyonu ve Klinikopatolojik Özelliklerle İlişkisi	55
4.3.3. İnflamatuar Hücrelerdeki PD-L1 (SP263) Ekspresyonu ve Klinikopatolojik Özelliklerle İlişkisi	61
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	77
KAYNAKLAR	81
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	90
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	91
TABLolar DİZİNİ	93

ÖZET

Serviks kanseri dünya genelinde kadınlarda en sık görülen dördüncü kanser türüdür. Hastalığın tedavisi tümörün evre ve boyutuna bağlı olarak radikal histerektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu veya kemoradyoterapi ile gerçekleştirilmektedir. Ancak günümüzde immün kontrol noktası moleküllerini hedef alan immünoterapötik tedaviler de uygulanmaktadır. İmmün kontrol noktası proteinleri arasında en çok çalışılanlardan biri PD-1 ve onun iki ligandı PD-L1 ve PD-L2'dir.

Bu çalışmanın amacı serviksin skuamöz hücreli karsinomunda PD-L1 ekspresyonunun saptanması, klinikopatolojik özelliklerle ilişkisinin değerlendirilmesi ve güncel tedavi yöntemlerinden olan immünoterapinin uygulanabilirliğinin araştırılmasıdır.

Bu çalışmada, histerektomi materyalinde serviksin skuamöz hücreli karsinom tanısı almış 120 olguda PD-L1'in iki farklı klonu (SP142 ve SP263) kullanılarak hem tümör hücrelerinde hem de tümörü infiltre eden inflamatuar hücrelerde PD-L1 ekspresyonu değerlendirilmiştir.

PD-L1 SP142 ve SP263 klonları kullanılarak gerçekleştirilen immünohistokimyasal çalışmada sırasıyla tümör hücrelerinde olguların %19,2 ve %31,7'sinde, inflamatuar hücrelerde ise olguların %28,3 ve %10'unda PD-L1 ekspresyonu tespit edilmiştir. SP142 klonu ile gerçekleştirilen değerlendirme sonucunda lenfovasküler invazyonu olmayan olgularda inflamatuar hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonunun yüksek olduğu saptanmış ($p=0,004$), diğer klinikopatolojik parametrelerle ilişki bulunmamıştır. SP263 klonu ile gerçekleştirilen çalışma sonucunda tümör hücrelerindeki, tümörü infiltre eden inflamatuar hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu ile klinikopatolojik faktörler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda hem tümör hücrelerinde hem de tümörü infiltre eden inflamatuar hücrelerde PD-L1 ekspresyonu saptanmış, PD-L1 klonları arasında bazı farklılıklar tespit edilmiştir. Çalışmamızdan elde edilen veriler PD-L1 pozitif servikal tümörlerin tedavisinde anti-PD-1/PD-L1 immünoterapisinin kullanımını desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: immünoterapi, PD-L1, serviks, skuamöz hücreli karsinom

ABSTRACT

PD-L1 Expression in Squamous Cell Carcinoma of the Cervix and Relationship with Clinicopathological Features

Cervical cancer is the fourth most common type of cancer in women worldwide. Treatment of the disease is performed by radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection or chemoradiotherapy depending on the stage and size of the tumor. However, immunotherapeutic treatments targeting immune control point molecules are also applied today. One of the most studied of the immune control point proteins is PD-1 and its two ligands are PD-L1 and PD-L2.

The aim of this study was to determine the expression of PD-L1 in squamous cell carcinoma of the cervix, to evaluate its relationship with clinicopathological features and to investigate the feasibility of current treatment methods, immunotherapy.

In this study, PD-L1 expression was evaluated in both tumor cells and inflammatory cells infiltrating tumor by using two different clones of PD-L1 (SP142 and SP263) in 120 cases diagnosed as cervical squamous cell carcinoma in hysterectomy material.

In the immunohistochemical study using PD-L1 SP142 and SP263 clones, PD-L1 expression was found in %19,2 and %31,7 of cases in tumor cells and %28,3 and %10 of cases in inflammatory cells, respectively. As a result of the evaluation performed with the clone of SP142, PD-L1 expression in inflammatory cells was found to be high in cases without lymphovascular invasion ($p = 0.004$) and no relation with other clinicopathological parameters was found. As a result of the study performed with the clone of SP263, no significant relationship was found between PD-L1 expression in tumor cells, inflammatory cells infiltrating tumor and clinicopathological factors.

In conclusion, PD-L1 expression was detected in both tumor cells and inflammatory cells infiltrating the tumor and some differences were detected between PD-L1 clones. Data from our study support the use of anti-PD-1 / PD-L1 immunotherapy in the treatment of PD-L1 positive cervical tumors.

Keywords: cervix, immunotherapy, PD-L1, squamous cell carcinoma

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Serviks kanseri dünya genelinde 45 yaş altı kadınlarda en sık görülen 2. kanser türü, kanserden ölümlerin 3. en sık nedenidir. Dünya çapında 2 dakikada bir, bir kadın serviks kanseri nedeniyle ölmektedir. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 2013 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri'ne göre serviks kanseri Türkiye'de en sık görülen 8. kanser türüdür. Tarama programları serviks kanserinin görülme sıklığının azalmasında etkili olmasına rağmen kadınlarda serviks kanseri önemli bir ölüm nedeni olmaya devam etmektedir¹.

Serviks kanserleri kontrol edilememiş, kalıcı yüksek riskli Human papilloma virüs (HPV) enfeksiyonları sonucu gelişir. En sık kansere neden olan HPV tipleri ise 16 ve 18'dir². HPV'ye bağlı kanser oluşumunun HPV-spesifik tip 1 T- yardımcı ve sitotoksik T lenfosit cevabı yetmezliğiyle güçlü ilişkisi vardır³. Servikal kanserlerde en sık görülen tipler farklı onkojenik mutasyonlar ve farklı immünolojik tümör mikroçevresi ile skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomdur^{4,5}. Bu önemli farklılıklara rağmen mevcut tedavi yöntemleri her ikisinde de benzerdir. Servikal kanserli hastalar tümörün evre ve boyutuna bağlı olarak radikal histerektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu veya kemoradyoterapi ile tedavi edilmektedir⁶.

Günümüzde bazı kanserlerde umut verici tedavi yöntemleri arasında immünoterapi yer almaktadır. Aktive T hücrelerinden eksprese edilen sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen 4 (CTLA-4) ve programlanmış hücre ölüm proteini 1 (PD-1) gibi immün kontrol noktası moleküllerini hedefleyen immünoterapötik tedaviler tümör mikroçevresinde hakim olan immünsupresif döngüye karşı koymakta ve uzun süreli klinik yanıtlara yol açmaktadır^{7,8}.

B7-CD28 ailesinin üyesi olan programlanmış hücre ölüm ligandı 1 (PD-L1) ve programlanmış hücre ölüm ligandı 2 (PD-L2), T hücre gelişimi sırasında merkezi T hücre toleransında önemli rol oynayan PD 1'in ligandlarıdır. PD-L1 plasenta, kalp ve dalak hücrelerinin yanı sıra lökositler gibi çeşitli hücrelerden eksprese edilir^{9,10}. Bazı tümör hücrelerinde de PD-L1 ekspresyonu yüksek miktarda saptanmaktadır ve sıklıkla kötü prognoz ile ilişkilidir^{11,12}.

Anti-PD-L1 tedavisi akciğer kanseri, melanom, renal hücreli karsinom ve mesane kanseri dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinde sağkalımın iyileştirilmesi ile ilişkilendirilmektedir^{13,14}.

Amacımız serviksın skuamöz hücreli karsinomunda PD-L1 ekspresyonunun saptanması, klinikopatolojik özelliklerle ilişkisinin değerlendirilmesi ve jinekolojik malignitelere PD-L1 için kullanılacak uygun antikor klonunun belirlenmesidir. Böylelikle serviksın skuamöz hücreli karsinomlarının tedavisinde güncel tedavi yöntemlerinden olan immünoterapinin uygulanabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uterus Embriyolojisi

Üreme sistemi erkekte ve dişide gonadlar, iç duktal sistem ve dış genital organlardan meydana gelir. İlk gonad gelişimi gebeliğin 5. haftasında başlar. Gonad taslağı, mezonefrozun orta kenarı boyunca mezotelyumda bir kalınlaşmadan oluşur. Prolifere olan bu mezotel ve altındaki mezenşim aynı yerde bir kabartı oluşturur. Buna genital kabartı ya da gonad taslağı adı verilir. Burada epitelyal ve mezenşimal hücreler beraber çoğalarak primer seks kordlarını meydana getirirler. İlk primitif germ hücreleri gelişimin 4. haftasında allantoise kaynaklık eden yolk kesesi bölgesinin endodermi arasında görülür. Embriyonun katlanması sırasında vitellus kesesinin dorsal kısmı embriyo içine doğru birleşir. Bu birleşme olurken primordiyal germ hücreleri barsak taslağını saran dorsal mezenter boyunca gonad taslaklarına göç ederler. Bu sırada takip ettikleri yola gonad yolu denilir. Altıncı haftada primitif germ hücreleri mezenşim içine girer ve primer seks kordonları ile birleşir. Erkek ve dişide morfolojik farklılaşma 7. haftaya kadar başlamaz. Buraya kadarki döneme farklılaşmamış dönem adı verilir¹⁵.

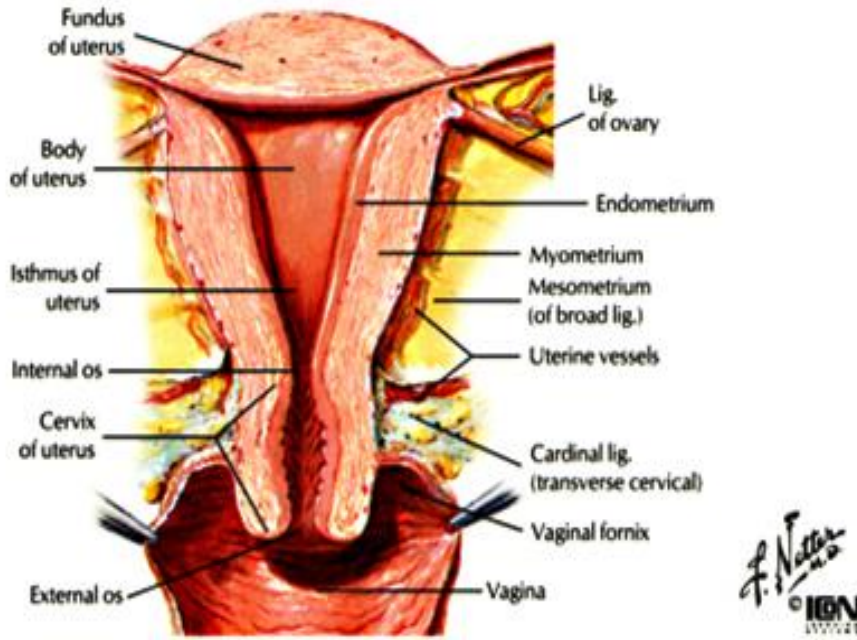
Erkek duktal sistemi mezonefrik (Wolf) kanaldan, dişi duktal sistemi paramezonefrik (Müller) kanaldan köken alır. Testisin dolayısı ile Antimülleryen hormonun yokluğunda mezonefrik kanallar dejenere olur ve mülleryen kanallar gelişir¹⁶. Gelişim sırasında Müller kanallarının kranial uçları uterin tüpleri oluşturmak üzere ayrı kalırken, kaudal parçaları daha sonra uterus ile vajinanın üst 1/3'ünü meydana getirecek olan uterovajinal primordiyumu oluşturmak üzere birleşir. Uterovajinal primordiyumun ürogenital sinüsle temas etmesi vajinal plak oluşumu ile sonuçlanır. Vajinal plağın kanalizasyonu sonucunda da vajinanın orta ve alt bölümleri meydana gelir¹⁷.

21. haftaya geldiğinde uterus ve vajina gelişmiş durumdadır. Yetişkin serviksin aksine, prenatal uterus serviks orantısız olarak büyüktür ve organ uzunluğunun üçte ikisini oluşturur. Gebeliğin ikinci yarısı uterus büyümesi belirginleşir; 28. haftadan doğuma kadarki periyotta fetal uterusun boyutu yaklaşık iki katına çıkar¹⁸.

2.2. Uterus Anatomisi

Uterus mons pubis ve mesanenin arkasında, rektumun önünde yerleşim göstermektedir. Armut biçiminde, kaslı ve kalın duvarlı bir organdır. Ortalama 7.5 cm uzunluğunda, 3.5 cm genişliğinde, 2.5 cm kalınlığındadır. Ağırlığı 60 gramdır. Fundus, korpus, istmus ve serviks olmak üzere dört kısımda incelenir (Şekil 1). Fundus, uterusun en üst kısmıdır, tuba uterinalar buraya açılır. Korpus, fundus ile istmus arasındaki orta bölgededir. İstmus, uterusun aşağı doğru daraldığı kısımdır¹⁹.

Serviks, uterusun 1/3 alt kısmına verilen isimdir. Yaklaşık 2 cm uzunluğundadır. Serviksin alt kısmı vajina içine yerleşmiş durumdadır ve portio vaginalis cervicis adını alır. Bu bölümün üzerinde kalan serviks kısmına ise portio supravaginalis cervicis ismi verilir. Portio supravaginalis cervicis ön tarafta mesane ile komşudur ve aralarında parametrium denen bağ dokusu yer alır. Portio vaginalis cervicis'in vajina tarafından görünen bölümüne ostium uteri adı verilir ve yukarı doğru servikal kanal ile devam eder. Servikal kanalın vajene açılan kısmına eksternal os, uterusu açılan kısmına internal os denilir. Bu kanalda yer alan plikalara ise plika palmatae adı verilir. Portio vaginalis cervicis ile vajen duvarı arasında çepeçevre oluşan çıkmaz forniks vajina olarak isimlendirilir. Bu çıkmazın yan taraflarına pars lateralis, ön kısmına pars anterior, arka kısmına ise pars posterior denilmektedir²⁰⁻²³.



Şekil 1: Uterus bölümlerinin şematik gösterimi

Kan Dolaşımı

Arteriye dolaşım: Uterus, internal iliak arterin anterior dalı olan uterin arter ve aorta abdominalisin dalı ovarian arterlerden beslenir. Bu damarlar myometriuma girdiğinde radial arterlere dallanmış olan arkuat arterlere ayrılır. Endometrium seviyesine girdikçe bazal ve spiral arteriollere dönüşür^{24,25}.

Venöz dolaşım: Arterlerle aynı ismi alan ve arterleri takip ederek ligamentum latum uteri içerisine giren venler serviks uteri yan taraflarında plexus venosus uterinusu oluştururlar. Buradan çıkan venler de vena iliaca internaya drene olur.

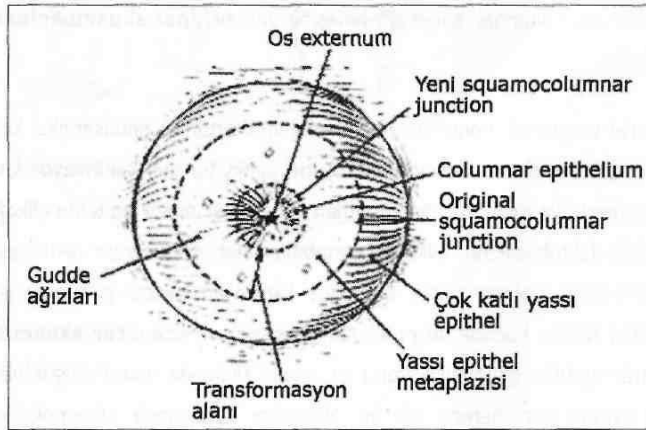
Lenfatik Drenaj: Serviksin lenfatik drenajı nodi lymphatici iliaci interni ve nodi lymphatici sacrales'lere olur.

İnnervasyon

Uterus, Plexus uterovaginalis'in uterin kısmı tarafından innerve edilir. Bu pleksusa preganglionik sempatik ve visseral afferent lifler plexus hypogastricus'dan, parasempatikler ise Nervi Erigentes'lerden gelir. Alt lumbal ve sakral segmentlerden direkt sempatik lifler de alır. Afferentler T11-T12 segmentlerine giderler¹⁹.

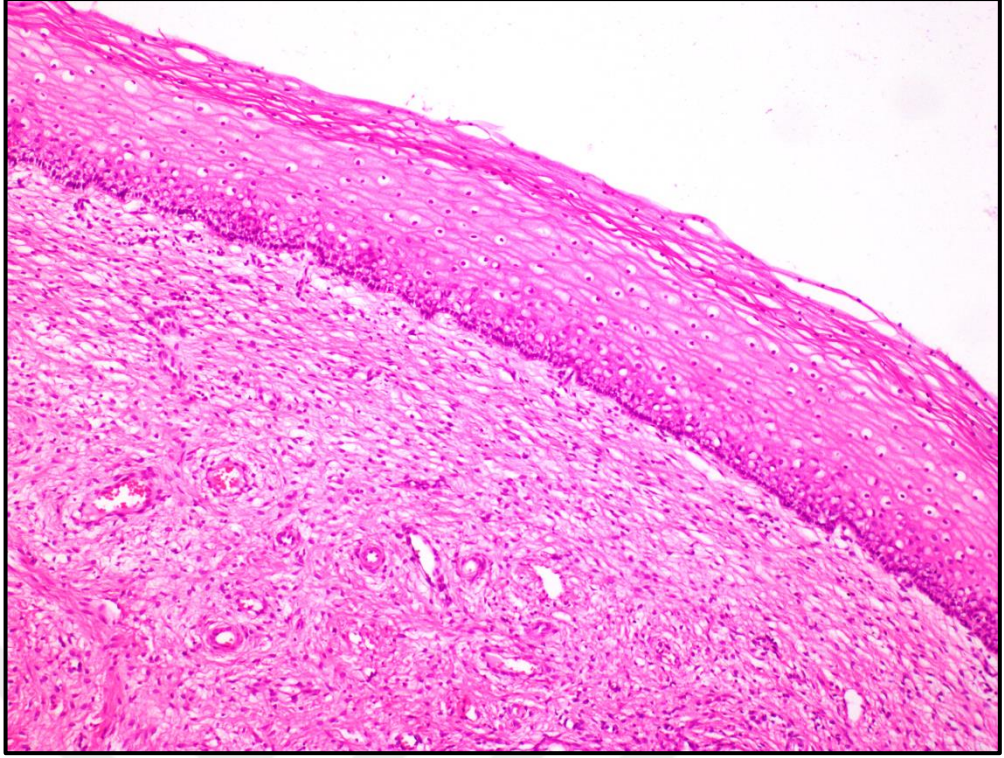
2.3. Uterin Serviks Histolojisi

Serviks, endoserviks ve ektoserviks olmak üzere iki bölümden oluşur. Endoservikal kanal glandüler kriptler şeklinde lamina propria içine kadar uzanan, mukus salgılayan kolumnar hücrelerle döşelidir²⁶. Endoservikal bezlerin salgılama etkinliği östrojen tarafından düzenlenir ve salgılama ovulasyon zamanı maksimuma çıkar²⁷. Skuamöz ve kolumnar epitelin birleştiği yer skuamokolumnar bileşke olarak isimlendirilir²⁸. Puberteden sonra endoservikal epitel ektoserviksın dış bükey bölgesinin üzerine kadar uzanır ve asidik özellik kazanan vajinal PH'nın etkisi ile metaplaziye uğrayarak tek katlı müsinoz kolumnar epitelten skuamöz epitele dönüşür. Orijinal skuamokolumnar bileşkeyle yeni oluşan skuamokolumnar bileşke arasındaki bu alana transformasyon zonu adı verilir (Şekil 2). Servikal intraepitelyal neoplazilerin çoğu bu zondan kaynaklanır¹⁸.



Şekil 2: Serviks transformasyon zonu

Serviksın dış segmentini oluşturan ektoserviks çok katlı yassı epitel ile döşelidir. Ektoserviks doğurganlık çağında bazal/ parabazal hücre tabakası, orta ve yüzeysel tabaka olmak üzere 3 tabakadan meydana gelen nonkeratinize çok katlı yassı epitelten oluşur²⁹ (Resim 1).



Resim 1: Ektoserviks ait skuamöz epitel (H&E, X200)

2.4. Serviks Kanserinde Histopatolojik Öncül Lezyonlar

2.4.1. Skuamöz İntraepitelyal Lezyonlar

Servikal displazi ve karsinom olgularının tamamına yakınında HPV DNA tespit edilmiştir. Yüksek dereceli skuamöz displazi ve çoğu invaziv skuamöz karsinomların gelişiminde yüksek riskli HPV ile kalıcı enfeksiyon gereklidir³⁰⁻³³. Bu süreçler vakaların büyük çoğunluğunda transformasyon zonunu ve bunun endoservikal tarafındaki skuamöz metaplazi alanlarını etkiler³⁴.

Tarihi olarak serviksin preneoplastik lezyonlarının sınıflandırılmasında klinikle daha ilgili kategorilere yönelen farklı sınıflandırma sistemleri kullanılmıştır³⁵⁻³⁶. 2012 yılında Amerikan Patologlar Koleji ve Servikal Patoloji için Amerikan Derneği, HPV ilişkili skuamöz intraepitelyal lezyonlarda (SIL) ve erken invaziv karsinomda uniform terminoloji önermek için bir konsensus oluşturmuştur³⁷.

Alt Anogenital Skuamöz Terminoloji (LAST) Projesi, düşük dereceli

skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL) ve yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) olarak nitelendirilebilen ikili terminoloji sistemini önermektedir. SIL terminolojisi, 1988'den beri kullanılan ve servikal sitoloji spesmenlerinde uniform tanısal terminolojiyi sağlamak için geliştirilmiş Bethesda sistemi ile paraleldir. Bethesda sistemine göre LSIL kategorisi kondilom ve servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) derece 1'i kapsarken, HSIL kategorisi CIN2 ve CIN3'ü kapsamaktadır. CIN1 hafif displazi, CIN2 orta displazi, CIN3 ağır displazi ve karsinoma insitu ile eşdeğerdir³⁸ (Tablo 1).

Tablo 1: Serviksin skuamöz öncül lezyonlarında kullanılan terminoloji sistemleri

LAST 2012	Düşük Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon (LSIL)	Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyeal lezyon (HSIL)	
CIN	Kondilom, CIN1	CIN2	CIN3
Displazi	Hafif displazi	Orta displazi	Ağır displazi karsinoma in situ

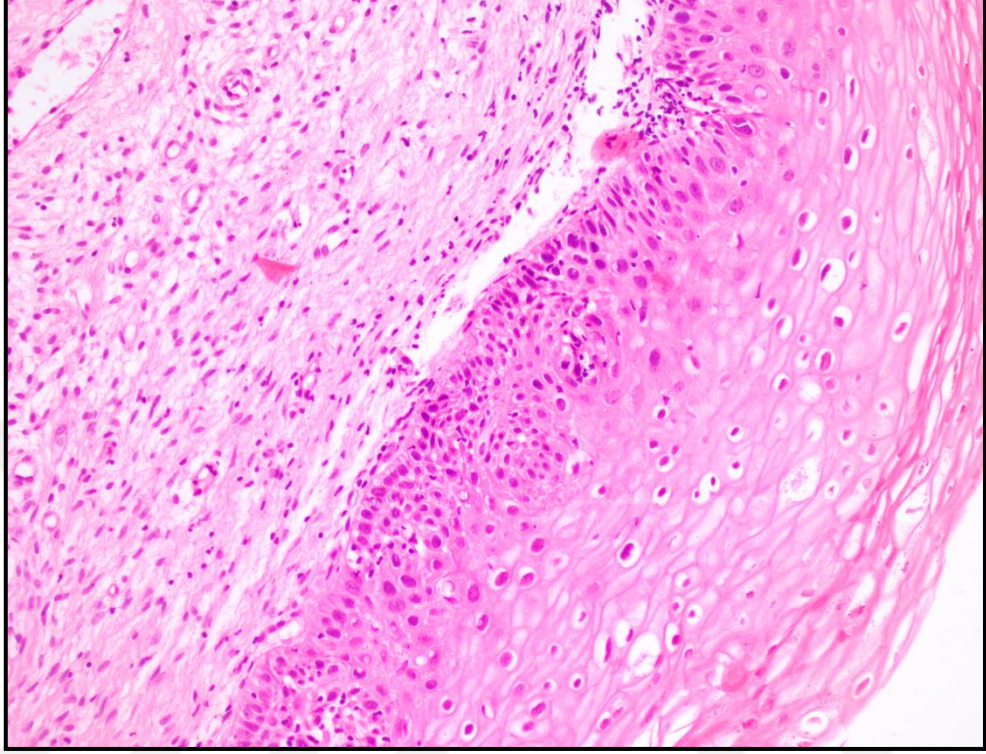
Yapılan epidemiyolojik çalışmalar SIL gelişimi için en önemli risk faktörünün yüksek riskli HPV tipleri ile enfeksiyon olduğunu göstermektedir. Yüksek riskli HPV tipleri ile enfekte kadınlarda immunsupresyon, sigara kullanımı, düşük sosyoekonomik düzey, vitamin eksiklikleri ve oral kontraseptif kullanımı gibi risk faktörlerinin birlikte bulunması HSIL veya invaziv karsinom gelişme riskini iki veya üç kat arttırmaktadır³⁹.

Öncül lezyonlar %3-5 asetik asid uygulaması sonrası kolposkopik inceleme ile görülebilir. LSIL lezyonları genellikle beyaz görünüp asetobeyaz lezyon olarak adlandırılırken, HSIL lezyonları beneklenme, mozaik patern ve atipik damarlanma gibi değişiklikler gösterme eğilimindedir.

Düşük Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon (LSIL):

Servikste LSIL tipik olarak transformasyon zonunda gelişir. Küçük büyütmelerde akantozlu yüzeysel mukozada iri, hiperkromatik nükleuslu, nükleositoplazmik oranı düşük hücrel alan olarak izlenir. Normal skuamöz hücre nükleusu tipik olarak matüre oldukça ve yüzeye ilerledikçe küçülür. Displastik epitelde nükleuslar ise iridir, bazal hücrelerle aynı boyutta ya da daha

geniştir. Binükleer hücreler LSIL'lerin %90'ında bulunur ve sitoplazmik halo ile çevrelendiklerinde koilosit olarak adlandırılırlar (38). LSIL'de nükleer atipi genellikle epitelyal hücrelerin alt üçte birlik kısmında izlenir⁴⁰ (Resim 2).



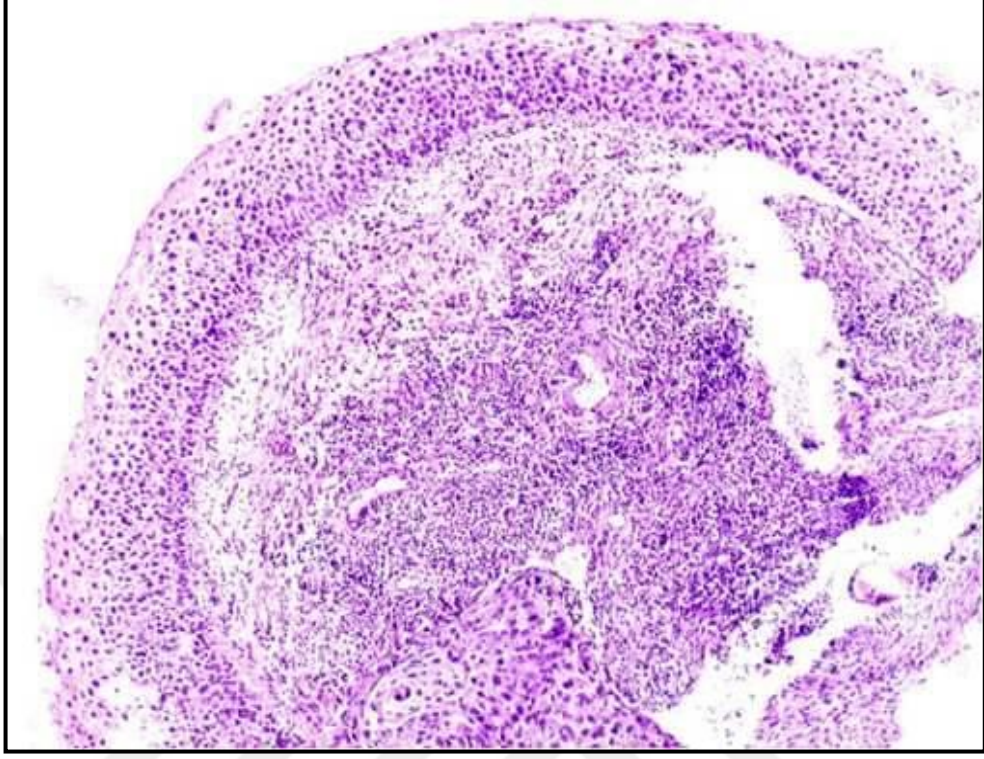
Resim 2: Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (H&E, X400)

Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyon (HSIL):

Klasik HSIL artmış nükleus sitoplazma oranı, düzensiz nükleer kontür ve kaba kromatine sahip atipik hücrelerle karakterizedir. Bu anormallikler CIN2'de epitelin üçte birinden üçte ikisine kadarını, CIN3'de üçte ikisinden fazlasını etkiler. Tutulan epitelde hücrelerde polarite kaybı, pleomorfizm, kalabalıklaşma izlenir (Resim 3). Mukozanın üst yarısında mitotik figürler kolaylıkla seçilir⁴¹. HSIL lezyonlarının çoğunda LSIL'de de görülen koilositik değişiklikler epitelin üst katlarında da izlenir ancak bu koilositik özellikler bizar nükleus ve anormal keratinizasyonla ilişkilidir⁴⁰.

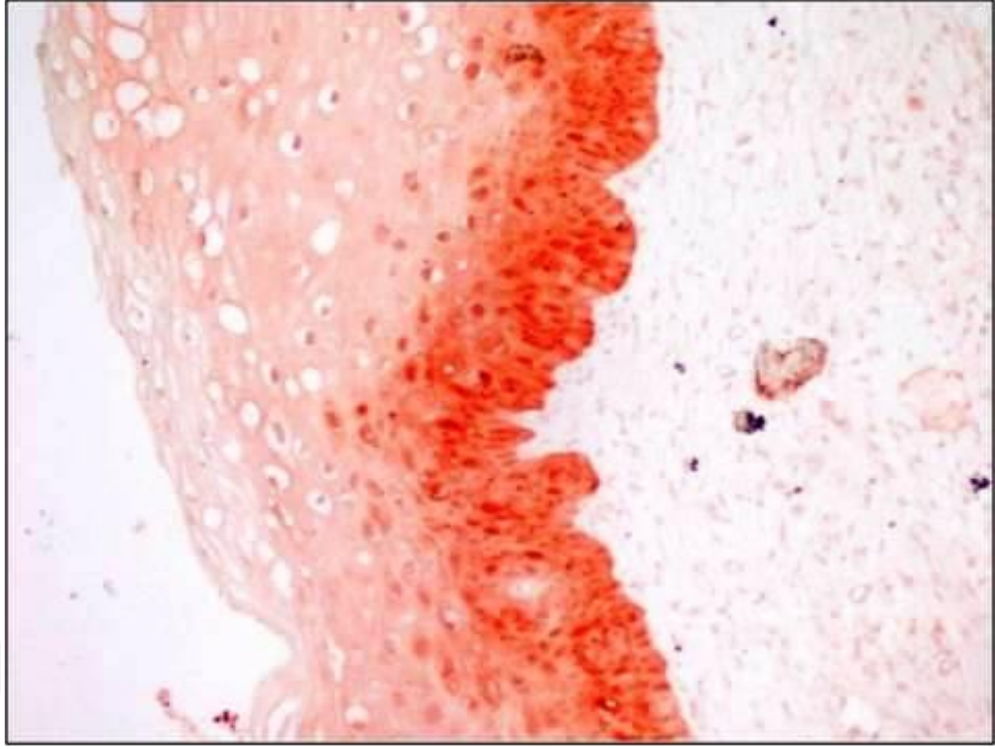
HSIL, endoservikal glandlara uzanabilir ve benign endoservikal mukozanın yerini alarak kolonize olabilir. Endoservikal kolumnar mukozanın altından da ilerleyebilir. Genellikle benign skuamöz metaplazinin bulgusu sayılan bir özelliktir fakat metaplastik değişikliklere eşlik eden bir grup HSIL'de

de görülebilir⁴².



Resim 3: Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (H&E, X100)

LSIL'in HSIL'den ayrımı displastik hücrelerin nükleus sitoplazma oranı ve epitelin tutulumunun yaygınlığına dayanmaktadır. LSIL'de nükleus belirgin irileşmiş ve pleomorfik olabilir fakat nükleus sitoplazma oranı düşüktür. HSIL ise bazal tabakadan yukarıya doğru mukozal kalınlığın en az üçte birine uzanan yüksek nükleus sitoplazma oranına sahip hücrelerle karakterizedir. HSIL'in yüzeyinde koilositoz ve parakeratoz izlenebilir⁴³. p16 ve Ki-67 SIL lezyonlarının ayırıcı tanısında oldukça başarılı olan iki biyomarkerdir⁴⁴. Pek çok çalışmada konak genoma entegre yüksek riskli HPV varlığı ile kuvvetli ve yaygın p16 boyanmasının korele olduğu gösterilmiştir⁴⁵⁻⁴⁷. Güçlü, diffüz nükleer ve sitoplazmik p16 boyanması HSIL tanısını desteklerken, negatif veya blok olmayan pozitif sonuçlar LSIL ya da immatür skuamöz metaplazi gibi HPV-ilişkisiz süreci gösterebilir⁴⁸ (Resim 4,5).

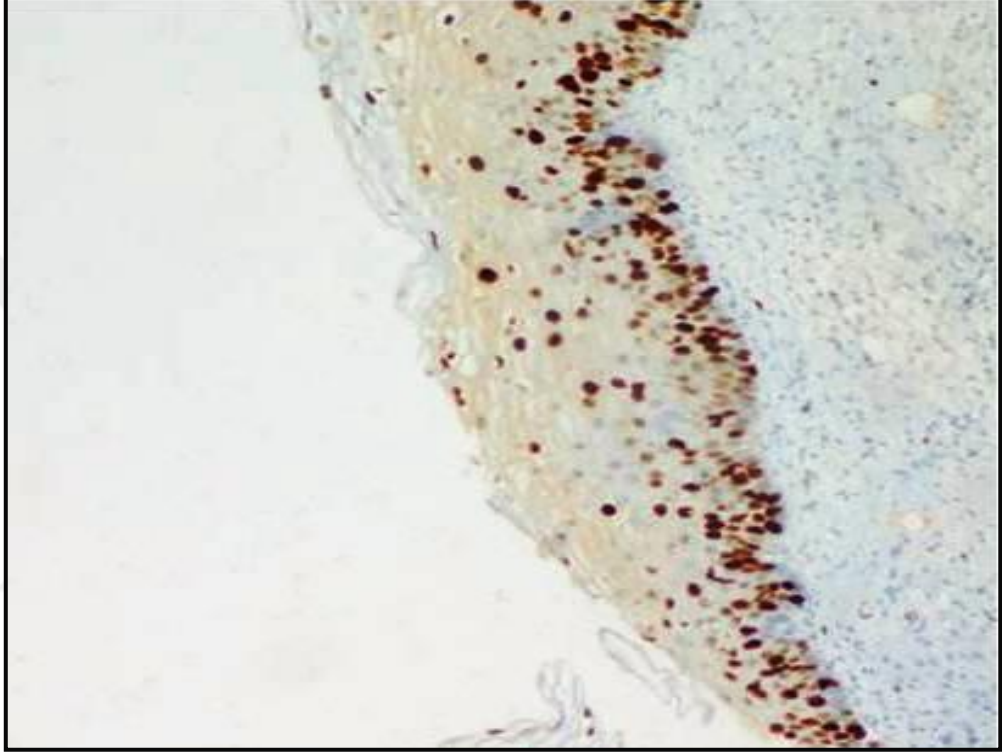


Resim 4: LSIL'de p16 immünekspresyonu (p16, X400)

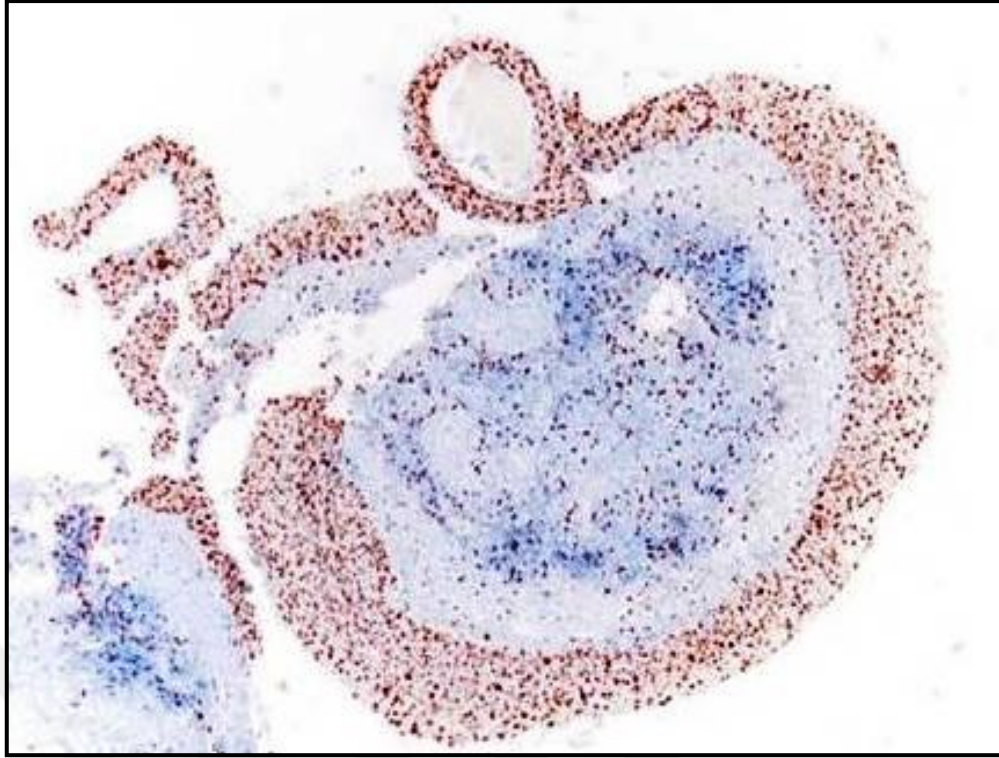


Resim 5: HSIL'de p16 immünekspresyonu (p16, X40)

Çeşitli çalışmalar servikal displazi tanısında proliferasyon belirteci Ki-67 immünohistokimyasal boyasının kullanımını desteklemektedir. Sadece epitelin üst üçte ikisindeki hücrelerin kuvvetli nükleer boyanmasının pozitif olarak değerlendirilebileceği konusunda genel anlaşma olmasına rağmen bazı çalışmalar iki veya daha fazla pozitif hücre kümesinin gerekliliğini belirtmektedir⁴⁹⁻⁵⁰ (Resim 6,7).



Resim 6: LSIL'de Ki-67 proliferasyon indeksi (Ki-67, X200)



Resim 7: HSIL'de Ki-67 proliferasyon indeksi (Ki-67, X40)

2.5. Serviks Kanserinde İnsidans ve Epidemiyoloji

Serviks kanseri, dünya genelinde kadınlarda en sık görülen dördüncü kanser türüdür. Olguların %85'i az gelişmiş ülkelerde ortaya çıkmaktadır⁵¹. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 2013 yılı kanser istatistiklerine göre serviks kanserleri, ülkemizde görülen en sık sekizinci kanser türüdür¹.

Tüm dünyada, yaşam boyu bir kadında serviks kanseri gelişme riski %3'tür⁵². Birleşik Devletler'de 1941'de tarama testi olarak Papanicolaou smear'in (Pap test) kullanımından beri servikal kanser sıklığı ve ölüm oranı önemli oranda azalmıştır⁵³. Serviks kanserinin insidansı bölgelere göre farklılık göstermektedir. Bu farklılığın nedeni çevresel faktörlerin etkisi ve tarama yöntemleri ile prekürsör lezyonların saptanma sıklığının değişmesidir⁵⁴. İnvaziv karsinom tanısı alan kadınların yaş ortalaması 40-50 arasında olup, 17 ve 90 yaş arası herhangi bir yaşta da görülebilmektedir⁴⁰.

2.6. Serviks Kanserinde Etyoloji ve Risk Faktörleri

Human Papilloma Virüs Enfeksiyonu

Yapılan çalışmalarda HPV'nin servikal kanser gelişiminde en önemli etyolojik etken olduğu gösterilmiştir⁵⁵. HPV enfeksiyonu, serviks kanserinin birincil nedenidir ve bu ilişki tamamlanmış olan deneysel, moleküler ve klinik çalışmalarla ortaya konulmuştur. HPV DNA, servikal displazi ve karsinom olgularının büyük çoğunluğunda tespit edilmektedir.

Birçok HPV tipi skuamöz epitelin bazal hücrelerini enfekte edebilirken, onkogenik transformasyon için bazı tiplerin bulunması gereklidir⁵⁶. HPV'nin 118 farklı tipi belirlenmiştir. Bunlardan en az 40 tanesi genital yolla enfeksiyon oluşturmaktadır. Cinsel yolla bulaşan HPV tiplerinin 15'i karsinojenik olarak değerlendirilmektedir⁵⁷. Kanser gelişimi için yüksek riskli HPV tipleri 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 ve 82; düşük riskli HPV tipleri 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 ve 81'dir. Servikal kanserlerden en çok izole edilen tipler ise HPV16 ve HPV18'dir⁵⁸. Erken yaşta ilk maruziyet ve tekrarlayan enfeksiyonların displazi ve kanser gelişiminde riski arttırdığı bilinmektedir⁴⁴. İnvaziv karsinom gelişimi için HPV DNA pozitivitesi yanı sıra diğer risk faktörlerinin varlığına da ihtiyaç duyulmaktadır⁵⁹.

Diğer Risk Faktörleri

Risk faktörleri arasında erken seksüel aktivite (16 yaşından önce), seksüel partner sayısının fazlalığı, parite sayısı ve ilk gebelik yaşının genç yaşta olması, immünsupresyon, ırk, sigara kullanımı, düşük sosyoekonomik düzey, vitamin eksiklikleri ve oral kontraseptif kullanımı yer almaktadır⁴⁰. Çoğu risk faktörü kadının yüksek riskli HPV tiplerine maruz kalma olasılığıyla ilişkilidir. HIV pozitif ve transplant alıcıları gibi immün yetmezlikli hastalar da HPV ilişkili displazi için artmış riske sahiptirler⁶⁰.

2.7. Serviks Kanserinde Klinik Özellikler

Serviks kanseri genellikle asemptomatiktir fakat semptomlar arasında en sık görülenleri anormal vajinal kanama, postkoital kanama ve vajinal akıntıdır³⁷. Semptomlar lezyonun boyutuna ve evresine göre değişkenlik göstermektedir. Erken evre hastaların %60'ında aralıklı, ağrısız vajinal kanama görülmektedir.

Bu kanamaların çoğu postmenopozal olup, bazen de postkoital kanama şeklindedir. İleri evrede ise kanama sürekli ve eşlik eden kötü kokulu akıntı mevcuttur.

Servikal kanserler önce parametrium ve üreter yönünde büyüme gösterir, daha sonra mesane ve rektumu infiltre eder⁶¹. Üreterin obstrüksiyonuna ve renal yetmezliğe neden olabilirler. Ağrı %10'dan az olguda vardır, sıklıkla yan ağrısı, bacak ağrısı şeklindedir ve tümörün pelvis duvarını veya lumbosakral sinir köklerini invaze ettiğini gösterir. Ödemli alt ekstremiteler lenfatiklerin tutulumunda izlenir. İleri evre hastalıkta dizüri, hematüri, rektal kanama veya konstipasyon mesane ve rektum tutulumuna işaret eder^{62,63}.

2.8. Makroskopi ve Histopatoloji

Yüzeyel invaziv karsinomlar makroskopik olarak görülmezler fakat %3-5 asetik asidin servikse uygulanmasından sonra kolposkopi ile tespit edilebilirler. Daha ileri invaziv karsinomlar ekzofitik, endofitik veya ülseratif görünümde olabilirler⁶⁴ (Resim 8,9). Endofitik lezyonlar yüzeyde büyüme olmaksızın çevre yapılara infiltrasyon gösterme eğilimindedir. Sıklıkla servikal stromanın derinlerine doğru invaze olup, genişlemiş sert fıçı şekilli serviks oluşumuna neden olurlar. Bazı endofitik tümörler makroskopik olarak normal görünümde de olabilir. Ekzofitik lezyonlar ise papiller ya da polipoid görünümde izlenirler⁴⁰.



Resim 8: Serviks kanseri makroskopik görünüm



Resim 9: Serviks kanseri makroskopik görünüm

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) serviksin epitelyal tümörlerini; skuamöz hücreli karsinom ve prekürsörleri, glandüler tümörler ve prekürsörleri, benign glandüler tümörler ve tümör benzer lezyonlar, diğer epitelyal tümörler ve nöroendokrin tümörler olarak sınıflandırmıştır (Tablo 2). Skuamöz hücreli karsinom, serviks kanserlerinin büyük çoğunluğunu (%60-70) oluşturmaktadır⁶⁵. Serviksin skuamöz hücreli karsinomu yüzeyel invaziv skuamöz hücreli karsinom (YİSHK) ve invaziv karsinom olarak iki gruba ayrılabilir.

Tarihi olarak yüzeyel invaziv karsinomlar mikroinvaziv skuamöz hücreli karsinom, erken invaziv karsinom veya mikrokarsinom olarak adlandırılmıştır³⁷. YİSHK'lar CIN3 zemininde gelişirler ve küçük büyütmede HSIL odağından desmoplastik stromaya uzanan geniş eozinofilik sitoplazmalı neoplastik hücrelerin düzensiz uzantıları şeklinde izlenirler⁶⁴. YİSHK'lar makroskopik olarak görülmezler. İnvazyon derinliği ≤ 3 mm ve horizontal uzunluğu ≤ 7 mm'dir. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu'nun (FIGO) evre 1A1 veya Kanser Konusunda Amerikan Ortak Komitesi'nin (AJCC) T1A1'ine karşılık gelirler³⁷.

Adenokarsinomun değişik histolojik varyantları, sarkom, lenfoma ve melanomlar da servikte izlenebilir. Endometrial tümörler de servikse yayılım gösterebilirler fakat diğer tümörlerin metastazlarının servikte görülmesi daha nadirdir⁶².

Tablo 2: DSÖ 2014 uterin serviks epitelyal tümörler sınıflaması⁶⁵

SKUAMÖZ HÜCRELİ TÜMÖRLER VE PREKÜRSÖRLERİ

Skuamöz intraepitelyal lezyonlar

- Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon
- Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon

Skuamöz hücreli karsinom, NOS

- Keratinize
- Non-keratinize
- Papiller
- Bazaloid
- Warty
- Verrüköz
- Skuamotransizyonel
- Lenfoepitelyoma benzeri

Benign skuamöz hücreli lezyonlar

- Skuamöz metaplazi
- Kondiloma aküminatum
- Skuamöz papilloma
- Transizyonel metaplazi

GLANDÜLER TÜMÖRLER VE PREKÜRSÖRLERİ

Adenokarsinoma in situ

Adenokarsinom

- Endoservikal adenokarsinom, genel tip
- Müsinöz karsinom
 - . Gastrik tip
 - . İntestinal tip
 - . Taşlı yüzük hücreli tip
- Villoglandüler karsinom
- Endometrioid karsinom
- Berrak hücreli karsinom
- Seröz karsinom
- Mezonefrik karsinom
- Adenokarsinom ve Nöroendokrin karsinomun birlikteliği

BENİGN GLANDÜLER TÜMÖRLER VE TÜMÖR BENZERİ LEZYONLAR

Endoservikal polip
Müllerian papilloma
Nabothi kisti
Tunnel kümeleri
Mikroglandüler hiperplazi
Lobüler endoservikal glandüler hiperplazi
Diffüz laminar endoservikal hiperplazi
Mezonefrik kalıntılar ve hiperplaziler
Arias stella reaksiyonu
Endoservikozis
Endometriozis
Tuboendometrioid metaplazi
Ektopik prostat dokusu

DİĞER EPİTELYAL TÜMÖRLER

Adenoskuamöz karsinom
Adenoid bazal karsinom
Adenoid kistik karsinom
Andiferansiye karsinom

NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER

Düşük dereceli nöroendokrin tümör

- Karsinoid tümör
- Atipik karsinoid tümör

Yüksek dereceli nöroendokrin karsinom

- Küçük hücreli nöroendokrin karsinom
- Büyük hücreli nöroendokrin karsinom

Skvamöz Hücreli Karsinom

Serviksin invaziv skuamöz hücreli karsinomları büyüme paterni, hücre tipi ve diferansiasyon derecesine göre farklılık göstermektedir. İyi diferansiye (derece 1), orta diferansiye (derece 2), kötü diferansiye (derece 3) olarak sınıflandırılmaktadır. İyi diferansiye skuamöz hücreli karsinomlar uniform nükleuslu, yoğun eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşur ve keratin incileri, hücreler arası köprüler gibi kolayca teşhis edilebilen skuamöz diferansiasyon özellikleri sergilerler. Kötü diferansiye karsinomlar iri, hiperkromatik nükleuslu, nükleus sitoplazma oranı yüksek hücrelerden oluşur, keratinizasyon oldukça

nadirdir. Orta diferansiye karsinomlar ise iyi diferansiye tümörlerden daha az skuamöz diferansiyasyon göstererek iyi ve kötü diferansiye karsinomların arasında yer alır.

DSÖ 2014 sınıflamasına göre invaziv skuamöz hücreli karsinomlar; Keratinize, Nonkeratinize, Bazaloid, Verrüköz, Warty/Kondilomatöz, Papiller, Skuamotransizyonel ve Lenfoepitelyoma-benzeri karsinom olmak üzere sekiz histolojik alt tipe ayrılmıştır⁶⁵.

Keratinize skuamöz hücreli karsinom

Keratinize skuamöz hücreli karsinomlar keratin incileri (konsantrik skuamöz hücre halkaları) ve santral keratin yuvalarını çevreleyen yoğun eozinofilik sitoplazmalı tümör hücreleri ile karakterizedir. Tümör hücreleri genellikle matür ve organize tümör adalarından oluşur. Tek hücre keratinizasyonu (diskeratoz) görülebilir⁶².

Nonkeratinize skuamöz hücreli karsinom

Nonkeratinize skuamöz hücreli karsinomlarda keratin inci oluşumu yoktur. Hücresel ve nükleer pleomorfizm, daha fazla mitotik figür ile daha az diferansiye görünürler. Hücrelerin nükleus sitoplazma oranları artmıştır.

Bazaloid skuamöz hücreli karsinom

Bazaloid skuamöz hücreli karsinom, HSIL'de görülen hücrelere benzer dar sitoplazmalı bazal-tip skuamöz hücrelerin oluşturduğu tümör adalarından meydana gelir. Keratinizasyon olabilir, keratin incileri nadiren görülebilir. Nükleuslar oldukça pleomorfiktir ve yüksek mitotik aktivite izlenir. Genellikle coğrafik veya komedo benzeri nekroz alanları görülür. Bazaloid tümörler sıklıkla yüksek riskli HPV enfeksiyonları ile ilişkilidir⁶⁵.

Verrüköz karsinom

Verrüköz karsinom daha sık olarak vulvada görülen iyi diferansiye skuamöz hücreli karsinomdur. Tümör hücreleri geniş sitoplazmalıdır ve nükleusları minimal atipi içerir. HPV'nin sitopatik etkisi (koilositoz) spesifik olarak yoktur. Lokal nüks gösterme eğilimindedir fakat metastaz yapmazlar⁶⁵.

Warty / Kondilomatöz skuamöz hücreli karsinom

Warty (siğilimsi) yüzeyi olan ve küçük büyütmede kondilom ya da vulvanın Bowenoid lezyonuna benzeyen skuamöz hücreli karsinom olarak tanımlanır. Erken invaziv lezyonlarda epitelde keratinizasyon vardır. Hücreler karakteristik olarak koilositik atipiyeye benzer değişiklikler gösterir⁶⁵.

Papiller skuamöz hücreli karsinom

HSIL özellikleri gösteren epitel ile dōşeli bađ doku stroması içeren, ince veya geniş papillalardan oluşan tūmördür. Bowenoid morfolojinin olmaması ile Warty skuamöz hücreli karsinomdan, daha belirgin skuamöz diferansiasyon ile transizyonel hücreli karsinomdan ayrılır⁶⁵.

Skuamotransizyonel karsinom

Mesanede görülen formundan ayırt edilemeyen, servikste nadir görülen bir tūmördür. Çok sıralı HSIL benzeri atipik epitel ile dōşeli fibrovasküler korlar içeren papiller yapılanma gösterirler.

Lenfoepitelyoma benzeri karsinom

Serviks nadir bir tūmördür. Histolojik olarak aynı isimli nazofaringeal karsinoma oldukça benzer. Yođun biçimde lenfositlerle infiltrate zeminde undiferansiye skuamöz epitel hücrelerinin oluřturduđu adalardan meydana gelir. Tūmör hücreleri uniform, veziküler nūkleuslu, belirgin nūkleollū ve eozinofilik sitoplazmalıdır. Hücre sınırları belirsizdir ve çođunlukla sinsisyal yapı benzeri gruplar oluřtururlar⁶⁵.

2.9. Serviks Kanserinde Prognoz ve Tedavi

Serviks kanserlerinde evre hastalığın anatomik yayılımına ve tūmör boyutuna bağlı olarak tek ve en önemli prognostik faktördür⁶⁶. Serviks kanserlerinde 2014 yılında güncellenen TNM sınıflaması ve FIGO evreleme sistemi kullanılmaktadır. T primer tūmörü, N lenf nodu tutulumunu ve M uzak metastazı temsil etmektedir⁶⁵ (Tablo 3,4). Beř yıllık sağkalım evre IA1'de %97,5 iken, IB2'de % 75,7'dir. Evre III' te ise sağkalım % 40'dır.

Tūmörün invazyon derinliđi ve horizontal uzunluđu makroskopik olarak tūmörün görülmediđi erken evre kanserlerde önemli hale gelir. Lenf nodu tutulum riski evre ile güçlü bađlantılıdır. En sık olarak obturator ve iliak lenf nodlarında tutulum izlenir^{62,67}.

YİSHK'ların (FIGO evre IA1) tedavisinde fertilitiyi korumak için konizasyon, geniř loop eksizyonla konservatif tedavi veya basit histerektomi uygulanabilir³⁷. FIGO evre IA2 ve üstü tūmörler çođu kez modifiye radikal histerektomi ve bölgesel lenf nodu diseksiyonu ile tedavi edilir. FIGO evre IB-IIA tūmörler radikal histerektomi veya cerrahi olmaksızın radyoterapi, kemoterapi ile

de tedavi edilebilir. Bu iki tedavi şekli benzer 5 yıllık sağ kalım oranlarına sahiptir. İleri evre (FIGO IIB-IVB) tümörler ise genellikle radyoterapi ve izleyen kemoterapi ile tedavi edilirler⁶⁶.

Tablo 3: Uterin serviks karsinomları TNM ve FIGO evreleme sistemleri (DSÖ 2014)

T- Primer tümör		
TNM		FIGO
Tx		Primer tümör değerlendirilemiyor
T0		Primer tümör için kanıt yok
Tis	a	Karsinoma in situ (preinvaziv karsinom)
T1	I	Tümör serviks sınırlı
T1a ^b	IA	İnvaziv karsinom sadece mikroskopik olarak görülür. Epitelin tabanından maksimum 5 mm ölçülen derinlikte stromal invazyon ve ≤7 mm horizontal yayılım
	T1a1	IA1 Ölçülen stromal invazyon ≤3 mm ve horizontal yayılım ≤7 mm
	T1a2	IA2 Ölçülen stromal invazyon >3 mm ve ≤5 mm, horizontal yayılım ≤7 mm
	T1b	IB Klinik olarak görülebilen serviksle sınırlı lezyon veya T1a/IA2'den büyük mikroskopik lezyon
	T1b1	IB1 Klinik olarak görülebilen en büyük boyutu ≤4 cm olan lezyon
	T1b2	IB2 Klinik olarak görülebilen en büyük boyutu >4 cm olan lezyon
T2	II	Uterus dışını invaze eden fakat pelvis duvar veya vajinanın alt 1/3'ünü invaze etmeyen tümör
	T2a	IIA Parametrial invazyon yapmayan tümör
	T2a1	IIA1 Klinik olarak görülebilen en büyük çapı ≤4 cm lezyon
	T2a2	IIA2 Klinik olarak görülebilen en büyük çapı >4 cm lezyon
	T2b	IIB Parametrial invazyon yapan tümör
T3	III	Tümör pelvis duvarına uzanır, vajen alt 1/3'ünü invaze eder, hidronefroz ya da nonfonksiyone böbreğe sebep olur
	T3a	IIIA Tümör vajenin alt 1/3'ünü invaze eder
	T3b	IIIB Tümör pelvis duvarına uzanır, hidronefroz ya da non fonksiyone böbreğe sebep olur
T4	IVA	Tümör mesane veya rektum mukozasını invaze eder veya gerçek pelvise doğru uzanır

^a FIGO artık evre 0 (Tis) içermez

^b Tüm makroskopik görülen lezyonlar yüzeysel invazyon olsa bile T1b/I'dir.

N (Bölgesel lenf nodları)	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı
M (Uzak metastaz)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz (Pelvik serozaya metastaz dışında inguinal lenf nodları ve intraperitoneal hastalığı içerir. Vajina, pelvik seroza ve adneks metastazı içermez.)

Tablo 4: Evre Gruplandırması

Evre	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre IA	T1a	N0	M0
Evre IA1	T1a1	N0	M0
Evre IA2	T1a2	N0	M0
Evre IB	T1b	N0	M0
Evre IB1	T1b1	N0	M0
Evre IB2	T1b2	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre IIA	T2a	N0	M0
Evre IIA1	T2a1	N0	M0
Evre IIA2	T2a2	N0	M0
Evre IIB	T2b	N0	M0
Evre III	T3	N0	M0
Evre IIIA	T3a	N0	M0
Evre IIIB	T3b	Herhangi bir N	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Evre IVA	T4	Herhangi bir N	M0
Evre IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.10. PD-L1 ve Kanser İmmünoterapisi

Tümör hücreleri immün sistemin denetiminden kaçmak için belli immün kontrol noktası yolaklarını kullanırlar⁶⁸ (Şekil 3). İmmün kontrol noktası proteinleri arasında en çok çalışılanlardan biri PD-1 (CD279) ve onun iki ligandı PD-L1 (B7-H1, CD274) ve PD-L2'dir (B7-DC, CD273)⁶⁹.

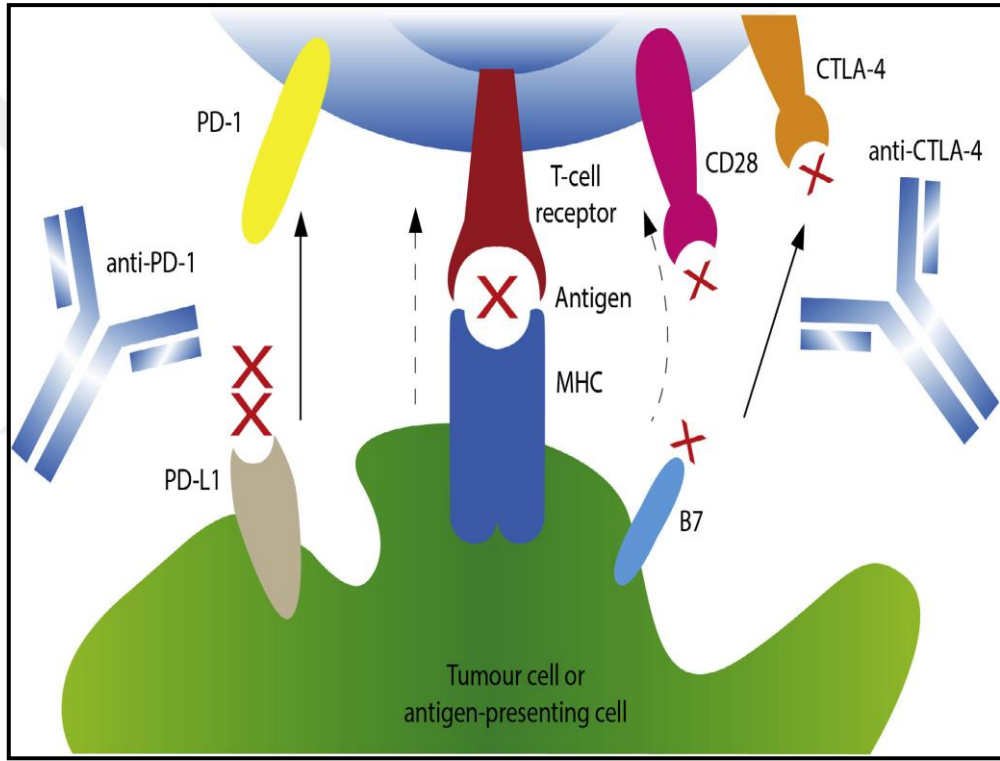
PD-1, T hücre aktivasyonunu düzenleyen B7-CD28 ailesinden immün supresif bir moleküldür⁷⁰. İnflamatuar yanıtın oluşmasında periferal dokulardaki efektör T hücrelerinin aktivitesini azaltarak tümör mikroçevresindeki immün dirence aracılık eder. PD-1, başta CD4 T hücreleri olmak üzere tümörü infiltre eden lenfositler (TİL), B hücreleri, doğal öldürücü hücreler, monositler ve dendritik hücrelerden eksprese edilir⁶⁹. PD-1 ligandlarına bağlandıktan sonra anti-tümör T hücre aktivitesini azaltır ve tümörün immün sistemden kaçışını kolaylaştırır⁷¹.

PD-L1, negatif kostimulatör bir moleküldür. PD-L1 geni 9. kromozom üzerinde bulunur ve 290 aminoasitli tip I transmembran proteinini kodlar⁷². PD-L1, aktive T hücreleri ve doğal öldürücü hücreler tarafından üretilen enflamatuar sitokin interferon (IFN- γ) ile aktive edilir. Hematopoetik hücrelerde ve bazı epitelyal hücrelerde ekspresyonu gerçekleşir. PD-L2 ligandı daha selektif bir ekspresyon profiline sahiptir, aktive dendritik hücreler ve bazı makrofajlarda eksprese edilir. Interlökin 4 PD-L2'yi IFN- γ 'dan çok daha fazla indüklemeye özelliğine sahiptir⁷³. PD-L1 solid tümörlerde eksprese edilen ana ligand iken, PD-L2 (PD-L1 ile birlikte) B hücre lenfomalarının bazı alt tiplerinde yüksek oranda eksprese edilir⁶⁸.

Tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu iki mekanizma ile açıklanmaktadır. Birincil mekanizmada tümör hücreleri fosfoinozid 3-kinaz/protein kinaz B (PI3K/AKT), ekstrasellüler-sinyal-regulatuar protein kinaz/mitojen-aktive edici kinaz (Erk/MAPK), Janus kinaz (JAK2) / STAT gibi çeşitli onkojenik sinyal yolakları ile PD-L1 ekspresyonunu aktive edebilirler⁷⁴. İkinci mekanizma (adaptif immün direnç) spesifik sitokinlere, özellikle IFN- γ 'ya yanıt olarak tümör hücreleri üzerindeki PD-L1 ekspresyonunu ifade eder. PD-L1'in IFN ile indüklenen ekspresyonu çoğu kanser histolojisinde yapısal ekspresyondan daha sık görülmektedir. Bu ekspresyon daha çok tümörün T hücresinden zengin ve invaziv alanlarında ortaya çıkmaktadır. Bazı tümörlerde

PD-L1 ekspresyonu, T-hücre infiltrasyonu ve intrinsik immün dirençteki IFN- γ seviyeleri arasında anlamlı korelasyon görülmektedir⁷⁵.

Çalışmalarda akciğer, üriner sistem, melanom, kolorektal kanserler gibi pek çok solid tümörde yüksek PD-L1 ekspresyonu saptanmış ve tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyon artışının kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur⁷⁶⁻⁸⁰. PD-L1 ekspresyon eden tümör hücresi T hücresi fonksiyonunu inhibe eder ve tümör eradikasyonunu engeller. Bu durum anti-PD-1/PD-L1 immünoterapisi ile önlenebilmektedir⁸¹.



Şekil 3: İmmün kontrol noktaları ve İmmünoterapi

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Seçimi

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2002-2017 yılları arasında değerlendirilen histerektomi spesmenlerinde serviks skuamöz hücreli karsinomu tanısı alan 100 olgu ile Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2010-2017 yılları arasında histerektomi spesmenlerinde serviks skuamöz hücreli karsinom tanısı alan 20 olgu çalışma kapsamına alınmıştır.

Olgulara ait yaş, tümör boyutu (longitudinal uzunluk ve invazyon derinliği), lenf nodu metastazı, lenfatik invazyon, parametrial invazyon, patolojik evre bilgileri hastane işletim sistemi ve patoloji raporlarından sağlanmıştır.

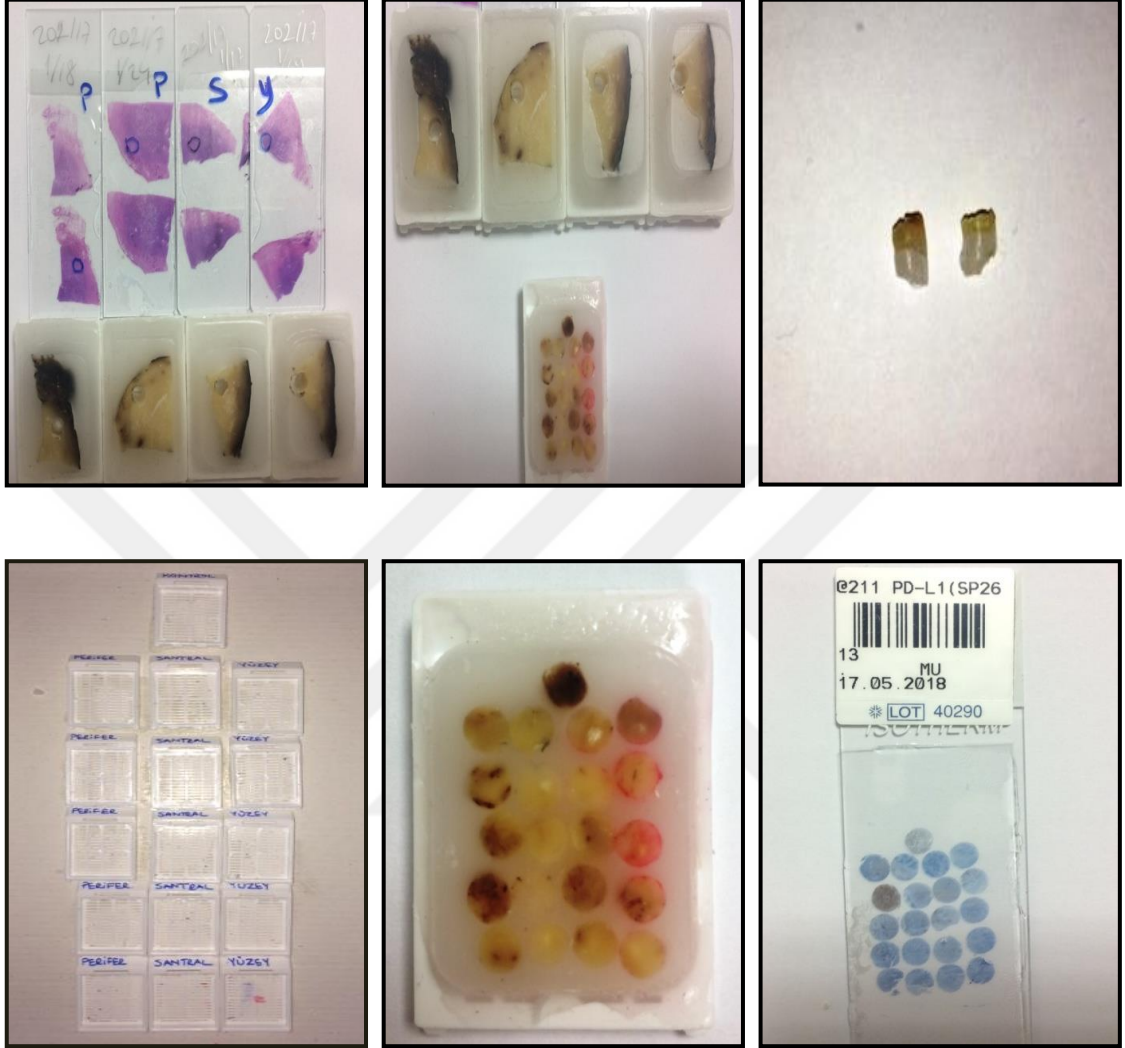
Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda 13/04/2017 tarihinde 2017/98 no'lu karar ile onay almıştır.

3.2. Doku Mikrodizini Bloklarının Hazırlanması

Modifiye doku mikrodizini (tissue microarray) yöntemi ile aynı tümöre ait farklı alanlardan örnekler alınıp değerlendirilebilmekte ve aynı parafin blokta farklı olgulara ait doku örnekleri birlikte incelenebilmektedir. Bu amaçla çalışmamızda blokların hazırlanmasında deri biyopsilerinin alınımı için tasarlanmış punch biyopsi aleti kullanılmıştır.

Rezeksiyon materyallerine ait tümör içeren tüm Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı preparatlar iki araştırmacı tarafından incelenmiştir. Tespit- takip artefaktı içermeyen, nekrozun az olduğu veya bulunmadığı preparatlar üzerinde tümörün santralini, in situ komponenti içerecek şekilde yüzeyini ve en derin invazyon alanından 2 periferini temsil edecek uygun alanlar ışık mikroskopunda işaretlenmiştir. Santral, yüzey ve iki perifer örneğini içeren bu alanlar 4 farklı bloktan seçilmiştir. Preparatlar üzerinde işaretli alanlara karşılık gelen parafin blok alanlarından 4 milimetre çapında doku deri punch biyopsi aleti ile çıkartılmıştır. Aynı olgudan çıkarılan 4 doku (tümörün santralini, yüzeyini, 2 periferini temsil eden) aynı satırda olacak şekilde 5 farklı olgu bir blok üzerinde haritalandırılarak yeni parafin bloklar elde edilmiştir. Her bir blok 5 satır ve 4

sütun içeren 20 dokudan oluşturulmuştur. Ayrıca her bloğa rehber doku olarak plasenta dokusu ilave edilmiştir (Resim 10).



Resim 10: Modifiye doku mikrodizini bloklarının hazırlanışı

3.3. İmmünohistokimyasal Boyama

Hazırlanan parafin bloklardan 4 µm'lik kesitler alınmış, PD-L1 antikorunun 2 farklı klonu (klon SP142 ve klon SP263) kullanılarak boyama işlemi gerçekleştirilmiştir. Boyamalar Ventana Benchmark-XT otomatik boyama cihazında (Ventana Medical Systems; Roche; ABD), PD-L1 SP142 ve SP263 antikor klonları ile Ventana Optiview DAB kiti kullanılarak yapılmıştır. Pozitif dış kontrol olarak plasenta dokusu kullanılmıştır.

3.4. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

İmmünohistokimya boyalı preparatlar her olgu için 2 farklı gözlemci tarafından değerlendirilmiştir. PD-L1 ekspresyonu hem tümör hücrelerinde hem de tümöre eşlik eden inflamatuvar hücre gruplarında ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Sitoplazmik veya membranöz boyanma anlamlı kabul edilmiş, pozitif boyanan tümör hücrelerinin ve inflamatuvar hücrelerin yüzdesi belirlenmiştir.

PD-L1 ekspresyonu SP142 klonu için tümör hücrelerinde boyanma yoksa veya %1'in altındaysa skor 0, %1-5 boyanma var ise skor 1, %5-50 boyanma var ise skor 2, %50 ve üzeri boyanma var ise skor 3, TİL değerlendirmesinde ise boyanma yoksa veya %1'in altındaysa skor 0, %1-5 boyanma var ise skor 1, %5-10 boyanma var ise skor 2, %10 ve üzeri boyanma var ise skor 3 olarak derecelendirilmiştir (Tablo 5). Skor 2 ve 3 boyanma gösteren tümör hücreleri ve inflamatuvar hücreler SP142 klonu için PD-L1 ekspresyonu pozitif kabul edilmiştir⁸².

Tablo 5: PD-L1 (klon SP142) ekspresyon değerlendirme

TÜMÖR HÜCRELERİ		İNFLAMATUAR HÜCRELER	
SKOR	BOYANMA YÜZDESİ	SKOR	BOYANMA YÜZDESİ
0	<%1	0	<%1
1	≥1 ve <%5	1	≥1 ve <%5
2	≥5 ve <%50	2	≥5 ve <%10
3	≥%50	3	≥%10

PD-L1 ekspresyonu SP263 klonu için değerlendirilirken ise tümör hücrelerinin %25 ve fazlasında boyanma varsa pozitif kabul edilmiştir. İnflamatuvar hücrelerde de benzer şekilde %25 ve üzerindeki boyanmada PD-L1 ekspresyonu pozitif, %25'in altındaki boyanmada negatif olarak değerlendirilmiştir⁸³.

3.5. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler STATISTICA Version 13.3 programı ile yapılmıştır. Yaş, longitudinal uzunluk ve invazyon derinliği dağılımı bakımından, PD-L1 ekspresyonunu karşılaştırırken bağımsız iki grup t testi kullanılmıştır. Her iki klon için longitudinal uzunluğu ≤ 4 cm ile >4 cm olan tümörlerde tümör hücreleri, inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu karşılaştırılırken, invazyon derinliği $\leq 1,5$ cm ile $>1,5$ cm olan tümörlerde tümör hücreleri, inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu karşılaştırılırken, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon, parametrial invazyon ve evre ile tümör hücrelerindeki, inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonunu karşılaştırılırken Ki-Kare testi kullanılmıştır. Değerlendirmeler pearson Ki-kare ve Olabilirlik oranı ile yapılmıştır. Sonuçlarda %95 güven aralığında $p < 0.05$ olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş olup, $p > 0.05$ olduğu durumlar ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya dahil edilen serviks skuamöz hücreli karsinom tanılı olgu sayısı 120'dir. Olguların tanı anında yaş aralığı 29-87, yaş ortalaması $55,25 \pm 12,12$ 'dir. Tümör longitudinal uzunluğu en düşük 1,2 cm, en yüksek 7 cm ölçülmüş olup, ortalama uzunluk $3,64 \pm 1,49$ cm'dir. Tümör invazyon derinliği 0,5 cm ile 6 cm arasında değişmektedir. Ortalama invazyon derinliği $1,27 \pm 1$ cm olarak belirlenmiştir.

Toplam 41 (%34,2) olguda lenf nodu metastazı saptanmıştır. Olguların 64'ünde (%53,3) lenfovasküler invazyon bulunurken, 56 olguda izlenmemiştir. Yalnızca 10 (%8,3) olguda parametrial invazyon mevcuttur.

Olguların 58'inin (%48,3) pT1b1, 30'unun (%25) pT1b2, 14'ünün (%11,7) pT2a1, 8'inin (%6,7) pT2a2, 9'unun (%7,5) pT2b, 1'inin de (%0,8) pT3b evresinde olduğu görülmüştür. Olguların demografik özellikleri Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6: Serviks skuamöz hücreli karsinom olgularının demografik özellikleri

Yaş	Median yaş: 55,25±12,12
Tümör longitudinal uzunluğu	Ortalama 3,64±1,49 cm (1,2-7 cm)
≤ 4 cm	76 (%63,3)
>4 cm	44 (%36,7)
Tümör invazyon derinliği	Ortalama 1,27±1 cm (0,5-6 cm)
≤ 1,5 cm	70 (%58,3)
>1,5 cm	50 (%41,7)
Lenf nodu metastazı	
Var	41 (%34,2)
Yok	79 (%65,8)
Lenfovaküler invazyon	
Var	64 (%53,3)
Yok	56 (%46,7)
Parametrial invazyon	
Var	10 (%8,3)
Yok	110 (%91,7)
Evre (pT)	
pT1b1	58 (%48,3)
pT1b2	30 (%25)
pT2a1	14 (%11,7)
pT2a2	8 (%6,7)
pT2b	9 (%7,5)
pT3b	1 (%0,8)

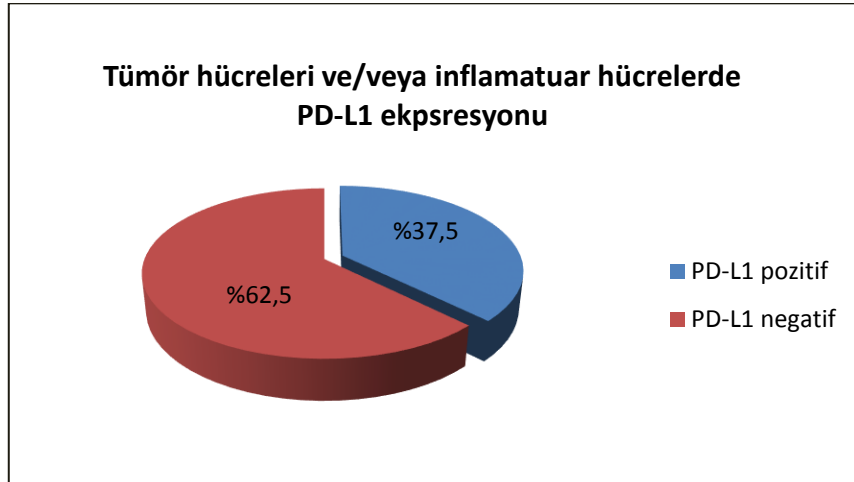
4.2. PD-L1 (klon SP142) Ekspresyonu ve Klinikopatolojik Özelliklerle İlişkisi

PD-L1 ekspresyonu tümör hücrelerinde ve tümörü infiltre eden inflamatuvar hücrelerde değerlendirilmiştir. SP142 klonu için PD-L1 ekspresyonu tümör hücrelerinde ve/veya inflamatuvar hücrelerde boyanma yüzdesine göre skor +2 ve +3 olan olgular pozitif kabul edilmiştir⁸². Ayrıca tümör hücrelerindeki ve tümörü infiltre eden inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu ayrı kategoriler şeklinde de incelenmiştir.

4.2.1. Tümör Hücreleri ve/veya İnflamatuvar Hücrelerdeki PD-L1 (SP142) Ekspresyonu ve Klinikopatolojik Özelliklerle İlişkisi

Tümör hücrelerinin ve inflamatuvar hücrelerin herhangi birinde ya da her ikisinde skor 2 veya 3 boyanma saptandığı durumlarda PD-L1 ekspresyonu pozitif kabul edilmiş, her ikisinde de ekspresyonun skor 0 veya 1 olduğu durumlarda ise negatif olarak değerlendirilmiştir. Tümör hücreleri ve/veya inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi Tablo 7'de özetlenmiştir.

PD-L1 (SP142) ekspresyonu 120 olgunun 45'inde (%37,5) pozitif saptanmış, 75 (%62,5) olguda ekspresyon görülmemiştir (Şekil 4).



Şekil 4: Tümör hücreleri ve/veya inflamatuvar hücrelerde PD-L1 (SP142) ekspresyonu

PD-L1 ekspresyonu pozitif olan hastaların yaş ortalaması $55,57 \pm 11,57$, negatif olanların yaş ortalaması $54,74 \pm 13,08$ 'dir. Yaş dağılımı açısından PD-L1 ekspresyonu pozitif olgular, negatif olgularla karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,718$).

Tümör longitudinal uzunluğu PD-L1 pozitif olgularda ortalama $3,66, \pm 1,41$ cm, negatif olgularda $3,60 \pm 1,63$ cm olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p=0,855$). Tümör longitudinal uzunluğu 4 cm ve altı ile 4 cm'nin üzerindeki tümörler karşılaştırıldığında da PD-L1 ekspresyonu açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,122$).

Tümör invazyon derinliği PD-L1 boyanması gösteren olgularda ortalama $1,30 \pm 1,09$ cm'dir. PD-L1 boyanması göstermeyen (ortalama invazyon derinliği $1,25 \pm 0,95$ cm) olgularla karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,802$). İnvazyon derinliği 1,5 cm ve altındaki tümörler ile 1,5 cm'den büyük tümörler olarak gruplandırıldığında da PD-L1 ekspresyonu ile invazyon derinliği arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,551$).

Lenf nodu metastazı ile PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,497$).

Lenfovasküler invazyon ile PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Lenfovasküler invazyonu olmayan tümörlerde PD-L1 ekspresyonu daha yüksektir ($p=0,014$).

Parametrial invazyon ile PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,910$).

Tümörün evresi ile PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,643$). Evre ile PD-L1 ekspresyonunun ilişkisi Tablo 8'de gösterilmiştir. Evrelere göre tümörler pT1b1 ve pT1b1 üzeri olarak gruplandırıldığında ise PD-L1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,401$).

Tablo 7: Tümör hücreleri ve/veya inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 (SP142) ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi

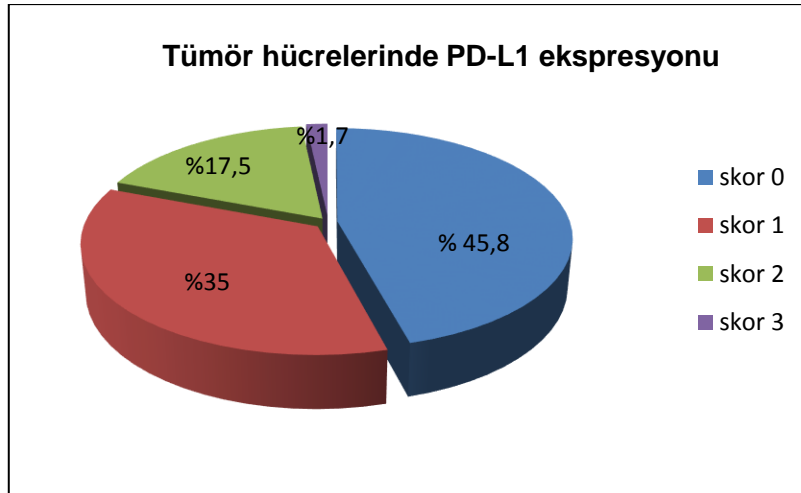
Değişkenler	Tümör hücreleri ve/veya inflamatuvar hücrelerde PD-L1 skoru (Herhangi birinde +2/ +3)	Tümör hücreleri ve/veya inflamatuvar hücrelerde PD-L1 skoru (Her ikisinde de 0/ +1)	p değeri
Yaş	55,57±11,57	54,74±13,08	0,718
Tümör longitudinal uzunluğu	Ort. 3,66,±1,41 cm	Ort. 3,60±1,63 cm	0,855
≤ 4 cm	25 (%20,8)	51 (%42,5)	0,122
>4 cm	21 (%17,5)	23 (%19,2)	
Tümör invazyon derinliği	Ort. 1,30±1,09 cm	Ort. 1,25±0,95 cm	0,802
≤ 1,5 cm	27 (%22,5)	43 (%35,9)	0,551
>1,5 cm	19 (%15,8)	31 (%25,8)	
Lenf nodu metastazı			
Var	14 (%11,7)	27 (%22,5)	0,497
Yok	32 (%26,7)	47 (%39,1)	
Lenfovasküler invazyon			
Var	18 (%15)	46 (%38,4)	0,014
Yok	28 (%23,3)	28 (%23,3)	
Parametrial invazyon			
Var	4 (%3,3)	6 (%5)	0,910
Yok	42 (%35)	68 (%56,7)	
Evre (pT)			
pT1b1	20 (%16,6)	38 (%31,7)	0,401
≥pT1b2	26 (%21,7)	36 (%30)	

Tablo 8: Evre ile PD-L1 (SP142) ekspresyonu arasındaki ilişki

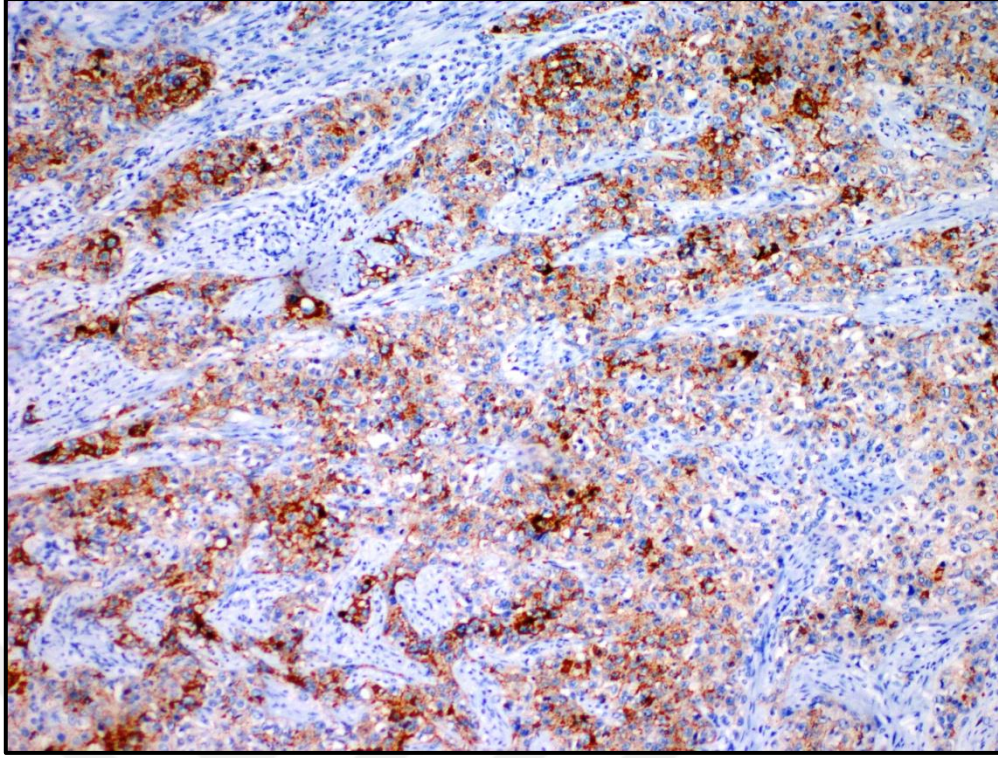
		PDL-1 SP142 TÜMÖR HÜCRESİ, İNFLAMATUAR HÜCRE SKORU		p Değeri
		PD-L1 pozitif (Herhangi birinde Skor +2/ +3)	PD-L1 negatif (Her ikisinde Skor 0/+ 1)	
EVRE pT	pT1b1	20 (%16,7)	38 (%31,7)	0,643
	pT1b2	14 (%11,7)	16 (%13,4)	
	pT2a1	4 (%3,3)	10 (%8,4)	
	pT2a2	4 (%3,3)	4 (%3,3)	
	pT2b	4 (%3,3)	5 (%4,1)	
	pT3b	0	1 (%0,8)	

4.2.2. Tümör Hücrelerindeki PD-L1 (SP142) Ekspresyonu ve Klinikopatolojik Özelliklerle İlişkisi

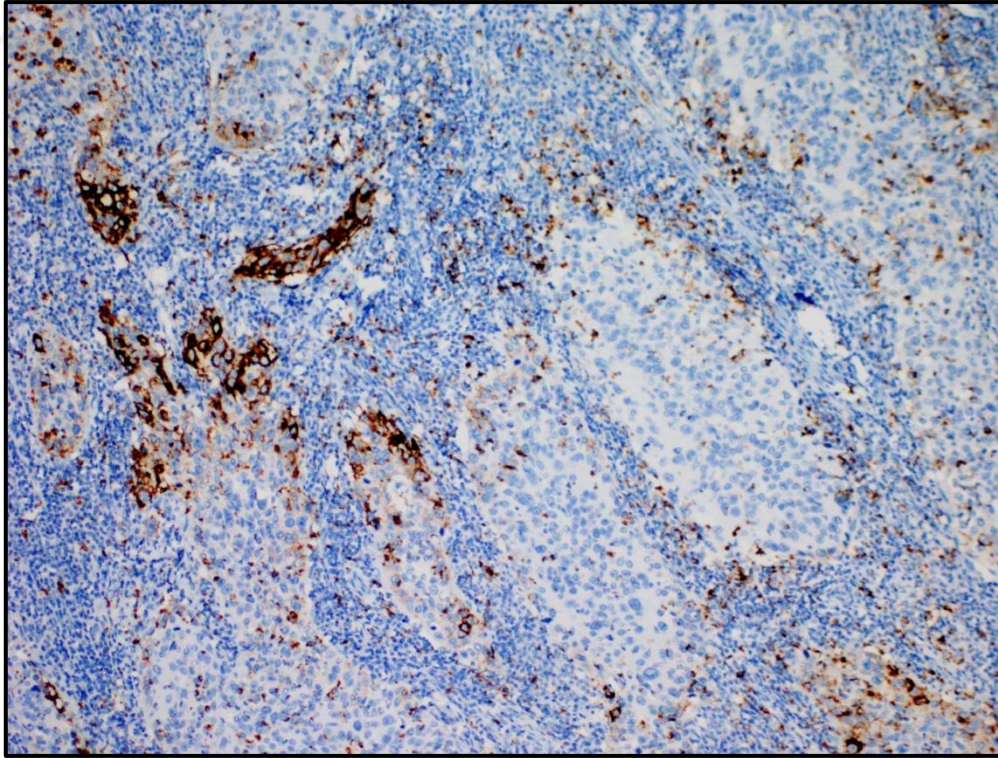
Tümör hücrelerinde PD-L1 (klon SP142) ekspresyonu 23 (%19,2) olguda pozitif saptanmıştır. Olguların 55'i (%45,8) skor 0, 42'si (%35) skor 1, 21'i (%17,5) skor 2 ve 2'si (%1,7) skor 3'tür (Şekil 5) (Resim 11-14).



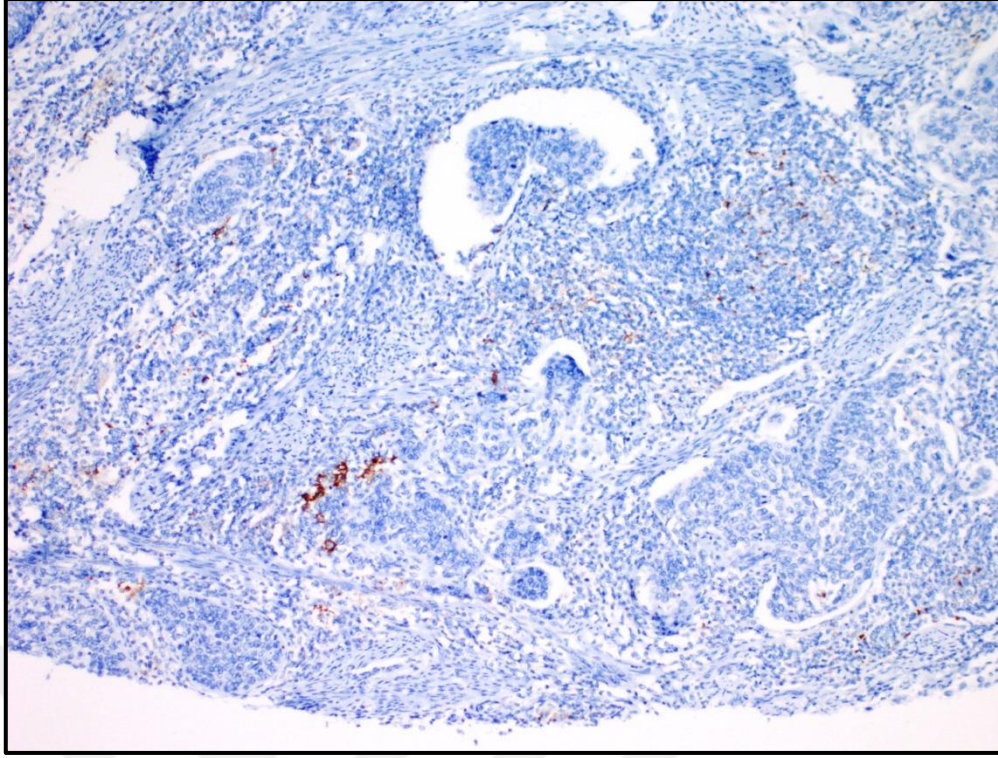
Şekil 5: Tümör hücrelerinde PD-L1 (SP142) ekspresyonu



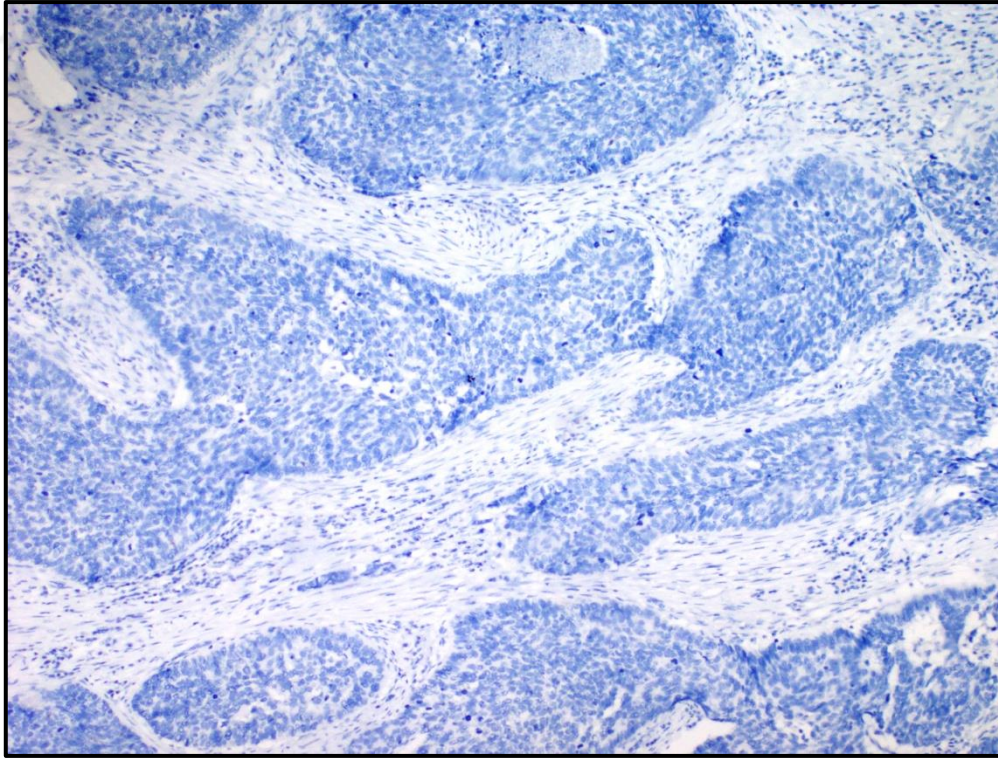
Resim 11: Tümör hücrelerinde PD-L1 (SP142) ile skor 3 ekspresyon (x200)



Resim 12: Tümör hücrelerinde PD-L1 (SP142) ile skor 2 ekspresyon (x200)



Resim 13: Tümör hücrelerinde PD-L1 (SP142) ile skor 1 ekspresyon (x100)



Resim 14: Tümör hücrelerinde PD-L1 (SP142) ile skor 0 ekspresyon (x200)

Tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi Tablo 9'da özetlenmiştir. Tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu pozitif olan hastaların yaş ortalaması $57,74 \pm 15,78$, negatif olanların yaş ortalaması $54,66 \pm 11,10$ olup, yaş dağılımı ile PD-L1 ekspresyonu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,384$).

Tümör longitudinal uzunluğu PD-L1 pozitif olgularda ortalama $3,56 \pm 1,59$ cm, negatif olgularda $3,66 \pm 1,48$ cm'dir. Tümör longitudinal uzunluğu ile tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,787$). Tümör longitudinal uzunluğu 4 cm ve altı ile 4 cm'nin üzerindeki tümörler karşılaştırıldığında da PD-L1 ekspresyonu açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,608$).

Tümör invazyon derinliği PD-L1 boyanması gösteren olgularda ortalama $1,08 \pm 0,73$ cm olup, PD-L1 boyanması göstermeyen (ortalama $1,32 \pm 1,05$ cm) olgularla karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,320$). İnvazyon derinliği, 1,5 cm ve altındaki tümörler ile 1,5 cm'den büyük tümörler olarak gruplandırıldığında da PD-L1 ekspresyonu ile invazyon derinliği arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,249$).

Lenf nodu metastazı ile PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,675$).

Lenfovasküler invazyon ile PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,292$).

Parametrial invazyon ile PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,442$).

Tümörün evresi ile tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,910$) (Tablo 10). Evrelere göre tümörler pT1b1 ve pT1b1 üzeri olarak gruplandırıldığında ise PD-L1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,604$).

Tablo 9: Tümör hücrelerinde PD-L1 (SP142) ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi

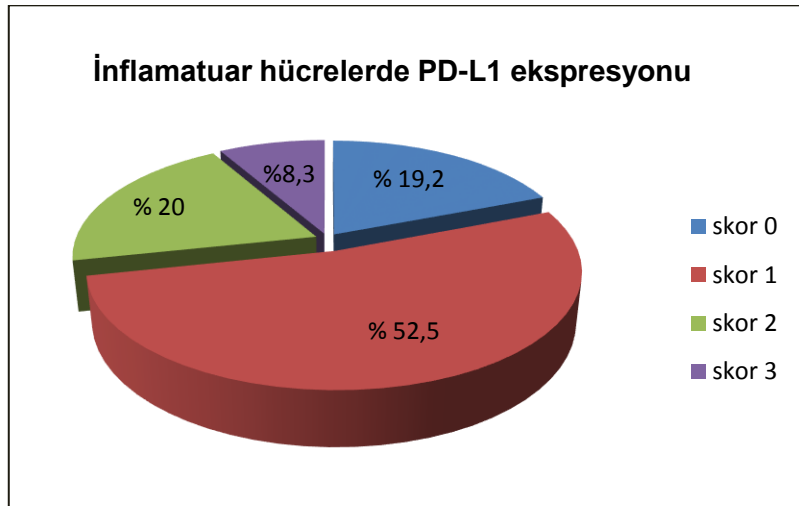
Değişkenler	Tümör hücrelerinde PD-L1 pozitif (skor 2 veya 3)	Tümör hücrelerinde PD-L1 negatif (skor 0 veya 1)	p değeri
Yaş	57,74±15,78	54,66±11,10	0,384
Tümör longitudinal uzunluğu	Ort. 3,56±1,59 cm	Ort. 3,66±1,48 cm	0,787
≤ 4 cm	13 (%10,8)	63 (%52,5)	0,608
>4 cm	10 (%8,3)	34 (%28,4)	
Tümör invazyon derinliği	Ort. 1,08±0,73 cm	Ort. 1,32±1,05 cm	0,320
≤ 1,5 cm	16 (%13,3)	54 (%45)	0,249
>1,5 cm	7 (%5,8)	43 (%35,9)	
Lenf nodu metastazı			
Var	7 (%5,8)	34 (%28,4)	0,675
Yok	16 (%13,3)	63 (%52,5)	
Lenfovasküler invazyon			
Var	10 (%8,3)	54 (%45)	0,292
Yok	13 (%10,8)	43 (%35,9)	
Parametrial invazyon			
Var	1 (%0,8)	9 (%7,5)	0,442
Yok	22 (%18,3)	88 (%73,4)	
Evre (pT)			
pT1b1	10 (%8,3)	48 (%40)	0,604
≥pT1b2	13 (%10,8)	49 (%40,9)	

Tablo 10: Evre ile tümör hücrelerindeki PD-L1 (SP142) ekspresyonu arasındaki ilişki

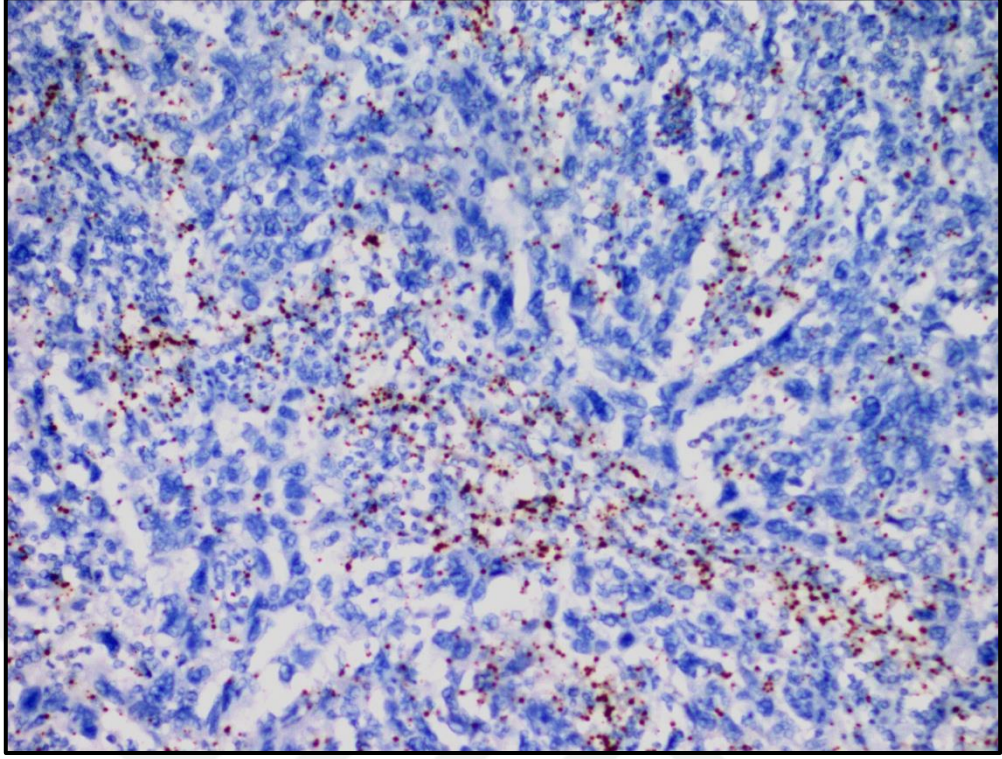
		PDL-1 SP142 TÜMÖR HÜCRE SKORU		p Değeri
		PD-L1 pozitif (Skor 2, 3)	PD-L1 negatif (Skor 0, 1)	
EVRE pT	pT1b1	10 (%8,4)	48 (%40)	0,910
	pT1b2	7 (%5,9)	23 (%19,1)	
	pT2a1	3 (%2,5)	11 (%9,1)	
	pT2a2	2 (%1,7)	6 (%5)	
	pT2b	1 (%0,8)	8 (%6,7)	
	pT3b	0	1 (%0,8)	

4.2.3. İnflamatuar Hücrelerdeki PD-L1 (SP142) Ekspresyonu ve Klinikopatolojik Özelliklerle İlişkisi

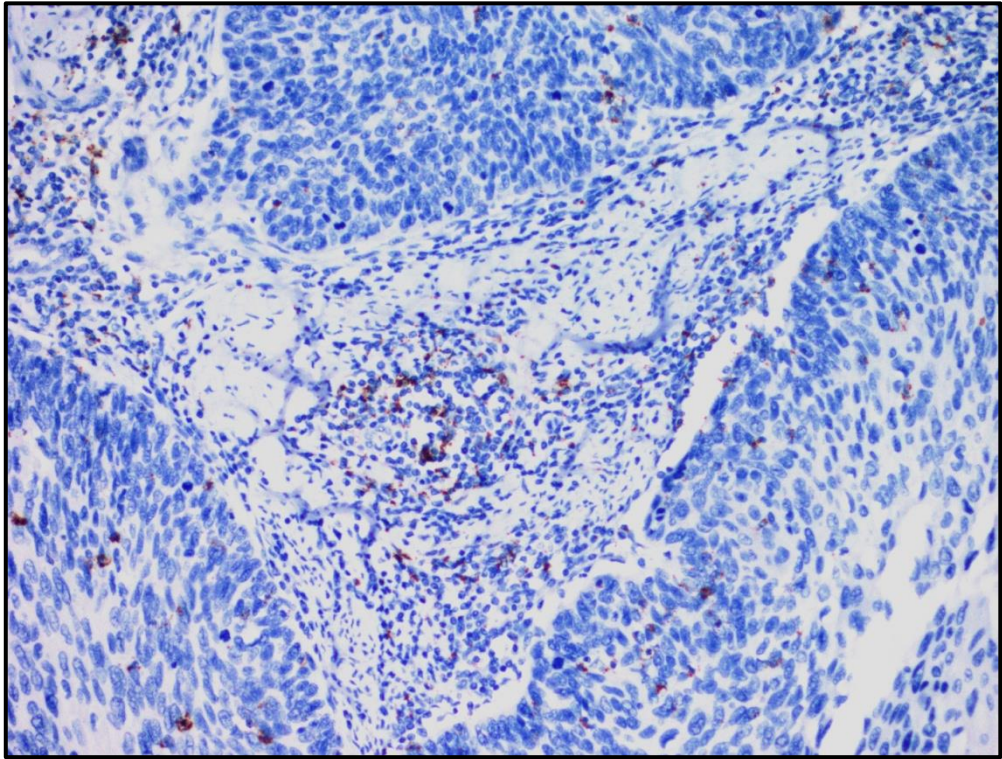
Tümörü infiltre eden inflamatuvar hücrelerde PD-L1 (klon SP142) ekspresyonu 34 (%28,3) olguda pozitif saptanmıştır. Olguların 23'ü (%19,2) skor 0, 63'ü (%52,5) skor 1, 24'ü (%20) skor 2 ve 10'u (%8,3) skor 3'tür (Şekil 6) (Resim 15-18).



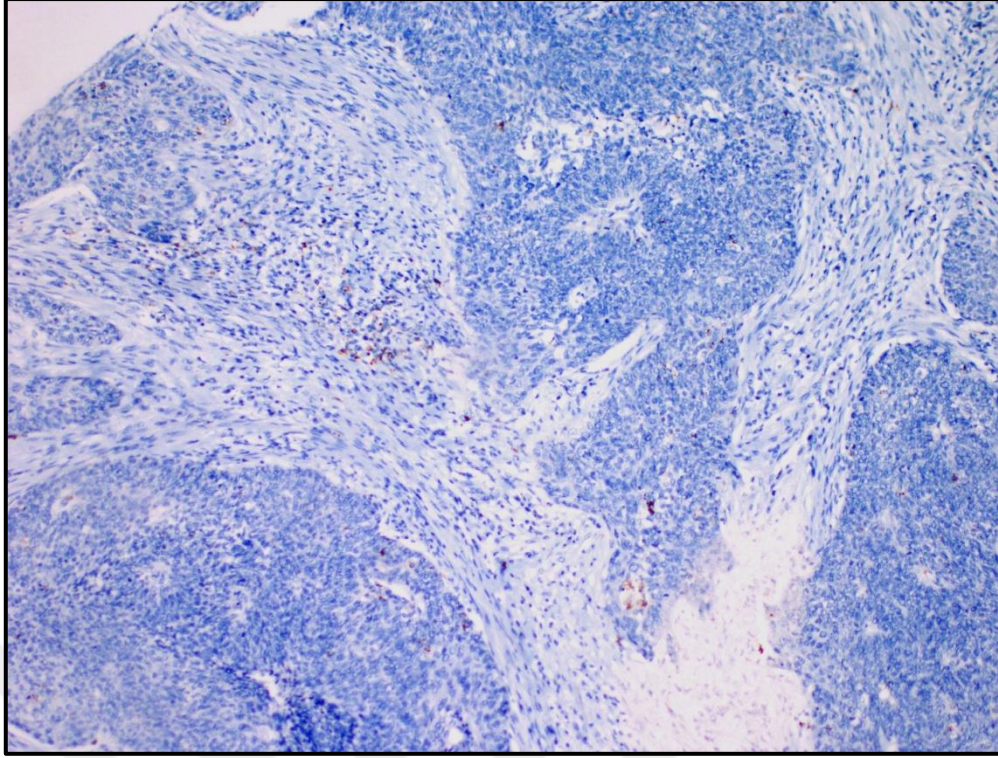
Şekil 6: İnflamatuar hücrelerde PD-L1 (SP142) ekspresyonu



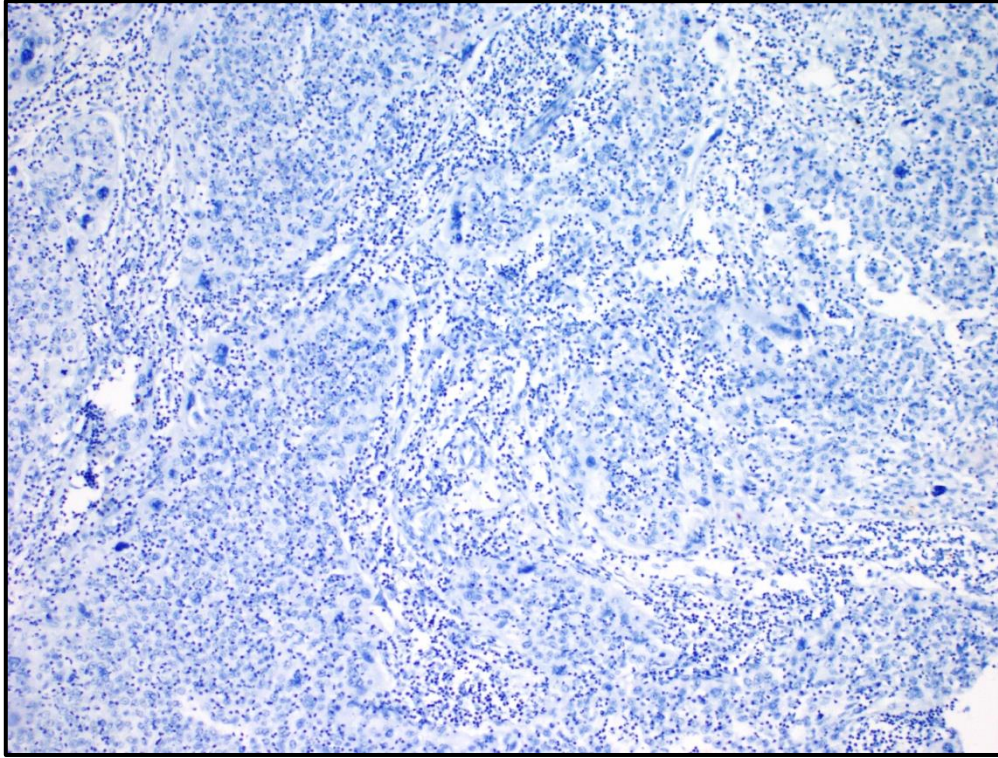
Resim 15: İnflamatuvar hücrelerde PD-L1 (SP142) ile skor 3 ekspresyon (x400)



Resim 16: İnflamatuvar hücrelerde PD-L1 (SP142) ile skor 2 ekspresyon (x200)



Resim 17: İnflamatuvar hücrelerde PD-L1 (SP142) ile skor 1 ekspresyon (x100)



Resim 18: İnflamatuvar hücrelerde PD-L1 (SP142) ile skor 0 ekspresyon (x100)

Tümörü infiltre eden inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi Tablo 11'de özetlenmiştir. PD-L1 ekspresyonu pozitif olan hastaların yaş ortalaması $52,82\pm 12,13$, negatif olanların yaş ortalaması $56,21\pm 12,06$ olup, yaş dağılımı ile PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p=0,619$).

Tümör longitudinal uzunluğu PD-L1 pozitif olgularda ortalama $3,32\pm 1,66$ cm, negatif olgularda $3,76\pm 1,41$ cm'dir. Tümör longitudinal uzunluğu ile inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu arasında ilişki saptanmamıştır ($p=0,146$). Tümör longitudinal uzunluğu 4 cm ve altı ile 4 cm'nin üzerindeki tümörler karşılaştırıldığında da PD-L1 ekspresyonu açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,989$).

Tümör invazyon derinliği PD-L1 boyanması gösteren olgularda ortalama $1,35\pm 1,20$ cm'dir. PD-L1 boyanması göstermeyen olgularla (ortalama $1,24\pm 0,91$ cm) karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,637$). İnvazyon derinliği, 1,5 cm ve altındaki tümörler ile 1,5 cm'den büyük tümörler olarak gruplandırıldığında da inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu ile invazyon derinliği arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,838$).

Lenf nodu metastazı ile PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,264$).

Lenfovasküler invazyon ile PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmüştür. Lenfovasküler invazyonu olmayan tümörlerde PD-L1 ekspresyonu daha yüksektir ($p=0,004$).

Parametrial invazyon ile PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,903$).

Tümörün patolojik evresi ile inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,758$) (Tablo 12). Evrelere göre tümörler pT1b1 ve pT1b1 üzeri olarak gruplandırıldığında ise PD-L1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,525$).

Tablo 11: İnflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 (SP142) ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi

Değişkenler	İnflamatuvar hücrelerde PD-L1 pozitif (skor 2 veya 3)	İnflamatuvar hücrelerde PD-L1 negatif (skor 0 veya 1)	p değeri
Yaş	52,82±12,13	56,21±12,06	0,169
Tümör longitudinal uzunluğu	Ort. 3,32±1,66 cm	Ort. 3,76±1,41 cm	0,146
≤ 4 cm	21 (%17,5)	55 (%45,9)	0,989
>4 cm	13 (%10,8)	31 (%25,8)	
Tümör invazyon derinliği	Ort. 1,35±1,20 cm	Ort. 1,24±0,91 cm	0,637
≤ 1,5 cm	19 (%15,8)	51 (%42,5)	0,838
>1,5 cm	15 (%12,5)	35 (%29,2)	
Lenf nodu metastazı			0,264
Var	9 (%7,5)	32 (%26,7)	
Yok	25 (%20,8)	54 (%45)	
Lenfovasküler invazyon			0,004
Var	11 (%9,1)	53 (%44,2)	
Yok	23 (%19,2)	33 (%27,5)	
Parametrial invazyon			0,903
Var	3 (%2,5)	7 (%5,8)	
Yok	31 (%25,8)	79 (%65,9)	
Evre (pT)			0,525
pT1b1	18 (%15)	40 (%33,3)	
≥pT1b2	16 (%13,3)	46 (%38,4)	

Tablo 12: Evre ile inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 (SP142) ekspresyonu arasındaki ilişki

		PDL-1 SP142 İNFLAMATUAR HÜCRE SKORU		p Değeri
		PD-L1 pozitif (Skor 2, 3)	PD-L1 negatif (Skor 0, 1)	
EVRE pT	pT1b1	18 (%15)	40 (%33,3)	0,758
	pT1b2	9 (%7,5)	21 (%17,5)	
	pT2a1	2 (%1,7)	12 (%10)	
	pT2a2	2 (%1,7)	6 (%5)	
	pT2b	3 (%2,5)	6 (%5)	
	pT3b	0	1 (%0,8)	

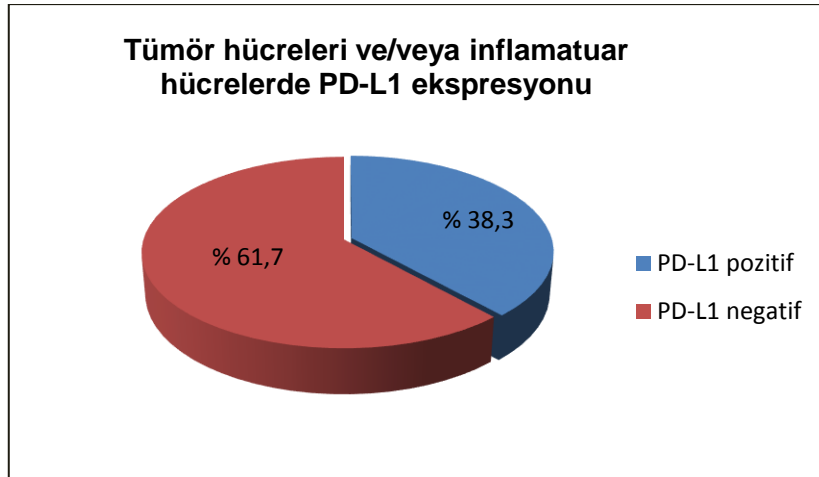
4.3. PD-L1 (klon SP263) Ekspresyonu ve Klinikopatolojik Özelliklerle İlişkisi

PD-L1 ekspresyonu SP263 klonu için tümör hücrelerinde ve tümörü infiltrate eden inflamatuvar hücrelerde değerlendirilmiştir. Tümör hücrelerinde ve/veya inflamatuvar hücrelerde %25 ve üzerindeki boyanmada PD-L1 (SP263) ekspresyonu pozitif kabul edilmiştir. Ayrıca tümör hücrelerindeki ve tümörü infiltrate eden inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu ayrı kategoriler şeklinde de incelenmiştir.

4.3.1. Tümör Hücreleri ve/veya İnflamatuvar Hücrelerdeki PD-L1 (SP263) Ekspresyonu ve Klinikopatolojik Özelliklerle İlişkisi

Tümör hücrelerinin ve inflamatuvar hücrelerin herhangi birinde ya da her ikisinde hücrelerin %25 ve daha fazlasında boyanma saptandığı durumlarda PD-L1 ekspresyonu pozitif kabul edilmiş, her ikisinde de %25'den az boyanma olduğu durumlarda ise negatif olarak değerlendirilmiştir.

PD-L1 (klon SP263) ekspresyonu 120 olgunun 46'sında (%38,3) pozitif saptanmış, 74 (%61,7) olguda ekspresyon görülmemiştir (Şekil 7).



Şekil 7: Tümör hücreleri ve/veya inflamatuvar hücrelerde PD-L1 (SP263) ekspresyonu

Tümör hücreleri ve/veya inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi Tablo 13'de özetlenmiştir. PD-L1 ekspresyonu pozitif olan hastaların yaş ortalaması $55,07 \pm 13,91$, negatif olanların yaş ortalaması $55,36 \pm 10,97$ 'dir. Yaş dağılımı açısından PD-L1 ekspresyonu pozitif olgular, negatif olgularla karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,896$).

Tümör longitudinal uzunluğu PD-L1 pozitif olgularda ortalama $3,73 \pm 1,59$ cm, negatif olgularda $3,58 \pm 1,44$ cm olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,577$). Tümör longitudinal uzunluğu 4 cm ve altı ile 4 cm'nin üzerindeki tümörler karşılaştırıldığında da PD-L1 ekspresyonu açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,122$).

Tümör invazyon derinliği PD-L1 boyanması gösteren olgularda ortalama $1,32 \pm 1,19$ cm'dir. PD-L1 boyanması göstermeyen olgularla (ortalama $1,24 \pm 0,87$ cm) karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,662$). İnvazyon derinliği, 1,5 cm ve altındaki tümörler ile 1,5 cm'den büyük tümörler olarak gruplandırıldığında da PD-L1 ekspresyonu ile invazyon derinliği arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,596$).

Lenf nodu metastazı ile PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,141$).

Lenfovasküler invazyon ile PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,184$).

Parametrial invazyon ile PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,910$).

Tümörün evresi ile PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,362$) (Tablo 14). Evrelere göre tümörler pT1b1 ve pT1b1 üzeri olarak gruplandırıldığında ise PD-L1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,401$).

Tablo 13: Tümör hücreleri ve/veya inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 (SP263) ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi

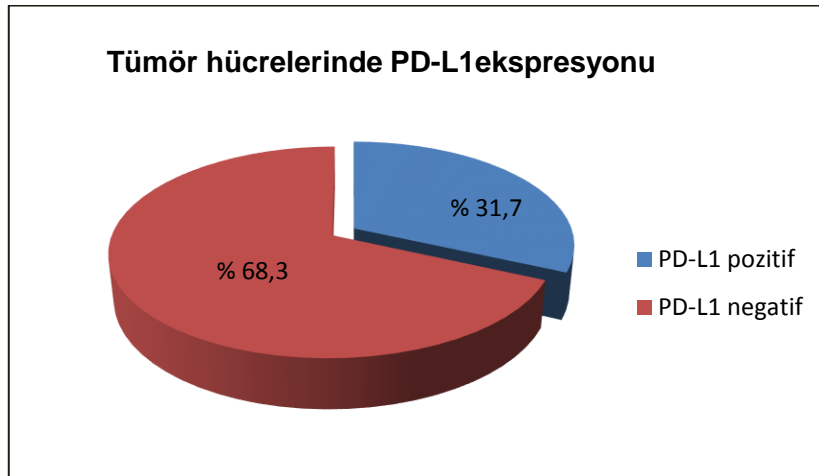
Değişkenler	PD-L1 pozitif	PD-L1 negatif	p değeri
Yaş	55,07±13,91	55,36±10,97	0,896
Tümör longitudinal uzunluğu	Ort. 3,73±1,59 cm	Ort. 3,58±1,44cm	0,577
≤ 4 cm	25 (%20,8)	51 (%42,5)	0,122
>4 cm	21 (%17,5)	23 (%19,2)	
Tümör invazyon derinliği	Ort. 1,32±1,19 cm	Ort. 1,24±0,87 cm	0,662
≤ 1,5 cm	25 (%20,8)	45 (%37,5)	0,596
>1,5 cm	21 (%17,5)	29 (%24,2)	
Lenf nodu metastazı			0,141
Var	12 (%10)	29 (%24,2)	
Yok	34 (%28,3)	45 (%37,5)	
Lenfovasküler invazyon			0,184
Var	21 (%17,5)	43 (%35,9)	
Yok	25 (%20,8)	31 (%25,8)	
Parametrial invazyon			0,910
Var	4 (%3,3)	6 (%5)	
Yok	42 (%35)	68 (%56,7)	
Evre (pT)			0,401
pT1b1	20 (%16,6)	38 (%31,7)	
≥pT1b2	26 (%21,7)	36 (%30)	

Tablo 14: Evre ile PD-L1 (SP263) ekspresyonu arasındaki ilişki

		PDL-1 SP263 TUMÖR HÜCRESI/ İNFLAMATUAR HÜCRE		p Değeri
		PD-L1 pozitif	PD-L1 negatif	
EVRE pT	pT1b1	20 (%16,7)	38 (%31,7)	0,362
	pT1b2	16 (%13,3)	14 (%11,7)	
	pT2a1	4 (%3,3)	10 (%8,3)	
	pT2a2	2 (%1,7)	6 (%5)	
	pT2b	4 (%3,3)	5 (%4,2)	
	pT3b	0	1 (%0,8)	

4.3.2. Tümör Hücrelerindeki PD-L1 (SP263) Ekspresyonu ve Klinikopatolojik Özelliklerle İlişkisi

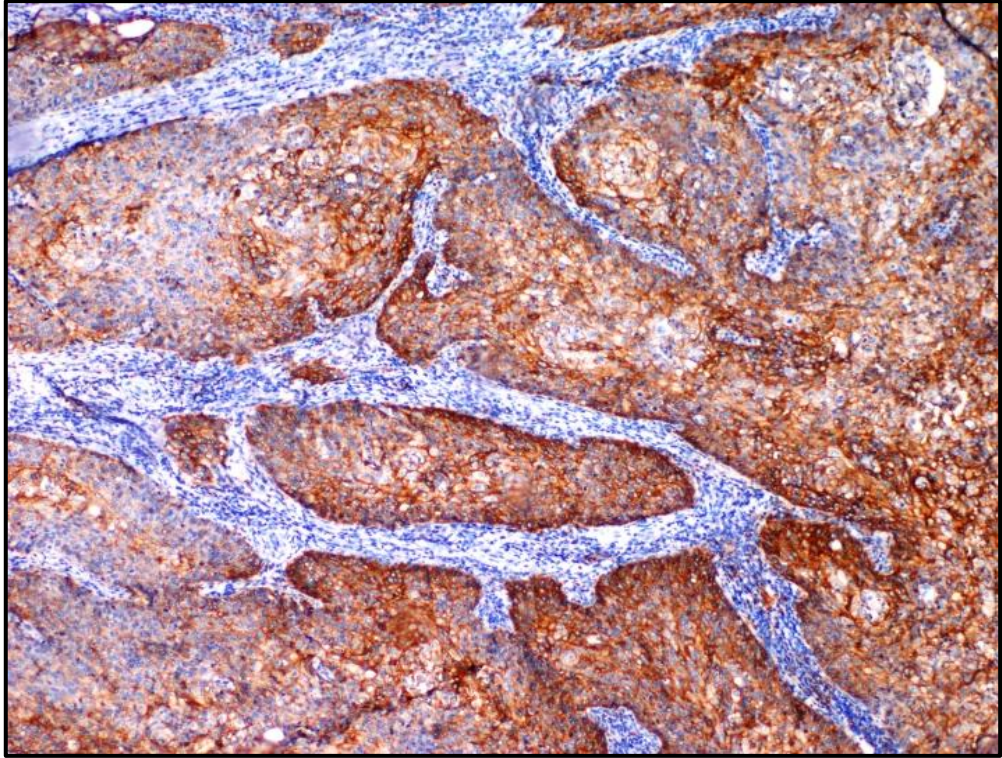
Tümör hücrelerinde PD-L1 (klon SP263) ekspresyonu 38 (%31,7) olguda pozitif saptanmış (Resim 19-22), 82 (%68,3) olguda ekspresyon görülmemiştir (Resim 23) (Şekil 8).



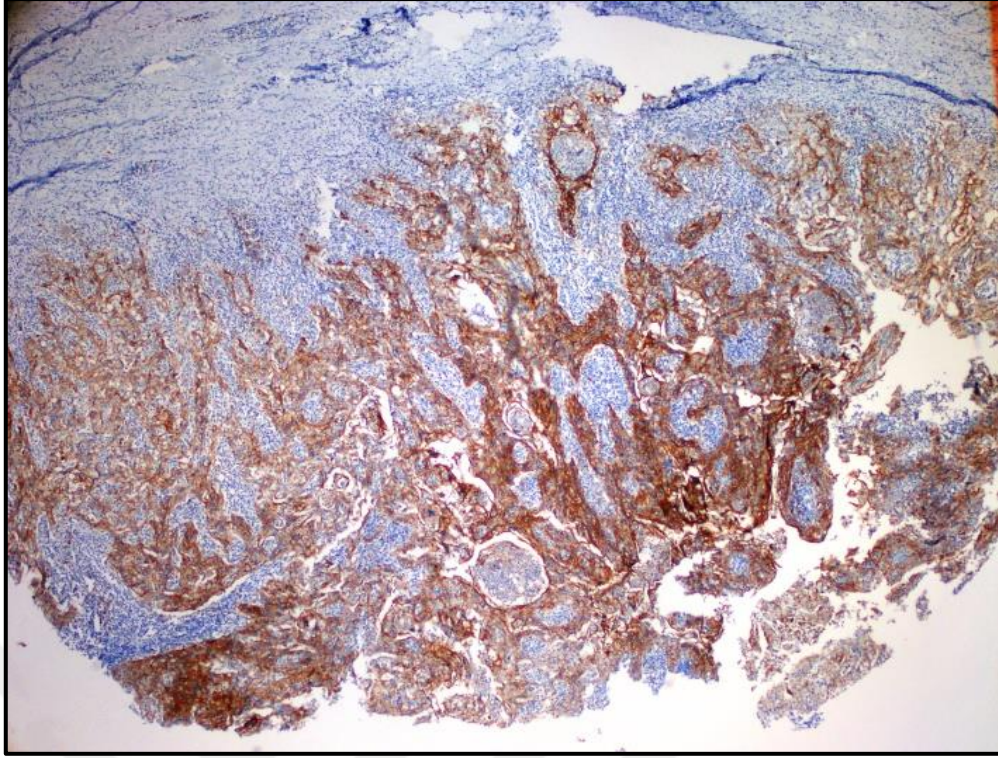
Şekil 8: Tümör hücrelerinde PD-L1 (SP263) ekspresyonu



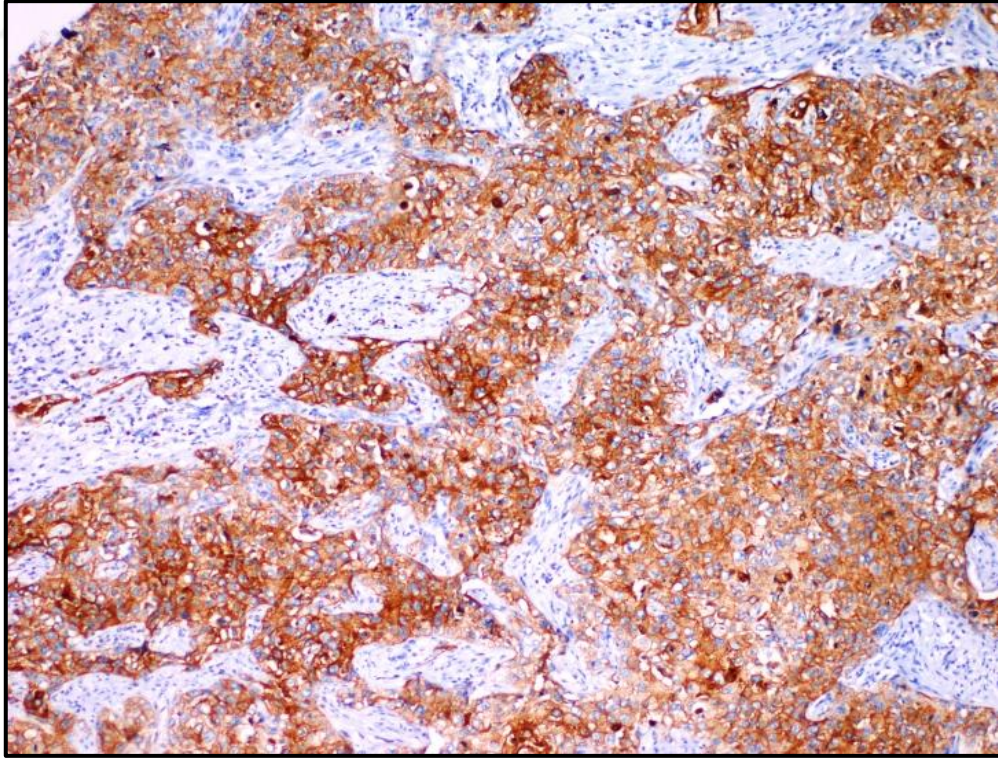
Resim 19: Tümör hücrelerinde PD-L1 (SP263) ile \geq %25 ekspresyon (x40)



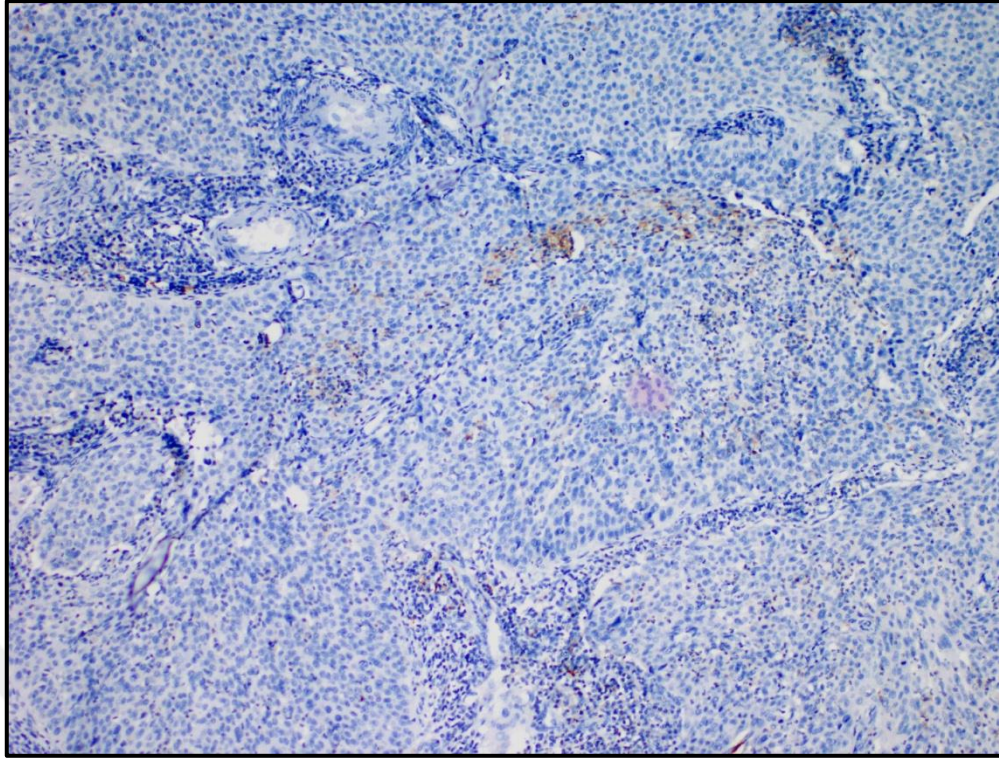
Resim 20: Tümör hücrelerinde PD-L1 (SP263) ile \geq %25 ekspresyon (x100)



Resim 21: Tümör hücrelerinde PD-L1 (SP263) ile \geq %25 ekspresyon (x40)



Resim 22: Tümör hücrelerinde PD-L1 (SP263) ile \geq %25 ekspresyon (x100)



Resim 23: Tümör hücrelerinde PD-L1 (SP263) ile negatif ekspresyon (x200)

Tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi Tablo 15’de özetlenmiştir. Tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu pozitif olan hastaların yaş ortalaması $55,79 \pm 14,25$, negatif olanların yaş ortalaması $55,00 \pm 11,09$ olup, yaş dağılımı ile PD-L1 ekspresyonu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,742$).

Tümör longitudinal uzunluğu PD-L1 pozitif olgularda ortalama $3,65 \pm 1,47$ cm, negatif olgularda $3,63 \pm 1,51$ cm’dir. Tümör longitudinal uzunluğu ile tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonu arasında ilişki saptanmamıştır ($p=0,936$). Tümör longitudinal uzunluğu 4 cm ve altı ile 4 cm’nin üzerindeki tümörler karşılaştırıldığında da PD-L1 ekspresyonu açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,228$).

Tümör invazyon derinliği PD-L1 boyanması gösteren olgularda ortalama $1,18 \pm 1$ cm’dir. PD-L1 boyanması göstermeyen olgularla (ortalama $1,31 \pm 1$ cm) karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,502$). İnvazyon derinliği, 1,5 cm ve altındaki tümörler ile 1,5 cm’den büyük tümörler olarak gruplandırıldığında da PD-L1 ekspresyonu ile invazyon derinliği arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=1,00$).

Lenf nodu metastazı ile PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,412$).

Lenfovasküler invazyon ile PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,373$).

Parametrial invazyon ile PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,554$).

Tümörün evresi ile tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,697$) (Tablo 16). Evrelere göre tümörler pT1b1 ve pT1b1 üzeri olarak gruplandırıldığında ise PD-L1 ekspresyonu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,353$).



Tablo 15: Tümör hücrelerinde PD-L1 (SP263) ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi

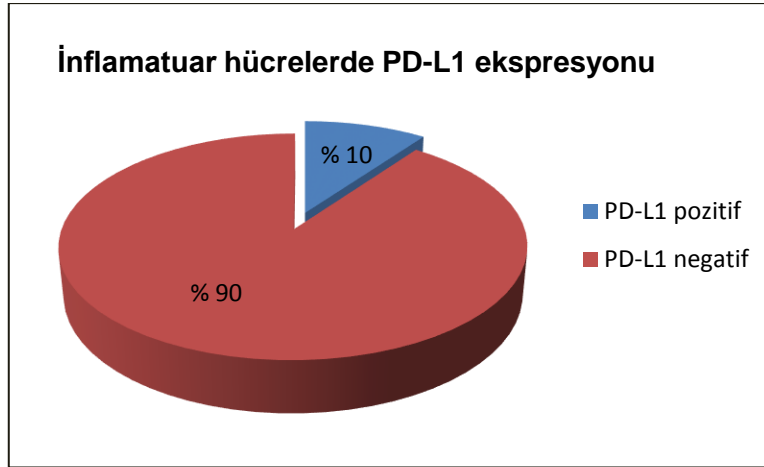
Değişkenler	Tümör hücreleri PD-L1 pozitif	Tümör hücreleri PD-L1 negatif	p değeri
Yaş	55,79±14,25	55,00±11,09	0,742
Tümör longitudinal uzunluğu	Ort. 3,65±1,47 cm	Ort. 3,63±1,51 cm	0,936
≤ 4 cm	21 (%17,5)	55 (%45,8)	0,228
>4 cm	17 (%14,2)	27 (%22,5)	
Tümör invazyon derinliği	Ort. 1,18±1,00 cm	Ort. 1,31±1,00 cm	0,502
≤ 1,5 cm	22 (%18,3)	48 (%40)	
>1,5 cm	16 (%13,3)	34 (%28,4)	1,00
Lenf nodu metastazı			
Var	11 (%9,2)	30 (%25)	0,412
Yok	27 (%22,5)	52 (%43,3)	
Lenfovasküler invazyon			
Var	18 (%15)	46 (%38,3)	0,373
Yok	20 (%16,7)	36 (%30)	
Parametrial invazyon			
Var	4 (%3,3)	6 (%5)	0,554
Yok	34 (%28,3)	76 (%63,4)	
Evre (pT)			
pT1b1	16 (%13,3)	42 (%35)	0,353
≥pT1b2	22 (%18,3)	40 (%33,4)	

Tablo 16: Evre ile tümör hücrelerindeki PD-L1 (SP263) ekspresyonu arasındaki ilişki

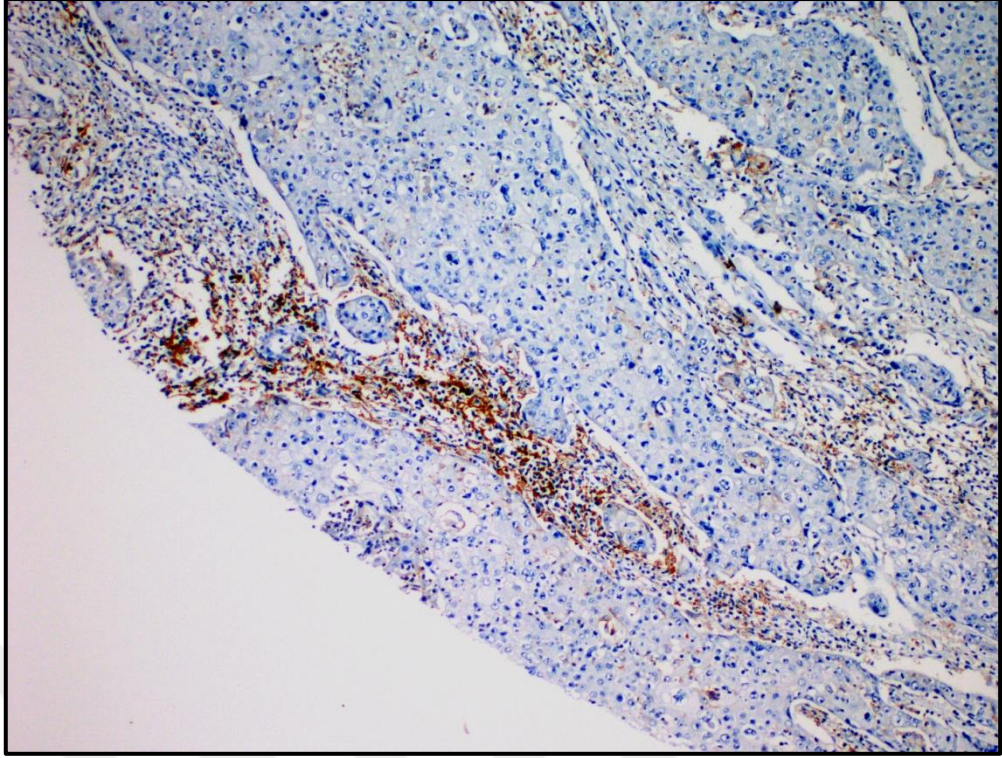
		PDL-1 SP263 TÜMÖR HÜCRELERİ		p Değeri
		PD-L1 pozitif	PD-L1 negatif	
EVRE pT	pT1b1	16 (%13,3)	42 (%35)	0,697
	pT1b2	12 (%10)	18 (%15)	
	pT2a1	4 (%3,3)	10 (%8,4)	
	pT2a2	2 (%1,7)	6 (%5)	
	pT2b	4 (%3,3)	5 (%4,2)	
	pT3b	0	1 (%0,8)	

4.3.3. İnflamatuar Hücrelerdeki PD-L1 (SP263) Ekspresyonu ve Klinikopatolojik Özelliklerle İlişkisi

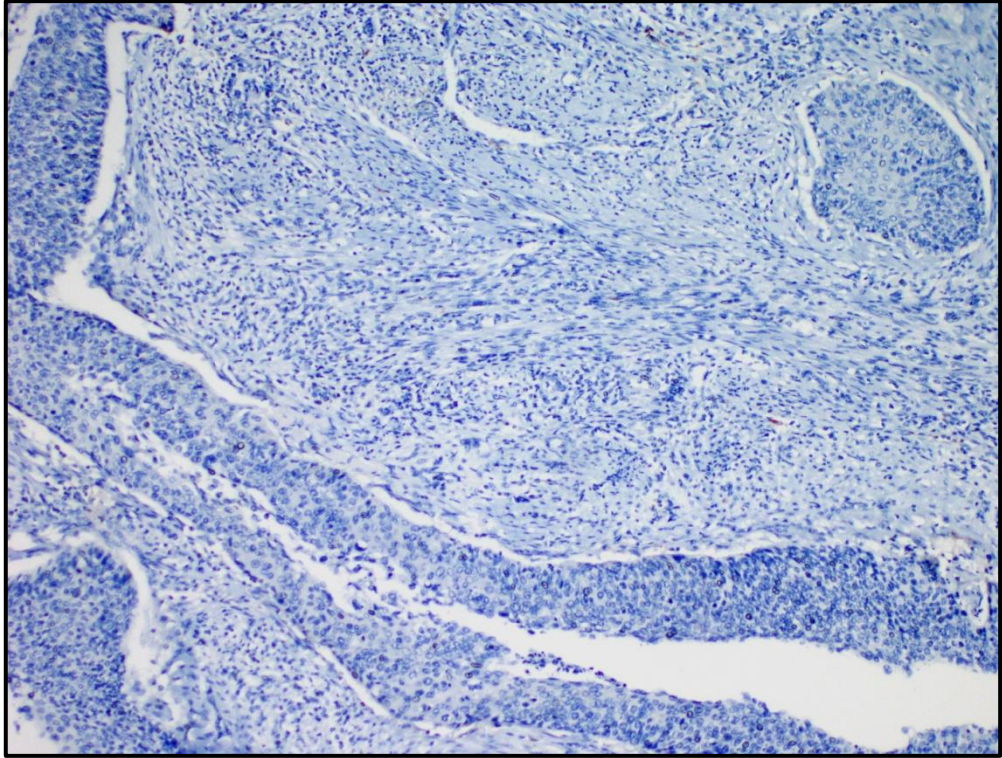
Tümörü infiltre eden inflamatuvar hücrelerde PD-L1 (klon SP263) ekspresyonu 12 (%10) olguda pozitif saptanmış (Resim 24), 108 (%90) olguda ekspresyon görülmemiştir (Resim 25) (Şekil 9).



Şekil 9: İnflamatuar hücrelerde PD-L1 (SP263) ekspresyonu



Resim 24: İnflamatuvar hücrelerde PD-L1 (SP263) ile \geq %25 ekspresyon (x100)



Resim 25: İnflamatuvar hücrelerde PD-L1 (SP263) ile negatif ekspresyon (x100)

Tümörü infiltre eden inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi Tablo 17'de özetlenmiştir. İnflamatuvar hücrelerde PD-L1 ekspresyonu pozitif olan hastaların yaş ortalaması $53,75\pm 14,53$, negatif olanların yaş ortalaması $55,42\pm 11,90$ olup, yaş dağılımı ile PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p=0,653$).

Tümör longitudinal uzunluğu PD-L1 pozitif olgularda ortalama $3,58\pm 2,02$ cm, negatif olgularda $3,64\pm 1,44$ cm'dir. Tümör longitudinal uzunluğu ile inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu arasında ilişki saptanmamıştır ($p=0,888$). Tümör longitudinal uzunluğu 4 cm ve altı ile 4 cm'nin üzerindeki tümörler karşılaştırıldığında da PD-L1 ekspresyonu açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,757$).

Tümör invazyon derinliği PD-L1 boyanması gösteren olgularda ortalama $1,66\pm 1,61$ cm'dir. PD-L1 boyanması göstermeyen olgularla (ortalama $1,23\pm 0,91$ cm) karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,377$). İnvazyon derinliği, 1,5 cm ve altındaki tümörler ile 1,5 cm'den büyük tümörler olarak gruplandırıldığında da inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu ile invazyon derinliği arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,234$).

Lenf nodu metastazı ile PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,749$).

Lenfovasküler invazyon ile PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemiştir ($p=0,544$).

Parametrial invazyon ile PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,596$).

Tümörün evresi ile inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,142$) (Tablo 18). Evrelere göre tümörler pT1b1 ve pT1b1 üzeri olarak gruplandırıldığında ise PD-L1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,550$).

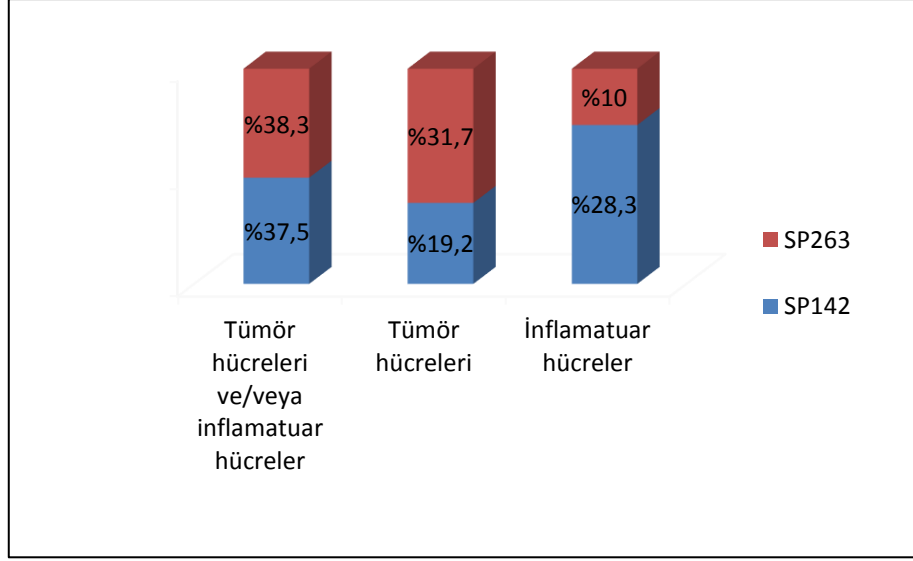
Tablo 17: İnflamatuar hücrelerdeki PD-L1 (SP263) ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi

Değişkenler	Inflamatuar hücreler PD-L1 pozitif	Inflamatuar hücreler PD-L1 negatif	p değeri
Yaş	53,75±14,53	55,42±11,90	0,653
Tümör longitudinal uzunluğu	Ort. 3,58±2,02 cm	Ort. 3,64±1,44 cm	0,888
≤ 4 cm	7 (%5,8)	69 (%57,5)	0,757
>4 cm	5 (%4,2)	39 (%32,5)	
Tümör invazyon derinliği	Ort. 1,66±1,61 cm	Ort. 1,23±0,91 cm	0,377
≤ 1,5 cm	5 (%4,2)	65 (%54,2)	0,234
>1,5 cm	7 (%5,8)	43 (%35,8)	
Lenf nodu metastazı			0,749
Var	3 (%2,5)	38 (%31,7)	
Yok	9 (%7,5)	70 (%58,3)	
Lenfovasküler invazyon			0,544
Var	5 (%4,2)	59 (%49,2)	
Yok	7 (%5,8)	49 (%40,8)	
Parametrial invazyon			0,596
Var	0	10 (%8,3)	
Yok	12 (%10)	98 (%81,7)	
Evre (pT)			0,550
pT1b1	7 (%5,8)	51 (%42,5)	
≥pT1b2	5 (%4,2)	57 (%47,5)	

Tablo 18: Evre ile inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 (SP263) ekspresyonu arasındaki ilişki

		PDL-1 SP263 İNFLAMATUAR HÜCRE		p Değeri
		PD-L1 pozitif	PD-L1 negatif	
EVRE pT	pT1b1	7 (%5,8)	51 (%42,5)	0,142
	pT1b2	5 (%4,2)	25 (%20,8)	
	pT2a1	0	14 (%11,7)	
	pT2a2	0	8 (%6,7)	
	pT2b	0	9 (%7,5)	
	pT3b	0	1 (%0,8)	

Tümör hücreleri ve/veya inflamatuvar hücrelerde PD-L1 ekspresyonu SP142 klonu ile olguların %37,5’de, SP263 klonu ile olguların %38,3’de saptanmıştır. Tümör hücreleri ve inflamatuvar hücrelerin herhangi birinde pozitiflik saptanan durumlarda PD-L1 ekspresyonu iki klon için karşılaştırıldığında benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ancak sadece tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonu değerlendirildiğinde SP142 klonu ile olguların %19,2’sinde, SP263 klonu ile olguların %31,7’sinde pozitiflik saptanmış olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p=0,038$). Serviksin skuamöz hücreli karsinomunda tümör hücrelerinde PD-L1 SP263 klonu ile SP142 klonuna göre daha yüksek oranda PD-L1 pozitifliği elde edildiği görülmüştür. PD-L1 ekspresyonu sadece inflamatuvar hücrelerde değerlendirildiğinde ise SP142 klonu ile %28,3 oranında, SP263 klonu ile %10 oranında pozitiflik izlenmiş ve aralarındaki fark anlamlı olarak saptanmıştır ($p<0,001$) (Şekil 10).



Şekil 10: Serviks kanserinde PD-L1 SP142 ve SP263 klonlarının pozitiflik oranlarının karşılaştırılması

Ayrıca her iki klon için PD-L1 pozitif olgular belirlenirken lokalizasyona göre boyanma yüzdeleri de hesaplanmıştır. Tümör periferinden, santralinden ve yüzeyinden alınan örneklerin boyanma yüzdeleri karşılaştırılmış ve daha çok tümörün periferinden alınan örneklerde boyanma yüzdesinin fazla olduğu tespit edilmiştir.

PD-L1 SP142 klonunda tümör hücrelerinde ekspresyon saptanan 23 olgunun 8'inde (%34,8) perifer, 8'inde (%34,8) yüzey, 7'sinde (%30,4) santral alandan alınan örneklerde ekspresyon oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Tümörü infiltre eden inflamatuvar hücrelerde ise pozitiflik saptanan 34 olgunun 17'sinde (%50) perifer, 10'unda (%29,4) santral, 7'sinde (%20,6) yüzeyden alınan örneklerde en yüksek ekspresyon oranı tespit edilmiştir.

Serviksin skuamöz hücreli karsinomlarında PD-L1 SP263 klonu ile 38 olguda tümör hücrelerinde ekspresyon saptanmıştır. Ekspresyon yüzdesi en yüksek olan tümör alanları 19 (%50) olguda perifer, 11 (%29) olguda santral, 8 (%21) olguda yüzeyden alınan örneklerde bulunmuştur. İnflamatuvar hücrelerde PD-L1 (SP263) ekspresyonu saptanan 12 olgunun ise 5'inde (%41,7) tümör periferinden, 4'ünde (%33,3) tümör santralinden, 3'ünde (%25) de tümör yüzeyinden alınan örneklerde ekspresyon yüzdesinin en fazla olduğu izlenmiştir

5. TARTIŞMA

Serviks kanseri dünya genelinde kadınlarda en sık görülen dördüncü kanserdir⁵¹. Özellikle yüksek riskli HPV tipleri ile kalıcı enfeksiyon sonucu gelişirler². Bu enfeksiyon servikste lokal hücrel immün defekte yol açar ve bunun sonucunda CIN, kanser gelişimi gözlenir. Günümüzde serviks kanserinin gelişiminde immün sistemden kaçış mekanizmalarının en önemli mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir⁸⁴. Tümörlerin konak savunmasından kaçış mekanizmaları son yıllarda birçok araştırmaya konu olmuştur. Yapılan çalışmalarda kanser hücrelerinin çeşitli proteinler üreterek lokal immünsupresif bir çevre oluşturabildiği saptanmıştır⁸⁵.

Tümör hücrelerine karşı endojen immün yanıtın uyarılması prensibine dayanan immünoterapi, kanser tedavisinde yeni bir yol oluşturmaktadır. PD-1/PD-L1 yolunun blokajı akciğer, renal hücreli karsinom ve melanomlarda kullanılan yeni ajanlarla birlikte önemli gelişmeler göstermektedir⁸⁶. Bu amaçla geliştirilen tedavi ajanlarından Nivolumab ve Pembrolizumab PD-1'i, Atezolizumab ise PD-L1'i hedef almaktadır⁸⁷.

İmmünoterapi, serviks kanserinde diğer malignitelerden daha önemli bir rol oynar. Hem kanser hücrelerine karşı immün cevabı uyararak tümörün büyümesini durdurabilir, hem de prekanseröz lezyonlarda ve erken evre tümörlerde HPV'ye karşı immün reaksiyonu arttırarak ilerlemeyi engelleyebilir⁸⁸.

PD-1 inhibitörü olan Pembrolizumab, başlangıçta alternatif ajanlara yanıt vermeyen unrezektabl veya ileri evre melanom hastalarında kullanılmak üzere 2014 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onay almıştır. Daha sonra Hodgkin lenfoma, küçük hücre dışı akciğer karsinomu gibi bazı kanser türlerinde kullanılmıştır⁸⁹. Son olarak Haziran 2018'de ileri evre, rekürren veya metastatik serviks kanserli hastaların tedavisinde anti-PD1/PD-L1 immünoterapisi için Pembrolizumab'ın kullanımı onaylanmıştır. Ancak burada PD-L1 ekspresyonunu değerlendirirken 22C3 klonu kullanılmış ve tümör hücrelerinde %1 ve üzerinde boyanma var ise PD-L1 pozitif kabul edilmiştir.

Çalışmamızda serviks skuamöz hücreli karsinom tanısı almış olgularda PD-L1 antikorunun 2 farklı klonu (SP142 ve SP263) kullanılarak hem tümör hücrelerinde hem de tümörü infiltre eden inflamatuvar hücrelerde ekspresyon değerlendirilmesi yapılmış ve klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmamızda tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu SP142 klonu ile olguların %19,2'sinde, SP263 klonu ile olguların %31,7'sinde pozitif saptanmıştır. Literatürde serviks kanserlerindeki PD-L1 ekspresyonunu değerlendiren az sayıda çalışma bulunmakta olup, bu oran daha önceki yapılan çalışmalarda %23-70,1 arasında bildirilmektedir⁹⁰⁻⁹⁷ (Tablo 19). PD-L1 pozitiflik oranları arasında değişkenlikler izlenmektedir. Bu durum PD-L1 ekspresyonunun değerlendirilmesinde farklı tip antikor klonlarının, farklı skorlama sistemlerinin, boyama protokollerinin kullanılmasından veya gözlemciler arasındaki değişkenlikten kaynaklanmış olabilir. Serviks kanserleri ile ilgili yapılan çalışmalarda anti-PD-L1'in SP142, Abcam, E1L3N, 5H1, 28-8 gibi çeşitli klonları kullanılmış ve farklı skorlama sistemleri üzerinden değerlendirmeler yapılmıştır⁹⁰⁻⁹⁷ (Tablo 19). Karim ve arkadaşlarının anti-PD-L1 5H1 klonu kullanılarak yapmış olduğu bir çalışmada serviksin skuamöz hücreli karsinomlarının %23'ünde PD-L1 pozitifliği saptanırken⁹³, Kim ve arkadaşlarının anti-PD-L1 28-8 klonu ile yaptıkları bir çalışmada serviks karsinomlarının %66,7'sinde PD-L1 ekspresyonu tespit edilmiştir⁹⁵. Bu farklılığın nedeni farklı antikor klonlarının ve pozitiflik tespitinde farklı eşik değerlerinin kullanılmış olması olabilir. Bazı çalışmalarda tümör hücrelerinin %5 ve üzerindeki boyanma pozitif kabul edilirken⁹², farklı çalışmalarda skorlama sistemleri kullanılarak ekspresyon değerlendirmesi gerçekleştirilmiştir^{90,91}. Ayrıca çalışılan doku örneklerinin elde edilmesinde farklı yöntemlerin kullanılması (modifiye doku mikrodizini yöntemi ya da tam doku parafin blok kullanımı) sonucu incelenen dokuların boyutlarındaki farklılıklar da bu değişkenliğe neden olmuş olabilir. Fakat ürotelyal karsinomda anti-PD-L1 SP263 klonu kullanılarak, doku mikrodizini yöntemi ile rezeksiyon materyalinden hazırlanan tam doku parafin blokların karşılaştırıldığı bir çalışmada benzer oranlarda PD-L1 ekspresyonunun olduğu saptanmıştır⁹⁸.

Çalışmamızda tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu değerlendirilirken SP142 klonu için faz çalışmalarında da kullanılan %5 ve üzerindeki boyanma pozitif kabul edilmiştir. Literatürde serviks kanserlerinde SP263 klonu kullanılarak gerçekleştirilmiş bir çalışma bulunmamakla birlikte çeşitli tümörlerde SP263 klonu için eşik değeri olarak kullanılan tümör hücrelerinin %25 ve üzerindeki boyanma pozitif olarak değerlendirilmiştir⁸³.

Reddy ve arkadaşlarının çalışmamızla benzer şekilde serviks

kanserlerinde modifiye doku mikrodizini yöntemi ile anti-PD-L1 SP142 antikor klonu kullanarak yapmış olduğu bir çalışmada skuamöz hücreli karsinomların %37,8'inde pozitiflik saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise bu oran %19,2'dir. Bu farklılık diğer çalışmada tümör hücrelerinin %1 ve üzerindeki boyanmanın pozitif kabul edilmesinden kaynaklanmış olabilir⁹⁰.

PD-L1 ekspresyonunun değerlendirmesindeki zorluk bazen de tümörlerin heterojenitesinden kaynaklanmaktadır. PD-L1 ekspresyonu genellikle uniform değildir, bölgesel farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle tümör lokalizasyonu ile PD-L1 immünohistokimyasal boyama sonuçları değişebilir⁹⁹. Literatürde immünohistokimyasal boyamada tercih edilebilecek tümör alanı için kesin bilgiler bulunmamakla birlikte tümörün invaziv alanında tümör hücrelerinde ve mononükleer hücrelerde PD-L1 ekspresyonunun daha fazla olduğu düşünülmektedir⁸¹. Bizim çalışmamızda pozitiflik saptanan olgularda özellikle periferden yani tümörün invaziv alanından alınan dokularda ekspresyon yüzdesinin daha fazla olduğu tespit edilmiş olup, bu varsayım desteklenmiştir.

Çalışmamızda PD-L1'in SP263 klonu ile yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede serviks skuamöz hücreli karsinomlarının %31,7'sinde tümör hücrelerinde ekspresyon saptanmış ve bu ekspresyonun SP142 klonu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0,038$). Bu nedenle serviks kanserli olgularda tümör hücrelerindeki ekspresyonun değerlendirilmesinde PD-L1'in SP263 klonunun kullanılmasının daha değerli sonuçlar ortaya çıkarabileceği düşünülmüştür. Literatürde ise serviks karsinomlarında anti-PD-L1 SP263 klonu kullanılarak gerçekleştirilmiş bir çalışma henüz bulunmamaktadır.

Tablo 19: Serviksin skuamöz hücreli karsinomlarında PD-L1 ekspresyonunu değerlendiren çalışmalar

Yazar	Olgu sayısı	PD-L1 Antikor klonu	Tümör hücrelerinde pozitif boyanma	İnflamatuvar hücrelerde pozitif boyanma	Ortalama yaş	Kullanılan yöntem
Reddy ve ark ⁹⁰	74	Klon SP142	%37,8	Belirlenmemiş	44,5	Doku mikrodizini
Mezache ve ark ⁸¹	70	Anti-PD-L1 Abcam	%51	%80	-	Tam doku parafin blok
Heeren ve ark ⁹²	Grup 1 156 Grup 2 96	Anti-PD-L1 E1L3N	Grup 1 %54 Grup 2 %39	Grup 1 %53 Grup 2 %29	Grup 1 48 Grup 2 44	Tam doku parafin blok
Karim ve ark ⁹³	88	Klon 5H1	%23	Belirlenmemiş	48,5	Doku mikrodizini
Feng ve ark ⁹⁴	66	Anti-PD-L1 monoklonal	%59,1	%47	-	Tam doku parafin blok
Kim ve ark ⁹⁵	18	Klon 28-8 (ab205921)	%66,7	Belirlenmemiş	46	Tam doku parafin blok
Meng ve ark ⁹⁶	97	Anti-PD-L1 monoklonal, 13684	%70,1	Belirlenmemiş	-	Tam doku parafin blok
Enwere ve ark ⁹⁷	106	Anti-PD-L1 E1L3N	%48,1	Belirlenmemiş	44	Doku mikrodizini

Çalışmamız serviksin skuamöz hücreli karsinomlarında gerçekleştirilmiş olmakla birlikte literatürde PD-L1 ekspresyonunun, skuamöz hücreli karsinom ile serviksin diğer histolojik tip maligniteleri, normal servikal dokular ya da diğer jinekolojik tümörlerle karşılaştırıldığı çalışmalar da mevcuttur. Reddy ve arkadaşlarının çalışmalarında benign servikal dokularda PD-L1 ekspresyonu

saptanmazken, serviks skuamöz hücreli karsinomların %37,8'inde, adenoskuamöz karsinomların %28,6'sında, endoservikal adenokarsinomların %16,7'sinde pozitiflik bulunmuştur. Servikal dokularda en yüksek PD-L1 ekspresyonunun skuamöz hücreli karsinomlarda olduğunu tespit etmişlerdir⁹⁰. Heeren ve arkadaşlarının çalışmasında ise serviks skuamöz hücreli karsinomu ile adenokarsinomu karşılaştırılmış, tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonunun skuamöz hücreli karsinomlarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir⁹². Benzer bir çalışmada da 18 serviks skuamöz hücreli karsinom olgusunun 12'sinde PD-L1 ekspresyonu saptanırken, 9 endoservikal adenokarsinom olgusunda ekspresyon bulunmamıştır⁹⁵.

Mezache ve arkadaşlarının çalışmasında serviks skuamöz hücreli karsinomları ve CIN lezyonları dahil olmak üzere HPV ile enfekte dokularda PD-L1 ekspresyonunun hem normal serviksten hem de diğer jinekolojik malignitelerden çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir. HPV enfeksiyonu ile hem displastik/neoplastik skuamöz hücrelerdeki hem de mononükleer hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur⁸¹. Başka bir çalışmada da HPV enfeksiyonunun serviks skuamöz epitel hücrelerinden PD-L1 ekspresyonunu arttırdığı ve bu artışın CIN derecesi, tümör metastazı ile orantılı olarak yükseldiği ortaya konulmuştur⁹¹.

Literatürde çeşitli solid tümörlerde PD-L1 ekspresyonunun prognoz ve sağkalım üzerindeki etkisi araştırılmış ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Thompson ve arkadaşlarının renal hücreli karsinomlarla ilgili bir çalışmasında PD-L1 ekspresyonundaki artışın prognozu kötüleştirdiği saptanmıştır¹⁰⁰. Bellmunt ve arkadaşlarının çalışmasında ürotelyal karsinomda tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonunun genel sağkalım üzerinde bir etkisi olmadığı raporlanmıştır¹⁴. Benzer şekilde Karim ve arkadaşları çalışmalarında serviks kanserinde tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonunun sağkalım üzerine olumsuz bir etkisi olmadığını göstermiştir⁹³. Başka bir çalışmada ise serviks kanserinde lenfatik tümör embolisinde ve lenf nodunun içindeki metastatik lezyonlarda PD-L1 ekspresyonunun, primer lezyondan daha yüksek olduğu tespit edilmiş ve bu sebeple PD-L1 ekspresyon seviyesinin prognozla ilişkili olabileceği düşünülmüştür⁹¹. Ayrıca diffüz PD-L1 ekspresyonu gösteren veya PD-L1 ekspresyonu bulunmayan serviks skuamöz hücreli karsinom olgularında, marjinal ekspresyona sahip olgulara göre sağkalımının daha kötü

olduğu bildirilmiřtir⁹². Farklı tümörlerdeki bu çelişkili sonuçlar gözlemciler arası değişkenlikten, PD-L1 antikorunun değerlendirilmesinde standardize antikor bulunmamasından, pozitif ekspresyonun tespitinde farklı eşik değerlerinin kullanılmasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda yaş dağılımı ile tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonu arasında kullanılan her iki klon da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Literatüre bakıldığında serviks kanseri ile ilgili yapılan iki çalışmada da benzer şekilde yaş ile tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonu arasında anlamlı fark görülmediği saptanmıştır^{95,97}.

Çalışmamızda tümör longitudinal uzunluğu ile tümör hücrelerindeki PD-L1 (SP142 ve SP263) ekspresyonu arasında ilişki bulunmamıştır. Benzer şekilde aradaki ilişkiyi araştıran literatür çalışmalarında da aynı sonuç elde edilmiştir^{93,95,97}.

Tümörün invazyon derinliği ile tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar incelendiğinde Karim ve arkadaşları ile Kim ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalarda invazyon derinliği ve PD-L1 ekspresyonu arasında ilişki saptanmamıştır^{93,95}. Bizim alışmamızda da iki farklı klonla gerçekleştirilen immünohistokimyasal değerlendirmede benzer sonuçlar elde edilmiş ve tümörün invazyon derinliği ile PD-L1 ekspresyonu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Literatürde lenf nodu metastazı ile tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonunu araştıran çalışmalar incelendiğinde farklı sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Yang ve arkadaşları ile Meng ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalarda lenf nodu metastazı olan olgularda PD-L1 ekspresyonunun daha fazla olduğu saptanmışken^{91,96}, diğer çalışmalarda PD-L1 ekspresyonu ile lenf nodu tutulumu arasında anlamlı fark g zlenmemiştir^{92,93,97}. Bizim alışmamızda ise kullanılan her iki klon için de aynı sonuç elde edilmiş, lenf nodu metastazı olan ve olmayan olgularda tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyon pozitifliği açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda lenfovasküler invazyon ile tümör hücrelerindeki PD-L1 (klon SP142 ve klon SP263) ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Meng ve arkadaşlarının serviks kanserleriyle ilgili yapmış olduğu bir çalışmada lenfovasküler invazyonu bulunan olgularda PD-L1 ekspresyonunun daha yüksek oranda olduğu bulunmuřtur⁹⁶. Ancak

lenfovasküler invazyon ile PD-L1 ekspresyonu arasında ilişki saptamayan çalışmalar da mevcuttur^{93,95}.

Literatürde parametrial invazyon ile tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların birinde parametrial invazyon ile PD-L1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmazken⁹², Kim ve arkadaşlarının çalışmasında serviksin skuamöz hücreli karsinomlarında PDL-1 ekspresyonu parametrial invazyonu olmayan tümörlerde, parametrial invazyonu olanlara göre daha yüksek oranda tespit edilmiştir⁹⁵. Çalışmamızda ise parametrial invazyon ile tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonu arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Literatürde serviks kanserlerinde tümörün FIGO evresi ile tümör hücrelerinden eksprese edilen PD-L1 düzeyi arasında ilişki bulunmadığını saptayan çalışmalar mevcuttur^{93,95,97}. Meng ve arkadaşlarının çalışmasında ise yüksek FIGO evreli, lenf nodu metastazlı veya vasküler invazyonlu tümörlerde PD-L1 ekspresyonunun daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada FIGO evre I-IIa tümörlerde PD-L1 ekspresyonu olguların %62,3'ünde, evre IIb-IV tümörlerde ise olguların %90'ında pozitif saptanmış ve serviks kanserinde PD-L1 ekspresyonundaki artışın tümörün progresyonunda etkili olduğu belirtilmiştir⁹⁶. Çalışmamızda ise tümörün evresi ile tümör hücrelerindeki PD-L1 (klon SP142 ve SP263) ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamış, tümörler evre 1b1 ve 1b1 üzeri olarak gruplandırıldığında da anlamlı ilişki bulunmamıştır. Meng ve arkadaşlarının çalışmalarında kullandıkları antikör klonu ve skorlama sisteminin bizim çalışmamızdakilerden farklı olması bu duruma neden olmuş olabilir.

Literatürde serviks kanserlerinde tümörü infiltre eden inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu ile klinikopatolojik faktörler arasındaki ilişkiyi araştıran oldukça az sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızda tümörü infiltre eden inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu SP142 klonu ile %28,3, SP263 klonu ile %10 oranında saptanmıştır. Literatürde ise yapılmış az sayıdaki çalışmada bu oran %29-80 arasında değişmektedir^{81,92,94}. Bu değişkenliğin nedeni literatür çalışmalarında kullanılan antikör klonunun ve pozitif eşik değerinin çalışmamızdan farklı olmasından kaynaklanmış olabilir. Heeren ve arkadaşlarının servikal kanserlerde PD-L1 E1L3N klonu kullanarak yapmış olduğu çalışmada immün hücrelerde %5 ve üzerindeki boyanma pozitif

kabul edilmiş ve araştırdıkları ilk grupta olguların %53'ünde, ikinci grupta ise olguların %29'unda inflamatuvar hücrelerde PD-L1 pozitifliği saptamışlardır⁹². Başka bir çalışmada ise serviks skuamöz hücreli karsinom olgularının %60'ında tümör ilişkili lenfositlerde PD-L1 ekspresyonu tespit edilmiştir. Ancak bu araştırma 66 olgu üzerinde gerçekleştirilmiş olup, olgu sayısı bizim çalışmamızdaki olgu sayısından oldukça düşüktür⁹⁴. Ayrıca Mezache ve arkadaşlarının çalışmasında servikal kanserlerde güçlü PD-L1 ekspresyonunun genellikle tümörün invaziv bölgesindeki mononükleer hücrelerde görüldüğü saptanmıştır⁸¹.

Yapılan araştırmalarda PD-L1 eksprese eden mononükleer hücrelerin büyük çoğunluğunun ve serviks karsinomlarında baskın lenfositik hücre tipinin CD8(+) T hücreler olduğu gösterilmiştir¹⁰¹. Yapılan bir çalışmada serviks kanserlerinde CD8 sitotoksik lenfositlerin anahtar rol oynadığı ortaya konulmuş, PD-L1 ekspresyonundaki artışın CD8 aktivitesini azaltabileceği düşünülmüştür⁸¹. Başka bir çalışmada ise akciğer, böbrek, kolorektal dahil çeşitli ileri evre kanserlerde CD8 ve PD-L1 ekspresyonlarındaki artışın paralel olduğu ve bu artışın anti-PD-L1 tedavisine yanıtı ön görmede etkili olduğu saptanmıştır¹³.

Heeren ve arkadaşlarının serviks kanserleri ile ilgili çalışmasında tümör ilişkili makrofajlardaki PD-L1 ekspresyonunun skuamöz hücreli karsinomlarda, endoservikal adenokarsinomlardan çok daha yüksek olduğu tespit edilmiştir⁹². Benzer bir çalışmada da tümörü infiltre eden lenfositlerdeki PD-L1 ekspresyonunun endometrial ve ovaryen adenokarsinomlara göre servikal skuamöz hücreli karsinomlarda önemli oranda yüksek olduğu saptanmıştır⁸¹.

Tümörü infiltre eden lenfositlerin varlığı çoğu kanser tipinde iyi prognostik faktör olarak kabul edilmektedir^{102,103}. Ancak literatürde inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonunun prognoza etkisini araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edildiği de görülmüştür. Vulvar skuamöz hücreli karsinomlarda immün hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu iyi bir prognostik faktör iken¹⁰⁴, laringeal ve faringeal skuamöz hücreli karsinomlarda prognoza etkisi bulunmamıştır¹⁰⁵.

Çalışmamızda farklı iki klonla gerçekleştirilen immünohistokimyasal değerlendirme sonucunda yaş ile tümörü infiltre eden lenfositlerdeki PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürde serviks kanserli hastaların yaş dağılımı ile immün hücrelerdeki PD-

L1 pozitifliği arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma tespit edilmiştir. Feng ve arkadaşlarının çalışmasında 35-55 yaş arasındaki serviks kanserli kadınlarda tümörü infiltrate eden lenfositlerdeki PD-L1 ekspresyonunun en yüksek, 55 yaşından büyük kadınlarda ise ekspresyonun en düşük düzeyde olduğu saptanmıştır⁹⁴. İleri yaştaki kanser hastalarının anti- PD-1/PD-L1 tedavisinden fayda göremeyeceğini iddia eden çalışmalar da bulunmaktadır¹⁰⁶.

Literatürde servikal kanserlerde PD-L1 ekspresyonunu inceleyen çok az sayıdaki çalışmada tümörü infiltrate eden inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu ile klinikopatolojik faktörler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Heeren ve arkadaşlarının çalışmasında serviks skuamöz hücreli karsinomlarında, 1,5 cm'nin üzerinde invazyon derinliğine sahip tümörlerde stromal PD-L1 pozitif hücre sayısının daha az olduğu saptanmıştır. Tümörü infiltrate eden inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu ile tümör boyutu, parametrial invazyon, lenf nodu metastazı arasında ilişki bulunmamıştır⁹². Bizim çalışmamızda ise invazyon derinliği <1,5 cm tümörler ile invazyon derinliği ≥1,5 cm tümörler karşılaştırılmış, tümörü infiltrate eden inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu ile invazyon derinliği arasında ilişki bulunmamıştır. Literatüre benzer şekilde çalışmamızda kullanılan her iki klon için de tümörü infiltrate eden inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu ile tümör longitudinal uzunluğu, invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, parametrial invazyon ve tümör evresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak literatürden farklı olarak PD-L1 SP142 klonu ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada lenfovasküler invazyonu olmayan olgularda tümörü infiltrate eden inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonunun daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. PD-L1 SP263 klonu ile yapılan çalışmada ise aralarında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Literatürde inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklerle ilişkisini araştıran çok az sayıda çalışma bulunmakta olup, bu hücrelerdeki ekspresyonun klinikopatolojik ve prognostik önemini daha iyi anlayabilmek için immün komponentin nelerden oluştuğunu daha detaylı aydınlatan ayrıntılı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Son yıllarda bazı kanserlerde PD1 ve onun ligandı PD-L1'i hedefleyen immün kontrol noktası inhibitörlerinin kullanımı ile başarılı sonuçlar elde edilmesi, birçok kanser türünün tedavisinde immünoterapinin yerinin araştırılmasına neden olmuştur. İmmünohistokimyasal yöntemle PD-L1

ekspresyonunun değerlendirilmesi ve immünoterapi tedavisi açısından hastaların taranması büyük önem taşımaktadır. Ancak literatürde kullanılacak PD-L1 antikor klonu ve değerlendirme yöntemleri açısından henüz bir standardizasyon bulunmamaktadır. Bu çalışmada, serviksin skuamöz hücreli karsinomlarında PD-L1'in iki farklı klonu kullanılarak ekspresyon değerlendirmesi yapılmış, klonlar arasındaki benzerlik ve farklılıklar belirlenmiştir. Çalışmamızdaki bulgular hem tümör hücrelerinde hem de tümörü infiltre eden inflamatuvar hücrelerde PD-L1'in önemli oranda eksprese edildiğini göstermiştir. Mevcut sonuçlar PD-L1 pozitif servikal tümörlerin tedavisinde anti-PD-1/PD-L1 immünoterapisinin kullanımını desteklemektedir ve elde edilen sonuçların literatüre önemli katkılar sağlayacağı düşünölmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1- Çalışmamızın amacı serviksın skuamöz hücreli karsinomlarında PD-L1 ekspresyonunun değerlendirilmesi, klinikopatolojik parametrelerle ilişkisinin araştırılması ve PD-L1 klonları arasındaki olası farklılıkların incelenmesidir.

2- Çalışmamıza dahil edilen olgu sayısı 120'dir ve bu olguların tamamı radikal histerektomi materyalinden alınan örneklerden modifiye doku mikrodizini yöntemi ile hazırlanan yeni bloklar üzerinden değerlendirilmiştir.

3- PD-L1 SP142 klonu için tümör hücrelerinde ve tümörü infiltre eden inflamatuvar hücre gruplarında PD-L1 ekspresyonunun herhangi birinin pozitif (+2 veya +3) veya her ikisinin de negatif (0 veya +1) olması durumunda PD-L1 ekspresyonu % 37,5 olguda pozitif, %62,5 olguda negatiftir.

4- PD-L1 SP142 klonu ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonu %1,7 vakada skor 3, %17,5 vakada skor 2, %35 vakada skor 1, %45,8 vakada skor 0'dır.

5- PD-L1 SP142 klonu ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada tümörü infiltre eden inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu %8,3 vakada skor 3, %20 vakada skor 2, %52,5 vakada skor 1, %19,2 vakada skor 0'dır.

6- PD-L1 SP263 klonu için tümör hücrelerinde ve tümörü infiltre eden inflamatuvar hücre gruplarında PD-L1 ekspresyonunun herhangi birinin pozitif (+2 veya +3) veya her ikisinin de negatif (0 veya +1) olması durumunda PD-L1 ekspresyonu % 38,3 olguda pozitif, %61,7 olguda negatif saptanmıştır.

7- PD-L1 SP263 klonu ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonu %31,7 olguda pozitif, %68,3 olguda negatiftir.

8- PD-L1 SP263 klonu ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada tümörü infiltre eden inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu %10 olguda pozitif,

%90 olguda negatiftir.

9- PD-L1 SP142 klonu için tümör hücrelerinde ve tümörü infiltre eden inflamatuvar hücre gruplarında PD-L1 ekspresyonunun herhangi birinin pozitif (+2 veya +3) veya her ikisinin de negatif (0 veya +1) olması durumunda PD-L1 ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p=0,014$). Literatürden farklı olarak çalışmamızda lenfovasküler invazyonu olmayan olgularda PD-L1 ekspresyonu daha yüksektir.

10- PD-L1 SP142 klonu için tümör hücrelerinde ve tümörü infiltre eden inflamatuvar hücre gruplarında PD-L1 ekspresyonunun herhangi birinin pozitif (+2 veya +3) veya her ikisinin de negatif (0 veya +1) olması durumunda PD-L1 ekspresyonu ile yaş, tümörün longitudinal uzunluğu, invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, parametrial invazyon ve tümör evresi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

10- PD-L1 SP142 klonu ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonu ile yaş, tümörün longitudinal uzunluğu, invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon, parametrial invazyon ve tümör evresi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

11- PD-L1 SP142 klonu ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada tümörü infiltre eden inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p=0,04$). Literatürden farklı olarak çalışmamızda lenfovasküler invazyonu olmayan olgularda inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu daha yüksektir.

12- PD-L1 SP142 klonu ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada tümörü infiltre eden inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu ile yaş, tümörün longitudinal uzunluğu, invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, parametrial invazyon ve tümör evresi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

13- PD-L1 SP263 klonu için tümör hücrelerinde ve tümörü infiltre eden inflamatuvar hücre gruplarında PD-L1 ekspresyonunun herhangi birinin pozitif

(+2 veya +3) veya her ikisinin de negatif (0 veya +1) olması durumunda PD-L1 ekspresyonu ile yaş, tümörün longitudinal uzunluğu, invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon, parametrial invazyon, tümör evresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

14- PD-L1 SP263 klonu ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonu ile yaş, tümörün longitudinal uzunluğu, invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon, parametrial invazyon, tümör evresi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

15- PD-L1 SP263 klonu ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada tümörü infiltre eden inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu ile yaş, tümörün longitudinal uzunluğu, invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon, parametrial invazyon ve tümör evresi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

16- Tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonunun değerlendirilmesinde PD-L1 SP263 klonu ile SP142 klonu karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p=0,038$). Tümör hücrelerinde PD-L1 SP263 klonunun, SP142 klonuna göre ekspresyon pozitifliğinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

17- Tümörü infiltre eden inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonunun değerlendirilmesinde PD-L1 SP142 klonu ile SP263 klonu karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,001$). Tümörü infiltre eden inflamatuvar hücrelerde PD-L1 SP142 klonunun, SP263 klonuna göre ekspresyon pozitifliğinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

18- Çalışmamızda kullanılan antikör klonlarının ve immünohistokimyasal değerlendirme yönteminin literatürdeki bazı çalışmalarda kullanılan yöntemlerden farklı olması bizim verilerimiz ile daha farklı değerlerin belirlenmesine sebep olmuş olabilir. Literatürde kullanılacak PD-L1 antikör klonu ve değerlendirme yöntemleri açısından henüz bir standardizasyon bulunmamaktadır.

19- Literatürde serviks kanserlerinde PD-L1 ekspresyonunu araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcut olup, bu çalışmaların çoğunda tümörü infilre eden inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu değerlendirilmemiş ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi araştırılmamıştır.

20- Serviks kanserlerinde hem tümör hücrelerindeki hem de tümörü infiltrate eden inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonunun saptanması, klinikopatolojik ve prognostik öneminin belirlenmesi ve bunun sonucunda immünoterapiye aday olguların seçimi için daha ayrıntılı ve geniş serili çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu; 2013. <http://kanser.gov.tr/kanser/kanser-turleri/56-serviks-kanseri.html>. Erişim tarihi: 02.10.2017
2. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:796–802.
3. Nakagawa M, Stites DP, Patel S, et al. Persistence of human papillomavirus type 16 infection is associated with lack of cytotoxic T lymphocyte response to the E6 antigens. *J Infect Dis* 2000; 182:595–8.
4. Wright AA, Howitt BE, Myers AP et al. Oncogenic mutations in cervical cancer: genomic differences between adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the cervix. *Cancer* 2013; 119:3776–3783.
5. Punt S, van Vliet ME, Spaans VM et al. FoxP3 and IL-17 cells are correlated with improved prognosis in cervical adenocarcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 2015; 64:745–753.
6. Waggoner SE. Cervical cancer. *Lancet* 2003; 361:2217–2225.
7. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science* 2015; 348:56–61.
8. Pennock GK, Chow LQ. The evolving role of immune checkpoint inhibitors in cancer treatment. *Oncologist* 2015; 20:812–822.
9. Blank C, Gajewski TF, Mackensen A. Interaction of PDL1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion: implications for tumor immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2005; 54(4):307–314.
10. Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. *Immunol Rev* 2008; 224:166–182.
11. Hino R, Kabashima K, Kato Y, Yagi H, Nakamura M, Honjo T, Okazaki T, Tokura Y. Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma. *Cancer* 2010; 116(7):1757–1766.
12. Mu CY, Huang JA, Chen Y, Chen C, Zhang XG. High expression of PD-L1 in lung cancer may contribute to poor prognosis and tumor cells immune escape through suppressing tumor infiltrating dendritic cells maturation. *Med Oncol* 2011; 28(3):682–688.

13. Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014;515:563–567.
14. Bellmunt J, Mullane SA, Werner L et al. Association of PD-L1 expression on tumor-infiltrating mononuclear cells and overall survival in patients with urothelial carcinoma. *Ann Oncol* 2015; 26:812–817.
15. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. 10th edition. Chapter: Lippincott Williams & Wilkins, 2006:15.
16. *Embryologie Humaine*. <http://www.embryology.ch/> (erişim tarihi: 9.10.2010).
17. Abraham L, Kierszenbaum, MD. *Histoloji ve Hücre Biyolojisi*. Ankara; Palme yayıncılık. 2006:565-567.
18. Mills Stacey E. *Histology for Pathologists*. 3rd. Ed. Philadelphia, Lippincott: Williams & Wilkins, 2007:1012-1016.
19. Dere F. *Anatomi Atlası ve Ders Kitabı*. 5. Baskı, Adana; Nobel Tıp Kitapevi. 1999:1014-1020.
20. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*. 6. Baskı. Ankara; Güneş Tıp Kitabevi. 2016:340-344.
21. Berek JS. *Berek & Novak's Gynecology*. 14th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:106.
22. Burnett AF, Songster GS. *Clinical Obstetric and Gynecology*. Blackwell Science, Massachusetts, 2001.
23. Cumhuriyet M. *Temel Anatomi*. Ankara. 2001.
24. Ren S, Xie B, Wang J, Rong Q. Three-dimensional modeling of the pelvic floor support systems of subjects with and without pelvic organ prolapse. *Biomed Res Int*. 2015; 2015:845-985.
25. Andreotti RF, Fleischer AC. Practical applications of 3D sonography in gynecologic imaging. *Radiol. Clin. North Am*. 2014; 52(6):1201-13.
26. Gilks CB, Reid PE, Clement PB, Owen DA. Histochemical changes in cervical mucus-secreting epithelium during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril* 1989; 5: 286–91.
27. Nonogaki H, Fujii S, Konishi I, Nanbu Y, Ozaki S, Ishikawa Y, Mori T. Estrogen receptor localization in normal and neoplastic epithelium of the uterine cervix. *Cancer* 1990; 66:2620–7.
28. Rosai J. *Rosai and Ackerman's surgical pathology*, tenth edition, New York: Mosby, 2011:1436-61.

29. Zwillenberg LO. At 40 years of the 'Golden Chain'. Which are the stem cells in ectocervical epithelium? *Gynecol Obstet Invest* 1999; 46:247–51.
30. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55(4):244-265.
31. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189(1):12-19.
32. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338(7):423-428.
33. Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus: epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127(8):930-934.
34. Howard L, Erickson CC, Stoddard LD: A study of the incidence and histogenesis of endocervical metaplasia and intraepithelial carcinoma. *Cancer* 1951; 4:1210-23.
35. Reagan JW, Hamonic MJ. Dysplasia of the uterine cervix. *Ann N Y Acad Sci* 1956; 63(6):1236-1244.
36. Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Annu* 1973; 8:301-328.
37. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: -background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis* 2012; 16(3):205-242.
38. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001; 285(11):1500-1505.
39. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J et al Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370(9590):890–907.
40. Kurman, R., Carcinoma and the other tumors of cervix. *Blaustein's Pathology of the female genital Tract*, ed. T. Wright. 2011, New York: Springer, 2011:193-252.
41. Forder MD, Tiltman AJ. Mucin production in cervical intra-epithelial neoplasia. *S Afr Med J* 1992; 81(3):155-156.
42. Park JJ, Sun D, QuadeBJ, et al. Stratified mucin-producing intraepithelial

- lesions of the cervix: adenosquamous or columnar cell neoplasia? *Am J Surg Pathol* 2000; 24(10):1414-1419.
43. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17(5 Suppl 1):1-27.
 44. Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States--a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol.* 2000; 78(2): 97-105.
 45. Kong CS, Balzer BL, Troxell ML, et al. p16INK4A immunohistochemistry is superior to HPV in situ hybridization for the detection of high-risk HPV in atypical squamous metaplasia. *Am J Surg Pathol* 2007; 31(1):33-43.
 46. Keating JT, Cviko A, Riethdorf S, et al. Ki-67, cyclin E, and p16INK4 are complimentary surrogate biomarkers for human papilloma virus-related cervical neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2001; 25(7):884-891.
 47. Sano T, Oyama T, Kashiwabara K, et al. Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions. *Am J Pathol* 1998; 153(6):1741-1748.
 48. Shain AF, Kwok S, Kong CS. Utility of p16 immunohistochemistry in evaluating negative cervical biopsies following high-risk Pap test results. *Mod Pathol* 2013; 26(S2):296A.
 49. Iaconis L, Hyjek E, Ellenson LH, et al. p16 and Ki-67 immunostaining in atypical immature squamous metaplasia of the uterine cervix: correlation with human papillomavirus detection. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131(9):1343-1349.
 50. Kruse AJ, Baak JP, de Bruin PC, et al. Ki-67 immunohistochemistry in cervical intraepithelial neoplasia (CIN): a sensitive marker for grading. *J Pathol* 2001; 193(1):48-54.
 51. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015; 65:87-108.
 52. Burden of cervical cancer globally. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer 2011.
 53. Centers for Disease Control and Prevention. United States cancer statistics:2006-2010 top ten cancers incidence rates. Centers for Disease Control and Prevention Web site.

<http://apps.nccd.cdc.gov/uscs/toptencancers.aspx>. Erişim tarihi: 09.01.2014

54. Mohanty, G. and S.N. Ghosh, Risk factors for cancer of cervix, status of screening and methods for its detection. *Arch Gynecol Obstet*, 2015; 291:247-9.
55. Franco EL, Rohan TE, Villa LL: Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:506- 11.
56. Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol* 2005; 6:204.
57. Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, Svare EI, Sherman ME, Thomsen BL, et al. Type specific persistence of high risk human papilloma virus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: Population based prospective follow up study. *BMJ* 2002; 325:572.
58. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007; 121:621-32.
59. Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, Klussmann JP, Lee JH, Wang D, et al. Age, sexual behavior and human papilloma virus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. *Int J Cancer* 2004; 108:766-72.
60. Holmes RS, Hawes SE, Toure P, et al. HIV infection as a risk factor for cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia in Senegal. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(9):2442-2446.
61. Nguyen HN, A.H., Biology of cervical carcinoma. *Semin Surg Oncol* 1999; 16(212–16).
62. Mutter GL, Prat J. Cervical Squamous Cell Carcinoma. *Pathology of the Female Reproductive Tract*, ed. T. Wright Elsevier. 2014:232-51.
63. Mohanty, G. and S.N. Ghosh, Risk factors for cancer of cervix, status of screening and methods for its detection. *Arch Gynecol Obstet*, 2015; 291:247-9.
64. al-Nafussi AI, Hughes DE. Histological features of CIN3 and their value in predicting invasive microinvasive squamous carcinoma. *J Clin Pathol* 1994; 47(9):799-804.
65. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Vol. 6. 2014; 170-206.
66. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J*

- Gynaecol Obstet 2006; 95(Suppl 1):43-103.
67. Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with Stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer* 1999; 85(7):1547-1554.
 68. Anagnostou VK, Brahmer JR. Cancer immunotherapy: a future paradigm shift in the treatment of non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21:976–984.
 69. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12:252–264.
 70. Sznol M, Chen L. Antagonist antibodies to PD-1 and B7-H1 (PD-L1) in the treatment of advanced human cancer. *Clin Cancer Res*. 2013; 19:1021–34.
 71. Philips GK, Atkins M. Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies. *Int Immunol*. 2015; 27:39–46.
 72. Folkl A, Bienzle D. Structure and function of programmed death (PD) molecules. *Vet Immunol Immunopathol* 2010; 134:33–38.
 73. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015; 27:450–461.
 74. Parsa AT, Waldron JS, Panner A, Crane CA, Parney IF, Barry JJ, et al. Loss of tumor suppressor PTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma. *Nat Med* 2007; 13:84–88.
 75. Taube JM, Anders RA, Young GD, Xu H, Sharma R, McMiller TL, et al. Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. *Sci Transl Med* 2012; 4:127-137.
 76. Azuma K, Ota K, Kawahara A, Hattori S, Iwama E, Harada T, et al. Association of PD-L1 overexpression with activating EGFR mutations in surgically resected nonsmall-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2014; 25(10):1935-40.
 77. Thompson RH, Dong H, Kwon ED. Implications of B7-H1 expression in clear cell carcinoma of the kidney for prognostication and therapy. *Clin Cancer Res*. 2007; 13(2 Pt 2):709-715.
 78. Hino R, Kabashima K, Kato Y, Yagi H, Nakamura M, Honjo T, et al. Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma. *Cancer*. 2010; 116(7):1757–66.

79. Shi SJ, Wang LJ, Wang GD, Guo ZY, Wei M, Meng YL, et al. B7-H1 expression is associated with poor prognosis in colorectal carcinoma and regulates the proliferation and invasion of HCT116 colorectal cancer cells. *PLoS one*. 2013; 8(10):e76012.
80. Nakanishi J, Wada Y, Matsumoto K, Azuma M, Kikuchi K, Ueda S. Overexpression of B7-H1 (PD-L1) significantly associates with tumor grade and postoperative prognosis in human urothelial cancers. *Cancer Immunol Immunother* 2007; 56:1173–1182
81. Mezache L, Paniccia B, Nyinawabera A, Nuovo GJ. Enhanced expression of PD- L1 in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancers. *Mod Pathol* 2015; 28:1594–1602.
82. Herbst RS, de Marinis F, Jassem J, Spigel DR, Shankar G, Mucci S, et al. Phase III clinical trials of atezolizumab compared with standard chemotherapy in PD-L1-selected chemotherapy-naive patients with advanced NSCLC. *Annals of Oncology*. 2015; 26:105-6.
83. Powles T, O'Donnell PH, Massard C, Arkenau H-T, Friedlander TW, Hoimes CJ, et al. Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Updated Results From a Phase 1/2 Open-label Study. *JAMA Oncol* 2017; 3:e172411.
84. Hebner CM, Laimins LA. Human papillomaviruses: Basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity. *Rev Med Virol*. 2006; 16:83–97.
85. Yoshimura Akihiko, Muto Go. TGF-B function in immune suppression. *Curr Top Microbiol Immunol* 2011; 350:17–37.
86. Terme M, Ullrich E, Aymeric L, Meinhardt K, Desbois M, Delahaye N, et al. IL-18 induces PD-1–dependent immunosuppression in cancer. *Cancer Res* 2011; 71(16):5393–9.
87. D'Errico, G., H.L. Machado, ve B. Sainz, A current perspective on cancer immune therapy: step-by-step approach to constructing the magic bullet. *Clinical and Translational Medicine*, 2017. 6(1): p. 3.
88. Liao JB. Immunotherapy for gynecologic cancers. *Gynecol Oncol* 2016; 142 (1):3–5.
89. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, et al. Anti-programmed-deathreceptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet*. 2014;

384:1109Y1117.

90. Reddy OL, Shintaku PI, Moatamed NA. Programmed death-ligand 1 (PD-L1) is expressed in a significant number of the uterine cervical carcinomas. *Diagnostic Pathology* 2017; 12:45.
91. Yang W, Lu YP, Yang YZ, Kang JR, Jin YD, et al. Expressions of programmed death (PD)-1 and PD-1 ligand (PD-L1) in cervical intraepithelial neoplasia and cervical squamous cell carcinomas are of prognostic value and associated with human papillomavirus status. *J Obstet Gynaecol Res* 2017; 43:1602-1612.
92. Heeren AM, Punt S, Bleeker MC, Gaarenstroom KN, van der Velden J, Kenter GG, et al. Prognostic effect of different PD-L1 expression patterns in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *Mod Pathol* 2016; 29(7):753–763.
93. Karim R, Jordanova ES, Piersma SJ, Kenter GG, Chen L, Boer JM, et al. Tumor Expressed B7-H1 and B7-DC in Relation to PD-1+ T-Cell Infiltration and Survival of Patients with Cervical Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2009; 15:6341-7.
94. Feng YC, Ji WL, Yue N, Huang YC, Ma XM. The relationship between the PD-1/PD-L1 pathway and DNA mismatch repair in cervical cancer and its clinical significance. *Cancer Manag Res*. 2018; 10:105-113.
95. Kim M, Kim H, Suh DH, Kim K, Kim H, Kim YB, et al. Identifying rational candidates for immunotherapy targeting PD-1/PD-L1 in cervical cancer. *Anticancer Res* 2017; 37:5087–94.
96. Meng Y, Liang H, Hu J, Liu S, et al. PD-L1 Expression Correlates With Tumor Infiltrating Lymphocytes And Response To Neoadjuvant Chemotherapy In Cervical Cancer. *Journal of Cancer*. 2018; 9(16):2938-2945.
97. Enwere EK, Kornaga EN, Dean M, Koulis TA, Phan T, et al. Expression of PD-L1 and presence of CD8-positive T cells in pre-treatment specimens of locally advanced cervical cancer. *Mod Pathol* 2017; 30:577-586.
98. Wang C, Hahn E, Slodkowska E, Eskander A, Enepekides D, Higgins K, et al. Reproducibility of PD-L1 immunohistochemistry interpretation across various types of genitourinary and head/neck carcinomas, antibody clones, and tissue types. *Hum Pathol*. 2018; S0046-8177(18)30292-2.
99. Noguchi T, Ward JP, Gubin MM, Arthur CD, Lee SH, et al. Temporally Distinct PD-L1 Expression by Tumor and Host Cells Contributes to Immune Escape.

- Cancer Immunol Res 2017; 5:106-117.
100. Thompson RH, Dong H, Lohse CM et al. PD-1 is expressed by tumor infiltrating immune cells and is associated with poor outcome for patients with renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13:1757–1761.
 101. Monnier-Benoit S, Mauny F, Riethmuller D et al. Immunohistochemical analysis of CD4+ and CD8+ T-cell subsets in high risk human papillomavirus-associated pre-malignant and malignant lesions of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2006; 102:22–31.
 102. Garcia-Tejido P, Cabal ML, Fernandez IP, et al. Tumor-Infiltrating lymphocytes in triple negative breast cancer: the future of immune targeting. *Clin Med Insights Oncol* 2016; 10:31–39.
 103. Bremnes RM, Busund LT, Kilvaer TL, et al. The role of tumor-infiltrating lymphocytes in development, progression, and prognosis of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11:789–800.
 104. Sznurkowski JJ, Zawrocki A, Sznurkowska K, Peksa R, Biernat W. PD-L1 expression on immune cells is a favorable prognostic factor for vulvar squamous cell carcinoma patients. *Oncotarget* 2017; 8: 89903-89912.
 105. Karpathiou G, Casteillo F, Giroult JB, Forest F, Fournel P, et al. Prognostic impact of immune microenvironment in laryngeal and pharyngeal squamous cell carcinoma: Immune cell subtypes, immuno-suppressive pathways and clinicopathologic characteristics. *Oncotarget* 2017; 8:19310-19322.
 106. Brower V. Hyperprogressive disease with anti-PD-1 and anti-PD-L1. *Lancet Oncol*. 2016; 12:e527.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

HPV	: Human papilloma virüs
CTLA-4	: Sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen 4
PD-1	: Programlanmış hücre ölüm proteini-1
PD-L1	: Programlanmış hücre ölüm ligandı-1
PD-L2	: Programlanmış hücre ölüm ligandı-2
SIL	: Skuamöz intraepitelyal lezyon
LAST	: Alt Anogenital Skuamöz Terminoloji
LSIL	: Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon
HSIL	: Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon
CIN	: Servikal intraepitelyal neoplazi
H&E	: Hematoksilen-Eozin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
YİSHK	: Yüzeyel invaziv skuamöz hücreli karsinom
FIGO	: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu
AJCC	: Kanser Konusunda Amerikan Ortak Komitesi
TİL	: Tümörü infiltre eden lenfositler

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekiller:	Sayfa No:
Şekil 1: Uterus bölümlerinin şematik gösterimi	11
Şekil 2: Serviks transformasyon zonu	12
Şekil 3: İmmün kontrol noktaları ve İmmünoterapi	31
Şekil 4: Tümör hücreleri ve/veya inflamatuvar hücrelerde PD-L1 (SP142) ekspresyonu	38
Şekil 5: Tümör hücrelerinde PD-L1 (SP142) ekspresyonu	41
Şekil 6: İnflamatuvar hücrelerde PD-L1 (SP142) ekspresyonu	46
Şekil 7: Tümör hücreleri ve/veya inflamatuvar hücrelerde PD-L1 (SP263) ekspresyonu	52
Şekil 8: Tümör hücrelerinde PD-L1 (SP263) ekspresyonu	55
Şekil 9: İnflamatuvar hücrelerde PD-L1 (SP263) ekspresyonu	61
Şekil 10: Serviks kanserinde PD-L1 SP142 ve SP263 klonlarının pozitiflik oranlarının karşılaştırılması	66
Resimler:	
Resim 1: Ektoservikse ait skuamöz epitel (H&E, X200)	13
Resim 2: Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (H&E, X400)	15
Resim 3: Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (H&E, X100)	16
Resim 4: LSIL'de p16 immünekspresyonu (p16, X400)	17
Resim 5: HSIL'de p16 immünekspresyonu (p16, X100)	17
Resim 6: LSIL'de Ki-67 proliferasyon indeksi (Ki-67, X200)	18
Resim 7: HSIL'de Ki-67 proliferasyon indeksi (Ki-67, X100)	19
Resim 8: Serviks kanseri makroskopik görünüm	22
Resim 9: Serviks kanseri makroskopik görünüm	22
Resim 10: Modifiye doku mikrodizini bloklarının hazırlanışı	33
Resim 11: Tümör hücrelerinde PD-L1 (SP142) ile skor 3 ekspresyon (x200)	42
Resim 12: Tümör hücrelerinde PD-L1 (SP142) ile skor 2	42

ekspresyon (x200)	
Resim 13: Tümör hücrelerinde PD-L1 (SP142) ile skor 1 ekspresyon (x100)	43
Resim 14: Tümör hücrelerinde PD-L1 (SP142) ile skor 0 ekspresyon (x200)	43
Resim 15: İnflamatuar hücrelerde PD-L1 (SP142) ile skor 3 ekspresyon (x400)	47
Resim 16: İnflamatuar hücrelerde PD-L1 (SP142) ile skor 2 ekspresyon (x200)	47
Resim 17: İnflamatuar hücrelerde PD-L1 (SP142) ile skor 1 ekspresyon (x100)	48
Resim 18: İnflamatuar hücrelerde PD-L1 (SP142) ile skor 0 ekspresyon (x100)	48
Resim 19: Tümör hücrelerinde PD-L1 (SP263) ile \geq %25 ekspresyon (x40)	56
Resim 20: Tümör hücrelerinde PD-L1 (SP263) ile \geq %25 ekspresyon (x100)	56
Resim 21: Tümör hücrelerinde PD-L1 (SP263) ile \geq %25 ekspresyon (x40)	57
Resim 22: Tümör hücrelerinde PD-L1 (SP263) ile \geq %25 ekspresyon (x100)	57
Resim 23: Tümör hücrelerinde PD-L1 (SP263) ile negatif ekspresyon (x200)	58
Resim 24: İnflamatuar hücrelerde PD-L1 (SP263) ile \geq %25 ekspresyon (x100)	62
Resim 25: İnflamatuar hücrelerde PD-L1 (SP263) ile negatif ekspresyon (x100)	62

TABLolar DİZİNİ

Tablolar:	Sayfa No:
Tablo 1: Serviksin skuamöz öncül lezyonlarında kullanılan terminoloji sistemleri	14
Tablo 2: DSÖ 2014 uterin serviks epitelyal tümörler sınıflaması	24
Tablo 3: Uterin serviks karsinomları TNM ve FIGO evreleme sistemleri (DSÖ 2014)	28
Tablo 4: Evre Gruplandırması	29
Tablo 5: PD-L1 (klon SP142) ekspresyon değerlendirmesi	34
Tablo 6: Serviks skuamöz hücreli karsinom olgularının demografik özellikleri	37
Tablo 7: Tümör hücreleri ve/veya inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 (SP142) ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi	40
Tablo 8: Evre ile PD-L1 (SP142) ekspresyonu arasındaki ilişki	41
Tablo 9: Tümör hücrelerinde PD-L1 (SP142) ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi	45
Tablo 10: Evre ile tümör hücrelerindeki PD-L1 (SP142) ekspresyonu arasındaki ilişki	46
Tablo 11: İnflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 (SP142) ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi	50
Tablo 12: Evre ile inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 (SP142) ekspresyonu arasındaki ilişki	51
Tablo 13: Tümör hücreleri ve/veya inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 (SP263) ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi	54
Tablo 14: Evre ile PD-L1 (SP263) ekspresyonu arasındaki ilişki	55
Tablo 15: Tümör hücrelerinde PD-L1 (SP263) ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi	60
Tablo 16: Evre ile tümör hücrelerindeki PD-L1 (SP263) ekspresyonu arasındaki ilişki	61
Tablo 17: İnflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 (SP263) ekspresyonunun klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi	64
Tablo 18: Evre ile inflamatuvar hücrelerdeki PD-L1 (SP263) ekspresyonu arasındaki ilişki	65

Tablo 19: Serviksin skuamöz hücreli karsinomlarında PD-L1 ekspresyonunu değerlendiren çalışmalar

70

