

PDL1 status u ALK pozitivnih pacijenata s dijagnozom nesitnostaničnog karcinoma pluća

Hrg, Sara

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:193144>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-05**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine
Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Sara Hrg

**PDL1 status u ALK pozitivnih pacijenata s
dijagnozom nesitnostaničnog karcinoma pluća**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom zavodu za patologiju KBC Zagreb te Zavodu za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc. Ljovorke Batelje-Vuletić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020/2021.

Popis i objašnjenje kratica:

PDL1 – programmed death ligand 1 – ligand programirane smrti stanice 1

ALK – anaplastic lymphoma kinase – kinaza anaplastičnog limfoma

TPS – tumor proportion score – omjer tumorskih stanica (prev.aut.)

NSCLC – non-small cell lung carcinoma – nesitnostanični karcinom pluća

EGFR – epidermal growth factor receptor – receptor za epidermalni čimbenik rasta

WHO – World Health Organization – Svjetska zdravstvena organizacija

IHK - imunohistokemija

Sadržaj:

Sažetak

Summary

1. Uvod:.....	1
1.1. Nesitnostanični karcinom pluća; adenokarcinom.....	1
1.2. Mutacije adenokarcinoma pluća.....	2
1.2.1. ALK	3
1.2.2. PD-L1.....	4
1.2.2.1. PD-L1 i imunoterapija.....	5
2. Cilj ovog rada.....	6
3. Materijali i metode:	6
3.1. Uzorci tumorskog tkiva pacijenata s dijagnosticiranim nesitnostaničnim adenokarcinomom pluća	6
3.2. Analiza PD-L1 statusa	7
3.3. Analiza ALK statusa	8
3.4. Obrada podataka	8
4. Rezultati	9
5. Rasprava.....	12
6. Zaključak	13
7. Zahvale:.....	14
8. Literatura:.....	15
9. Životopis:.....	17

Sažetak:

PDL1 status u ALK pozitivnih pacijenata s dijagnozom nesitnostaničnog adenokarcinoma pluća

Sara Hrg

Prema podacima o incidenciji neoplazmi u proteklom petogodišnjem razdoblju nesitnostanični karcinom postaje vodeća neoplazma u velikom broju zemalja, a svakako treba naglasiti porast incidencije nesitnostaničnog karcinoma; adenokarcinoma u žena nepušačica, u četrdesetim godinama života. Napredak znanosti omogućuje sve bolje i preciznije razumijevanje nastanka te zloćudne bolesti i na molekularnoj razini. Danas se znaju brojne „vodeće“ mutacije vezane uz razvoj nesitnostaničnog adenokarcinoma pluća, a među češće pripadaju mutacije gena KRAS i EGFR mutacije, zatim ALK i ROS. Otkrivanjem postojanja određenih mutacija molekularnim i imunohistokemijskim testiranjima, može se predviđati ishod bolesti te modificirati liječenje. Danas se tumore veže i pojava „imunološkog statusa tumora“, a jedan od čimbenika ovog statusa jest i PD-L1, koji je ujedno i jedan od novijih prediktivnih markera. To je ligand koji se veže na stanični receptor koji se pojavljuje na imunološkim stanicama te suprimira njihovo djelovanje. Na taj način stanice raka mogu zaobići imunološki odgovor domaćina. Poznavanje ovog mehanizma urodilo je djelotvornom imunološkom terapijom. Zanimanje pobuđuje pitanje povezanosti postojanja određene „vodeće“ mutacije i imunološkog statusa preko PD-L1 ekspresije. Dosadašnji radovi o povezanosti ekspresije PD-L1 te postojanju vodećih mutacija u stanicama raka nisu jednoznačni. U ovom stručnom radu analizira se postoji li povezanost PD-L1 statusa pacijenata s adenokarcinomom pluća u ovisnosti o ALK statusu, odnosno uz odsudstvo i postojanje mutacije u *ALK* genu.

Ključne riječi: PD-L1, ALK, adenokarcinom pluća

Summary:

PDL1 status in ALK positive patients with a diagnose of non-small cell lung adenocarcinoma

Sara Hrg

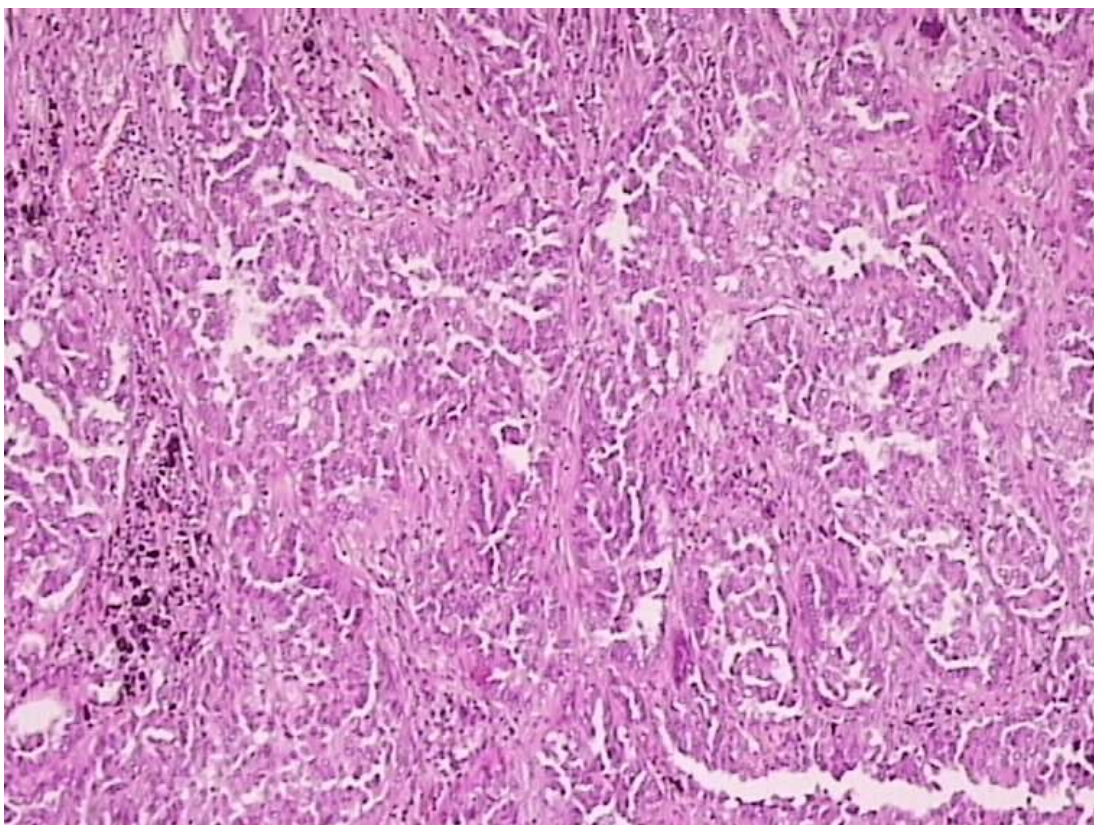
According to data on neoplasm incidence in the last five year period non-small cell carcinoma is becoming a leading neoplasm in a great number of countries, and also it is important to point out the rise in incidence of non-small cell carcinoma adenocarcinoma in female nonsmokers in their forties. The development in science allows us to understand the origins of this malignant disease even up to the molecular level better and more precise. Nowadays are known many driver mutations connected to non-small cell adenocarcinoma development, among more common ones are mutations in KRAS and EGFR genes, followed by ALK and ROS genes. Detecting those mutations using molecular and immunohistochemical testings, we can predict the outcome and modify the treatment. Another discovery nowadays is “immunological status of tumour“, and one of those factors is PD-L1 molecule, which is also one of the newest predictive markers. It is a ligand that binds to a cell receptor expressed on immuno-cells and supresses their activation. That way, cancer cells can surpass the host's immunological response. From knowledge of this mechanism has risen an efficient immunological therapy.the interest lies within the question of possible connection between certain driver mutation and immunological status via PDL1 expression. So far the research is not consistent with the results about the correlation between the expression of PD-L1 and existance of driver mutations. In this paper we analyse the possible correlation between the PD-L1 status of a patient with a lung adenocarcinoma and presence or absence of mutation in *ALK* gene.

Key words: PD-L1, ALK, lung adenocarcinoma

1. Uvod:

1.1. Nesitnostanični karcinom pluća; adenokarcinom

Karcinomi su vodeći uzrok smrti od onkoloških bolesti, zbog učestalosti i prirode bolesti, u oba spola.^{1,2} Prema Registru za rak Republike Hrvatske iz 2017. godine, rak pluća i bronha bio je treći po učestalosti u muškaraca, odnosno drugi po učestalosti u žena.³ Prema podacima o incidenciji neoplazmi u proteklom petogodišnjem razdoblju, u RH te zapadnoj Europi i sjevernoj Americi nesitnostanični karcinom postaje vodeća neoplazma u velikom broju zemalja, a svakako treba naglasiti porast incidencije nesitnostaničnog karcinoma; adenokarcinoma u žena nepušačica, u četrdesetim godinama života. Većinom se otkrivaju u uznapredovalom stadiju zbog manjka karakterističnih i patognomoničnih simptoma ili specifičnih biokemijskih markera kojima bi se mogao provoditi probir. Veliki rizični faktor za razvoj karcinoma pluća je aktivno i pasivno pušenje. Prema aktualnoj WHO klasifikaciji neoplazmi pluća adenokarcinom pripada u epitelne neoplazme, zastupljen je u oko 40% ukupnog broja karcinoma pluća, morfološki pripada nesitnostaničnom tipu karcinomu, a razlikuju se slijedeći podtipovi: acinarni adenokarcinom, papilarni te mikropapilarni karcinom, mucinozni te koloidni adenokarcinom, solidni adenokarcinom, fetalni adenokarcinom te enterički adenokarcinom. WHO klasifikacija prepoznaje i entitet minimalno invazivnog adenokarcinoma, kao i preinvazivne lezije: atipičnu adenomatoidnu hiperplaziju AAH te adenokarcinom in situ AIS.^{2,4}



Slika 1. Hemalaun-eozin bojenje histološkog preparata papilarnog adenokarcinoma pluća.

1.2. Mutacije adenokarcinoma pluća

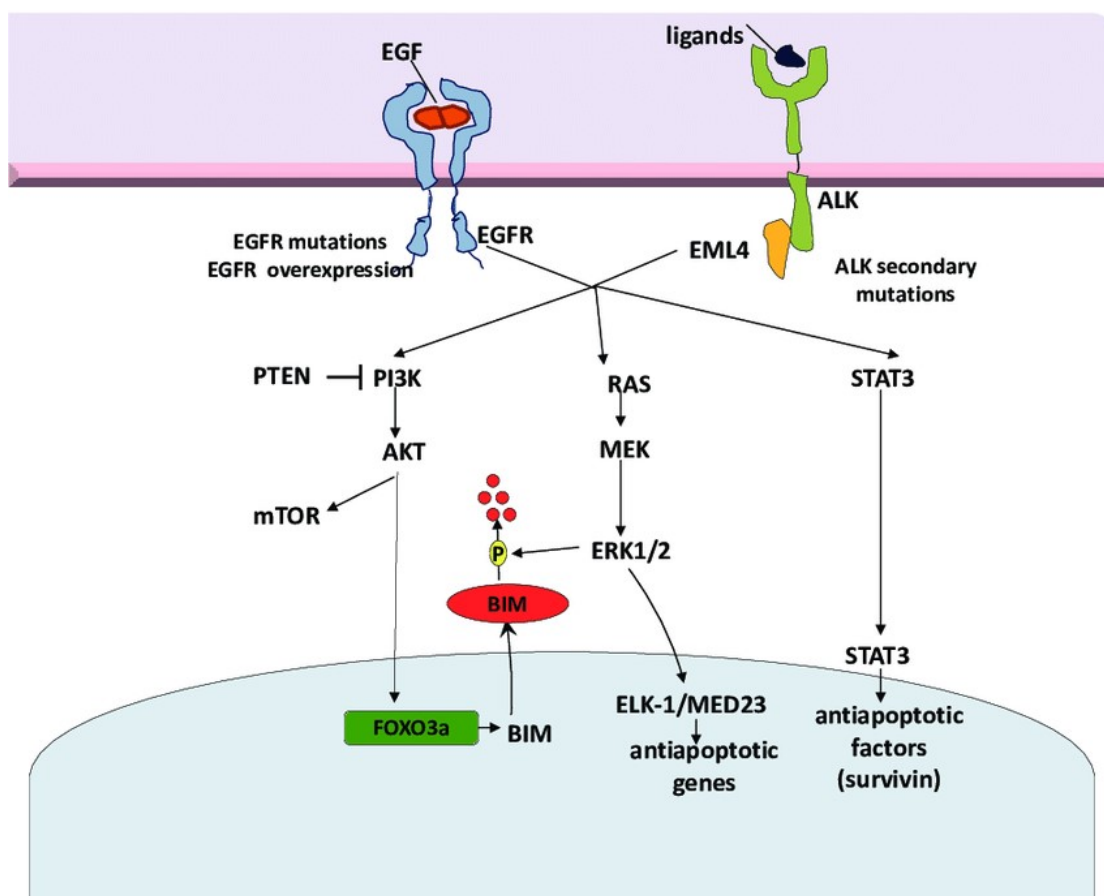
Napredak molekularne biologije omogućio je otkriće signalne kaskade u brojnim tumorima, uključujući i adenokarcinomu pluća. Najčešća prisutna mutacija je mutacija KRAS gena, koja se u zapadnoj populaciji nalazi u oko 25% pacijenata s adenokarcinomom pluća, a slijedi ju mutacija EGFR gena u oko 10-15 % pacijenata zapadne populacije, prema radu QS Chua iz 2020.god, u 4-10%.^{4,5} Tu mutaciju s učestalošću prati mutacija ALK gena, s incidencijom 1-4 % pacijenata te rjeđe, s učestalošću s oko 1% ili manjom nalaze se mutacije, odnosno fuzije ROS 1 gena, HER2 gena, BRAF V600E, N6R1, MET ili RET gena. Važnost otkirivanja mutacija EGFR, ALK, ROS-1, leži u mogućnosti primjene ciljanih terapija, koje su se razvijale

zadnjih desetak godina, a mogu se primijeniti u slučaju postojanja i dijagnosticiranja navedenih mutacija unutar tumorskog tkiva.^{4,6,7}

1.2.1. ALK

ALK je transmembranski receptor za tirozin kinazu koji sudjeluje u staničnim signalnim putevima. Embriološki, zaslužan je za razvoj živčanog sustava te mu ekspresija potom pada. Postoji nekoliko mogućih mutacija u *ALK* genu, no za NSCLC je najbitnija translokacija te fuzija, prvenstveno s *EML4* genom (Slika 1). Rezultat je onkogen koji povećava proliferaciju stanica. ALK mutacija češća je u pacijenata mlađe dobi, nepušača te u osoba ženskog spola.

Postoje i drugi geni s kojima *ALK* gen stupa u fuziju, no translokacija *EML4*-*ALK* najčešća te je prognostički, odnosno terapijski najznačajnija jer je vezana uz mogućnost primjene ciljane terapije koja djeluje inhibitorски na mutirani receptor.⁸

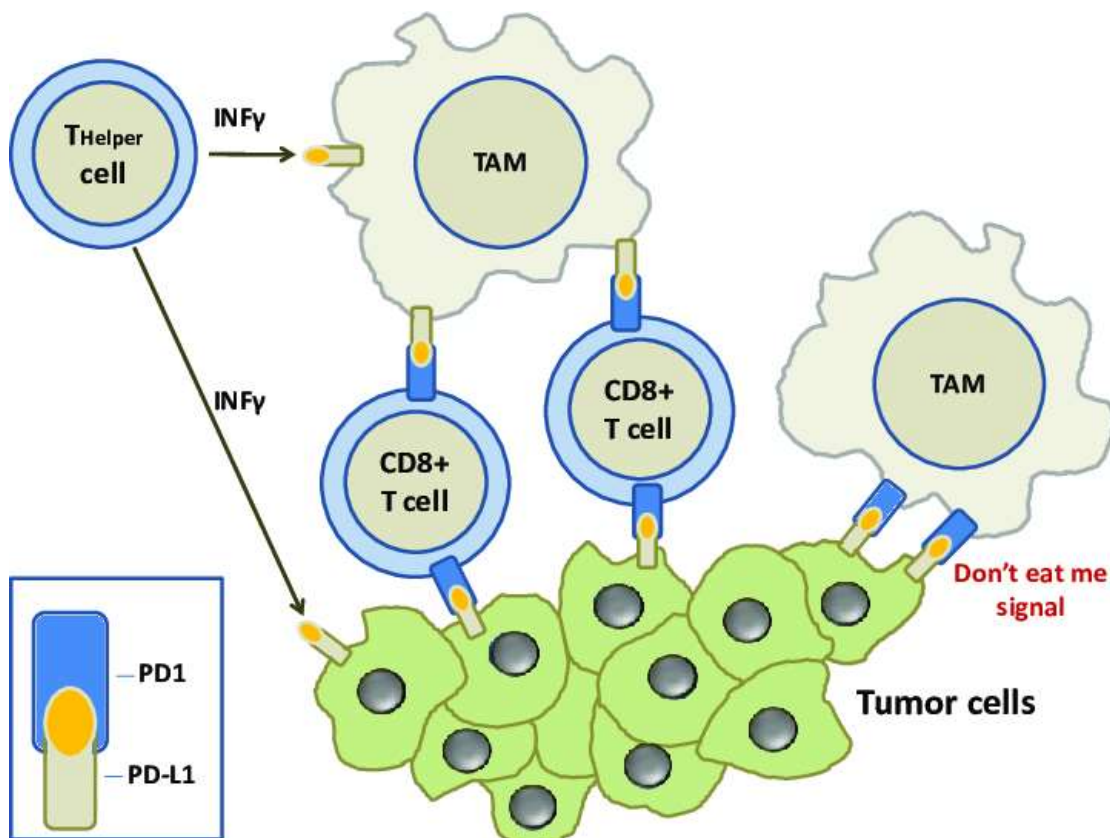


Slika 2. Shematski prikaz ALK signalnog puta. Na slici se vidi kako fuzijski EML4-ALK protein utječe na stanični ciklus. Preuzeto iz rada: Karachaliou N, Rosell R, Morales-Espinosa D, Viteri S: Systemic treatment in EGFR-ALK NSCLC patients: second line therapy and beyond, Expert Rev Anticancer Ther, 2014;14(7):807-15⁹

1.2.2. PD-L1

PD-L1 je ligand za molekulu PD-1 koja se nalazi na imunološkim T stanicama, a može se nalaziti se na stanicama raka. Njihovim spajanjem dolazi do supresije imunološkog odgovora limfocita i daljnje proliferacije stanica raka (Slika 2).² Mnoge su studije istraživale PDL1 kao prognostički faktor te povezanost njegove ekspresije s odgovorom na imunološku terapiju.^{10,11} Dobiveni su rezultati uveli novi termin – *tumor proportion score (TPS)* koji označava postotak tumorskih stanica koje na svojoj membrani eksprimiraju navedeni ligand. Različite su studije imale različite granice

(podjela niske ekspresije na manje jedinice), no zajednička im je svima bila podjela na TPS <1%, koji je označen kao negativna ekspresija, TPS 1-49% koji definira ekspresiju kao nisku te TPS ≥50% koji predstavlja visoku ekspresiju.^{2,7} Zamijećeno je da je bolje preživljenje pacijenata u grupama s negativnim ili niskim TPS, da se solidni histološki podtip nesitnostaničnog karcinoma pluća veže uz viši TPS te se može promatrati kao prognostički faktor.^{7,12,13}



Slika 3. Shematski prikaz PD1 i PD-L1 molekule na imunološkim T stanicama, odnosno stanicama raka. IFN γ – interferon gama, TAM – makrofagi vezani uz tumor. Preuzeto iz rada: Marchetti A, Di Lorito A, Buttitta F: Why anti-PD1/PDL1 therapy is so effective? Another piece in the puzzle, J Thorac Dis, 2017;9(12):4863-4866 ¹⁴

1.2.2.1. PD-L1 i imunoterapija

Iako pokušaj razvoja imunoterapije kod malignih tumora seže još iz druge polovice 20.stoljeća, prvi značajni rezultat ovog nastojanja veže se upravo uz terapiju koja se

temelji na prekidu interakcije PDL1 i PD1 receptora. Prvi podržavajući rezultati imunoterapije vežu se upravo uz karcinom pluća, NSCLC, adenokarcinom kao i karcinom pločaste diferencijacije, a kliničke indikacije se stalno šire.^{7,10,11}

2. Cilj ovog rada

Cilj ovog rada jest usporediti postoji li povezanost imunološkog statusa izraženog preko PDL1 statusa i prisutnosti ili odsudstva „driver“ mutacije *ALK* gena u adenokarcinomima pluća.

3. Materijali i metode:

3.1. Uzorci tumorskog tkiva pacijenata s dijagnosticiranim nesitnostaničnim adenokarcinomom pluća

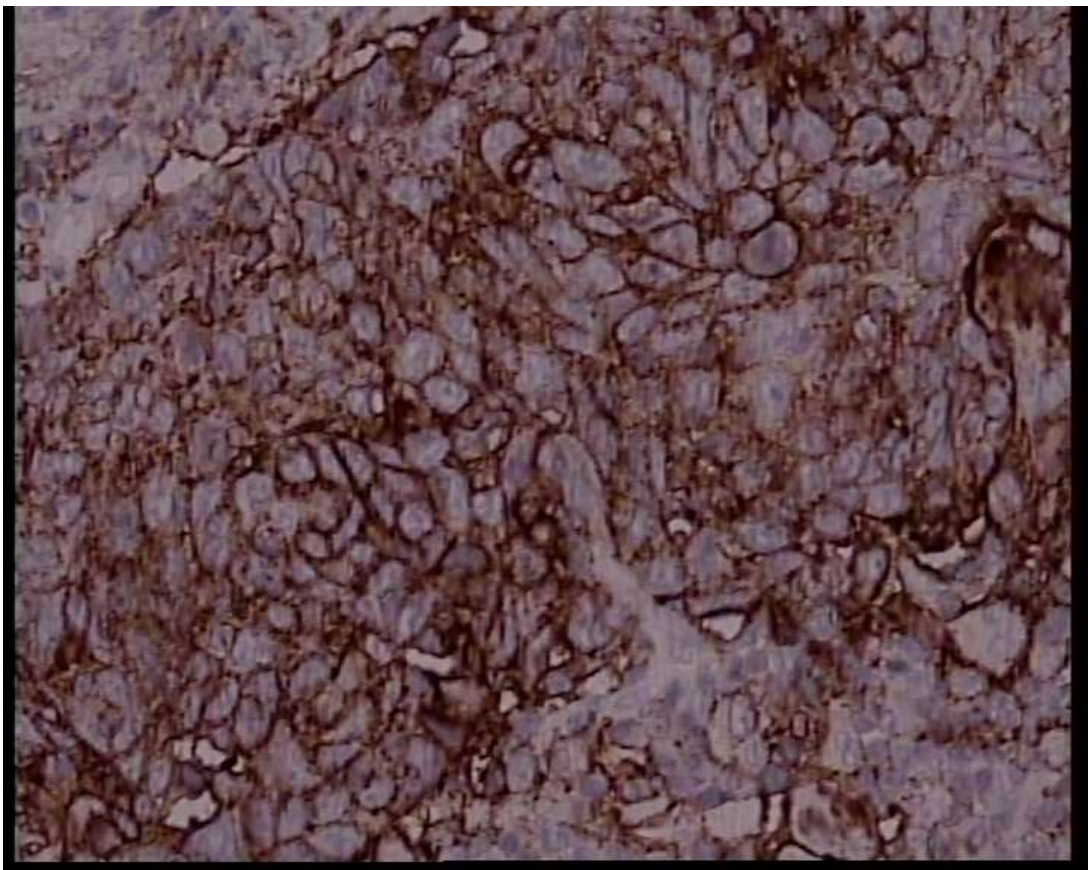
Za potrebe ovog rada uspoređivan je PD-L1 status u ALK pozitivnih i negativnih pacijenata s adenokarcinomom pluća dijagnosticiranih na Kliničkom zavodu za patologiju KBC Zagreb tijekom 2018. i 2019. godine.

U obzir su uzeti parametri: stadij bolesti pri dijagnosticiranju, dob i spol, dok se drugi parametri, poput pušačkog statusa, nisu gledali. Predominantno su pacijenti dijagnosticirani u stadiju III ili IV bolesti, osim tri pacijenta u stadiju I i četiri pacijenta u stadiju II. Srednja je dob pacijenata u trenu dijagnosticiranja u 2018.god 64 ± 10 god ($\pm$ standardna devijacija), a u 2019. god 66 ± 11 .

Uzorak jednog pacijenta, iz 2018.god, koji je bio ALK pozitivan, a kojem zbog nedostatka tumora u preostalom uzorku tkiva u parafinskom bloku nije bilo moguće učiniti testiranje PD-L1 statusa, bio je isključen iz studije, te se u konačnici uspoređivao PD-L1 status u 34 uzoraka ALK pozitivnih tumora.

3.2. Analiza PD-L1 statusa

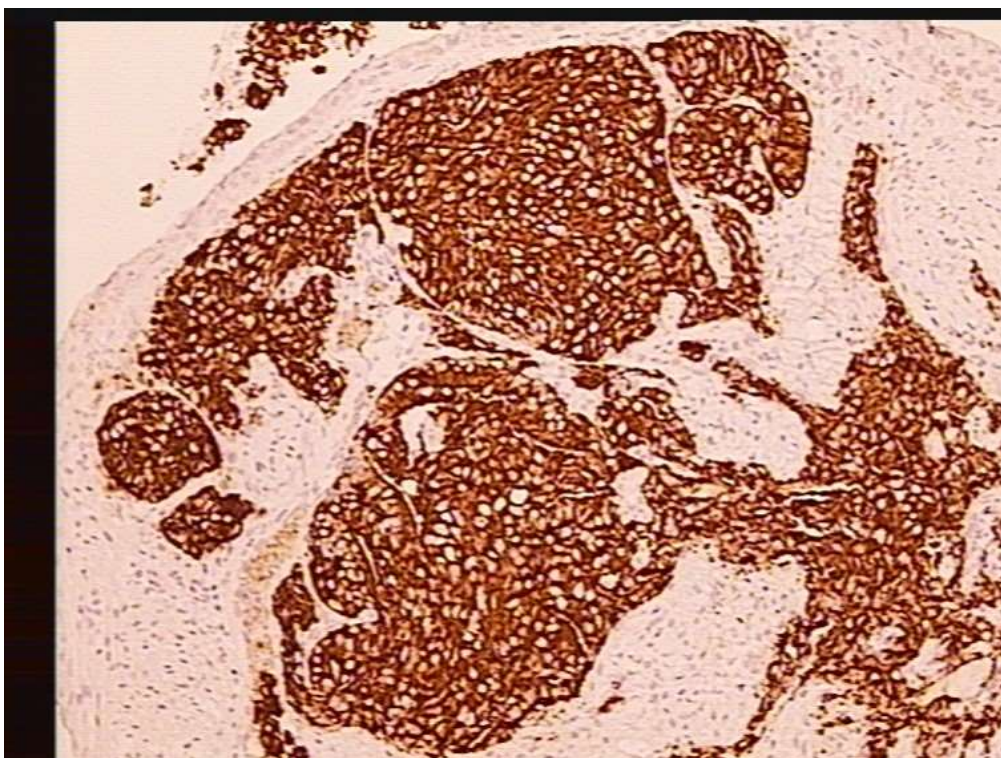
Ekspresija PD-L1 određuje se analizom imunohistokemijskih preparata, a imunohistokemijsko je bojenje tumorskog tkiva moguće različitim platformama. Dvije su prihvaćene kao valjane u analizi PD-L1 statusa tumora pluća: imunohistokemijska reakcija Ventana protutijelom SP 263 te DAKO protutijelom 22-C3. Za uzorke analiziranog tumorskog tkiva, odnosno za očitavanje PD-L1 statusa koristilo se Ventana protutijelo. Za ovo se protutijelo, rezultat u kojem je $<1\%$ tumorskih stanica pozitivno smatra negativnim, dok se rezultat $\geq 1\%$ smatra pozitivnim statusom te se izražava u postocima od deset – 10%, 20%,...100%. Pozitivnom se stanicom smatra ona tumorska stanica čija membrana u cijelosti ili djelomično pokazuje smeđe obojenje.



Slika 4. Prikaz pozitivnog IHK obojenja membrana stanica s prisutnom PDL1 molekulom.

3.3. Analiza ALK statusa

Prisutnost ili odsutnost ALK mutacije analizira se imunohistokemijski koristeći Ventana anti-ALK (D5F3) Rabbit Monoclonal Primary Antibody tvrtke Roche. Kao kontrolno tkivo koristi se crvuljak, a očekuje se pozitivitet u makrofagima. Pozitivnim rezultatom u tumorskom tkivu smatra se žarišno ili difuzno intenzivno tamnosmeđe citoplazmatsko obojenje.



Slika 5. Prikaz pozitivnog IHK obojenja kao potvrda prisutnosti ALK mutacije.

3.4. Obrada podataka

Podaci su se statistički analizirali u Microsoft Excell programu, koristio se Studentov t-test za uspoređivanje dvaju nezavisnih skupina. Negativan PDL1 status se za potrebe statističke analize obilježio kao 0%, dok se za vrijednosti PD-L1 statusa koje su bile izražene u intervalu između rangiranja od po 10% uzela srednja vrijednost intervala (npr. 5-10% je uzeto kao 7,5%).

4. Rezultati

Promatrajući samo imunološki status, tj. PD-L1 status, pacijenti se mogu podijeliti u tri skupine prema postotku pozitivnosti tumorskih stanica: <1% tumorskih stanica čini negativnu grupu pacijenata, 1-49% tumorskih stanica predstavlja pacijente slabo pozitivnog PDL1 statusa te 50% tumorskih stanica naviše čini skupinu pacijenata jako pozitivnog PDL1 statusa.. U 2018. godini bilo je dijagnosticirano 22 pacijenta s prisutnom ALK mutacijom, a u 2019. njih 13, ukupno 35 pacijenata s dijagnozom NSCLC adenokarcinoma u dvogodišnjem razdoblju.

Od 22 pacijenta iz 2018.god, 7 ih je bilo ženskog spola, a preostalih 15 muškog. U 2019. godini dijagnosticirano je 13 pacijenata s prisutnom ALK mutacijom, od toga 4 ženska i preostalih 9 muških pacijenata, ukupno u obje godine 35 uzoraka. Svakom je ALK pozitivnom pacijentu pridružen pacijent istog spola te iste ili slične dobi (u intervalu od ± 5 god), istog stadija bolesti, no bez prisutne ALK mutacije, koji su bili dijagnosticirani u periodu 2018-2019.godine, bez u tom trenu pridruženih podataka o PD-L1 statusu, kako bi izbor bio nasumičan te kako bi se dobio što realniji odnos između ALK i PD-L1 statusa.

Tablica 1. Uzorci iz dvogodišnjeg razdoblja razvrstani prema spolu, ALK statusu i PDL1 statusu izraženi preko TPS razdiobe.

SPOL	ALK pozitivni			ALK negativni		
	TPS<1%	TPS 1-49%	TPS $\geq$ 50%	TPS<1%	TPS 1-49%	TPS $\geq$ 50%
Muški	9	8	7	12	5	7
ženski	5	3	2	4	1	5

Za 2018. rezultati su sljedeći: u skupini ALK pozitivnih pacijenata, šest je pacijenata imalo jako pozitivan nalaz, odnosno s PD-L1 statusom većim od 50% pozitivnih tumorskih

stanica, sedam slabo pozitivan nalaz, odnosno status između 1-49% pozitivnih stanica te osam negativnih, odnosno PD-L1 status s manje od 1 % pozitivnih tumorskih stanica.

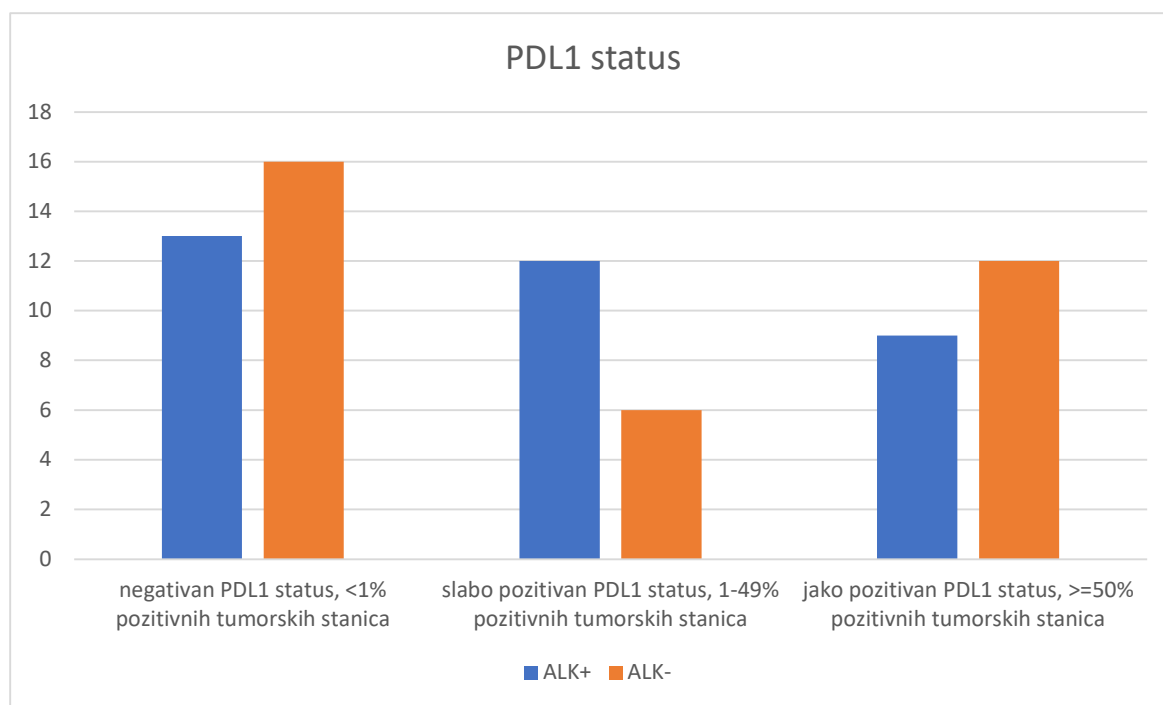
U kontrolnoj skupini pacijenata, odnosno pacijenata koji su ALK negativni, 7 uzoraka bilo je jako pozitivnog PDL1 statusa, 5 slabo pozitivnog, tj. 1-49% pozitivnih tumorskih stanica te preostalih 9 negativnog PDL1 statusa, odnosno <1% pozitivnih tumorskih stanica.

Kod ALK pozitivnih pacijenta dijagnosticiranih tijekom 2019.god bila su tri pacijenta s jako pozitivnim statusom, odnosno s više od 50% pozitivnih tumorskih stanica, četiri slabo pozitivna PDL1 statusa, odnosno s pozitivitetom u 1-49% stanica te ostalih šest negativnih statusa, odnosno, manje od 1% pozitivnih tumorskih stanica u uzorku. U kontrolnoj skupini nalazi se pet pacijenata s jako pozitivnim PDL1 statusom, jedan pacijent sa slabo pozitivnim statusom te sedam njih s negativnim statusom.

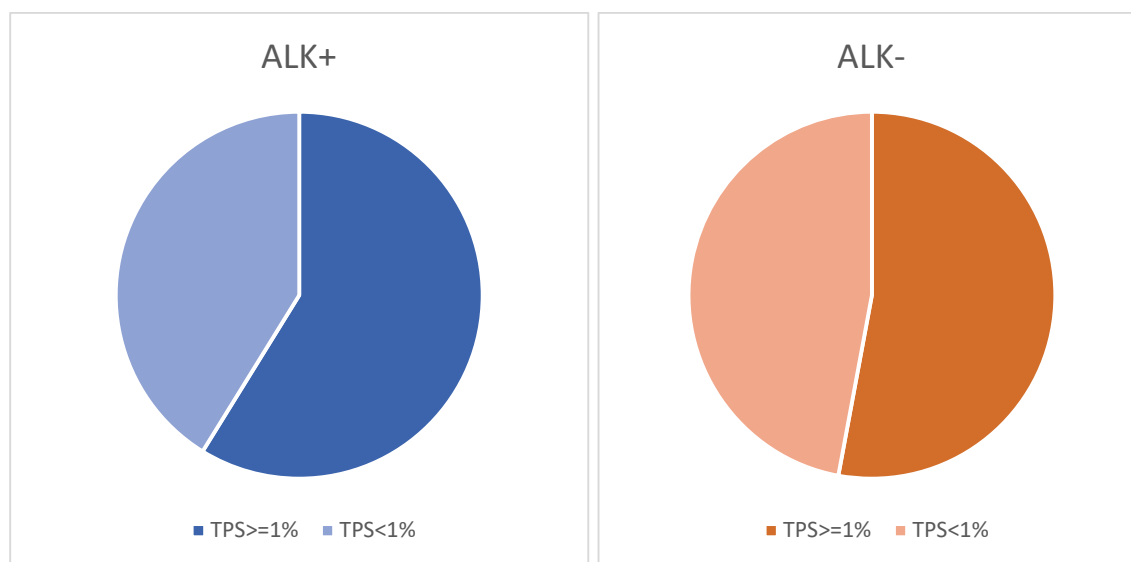
Zbirno, kod 34 pacijenata koji su ALK pozitivni devet ih je imalo jako pozitivan PD-L1 status, 11 slabo pozitivnih te 14 negativnih (Tablica 2, Graf 1).

U kontrolnoj grupi ALK negativnih pacijenata, istog stadija bolesti, istog spola i iste dobi ili ± 5 god razlike, dvanaest ih je imalo jako pozitivan PDL1 status, šest slabo pozitivan te ostalih šesnaest negativan PDL1 status (Tablica 1, Graf 1).

Dobivena je vrijednost t testa 0,675081, a p-vrijednost iznosi 0,508347, odnosno veća je od 0,05, što znači kako ne postoji statistički značajna razlika između ispitivanih skupina (Tablica 2).



Graf 1. Prikaz PDL1 statusa prikazanog u 3 skupine: negativni PDL1 status, slabo pozitivni i jako pozitivni PDL1 status prikazan preko TPS razdiobe.



Graf 2. Udio pacijenata s PD-L1 pozitivnim (TPS $\geq 1\%$) i negativnim (TPS $< 1\%$) statusom u ALK pozitivnoj, odnosno negativnoj skupini iz dvogodišnjeg razdoblja.

Tablica 2. Uzorci razvrstani prema ALK statusu i PDL1 statusu izraženom preko TPS razdiobe u periodu 2018/2019 god.

ALK	TPS $\geq$ 1%	TPS<1%	TPS $\geq$ 50%	TPS<50%	p-vrijednost*
Pozitivni	20	14	9	25	0,508347
negativni	18	16	12	22	

*izračunato koristeći Studentov t-test

5. Rasprava

S obzirom na sve veću incidenciju pacijenata s NSCLC, osobito adenokarcinom te, ako se uzme u obzir da je prvenstveno riječ o mlađim ženama, nepušačicama, često majkama s malom djecom, a istovremeno dostupnim ciljanim terapijama, izuzetno je važna analiza prediktivnih biomarkera kako bi pacijenti dobili najučinkovitiju terapiju te kako bi vrijeme preživljenja bilo što duže, a kvaliteta života što bolja.

Prema aktualnim smjernicama ESMA te Američkog torakalnog društva patologa obavezno je automatsko i refleksno analiziranje EGFR, ALK I ROS1 statusa te PDL1 statusa, a preporučena je analiza i drugih mutacija koje se mogu očekivati kod karcinoma pluća u oko 1% adenokarcinoma pluća ili manje od 1%. Interesantno je proučavati odnos signalizacije tumora, odnosno driver mutacija i imunološkog statusa tumora, odnosno povezanost signalizacije potrebne za rast tumora i tumorskog izbjegavanja imunološkog odgovora.

Dobiveni rezultat ovog rada ukazuje kako ne postoji statistički značajna razlika između dvije skupine pacijenata, odnosno ne postoji zavisnost imunološkog statusa izraženog preko PD-L1 statusa te prisutne ili neprisutne ALK mutacije. Dosadašnji radovi pokazuju nekonzistentne rezultate, jedni ukazuju na povezanost, dok drugi potvrđuju neovisnost PD-L1 statusa te ALK statusa ^{7,12,13,15,16,17}. Na rezultat koji smo mi dobili, mogla su utjecati dva elementa; odabir pacijenata kontrolne skupine, naime oni su se odabirali nasumično kad je riječ o PD-L1 statusu, odnosno moglo se naći više odgovarajućih parova prema spolu,

dobi i stadiju bolesti, te bi se odabirom drugih pacijenata, koji potencijalno imaju drukčiji PD-L1 status, možda dobio i drukčiji odnos PD-L1 i ALK statusa. Također, treba uzeti u obzir da je broj od 35 pacijenata relativno malen te bi rezultati bili precizniji na većem uzorku pacijenata.

Ovaj rezultat, koji pokazuje da je riječ o neovisnim čimbenicima, zapravo je logičan jer su signalizacija tumora i odnos tumora prema imunološkom sustavu domaćina dvije odvojene kategorije postojanja tumora.

6. Zaključak

Ne postoji statistički značajna razlika PD-L1 statusa između skupina pacijenata s prisutnom ALK mutacijom i bez prisutne ALK mutacije, odnosno PD-L1 status je neznatno različit u tim dvjema skupinama. Na temelju rezultata zaključuje se da ne postoji ovisnost između pojave ekspresije PD-L1 molekule na tumorskim stanicama adenokarcinoma pluća i prisutnosti, tj. odsutnosti ALK mutacije kao jednog od načina signalizacije tumora.

7. Zahvale:

Zahvala mentorici ovog diplomskog rada, doc.dr.sc. Lovorki Batelji-Vuletić. Također, zahvala dr.sc. Gordani Bubanović, dipl.ing.mol.biol., na pomoći prilikom prikupljanja podataka za potrebe ovog rada te svim zaposlenicima Laboratorija za molekularnu patologiju i cijelom Zavodu za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, koji su me prihvatili kao svog člana.

8. Literatura:

- ¹ Inamura K: Clinicopathological Characteristics and Mutations Driving Development of Early Lung Adenocarcinoma: Tumor initiation and progression, *Int J Mol Sci*, 2018 Apr 23;19(4):1259
- ² Kulawik-Domagala J: New Frontiers for Molecular Pathology, *Front Med*, 2019, 6:284
- ³ Šekerija M, Bubanović Lj, Novak P, Veltruski J, Glibo M, Stravinoha M, Sarajlić G: Registar za rak Republike Hrvatske, Incidencija raka u Hrvatskoj 2017, Bilten 42, Zagreb 2020
- ⁴ Osmani L, Askin F, Gabrielsen E, Kay Li Q: Current WHO Guidelines and the Critical Role of Immunohistochemical Markers in the Subclassification of Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC). Moving from Targeted Therapy to Immunotherapy., *Semin Cancer Biol*, 2018 Oct: 52(Pt 1): 103-109
- ⁵ Chu QS: Targeting non-small cell lung cancer: driver mutation beyond epidermal growth factor mutation and anaplastic lymphoma kinase fusion, *Ther Adv Med Oncol* 2020; 12
- ⁶ Cai Y et al: Heterogeneous Components of Lung Adenocarcinomas Confer Distinct EGFR Mutation and PD-L1 Expression, *BMC Cancer*, 2020; 20:148
- ⁷ Wu J, Sun W, Wang H, Huang X, Wang X, Jiang W et al: The correlation and overlaps between PD-L1 expression and classical genomic aberrations in Chinese lung adenocarcinoma patients: a single center case series, *Cancer Biol Med*, 2019; 16:811-21
- ⁸ Du X, Shao Y, Qin H-F et al: *ALK*-rearrangement in non-small-cell lung cancer (NSCLC), *Thoracic Cancer* 9 (2018), 423-430
- ⁹ Karachaliou N, Rosell R, Morales-Espinosa D, Viteri S: Systemic treatment in EGFR-ALK NSCLC patients: second line therapy and beyond, *Expert Rev Anticancer Ther*, 2014;14(7):807-15

- ¹⁰ Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, Ranger-Moore J, Jansson M, Kulangara K et al: PD-L1 immunohistochemistry assays for lung cancer: results from phase 1 of the blueprint PD-L1 IHC assay comparison project, *J Thorac Oncol* (2017), 12:208-22
- ¹¹ Dietel M, Savelov N, Salanova R, Micke P, Bigras G, Hida T et al: Real- world prevalence of programmed death ligand 1 expression in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: the global, multicenter EXPRESS study, *Lung Cancer* (2019), 134:174-9
- ¹² Qin Y, Jiang L, Yu M, Li Y, Zhou X, Wang Y et al: PD-L1 expression is a promising predictor of survival in patients with advanced lung adenocarcinoma undergoing pemetrexed maintenance therapy, *Sci Rep* 2020 Sep 30; 10(1):16150
- ¹³ Chen Q, Fu YY, Yue QN, Wu Q, Tang Y, Wang WY et al: Distribution of PD-L1 expression and its relationship with clinicopathological variables: an audit from 1071 cases of surgically resected non-small cell lung cancer, *Int J Clin Exp Pathol* 2019;12(3):774-786
- ¹⁴ Marchetti A, Di Lorito A, Buttitta F: Why anti-PD1/PDL1 therapy is so effective? Another piece in the puzzle, *J Thorac Dis*, 2017;9(12):4863-4866
- ¹⁵ Lee SE, Kim YJ, Sung M, Lee MS, Han J, Kim HK et al: Association with PD-L1 Expression and Clinicopathological Features in 1000 Lung Cancers: A Large Single-Institution Study of Surgically Resected Lung Cancers with a High Prevalence of *EGFR* Mutation, *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 4794
- ¹⁶ Rangachari D, VanderLaan PA, Shea M, Le Xiuning, Huberman MS, Kobayashi SS et al: Correlation between classic driver oncogene mutations in *EGFR*, *ALK*, or *ROS1* and 22C3-PD-L1 $\geq 50\%$ expression in lung adenocarcinoma, *J Thorac Oncol*, 2017; 12(5): 878-883
- ¹⁷ Krawczyk P, Jarosz B, Kucharczyk T, Grenda A, Reszka K, Pankowski J et al: Immunohistochemical assays incorporating SP142 and 22C3 monoclonal antibodies for detection of PD-L1 expression in NSCLC patients with known status of *EGFR* and *ALK* genes, *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, (No. 38): 64283-64293

9. Životopis:

Osobni podaci:

Ime i prezime: Sara Hrg

Datum i mjesto rođenja: 05.04.1997., Zagreb

e-mail adresa: sara.hrg@student.mef.hr, sara.bezmek@gmail.com

Obrazovanje:

2003-2011. OŠ Ivana Perkovca, Šenkovec

2011-2015. XV gimnazija Zagreb, matematički smjer

2015-danas Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Studentske aktivnosti:

Demonstrator na Zavodu za anatomiju kroz dvije akademske godine (2016/17 te 2017/18)

Suradnja s prof.dr.sc. Svenom Seiwerthom u pisanju znanstvenog rada o pigmentiranim promjenama kože

Aktivno sudjelovanje u kongresu CROSS

Strani jezici:

Aktivno korištenje u čitanju, pisanju, slušanju i govorenju engleskog jezika. Položeni stupanj B2 poznavanja jezika iz francuskog i ruskog jezika.

Profesionalni interesi:

Patologija