

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BERRAK HÜCRELİ RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA
HİSTOPATOLOJİK VERİLER, PD-L1 ANALİZİ VE PD-L1
KLONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ümmühan TURALI

TRABZON - 2024

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BERRAK HÜCRELİ RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA
HİSTOPATOLOJİK VERİLER, PD-L1 ANALİZİ VE PD-L1
KLONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ümmühan TURALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Sevdegül AYDIN MUNGAN**

TRABZON - 2024

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini paylaşarak bana yardımcı olan saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Sevdegül AYDIN MUNGAN'a,

Eğitim sürecinde bilgi, beceri ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Ümit ÇOBANOĞLU, Prof. Dr. Şafak ERSÖZ, Doç. Dr. İsmail SAYGIN, Dr. Öğr. Üyesi Zeynep SAĞNAK YILMAZ, Dr. Öğr. Üyesi Zeynep TÜRKMEN USTA ve Dr. Öğr. Üyesi Gizem TEOMAN'a,

Tez yazım ve hazırlama sürecinde yardım ve desteğini esirgemeyen sevgili arkadaşım Uzm. Dr. Müşerref Müge USTAOĞLU başta olmak üzere aynı çalışma ortamını paylaştığım değerli asistan arkadaşlarım Rümeyza Beyzanur GÜLÇEBİ, Elif Aybala ŞİBAL, Yakup Kadri YARALI, Melisa Berna YAMAK, Kübra SARAL, Zeynep Gözde Çelik, Nayer ALTINTEPE ve Sena SERDAROĞLU'na,

Eğitim sürem boyunca birlikte çalıştığım tüm teknisyen, sekreter ve personellerimize,

Tez çalışmamın analitik sürecine destek veren Dr. Behiye ŞAHBAZ'a,

Tez çalışmamın finansal destekçisi olan KTÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine,

Beni büyütüp bugünlere getirirken hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan canım annem Neriman TURALİ'ye, hayatım boyunca her zaman en büyük destekçim olan sevgili ablam Fatma ÖZDEMİR'e, desteğini her zaman hissettiğim sevgili abim Adnan TURALİ, yengem Fatma TURALİ ve eniştem Adem ÖZDEMİR'e, hayatımın belki de en büyük neşesi olan sevgili yeğenlerime

En içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ümmühan TURALİ

ÖZET

BERRAK HÜCRELİ RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA HİSTOPATOLOJİK VERİLER, PD-L1 ANALİZİ VE PD-L1 KLONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Renal hücreli karsinom (RHK) erişkin kanserlerinin %2-3'ünü, renal malignitelerin ise %80-90'ını oluşturur. RHK hastalarının %20-30'u tanı anında metastatik hastalığa sahiptir ve 5 yıllık sağkalım oranı %11-20'dir. Berrak hücreli renal hücreli karsinom (BHRHK) en sık görülen RHK tipidir. Tümör hücreleri tarafından üretilen PD-L1, T lenfositlerin yüzeyindeki PD-1'e bağlanması sonucu tümör spesifik T lenfosit aracılı bağışıklığı inhibe eder ve böylece tümör hücrelerinin konak bağışıklık sisteminden kaçmasına olanak sağlar. PD-L1'e karşı hedefe yönelik monoklonal antikorların kullanımından sonra antitümöral yanıtın güçlendiği gözlemlenmiştir. PD-L1'in prognostik bir belirteç ve olası bir terapötik hedef olarak rolünü araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur.

Çalışmamıza Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivine ait 2020-2023 yılları arasında, parsiyel veya radikal nefrektomi materyallerinden BHRHK tanısı alan toplam 107 vaka dahil edilmiştir. PD-L1 SP263 ve 22C3 klonları ile olgulara ait PD-L1 ekspresyon durumu değerlendirilmiş olup ekspresyonun klonlar arası ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi incelenmiştir.

Çalışmamızda PD-L1 SP263 ve 22C3 klonlarına ait ekspresyon değerleri arasında orta derecede uyum saptanmıştır. Lenf nodu metastazı bulunan vakalarda PD-L1 pozitiflik oranı hem daha yüksek hem de istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Her iki klonla yapılan analizlerde 58 yaş altı, sarkomatoid/rabdoid diferansiyasyon ve tümör nekrozu gösteren vakalarda PD-L1 pozitiflik oranı daha yüksektir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Çalışmamız PD-L1 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı gibi olumsuz prognostik faktörler arasında anlamlı korelasyon olabileceğini desteklemektedir. Bulgularımız literatürle kısmen uyumludur. Daha güvenilir sonuçlar elde etmek için farklı PD-L1 klonları ve platformlar ile gerçekleştirilecek daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

SUMMARY

HISTOPATHOLOGICAL DATA, PD-L1 ANALYSIS AND COMPARISON OF PD-L1 CLONES IN CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMAS

Renal cell carcinoma (RCC) accounts for 2-3% of adult cancers and 80-90% of renal malignancies. 20-30% of RCC patients have metastatic disease during the time of diagnosis and the 5-year survival rate is 11-20%. Clear cell renal cell carcinoma (CCRCC) is the most common histologic type of RCC. PD-L1 produced by tumor cells inhibits tumor-specific T lymphocyte-mediated immunity by binding to PD-1 on the surface of T lymphocytes, thus allowing tumor cells to escape the host immune system. Enhanced antitumoral response has been observed after the use of monoclonal antibodies targeting PD-L1. There are numerous studies investigating the role of PD-L1 as a prognostic marker and a possible therapeutic target.

A total of 107 cases diagnosed with CCRCC from partial or radical nephrectomy materials between 2020 and 2023 belonging to the archives of the Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Medical Pathology were included in this study. PD-L1 expression status of the cases was evaluated with PD-L1 SP263 and 22C3 clones immunohistochemically, and the relationship between expression and clinicopathological parameters was examined.

In this study, moderate agreement was found between the expression values of PD-L1 SP263 and 22C3 clones. In cases with lymph node metastasis, the PD-L1 positivity rate was found to be both higher and statistically significant. In the analyses performed with both clones, the PD-L1 positivity rate was higher in cases under the age of 58, with sarcomatoid/rhabdoid differentiation and tumor necrosis, but this difference was not found to be statistically significant.

Our study supports that there may be a significant correlation between PD-L1 expression and adverse prognostic factors such as lymph node metastasis. Our findings are partially consistent with the literature. Larger-scale studies with different PD-L1 clones and platforms are needed to obtain more reliable results.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
RESİMLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Böbrek Anatomisi	2
2.2. Böbrek Embriyolojisi ve Histolojisi	3
2.3. Renal Hücreli Tümörler	4
2.3.1. Epidemiyoloji.....	4
2.3.2. Etiyoloji	4
2.3.3. Sınıflandırma	6
2.3.4. Evreleme	6
2.4. Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom.....	7
2.4.1. Klinik Özellikler	7
2.4.2. Epidemiyoloji ve Etiyoloji.....	8
2.4.3. Makroskopi	8
2.4.4. Histopatoloji.....	8
2.4.5. Tanısal Moleküler Patoloji.....	9
2.4.6. Ayırıcı Tanı ve İmmünofenotip	9
2.4.7. Prognoz ve Sağkalım	10
2.5. Renal Hücreli Karsinomlarda Tümör Mikroçevresi ve İmmün Kontrol Noktaları	10
2.6. Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinomların Tedavisinde İmmün Kontrol Noktası İnhibitörlerinin Yeri	15
3. MATERYAL VE METOD	17
3.1. Olgu Seçimi	17
3.2. İmmünohistokimyasal İnceleme ve Değerlendirme	17

3.3. <i>In Silico</i> Değerlendirme	19
3.4. İstatistiksel Analiz.....	19
3.5. Finansal Destek ve Etik Kurul	19
4. BULGULAR.....	20
4.1. Genel Bulgular	20
4.2. İmmünohistokimyasal Değerlendirme Sonuçları	24
4.2.1. PD-L1 SP263 Klonu ile Yapılan Değerlendirme Sonuçları	24
4.2.2. PD-L1 22C3 Klonu ile Yapılan Değerlendirme Sonuçları.....	25
4.3. PD-L1 SP263 ve 22C3 Klonlarının Karşılaştırılması.....	26
4.3.1. PD-L1 SP263 ve 22C3 Klonlarına Ait TPS Değerlerinin Karşılaştırılması	26
4.3.2. PD-L1 SP263 ve 22C3 Klonlarına Ait CPS Değerlerinin Karşılaştırılması	29
4.4. PD-L1 Ekspresyonunun Demografik ve Histopatolojik Veriler ile Karşılaştırılması	30
4.4.1. PD-L1 SP263 klonu TPS Değerleri ile Demografik- Histopatolojik Verilerin Karşılaştırılması.....	30
4.4.2. PD-L1 SP263 klonu CPS Değerleri ile Demografik- Histopatolojik Verilerin Karşılaştırılması.....	35
4.4.3. PD-L1 22C3 klonu TPS Değerleri ile Demografik- Histopatolojik Verilerin Karşılaştırılması.....	39
4.4.4. PD-L1 22C3 klonu CPS Değerleri ile Demografik- Histopatolojik Verilerin Karşılaştırılması.....	44
4.5. <i>In Silico</i> Değerlendirme Sonuçları.....	50
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	79
7. KAYNAKLAR	81

KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC	: Amerikan Kanser Birliği Komitesi
BHRHK	: Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom
CPS	: Kombine pozitif skor
CTL	: Sitotoksik T lenfosit
CTLA-4	: Sitotoksik T lenfosit antijeni-4
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FDA	: Food and Drug Administration/Gıda ve İlaç İdaresi
H&E	: Hematoksilen&Eozin
IFN α	: İnterferon-Alfa
IFN-γ	: İnterferon-Gama
IL	: İnterlökin
ISUP	: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği
MHC	: Majör doku Uygunluk Kompleksi
mTOR	: Rapamisin Memeli Hedefi
NK	: Doğal Katil/Natural Killer
PD-1	: Programlanmış Ölüm Proteini-1
PD-L1	: Programlanmış hücre ölümü ligandı-1
PD-L2	: Programlanmış hücre ölümü ligandı-2
RHK	: Renal Hücreli Karsinom
TCR	: T Hücre Reseptör Kompleksi
TGF-β	: Transforme Edici Büyüme Faktörü- β
TMA	: Doku Mikroarray
TMÇ	: Tümör Mikroçevresi
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör- α
TPS	: Tümör Proporsiyon/Oran Skoru
Treg	: Düzenleyici/Regülatuar T
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VEGFR	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü
VHL	: von Hippel-Lindau

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. DSÖ 5. Baskı Renal Hücreli Tümörler Sınıflaması	6
Tablo 2. Böbrek tümörlerinin patolojik evrelemesi (AJCC 8. Baskı).....	7
Tablo 3. BHRHK’da DSÖ/ISUP Derecelendirme Sistemi	9
Tablo 4. Olguların Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı	20
Tablo 5. Olguların Spesmen Tipi ve Tümör Lateralite-Lokalizasyonuna Göre Dağılımı.....	20
Tablo 6. Olguların Tümör Çapı ve Fokaliteye Göre Dağılımı	21
Tablo 7. Olguların Nükleer Dereceye Göre Dağılımı	21
Tablo 8. Olguların Tümör Nekrozu, Sarkomatoid ve Rabdoid Diferansiyasyon Varlığına Göre Dağılımı	21
Tablo 9. Olguların Lenfovasküler İnvazyon ve Venöz Tümör Trombüs Varlığına Göre Dağılımı.....	22
Tablo 10. Olguların İnvazyon Durumuna Göre Dağılımı	22
Tablo 11. Olguların Cerrahi Sınır Durumuna Göre Dağılımı	22
Tablo 12. Olguların Lenf Nodu Metastaz Durumuna Göre Dağılımı	23
Tablo 13. Olguların Uzak Metastaz Durumuna Göre Dağılımı	23
Tablo 14. Olguların Tümör T Evresine Göre Dağılımı	23
Tablo 15. Olguların PD-L1 SP263 Klonuna Göre Kategorize TPS Dağılımları	24
Tablo 16. Olguların PD-L1 SP263 Klonuna Göre Kategorize CPS Dağılımları	25
Tablo 17. Olguların PD-L1 22C3 Klonuna Göre Kategorize TPS Dağılımları	25
Tablo 18. Olguların PD-L1 22C3 Klonuna Göre Kategorize CPS Dağılımları	26
Tablo 19. PD-L1 SP263 ve 22C3 Klonlarına Ait TPS Değerlerinin Karşılaştırılması	27
Tablo 20. SP263 ve 22C3 Klonlarına Ait TPS Değerleri Çapraz Tablosu.....	28
Tablo 21. PD-L1 SP263 ve 22C3 Klonlarına Ait CPS Değerlerinin Karşılaştırılması	29
Tablo 22. SP263 ve 22C3 Klonlarına ait CPS Değerleri Çapraz Tablosu	30
Tablo 23. PD-L1 SP263 klonu TPS Değerleri ile Demografik-Histopatolojik Verilerin Karşılaştırılması	34
Tablo 24. PD-L1 SP263 klonu CPS Değerleri ile Demografik-Histopatolojik Verilerin Karşılaştırılması	38
Tablo 25. PD-L1 22C3 klonu TPS Değerleri ile Demografik-Histopatolojik Verilerin Karşılaştırılması	43

Tablo 26. PD-L1 22C3 klonu CPS Değerleri ile Demografik-Histopatolojik Verilerin Karşılaştırılması	47
--	----



ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Böbrek Anatomisi	3
Şekil 2. T lenfosit Antijen Sunumu ve Hücreler Arası Bağlantılar	12
Şekil 3. <i>cBioPortal</i> Veri Tabanındaki ‘‘Böbrek Renal Berrak Hücreli Karsinom’’ (TCGA, Firehose Legacy) Veri Seti Kullanılarak Yapılan <i>in silico</i> Çalışma Sonucu	50



RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa No
Resim 1. 2 BHRHK Olgusuna Ait H&E Görüntüleri (x200).....	48
Resim 2. 2 BHRHK Olgusunda PD-L1 SP263 Klonuyla Neoplastik Hücrelerde Membranöz Ekspresyon (x200)	48
Resim 3. 2 BHRHK Olgusunda PD-L1 22C3 klonuyla Neoplastik Hücrelerde Membranöz Ekspresyon (x200)	48
Resim 4. Tümör İnfilte Eden İmmün Hücreler İçeren BHRHK Olgusuna Ait H&E Görüntüleri (x200)	49
Resim 5. BHRHK Olgusunda PD-L1 SP263 (Sol, x400) ve 22C3 (sağ, x200) Klonlarıyla İmmün Hücrelerde Ekspresyon.....	49
Resim 6. Kontrol Tonsil Dokusunda PD-L1 SP263 (Sol, x200) ve 22C3 (Sağ, x200) Klonlarıyla Ekspresyon.....	49

1. GİRİŞ VE AMAÇ

RHK erişkin kanserlerinin %2-3'ünü, renal malignitelerin ise %80-90'ını oluşturur (1). Erkeklerde en sık görülen 7. kadınlarda ise 10. kanserdir (2). RHK hastalarının %20-30'u tanı anında metastatik hastalığa sahiptir ve 5 yıllık sağkalım oranı %11-20'dir. Lokalize hastalık nedeniyle tedavi edilen hastaların %25-30'u takip sırasında metastatik hastalık geliştirir (3,4). BHRHK %60-75'lik oran ile en sık görülen RHK tipini oluşturur (5).

PD-1, CTLA-4 gibi immün kontrol noktaları, periferik T lenfositlerin toleransının devamını sağlayarak otoimmüniteyi önler ve akut-kronik enfeksiyon esnasında aşırıya kaçan enflamasyonu baskılar (6). Yapılan çalışmalarda RHK dahil olmak üzere çeşitli malignitelerde tümör hücrelerinde anormal PD-L1 ekspresyonunu varlığı gösterilmiştir (7). Tümör hücreleri tarafından üretilen PD-L1, T lenfositlerin yüzeyindeki PD-1'e bağlanması sonucu T hücre apoptozunu indükleyerek, sitokin üretimini bozarak ve aktive T hücrelerinin sitotoksitesini azaltarak tümör spesifik T lenfosit aracılı bağışıklığı inhibe eder ve böylece tümör hücrelerinin konak bağışıklık sisteminden kaçmasına olanak sağlar (5,8). PD-L1, sitotoksik T lenfositlerin negatif bir düzenleyicisi olarak incelenmiş ve PD-L1'e karşı hedefe yönelik monoklonal antikörlerin kullanımından sonra antitümöral yanıtın güçlendiği gözlemlenmiştir. Bu bulgular PD-L1'in prognostik bir belirteç ve olası bir terapötik hedef olarak rolünün araştırılmasının temelini oluşturmuştur (9). Günümüzde PD-1 ve PD-L1 antikörleri FDA tarafından metastatik RHK'larda standart ikinci basamak tedavi olarak, orta-yüksek riskli metastatik RHK'larda birinci basamak tedavi olarak onaylanmıştır (10).

Literatürde RHK'larda PD-L1'in prognostik ve prediktif biyobelirteç olarak değerine yönelik birçok çalışma mevcut olup tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonunun kötü prognoz, agresif hastalık, düşük sağkalım ve kansere özgü artmış mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (5,11).

Çalışmadaki amacımız, BHRHK'larda immünohistokimyasal olarak iki farklı klon ile PD-L1 ekspresyon durumunu analiz ederek hem klonlar arası ekspresyon verilerini karşılaştırmak hem de ekspresyon durumunun klinikopatolojik verilerle ilişkisini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

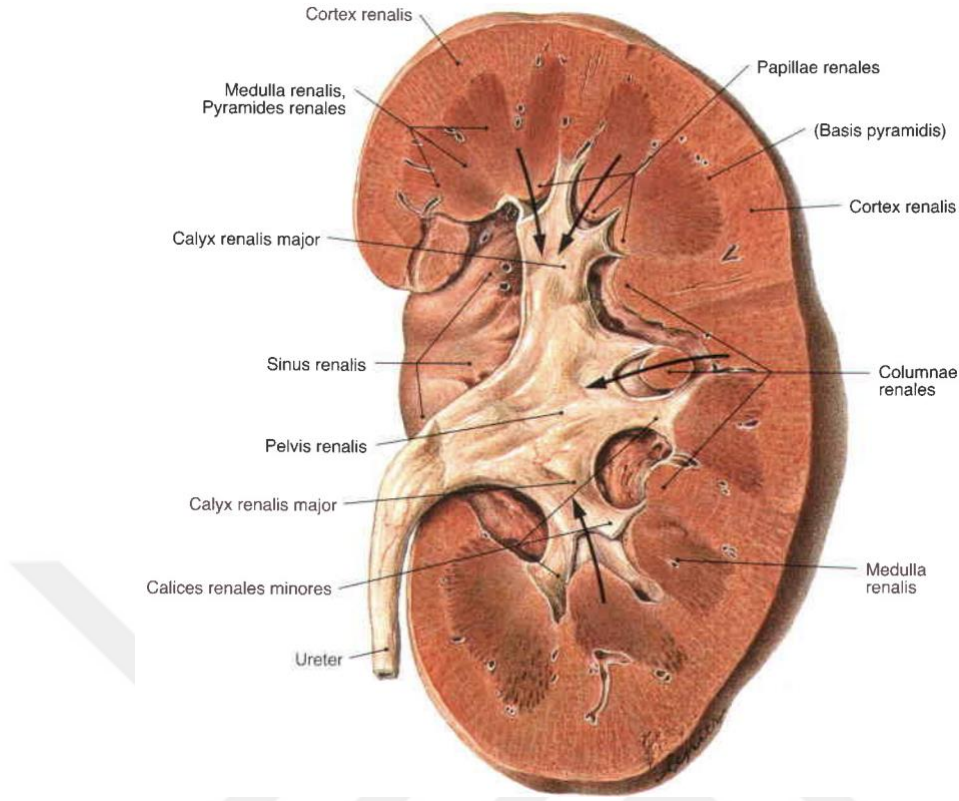
2.1. Böbrek Anatomisi

Böbrekler T12 ile L3 vertebra seviyeleri arasında yerleşimli retroperitoneal organlardır. Böbrekler dışta fibröz bir kapsül ve gerato fasya ile çevrilidir. Her bir böbrek kadınlarda yaklaşık 115-155 gram, erkeklerde ise yaklaşık 125-170 gram ağırlığında olup ortalama 11-12 cm uzunluk 5-7 cm genişliktedir (12).

Böbrek temel olarak korteks, medulla ve toplayıcı sistemden oluşmaktadır. Her böbreğin orta iç kısmında üreter, sinirler, vasküler ve lenfatik yapıların giriş-çıkış yaptığı hilus bulunur. Korteks 1,2-1,5 cm kalınlıktaki dış kısmı oluşturmakta olup medulla arasına girerek Bertini kolonlarını oluşturur.

Medulla iç kısımdaki piramit biçimli yapıları oluşturur. İç ve dış medulla olarak ikiye ayrılır. İç medulla böbrek papillasından oluşur ve papillanın tepesi pelvikaliksiyel sistem içine uzanmaktadır. Papilla, nefronlarda oluşan idrarı atılmak üzere böbrek kalikslerine taşıyan toplayıcı duktus demetidir. Böbrekte her biri Bertini kolonları ile ayrılan ortalama 8-11 adet papilla bulunur. Bir piramit ve Bertini kolonu birlikte bir böbrek lobunu oluşturur ve her böbrekte ortalama 14 lob bulunmaktadır (13).

Toplayıcı sistemde papiller uçları çevreleyen 9-11 adet huni şeklinde minör kaliks bulunur. Minör kaliksler birleşerek majör kaliksleri ve major kaliksler de birleşerek renal pelvisi oluşturur. Renal pelvis ise üretere açılır (14).



Şekil 1. Böbrek Anatomisi (15)

2.2. Böbrek Embriyolojisi ve Histolojisi

Böbrekler mezodermden gelişir. İntrauterin hayatta sırasıyla pronefroz (3. haftaya kadar), mezonefroz (25. gün – 3. ay) ve metanefroz olarak üç boşaltım sistemi gelişir. Metanefroz böbreği oluşturur. Yedinci haftadan itibaren toplayıcı tübüller ve nefronlar paralel olarak gelişir. Üreterik tomurcuk, böbrek pelvisi ve minör kaliksler ile toplayıcı duktusları oluşturur. Metanefrik mezenkimden nefronlar oluşur. Nefronogenezis 22-36. hafta arasındadır. 36. haftadan sonra yeni nefron gelişmeden yalnızca tübülointerstisyel alan gelişir (16).

Böbreğin en küçük fonksiyonel ünitesi nefrondur. Nefronların %85'i kortikal yerleşimli, %15'i jukstamedüller yerleşimlidir. Nefron, glomerül ve tübüllerden oluşur. Glomerül ise kapillerler, mezengium ve Bowman kapsülünün visseral yaprağını oluşturan podositler olmak üzere üç ana bileşenden meydana gelir (13).

Korteks glomerüller, proksimal ve distal kıvrımlı tübüller ve damarlar içerir. Proksimal kıvrımlı tübüller kortekste görülen tübüllerin büyük çoğunluğunu oluşturur.

Proksimal kıvrımlı tübüller yoğun mitokondri içeriğinden dolayı daha eozinofiliktir, daha bol sitoplazma içerir ve distal tübüller ile kıyaslandığında tübül başına daha az hücre içerir.

Medulla korteksin altında yer alır ve piramitlerden oluşur. Böbrek medullasında kortekse doğru medüller ışınlar izlenir. Proksimal ve distal düz tübüller ve toplayıcı duktuslar medüller ışınlarda bulunur. Medüller piramitlerin tabanı kortikomedüller bileşkedir. Piramitlerin uç kısımları ise minör kalikslere doğru açılır. Dış medulla, proksimal düz tübüller ve toplayıcı duktusların uç kısımlarını içerir. İç medullada ise henle kulpunun inen ince kısmı ve toplayıcı duktuslar bulunur (17).

2.3. Renal Hücreli Tümörler

2.3.1. Epidemiyoloji

RHK evrensel olarak tüm kanserlerin %2'sini oluşturmaktadır. Kanser nedenli ölümlerin %2'sini oluşturur. RHK erkeklerde en sık görülen 7. kadınlarda ise 10. kanserdir. İnsidans yüksek gelirli ülkelerde daha fazladır (2). Erkeklerde kadınlara göre 1,5:1 oranında bir baskınlık vardır. En sık 60-70 yaşları arasında görülmektedir (3).

2.3.2. Etiyoloji

Obezite her iki cinsiyet için de risk faktörleri arasında yer alır. Vücut kitle indeksi ile böbrek kanseri arasında bir ilişki söz konusudur. Obezitenin renal karsinogeneze nasıl bir mekanizma ile etki ettiği net değildir. Yağ dokusundaki kronik inflamasyon ve immün disregülasyonun karsinogenezi aktive etme potansiyeli vardır.

Sigara etiyolojide yer alan faktörlerden biridir. Meta-analiz sonuçlarına göre sigara kullanan kişilerde hiç sigara içmeyen kişilere göre günlük içilen doza bağımlı şekilde renal kanser riski daha yüksektir. Bu risk sigarayı bıraktıktan sonraki 5 yıllık sürede azalmaktadır.

Hipertansiyon veya tedavisinin obeziteden bağımsız olarak böbrek kanseri riski ile ilişkili olduğu ve diüretikler dahil olmak üzere antihipertansif ilaçlarla ilişkili artmış bir risk olduğu gösterilmiştir.

Edinilmiş kistik hastalık son dönem böbrek hastalığına bağlı uzun süreli hemodiyaliz hastalarında gelişir ve böbrek kanseri riskini artırır. Genel popülasyona göre edinilmiş kistik hastalıklı bireylerde böbrek kanseri gelişme riski 100 kat artmıştır.

Mesleki maruziyet olarak bir meta-analiz çalışmasında trikloretilen ile berrak hücreli renal kanser arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Trikloretilen metal yağ giderici ve kimyasal katkı maddesi olarak yaygın kullanılan bir çözücüdür. Uluslararası kanser araştırmaları ajansı böbrek kanserine neden olduğu için trikloretileni grup 1 (insanlar için karsinojenik) olarak sınıflandırmıştır.

Genetik yatkınlık böbrek tümörleri etiyolojisinde önemli bir faktördür (2).

2.3.3. Sınıflandırma

Tablo 1. DSÖ 5. Baskı Renal Hücreli Tümörler Sınıflaması

Berrak Hücreli Renal Tümörler
Berrak hücreli renal hücreli karsinom
Düşük malignite potansiyeli taşıyan multiloküler kistik renal neoplazm
Papiller Renal Tümörler
Renal papiller adenom
Papiller renal hücreli karsinom
Onkositik ve Kromofob Renal Tümörler
Renal onkositom
Kromofob renal hücreli karsinom
Diğer renal onkositik tümörler
Toplayıcı duktus tümörleri
Toplayıcı duktus karsinomu
Diğer Renal Tümörler
Berrak hücreli papiller renal hücreli tümör
Müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinom
Tübülökistik renal hücreli karsinom
Edinilmiş kistik hastalık ilişkili renal hücreli karsinom
Eozinofilik solid ve kistik renal hücreli karsinom
Renal hücreli karsinom, sınıflandırılmayan
Moleküler Olarak Tanımlanmış Renal Karsinomlar
TFE3 yeniden düzenlenmiş renal hücreli karsinomlar
TFEB alterasyonlu renal renal hücreli karsinomlar
ELOC (eski adıyla TCEB1) mutasyonlu renal hücreli karsinom
Fumarat hidrataz eksikliği gösteren renal hücreli karsinom
Süksinat dehidrogenaz eksikliği gösteren renal hücreli karsinom
ALK yeniden düzenlenmiş renal hücreli karsinomlar
SMARCB1 eksikliği gösteren renal medüller karsinom

2.3.4. Evreleme

RHK'lerde evreleme için tümör boyutunun, tümör invazyon özelliklerinin, lenf nodu tutulumunun ve uzak metastaz durumunun değerlendirildiği Amerikan kanser birliği komitesi'nin (AJCC) TNM evreleme sistemi önerilmektedir (Tablo 2).

Tablo 2. Böbrek tümörlerinin patolojik evrelemesi (AJCC 8. Baskı)

Primer Tümör	
pT0	Primer tümöre dair kanıt yok
pT1	Tümör en büyük çapı ≤ 7 cm, böbrekte sınırlı
pT1a	Tümörün en büyük çapı ≤ 4 cm, tümör böbrekte sınırlı
pT1b	Tümörün en büyük çapı > 4 cm ancak ≤ 7 cm, böbrekte sınırlı
pT2	Tümör en büyük çapı > 7 cm, böbrekte sınırlı
pT2a	Tümör en büyük çapı > 7 cm ancak ≤ 10 cm, böbrekte sınırlı
pT2b	Tümör en büyük çapı > 10 cm, böbrekte sınırlı
pT3	Tümör majör venlere ya da perinefrik dokulara uzanmış ancak ipsilateral adrenal bez invazyonu yok ya da Gerato fasyayı aşmamış
pT3a	Tümör renal vene veya onun segmental dallarına uzanmış, ya da pelvikaliksiyel sisteme invaze, ya da perirenal ve/veya renal sinüs yağ dokuya invaze ancak Gerato fasyayı aşmamış
pT3b	Tümör diyafram altındaki vena kavaya uzanmış
pT3c	Tümör diyafram üstündeki vena kavaya uzanmış veya vena kava duvarına invaze
pT4	Tümör Gerato fasyayı aşmış (ipsilateral adrenal bez invazyonu dahil)
Lenf Nodu	
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
pN1	Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut
Uzak Metastaz	
pM0	Uzak metastaz yok
pM1	Uzak metastaz mevcut

2.4. Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom

BHRHK renal tübüler epitelyal hücrelerden köken alan morfolojik olarak heterojen bir malign tümördür. Neoplastik hücrelerde baskın olarak berrak bazen de eozinofilik sitoplazma izlenir (18).

2.4.1. Klinik Özellikler

BHRHK'lar genelde renal kortekste soliter olarak gelişir. Her iki böbrekte eşit oranda görülür. Klinik olarak semptomatik vakalar geç evrelerde kilo kaybı, ateş, hematüri ve yan ağrısı şeklinde bulgu verebilir. Asemptomatik vakalar radyolojik olarak ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme ile tespit edilir.

BHRHK'lar hematojen olarak metastaz yapmaya eğilimli olduğundan primer tümör tespit edilemeden metastaz ile tespit edilebilir. Bu yolla akciğer, santral sinir sistemi, baş-boyun ve kemik metastazları oluşturabilir. Nadir metastazları arasında pankreas ve safra kesesi sayılabilir (18).

2.4.2. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

BHRHK'lar yetişkinlerde en yaygın görülen RHK türüdür (5). Tüm RHK'ların %60-75'ini oluşturur. Çoğunlukla 60 yaş üzerinde görülür. Ortalama görülme yaşı 62'dir.

Çoğunlukla sporadik olarak gelişir. Nadiren ailesel genetik hastalıklar zemininde gelişebilir. VHL sendromu germline mutasyonları ile ilişkili tümörler multifokalite, renal kistler ve sporadik vakalara göre daha erken yaşlarda saptanabilir (18).

2.4.3. Makroskopi

Tümör boyutu 1,2-14 cm arasında değişkenlik gösterir. Ortalama boyut 5,7 cm'dir. Lezyon genellikle yuvarlak-oval, ekspansif görünümündedir. Renal kapsülden protrüze olup psödokapsül oluşturmuş görünümü verebilir. Kesit yüzü genellikle sarı-turuncu renkte olup yaygın kanama alanları içerir. Fibrozis ve kalsifikasyon görülebilir. Düşük dereceli tümörlerde kistik değişiklikler sıktır. Yüksek dereceli tümörlere nekroz alanları eşlik edebilir (18).

2.4.4. Histopatoloji

Klasik olarak yuvalar, tübüler veya alveolar büyüme paternine sahip şeffaf sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Kistleşme, hemoraji veya skar benzeri dejenerasyon yaygındır. Her tümör yuvasını çevreleyen kapillerlerin oluşturduğu kompleks vasküler ağ mevcuttur. Histolojik derece arttıkça eozinofilik hücreler veya hyalen globüllerin oranı artabilir. Yüksek dereceli tümörlerde sarkomatoid veya rabdoid özellikler

görülebilir (18). Bazı vakalarda yoğun nekroz alanları, lenfositten baskın inflamatuvar infiltrat, kalsifikasyon veya osseöz metaplazi görülebilir (17).

DSÖ/Uluslararası ürolojik patoloji derneği (ISUP) RHK'ları histolojik olarak derecelendirmenin kansere özgü sağkalım açısından önemli bir prediktif parametre olduğunu göstermiştir (Tablo 3) (18).

Tablo 3. BHRHK'da DSÖ/ISUP Derecelendirme Sistemi

Derece 1	x40 büyütme alanında nükleol yok veya göze çarpmayan ve bazofilik
Derece 2	x40 büyütme alanında eozinofilik nükleol var ancak x10 büyütme alanında belirgin değil
Derece 3	x10 büyütme alanında belirgin eozinofilik nükleol
Derece 4	Tümör hücreleri ileri nükleer pleomorfizm, tümör dev hücreleri ve/veya herhangi bir oranda sarkomatoid veya rabdoid farklılaşma gösteriyor

2.4.5. Tanısal Moleküler Patoloji

VHL kompleksinin inaktivasyonu BHRHK'daki tanımlayıcı imza olaydır. Sporadik BHRHK'ların çoğunda (>%90) 3. kromozom kısa kolunda kayıp ve inaktive edici intrajenik mutasyonlar veya ikinci VHL alelinin promotör bölge metilasyonu gelişir. 3p kaybı moleküler sitogenetik veya kromozomal mikrodizi çalışmaları ile saptanabilir. VHL inaktivasyonu HIF1A ve HIF hedef genlerinin aşırı ekspresyonuna neden olur. Bu şekilde anjiogenez, glikoliz, glikoz transportu ve eritropoez etkilenmiş olur (18).

2.4.6. Ayırıcı Tanı ve İmmünofenotip

Ayırıcı tanıda berrak hücreli papiller renal hücreli tümör, MiT ailesel translokasyon RHK, kromofob RHK ve düşük malignite potansiyeli taşıyan multiloküler kistik renal neoplazm yer alır.

İmmünohistokimyasal olarak Pax8 pozitifliği renal tübüler orjini destekler ancak Pax8'in tiroid ve jinekolojik sistem de dahil olmak üzere başka neoplazmlarda da pozitif olduğu unutulmamalıdır.

BHRHK'lar genellikle Cam5.2, panCK ve vimentin ekspresyonu gösterirler. Vimentin ekspresyonu yüksek dereceli tümörlerde daha yaygındır ancak kromofob

tümörlerde tipik olarak negatiftir. Onkositom ve kromofob RHK'lardan farklı olarak CD117(KIT) BHRHK'larda tipik olarak negatiftir. VHL ilişkili hipoksi yolağının bir parçası olan CA9, BHRHK'larda yaygın membranöz ekspresyon gösterirken diğer tümör tiplerinde nekroz ve iskemiğe bağlı olarak fokal ekspresyon gösterebilir. CA9 ekspresyonu yüksek dereceli veya az diferansiye tümörlerde azalabilir. CK7 BHRHK'larda genellikle negatif ya da yalnızca fokal pozitiflik gösterirken kistik alanlarda daha yaygın pozitiflik gösterebilir. BHRHK'larda CD10, RCC ve değişken AMACR ekspresyonu gözlenir, HMWCK ve GATA3 sıklıkla negatiftir. Şeffaf hücreli papiller renal hücreli tümörlerde CA9 ile fincan benzeri bir ekspresyon paterni izlenir (18).

2.4.7. Prognoz ve Sağkalım

Patolojik evre, nükleer derece, sarkomatoid ve rabdoid farklılaşma ve tümör nekrozu varlığı BHRHK'larda sağkalım için önemli prediktif parametrelerdir.

Yaygın koagülasyon nekrozu düşük dereceli RHK'lar için iyi prognoz ile ilişkili iken tümör nekrozu ise kötü sağkalımla ilişkili bağımsız önemli bir prediktif belirteçtir.

Sarkomatoid ve rabdoid farklılaşma kötü sağkalım ile ilişkilidir. Sarkomatoid farklılaşma gösteren vakalarda 5 yıllık kanser spesifik sağkalım %15-22'dir. Rabdoid farklılaşma gösteren vakalarda ise kanser spesifik mortalite %40-50, ortalama sağkalım süresi 8-31 ay olarak bildirilmektedir (18) .

2.5. Renal Hücreli Karsinomlarda Tümör Mikroçevresi ve İmmün Kontrol Noktaları

Tümör mikroçevresi (TMÇ) tümör hücreleri ve tümör hücrelerini çevreleyen diğer bileşenlerden oluşmaktadır. Tümör dışı bileşenler karsinogenez için zemin hazırlamakta ve tümörü immün sisteme karşı korumaktadır. Fibroblastlar, adipositler, endotelial hücreler, mezenkimal kök hücreler, lenfositler ve makrofajlar TMÇ'yi oluşturan başlıca hücresel elemanlardır. Hücresel elemanlarla birlikte, karsinogenez için optimum koşulları sağlayacak olan sitokinler, adezyon molekülleri, büyüme

faktörleri ve oksijen gibi biyokimyasal bileşenler de TMÇ’de etkin rol oynamaktadır (19).

TMÇ’nin temelini tümör hücrelerinin kompleks sinyal ağları ile hücrel-biyokimyasal bileşenlerin işleyişini kontrol etmesi oluşturmaktadır. TMÇ’yi oluşturan hücrel ve biyokimyasal bileşenler birbirleriyle etkileşim halindedir. TMÇ çeşitli mekanizmalar ile tümör oluşumu ve metastaz gelişiminde rol oynar, verilen tedaviye yanıtın yetersiz olması veya çoklu ilaç direnci gelişimine neden olur.

Makrofajlar, T lenfositler, B lenfositler, doğal katil (NK) hücreleri ve dendritik hücreler TMÇ’de bulunan tümör ilişkili immün sistem hücrelerini oluşturmaktadır (19).

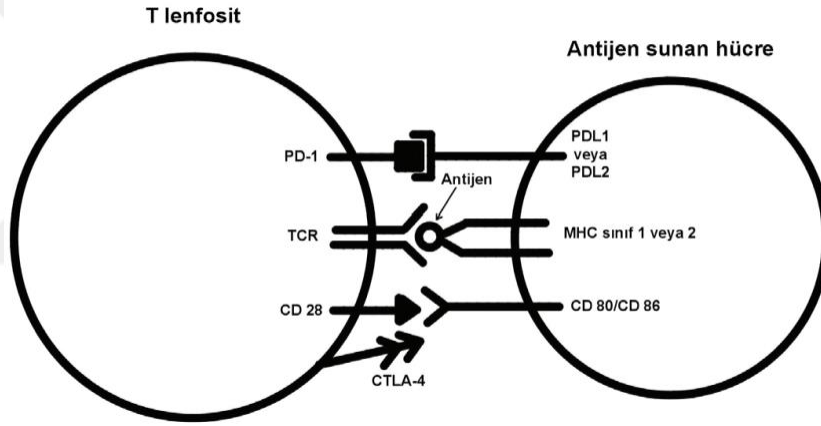
T lenfositler, solid tümörlerin TMÇ’sinde en fazla bulunan immün sistem bileşenidir. Tümöre karşı immün yanıtta, NK hücreleri ve CD8 (+) T lenfositler sitotoksik etki göstermektedir. CD8 (+) T lenfositler ve NK hücreleri, tümörle ilişkili antijenlerin tanınması, tümör hücrelerinin spesifik olarak öldürülmesi ve bu sayede tümörün ilerleyişinin engellenmesinde rol oynamaktadır (20).

B lenfositler ve dendritik hücreler antijen sunumu ile CD4 (+) T lenfositlerin aktivasyonunu sağlamaktadır. Çeşitli immün sistem inhibisyon mekanizmaları ile tümörlerin immünojen özelliklerinde kayıp olabilmekte veya TMÇ, T lenfositlerin tümöre karşı yanıtını inhibe edebilmektedir (21).

Tümör ilişkili makrofajlar, TMÇ’de tümör gelişimi, anjiyogenez, tümöral hücre göçünde görevli olan ve tümöre karşı immün yanıtın hem inhibisyonu hem de aktivasyonunu sağlayabilen önemli bir immün sistem bileşenidir (21). Tümör ilişkili makrofajlar, tümöre karşı T lenfosit yanıtını inhibe eder ve çeşitli yollarla TMÇ’deki düzenleyici T (Treg) lenfositlerin artışı sağlayarak tümörün gelişimi ve proliferasyonunu kolaylaştırmaktadır (22).

Treg lenfositler, transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) ve interlekin-10 (IL-10) gibi immünosupresif sitokinlerin sentezi ile ko-inhibitör reseptörleri aktive etmekte, sitotoksik T lenfosit antijeni-4 (CTLA-4) ve programlanmış ölüm proteini-1 (PD-1) gibi immün kontrol noktalarını düzenlemekte, granzim ve perforin aracılığı ile efektör T hücrelerin apoptozisini indüklemekte ve bu yollar ile tümöre karşı T lenfositlerin aktivitesini bozarak immünosupresif TMÇ’nin oluşmasına katkı sağlamaktadır (22).

Naive CD8 (+) T lenfositlerin aktive olabilmesi için T hücre reseptör kompleksinin (TCR) majör doku uygunluk kompleksi (MHC) üzerinden sunulan bir antijenik madde ile birleşmesi ve devamında ko-stimülatör uyarının oluşması gereklidir. MHC üzerinden kendisine sunulan antijeni TCR tanır ve ilk sinyal oluşmuş olur. T lenfositin aktivasyonunu tamamlayabilmesi için ko-stimülatör sinyale ihtiyacı vardır. Naive CD8 (+) T lenfositlerin en önemli ko-stimülatör uyarı sinyali T lenfosit yüzeyindeki CD28'in antijen sunan hücre üzerindeki CD80/CD86 ile etkileşimidir. T lenfosit yüzeyinde yer alan CD28 ile antijen sunan hücre üzerinde yer alan CD 80/86'nın etkileşimi ile ko-stimülatör sinyal oluşur. Ko-stimülatör sinyal oluşumu ile T lenfosit naive formdan aktive forma geçiş gösterir (Şekil 1) (6). T lenfositler çoğalır, T lenfositlerin sağkalımı artar ve IL-2 gibi sitokinlerin üretimi sağlanır (23).



Şekil 2. T lenfositte Antijen Sunumu ve Hücreler Arası Bağlantılar (6)

CD80 (B7.1) ve CD86 (B7.2) proteinleri B7 ailesi molekülleri arasında yer alır. Diğer B7 ailesi moleküllerini ise programlanmış hücre ölümü ligandı-1 (PD-L1; B7.H1; CD274), programlanmış hücre ölümü ligandı-2 (PD-L2; B7-DC; CD273), B7-H2, B7-H3 ve B7-H4 proteinleri oluşturmaktadır. B7 protein ailesi üyeleri, T ve B lenfositler, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi immün sistemin çeşitli hücreleri yanı sıra epitelyal hücreler ve vasküler endotelyal hücreler üzerinde de eksprese edilmektedir (24).

İmmün sistemin denge halinde çalışabilmesi için negatif ko-stimülatör uyarılara da ihtiyaç vardır. CTLA-4, PD-1, TIM-3, LAG-3 gibi immün kontrol

noktaları periferik T lenfositlerin toleransının devamını sağlayarak otoimmüniteyi önler ve akut-kronik enfeksiyon esnasında aşırıya kaçan enflamasyonu baskılar (6).

Hem TCR aktivasyonu hem de CD28/B7 proteinlerinin bağlanmasıyla oluşan aktive edici sinyaller ile naive CD4 (+) T lenfositlerde hücre içinde bulunan CTLA-4'ün hücre yüzeyine upregülasyonu indüklenmektedir (23). Bu süreç daha güçlü TCR sinyalizasyonunun hücre yüzeyine daha fazla CTLA-4 translokasyonu sağladığı kademeli bir geri besleme döngüsü halinde çalışır (25). CTLA-4, CD80 ve CD86 proteinleri için CD28'e kıyasla çok daha yüksek bağlanma afinitesine sahip bir CD28 homologudur (23). CD28'den farklı olarak, CTLA-4'ün B7'ye bağlanması bir uyarıcı sinyal üretmez (26). CTLA-4, CD28 ile yarışarak CD80/CD86 ile CD28 etkileşimi engeller, IL-2 üretimi ve hücre döngüsü ilerlemesini inhibe eder ve T lenfositlerin aktivasyonunu engellemiş olur (23).

Bazı çalışmalar CTLA-4'ün B7'ye bağlanmasının aslında CD28- B7 ve TCR-MHC bağlanmasından gelen uyarıcı sinyallere karşı koyan inhibitör sinyaller üretebileceğini göstermektedir (27).

Treg'ler yapısal olarak CTLA-4'ü eksprese eder ve bunun baskılayıcı fonksiyonları için, özellikle periferik toleransın korunmasında önemli olduğu düşünülmektedir (28).

PD-1, 288 amino asitlik bir hücre yüzey proteinidir (8). PD-1 CTLA-4'ten farklı olarak naive T lenfositlerde eksprese edilmemektedir. PD-1, T lenfositlerde TCR'nin aktivasyonundan sonraki 24 saat içerisinde hücre yüzeyinde eksprese edilmekte ve ligandları olan PD-L1 ve PD-L2 ile bağlanarak aktive olmaktadır (29). PD-1 ekspresyonu IL-2, IL-7, IL-15 ve IL-21 dahil olmak üzere geniş bir sitokin serisi tarafından indüklenmektedir (30).

Yapılan çalışmalar ile çeşitli malignitelerde tümör hücrelerinde anormal PD-L1 ekspresyonunu varlığı gösterilmiştir (7,31). Tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu, düzensiz onkogen sinyalizasyonu, tümör hipoksisi ve lokal inflamatuvar sinyaller tarafından indüklenebilmektedir (32). Tümör hücrelerinin, aktive edilmiş T lenfositler tarafından üretilen interferon gama'ya (IFN- γ) yanıt olarak hücre zarında PD-L1 eksprese edebildiğine dair kanıtlar vardır (33).

PD-1, ligandlarına bağlandıktan sonra T lenfosit proliferasyonunu, IFN- γ , tümör nekrozis faktör α (TNF- α) ve IL-2 üretimini ve T lenfositlerin işlevselliğini

inhibe etmektedir (23). Tümör hücreleri tarafından üretilen PD-L1, T lenfositlerin yüzeyindeki PD-1'e bağlanması sonucu oluşan bu etkilerle konağın immün aracılı cevabını engellemekte ve tümör immün sistemden kaçmaktadır (3,8,29,33). Bununla birlikte Treg hücreler; IL-10, TGF- β gibi inhibitör sitokinleri üreterek, granzim ve perforin aracılığı ile efektör T hücrelerinin apoptozisini tetikleyerek ya da CD25 aracılığı ile ortamdaki IL-2'nin azalmasını sağlayarak immünsupresif bir ortamın oluşmasına katkıda bulunmaktadır (34).

Aktive olan T hücreleriyle birlikte oluşan immün cevabın sonlandırılmasında görev alan PD-1/PDL1-2 yolağı her ne kadar immün toleransın oluşmasında ve otoimmün hastalıkların engellenmesinde çok önemli bir yer tutsa da, neoplazi ya da viral enfeksiyonlar gibi uzun süreli antijene maruz kalma durumlarında CD8 (+) sitotoksik T lenfositlerinin fonksiyonları kaybolmakta (T hücre yetmezliği) ve immün sistem yetersiz kalmaktadır (29,33).

CTLA-4 ve PD-1 bağlanması, T hücre aktivitesi üzerinde benzer olumsuz etkilere sahiptir ancak inhibisyonun zamanlaması, sorumlu sinyal mekanizmaları ve immün inhibisyonun anatomik konumları farklıdır (35).

T lenfositlerle sınırlı olan CTLA-4'ün aksine PD-1, T ve B lenfositler, NK hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücreler dahil olmak üzere birçok immün sistem elemanı tarafından eksprese edilmektedir (6).

CTLA-4, T lenfosit aktivasyonunun hazırlanma fazı sırasında işlev görürken, PD-1, esas olarak periferik dokularda olmak üzere efektör faz sırasında işlev görür (35).

PD-1 ligandlarının dağılımı da CTLA-4 ligandlarından farklıdır. CTLA-4 için B7 ligandları, tipik olarak lenf düğümlerinde veya dalakta bulunan profesyonel antijen sunan hücreler tarafından eksprese edilirken PD-1 ligandları olan PD-L1 ve PD-L2 daha geniş alanlarda eksprese edilmektedir (36). PD-L1, T ve B lenfositler, makrofajlar, dentritik hücreler, kemik iliği kökenli mast hücreleri yanı sıra epitelyal hücreler, vasküler endotelyal hücreler, plasental hücreler ve pankreas adacık hücreleri tarafından eksprese edilir (37). PD-L2 ise aktif dentritik hücreler, makrofajlar, mast hücrelerinde eksprese edilmekte olup PD-L1'e kıyasla oldukça sınırlı etkinliğe sahiptir (23).

PD-1, PD-L2 için PD-L1'e göre daha yüksek bir bağlanma afinitesine sahiptir ve bu fark, ligandların bağışıklık yanıtlarındaki farklılığın nedeni olabilir (38).

2.6. Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinomların Tedavisinde İmmün Kontrol Noktası İnhibitörlerinin Yeri

Lokalize RHK için çeşitli tedaviler mevcuttur ve en etkili yöntem cerrahidir, devamında kemoterapi ve radyoterapi gelmektedir. Cerrahi tedavi için uygun olmayan veya uzak metastaz gelişen RHK'ler genellikle hedefe yönelik ajanlarla veya sistemik tedavi için immün kontrol noktası inhibitörleriyle tedavi edilmektedir (5,39)

Yüksek doz IL-2 veya interferon alfa (IFN- α) içeren immünoterapi, radyo ve kemoterapiye dirençli, sistemik hastalığı olan seçilmiş vakalarda tercih edilen tedavilerden biridir. Yüksek doz IL-2, hastaların yaklaşık %10'unda tam ve kalıcı yanıtla metastatik vakalarının küçük bir kısmında kullanılabilen tedavidir ancak tedaviyle ilişkili önemli toksisiteler meydana gelmekte ve tedavi edilen hastaların yaklaşık %1-4'ünde tedaviyle ilişkili ölümler görülmektedir (4,40,41).

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve rapamisin memeli hedefi (mTOR) yollarının inhibitörleri, plasebo veya IFN- α ile karşılaştırıldığında metastatik RHK olgularında objektif yanıt oranında ve progresyonsuz sağkalımda iyileşmeler göstermiştir (41). Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü (VEGFR) ve mTOR inhibitörü vb. çeşitli tedavilere rağmen metastatik RHK'lerin 3 yıllık genel sağkalım oranı % 40'tan fazla değildir (5,42). Uzun vadede anti-anjiogenik ilaçların toksik yan etkileri ve ilaç direnci nedeniyle etkinlikleri sınırlıdır (43). Bu nedenle hastaların prognozunu iyileştirmek için yeni hedef moleküllere ve/veya tedavilere ihtiyaç vardır.

PD-1/PD-L1 yolağı aktivasyonu; T hücre apoptozunu indükleyerek, sitokin üretimini bozarak ve aktive T hücrelerinin sitotoksitesini azaltarak tümör spesifik T lenfosit aracılı bağışıklığı inhibe eder ve böylece tümör hücrelerinin konak bağışıklık sisteminden kaçmasına olanak sağlar (5,8). Yapılan çalışmalarda, PD-1/PD-L1 etkileşiminin inhibisyonu ile T hücrelerin aktivitesini geri kazandığı ve antitümör aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (8,32,44).

Çalışmalar BHRHK'ların %15-56,5'inin primer tümörde anormal PD-L1 ekspresyonuna sahip olduğunu göstermektedir (43,45). PD-1/PD-L1 mekanizmasının

tümör hücrelerini bağışıklık sisteminden uzaklaştırmadaki rolünün anlaşılmasıyla birlikte PD-L1'e karşı hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine dair çalışmalar artmıştır. (9). Anti-PD-L1 antikoru ile immün kontrol noktası blokajının, RHK'larda tümör hacmini azaltabileceği ve sağkalımı uzatabileceği gösterilmiştir (3,5,46).

Metastatik RHK'larda Nivolumab (PD-1 inhibitörü), Everolimus'a (mTOR inhibitörü) kıyasla genel sağ kalımda önemli iyileşmeye dayalı olarak 2015 yılında standart bir ikinci basamak tedavi seçeneği haline gelmiştir (47). BHRHK'da, Pembrolizumab (PD-1 inhibitörü) ve Aksitinib (VEGFR inhibitörü), Ipilimumab (CTLA-4 inhibitörü) ve Nivolumab veya Avelumab (PD-L1 inhibitörü) ve Aksitinib kombinasyonları, faz III çalışmalarında standart tedavilere kıyasla daha üstün sağkalım göstermiştir, bu nedenle orta ve yüksek riskli hastalarda birinci basamak sistemik tedavi olarak önerilmiş ve Gıda ve İlaç İdaresi/*Food and Drug Administration* (FDA) tarafından onaylanmıştır (9,48,49). Nivolumab ve Ipilimumab kombinasyonu, sağ kalım avantajı, yüksek oranda tam yanıt ve orta-kötü prognozlu hastalarda kalıcı remisyonlarla karakterizedir ve sık görülen immün aracılı yan etkilere rağmen Sunitinib'e (VEGFR-tirozin kinaz inhibitörü) kıyasla daha az semptom ve daha iyi yaşam kalitesi gözlenmiştir. Pembrolizumab ve Aksitinib kombinasyonu, progresyonsuz sağkalımda iyileşme ve düşük intrinsik direnç oranıyla tedaviye yüksek yanıt sağlamış olup risk profilinden bağımsız olarak standart birinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır (47). PD-1 ve PD-L1 antikoru FDA tarafından metastatik RHK'larda standart ikinci basamak tedavi olarak, orta-yüksek riskli metastatik RHK'larda birinci basamak tedavi olarak onaylanmıştır (10). Çok sayıda klinik çalışma, immün kontrol noktası inhibitörlerinin progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım ve diğer birçok açıdan daha önce kullanılan ilaçlardan üstün olduğunu göstermiştir (43,50).

İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin kombinasyonları metastatik BHRHK'nin prognozunu etkileyici genel yanıt oranları ile değiştirmiş olsa da birçok hasta immünoterapiye yanıt vermez ve bu da immün kontrol noktası inhibitörlerine karşı birincil direnci yansıtır. Kalıcı yanıtlar nadirdir ve ikincil direnç oranları %100'e yaklaşmaktadır (51).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Olgu Seçimi

Çalışmamıza Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivine ait 2020-2023 yılları arasında, parsiyel veya radikal nefrektomi materyallerinden BHRHK tanısı alan toplam 107 vaka dahil edilmiştir. İğne biyopsisi ile tanı alanlar, tümörü tama yakın nekroz ve otolitik değişiklikler gösterenler, arşivde sadece metastatik tümörü bulunan RHK'lar, tekrarlayan çalışmalara rağmen immünohistokimyasal olarak anlamlı sonuç elde edilemeyen ve konsültasyon vakaları çalışma dışında bırakılmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik bilgileri ve 2023 yılı sonuna kadar takiplerinde nüks/metastaz gelişme durumuna hastanemizin bilgi-işlem veri sisteminden ulaşılmıştır. PD-L1 değerlendirmesini sağlıklı yapabilmek için kanama ve nekrozu sınırlı olan, parafin bloğunda geniş tümör odağı içeren vakalar seçilmiştir. Olgulara ait Hematoksilin&Eozin (H&E) boyalı preparatlar tekrar değerlendirilip her vaka için tümörü temsil eden 2 veya 3 blok doku mikroarray hazırlanmak üzere seçilmiştir.

Antikor ve kullanılacak sarf malzeme miktarını azaltmak ve tümörün farklı alanlarını temsil etmek amacıyla her vakanın seçilen parafin bloklarından doku microarray (TMA) yöntemiyle yeni parafin bloklar hazırlanmıştır. Her vaka için 4 mm çaplı 3 adet tümürlü doku içerecek şekilde, 1 parafin bloğa 3 vakaya ait 9 adet doku yerleştirilmiştir.

3.2. İmmünohistokimyasal İnceleme ve Değerlendirme

Mikroarray bloklarından H&E ve immünohistokimyasal çalışma için 4 mikrometre kalınlığında 2 kesit alınmıştır. Bu kesitler polilizin ile kaplı lama alınarak deparafinize edildikten sonra immünohistokimyasal boyama basamağına geçilmiştir. İmmünohistokimyasal çalışmalar Ventana BenchMark Ultra otomatik boyama cihazında (Ventana Medical Systems, Inc.) kullanıma hazır Ventana tavşan monoklonal anti PD-L1 klon SP263 ve 1/50 oranında dilüe edilmiş Dako monoklonal

fare anti PD-L1 klon 22C3 antikorları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan boyalı kesitler ışık mikroskopunda (Nikon Eclipse E200) değerlendirilmiştir.

İmmünohistokimyasal incelemede neoplastik ve immün hücrelerdeki PD-L1 ekspresyon durumları değerlendirilmiş, her vakada SP263 ve 22C3 klonları için ayrı Tümör proporsiyon/oran skoru (TPS) ve Kombine pozitif skor (CPS) hesaplamaları yapılmıştır. Skorlama işlemlerini tanımlayan formüller aşağıda belirtilmiştir (52).

$$\text{TPS (\%)} = \frac{\text{Pozitif tümör hücreleri}}{\text{Toplam tümör hücre sayısı}} \times 100$$

$$\text{CPS} = \frac{\text{Pozitif tümör hücreleri} + \text{pozitif immün hücreler}}{\text{Toplam tümör hücre sayısı}} \times 100$$

PD-L1 SP263 ve 22C3 klonları ile yapılan değerlendirme sonucu olgulara ait TPS ve CPS değerleri 2023 *College of American Pathologists Template for Reporting Results of Quantitative IHC Biomarker Testing of Specimens From Patients With Carcinoma* rehberi doğrultusunda iki patoloji uzmanı tarafından belirlenmiştir.

İmmünohistokimyasal değerlendirme yapılırken tümör hücrelerinin herhangi bir şiddetteki membranöz boyanması, immün hücrelerin ise tüm boyanmaları (membranöz veya sitoplazmik) pozitif kabul edilmiştir. Karşılaştırmalar yapılırken TPS ve CPS için %1 eşik değeri kullanılmıştır. Eksternal kontrol olarak tonsil dokusu kullanılmıştır.

Vakalara ait yaş, cinsiyet, spesmen tipi, tümör lokalizasyonu, tümör lateralitesi, tümör çapı, fuhrman derece, fokalite, nekroz, sarkomatoid-rabdoid diferansiyasyon, lenfovasküler invazyon, venöz tümöral trombüs, hiler-perirenal yağ doku invazyonu, cerrahi sınır pozitifliği, lenf nodu metastazı, uzak metastaz, patolojik evre ve mevcut diğer malignite/nüks durumları kayıt altına alınmıştır. İleri analizlerde yaş için yaş ortalamasının altı ve üstü, tümör çapı için patolojik evreyi etkileyen değer olan 7 cm altı ve üstü, tümör T evresi için T1, T2 ve T3+T4 şeklinde gruplandırmalar yapılmıştır.

PD-L1 ekspresyon durumlarına ait elde edilen veriler birbirleriyle (SP263 ve 22C3 klonları arası) ve klinikopatolojik parametrelerle kıyaslanarak istatistiksel analizler yardımıyla yorumlanmıştır.

3.3. *In Silico* Değerlendirme

cBioPortal, çok boyutlu kanser genomik veri setlerinin etkileşimli analizlerini sağlayan açık erişimli bir veri tabanıdır. BHRHK vakalarında genetik mutasyonların sıklığının *in silico* değerlendirmesi için, halka açık veri tabanı *cBioportal*'da bulunan RHK çalışmalarından biri olan “Böbrek Renal Berrak Hücreli Karsinom” (TCGA, Firehose Legacy) veri seti kullanılmıştır (53–55).

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analiz aşamasında SPSS 23,0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, minimum, maksimum olarak verilmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılımı test etmek için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Sayısal veriler normal dağılım göstermediğinden analizinde Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare ve Fisher testi kullanılmıştır. Normal dağılmayan sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile incelenmiştir. PD-L1 SP263 ve 22C3 klonları arasındaki uyum Kappa testiyle değerlendirilmiştir. Tüm istatistik analizlerde anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak alınmıştır.

3.5. Finansal Destek ve Etik Kurul

Çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan (onay kodu: 2022-267) ve arşiv preparatlarını kullanmak için hastane başhekimliğinden yazılı onay ve gerekli izinler alınmıştır. Proje TTU-2023-10725 proje kodu ile Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Destek Fonu tarafından desteklenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Genel Bulgular

Çalışmaya 107 olgu dahil edilmiştir. Olguların 38'i (%35,51) kadın, 69'u (%64,49) erkekti. Olguların yaş aralığı 23-79 olup ortalama yaş 58,37'dir (Tablo 4).

Tablo 4. Olguların Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı

Cinsiyet	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kadın	38	35,51
Erkek	69	64,49
Yaş	Sayı (n)	Yüzde (%)
≤58	52	48,6
>58	55	51,4

Olguların 24'üne (%22,43) parsiyel nefrektomi, 83'üne ise (%77,57) radikal nefrektomi uygulanmıştı. Olguların 61'inde (%57,01)'inde tümör sağ böbrekte, 46'sında (%42,99) sol böbrekte lokalizeydi. Tümöral lezyon olguların 44'ünde (%41,12) üst pol, 32'sinde (%29,91)'inde orta, 31'inde (%28,97) ise alt polde yerleşimliydi (Tablo 5).

Tablo 5. Olguların Spesmen Tipi ve Tümör Lateralite-Lokalizasyonuna Göre Dağılımı

Spesmen Tipi	Sayı (n)	Yüzde (%)
Parsiyel nefrektomi	24	22,43
Radikal nefrektomi	83	77,57
Lateralite	Sayı (n)	Yüzde (%)
Sağ	61	57,01
Sol	46	42,99
Lokalizasyon	Sayı (n)	Yüzde (%)
Üst pol	44	41,12
Orta	32	29,91
Alt pol	31	28,97

Olgulara ait tümör çapı 0,9-19 cm arasında değişmekte olup ortalama tümör çapı 5,29 cm saptanmıştır. Olguların 79'unda (%73,83) tümör çapı 7 cm'ye küçük eşit, 28'inde (%26,16) 7 cm'den büyüktü. Olguların 104'ü (%97,2) tek odaklı, 3'ü (%2,8) 2 odaklı idi (Tablo 6).

Tablo 6. Olguların Tümör Çapı ve Fokaliteye Göre Dağılımı

Tümör Çapı	Sayı (n)	Yüzde (%)
≤7 cm	79	73,83
>7 cm	28	26,16
Fokalite	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tek odaklı	104	97,2
2 odaklı	3	2,8

DSÖ/ISUP derecelendirme sistemine göre olguların 47'si (%43,93) derece 1, 42'si (%39,25) derece 2, 12'si (%11,21) derece 3, 6'sı (%5,61) ise derece 4 olarak değerlendirilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Olguların Nükleer Dereceye Göre Dağılımı

Histolojik Derece	Sayı (n)	Yüzde (%)
1	47	43,93
2	42	39,25
3	12	11,21
4	6	5,61

Olguların 21'inde (%19,63) tümör nekrozu, 2'sinde (%1,87) sarkomatoid diferansiyasyon, 2'sinde (%1,87) rabdoid diferansiyasyon izlenmiştir (Tablo 8).

Tablo 8. Olguların Tümör Nekrozu, Sarkomatoid ve Rabdoid Diferansiyasyon Varlığına Göre Dağılımı

Tümör Nekrozu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Var	21	19,63
Yok	86	80,37
Sarkomatoid Diferansiyasyon	Sayı (n)	Yüzde (%)
Var	2	1,87
Yok	105	98,13
Rabdoid Diferansiyasyon	Sayı (n)	Yüzde (%)
Var	2	1,87
Yok	105	98,13

Olguların 12'sinde (%11,21) lenfovasküler invazyon, 9'unda (%8,41) tümör trombüsü saptanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Olguların Lenfovasküler İnvazyon ve Venöz Tümör Trombüs Varlığına Göre Dağılımı

Lenfovasküler İnvazyon	Sayı (n)	Yüzde (%)
Var	12	11,21
Yok	95	88,79
Venöz Tümör Trombüsü	Sayı (n)	Yüzde (%)
Var	9	8,41
Yok	98	91,59

Olguların 6'sında (%5,61) renal sinüs yağ doku invazyonu, 7'sinde (%6,54) perirenal yağ doku invazyonu, 1'inde (%0,93) pelvikaliksiyel sistem invazyonu, 1'inde (%0,93) gerota fasya invazyonu saptanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Olguların İnvazyon Durumuna Göre Dağılımı

Renal Sinüs Yağ Doku İnvazyonu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Var	6	5,61
Yok	101	94,39
Perirenal Yağ Doku İnvazyonu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Var	7	6,54
Yok	100	93,46
Pelvikaliksiyel Sistem İnvazyonu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Var	1	0,93
Yok	106	99,07
Gerota Fasya İnvazyonu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Var	1	0,93
Yok	106	99,07

Olguların 100'ünde (%93,46) cerrahi sınırlar sağlam iken 7'sinde (%6,54) cerrahi sınır pozitifliği saptanmıştır. Bu vakalardan 3'ünde parankimal cerrahi sınır, 4'ünde ise damar cerrahi sınır pozitifliği izlenmiştir (Tablo 11).

Tablo 11. Olguların Cerrahi Sınır Durumuna Göre Dağılımı

Cerrahi Sınır Durumu	Sayı (n)	Yüzde (%)
İntakt	100	93,46
Pozitif	7	6,54

Olguların 5'inde (%4,67) lenf nodu metastazı saptanmıştır. Bu vakalardan 3'ünde paraaortik/aortokaval lenf nodu, 2'sinde ise mediastinal lenf nodu metastazı saptanmıştır (Tablo 12).

Tablo 12. Olguların Lenf Nodu Metastaz Durumuna Göre Dağılımı

Lenf Nodu Metastazı	Sayı (n)	Yüzde (%)
Var	5	4,67
Yok	102	95,33

Olguların 9’unda (%8,41) uzak metastaz saptanmıştır. Bu vakaların 3’ünde akciğer, 2’sinde vertebra, 1’inde femur, 1’inde skapula, 1’inde kosta ve iliak kemik, 1’inde ise karaciğer ve deri metastazı saptanmıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Olguların Uzak Metastaz Durumuna Göre Dağılımı

Uzak Metastaz	Sayı (n)	Yüzde (%)
Var	9	8,41
Yok	98	91,59

Patolojik evrelemede tümör T evresine (pT) göre vakaların 53’ü (%49,53) T1a, 23’ü (%21,5) T1b, 9’u (%8,41) T2a, 4’ü (%3,74) T2b, 15’i (%14,03) T3a, 2’si (%1,86) T3b, 1’i (%0,93) T4 olarak saptanmıştır (Tablo 14).

Tablo 14. Olguların Tümör T Evresine Göre Dağılımı

pT Evresi	Sayı (n)	Yüzde (%)
pT1	76	71,03
pT1a	53	49,53
pT1b	23	21,5
pT2	13	12,15
pT2a	9	8,41
pT2b	4	3,74
pT3	17	15,89
pT3a	15	14,03
pT3b	2	1,86
pT4	1	0,93

Yapılan veri sistem taramalarında olguların 20’sinde (%18,7) farklı bir malignite veya nüks öyküsü olduğu saptanmıştır. Bu vakaların 4’ünde prostatik asiner adenokarsinom, 2’sinde kolon adenokarsinom, 2’sinde meme spesifik olmayan tip invaziv karsinom, 1’inde meme invaziv solid papiller karsinom, 1’inde meme invaziv lobüler karsinom, 1’inde meme tübülobüler karsinom, 1’inde apendiks

adenokarsinom, 1'inde akciğer adenokarsinom, 1'inde akciğer iyi diferansiye nöroendokrin tümör, 1'inde papiller tiroid karsinomu, 1'inde testis nonseminomatöz mikst germ hücreli tümör, 1'inde ise kolon müsinöz adenokarsinom ve düşük dereceli B hücreli lenfoma varlığı tespit edilmiştir.

Sistem taramalarında olgulardan 2'sinin nüks sonucu geliştiği, bunlardan birinin ipsilateral diğerinin kontralateral böbrekten operasyon öyküsü bulunduğu saptanmıştır. Ayrıca bir vakada operasyondan 2 yıl sonra ipsilateral böbrekte nüks geliştiği saptanmıştır.

4.2. İmmünohistokimyasal Değerlendirme Sonuçları

4.2.1. PD-L1 SP263 Klonu ile Yapılan Değerlendirme Sonuçları

PD-L1 SP263 klonu ile yapılan değerlendirme sonucu olgulara ait TPS ve CPS değerleri belirlenmiştir.

Olguların TPS değerleri 0-18 arasındadır ve ortalama skor %0,84 olarak saptanmıştır. Olgular TPS sonuçlarına göre gruplandırıldığında olguların 71'i (%66,4) skor 0, 20'si (%18,7) skor 0-1 arasında, 10'u (%9,3) skor 1-5 arasında, 3'ü (%2,8) skor 5-10 arasında, 3'ü (%2,8) skor 10-20 arasında saptanmıştır (Tablo 15).

Tablo 15. Olguların PD-L1 SP263 Klonuna Göre Kategorize TPS Dağılımları

TPS aralıkları	Sayı (n)	Yüzde (%)
TPS=0	71	66,4
0<TPS<%1	20	18,7
%1≤TPS<%5	10	9,3
%5≤TPS<%10	3	2,8
%10≤TPS<%20	3	2,8

Olguların CPS değerleri 0-20 arasındadır ve ortalama skor 1,99 olarak saptanmıştır. Olgular CPS sonuçlarına göre gruplandırıldığında olguların 34'ü (%31,8) skor 0, 34'ü (%31,8) skor 0-1 arasında, 23'ü (%21,5) skor 1-5 arasında, 9'u (%8,4) skor 5-10 arasında, 6'sı (%5,6) skor 10-20 arasında yer almakta olup 1 olguda (%0,9) CPS 20'dir (Tablo 16).

Tablo 16. Olguların PD-L1 SP263 Klonuna Göre Kategorize CPS Dağılımları

CPS Aralıkları	Sayı (n)	Yüzde (%)
CPS=0	34	31,8
0<CPS<1	34	31,8
1≤CPS<5	23	21,5
5≤CPS<10	9	8,4
10≤CPS<20	6	5,6
CPS=20	1	0,9

4.2.2. PD-L1 22C3 Klonu ile Yapılan Değerlendirme Sonuçları

PD-L1 22C3 klonu ile yapılan değerlendirme sonucu olgulara ait TPS ve CPS değerleri belirlenmiştir.

Olguların TPS değerleri %0-18 arasındadır ve ortalama skor %0,8 olarak saptanmıştır. Olgular TPS sonuçlarına göre gruplandırıldığında olguların 70'i (%65,4) skor 0, 18'i (%16,9) skor 0-1 arasında, 13'ü (%12,1) skor 1-5 arasında, 4'ü (%3,7) skor 5-10 arasında, 2'si (%1,9) skor 10-20 arasında saptanmıştır (Tablo 17).

Tablo 17. Olguların PD-L1 22C3 Klonuna Göre Kategorize TPS Dağılımları

TPS Aralıkları	Sayı (n)	Yüzde (%)
TPS=0	70	65,4
0<TPS<%1	18	16,9
%1≤TPS<%5	13	12,1
%5≤TPS<%10	4	3,7
%10≤TPS<%20	2	1,9

Olguların CPS değerleri 0-20 arasındadır ve ortalama skor 1,44 olarak saptanmıştır. Olgular CPS sonuçlarına göre gruplandırıldığında olguların 48'i (%44,9) skor 0, 25'i (%23,4) skor 0-1 arasında, 22'si (%20,6) skor 1-5 arasında, 10'u (%9,3) skor 5-10 arasında, 1'i (%0,9) skor 10-20 arasında olup 1 olguda (%0,9) CPS 20'dir (Tablo 18).

Tablo 18. Olguların PD-L1 22C3 Klonuna Göre Kategorize CPS Dağılımları

CPS Aralıkları	Sayı (n)	Yüzde (%)
CPS=0	48	44,9
0<CPS<1	25	23,4
1≤CPS<5	22	20,6
5≤CPS<10	10	9,3
10≤CPS<20	1	0,9
CPS=20	1	0,9

4.3. PD-L1 SP263 ve 22C3 Klonlarının Karşılaştırılması

4.3.1. PD-L1 SP263 ve 22C3 Klonlarına Ait TPS Değerlerinin Karşılaştırılması

SP263 klonu ile yapılan değerlendirmede TPS değeri %1'den küçük saptanan 91 olgunun 82'sinde (%90,1) 22C3 klonuna ait TPS değeri %1'den küçük iken 9'unda (%9,9) 22C3 klonuna ait TPS değeri %1'e eşit veya %1'den büyük saptanmıştır. SP263 klonu ile yapılan değerlendirmede TPS değeri %1'e eşit veya %1'den büyük saptanan 16 olgunun 6'sında (%37,5) 22C3 klonuna ait TPS değeri %1'den küçük iken 10'unda (%62,5) 22C3 klonuna ait TPS değeri %1'e eşit veya %1'den büyük saptanmıştır. SP263 ve 22C3 klonlarına ait TPS değerleri arasındaki uyumu belirlemeye yönelik yapılan Cohen's Kappa testi sonucuna göre bu klonların TPS skorlamaları istatistiksel olarak birbirleriyle orta derecede uyumludur ($k=0,48$, $p=0$) (Tablo 19).

Tablo 19. PD-L1 SP263 ve 22C3 Klonlarına Ait TPS Değerlerinin Karşılaştırılması

			22C3 TPS Değerleri		
			<%1	≥%1	Total
SP263 TPS Değerleri	<%1	Sayı	82	9	91
		SP263 TPS yüzdeleri	%90,1	%9,9	%100
		22C3 TPS yüzdeleri	%93,2	%47,4	%85
	≥%1	Sayı	6	10	16
		SP263 TPS yüzdeleri	%37,5	%62,5	%100
		22C3 TPS yüzdeleri	%6,8	%52,6	%15
Total		Sayı	88	19	107
		SP263 TPS yüzdeleri	%82,2	%17,8	%100
		22C3 TPS yüzdeleri	%100	%100	%100
Cohen's Kappa			k=0,488		p=0,00

Olguların SP263 ve 22C3 klonlarına ait tüm TPS değerlerini Tablo 20 isimli çapraz tablodan inceleyebilirsiniz.

Tablo 20. SP263 ve 22C3 Klonlarına Ait TPS Değerleri Çapraz Tablosu

Tablo 20. SP263 ve 22C3 Klonlarına Ait TPS Değerleri Çapraz Tablosu

4.3.2. PD-L1 SP263 ve 22C3 Klonlarına Ait CPS Değerlerinin Karşılaştırılması

SP263 klonu ile yapılan değerlendirmede CPS değeri 1’den küçük saptanan 68 olgunun 61’inde (%89,7) 22C3 klonuna ait CPS değeri 1’den küçük iken 7’sinde (%10,3) 22C3 klonuna ait CPS değeri 1’e eşit veya 1’den büyük saptanmıştır. SP263 klonu ile yapılan değerlendirmede CPS değeri 1’e eşit veya 1’den büyük saptanan 39 olgunun 12’sinde (%30,8) 22C3 klonuna ait CPS değeri 1’den küçük iken 27’sinde (%69,2) 22C3 klonuna ait CPS değeri 1’e eşit veya 1’den büyük saptanmıştır. SP263 ve 22C3 klonlarına ait CPS değerleri arasındaki uyumu belirlemeye yönelik yapılan Cohen’s Kappa testi sonucuna göre bu klonların CPS skorlamaları istatistiksel olarak birbirleriyle orta derecede uyumludur ($k=0,60$, $p=0$) (Tablo 21).

Tablo 21. PD-L1 SP263 ve 22C3 Klonlarına Ait CPS Değerlerinin Karşılaştırılması

			22C3 CPS Değerleri		
			<1	≥1	Total
SP263 CPS Değerleri	<1	Sayı	61	7	68
		SP263 CPS yüzdeleri	%89,7	%10,3	%100
		22C3 CPS yüzdeleri	%83,6	%20,6	%63,6
	≥1	Sayı	12	27	39
		SP263 CPS yüzdeleri	%30,8	%69,2	%100
		22C3 CPS yüzdeleri	%16,4	%79,4	%36,4
Total		Sayı	73	34	107
		SP263 CPS yüzdeleri	%68,2	%31,8	%100
		22C3 CPS yüzdeleri	%100	%100	%100
Cohen's Kappa			k=0,606		p=0,00

Olguların SP263 ve 22C3 klonlarına ait tüm CPS değerlerini Tablo 22 isimli çapraz tablodan inceleyebilirsiniz.

Tablo 22. SP263 ve 22C3 Klonlarına ait CPS Değerleri Çapraz Tablosu

		22C3-CPS Değerleri												Total
		0	0-1	1	2	3	4	5	7	8	16	20		
SP263-CPS Değerleri	0	Count	26	7	0	0	0	0	0	1	0	0	34	
		% within SP263-CPS	76,5%	20,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	2,9%	0,0%	0,0%	100,0%	
		% within 22C3-CPS	54,2%	28,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	33,3%	0,0%	0,0%	31,8%	
	0-1	Count	18	10	3	3	0	0	0	0	0	0	34	
		% within SP263-CPS	52,9%	29,4%	8,8%	8,8%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
		% within 22C3-CPS	37,5%	40,0%	42,9%	30,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	31,8%	
	1	Count	1	3	3	1	0	0	0	0	0	0	8	
		% within SP263-CPS	12,5%	37,5%	37,5%	12,5%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
		% within 22C3-CPS	2,1%	12,0%	42,9%	10,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	7,5%	
	2	Count	0	1	1	3	1	0	0	0	0	0	6	
		% within SP263-CPS	0,0%	16,7%	16,7%	50,0%	16,7%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
		% within 22C3-CPS	0,0%	4,0%	14,3%	30,0%	25,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	5,6%	
	3	Count	2	2	0	1	1	0	1	0	1	0	8	
		% within SP263-CPS	25,0%	25,0%	0,0%	12,5%	12,5%	0,0%	12,5%	0,0%	12,5%	0,0%	100,0%	
		% within 22C3-CPS	4,2%	8,0%	0,0%	10,0%	25,0%	0,0%	20,0%	0,0%	33,3%	0,0%	7,5%	
	4	Count	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
		% within SP263-CPS	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
		% within 22C3-CPS	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,9%	
	5	Count	0	0	0	1	0	0	3	1	0	0	5	
		% within SP263-CPS	0,0%	0,0%	0,0%	20,0%	0,0%	0,0%	60,0%	20,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
		% within 22C3-CPS	0,0%	0,0%	0,0%	10,0%	0,0%	0,0%	60,0%	50,0%	0,0%	0,0%	4,7%	
	7	Count	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
		% within SP263-CPS	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
		% within 22C3-CPS	2,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,9%	
	8	Count	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2	
		% within SP263-CPS	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	50,0%	0,0%	50,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
		% within 22C3-CPS	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	25,0%	0,0%	20,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,9%	
	9	Count	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
		% within SP263-CPS	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
		% within 22C3-CPS	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	50,0%	0,0%	0,0%	0,9%	
	10	Count	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0	4	
		% within SP263-CPS	0,0%	25,0%	0,0%	25,0%	25,0%	0,0%	0,0%	0,0%	25,0%	0,0%	100,0%	
		% within 22C3-CPS	0,0%	4,0%	0,0%	10,0%	25,0%	0,0%	0,0%	0,0%	33,3%	0,0%	3,7%	
	15	Count	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
		% within SP263-CPS	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
		% within 22C3-CPS	0,0%	4,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,9%	
	16	Count	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
		% within SP263-CPS	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%	
		% within 22C3-CPS	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,9%	
	20	Count	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
		% within SP263-CPS	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
		% within 22C3-CPS	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,9%	
Total	Count	48	25	7	10	4	1	5	2	3	1	1	107	
	% within SP263-CPS	44,9%	23,4%	6,5%	9,3%	3,7%	0,9%	4,7%	1,9%	2,8%	0,9%	0,9%	100,0%	
	% within 22C3-CPS	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

4.4. PD-L1 Ekspresyonunun Demografik ve Histopatolojik Veriler ile Karşılaştırılması

4.4.1. PD-L1 SP263 klonu TPS Değerleri ile Demografik-Histopatolojik Verilerin Karşılaştırılması

Kadın cinsiyete sahip 38 olgunun 3'ünde (%7,9) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 35'inde (%92,1) TPS %1'den küçük saptanmıştır. Erkek cinsiyete sahip 69

olgunun 13'ünde (%18,8) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 56'sında (%81,2) TPS %1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 SP263 klonu TPS değerleri ile olguların cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,129$).

58 yaş veya altında olan 52 olgunun 10'unda (%19,2) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 42'sinde (%80,8) TPS %1'den küçük saptanmıştır. 58 yaşın üstünde olan 55 olgunun 6'sında (%10,9) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 49'unda (%89,1) TPS %1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 SP263 klonu TPS değerleri ile olguların yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,228$).

Tümörü sağ böbrekte lokalize olan 61 olgunun 10'unda (%16,4) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 51'inde (%83,6) TPS %1'den küçük saptanmıştır. Tümörü sol böbrekte lokalize olan 46 olgunun 6'sında (%13) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 40'ında (%87) TPS %1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 SP263 klonu TPS değerleri ile tümör lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,630$).

Tümör çapı 7cm'ye eşit veya küçük olan 79 olgunun 10'unda (%12,7) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 69'unda (%87,3) TPS %1'den küçük saptanmıştır. Tümör çapı 7cm'den büyük olan 28 olgunun 6'sında (%21,4) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 22'sinde (%78,6) TPS %1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 SP263 klonu TPS değerleri ile tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,354$).

Nükleer derecesi 1 olan 47 olgunun 6'sında (%12,8) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 41'inde (%87,2) TPS %1'den küçük saptanmıştır. Nükleer derecesi 2 olan 42 olgunun 7'sinde (%16,7) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 41'inde (%87,2) TPS %1'den küçük saptanmıştır. Nükleer derecesi 3 olan 12 olgunun 1'inde (%8,3) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 11'inde (%91,7) TPS %1'den küçük saptanmıştır. Nükleer derecesi 4 olan 6 olgunun 2'sinde (%33,3) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 4'ünde (%66,7) TPS %1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 SP263 klonu TPS değerleri ile nükleer derece arasındaki korelasyona yönelik yapılan istatistiksel analizde p değeri verilememiştir.

Tümör nekrozu izlenen 21 olgunun 5'inde (%23,8) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 16'sında (%76,2) TPS %1'den küçük saptanmıştır. Tümör nekrozu izlenmeyen 86 olgunun 11'inde (%12,8) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken

75'inde (%87,2) TPS %1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 SP263 klonu TPS değerleri ile tümör nekrozu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,302$).

Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren 2 olgunun 1'inde (%50) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 1'inde (%50) TPS %1'den küçük saptanmıştır. Sarkomatoid diferansiyasyon göstermeyen 105 olgunun 15'inde (%14,3) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 90'ında (%85,7) TPS %1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 SP263 klonu TPS değerleri ile sarkomatoid diferansiyasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,278$).

Rabdoid diferansiyasyon gösteren 2 olgunun 1'inde (%50) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 1'inde (%50) TPS %1'den küçük saptanmıştır. Rabdoid diferansiyasyon göstermeyen 105 olgunun 15'inde (%14,3) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 90'ında (%85,7) TPS %1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 SP263 klonu TPS değerleri ile rabdoid diferansiyasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,278$).

Tümörü renal parankim dışına invazyon göstermiş olan toplam 12 olgunun 1'inde (%8,3) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 11'inde (%91,7) TPS %1'den küçük saptanmıştır. Tümörü renal parankimde sınırlı olan 95 olgunun 15'inde (%15,8) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 80'inde (%84,2) TPS %1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 SP263 klonu TPS değerleri ile renal parankim dışına invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,689$).

Cerrahi sınır pozitifliği gösteren 7 olgunun hiçbirinde TPS %1'e eşit veya %1'den büyük olmayıp tamamında (%100) TPS %1'den küçük saptanmıştır. Cerrahi sınır pozitifliği göstermeyen 100 olgunun 16'sında (%16) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 84'ünde (%84) TPS %1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 SP263 klonu TPS değerleri ile cerrahi sınır pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,591$).

Lenfovasküler invazyon gösteren 12 olgunun 2'sinde (%16,7) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 10'unda (%83,3) TPS %1'den küçük saptanmıştır. Lenfovasküler invazyon göstermeyen 95 olgunun 14'ünde (%14,7) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 81'inde (%85,3) TPS %1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 SP263 klonu TPS değerleri ile lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Venöz tümör trombüsü izlenen 9 olgunun 1'inde (%11,1) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 8'inde (%88,9) TPS %1'den küçük saptanmıştır. Venöz tümör trombüsü izlenmeyen 98 olgunun 15'inde (%15,3) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 83'ünde (%84,7) TPS %1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 SP263 klonu TPS değerleri ile venöz tümör trombüsü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tümör evresi pT1 saptanan 76 olgunun 11'inde (%14,5) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 65'inde (%85,5) TPS %1'den küçük saptanmıştır. Tümör evresi pT2 saptanan 13 olgunun 4'ünde (%30,8) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 9'unda (%69,2) TPS %1'den küçük saptanmıştır. Tümör evresi pT3 veya pT4 saptanan toplam 18 olgunun 1'inde (%5,6) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 17'sinde (%94,4) TPS %1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 SP263 klonu TPS değerleri ile tümör evresi arasındaki korelasyona yönelik yapılan istatistiksel analizde p değeri verilememiştir.

Lenf nodu metastazı mevcut olan 5 olgunun 3'ünde (%60) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 2'sinde (%40) TPS %1'den küçük saptanmıştır. Lenf nodu metastazı bulunmayan 102 olgunun 13'ünde (%12,7) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 89'unda (%87,3) TPS %1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 SP263 klonu TPS değerleri ile lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,023$).

Uzak metastazı mevcut olan 9 olgunun 2'sinde (%22,2) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 7'sinde (%77,8) TPS %1'den küçük saptanmıştır. Uzak metastazı bulunmayan 98 olgunun 14'ünde (%14,3) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 84'ünde (%85,7) TPS %1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 SP263 klonu TPS değerleri ile uzak metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,621$).

Farklı bir malignite veya nüks öyküsü bulunan 20 olgunun 2'sinde (%10) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 18'inde (%90) TPS %1'den küçük saptanmıştır. Farklı bir malignite veya nüks öyküsü bulunmayan 87 olgunun 14'ünde (%16,1) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 73'ünde (%83,9) TPS %1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 SP263 klonu TPS değerleri ile farklı bir malignite/nüks öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,731$) (Tablo 23).

Tablo 23. PD-L1 SP263 klonu TPS Değerleri ile Demografik-Histopatolojik Verilerin Karşılaştırılması

Demografik&Histopatolojik Parametreler		SP263 TPS Değerleri		p Değeri
		TPS<%1 n (%)	TPS≥%1 n (%)	
Cinsiyet	Kadın Erkek	35 (92,1) 56 (81,2)	3 (7,9) 13 (18,8)	0,129
Yaş	≤58 >58	42 (80,8) 49 (89,1)	10 (19,2) 6 (10,9)	0,228
Tümör lokalizasyonu	Sağ Sol	51 (83,6) 40 (87)	10 (16,4) 6 (13)	0,630
Tümör çapı	≤7cm >7cm	69 (87,3) 22 (78,6)	10 (12,7) 6 (21,4)	0,354
Nükleer derece	1 2 3 4	41 (87,2) 35 (83,3) 11 (91,7) 4 (66,7)	6 (12,8) 7 (16,7) 1 (8,3) 2 (33,3)	-
Tümör nekrozu	Var Yok	16 (76,2) 75 (87,2)	5 (23,8) 11 (12,8)	0,302
Sarkomatoid diferansiyasyon	Var Yok	1 (50) 90 (85,7)	1 (50) 15 (14,3)	0,278
Rabdooid diferansiyasyon	Var Yok	1 (50) 90 (85,7)	1 (50) 15 (14,3)	0,278
Renal parankim dışı invazyon	Var Yok	11 (91,7) 80 (84,2)	1 (8,3) 15 (15,8)	0,689
Cerrahi sınırlar	Pozitif Sağlam	7 (100) 84 (84)	0 (0) 16 (16)	0,591
Lenfovasküler invazyon	Var Yok	10 (83,3) 81 (85,3)	2 (16,7) 14 (14,7)	1,000
Venöz tümör trombüsü	Var Yok	8 (88,9) 83 (84,7)	1 (11,1) 15 (15,3)	1,000
Tümör evresi (pT)	1 2 3-4	65 (85,5) 9 (69,2) 17 (94,4)	11 (14,5) 4 (30,8) 1 (5,6)	-
Lenf nodu metastazı	Var Yok	2 (40) 89 (87,2)	3 (60) 13 (12,7)	0,023
Uzak metastaz	Var Yok	7 (77,8) 84 (85,7)	2 (22,2) 14 (14,3)	0,621
Ek malignensi-nüks öyküsü	Var Yok	18 (90) 73 (83,9)	2 (10) 14 (16,1)	0,731

4.4.2. PD-L1 SP263 klonu CPS Değerleri ile Demografik-Histopatolojik Verilerin Karşılaştırılması

Kadın cinsiyete sahip 38 olgunun 12'sinde (%31,6) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 26'sında (%68,4) CPS 1'den küçük saptanmıştır. Erkek cinsiyete sahip 69 olgunun 27'sinde (%39,1) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 42'sinde (%60,9) CPS 1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 SP263 klonu CPS değerleri ile olguların cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,437$).

58 yaş veya altında olan 52 olgunun 23'ünde (%44,2) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 29'unda (%55,8) CPS 1'den küçük saptanmıştır. 58 yaşın üstünde olan 55 olgunun 16'sında (%29,1) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 39'unda (%70,9) CPS 1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 SP263 klonu CPS değerleri ile olgu yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,104$).

Tümörü sağ böbrekte lokalize olan 61 olgunun 23'ünde (%37,7) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 38'inde (%62,3) CPS 1'den küçük saptanmıştır. Tümörü sol böbrekte lokalize olan 46 olgunun 16'sında (%34,8) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 30'unda (%65,2) CPS 1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 SP263 klonu CPS değerleri ile tümör lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,756$).

Tümör çapı 7cm'ye eşit veya küçük olan 79 olgunun 29'unda (%36,7) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 50'sinde (%63,3) CPS 1'den küçük saptanmıştır. Tümör çapı 7cm'den büyük olan 28 olgunun 10'unda (%35,7) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 18'inde (%64,3) CPS 1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 SP263 klonu CPS değerleri ile tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,925$).

Nükleer derecesi 1 olan 47 olgunun 16'sında (%34) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 31'inde (%66) CPS 1'den küçük saptanmıştır. Nükleer derecesi 2 olan 42 olgunun 16'sında (%38,1) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 26'sında (%61,9) CPS 1'den küçük saptanmıştır. Nükleer derecesi 3 olan 12 olgunun 4'ünde (%33,3) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 18'inde (%66,7) CPS 1'den küçük saptanmıştır. Nükleer derecesi 4 olan 6 olgunun 3'ünde (%50) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 3'ünde (%50) CPS 1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 SP263 klonu CPS değerleri ile nükleer

derece arasındaki korelasyona yönelik yapılan istatistiksel analizde p değeri verilememiştir.

Tümör nekrozu izlenen 21 olgunun 10'unda (%47,6) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 11'inde (%52,4) CPS 1'den küçük saptanmıştır. Tümör nekrozu izlenmeyen 86 olgunun 29'unda (%33,7) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 57'sinde (%66,3) CPS 1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 SP263 klonu CPS değerleri ile tümör nekrozu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,235$).

Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren 2 olgunun 1'inde (%50) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 1'inde (%50) CPS 1'den küçük saptanmıştır. Sarkomatoid diferansiyasyon göstermeyen 105 olgunun 38'inde (%36,2) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 67'inde (%63,8) CPS 1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 SP263 klonu CPS değerleri ile sarkomatoid diferansiyasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Rabdoid diferansiyasyon gösteren 2 olgunun 1'inde (%50) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 1'inde (%50) CPS 1'den küçük saptanmıştır. Rabdoid diferansiyasyon göstermeyen 105 olgunun 38'inde (%36,2) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 67'sinde (%63,8) CPS 1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 SP263 klonu CPS değerleri ile rabdoid diferansiyasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tümörü renal parankim dışına invazyon göstermiş olan toplam 12 olgunun 5'inde (%41,7) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 7'sinde (%58,3) CPS 1'den küçük saptanmıştır. Tümörü renal parankimde sınırlı olan 95 olgunun 34'ünde (%35,8) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 61'inde (%64,2) CPS 1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 SP263 klonu CPS değerleri ile renal parankim dışına invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,755$).

Cerrahi sınır pozitifliği gösteren 7 olgunun 2'sinde (%28,6) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 5'inde (%71,4) CPS 1'den küçük saptanmıştır. Cerrahi sınır pozitifliği göstermeyen 100 olgunun 37'sinde (%37) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 63'ünde (%63) CPS 1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 SP263 klonu CPS değerleri ile cerrahi sınır pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Lenfovasküler invazyon gösteren 12 olgunun 3'ünde (%25) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 9'unda (%75) CPS 1'den küçük saptanmıştır. Lenfovasküler invazyon göstermeyen 95 olgunun 36'sında (%37,9) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 59'unda (%62,1) CPS 1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 SP263 klonu CPS değerleri ile lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,530$).

Venöz tümör trombüsü izlenen 9 olgunun 3'ünde (%33,3) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 6'sında (%66,7) CPS 1'den küçük saptanmıştır. Venöz tümör trombüsü izlenmeyen 98 olgunun 36'sında (%36,7) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 62'sinde (%63,3) CPS 1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 SP263 klonu CPS değerleri ile venöz tümör trombüsü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tümör evresi pT1 saptanan 76 olgunun 29'unda (%38,2) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 47'sinde (%61,8) CPS 1'den küçük saptanmıştır. Tümör evresi pT2 saptanan 13 olgunun 5'inde (%38,5) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 8'inde (%61,5) CPS 1'den küçük saptanmıştır. Tümör evresi pT3 veya pT4 saptanan toplam 18 olgunun 5'inde (%27,8) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 13'ünde (%72,2) CPS 1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 SP263 klonu CPS değerleri ile tümör evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,704$).

Lenf nodu metastazı mevcut olan 5 olgunun 4'ünde (%80) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 1'inde (%20) CPS 1'den küçük saptanmıştır. Lenf nodu metastazı bulunmayan 102 olgunun 35'inde (%34,3) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 67'sinde (%65,7) CPS 1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 SP263 klonu CPS değerleri ile lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,058$).

Uzak metastazı mevcut olan 9 olgunun 4'ünde (%44,4) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 5'inde (%55,6) CPS 1'den küçük saptanmıştır. Uzak metastazı bulunmayan 98 olgunun 35'inde (%35,7) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 63'ünde (%64,3) CPS 1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 SP263 klonu CPS değerleri ile uzak metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,721$).

Farklı bir malignite veya nüks öyküsü bulunan 20 olgunun 9'unda (%45) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 11'inde (%55) CPS 1'den küçük saptanmıştır. Farklı bir malignite veya nüks öyküsü bulunmayan 87 olgunun 30'unda (%34,5) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 57'sinde (%65,5) CPS 1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 SP263

klonu CPS değerleri ile farklı bir malignite/nüks öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,378) (Tablo 24).

Tablo 24. PD-L1 SP263 klonu CPS Değerleri ile Demografik-Histopatolojik Verilerin Karşılaştırılması

Demografik&Histopatolojik Parametreler		SP263 CPS Değerleri		p Değeri
		CPS<1 n (%)	CPS≥1 n (%)	
Cinsiyet	Kadın Erkek	26 (68,4) 42 (60,9)	12 (31,6) 27 (39,1)	0,437
Yaş	≤58 >58	29 (55,8) 39 (70,9)	23 (44,2) 16 (29,1)	0,104
Tümör lokalizasyonu	Sağ Sol	38 (62,3) 30 (65,2)	23 (37,7) 16 (34,8)	0,756
Tümör çapı	≤7cm >7cm	50 (63,3) 18 (64,3)	29 (36,7) 10 (35,7)	0,925
Nükleer derece	1 2 3 4	31 (66) 26 (61,9) 8 (66,7) 3 (50)	16 (34) 16 (38,1) 4 (33,3) 3 (50)	-
Tümör nekrozu	Var Yok	11 (52,4) 57 (66,3)	10 (47,6) 29 (33,7)	0,235
Sarkomatoid diferansiyasyon	Var Yok	1 (50) 67 (63,8)	1 (50) 38 (36,2)	1,000
Rabdoid diferansiyasyon	Var Yok	1 (50) 67 (63,8)	1 (50) 38 (36,2)	1,000
Renal parankim dışı invazyon	Var Yok	7 (58,3) 61 (64,2)	5 (41,7) 34 (35,8)	0,755
Cerrahi sınırlar	Pozitif Sağlam	5 (71,4) 63 (63)	2 (28,6) 37 (37)	1,000
Lenfovasküler invazyon	Var Yok	9 (75) 59 (62,1)	3 (25) 36 (37,9)	0,530
Venöz tümör trombüsü	Var Yok	6 (66,7) 62 (63,3)	3 (33,3) 36 (36,7)	1,000
Tümör evresi (pT)	1 2 3-4	47 (61,8) 8 (61,5) 13 (72,2)	29 (38,2) 5 (38,5) 5 (27,8)	0,704
Lenf nodu metastazı	Var Yok	1 (20) 67 (65,7)	4 (80) 35 (34,3)	0,058
Uzak metastaz	Var Yok	5 (55,6) 63 (64,3)	4 (44,4) 35 (35,7)	0,721
Ek malignensi-nüks öyküsü	Var Yok	11 (55) 57 (65,5)	9 (45) 30 (34,5)	0,378

4.4.3. PD-L1 22C3 klonu TPS Değerleri ile Demografik-Histopatolojik Verilerin Karşılaştırılması

Kadın cinsiyete sahip 38 olgunun 7'sinde (%18,4) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 31'inde (%81,6) TPS %1'den küçük saptanmıştır. Erkek cinsiyete sahip 69 olgunun 12'sinde (%17,4) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 57'sinde (%82,6) TPS %1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 22C3 klonu TPS değerleri ile olguların cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,894$).

58 yaş veya altında olan 52 olgunun 12'sinde (%23,1) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 40'ında (%76,9) TPS %1'den küçük saptanmıştır. 58 yaşın üstünde olan 55 olgunun 7'sinde (%12,7) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 48'inde (%87,3) TPS %1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 22C3 klonu TPS değerleri ile olgu yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,161$).

Tümörü sağ böbrekte lokalize olan 61 olgunun 8'inde (%13,1) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 53'ünde (%86,9) TPS %1'den küçük saptanmıştır. Tümörü sol böbrekte lokalize olan 46 olgunun 11'inde (%23,9) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 35'inde (%76,1) TPS %1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 22C3 klonu TPS değerleri ile tümör lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,148$).

Tümör çapı 7cm'ye eşit veya küçük olan 79 olgunun 11'inde (%13,9) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 68'inde (%86,1) TPS %1'den küçük saptanmıştır. Tümör çapı 7cm'den büyük olan 28 olgunun 8'inde (%28,6) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 20'sinde (%71,4) TPS %1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 22C3 klonu TPS değerleri ile tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,092$).

Nükleer derecesi 1 olan 47 olgunun 4'ünde (%8,5) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 43'ünde (%91,5) TPS %1'den küçük saptanmıştır. Nükleer derecesi 2 olan 42 olgunun 8'inde (%19) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 34'ünde (%81) TPS %1'den küçük saptanmıştır. Nükleer derecesi 3 olan 12 olgunun 5'inde (%41,7) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 7'sinde (%58,3) TPS %1'den küçük saptanmıştır. Nükleer derecesi 4 olan 6 olgunun 2'sinde (%33,3) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 4'ünde (%66,7) TPS %1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 22C3 klonu TPS

değerleri ile nükleer derece arasındaki korelasyona yönelik yapılan istatistiksel analizde p değeri verilememiştir.

Tümör nekrozu izlenen 21 olgunun 7'sinde (%33,3) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 14'ünde (%66,7) TPS %1'den küçük saptanmıştır. Tümör nekrozu izlenmeyen 86 olgunun 12'sinde (%14) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 74'ünde (%86) TPS %1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 22C3 klonu TPS değerleri ile tümör nekrozu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,054$).

Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren 2 olgunun 1'inde (%50) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 1'inde (%50) TPS %1'den küçük saptanmıştır. Sarkomatoid diferansiyasyon göstermeyen 105 olgunun 18'inde (%17,1) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 87'sinde (%82,9) TPS %1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 22C3 klonu TPS değerleri ile sarkomatoid diferansiyasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,325$).

Rabdoid diferansiyasyon gösteren 2 olgunun 1'inde (%50) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 1'inde (%50) TPS %1'den küçük saptanmıştır. Rabdoid diferansiyasyon göstermeyen 105 olgunun 18'inde (%17,1) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 87'sinde (%82,9) TPS %1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 22C3 klonu TPS değerleri ile rabdoid diferansiyasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,325$).

Tümörü renal parankim dışına invazyon göstermiş olan toplam 12 olgunun 2'sinde (%16,7) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 10'unda (%83,3) TPS %1'den küçük saptanmıştır. Tümörü renal parankimde sınırlı olan 95 olgunun 17'sinde (%17,9) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 78'inde (%82,1) TPS %1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 22C3 klonu TPS değerleri ile renal parankim dışına invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Cerrahi sınır pozitifliği gösteren 7 olgunun 2'sinde (%28,6) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 5'inde (%71,4) TPS %1'den küçük saptanmıştır. Cerrahi sınır pozitifliği göstermeyen 100 olgunun 17'sinde (%17) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 83'ünde (%83) TPS %1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 22C3 klonu TPS değerleri ile cerrahi sınır pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,605$).

Lenfovasküler invazyon gösteren 12 olgunun 4'ünde (%33,3) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 8'inde (%66,7) TPS %1'den küçük saptanmıştır. Lenfovasküler invazyon göstermeyen 95 olgunun 15'inde (%15,8) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 80'inde (%84,2) TPS %1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 22C3 klonu TPS değerleri ile lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,220$).

Venöz tümör trombüsü izlenen 9 olgunun 3'ünde (%33,3) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 6'sında (%66,7) TPS %1'den küçük saptanmıştır. Venöz tümör trombüsü izlenmeyen 98 olgunun 16'sında (%16,3) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 82'sinde (%83,7) TPS %1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 22C3 klonu TPS değerleri ile venöz tümör trombüsü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,197$).

Tümör evresi pT1 saptanan 76 olgunun 12'sinde (%15,8) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 64'ünde (%84,2) TPS %1'den küçük saptanmıştır. Tümör evresi pT2 saptanan 13 olgunun 3'ünde (%23,1) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 10'unda (%76,9) TPS %1'den küçük saptanmıştır. Tümör evresi pT3 veya pT4 saptanan toplam 18 olgunun 4'ünde (%22,2) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 14'ünde (%77,8) TPS %1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 22C3 klonu TPS değerleri ile tümör evresi arasındaki korelasyona yönelik yapılan istatistiksel analizde p değeri verilememiştir.

Lenf nodu metastazı mevcut olan 5 olgunun 3'ünde (%60) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 2'sinde (%40) TPS %1'den küçük saptanmıştır. Lenf nodu metastazı bulunmayan 102 olgunun 16'sında (%15,7) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 86'sında (%84,3) TPS %1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 22C3 klonu TPS değerleri ile lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,038$).

Uzak metastazı mevcut olan 9 olgunun 2'sinde (%22,2) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 7'sinde (%77,8) TPS %1'den küçük saptanmıştır. Uzak metastazı bulunmayan 98 olgunun 17'sinde (%17,3) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 81'inde (%82,7) TPS %1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 22C3 klonu TPS değerleri ile uzak metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,659$).

Farklı bir malignite veya nüks öyküsü bulunan 20 olgunun 4'ünde (%20) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 16'sında (%80) TPS %1'den küçük saptanmıştır. Farklı bir malignite veya nüks öyküsü bulunmayan 87 olgunun 15'inde (%17,2) TPS %1'e eşit veya %1'den büyükken 72'sinde (%82,8) TPS %1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 22C3 klonu TPS değerleri ile farklı bir malignite/nüks öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,752$) (Tablo 25).



Tablo 25. PD-L1 22C3 klonu TPS Değerleri ile Demografik-Histopatolojik Verilerin Karşılaştırılması

Demografik&Histopatolojik Parametreler		22C3 TPS Değerleri		p Değeri
		TPS<%1 n (%)	TPS≥%1 n (%)	
Cinsiyet	Kadın Erkek	31 (81,6) 57 (82,6)	7 (18,4) 12 (17,4)	0,894
Yaş	≤58 >58	40 (76,9) 48 (87,3)	12 (23,1) 7 (12,7)	0,161
Tümör lokalizasyonu	Sağ Sol	53 (86,9) 35 (76,1)	8 (13,1) 11 (23,9)	0,148
Tümör çapı	≤7cm >7cm	68 (86,1) 20 (71,4)	11 (13,9) 8 (28,6)	0,092
Nükleer derece	1 2 3 4	43 (91,5) 34 (81) 7 (58,3) 4 (66,7)	4 (8,5) 8 (19) 5 (41,7) 2 (33,3)	-
Tümör nekrozu	Var Yok	14 (66,7) 74 (86)	7 (33,3) 12 (14)	0,054
Sarkomatoid diferansiyasyon	Var Yok	1 (50) 87 (82,9)	1 (50) 18 (17,1)	0,325
Rabdoïd diferansiyasyon	Var Yok	1 (50) 87 (82,9)	1 (50) 18 (17,1)	0,325
Renal parankim dışı invazyon	Var Yok	10 (83,3) 78 (82,1)	2 (16,7) 17 (17,9)	1,000
Cerrahi sınırlar	Pozitif Sağlam	5 (71,4) 83 (83)	2 (28,6) 17 (17)	0,605
Lenfovasküler invazyon	Var Yok	8 (66,7) 80 (84,2)	4 (33,3) 15 (15,8)	0,220
Venöz tümör trombüsü	Var Yok	6 (66,7) 82 (83,7)	3 (33,3) 16 (16,3)	0,197
Tümör evresi (pT)	1 2 3-4	64 (82,4) 10 (76,9) 14 (77,8)	12 (15,8) 3 (23,1) 4 (22,2)	-
Lenf nodu metastazı	Var Yok	2 (40) 86 (84,3)	3 (60) 16 (15,7)	0,038
Uzak metastaz	Var Yok	7 (77,8) 81 (82,7)	2 (22,2) 17 (17,3)	0,659
Ek malignensi-nüks öyküsü	Var Yok	16 (80) 72 (82,8)	4 (20) 15 (17,2)	0,752

4.4.4. PD-L1 22C3 klonu CPS Değerleri ile Demografik-Histopatolojik Verilerin Karşılaştırılması

Kadın cinsiyete sahip 38 olgunun 9'unda (%23,7) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 29'unda (%76,3) CPS 1'den küçük saptanmıştır. Erkek cinsiyete sahip 69 olgunun 25'inde (%36,2) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 44'ünde (%63,8) CPS 1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 22C3 klonu CPS değerleri ile olguların cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,182$).

58 yaş veya altında olan 52 olgunun 21'inde (%40,4) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 31'inde (%59,6) CPS 1'den küçük saptanmıştır. 58 yaşın üstünde olan 55 olgunun 13'ünde (%23,6) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 42'sinde (%76,4) CPS 1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 22C3 klonu CPS değerleri ile olgu yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,063$).

Tümörü sağ böbrekte lokalize olan 61 olgunun 20'sinde (%32,8) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 41'inde (%67,2) CPS 1'den küçük saptanmıştır. Tümörü sol böbrekte lokalize olan 46 olgunun 14'ünde (%30,4) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 32'sinde (%69,6) CPS 1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 22C3 klonu CPS değerleri ile tümör lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,796$).

Tümör çapı 7cm'ye eşit veya küçük olan 79 olgunun 23'ünde (%29,1) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 56'sında (%70,9) CPS 1'den küçük saptanmıştır. Tümör çapı 7cm'den büyük olan 28 olgunun 11'inde (%39,3) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 17'sinde (%60,7) CPS 1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 22C3 klonu CPS değerleri ile tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,321$).

Nükleer derecesi 1 olan 47 olgunun 11'inde (%23,4) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 36'sında (%76,6) CPS 1'den küçük saptanmıştır. Nükleer derecesi 2 olan 42 olgunun 15'inde (%35,7) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 27'sinde (%64,3) CPS 1'den küçük saptanmıştır. Nükleer derecesi 3 olan 12 olgunun 6'sında (%50) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 6'sında (%50) CPS 1'den küçük saptanmıştır. Nükleer derecesi 4 olan 6 olgunun 2'sinde (%33,3) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 4'ünde (%66,7) CPS 1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 22C3 klonu CPS değerleri ile nükleer

derece arasındaki korelasyona yönelik yapılan istatistiksel analizde p değeri verilememiştir.

Tümör nekrozu izlenen 21 olgunun 9'unda (%42,9) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 12'sinde (%57,1) CPS 1'den küçük saptanmıştır. Tümör nekrozu izlenmeyen 86 olgunun 25'inde (%29,1) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 61'inde (%70,9) CPS 1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 22C3 klonu CPS değerleri ile tümör nekrozu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,224$).

Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren 2 olgunun 1'inde (%50) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 1'inde (%50) CPS 1'den küçük saptanmıştır. Sarkomatoid diferansiyasyon göstermeyen 105 olgunun 33'ünde (%31,4) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 72'sinde (%68,6) CPS 1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 22C3 klonu CPS değerleri ile sarkomatoid diferansiyasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,537$).

Rabdoid diferansiyasyon gösteren 2 olgunun 1'inde (%50) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 1'inde (%50) CPS 1'den küçük saptanmıştır. Rabdoid diferansiyasyon göstermeyen 105 olgunun 33'ünde (%31,4) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 72'sinde (%68,6) CPS 1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 22C3 klonu CPS değerleri ile rabdoid diferansiyasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,537$).

Tümörü renal parankim dışına invazyon göstermiş olan toplam 12 olgunun 3'ünde (%25) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 9'unda (%75) CPS 1'den küçük saptanmıştır. Tümörü renal parankimde sınırlı olan 95 olgunun 31'inde (%32,6) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 64'ünde (%67,4) CPS 1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 22C3 klonu CPS değerleri ile renal parankim dışına invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,749$).

Cerrahi sınır pozitifliği gösteren 7 olgunun 3'ünde (%42,9) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 4'ünde (%57,1) CPS 1'den küçük saptanmıştır. Cerrahi sınır pozitifliği göstermeyen 100 olgunun 31'inde (%31) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 69'ünde (%69) CPS 1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 22C3 klonu CPS değerleri ile cerrahi sınır pozitifliği arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,677$).

Lenfovasküler invazyon gösteren 12 olgunun 6'sında (%50) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 6'sında (%50) CPS 1'den küçük saptanmıştır. Lenfovasküler invazyon göstermeyen 95 olgunun 28'inde (%29,5) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 67'sinde (%70,5) CPS 1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 22C3 klonu CPS değerleri ile lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,191$).

Venöz tümör trombüsü izlenen 9 olgunun 4'ünde (%44,4) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 5'inde (%55,6) CPS 1'den küçük saptanmıştır. Venöz tümör trombüsü izlenmeyen 98 olgunun 30'unda (%30,6) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 68'inde (%69,4) CPS 1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 22C3 klonu CPS değerleri ile venöz tümör trombüsü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,461$).

Tümör evresi pT1 saptanan 76 olgunun 24'ünde (%31,6) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 52'sinde (%68,4) CPS 1'den küçük saptanmıştır. Tümör evresi pT2 saptanan 13 olgunun 4'ünde (%30,8) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 9'unda (%69,2) CPS 1'den küçük saptanmıştır. Tümör evresi pT3 veya pT4 saptanan toplam 18 olgunun 6'sında (%33,3) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 12'sinde (%66,7) CPS 1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 22C3 klonu CPS değerleri ile tümör evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,986$).

Lenf nodu metastazı mevcut olan 5 olgunun 3'ünde (%60) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 2'sinde (%40) CPS 1'den küçük saptanmıştır. Lenf nodu metastazı bulunmayan 102 olgunun 31'inde (%30,4) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 71'inde (%69,6) CPS 1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 22C3 klonu CPS değerleri ile lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,324$).

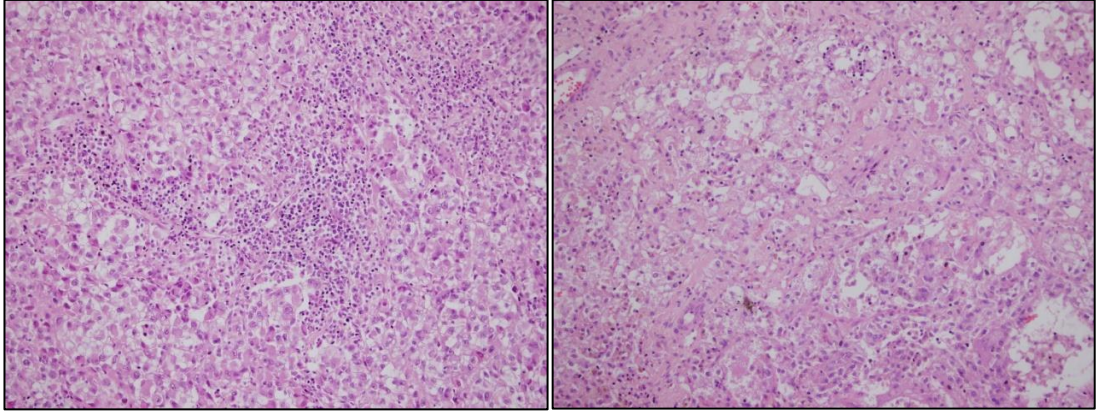
Uzak metastazı mevcut olan 9 olgunun 2'sinde (%22,2) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 7'sinde (%77,8) CPS 1'den küçük saptanmıştır. Uzak metastazı bulunmayan 98 olgunun 32'sinde (%32,7) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 66'sında (%67,3) CPS 1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 22C3 klonu CPS değerleri ile uzak metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,716$).

Farklı bir malignite veya nüks öyküsü bulunan 20 olgunun 7'sinde (%35) CPS 1'e eşit veya 1'den büyükken 13'ünde (%65) CPS 1'den küçük saptanmıştır. Farklı bir malignite veya nüks öyküsü bulunmayan 87 olgunun 27'sinde (%31) CPS 1'e eşit veya

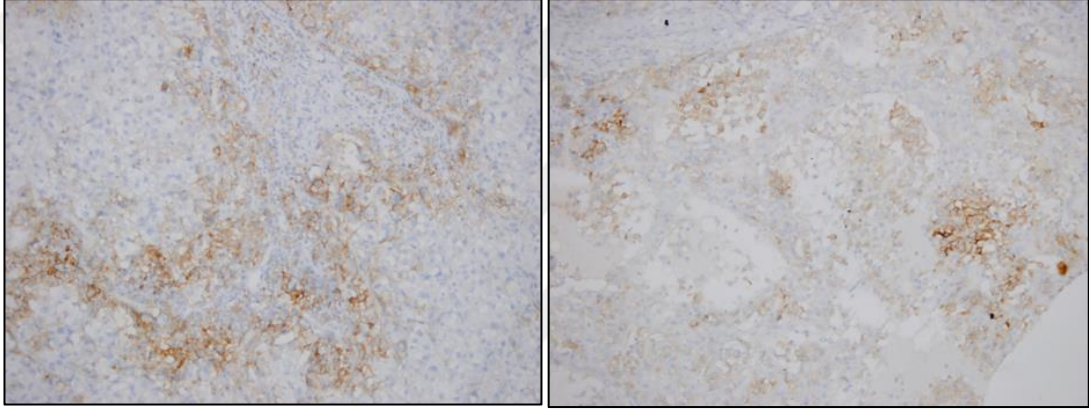
1'den büyükken 60'ında (%69) CPS 1'den küçük saptanmıştır. PD-L1 22C3 klonu CPS değerleri ile farklı bir malignite/nüks öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,731) (Tablo 26).

Tablo 26. PD-L1 22C3 klonu CPS Değerleri ile Demografik-Histopatolojik Verilerin Karşılaştırılması

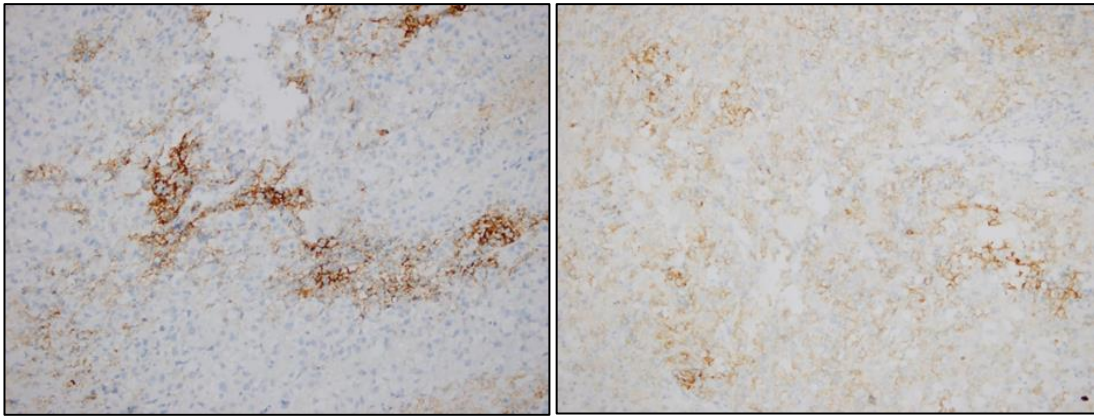
Demografik&Histopatolojik Parametreler		22C3 CPS Değerleri		p Değeri
		CPS<1 n (%)	CPS≥1 n (%)	
Cinsiyet	Kadın Erkek	29 (76,3) 44 (63,8)	9 (23,7) 25 (36,2)	0,182
Yaş	≤58 >58	31 (59,6) 42 (76,4)	21 (40,4) 13 (23,6)	0,063
Tümör lokalizasyonu	Sağ Sol	41 (67,2) 32 (69,6)	20 (32,8) 14 (30,4)	0,796
Tümör çapı	≤7cm >7cm	56 (70,9) 17 (60,7)	23 (29,1) 11 (39,3)	0,321
Nükleer derece	1 2 3 4	36 (76,6) 27 (64,3) 6 (50) 4 (66,7)	11 (23,4) 15 (35,7) 6 (50) 2 (33,3)	-
Tümör nekrozu	Var Yok	12 (57,1) 61 (70,9)	9 (42,9) 25 (29,1)	0,224
Sarkomatoid diferansiyasyon	Var Yok	1 (50) 72 (68,6)	1 (50) 33 (31,4)	0,537
Rabdoid diferansiyasyon	Var Yok	1 (50) 72 (68,6)	1 (50) 33 (31,4)	0,537
Renal parankim dışı invazyon	Var Yok	9 (75) 64 (67,4)	3 (25) 31 (32,6)	0,749
Cerrahi sınırlar	Pozitif Sağlam	4 (57,1) 69 (69)	3 (42,9) 31 (31)	0,677
Lenfovasküler invazyon	Var Yok	6 (50) 67 (70,5)	6 (50) 28 (29,5)	0,191
Venöz tümör trombüsü	Var Yok	5 (55,6) 68 (69,4)	4 (44,4) 30 (30,6)	0,461
Tümör evresi (pT)	1 2 3-4	52 (68,4) 9 (69,2) 12 (66,7)	24 (31,6) 4 (30,8) 6 (33,3)	0,986
Lenf nodu metastazı	Var Yok	2 (40) 71 (69,6)	3 (60) 31 (30,4)	0,324
Uzak metastaz	Var Yok	7 (77,8) 66 (67,3)	2 (22,2) 32 (32,7)	0,716
Ek malignensi-nüks öyküsü	Var Yok	13 (65) 60 (69)	7 (35) 27 (31)	0,731



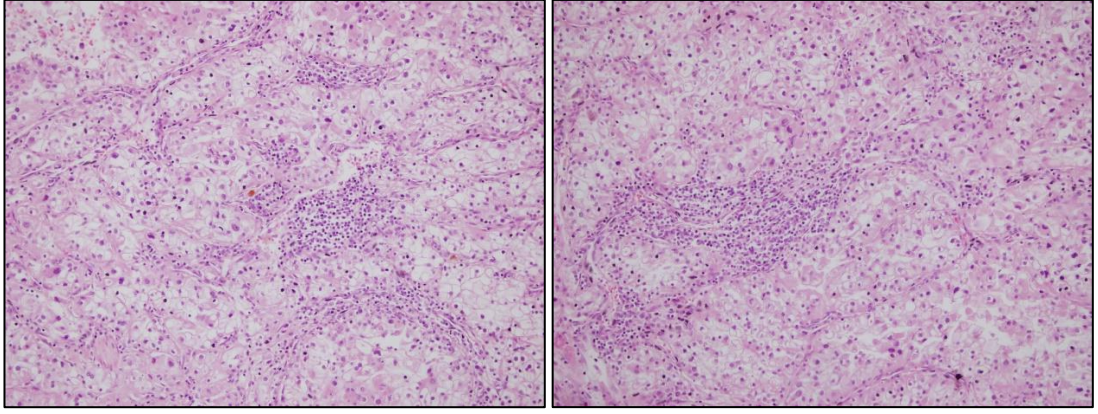
Resim 1. 2 BHRHK Olgusuna Ait H&E Görüntüleri (x200)



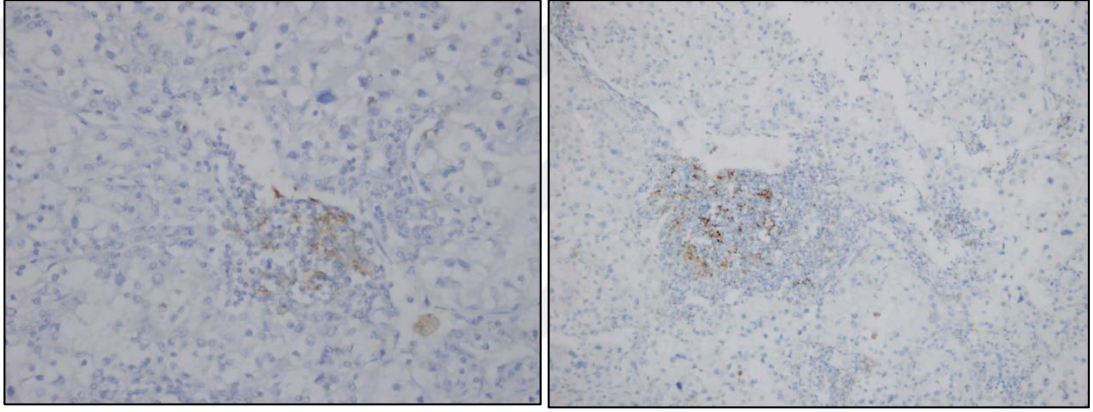
Resim 2. 2 BHRHK Olgusunda PD-L1 SP263 Klonuyla Neoplastik Hücrelerde Membranöz Ekspresyon (x200)



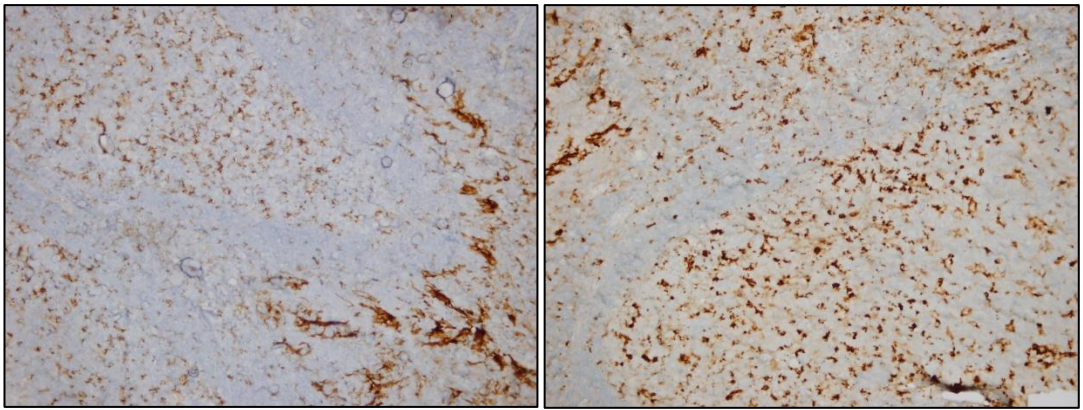
Resim 3. 2 BHRHK Olgusunda PD-L1 22C3 klonuyla Neoplastik Hücrelerde Membranöz Ekspresyon (x200)



Resim 4. Tümör İnfiltrate Eden İmmün Hücreler İçeren BHRHK Olgusuna Ait H&E Görüntüleri (x200)



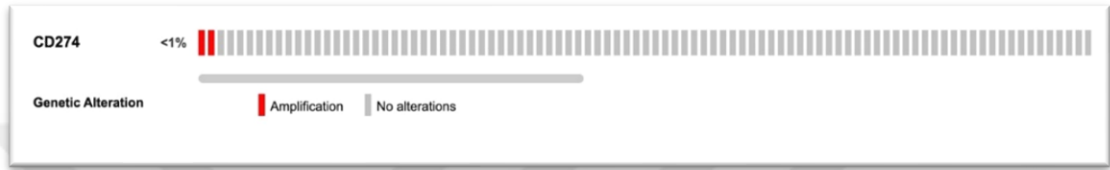
Resim 5. BHRHK Olgusunda PD-L1 SP263 (Sol, x400) ve 22C3 (sağ, x200) Klonlarıyla İmmün Hücrelerde Ekspresyon



Resim 6. Kontrol Tonsil Dokusunda PD-L1 SP263 (Sol, x200) ve 22C3 (Sağ, x200) Klonlarıyla Ekspresyon

4.5. *In Silico* Değerlendirme Sonuçları

PD-L1 proteini *CD274* geni tarafından kodlanmaktadır. *cBioportal*'da bulunan RHK çalışmalarından biri olan “Böbrek Renal Berrak Hücreli Karsinom” (TCGA, Firehose Legacy) veri seti kullanılarak 448 BHRHK vakasının dahil edildiği çalışmada, *CD274* genindeki mutasyonlar incelendiğinde vakaların yalnızca 2’sinde (%0,4) *CD274* gen amplifikasyonu saptanmıştır (Şekil 3) (53–55).



Şekil 3. *cBioPortal* Veri Tabanındaki “Böbrek Renal Berrak Hücreli Karsinom” (TCGA, Firehose Legacy) Veri Seti Kullanılarak Yapılan *in silico* Çalışma Sonucu (53–55).

5. TARTIŞMA

RHK, erişkin kanserlerinin %2-3'ünü, renal malignitelerin ise %80-90'ını oluşturur ve ürolojik sistemin mortalite oranı en yüksek neoplazmadır (1,3,33). Çoğu RHK asemptomatiktir ve insidental olarak saptanır. Her biri karakteristik histoloji, genetik, moleküler profil ve biyolojik davranışa sahip birden fazla alt tipi olan heterojen bir hastalıktır (1,56). BHRHK ise %60-75'lik oran ile en sık görülen RHK tipini oluşturur (18,43,57). BHRHK, özellikle stromal ve immün hücreler arasında karmaşık etkileşimlere sahip anjiyogenik ve immünojenik TMÇ ile karakterizedir (58).

Lokalize RHK'lı hastalar genellikle iyi bir klinik seyir gösterse de, tanı anında metastatik hastalığı olanlar daha kötü prognoza sahiptir. RHK hastalarının %20-30'u tanı anında metastatik hastalığa sahiptir ve 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %11-20'dir. Lokalize hastalık nedeniyle tedavi edilen hastaların %25-30'u takip sırasında metastatik hastalık geliştirir (3,4,31,58,59). Çoğunlukla tümör baskılayıcı gen VHL'nin inaktivasyonu ile karakterize agresif klinik seyir gözlenir (60).

RHK'nın immünojenik doğasına dair bol miktarda kanıt mevcuttur. İmmünojenik doğasının en güçlü göstergesi, yaklaşık %0,4-4 vakada tümörün tamamen kendiliğinden gerilemesidir. Bu durum RHK'ların immünojenik temeline yönelik daha fazla çalışma yapılmasına katkı sağlamıştır (9,61).

RHK'ların sıklıkla yüksek seviyelerde tümörü infiltre eden lenfositler barındırdığı bilinmektedir (11,44). Buradaki klonal tümör infiltre eden T lenfositler, periferik kan klonal T lenfositlere kıyasla önemli ölçüde daha fazla PD-1 ve başka bir inhibitör T hücre belirteci olan LAG3 eksprese eder, bu da tümör infiltre eden lenfositlerin daha kronik olarak uyarıldığını ve baskılandığını göstermektedir (62).

RHK tedavisinde böbreğe sınırlı lokalize hastalık durumunda en etkili ve sık kullanılan tedavi yöntemi cerrahi tedavidir. Cerrahi tedaviden sonra en sık kullanılan tedavi yöntemleri kemoterapi ve radyoterapidir (5).

Modern onkolojideki yeni tedavi stratejileri belirli molekülleri hedef alarak/bloke ederek sinyal iletim yollarını bozmaya dayanmaktadır. Yeni immünoterapötik rejimler çeşitli solid tümörlerdeki neoplastik hücreleri tanımak ve yok etmek için immün sistem yanıtını aktive etmektedir (63). İmmünoterapi ve hedefe

yönelik tedaviler ile ileri evre veya metastatik hastalık tedavisinde gelişmeler olmaktadır. Ancak bu tedavilerin klinik sonuçları halen tatmin edici düzeye ulaşmamıştır (32).

İmmün denetim mekanizmaları sayesinde periferik dokular immün sistemin aşırı yanıtından korunur. Ayrıca birçok tümör bu yolları immün sistemin yanıtından kaçış amacıyla kullanabilmektedir. Literatürde çeşitli solid organ tümörlerinde (kolorektal, mide, böbrek, prostat, akciğer, over, özofagus, mesane, pankreas) ve hematolojik malignitelerde (folliküler lenfoma, diffüz büyük B hücreli lenfoma) tümör hücreleri tarafından PD-L1 eksprese edilebildiği ve bu şekilde tümör tarafından immün sistem yanıtının inhibe edildiği saptanmıştır (3,6,44,64). BHRHK'ların %10-25'inde PD-L1 ekspresyonu bildirilmektedir (49,58). Çoğu tümörde PD-L1 ekspresyon paterninin diffüz olmaktan ziyade fokal olduğu görülmüştür (7).

PD-L1, sitotoksik T lenfositlerin negatif bir düzenleyicisi olarak incelenmiş ve PD-L1'e karşı hedefe yönelik monoklonal antikörlerin kullanımından sonra antitümöral yanıtın güçlendiği gözlemlenmiştir. Bu bulgular PD-L1'in prognostik bir belirteç ve olası bir terapötik hedef olarak rolünün araştırılmasının temelini oluşturmuştur (9).

Anti-PD-1/PD-L1 monoklonal antikörlerin başlıca örnekleri nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab ve durvalumabdır. Bu antikörler özofagus kanseri, mide kanseri, hepatoselüler karsinom, renal hücreli karsinom, pankreas kanseri, over kanseri ve mesane kanseri gibi çeşitli tümörlerde PD-1/PD-L1 kontrol noktası blokaj tedavisi olarak kullanılmaktadır ve bu antikörlerin kullanımı artık tümör alt tipi veya kökeniyle sınırlı değildir (6,7,41,61,63,65).

PD-L1 ekspresyonunun klinikopatolojik ve prognostik önemi birçok malignitede araştırılmıştır. PD-L1 ekspresyonunu akciğer kanseri, mide kanseri, özofagus kanseri ve melanom dahil olmak üzere birçok farklı malignitede kötü prognozla ilişkilendirmiş çalışmalar mevcuttur (31).

RHK'larda tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonunun kötü prognoz, agresif hastalık, düşük sağkalım ve kansere özgü artmış mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (5,9,11,33,41,48,64).

PD-L1 ekspresyonu, monoklonal antikorlara verilen yanıt oranları ve hastalığın prognozu ile ilişkilidir. PD-L1 ekspresyonunun güvenilir bir prognostik biyobelirteç olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır (5,32,48,62,63).

PD-1 ve PD-L1 inhibe edici ilaçların aktivitesi hastaların bir kısmıyla sınırlıdır, bu nedenle hasta seçimini kolaylaştırmak için bu tedavilere yanıtın öngörücülerini geliştirmeye ihtiyaç vardır (66). RHK'larda primer tümördeki PD-L1 ekspresyonunun hastaların PD-1/PD-L1 yolağı inhibisyonundan fayda sağlayıp sağlamayacağını tahmin etme konusundaki sonuçlar birbiriyle çelişkilidir. Birkaç klinik çalışmadan elde edilen korelatif veriler, PD-L1 pozitif RHK tümörlerinin kontrol noktası blokajına daha fazla yanıt verebileceğini öne sürmüştür; ancak bu bulgu tutarsızdır ve PD-L1 negatif tümörlerde de yanıtın görüldüğü belirtilmektedir (41,49). Yapılan farklı çalışmalara göre PD-L1 negatif RHK hastalarının %18'i immün kontrol noktası inhibisyonu tedavisinden fayda görürken PD-L1 pozitif hastaların büyük bir kısmı hala tedaviye yanıt vermemektedir. Bu tutarsızlığın nedenleri arasında intratümöral heterojenite, eşik değer değişkenliği ve primer-metastaz tümör heterojenitesi sayılabilir (10,33,58). İmmün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu gösteren RHK vakalarında anti PD-L1 antikorlarıyla kombine tedavi sonucu prognozun iyileştiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Özellikle atezolizumab + bevacizumab, immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu gösteren RHK'li hastalarda progresyonsuz sağkalımı uzatmaktadır (61). PD-1/PD-L1 etkileşiminin terapötik blokajı, RHK'lı hastaların yaklaşık %26'sında kalıcı yanıtlarla ilişkilidir ve bazı çalışmalar, tümör hücrelerinde veya immün hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonunun tedaviye daha fazla yanıtla ilişkili olduğunu göstermektedir (33,65). Hastaların immün kontrol noktası inhibitörlerine verdiği yanıtın, PD-L1 ekspresyonunun varlığı veya yokluğundan bağımsız olarak standart tedaviden daha üstün olduğu gözlemlendiğinden dolayı mevcut klinik kılavuzlar, RHK'da immün kontrol noktası inhibitörü başlangıcı için bu biyobelirtecini analiz edilmesini önermemektedir (50).

Bazı çalışmalar, tümör hücreleri veya tümörü infiltre eden immün hücrelerdeki PD-L1 aşırı ekspresyonunun, farklı solid tümörlerde immün kontrol noktası inhibitörlerine daha yüksek yanıt oranlarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Günümüzde PD-L1 ekspresyon durumu, özellikle küçük hücreli dışı akciğer kanseri gibi çeşitli solid tümörlerde tedavi seçiminde kullanılmaktadır (51). Yine de, PD-L1

ekspresyonu olmayan tümörler immün kontrol noktası inhibitörleriyle tedaviden faydalanabilir. Bir teoriye göre PD-L2 ekspresyonu yanıtı değiştirebilir çünkü mevcut testler bu proteini değerlendirmemektedir (4).

RHK'da prediktif biyobelirteçler geliştirirken, hangi doku tipinin (primer veya metastatik doku) test edileceği ve kaç tane biyopsi örneğine ihtiyaç duyulduğunu bilmemek bu konuyu güçleştirmektedir. Metastatik tümörler primer tümörden kaynaklanmış olsa da, bazı çalışmalar primer tümöre kıyasla farklı bir immünohistokimyasal veya mutasyon profili sergilediğini göstermiştir. Bu genetik heterojenlik, biyobelirteç geliştirmede büyük bir zorluk oluşturmaktadır (66).

Literatürde RHK'larda PD-L1 ekspresyonunun incelendiği çalışmalara bakıldığında farklı PD-L1 klonları, farklı eşik değerler ve farklı değerlendirme kriterleri kullanıldığı dikkat çekmektedir. Tziakou ve ark.'nın çalışmasında 100 RHK vakasında PD-L1 ekspresyonu değerlendirilmiş, çalışmada 22C3 klonu kullanılmış, TPS değerlendirmesi yapılmış ve eşik değer olarak %1 ve üzeri pozitif kabul edilmiştir. Vakaların yalnızca %8'inde PD-L1 pozitif saptanmış, vakaların çoğunluğu negatif olarak değerlendirilmiştir (63). Kumar ve ark.'nın çalışmasında 30 RHK vakasında PD-L1 ekspresyonu değerlendirilmiş, 28-8 klonu kullanılmış ve PD-L1 ekspresyonları 0-3+ arasında derecelendirilmiştir. Çok düşük PD-L1 ekspresyonu gösteren ve ekspresyon göstermeyen vakalar PD-L1 negatif kabul edilmiştir. Olguların %36,7'si PD-L1 pozitif saptanmıştır (9). Shin ve ark.'nın çalışmasında 214 BHRHK ve 211 berrak hücreli dışı RHK olgusunda PD-L1 ekspresyonunun klinikopatolojik parametreler ile korelasyon incelenmiştir. PD-L1 ekspresyonunu değerlendirmek için E1L3N klonu kullanılmış, tümör hücrelerindeki membranöz veya sitoplazmik boyanmalar boyanma yoğunluğu ve yüzdesine göre derecelendirilmiş, tümör hücrelerinde %5'in üzerinde orta veya güçlü ekspresyon gösteren vakalar pozitif kabul edilmiştir. Çalışma sonucuna göre BHRHK vakaların %12,6'sında PD-L1 ekspresyonu saptanmıştır (32). Abbas ve ark.'nın 177 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametreler ile korelasyona yönelik yaptıkları çalışmada TMA yöntemiyle yeni bloklar hazırlanmış, immünohistokimyasal boyama için kullanılan klon belirtilmemiştir. İntratümöral PD-L1 ekspresyonu %1'in üzerindeki vakalar pozitif kabul edilmiştir. Olguların %20,9'unda PD-L1 pozitifliği saptanmıştır (44). Leite ve ark.'nın çalışmasında 115 BHRHK olgusunda PD-L1

ekspresyonu ve prognostik faktörler ile ilişkisi araştırılmış, TMA yöntemiyle yeni bloklar hazırlanmış, immünohistokimyasal boyama için kullanılan klon belirtilmemiştir. Tümör hücrelerindeki membranöz ve sitoplazmik boyanmalar pozitif kabul edilmiştir. Çalışma sonucunda olguların %56,5'inde PD-L1 ekspresyonu saptanmıştır (8). Kammarer-Jacquet ve ark.'nın çalışmasında 98 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi incelenmiş, immünohistokimyasal boyama için 130021 klonu kullanılmış, tümör hücrelerindeki herhangi bir membranöz veya sitoplazmik boyanma pozitif kabul edilmiştir. Olguların %70,4'ünde PD-L1 pozitif saptanmıştır (45). Tatlı Doğan ve ark.'nın çalışmasında 145 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik prognostik faktörler arasındaki ilişki incelenmiş, TMA yöntemiyle yeni bloklar hazırlanmış, immünohistokimyasal boyama için SP263 klonu kullanılmış, eşik değer olarak tümör hücrelerinde %5 ve üzerindeki membranöz boyanma pozitif olarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonucuna göre olguların %13,8'inde PD-L1 pozitif saptanmıştır (60). Chipollini ve ark.'nın çalışmasında 738 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametrelerle korelasyonu incelenmiş, TMA yöntemiyle yeni bloklar hazırlanmış, immünohistokimyasal boyama için E1L3N klonu kullanılmıştır. PD-L1 ekspresyonu, membranöz ve sitoplazmik boyanma gösteren tümör hücrelerinin boyanma yoğunluğu ve oranına göre derecelendirilmiştir. Ekspresyon göstermeyenler 0, %5-25 hücrede boyanmalar 1/zayıf, %25-60 hücrede boyanmalar 2/orta, %60'tan fazla hücrede boyanma 3/güçlü olarak derecelendirilmiştir. Vakaların %8,3'ünde PD-L1 pozitif saptanmıştır (67). Freitas ve ark.'nın çalışmasında 86'sı BHRHK olmak üzere toplamda 98 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve prognostik faktörlerle korelasyonu incelenmiş, immünohistokimyasal boyama için 29E.2AE klonu kullanılmış, eşik değer olarak tümör hücrelerinde %10 ve üzerindeki membranöz boyanma pozitif kabul edilmiştir. Çalışma sonucuna göre vakaların %38,8'inde PD-L1 pozitif saptanmıştır (68). Massouh Skorin ve ark.'nın çalışmasında 79 RHK vakasında PD-L1 ekspresyonu değerlendirmiş, çalışmada 22C3 klonu kullanılmış, TPS değerlendirmesi yapılmış ve eşik değer olarak tümör hücrelerinde %1 ve üzerindeki membranöz boyanma pozitif kabul edilmiştir. Çalışma sonucuna göre vakaların %14'ünde PD-L1 pozitif saptanmıştır (50). Möller ve ark.'nın çalışmasında 633'ü BHRHK'dan oluşan toplam 1036 RHK olgusunda PD-L1 ekspresyonunun

prognostik rolü araştırılmış, TMA yöntemiyle yeni bloklar hazırlanmış, immünohistokimyasal boyama için MSVA-011 klonu kullanılmıştır. Tümör ve immün hücrelerdeki membranöz PD-L1 ekspresyonu ayrı olarak değerlendirilmiştir. Tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu için farklı eşik değerler kullanılmıştır ($\geq\%1$, $\geq\%5$, $\geq\%10$, $\geq\%50$). İmmün hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu ise negatif, zayıf pozitif ve güçlü pozitif olarak derecelendirilmiştir. Farklı eşik değerlere göre BHRHK olgularında %2-6 oranında PD-L1 ekspresyonu saptanmıştır. İmmün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu ise olguların %8,2'sinde saptanmıştır (48). Stenzel ve ark.'nın çalışmasında 756 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi incelenmiş, çalışmada TMA yöntemi kullanılmış, immünohistokimyasal boyama için EPR19759 klonu kullanılmış ve HALO platformu kullanılarak dijital görüntü analiziyle değerlendirme yapılmıştır. Eşik değer olarak Charite eşik değer bulma algoritması kullanılmıştır (%3,92). Çalışma sonucuna göre olguların %4,8'inde tümör hücrelerinde eşik değer üzerinde PD-L1 ekspresyonu saptanmıştır (40). Thompson ve ark.'nın çalışmasında 196 BHRHK vakasında PD-L1 ekspresyonu değerlendirilmiş, çalışmada 5H1 klonu kullanılmıştır. Lenfositik infiltrasyon yaygınlığı yok, fokal, orta ve yaygın şeklinde gruplandırılmış olup tümör hücreleri ve lenfositlerdeki PD-L1 ekspresyonu %5-10'luk artışlar şeklinde değerlendirilmiştir (11). Iacovelli ve ark.'nın 1212'si BHRHK olmak üzere toplam 1313 RHK olgusu içeren 6 çalışmanın verilerini inceledikleri meta-analiz çalışmasında PD-L1'in prognostik değeri araştırılmıştır. Dahil edilen çalışmaların 5'inde PD-L1 ekspresyonu immünohistokimyasal çalışmayla değerlendirilmiş ve farklı eşik değerler (%5, %10, H-skor>55) kullanıldığı görülmüştür. Çalışma sonucuna göre BHRHK olgularının %24,2'sinde artmış PD-L1 ekspresyonu saptanmıştır (30). Wang ve ark.'nın RHK'larda PD-L1'in prognostik değerini araştırmak amacıyla yaptıkları 1404'ü BHRHK olan toplamda 1863 olgu içeren 10 çalışmanın verilerinin incelendiği meta-analiz çalışmasında çeşitli PD-L1 klonları (5H1, 405.9A11, CD274, E1L3N ve 130,021) ve farklı eşik değerler (%1, %2, %5, %10) kullanıldığı görülmüştür. BHRHK olgularının %29,5'inde PD-L1 ekspresyonu saptanmıştır (5). Shen ve ark.'nın toplam 1644 vakayı içeren 8 çalışmanın verilerini inceledikleri meta-analiz çalışmasında farklı PD-L1 antikorları ve farklı eşik değerler kullanıldığı görülmüştür (3). Çalışmamızda SP263 ve 22C3 klonlarıyla yapılan değerlendirmede her vaka için TPS

ve CPS puanlaması yapılmıştır. SP263 klonu ile yapılan değerlendirmede olguların 16'sında (%14,9) $TPS \geq 1$, 39'unda (%36,4) $CPS \geq 1$ saptanmıştır. 22C3 klonu ile yapılan değerlendirmede ise olguların 19'unda (%17,7) $TPS \geq 1$, 34'ünde (%31,7) $CPS \geq 1$ saptanmıştır. Çalışmamızda tümör hücrelerinden çok immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu gözlenmiştir.

Literatürde tümör heterojenitesine yönelik olarak RHK'larda primer tümör ve metastazlarında PD-L1 ekspresyonunun değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. Zhang ve ark.'nın 127'si BHRHK'dan oluşan toplamda 163 RHK vakasında primer tümör ve metastazlarında PD-L1 ekspresyonu ve çeşitli klinokopatolojik parametrelerle arasındaki korelasyona yönelik yaptıkları çalışmada PD-L1 immünohistokimyasal boyama için ZM-0170 klonu kullanılmış, tümör hücrelerinde herhangi bir şiddette membranöz boyanma pozitif kabul edilmiştir. Primer tümörlerin %24,1'inde metastazların ise %28,7'sinde PD-L1 ekspresyonu saptanmıştır (10). Callea ve ark.'nın çalışmasında 53 BHRHK vakasına ait primer ve metastatik tümörde PD-L1 ekspresyonu incelenmiş, immünohistokimyasal boyama için 405.9A11 klonu kullanılmıştır. Tümör hücrelerinde herhangi bir membranöz boyanma varlığı PD-L1 pozitif olarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonucuna göre vakaların %32'sinde primer tümörde, %23'ünde ise metastatik tümörde tümöral PD-L1 ekspresyonu saptanmıştır. Tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyon oranlarının primer tümörlerde %0-40 metastazlarda ise %0-70 arasında değiştiği gözlenmiştir (33). Jilaveanu ve ark.'nın çalışmasında 34 BHRHK olgusunda, her olguya ait primer ve metastatik tümörde PD-L1 ekspresyonu incelenmiş, TMA yöntemi kullanılmış, PD-L1 antikoru olarak 5H1 klonu kullanılmıştır. Çalışmada PD-L1 ekspresyonunun seviyeleri AQUA (İmmünofloresan ve otomatik kantitatif analiz) sistemi kullanılarak otomatik olarak ölçülmüş ve tümör içi ve tümörler arası (primer-metastaz) heterojenite araştırılmıştır. Çalışma sonucuna göre eşleşen primer ve metastatik örneklerdeki PD-L1 ekspresyonu arasında zayıf bir ilişki saptanmıştır. PD-L1 ekspresyonu, metastatik doku örneklerinde primer doku örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek izlenmiştir. Primer tümördeki heterojeniteye yönelik yapılan değerlendirmede ise farklı vakalarda değişken heterojenite saptanmıştır. Heterojenite derecesi primer ve metastatik bölgeler arasında farklılık göstermemiştir (66). López ve ark.'nın renal ven/kaval tümör trombüsü bulunan 39 BHRHK olgusunda PD-L1 dağılım paternini

analiz etmek ve bölgesel değişkenliğinin doğrulamak amacıyla yaptıkları çalışmada TMA yöntemi kullanılmış, 3 tanesi primer tümörden 2 tanesi damar içi tümöral trombüsten olmak üzere 5 kor kullanılmış, immünhistokimyasal boyama için SP142 klonu ile değerlendirme yapılmış, eşik değer olarak tümörü infiltrate eden immün hücrelerde %1'i aşan ekspresyon pozitif kabul edilmiştir. Çalışma sonucuna göre PD-L1 ekspresyonu, örneklenen farklı tümör alanlarında heterojenite izlenmiş ve sadece 3 vaka (%7,6) tüm alanlarda eşit olarak pozitiflik saptanmıştır. Vakaların 22'sinde (%56,4) ana tümörün  örneğinden en az birinde PD-L1 pozitif saptanmış ve çarpıcı bir şekilde, pozitif hastaların tümör trombüs örneklerinde PD-L1 ekspresyonu belirgin bir şekilde azalmıştır. Sadece 4 vaka (%10,25) iki trombüs örneğinden en az birinde pozitif kaldığı izlenmiştir (57).

Literatürde RHK'larda birden fazla klon kullanılarak PD-L1 değerlendirmesi ve klonlar arası karşılaştırmanın yapıldığı birkaç çalışma mevcuttur. Carlsson ve ark.'nın RHK vakalarında PD-L1 ekspresyonun prognostik değerini araştırmak için yaptıkları çalışmada 273' BHRHK olmak üzere 346 RHK vakasında TMA yöntemiyle yeni bloklar hazırlanmış, PD-L1 immünhistokimyasal boyama için SP142 ve 28.8 klonları kullanılmıştır. Eşik değer olarak tümör hücrelerinde ve immün hücrelerde %5'ten fazla membranöz veya sitoplazmik boyanmalar pozitif kabul edilmiştir. SP142 klonu ile yapılan değerlendirmede tümör hücrelerinin %4,4'ünde, immün hücrelerin %7,6'sında PD-L1 ekspresyonu saptanmış ve 28.8 klonu ile yapılan değerlendirmede ise tümör hücrelerinin %14,9'unda, immün hücrelerin %18,2'sinde PD-L1 ekspresyonu saptanmıştır. 28.8 klonu ile SP142 klonuna kıyasla daha yüksek oranda PD-L1 pozitif tümör hücresi ve immün hücre saptanmıştır. Klonlar arası uyumu değerlendirmek için yapılan çalışmada tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu için 0,21'lik bir k değeri ve immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu için 0,37'lik bir k değeri saptanmıştır. Sonuç olarak antikorlar arasında makul miktarda bir uyum olduğu tespit edilmiştir (31). Lee ve ark.'nın RHK'larda PD-L1 ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmada 527'si BHRHK'dan oluşan toplamda 591 RHK vakasında TMA yöntemiyle yeni bloklar hazırlanmış, PD-L1 immünhistokimyasal boyama için 22C3, SP142 ve E1L3N klonları kullanılmıştır. Tümör hücrelerinde membranöz boyanma pozitif kabul edilirken immün hücrelerde membranöz veya sitoplazmik boyanma pozitif kabul edilmiştir. PD-L1 ekspresyonu için CPS değerlendirilmesi yapılmıştır. Çalışma

sonuçlarına göre PD-L1 ekspresyonu esas olarak tümör hücrelerinden ziyade immün hücrelerde gözlenmiştir. 22C3, SP142 ve E1L3N klonlarına göre vakaların sırasıyla %25,7, %22 ve %13'ünde CPS 1'e eşit veya 1'den büyük saptanmıştır. Yapılan analizlere göre kullanılan farklı klonlar arasında, tümör ve immün hücrelerdeki PDL1 ekspresyonu ve CPS değerlerine göre orta-yüksek derecede korelasyon saptanmıştır (61). Çalışmamızda klonlar arasında karşılaştırma yapıldığında, tümör hücrelerinde eşik değer üzerinde PD-L1 ekspresyonu gösteren vaka oranı 22C3 klonunda daha fazla olup immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu SP263 klonunda daha fazla saptanmıştır. Çalışmamızda SP263 ve 22C3 klonlarına ait TPS ve CPS değerleri arasındaki uyuma yönelik yapılan analizlerde orta derecede uyum saptanmıştır.

Tümör boyutu, lokal invazyon, lenf nodu metastazı, uzak metastaz, nükleer derece, histolojik tip ve hastanın fonksiyonel durumu klasik prognostik faktörlerdir (50). Literatür incelendiğinde RHK'larda PD-L1 ekspresyonunun incelendiği, ekspresyonun farklı prognostik parametreler ile ilişkisinin irdelendiği çalışmalar mevcuttur ve bazı sonuçlar birbirleriyle çelişkilidir (3,5,30–32,44,48,68).

Literatür incelendiğinde RHK olgularında erkek hastaların kadın hastalara göre daha fazla olduğu görülmektedir. Erkek cinsiyet, daha düşük sağkalım süresi, kötü prognoz ve daha agresif seyir ile ilişkilendirilmektedir. (1,9,69). Çalışmamızda erkek hastalar olguların %64,49'unu, kadın hastalar ise %35,51'ini oluşturmakta olup sonuçlar literatür ile uyumludur. Literatürde PD-L1 ekspresyonu ile cinsiyet arasında korelasyon analizi gerçekleştiren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Abbas ve ark.'nın 177 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametreler ile korelasyona yönelik yaptıkları çalışmada PD-L1 ekspresyonu ile kadın cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (44). Tziakou ve ark.'nın çalışmasında 100 RHK vakasında PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi değerlendirilmiş olup PD-L1 ekspresyonu ile cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmamıştır (63). Shin ve ark.'nın çalışmasında 214 BHRHK ve 211 berrak hücreli dışı RHK olgusunda PD-L1 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle arasındaki korelasyon incelenmiştir. Çalışma sonucuna göre PD-L1 ekspresyonu ile cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmamıştır (32). Zhang ve ark.'nın 127'si BHRHK'dan oluşan toplamda 163 RHK vakasında PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametreler arasındaki korelasyona yönelik yaptıkları çalışmada

PD-L1 ekspresyonu ve cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmamıştır (10). Lee ve ark.'nın RHK'larda PD-L1 ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmada 527'si BHRHK'dan oluşan toplamda 591 RHK vakasında PD-L1 immünohistokimyasal boyama için 22C3, SP142 ve E1L3N klonları kullanılmıştır. Her üç klon ile yapılan korelasyon analizlerinde PD-L1 ekspresyonu ile cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmamıştır (61). Leite ve ark.'nın çalışmasında 115 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve prognostik faktörler ile ilişkisi araştırılmış olup PD-L1 ekspresyonu ile cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmamıştır (8). Çalışmamızda SP263 ve 22C3 klonları ile yapılan değerlendirmelerde erkek cinsiyetteki vakalarda kadın cinsiyetteki vakalara kıyasla PD-L1 pozitiflik oranı çoğunlukla daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$).

Literatür incelendiğinde tanı anındaki ortalama yaşın yaklaşık olarak 60-65 olduğu görülmektedir (1,18,45). Bizim çalışmamızda ortalama yaş 58,37 saptanmıştır. Literatürde PD-L1 ekspresyonu ile yaş arasında korelasyon analizi gerçekleştiren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Stenzel ve ark.'nın çalışmasında 756 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi incelenmiş olup 65 yaş altı grupta, 65 yaş üstü gruba göre eşik değerin üzerinde PD-L1 ekspresyon oranı daha yüksek izlenmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (40). Lee ve ark.'nın RHK'larda PD-L1 ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmada 527'si BHRHK'dan oluşan toplamda 591 RHK vakasında PD-L1 immünohistokimyasal boyama için 22C3, SP142 ve E1L3N klonları kullanılmıştır. 22C3 ve SP142 klonları ile yapılan korelasyon analizlerinde PD-L1 ekspresyonu ile ileri yaş arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmış olup E1L3N ile yapılan analizde anlamlı fark saptanmamıştır (61). Shin ve ark.'nın çalışmasında 214 BHRHK ve 211 berrak hücreli dışı RHK olgusunda PD-L1 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle arasındaki korelasyon incelenmiştir. Çalışma sonucuna göre PD-L1 ekspresyonu ile yaş arasında anlamlı fark saptanmamıştır (32). Zhang ve ark.'nın 127'si BHRHK'dan oluşan toplamda 163 RHK vakasında PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametreler arasındaki korelasyona yönelik yaptıkları çalışmada PD-L1 ekspresyonu ve yaş arasında anlamlı fark saptanmamıştır (10). Abbas ve ark.'nın 177 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametreler ile korelasyona yönelik yaptıkları çalışmada PD-L1 ekspresyonu ile yaş arasında istatistiksel olarak

anlamli fark saptanmamıştır (44). Leite ve ark.'nın çalışmasında 115 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve prognostik faktörler ile ilişkisi araştırılmış olup PD-L1 ekspresyonu ile yaş arasında anlamlı fark saptanmamıştır (8). Çalışmamızda her iki klonla yapılan analizlerde 58 yaş altı grupta, 58 yaş üstü gruba kıyasla PD-L1 pozitiflik oranı daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$).

RHK'lar tümör lokalizasyonuna göre incelendiğinde literatürde sağda görülme oranının sola göre hafifçe yüksek veya eşit olduğu görülmektedir (1,18). Bizim çalışmamızda da olguların %57,01'inde tümör sağda, %42,99'unda solda lokalize izlenmiş olup bulgular literatür ile uyumludur. Literatürde PD-L1 ekspresyonu ile tümör lokalizasyonu arasındaki korelasyonu araştırın sınırlı çalışma mevcuttur. Tziakou ve ark.'nın çalışmasında 100 RHK vakasında PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi değerlendirilmiş ve PD-L1 ekspresyonu ile tümör lokalizasyonu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (63). Lee ve ark.'nın RHK'larda PD-L1 ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmada 527'si BHRHK'dan oluşan toplamda 591 RHK vakasında PD-L1 immünohistokimyasal boyama için 22C3, SP142 ve E1L3N klonları kullanılmıştır. Her üç klon ile yapılan korelasyon analizlerinde PD-L1 ekspresyonu ile tümör lokalizasyonu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (61). Çalışmamızda SP263 ve 22C3 klonları ile yapılan değerlendirmelerde tümörü sağda lokalize olan vakalarda tümörü solda olan vakalara kıyasla PD-L1 pozitiflik oranı çoğunlukla daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tümör çapı TNM sisteminin bir parçasıdır ve prognoz için önemlidir, çünkü daha büyük çaplı tümörleri olan hastaların küçük çaplı tümörleri olanlara göre daha kısa sağkalım süreleri vardır ve oranlar %0-84 arasında değişmektedir (68). Literatüre bakıldığında RHK'larda tümör çapının ortalama 5,5 cm ($\pm 3,3$) olduğu ve çoğunlukla tümörlerin 7cm'den küçük çaplı olduğu görülmektedir (1,18). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak ortalama tümör çapı 5,29 cm saptanmış olup olguların %73,83'ünde 7cm'den küçük, %26,16'sında 7cm'den büyük saptanmıştır. PD-L1 ekspresyonu ile tümör çapı arasında korelasyon analizi gerçekleştiren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Tatlı Doğan ve ark.'nın çalışmasında 145 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik prognostik faktörler arasındaki ilişki incelenmiş olup

PD-L1 pozitif vakalarda tümör çapı, PD-L1 negatif olanlara kıyasla daha büyük olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (60). Thompson ve ark.'nın çalışmasında 196 BHRHK vakasında PD-L1 ekspresyonu değerlendirilmiş, prognostik parametreler ile karşılaştırmalar yapılırken kombine tümör ve lenfosit ekspresyon durumu dikkate alınmıştır. Burada eşik değer olarak tümör hücrelerinde %10 ve üzeri boyanma veya en az %50 lenfositin PD-L1 ekspresyonu gösterdiği orta veya belirgin lenfositik infiltrat kabul edilmiştir. Yapılan analizlerde PD-L1 ekspresyonu ile tümör çapı arasında anlamlı fark saptanmamıştır (11). Shin ve ark.'nın çalışmasında 214 BHRHK ve 211 berrak hücreli dışı RHK olgusunda PD-L1 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle arasındaki korelasyon incelenmiştir. Çalışma sonucuna göre PD-L1 ekspresyonu ile tümör boyutu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (32). Abbas ve ark.'nın 177 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametreler ile korelasyona yönelik yaptıkları çalışmada PD-L1 ekspresyonu ile tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (44). Leite ve ark.'nın çalışmasında 115 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve prognostik faktörler ile ilişkisi araştırılmış olup PD-L1 ekspresyonu ile tümör çapı arasında anlamlı fark saptanmamıştır (8). Kammarer-Jacquet ve ark.'nın çalışmasında 98 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi incelenmiş PD-L1 ekspresyonu ile tümör çapı arasında anlamlı fark saptanmamıştır (45). Çalışmamızda SP263 ve 22C3 klonları ile yapılan değerlendirmelerde tümör çapı 7cm'den büyük grupta, 7cm'den küçük gruba kıyasla PD-L1 pozitiflik oranı çoğunlukla daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$).

Fuhrman derece, RHK'lı hastalarda sağkalımın güçlü ve bağımsız bir prediktörüdür (70). Literatürde PD-L1 ekspresyonu ile nükleer derece arasındaki korelasyonu araştıran birçok çalışma mevcuttur. Tziakou ve ark.'nın çalışmasında 100 RHK vakasında PD-L1 ekspresyonu değerlendirilmiş ve PD-L1 ekspresyonunda artış ile Fuhrman derecelendirme arasında anlamlı fark saptanmıştır (63). Kumar ve ark.'nın çalışmasında 30 RHK vakasında PD-L1 ekspresyonu değerlendirilmiş ve PD-L1 ekspresyonu ile nükleer derece arasında anlamlı fark saptanmıştır (9). Thompson ve ark.'nın çalışmasında 196 BHRHK vakasında PD-L1 ekspresyonu değerlendirilmiş ve PD-L1'in kombine tümör ve lenfosit ekspresyonu ile yüksek

tümör nükleer derece arasında anlamlı fark saptanmıştır (11). Shin ve ark.'nın çalışmasında 214 BHRHK ve 211 berrak hücreli dışı RHK olgusunda PD-L1 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle arasındaki korelasyon incelenmiştir. Çalışma sonucuna göre PD-L1 ekspresyonu ile yüksek Fuhrman derece arasında anlamlı fark saptanmıştır (32). Wang ve ark.'nın RHK'larda PD-L1'in prognostik değerini araştırmak amacıyla 10 çalışmanın verilerinin incelendiği meta-analiz çalışmasına göre BHRHK'larda PD-L1 ekspresyonu ile nükleer derece arasında anlamlı fark saptanmıştır (5). Carlsson ve ark.'nın 273'ü BHRHK olmak üzere 346 RHK vakasında PD-L1 ekspresyonunun prognostik değerini araştırmak için yaptıkları çalışmada SP142 ve 28.8 klonları kullanılmıştır. PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametreler arasındaki korelasyona yönelik yapılan çalışmada her iki klonda da tümör hücrelerinde ve immün hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu ile yüksek nükleer derece arasında anlamlı fark saptanmıştır (31). Lee ve ark.'nın RHK'larda PD-L1 ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmada 527'si BHRHK'dan oluşan toplamda 591 RHK vakasında PD-L1 immünohistokimyasal boyama için 22C3, SP142 ve E1L3N klonları kullanılmıştır. Her üç klon ile yapılan korelasyon analizlerinde PD-L1 ekspresyonu ile yüksek nükleer derece arasında anlamlı fark saptanmıştır (61). Leite ve ark.'nın çalışmasında 115 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve prognostik faktörler ile ilişkisi araştırılmış olup PD-L1 ekspresyonu ile yüksek nükleer derece arasında anlamlı fark saptanmıştır (8). Kammarer-Jacquet ve ark.'nın çalışmasında 98 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi incelenmiş PD-L1 ekspresyonu ile yüksek nükleer derece arasında anlamlı fark saptanmıştır (45). Tatlı Doğan ve ark.'nın çalışmasında 145 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik prognostik faktörler arasındaki ilişki incelenmiş, yapılan korelasyon analizlerinde PD-L1 pozitif olan vakalarda yüksek nükleer derece görülme oranı anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (60). Möller ve ark.'nın çalışmasında 633'ü BHRHK'dan oluşan toplam 1036 RHK olgusunda PD-L1 ekspresyonunun prognostik rolü araştırılmıştır. Çalışma sonucuna göre BHRHK'larda immün hücrelerde ve tümör hücrelerinde çalışılan her eşik değer için yapılan korelasyon analizlerinde PD-L1 ekspresyonu ile yüksek nükleer derece arasında anlamlı fark saptanmıştır (48). Callea ve ark.'nın yaptığı çalışmada 53 BHRHK vakasında primer tümördeki PD-L1 ekspresyonu ve patolojik özellikler arasındaki

korelasyon analizine göre PD-L1 ekspresyonu ile yüksek nükleer derece arasında anlamlı fark saptanmıştır (33). Abbas ve ark.'nın 177 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametreler ile korelasyona yönelik yaptıkları çalışmada PD-L1 ekspresyonu ile nükleer derece arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (44). Zhang ve ark.'nın 127'si BHRHK'dan oluşan toplamda 163 RHK vakasında PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametreler arasındaki korelasyona yönelik yaptıkları çalışmada PD-L1 ekspresyonu ve nükleer derece arasında anlamlı fark saptanmamıştır (10). Massouh Skorin ve ark.'nın 79 RHK vakasında PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametreler arasındaki korelasyona yönelik yaptıkları çalışmada PD-L1 ekspresyonu ve yüksek nükleer derece arasında anlamlı fark saptanmamıştır (50). Chipollini ve ark.'nın çalışmasında 738 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametrelerle korelasyonu incelenmiş olup yapılan korelasyon analizlerinde PD-L1 ekspresyonu ile yüksek nükleer derece arasında anlamlı fark saptanmamıştır (67). Freitas ve ark.'nın çalışmasında 86'sı BHRHK olmak üzere toplamda 98 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve prognostik faktörlerle korelasyonu incelenmiş olup PD-L1 ekspresyonu ile nükleer derece arasında anlamlı fark saptanmamıştır (68). Shen ve ark.'nın toplam 1644 vakayı içeren 8 çalışmanın verilerini inceledikleri meta-analiz çalışmasında yüksek PD-L1 ekspresyonu ile nükleer derece arasında anlamlı fark saptanmamıştır (3). Çalışmamızda SP263 ve 22C3 klonları ile yapılan değerlendirmelerde PD-L1 ekspresyonu ve nükleer derece arasındaki korelasyona yönelik yapılan istatistiksel analizlerde p değeri verilememiştir.

Tümör nekrozu varlığı literatürde yaklaşık %27-40 oranındadır ve prognostik bir parametre olarak kabul eden çalışmalar mevcuttur (68,71). Mikroskopik tümör nekrozu bulunan hastaların kanser spesifik sağkalım oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (72). Literatürde PD-L1 ekspresyonu ile tümör nekrozu arasındaki korelasyonu araştıran birçok çalışma mevcuttur. Thompson ve ark.'nın çalışmasında 196 BHRHK vakasında PD-L1 ekspresyonu değerlendirilmiş olup PD-L1'in kombine tümör ve lenfosit ekspresyonu ile tümör nekrozu varlığı arasında anlamlı fark saptanmıştır (11). Shin ve ark.'nın çalışmasında 214 BHRHK ve 211 berrak hücreli dışı RHK olgusunda PD-L1 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle arasındaki korelasyon incelenmiştir. Çalışma sonucuna göre PD-L1 ekspresyonu ile

tümör nekrozu varlığı arasında anlamlı fark saptanmıştır (32). Wang ve ark.'nın RHK'larda PD-L1'in prognostik değerini araştırmak amacıyla 10 çalışmanın verilerinin incelendiği meta-analiz çalışmasına göre BHRHK'larda PD-L1 ekspresyonu ile tümör nekrozu arasında anlamlı fark saptanmıştır (5). Chipollini ve ark.'nın çalışmasında 738 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametrelerle korelasyonu incelenmiş olup yapılan korelasyon analizlerinde PD-L1 ekspresyonu ile tümör nekrozu arasında anlamlı fark saptanmıştır (67). Freitas ve ark.'nın çalışmasında 86'sı BHRHK olmak üzere toplamda 98 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve prognostik faktörlerle korelasyonu incelenmiş ve PD-L1 ekspresyonu ile tümör nekrozu arasında anlamlı fark saptanmıştır (68). Shen ve ark.'nın toplam 1644 vakayı içeren 8 çalışmanın verilerini inceledikleri meta-analiz çalışmasında yüksek PD-L1 ekspresyonu ile tümör nekrozu arasında anlamlı fark saptanmıştır (3). Lee ve ark.'nın RHK'larda PD-L1 ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmada 527'si BHRHK'dan oluşan toplamda 591 RHK vakasında PD-L1 immünohistokimyasal boyama için 22C3, SP142 ve E1L3N klonları kullanılmıştır. 22C3 ve SP142 klonları ile yapılan korelasyon analizlerinde PD-L1 ekspresyonu ile tümör nekrozu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmış olup E1L3N ile yapılan analizde anlamlı fark saptanmamıştır (61). Zhang ve ark.'nın 127'si BHRHK'dan oluşan toplamda 163 RHK vakasında PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametreler arasındaki korelasyona yönelik yaptıkları çalışmada PD-L1 ekspresyonu ve tümör nekrozu varlığı arasında anlamlı fark saptanmamıştır (10). Leite ve ark.'nın çalışmasında 115 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve prognostik faktörler ile ilişkisi araştırılmış olup PD-L1 ekspresyonu ile tümör nekrozu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (8). Kammarer-Jacquet ve ark.'nın çalışmasında 98 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi incelenmiş PD-L1 ekspresyonu ile tümör nekrozu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (45). Tatlı Doğan ve ark.'nın çalışmasında 145 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik prognostik faktörler arasındaki ilişki incelenmiş olup PD-L1 ekspresyonu ile tümör nekrozu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (60). Çalışmamızda SP263 ve 22C3 klonları ile yapılan değerlendirmelerde tümör nekrozu bulunan grupta, tümör nekrozu görülmeyen gruba kıyasla PD-L1 pozitiflik oranı daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sarkomatoid diferansiyasyon kötü prognoz göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir (71). Literatürde PD-L1 ekspresyonu ile sarkomatoid diferansiyasyon arasındaki korelasyonu araştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur. Joseph ve ark.'nın çalışmasında 40 sarkomatoid diferansiyasyon gösteren RHK, 91 sarkomatoid diferansiyasyon göstermeyen BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu incelenmiş, immünohistokimyasal boyama için SP142 ve 130021 klonları kullanılmış, %5 ve üzerindeki orta-kuvvetli, membranöz ve sitoplazmik boyanma pozitif kabul edilmiştir. Çalışma sonucuna göre sarkomatoid diferansiyasyon gösteren vakalarda, diğer vakalara kıyasla tümör hücrelerinde daha yüksek oranda PD-L1 ekspresyonu saptanmıştır (65). Shin ve ark.'nın çalışmasında 214 BHRHK ve 211 berrak hücreli dışı RHK olgusunda PD-L1 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle arasındaki korelasyon incelenmiştir. Çalışma sonucuna göre PD-L1 ekspresyonu ile sarkomatoid diferansiyasyon arasında anlamlı fark saptanmıştır (32). Kammarer-Jacquet ve ark.'nın çalışmasında 98 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi incelenmiş PD-L1 ekspresyonu ile sarkomatoid diferansiyasyon arasında anlamlı fark saptanmıştır (45). Lee ve ark.'nın RHK'larda PD-L1 ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmada 527'si BHRHK'dan oluşan toplamda 591 RHK vakasında PD-L1 immünohistokimyasal boyama için 22C3, SP142 ve E1L3N klonları kullanılmıştır. 22C3 ve SP142 klonları ile yapılan korelasyon analizlerinde PD-L1 ekspresyonu ile sarkomatoid diferansiyasyon arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmış ve E1L3N ile yapılan analizde anlamlı fark saptanmamıştır (61). Massouh Skorin ve ark.'nın 79 RHK vakasında PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametreler arasındaki korelasyona yönelik yaptıkları çalışmada sarkomatoid diferansiyasyon gösteren vakalarda PD-L1 pozitiflik eğilimi olmasında rağmen bu fark istatistik olarak anlamlı saptanmamıştır (50). Tatlı Doğan ve ark.'nın çalışmasında 145 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik prognostik faktörler arasındaki ilişki incelenmiş olup PD-L1 ekspresyonu ile sarkomatoid diferansiyasyon arasında anlamlı fark saptanmamıştır (60). Çalışmamızda SP263 ve 22C3 klonları ile yapılan değerlendirmelerde sarkomatoid diferansiyasyon bulunan grupta, sarkomatoid diferansiyasyon görülmeyen gruba kıyasla PD-L1 pozitiflik oranı daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$).

Rabdoid diferansiyasyon kötü prognoz göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir. Rabdoid disefansiyasyon gösteren tümörlerin, sık renal parankim dışı yayılımla daha yüksek bir evrede saptanma olasılığı daha yüksektir (71). Literatürde PD-L1 ekspresyonu ile rabdoid diferansiyasyon arasındaki korelasyonu araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Lee ve ark.'nın RHK'larda PD-L1 ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmada 527'si BHRHK'dan oluşan toplamda 591 RHK vakasında PD-L1 immünohistokimyasal boyama için 22C3, SP142 ve E1L3N klonları kullanılmıştır. Her üç klon ile yapılan korelasyon analizlerinde PD-L1 ekspresyonu ile rabdoid diferansiyasyon arasında anlamlı fark saptanmıştır (61). Çalışmamızda SP263 ve 22C3 klonları ile yapılan değerlendirmelerde rabdoid diferansiyasyon bulunan grupta, rabdoid diferansiyasyon görülmeyen gruba kıyasla PD-L1 pozitiflik oranı daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$).

Renal parankim dışına invazyon varlığı patolojik evreyi etkileyen faktörlerdendir. AJCC 8. Edisyona göre renal sinüs-perirenal yağ doku ve pelvikalisyel sistem invazyonu pT3a olarak, Gerato fasya invazyonu ise pT4 olarak evrelenmektedir. Literatürde PD-L1 ekspresyonu ile renal parankim dışına invazyon arasındaki korelasyonu araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Lee ve ark.'nın RHK'larda PD-L1 ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmada 527'si BHRHK'dan oluşan toplamda 591 RHK vakasında PD-L1 immünohistokimyasal boyama için 22C3, SP142 ve E1L3N klonları kullanılmıştır. Her üç klon ile yapılan korelasyon analizlerinde PD-L1 ekspresyonu ile perirenal/renal sinüs yağ doku invazyonu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (61). Tatlı Doğan ve ark.'nın çalışmasında 145 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik prognostik faktörler arasındaki ilişki incelenmiş olup PD-L1 ekspresyonu ile renal pelvis invazyonu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (60). Freitas ve ark.'nın çalışmasında 86'sı BHRHK olmak üzere toplamda 98 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve prognostik faktörlerle korelasyonu incelenmiş olup PD-L1 ekspresyonu ile renal kapsül, renal pelvis ve renal sinüs yağ doku invazyonu arasında ilişki saptanmamıştır (68). Çalışmamızda SP263 ve 22C3 klonları ile yapılan değerlendirmelerde PD-L1 ekspresyonu ile renal parankim dışına invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Cerrahi sınır pozitifliğinin BHRHK'da bağımsız prognostik faktörlerden biri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (72). Literatürde PD-L1 ekspresyonu ile cerrahi sınır pozitifliği arasındaki korelasyonu araştıran çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda SP263 klonu kullanılarak yapılan değerlendirmelerde PD-L1 ekspresyonu ile cerrahi sınır pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. 22C3 klonu kullanılarak yapılan değerlendirmede ise cerrahi sınır pozitifliği görülen grupta cerrahi sınır sağlam olan gruba kıyasla PD-L1 pozitiflik oranı daha yüksek bulunmuş ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$).

Lenfovasküler invazyon RHK'larda agresif tümör davranışı ve kötü prognozla ilişkili bir parametredir ve lenfovasküler invazyon varlığı organla sınırlı, metastatik olmayan BHRHK'de hem hastalıksız sağkalım hem de kanser spesifik sağkalımın bağımsız bir prediktif belirteçidir (73,74). Literatürde PD-L1 ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon arasındaki korelasyonu araştıran çalışmalar mevcuttur. Lee ve ark.'nın RHK'larda PD-L1 ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmada 527'si BHRHK'dan oluşan toplamda 591 RHK vakasında PD-L1 immünohistokimyasal çalışma için 22C3, SP142 ve E1L3N klonları kullanılmıştır. Her üç klon ile yapılan korelasyon analizlerinde PD-L1 ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon arasında anlamlı fark saptanmıştır (61). Chipollini ve ark.'nın çalışmasında 738 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametrelerle korelasyonu incelenmiş ve yapılan korelasyon analizlerinde PD-L1 ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon arasında anlamlı fark saptanmıştır (67). Kammarer-Jacquet ve ark.'nın çalışmasında 98 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi incelenmiş PD-L1 ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon arasında anlamlı fark saptanmamıştır (45). Tatlı Doğan ve ark.'nın çalışmasında 145 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik prognostik faktörler arasındaki ilişki incelenmiş ve PD-L1 ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon arasında anlamlı fark saptanmamıştır (60). Shin ve ark.'nın çalışmasında 214 BHRHK ve 211 berrak hücreli dışı RHK olgusunda PD-L1 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle arasındaki korelasyon incelenmiştir. Çalışma sonucuna göre PD-L1 ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon arasında anlamlı fark saptanmamıştır (32). Çalışmamızda SP263 ve 22C3 klonları ile yapılan değerlendirmelerde lenfovasküler

invazyon bulunan vakalarda lenfovasküler invazyon görülmeyen vakalara kıyasla PD-L1 pozitiflik oranı çoğunlukla daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$).

RHK en fazla vaskülarizasyon gösteren tümörlerden biridir ve BHRHK'un karakteristik bir özelliği tümör hücrelerinin yuvaları ve kordonları arasında dallanan, ince duvarlı damarların bulunmasıdır. Bu göz önüne alındığında, bu tümörlerde vasküler invazyonun sıklıkla bulunması şaşırtıcı değildir. Mikroskopik venöz invazyon, RHK'ların %5,6-45'inde bildirilmiştir (71). Çalışmalar trombüsün venöz sistemde ulaştığı seviyenin prognostik etkileri olduğunu göstermektedir (57). Literatürde PD-L1 ekspresyonu ile venöz tümör trombüsü arasındaki korelasyonu araştıran sınırlı çalışma mevcuttur. Leite ve ark.'nın çalışmasında 115 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve prognostik faktörler ile ilişkisi araştırılmış olup PD-L1 ekspresyonu ile mikrovasküler tümör embolisi arasında anlamlı fark saptanmıştır (8). Tatlı Doğan ve ark.'nın çalışmasında 145 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik prognostik faktörler arasındaki ilişki incelenmiş olup PD-L1 ekspresyonu ile renal ven invazyonu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (60). Çalışmamızda 22C3 klonu ile yapılan değerlendirmelerde venöz tümör trombüsü bulunan vakalarda venöz tümör trombüsü görülmeyen vakalara kıyasla PD-L1 pozitiflik oranı daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. SP263 klonu ile yapılan değerlendirmelerde PD-L1 ekspresyonu ile venöz tümör trombüsü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tümör T evresi BHRHK olgularında en önemli prognostik parametrelerden biridir. Yapılan çalışmalarda RHK'larda yüksek tümör evresine sahip olguların genel sağkalım süresinin daha kısa olduğu bildirilmektedir (75). Literatürde PD-L1 ekspresyonu ile tümör T evresi arasındaki korelasyonu araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Kumar ve ark.'nın çalışmasında 30 RHK vakasında PD-L1 ekspresyonu değerlendirilmiş olup PD-L1 ekspresyonu ile yüksek tümör T evresi arasında anlamlı fark saptanmıştır (9). Shin ve ark.'nın çalışmasında 214 BHRHK ve 211 berrak hücreli dışı RHK olgusunda PD-L1 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle arasındaki korelasyon incelenmiştir. Çalışma sonucuna göre PD-L1 ekspresyonu ile yüksek tümör T evresi arasında anlamlı fark saptanmıştır (32). Wang ve ark.'nın

RHK'larda PD-L1'in prognostik değerini araştırmak amacıyla 10 çalışmanın verilerinin incelendiği meta-analiz çalışmasına göre BHRHK'larda PD-L1 ekspresyonu ile tümör T evresi arasında anlamlı fark saptanmıştır (5). Kammarer-Jacquet ve ark.'nın çalışmasında 98 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi incelenmiş PD-L1 ekspresyonu ile yüksek tümör T evresi arasında anlamlı fark saptanmıştır (45). Chipollini ve ark.'nın çalışmasında 738 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametrelerle korelasyonu incelenmiş olup yapılan korelasyon analizlerinde PD-L1 ekspresyonu ile yüksek tümör T evresi arasında anlamlı fark saptanmıştır (67). Stenzel ve ark.'nın çalışmasında 756 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi incelenmiş olup PD-L1 ekspresyonu ile tümör T evresi arasında anlamlı fark saptanmıştır (40). Callea ve ark.'nın yaptığı çalışmada 53 BHRHK vakasında primer tümördeki PD-L1 ekspresyonu ve patolojik özellikler arasındaki korelasyon analizine göre PD-L1 ekspresyonu ile yüksek tümör T evresi arasında anlamlı fark saptanmıştır (33). Lee ve ark.'nın RHK'larda PD-L1 ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmada 527'si BHRHK'dan oluşan toplamda 591 RHK vakasında PD-L1 immünhistokimyasal boyama için 22C3, SP142 ve E1L3N klonları kullanılmıştır. 22C3 ve E1L3N klonları ile yapılan korelasyon analizlerinde PD-L1 ekspresyonu ile yüksek tümör T evresi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmış olup SP142 klonu ile yapılan analizde anlamlı fark saptanmamıştır (61). Carlsson ve ark.'nın 273' BHRHK olmak üzere 346 RHK vakasında PD-L1 ekspresyonun prognostik değerini araştırmak için yaptıkları çalışmada SP142 ve 28.8 klonları kullanılmıştır. PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametreler arasındaki korelasyona yönelik yapılan çalışmada her iki klonda da immün hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu ile tümör T evresi arasında anlamlı fark saptanmış olup tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonu ile tümör T evresi arasında anlamlı fark saptanmamıştır (31). Zhang ve ark.'nın 127'si BHRHK'dan oluşan toplamda 163 RHK vakasında PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametreler arasındaki korelasyona yönelik yaptıkları çalışmada PD-L1 ekspresyonu ve tümör T evresi arasında anlamlı fark saptanmamıştır (10). Massouh Skorin ve ark.'nın 79 RHK vakasında PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametreler arasındaki korelasyona yönelik yaptıkları çalışmada PD-L1 ekspresyonu ve yüksek tümör T

evresi arasında anlamlı fark saptanmamıştır (50). Abbas ve ark.'nın 177 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametreler ile korelasyona yönelik yaptıkları çalışmada PD-L1 ekspresyonu ile tümör T evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (44). Leite ve ark.'nın çalışmasında 115 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve prognostik faktörler ile ilişkisi araştırılmış olup PD-L1 ekspresyonu ile tümör T evresi arasında anlamlı fark saptanmamıştır (8). Thompson ve ark.'nın çalışmasında 196 BHRHK vakasında PD-L1 ekspresyonu değerlendirilmiştir. Çalışma sonucuna göre yüksek tümör T evreye sahip vakalarda PD-L1 ekspresyonunun arttığı görülmüş olup yapılan analizlerde PD-L1 ekspresyonu ile yüksek tümör T evresi arasında anlamlı fark saptanmamıştır (11). Möller ve ark.'nın çalışmasında 633'ü BHRHK'dan oluşan toplam 1036 RHK olgusunda PD-L1 ekspresyonunun prognostik rolü araştırılmıştır. Çalışma sonucuna göre BHRHK'larda immün hücrelerde ve tümör hücrelerinde çalışılan her eşik değer için yapılan korelasyon analizlerinde PD-L1 ekspresyonu ile yüksek tümör T evresi arasında anlamlı fark saptanmamıştır (48). Shen ve ark.'nın toplam 1644 vakayı içeren 8 çalışmanın verilerini inceledikleri meta-analiz çalışmasında yüksek PD-L1 ekspresyonu ile tümör T evresi arasında anlamlı fark saptanmamıştır (3). Çalışmamızda SP263 ve 22C3 klonları ile değerlendirme yapılmıştır. Her iki klona ait TPS değerleri kullanılarak yapılan, PD-L1 ekspresyonu ve tümör T evresi arasındaki istatistiksel analizlerde p değeri verilememiş olup CPS değerleri kullanılarak yapılan analizlerde PD-L1 ekspresyonu ve tümör T evresi arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Lenf nodu metastazı varlığı nüks ve mortaliteyi önemli ölçüde etkileyen bir parametredir (76). Literatürde PD-L1 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasındaki korelasyonu araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Thompson ve ark.'nın çalışmasında 196 BHRHK vakasında PD-L1 ekspresyonu değerlendirilmiş olup PD-L1'in kombine tümör ve lenfosit ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı fark saptanmıştır (11). Wang ve ark.'nın RHK'larda PD-L1'in prognostik değerini araştırmak amacıyla 10 çalışmanın verilerinin incelendiği meta-analiz çalışmasına göre BHRHK'larda PD-L1 ekspresyonu ile bölgesel lenf nodu tutulumu arasında anlamlı fark saptanmıştır (5). Abbas ve ark.'nın 177 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametreler ile korelasyona yönelik yaptıkları

çalışmada PD-L1 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (44). Shen ve ark.'nın toplam 1644 vakayı içeren 8 çalışmanın verilerini inceledikleri meta-analiz çalışmasında yüksek PD-L1 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı fark saptanmıştır (3). Carlsson ve ark.'nın 273'ü BHRHK olmak üzere 346 RHK vakasında PD-L1 ekspresyonun prognostik değerini araştırmak için yaptıkları çalışmada SP142 ve 28.8 klonları kullanılmıştır. PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametreler arasındaki korelasyona yönelik yapılan çalışmada immün hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasında 28.8 klonu ile yapılan analizde anlamlı fark saptanmış olup SP142 klonu ile yapılan analizde fark saptanmamıştır. Her iki klonda da tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı fark saptanmamıştır (31). Lee ve ark.'nın RHK'larda PD-L1 ekspresyonunu değerlendirdikleri çalışmada 527'si BHRHK'dan oluşan toplamda 591 RHK vakasında PD-L1 immünohistokimyasal boyama için 22C3, SP142 ve E1L3N klonları kullanılmıştır. 22C3 klonu ile yapılan korelasyon analizlerinde PD-L1 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmış olup SP142 ve E1L3N klonları ile yapılan analizde anlamlı fark saptanmamıştır (61). Leite ve ark.'nın çalışmasında 115 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve prognostik faktörler ile ilişkisi araştırılmış olup lenf nodu metastazı gösteren vakaların büyük çoğunluğunda PD-L1 ekspresyonu saptanmasına rağmen yapılan analizlerde aralarında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (8). Shin ve ark.'nın çalışmasında 214 BHRHK ve 211 berrak hücreli dışı RHK olgusunda PD-L1 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle arasındaki korelasyon incelenmiştir. Çalışma sonucuna göre PD-L1 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı fark saptanmamıştır (32). Kammarer-Jacquet ve ark.'nın çalışmasında 98 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi incelenmiş PD-L1 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı fark saptanmamıştır (45). Tatlı Doğan ve ark.'nın çalışmasında 145 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik prognostik faktörler arasındaki ilişki incelenmiş olup PD-L1 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı fark saptanmamıştır (60). Möller ve ark.'nın çalışmasında 633'ü BHRHK'dan oluşan toplam 1036 RHK olgusunda PD-L1 ekspresyonunun prognostik rolü araştırılmıştır. Çalışma sonucuna göre BHRHK'larda immün

hücrelerde ve tümör hücrelerinde çalışılan her eşik değeri için yapılan korelasyon analizlerinde PD-L1 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı fark saptanmamıştır (48). Stenzel ve ark.'nın çalışmasında 756 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi incelenmiş olup PD-L1 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı fark saptanmamıştır (40). Çalışmamızda SP263 ve 22C3 klonları ile yapılan değerlendirmelerde lenf nodu metastazı bulunan grupta, lenf nodu metastazı görülmeyen gruba kıyasla PD-L1 pozitiflik oranı daha yüksek saptanmıştır. Bu fark TPS değerleriyle yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (SP263 için $p=0,023$, 22C3 için $p=0,038$). CPS değerleriyle yapılan analizlerde anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Uzak metastaz, BHRHK'da prognozu belirleyen önemli parametrelerden biridir. Metastatik BHRHK için 5 yıllık genel sağkalım oranı %12 olup uzak metastaz varlığı kısa süreli sağkalımla ilişkilidir (77,78). Literatürde PD-L1 ekspresyonu ile uzak metastaz arasındaki korelasyonu araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Thompson ve ark.'nın çalışmasında 196 BHRHK vakasında PD-L1 ekspresyonu değerlendirilmiş ve PD-L1'in kombine tümör ve lenfosit ekspresyonu ile uzak metastaz arasında anlamlı fark saptanmıştır (11). Wang ve ark.'nın RHK'larda PD-L1'in prognostik değerini araştırmak amacıyla 10 çalışmanın verilerinin incelendiği meta-analiz çalışmasına göre BHRHK'larda PD-L1 ekspresyonu ile uzak metastaz arasında anlamlı fark saptanmıştır (5). Abbas ve ark.'nın 177 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametreler ile korelasyona yönelik yaptıkları çalışmada PD-L1 ekspresyonu ile uzak metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (44). Kammarer-Jacquet ve ark.'nın çalışmasında 98 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi incelenmiş PD-L1 ekspresyonu ile uzak metastaz arasında anlamlı fark saptanmıştır (45). Stenzel ve ark.'nın çalışmasında 756 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi incelenmiş, PD-L1 ekspresyonu ile uzak metastaz arasında anlamlı fark saptanmıştır (40). Möller ve ark.'nın çalışmasında 633'ü BHRHK'dan oluşan toplam 1036 RHK olgusunda PD-L1 ekspresyonunun prognostik rolü araştırılmıştır. Çalışma sonucuna göre BHRHK'larda tümör hücrelerinde %1, %5 ve %10 eşik değeriyle yapılan analizde PD-L1 ekspresyonu ve uzak metastaz arasında korelasyon izlenirken, tümör hücrelerinde %50 eşik değeri ve

immün hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu ile uzak metastaz arasında korelasyon saptanmamıştır (48). Leite ve ark.'nın çalışmasında 115 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve prognostik faktörler ile ilişkisi araştırılmış olup uzak metastaz gösteren vakaların büyük çoğunluğunda PD-L1 ekspresyonu saptanmasına rağmen yapılan analizlerde aralarında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (8). Carlsson ve ark.'nın 273'ü BHRHK olmak üzere 346 RHK vakasında PD-L1 ekspresyonun prognostik değerini araştırmak için yaptıkları çalışmada SP142 ve 28.8 klonları kullanılmıştır. PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametreler arasındaki korelasyona yönelik her iki klon ile yapılan çalışmada tümör ve immün hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu ile uzak metastaz arasında anlamlı fark saptanmamıştır (31). Tatlı Doğan ve ark.'nın çalışmasında 145 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik prognostik faktörler arasındaki ilişki incelenmiş olup PD-L1 ekspresyonu ile uzak metastaz arasında anlamlı fark saptanmamıştır (60). Shen ve ark.'nın toplam 1644 vakayı içeren 8 çalışmanın verilerini inceledikleri meta-analiz çalışmasında yüksek PD-L1 ekspresyonu ile uzak metastaz arasında anlamlı fark saptanmamıştır (3). Çalışmamızda her iki klonla yapılan analizlerde uzak metastaz bulunan grupta, uzak metastaz olmayan gruba kıyasla PD-L1 pozitiflik oranı çoğunlukla daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$).

Literatürde PD-L1 ekspresyonu ile nüks arasındaki korelasyonu araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcut olup faklı malignite öyküsü ile korelasyonu inceleyen 1 adet çalışma bulunmaktadır. Carlsson ve ark.'nın 273'ü BHRHK olmak üzere 346 RHK vakasında PD-L1 ekspresyonun prognostik değerini araştırmak için yaptıkları çalışmada SP142 ve 28.8 klonları kullanılmıştır. PD-L1 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametreler arasındaki korelasyona yönelik yapılan çalışmada her iki klonda da tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu ile nüks arasında anlamlı fark saptanmıştır. İmmün hücrelerdeki PD-L1 ekspresyonu ve nüks arasındaki korelasyon analizlerinde SP142 klonu ile yapılan çalışmada anlamlı fark saptanmış olup 28.8 klonu ile yapılan çalışmada fark saptanmamıştır (31). Leite ve ark.'nın çalışmasında 115 BHRHK olgusunda PD-L1 ekspresyonu ve prognostik faktörler ile ilişkisi araştırılmış olup nüks gösteren vakaların büyük çoğunluğunda PD-L1 ekspresyonu saptanmasına rağmen yapılan analizlerde aralarında anlamlı korelasyon

saptanmamıştır (8). Massouh Skorin ve ark.'nın 79 RHK vakasında PD-L1 ekspresyonu ile senkron/nüks renal tümör yanı sıra diğer organ malignite öyküsü arasında yaptıkları korelasyon analizinde anlamlı fark saptanmamıştır (50). Çalışmamızda her iki klonla yapılan analizlerde ek malignite-nüks öyküsü bulunan grupta, bulunmayan gruba kıyasla PD-L1 pozitiflik oranı çoğunlukla daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$). Çalışmamızda 2 vaka nüks sonucu gelişmiş iken 1 vakada ise operasyondan 2 yıl sonra nüks geliştiği saptanmıştır. Nüks sonucu gelişen vakalarda her iki klon ile yapılan çalışmada TPS ve CPS değerleri eşik değer in altında saptanmıştır. 2 yıl sonra nüks geliştiren vakada ise her iki klonda TPS eşik değer in altında iken SP263 klonu yapılan çalışmada CPS:2, 22C3 klonu ile yapılan çalışmada ise CPS:1 saptanmıştır. Ek malignite öyküsü bulunan vakalara bakıldığında yüksek PD-L1 ekspresyonu gösteren bazı vakalar dikkati çekmiştir. Örneğin; BHRHK tanısından 1 yıl sonra sol memeden spesifik olmayan tip invaziv karsinom tanısı alan bir vakada her iki klonla yapılan çalışmada TPS değerleri eşik değer in altında iken SP263 klonu yapılan değerlendirmede CPS:10, 22C3 klonu ile yapılan değerlendirmede CPS:2 saptanmıştır. Sigmoid kolon müsinöz adenokarsinom ve düşük dereceli B hücreli lenfoma öyküsü bulunan bir başka vakada 22C3 klonu ile yapılan değerlendirmeler eşik değer in altında iken SP263 klonu yapılan değerlendirmede TPS:%10, CPS:10 saptanmıştır. Son olarak appendiks adenokarsinom öyküsü bulunan bir vakada SP263 klonu ile yapılan değerlendirmede TPS:%8, CPS:10 saptanmış olup 22C3 klonu ile yapılan çalışmada TPS:%7, CPS:8 saptanmıştır.

In silico analizde CD274 gen amplifikasyonu %0,4 oranında saptanmış olup bu genin DNA mutasyonları ile ilişkili literatür verisi saptanmamıştır. Bununla birlikte CD274 RNA yüksek ekspresyonun BHRHK'larda izlendiği çalışmalar mevcuttur (79). Bu konuda daha fazla sayıda detaylı çalışmaya ihtiyaç vardır.

Yapılan çeşitli çalışmalarda PD-L1 pozitif olarak değerlendirilen RHK olgularında %9,4-56 arasında değişen farklı PD-L1 ekspresyon oranları bildirilmektedir (44). PD-L1 ekspresyonunu immünohistokimya ile araştıran çalışmalar, tümör hücreleri için %5-57 ve bağışıklık hücreleri için %8-75 arasında değişen pozitiflik oranları tanımlamıştır. BHRHK'larda %0-77 arasında değişen PD-L1 pozitifliği bildiren çalışmalar mevcuttur (48). Bizim çalışmamızdaki PD-L1

ekspresyon oranları ve klinikopatolojik parametrelerle korelasyon analizi sonuçlarının literatürdeki bazı çalışmalarla uyumlu olup bazılarıyla uyumsuz olduğu görülmektedir. Çalışmalardaki tutarsız sonuçlardan genellikle sorumlu tutulan nedenler arasında kullanılan farklı klonlar, immünohistokimyasal çalışma protokolleri, eşik değerler, pozitifliği tanımlama kriterleri ve puanlama sistemleri yer almaktadır. Her tahlil, farklı immünojenler ve benzersiz bir epitop kullanılarak geliştirildiğinden, farklı PD-L1 konformasyonları veya izoformları, farklı boyama paternlerine neden olabilmektedir. Antikor bağlama alanının lokalizasyonu, pozitif sonuçları etkilemektedir (61). PD-L1 ekspresyonu için metodoloji ve eşik değer için standardizasyonun eksikliği yanı sıra PD-L1 ekspresyonunun dinamik doğası, farklı PD-L1 analizlerinin karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Sıralanan sebeplerle PD-L1'in BHRHK'de öngörücü bir biyobelirteç olarak rolüyle ilgili farklı klinik çalışmalardan elde edilen sonuçların doğrulanması gerekmektedir.

TMA tekniği zaman ve maliyet açısından etkilidir ve deneysel tekdüzelik gerektirir ancak aynı zamanda örneklenen doku miktarının az olması nedeniyle bir sınırlama olarak da görülebilir. Yapılan bir çalışmada özellikle PD-L1 pozitifliğini tanımlamak için %1 veya %5 eşik değerlerini kullanan çalışmalar dikkate alındığında, büyük kesitler kullanan 14 çalışmada (11–77%; ortalama %28,9) pozitiflik oranı, TMA yöntemi kullanan dokuz çalışmaya (4–29%; ortalama %16,8; $p < 0,0001$) göre önemli ölçüde daha yüksektir. Bu veriler, ilgili PD-L1 bulgularının TMA'larda gözden kaçırılabilirliğini göstermektedir (48).

Prediktif doku biyobelirteci araştırmaları genellikle elde edilmesi daha kolay olduğu için primer tümör analiz edilerek yürütülür. Ancak BHRHK'deki önemli tümör heterojenitesi göz önüne alındığında, nefrektomi örnekleri sistemik tedavinin hedefi olan metastatik tümörlerin biyolojisini doğru bir şekilde yansıtmayabilir. Bu hipotez doğrultusunda Callea ve ark.'nın çalışmasında, vakaların %20'sinde primer tümörler ve karşılık gelen metastazlar arasında uyumsuz tümöral PD-L1 ekspresyonu saptanmıştır. Ayrıca çalışma sonuçları BHRHK'de PD-L1 ekspresyonunun önemli intratümöral heterojenliğini vurgulamaktadır. Çalışmalarında PD-L1 pozitif tümörlerin (özellikle primer lezyonların) önemli morfolojik heterojenlik gösterdiği, hem düşük hem de yüksek nükleer dereceli tümör alanları barındırdığı, PD-L1 ekspresyonunun ise neredeyse yalnızca yüksek nükleer dereceli alanlarda izlendiği

saptanmıştır. Bu durum PD-L1 analizi için tümör bloklarının rastgele seçilmesinin yanlış negatif sonuçlara yol açabileceğini göstermektedir ve bundan kaçınmak için yüksek nükleer dereceli alanların değerlendirme için özel olarak seçilmesi önerilmektedir (33). Jilaveanu ve ark.'nın çalışmasında eşleşen primer ve metastatik örneklerdeki PD-L1 ekspresyonu arasında zayıf bir ilişki saptanmıştır, bu durum primer tümörün metastatik tümördeki PD-L1 ekspresyonunu belirlemek için yeterli bir gösterge olmadığını düşündürmektedir. PD-L1 ekspresyonu, metastatik doku örneklerinde primer doku örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek izlenmiştir. Uzak metastaz alanları, primer tümörden yayılan agresif alt klonları temsil edebileceğinden bu klonların sistemik yayılıma izin veren ek genetik bozukluklar içermesi olasıdır. Primer tümördeki heterojeniteye yönelik yapılan değerlendirmede ise farklı vakalarda değişken heterojenite saptanmıştır. Bazı vakalarda ekspresyonun homojen olduğu, bazılarında ise homojen olmadığı görülmüştür. Bu durum bazı hastalarda tek bir korun tüm tümörün PD-L1 ekspresyonunu temsil edebileceğini, bazılarında ise temsil etmeyebileceğini düşündürmektedir. Heterojenlik derecesi primer ve metastatik bölgeler arasında farklılık göstermemiştir, bu da bir tümördeki PD-L1 ekspresyonunu belirlemek için birden fazla kor biyopsinin ya da tüm bir tümör bloğunun gerekebileceğini göstermektedir (66). İntratümöral heterojenite gerçeği PD-L1'in biyobelirteç olarak prediktif değerini kısıtlayabilmektedir. Çalışmamızda TMA yöntemi kullanılmış olup her vaka için 4 mm çaplı 3 kor değerlendirilmiştir. TMA yöntemi kullanılması tümör heterojenitesi nedeniyle bir tuzak olabilir ve intratümöral heterojeniteden kaynaklanan yanlışlık olasılığı dışlanamamaktadır.

Tümör hücreleri arasına serpiştirilmiş PD-L1 pozitif makrofajların gerçek PD-L1 pozitif tümör hücrelerinden ayırt edilmesindeki zorluklar da literatürde PD-L1 immünohistokimya çalışma sonuçlarına ilişkin veri çeşitliliğine katkıda bulunabilir.

BHRHK'larda PD-L1 immünekspresyonu ile ilgili literatürde saptanan çelişkili sonuçlar ve immünoterapi tedavilerine yanıtlardaki uyumsuzluklar nedeni ile BHRHK' larda daha başarılı bir prediktivite elde etmek için geniş serilerle ve PD-L1 proteininin farklı tekniklerle tespit edilerek karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

RHK halen histomorfolojisinden bağımsız öngörülemeyen klinik davranışı nedeniyle üzerinde çok sayıda çalışma yapılan malignitedir. Ayrıca neoplastik

hücrelerin moleküler özelliklerinin tanımlanması, tümör mikroçevresi ve metilasyon çalışmaları tümör alt tiplerinin sıkça yeniden isimlendirilmesine ve yeni alt tipler tanımlanmasına neden olmaktadır. Halen öngörülemeyen tümör davranışı nedeni ile RHK' lardaki biyobelirteç çalışmaları güncel bir araştırma konusudur.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- PD-L1 SP263 klonu ile yapılan değerlendirmede olguların 16'sında $TPS \geq 1$, 39'unda $CPS \geq 1$ saptanmıştır.
- PD-L1 22C3 klonu ile yapılan değerlendirmede olguların 19'unda $TPS \geq 1$, 34'ünde $CPS \geq 1$ saptanmıştır.
- Tümör hücrelerine oranla immün hücrelerde daha fazla PD-L1 ekspresyonu gözlenmiştir.
- Tümör hücrelerinde eşik değer üzerinde PD-L1 ekspresyonu gösteren vaka oranı SP263 klonuna kıyasla 22C3 klonunda daha fazla saptanmıştır.
- İmmün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu 22C3 klonuna kıyasla SP263 klonunda daha fazla saptanmıştır.
- SP263 ve 22C3 klonlarına ait TPS ve CPS değerleri arasında orta derecede uyum saptanmıştır.
- Her iki klonla yapılan analizlerde 58 yaş altı, sarkomatoid/rabdoid diferansiyasyon ve tümör nekrozu gösteren gruplarda eşik değer üzerinde PD-L1 ekspresyonu gösteren vaka oranı daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.
- Her iki klonla yapılan analizlerde erkek cinsiyet, sağ böbrekte lokalizasyon, 7cm'den büyük tümör çapı, ek malignite-nüks öyküsü, lenfovasküler invazyon ve uzak metastaz gösteren gruplarda eşik değer üzerinde PD-L1 ekspresyonu gösteren vaka oranı çoğunlukla daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.
- PD-L1 ekspresyonu ile nükleer derece arasındaki korelasyona yönelik yapılan istatistiksel analizlerde p değeri verilememiştir.
- Her iki klonla yapılan analizlerde PD-L1 ekspresyonu ile renal parankim dışına invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
- SP263 klonu kullanılarak yapılan değerlendirmelerde PD-L1 ekspresyonu ile cerrahi sınır pozitifliği ve tümör trombüsü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. 22C3 klonu kullanılarak yapılan değerlendirmede ise cerrahi sınır pozitifliği ve tümör trombüsü görülen

grupta eşik değerin üzerinde PD-L1 ekspresyonu gösteren vaka oranı daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

- Her iki klona ait TPS değerleri kullanılarak yapılan, PD-L1 ekspresyonu ile tümör T evresi arasındaki korelasyona yönelik yapılan istatistiksel analizlerde p değeri verilememiştir. CPS değerleri kullanılarak yapılan analizlerde PD-L1 ekspresyonu ile tümör T evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
- SP263 ve 22C3 klonları ile yapılan değerlendirmelerde lenf nodu metastazı bulunan grupta eşik değerin üzerinde PD-L1 ekspresyonu gösteren vaka oranı daha yüksek saptanmıştır. Bu fark TPS değerleriyle yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı saptanmış olup CPS değerleriyle yapılan analizlerde anlamlı saptanmamıştır.
- Literatürde PD-L1 ekspresyonunun değerlendirildiği mevcut çalışmalarda kullanılan farklı klonlar, boyama protokolleri, eşik değerler ve pozitifliği tanımlama kriterleri, farklı PD-L1 ekspresyon analizleri arasında doğru karşılaştırmalar yapmayı zorlaştırmaktadır.
- İntratümöral heterojenite, PD-L1 değerlendirme sonuçlarını büyük oranda etkilemekte olup PD-L1'in prediktif biyobelirteç olarak değerini kısıtlayabilmektedir.
- RHK'nın daha agresif vakalarının seçimi için belirteçler bulmaya yönelik çalışmalar halen gerekli olup, prognozun iyileştirilmesinde önemli rol oynamaya devam etmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Chrabańska M, Kiczmer P, Drozdowska B. Correlation among different pathologic features of renal cell carcinoma: a retrospective analysis of 249 cases [Internet]. Vol. 13, Int J Clin Exp Pathol. 2020. Available from: www.ijcep.com/
2. Raspollini M, Amin M, Moch H, Tan P, Turajlic S. Renal cell tumours: Introduction. In: Amin M, Gill A, Hartmann A, Lazar A, Moch H, Tickoo S, et al., editors. WHO Classification of Tumours of the Urinary and Male Genital Tumours. 5th ed. International Agency for Research Cancer; 2022. p. 32–7.
3. Shen M, Chen G, Xie Q, Li X, Xu H, Wang H, et al. Association between PD-L1 Expression and the Prognosis and Clinicopathologic Features of Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 104, Urologia Internationalis. S. Karger AG; 2020. p. 533–41.
4. Carretero-gonzález A, Lora D, Sobrino IM, Sanz IS, Bourlon MT, Herranz UA, et al. The Value of PD-L1 Expression as Predictive Biomarker in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients: A Meta-Analysis of Randomize Clinical Trials. Vol. 12, Cancers. MDPI AG; 2020. p. 1–16.
5. Wang Z, Peng S, Xie H, Guo L, Cai Q, Shang Z, et al. Prognostic and clinicopathological significance of PD-L1 in patients with renal cell carcinoma: a meta-analysis based on 1863 individuals. Clin Exp Med. 2018 May 1;18(2):165–75.
6. Baş Aksu Ö, Şengül Ş. İmmün Denetim Noktaları ve İnhibitörleri. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2019;72(3):262–7.
7. Chen L, Han X. Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: Past, present, and future. Vol. 125, Journal of Clinical Investigation. American Society for Clinical Investigation; 2015. p. 3384–91.
8. Leite KRM, Reis ST, Junior JP, Zerati M, Gomes D de O, Camara-Lopes LH, et al. PD-L1 expression in renal cell carcinoma clear cell type is related to unfavorable prognosis. Diagn Pathol. 2015 Oct 15;10(1).
9. Kumar B, Ghosh A, Datta C, Pal DK. Role of PDL1 as a prognostic marker in renal cell carcinoma: a prospective observational study in eastern India. Ther Adv Urol. 2019;11:1–5.
10. Zhang X, Yin X, Zhang H, Sun G, Yang Y, Chen J, et al. Differential expressions of PD-1, PD-L1 and PD-L2 between primary and metastatic sites in renal cell carcinoma. BMC Cancer. 2019 Apr 16;19(1).

11. Houston Thompson R, Gillett MD, Cheville JC, Lohse CM, Dong H, Scott Webster W, et al. Costimulatory B7-H1 in renal cell carcinoma patients: Indicator of tumor aggressiveness and potential therapeutic target [Internet]. 2004. Available from: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0406351101
12. Jennette JC. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 7th ed. Wolters Kluwer Health; 2014.
13. Mills SE. *Histology for pathologists*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins; 2007.
14. Fogo AB, Cohen AH, Colvin RB, Jennette JC, Alpers CE. *Fundamentals of Renal Pathology*. 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014.
15. Paulsen F, Waschke J. *Sobotta Atlas of Human Anatomy*. 14th ed. Putz R, Rabst R, editors. Vol. 2. Germany: URBAN&FISCHER; 2006.
16. Şen S. *Üropatoloji*. 1st ed. Yörükoğlu K, Tuna B, editors. İzmir: Kongre Kitabevi; 2016. 1–166 p.
17. Tickoo SK, Chen YB, Zynger DL. *Böbrek ve Sürrenal Biyopsilerin Yorumu*. 1st ed. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri; 2017.
18. Tan P, Cheville J, Giles R, Kapur P, Rioux-Leclercq N, Samaratunga H, et al. Clear cell renal cell carcinoma. In: Amin M, Gill A, Hartmann A, Lazar A, Moch H, Tickoo S, et al., editors. *WHO Classification of Tumors of the Urinary and Mle Genital Tumours*. 5th ed. International Agency for Research Cancer; 2022. p. 38–42.
19. Lai Y, Tang F, Huang Y, He C, Chen C, Zhao J, et al. The tumour microenvironment and metabolism in renal cell carcinoma targeted or immune therapy. *J Cell Physiol*. 2020;236(3):1–12.
20. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural Innate and Adaptive Immunity to Cancer. *Annu Rev Immunol*. 2011;29(1):235–71.
21. Chevrier S, Levine JH, Zanotelli VRT, Silina K, Schulz D, Bacac M, et al. An Immune Atlas of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cell*. 2017;169(4):736–49.
22. Speiser DE, Ho PC, Verdeil G. Regulatory circuits of T cell function in cancer. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(10):599–611.
23. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol*. 2016;39(1):98–106.
24. Saresella M, Rainone V, M. Al-Daghri N, Clerici M, Trabattoni D. The PD-1/PD-L1 Pathway in Human Pathology. *Curr Mol Med*. 2012;12(3):259–67.

25. Krummel MF, Allison JP. CTLA-4 engagement inhibits IL-2 accumulation and cell cycle progression upon activation of resting T cells. *J Exp Med*. 1996;183(6):2533–40.
26. Chambers CA, Kuhns MS, Egen JG, Allison JP. CTLA-4-Mediated Inhibition in Regulation of T Cell Responses: Mechanisms and Manipulation in Tumor Immunotherapy. *Annu Rev Immunol*. 2001;19(1):565–94.
27. Fallarino F, Fields PE, Gajewski TF. B7-1 Engagement of Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4 Inhibits T Cell Activation in the Absence of CD28. *J Exp Med*. 1998;188(1):205–10.
28. Takahashi T, Tagami T, Yamazaki S, Uede T, Shimizu J, Sakaguchi N, et al. Immunologic Self-Tolerance Maintained by Cd25+Cd4+Regulatory T Cells Constitutively Expressing Cytotoxic T Lymphocyte–Associated Antigen 4. *J Exp Med*. 2000;192(2):303–10.
29. Salmaninejad A, Valilou SF, Shabgah AG, Aslani S, Alimardani M, Pasdar A, et al. PD-1/PD-L1 pathway: Basic biology and role in cancer immunotherapy. *J Cell Physiol*. 2019;234(10):16824–37.
30. Iacovelli R, Nolè F, Verri E, Renne G, Paglino C, Santoni M, et al. Prognostic Role of PD-L1 Expression in Renal Cell Carcinoma. A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 11, Targeted Oncology. Springer-Verlag France; 2016. p. 143–8.
31. Carlsson J, Sundqvist P, Kosuta V, Fält A, Giunchi F, Fiorentino M, et al. PD-L1 Expression is Associated With Poor Prognosis in Renal Cell Carcinoma [Internet]. 2019. Available from: www.appliedimmunohist.com
32. Shin SJ, Jeon YK, Kim PJ, Cho YM, Koh J, Chung DH, et al. Clinicopathologic Analysis of PD-L1 and PD-L2 Expression in Renal Cell Carcinoma: Association with Oncogenic Proteins Status. *Ann Surg Oncol*. 2016 Feb 1;23(2):694–702.
33. Callea M, Albiges L, Gupta M, Cheng SC, Genega EM, Fay AP, et al. Differential expression of PD-L1 between primary and metastatic sites in clear-cell renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Res*. 2015 Oct 1;3(10):1158–64.
34. Shitara K, Nishikawa H. Regulatory T cells: a potential target in cancer immunotherapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1417(1):104–15.
35. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and Its Ligands in Tolerance and Immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26(1):677–704.
36. Chen DS, Irving BA, Hodi FS. Molecular Pathways: Next-Generation Immunotherapy—Inhibiting Programmed Death-Ligand 1 and Programmed Death-1. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(24):6580–7.

37. Riella LV, Paterson AM, Sharpe AH, Chandraker A. Role of the PD-1 Pathway in the Immune Response. *American Journal of Transplantation*. 2012;12(10):2575–87.
38. Youngnak P, Kozono Y, Kozono H, Iwai H, Otsuki N, Jin H, et al. Differential binding properties of B7-H1 and B7-DC to programmed death-1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;307(3):672–7.
39. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019;30(5):706–20.
40. Stenzel PJ, Schindeldecker M, Tagscherer KE, Foersch S, Herpel E, Hohenfellner M, et al. Prognostic and Predictive Value of Tumor-infiltrating Leukocytes and of Immune Checkpoint Molecules PD1 and PDL1 in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Transl Oncol*. 2020 Feb 1;13(2):336–45.
41. Weinstock M, McDermott D. Targeting PD-1/PD-L1 in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Vol. 7, *Therapeutic Advances in Urology*. 2015. p. 365–77.
42. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic Factors for Overall Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Vascular Endothelial Growth Factor–Targeted Agents: Results From a Large, Multicenter Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(34):5794–9.
43. Ge W, Song S, Qi X, Chen F, Che X, Sun Y, et al. Review and prospect of immune checkpoint blockade therapy represented by PD-1/PD-L1 in the treatment of clear cell renal cell carcinoma. *Oncol Res*. 2023;31(3):255–70.
44. Abbas M, Steffens S, Bellut M, Eggers H, Großhennig A, Becker JU, et al. Intratumoral expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) in patients with clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). *Medical Oncology*. 2016 Jul 1;33(7).
45. Kammerer-Jacquet SF, Crouzet L, Brunot A, Dagher J, Pladys A, Edeline J, et al. Independent association of PD-L1 expression with noninactivated VHL clear cell renal cell carcinoma—A finding with therapeutic potential. *Int J Cancer*. 2017 Jan 1;140(1):142–8.
46. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(19):1803–13.
47. Grimm MO, Leucht K, Grünwald V, Foller S. New first line treatment options of clear cell renal cell cancer patients with PD-1 or PD-L1 immune-checkpoint

inhibitor-based combination therapies. Vol. 9, Journal of Clinical Medicine. MDPI; 2020.

48. Möller K, Fraune C, Blessin NC, Lennartz M, Kluth M, Hube-Magg C, et al. Tumor cell PD-L1 expression is a strong predictor of unfavorable prognosis in immune checkpoint therapy-naïve clear cell renal cell cancer. *Int Urol Nephrol*. 2021 Dec 1;53(12):2493–503.
49. Pourmir I, Noel J, Simonaggio A, Oudard S, Vano YA. Update on the most promising biomarkers of response to immune checkpoint inhibitors in clear cell renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2021 May 1;39(5):1377–85.
50. Massouh Skorin R, Escovar la Riva P, Gabler F, Kirmayr M, Khamis T, Escobar S, et al. Expression of PD-L1 in renal cancer, prognostic features and clinical utility of its routine staining. *Actas Urol Esp*. 2023 Jun 1;47(5):271–8.
51. Simonaggio A, Epailard N, Pobel C, Moreira M, Oudard S, Vano YA. Review tumor microenvironment features as predictive biomarkers of response to immune checkpoint inhibitors (ICI) in metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccrcc). Vol. 13, *Cancers*. MDPI AG; 2021. p. 1–22.
52. Paver EC, Cooper WA, Colebatch AJ, Ferguson PM, Hill SK, Lum T, et al. Programmed death ligand-1 (PD-L1) as a predictive marker for immunotherapy in solid tumours: a guide to immunohistochemistry implementation and interpretation. Vol. 53, *Pathology*. Elsevier B.V.; 2021. p. 141–56.
53. de Bruijn I, Kundra R, Mastrogiacomio B, Tran TN, Sikina L, Mazor T, et al. Analysis and Visualization of Longitudinal Genomic and Clinical Data from the AACR Project GENIE Biopharma Collaborative in cBioPortal. *Cancer Res*. 2023 Dec 1;83(23):3861–7.
54. Gao J, Aksoy BA, Dogrusoz U, Dresdner G, Gross B, Sumer SO, et al. Integrative Analysis of Complex Cancer Genomics and Clinical Profiles Using the cBioPortal. *Sci Signal*. 2013 Apr 2;6(269).
55. Cerami E, Gao J, Dogrusoz U, Gross BE, Sumer SO, Aksoy BA, et al. The cBio Cancer Genomics Portal: An Open Platform for Exploring Multidimensional Cancer Genomics Data. *Cancer Discov*. 2012 May 1;2(5):401–4.
56. Dutcher JP. Update on the Biology and Management of Renal Cell Carcinoma. *Journal of Investigative Medicine*. 2019 Jan 10;67(1):1–10.
57. López JI, Pulido R, Lawrie CH, Angulo JC. Loss of PD-L1 (SP-142) expression characterizes renal vein tumor thrombus microenvironment in clear cell renal cell carcinoma. *Ann Diagn Pathol*. 2018 Jun 1;34:89–93.

58. Deleuze A, Saout J, Dugay F, Peyronnet B, Mathieu R, Verhoest G, et al. Immunotherapy in renal cell carcinoma: The future is now. Vol. 21, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2020.
59. Katz MD, Serrano MF, Humphrey PA, Grubb RL, Skolarus TA, Gao F, et al. The role of lymphovascular space invasion in renal cell carcinoma as a prognostic marker of survival after curative resection. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2011 Nov;29(6):738–44.
60. Tatli Dogan H, Kiran M, Bilgin B, Kiliçarslan A, Sendur MAN, Yalçın B, et al. Prognostic significance of the programmed death ligand 1 expression in clear cell renal cell carcinoma and correlation with the tumor microenvironment and hypoxia-inducible factor expression. *Diagn Pathol*. 2018 Aug 25;13(1).
61. Lee KS, Choe G, Yun S, Lee K, Moon S, Lee S, et al. Comparative analysis of programmed cell death ligand 1 assays in renal cell carcinoma. *Histopathology*. 2020 Jul 1;77(1):67–78.
62. Beckermann KE, Johnson DB, Sosman JA. PD-1/PD-L1 blockade in renal cell cancer. Vol. 13, *Expert Review of Clinical Immunology*. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 77–84.
63. Tziakou P, Theodoropoulos G, Tsiambas E, Zizi A, Peschos D, Mastronikoli S, et al. Impact of PD-L1 protein expression on renal cell carcinoma histodifferentiation. *Anticancer Res*. 2021 Aug 1;41(8):3809–13.
64. Jin HT, Ahmed R, Okazaki T. Role of PD-1 in Regulating T-Cell Immunity. In 2010. p. 17–37.
65. Joseph RW, Millis SZ, Carballido EM, Bryant D, Gatalica Z, Reddy S, et al. PD-1 and PD-L1 Expression in Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid Differentiation. *Cancer Immunol Res*. 2015 Dec 1;3(12):1303–7.
66. Jilaveanu LB, Shuch B, Zito CR, Parisi F, Barr M, Kluger Y, et al. PD-L1 expression in clear cell renal cell carcinoma: An analysis of nephrectomy and sites of metastases. *J Cancer*. 2014;5(3):166–72.
67. Chipollini J, da Costa WH, Werneck da Cunha I, de Almeida e Paula F, Guilherme O, Salles P, Azizi M, et al. Prognostic value of PD-L1 expression for surgically treated localized renal cell carcinoma: implications for risk stratification and adjuvant therapies. *Ther Adv Urol*. 2019;11.
68. Freitas AMS de, Hartmann AA, Freitas TA de. Renal tumors: evaluation of prognostic factors in 98 cases from a reference hospital in Porto Alegre, Brazil. *J Bras Patol Med Lab*. 2014 Feb;50(1):57–63.

69. Lughezzani G, Paciotti M, Fasulo V, Casale P, Saita A. Gender-specific risk factors for renal cell carcinoma: A systematic review. Vol. 29, *Current Opinion in Urology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 272–8.
70. Dall'Oglio MF, Ribeiro-Filho LA, Antunes AA, Crippa A, Nesrallah L, Gonçalves PD, et al. Microvascular Tumor Invasion, Tumor Size and Fuhrman Grade: A Pathological Triad for Prognostic Evaluation of Renal Cell Carcinoma. *Journal of Urology*. 2007 Aug;178(2):425–8.
71. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, Mckennedy J, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Grading System for Renal Cell Carcinoma and Other Prognostic Parameters The Members of the ISUP Renal Tumor Panel [Internet]. Vol. 37, *Am J Surg Pathol*. 2013. Available from: www.ajsp.com
72. Kuthi L, Jenei A, Hajdu A, Németh I, Varga Z, Bajory Z, et al. Prognostic Factors for Renal Cell Carcinoma Subtypes Diagnosed According to the 2016 WHO Renal Tumor Classification: a Study Involving 928 Patients. *Pathology and Oncology Research*. 2017 Jul 1;23(3):689–98.
73. Horiguchi A, Ito K, Sumitomo M, Kimura F, Asano T, Hayakawa M. Intratumoral Lymphatics and Lymphatic Invasion Are Associated with Tumor Aggressiveness and Poor Prognosis in Renal Cell Carcinoma. *Urology*. 2008 May;71(5):928–32.
74. Belsante M, Darwish O, Youssef R, Bagrodia A, Kapur P, Sagalowsky AI, et al. Lymphovascular invasion in clear cell renal cell carcinoma-Association with disease-free and cancer-specific survival. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2014;32(1):30.e23-30.e28.
75. Lai G, Li J, Wang S, Chen C, Yang C, Hung S, et al. Prognostic Evaluation of the Site of Invasion in Pathological Stage T3a Renal Cell Carcinoma. *In Vivo (Brooklyn)*. 2021 Feb 23;35(2):1083–9.
76. Kim SH, Park B, Hwang EC, Hong SH, Jeong CW, Kwak C, et al. Retrospective Multicenter Long-Term Follow-up Analysis of Prognostic Risk Factors for Recurrence-Free, Metastasis-Free, Cancer-Specific, and Overall Survival After Curative Nephrectomy in Non-metastatic Renal Cell Carcinoma. *Front Oncol*. 2019 Sep 4;9.
77. Wang J, Zhanghuang C, Tan X, Mi T, Liu J, Jin L, et al. Development and Validation of a Nomogram to Predict Distant Metastasis in Elderly Patients With Renal Cell Carcinoma. *Front Public Health*. 2022 Jan 28;9.
78. Chen J, Cao N, Li S, Wang Y. Identification of a Risk Stratification Model to Predict Overall Survival and Surgical Benefit in Clear Cell Renal Cell Carcinoma With Distant Metastasis. *Front Oncol*. 2021 Mar 11;11.

79. Hong GY, Wu YK, Huang SY, Hu Y, Zhang Y, Guo CC, et al. miR-4429 inhibits ccRCC proliferation, migration, and invasion by directly targeting CD274. *Discover Oncology*. 2024 Dec 1;15(1).

