



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

İLERİ EVRE RENAL HÜCRELİ KARSİNOM TİPLERİNDE PD1, PD-L1 VE CTLA4 İMMÜNBELİRTEÇLERİN EKSPRESYONU

**Dr. Merve İNCEMAN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şeyda ERDOĞAN**

ADANA-2020



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

İLERİ EVRE RENAL HÜCRELİ KARSİNOM TİPLERİNDE PD1, PD-L1 VE CTLA4 İMMÜNBELİRTEÇLERİN EKSPRESYONU

**Dr. Merve İNCEMAN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şeyda ERDOĞAN**

**Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonunun TTU-2020-12599 nolu
Projesi ile desteklenmiştir.**

ADANA-2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında bilgi, beceri ve deneyimleriyle beni aydınlatan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Şeyda Erdoğan'a teşekkürlerimi sunarım.

Saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Suzan Zorludemir, Prof. Dr. Figen Doran, Prof. Dr. Gülfiliz Gönlüşen, Prof. Dr. Melek Ergin, Prof. Dr. Derya Gümürdülü, Prof. Dr. Aysun Uğuz, Doç. Dr. Arbil Açıkalın, Doç. Dr. Emine Kılıç Bağır ve Dr. Öğr. Üyesi Kıvılcım Eren Erdoğan'a uzmanlık eğitimim boyunca mesleki tecrübelerini benimle paylaştıkları için teşekkür ederim.

Çalışmamın kesit alma aşaması için Sinan Özbulat'a, immünohistokimya aşaması için Öznur Akın'a ve Kürşat Mutlu'ya özverili çalışmaları için teşekkür ederim. Ayrıca yardımlarını esirgemeyen tüm laboratuvar ekibimize, arşiv çalışanlarına ve bölümümüzde görevli tüm bölüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Asistanlık sürecini paylaştığım, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, bölümümüzden mezun olmuş ve halen araştırma görevlisi olarak çalışmakta olan arkadaşlarım Nazlı Soygun, Tuğba Toyran, Savalan Karim, Aslı Aydoğdu, Özge Yaprak, Büşra Nur Ateş, Merve Aksın, Ayşe Daş Çerçi, Hande Yanar ve Evin Kuşçu'ya ayrıca teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük katkısı olan, yaşamımın her anında desteklerini hissettiğim, bana güç veren sevgili anneme, babama, eşime ve kızım Neris'e varlıkları ve büyük destekleri için sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
RESİM LİSTESİ.....	VII
KISALTMALAR LİSTESİ	VIII
ÖZET	X
ABSTRACT.....	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Böbrek Embriyolojisi ve Histolojisi	3
2.2. Böbrek Anatomisi	6
2.3. Böbrek Tümörlerinin Sınıflandırılması	8
2.4. Renal Hücreli Karsinom	9
2.4.1. Epidemiyoloji.....	10
2.4.2. Etyoloji.....	10
2.4.3. Prognostik Faktörler	12
2.4.4. Derecelendirme	12
2.4.5. Evreleme	14
2.5. Renal Hücreli Karsinom Tipleri	14
2.5.1. Şeffaf Hücreli Renal Hücreli Karsinom.....	15
2.5.2. Papiller Renal Hücreli Karsinom.....	19
2.5.3. Kromofob Renal Hücreli Karsinom.....	21
2.6. Tümör İmmünitesi ve İmmün Kontrol Noktaları	24
2.6.1. Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Antijen-4 (CTLA-4) Yolağı	24
2.6.2. Programlanmış Ölüm 1 (PD-1)/ Programlanmış Ölüm Ligandı 1-2 (PD-L1-2) Yolağı	26
2.7. Renal Hücreli Karsinom Tedavisinde İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri	30
3. GEREÇ ve YÖNTEM	33
3.1. Olgu Seçimi	33

3.2. Etik Kurul	33
3.3. Yöntem.....	33
3.4. İmmünohistokimyasal Değerlendirme.....	34
3.5. Verilerin İstatistiksel Analizi	34
4. BULGULAR.....	36
4.1. Klinikopatolojik Bulgular	36
4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular.....	37
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇLAR	82
7. KAYNAKLAR	84
8. EKLER.....	100
Ek 1. Etik Kurul Onay Formu.....	100
9. ÖZGEÇMİŞ	101

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>SayfaNo</u>
Tablo 1. DSÖ 2016 Böbrek Tümörleri Sınıflaması.....	8
Tablo 2. Sendromlar ve eşlik eden böbrek tümörleri.....	11
Tablo 3. Fuhrman derecelendirme sistemi	12
Tablo 4. DSÖ/ISUP derecelendirme sistemi.....	13
Tablo 5. Renal hücreli karsinomların 2016 TNM sınıflaması	14
Tablo 6. CTLA-4 ve PD-1'in karşılaştırılması	30
Tablo 7. Klinikopatolojik bulgular.....	37
Tablo 8. Genel sonuçlar	37
Tablo 9. Evre ile PD-1, PD-L1 ve CTLA-4 ekspresyonlarının karşılaştırması.....	38
Tablo 10. RHK tiplerine göre tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu	38
Tablo 11. RHK tiplerine göre TİMİH'de PD-L1 ekspresyonu	41
Tablo 12. RHK tiplerine göre TİMİH'de PD-1 ekspresyonu	44
Tablo 13. RHK tiplerine göre TİMİH'de CTLA-4 ekspresyonu	45
Tablo 14. Şeffaf hücreli RHK'de ekspresyonların evreye göre karşılaştırılması.....	47
Tablo 15. Papiller RHK'de ekspresyonların evreye göre karşılaştırılması.....	48
Tablo 16. Kromofob RHK'de ekspresyonların evreye göre karşılaştırılması	49
Tablo 17. TPD-L1, TİMİH-PD-L1, PD-1, CTLA-4 ekspresyonlarının nükleer derece ile karşılaştırılması.....	49
Tablo 18. TPD-L1 ekspresyonunun klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi.....	50
Tablo 19. TİMİH-PD-L1 ekspresyonunun klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi.....	52
Tablo 20. PD-1 ekspresyonunun klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi.....	53
Tablo 21. CTLA-4 ekspresyonunun klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi	55
Tablo 22. Şeffaf hücreli RHK'de tümörde PD-L1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi	57
Tablo 23. Şeffaf hücreli RHK'de TİMİH'de PD-L1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi	58
Tablo 24. Şeffaf hücreli RHK'de TİMİH'de PD-1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi	59
Tablo 25. Şeffaf hücreli RHK'de TİMİH'de CTLA-4 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi	60
Tablo 26. Papiller RHK'de tümörde PD-L1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi	61
Tablo 27. Papiller RHK'de TİMİH'de PD-L1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi	62
Tablo 28. Papiller RHK'de TİMİH'de PD-1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi	63
Tablo 29. Papiller RHK'de TİMİH'de PD-L1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi	64
Tablo 30. Kromofob RHK'de tümörde PD-L1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi	65

Tablo 31. Kromofob RHK'de TİMİH'de PD-L1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi	66
Tablo 32. Kromofob RHK'de TİMİH'de PD-1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi	67
Tablo 33. Kromofob RHK'de TİMİH'de CTLA-4 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi.....	68
Tablo 34. RHK'de TİMİH'de PD-1 ve CTLA-4'ün birlikte ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi	69
Tablo 35. TPD-L1 ile PD-1 ve CTLA-4 ekspresyonlarının karşılaştırılması	70
Tablo 36. TPD-L1 pozitif olan tümörlerde RHK tipine göre boyanma şiddetlerinin karşılaştırılması	70
Tablo 37. TİMİH'de PD-L1 pozitif olan tümörlerde RHK tipine göre boyanma şiddetlerinin karşılaştırılması	71
Tablo 38. TİMİH'de PD-1 pozitif olan tümörlerde RHK tipine göre boyanma şiddetlerinin karşılaştırılması	71
Tablo 39. TİMİH'de CTLA-4 pozitif olan tümörlerde RHK tipine göre boyanma şiddetlerinin karşılaştırılması	72

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>SayfaNo</u>
Şekil 1. Böbreğin Embriyolojisi.....	4
Şekil 2. Böbreğin Yapısı	8
Şekil 3. T hücrelerinin CTLA-4 aracılı inhibisyonu	25
Şekil 4. Treg'lerin CTLA-4 aracılı inhibisyonu	26
Şekil 5. T hücrelerinin PD-1 aracılı inhibisyonu.....	28
Şekil 6. FDA onaylı KNI'lerinin gelişimi	32
Şekil 7. Şeffaf hücreli RHK'de tümörde PD-L1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi.....	57
Şekil 8. Şeffaf hücreli RHK'de TİMİH'de PD-L1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi.....	58
Şekil 9. Şeffaf hücreli RHK'de TİMİH'de PD-1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi.....	59
Şekil 10. Şeffaf hücreli RHK'de TİMİH'de CTLA-4 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi.....	60
Şekil 11. Papiller RHK'de tümörde PD-L1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi.....	61
Şekil 12. Papiller RHK'de TİMİH'de PD-L1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi.....	62
Şekil 13. Papiller RHK'de TİMİH'de PD-1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi.....	63
Şekil 14. Papiller RHK'de TİMİH'de CTLA-4 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi.....	64
Şekil 15. Kromofob RHK'de tümörde PD-L1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi.....	65
Şekil 16. Kromofob RHK'de TİMİH'de PD-L1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi.....	66
Şekil 17. Kromofob RHK'de TİMİH'de PD-1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi.....	67
Şekil 18. Kromofob RHK'de TİMİH'de CTLA-4 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi.....	68
Şekil 19. RHK'de TİMİH'de PD-1 ve CTLA-4'ün birlikte ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi	69

RESİM LİSTESİ

<u>Resim No</u>	<u>SayfaNo</u>
Resim 1. DSÖ/ISUP sistemine göre nükleer dereceleme	13
Resim 2. Şeffaf hücreli renal hücreli karsinomun makroskopik görünümü	16
Resim 3. Şeffaf hücreli renal hücreli karsinom.....	17
Resim 4. Papiller renal hücreli karsinomun makroskopik görünümü	20
Resim 5. Papiller renal hücreli karsinom	21
Resim 6. Kromofob renal hücreli karsinomun makroskopik görünümü	22
Resim 7. Kromofob renal hücreli karsinom	23
Resim 8. Tümörü infiltrate eden mononükleer hücreler (TİMH)	31
Resim 9. Tümör hücrelerinde PD-L1 negatifliği.....	39
Resim 10. Tümör hücrelerinde 1 pozitif (+) PD-L1 ekspresyonu.....	40
Resim 11. Tümör hücrelerine 2 pozitif(++) PD-L1 ekspresyonu	40
Resim 12. Tümör hücrelerinde 3 pozitif (+++) PD-L1 ekspresyonu	41
Resim 13. TİMH’de PD-L1 negatifliği.....	42
Resim 14. TİMH’de 1 pozitif (+) PD-L1 ekspresyonu	42
Resim 15. TİMH’de 2 pozitif (++) PD-L1 ekspresyonu.....	43
Resim 16. TİMH’de 3 pozitif (+++) PD-L1 ekspresyonu	43
Resim 17. TİMH’de 1 Pozitif (+) PD-1 ekspresyonu	44
Resim 18. TİMH’de 2 Pozitif (+) PD-1 ekspresyonu	45
Resim 19. TİMH’de 1 Pozitif (+) CTLA-4 ekspresyonu	46
Resim 20. TİMH’de 2 Pozitif (+) CTLA-4 ekspresyonu	46
Resim 21. TİMH’de 3 Pozitif (+) CTLA-4 ekspresyonu	47

KISALTMALAR LİSTESİ

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
CAIX	: Karbonik Anhidraz 9
CSS	: Kansere Özgü Sağkalım
CTLA-4	: Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Antijen-4
DİT	: Damar İçi Trombüs
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GBM	: Glomerül Bazal Membran
H&E	: Hematoksilen ve Eozin
HIF	: Hipoksi-İndüklenebilir Faktör
HIF-1α	: Hipoksi-İndüklenebilir Faktör-1 α
HIF-2α	: Hipoksi-İndüklenebilir Faktör-2
IARC	: International Agency for Research on Cancer
ISUP	: International Society of Urological Pathology
İHK	: İmmünohistokimya
İTH	: İntratümöral Heterojenite
KNİ	: Kontrol Noktası İnhibisyonu
KRHK	: Kromofob Renal Hücreli Karsinom
OS	: Genel Sağkalım
PD-1	: Programlanmış Ölüm Antijeni-1
PD-L1	: Programlanmış Ölüm Antijen Ligandı-1
PFS	: Progresyonsuz Sağkalım
PNYDİ	: Perinefritik Yağ Doku İnvazyonu
PRHK	: Papiller Renal Hücreli Karsinom
pVHL	: Von Hippel Lindau Proteini
RHK	: Renal Hücreli Karsinom
RKİ	: Renal Kapsül İnvazyonu
RPİ	: Renal Pelvis İnvazyonu
RSİ	: Renal Sinüs İnvazyonu

SDH	: Süksinat Dehidrogenaz
ŞHRHK	: Şeffaf Hücreli Renal Hücreli Karsinom
Th2	: Yardımcı T Hücresi 2
TİH	: Tümör İçi Heterojenite
TİMH	: Tümörü infiltre eden mononükleer hücreler
TİMH-PD-L1	: Tümörü İnfilte Eden Mononükleer Hücrelerde PD-L1
TNM	: Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
TPD-L1	: Tümör Hücrelerinde PD-L1
Treg	: Tregülatör
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VHL	: Von Hippel Lindau

ÖZET

İleri Evre Renal Hücreli Karsinom Tiplerinde PD1, PD-L1 ve CTLA4 İmmünbelirteçlerinin Ekspresyonu

Amaç: Renal hücreli karsinom (RHK) tüm dünyada sıklığı giderek artan ve özellikle ileri evre olgularda tedaviye yanıtları kötü olan kanser türüdür. RHK'nin zengin mikroçevreye sahip tümörlerden biri olduğu bilinmektedir. Güncel çalışmalar immün kontrol noktaları üzerinde yoğunlaşmakta olup, tümörün bağışıklık yanıtından kaçışını engelleyen kontrol noktası inhibisyonu (KNİ) tedavileri, bu hastalarda sık olmasa da kullanılmaktadır. Hangi hastanın tedaviden daha fazla yarar sağlayacağı ise henüz belirsizliğini korumaktadır. Çalışmamızın amacı, tümör hücrelerinde PD-L1 ve tümörü infiltre eden mononükleer hücreler (TİMH)'de PD-1, PD-L1 ve CTLA-4 ekspresyon düzeylerini saptayıp bunların RHK'nın en sık görülen üç tipi olan şeffaf hücreli, papiller ve kromofob RHK'ler arasındaki farklarını düşük-ileri evre ayrımı yaparak değerlendirmek, prognoz ve sağkalım üzerindeki etkilerini ortaya koymaya çalışmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2010-2019 yılları arasında tanı almış 166 RHK olgusu dahil edilmiştir. Olgulara ait parafin bloklara PD-1, PD-L1 ve CTLA-4 belirteçleri immünohistokimyasal yöntem ile uygulanmış, ileri ve düşük evre RHK'lerde alt tip ayrımı yaparak ekspresyon durumları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda, şeffaf hücreli RHK'de tümörde PD-L1 pozitifliğinin, ileri evre olgularda düşük evreye göre istatistiksel anlamlı olarak daha sık olduğu görülmüş (p:0.006), TİMH'de ise PD-L1, PD1, CTLA-4 ekspresyonlarında ileri ve düşük evre arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Şeffaf hücreli ve kromofob RHK'de TİMH'de PD-L1 pozitifliği olan olguların daha kısa yaşam süresine sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır (p:0.009 ve p<0.001). TİMH'de PD-L1 ekspresyonu olan vakalarda ise perinefritik yağ doku invazyonu ve nekroz sıklığının daha fazla olduğu bulunmuştur.

Şeffaf hücreli, papiller ve kromofob RHK'de tümörde PD-L1, TİMH'de PD-1 ve CTLA-4 ekspresyonlarının sağkalım üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır. Diğer tiplerden farklı olarak papiller RHK'de CTLA-4 ekspresyonunun daha yüksek olduğu görülmüştür.

Sonuçlar: Bu çalışmada ileri evre şeffaf hücreli RHK'lerde tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonunun düşük evreye göre daha sık eksprese edildiği, TİMH'de PD-L1 ekspresyonunun ise şeffaf hücreli ve kromofob renal hücreli karsinomlarda sağkalımı belirgin kısalttığı görülmüştür. Ayrıca PD-L1 ekspresyonu olan RHK'lerde perinefritik yağ doku invazyonu, nekroz ve metastaz sıklığının arttığı saptanmıştır. PD-1 ve CTLA-4 ekspresyonlarının ise RHK'de prognozu etkilemediği gösterilmiştir. İleri evre RHK'de PD-L1, PD-1 ve CTLA-4 birlikte değerlendirilerek, gerekirse her iki yolağı etkileyen tedavinin uygulanmasının ve papiller RHK'de özellikle CTLA-4 yolağını etkileyen ajanın kullanılmasının uygun olabileceğini düşünüyoruz. Metastazı olmasa da, lokal ileri evre RHK'nin tüm tiplerinde immünoterapinin önemine, geniş serilerle yapılacak olan çalışmalar ışık tutacaktır.

Anahtar Kelimeler: Renal hücreli karsinom, PD-1, PD-L1, CTLA-4

ABSTRACT

PD1, PD-L1 AND CTLA4 Expression In Advanced Renal Cell Carcinoma Types

Introduction: Renal cell carcinoma (RCC) is a type of cancer which frequency is increasing all over the world and has poor response to treatment, especially in advanced stage cases. It is known that RCC is one of the tumors with a rich microenvironment. Current studies focus on immune checkpoints, and checkpoint inhibition (CI) treatments that prevent the tumor from escaping from the immune response are being tested on these patients. It is still unclear which patient will benefit more from the treatment. The aim of our study is to distinguish between PD-L1 in tumor cells and PD-1, PD-L1 and CTLA-4 expression in tumor infiltrating mononuclear cells (TIMC) between the 3 most common RCC types, clear cell, papillary and chromophobe RCCs to differentiate between low and advanced stages and to reveal their effects on prognosis and survival.

Materials and Methods: In this study, one hundred and sixty six RCC cases diagnosed between 2010-2019 in Cukurova University Faculty of Medicine, Department of Pathology were included. PD-1, PD-L1, CTLA-4 markers were applied to the paraffin blocks of the cases using immunohistochemical method and their expression status was evaluated by distinguishing subtypes in advanced and low stage RCCs.

Results: In our study, it was observed that PD-L1 positivity in the tumor in clear cell RCC was statistically significantly more frequent in advanced stage cases compared to lower stage (p: 0.006). On the other hand, in TIMC, no significant difference was found between the advanced and low stage expressions of PD-L1, PD-1, CTLA-4. It was concluded that cases with PD-L1 positivity in TIMC in clear cell and chromophobe RCC had a shorter survival (p: 0.009 and p <0.001). The frequency of perinephritic fat invasion and necrosis was higher in cases with PD-L1 expression in TIMC was found. It was determined that PD-L1 in tumor and PD-1 and CTLA-4 expressions in TIMC had no effect on survival clear cell, papillary and chromophobe RCC. Unlike other types, it has been observed that CTLA-4 expression is higher in papillary RCC.

Conclusions: In this study, it was observed that PD-L1 was expressed more frequently in tumor cells in advanced stage clear cell RCC compared to lower stage, and PD-L1 expression in TIMC significantly shortened survival in clear cell and chromophobe renal cell carcinomas. In addition, it was found that the frequency of perinephritic fat invasion, necrosis and metastasis increased in RCCs with PD-L1 expression. It has been shown that PD-1 and CTLA-4 expressions do not affect the prognosis in RCC. We think that PD-L1, PD-1 and CTLA-4 must be considered together in advanced stage RCC for the treatment of both two pathway inhibitors and beyond this it can be more fair to use inhibitors of CTLA-4 pathway in papillary RCC. Further large studies will shed light on the immunotherapy options at the advanced stage of all RCC types even in the absence of metastasis.

Key words: Renal cell carcinoma, PD-1, PD-L1, CTLA-4

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tüm dünyada renal hücreli karsinom (RHK), günümüz verilerine göre 14. sırada (403.262 vaka/yıl) izlenmektedir.¹ Erkeklerde kadınlara göre sık görülür (E/K: 2/1), çocuklarda nadirdir. Dünyada böbrek kanseri insidansı genel olarak 100 binde 4,5 olup yüksek bölgesel farklılıklar göstermektedir. En sık Kuzey Amerika, Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda gibi sosyoekonomik ve gelişmişlik düzeyi yüksek ülkelerde görülmektedir. En düşük insidans Doğu, Orta ve Güney Afrika'da, Güneydoğu ve Orta Asya'dadır.²

Dünya genelinde RHK, kanserden ölüm sebepleri içinde 16. sırada olup bu kansere bağlı yıllık 175.098 ölüm gerçekleşmektedir.¹ Yüksek sosyoekonomik düzeye sahip bölgelerde böbrek kanserleri daha sık görülmesine rağmen ölüm oranları daha düşüktür.²

Yapılan çalışmalar, RHK'nin diğer solid tümörlerle karşılaştırıldığında immün mikroçevreye sahip olduğunu göstermektedir.³ RHK'ler genellikle CD8⁺T hücreleri tarafından infiltre edilir. Paradoksal olarak, infiltre CD8⁺T hücrelerinin daha iyi bir prognozla ilişkili olduğu diğer solid tümörlerin aksine RHK'de infiltre edici CD8⁺T hücrelerinin artmış seviyesi, daha kötü sonuçlarla ilişkilidir.⁴

Böbrek kanseri, kontrol noktası inhibisyonu (KNİ) tedavisi için benzersiz birkaç özelliğe sahiptir. RHK, geleneksel kemoterapötiklere zayıf yanıt verir; rapamisin (mTOR) ve vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF)'yi hedefleyen tedaviler, terapötik seçeneklerin sayısını artırmasına rağmen, neredeyse tüm hastalar sonunda bu moleküler hedefli veya antianjiyojenik tedavilere direnç kazanırlar.⁵ Nadiren, metastatik RHK'ler, tedavi olmadan kendiliğinden gerileme gösterebilirken metastatik hastalığın kontrolü bazen sitoredüktif nefrektomi sonrası da görülür.⁶ Bu gözlemler, bazı hastalarda konakçıya karşı tümör immün yanıtının mevcut olabileceğini kuvvetle göstermektedir.³

Mevcut KNİ tedavileri, efektör T hücrelerinin farklılaşmasını ve aktivitesini ele alan iki immün kaçış mekanizmasını inhibe ederek RHK hastalarında umut verici etkiler göstermektedir.⁷ Bunlardan ilki ve en çok hedeflenen bağışıklık kaçış mekanizması, tümör mikroçevresinde programlanmış ölüm proteini 1/programlanmış ölüm ligandı 1 (PD-1/PD-L1) etkileşimi ile T hücresi aktivitesinin azaltılmasıdır.⁷ RHK'de PD-1

ekspresyonunun prognostik değerine yönelik geriye dönük analizler çelişkilidir.⁸ RHK’de tümör hücrelerinde PD-L1’in ekspresyonu, daha yüksek bir tümör evresi, tirozin kinaz inhibitörü (TKI) tedavisine daha kötü bir yanıt ve daha kötü bir prognoz ile ilişkili olduğunu gösteren pek çok yayın mevcuttur.⁹⁻¹¹ RHK’de TİMİH’de PD-L1 ekspresyonu, şeffaf hücreli RHK’de daha kötü prognoz ile ilişkilidir, ancak diğer histolojik alt tiplerde TİMİH’de PD-L1 ekspresyonunun ilişkisi bilinmemektedir.⁷ Sıklıkla hedeflenen ikinci yol, sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili Protein 4/B7 proteini (CTLA-4/B7) sinyali yoluyla lenf düğümlerindeki naif T hücrelerinin başlangıç hazırlığının düzenlenmesidir. Güncel alışmalar CTLA-4 ekspresyonunun RHK’de prognostik bir belirteç olabileceğini göstermiştir.⁷

Çalışmamızın amacı, tümör hücrelerinde PD-L1 ve TİMİH’de PD-1, PD-L1 ve CTLA-4 ekspresyon düzeylerini saptayıp bunların RHK’nin en sık görülen üç tipi olan şeffaf hücreli, papiller ve kromofob RHK’ler arasındaki farklarını düşük-ileri evre ayırımı yaparak değerlendirmek, prognoz ve sağkalım üzerindeki etkilerini ortaya koymaya çalışmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbrek Embriyolojisi ve Histolojisi

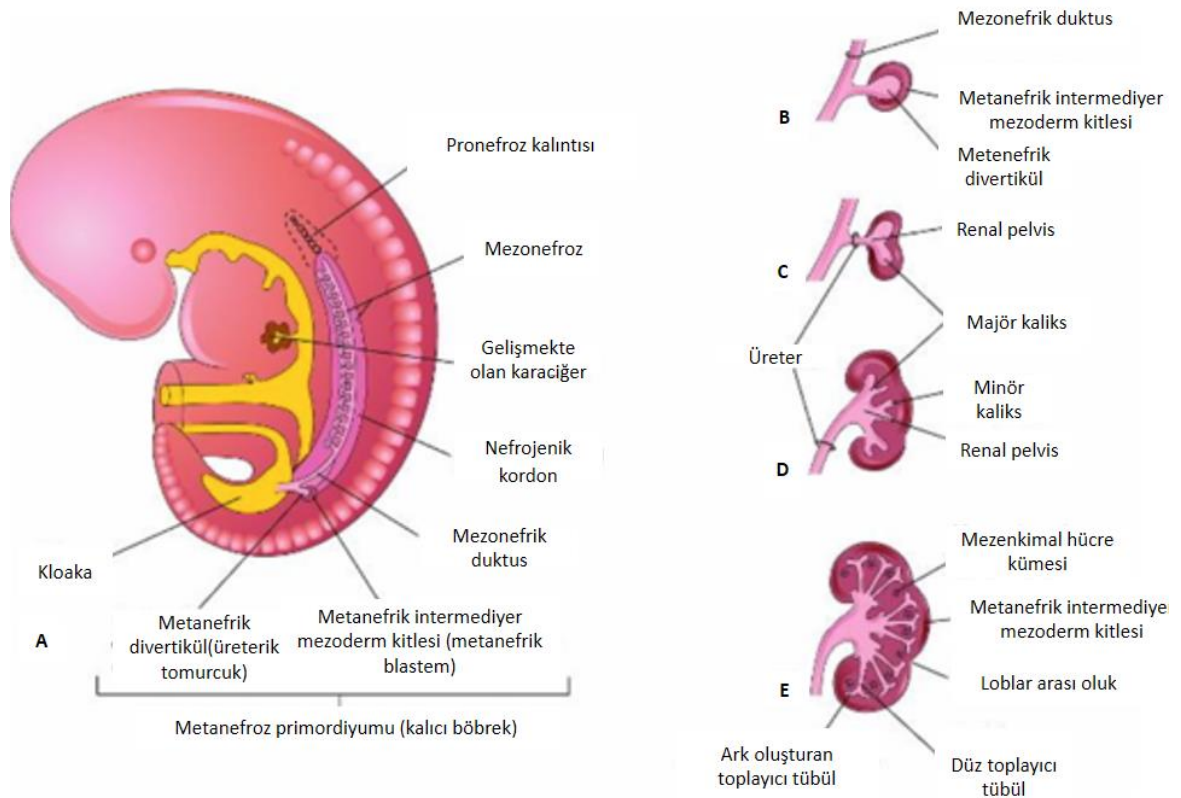
Organogenez santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemin oluşumuyla birlikte 3. haftanın sonunda başlar. Ürogenital sistem, son gelişen organ sistemidir.¹² Aortanın lateralinde bulunan intermediate mezoderm kökenlidir. Embriyoda nefrojenik kord olarak bilinen yedinci somitin kaudal parçasından servikal bölgeden kaudal bölgeye uzanım gösteren, birbirinin peşi sıra oluşan üç nefrojenik yapı oluşur: pronefroz, mezonefroz ve metanefroz. Pronefroz ve mezonefroz geçici evreler olmakla birlikte kalıcı böbrekler metanefrozdan oluşur.¹³

Pronefroz, embriyonik gelişimin üçüncü haftasının sonunda servikal bölgede yedi-on hücre grubu şeklinde ortaya çıkar, insanlarda rudimenter bir organ olup bir çeşit taslak görevi yapar. Pronefroz; duktus, tübüller ve tübüllerle anatomik olarak bağlantılı olmayan glomus (glomerül benzeri yapı) yapılarından oluşur. Glomus çöломik kaviteye uzanarak kanı filtre eder, tübül yapıları bu filtratı çöломik kaviteden toplayarak pronefrik duktusa iletir. Pronefrik duktus kaudale doğru geliştikçe glomus ve tübül yapıları regrese olur. Pronefrik duktustan ise daha kaudal yerleşimli mezonefrik duktus (Wolfian kanalı) gelişir.¹²

Mezonefroz, embriyolojik gelişimin dördüncü haftasının ortasında pronefrozun kaudalinde torasik bir organ olarak gelişir ve gestasyonun dördüncü ayının sonuna kadar fonksiyonel olarak kalır. Tübüllerle anatomik olarak bağlantılı 20-40 glomerül içeren nefron yapısından oluşur. Bazı glomerüller ise direkt olarak mezonefrik duktus ile ilişkilidir. Distal mezonefrik duktus, mesanenin öncülü olan kloaka ile birleşir.¹⁴

Metanefroz, embriyolojik gelişimin beşinci haftasında oluşmaya başlar ve kalıcı böbreği oluşturur. Intermediate mezodermin kaudal kısmındaki metanefrik mezoderm veya blastem olarak adlandırılan mezenkimal hücreler ile mezonefrik duktus etkileşimi metanefrik gelişimi başlatan aşamadır. Üreter tomurcuğu, mezonefrik duktusun kloakaya girişine yakın olarak izlenen bir parçasıdır. Metanefrik mezenkimal hücrelerden WT-1 başta olmak üzere üreter tomurcuğunu uyaran transkripsiyonel faktörler ile üreter tomurcuğu renal pelvis, kaliksler ve toplayıcı kanalları oluşturacak şekilde dallanır. Üreter tomurcuğunun karşılıklı olarak metanefrik mezenkimi uyarması sonucunda ise glomerüller, proksimal ve distal tübüller, Henle kulpu gelişir. Bu uyarmı

apoptozisi inhibe ederek proliferasyonu arttıran FGF2 (fibroblast büyüme faktörü 2), BMP7 (kemik morfogenetik protein 7) ile ve epitelyal-mezenkimal dönüşümü uyaran WNT sinyal yolları başta olmak üzere çeşitli uyaranlarla gerçekleşir.¹⁵ Metanefrik böbreğin hücreleri iki farklı seriden köken alarak toplayıcı duktuslar ve nefronları oluşturur. Bu gelişim süreci birlikte gerçekleşmekte olup yeni oluşan toplayıcı duktusların ucundaki metanefrik doku agregatları renal vezikülleri meydana getirir. Bu veziküllerin içinde onuncu haftada başlayan kapiller gelişim ile birlikte glomerül farklılaşması tamamlanmış olur. Glomerüller, beraberinde oluşan proksimal ve distal tübüller ile birlikte nefron yapısını oluşturur. Glomerüllerin proksimalinde Bowman kapsülü farklılaşır, distalinde ise toplayıcı kanallarla bağlantı sağlanır. Nefron oluşumu embriyolojik gelişimin 32-36. haftalarında tamamlanır, maturasyonu ise doğumdan sonra erişkin döneme kadar devam eder.¹²



Şekil 1. Böbreğin Embriyolojisi. Metanefroz (kalıcı böbrek)'un gelişimi, A: 5 haftalık embriyonun lateral görünümünde metanefroz primordiyumu izlenmektedir. B'den E'ye kadar, metanefrik divertikülün (üreterik tomurcuk) gelişme safhaları görülmektedir (5-8. haftalar arası). Üreter, renal pelvis, kaliksler ve toplayıcı tübüllerin gelişimi izlenmektedir.¹⁶

Böbrek histolojik olarak dışta korteks ve içte medulla olmak üzere iki ana bölümde incelenmektedir. Korteks yapısal olarak medüller ışınları çevreleyen kortikal labirentten oluşur. Kortikal labirentte glomerüller, proksimal ve distal kıvrıntılı tübüller, interlobüler damarlar ve zengin kapiller ağ bulunurken medüller ışınlar, proksimal ve distal tübüllerin düz bölümleri ile medullaya giren toplayıcı kanalları içerir. Medullada ise proksimal tübüllerin düz bölümü, toplayıcı kanallar ve gelişmiş bir vasküler ağ ile çevrelenmiş Henle kulpu bulunur. Her böbrekte böbreğin yapısal ve fonksiyonel birimi olan ortalama bir milyon nefron bulunur. Nefronu oluşturan yapılar renal korpüskül, proksimal tübül, Henle kulpu, distal tübül ve toplayıcı tübüllerdir.¹⁷ Renal korpüskül, glomerül adı verilen anastomozlaşan kapiller ağ ve bu kapiller ağı çevreleyen visseral ve paryetal epitel tabakalarından oluşan Bowman kapsülünden oluşur. Glomerüler kapiller yumak glomerüle vasküler polünden giren afferent arteriolün çok sayıda lobüle ayrılması ve bu lobüllerin aralarında anastomozlaşmasıyla oluşur. Kapillerlerin yeniden bir araya gelerek glomerülün vasküler polünden çıkması sonucunda ise efferent arteriol meydana gelir. Kapillerler ince fenestralı bir endotel ile döşelidir. Işık mikroskopunda eozinofilik sitoplazmalı ve oval nükleuslu olarak izlenen bu ince epitelyal tabakanın nükleusları kapiller lümenin iç kısmındadır.¹² Endotelin yüzeyinde fenestraları örten ince bir glikokaliks tabakası bulunur ve bu tabaka glomerüler filtrasyon bariyerinde önemli işlevlere sahiptir.¹⁸ Podositler tarafından salgılanan VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü), glomerül endotel hücre fonksiyonlarının önemli bir düzenleyicisidir. VEGF, fenestrasyon oluşumunu uyarır, kapiller permeabilitesini artırır, endotel diferansiyasyonunun korunmasında önemli işlevleri vardır.¹⁹ Endotel tabakasının altında glomerül bazal membranı bulunur. Glomerül bazal membranı ışık mikroskopunda PAS (Periodic asid-Schiff) ve methenamin silver boyama yöntemleri ile gösterilebilir. Elektron mikroskopik incelemede bazal membranın kalın elektron geçirmeyen merkezi kısım (lamina densa) ve elektron geçiren periferik katmanlardan (lamina rara interne ve lamina rara eksterna) oluştuğu görülür. Glomerüler bazal membranı oluşturan temel bileşenler; tip 4 kollajen, laminin, entaktin ile perlekan ve agrin gibi proteoglikanlardır.²⁰ Glomerül bazal membranın altında, lamina rara eksternaya uzanan ve birbirleriyle anastomozlaşan ayaklı çıkıntılara sahip podositler bulunur. Podositler Bowman kapsülünün visseral epitelini oluşturan hücrelerdir. Bu uzantılar glomerül kapillerlerini de sarar ve aralarında boşluklar bırakarak filtrasyon yarıklarını

oluştururlar. Işık mikroskobunda glomerül kapiller duvarın dışında yerleşmiş, belirgin nükleuslu, geniş eozinofilik sitoplazmalı büyük hücreler olarak görülürler. Elektron mikroskobik olarak çok sayıda kontraktıl protein ve filtrasyon yarıkları bölgesinde nefrin proteinini içerirler.¹²

Mezengiyal hücreler ve bunları çevreleyen matriksten oluşan mezengiyum ise glomerüler kapiller yumaklara yapısal destek sağlar. Mezenkimal orijinli bu hücreler kasılabilme, fagositoz yapabilme, proliferasyon yeteneğine sahiptir ve aktif mediyatörler salgırlar. Işık mikroskobunda mezengiyal hücreler, endotel ile GBM arasında yerleşmiş, düzensiz sınırlı, iğsi, koyu nükleuslara sahip hücrelerdir. Mezengiyal hücreler yapısında kontraktıl proteinler taşırlar. Kapiller endoteli, bazal membran ve podositler bir arada glomerül filtrasyon bariyerini oluşturur. Proksimal tübül, Bowman kapsülünün paryetal epitel tabakasının tek sıralı yassı epiteliyle devamlılık gösteren kübik-alçak kolumnar epitel hücrelerinden oluşur. Kortekste bulunan kıvrıntılı kısmı ve daha çok medullada bulunan düz kısmı mevcuttur. Hücrelerin lüminal kısmında fırçamsı kenarı oluşturan çok sayıda mikrovillus bulunur.¹² Henle kulpu, kalın ve ince inen kol ile kalın ve ince çıkan koldan oluşan, medullada bulunan U şeklinde bir yapı olup idrarın konsantre hale getirilmesinde önemli rol oynar. İnce kolu basık, tek sıralı, lümene doğru hafif çıkıntı yapan hücrelerden oluşurken kalın kolu fırçamsı kenar içermeyen, lateral parmaksı çıkıntılar içeren, sitoplazmik çizgilenmelere sahip kübik şekilli hücrelerden oluşmaktadır. Distal tübüller, Henle kulpu kalın koluna benzer özellikte fakat lateral parmaksı çıkıntılar içermeyen hücrelere sahiptir. Kortekste kolumnar bir hal alıp nükleusların birbirine yaklaşmasıyla, daha koyu görünümlü, renin salgılayan özelleşmiş bir bölge olan makula densayı oluşturur. Toplayıcı tübüller ise belirgin hücresel heterojenite içeren, idrarın konsantre edilerek toplayıcı kanallara taşındığı son bölümdür.¹²

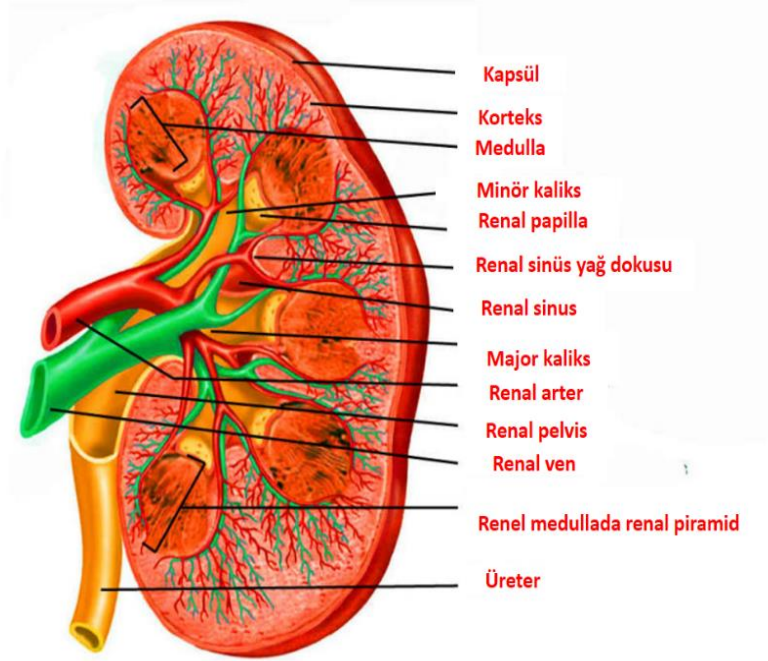
2.2. Böbrek Anatomisi

Böbrekler retroperitoneal yerleşimli, 12. torakal ve 3. lomber vertebralar arasında uzanan organlardır. Sağ böbrek, sol böbreğe göre daha aşağıda yerleşmiştir. Ağırlıkları yaklaşık olarak kadınlarda 115-155 gr, erkeklerde 125-170 gr'dır. Erişkin böbrek ortalama uzunluğu 11-12 cm, genişliği 5-7,5 cm, kalınlığı 2,5-3 cm'dir.²¹

Böbreğin konkav yüzünde 3 cm'lik bir alanda yarık şeklinde hilus izlenir. Renal hilus açıklığından renal sinüs adı verilen pelvis, renal arter, ven, lenfatik ve nöral yapıların bulunduğu boşluğa girilir. Bu bölgede renal arter, renal ven, üreter ve sinirler, perirenal yağ dokunun devamı olarak yağ doku ile çevrelenmiştir. Hiler bölgede ana renal arter anterior ve posterior dallarına ayrılır. Bunlar parankimin apikal, üst, orta, alt ve posterior segmentlerini besleyen segmental arterlere ayrılır. Bu arterler arasında kollateral dolaşım bulunmaz.¹² Segmental arterler renal sinüste interlobar arterlere dallanır. Bunlar kortikomedüller bileşkede kıvrılarak arkuat arterleri oluşturur ve bunlardan dik olarak korteks içine interlobüler arterler ayrılır. Glomerüler kapiller yumağı oluşturan afferent arterioller bu arterlerden oluşur. Renal ven ise benzer sistemi izleyerek meydana gelir ve vena cava inferiora açılır. İntrarenal venler segmental dağılım göstermez ve aralarında çok sayıda anastomoz bulunur.²² Böbrek kesit yüzünde dışta soluk renkli, granüler görünümlü yaklaşık 1 cm kalınlığında korteks ve içte daha koyu renkli medulla makroskopik olarak ayırt edilebilir. Medullada 8-10 adet, tabanı kortikomedüller bileşkeye oturan, apeksi minör kaliksler içine papilla denilen yapılarla açılan koni şeklinde renal piramitler bulunur. Minör kaliksler majör kalikslere, majör kaliksler de üretere açılır. Her papillanın ucunda toplayıcı kanalların distal kısımlarını temsil eden küçük açıklıklar bulunur. Korteks piramitleri çevreleyip piramitler arasındaki alana uzanarak Bertin septumlarını oluşturur. Bir piramit ve onu saran korteks lobül olarak adlandırılır. Her böbrekte ortalama 14 lobül bulunur.¹²

Böbrekler fibroelastik bir kapsülle çevrili olup etrafında perirenal yağ dokusu bulundurur. Böbrekleri perirenal yağ doku ve adrenal bez ile birlikte en dıştan Gerota fasyası sarar. Bu fasya yukarda diyafragmadan başlayıp aşağıda üreter boyunca uzanır, kalın arka yaprağı kolumna vertebralisin lateral kenarına yapışır ve ince ön yaprağı peritonun altından, aort ve vena kavanın önünden geçerek karşı tarafın Gerota fasyası ile birleşir.²²

Böbreği drene eden rejyonel lenf nodülleri; renal hiler, kaval (prekaval, interaortokaval, parakaval, retrokaval) ve aortik (preaortik, paraaortik ve retroaortik) lenf nodülleridir. Sağ yerleşimli tümörlerde ilk drenaj bölgesi interaortokaval bölge, sol yerleşimli tümörler için ilk drenaj bölgesi aortik bölgedir. Bu lenf nodülleri dışında kalanlar distal lenf nodülleri olarak adlandırılır.²³



Şekil 2. Böbreğin yapısı²⁴

2.3. Böbrek Tümörlerinin Sınıflandırılması

Güncel böbrek tümörleri sınıflaması, 2016 yılında DSÖ tarafından bildirilen sınıflamadır. Bu sınıflama, aynı zamanda patolojik ve genetik analizler sonucu oluşan kategorileride tanımlar (Tablo 1). Bu son sınıflandırmada, ailesel böbrek kanserleri ayrı bir grup olarak ele alınmaktadır (Tablo 2).

Tablo 1. DSÖ 2016 böbrek tümörleri sınıflaması

RENAL HÜCRELİ TÜMÖRLER	ÇOĞUNLUKLA ERİŞKİNLERDE GÖRÜLEN MEZENKİMAL TÜMÖRLER
Şeffaf hücreli RHK	Leiomyosarkom
Düşük malignite potansiyelli multiloküler kistik böbrek neoplazmi	Anjiosarkom
Papiller RHK	Rabdomiyosarkom
Hereditör leiomyomatozis ve RHK- ilişkili RHK	Osteosarkom
Kromofob RHK	Sinovyal sarkom
Toplayıcı duktus karsinomu	Ewing sarkomu
Böbrek medüller karsinomu	Anjiomyolipom
MiT ailesi translokasyonu gösteren RHK	Epiteloid anjiomyolipom
Süksinat dehidrojenaz yetmezliği ilişkili RHK	Leiomyom
Müsinöz tübüler ve içi hücreli karsinom	Hemanjiom
Tübülökistik RHK	Lenfanjiom
Edinilmiş böbrek hastalığı ilişkili RHK	Hemanjioblastom
Şeffaf hücreli papiller RHK	Jukstaklomerüler hücreli tümör
Sınıflandırılmayan RHK	Renomedüller interstisyel hücreli tümör
Papiller adenom	Schwannoma
Onkositom	Soliter fibröz tümör

Tablo 1'in devamı

METANEFRIK TÜMÖRLER	MİKST EPİTELİYAL VE STROMAL TÜMÖRLER
Metanefrik adenom	Erişkin kistik nefroma
Metanefrik adenofibrom	Mikst epitelyal ve stromal tümör
Metanefrik stromal tümör	
ÇOĞUNLUKLA ÇOCUKLARDA GÖRÜLEN NEFROBLASTİK VE KİSTİK TÜMÖRLER	NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER
Nefrojenik artıklar	İyi diferansiye nöroendokrin tümör
Nefroblastoma	Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
	Küçük hücreli nöroendokrin karsinom
	Paraganglioma
	DİĞERLERİ
Kısmen kistik diferansiyasyon gösteren nefroblastom	Böbrek hematopoetik tümörleri
	Germ hücreli tümörler
	METASTATİK TÜMÖRLER

2.4. Renal Hücreli Karsinom

Renal hücreli karsinom (RHK), renal epitelden kaynaklanan kanserdir ve böbrekteki kanserlerin % 90'ını oluşturur. İlk olarak böbrekteki adrenal kalıntılardan kaynaklandıkları düşünülerek hipernefroma olarak adlandırılmış olsa da, 1959'de Oberling tarafından adrenal kalıntılardan değil renal epitelden kaynaklandığı elektron mikroskopik olarak gösterilmiştir.²⁵ Yapılan histolojik, sitogenetik ve moleküler çalışmalarla RHK'lerin tek bir tümör değil farklı antitelerden oluşan bir tümör grubu olduğu anlaşılmıştır.²⁶ 1981 yılında başlayan DSÖ böbrek epitelyal tümörleri sınıflaması, yeni alt tiplerin dahil edilmesiyle genişlemiş ve Kovacs ile başlayan moleküler çalışmaların da eklenmesiyle DSÖ 2004 sınıflamasına kadar ilerlemiştir. Bu sınıflamadaki RHK alt tipleri; berrak hücreli RHK, multiloküler berrak hücreli RHK, papiller RHK, kromofob RHK, Bellini'nin toplayıcı duktuslarının karsinomu, renal medüller karsinom, Xp11 translokasyon karsinomu, nöroblastom ilişkili karsinom, müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinom ve sınıflandırılmayan RHK olarak belirtilmiştir.²⁷

2013 yılında yayımlanan ISUP Vancouver Erişkin Böbrek Tümörleri Sınıflamasına göre 2004 DSÖ sınıflamasındaki alt gruplara yeni antiteler eklenmiştir. Bunlar; tübülokistik RHK, herediter leiomyomatozis ve renal hücreli karsinom ilişkili RHK, Mit ailesi translokasyonu olan RHK, SDH eksikliği ile giden RHK, edinilmiş kistik hastalık ilişkili RHK, şeffaf hücreli papiller RHK olarak belirtilmiştir.²⁸

2016 yılında DSÖ sınıflaması, ISUP Vancouver sınıflamasını temel alarak güncellenmiştir (Tablo 1).² Bu güncellemeye göre alt tipler; baskın sitoplazmik özellikler ve boyanma karakteristiklerine (şeffaf hücreli, kromofob, müsinöz tübüler ve

iğsi hücreli), yapısal paternlere (papiller, berrak hücreli papiller, tübülokistik), tümörün anatomik lokalizasyonuna (toplayıcı duktus karsinomu ve renal meduller karsinomlar), spesifik bir renal hastalıkla ilişkisine (kazanılmış kistik hastalık ilişkili RHK) göre ayrılmasının yanında ayrıca RHK alt tipleri için patognomonik moleküler değişikliklere (MiT ailesi translokasyon karsinomları ve SDH-eksikliği izlenen renal karsinomlar) ve familial predispozisyon sendromları ile ilişkisine (herediter leiomyomatozis ve renal hücreli karsinom ilişkili RHK) göre de sınıflandırılmıştır. Ayrıca düşük malign potansiyelli multiloküler kistik renal neoplazi ve sınıflandırılmayan altipleri de mevcuttur. En sık izlenen RHK tipleri şeffaf hücreli, papiller ve kromofob alt tiplerdir.²

2.4.1. Epidemiyoloji

Tüm dünyada RHK, günümüz verilerine göre 14. sırada (403.262 vaka/yıl) izlenmektedir. Erkeklerde kadınlara göre sık görülür (E/K: 2/1), çocuklarda nadirdir. Dünyada böbrek kanseri insidansı genel olarak 100 binde 4,5 olup yüksek bölgesel farklılıklar göstermektedir. En sık Kuzey Amerika, Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda gibi sosyoekonomik ve gelişmişlik düzeyi yüksek ülkelerde görülmektedir. En düşük insidans Doğu, Orta ve Güney Afrika'da, Güneydoğu ve Orta Asya'dadır.²

Dünya genelinde böbrek kanserleri, kanserden ölüm sebepleri içinde 16. sırada olup bu kansere bağlı yıllık 175.098 ölüm gerçekleşmektedir.¹ Yüksek sosyoekonomik düzeye sahip bölgelerde böbrek kanserleri daha sık görülmesine rağmen ölüm oranları daha düşüktür.²

2.4.2. Etyoloji

Obezite, hem kadın hem erkekler için risk faktörüdür. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da tüm renal kanserlerin %40'ının nedeni olduğu bilinmektedir. Mekanizma net olarak bilinmemekle birlikte, seks steroid hormonlarının doğrudan endokrin reseptör aracılı etkileri ile böbrek hücrelerinin proliferasyonunu etkilediği düşünülmektedir.²

Sigaranın böbrek kanseri için orta derecede risk faktörü olduğu, sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında sigara içenlerde riskin 1,2-2,3 kat arttığı bildirilmiştir. Risk oranının doza bağlı olarak arttığı, ağır sigara içicilerinde risk oranının 2-3 kat arasında değiştiği ve sigarayı bırakanlarda böbrek kanseri riskinin azaldığı

gösterilmiştir. Böbrek kanseri tanısı almış erkek hastaların %27-37'sinde, kadın hastaların %10-24'ünde sigaranın sorumlu olduğu belirtilmiştir.^{2,29,30}

Hipertansiyon da önemli bir risk faktörüdür. Hipertansiyonun RHK riskini arttırdığı, kan basıncındaki azalmanın ise riski azalttığı gösterilmiştir.³¹ Ayrıca bazı çalışmalarda, diüretikler ve diğer antihipertansif ilaç kullanımının da RHK riskini arttırdığı izlenmiştir.²

Edinsel kistik böbrek hastalığı, genellikle son dönem böbrek hastalığı nedeniyle uzun süre hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda gelişmektedir. Böbrek kanseri insidansı son dönem böbrek hastalarında belirgin olarak artış göstermektedir (%3-7).³² Son dönem böbrek hastalığı zemininde gelişen böbrek kanserleri, klasik böbrek kanserinden farklı spesifik karakteristik özellikler taşır. Papiller RHK, bu hastalarda en sık ortaya çıkan kanser alt tipi olmakla birlikte, diğer RHK alt tipleri de gelişebilmektedir.²

Metal yüzeylerindeki yağı temizlemede kullanılan endüstriyel bir çözücü olan trikloroetilen maruziyetinin RHK'lerin şeffaf hücreli alt tipinin gelişme sıklığını anlamlı şekilde arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur. Bu etkinin Von Hippel Lindau geninde mutasyon sonucu tümör supresör etkisinin bozulması ile olduğu düşünülmektedir.³³

RHK'lerin çoğunluğu sporadik olmakla birlikte, %2-4'ü herediter nedenlere bağlı gelişmektedir. Herediter nedenlere bağlı gelişen RHK'lerin çoğu çeşitli sendromlara eşlik etmektedir (Tablo 2). RHK'li bir hastanın birinci derece akrabalarında RHK gelişme riski yaklaşık iki katına çıkmaktadır.²

Tablo 2. Sendromlar ve eşlik eden böbrek tümörleri

Sendrom	Gen	Protein	Eşlik eden böbrek tümörleri
Von Hippel Lindau sendromu	VHL	Von Hippel-Lindau	Multipl, bilateral ŞHRHK
Herediter PRHK	MET	MET	Multipl, bilateral PRHK (Tip 1)
Herediter leiyomyomatozis ilişkili RHK	FH	Fumarat hidrataz	PRHK (Tip 2)
Herediter papiller tiroid karsinomu	Bilinmiyor	Bilinmiyor	PRHK, Onkositom
Hiperparatiroidizm-çene tümörü sendromu	HRPT2	Parafibromin	Mikst epitelyal ve stromal tümörler, PRHK
Birt-Hogg-Dube sendromu	FCLN	Follikulin	Multipl KRHK, hibrid kromofob onkositoma, PRHK
Tuberoskleroz	TSC1, TSC2	Hamartin, Tuberin	Multipl, bilateral anjiomyolipom, lenfanjioleiyomyomatozis
Yapısal Kromozom 3 translokasyonları	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Multipl, bilateral ŞHRHK

ŞHRHK: Şeffaf hücreli renal hücreli karsinom, **PRHK:** Papiller renal hücreli karsinom, **RHK:** Renal hücreli karsinom, **KHRHK:** Kromofob renal hücreli karsinom

2.4.3. Prognostik Faktörler

RHK'lerde sağkalımı öngörmeye en önemli prognostik faktör, tümörün patolojik evresi ve tümör derecesidir. Diğer prognostik faktörler nekroz, sarkomatoid ve rabdoid diferansiyasyon varlığıdır.² RHK, moleküler açıdan aynı tümörün farklı alanlarında ortaya çıkan, farklı prognostik etkilerle ilişkili, farklı mutasyonlara sahip heterojen bir neoplazmdir. Tümör içerisindeki bu heterojenite varlığı nedeniyle kullanılan tedavi ajanları tümörün her alanına yeterli etkiyi gösterememekte ve tedavi başarısızlıklarına neden olmaktadır.³⁴ Yeni yapılan çalışmalarda, intratümöral heterojenitenin birçok tümör grubunda prognozu olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Çalışmalar, tümör heterojenitesinin RHK'li olgularda başarılı tedavinin önündeki en büyük engel olduğunu göstermektedir.³⁵

2.4.4. Derecelendirme

Renal neoplaziler için çeşitli derecelendirme sistemleri önerilmiştir ancak bunlar RHK'lerin birçok tipi için standardize edilememiştir. Bunlar arasında en çok kullanılan Fuhrman ve ark.'ları tarafından uyarlanan derecelendirme sistemidir. Bu derecelendirme sisteminde, nükleer boyut, nükleer membran düzensizliği, kromatin özelliği ve nükleol belirginliği şeklinde dört kriter temel alınmıştır (Tablo 3).²

Tablo 3. Fuhrman derecelendirme sistemi

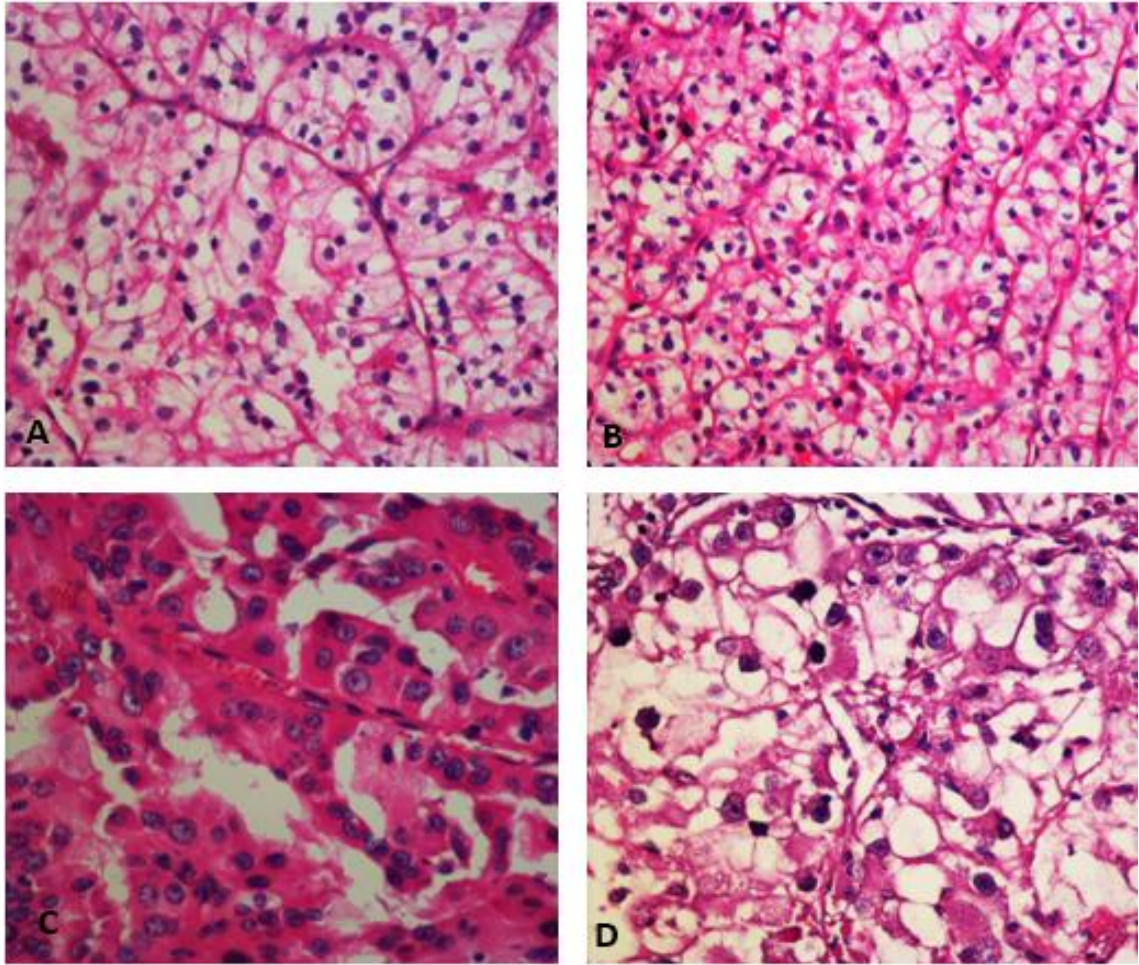
Derece	Nükleer boyut	Nükleer özellikler	Kromatin yapısı	Nükleol özellikleri
1	<10 mikrometre	Yuvarlak, düzgün nükleer konturlu	Yoğun kromatin	Belirsiz nükleol veya yok
2	15	Yuvarlak, minimal düzensiz konturlu	İnce granüler	Küçük, x400 büyütmede görülebilir
3	20 mikrometre	Oval-yuvarlak, düzensiz konturlu	Kaba granüler	Nükleol belirgin, x100 büyütmede görülebilir
4	>20 mikrometre	Pleomorfik, multiloblu, düzensiz şekilli	Hiperkromatik, kaba kromatin	Makronükleol, x400 büyütmede görülebilir

Fuhrman sisteminin gözlemciler arası yorumlama, doğrulama ve tekrarlanabilirliğinde çeşitli sorunlar olduğu için Dünya Sağlık Örgütü/ International Society of Urological Pathology (DSÖ/ISUP) derecelendirme sistemi oluşturulmuştur.^{36,37} Bu sisteme göre derece 1-3 tümörler nükleol belirginliğine göre değerlendirilirken, derece 4 tümörler ise büyük nükleol varlığı yanı sıra, belirgin

nükleer pleomorfizm, tümör dev hücreleri ve/veya sarkomatoid ve/veya rabdoid diferansiyasyon varlığı olarak tanımlanmaktadır. Değerlendirme, tümör içerisindeki en yüksek nükleer derece alanlarına göre yapılmalıdır. Bu derecelendirme sistemi şeffaf hücreli RHK ve papiller RHK'ler için prognostik bir faktör olarak onaylanmıştır. Ancak diğer renal hücreli neoplaziler için henüz prognostik bir belirteç olarak doğrulanmamıştır.²

Tablo 4. DSÖ/ISUP derecelendirme sistemi

Derece	Histopatolojik Özellikler
1	Nükleol yok/belirsiz ve x400 büyütmede bazofilik
2	Nükleol x400 büyütmede belirgin ve eozinofilik, x100 büyütme belirgin değil ancak görülebilir
3	Nükleol x100 büyütmede belirgin ve eozinofilik
4	Belirgin nükleer pleomorfizm, multinükleer dev hücreler ve/veya rabdoid ve/veya sarkomatoid diferansiyasyon



Resim 1. DSÖ/ISUP sistemine göre nükleer derecelendirme; H&E A: Derece 1, Nükleol yok/belirsiz, x400 B: Derece 2, Seyrek ancak x100 büyütme ile arada seçilebilen nükleol mevcut C: Derece 3, Nükleol belirgin ve eozinofilik, x400 D: Derece 4, Belirgin nükleer pleomorfizm, x400

2.4.5. Evreleme

2016 TNM evreleme sisteminde böbrekte sınırlı tümörler tümör boyutuna göre 2 kategoriye (pT1 a/b ve pT2a /b)'ye ayrılmıştır. Bölgesel yayılım (pT3); perinefritik ve renal sinüs yağ dokusu invazyonu, renal veni içeren venöz invazyon pT3a; inferior vena kava içerisinde diafram altına kadar uzanım pT3b; inferior vena kava içerisinde diafram üzerine uzanım pT3c olarak belirlenmiştir. Uzak yayılım (pT4) adrenal bez ve gerota fasyasına invazyonu tanımlar.³⁸

Tablo 5. Renal hücreli karsinomların 2016 TNM sınıflaması

T- TÜMÖR
Tx: Primer tümör değerlendirilemedi
T0: Primer tümöre ait kanıt yok
T1: Tümörün en büyük çapı ≤ 7cm, böbreğe sınırlı
T1a: Tümörün en büyük çapı ≤ 4cm, böbreğe sınırlı
T1b: Tümörün en büyük çapı > 4cm, ancak ≤ 7cm, böbreğe sınırlı
T2: Tümörün en büyük çapı > 7cm, böbreğe sınırlı
T2a:Tümörün en büyük çapı > 7cm, ancak ≤ 10cm, böbreğe sınırlı
T2b:Tümörün en büyük çapı > 10cm, böbreğe sınırlı
T3: Tümör major venlere ya da perirenal dokulara uzanmış, ancak aynı taraf adrenal bezi invaze etmemiş ya da Gerota fasyasını aşmamış
T3a: Tümör makroskopik olarak renal ven ya da kas içeren segmental dallarına uzanmış ya da perirenal ve/veya renal sinüs yağ dokuyu invaze etmiş, ancak Gerota fasyasını aşmamış
T3b: Tümör makroskopik olarak diyafram altındaki vena kavaya uzanmış
T3c: Tümör makroskopik olarak diyafram üzerinde kalan vena kavaya uzanmış ya da vena kava duvarını invaze etmiş
T4: Tümör Gerota fasyasını aşmış (aynı taraf adrenal bez invazyonu dahil)
N- LENF NODLARI
Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1: Bölgesel lenf nodu metastazı var
M- UZAK METASTAZ
M0: Uzak metastaz yok
M1: Uzak metastaz var
Gruplama:
Evre 1: T1 N0 M0
Evre 2: T2 N0 M0
Evre 3: T1-T2 N1 M0
T3 Nh M0
Evre 4: T4 Nh M0
Th Nh M1
(h: herhangi bir)

2.5. Renal Hücreli Karsinom Tipleri

En sık görülen RHK tipleri şeffaf hücreli(% 65-70), papiller(% 18,5) ve kromofob (% 5-7) RHK'lar tüm RHK'ların % 88-95'ini oluşturmaktadır.² Diğer RHK'lar nadir olup Tablo 1'de özetlenmiştir.

2.5.1. Şeffaf Hücreli Renal Hücreli Karsinom

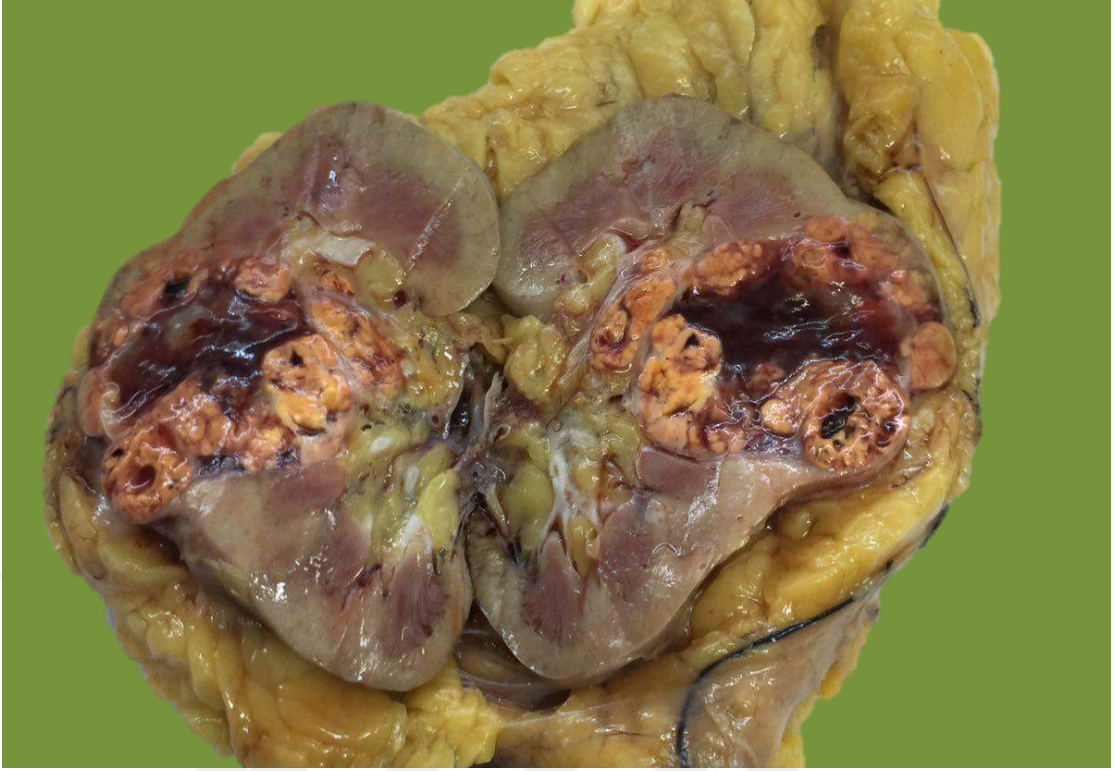
Tüm böbrek kanserlerinin %65-70'ini oluşturan şeffaf hücreli RHK; şeffaf veya eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşan morfolojik olarak heterojen bir grup malign neoplazidir. Bu neoplaziler tipik olarak damar oluşumu, VHL inaktivasyonu ve HIF artışı gösteren karakteristik moleküler alt yapıya sahiptir.² Sporadik olarak görülmektedir. Nadiren çeşitli ailesel formlar görülür.²

Böbrek tümörlerinin yaklaşık %60-80'i insidental olarak USG, BT veya MR'da saptanmaktadır. En sık semptomlar hematüri ve yan ağrısıdır. Kilo kaybı ve ateş ilerleyen evrelerde görülür. Sıklıkla renal sinüs venleri, renal venler ve vena cava ile hematojen yolla (pulmoner metastaz, vb.) yaparlar.^{39,40}

Lenfatik metastazları hiler, aortik, kaval lenf nodlarına ve torasik lenf nodlarına direk yayılım şeklindedir. Renal ven içerisinde lomber venlere uzanarak paravertebral plexus ve pelvik venler yoluyla merkezi sinir sistemi, baş-boyun ve kemik metastazı yapabilirler.⁴¹

Şeffaf hücreli RHK'ler soliter kortikal tümörler olup her iki böbrekte eşit sıklıkta görülür. Multifokalite ve/veya bilateralite % 5'ten az vakada saptanır. Multifokalite, bilateralite ve erken yaşta başlangıç VHL sendromu gibi herediter kanser sendromları için tipiktir.⁴²

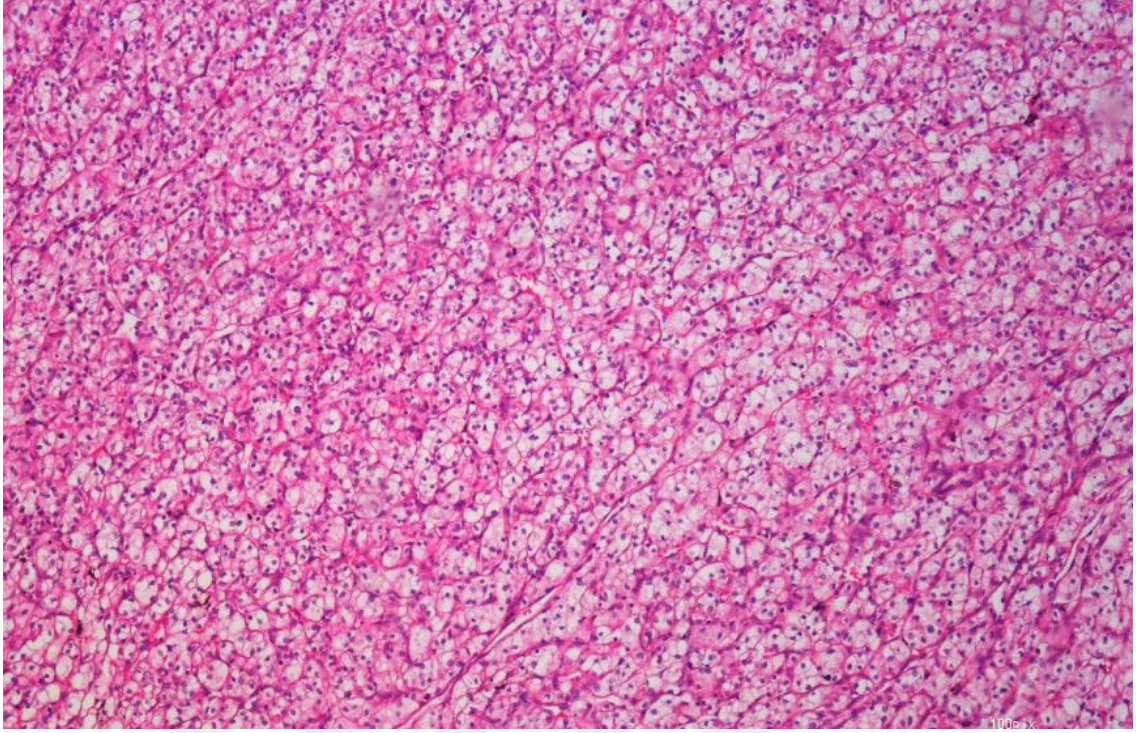
Şeffaf hücreli RHK'ler renal korteksten köken alan tipik globüler tümörlerdir. Böbrek parankimi ile sınırı keskindir, psödokapsül içerir. Diffüz infiltrasyon nadirdir. Lezyonları büyük boyutlara ulaşabilir ancak son yıllarda radyolojik işlemlerin yaygın kullanımı ile küçük lezyonların yakalanması artmıştır. Büyük tümörlerde renal sinüs ve renal ven ile yayılım görülebilmekte olup %30'unda renal ven invazyonu makroskopik olarak saptanmaktadır. Makroskopik olarak lipid içeriğinden dolayı altın sarısı rengindedir. Kist, nekroz ve kanama sıktır. Kistik dejenerasyon, kalsifikasyon ve ossifikasyon görülebilir.²



Resim 2. Şeffaf hücreli RHK'nin makroskopik görünümü

Mikroskopik olarak en sık solid alveolar ve asiner patern içerir. Ayrıca kistik, papiller/pseudopapiller ve tubuler patern oluşurabilirler. Tanıda yardımcı önemli bir özelliği düzenli, küçük, ince duvarlı kan damarı ağının varlığıdır. Alveolar paternde lümen görülmez ama asiner paternde asidofilik seröz sıvı veya eritrositler ile dolu santral yuvarlak luminal boşluk bulunur. Alveoler ve asiner yapılar dilate olup makro veya mikrokistik patern gösterebilir. Nadiren tübüler patern ve fokal psödopapiller yapı görülebilir.

Sitoplazma rutin histolojik işlemler ile çözülen lipid ve glikojen ile doludur. Böylece belirgin hücre zarı ile çevrili karakteristik şeffaf sitoplazmaya sahiptir. Çoğu şeffaf hücreli RHK'ler eozinofilik sitoplazmalı hücrelere sahiptir. Bu özellikle yüksek dereceli tümörlerde ve nekroz veya hemoraji alanlarıyla birlikte görülür.² Nükleus eşit miktarda dağılan kromatin paternine sahip ve yuvarlak görünümündedir.



Resim 3. Şeffaf hücreli renal hücreli karsinom. H&E, x40

Histolojik dereceye bağlı olarak nükleol belirsiz, küçük veya belirgin veya büyük olabilir. Bizar nükleus veya nükleolü olmayan oldukça büyük nükleus nadiren görülebilir. Sarkomatoid ve rabdoid değişiklikler tümörlerin %5'inde görülebilir ve kötü prognoz ile ilişkilidir.^{2,43}

İmmunfenotipik olarak PAX8 neredeyse tüm şeffaf hücreli RHK'lerde ve diğer renal epitelyal neoplazilerde nükleer eksprese olur.² PAX2 antikoru PAX8 ile benzer dağılım gösterir fakat PAX8 daha sensitif bir markerdir.⁴⁴ CAIX karbondioksit transportu ve pH regülasyonunda önemli rol oynar. Karakteristik olarak tümörlerin %75-100'ünde diffüz membranöz dağılım gösterir. Buna rağmen yüksek dereceli tümörlerde azalmış ekspresyon görülebilir.^{45,46}

Şeffaf hücreli RHK'lerdeki komplet sitoplazmik membranöz CAIX boyanma paterni şeffaf hücreli papiller RHK'de görülen bazolateral pozitiflikten farklıdır.⁴⁷ Şeffaf hücreli RHK'ler CK AE1/AE3, CAM5.2 ve EMA gibi epitelyal belirteçler eksprese eder. CK7 ekspresyonu nadir görülür ve yüksek dereceli tümörler veya kistik komponenti olan tümörlerde izole hücreler veya hücre kümeleri ile sınırlıdır. CK7 şeffaf hücreli RHK'yi diffüz pozitiflik görülen kromofob RHK'lerden ayırmada kullanılır.⁴⁷ Proksimal tübül belirteçi olan CD10 ile membranöz pozitiflik görülür.⁴⁸ Buna rağmen

diğer tümörlerde fokal immunoreaktivite görülebilir.² Vimentin yüksek dereceli alanlarda daha yoğun olarak pozitiflik gösterir.⁴⁹

RHK belirteci; proksimal renal tübüllerin fırçamsı kenarında bulunan 200 kDa glikoprotein antijenine karşı gelişen monoklonal bir antikordur. ŞHRHK'nin %72-84'ünde sitoplazmik ve membranöz RHK pozitifliği görülür fakat diğer böbrek tümörleri ve böbrek dışı neoplazilerde de pozitiflik görülebilir.^{50,51}

VHL tümör supresör geni, ilk olarak VHL ailesel kanser sendromu olan ailelerde 3p25-26 geninde değişiklik (pozisyonel klonlama) ile tanımlanmıştır.⁵² VHL, sporadik şeffaf hücreli RHK'ların çoğunda biallelik genetik değişiklik gösterir.⁵³ VHL geni %20 vakada promotor bölge metilasyonu ile epigenetik olarak susturulmuştur.⁵⁴ VHL geni ile kodlanan VHL proteini hedef proteinlere çeşitli efektör proteinleri göndermek için adaptör protein olarak görev almaktadır. Bu hedef proteinler oksijen bağımlı ubiquitin aracılı proteolitik degradasyon için transkripsiyon faktörü olan HIF α 'yı içerir.⁵⁵ Hücre stresini oluşturan durumlar olmadığında, HIF α hidroksile hale gelir ve böylece VHL kompleksi HIF α 'yı tanıır ve bu kompleksi yıkmak için hedef alır. Hipoksi durumunda (HIF α hidroksile değildir) VHL kompleksi hedef olarak HIF α 'yı yıkamaz; böylece hipoksi ilişkili genler için (VEGF, PDGF ve GLUT1'i kodlayan genler gibi) transkripsiyon faktörü olarak rol alan HIF α , HIF1 α ve HIF2 α birikir. VHL gen mutasyonunda benzer mekanizma meydana gelir. HIF2 α 'nın artışı tumorigenezdeki kritik yolağın sorumludur. Bu nedenle VHL yolağını hedef alan çeşitli tedaviler; sunitinib, pazopanib vb. mevcuttur.⁵⁶

Sporadik ve herediter RHK'lerde, çok sayıda VHL proteini üzerinde çeşitli etkilere sahip, farklı somatik VHL mutasyonları bildirilmiştir.⁵⁷ VHL protein fonksiyon kaybı tümör başlangıcı, progresyonu ve metastazına katkıda bulunmaktadır.⁵⁸ Kromozom 3p kaybı başta olmak üzere kötü prognoz ile ilişkili diğer genetik özellikler, kromozom 14q'da allelik kayıplar, 4p ve 9p kaybıdır.^{59,60}

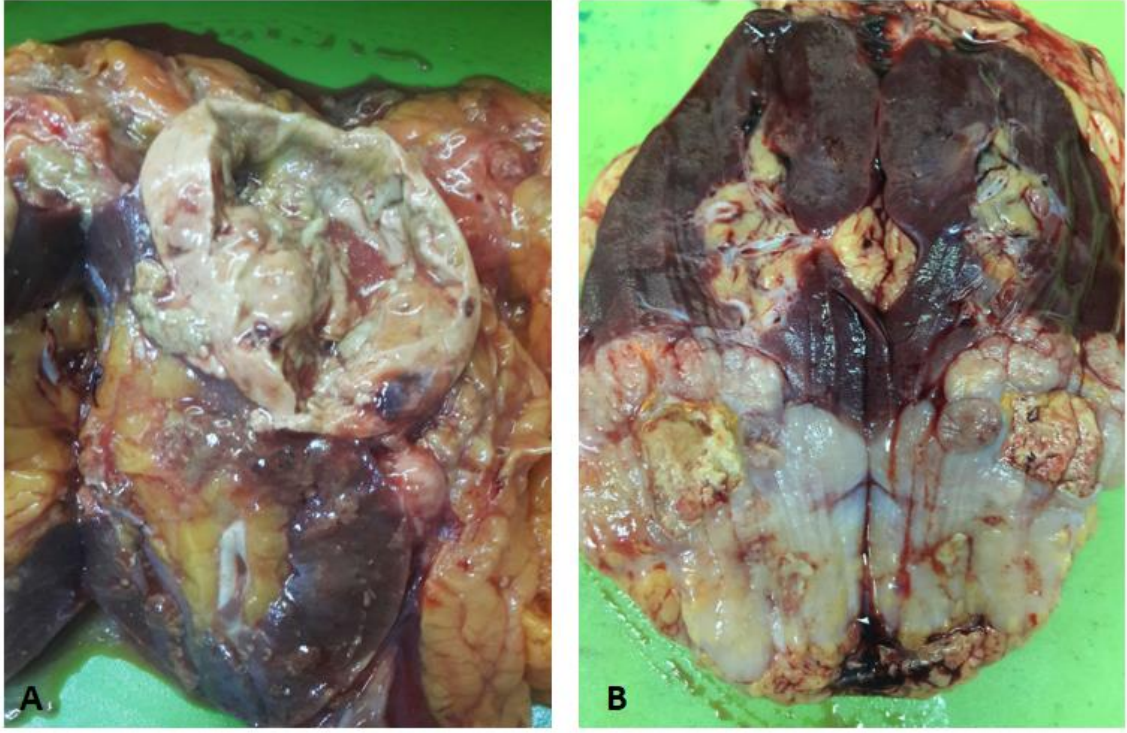
Şeffaf hücreli RHK VHL sendromunun neredeyse evrensel klasik klinik tablosu olmasına rağmen, diğer ailesel renal hücreli kanser sendromları (Cowden sendromu, Birt- Hogg- Dube sendromu, tuberoskleroz ve süksinat dehidrogenaz eksikliği ile ilişkili RHK) ile ilişkili olarak da görülür.⁶¹⁻⁶³

2.5.2. Papiller Renal Hücreli Karsinom

Renal tübüler epitelden gelişen malign tümördür. Papiller veya tübüler yapı içerir ve sıklıkla iyi sınırlıdır. Papiller RHK ikinci en sık görülen RHK alt tipidir. Büyük serilerde papiller RHK oranı %18.5 olarak saptanmıştır.⁶⁴ Hastalar pediatrik yaş grubundan ileri yaş grubuna kadar aralıkta yer almaktadır. Erişkinler arasında ortalama yaş dağılımı (59-63 yaş) olup şeffaf hücreli RHK'lere benzerdir. Pediatrik hastalar arasında papiller RHK oranı erişkinlerde görülen renal tümör serilerinden daha yüksektir.⁶⁴⁻⁶⁸ Nadiren genetik sendromlar ve etkilenen ailelerde yüksek derecede geçiş gösteren herediter papiller RHK sendromu ile ilişkili olabilir.⁶⁹ Edinsel kistik hastalık ve skar oluşturan son dönem böbrek hastalığında daha sık görülmekle birlikte papiller RHK'ye özgün etyolojik özellikler yoktur. Nadiren genetik sendromlar ve etkilenen ailelerde yüksek derecede geçiş gösteren herediter papiller RHK sendromu ile ilişkili olabilir.⁶⁹

Lokalizasyonu renal kortekste olup multifokal olarak görülebilmektedir. Multifokal papiller RHK renal skar ile ilişkili olabilir. Çoklu ve/veya bilateral tümör varlığında herediter papiller RHK ilişkili sendromlar düşünülmelidir.² Diğer RHK alt tiplerine benzer klinik özellikler gösterir. Buna rağmen tipik abdominal kitle, yan ağrısı, hematüriden oluşan klinik triadı %5-10 vakada görülür. Papiller RHK'ler şeffaf hücreli RHK'lerden daha fazla iskemik nekroz ve spontan kanamaya (%8 olgu) maruz kalmaktadır.⁶⁹ Son güncel serilerde görüntüleme yöntemleri ile rastlantısal olarak saptanan papiller RHK'lerin yaklaşık %50'si asemptomatik olarak bildirilmektedir.⁶⁴

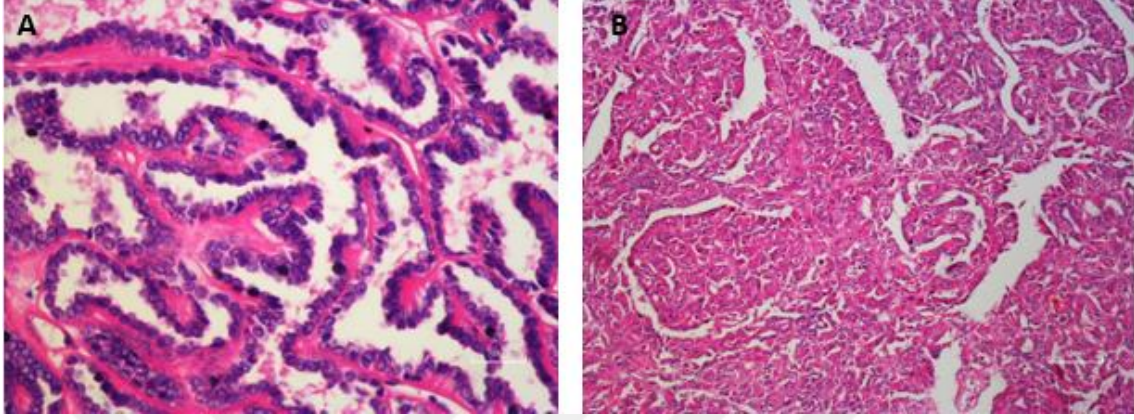
Görüntülemelerde %30 vakada kalsifikasyon odakları ve radyolojik olarak spontan tümör nekrozuna sekonder hipovaskülerite görülmektedir.⁷⁰ Şeffaf hücreli RHK'de olduğu gibi papiller RHK'ler genellikle hematojen yolla renal sinüs, renal ven, inferior ve superior vena kava ile akciğere metastaz yaparlar. Tümör retroperitoneal yayılım ile perirenal yağ dokuya infiltre olabilir. Renal hilus lenf nodlarına lenfatik yayılım görülebilir ve şeffaf hücreli RHK'lerden daha sık olarak rastlanmaktadır.² Cerrahi spesmenlerde papiller RHK'ler iyi sınırlı olup belirgin psödokapsül içerir. Tümör genellikle frajildir, büyük çaplı tümörler ise fibrozis, nekroz ve/veya kistik dejenerasyon odakları içerir. Renal skar veya papiller RHK ile ilişkili herediter tümör sendromları sıklıkla multifokaldir.²



Resim 4. Papiller RHK'nin makroskopik görünümü. A. Tip 1 papiller RHK B. Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren tip 2 papiller RHK

Histopatolojik olarak genellikle belirgin psödokapsüllü, sıklıkla köpüksü makrofajlar ve psammom cisimcikleri içeren yoğun fibrovasküler korlara sahip papiller oluşumlardır. Nadiren korlar ödem sıvısı veya hyalinize bağ dokusu ile genişlemiştir.⁷¹ Bazı tümörler, baskın olarak tübüler morfoloji gösterir veya papillalar sıkıca paketlenmiş gibi, solid yapılanma gösterebilir. Sarkomatoid değişiklik %5 oranında izlenebilir. Papiller yapı içeren tümörler eğer RHK'nin bilinen morfolojik alt tiplerine (MIT ailesi translokasyon RHK, hereditör leiomyomatozis ve RHK ilişkili RHK, toplayıcı tübül karsinomu, müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinom) ait özellikler gösteriyor ise yanlışlıkla papiller RHK tanısı almamalıdır.² Papiller RHK klasik olarak 2 alt tipte incelenmektedir; Tip 1 karsinomlar papiller korlarda tek sıralı nükleer dizilim gösteren hücreler ile döşeli papillaya sahiptir. Özellikle tip 1 tümörlerde tümör hücre sitoplazmasında hemosiderin granülleri izlenebilir.² Tip 2 karsinomlar nükleer psödostratifikasyon varlığı ile karakterizedir. Yüksek nükleolar derece ve bol eozinofilik sitoplazmalı hücreler içermektedir.⁷² Bir grup tümör ise mikst morfoloji gösterir. Bol ince granüler, düzgün dağılım gösteren eozinofilik sitoplazma ve onkositom benzeri nükleus (sıklıkla düşük nükleolar derecede) içeren papiller RHK'ler

onkositik papiller RHK olarak bilinmektedir.^{73,74} Nükleuslar tipik olarak tek sıralı olup lineer düzenlenim gösterir. Bu morfolojideki tümörler henüz tam olarak karakterize edilememiştir. Nekroz ve kanama sıktır.²



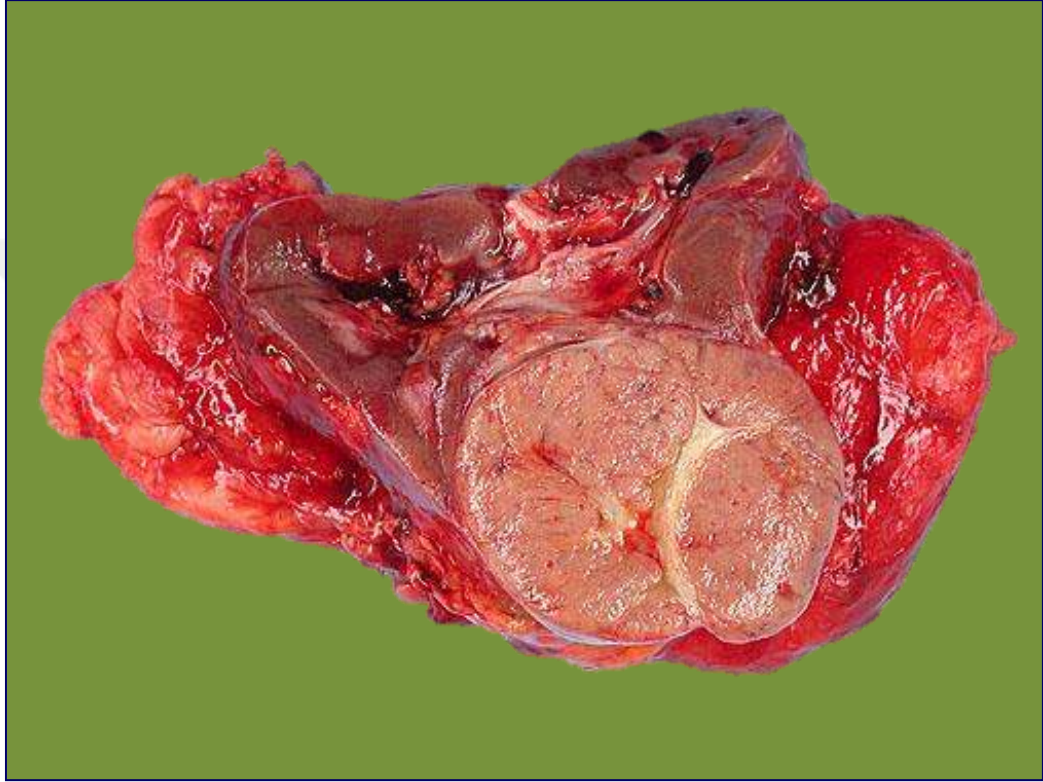
Resim 5. Papiller renal hücreli karsinom A: Tip 1 papiller RHK, H&E, x100 **B:** Tip 2 papiller RHK, H&E, x40

Papiller RHK'ler sıklıkla CKAE1/AE3, CAM5.2, HMWCK, EMA, AMACR, RHK antijeni, Vimentin ve CD10 ile pozitif immunohistokimyasal boyanma gösterir. CK7 ekspresyonu tip 1 papiller RHK'lerde, tip 2 tümörlerden daha sık görülmektedir.⁷⁵⁻⁷⁷ Kromozom 7'de trizomi ve tetrazomi, kromozom 17'de trizomi, Y kromozom kaybı karakteristik olarak papiller RHK'ler ile ilişkilidir. Sporadik papiller RHK'lerin yaklaşık %13'ü MET mutasyonuna sahiptir.^{78,79} Tip 1 ve tip 2 papiller RHK'ler farklı genetik profile sahip olup farklı kromozom kayıpları ve değişiklikleri göstermektedir.⁸⁰ Çoğu papiller RHK'ler sporadiktir. Buna rağmen özellikle tip1 papiller RHK'ler ailesel papiller RHK'lerin ve Birt-Hogg-Dube sendromunun bir parçası olabilir.² Şeffaf hücreli RHK, toplayıcı tübül karsinomu, hereditör leiomyomatozis ve RHK ilişkili RHK'den daha iyi gidiş göstermektedir. Papiller RHK tiplendirmesinin ayrıca prognostik önemi bulunmaktadır. Tip 1 tümörler tip 2 morfolojiden daha iyi prognoza sahiptir. Sarkomatoid ve rabdoid diferansiasyon düşük sağkalım ile ilişkilidir ve DSÖ/ISUP RHK derecelendirme sistemi kullanılmaktadır.³⁶

2.5.3. Kromofob Renal Hücreli Karsinom

Tüm RHK vakalarının %5-7'sini oluşturur.⁸¹ Çoğu sporadik olarak görülür fakat nadiren hereditör formlar görülebilir. En sık 6.dekatta rastlanmakla birlikte çocukluktan

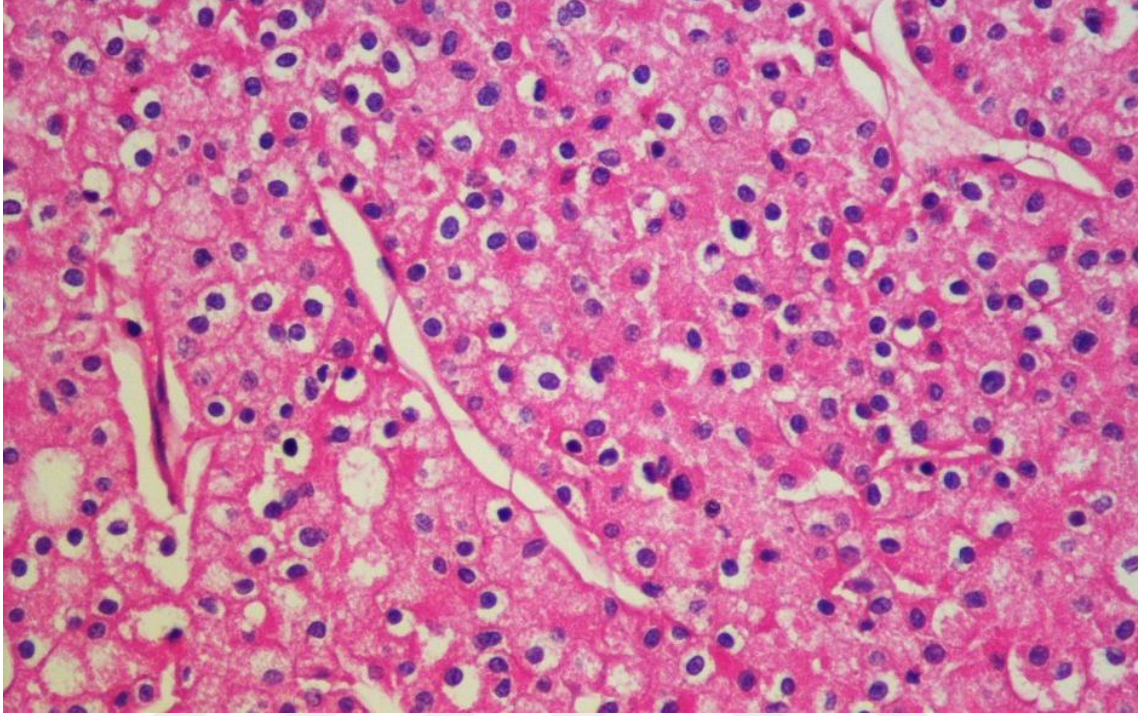
ileri yaşlara kadar geniş bir yaş aralığında saptanabilir. Erkeklerde daha sık görülür. Çoğu insidental olarak farkedilir.^{81,82} Ortalama 7 cm çapa sahip bu tümörler, iyi sınırlı olup kapsüle değildir. Kesit yüzeyleri soluk krem-kahverenkli görünümündedir.^{82,83} Kahverenginin yoğunluğu, eozinofilik hücrelerin konsantrasyonu ile koreledir. Santral skar bazen görülebilir. Çoğu tümör böbreğe sınırlıdır.²



Resim 6. Kromofob RHK'nin makroskopik görünümü

Tümör hücreleri tipik olarak solid-tabaka şeklinde patern gösterir. Sıklıkla hyalinize vasküler bir septum ile inkomplet olarak ayrılır. Diğer yapısal paternler; küçük yuvalar, daha az sıklıkla tübüler, mikrokistik, trabeküler ve nadiren fokal papiller alanlar şeklindedir.^{83,84} Klasik kromofob hücreli RHK retiküler sitoplazmalı, belirgin hücre membranına sahip büyük soluk hücrelerden oluşur. Kromofob hücreli RHK'nin eozinofilik varyantı baskın olarak soluk oksifilik granülarite içeren küçük hücrelerden oluşur. Bu iki hücre tipi sıklıkla karışık halde bulunur. Eozinofilik hücreler merkezde ve soluk hücreler tabaka veya yuvaların çevresinde yerleşmiştir. Nükleus sıklıkla belirgin buruşuk görünümde olup kaba kromatin, sık binükleasyon, perinükleer halo (koiloistik

atipi) içerir ancak yuvarlak, düzgün nükleus nadiren eozinofilik hücreler içerisinde görülebilir.² Sarkomatoid değişiklik tümörlerin %2-8'inde görülür.⁸³



Resim 7. Kromofob renal hücreli karsinom. H&E, x100

Onkositom, eozinofilik kromofob hücreli RHK'ye benzer görünüme sahiptir. Onkositom ve kromofob hücreli RHK arasındaki histoloji ile örtüşen az sayıda tümör grubu görülebilir. Bunlar sıklıkla Birt- Hogg- Dubé sendromu ve renal onkositozide görülür. Bu morfolojideki tümörler sporadik olarak da görülebilir.²

Elektron mikroskopik olarak çok sayıda sitoplazmik mikrovezikül ile karakterizedir. Bu özellik, defektif mitokondriyal gelişim ile ilişkilidir. Eozinofilik hücreler mitokondriden zengindir ancak bu mikroveziküller soluk hücrelerde çoktur.^{85,86} Hale'in kolloidal demir boyası ile mikroveziküllerin dağılımına uygun diffüz retiküler ya da granüler sitoplazmik boyanma önemli bir özelliktir.⁸⁷ İmmunohistokimyasal olarak KIT, parvalbumin, böbrek-spesifik kadherin pozitifdir.^{88,89} CK7 sıklıkla diffüz pozitifdir fakat boyanma eozinofilik hücrelerde fokal olabilir.⁹⁰ Vimentin genelde negatiftir. CD117 ise sıklıkla periferik sitoplazmik belirginleşme içeren diffüz pozitiflik gösterir.²

Kromozom Y, 1, 26, 10, 13, 17 ve 21 kaybı gösterir. Eozinofilik varyantlarında az sayıda genetik kayıp görülebildiği gibi genetik kayıba rastlanmayabilir. Mitokondrial DNA'da somatik mutasyon sıklığıdır. TP53'ün %27-32 vakada ve PTEN' in ise % 9 vakada mutasyonu görülebilir.²

Birt-Hogg-Dubé sendromu, folliküler geninde mutasyon ile karakterize otozomal dominant bir hastalık olup kromofob RHK'nin yüksek insidansı ile ilişkilendirilmektedir.²

Kromofob RHK iyi prognoza sahiptir. 5 yıllık sağkalım hızı %78-100' dür.⁸³ Tümör evresi, sarkomatoid değişiklik, nekroz ve küçük damar invazyonu bağımsız olarak sonucu etkiler.⁸³ Kromofob hücreli RHK'ler kendi özelliği olan nükleer atipiden dolayı derecelendirilmez.^{91,92} Alternatif bir derecelendirme sistemi önerilmekte olup henüz sonuçlanmamıştır.⁹³

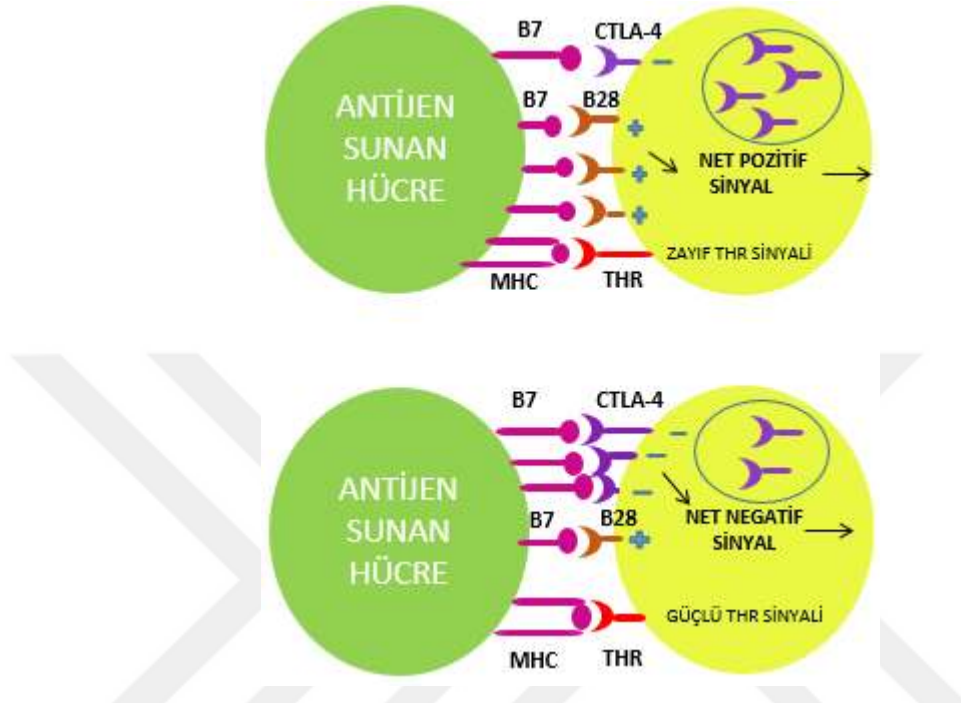
2.6. Tümör İmmünitesi ve İmmün Kontrol Noktaları

2.6.1. Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Antijen-4 (CTLA-4) Yolağı

T hücresi aktivasyonu, birden fazla uyarıcı sinyal gerektiren karmaşık bir süreçtir. Majör hist-uyumluluk kompleksi (MHC)'ne T hücre reseptörü (THR) bağlanması, T hücresi aktivasyonuna özgüllük sağlar, ancak eş uyarıcı sinyaller gereklidir. Antijen sunan hücre (ASH) üzerindeki B7-1 (CD80) veya B7-2 (CD86) moleküllerinin T hücresi üzerindeki CD28 molekülleri ile bağlanması, T hücresi içinde sinyalizasyona yol açar. Yeterli seviyelerde CD28:B7-1/2 bağlanması, T hücrelerinin çoğalmasına, T-hücresi sağkalımının artmasına ve interlekin-2 (IL-2) gibi büyüme sitokinlerinin üretilmesi yoluyla farklılaşmasına yol açar.⁹⁴

Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 (CTLA-4), B7 için çok daha yüksek bağlanma afinitesine sahip bir CD28 homologudur; bununla birlikte, CD28'den farklı olarak, CTLA-4'ün B7'ye bağlanması bir uyarıcı sinyal üretmez.^{95,96} Bu nedenle, bu rekabetçi bağlanma normalde CD28: B7 bağı tarafından sağlanan uyarıcı sinyali önleyebilir.^{95,97,98} CTLA-4: B7 bağlanmasına karşı CD28: B7 bağlanmasının nispi miktarı, bir T hücresinin aktivasyona mı yoksa anergiye mi gireceğini belirler.⁹⁹ Ayrıca bazı çalışmalar, CTLA-4'ün B7'ye bağlanmasının aslında CD28: B7 ve THR: MHC bağlanmasından gelen uyarıcı sinyallere karşı koyan inhibitör sinyaller üretebileceğini göstermektedir.^{100,101} Bu tür inhibe edici sinyaller için önerilen mekanizmalar arasında,

THR immün sinapsında doğrudan inhibisyon, CD28 veya sinyal yolağında inhibisyon veya ASH'ler ile etkileşime girme yeteneğinin azalmasına yol açan T hücrelerinin artan mobilitesi yer alır.^{97,101,102}

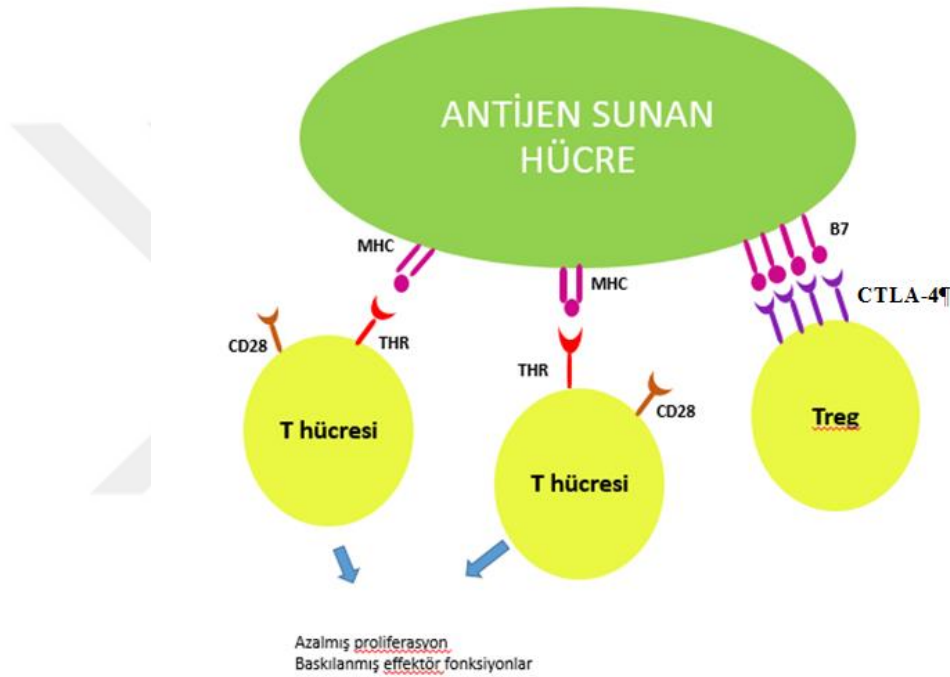


Şekil 3. T hücrelerinin CTLA-4 aracılı inhibisyonu. THR'ler, MHC'de antijen sunan hücreler üzerinde gösterilen antijeni CD28: B7 aracılı kostimülasyon ile uyumlu olarak bağladığında T hücreleri aktive edilir. A, Zayıf bir THR uyarısı durumunda, CD28: B7 bağlanması baskındır ve net bir pozitif aktive edici sinyal ve IL-2 üretimi, proliferasyon ve artan hayatta kalma ile sonuçlanır. B, Güçlü bir THR uyarımı durumunda, CTLA-4 ekspresyonu, hücre içi depolardan hücre yüzeyine artan taşıma ve azalan içselleştirme ile yukarı doğru (upregüle) düzenlenir. CTLA-4, B7 moleküllerinin bağlanması için CD28 ile rekabet eder. Artan CTLA-4: B7 bağlanması, IL-2 üretimini ve proliferasyonunu azaltan ve T hücresinin hayatta kalmasını sınırlayan net bir negatif sinyale neden olur.⁹⁴

Dinlenmekte olan naif T hücrelerinde CTLA-4, esas olarak hücre içi bölmede bulunur.¹⁰³ Hem THR hem de CD28: B7 bağlanmasından kaynaklanan uyarıcı sinyaller, CTLA-4 içeren veziküllerin ekzositozuyla hücre yüzeyinde CTLA-4'ün yukarı doğru düzenlenmesini (upregülasyonu) indükler.¹⁰³ Bu süreç, daha güçlü THR sinyalleşmesinin hücre yüzeyine daha fazla CTLA-4 translokasyonu sağladığı kademeli bir geri besleme döngüsü içinde çalışır. CTLA-4: B7 bağlanması yoluyla net bir negatif sinyal olması durumunda, IL-2 üretiminin ve hücre döngüsü ilerlemesinin inhibisyonu yoluyla T hücrelerinin tam aktivasyonu önlenir.¹⁰⁴

CTLA-4 ayrıca immün kontrolün diğer yönlerinde de rol oynar. Düzenleyici T hücreleri (Treg'ler) efektör T hücrelerinin işlevlerini kontrol eder ve bu nedenle

periferik toleransın korunmasında anahtar oyunculardır.^{105,106} Efektör T hücrelerinin aksine, Treg'ler yapısal olarak CTLA-4'ü eksprese eder ve bunun baskılayıcı fonksiyonları için önemli olduğu düşünülmektedir.¹⁰⁶ Hayvan modellerinde, Treg'lerde genetik CTLA-4 eksikliği baskılayıcı işlevlerini bozmuştur.^{106,107} Treg'lerin efektör T hücrelerini kontrol ettiği düşünülen bir mekanizma, ASH'ler üzerindeki B7 ligandlarının aşağı yönde düzenlenmesi (downregülasyonu) olup, CD28 kostimülasyonunun azalmasına yol açar.^{107,108}



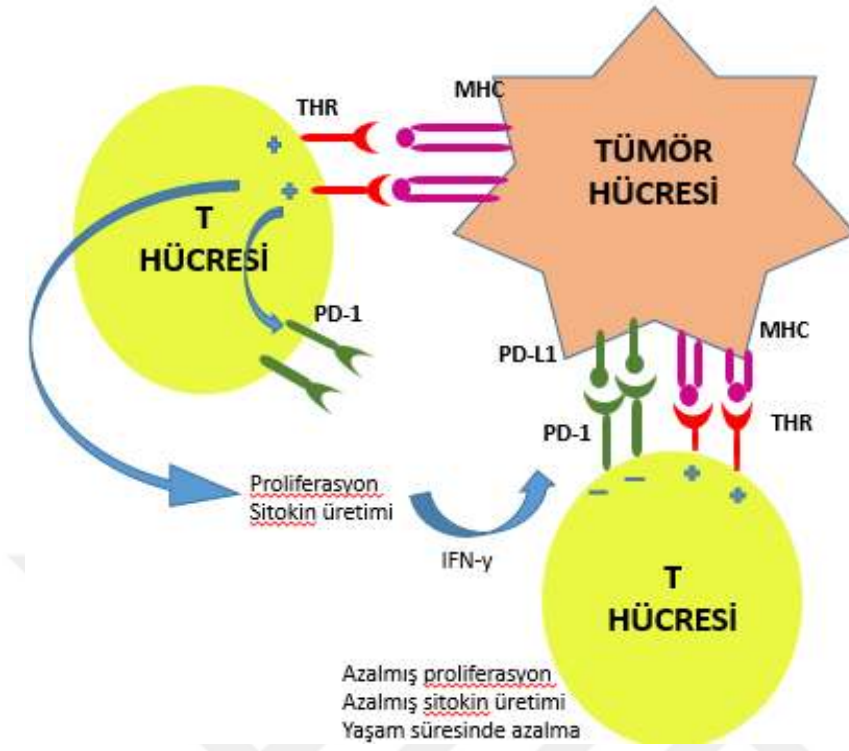
Şekil 4. Treg'lerin CTLA-4 aracılı inhibisyonu. Treg'ler üzerindeki CTLA-4 ekspresyonunun T hücre aktivasyonunu nasıl inhibe edebileceğine dair bir hipotez tanımlanmaktadır. Treg'ler üzerinde CTLA-4'ün yapısal ekspresyonu, antijen sunan hücreler üzerinde B7 moleküllerinin içselleştirilmesine (gösterilmemiştir) neden olur. CD28: B7 aracılı kostimülasyon eksikliği, T hücresi çoğalmasının azalmasına ve efektör fonksiyonlarının azalmasına yol açar.⁹⁴

2.6.2. Programlanmış Ölüm 1 (PD-1)/ Programlanmış Ölüm Ligandı 1-2 (PD-L1-2) Yolağı

PD-1, B7/CD28 eş uyarıcı reseptörler ailesinin bir üyesidir. Ligandları olan programlanmış ölüm ligandı 1 (PD-L1)'e ve programlanmış ölüm ligandı 2 (PD-L2)'ye bağlanarak T hücre aktivasyonunu düzenler.¹⁰⁹ PD-1 ve ligandları diğer CD28 aile üyelerine göre daha yaygın olarak bulunmakta olup PD1/PDL1-2 sinyal yolağı, santral ve periferik toleransın düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır.¹¹⁰ CTLA-4

sinyalizasyonuna benzer şekilde, PD-1 bağlanması, T hücre proliferasyonunu ve interferon- γ (IFN- γ), tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interlökin 2 (IL-2) üretimini inhibe eder, T hücrelerinin sağkalımını azaltır (Şekil 5).¹⁰⁹ Bir T hücresi çakışan THR ve PD-1 bağlanması yaşarsa, PD-1 tarafından üretilen sinyaller, erken THR sinyalizasyonunu sonlandıran ve T hücrelerinin aktivasyonunu azaltan anahtar THR sinyalizasyon ara maddelerinin fosforilasyonunu önler.^{98,111}

Aktive olan T hücreleriyle birlikte oluşan immun cevabın sonlandırılmasında görev alan PD-1/PDL1-2 yolağı her ne kadar immun toleransın oluşmasında ve otoimmun hastalıkların engellenmesinde çok önemli bir yer tutsa da, kanser ya da viral enfeksiyonlar gibi uzun süreli antijene maruz kalma durumunda, CD8+ sitotoksik T hücrelerinin fonksiyonları kaybolmakta (T cell exhaustion) ve immun sistem yetersiz kalmaktadır.¹¹⁰ Tümör hücreleri tarafından üretilen PD-L1, T hücrelerinin yüzeyindeki PD-1'e bağlanarak IL-2, TNF- α , IFN- γ gibi mediatörlerin salınımını bloke etmekte, sonuç olarak konağın immun aracılı cevabını engellemekte ve tümör immun sistemden kaçmaktadır.¹¹⁰ Öte yandan CD4+ T hücre alt tipi olan Tregülatör (Treg) hücreler IL-10, TGF-B gibi inhibitör sitokinleri sekrete ederek, granzim ve perforin aracılığı ile efektör T hücrelerinin apoptozisini tetikleyerek ya da CD25 aracılığı ile ortamdaki IL-2'nin tüketilmesini sağlayarak immunsupresif bir ortamın oluşmasına katkıda bulunmaktadır.¹¹²



Şekil 5. T hücrelerinin PD-1 aracılı inhibisyonu. Tümör antijenlerini tanıyan T hücreleri, çoğalmak, inflamatuvar sitokinleri salgılamak ve hücre ölümüne direnmek için aktive edilir. Devam eden bağışıklık yanıtı sırasında uzun süreli THR uyarımı, artmış PD-1 ekspresyonuna neden olur. Tümör hücreleri, inflamatuvar sitokinlerin ve/veya onkogenik sinyal yollarının bir sonucu olarak PD-L1 (ve gösterilmemiştir PD-L2) eksprese edebilir. PD-1/PD-L1 bağlanması, THR aracılı pozitif sinyali inhibe ederek proliferasyonun azalmasına, sitokin sekresyonunun azalmasına ve hayatta kalmanın azalmasına neden olur.⁹⁴

CTLA-4 ve PD-1 bağlanması, T hücre aktivitesi üzerinde benzer olumsuz etkilere sahiptir; bununla birlikte aşağı doğru regülasyonun (downregulation) zamanlaması, sorumlu sinyal mekanizmaları ve bu iki immün kontrol noktası tarafından immün inhibisyonun anatomik konumları farklıdır. T hücreleriyle sınırlı olan CTLA-4'ün aksine PD-1, aktive edilmiş T hücreleri, B hücreleri ve myeloid hücrelerde daha geniş bir şekilde ifade edilir.^{109,113} CTLA-4, T hücresi aktivasyonunun hazırlanma fazı sırasında işlev görürken, PD-1, esas olarak periferik dokularda olmak üzere efektör faz sırasında işlev görür.¹⁰⁹

PD-1 ligandlarının dağılımı da CTLA-4 için olanlardan farklıdır. CTLA-4 için B7 ligandları, tipik olarak lenf düğümlerinde veya dalakda bulunan profesyonel ASH'ler tarafından eksprese edilirken PD-L1 ve PD-L2 daha geniş alanlarda eksprese edilmektedir.^{98,113-115} PD-L1, T ve B lenfositler, makrofajlar, dentritik hücreler, kemik iliği kökenli mast hücreleri, bunların yanı sıra epitelyal hücreler, vasküler endotel,

plasental hücreler ve pankreas adacık hücreleri tarafından eksprese edilir.¹¹⁶ Parankimal hücreler üzerinde inflamatuvar sitokinler (IFN- γ) veya tümörojenik sinyal yollarıyla indüklenebilir.¹¹⁷ PD-L1 ekspresyonu birçok farklı tümör tipinde bulunur, artan miktarda tümör infiltre eden lenfositler (TIL'ler) ve kötü prognozla ilişkilidir.^{118,119} PD-L2 esas olarak dendritik hücreler ve monositler üzerinde eksprese edilir, ancak yerel mikroçevreye bağlı olarak çok çeşitli diğer immün ve immün olmayan hücrelerde indüklenebilir.¹²⁰ PD-1, PD-L2 için PD-L1'e göre daha yüksek bir bağlanma afinitesine sahiptir ve bu fark, ligandların bağışıklık yanıtlarına farklı katkılarından sorumlu olabilir.¹²¹ PD-1'in periferik dokularda ligandları ile etkileşimlerinin, infiltre edilen dokularda toleransı koruduğu düşünülmektedir.¹¹³

PD-1 için çok sayıda ligand, hangi ligandın bağlı olduğuna bağlı olarak biyolojik etkilerde çeşitliliğe yol açar. Bir çalışma, doğal öldürücü T hücrelerinin aktivasyonunda PD-L1 ve PD-L2 sinyalizasyonunun karşıt rollerini göstermiştir.¹²² PD-L2 inhibisyonu Th2 aktivitesinin artmasına yol açar.¹²³ PD-L1'in CD80'e bağlanmasının T hücre yanıtını inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu farklı biyolojik etkiler, PD-L1'e yönelik olanların aksine PD-1'e yönelik antikörler arasındaki aktivite ve toksisite farklılıklarına (her iki liganda bağlanmayı önleyerek) katkıda bulunması muhtemeldir ve bu nedenle potansiyel terapötik etkilere sahiptir. Treg'ler hem PD-1 hem de CTLA-4 eksprese etmesine rağmen, bu hücreler üzerindeki PD-1 ekspresyonunun işlevi belirsizliğini korumaktadır. PD-L1'in, naif CD4⁺T hücrelerinin Treg hücrelerine dönüşümüne katkıda bulunduğu ve Treg'lerin indüksiyonunu ve onarımını teşvik ederek T hücre yanıtlarını inhibe ettiği gösterilmiştir.¹²⁴ İn vitro olarak PD-1 blokajı, efektör T hücrelerinin Treg aracılı baskılanmasını tersine çevirebilir.¹²⁵ PD-1'in ligandları ile bağlanması, halihazırda bir efektör T hücresi yanıtı ile meşgul olan T hücrelerinde bağışıklık yanıtının büyüklüğünü azaltarak CTLA-4 blokajına kıyasla daha sınırlı bir T hücresi aktivasyonu spektrumuna neden olur ve bir CTLA-4 blokajına kıyasla PD-1 ile ilişkili bağışıklık aracılı advers olayların (AE'ler) daha düşük insidansını açıklayabilir.^{126,127} CTLA-4 ve PD-1 reseptörleri arasındaki benzerlikler ve farklılıklar Tablo 6'da detaylandırılmıştır.

Tablo 6. CTLA-4 ve PD-1'in karşılaştırılması⁹⁴

BENZERLİKLER
▪ B7 reseptör ailesi üyesi olmak ▪ Aktive T hücrelerinde eksprese edilmek ▪ THR sinyallesinin gücü ve/veya süresinden etkilenen ekspresyon seviyesi ▪ T hücre sinyal molekülleriyle düzenlenmenin örtüşmesi ▪ T hücre proliferasyonu, yaşam süresi, glikoz metabolizması, sitokin üretimini azaltmak
FARKLILIKLAR
▪ CTLA-4 T hücre yanıtını erken evrelerde primer lenfoid dokularda baskılarken PD-1 geç evrelerde periferik dokularda baskılar ▪ CTLA-4 T hücrelerinde, PD-1 T hücreleri ve diğer immün hücrelerde eksprese edilir. ▪ CTLA-4 ligandı profesyonel ASH'lerde, PD-1 ligandları ASH'ler, diğer immün hücreler ve tümör hücrelerini de içeren nonimmün hücrelerde eksprese edilir. ▪ PD-1 T hücre sinyal yolağına CTLA-4 den daha fazla karışır ▪ CTLA-4 Treg fonksiyonlarını etkiler, PD-1'in rolü bilinmiyor.

2.7. Renal Hücreli Karsinom Tedavisinde İmmün Kontrol Noktası

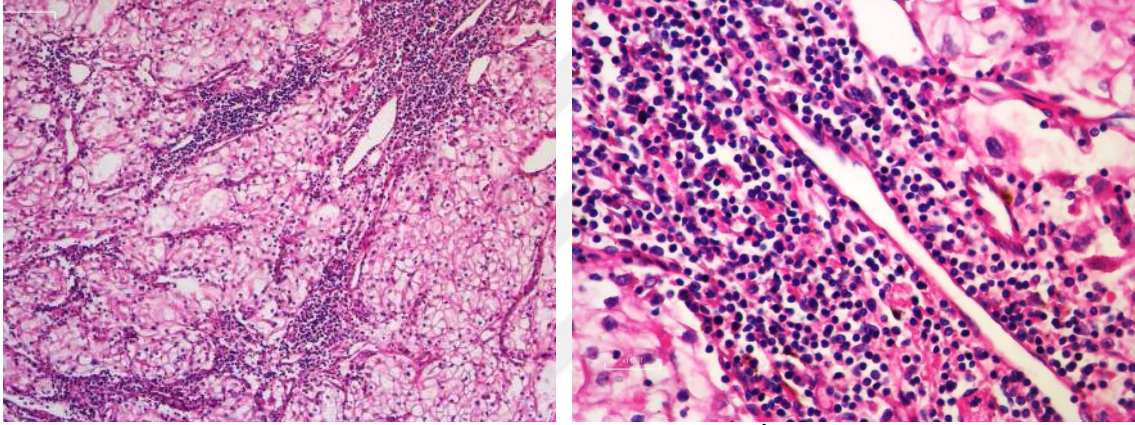
İnhibitörleri

Lokalize RHK için çeşitli tedaviler mevcuttur ve en etkili yöntem cerrahidir, ardından kemoterapi ve radyoterapidir. Cerrahi tedavi için uygun olmayan veya uzak metastaz meydana gelen RHK'ler genellikle moleküler hedefli ajanlarla veya sistemik tedavi için immün kontrol noktası blokajıyla tedavi edilir.¹²⁸ Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve onun tirozin kinaz reseptörü (VEGFR), rapamisin (mTOR), memeli serin-treonin kinazını hedefleyen tedaviler kullanılmasına rağmen metastatik RHK'nin 3 yıllık genel sağkalım oranı % 40'tan fazla değildir.¹²⁹ Bu nedenle hastaların prognozunu iyileştirmek için yeni hedeflere ve tedavilere ihtiyaç vardır.¹³⁰

RHK'de immün modülasyonun rolü, nefrektomi sonrası metastatik RHK'nin (mRHK) spontan gerilemelerinin ilk tanımlarının, konakçı immün sisteminin RHK tümör proliferasyonunu düzenleyebileceği hipotezine yol açmasından bu yana bilinmektedir. Bu sonuçlar ile IL-2 ve mRHK için İFN-a tedavisi gibi sitokin tedavisinin geliştirilmesine yol açmıştır. 2015 yılına kadar IL-2, % 5-7 arası tam yanıt ve % 15-20 arası objektif yanıt oranlarına dayalı olarak mRHK'li ve genç hastalar için bir seçenek olarak kabul edilmiştir. Deneyimli uygulayıcılar tarafından hastaneye yatırma ve tedavi gerektiren bu rejimin toksisitesinin fazla olmasına rağmen, bir hasta için en iyi şansıdır.¹³¹

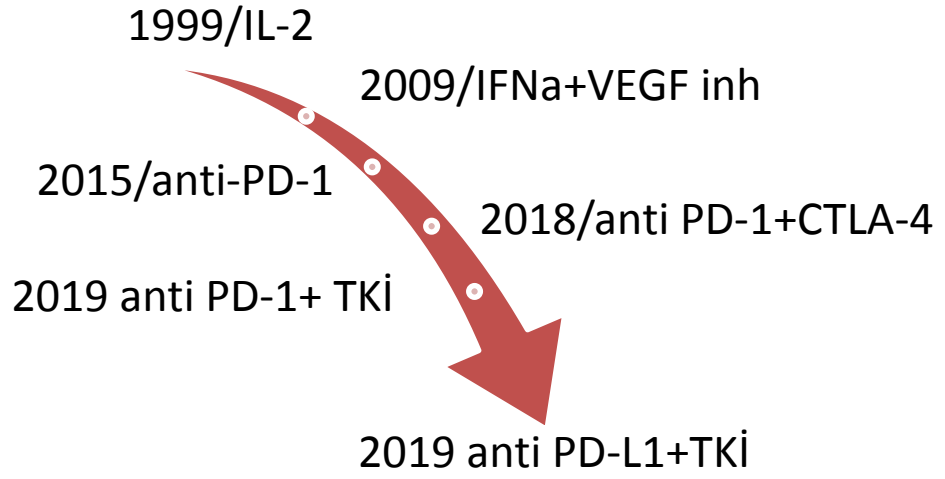
Geçtiğimiz on yılda, kanser immünoterapisinde immün kontrol noktası blokajının rolü daha iyi anlaşılmıştır. PD-1, PD-L1 ve CTLA-4'ün spesifik T hücresi kostimülatör molekülü olan CD28'in negatif düzenleyicileri olduğu keşfedilmiştir.¹³² Konakçının

kanser hücrelerine karşı bağışıklık yanıtı oluşturma yeteneği, bu sinyal yolları ile sınırlıdır. RHK'nin T hücre yanıtlarını etkileyebileceği veya susturabileceği gözlemleri göz önüne alındığında ve spesifik olarak PD-1, PD-L1 ve CTLA-4 ile toplanan veriler ışığında, bu hedeflere karşı antikorlar geliştirilmiş ve metastatik RHK'li hastalarda çalışılmıştır. Anti-PD-L1 antikorları ile immün kontrol noktası blokajının, RHK'larda tümör hacmini azaltabileceği ve sağkalımı uzatabileceği gösterilmiştir.¹³³ T hücre immünoglobülini ve müsin alanı içeren-3 (TIM-3), lenfosit aktivasyon geni-3 (LAG-3), T hücresi aktivasyonunun V-alanı Ig baskılayıcısı (VISTA), T hücresi immünoglobülini dahil olmak üzere birkaç yeni immün kontrol noktası hedefi araştırılmaktadır.¹³⁴



Resim 8. Tümörü infiltre eden mononükleer hücreler(T1MH): H&E x40, x400

Şeffaf hücreli RHK, RHK'nin en yaygın alt tipi olmasına rağmen, DSÖ genellikle şeffaf hücreli olmayan RHK olarak adlandırılan, RHK'nin 15 ek farklı histolojik alt tipini tanıır.² Bu histolojik alt tiplerin çoğunun farklı ilişkili genetik mutasyonlara ve farklı prognozlara sahip olduğu bulunmasına rağmen, şeffaf hücreli olmayan alt tipleri, şeffaf hücre alt tipine kıyasla düşük insidansları nedeniyle bir grup olarak çalışılma eğilimindedir. Bağışıklık kontrol noktası inhibitörlerinin rolü şeffaf hücreli RHK için oluşturulmuş olduğundan, bugüne kadar mevcut bazı ön verilerle bu tedavilerin şeffaf hücreli olmayan RHK'deki etkinliğini değerlendirmek için çalışmalar başlatılmış, hastalarda PD-1 ve PD-L1 inhibitörlerinin kullanımını değerlendiren kontrol noktası inhibitörlerinin bu hastalık alt tiplerinde etkinliğe sahip olabileceği gösterilmiş olsa da bu konuda veriler kısıtlıdır.¹³⁵



Şekil 6. FDA onaylı KNİ tedavilerinin gelişimi, IL-2: İnterlökin 2, IFNa: İnterferon alfa, VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü, TKİ: Tirozin kinaz inhibitörü.³

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2010-2019 yılları arasında radikal ve parsiyel nefrektomi materyalleri tanı almış 80 şeffaf hücreli, 50 papiller ve 36 kromofob RHK olmak üzere 166 RHK olgusu çalışma için seçildi. Olgulara ait yaş, cinsiyet, tümör çapı, tümör yayılımı bilgileri patoloji raporlarından elde edildi. Olguların uzak metastaz ve sağkalım bilgilerine ise ÇÜTF hastane bilgi sistemi kullanılarak ulaşıldı. İmmünohistokimyasal boyama için tümörden ve mikroçevreden zengin en uygun bloklar seçildi. Kontrol grupları ve vakalara ait kesitler kullanılarak antikorların çalıştığı uygun dilüsyon oranı belirlendi.

3.2. Etik Kurul

TTU-2020-12599 protokol numaralı projemiz, 1 Kasım 2019 tarihli toplantının 93 no'lu kararı ile belirtilen yazı ile Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı.

3.3. Yöntem

Tüm olgulara ait materyallerden formaldehit solüsyonunda tespit edilerek takibe alınan ve parafine gömülü dokulardan elde edilen hematoksilen eozin(H&E) boyalı kesitler DSÖ-ISUP nükleer derece, nekroz, mikrovasküler invazyon (MVI), renal kapsül invazyonu (RKİ), perirenal yağ doku invazyonu (PRYDİ), renal pelvis invazyonu (RPİ), damar içi tümör trombüsü, sürrenal invazyonu ve lenf nodu metastazı açısından tekrar incelendi. Olguların tümünde patolojik T evresi 2016 DSÖ sınıflamasına göre yeniden değerlendirildi. Ayrıca eski raporlarda Fuhrman derecelendirme sistemine ait nükleer dereceler, DSÖ-ISUP derecelendirme sistemine göre yeniden belirlendi. PD-L1 tümöre ait parafin bloklar arasından seçilen tek bloğun tamamına uygulandı. PD-1 ve CTLA-4 için H&E boyalı preperat üzerinde, tümöre ait 0,5x0,5 cm boyutunda bir alan seçilip işaretlenerek bu alana karşılık gelen dokunun parafin bloktan kesilerek ayrılmasıyla yeni oluşturulan parafin bloklar ile immünohistokimya için kesitler elde edildi. İmmünohistokimyasal inceleme için, seçilen parafin bloklardan 5 mikron kalınlığında

kesitler dokuların dökülmemesi için pozitif şarjlı lamlara alındı. Kesitler 60°C'lik etüvde bir saat bekledikten sonra 15 dakika ksilol ile deparafinize edildi. Derecesi giderek azalan alkollerden geçirilerek hidrate edilip distile suda yıkandı. Hazırlanan kesitler PD-1(Fare Monoklonal, NAT105, 1:100 dilüsyon; Roche-Ventana), PD-L1 (Tavşan Monoklonal, SP263; 1:100 dilüsyon; Ventana), CTLA-4 (Fare Monoklonal, BSB-88, dilüsyon 1:50, BioSB) antikorları uygulandı. PD-L1 için optiview dab detection kit; PD-1 ve CTLA-4 için ultraview dab kit kullanılarak BenchMark XT marka immünohistokimya cihazında boyandı. Otomatik boyama cihazında boyanan preparatlar sıvı bazlı kapama maddesi ile kapatıldı.

Pozitif kontrol olarak PD-1 ve CTLA-4 için tonsil dokusu, PD-L1 için plasenta dokusu kullanıldı. Hazırlanan kesitler Olympus marka mikroskop kullanılarak farklı büyütmelelerde iki patolog tarafından değerlendirildi.

3.4. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

PD-L1 için tümör hücrelerinde membranöz, TİMİH'de membranöz ve sitoplazmik granüler boyanma pozitif kabul edildi. PD-1 ve CTLA-4 ile membranöz ve sitoplazmik granüler boyanma pozitif iken tümör hücrelerinde boyanma izlenmediğinden yalnızca TİMİH'lerde değerlendirme yapıldı. Her 3 belirteç, ekspresyon miktarı ve boyanma şiddetine göre 2 kategoride skorlandı.

Ekspresyon miktarı için hem tümörde hem timh'de eşik değer %1 olarak kabul edildi.

- < %1:negatif, $\geq$ %1 :pozitif olarak değerlendirildi.

Boyanma şiddeti;

- 0: boyanma yok, 1: hafif (+), 2: orta (++) ve 3: şiddetli (+++) boyanma şeklinde skorlandı.

3.5. Verilerin İstatistiksel Analizi

Verilerin analizi için SPSS v.22 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler ise frekans ve (%) şeklinde gösterildi.

Analizler sonucu "Demografik Veriler (Cinsiyet, yaş vb)" için; kategorik değişkenlerde frekans ve (%) şeklinde, sürekli değişkenlerde ise ortalama $\pm$ standart

sapma veya ortanca (minimum-maksimum) şeklinde veriler verildi. Kategorik değişkenlerin birbiri ile kıyaslanmasında ise Pearson Ki-Kare Testi kullanılarak gerekli analizler gerçekleştirildi. Sağkalım analizi için ise Kaplan-Meier ve Log Rank testleri kullanılmış olup, sonuçlar grafiksel olarak da gösterilmiştir. İstatistiki anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Klinikopatolojik Bulgular

Çalışmaya 166 olgu alınmış olup bunlardan 108'ine (% 65) radikal nefrektomi, 58'ine (% 35) parsiyel nefrektomi uygulanmıştır. Olguların 113'ü (% 68) erkek, 53'ü (% 32) kadın olup yaş ortalaması 58,4±12,8 (16-95)'dir. Tümörlerin 92'si (% 55,4) sağ böbrekte, 74'ü (% 44,6) sol böbrekte lokalizedir. 166 olgudan 80'i (% 48) şeffaf hücreli RHK, 50'si (% 30) papiller RHK, 36'sı (% 22) kromofob RHK tanısı almıştır. Şeffaf hücreli RHK'lerden 40'ı (% 50), papiller RHK'lerden 25'i (% 50) , Kromofob RHK'lardan 18'i (% 50) ileri evre (≥T2b), diğerleri düşük evre (T1a ve T1b) olarak seçilmiştir. Ortalama tümör çapı 6,3±3,6 (1-18) cm'dir.

DSÖ/ISUP nükleer derecelendirme sistemine göre olguların 8'inde (% 4,8) nükleer derece 1, 71'inde (% 42,7) nükleer derece 2, 31'inde (%18,7) nükleer derece 3, 20'sinde(% 12) nükleer derece 4'dür.

Olguların 19'una lenf nodu diseksiyonu uygulandı ve 9 (% 5,4) olguda bölgesel lenf nodu metastazı saptanmıştır. Olguların 20'sinde (% 12) uzak metastaz gelişmiş olup bunlardan 8'i (% 4,8) tanı anında(primer), 12'si (% 7,2) takip süresi boyunca(sekonder)'dir. En sık metastaz saptanan organlar; olguların 8'inde akciğer, 6'sında karaciğer, 6'sında sürrenal, 4'ünde kemik, 2'sinde plevra, 1'inde pons ve 1'inde skalpdır.

DSÖ 2016 TNM sınıflamasına göre olguların 42'si (% 25,3) T1a, 41'i (% 24,7) T1b, 10'u (% 6) T2b, 61'i (% 36,7) T3a, 1'i (% 0,6) T3c, 11'i (% 6,6) T4 olarak değerlendirilmiştir.

Olguların 5'inde (% 3) sarkomatoid diferansiasyon, 2'sinde (% 1,2) rabdoid diferansiasyon izlenmiştir. Olguların 36'sında(% 21,6) nekroz, 45'inde (% 27,1) renal kapsül invazyonu, 42'sinde (% 25,3) renal pelvis invazyonu, 42'sinde (% 25,3) perinefritik yağ dokusu invazyonu, 28'inde (% 16,9) damar içi tümör trombüsü ve 2'sinde (% 1,2) sürrenal invazyonu mevcuttur.

Tablo 7. Klinikopatolojik bulgular

	Toplam		Düşük Evre		İleri Evre	
	n	%	n	%	n	%
Mortalite						
Yok	121	72,9	75	91,6	45	54,2
Var	45	27,1	7	8,4	38	45,8
Metastaz						
Yok	146	88,0	83	100,0	63	75,9
Var	20	12,0	0	0,0	20	24,1
Primer Metastaz						
Yok	158	95,2	83	100,0	75	90,4
Var	8	4,8	0	0,0	8	9,6
Sekonder Metastaz						
Yok	154	92,8	83	100,0	71	85,5
Var	12	7,2	0	0,0	12	14,5
Evre						
1(1a+1b)	83	50,0	83	100,0	0	0,0
2(2b)	10	6,0	0	0,0	10	12,0
3	62	37,3	0	0,0	62	74,7
4	11	6,6	0	0,0	11	13,3
Nükleer Derece						
Yok	36	21,7	18	21,7	18	21,7
1	8	4,8	8	9,6	0	0,0
2	71	42,8	47	56,6	24	28,9
3	31	18,7	8	9,6	23	27,7
4	20	12,0	2	2,4	18	21,7

4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular

Tablo 8. Genel sonuçlar

	BOYANMA ÖZELLİKLERİ	n	%
TPD-L1	Pozitif	49	29,5
	Negatif	117	70,5
	Toplam	166	100,0
	Pozitif	60	36,1
TİMİH-PD-L1	Negatif	106	63,9
	Toplam	166	100,0
	Pozitif	34	20,5
	Negatif	132	79,5
PD-1	Toplam	166	100,0
	Pozitif	55	33,1
	Negatif	111	66,9
	Toplam	166	100,0

Eşik değer %1 kabul edildiğinde çalışmaya dahil edilen 166 olgu'nun 49'unda (%29,5) tümörde PD-L1, 60'ında (%36,1) TİMİH'de PD-L1, 34'ünde (%20,5) PD-1, 55'inde (%33,1) CTLA-4 pozitif sonuç vermiştir.

Tablo 9. Evre ile PD-1, PD-L1 ve CTLA-4 ekspresyonlarının karşılaştırması

			EVRE		X ²	P
			Düşük Evre	İleri Evre		
TPD-L1	Pozitif (+)	Sayı	22	27	0.724	0.395
		Toplam	13,3%	16,3%		
	Negatif (-)	Sayı	61	56		
		Toplam	36,7%	33,7%		
TİMİH-PD-L1	Pozitif (+)	Sayı	28	32	0.418	0.518
		Toplam	16,9%	19,3%		
	Negatif (-)	Sayı	55	51		
		Toplam	33,1%	30,7%		
PD-1	Pozitif (+)	Sayı	16	18	0.148	0.701
		Toplam	9,6%	10,8%		
	Negatif (-)	Sayı	67	65		
		Toplam	40,4%	39,2%		
CTLA-4	Pozitif (+)	Sayı	26	29	0.245	0.621
		Toplam	15,7%	17,5%		
	Negatif (-)	Sayı	57	54		
		Toplam	34,3%	32,5%		
Toplam		Sayı	83	83		
		Toplam	50,0%	50,0%		

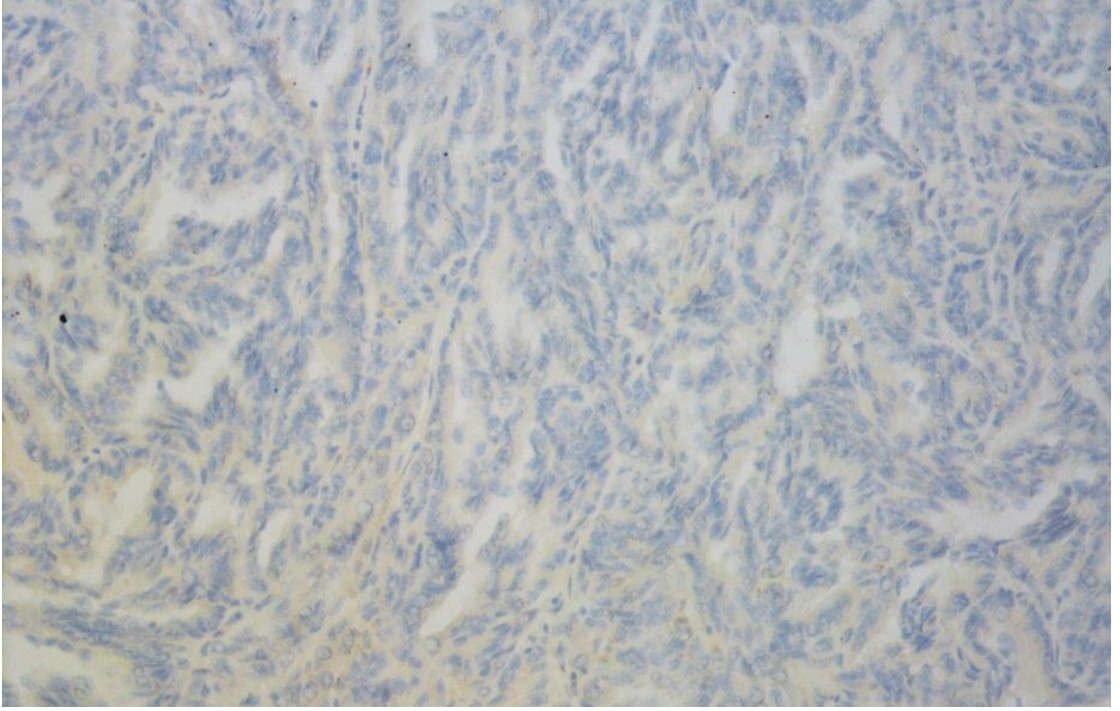
“TPD-L1, TİMİH-PD-L1, PD-1 ve CTLA-4 ekspresyonu” değişkenleri ile “Evre” değişkenleri arasında yapılan çapraz tablolar ve Ki-Kare Testi sonucuna göre; bu değişkenler arasında $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 10. RHK tiplerine göre tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyon sonuçları

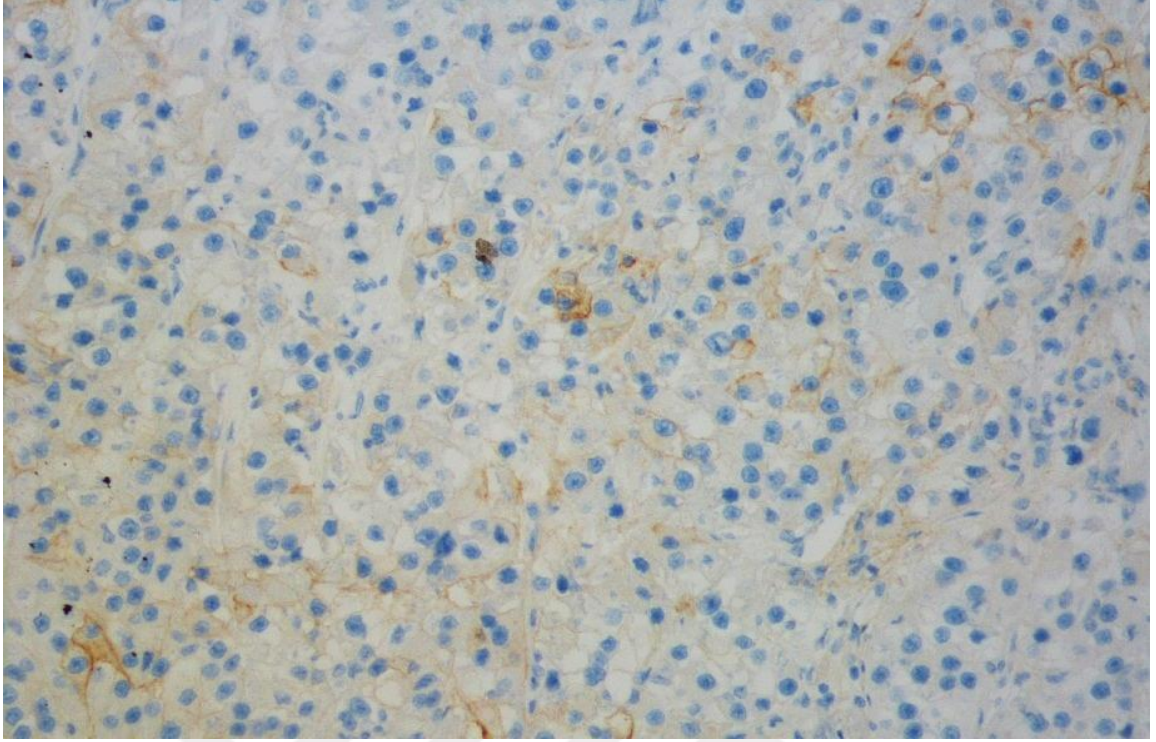
			TPD-L1 Boyanma Durumu		Toplam	X ²	p
			Pozitif	Negatif			
RHK Tipi	Şeffaf Hücreli	Sayı	13	67	80	13.067	0.001*
		Toplam	7,8%	40,4%	48,2%		
	Papiller	Sayı	21	29	50		
		Toplam	12,7%	17,5%	30,1%		
	Kromofob	Sayı	15	21	36		
		Toplam	9,0%	12,7%	21,7%		
Toplam		Sayı	49	117	166		
		Toplam	29,5%	70,5%	100,0%		

RHK tiplerinin TPD-L1 boyanma durumuna göre dağılımlarına bakıldığında, şeffaf hücreli RHK’lerde 13 olgu(% 16.3), papiller RHK’lerde 21 olgu(% 42) ve kromofob RHK’lerde 15 olgu(% 41.7) pozitif boyanma göstermiştir. “TPD-L1 ekspresyonu değişkeni ile “RHK Tipi” değişkenleri arasında yapılan çapraz tablolar ve

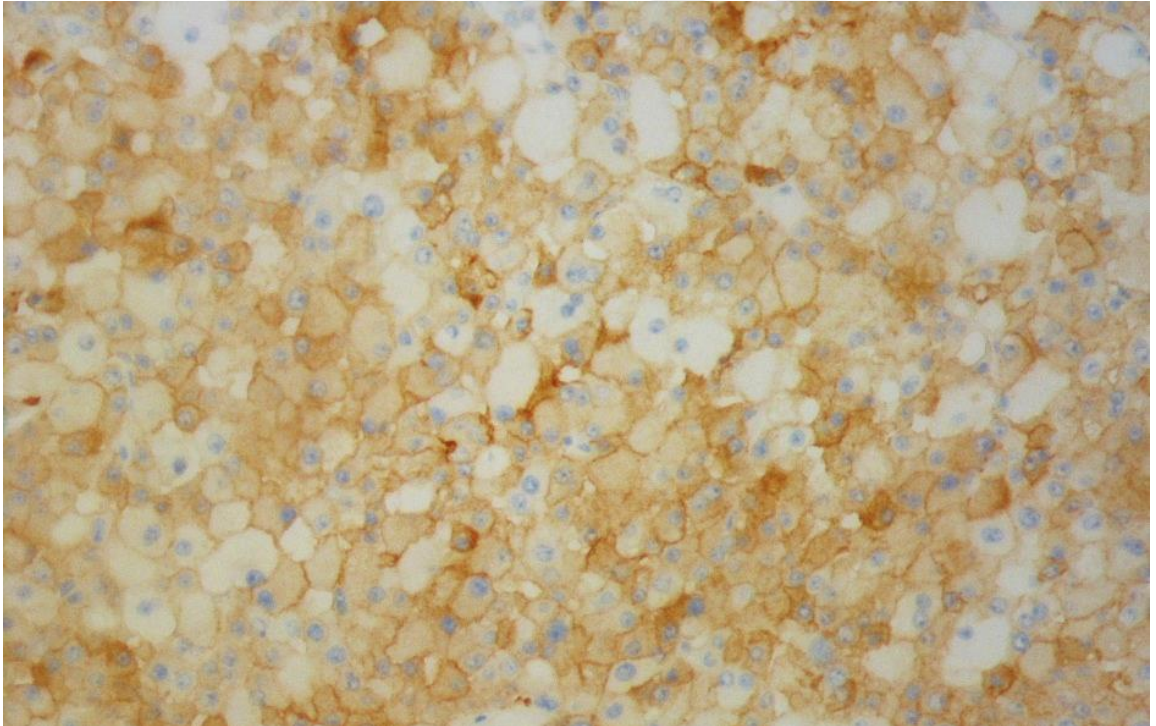
Ki-Kare Testleri gerçekleştirilmiş, $p<0.05$ anlamlılık düzeyinde istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu aşamadan sonra farkın bulunmuş olduğu grupta, farktan sorumlu grup veya grupların bulunması amacı ile gruplar, analize ikişerli olarak dahil edilmiş ve analizler gerçekleştirilmiştir. Bu analiz sonuçlarına göre; TPD-L1 ekspresyonunda farktan sorumlu grup diğerlerine göre ekspresyon oranı daha düşük olan şeffaf hücreli RHK olarak belirlenmiştir.



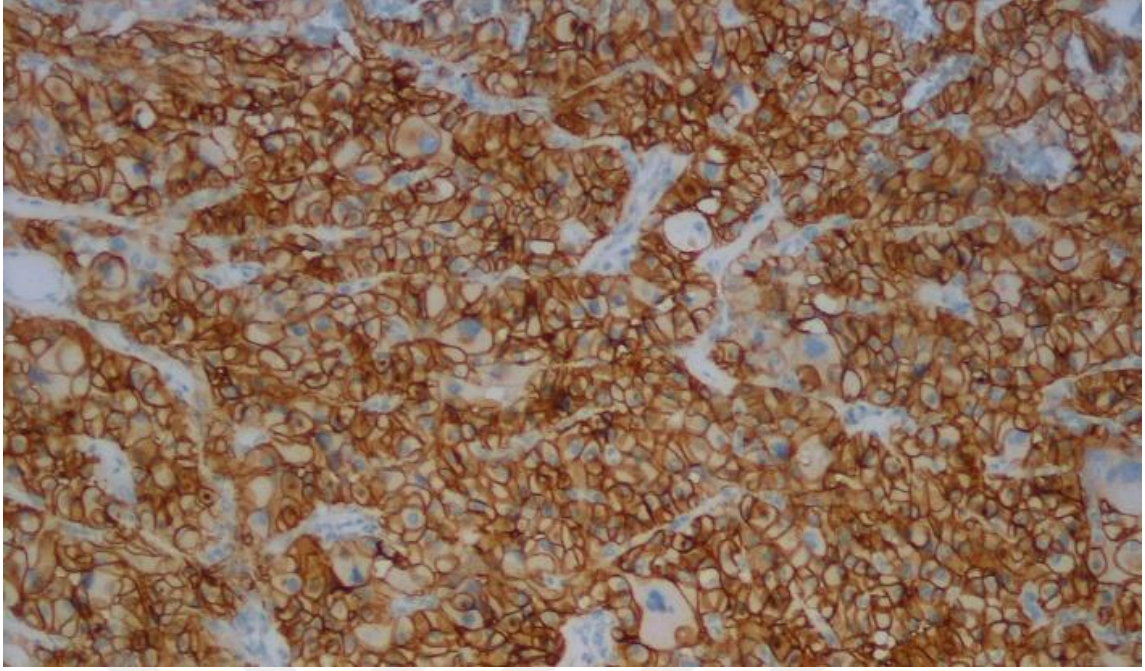
Resim 9. Tümör hücrelerinde PD-L1 negatifliği x200



Resim 10. Tümör hücrelerinde 1 pozitif (+) PD-L1 x200



Resim 11. Tümör hücrelerinde 2 pozitif (++) PD-L1 x200

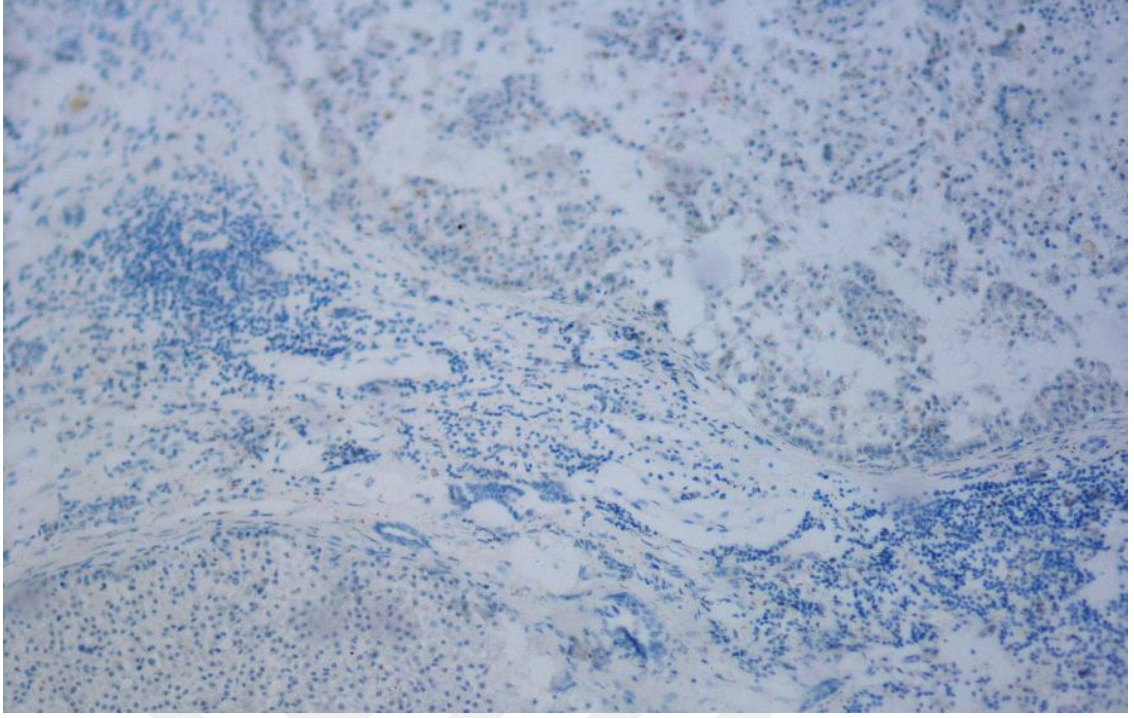


Resim 12. Tümör hücrelerinde 3 pozitif (+++) PD-L1 ekspresyonu x200

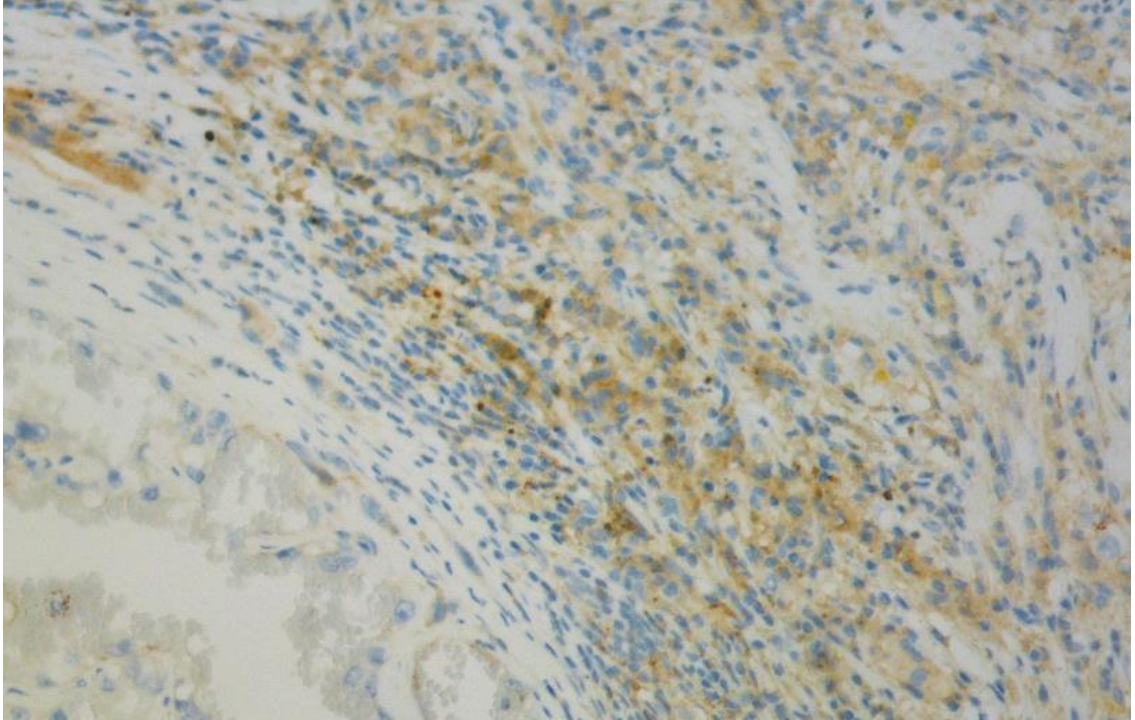
Tablo 11. RHK tiplerine göre TİMİH’de PD-L1 ekspresyonu

			TİMİH-PD-L1 Boyanma Durumu		Toplam	X ²	p
			Pozitif	Negatif			
RHK Tipi	Şeffaf	Sayı	34	46	80	7.640	0.022*
		Toplam	20,5%	27,7%	48,2%		
	Papiller	Sayı	20	30	50		
		Toplam	12,0%	18,1%	30,1%		
	Kromofob	Sayı	6	30	36		
		Toplam	3,6%	18,1%	21,7%		
Toplam		Sayı	60	106	166		
		Toplam	36,1%	63,9%	100,0%		

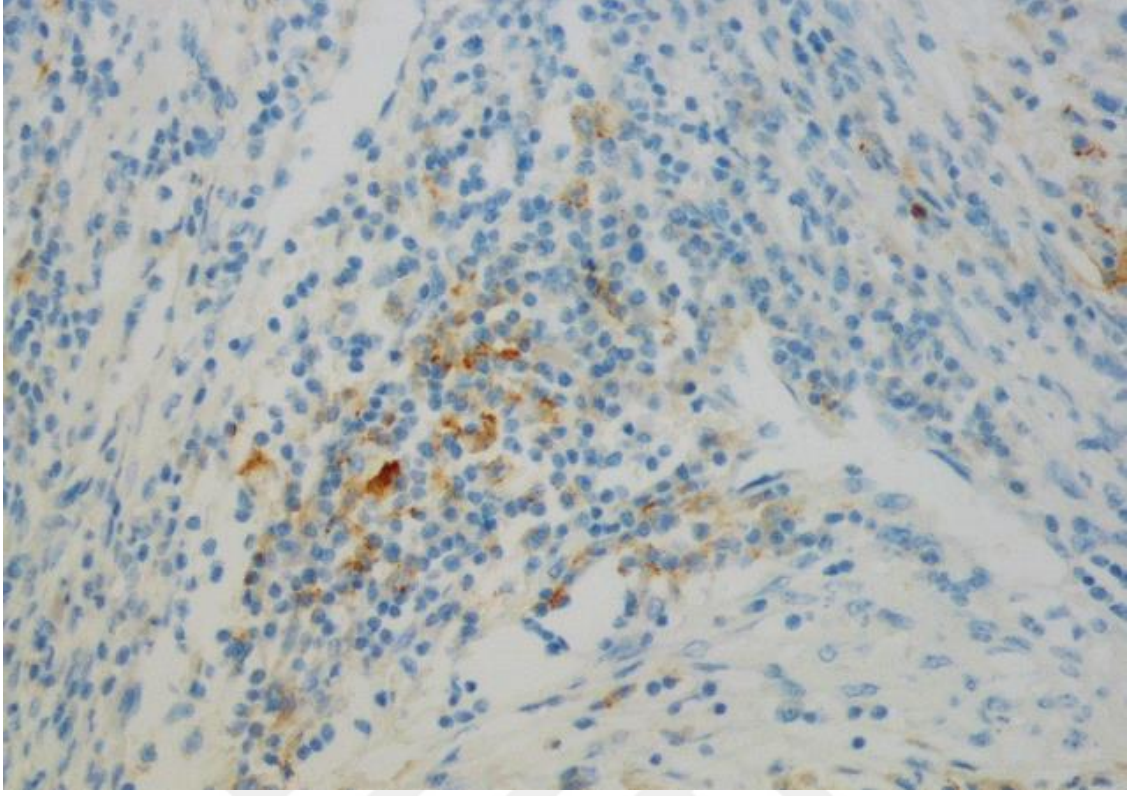
RHK tiplerinin TİMİH-PD-L1 ekspresyonuna göre dağılımlarına bakıldığında şeffaf hücreli RHK’lerde 34 olgu (% 42.5), Papiller RHK’lerde 20 olgu (% 40) ve Kromofob RHK’lerde 6 olgu (% 16.7) pozitif boyanma göstermiştir. “TİMİH-PD-L1 ekspresyonu değişkeni ile “RHK Tipi” değişkenleri arasında yapılan çapraz tablolar ve Ki-Kare testleri gerçekleştirilmiş, $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu aşamadan sonra farkın bulunmuş olduğu grupta, farktan sorumlu grup veya grupların bulunması amacı ile gruplar, analize ikiye bölünmüş ve analizler gerçekleştirilmiştir. Bu analiz sonuçlarına göre; TİMİH-PD-L1 ekspresyonunda farktan sorumlu grup diğerlerine göre ekspresyon oranı daha düşük olan kromofob RHK olarak belirlenmiştir.



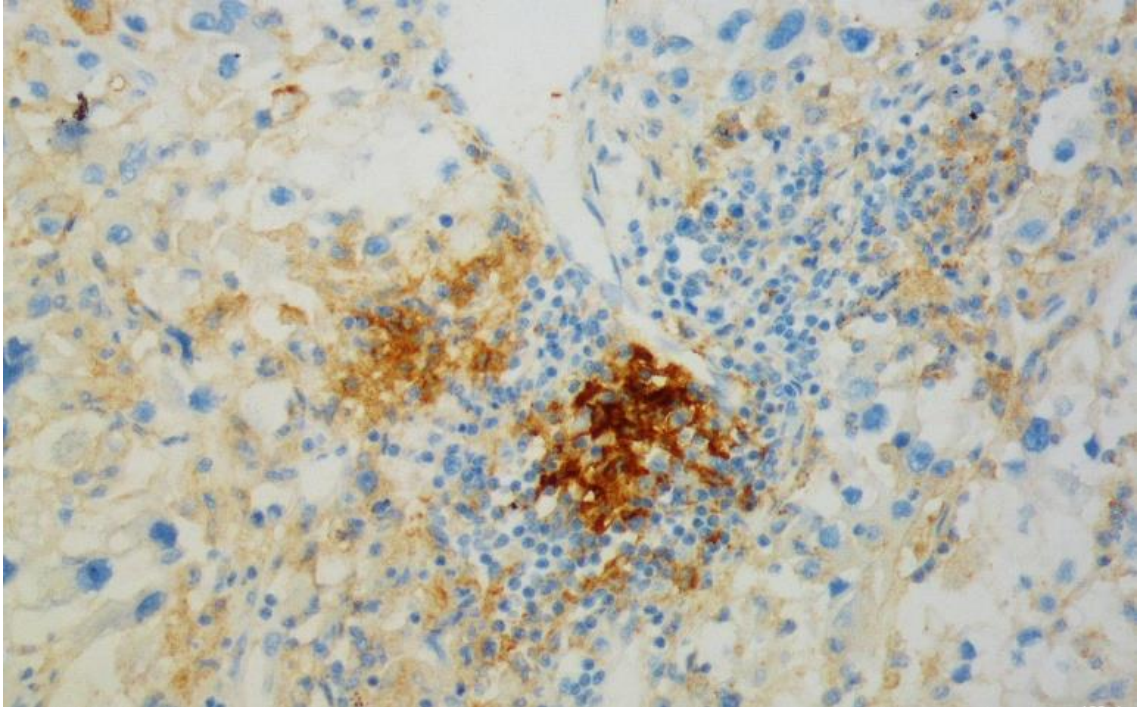
Resim 13. TİMİH'de PD-L1 negatifliği x100



Resim 14. TİMİH'de 1 pozitif(+) PD-L1 x200



Resim 15. TİMİH’de 2 pozitif(++) PD-L1 ekspresyonu, x200

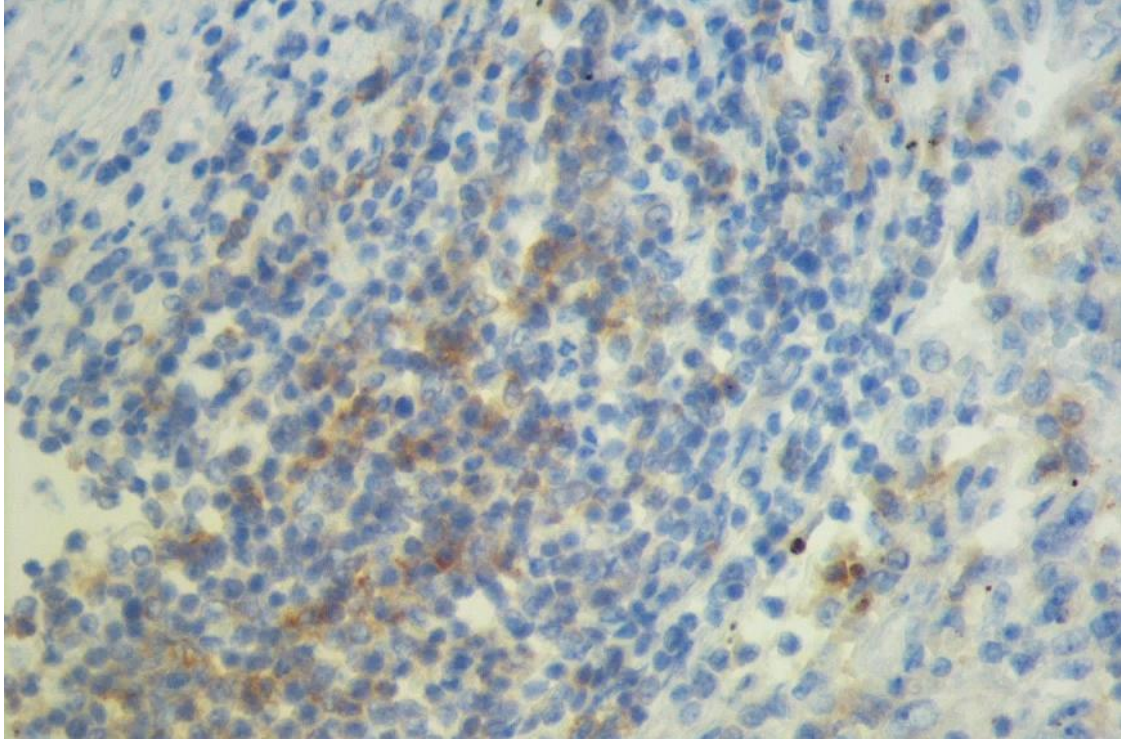


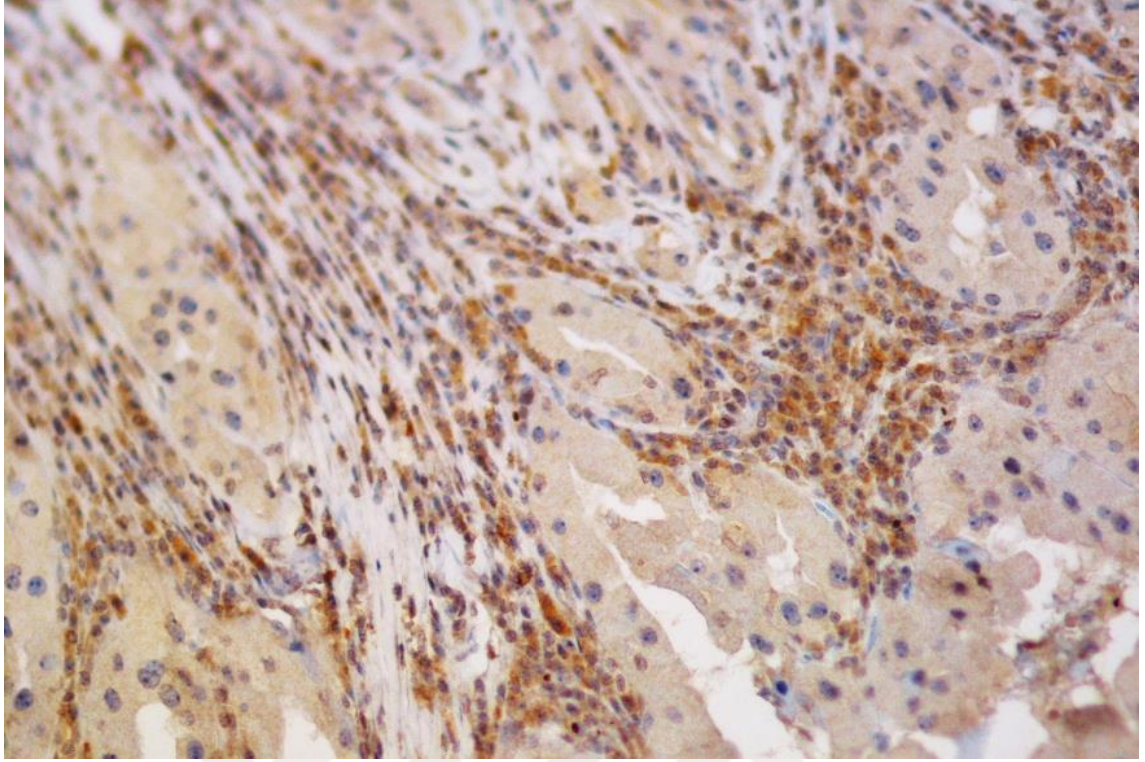
Resim 16. TİMİH’de 3 pozitif (+++) PD-L1 ekspresyonu x400

Tablo 12. RHK tiplerine göre TİMİH’de PD-1 ekspresyonu

			PD-1 Boyanma Durumu		Toplam	X ²	p
			Pozitif	Negatif			
RHK Tipi	Şeffaf Hücreli	Sayı	16	64	80	1.907	0.385
		Toplam	9,6%	38,6%	48,2%		
	Papiller	Sayı	13	37	50		
		Toplam	7,8%	22,3%	30,1%		
	Kromofob	Sayı	5	31	36		
		Toplam	3,0%	18,7%	21,7%		
Toplam	Sayı		34	132	166		
	Toplam		20,5%	79,5%	100,0%		

RHK tiplerinin PD-1 ekspresyonuna göre dağılımlarına bakıldığında, şeffaf hücreli RHK’lerde 16 olgu (% 20), papiller RHK’lerde 13 olgu (% 26) ve kromofob RHK’lerde 5 olgu (% 13.9) pozitif boyanma göstermiştir. “PD-1 ekspresyonu değişkeni ile “RHK Tipi” değişkenleri arasında yapılan çapraz tablolar ve Ki-Kare testleri gerçekleştirilmiş, $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

**Resim 17. TİMİH’de 1 pozitif(+) PD-1 ekspresyonu, x400**



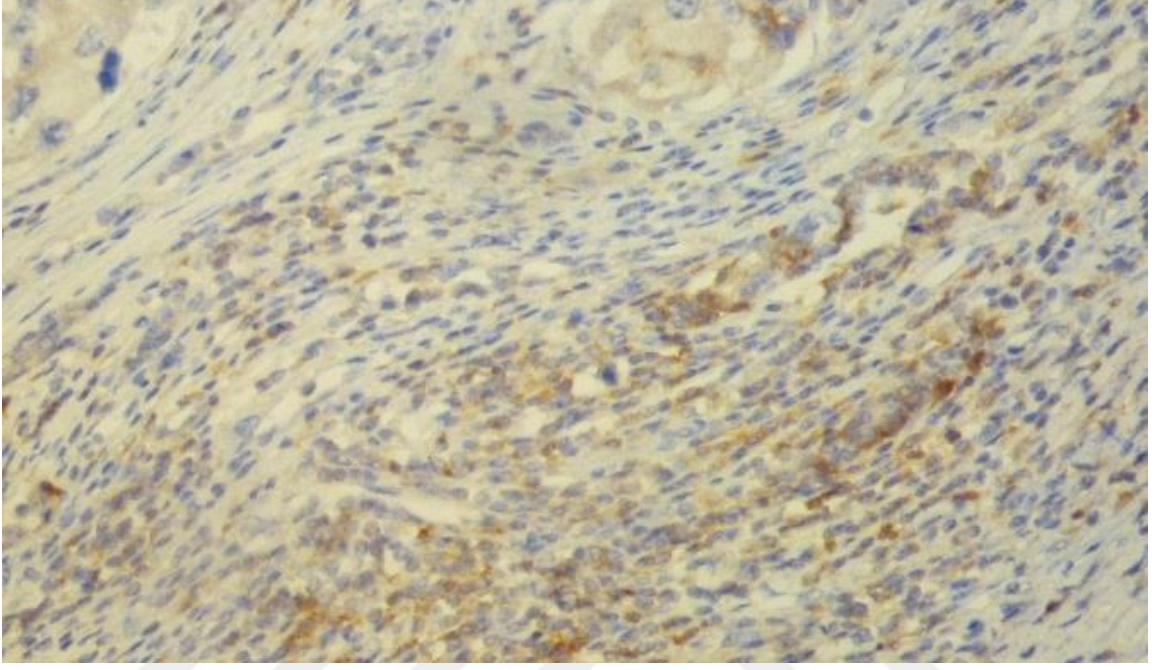
Resim 18. T1MH’de 2 pozitif(++) PD-1 ekspresyonu, x100

Tablo 13. RHK tiplerine göre T1MH’de CTLA-4 ekspresyonu

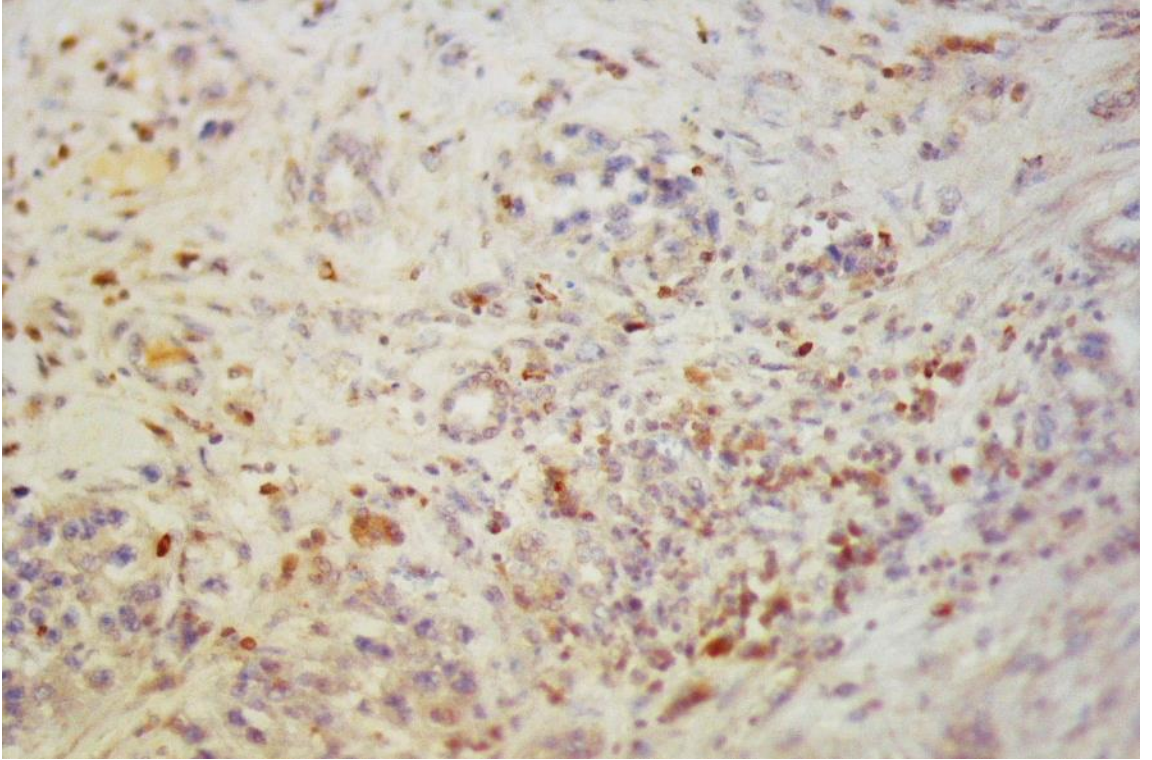
			CTLA-4 Boyanma Durumu		Toplam	X ²	p
			Pozitif	Negatif			
RHK Tipi	Şeffaf	Sayı	22	58	80	15.379	<0.001*
		Toplam	13,3%	34,9%	48,2%		
	Papiller	Sayı	27	23	50		
		Toplam	16,3%	13,9%	30,1%		
	Kromofob	Sayı	6	30	36		
		Toplam	3,6%	18,1%	21,7%		
Toplam	Sayı	55	111	166			
	Toplam	33,1%	66,9%	100,0%			

RHK tiplerinin CTLA-4 ekspresyonuna göre dağılımlarına bakıldığında, şeffaf hücreli RHK’lerde 22 olgu (% 27.5), Papiller RHK’lerde 27 olgu (% 54) ve Kromofob RHK’lerde 6 olgu (% 16.7) pozitif boyanma göstermiştir. “CTLA-4 ekspresyonu değişkeni ile “RHK Tipi” değişkenleri arasında yapılan çapraz tablolar ile Ki-Kare testleri gerçekleştirilmiş, $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu aşamadan sonra farkın bulunmuş olduğu grupta, farktan sorumlu grup veya grupların bulunması amacı ile gruplar, analize ikiyeşerli olarak dahil edilmiş ve analizler gerçekleştirilmiştir. Bu analiz sonuçlarına göre; T1MH-PD-L1 ekspresyonunda farktan sorumlu grup diğerlerine göre ekspresyon oranı daha yüksek olan papiller RHK

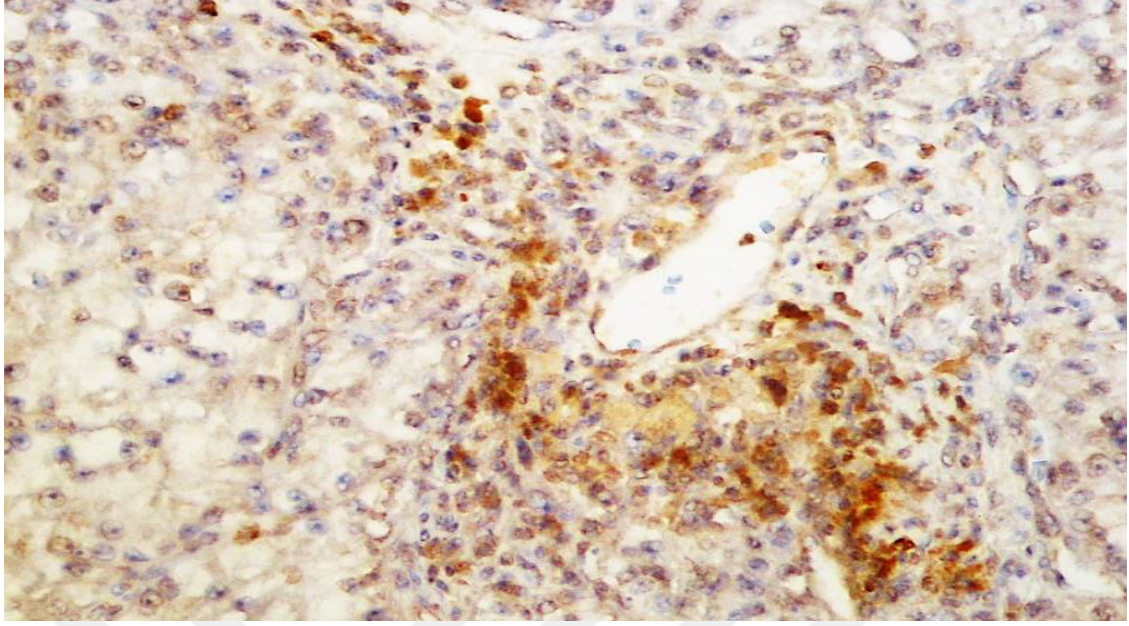
olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak TİMİH CTLA-4 oranı hastalık gruplarına göre değerlendirildiğinde papiller RHK’de diğerlerine göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır.



Resim 19. TİMİH’de 1 pozitif(+) CTLA-4 ekspresyonu x200



Resim 20. TİMİH’de 2 pozitif (++) CTLA-4 ekspresyonu x400



Resim 21. TİMİH'de 3 pozitif (+++) CTLA-4 ekspresyonu, x200

Tablo 14. Şeffaf hücreli RHK'de ekspresyonların evreye göre karşılaştırılması

		EVRE			X ²	P	
		Düşük Evre	İleri Evre	Toplam			
TPD-L1	Pozitif (+)	Sayı	2	11	13	7.440	0.006*
		Toplam	2,5%	13,8%	16,3%		
	Negatif (-)	Sayı	38	29	67		
		Toplam	47,5%	36,3%	83,8%		
Toplam		Sayı	40	40	80		
		Toplam	50,0%	50,0%	100,0%		
TİMİH-PD-L1	Pozitif (+)	Sayı	14	20	34	1.841	0.175
		Toplam	17,5%	25,0%	42,5%		
	Negatif (-)	Sayı	26	20	46		
		Toplam	32,5%	25,0%	57,5%		
Toplam		Sayı	40	40	80		
		Toplam	50,0%	50,0%	100,0%		
PD-1	Pozitif (+)	Sayı	7	9	16	0.313	0.576
		Toplam	8,8%	11,3%	20,0%		
	Negatif (-)	Sayı	33	31	64		
		Toplam	41,3%	38,8%	80,0%		
Toplam		Sayı	40	40	80		
		Toplam	50,0%	50,0%	100,0%		
CTLA-4	Pozitif (+)	Sayı	8	14	22	2.257	0.133
		Toplam	10,0%	17,5%	27,5%		
	Negatif (-)	Sayı	32	26	58		
		Toplam	40,0%	32,5%	72,5%		
Toplam		Sayı	40	40	80		
		Toplam	50,0%	50,0%	100,0%		

Şeffaf hücreli RHK olguları seçilerek analize dahil edilmiş olup, “TİMİH-PD-L1, PD-1 ve CTLA-4 ekspresyonu” değişkenleri ile “Evre” değişkenleri arasında yapılan çapraz tablolar ve Ki-Kare Testi sonucuna göre; bu değişkenler arasında $p<0.05$ anlamlılık düzeyinde istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. TPD-L1 ekspresyonu değişkeni ile “Evre” değişkeni arasında $p<0.05$ anlamlılık düzeyinde istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0.006$). Şeffaf hücreli RHK’de TPD-L1 pozitif olanlarda, ileri evre olan olguların sayısı düşük evredeki olguların sayısına göre istatistiki olarak anlamlı biçimde daha fazladır.

Tablo 15. Papiller RHK’de ekspresyonların evreye göre karşılaştırılması

			EVRE		Toplam	X ²	p
			Düşük Evre	İleri Evre			
TPD-L1	Pozitif (+)	Sayı	11	10	21	0.082	0.774
		Toplam	22,0%	20,0%	42,0%		
	Negatif (-)	Sayı	14	15	29		
		Toplam	28,0%	30,0%	58,0%		
Toplam		Sayı	25	25	50		
		Toplam	50,0%	50,0%	100,0%		
TİMİH-PD-L1	Pozitif (+)	Sayı	11	9	20	0.333	0.564
		Toplam	22,0%	18,0%	40,0%		
	Negatif (-)	Sayı	14	16	30		
		Toplam	28,0%	32,0%	60,0%		
Toplam		Sayı	25	25	50		
		Toplam	50,0%	50,0%	100,0%		
PD-1	Pozitif (+)	Sayı	5	8	13	0.936	0.333
		Toplam	10,0%	16,0%	26,0%		
	Negatif (-)	Sayı	20	17	37		
		Toplam	40,0%	34,0%	74,0%		
Toplam		Sayı	25	25	50		
		Toplam	50,0%	50,0%	100,0%		
CTLA-4	Pozitif (+)	Sayı	14	13	27	0.081	0.777
		Toplam	28,0%	26,0%	54,0%		
	Negatif (-)	Sayı	11	12	23		
		Toplam	22,0%	24,0%	46,0%		
Toplam		Sayı	25	25	50		
		Toplam	50,0%	50,0%	100,0%		

Papiller RHK olguları seçilerek analize dahil edilmiş olup, “TPD-L1, TİMİH-PD-L1, PD-1 ve CTLA-4 ekspresyonu” değişkenleri ile “Evre” değişkenleri arasında yapılan çapraz tablolar ve Ki-Kare Testi sonucuna göre; bu değişkenler arasında $p<0.05$ anlamlılık düzeyinde istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 16. Kromofob RHK’de ekspresyonların evreye göre karşılaştırılması

		EVRE			Toplam	X ²	p
		Düşük Evre	İleri Evre				
TPD-L1	Pozitif (+)	Sayı	9	6	15	1.029	0.310
		Toplam	25,0%	16,7%	41,7%		
	Negatif (-)	Sayı	9	12	21		
		Toplam	25,0%	33,3%	58,3%		
Toplam		Sayı	18	18	36		
		Toplam	50,0%	50,0%	100,0%		
TİMİH-PD-L1	Pozitif (+)	Sayı	3	3	6	0.000	1.000
		Toplam	8,3%	8,3%	16,7%		
	Negatif (-)	Sayı	15	15	30		
		Toplam	41,7%	41,7%	83,3%		
Toplam		Sayı	18	18	36		
		Toplam	50,0%	50,0%	100,0%		
PD-1	Pozitif (+)	Sayı	4	1	5	2.090	0.148
		Toplam	11,1%	2,8%	13,9%		
	Negatif (-)	Sayı	14	17	31		
		Toplam	38,9%	47,2%	86,1%		
Toplam		Sayı	18	18	36		
		Toplam	50,0%	50,0%	100,0%		
CTLA-4	Pozitif (+)	Sayı	4	2	6	0.800	0.371
		Toplam	11,1%	5,6%	16,7%		
	Negatif (-)	Sayı	14	16	30		
		Toplam	38,9%	44,4%	83,3%		
Toplam		Sayı	18	18	36		
		Toplam	50,0%	50,0%	100,0%		

Kromofob RHK olguları seçilerek analize dahil edilmiş olup, “TPD-L1, TİMİH-PD-L1, PD-1 ve CTLA-4 ekspresyonu” değişkenleri ile “evre” değişkenleri arasında yapılan çapraz tablolar ve Ki-Kare Testi sonucuna göre; bu değişkenler arasında $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 17. TPD-L1, TİMİH-PD-L1, PD-1, CTLA-4 ekspresyonlarının nükleer derece ile karşılaştırılması

			Nükleer Derece		Toplam	X ²	P
			Nükleer derece 1 ve 2	Nükleer derece 3 ve 4			
TPD-L1	Pozitif (+)	Sayı	18	16	34	1.183	0.277
		Toplam	13,8%	12,3%	26,2%		
	Negatif (-)	Sayı	61	35	96		
		Toplam	46,9%	26,9%	73,8%		
Toplam		Sayı	79	51	130		
		Toplam	60,8%	39,2%	100,0%		
TİMİH-PD-L1	Pozitif (+)	Sayı	23	31	54	12.801	0.001*
		Toplam	17,7%	23,8%	41,5%		
	Negatif (-)	Sayı	56	20	76		
		Toplam	43,1%	15,4%	58,5%		

Tablo 17'nin devamı

Toplam		Sayı	79	51	130	0.353	0.552
		Toplam	60,8%	39,2%	100,0%		
PD-1	Pozitif (+)	Sayı	19	10	29		
		Toplam	14,6%	7,7%	22,3%		
	Negatif (-)	Sayı	60	41	101		
		Toplam	46,2%	31,5%	77,7%		
Toplam		Sayı	79	51	130		
		Toplam	60,8%	39,2%	100,0%		
CTLA-4	Pozitif (+)	Sayı	31	18	49	0.206	0.650
		Toplam	23,8%	13,8%	37,7%		
	Negatif (-)	Sayı	48	33	81		
		Toplam	36,9%	25,4%	62,3%		
Toplam		Sayı	79	51	130		
		Toplam	60,8%	39,2%	100,0%		

“TPD-L1, PD-1 ve CTLA-4 ekspresyonu ” değişkenleri ile “nükleer derece” değişkenleri arasında yapılan çapraz tablolar ve Ki-Kare Testi sonucuna göre; bu değişkenler arasında $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. TİM-H-PD-L1 ekspresyonu değişkeni ile “nükleer derece” değişkenleri arasında yapılan çapraz tablolar ve Ki-Kare Testi sonucuna göre; bu değişkenler arasında $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p = 0.001^*$). Sonuç olarak, TİM-H-PD-L1 negatif olan hastalarda, nükleer derecesi 1 ve 2 olan hastaların sayısı nükleer derecesi 3 ve 4 olan hastaların sayısına göre istatistiki olarak anlamlı biçimde daha fazladır.

Tablo 18. TPD-L1 ekspresyonunun klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi

		Perinefritik Yağ doku İnvazyonu		Toplam	X ²	p	
		VAR	YOK				
TPD-L1	Pozitif (+)	Sayı	17	10	27	2.446	0.118
		Toplam	20,5%	12,0%	32,5%		
	Negatif (-)	Sayı	25	31	56		
		Toplam	30,1%	37,3%	67,5%		
Toplam		Sayı	42	41	83		
		Toplam	50,6%	49,4%	100,0%		
		Renal Kapsül İnvazyonu		Toplam	X ²	P	
		VAR	YOK				
TPD-L1	Pozitif (+)	Sayı	12	15	27	0.029	0.865
		Toplam	14,5%	18,1%	32,5%		
	Negatif (-)	Sayı	26	30	56		
		Toplam	31,3%	36,1%	67,5%		
Toplam		Sayı	38	45	83		
		Toplam	45,8%	54,2%	100,0%		

Tablo 18'in devamı

			Renal Pelvis İnvazyonu		Toplam	X ²	P
			VAR	YOK			
TPD-L1	Pozitif (+)	Sayı	13	14	27	0.096	0.756
		Toplam	15,7%	16,9%	32,5%		
	Negatif (-)	Sayı	29	27	56		
		Toplam	34,9%	32,5%	67,5%		
Toplam		Sayı	42	41	83		
		Toplam	50,6%	49,4%	100,0%		
			Sürrenal İnvazyon		Toplam	X ²	P
			VAR	YOK			
TPD-L1	Pozitif (+)	Sayı	2	25	27	4.251	0.063
		Toplam	2,4%	30,1%	32,5%		
	Negatif (-)	Sayı	0	56	56		
		Toplam	0,0%	67,5%	67,5%		
Toplam		Sayı	2	81	83		
		Toplam	2,4%	97,6%	100,0%		
			Damar İçi Trombüs		Toplam	X ²	P
			VAR	YOK			
TPD-L1	Pozitif (+)	Sayı	10	17	27	0.195	0.659
		Toplam	12,0%	20,5%	32,5%		
	Negatif (-)	Sayı	18	38	56		
		Toplam	21,7%	45,8%	67,5%		
Toplam		Sayı	28	55	83		
		Toplam	33,7%	66,3%	100,0%		
			Metastaz		Toplam	X ²	P
			VAR	YOK			
TPD-L1	Pozitif (+)	Sayı	10	39	49	4,585	0.032*
		Toplam	6,0%	23,5%	29,5%		
	Negatif (-)	Sayı	10	107	117		
		Toplam	6,0%	64,5%	70,5%		
Toplam		Sayı	20	146	166		
		Toplam	12,0%	88,0%	100,0%		
			Nekroz		Toplam	X ²	P
			VAR	YOK			
TPD-L1	Pozitif (+)	Sayı	13	36	49	0.960	0.327
		Toplam	7,8%	21,7%	29,5%		
	Negatif (-)	Sayı	23	94	117		
		Toplam	13,9%	56,6%	70,5%		
Toplam		Sayı	36	130	166		
		Toplam	21,7%	78,3%	100,0%		

“Perinefritik invazyon, renal kapsül invazyonu, renal pelvis invazyonu, sürrenal invazyonu, damar içi trombüs ve nekroz” değişkenleri ile “TPD-L1 ekspresyonu” değişkenleri arasında yapılan çapraz tablolar ve Ki-Kare Testi sonucuna göre; bu değişkenler arasında $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

“Metastaz değişkeni ile TPD-L1 ekspresyonu değişkeni arasında yapılan çapraz tablolar ve Ki-Kare Testi sonucuna göre; bu değişkenler arasında $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p = 0.032$). Sonuç olarak, TPD-L1 pozitif olan hastalarda, metastatik olguların sayısı metastatik olmayan olguların sayısına göre istatistiki olarak anlamlı biçimde daha fazladır.

Tablo 19. TİMİH-PD-L1 ekspresyonlarının klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi

			Perinefritik Yağ Doku İnvazyonu		Toplam	X ²	P
			VAR	YOK			
TİMİH-PD-L1	Pozitif (+)	Sayı	22	10	32	6.861	0.009*
		Toplam	26,5%	12,0%	38,6%		
	Negatif (-)	Sayı	20	31	51		
		Toplam	24,1%	37,3%	61,4%		
Toplam		Sayı	42	41	83		
		Toplam	50,6%	49,4%	100,0%		
			Renal Kapsül İnvazyonu		Toplam	X ²	P
			VAR	YOK			
TİMİH-PD-L1	Pozitif (+)	Sayı	16	16	32	0.373	0.541
		Toplam	19,3%	19,3%	38,6%		
	Negatif (-)	Sayı	22	29	51		
		Toplam	26,5%	34,9%	61,4%		
Toplam		Sayı	38	45	83		
		Toplam	45,8%	54,2%	100,0%		
			Renal Pelvis İnvazyonu		Toplam	X ²	P
			VAR	YOK			
TİMİH-PD-L1	Pozitif (+)	Sayı	20	12	32	2.949	0.086
		Toplam	24,1%	14,5%	38,6%		
	Negatif (-)	Sayı	22	29	51		
		Toplam	26,5%	34,9%	61,4%		
Toplam		Sayı	42	41	83		
		Toplam	50,6%	49,4%	100,0%		
			Sürrenal İnvazyon		Toplam	X ²	P
			VAR	YOK			
TİMİH-PD-L1	Pozitif (+)	Sayı	2	30	32	3.266	0.071
		Toplam	2,4%	36,1%	38,6%		
	Negatif (-)	Sayı	0	51	51		
		Toplam	0,0%	61,4%	61,4%		
Toplam		Sayı	2	81	83		
		Toplam	2,4%	97,6%	100,0%		
			Damar içi Trombüs		Toplam	X ²	P
			VAR	YOK			
TİMİH-PD-L1	Pozitif (+)	Sayı	12	20	32	0.330	0.566
		Toplam	14,5%	24,1%	38,6%		
	Negatif (-)	Sayı	16	35	51		
		Toplam	19,3%	42,2%	61,4%		
Toplam		Sayı	28	55	83		
		Toplam	33,7%	66,3%	100,0%		

Tablo 19'un devamı

			Nekroz		Toplam	X ²	P
			VAR	YOK			
TİMİH- PD-L1	Pozitif (+)	Sayı	19	41	60	5.510	0.019*
		Toplam	11,4%	24,7%	36,1%		
	Negatif (-)	Sayı	17	89	106		
		Toplam	10,2%	53,6%	63,9%		
Toplam		Sayı	36	130	166		
		Toplam	21,7%	78,3%	100,0%		
			Metastaz		Toplam	X ²	P
			VAR	YOK			
TİMİH- PD-L1	Pozitif (+)	Sayı	11	49	60	3.503	0.061
		Toplam	6,6%	29,5%	36,1%		
	Negatif (-)	Sayı	9	97	106		
		Toplam	5,4%	58,4%	63,9%		
Toplam		Sayı	36	20	146		
		Toplam	21,7%	12,0%	88,0%		

“Renal kapsül invazyonu, renal pelvis invazyonu, sürrenal invazyonu ve damar içi trombus” değişkenleri ile “TİMİH-PD-L1 ekspresyonu” değişkeni arasında yapılan çapraz tablolar ve Ki-Kare Testi sonucuna göre; bu değişkenler arasında $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Perinefritik yağ doku invazyonu ve nekroz değişkenleri ile TİMİH-PD-L1 ekspresyonu değişkeni arasında yapılan çapraz tablolar ve Ki-Kare Testi sonucuna göre; bu değişkenler arasında $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p = 0.009$). Sonuç olarak, TİMİH-PD-L1 pozitif olan hastalarda, perinefritik yağ doku invazyonu ve nekroz olan olguların sayısı olmayan olguların sayısına göre istatistiki olarak anlamlı biçimde daha fazladır.

Tablo 20. TİMİH’de PD-1 ekspresyonunun klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi

			Perinefritik Yağ Doku İnvazyonu		Toplam	X ²	p
			VAR	YOK			
PD-1	Pozitif (+)	Sayı	8	10	18	0.349	0.555
		Toplam	9,6%	12,0%	21,7%		
	Negatif (-)	Sayı	34	31	65		
		Toplam	41,0%	37,3%	78,3%		
Toplam		Sayı	42	41	83		
		Toplam	50,6%	49,4%	100,0%		
			Renal Kapsül İnvazyonu		Toplam	X ²	p
			VAR	YOK			
PD-1	Pozitif (+)	Sayı	8	10	18	0.017	0.898
		Toplam	9,6%	12,0%	21,7%		
	Negatif (-)	Sayı	30	35	65		
		Toplam	36,1%	42,2%	78,3%		

Tablo 20'nin devamı

Toplam		Sayı	38	45	83		
		Toplam	45,8%	54,2%	100,0%		
		Renal Pelvis İnvazyonu			Toplam	X ²	p
		VAR		YOK			
PD-1	Pozitif (+)	Sayı	9	9	18	0.003	0.954
		Toplam	10,8%	10,8%	21,7%		
	Negatif (-)	Sayı	33	32	65		
		Toplam	39,8%	38,6%	78,3%		
Toplam		Sayı	42	41	83		
		Toplam	50,6%	49,4%	100,0%		
		Sürrenal İnvazyon			Toplam	X ²	p
		VAR		YOK			
PD-1	Pozitif (+)	Sayı	1	17	18	0.967	0.325
		Toplam	1,2%	20,5%	21,7%		
	Negatif (-)	Sayı	1	64	65		
		Toplam	1,2%	77,1%	78,3%		
Toplam		Sayı	2	81	83		
		Toplam	2,4%	97,6%	100,0%		
		Damar içi Trombüs			Toplam	X ²	p
		VAR		YOK			
PD-1	Pozitif (+)	Sayı	5	13	18	0.365	0.546
		Toplam	6,0%	15,7%	21,7%		
	Negatif (-)	Sayı	23	42	65		
		Toplam	27,7%	50,6%	78,3%		
Toplam		Sayı	28	55	83		
		Toplam	33,7%	66,3%	100,0%		
		Metastaz			Toplam	X ²	p
		VAR		YOK			
PD-1	Pozitif (+)	Sayı	5	29	34	0.285	0.593
		Toplam	3,0%	17,5%	20,5%		
	Negatif (-)	Sayı	15	117	132		
		Toplam	9,0%	70,5%	79,5%		
Toplam		Sayı	20	146	166		
		Toplam	12,0%	88,0%	100,0%		
		Nekroz			Toplam	X ²	p
		VAR		YOK			
PD-1	Pozitif (+)	Sayı	9	25	34	0.576	0.448
		Toplam	5,4%	15,1%	20,5%		
	Negatif (-)	Sayı	27	105	132		
		Toplam	16,3%	63,3%	79,5%		
Toplam		Sayı	36	130	166		
		Toplam	21,7%	78,3%	100,0%		

“Perinefritik yağ doku invazyonu, renal kapsül invazyonu, renal pelvis invazyonu, sürrenal invazyon, damar içi trombüs, metastaz ve nekroz” değişkenleri ile “PD-1 ekspresyonu” değişkenleri arasında yapılan çapraz tablolar ve Ki-Kare Testi sonucuna göre; bu değişkenler arasında $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 21. CTLA-4 ekspresyonunun klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi

			Perinefritik Yağ Doku İnvazyonu		Toplam	X ²	p
			VAR	YOK			
CTLA-4	Pozitif (+)	Sayı	13	16	29	0.595	0.441
		Toplam	15,7%	19,3%	34,9%		
	Negatif (-)	Sayı	29	25	54		
		Toplam	34,9%	30,1%	65,1%		
Toplam		Sayı	42	41	83		
		Toplam	50,6%	49,4%	100,0%		
			Renal Kapsül İnvazyonu		Toplam	X ²	p
			VAR	YOK			
CTLA-4	Pozitif (+)	Sayı	11	18	29	1.107	0.293
		Toplam	13,3%	21,7%	34,9%		
	Negatif (-)	Sayı	27	27	54		
		Toplam	32,5%	32,5%	65,1%		
Toplam		Sayı	38	45	83		
		Toplam	45,8%	54,2%	100,0%		
			Renal Pelvis İnvazyonu		Toplam	X ²	p
			VAR	YOK			
CTLA-4	Pozitif (+)	Sayı	12	17	29	1.517	0.218
		Toplam	14,5%	20,5%	34,9%		
	Negatif (-)	Sayı	30	24	54		
		Toplam	36,1%	28,9%	65,1%		
Toplam		Sayı	42	41	83		
		Toplam	50,6%	49,4%	100,0%		
			Sürrenal İnvazyonu		Toplam	X ²	p
			VAR	YOK			
CTLA-4	Pozitif (+)	Sayı	1	28	29	0.204	0.651
		Toplam	1,2%	33,7%	34,9%		
	Negatif (-)	Sayı	1	53	54		
		Toplam	1,2%	63,9%	65,1%		
Toplam		Sayı	2	81	83		
		Toplam	2,4%	97,6%	100,0%		
			Damar içi Trombüs		Toplam	X ²	p
			VAR	YOK			
CTLA-4	Pozitif (+)	Sayı	9	20	29	0.145	0.703
		Toplam	10,8%	24,1%	34,9%		
	Negatif (-)	Sayı	19	35	54		
		Toplam	22,9%	42,2%	65,1%		
Toplam		Sayı	28	55	83		
		Toplam	33,7%	66,3%	100,0%		
			Metastaz		Toplam	X ²	p
			VAR	YOK			
CTLA-4	Pozitif (+)	Sayı	10	45	55	2.920	0.087
		Toplam	6,0%	27,1%	33,1%		
	Negatif (-)	Sayı	10	101	111		
		Toplam	6,0%	60,8%	66,9%		
Toplam		Sayı	20	146	166		
		Toplam	12,0%	88,0%	100,0%		

Tablo 21'nin devamı

		Nekroz		Toplam	X ²	p	
		VAR	YOK				
CTLA-4	Pozitif (+)	Sayı	13	42	55	0.184	0.668
		Toplam	7,8%	25,3%	33,1%		
	Negatif (-)	Sayı	23	88	111		
		Toplam	13,9%	53,0%	66,9%		
Toplam		Sayı	36	130	166		
		Toplam	21,7%	78,3%	100,0%		

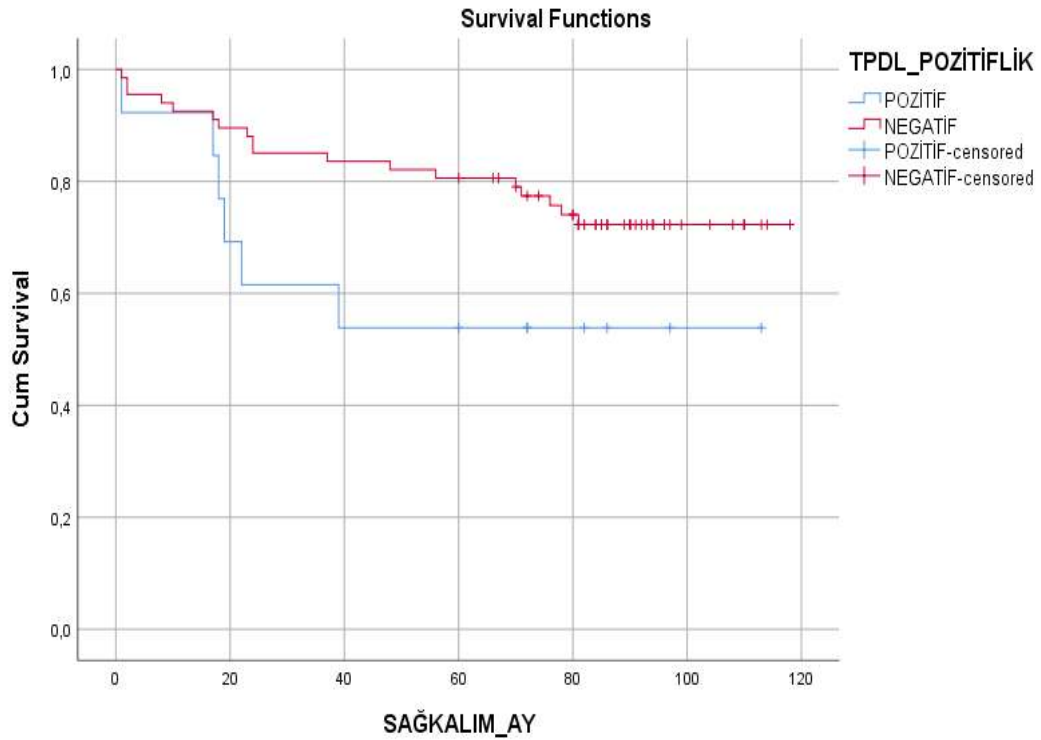
“Perinefritik yağ doku invazyonu, renal kapsül invazyonu, renal pelvis invazyonu, sürrenal invazyonu, damar içi trombüs, metastaz ve nekroz” değişkenleri ile “CTLA-4 ekspresyonu” değişkeni arasında yapılan çapraz tablolar ve Ki-Kare Testi sonucuna göre; bu değişkenler arasında $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 22. Şeffaf hücreli RHK’de tümörde PD-L1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi

ŞEFFAF HÜCRELİ RHK				
TPD-L1	OS (ay)	Standart Hata (ay)	%95 GA (ay)	p
POZİTİF	69,769	± 13,118	44,058	0.082
NEGATİF	95,586	± 4,817	86,144	
TOPLAM	91,744	± 4,718	82,497	

TPD-L1 pozitif (+) ve TPD-L1 negatif (-) gruplar arası yapılan sağkalım analizinde, TPD-L1 pozitif (+) grupta ortalama sağkalım 69.76 ay (± 13.118) (GA 44.05-95.48), TPD-L1 negatif (-) grupta ortalama sağkalım 95.58 ay (± 4.81) (GA 86.14-105.02) olarak görülmektedir. TPD-L1 pozitif (+) ve TPD-L1 negatif (-) gruplar arası sağkalım farkı ise, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.082$).

Araştırma kapsamındaki TPD-L1 pozitif (+) ve TPD-L1 negatif (-) olan 80 olgunun Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanan toplam sağkalım olasılığı eğrisi ise şu şekildedir;

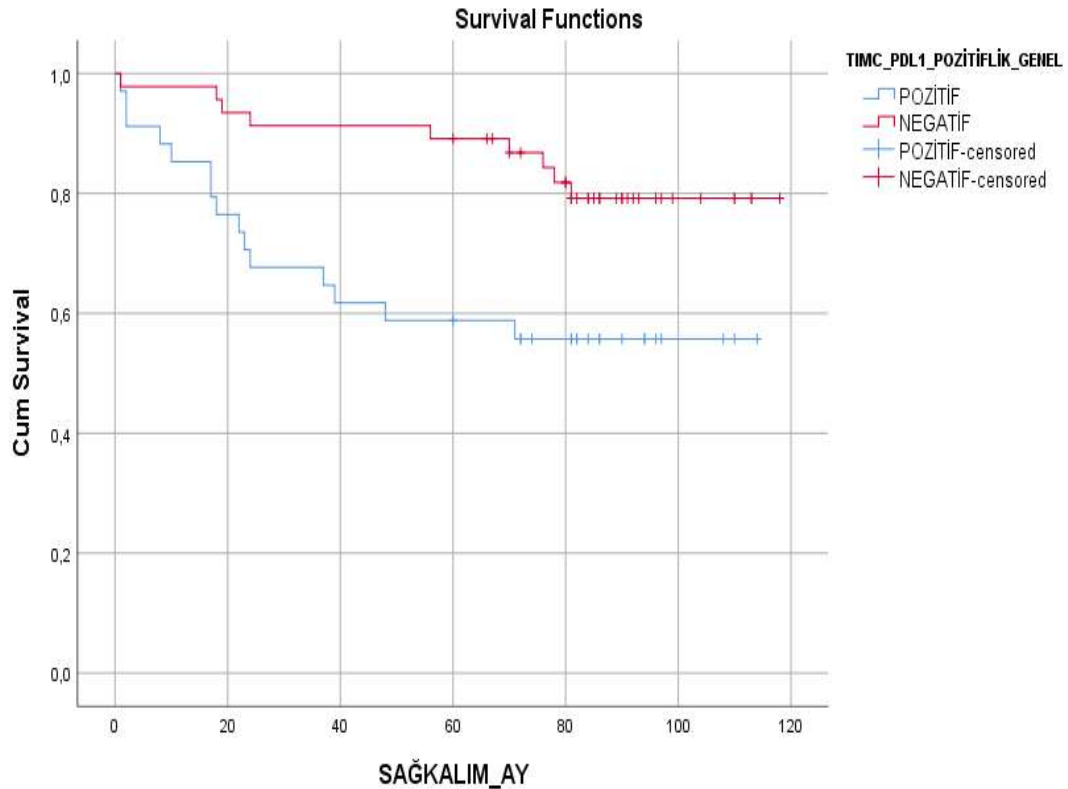


Şekil 7. Şeffaf hücreli RHK’de tümörde PD-L1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi

Tablo 23. Şeffaf hücreli RHK'de TİMİH'de PD-L1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi

ŞEFFAF HÜCRELİ RHK				
TİMİH- PD-L1	OS (ay)	Standart Hata (ay)	%95 GA (ay)	p
POZİTİF	73,610	8,070	57,794 - 89,426	0.009*
NEGATİF	103,603	4,643	94,504 - 112,703	
TOPLAM	91,744	4,718	82,497 - 100,990	

TİMİH-PD-L1 pozitif (+) ve TİMİH-PD-L1 negatif (-) gruplar arası yapılan sağkalım analizinde, TİMİH- PD-L1 pozitif (+) grupta ortalama sağkalım 73,61 ay ($\pm 8,07$) (GA 57,79-89,42), TİMİH-PD-L1 negatif (-) grupta ortalama sağkalım 103,60 ay ($\pm 4,64$) (GA 94,50-112.70) olarak görülmektedir. TİMİH-PD-L1 pozitif (+) ve TİMİH-PD-L1 negatif (-) gruplar arası sağkalım farkı ise, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.009^*$). Sonuç olarak çalışmaya dahil edilen olgularda; TİMİH-PD-L1 pozitif (+) olan grup TİMİH-PD-L1 negatif (-) olan gruba göre, sağkalım açısından istatistiki olarak anlamlı bir şekilde daha kısa yaşam süresine sahiptir. Araştırma kapsamındaki TİMİH-PD-L1 pozitif (+) ve TİMİH-PD-L1 negatif (-) olan 80 olgunun Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanan toplam sağkalım olasılığı eğrisi ise şu şekildedir;



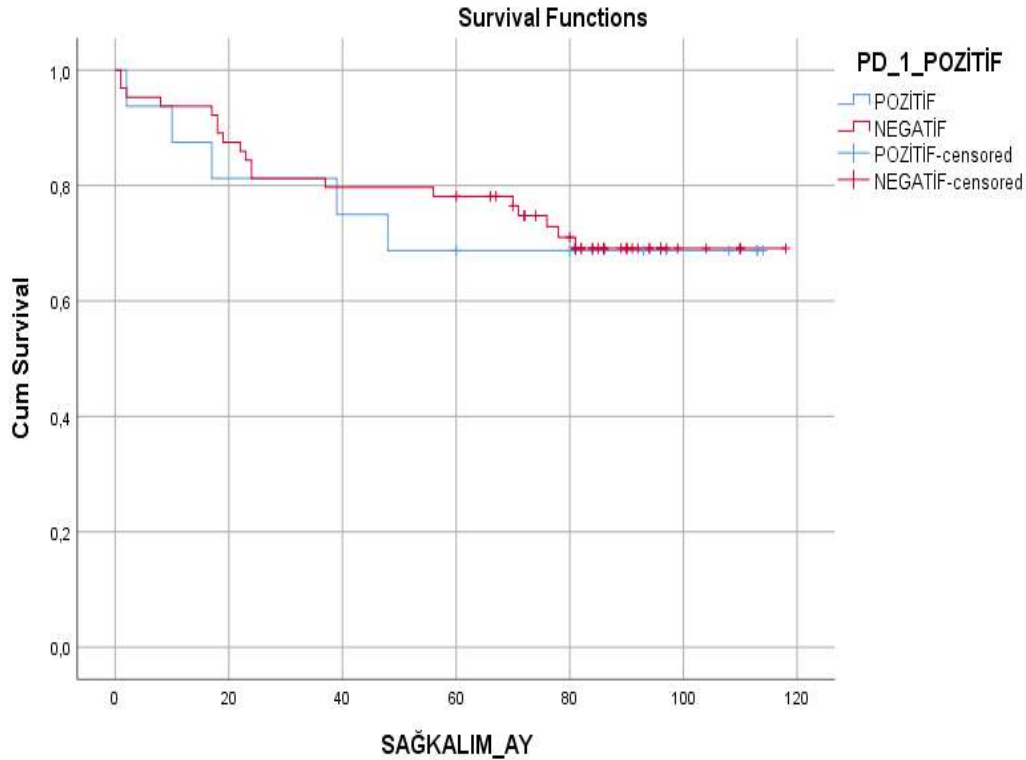
Şekil 8. Şeffaf hücreli RHK'de TİMİH'de PD-L1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi

Tablo 24. Şeffaf hücreli RHK'de TİMİH'de PD-1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi

ŞEFFAF HÜCRELİ RHK				
PD-1	OS (ay)	Standart Hata (ay)	%95 GA (ay)	p
POZİTİF	85,625	10,801	64,454 - 106,796	0.847
NEGATİF	92,567	5,178	82,418 - 102,715	
TOPLAM	91,744	4,718	82,497 - 100,990	

PD-1 pozitif (+) ve PD-1 negatif (-) gruplar arası yapılan sağkalım analizinde, PD-1 pozitif (+) grupta ortalama sağkalım 85,62 ay ($\pm 10,80$) (GA 64,45-106,79), PD-1 negatif (-) grupta ortalama sağkalım 92,56 ay ($\pm 5,17$) (GA 82,41-102,71) olarak görülmektedir. PD-1 pozitif (+) ve PD-1 negatif (-) gruplar arası sağkalım farkı ise, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.847$).

Sonuç olarak çalışmaya dahil edilen olgularda; PD-1 pozitif (+) olan grup PD-1 negatif (-) olan gruba göre sağkalım açısından istatistiki olarak anlamlı bir şekilde yükseklik/düşüklük göstermemiştir. Araştırma kapsamındaki PD-1 pozitif (+) ve PD-1 Negatif (-) olan 80 olgunun Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanan toplam sağkalım olasılığı eğrisi ise şu şekildedir;

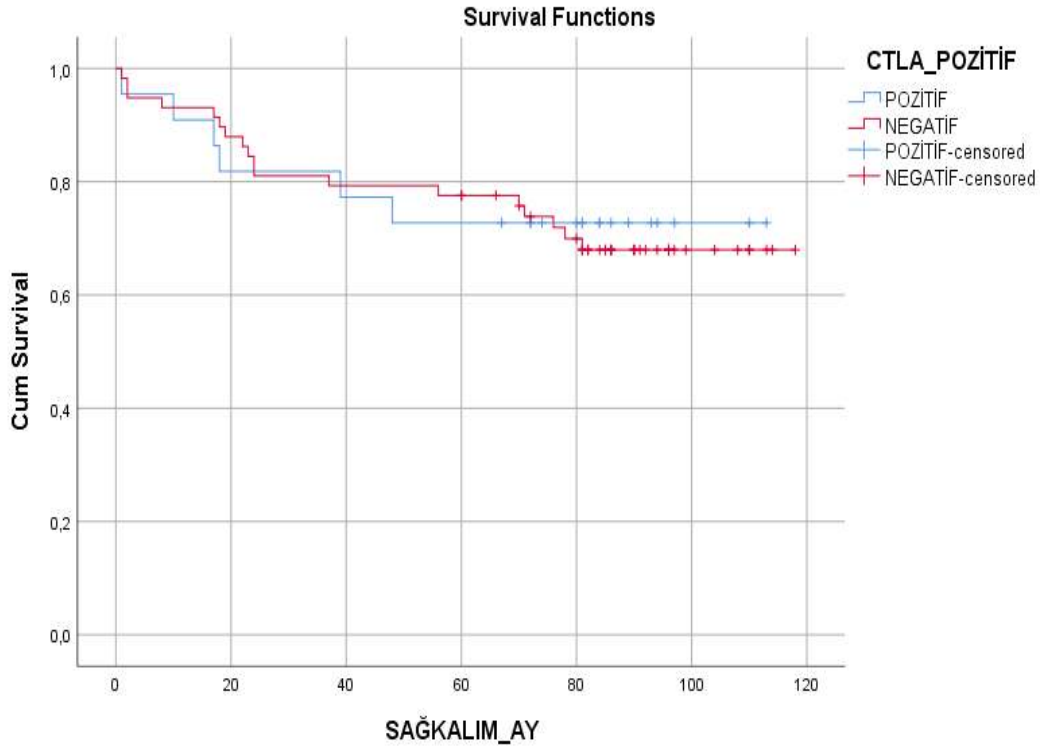


Şekil 9. Şeffaf hücreli RHK'de TİMİH'de PD-1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi

Tablo 25. Şeffaf hücreli RHK’de TİMİH’de CTLA-4 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi

ŞEFFAF HÜCRELİ RHK					
CTLA-4	OS (ay)	Standart Hata (ay)	%95 GA (ay)		P
POZİTİF	88,227	8,813	70,953	105,501	0.860
NEGATİF	91,804	5,466	81,090	102,518	
TOPLAM	91,744	4,718	82,497	100,990	

CTLA-4 pozitif (+) ve CTLA-4 negatif (-) gruplar arası yapılan sağkalım analizinde, CTLA-4 pozitif (+) grupta ortalama sağkalım 88,22 ay ($\pm 8,81$) (GA 70,95-105,50), CTLA-4 negatif (-) grupta ortalama sağkalım 91,80 ay ($\pm 5,46$) (GA 81,09-102,51) olarak görülmektedir. CTLA-4 pozitif (+) ve CTLA-4 negatif (-) gruplar arası sağkalım farkı ise, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p=0.860$) Sonuç olarak çalışmaya dahil edilen olgularda; CTLA-4 pozitif (+) olan grup CTLA-4 negatif (-) olan gruba göre sağkalım açısından istatistiki olarak anlamlı bir şekilde yükseklik/düşüklük göstermemiştir. Araştırma kapsamındaki CTLA-4 pozitif (+) ve CTLA-4 negatif (-) olan 80 olgunun Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanan toplam sağkalım olasılığı eğrisi ise şu şekildedir;

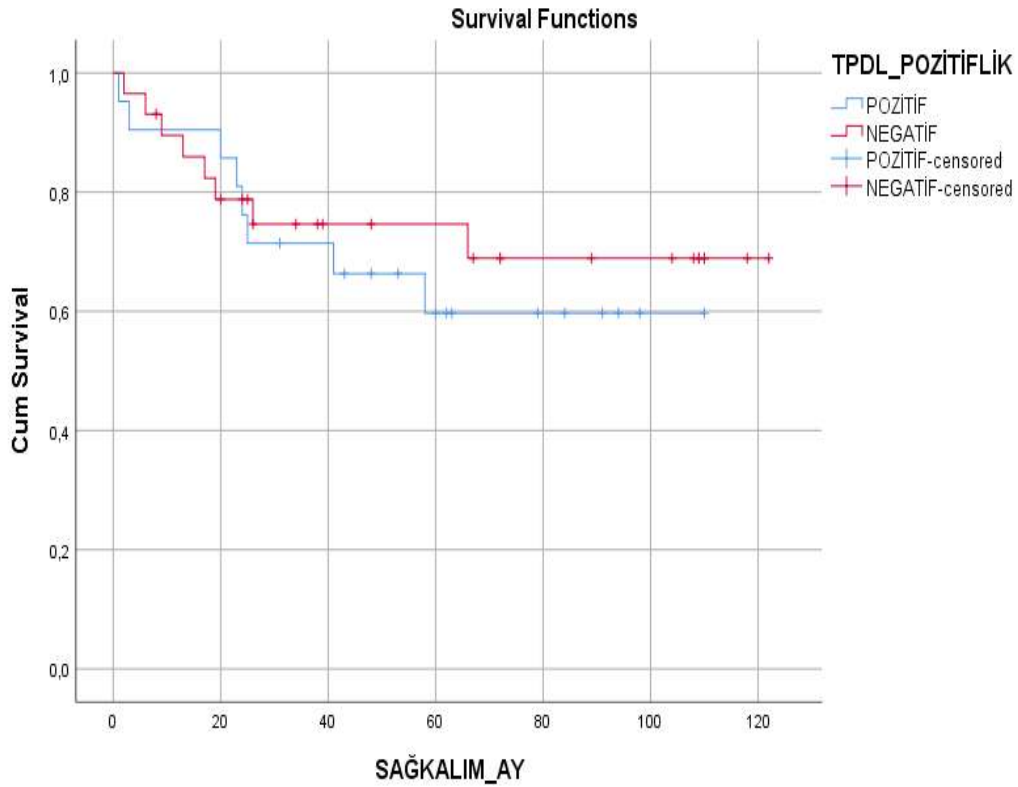


Şekil 10. Şeffaf hücreli RHK’de TİMİH’de CTLA-4 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi

Tablo 26. Papiller RHK’de tümörde PD-L1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi

PAPİLLER RHK					
TPD-L1	OS (ay)	Standart Hata (ay)		%95 GA (ay)	<i>p</i>
POZİTİF	76,173	9,533	57,488	94,859	0.580
NEGATİF	91,269	9,207	73,223	109,314	
TOPLAM	87,180	7,138	73,190	101,170	

TPD-L1 pozitif (+) ve TPD-L1 negatif (-) gruplar arası yapılan sağkalım analizinde, TPD-L1 pozitif (+) grupta ortalama sağkalım 76,17 ay ($\pm 9,53$) (GA 57,48-94,85), TPD-L1 negatif (-) grupta ortalama sağkalım 91,26 ay ($\pm 9,20$) (GA 73,22-109,31) olarak görülmektedir. TPD-L1 pozitif (+) ve TPD-L1 negatif (-) gruplar arası sağkalım farkı ise, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p=0.580$). Sonuç olarak çalışmaya dahil edilen olgularda; TPD-L1 pozitif (+) olan grup TPD-L1 negatif (-) olan gruba göre sağkalım açısından istatistiki olarak anlamlı bir şekilde yükseklik/düşüklük göstermemiştir. Araştırma kapsamındaki TPD-L1 pozitif (+) ve TPD-L1 negatif (-) olan 50 papiller RHK olgusunun Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanan toplam sağkalım olasılığı eğrisi ise şu şekildedir;

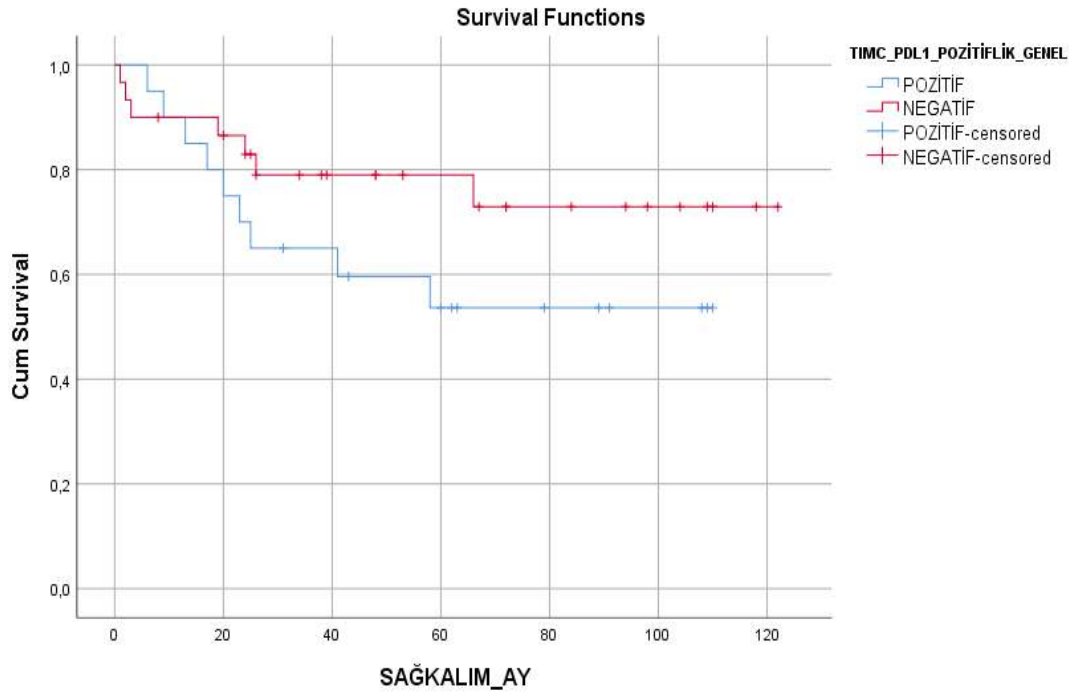


Şekil 11. Papiller RHK’de tümörde PD-L1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi

Tablo 27. Papiller RHK'de TİMİH'de PD-L1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi

PAPİLLER RHK				
TİMİH-PD-L1	OS (ay)	Standart Hata (ay)	%95 GA (ay)	p
POZİTİF	70,314	9,968	50,777 - 89,851	0.175
NEGATİF	95,707	8,666	78,722 - 112,693	
TOPLAM	87,180	7,138	73,190 - 101,170	

TİMİH-PD-L1 pozitif (+) ve TİMİH-PD-L1 negatif (-) gruplar arası yapılan sağkalım analizinde, TİMİH-PD-L1 pozitif (+) grupta ortalama sağkalım 70,31 ay ($\pm 9,96$) (GA 50,77-89,85), TİMİH – PD-L1 negatif (-) grupta ortalama sağkalım 95,70 ay ($\pm 8,66$) (GA 78,72-112,69) olarak görülmektedir. TİMİH-PD-L1 pozitif (+) ve TİMİH-PD-L1 negatif (-) gruplar arası sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.175$). Sonuç olarak çalışmaya dahil edilen olgularda; TİMİH-PD-L1 pozitif (+) olan grup TİMİH-PD-L1 negatif (-) olan gruba göre, sağkalım açısından istatistiki olarak anlamlı bir şekilde yükseklik/düşüklük göstermemiştir. Araştırma kapsamındaki TİMİH-PD-L1 pozitif (+) ve TİMİH- PD-L1 negatif (-) olan 50 papiller RHK olgusunun Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanan toplam sağkalım olasılığı eğrisi ise şu şekildedir;

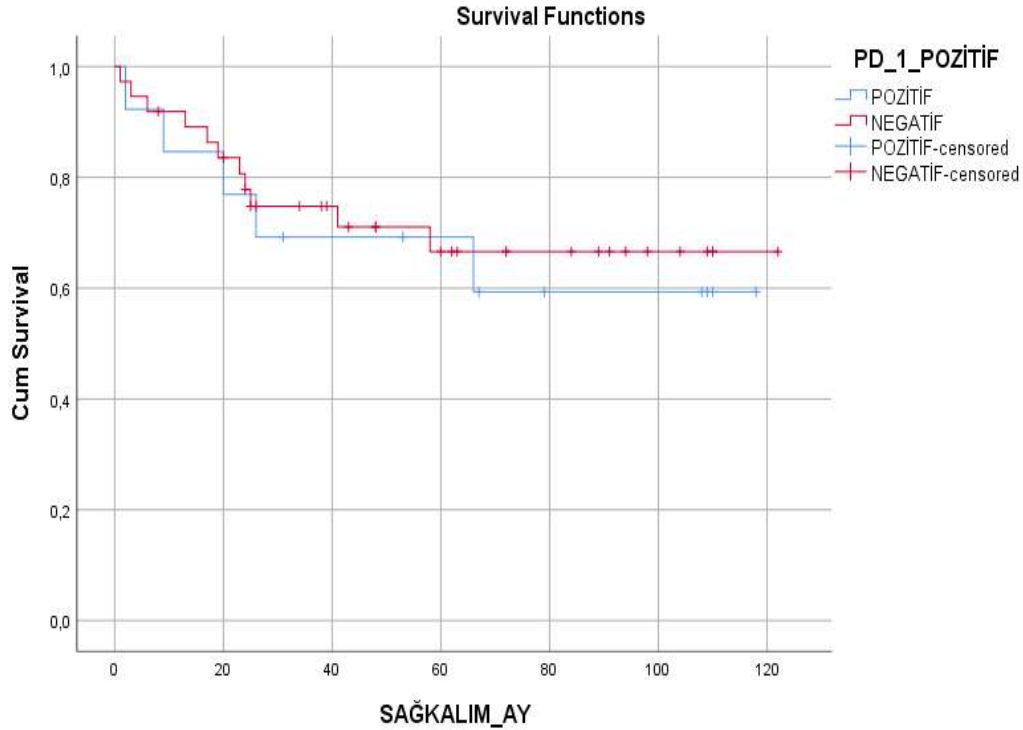


Şekil 12. Papiller RHK'de TİMİH'de PD-L1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi

Tablo 28. Papiller RHK'de TİMİH'de PD-1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi

PAPİLLER RHK				
PD-1	OS (ay)	Standart Hata (ay)	%95 GA (ay)	p
POZİTİF	80,934	13,295	54,876 - 106,993	0.729
NEGATİF	89,104	8,254	72,927 - 105,281	
TOPLAM	87,180	7,138	73,190 - 101,170	

PD-1 pozitif (+) ve PD-1 negatif (-) gruplar arası yapılan sağkalım analizinde, PD-1 pozitif (+) grupta ortalama sağkalım 80,93 ay ($\pm 13,29$) (GA 54,87-106,99), PD-1 negatif (-) grupta ortalama sağkalım 89,10 ay ($\pm 8,25$) (GA 72,92-105,28) olarak görülmektedir. PD-1 pozitif (+) ve PD-1 negatif (-) gruplar arası sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p=0.729$). Sonuç olarak çalışmaya dahil edilen olgularda; PD-1 pozitif (+) olan grup PD-1 negatif (-) olan gruba göre sağkalım açısından istatistiki olarak anlamlı bir şekilde yükseklik/düşüklük göstermemiştir. Araştırma kapsamındaki PD-1 pozitif (+) ve PD-1 negatif (-) olan 50 papiller RHK olgusunun Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanan toplam sağkalım olasılığı eğrisi ise şu şekildedir;

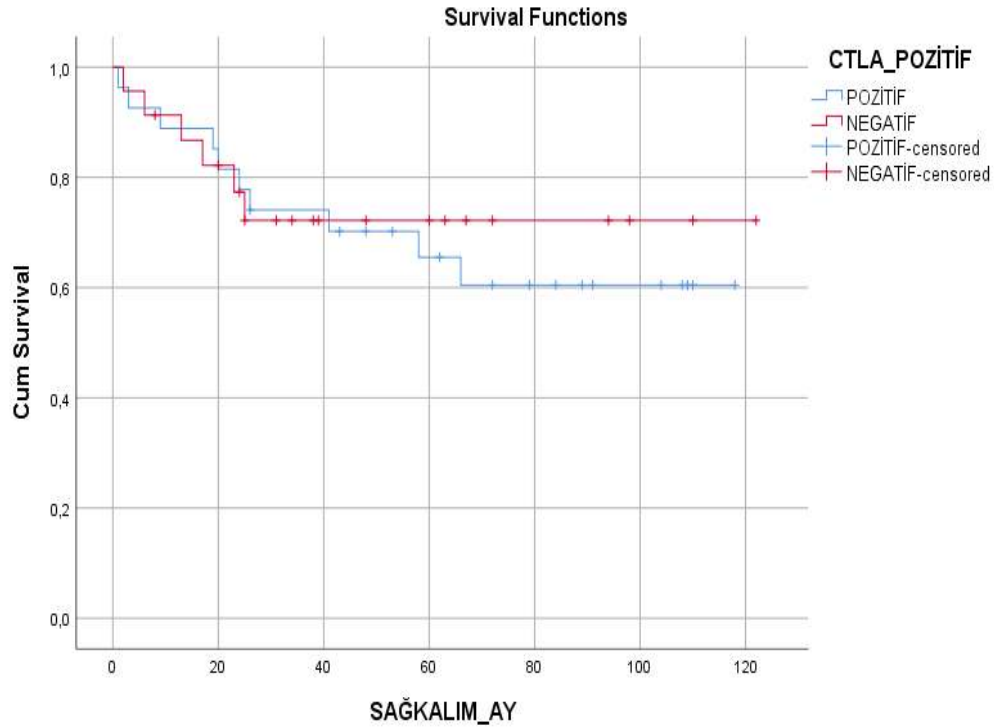


Şekil 13. Papiller RHK'de TİMİH'de PD-1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi

Tablo 29. Papiller RHK'de TİMİH'de CTLA-4 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi

PAPİLLER RHK				
CTLA-4	ORTALAMA SAĞKALIM (ay)	Standart Hata (ay)	%95 GA (ay)	p
POZİTİF	82,756	8,987	65,142 - 100,371	0.720
NEGATİF	92,183	10,408	71,783 - 112,583	
TOPLAM	87,180	7,138	73,190 - 101,170	

CTLA-4 pozitif (+) ve CTLA-4 negatif (-) gruplar arası yapılan sağkalım analizinde, CTLA-4 pozitif (+) grupta ortalama sağkalım 82,75 ay ($\pm 8,98$) (GA 65,14-100,37), CTLA4 negatif (-) grupta ortalama sağkalım 92,18 ay ($\pm 10,40$) (GA 71,78-112,58) olarak görülmektedir. CTLA-4 pozitif (+) ve CTLA-4 negatif (-) gruplar arası sağkalım farkı ise, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p=0.720$). Sonuç olarak çalışmaya dahil edilen olgularda; CTLA-4 pozitif (+) olan grup CTLA-4 negatif (-) olan gruba göre sağkalım açısından istatistiki olarak anlamlı bir şekilde yükseklik/düşüklük göstermemiştir. Araştırma kapsamındaki CTLA4 pozitif (+) ve CTLA-4 negatif (-) olan 50 papiller RHK olgusunun Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanan toplam sağkalım olasılığı eğrisi ise şu şekildedir;

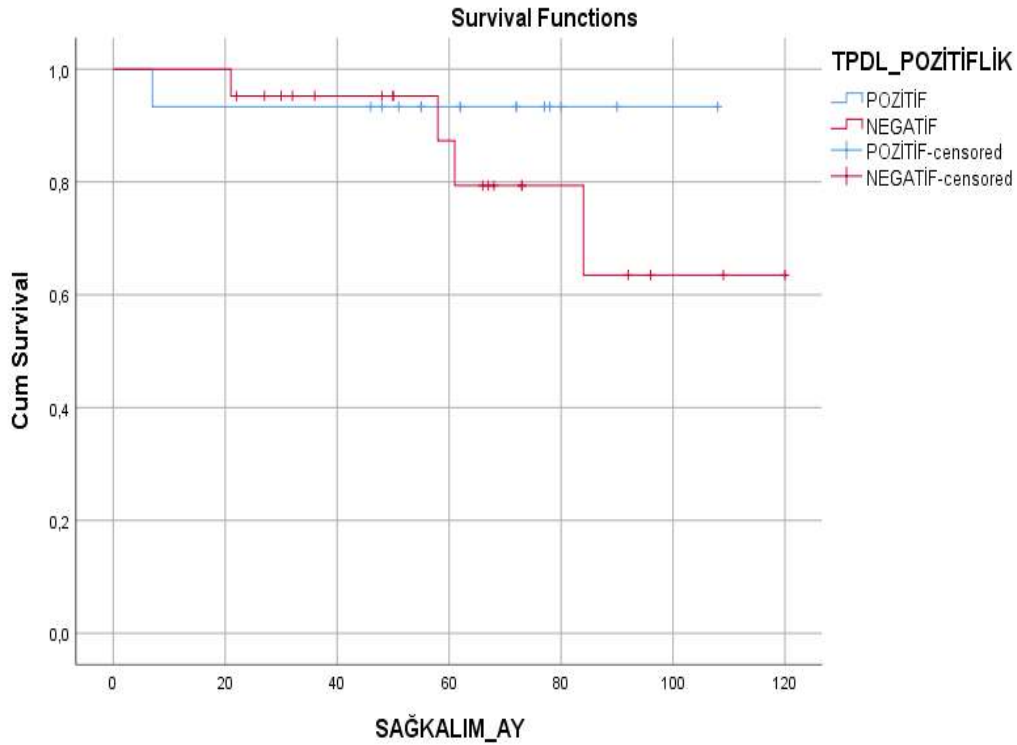


Şekil 14. Papiller RHK'de TİMİH'de CTLA-4 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi

Tablo 30. Kromofob RHK’de tümörde PD-L1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi

KROMOFOB RHK				
TPD-L1	ORTALAMA SAĞKALIM (ay)	Standart Hata (ay)	%95 GA (ay)	p
POZİTİF	101,267	6,505	88,517 - 114,017	0.366
NEGATİF	99,968	8,416	83,474 - 116,463	
TOPLAM	104,275	6,416	91,699 - 116,851	

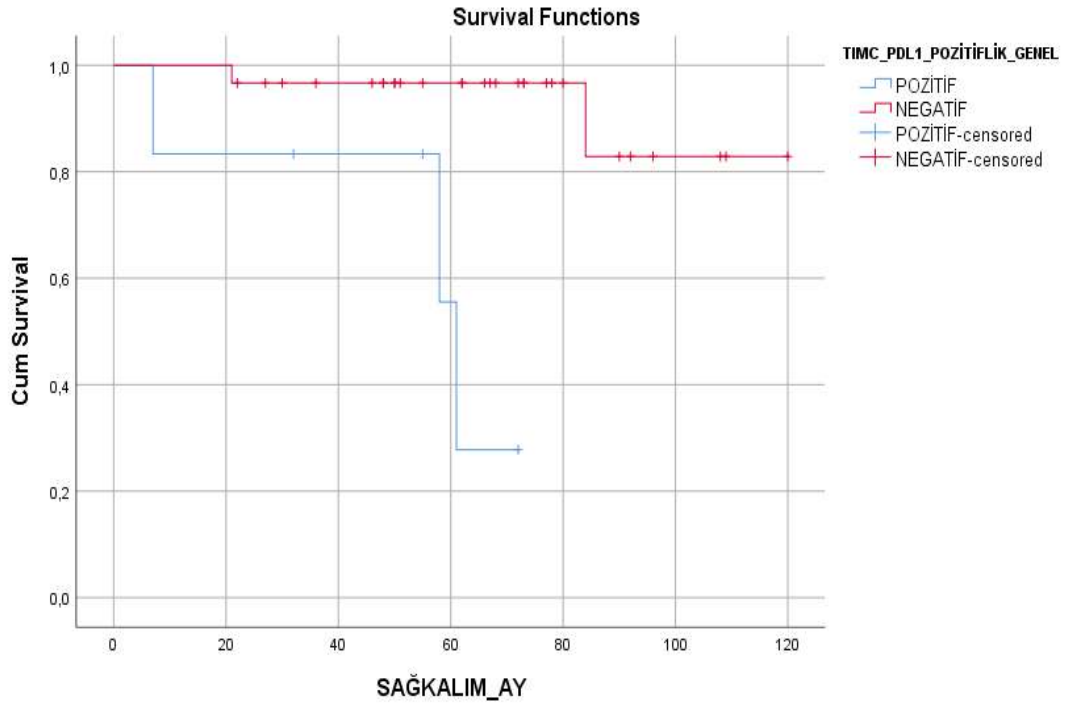
TPD-L1 pozitif (+) ve TPD-L1 negatif (-) gruplar arası yapılan sağkalım analizinde, TPD-L1 pozitif (+) grupta ortalama sağkalım 101,26 ay ($\pm 6,50$) (GA 88,51-114,01), TPD-L1 negatif (-) grupta ortalama sağkalım 99,96 ay ($\pm 8,41$) (GA 83,47-116,46) olarak görülmektedir. TPD-L1 pozitif (+) ve TPD-L1 negatif (-) gruplar arası sağkalım farkı ise, istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. ($p=0.366$). Sonuç olarak çalışmaya dahil edilen olgularda; TPD-L1 pozitif (+) olan grup TPD-L1 negatif (-) olan gruba göre sağkalım açısından istatistiki olarak anlamlı bir şekilde yükseklik/düşüklük göstermemiştir. Araştırma kapsamındaki TPD-L1 pozitif (+) ve TPD-L1 negatif (-) olan 36 kromofob RHK olgusunun Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanan toplam sağkalım olasılığı eğrisi ise şu şekildedir;

**Şekil 15. Kromofob RHK’de tümörde PD-L1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi**

Tablo 31. Kromofob RHK’de TİMİH’de PD-L1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi

KROMOFOB RHK					
TİMİH- PD-L1	OS (ay)	Standart Hata (ay)		%95 GA (ay)	p
POZİTİF	54,222	9,095	36,396	72,048	<0.001*
NEGATİF	111,729	5,536	100,878	122,579	
TOPLAM	104,275	6,416	91,699	116,851	

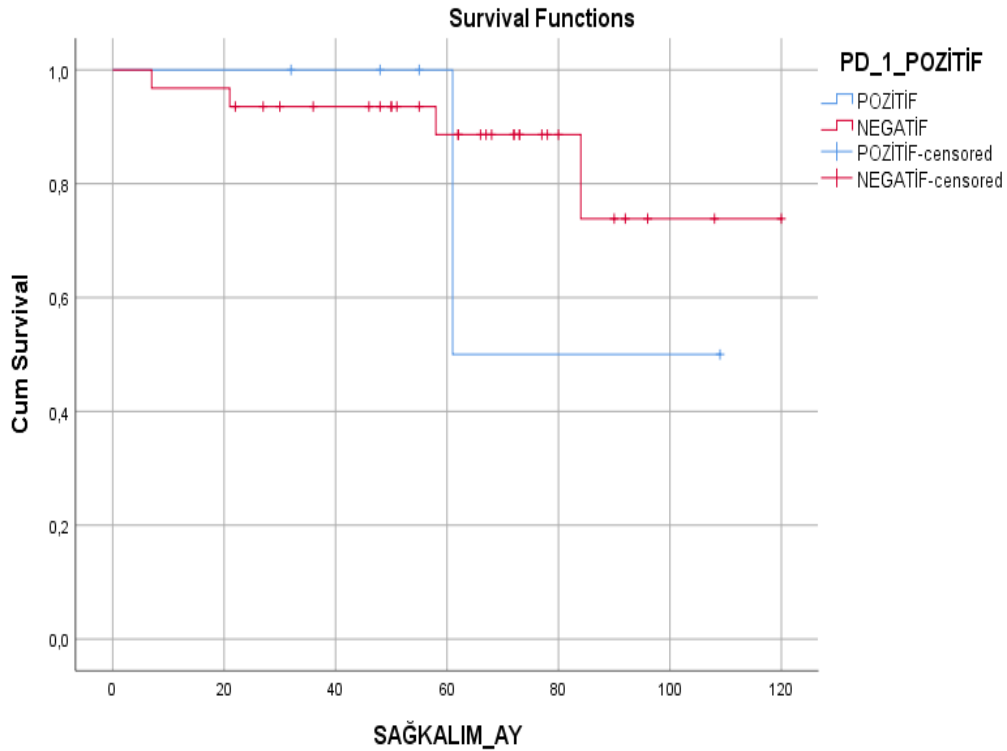
TİMİH-PD-L1 pozitif (+) ve TİMİH-PD-L1 negatif (-) gruplar arası yapılan sağkalım analizinde, TİMİH-PD-L1 pozitif (+) grupta ortalama sağkalım 54,22 ay ($\pm 9,09$) (GA 36,39-72,04), TİMİH- PD-L1 negatif (-) grupta ortalama sağkalım 111,72 ay ($\pm 5,53$) (GA 100,87-122,57) olarak görülmektedir. TİMİH-PD-L1 pozitif (+) ve TİMİH-PD-L1 negatif (-) gruplar arası sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Sonuç olarak çalışmaya dahil edilen olgularda; TİMİH- PD-L1 pozitif (+) olan grup TİMİH-PD-L1 negatif (-) olan gruba göre, sağkalım açısından istatistiki olarak anlamlı bir şekilde daha kısa yaşam süresine sahiptir. Araştırma kapsamındaki TİMİH-PD-L1 pozitif (+) ve TİMİH- PD-L1 negatif (-) olan 36 Kromofob RHK olgusunun Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanan toplam sağkalım olasılığı eğrisi ise şu şekildedir;

**Şekil 16. Kromofob RHK’de tümörde PD-L1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi**

Tablo 32. Kromofob RHK'de TİMİH'de PD-1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi

KROMOFOB RHK				
PD-1	ORTALAMA SAĞKALIM (ay)	Standart Hata (ay)	%95 GA (ay)	p
POZİTİF	85,000	16,971	51,738 - 118,262	0.605
NEGATİF	104,791	7,015	91,042 - 118,540	
TOPLAM	104,275	6,416	91,699 - 116,851	

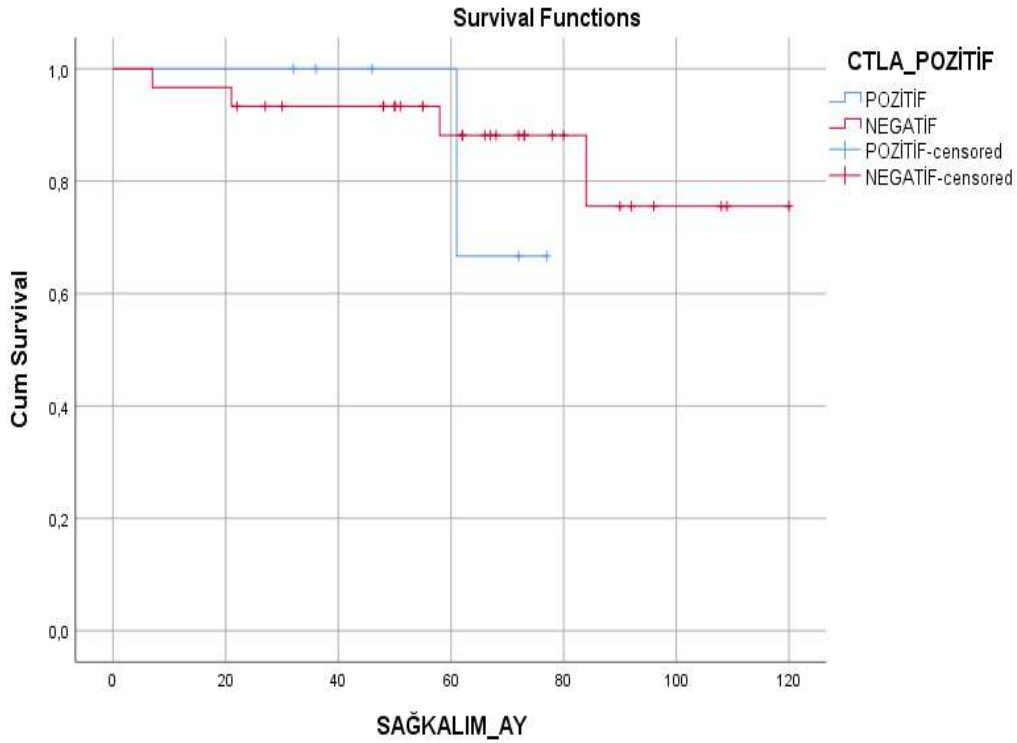
PD-1 pozitif (+) ve PD-1 negatif (-) gruplar arası yapılan sağkalım analizinde, PD-1 pozitif (+) grupta ortalama sağkalım 85,00 ay ($\pm 16,97$) (GA 51,73-118,26), PD-1 Negatif (-) grupta ortalama sağkalım 104,79 ay ($\pm 7,01$) (GA 91,04-118,54) olarak görülmektedir. PD-1 Pozitif (+) ve PD-1 Negatif (-) gruplar arası sağkalım farkı ise, istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. ($p=0.605$). Sonuç olarak çalışmaya dahil edilen olgularda; PD-1 pozitif (+) olan grup PD-1 negatif (-) olan gruba göre sağkalım açısından istatistiki olarak anlamlı bir şekilde yükseklik/düşüklük göstermemiştir denilebilmektedir. Araştırma kapsamındaki PD-1 pozitif (+) ve PD-1 negatif (-) olan 36 Kromofob RHK olgusunun Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanan toplam sağkalım olasılığı eğrisi ise şu şekildedir;

**Şekil 17. Kromofob RHK'de TİMİH'de PD-1 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi**

Tablo 33. Kromofob RHK’de TİMİH’de CTLA-4 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi

KROMOFOB RHK				
CTLA-4	ORTALAMA SAĞKALIM (ay)	Standart Hata (ay)	%95 GA (ay)	p
POZİTİF	71,667	4,355	63,132 - 80,202	0.613
NEGATİF	105,185	6,762	91,931 - 118,439	
TOPLAM	104,275	6,416	91,699 - 116,851	

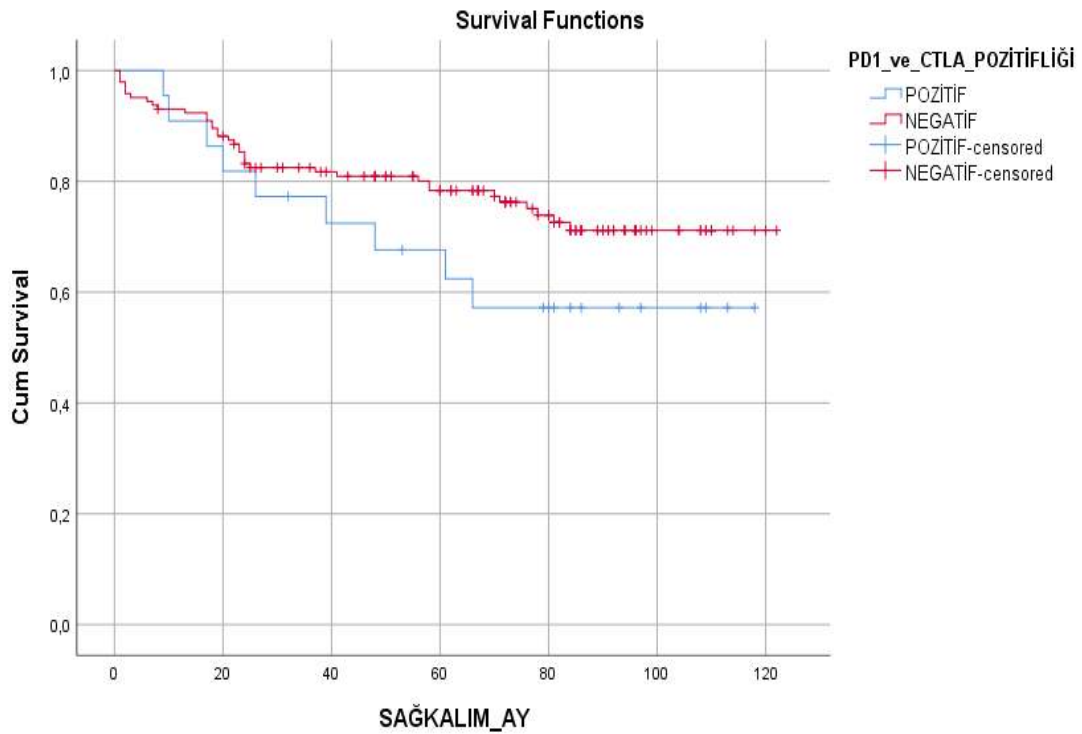
CTLA-4 pozitif (+) ve CTLA-4 negatif (-) gruplar arası yapılan sağkalım analizinde, CTLA-4 pozitif (+) grupta ortalama sağkalım 71,66 ay ($\pm 4,35$) (GA 63,13-80,20), CTLA-4 negatif (-) grupta ortalama sağkalım 105,18 ay ($\pm 6,76$) (GA 91,93-118,43) olarak görülmektedir. CTLA-4 pozitif (+) ve CTLA-4 negatif (-) gruplar arası sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.613$). Sonuç olarak çalışmaya dahil edilen olgularda; CTLA-4 pozitif (+) olan grup CTLA-4 negatif (-) olan gruba göre sağkalım açısından istatistiki olarak anlamlı bir şekilde yükseklik/düşüklük göstermemiştir. Araştırma kapsamındaki CTLA-4 pozitif (+) ve CTLA-4 negatif (-) olan 36 kromofob RHK olgusunun Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanan toplam sağkalım olasılığı eğrisi ise şu şekildedir;

**Şekil 18. Kromofob RHK’de TİMİH’de CTLA-4 ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi**

Tablo 34. RHK’de TİM’de PD-1 ve CTLA-4’ün birlikte ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi

PD-1 ve CTLA-4 POZİTİFLİĞİ	OS (ay)	Standart Hata (ay)	%95 GA (ay)	p
POZİTİF	82,044	9,465	63,492 - 100,596	0.177
NEGATİF	96,839	3,669	89,648 - 104,031	
TOPLAM	95,134	3,461	88,350 - 101,918	

PD-1 ve CTLA-4 pozitif (+) ve PD-1 ve CTLA-4 negatif (-) gruplar arası yapılan sağkalım analizinde, PD-1 ve CTLA-4 pozitif (+) grupta ortalama sağkalım 82,04 ay ($\pm 9,46$) (GA 63,49-100,59), PD-1 ve CTLA4 negatif (-) grupta ortalama sağkalım 96,83 ay ($\pm 3,66$) (GA 89,64-104,03) olarak görülmektedir. PD-1 ve CTLA-4 pozitif (+) ve PD-1 ve CTLA-4 negatif (-) gruplar arası sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.177$) Sonuç olarak çalışmaya dahil edilen olgularda; PD-1 ve CTLA4 pozitif (+) olan grup PD-1 ve CTLA4 negatif (-) olan gruba göre sağkalım açısından istatistiki olarak anlamlı bir şekilde yükseklik/düşüklük göstermemiştir. Araştırma kapsamındaki PD-1 ve CTLA4 pozitif (+) ve PD-1 ve CTLA4 negatif (-) olan olguların Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanan toplam sağkalım olasılığı eğrisi ise şu şekildedir;

**Şekil 19. RHK’de TİM’de PD-1 ve CTLA-4’ün birlikte ekspresyonunun sağkalım ile ilişkisi**

Tablo 35. TPD-L1 ekspresyonunun, PD-1 ve CTLA-4 ekspresyonu ile karşılaştırılması

			PD-1		Toplam	X ²	p
			Pozitif (+)	Negatif (-)			
TPD-L1	Pozitif (+)	Sayı	11	38	49	0.165	0.684
		Toplam	6,6%	22,9%	29,5%		
	Negatif (-)	Sayı	23	94	117		
		Toplam	13,9%	56,6%	70,5%		
Toplam		Sayı	34	132	166		
		Toplam	20,5%	79,5%	100,0%		
			CTLA-4		Toplam	X ²	p
			Pozitif (+)	Negatif (-)			
TPD-L1	Pozitif (+)	Sayı	24	25	49	7.880	0.005*
		Toplam	14,5%	15,1%	29,5%		
	Negatif (-)	Sayı	31	86	117		
		Toplam	18,7%	51,8%	70,5%		
Toplam		Sayı	55	111	166		
		Toplam	33,1%	66,9%	100,0%		

“PD-1 ve CTLA-4 Ekspresyonu” değişkenleri ile “TPD-L1 ekspresyonu” değişkenleri arasında yapılan çapraz tablolar ve Ki-Kare Testi sonucuna göre; bu değişkenler arasında $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde, CTLA-4 ve TPD-L1 ekspresyonu değişkenleri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır (**$p=0.005$**). Sonuç olarak, TPD-L1 negatif olan hastalarda, CTLA-4 negatif olan hastaların sayısı CTLA-4 pozitif olan hastalarında sayısına göre istatistiki olarak anlamlı biçimde daha fazladır sonucuna varılmaktadır.

Tablo 36. TPD-L1 pozitif olan tümörlerde RHK tipine göre boyanma şiddetlerinin karşılaştırılması

			TPD-L1 Boyanma Şiddeti		Toplam	X ²	p
			Boyanma şiddeti 0 ve 1	Boyanma şiddeti 2 ve 3			
RHK Tipi	Şeffaf Hücreli	Sayı	7	6	13	0.537	0.764
		Toplam	14,3%	12,2%	26,5%		
	Papiller	Sayı	12	9	21		
		Toplam	24,5%	18,4%	42,9%		
	Kromofob	Sayı	10	5	15		
		Toplam	20,4%	10,2%	30,6%		
	Toplam	Sayı	29	20	49		
		Toplam	59,2%	40,8%	100,0%		

“TPD-L1” pozitif hastalar seçilerek analize dahil edilmiş olup, “TPD-L1 Boyanma Şiddeti” değişkeni ile “Hücre Tipi” değişkenleri arasında yapılan çapraz tablolar ve Ki-Kare Testi sonucuna göre; bu değişkenler arasında $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 37. TİMİH-PD-L1 pozitif olan tümörlerde RHK tipine göre boyanma şiddetlerinin karşılaştırılması

		TİMİH-PD-L1 Boyanma Şiddeti			Toplam	X ²	p
		Boyanma şiddeti 0 ve 1	Boyanma şiddeti 2 ve 3				
RHK Tipi	Şeffaf Hücreli	Sayı	20	14	34	0.335	0.846
		Toplam	33,9%	23,7%	57,6%		
	Papiller	Sayı	12	7	19		
		Toplam	20,3%	11,9%	32,2%		
	Kromofob	Sayı	3	3	6		
		Toplam	5,1%	5,1%	10,2%		
Toplam	Sayı	35	24	59			
	Toplam	59,3%	40,7%	100,0%			

“TİMİH-PD-L1” pozitif hastalar seçilerek analize dahil edilmiş olup, “TİMİH-PD-L1 Boyanma Şiddeti” değişkeni ile “RHK Tipi” değişkeni arasında yapılan çapraz tablolar ve Ki-Kare Testi sonucuna göre; bu değişkenler arasında $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 38. PD-1 (+) olanlarda; RHK tipine göre boyanma şiddetlerinin karşılaştırılması

		PD-1 Boyanma Şiddeti		Toplam	X ²	p	
		Boyanma şiddeti 0 ve 1	Boyanma şiddeti 2 ve 3				
RHK Tipi	Şeffaf Hücreli	Sayı	7	9	16	3.008	0.222
		Toplam	20,6%	26,5%	47,1%		
	Papiller	Sayı	9	4	13		
		Toplam	26,5%	11,8%	38,2%		
	Kromofob	Sayı	4	1	5		
		Toplam	11,8%	2,9%	14,7%		
Toplam	Sayı	20	14	34			
	Toplam	58,8%	41,2%	100,0%			

“PD-1” pozitif hastalar seçilerek analize dahil edilmiş olup, “PD-1 Boyanma Şiddeti” değişkeni ile “RHK Tipi” değişkeni arasında yapılan çapraz tablolar ve Ki-Kare Testi sonucuna göre bu değişkenler arasında $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 39. CTLA-4 pozitif olan tümörlerde RHK tipine göre boyanma şiddetlerinin karşılaştırılması

		CTLA-4 Boyanma Şiddeti		Toplam	X ²	p	
		Boyanma şiddeti 0 ve 1	Boyanma şiddeti 2 ve 3				
RHK Tipi	Şeffaf	Sayı	7	15	22	1.086	0.581
		Toplam	12,7%	27,3%	40,0%		
	Papiller	Sayı	12	15	27		
		Toplam	21,8%	27,3%	49,1%		
	Kromofob	Sayı	3	3	6		
		Toplam	5,5%	5,5%	10,9%		
Toplam	Sayı	22	33	55			
	Toplam	40,0%	60,0%	100,0%			

“CTLA-4” pozitif hastalar seçilerek analize dahil edilmiş olup, “CTLA-4 Boyanma Şiddeti” değişkeni ile “RHK Tipi” değişkenleri arasında yapılan çapraz tablolar ve Ki-Kare Testi sonucuna göre; bu değişkenler arasında $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

Geçtiğimiz on yılda, kanser immünoterapisinde immün kontrol noktası blokajının rolü daha iyi anlaşılmıştır. PD-1, PD-L1 ve CTLA-4'ün spesifik T hücresi kostimulatör molekülü olan CD28'in negatif düzenleyicileri olduğu keşfedilmiştir.¹³² Konakçının kanser hücrelerine karşı bağışıklık yanıtı oluşturma yeteneği, bu sinyal yolları ile sınırlıdır. RHK'nin T hücre yanıtlarını etkileyebileceği veya susturabileceği gözlemleri göz önüne alındığında ve spesifik olarak PD-1, PD-L1 ve CTLA-4 ile toplanan veriler ışığında, bu hedeflere karşı antikörler geliştirilmiş ve metastatik RHK'li hastalarda çalışılmıştır. Anti-PD-L1 antikörleri ile immün kontrol noktası blokajının, RHK'lerde tümör hacmini azaltabileceği ve sağkalımı uzatabileceği gösterilmiştir.¹³³ Bu çalışmalarda şeffaf hücreli olmayan alt tipleri, şeffaf hücreli RHK alt tipine kıyasla düşük insidansları nedeniyle, tek bir grup altında toplanmıştır. ŞHRHK için tedavi protokollerine bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri (KNİ) dahil edilse de şeffaf olmayan RHK tedavisinde, KNİ'nin etkilerini araştıran çalışmalar kısıtlıdır.¹³⁵

Çalışmamızda RHK'nin en sık görülen alt tiplerinde ileri ve düşük evre ayrımı gözeterek en sık hedeflenen bağışıklık kaçış kontrol noktaları olan PD-1/PD-L1 ve CTLA-4'ün ekspresyon düzeylerini saptayıp bunların sağkalım üzerine etkilerini ve klinikopatolojik parametreler ile ilişkisini araştırdık.

Çalışmamızdaki 166 olguya ait bulgular değerlendirildiğinde olguların 49'unda (% 29,5) tümör hücrelerinde PD-L1, 60'ında (% 36,1) TİMİH'de PD-L1, 34'ünde (% 20,5) PD-1 ve 55'inde (% 33,1) CTLA-4 ekspresyonu saptanmış olup 60 olguda (% 36,1) ise herhangi bir belirtecin ekspresyonu izlenmemiştir. RHK tipleri arası ekspresyon farklılıkları incelendiğinde; TPD-L1 şeffaf hücreli RHK'de % 16,3, papiller RHK'de % 42, kromofob RHK'de % 41,7 oranında; TİMİH-PD-L1 şeffaf hücreli RHK'de % 42,5, papiller RHK'de % 40, kromofob RHK'de % 16,7 oranında; PD-1 şeffaf hücreli RHK'de % 20, papiller RHK'de % 26, kromofob RHK'de % 13,9 oranında; CTLA-4 şeffaf hücreli RHK'de % 27,5, papiller RHK'de % 54, kromofob RHK'de % 16,7 oranında saptanmıştır. Tümörde PD-L1 ekspresyonu şeffaf hücreli RHK'de diğer tiplere göre daha düşük oranda ve TİMİH'de PD-L1 ekspresyonu, kromofob RHK'de diğer tiplere göre daha düşük oranda saptanmıştır. CTLA-4

ekspresyonu papiller tipte daha sık görülürken, PD-1 ekspresyonunda tipler arası farka rastlanmamıştır.

Wang ve ark.'ları tarafından 2018 yılında 1863 RHK olgusuna ait meta-analizde, 1404 şeffaf hücreli RHK ve 459'u şeffaf hücreli olmayan RHK olgusunda PD-L1 ekspresyonları değerlendirilmiş, 491 olguda (% 26,4) PD-L1 ekspresyonu saptanmıştır. ŞHRHK'de 414 vakada (% 29,5) PD-L1 ekspresyonu bulunurken, şeffaf hücreli olmayan RHK'de 77 vakanın (% 16,8) PD-L1 ifade ettiği görülmüştür. Bu metaanalizde PD-L1 ekspresyonu; primer tümör evresi, lenf nodu tutulumu, uzak metastaz ve nükleer derece ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur. Ayrıca şeffaf hücreli ve şeffaf hücreli olmayan RHK'lerde PD-L1 ekspresyonunun zayıf genel sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir.¹³⁰ Yeong ve ark.'larının 2019 yılında PD-L1 ekspresyonlarının asyalı hastalara ait RHK'ler üzerindeki çalışmasında olguların % 83'ü şeffaf hücreli, % 17'si şeffaf hücreli olmayan RHK'dir. Bu çalışmada E1L3N ve SP263 anti-PD-L1 klonları kullanılmış ve ≥ 1 olanlar pozitif kabul edilmiş olup bizim çalışmamızda da kullanılan SP263 klonu ile PD-L1 pozitif olgularda evre, nükleer derece ve sağkalım üzerinde anlamlı bir farklılık saptanmadığı görülmüştür.¹³⁶ Doğan ve ark.'larının 2018'de 145 şeffaf hücreli RHK olgusu ile PD-L1 ve HIF ekspresyonu üzerine yaptığı çalışmada PD-L1 için SP263 klonu kullanılmış, tümör hücrelerinde $\geq$ % 5 membranöz PD-L1 ekspresyonu pozitif kabul edilmiştir. Çalışmada PD-L1 tümör hücre ekspresyonu, şeffaf hücreli RHK vakalarının % 13,8'inde saptanmış ve daha yüksek PD-1, CD4 ve CD8 seviyeleri ile korelasyon göstermiştir. PD-L1 pozitif vakalarda, yüksek DSÖ/ISUP nükleer derece dışında tümör evresi dahil prognostik faktörlerin çoğunda anlamlı bir fark olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.¹³⁷ Leite ve ark.'ları tarafından 148 şeffaf hücreli RHK olgusu ile abcam marka poliklonal anti PD-L1 ile yapılan çalışmada, tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu olguların % 56,5'inde pozitif bulunmuş, tek değişkenli analizde PD-L1 ekspresyonu ile nükleer Fuhrman derecesi ve mikrovasküler tümör embolizasyonu arasında bir korelasyon gösterirken, tümör evresi ve diğer klinikopatolojik parametreler arasında ilişki saptanmamıştır.¹³⁸ Abbas ve ark.'larının 2016 yılında şeffaf hücreli RHK olguları ile yaptığı çalışmada intratümöral PD-L1 ekspresyonu, 177 ŞHRHK'den 37'sinde (% 20,9) bulunmuştur. İntratümöral PD-L1 pozitifliği, lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve lokalize hastalıklarla karşılaştırıldığında, (pT1/2) ilerlemiş hastalık (pT3/4) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹³⁹

Bizim çalışmamızda PD-L1 SP263 klonu kullanılmış ve alt tip ayrımı yapılmaksızın bakıldığında ileri ve düşük evre tümörler arasında boyaların ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. RHK alt tiplerine bakıldığında ise şeffaf hücreli RHK’de ileri evrede düşük evreye göre, istatistiksel olarak anlamlı yüksek TPD-L1 ekspresyonu görülmüştür. TİMİH-PD-L1, PD-1 ve CTLA-4 ekspresyonlarında ileri ve düşük evre arasında bir farklılık yoktur. Bu bulgumuz, TPD-L1’in, özellikle ŞHRHK’de prognostik parametre olarak da kullanılabileceğini göstermektedir.

Literatüre bakıldığında çeşitli çalışmalarda TPD-L1 ekspresyonu ile ileri evre, lenf nodu metastazı, yüksek nükleer derece, nekroz, sarkomatoid diferansiyasyon ve metastaz arasında ilişki saptanmıştır.^{130,138-140} Bazı çalışmalarda ise herhangi bir klinikopatolojik parametreyle PD-L1 ekspresyonu arasında ilişki saptanmamıştır.^{141,145-147} Çalışmamızda, PD-1, PD-L1 ve CTLA-4 ekspresyonlarının klinikopatolojik parametreler (nükleer derece, nekroz, renal kapsül invazyonu, perinefritik yağ doku invazyonu, renal pelvis invazyonu, sürrenal invazyonu, damar içi trombüs, metastaz) ile ilişkisine bakıldığında TPD-L1 pozitifliği olan olgularda metastaz daha sık görülmekte olup, istatistiksel olarak anlamlıdır. RHK patogeneğinde en sık yer alan VHL/HIF yolağı, VEGF’yi arttırarak rol oynar. TPD-L1’in HIF i indüklediğini düşündüren bazı çalışmalar literatürde yer almaktadır.¹⁴² Bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz artmış metastaz varlığı, bu teori ile açıklanabilir. TPD-L1 artışının HIF üzerinden VEGF’yi arttırıp anjiogeneze yol açtığı ve yeni yapılan bu damarların da metastaz yapmak için kullanıldığını düşündürmektedir. Bir diğer olasılık ise TPD-L1’in tümörde heterojeniteye neden olarak, metastaz yapma özelliğini tetiklemesidir. Bu özellik hakkında literatürde veriler sınırlı olup geniş serilerde ileri çalışmalarla desteklenmelidir. Çalışmamızda TPD-L1 ile diğer klinikopatolojik veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ancak olgularımızda TİMİH’de PD-L1 ekspresyonu ile perinefritik yağ doku invazyonu ve nekroz ile istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif ilişki saptanmıştır. Bu veriler, prognostik parametre olarak sadece TPD-L1 değil aynı zamanda TİMİH de PD-L1’inde analiz edilmesinin önemini göstermektedir. TİMİH-PD-L1 pozitifliği olan olgularda perinefritik yağ dokusu invazyonu artmıştır. Bu bulgu olguların lokal agresif seyredeceğini göstermekte olup metastaz yapmamış olsalar bile KNİ tedavisinden faydalanabileceklerini düşündürmektedir. Çalışmaların büyük bir kısmında PD-L1 ekspresyonu ile yüksek

nükleer derece arasında pozitif bir ilişki saptansa da bizim çalışmamızda, TİMİH-PD-L1 ekspresyonu olan olgular daha düşük nükleer dereceye sahiptir. Çalışmalar genellikle tümör hücrelerindeki ekspresyona yoğunlaştığından, TİMİH’de PD-L1 ekspresyonunun prognoza etkisi bilinmemektedir. Bizim çalışmamız RHK’de, TPD-L1 kadar TİMİH PD-L1’in de değerlendirilmesi ve tedavi planlanırken göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir.

RHK’de çalışmalar en sık görülen grup olan şeffaf hücreli RHK üzerinde yoğunlaşmış, diğerleri sayıca az olduğundan genellikle şeffaf hücreli olmayan şeklinde tek bir başlık altında toplanmıştır. Choueiri ve ark.’larının 2014 yılında 101 şeffaf hücreli olmayan RHK olgusu ile yaptığı çalışmada, TPD-L1 kromofob RHK’de % 5,6, papiller RHK’de % 10 pozitif saptanırken TİMİH-PD-L1 kromofob RHK’de % 36,1, papiller RHK’de % 60 pozitif bulunmuştur. TPD-L1 pozitif hastalar daha yüksek tümör evresi ve nükleer derece ile ilişkili bulunurken, TİMİH’de PD-L1 pozitifliğinin evre veya sağkalım ile ilişkisi olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.¹⁴³ Erlmeir ve ark.’larının çok merkezli olarak 374 papiller RHK üzerinde yaptıkları çalışmada, PD-1 ve TPD-L1 ekspresyonlarının prognoz üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır. TİMİH’de PD-L1 ekspresyonu saptamamışlardır. Bu çalışmada PD-1 için NAT105; PD-L1 için Dako 22C3 kullanılmıştır.¹⁴⁴ Motoshima ve ark.ları tarafından 2017’de yapılan 102 papiller RHK vakasında, tümör hücrelerinde PD-L1/2 ekspresyonunu araştırılmış, vakaların 29’unda PD-L1 ekspresyonu bulunmuş, ancak PD-L2 ekspresyonu görülmemiştir. PD-L1 ekspresyonu, evre, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım dahil olmak üzere herhangi bir klinikopatolojik faktör ile önemli ölçüde ilişkilendirilmemiş olup, PD-L1 pozitif vakaların sıklığı tip 2’de (% 36) tip 1’e (% 22) göre daha yüksek saptansa da, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. PD-L1 ekspresyonu ile PRHK’deki tümör evresi dahil tüm klinikopatolojik faktörler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.¹⁴⁵ Shin ve ark.’larının 2016 yılında 425 RHK olgusu ile yaptığı çalışmada, TPD-L1 % 9,4 olarak saptanmış ve histopatolojik tipler arasında ekspresyon farkı izlenmemiştir. Bu çalışmada şeffaf hücreli RHK’de PD-L1 ve PD-1 ekspresyonu, yüksek nükleer derece, nekroz, sarkomatoid diferansiyasyon, kısa progresyonsuz sağkalım (PFS) ve kansere özgü sağkalım (CSS) ile ilişkili bulunmuş, papiller ve kromofob RHK’de klinikopatolojik parametreler ve sağkalım ile ilişkili bulunmamıştır.¹⁴¹ Erlmeier ve ark.’larının 2016 yılında kromofob RHK’de PD-1 ve PD-

L1 ekspresyonunun prevalansını, dağılımını ve prognostik etkisini değerlendirdiği çalışmada 81 olgu seçilmiş, bunların 25'inde (% 30,9) PD-1 için TİMİH'ler ve 11'inde (% 13,6) tümöral PD-L1 ekspresyonu saptanmış olup tümör evresi, klinikopatolojik özellikler ve 5-10 yıllık genel sağkalıma etkisi gösterilememiştir. Bu çalışma kromofob RHK'de PD-1 ve PD-L1'in prognostik etkisini değerlendiren ilk çalışmadır.¹⁴⁶ Bizim çalışmamız, ŞHRHK dışı olan alt tiplerini inceleyen nadir serilerden birisidir. Kromofob RHK serimizde, TİMİH-PD-L1 ekspresyonu diğer tiplere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşüktür ancak varlığı sağkalımı kötü etkilemektedir. Sonuçlarımıza göre, PD-L1'in kromofob RHK üzerine olan prognostik etkisini daha geniş serilerde çalışmak gereklidir. Papiller RHK'de literatür verileri gibi biz de sağkalım üzerine anlamlı bir etki saptamadık.

PD-1, PD-L1 ve CTLA-4 'ün özellikle ŞHRHK'de sağkalım üzerine etkileri, detaylı olarak incelenmiştir. Mikami ve ark.'larının 2019 yılında, şeffaf hücreli RHK'nin tümör mikroçevresinde PD-1 ve PD-L1 ekspresyonunun klinik önemini araştıran çalışmalarında, TİMİH'de pozitif PD-L1 ekspresyonunun ileri evre, nükleer derece ve kısa genel sağkalım (OS) ile ilişkili olduğu görülmüştür. TPD-L1 ekspresyonu ise artmış nükleer derece, kısa OS ve PFS ile ilişkili bulunurken, evreyle ilişkili değildir. TİMİH'de yüksek PD-1 pozitifliği olan ŞHRHK'li hastaların, negatif olanlara göre, anlamlı olarak daha kısa PFS ve OS oranlarına sahip olduğu saptanmıştır.¹⁴⁷ RHK'de, PD-L1 ekspresyonunun sağkalım ve prognoza etkisini gösteren metaanalizler yayınlanmıştır. Xu, Feng ve ark.'larının 2015'te, RHK'lerde PD-L1'in klinikopatolojik ve prognostik değeri üzerine yaptığı metaanalize, 5 çalışma ve 1073 olgu dahil edilmiştir. Dahil edilen 4 çalışma İHKY ile, 1 çalışma ELİSA yöntemi ile yapılmıştır. Bu çalışma, artmış PD-L1 ekspresyonunun renal hücreli karsinomda sağkalım için negatif bir prediktör olduğunu gösteren ilk metaanalizdir.¹⁴⁸ Iacovelli ve ark.'larının 2016 yılında yayınladıkları altı çalışma ve 1323 vakanın dahil edildiği metaanalizde, PD-L1'in şeffaf hücreli olmayan RHK'lerin % 10.9' unda, şeffaf hücreli RHK'lerin ise % 24,2'sinde eksprese edildiğini ve genel popülasyonda yüksek düzeyde PD-L1 ekspresyonunun, ölüm riskini % 81 oranında artırdığı görülmüştür. Analiz, yalnızca immünohistokimya ile değerlendirilen vakalarla sınırlıdır. Şeffaf hücreli histolojide daha yüksek PD-L1 ekspresyonu, ölüm riskini % 53 arttırmıştır. Bu sonuçlar diğer tümörler (KHDAK, mide, meme) ile benzer bulunmuştur.¹¹ Wang ve ark.'ları tarafından

2018 yılında, 1863 RHK olgusuna ait meta-analizde, PD-L1 ekspresyonunun şeffaf hücreli ve şeffaf hücreli olmayan RHK'lerde zayıf genel sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir.¹³⁰ Lu Yi ve ark.ları tarafından 2020'de yayınlanan metaanalize, 16 çalışmaya ait 3389 RHK olgusu dahil edilmiş olup, bu çalışmalar arasında 1631 olgu ile sekiz çalışma OS bildirmiştir. Bunlardan altısı, PD-L1 ekspresyonu ile OS arasında bir korelasyon ortaya çıkarmıştır. Böylece RHK'de, PD-L1 aşırı ekspresyonunun OS için güçlü bir negatif prediktör olduğu sonucuna ulaşılmıştır. PD-L1'in PFS üzerindeki etkisinden, 2069 hastayı içeren 10 çalışmada bahsedilmiştir. Daha yüksek PD-L1 ekspresyonunun, zayıf PFS ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. 1886 vakayı kapsayan on çalışma, PD-L1'in CSS üzerindeki etkisini değerlendirmiş ve daha yüksek PD-L1 ekspresyonunun, zayıf CSS ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir.¹⁴⁹ Bu son metaanalize dahil edilen 16 çalışma incelendiğinde, PD-L1'in yalnızca 2 çalışmada hem tümörde hem TİM'H'de, diğer 14'ünde ise sadece tümör hücrelerinde değerlendirildiği görülmüştür. PD-L1 analizlerinin odak noktası genellikle tümör hücreleri tarafından ekspresyonu olduğundan, TİM'H'de PD-L1 ekspresyonunun önemi açık değildir.^{9,150,151} Çalışmamızda, şeffaf hücreli RHK'lerde tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu olmayan vakalarda, genel sağkalım 95,5 ay iken, pozitif vakalarda genel sağkalım 69,7 ay olarak saptanmıştır. Genel sağkalımda belirgin bir azalma olmasına karşın, güven aralığının oldukça geniş olması (GA:44,058-95,481) nedeniyle, istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. TİM'H'de PD-L1 ekspresyonunun, şeffaf hücreli ve kromofob RHK'de genel sağkalımı belirgin şekilde azalttığı bulunmuştur. Şeffaf hücreli RHK'de çalışmaların odağı genellikle tümör hücreleri olduğundan, TİM'H'de PD-L1 pozitifliğinin sağkalımı azalttığını gösteren az sayıda çalışma mevcuttur.¹⁴⁷ Çalışmamız, kromofob RHK grubunda, TİM'H'de PD-L1 pozitifliğinin, sağkalımı belirgin derecede kısalttığını gösteren ilk çalışmadır. Bulgularımız, ŞHRHK yanısıra KRHK tedavisinde de PD-L1'i hedefleyen ajanların kullanımının yararlı olabileceğini göstermektedir.

Andreas Kahlmeyer ve ark.'ları tarafından, 2019 yılında yapılan 342 olguluk çalışmada, PD-1 ekspresyonu ve CTLA-4 ekspresyonu daha kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiş, kombine CTLA-4 ekspresyonu ve PD-1 ekspresyonu olan hastaların ise, sağkalım açısından yüksek risk taşıdıklarını göstermişlerdir. Bu, bildiğimiz kadarıyla, RHK'de prognostik bir belirteç olarak CTLA-4 ekspresyonunun ilk

tanımıdır.¹⁵² Bu çalışmayı göz önünde bulundurarak, bizim çalışmamızda da PD-1 ve CTLA-4'ün birlikte eksprese edildiği olgularda sağkalım analizi yapılmış ancak istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir. Çalışmamız, PD-1 ve CTLA-4'ün ileri ve düşük evreler arası herhangi bir farklılık göstermediğini, RHK tiplerinde sağkalımı etkilemediğini ve herhangi bir klinikopatolojik parametreyle ilişkili olmadığını göstermiştir. Liu ve ark.ları tarafından yapılan güncel bir çalışmada, CTLA-4'ün ŞHRHK'de fazla eksprese edildiği, hastalığın ilerlemesi ve kötü prognozla yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. CTLA-4'ün T hücresi aktivasyonunu düzenlediği ve tümör mikroçevresiyle önemli ölçüde bağlantılı olduğu ancak bağışıklık sistemi baskılanmış bir fenotipin buna eşlik ettiği düşünülmüştür. Mutasyon analizi, CTLA-4'ün birden fazla bağışıklık kontrol noktası ile belirgin bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiş, bu da yüksek eksprese edilmiş CTLA-4'e sahip ŞHRHK olgularının immün KNİ'leri ile kombine tedaviden daha fazla fayda sağlayabileceği öne sürülmüştür.¹⁵³ Cella ve ark.ları tarafından 2019 yılında yapılan çalışmada, anti PD-1 ve anti-CTLA-4 tedavisinin ileri evre RHK'lerde, TKİ'lere göre etkinliğinin daha yüksek ve daha az yan etki oluşturduğu tespit edilmiştir.¹⁵⁴ Bizim çalışmamızda ise, CTLA-4 papiller RHK'de daha yüksek oranda eksprese edilmiştir ancak kötü prognoz ve sağkalım ile ilişkili değildir. PRHK'de PD-L1'i hedefleyen tedavi yerine, CTLA-4 yolağının inhibisyonunu hedefleyen tedavilerin daha etkin olacağını gösteren bu bulgumuzun, ileri çalışmalarla desteklenmesi gereklidir. Literatürde rastlamadığımız bir diğer bulgu ise, tümörde eksprese edilen PD-L1 ile TİMİH de eksprese edilen CTLA-4 ün pozitif korelasyon göstermesidir. Tümörde eksprese edilen PD-L1'in inflamatuvar sitokinleri arttırdığı bazı çalışmalarda gösterilmiş olup, CTLA-4'ün de bu sitokinler ile indüklenmeleri buna etken olarak gösterilebilir.

PD-L1 için kullanılan klonlar pek çok çalışmada farklılık göstermektedir. Güncel birkaç çalışma, klonlar arası ekspresyon farklılıkları olabileceğini göstermiştir. Carlson ve ark.'ları tarafından 2020 Mart ayında yayınlanan çalışmada, ilk kez 2 farklı PD-L1 klonu (SP142 ve 28.8) karşılaştırmalı olarak kullanılmıştır. Tümör hücrelerinde PD-L1 immünoaktivitesi, SP142 ile olguların 15'inde (% 4.4) ve 28.8 kullanıldığında 50'sinde (% 14.9), TİMİH'lerde SP142 ile 26'sında (% 7.6) ve 28.8 ile 61'inde (% 18.2) gözlenmiştir. Klon 28.8 ile, SP142'ye göre oldukça yüksek oranda pozitiflik saptanmıştır.¹⁵⁵ Lee ve ark.'ları tarafından 2020 yılında, 591 olgudan oluşan retrospektif

bir kohortta iki tane ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onaylı PD-L1 testi (22C3 ve SP142) ve yalnızca araştırma amaçlı bir antikör (E1L3N) kullanılmıştır. Tümör hücreleri ve TİMİH'lerde ki PD-L1 pozitifliği değerlendirilmiştir. 22C3, SP142 ve E1L3N testleri ile tümörlerde PD - L1 ekspresyonu $\geq$ % 1 pozitiflik saptanan olgular sırasıyla 24 (% 4,1), 12 (% 2,0) 16 (% 2,7) oranında, TİMİH'lerde $\geq$ % 1 pozitiflik ise sırasıyla 132 (% 22.3), 120 (% 20.3) ve 65 (% 11.0) olarak gözlenmiştir. Üç test karşılaştırıldığında, PD - L1 ekspresyon skorları orta-yüksek derecede pozitif korelasyon göstermiştir. TİMİH'lerdeki boyanma, E1L3N ile nispeten daha az sıklıkta olmasına rağmen, istatistiksel olarak benzer olduğu görülmüştür.¹⁵⁶ Ulrich Somer ve ark.'ları ileri evre renal hücreli karsinomlarda, 4 farklı immünohistokimyasal yöntem ile PD-L1 ekspresyonunu karşılaştırmış ve tümörde VENTANA SP142 ile PD-L1 pozitifliğini, diğer testlere göre (VENTANA SP263, DAKO 28-8, DAKO 22C3) anlamlı derecede düşük bulunmuşlardır. Bu çalışmada, TİMİH'de PD-L1 pozitifliği için 4 test arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan küçük farklılıklar vardır.¹⁵⁷ FDA onaylı olan klonlar arası yapılan bu son çalışmada, RHK'de sıklıkla kullanılan SP142 klonu ile SP263'ün de aralarında bulunduğu diğer 3 klondan daha düşük PD-L1 pozitifliğinin görülmesi, çalışmamızda kullanılan SP263 klonunun RHK'de daha uygun olabileceğini göstermiştir.

Sonuç olarak, literatürde çok sayıda çalışmada oranlar birbirlerinden oldukça farklılık göstermektedir.^{138-140,143-145,156,158} Bu farklılığın sebebi kullanılan klonların farklı olması, tümör içi heterojenite (TİH) ve belirlenen eşik değerlerin değişkenliğinden (%1 ve %5 gibi) kaynaklanmaktadır. RHK'de TİH oldukça yüksek olduğundan tümörden tek bölge örnekleme yöntemi, immünoterapiden fayda görebilecek RHK hastalarının bir kısmının gözden kaçırılabilceğini göstermektedir. Çalışmamızın verilerine dayanarak, KNİ tedavisinin yalnızca şeffaf hücreli RHK'de değil papiller ve kromofob RHK'de de etkin ajan olarak kullanılabileceği öngörülebilir. İleri evre RHK'de PD-L1, PD-1 ve CTLA-4 birlikte değerlendirilerek, gerekirse her iki yolağı etkileyen tedavinin uygulanması ve papiller RHK'de özellikle CTLA-4 yolağını etkileyen ajanın kullanılması uygun olabilir. Ek olarak, bulgularımız, PD-L1'in özellikle ŞHRHK ve KRHK'da, prognostik bir belirteç olarak da kullanılabileceğini göstermiştir. Tüm tiplerde, yüksek TİMİH-PD-L1 ile lokal agresif davranışın pozitif korelasyon göstermesi, tümör mikroçevresinin de analizinin önemini işaret etmiştir. Metastazı

olmasa da, lokal ileri evre RHK'nin tüm tiplerinde immünoterapinin önemine, geniş serilerle yapılacak olan ileri çalışmalar ışıık tutacaktır.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza 166 olgu dahil edilmiş olup, 80'i şeffaf hücreli, 50'si papiller ve 36'sı kromofob RHK tanısı almıştır.
2. Ortalama yaş $58,4 \pm 12,8$ (16-95)'dir.
3. Olguların 113'ü (%68) erkek, 53'ü (%32) kadındır.
4. Şeffaf hücreli RHK'lerden 40'ı (%50), papiller RHK'lerden 25'i (%50) , Kromofob RHK'lardan 18'i (%50) ileri evre ($\geq T2b$), diğerleri düşük evre (T1a ve T1b) olarak seçilmiştir.
5. DSÖ/ISUP nükleer derecelendirme sistemine göre olguların 8'inde (%4,8) nükleer derece 1, 71'inde (%42,7) nükleer derece 2, 31'inde(%18,7) nükleer derece 3, 20'sinde(%12) nükleer derece 4'dür.
6. Olguların 20'sinde (%12) uzak metastaz gelişmiş olup bunlardan 8'i (%4,8) tanı anında(primer), 12'si (%7,2) takip süresi boyunca(sekonder)'dir.
7. Olguların mortalite oranı %27,1 olup düşük evrede mortalite oranı %8,4, ileri evrede %45,8'dir.
8. Çalışmaya dahil edilen 166 olgunun 49'unda(%29,5) tümörde PD-L1, 60'ında (%36,1) TİMİH'de PD-L1, 34'ünde (%20,5) PD-1, 55'inde (%33,1) CTLA-4 pozitif sonuç vermiştir. RHK tiplerine bakıldığında, şeffaf hücreli RHK'de tümörde PD-L1 ekspresyonu diğerlerine göre daha düşük; TİMİH'de PD-L1 ekspresyonu kromofob RHK'de diğerlerine göre daha düşük; CTLA-4 ekspresyonu papiller RHK'de diğerlerine göre daha yüksek oranda saptanmıştır. PD-1 ekspresyonu için RHK tipleri arası ekspresyon farkı saptanmamıştır.
9. TPD-L1, TİMİH-PD-L1, PD-1 ve CTLA-4 ekspresyonu ile tip ayrımı yapılmaksızın ileri ve düşük evre arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
10. Şeffaf hücreli RHK'de tümörde PD-L1 pozitifliği ileri evre olgularda düşük evreye göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazladır. TİMİH PD-L1, PD1, CTLA-4 ekspresyonlarında ileri ve düşük evre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

11. Papiller ve kromofob RHK'de TPD-L1, TİMİH-PD-L1, PD-1 ve CTLA-4 ekspresyonlarında ileri ve düşük evre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
12. Boyanmaların nekroz, renal kapsül invazyonu, perinefritik yağ doku invazyonu, renal pelvis invazyonu, sürrenal invazyonu, metastaz ve damar içi trombüs ile ilişkisi değerlendirildiğinde TİMİH'de PD-L1 ekspresyonu olan vakalarda perinefritik yağ doku invazyonu ve nekrozun fazla olduğu bulunmuş; tümörde PD-L1 ekspresyonu olan olgularda metastaz oranının artmış olduğu dikkati çekmiştir.
13. Şeffaf hücreli ve kromofob RHK'de, TİMİH'de PD-L1 pozitifliği olan olguların istatistiki olarak anlamlı bir şekilde daha kısa yaşam süresine sahip olduğu görülmüştür.
14. Şeffaf hücreli, papiller ve kromofob RHK'de tümörde PD-L1, TİMİH'de PD-1 ve CTLA-4 ekspresyonlarının sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığı saptanmıştır.
15. Çalışmaya dahil edilen olgularda; PD-1 ve CTLA-4 birlikte pozitif (+) olan grup PD-1 ve CTLA-4 negatif (-) olan gruba göre sağkalım açısından istatistiki olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

7. KAYNAKLAR

1. **Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al.** Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. **2018**; 103:356-387.
2. **Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE.** *WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. Vol 8. International Agency for Research on Cancer (IARC), **2016**.
3. **Xu W, Atkins MB, McDermott DF.** Checkpoint inhibitor immunotherapy in kidney cancer. *Nat Rev Urol*. **2020**:1-14.
4. **Giraldo NA, Becht E, Pages F, et al.** Orchestration and prognostic significance of immune checkpoints in the microenvironment of primary and metastatic renal cell cancer. *Clin Cancer Res*. **2015**; 21(13):3031-3040.
5. **Mantia CM, McDermott DF.** Vascular endothelial growth factor and programmed death1 pathway inhibitors in renal cell carcinoma. *Cancer*. **2019**; 125(23):4148-4157.
6. **Jawanda GG, Drachenberg D.** Spontaneous regression of biopsy proven primary renal cell carcinoma: A case study. *Can Urol Assoc J*. **2012**; 6(5):203.
7. **Kahlmeyer A, Stöhr CG, Hartmann A, et al.** Expression of PD-1 and CTLA-4 are negative prognostic markers in renal cell carcinoma. *J Clin Med*. **2019**; 8(5):743.
8. **Kim KS, Sekar RR, Patil D, et al.** Evaluation of programmed cell death protein 1 (PD-1) expression as a prognostic biomarker in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Oncoimmunology*. **2018**; 7(4).
9. **Thompson RH, Gillett MD, Cheville JC, et al.** Costimulatory B7-H1 in renal cell carcinoma patients: Indicator of tumor aggressiveness and potential therapeutic target. *Proc Natl Acad Sci*. **2004**; 101(49):17174-17179.

10. **Fukuda T, Kamai T, Masuda A, et al.** Higher preoperative serum levels of PDL1 and B7H4 are associated with invasive and metastatic potential and predictable for poor response to VEGF targeted therapy and unfavorable prognosis of renal cell carcinoma. *Cancer Med.* **2016**; 5(8):1810-1820.
11. **Iacovelli R, Nolè F, Verri E, et al.** Prognostic role of PD-L1 expression in renal cell carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Target Oncol.* **2016**; 11(2):143-148.
12. **Mills SE, ed.** *Histology for Pathologists*. fourth edi. Lippincott Williams & Wilkins; **2012**:891-971.
13. **Sadler TW.** *Langman's Medical Embryology*. Lippincott Williams & Wilkins; **2018**:248-266.
14. **Thorsson V, Gibbs DL, Brown SD, et al.** The Immune Landscape of Cancer. *Immunity.* **2018**; 48(4):812-830.
15. **Miller Hodges E, Hohenstein P.** WT1 in disease: shifting the epithelial–mesenchymal balance. *J Pathol.* **2012**; 226(2):229-240.
16. **Moore Keith L PT.** *Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi*. 10th ed. (Dalçık H YM, ed.). Nobel tıp Kitabevi, **2016**:243-260
17. **Mescher AL.** *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas*. McGraw-Hill Education; **2018**:385-404
18. **Jeansson M, Haraldsson B.** Morphological and functional evidence for an important role of the endothelial cell glycocalyx in the glomerular barrier. *Am J Physiol Physiol.* **2006**; 290(1):111-116.
19. **Ballermann BJ.** Glomerular endothelial cell differentiation. *Kidney Int.* **2005**; 67(5):1668-1671.
20. **Abrahamson DR, Wang R.** Development of the glomerular capillary and its basement membrane. In: *The Kidney*. Elsevier; **2003**:221-249.

21. **Murphy WM.** Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures. *AFIP Atlas Tumor Pathol.* **2004**; 375-382.
22. **Bonsib SM.** Renal anatomy and histology. *Heptinstall's Pathol kidney.* **2007**; 46-57.
23. **Karmali RJ, Suami H, Wood CG, Karam JA.** Lymphatic drainage in renal cell carcinoma: back to the basics. *BJU Int.* **2014**; 114(6):806-817.
24. **McMahon RS, Bashir K.** Anatomy, Abdomen and Pelvis, Kidney Collecting Ducts. In: *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing, **2019**.
25. **Oberling C, Riviere M, Haguenu F.** Ultrastructure of clear cell epitheliomas of the kidney (hypernephroma or Grawitz tumor) and its implication for the histogenesis of these tumors. *Bull Assoc Fr Etud Cancer.* **1959**; 46:356-381.
26. **Sternberg SS, Mills SE, Carter D.** *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology.* Vol 2. Lippincott Williams & Wilkins; **2004**:1845-2035.
27. **Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z.** 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. *Eur Urol.* **2006**; 49(5):798-805.
28. **Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, et al.** The International Society of Urological Pathology (ISUP) vancouver classification of renal neoplasia. *Am J Surg Pathol.* **2013**; 37(10):1469-1489.
29. **Cho E, Adami H-O, Lindblad P.** Epidemiology of renal cell cancer. *Hematol Clin.* **2011**; 25(4):651-665.
30. **Hunt JD, Van Der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P.** Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta analysis of 24 studies. *Int J cancer.* **2005**; 114(1):101-108.
31. **Hidayat K, Du X, Zou S-Y, Shi B-M.** Blood pressure and kidney cancer risk: meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens.* **2017**; 35(7):1333-1344.

32. **Denton MD, Magee CC, Ovuworie C, et al.** Prevalence of renal cell carcinoma in patients with ESRD pre-transplantation: a pathologic analysis. *Kidney Int.* **2002**; 61(6):2201-2209.
33. **Siegel Scott C, Jinot J.** Trichloroethylene and cancer: systematic and quantitative review of epidemiologic evidence for identifying hazards. *Int J Environ Res Public Health.* **2011**; 8(11):4238-4271.
34. **Renovanz M, Kim EL.** Intratumoral heterogeneity, its contribution to therapy resistance and methodological caveats to assessment. *Front Oncol.* **2014**; 4:142.
35. **Guarch R, Lawrie CH, Larrinaga G, Angulo JC, Pulido R, López JI.** High levels of intratumor heterogeneity characterize the expression of epithelial-mesenchymal transition markers in high-grade clear cell renal cell carcinoma. *Ann Diagn Pathol.* **2018**; 34:27-30.
36. **Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, et al.** The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol.* **2013**; 37(10):1490-1504.
37. **Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, et al.** Grading of clear cell renal cell carcinoma should be based on nucleolar prominence. *Am J Surg Pathol.* **2011**; 35(8):1134-1139.
38. **Trpkov K, Grignon DJ, Bonsib SM, et al.** Handling and staging of renal cell carcinoma: the International Society of Urological Pathology Consensus (ISUP) conference recommendations. *Am J Surg Pathol.* **2013**; 37(10):1505-1517.
39. **Hoffmann NE, Gillett MD, Cheville JC, Lohse CM, Leibovich BC, Blute ML.** Differences in organ system of distant metastasis by renal cell carcinoma subtype. *J Urol.* **2008**; 179(2):474-477.
40. **Bonsib SM.** Renal veins and venous extension in clear cell renal cell carcinoma. *Mod Pathol.* **2007**; 20(1):44-53.
41. **Weiss L, Harlos JP, Torhorst J, et al.** Metastatic patterns of renal carcinoma: an analysis of 687 necropsies. *J Cancer Res Clin Oncol.* **1988**; 114(6):605-612.

42. **Neumann H, Bender B, Berger D, et al.** Prevalence, morphology and biology of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease compared to sporadic renal cell carcinoma. *J Urol.* **1998**; 160(4):1248-1254.
43. **de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, et al.** Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol.* **2001**; 25(3):275-284.
44. **Luu V-D, Boysen G, Struckmann K, et al.** Loss of VHL and hypoxia provokes PAX2 up-regulation in clear cell renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* **2009**; 15(10):3297-3304.
45. **Reuter VE, Tickoo SK.** Differential diagnosis of renal tumours with clear cell histology. *Pathology.* **2010**; 42(4):374-383.
46. **Genega EM, Ghebremichael M, Najarian R, et al.** Carbonic anhydrase IX expression in renal neoplasms: correlation with tumor type and grade. *Am J Clin Pathol.* **2010**; 134(6):873-879.
47. **Tan PH, Cheng L, Rioux-Leclercq N, et al.** Renal tumors: diagnostic and prognostic biomarkers. *Am J Surg Pathol.* **2013**; 37(10):1518.
48. **Boysen G, Bausch-Fluck D, Thoma CR, et al.** Identification and functional characterization of pVHL-dependent cell surface proteins in renal cell carcinoma. *Neoplasia.* **2012**; 14(6):535-17.
49. **Moch H, Presti JC, Sauter G, et al.** Genetic aberrations detected by comparative genomic hybridization are associated with clinical outcome in renal cell carcinoma. *Cancer Res.* **1996**; 56(1):27-30.
50. **Bakshi N, Kunju LP, Giordano T, Shah RB.** Expression of renal cell carcinoma antigen (RCC) in renal epithelial and nonrenal tumors: diagnostic implications. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* **2007**; 15(3):310-315.
51. **Ingold B, Wild PJ, Nocito A, et al.** Renal cell carcinoma marker reliably discriminates central nervous system haemangioblastoma from brain metastases of renal cell carcinoma. *Histopathology.* **2008**; 52(6):674-681.

52. **Latif F, Tory K, Gnarra J, et al.** Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science*. **1993**; 260(5112):1317-1320.
53. **Gnarra JR, Tory K, Weng Y, et al.** Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet*. **1994**; 7(1):85-90.
54. **Network CGAR.** Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature*. **2013**; 499(7456):43-49.
55. **Kaelin WG.** Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nat Rev Cancer*. **2002**; 2(9):673-682.
56. **Linehan WM, Srinivasan R, Schmidt LS.** The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. *Nat Rev Urol*. **2010**; 7(5):277.
57. **Rechsteiner MP, von Teichman A, Nowicka A, Sulser T, Schraml P, Moch H.** VHL gene mutations and their effects on hypoxia inducible factor HIF α : identification of potential driver and passenger mutations. *Cancer Res*. **2011**; 71(16):5500-5511.
58. **Staller P, Sulitkova J, Lisztwan J, Moch H, Oakeley EJ, Krek W.** Chemokine receptor CXCR4 downregulated by von Hippel-Lindau tumour suppressor pVHL. *Nature*. **2003**; 425(6955):307-311.
59. **Kaku H, Ito S, Ebara S, et al.** Positive correlation between allelic loss at chromosome 14q24-31 and poor prognosis of patients with renal cell carcinoma. *Urology*. **2004**; 64(1):176-181.
60. **Klatte T, Rao PN, De Martino M, et al.** Cytogenetic profile predicts prognosis of patients with clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. **2009**; 27(5):746-753.
61. **Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA, et al.** Renal tumors in the Birt-Hogg-Dube syndrome. *Am J Surg Pathol*. **2002**; 26(12):1542-1552.

62. **Crino PB, Nathanson KL, Henske EP.** The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med.* **2006**; 355(13):1345-1356.
63. **Metwalli AR, Bratslavsky G, Middleton L, et al.** Succinate dehydrogenase kidney cancer: an aggressive example of the Warburg effect in cancer. *J Urol.* **2012**; 188:2063-2071.
64. **Amin MB, Amin MB, Tamboli P, et al.** Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol.* **2002**; 26(3):281-291.
65. **Capitanio U, Cloutier V, Zini L, et al.** A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population based study. *BJU Int.* **2009**; 103(11):1496-1500.
66. **Ficarra V, Martignoni G, Galfano A, et al.** Prognostic role of the histologic subtypes of renal cell carcinoma after slide revision. *Eur Urol.* **2006**; 50(4):786-794.
67. **Hahn AW, Klaassen Z, Agarwal N, et al.** First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol Oncol.* **2019**; 2(6):708-715.
68. **Gudbjartsson T, Hardarson S, Petursdottir V, Thoroddsen A, Magnusson J, Einarsson GV.** Histological subtyping and nuclear grading of renal cell carcinoma and their implications for survival: a retrospective nation-wide study of 629 patients. *Eur Urol.* **2005**; 48(4):593-600.
69. **Zbar B, Tory K, Merino M, et al.** Hereditary papillary renal cell carcinoma. *J Urol.* **1994**; 151(3):561-566.
70. **Bard RH, Lord B, Fromowitz F.** Papillary adenocarcinoma of kidney II. Radiographic and biologic characteristics. *Urology.* **1982**; 19(1):16-20.
71. **del Vecchio MT, Lazzi S, Bruni A, Mangiavacchi P, Cevenini G, Luzi P.** DNA ploidy pattern in papillary renal cell carcinoma. Correlation with clinicopathological parameters and survival. *Pathol Pract.* **1998**; 194(5):325-333.

72. **Delahunt B, Eble JN.** Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol.* **1997**; 10(6):537-544.
73. **Hes O, Brunelli M, Michal M, et al.** Oncocytic papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and interphase cytogenetic study of 12 cases. *Ann Diagn Pathol.* **2006**; 10(3):133-139.
74. **Srigley JR, Delahunt B.** Uncommon and recently described renal carcinomas. *Mod Pathol.* **2009**; 22(2):2-23.
75. **Blel A, Kourda N, Baltagi BJS, Zermani R.** Prognostic value of morphologic subdivision of papillary renal cell carcinoma and MUC1 expression. *Prog en Urol J l'Association Fr d'urologie la Soc Fr d'urologie.* **2008**; 18(9):575.
76. **Delahunt B, Eble JN, McCredie MRE, Bethwaite PB, Stewart JH, Bilous AM.** Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol.* **2001**; 32(6):590-595.
77. **Kim M-K, Kim S.** Immunohistochemical profile of common epithelial neoplasms arising in the kidney. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* **2002**; 10(4):332-338.
78. **Jiang F, Richter J, Schraml P, et al.** Chromosomal imbalances in papillary renal cell carcinoma: genetic differences between histological subtypes. *Am J Pathol.* **1998**; 153(5):1467-1473.
79. **Kattar MM, Grignon DJ, Wallis T, et al.** Clinicopathologic and interphase cytogenetic analysis of papillary (chromophilic) renal cell carcinoma. *Mod Pathol an Off J United States Can Acad Pathol Inc.* **1997**; 10(11):1143-1150.
80. **Antonelli A, Tardanico R, Balzarini P, et al.** Cytogenetic features, clinical significance and prognostic impact of type 1 and type 2 papillary renal cell carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet.* **2010**; 199(2):128-133.
81. **Patard J-J, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al.** Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol.* **2005**; 23(12):2763-2771.

82. **Chevile JC, Lohse CM, Sukov WR, Thompson RH, Leibovich BC.** Chromophobe renal cell carcinoma: the impact of tumor grade on outcome. *Am J Surg Pathol.* **2012**; 36(6):851-856.
83. **Amin MB, Paner GP, Alvarado-Cabrero I, et al.** Chromophobe renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 145 cases. *Am J Surg Pathol.* **2008**; 32(12):1822-1834.
84. **Thoenes W, Störkel ST, Rumpelt H, Moll R, Baum HP, Werner S.** Chromophobe cell renal carcinoma and its variants-a report on 32 cases. *J Pathol.* **1988**; 155(4):277-287.
85. **Akhtar M, Kardar H, Linjawi T, McClintock J, Ali MA.** Chromophobe cell carcinoma of the kidney. A clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol.* **1995**; 19(11):1245-1256.
86. **Latham B, Dickersin GR, Oliva E.** Subtypes of chromophobe cell renal carcinoma: an ultrastructural and histochemical study of 13 cases. *Am J Surg Pathol.* **1999**; 23(5):530-535.
87. **Bonsib SM.** Renal chromophobe cell carcinoma: the relationship between cytoplasmic vesicles and colloidal iron stain. *J Urol Pathol.* **1996**; 4:9-14.
88. **Martignoni G, Pea M, Chilosì M, et al.** Parvalbumin is constantly expressed in chromophobe renal carcinoma. *Mod Pathol.* **2001**; 14(8):760-767.
89. **Petit A, Castillo M, Santos M, Mellado B, Alcover JB, Mallofré C.** KIT expression in chromophobe renal cell carcinoma: comparative immunohistochemical analysis of KIT expression in different renal cell neoplasms. *Am J Surg Pathol.* **2004**; 28(5):676-678.
90. **Kuehn A, Paner GP, Skinnider BF, et al.** Expression analysis of kidney-specific cadherin in a wide spectrum of traditional and newly recognized renal epithelial neoplasms: diagnostic and histogenetic implications. *Am J Surg Pathol.* **2007**; 31(10):1528-1533.

91. **Darvishian F, Olgac S, Tickoo S.** Chromophobe renal cell carcinoma: clinicopathologic study of 146 cases at a single institution. *Mod Pathol.* **2004;** 17:147.
92. **Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Samaratunga H.** Grading of renal cell carcinoma. *Histopathology.* **2019;** 74(1):4-17.
93. **Alimchandani M, de Paz CN, Williams S, Lara-Otero K, Linehan WM, Merino MJ.** Aggressive variants of chromophobe renal cell carcinoma: importance of recognition and grading. In: *Laboratory Investigation.* Vol 93. Nature Publishing Group 75 Varick St, 9th Flr, New York, Ny 10013-1917 USA; **2013:**192.
94. **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.
95. **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):565-594.
96. **Collins AV, Brodie DW, Gilbert RJC, et al.** The interaction properties of costimulatory molecules revisited. *Immunity.* **2002;** 17(2):201-210.
97. **Egen JG, Kuhns MS, Allison JP.** CTLA-4: new insights into its biological function and use in tumor immunotherapy. *Nat Immunol.* **2002;** 3(7):611-618.
98. **Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA, et al.** CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. *Mol Cell Biol.* **2005;** 25(21):9543-9553.
99. **Krummel MF, Allison JP.** CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J Exp Med.* **1995;** 182(2):459-465.
100. **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):205-210.

- 101. Masteller EL, Chuang E, Mullen AC, Reiner SL, Thompson CB.** Structural analysis of CTLA-4 function in vivo. *J Immunol.* **2000**; 164(10):5319-5327.
- 102. Schneider H, Downey J, Smith A, et al.** Reversal of the TCR stop signal by CTLA-4. *Science* (80-). **2006**; 313(5795):1972-1975.
- 103. Linsley PS, Bradshaw J, Greene J, Peach R, Bennett KL, Mittler RS.** Intracellular trafficking of CTLA-4 and focal localization towards sites of TCR engagement. *Immunity.* **1996**; 4(6):535-543.
- 104. 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):2533-2540.
- 105. Piccirillo CA, Shevach EM.** Naturally-occurring CD4+ CD25+ immunoregulatory T cells: central players in the arena of peripheral tolerance. In: *Seminars in Immunology.* **2004**; 16:81-88.
- 106. Takahashi T, Tagami T, Yamazaki S, et al.** Immunologic self-tolerance maintained by CD25+CD4+ regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic lymphocyte-associated antigen 4. *J Exp Med.* **2000**; 192:295.
- 107. Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, et al.** CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. *Science.* **2008**; 322(5899):271-275.
- 108. Qureshi OS, Zheng Y, Nakamura K, et al.** Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4. *Science.* **2011**; 332(6029):600-603.
- 109. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH.** PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* **2008**; 26:677-704.
- 110. Salmaninejad A, Valilou SF, Shabgah AG, et al.** PD1/PDL1 pathway: Basic biology and role in cancer immunotherapy. *J Cell Physiol.* **2019**; 234(10):16824-16837.

111. **Bennett F, Luxenberg D, Ling V, et al.** Program death-1 engagement upon TCR activation has distinct effects on costimulation and cytokine-driven proliferation: attenuation of ICOS, IL-4, and IL-21, but not CD28, IL-7, and IL-15 responses. *J Immunol.* **2003**; 170(2):711-718.
112. **Shitara K, Nishikawa H.** Regulatory T cells: a potential target in cancer immunotherapy. *Ann N Y Acad Sci.* **2018**; 1417(1):104-115.
113. **Fife BT, Bluestone JA.** Control of peripheral Tcell tolerance and autoimmunity via the CTLA4 and PD1 pathways. *Immunol Rev.* **2008**; 224(1):166-182.
114. **Chen DS, Irving BA, Hodi FS.** Molecular pathways: next-generation immunotherapy-inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. *Clin cancer Res.* **2012**; 18(24):6580-6587.
115. **Latchman YE, Liang SC, Wu Y, et al.** PD-L1-deficient mice show that PD-L1 on T cells, antigen-presenting cells, and host tissues negatively regulates T cells. *Proc Natl Acad Sci.* **2004**; 101(29):10691-10696.
116. **Riella LV, Paterson AM, Sharpe AH, Chandraker A.** Role of the PD1 pathway in the immune response. *Am J Transplant.* **2012**; 12(10):2575-2587.
117. **Chen L.** Co-inhibitory molecules of the B7-CD28 family in the control of T-cell immunity. *Nat Rev Immunol.* **2004**; 4(5):336-347.
118. **Hino R, Kabashima K, Kato Y, et al.** Tumor cell expression of programmed cell death1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma. *Cancer Interdiscip Int J Am Cancer Soc.* **2010**; 116(7):1757-1766.
119. **Taube JM, Klein A, Brahmer JR, et al.** Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin cancer Res.* **2014**; 20(19):5064-5074.
120. **Rozali EN, Hato SV, Robinson BW, Lake RA, Lesterhuis WJ.** Programmed death ligand 2 in cancer-induced immune suppression. *Clin Dev Immunol.* **2012**; 2012.

121. **Youngnak P, Kozono Y, Kozono H, et al.** Differential binding properties of B7-H1 and B7-DC to programmed death-1. *Biochem Biophys Res Commun.* **2003**; 307(3):672-677.
122. **Akbari O, Stock P, Singh AK, et al.** PD-L1 and PD-L2 modulate airway inflammation and iNKT-cell-dependent airway hyperreactivity in opposing directions. *Mucosal Immunol.* **2010**; 3(1):81-91.
123. **Huber S, Hoffmann R, Muskens F, Voehringer D.** Alternatively activated macrophages inhibit T-cell proliferation by Stat6-dependent expression of PD-L2. *Blood.* **2010**; 116(17):3311-3320.
124. **Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, et al.** PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. *J Exp Med.* **2009**; 206(13):3015-3029.
125. **Wang C, Thudium KB, Han M, et al.** In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. *Cancer Immunol Res.* **2014**; 2(9):846-856.
126. **Wherry EJ.** T cell exhaustion. *Nat Immunol.* **2011**; 12(6):492-499.
127. **Ott PA, Hodi FS, Robert C.** CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. Published online, **2013**.
128. **Escudier B, Kataja V.** Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* **2010**; 21(5):137-139.
129. **Heng DY, Xie W, Regan MM, 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. *J Clin Oncol.* **2009**; 27(34):5794-5799.
130. **Wang Z, Peng S, Xie H, 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**; 18(2):165-175.

- 131. Parikh M, Bajwa P.** Immune checkpoint inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. In: *Seminars in Nephrology*, **2020**;40:76-85.
- 132. Pardoll DM.** The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. **2012**; 12(4):252-264.
- 133. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al.** Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. **2015**; 373(19):1803-1813.
- 134. Deshmukh SK.** CTLA-4 and PD-L1/PD-1 Pathways: Immune Checkpoint Inhibitors and Cancer Immunotherapy. *J Cancer Immunol*. **2020**; 2(1).
- 135. McKay RR, Bossé D, Xie W, et al.** The clinical activity of PD-1/PD-L1 inhibitors in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Res*. **2018**; 6(7):758-765.
- 136. Yeong J, Zhao Z, Lim JCT, et al.** PD-L1 expression is an unfavourable prognostic indicator in Asian renal cell carcinomas. *J Clin Pathol*. **2020**.
- 137. Dogan HT, Kiran M, Bilgin 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**; 13(1):60.
- 138. Leite KRM, Reis ST, Junior JP, et al.** PD-L1 expression in renal cell carcinoma clear cell type is related to unfavorable prognosis. *Diagn Pathol*. **2015**; 10(1):189.
- 139. Abbas M, Steffens S, Bellut M, et al.** Intratumoral expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) in patients with clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). *Med Oncol*. **2016**; 33(7):80.
- 140. Thompson RH, Dong H, Lohse CM, et al.** PD-1 is expressed by tumor-infiltrating immune cells and is associated with poor outcome for patients with renal cell carcinoma. *Clin cancer Res*. **2007**; 13(6):1757-1761.

141. **Shin SJ, Jeon YK, Kim PJ, et al.** Clinicopathologic analysis of PD-L1 and PD-L2 expression in renal cell carcinoma: association with oncogenic proteins status. *Ann Surg Oncol.* **2016**; 23(2):694-702.
142. **Lee KS, Yun S, Lee K, Moon S, Choea G.** Clinicopathological implications of the expression of vascular endothelial growth factor and programmed cell death ligand 1 in clear cell renal cell carcinoma. *Hum Pathol.* **2020**.
143. **Choueiri TK, Fay AP, Gray KP, et al.** PD-L1 expression in nonclear-cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* **2014**; 25(11):2178-2184.
144. **Erlmeier F, Steffens S, Stöhr C, et al.** Characterization of PD-1 and PD-L1 Expression in Papillary Renal Cell Carcinoma: Results of a Large Multicenter Study. *Clin Genitourin Cancer.* **2020**.
145. **Motoshima T, Komohara Y, Ma C, et al.** PD-L1 expression in papillary renal cell carcinoma. *BMC Urol.* **2017**; 17(1):1-6.
146. **Erlmeier F, Hartmann A, Autenrieth M, et al.** PD-1/PD-L1 expression in chromophobe renal cell carcinoma: An immunological exception? *Med Oncol.* **2016**; 33(11):120.
147. **Mikami S, Mizuno R, Kondo T, et al.** Clinical significance of programmed death1 and programmed deathligand 1 expression in the tumor microenvironment of clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Sci.* **2019**; 110(6):1820.
148. **Xu F, Xu L, Wang Q, An G, Feng G, Liu F.** Clinicopathological and prognostic value of programmed death ligand-1 (PD-L1) in renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* **2015**; 8(9):14595.
149. **Lu Y, Song Y, Xu Y, et al.** The prevalence and prognostic and clinicopathological value of PD-L1 and PD-L2 in renal cell carcinoma patients: a systematic review and meta-analysis involving 3,389 patients. *Transl Androl Urol.* **2020**; 9(2):367.
150. **Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, et al.** Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature.* **2014**; 515(7528):563-567.

- 151. Choueiri TK, Figueroa DJ, Fay AP, et al.** Correlation of PD-L1 tumor expression and treatment outcomes in patients with renal cell carcinoma receiving sunitinib or pazopanib: results from COMPARZ, a randomized controlled trial. *Clin Cancer Res.* **2015**; 21(5):1071-1077.
- 152. Kahlmeyer A, Stöhr CG, Hartmann A, et al.** Expression of PD-1 and CTLA-4 Are Negative Prognostic Markers in Renal Cell Carcinoma. *J Clin Med.* **2019**; 8(5):743.
- 153. Liu S, Wang F, Tan W, et al.** CTLA4 has a profound impact on the landscape of tumor-infiltrating lymphocytes with a high prognosis value in clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). *Cancer Cell Int.* **2020**; 20(1):1-10.
- 154. Cella D, Grünwald V, Escudier B, et al.** Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **2019**; 20(2):297-310.
- 155. Carlsson J, Sundqvist P, Kosuta V, et al.** PD-L1 expression is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* **2020**; 28(3):213-220.
- 156. Lee KS, Choe G, Yun S, et al.** Comparative analysis of programmed cell death ligand 1 assays in renal cell carcinoma. *Histopathology.* **2020**; 77(1):67-78.
- 157. Sommer U, Eckstein M, Ammann J, et al.** Multicentric Analytical and Inter-observer Comparability of Four Clinically Developed Programmed Death-ligand 1 Immunohistochemistry Assays in Advanced Clear-cell Renal Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer.* **2020**.
- 158. Fay AP, Callea M, Gray KP, et al.** PD-L1 expression in non-clear cell renal cell carcinoma and benign kidney tumors. Published online **2014**.

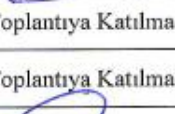
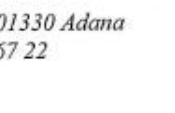
8. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onay Formu

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı		Tarih
93		1 Kasım 2019

KARAR NO 9- Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. Şeyda Erdoğan yönetiminde, Doç. Dr. Volkan İzol'ün katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. Merve İnceman tarafından yürütülmesi öngörülen, "İleri Evre Renal Hücreli Karsinom Tiplerinde PD-1, PDL-1 ve CTLA-4 İmmünbelirteçlerin Ekspresyonu" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Prof Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	
	Doç Dr Ezgi Özyılmaz Saraç Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Merve İNCEMAN
Doğum Tarihi ve Yeri : 27.06.1991/Adana
Medeni Durumu : Evli
Adres : Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi
Patoloji Anabilim Dalı Sarıçam/ADANA
Telefon : 0553 872 48 82
email : merveinceman@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Varsa Mezuniyet Derecesi : -
Görev Yeri : Tufanbeyli Devlet Hastanesi Acil Servisi (2015-
2016)
Dernek Üyelikleri : Çukurova Patoloji Derneği
Yabancı Dil(ler) : İngilizce