



**T.C.**

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**METASTATİK RENAL HÜCRELİ KANSER HASTALARINDA  
SMARCA-4 VE LAG-3 EKSPRESYONUNUN NİVOLUMAB  
TEDAVİ YANITINA ETKİSİ**

**Dr. Burcu ÇELİKTEN QUIGLEY**

**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA 2023**



**T.C.**

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**METASTATİK RENAL HÜCRELİ KANSER HASTALARINDA SMARCA-4 VE  
LAG-3 EKSPRESYONUNUN NİVOLUMAB TEDAVİ YANITINA ETKİSİ**

**Dr. Burcu ÇELİKTEN QUIGLEY**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Mustafa ERMAN**

**ANKARA 2023**

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmamda bana rehberlik eden tez danışmanım Prof.Dr. Mustafa Erman ve tez sürecim boyunca patoloji alanında bana yol gösteren Doç.Dr. Kemal Kösemehmetoğlu başta olmak üzere asistanlık eğitimi süresince üzerimde emeği olan tüm değerli hocalarıma,

Asistanlık eğitimimi beraber geçirdiğim, yan yana çalıştđđım tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde bana güvenen, emekleri ve fedakarlıkları ile her koşulda destek olan sevgili ailem, annem Meryem Çelikten, babam Necmi Çelikten, kardeşim Özge Çelikten ve eşim Cornelius Quigley'e,

Tez sürecimde yardımlarından dolayı Zeliha Aktaş'a,

Ve tüm dostlarıma en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Burcu Çelikten Quigley

ANKARA, 2023

## ÖZET

**Celikten-Quigley B. Metastatik Renal Hücreli Kanser Hastalarında SMARCA-4 ve LAG-3 Ekspresyonunun Nivolumab Tedavi Yanıtına Etkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi, ANKARA, 2023** Günümüzde metastatik renal hücreli kanser tedavisinde immünoterapi ajanları sıklıkla kullanılmaktadır. İmmünoterapi yanıtını öngörebilecek biyobelirteç bulma yönündeki çalışmalar devam etmektedir; ancak henüz klinik uygulamalarımızda yol gösterecek bir biyobelirteç bulunamamıştır. SMARCA-4, kromatin remodelingden sorumlu gen olan SWI/SNF1 ailesinin bir parçasıdır ve bu gendeki mutasyonlar sonrasında oluşan nadir kanser gruplarında yapılan çalışmalarda immünoterapi ile yanıt alınabileceği saptanmıştır. LAG-3 (Lenfosit aktivasyon gen-3) son dönemde üzerinde çalışmalar yapılan immün kontrol noktası inhibitörlerinden biridir. Çalışmamızda tümör dokusundaki SMARCA-4 ve LAG-3 ekspresyonunun metastatik renal hücreli kanser hastalarında nivolumab tedavisine yanıt ile ilişkisi araştırılmıştır. Üniversitemizde metastatik renal hücreli kanser tanısı ile nivolumab tedavisi alan ve patoloji preparatları olan 72 hasta saptanmıştır. Örnekleri immünohistokimyasal olarak SMARCA-4 ve LAG-3 ile boyanmış ve klinik bulguları ile korele edilmiştir. SMARCA-4 ekspresyon kaybı (SEK) olan grubun nivolumab tedavisi altında genel sağkalımı 41,1 ay (%95 GA 6,4-75,8) iken SMARCA-4 ekspresyonu normal (SEN) olan grubun genel sağkalımı 13,8 ay (%95 GA 0,0-28,2) olarak bulunmuştur ( $p=0,015$ ). SEK grubunun nivolumab tedavisi altında progresyonsuz sağkalımı 8,7 ay (%95 GA 1,2-16,3) iken SEN grubunun ise 4,3 ay (%95 GA 2,9-5,7) olarak bulunmuştur ( $p=0,01$ ). Hastalar LAG-3 ekspresyon durumuna göre değerlendirildiğinde iki grup arasında genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım analizlerinde istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Univariat analiz sonucunda genel sağkalım için SMARCA-4 kaybının olmamasının hazard oranı 2,08 (%95 GA 1,1-3,8) ( $p=0,018$ ) olarak saptanmasına rağmen multivariat analizde bağımsız bir risk faktörü olarak anlamlı bulunmamıştır. Sonuç olarak immünohistokimyasal olarak SMARCA-4 ekspresyon kaybı gösterilen hastaların nivolumab tedavisine yanıtı daha iyi olmakla beraber SMARCA-4 kaybı bağımsız bir prognostik faktör olarak gösterilememiştir. Nivolumab tedavi yanıtını öngörebilecek bir biyobelirteç olarak SMARCA-4 ve LAG-3 kullanımı için farklı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Renal hücreli kanser, Nivolumab, LAG-3, SMARCA-4



## ABSTRACT

**Celikten-Quigley B. Effects of SMARCA-4 and LAG-3 Expression on Nivolumab Response in Metastatic Renal Cell Cancer Patients, Hacettepe University, School of Medicine, Internal Medicine Specialization Thesis, ANKARA, 2023.** Currently, for the management of metastatic renal cell cancer (RCC), the majority of treatment regimens include immunotherapy agents. At present, studies are ongoing in order to determine a biomarker that can indicate which patients may benefit from immunotherapy in metastatic RCC treatment. However, a biomarker has not yet been found and applied in clinical practice. The SMARCA-4 gene is part of the SWI/SNF chromatin remodeling gene, and there are some rare SMARCA-4-related cancer types for which small studies have indicated a positive response to immunotherapy. LAG-3 (Lymphocyte activation gene 3) is a newly discovered immune checkpoint inhibitor. Numerous studies are being conducted in order to discover its relevance in immunotherapy response and new LAG-3 based treatment agents. In our study, we aim to investigate the relation between nivolumab (anti-PD1) response and SMARCA-4 and LAG-3 expression in metastatic RCC patients. Tumor tissue samples of 72 metastatic RCC patients who received nivolumab treatment were immunohistochemically stained with SMARCA-4 and LAG-3. Nivolumab-related overall survival of the aberrant SMARCA-4 expression group was 41.1 months (95% CI 6.4-75.8), significantly higher than the normal SMARCA-4 expression group, which was 13.8 months (95% CI 0.0-28.2) ( $p=0.015$ ). Nivolumab-related progression-free survival was 8.7 months (95% CI 1.2-16.3) in the aberrant SMARCA-4 expression group and 4.3 months (95% CI 2.9-5.7) in the normal SMARCA-4 expression group ( $p=0.01$ ). It was not possible to describe statistically meaningful survival differences based on LAG-3 expression. In univariate analysis, normal SMARCA-4 expression was associated with a hazard ratio of 2.08 (95% CI 1.1-3.8) ( $p=0.018$ ) for overall survival; however, in multivariate analysis, normal SMARCA-4 expression could not be identified as an independent risk factor. In conclusion, our study found that patients with tumors exhibiting aberrant SMARCA-4 expression had better clinical responses to nivolumab treatment; however, we did not find evidence to support its independent prognostic importance. Therefore, further studies are needed to investigate the potential relationship between SMARCA-4 and LAG-3 expression and their association with response to nivolumab.

**Keywords:** Renal cell cancer, Nivolumab, SMARCA-4, LAG-3

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR.....	vi
GRAFİKLER.....	viii
TABLolar.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Renal Hücreli Kanser.....	3
2.2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Risk Faktörleri.....	4
2.1.3. Klinik Özellikler ve Tanı.....	6
2.1.3.1. Belirti ve Bulgular.....	6
2.1.3.2. Tanı Yöntemleri.....	7
2.1.4. Patoloji.....	8
2.1.4.1. Şeffaf Hücreli Karsinom.....	9
2.1.4.2. Papiller Karsinom.....	10
2.1.4.3. Kromofob Karsinom.....	11
2.1.4.4. Onkositom.....	11
2.1.4.5. Toplayıcı Kanal Tümörleri.....	11
2.1.4.6. Moleküler Yöntemler ile Tanı Alan Karsinomlar.....	11
2.1.5. Evreleme.....	12
2.1.6. Prognostik Faktörler.....	14
2.1.6.1. Hastalığın Evresi.....	14
2.1.6.2. Tümörün Histopatolojik Özellikleri.....	15
2.1.6.3. Klinik Özellikler.....	16
2.1.7. Tedavi Yöntemleri.....	16
2.1.7.1. Lokalize Renal Hücreli Kanser.....	17
2.1.7.2. İleri Evre Renal Hücreli Kanser.....	17

2.2. Nivolumab .....	19
2.2.1. Nivolumab İlişkili Advers Olaylar .....	21
2.3 SMARCA-4 .....	22
2.4. LAG-3 .....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	28
3.1. Etik Kurul Onayı.....	28
3.2. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması .....	28
3.3. Patoloji Preparatlarının Değerlendirilmesi .....	28
3.4. Verilerin Değerlendirilmesi .....	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. Şeffaf Hücreli RHK Grubunun Analizi .....	42
5. TARTIŞMA .....	52
6. SONUÇLAR .....	56
7. KAYNAKLAR .....	57
8. EKLER.....	78
Ek 1. Veri Toplama Formu .....	78

## KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	: Amerika Birleşik Kanser Komitesi
BAP1	: BRCA1 associated protein 1
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CR	: Tam yanıt
CTLA-4	: Anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
FH	: Fumarate hidratase
GA	: Güven aralığı
GM-CSF	: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
HR	: Hazard ratio (Tehlike oranı)
ICI	: İmmün kontrol noktası inhibitörleri
IHK	: İmmünohistokimyasal
IL	: İnterleukin
IMDC	: Uluslararası metastatik renal hücreli karsinom veritabanı konsorsiyomu
IVK	: İnférieur vena kava
LAG-3	: Lenfosit aktivasyon gen 3
LDH	: Laktat dehidrojenaz
LEV	: LAG-3 ekspresyonu var
LEY	: LAG-3 ekspresyonu yok
LVI	: Lenfovasküler invazyon
MHC	: Major histokompatibilite kompleksi
mMSKCC	: modifiye Memorial Sloan Kettering Cancer Center
MR	: Magnetik Rezonans
MSKCC	: Memorial Sloan Kettering Cancer Center
mTOR	: Mammalian target of rapamycin
NSAID	: Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar
NSCLC	: Küçük hücre dışı akciğer kanserleri
PBMR1	: Protein polybromo 1
PD-1	: Programmed cell death 1 protein

PD-L1	: Programmed cell death ligand 1
PI(3)K/AKT	: Phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate 3-kinase, protein-kinase B
PTHrP	: Paratiroid hormon ilişkili protein
RHK	: Renal hücreli kanser
RT	: Radyoterapi
SCOOHT	: Hiperkalsemik küçük hücreli over karsinom
SEK	: SMARCA-4 ekspresyon kaybı
SEN	: SMARCA-4 ekspresyonu normal
SMARCA-4	: SWI/SNF Related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily A, member 4
SWI/SNF	: Switch/sucrose nonfermentable
şLEV	: Şeffaf hücreli renal hücreli kanser grubunda LAG-3 ekspresyonu var
şLEY	: Şeffaf hücreli renal hücreli kanser grubunda LAG-3 ekspresyonu yok
şSEK	: Şeffaf hücreli renal hücreli kanser grubunda SMARCA-4 ekspresyon kaybı
şSEN	: Şeffaf hücreli renal hücreli kanser grubunda SMARCA-4 ekspresyonu normal
TCA	: Tricarboxylic acid
TMB	: Tümör mutasyon yükü
TNM	: Tümör-Nod-Metastaz
UISS	: California Üniversitesi, Los Angeles bütünleşmiş evreleme sistemi
UMPP	: Ubiquitin-mediated proteolysis
VEGFR	: Vascular endothelial growth factor receptor
VHL	: Von-Hippel Lindau
WHO/ISUP	: Dünya Sağlık Organizasyonu/Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu

## GRAFİKLER ve RESİMLER

<b>Grafik 4.1.</b>	SMARCA-4 ekspresyon durumuna göre genel sağkalım analizi .....	36
<b>Grafik 4.2.</b>	SMARCA-4 ekspresyon durumuna göre progresyonsuz sağkalım analizi .....	37
<b>Grafik 4.3.</b>	LAG-3 ekspresyon durumuna göre genel sağkalım analizi .....	37
<b>Grafik 4.4.</b>	LAG-3 ekspresyon durumuna göre progresyonsuz sağkalım analizi .....	38
<b>Grafik 4.5.</b>	Smarca-4 kaybı olan hastaların, ekspresyon kayıp oranını dağılımı .....	38
<b>Grafik 4.6.</b>	LAG-3 ekspresyonu olan hastaların, ekspresyon oranının dağılımı .....	39
<b>Grafik 4.7.</b>	Şeffaf hücreli RHK tanıli hastaların SMARCA-4 ekspresyonuna göre sağkalım analizi.....	47
<b>Grafik 4.8.</b>	Şeffaf hücreli RHK tanıli hastaların SMARCA-4 ekspresyon durumuna göre Nivolumab tedavisi altında progresyonsuz sağkalım analizi.....	47
<b>Grafik 4.9.</b>	Şeffaf hücreli RHK tanıli hastaların LAG-3 ekspresyonuna göre sağkalım analizi .....	48
<b>Grafik 4.10.</b>	Şeffaf hücreli RHK tanıli hastaların LAG-3 ekspresyon durumuna göre nivolumab tedavisi altında progresyonsuz sağkalım analizi.....	48
<b>Grafik 4.11.</b>	Şeffaf hücreli RHK tanıli hastaların, SMARCA-4 ekspresyon kayıp oranının dağılımı .....	49
<b>Grafik 4.12.</b>	Şeffaf hücreli RHK tanıli hastaların, LAG-3 ekspresyon oranının dağılımı .....	49
<b>Resim 1.</b>	Patoloji boyama örnek resimleri .....	29

## TABLOLAR

<b>Tablo 2.1.</b>	Histopatolojik sınıflandırılması ve böbrek kanserleri içerisindeki görülme sıklığı .....	8
<b>Tablo 2.2.</b>	Böbrek kanserinde TNM Evrelemesi .....	13
<b>Tablo 2.3.</b>	Böbrek kanseri prognostik evreleme .....	14
<b>Tablo 2.4.</b>	SMARCA-4 ekspresyon kaybı ile ilişkili tümörlerin immünoterapi yanıtları.....	24
<b>Table 4.1.</b>	Tüm hastaların ve hastaların SMARCA-4 ve LAG-3 ekspresyonu durumlarına göre genel özellikleri .....	33
<b>Tablo 4.2.</b>	Renal hücreli kanser patoloji özelliklerinin SMARCA-4 ve LAG-3 ekspresyon durumuna göre dağılımları .....	35
<b>Tablo 4.3.</b>	Univariat Cox regresyon analizi ile klinik ve patolojik değişkenlerin progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi.....	39
<b>Tablo 4.4.</b>	Multivariat Cox regresyon analizi ile progresyonsuz sağkalımı bağımsız bir şekilde etkileyen değişkenler.....	40
<b>Tablo 4.5.</b>	Univariat Cox regresyon analizi ile klinik ve patolojik değişkenlerin genel sağkalım ile ilişkisi .....	41
<b>Tablo 4.6.</b>	Multivariat Cox regresyon analizi ile genel sağkalımı bağımsız bir şekilde etkileyen değişkenler .....	41
<b>Tablo 4.7.</b>	Şeffaf hücreli RHK tanıli hastaların, SMARCA-4 ve LAG-3 ekspresyonu durumlarına göre genel özellikleri .....	44
<b>Tablo 4.8.</b>	Şeffaf hücreli renal hücreli kanser patoloji özelliklerinin SMARCA-4 ve LAG-3 ekspresyon durumuna göre dağılımları.....	46
<b>Tablo 4.9.</b>	Univariat Cox regresyon analizi ile klinik ve patolojik değişkenlerin şeffaf hücreli RHK hastalarında genel sağkalım ile ilişkisi .....	50
<b>Tablo 4.10.</b>	Multivariat Cox regresyon analizi ile şeffaf hücreli RHK hastalarında genel sağkalımı bağımsız bir şekilde etkileyen değişkenler .....	50
<b>Tablo 4.11.</b>	Univariant Cox regresyon analizi ile klinik ve patolojik değişkenlerin progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi.....	51
<b>Tablo 4.12.</b>	Multivariat Cox regresyon analizi ile progresyonsuz sağkalımı bağımsız bir şekilde etkileyen değişkenler.....	51

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Metastatik renal hücreli karsinom tedavisinde anti-anjiojenik hedefe yönelik ajanlar ve immünoterapi temel tedavi yöntemleri olarak kullanılmaktadır. Pek çok diğer tümörde olduğu gibi immünoterapiler, renal hücreli kanserde de son yılların en önemli gelişmesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda tek ajan immünoterapinin bir kısım hastada etkili olduğu saptanmış, ardından tedavi etkinliğinin artırılması için immünoterapi ajanlarının beraber kullanılması ya da hedefe yönelik ajanlarla beraber kullanılması gündeme gelmiştir (1). Birden çok ilacın birlikte kullanılması yan etki oluşma riskinin artmasına ve tedavi maliyetinin yükselmesine neden olmaktadır. Tüm bu nedenler dolayısıyla hangi hasta popülasyonunun tedaviye yanıt vereceğinin saptanması klinik uygulamalarımızda bize önemli ölçüde fayda sağlayacaktır.

İmmünoterapi yanıtının tedavi öncesinde öngörülebilmesini sağlayacak biyobelirteç çalışmaları devam etmektedir. Yapılan çalışmalarda tümör mutasyon yükü, tümör infiltre eden lenfosit sayısı gibi parametrelerin tedavi yanıtının öngörülmesinde yararlı olabileceği belirtilmiştir (2). Maalesef şu ana kadar yapılan çalışmalarda tedavi yanıtını öngörebilecek immünohistokimyasal bir parametre saptanamamıştır.

SWI<sub>1</sub>/SNF<sub>1</sub> gen ailesinin alt grubu olan SMARCA-4 geni kromatin remodeling ve onarımından sorumludur. Yapılan çalışmalardan SMARCA-4 geninin hücre döngüsünde ve DNA onarımında rolü olduğu saptanmıştır. SMARCA-4 geninde inaktive edici mutasyon olması sonucunda ilgili proteinin salgılanamamasının malign süreçlere katkısı olduğu saptanmıştır. SMARCA-4 gen ekspresyon kaybının olduğu tümör gruplarında tümör infiltre eden lenfosit sayısının daha fazla olduğu görülmüştür (3). Dolayısıyla SMARCA-4 geninde meydana gelen mutasyon sonucunda, ilgili protein ekspresyonunun azalmasının tümörün immünojenitesini artırması beklenebilir. Nadir tümör gruplarında artmış immünoterapi yanıtı ile ilişkili olduğu gösterilen SMARCA-4 ekspresyon kaybının, renal hücreli kanser tedavisinde immünoterapi yanıtına etkisi henüz araştırılmamıştır.

Kanser hücrelerinin immün sistemden kaçış mekanizmalarının saptanması üzerine birçok çalışma yapılmaktadır. Özellikle bulunan CTLA-4, PD-1 ve PD-L1 ve bunlara bağlı geliştirilen tedavi ajanları ile immünoterapide yeni bir sayfa açılmıştır. Yeni



tümör ve immün sistem arasındaki etkileşimi düzenleyen reseptörlerin araştırılmasına devam edilmektedir. Lymphocyte activation gene3 (LAG-3) yeni tanımlanan immün *checkpoint* (kontrol noktası) reseptörüdür. CD4+ T hücreleri, CD8+ T hücreleri ve regülatör T hücreleri (Treg) tarafından eksprese edilmekte olup inhibitör sinyal yolları üzerinde etkilidir. LAG-3 inhibisyonu sonrasında tümör infiltre eden T hücre sayısında artış olduğu gözlenmiştir (4). Metastatik malign melanom tedavisinde standart immünoterapiye LAG-3 inhibitörü eklenmesinin ek katkısı gösterilmiş olup, benzer ajanlarla diğer tümörlerde de çalışmaların başlaması beklenmektedir (5). Renal hücreli kanser tedavisinde LAG-3'ün immünoterapi yanıtına etkisi henüz araştırılmamıştır.

Bu sebeplerle çalışmamızda metastatik renal hücreli kanser hastalarının tümör dokularındaki SMARCA-4 ve LAG-3 ekspresyonunun nivolumab tedavisine yanıtla ilişkisi araştırılacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Renal Hücreli Kanser

Renal hücreli kanserler (RHK) böbrekten kaynaklı tüm tümörlerin yaklaşık %85'ini oluşturmaktadır ve böbrek korteksinden orijin alarak oluşan tümörlerdir. Renal pelvisten köken alan transizyonel hücreli kanser, böbrek kaynaklı kanserlerde görülme sıklığı olarak ikinci sırada gelmektedir ve yaklaşık yüzde 8'ini oluşturmaktadır. Geri kalan kısmı genellikle çocukluk çağında görülen nefroblastoma ve nadir görülen renal sarkom gibi kanserler oluşturur (6). Bu nedenle epidemiyolojik çalışmalarda böbrek kanseri ve renal hücreli kanser birbirinin içine geçmiş iki kavram olarak kullanılmaktadır.

#### 2.2.1. Epidemiyoloji

Renal hücreli kanserin dünya üzerinde insidansı değişiklik göstermektedir, yapılan çalışmalarda en fazla Kuzey Amerika'da görüldüğü saptanmıştır (7, 8). Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) her yıl yaklaşık 80 bin yeni vaka tanımlanmaktadır ve RHK nedeniyle yılda yaklaşık 14 bin ölüm gerçekleşmektedir (9). Tüm dünyada ise her yıl 400 bin hastaya yeni RHK tanısı konulmaktadır ve 170 bininin üzerinde böbrek kanserine bağlı ölüm gerçekleşmektedir (10).

RHK erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık iki kat daha fazla görülmektedir (9, 10). Böbrek kanseri insidansı yaşla beraber artmaktadır ve dünya genelinde ortalama tanı yaşı yaklaşık 75'tir. Böbrek kanserinin 40 yaşın altında görülmesi olağandışıdır, çocuklarda ise ender görülür (11-13).

ABD'de yapılan araştırmalarda, Asya kökenli Amerikalılarda böbrek kanseri insidansının diğer etnik gruplara göre daha az olduğu saptanmıştır (9). Afrika-Amerikan popülasyonunda beyaz ırka göre daha fazla böbrek kanseri tanısı konulmasına rağmen mortalite oranlarında bir farklılık yoktur (9, 10).

Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsünün 2010 – 2019 tarihleri arasında tanı alan RHK hastalarının tanı anındaki hastalık yaygınlığını inceledikleri çalışmada; hastaların %65'nin lokalize hastalık (böbrek ile sınırlı), %16'sının lokal ileri hastalık (lenf nodu

tutulumu olan), %14'ünün metastatik hastalık ve %4'ünün evrelendirilemeyen hastalık şeklinde tanı aldığını saptamıştır (14).

Böbrek kanseri tanısı almış hastaların beş yıllık sağkalım oranı son 60 yılda iki katına çıkmıştır; Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsünün değlediği verilere göre 2012-2018 yılları arasında 5 yıllık sağkalım %76,5'tir (14). Yaklaşık üç kat artan RHK insidansı, mortaliteden belirgin olarak yüksektir (9). Tedavide yeni kullanıma giren hedefe yönelik ajanlar ve immünoterapilerin kullanılması progresyonsuz sağkalımda dramatik bir artışa neden olmuştur, akabinde dünya genelinde sağkalımda artışa katkı sağlamıştır (15). Yeni tanı konulan RHK hasta sayısının artmasına rağmen ölüm oranının azalması, abdominal görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artmasına bağlı olarak küçük renal kitlelerin daha fazla saptanmasıyla açıklanmaktadır (16, 17).

### 2.1.2. Risk Faktörleri

Sigara içmek artmış RHK gelişimi ile ilişkilidir. 24 çalışmanın değlendirildiği meta-analizde RHK için rölatif risk, hâlâ sigara içenlerde, eskiden sigara içmiş olanlarda ve tüm sigara içenlerde sırasıyla 1,36, 1,16 ve 1,31 olarak hesaplanmıştır (18). Ayrıca paket/yıl hesaplamasındaki artışın tanı anında hastalığın daha ileri kanser evresinde saptanması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (19).

Hipertansiyonun, obezite ve kullanılan anti-hipertansif ilaçlardan bağımsız olarak RHK gelişimine zemin hazırladığı düşünölmektedir. Yine de, obezite ve anti-hipertansif ilaç kullanımı ile hipertansiyon arasında çok yakın bir kolerasyon olduğu için, hipertansiyonun tek başına RHK oluşumuna katkısı hesaplanamamaktadır (20).

Fazla kilo, RHK oluşumu için hem erkekler hem de kadınlarda bir risk faktörüdür (21, 22). Bu durum Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsünün 300 bin katılımcıyla yaptığı prospektif çalışma ile gösterilmiştir (22). RHK için rölatif risk, bazal vücut kitle indeksinin artmasıyla beraber yükselmektedir. Diğer taraftan yeni tanı konulmuş RHK hastalarında fazla kilo, daha erken evre ve düşük dereceli hastalık ile ilişkilidir (23). Ayrıca, metastatik hastalığa sahip hastalarda, fazla kilolu grubun normal ve düşük kilolu gruba göre genel sağkalımının daha uzun olduğu saptanmıştır (24-26).

Kronik böbrek hastalığına ve böbreğin kistik hastalığına sahip kişilerde RHK görülme riski artmıştır. Diyalize giren edinsel kistik böbrek hasatlarında RHK görülme

riski normal popülasyona göre 30 kat artmıştır (27). Kronik olarak diyalize giren hastalar arasında edinsel kistik böbrek hastalığına sahip hasta insidansı yaklaşık %35-50'dir ve bu hastaların yaklaşık %6'sı nihayetinde RHK geliştirecektir (28). Ayrıca diyalize girmeyen kronik böbrek hastalığına sahip hastalar arasında yapılan çalışmada, azalmış glomerüler filtrasyon hızının, artmış böbrek kanseri riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (29).

Epidemiyolojik çalışmalar yoğun olarak nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) kullanmanın RHK riskini arttırdığını göstermiştir (30). Yapılan geniş prospektif bir çalışmada 77 525 kadın 16 yıldan fazla, 49 043 erkek 20 yıldan fazla takip edilmiştir. RHK gelişimi ile düzenli aspirin ve asetaminofen kullanımı arasında ilişki saptanmamıştır. Fakat, düzenli olarak aspirin olmayan NSAİİ türevi ağrı kesicilerin kullanılması, artmış RHK riski ile ilişkilidir (HR 1,51, %95 Güven aralığı (GA) 1,12-2,04) (30). Bu çalışmanın aksine 1271 RHK vakası ve 1253 kontrolden elde edilen verilerle ABD'de yapılan çalışmada, reçetesiz asetaminofen kullanımının RHK riskini arttırdığı fakat aspirin ya da NSAİİ türevi ilaçların RHK riskini arttırmadığı belirlenmiştir (31).

RHK oluşumunda genetik faktörlerinde etkisi vardır. Böbrek kanseri nedeniyle tedavi edilen bir kişide ikinci metakron RHK riski artmıştır. Bu risk, ilk böbrek kanseri tanısını genç yaşta alan kişilerde daha belirgindir. Bu durum kanser oluşumunda genetik katkının olduğunu gösterir (32). Çoğu böbrek kanseri sporadik olarak oluşmasına rağmen, birçok sendrom RHK ile ilişkilidir. Von Hippel Lindau Sendromu, Birt Hogg Dubé Sendromu, Herediter Leiomyematozis ve Renal Hücreli Kanser Sendromu ve Herediter Renal Papiller Karsinom Sendromu, kalıtsal olarak renal hücreli kanser gelişimi riski getiren sorunlar olarak tanımlanmışlardır. 40 yaşın altında tanı alan birinci derece yakına sahip olmak, kanserin bilateral ya da multifokal olması gibi faktörler hastalarda, belirgin genetik bir hastalığa sahip olmadan altta yatan kalıtsal bir sorunu desteklemektedir (33). Böbrek disfonksiyonu veya son dönem böbrek hasarı olmadan da kalıtsal polikistik böbrek hastalığının artmış RHK riski vardır. Tayvan'da yapılan bir kohort çalışmada kalıtsal polikistik böbrek hastalığına sahip hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında RHK oluşumu için HR 2,5, %95 GA 1,3-4,7 saptanmıştır (34).

Değiştirilebilir risk faktörlerinden biri olan *diabetes mellitus*, bazı çalışmalarda artmış böbrek kanseri ile ilişkili bulunurken, bazı çalışmalarda ilişki saptanmamıştır. Bu

durum diyabet hastalığının sıklıkla hipertansiyon ve obezite ile beraber görülmesi ile açıklanmaktadır (35-38).

### **2.1.3. Klinik Özellikler ve Tanı**

RHK hastaları kliniğe çeşitli semptomlarla başvurabilir. Fakat maalesef hastaların büyük bir kısmı hastalık ileri evreye gelene kadar asemptomatiktir. Tanı anında hastaların yaklaşık yüzde 30'nun uzak metastazı ya da lokal ileri hastalığı vardır (14).

#### **2.1.3.1. Belirti ve Bulgular**

İnsidental olarak tanı konulmayan hastalarda belirti ve bulgular, genel olarak kitlenin çevresindeki dokulara invaze olması ya da uzak metastazları sonucu gelişir.

Yan ağrısı, hematüri ve karında palpe edilen kitleden oluşan klasik triad, RHK hastaların ancak yüzde dokuzunda görülmektedir; eğer mevcutsa, bu triad kitlenin lokal olarak ileri bir evrede olduğunu telkin etmektedir (39). Tümör toplayıcı kanal invazyonu gerçekleştirdiğinde hematüri görülebilir. Zayıf hastalarda böbreğin alt ucunda oluşan kitleler karında palpe edilebilir. RHK tanılı erkek hastalarda yüzde 11'inde skrotal varis görülebilir; varislerin çoğunluğu sol taraflıdır (40). Vena kava inferiora tümör invazyonu veya tümör trombusu ekstansiyonu var ise alt ekstremité ödemi, asit, hepatik disfonksiyon ve pulmoner emboli görülebilir. Metastatik hastalıklarda metastazın bulunduğu organa özgü semptomlar görülebilir; akciğer, karaciğer, kemik ve beyin hastalığın yaygın olarak metastaz yaptığı lokasyonlardır.

RHK hastaları paraneoplastik semptomlar ile de klinikte karşımıza çıkabilir. Bu semptomlar bazı hormonların tümör tarafından salgılanması nedeniyle ortaya çıkabilir. Eritropoetin, paratiroid hormon ilişkili protein (PTHrP), gonadotropinler gibi hormonlar örnek olarak verilebilir (41).

Anemi RHK tanısı konmadan önce aylar önce ortaya çıkabilir. İleri evredeki hastaların %30-80'inde tespit edildiği belirlenmiştir (40, 42). Kronik hastalık anemisi ile uyumlu laboratuvar değerleri saptanır.

Hepatik disfonksiyon hastalarda yaygın olmayan bir bulgudur, karaciğer metastazı olmadan görülmesi durumunda Stauffer sendromu olarak adlandırılır (43).

Hepatik disfonksiyon gerçekleştiğinde genellikle hastada ateş, kilo kaybı, yorgunluk gibi semptomlar da eşlik eder ve kötü prognozla ilişkilidir (44). Bu fonksiyon bozukluğu tümörden salgılanan *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)* ve muhtemel *interleukin-6 (IL-6)* gibi sitokinlerin sonucu olabilir (45).

Hastaların yüzde 20'sine yakınında ateş görülebilir ve genellikle aralıklı olur. Ateş şikayetine genellikle gece terlemesi, anoreksia, kilo kaybı ve yorgunluk eşlik eder (41).

İleri evre RHK tanılı hastaların yaklaşık %15'inde hiperkalsemi görülebilir. Litik kemik metastazları, PTHrP salgılanması, prostoglandin üretiminin artması gibi nedenler hiperkalsemi gelişiminde rol oynayabilir. (46, 47).

Trombositoz RHK hastalarında nadir olmasına rağmen kötü prognoz ile ilişkilidir (48). Etiyoloji tam olarak aydınlatılamamıştır, IL-6 sekresyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

### **2.1.3.2. Tanı Yöntemleri**

Nedeni bilinmeyen hematüri veya diğer belirti ve bulgularla başvuran hastalarda olası RHK tanısı için görüntüleme yöntemleri uygulanmalıdır. Ayrıca günümüzde başka şikayetler nedeniyle çekilen karın ultrasonu ve bilgisayarlı tomografiler sonucu tanı alınması daha yaygın olarak gerçekleşmektedir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) genellikle ilk uygulanan görüntüleme yöntemidir. Ara sıra karın ultrasonu da kliniklerde ilk uygulanan görüntüleme yöntemi olabilir. Ultrasonun renal kitleleri tespit etmede sensitivitesi BT'ye göre daha düşük olmasına rağmen, ultrason basit benign kistleri kompleks kist ve solid tümörlerden ayırt etmede faydalı bir araçtır.

Magnetik rezonans (MR) görüntüleme ultrason ve BT'nin tanı koyamadığı veya iyotlu kontrastın kullanılmadığı hastalarda görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir. Dinamik gadolinium kontrast madde ile yapılan MR görüntülemesi papiller ve şeffaf hücreli RHK'lerini diğer gruplardan ayırmaya yardımcı olabilir (49).

Lokalize hastalığa sahip hastalarda nefrektomi veya parsiyel nefrektomi doku tanısı için kullanılan yöntemdir. Metastaz ile başvuran hastalarda, metastazı doğrulamak amacıyla doku tanısına gitmek tercih edilir.

Perkütan biyopsinin tanıda rolü kısıtlıdır, daha çok opere olamayacak kişilerde tanıyı doğrulama amacıyla kullanılır. Ancak son yıllarda metastatik hastalarda nefrektominin giderek az uygulanması ile perkütan biyopsi daha çok kullanılmaya başlanmıştır.

#### 2.1.4. Patoloji

Renal hücreli kanserler morfolojik özellikleri, büyüme paternleri, hücre orijinleri, histokimyasal ve moleküler özellikleri gözetilerek patolojik olarak sınıflara ayrılmıştır (Tablo 2.1.) (6, 50-52).

**Tablo 2.1.** Histopatolojik sınıflandırılması ve böbrek kanserleri içerisindeki görülme sıklığı

Şeffaf hücreli RHK	%75-85
Papiller RHK	%10-15
Kromofob RHK	%5-10
Onkositik RHK	%3-7
Toplayıcı kanal RHK	nadir
Moleküler yöntemler ile tanı konulan RHK	nadir
Sınıflandırılmayan	%5

Sarkomatoid farklılaşma gösteren RHK özel bir grup olarak kabul edilmemiştir, çünkü sarkomatoid dediferansiyasyon RHK histolojik gruplarının herhangi birinde görülebilir (53, 54). Sarkomatoid farklılaşma, sarkom benzeri hücrelerin olması durumunda tanı olarak konulur. Bu hücreler genellikle pleomorfiktir ve çekirdek morfolojileri ileri derecede bozulmuştur (53, 54). Sarkomatoid farklılaşma tümörde değişken yoğunlukta olabilir, eğer tümör dokusunun yüzde yüzünü kaplıyorsa o vaka sınıflandırılmayan RHK olarak gruplandırılır.

### 2.1.4.1. Şeffaf Hücreli Karsinom

Tümörlerin yaklaşık %75-85 kadarını oluşturmaktadır. Şeffaf hücreli karsinomda kromozom 3p'de delesyon mevcuttur ve böbreğin proksimal tübülünden köken alır (55, 56). Makroskopik olarak çoğu zaman solid formdadır, bazen kistik olabilirler. Sporadik olarak oluşmalarının yanında von Hippel-Lindau hastalığına özellikle ilişkilidirler. Yüksek çekirdek derecelendirmesine sahip olanlar ve sarkomatoid özellikler gösterenler kötü prognoza sahiptir (57-59). Diğer taraftan nadir görülen multiloküler kistik şeffaf hücreli RHK diğer şeffaf hücreli karsinoma göre daha iyi prognoza sahiptir (60).

Şeffaf hücreli RHK en sık görülen grup olduğu için genetik değişiklikleri ortaya çıkarmak adına çok sayıda çalışma yapılmıştır. Kromozom düzeyindeki değişikliklerinden bazıları; kromozom 3p delesyonu (%91-94), kromozom 5q kazanımı (%67-69), kromozom 14q monozomisi ya da parsiyel kaybı (%42-45), kromozom 7q kazanımı (%20), kromozom 8p delesyonu (%32) ve kromozom 9p kaybıdır (%29) (61).

*Von-Hippel-Lindau (VHL) geni:* VHL geni kromozom 3'te bulunur. Bu gende bulunan tümör supresör genlerdeki anormal durumlar, şeffaf hücreli RHK vakalarının çoğunda rol almaktadır (gerek sporadik, gerek ailesel grupta) (62-64). Sporadik RHK hastalarında VHL geninde somatik patojenik varyasyon ya da promoter hipermetilasyonu sıklıkla saptanan değişikliklerdir (62, 63, 65).

*The switch/sucrose nonfermentable (SWI/SNF) chromatin remodeling complex gene protein polybromo 1 (PBRM1) geni:* PBRM1 geni kromozom 3p21 de bulunmaktadır ve bir tümör supresör genidir. Bu gendeki patolojik varyasyonlar şeffaf hücreli RHK'lerde ikinci en fazla görülen durumdur ve vakaların %33-41'ini oluşturur (65-67).

*BRCA1 associated protein 1 (BAP1) geni:* BAP1 geni kromozom 3p'de bulunur ve şeffaf hücreli RHK'ların %10-19'unda mutasyona uğramıştır. Bu gen *ubiquitin-mediated proteolysis* yolağında (UMPP) görev alan *nuclear deubiquitinase* kodlamasından sorumludur (65, 66, 68).

Hücre bölünmesi sırasındaki sorunlar: RHK oluşumunda hücre bölünmesini kontrol eden genlerin çalışmasındaki hatalar da rol oynayabilir. Bu genler arasında *Ras* gen ailesi ve *TP53* tümör supresör genleri vardır. *TP53* geninde patolojik mutasyonlar



RHK vakalarında nadiren saptanmasına rağmen, p53 protein ekspresyonunun tümörlerin yaklaşık yarısında arttığı saptanmıştır (69). Artmış p53 ekspresyonu, tümörün daha agresif davranması ve kötü prognoz ile ilişkili olabilir (69, 70).

Kanser Genom Atlası projesi kapsamında 400'den fazla şeffah hücreli RHK tümör dokusunda mutasyon analizleri yapılmıştır. VHL geni gibi hücre oksijenasyonunu kontrol eden genlerde değişiklikler yaygın olarak saptanmıştır. *Phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate 3-kinase, protein-kinase B (PI(3)K/AKT)* yolağında ve *SWI/SNF chromatin remodeling complex* (PBRM1, ARID1A, SMARCA4 gibi kompleksler) genlerinde mutasyonlar tekrar tekrar saptanmıştır (65).

#### 2.1.4.2. Papiller Karsinom

Papiller RHK tüm böbrek kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır ve proksimal tübülden orijin almaktadır (55, 56). Tarihsel olarak papiller RHK tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki grupta sınıflandırılmaktadır (71). Ancak, 2022 WHO sınıflandırılmasında tip 1 ve tip 2 kavramları kullanılmamıştır (72). Bunun nedenlerinden biri olarak papiller tümör dokusunun iki grubun da özelliklerini taşıyabilmesi ve ayrıca daha önceden tip 2 papiller RHK olarak tanımlanan vakaların çoğunun moleküler yöntemlerle tanı alan RHK grubuna dahil edilmesi olarak açıklanmaktadır (54, 72). Bu değişiklik yeni olması nedeniyle geniş çaplı kullanıma girmemiştir, bu nedenle tip 1 ve tip 2 papiller karsinom kısa açıklama eklenmiştir.

**Tip 1 papiller RHK:** Bu gruptaki tümörler genellikle erken evrede tanı alır ve daha iyi prognozları vardır. Kalıtsal papiller RHK ile ilişkili olmalarına rağmen daha çok sporadik olarak görülürler. Kalıtsal papiller RHK sendromunda, MET geninde patolojik germline mutasyonu görülür, fakat sporadik olanlarda bu gende mutasyon %10-20 oranında görülmektedir (71, 73).

**Tip 2 papiller RHK:** Bu gruptaki tümörler agresif seyirlidir, tanı anında ileri evrededirler ve kötü prognoza sahiptirler. Morfolojik olarak tip 2 papiller RHK olarak sınıflandırılan tümörlerin çoğu, yeni teknikler sayesinde moleküler yöntemlerle tanı alan RHK grubunda sınıflandırılmaktadır.

### 2.1.4.3. Kromofob Karsinom

Histolojik olarak kromofob karsinom, şeffaf hücreli karsinomda görülen hücrelerin daha koyusundan oluşmaktadır. Diğer RHK'ların aksine lipid ve glikojen zenginliği görülmez ve toplayıcı sistemde bulunan interkale hücrelerden köken alır (74, 75).

Kromofob RHK, hastalık progresyonu ve ölüm riski açısından şeffaf hücreli RHK'lara göre daha düşük riskli olarak bilinmekte ise de bu durumun daha çok hastaların erken evrede tanı alması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (76, 77).

### 2.1.4.4. Onkositom

Onkositik RHK yaygın olarak görülen tümörler değildir, tüm renal kanserlerin %3-7'sini oluşturmaktadırlar (78). Histolojik olarak büyük iyi farklılaşmış neoplastik hücrelerden oluşurlar. Hücrelerin sitoplazmaları, mitokondri sayısındaki fazlalık nedeniyle yoğun bir şekilde eosinofilik granüler görünümündedir (79, 80).

Renal onkositomlar neredeyse her zaman benign seyrederek. Çok büyük boyutlarda olsalar bile genellikle iyi kapsüllüdürler ve çok nadiren metastaz yaparlar (81).

### 2.1.4.5. Toplayıcı Kanal Tümörleri

Toplayıcı kanal RHK'leri nadir olmasına rağmen genellikle genç bireylerde görülmekte ve agresif seyretmektedir. Genellikle hastalar makroskopik hematüri ile başvururlar (82, 83). Toplayıcı kanal tümörleri için genetik bir yolak henüz saptanamamıştır. Biyolojik olarak daha çok transizyonel hücre tümörlerine benzemektedir, tedavi yanıtı ve prognoz genellikle kötüdür (84).

### 2.1.4.6. Moleküler Yöntemler ile Tanı Alan Karsinomlar

Çoğu zaman RHK tanısında ve tedavisinde histopatolojik özellikler kullanılsa da bazı RHK grupları kendilerine özgü moleküler özelliklerine göre tanımlanmaktadır.

*Fumarate hydratase-deficient RHK ve hereditary leiomyomatosis*: Bu kanser türü edinsel ya da kalıtsal *fumarate hydratase (FH)* geninde biallel kayıp olası durumunda

gerçekleşir (85). FH geni *Tricarboxylic acid (TCA)* döngüsünde önemli olan *fumarate hydratase* enziminin kodlanmasından sorumludur. Kalıtsal olarak FH geninde patolojik mutasyonu olan hastalar, herediter leiomyomatozis ve renal hücreli kanser sendromu ile prezente olabilirler. FH eksikliği olan RHK vakalar daha agresif seyirli tümörlerdir ve tümör mutasyon yükü şeffaf hücreli RHK'lere göre daha azdır (85, 86).

Translokasyon RHK (*Mit/TFE* ilişkili RHK): Bu grup RHK arasında özel bir gruptur, TFE3 (%90), TFEB ya da MITF gen ailesinin diğer genlerle birleşmesi ile karakterizedir (87). Translokasyon RHK genç kadın hastalarda görülme eğilimindedir (88).

### 2.1.5. Evreleme

Renal kitle saptandıktan sonra hastalığın yaygınlığını belirlemek, tedavi seçeneklerini değerlendirmek ve prognozu öngörmek için evreleme yapılmaktadır.

Renal kitlenin büyüklüğü, çevre dokulara uzanımı öncelikle abdominal BT görüntülemesi ile belirlenir. Retrospektif 100 RHK vakasında yapılan çalışmada operasyon öncesinde çekilen abdominal BT'lerde renal ven invazyonu %96 özgüllükle, metastatik lenf nodlarının %88 özgüllükle, böbrek çevresine invazyon %98 özgüllükle saptanabildiği gösterilmiştir (89).

Uzak metastaz saptanmasında kullanılabilecek görüntüleme yöntemleri olarak kemik sintigrafisi, toraks BT, PET/BT kullanılabilir. Kemik sintigrafisinin, kemik ağrısı olan ve/veya alkalin fosfataz (ALP) yüksekliği olan hastalarda uygulanması önerilir (90).

Soliter böbrek kitlesi olan hastalarda parsiyel veya total nefrektomi tercih edilen uygulamadır ve ayrıca definitif tedavi yöntemidir. Metastatik hastalarda sitoreduktif nefrektomi uygulanabilir.

RHK evrelemesinde Amerika Birleşik Kanser Komitesi'nin (AJCC) Tümör-Nod-Metastaz (TNM) evreleme sistemi kullanılmaktadır. T, primer tümör boyutunu; N, bölgesel lenf nodularını; M, uzak metastazı belirtir. AJCC tarafından son olarak 2017'de TNM evreleme sisteminin 8. versiyonu yayınlanmıştır ve bu evreleme RHK'in tüm histopatolojik alt grupları için geçerlidir (Tablo 2.2. ve tablo 2.3.) (91).

**Tablo 2.2.** Böbrek kanserinde TNM Evrelemesi

<b>Primer tümör (T)</b>	
<b>TX</b>	Primer tümör değerlendirilemiyor
<b>T0</b>	Primer tümör kanıtı yok
<b>T1</b>	Tümörün en büyük çapı $\leq 7$ cm, böbreğe sınırlı
<b>T1a</b>	Tümörün en büyük çapı $\leq 4$ cm, böbreğe sınırlı
<b>T1b</b>	Tümörün en büyük çapı $>4$ cm ve $\leq 7$ cm, böbreğe sınırlı
<b>T2</b>	Tümörün en büyük çapı $>7$ cm, böbreğe sınırlı
<b>T2a</b>	Tümörün en büyük çapı $>7$ cm ve $\leq 10$ cm, böbreğe sınırlı
<b>T2b</b>	Tümörün en büyük çapı $>10$ cm, böbreğe sınırlı
<b>T3</b>	Tümör büyük venler içine uzanıyor veya böbrek çevresi dokulara yayılıyor, fakat Gerato fasyası dışına çıkmamış veya ipsilateral adrenal beze uzanım
<b>T3a</b>	Tümör renal vene veya onun segmental dallarına uzanım gösteriyor ya da pelvikalisijel sistem invazyonu veya perirenal ve/veya renal yağ doku invazyonu
<b>T3b</b>	Tümör diyafram altı vena kavaya uzanım gösteriyor
<b>T3c</b>	Tümör vena kananın diyafram üstündeki kısmının içine veya vena kava duvarına invazyon göstermiş
<b>T4</b>	Tümör doğrudan Gerato fasyası dışına yayılıyor (ipsilateral adrenal beze uzanım dahil)
<b>Bölgesel lenf düğümleri (N)</b>	
<b>NX</b>	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
<b>N0</b>	Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok
<b>N1</b>	Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz var
<b>Uzak metastaz</b>	
<b>M0</b>	Uzak metastaz yok
<b>M1</b>	Uzak metastaz var

**Tablo 2.3.** Böbrek kanseri prognostik evreleme

	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>Evre I</b>	T1	N0	M0
<b>Evre II</b>	T2	N0	M0
<b>Evre III</b>	T1-T2	N1	M0
	T3	NX, N0-N1	M0
<b>Evre IV</b>	T4	Herhangi bir N	M0
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

### 2.1.6. Prognostik Faktörler

Ameliyat ile lokalize tümörün çıkartılması küratif bir yaklaşımdır fakat hastaların üçte birinde nihayetinde hastalık yeniden ortaya çıkar. Ayrıca, yaklaşık hastaların yüzde 15'i tanı anında lokal ileri veya metastatik evrededirler. Hastalığın seyri klinik, patolojik, laboratuvar ve radyolojik özelliklerine göre birkaç ay ya da yıllar sürebilir. Bu bölümde prognostik faktörler detaylı olarak anlatılacaktır.

#### 2.1.6.1. Hastalığın Evresi

Yapılan en güncel seriler incelendiğinde evre I hastalığa sahip hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %90'ın üzerindedir. Evre II hastalığa sahip hastaların 5 yıllık sağkalım oranı bir miktar azalarak %75-95 arasındadır (92). Fakat iki grubun beraber incelendiği çok değişkenli analiz serisinde böbrek toplayıcı sistem invazyonu olan tümörlerin prognozu anlamlı bir şekilde daha kötüdür (93).

Nefrektomi sonrasında evre III hastalığa sahip hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %59-70 arasında değişmektedir. Tümörün perirenal yağ dokuya taşmasının (T3a) prognozu kötü etkileyip etkilemediği konusunda çelişkili çalışmalar vardır. İki büyük çalışma T3a hastalık ile T1 ve T2 hastalık arasında fark saptamamıştır (94, 95). Bunun tersine iki diğer çalışmada perirenal yağ invazyonunun prognostik faktör olduğu saptanmıştır (96, 97). Bu tartışmadan ayrı olarak, tümör boyutu prognostik bir faktördür

ve 10 yıllık sağkalım oranları <4 cm için %77, 4-7 cm arası için %54 ve >7 cm için %46 olarak saptanmıştır (96).

Yapılan ilk çalışmalarda tümörün renal vene uzanımının prognoza kötü bir etkisi saptanmazken (98, 99), yapılan diğer çalışmalarda vena kava invazyon yaygınlığının ve tümör trombusunun anatomik lokasyonu önemli prognostik faktörler olarak saptanmıştır (100, 101). Bu nedenlerle AJCC TNM evrelemenin 8. versiyonunda T3 evresi trombus durumuna göre üç gruba ayrılmıştır. Ayrıca, evre III tanılı hastalar arasında böbrek toplayıcı sistem invazyonu kötü prognostik faktördür (102).

Evre IV tanılı hastaların genel sağkalımı, günümüzde yeni gelişen immünoterapi ve hedefe yönelik tedaviler ile artmıştır.

### **2.1.6.2. Tümörün Histopatolojik Özellikleri**

Tümör histopatolojik gruplarının (şeffaf hücreli, papiller veya kromofob) prognoza etkisi tartışmalıdır. Birden fazla kurumun katılımıyla yaklaşık 4000 hastanın verilerinin incelendiği bir çoklu değişken analizinde, prognostik bir etki gösterilememiştir (52). Bunun tersine, tek merkez serilerinin incelendiği iki çalışmada şeffaf hücreli RHK hastalarının kansere özgü sağkalımlarının daha kötü olduğu saptanmıştır (103, 104). Toplayıcı kanal karsinomu gibi daha az görülen türlerin ve sarkomatoid veya rhabdoid farklılaşma gösteren tümörler azalmış sağkalım ile ilişkilidir (105).

Histolojik tümör derecesi bağımsız olarak sağkalımı etkileyen bir faktördür (106-108). RHK' i derecelendirmek için birden fazla sistem kullanılsa da en yaygın kullanılan Fuhrman derecelendirmesidir (109, 110). Yapılan bir çalışmada histolojik derece 1, 2 ve 3-4'ün beş yıllık sağkalım oranları sırasıyla %89, %65 ve %46 olarak bulunmuştur (106).

Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu (ISUP) uzlaşma konferansı derecelendirme sistemi de mevcuttur. Bu sistemde derece 1'de RHK'de x400'lük büyütmede bakıldığında nükleol seçilemez veya bazofilik olarak belli belirsiz izlenebilir. Derece 2'de RHK'lerde nükleoller x100'lük büyütmede belirsizdir ancak x400'lük büyütmede fark edilir ve görünümü eozinofiliktir. Derece 3'te tümörlerde eozinofilik nükleoller x100'lük büyütmede dahi rahatlıkla fark edilir. Derece 4'te tümörde belirgin nükleer pleomorfizm, multinükleer veya sinsisyal dev tümör hücreleri, sarkomatoid ve/veya rhabdoid farklılaşma görülür (53).

### 2.1.6.3. Klinik Özellikler

Prognozu kötü etkileyen klinik bulgular düşük performans kapasitesi, obezite, semptomların olması ve/veya paraneoplastik sendromların (anemi, hiperkalsemi, trombositoz, ateş, kilo kaybı) olmasıdır (107, 111-113).

Yaygın olarak kullanılan prognoz hesaplama modeli California Üniversitesi, Los Angeles bütünleşmiş evreleme sistemidir (UISS) (114). Bu sistemde risk hesaplaması için performans statüsü (ECOG), Fuhrman histolojik derecelendirme ve TNM evrelendirme verileri kullanılır. Bu hesaplama valide edilmiştir (107, 115).

Metastatik hastalarda yaygın bir şekilde kullanılan prognoz hesaplama metodlarından biri Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) skorudur. Hesaplama daha önce tedavi almamış hastalarda beş parametre (Tanı ve tedavi başlanması arasında bir yıldan az süre olması, anemi, hiperkalsemi, yüksek LDH, Karnofsky performans statüsünün <80 olması), tedavi almış hastalarda ise üç parametre (Anemi, hiperkalsemi ve Karnofsky performans statüsünün <80 olması) kullanılmaktadır (111, 116).

Metastatik hastalarda hedefe yönelik tedavilerin kullanılmasıyla beraber yeni skor sistemleri geliştirilmiştir. Uluslararası Metastatik Renal Hücreli Karsinom Veritabanı Konsorsiyomu (IMDC) hedefe yönelik tedavi alan 645 hastanın verilerini incelediğinde altı parametreden (Tanı ve tedavi başlangıcı arasında bir yıldan az süre olması, Karnofsky performans statüsünün <80 olması, anemi, hiperkalsemi, normalden yüksek nötrofil değeri ve trombositoz) oluşan skorlama sistemini oluşturmuşlardır ve bu skor daha sonrasında valide edilmiştir (117, 118).

### 2.1.7. Tedavi Yöntemleri

Böbrek kanseri düşünülen hastalarda öncelikle hastalığın yaygınlığı, hastanın yaşı ve komorbiditeleri göz önüne alınmalıdır. Bu aşamada tedavi planlamasında RHK, lokalize hastalık (Evre I, II, III) ve ileri evre hastalık (Evre IV) olmak üzere ikiye ayrılır.

### 2.1.7.1. Lokalize Renal Hücreli Kanser

Hastaların çoğunda ameliyat ile kür elde edilebileceği için öncelikli yaklaşım bu yönde olmaktadır. Ameliyat olarak total nefrektomi ihtiyacı olabilir, bazı seçili hastalarda parsiyel nefrektomi de gerçekleştirilebilir. Tek bölgede cerrahi ile çıkartılabilecek metastatik kitlesi olan hastalarda, nefrektomiye ek olarak metastazektomi yapılarak küratif bir yaklaşım sergilenebilir. Ameliyata uygun olmayan ve küçük kütleyle sahip hastalarda kriyoterapi veya radyofrekans ablasyon yöntemleri denenebilir.

Genellikle kalıtsal nedenlerle meydana gelen bilateral RHK vakalarında mümkün olduğunca renal parankim dokusu geriye bırakarak yapılan cerrahiler tercih edilmektedir. Geri kalan böbrek dokusu yeni gelişebilecek tümör oluşumları için takip edilmelidir.

Ameliyat sonrası da UISS risk hesaplamasında beş yıllık rekürrens  $\geq$  %30 ise yeni yapılan faz III çalışması nedeniyle bir yıl pembrolizumab tedavisi önerilmektedir (119, 120). Ancak, tedavisiz takip hala tedaviye makul bir alternatiftir, zira pembrolizumab tedavisinin uzun dönem genel sağkalım üzerinde etkisi henüz net değildir. Yüzde 30'dan düşük riskli çıkan hasta grubu yakın takip edilmelidir. Sunitinib (ASSURE), sorafenib (SORCE), pazopanib (PROTECT) ve Aksitinib (ATLAS) gibi hedefe yönelik tedavilerin rekürrenssiz geçen zaman ve genel sağkalım üzerine olumlu etkileri gösterilememiştir (121-125). Nivolumab ve ipilimumab kombinasyonu, atezolizumab ve tek ajan nivolumab kullanımının rekürrenssiz geçen zamana ve sağkalıma etkisi gösterilememiştir (126-128).

### 2.1.7.2. İleri Evre Renal Hücreli Kanser

Çoğu RHK vakalarında hastalık sessiz bir şekilde ilerlemektedir, insidental olarak saptanamayan hastalarda hastalık tanı anından lokal ileri (ameliyat ile çıkarılmayan) veya metastatik olarak saptanmaktadır. Ayrıca RHK erken dönemde ameliyat edilen hastaların birçoğunda yeniden ortaya çıkabilmektedir. Sistemik tedaviler (immünoterapi, hedefe yönelik tedaviler), cerrahi ve radyasyon tedavisi (RT) uygulanabilir.

*Şeffaf hücreli renal hücreli karsinom tedavisi:* Daha önce tedavi almamış hastalarda immünoterapi ve/veya hedefe yönelik tedaviler kullanılmalıdır. Sistemik tedavi hastalık yükü olan hastalarda hızlı bir şekilde başlanmalıdır. Günümüzde immün



kontrol noktası üzerinden etkili olan immünoterapiler giderek tedavide yoğun olarak kullanılmaya başlanmıştır ve başlangıç tedavisi olarak tek başlarına ya da kombinasyon olarak önerilmektedirler.

Sistemik tedavi genellikle aşağıda belirtilen gruplardan seçilen ajanların kombinasyonu olarak başlanmaktadır:

- *Programmed cell death 1 protein (PD-1)* inhibitörleri (nivolumab ve pembrolizumab)
- *Programmed cell death ligand 1 (PD-L1)* inhibitörleri (avelumab ve atezolizumab)
- *Anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4)* inhibitörleri (ipilimumab)
- *Vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)* inhibitörleri (aksitinib, pazopanib, kabozantinib, lenvatinib ve bevasizumab)
- *Mammalian target of rapamycin (mTOR)* inhibitörleri (everolimus)

Günümüzde interleukin-2 (IL-2) ve interferon alfa (IFNa) yerini yeni ajanlara bırakmıştır.

IMDC prognoz kriterlerine göre düşük risk grupta (0 risk faktör) ve sınırlı hastalık yüküne sahip kişilerde aktif takip veya tek ajan tedavi uygulanabilir. Tek ajan olarak sunitinib veya pazopanib gibi oral ajanlar kullanılabilir. Hastalık yükü fazla olan veya semptomatik olan hastalarda immünoterapiyi baz alan tedavi rejimleri tercih edilmelidir. Pembrolizumab ve aksitinib (129, 130), nivolumab ve kabozantinib kombinasyonu (131), lenvatinib ve pembrolizumab (132) veya nivolumab ve ipilimumab (133) kombinasyonları kullanılabilir. Fakat immünoterapiye ulaşımın kısıtlı olduğu yerlerde tek ajan VEGFR inhibitörleri kullanılmaktadır.

IMDC prognoz kriterlerine göre orta ve yüksek risk grubunda olan ve hayatı tehdit edici hastalık yüküne sahip kişilerde pembrolizumab ve lenvatinib kombinasyonu veya nivolumab ve kabozantinib kombinasyonunun kullanılması önerilmektedir (134-136). Karaciğer veya kemik tutulumu olan semptomatik hastalarda tedavi yanıtının hızlı alınması gerekmektedir. Pembrolizumab ve lenvatinib kombinasyonunun (%70) ve nivolumab ve kabozantinib kombinasyonunun (%57) genel yanıt oranı diğer tedavi kombinasyonlarından daha yüksektir. Tümör yükü fazla olan ve semptomatik olmayan

hastalarda immünoterapi ve VEGFR inhibitörü ilaçların kombinasyonları veya nivolumab ve ipilimumab kombinasyonu kullanılabilir. Yapılan çalışmalara tüm kombinasyonların (lenvatiniib + pembrolizumab, nivolumab + kabozantiniib, pembrolizumab + aksitiniib ve nivolumab + ipilimumab) tek ajan sunitinibe göre genel sağkalımda etkili olduğu gösterilmiştir, fakat kendi aralarında karşılaştırma yapılmamıştır (129, 132-136).

Ülkemizde şeffaf hücreli RHK tedavisinde, Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen geri ödeme koşulları göz önüne alındığında metastatik vakalarda başlangıç tedavisi olarak VEGFR inhibitörleri, progresyon halinde ikinci basamakta nivolumab tedavisi kullanılmaktadır. İmmünoterapi ile kombine tedavilerin de geri ödemesi henüz yoktur.

*Şeffaf hücreli dışı renal hücreli karsinom tedavisi:* Bu gruptaki renal hücreli kanser türlerinin görülme sıklıkları az olduğu için tedavi üzerine belirleyici olabilecek kaliteli çalışma sayısı azdır.

İleri evre metastatik papiller RHK tedavisine immünoterapi veya VEGFR inhibitörlerinin tek ajan olarak başlanması önerilmektedir. Tedaviler arasında karşılaştırma yapılmadığı için hasta temelli karar verilmesi önerilir. Şeffaf hücreli RHK verilerini baz alarak immünoterapi olarak nivolumab + ipilimumab, nivolumab + kabozantiniib veya tek ajan pembrolizumab tedavisi seçilebilir (137, 138). VEGFR inhibitörleri ile tedaviye başlanması durumunda kabozantiniib veya sunitinib ile başlanması önerilir (139, 140).

Kromofob RHK vakalarında tedaviye ilk olarak mTOR inhibitörleri (everolimus) veya VEGFR inhibitörleri (sunitinib) ile başlanması önerilir (140, 141). Diğer tümör grupları nadir görüldüğü için burada tedavilerinden ayrıntılı bahsedilmeyecektir.

## 2.2. Nivolumab

Vücudumuzdaki bağışıklık hücrelerinden T hücreleri kanser hücrelerini tanıyarak onların yok edilmesinde rol oynar. Fakat kanser hücreleri bağışıklık sisteminden kaçmak için bazı proteinler salgılayarak yeteneği geliştirebilirler. PD-1 proteini aktive T hücrelerinin yüzeyinde bulunur ve ortamda PD-L1 ya da PD-L2 molekülleri varsa PD-1'e bağlanarak T hücrelerini inaktive ederler. Bu şekilde bağışıklık sisteminin gereğinde fazla aktive olması önlenir. Çoğu kanser hücreleri PD-L1 salgılayarak T hücrelerinin

kendilerine saldırmasını engeller. Nivolumab bir monoklonal antikordur ve PD-1 reseptörüne bağlanarak PD-L1 molekülünün bağlanmasını engellemekte ve bağışıklık hücrelerinin kanser hücrelerini tanımasını sağlamaktadır (142).

Nivolumab tedavisinin 2015 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından metastatik renal hücreli kanser hastalarında kullanılmasına onay verilmesiyle RHK tedavisinde yeni bir sayfa açılmıştır (143). Ülkemizde 2016 yılından itibaren endikasyon dışı onay alınarak metastatik RHK vakalarında kullanılmaya başlanmıştır, günümüzde metastatik RHK vakalarında birinci basamak tedaviden itibaren sonra tek ajan olarak kullanım onayı vardır.

2015 yılında nivolumab tedavisi ile yapılan randomize kontrollü çalışmanın ilk sonuçları yayınlanmıştır. Birinci ve ikinci basamak antianjiogenik tedavi alan metastatik RHK tanısı olan 821 hasta progresyon sonrasında nivolumab ve everolimus tedavi kollarına randomize edildi. Nivolumab kolunda medyan genel sağkalım 25,0 ay (%95 GA 21,8- kestirilemez), everolimus kolunda 19,6 ay (%95 GA, 17,6-23,1) olarak bulundu. Objektif yanıt oranı nivolumab kolunda %25, everolimus kolunda %5 olarak saptanmıştır (144). Çalışmanın uzun dönem verileri 2020 yılında yayınlanmıştır ve yanıt oranı %23 olarak saptanmıştır. Tedaviye yanıt verenlerin medyan yanıt zamanı 18,2 ay olarak bulunmuştur (145). Tedavinin etkinliği prospektif faz 2 NIVOREN GETUG-AFU 26 çalışmasıyla günlük klinik uygulamalarına benzer şekilde tasarlanmıştır. Bu çalışmaya 720 metastatik RHK hastası dahil edilmiştir. Objektif yanıt oranı %20,8, medyan progresyonsuz sağkalım 3,2 ay, bir yıllık sağkalım oranı %69 olarak bulunmuştur (146).

Nivolumab tedavisi alan bir kısım hastanın tedaviye çok iyi yanıt vermesine rağmen tedavinin bazı hastalarda etkili olmadığı çalışmalarda görülmüştür. Günümüzde tedavi yanıtını tahmin edebilmek için tümör dokusunda biyobelirteç çalışmaları yapılmaktadır. PD-L1 immünohistokimyasal (IHK) boyaması tedavi yanıtı için çalışılan öncelikli biyobelirteçtir, fakat sonuçlar tartışmalıdır. Checkmate 025 çalışmasında PD-L1 ekspresyonu tedaviden bağımsız olarak kötü prognostik faktör olarak saptanmıştır (147). Ayrıca PD-L1 ekspresyonu statik değil tümör içerisinde heterojen olarak dinamik bir şekilde değişmektedir (148).

İmmünoterapi yanıtını öngörebilmek için araştırılan bir diğer biyobelirteç tümör mutasyon yüküdür. Mutasyon yükü fazla olan tümörlerin immünoterapiye daha iyi yanıt

verdiği gözlenmiştir (149). Teorik olarak artmış tümör mutasyon yükü, çeşitli neoantijen oluşumu ile ilişkilendirilmiştir ve böylece bağışıklık sistemi tarafından daha iyi tanınmasına neden olabileceği düşünülmüştür; ayrıca bu durum ürolojik kanserler dahil olmak üzere çeşitli tümörlerde gözlemlenmiştir (150). Takiben dünya çapında yapılan meta-analizde tümör mutasyon yükü ile immünoterapi yanıtı arasında ilişki 27 tümör türünde gösterilmiştir (151). Fakat metastatik şeffaf hücreli RHK genellikle diğer tümörlerden daha az tümör mutasyon yüküne sahip olmasına rağmen, tedaviye kesin duyarlılık göstermektedir (152). IMmotion 150 çalışmasında, tümör mutasyon yükünün progresyonsuz sağkalım ile ilişkisiz olduğu saptanmıştır; ayrıca CheckMate 214 sonrası yapılan çalışmalarda tümör mutasyon yükünün sağkalım ile ilişkisiz olduğu saptanmıştır (153, 154). Tüm bu nedenlerle RHK'in diğer immünoterapi duyarlı tümörlerden farklı davrandığı kanıtlanmış olmakla beraber, tümör mutasyon yükünün klinikte biyobelirteç olarak kullanılacak ideallikten uzak olduğu görülmüştür.

Günlük klinik uygulamada bize yol gösterecek biyobelirteç çalışmaları devam etmektedir. Çalışılan biyobelirteçler arasında PBRM1 mutasyonu, neoantijen yükü, moleküler özellikler, tümör ve kanda serbest dolaşan lenfositler üzerinde çalışmalar yapılmaktadır, fakat henüz klinik pratikte kullanılabilecek bir biyobelirteç bulunamamıştır (152).

### **2.2.1. Nivolumab İlişkili Advers Olaylar**

İmmün kontrol noktası üzerinden etkili olan bir immünoterapi olan nivolumabın yan etkileri sitotoksik kemoterapilerden farklılık gösterir. Bu yan etkiler immünoterapi ilişkili advers olaylar adı altında özel olarak üzerinde araştırmalar yapılan bir alandır.

Ortaya çıkan yan etki hastaların ciddiyetine göre derecelere ayrılır. Grad 1-2 yan etkiler genellikle hafif ile orta ciddiyette yan etkilerdir. Grad 3 yan etki daha ciddidir ve sıklıkla hastane yatışı gerekir. Grad 4 yan etki ise yaşamı tehdit edicidir ve Grad 5 yan etki de ölümle sonuçlanır. Etkilenen her organ için derecelendirme advers olaylar için ortak terminoloji kriterleri (CTCAE v5.0) temel alınarak yapılır.

Grad 2 advers olaylar geliştiğinde (endokrinopatiler hariç) tedavi duraklatılmalı ve semptom veya toksisite grad 1 düzeyine inene veya ortadan kalkana kadar tekrar başlanmamalıdır. Şikâyetler bir hafta içerisinde geçmezse glukokortikosteroidler

(prednizon 0,5 mg/kg/gün ve eşdeğeri) başlanmalıdır. Grad 2 endokrinopatiler için ise immüsupresif ajan başlanmasına gerek yoktur, gerekli hormon yerine konulana kadar tedavi bekletilmeli ve takibinde akut şikayetler geçince yeniden başlanabilmektedir.

Grad 3 ve 4 advers olaylarda immünoterapi genellikle kalıcı olarak durdurulur. Yüksek doz glukokortikosteroidler (prednizon 1-2 mg/kg/gün ve eşdeğeri) başlanmalı, şikayetler ve bulgular grad 1 düzeyine inince veya ortadan kalkınca, doz kademeli olarak azaltılarak kesilmelidir. Yüksek doz steroide rağmen şikayetler devam ediyor ise ek immüsupresif ajanlar kullanılabilir.

Sıklıkla görülen advers olaylar yorgunluk, ishal/kolit, infüzyon ilişkili reaksiyonlar, kütanöz lezyonlar, otoimmün tiroid hastalığıdır (hipo-hiper/tiroidizm). Az görülen fakat ölümcül olabilecek advers olaylar pnömonit, immün hepatit, hipofizit ve adrenal yetmezlik için dikkatli olunmalıdır.

Checkmate 025 faz 3 çalışmasında grad 3 ve 4 advers olay hastaların %19'unda bildirilmiş. Bu advers olaylar arasında en çok raporlanan semptom %2 yorgunluk; diğer yan etkiler ise öksürük, bulantı, döküntü, dispne, ishal, kabızlık, eklem ağrısıdır (144). Bu çalışmayla nivolumabın everolimustan 5 kat daha yüksek yanıt oranı ve daha uzun sağkalım sağladığı ve daha az toksisitesinin olduğu gösterilmiştir. Daha sonra yapılan NIVOREN GETUG-AFU 26 faz 2 çalışmasında da tedavi ilişkili advers olay hastaların %17,1'inde saptanmıştır ve sadece hastaların %7,5'inde tedavi değişikliğine gidilmesi gerekmiştir (155).

### 2.3 SMARCA-4

İnsan DNA'sı yaşam boyu dışarıdan gelen ya da hücre içinde oluşan birçok zarar verici olay ile karşılaşmaktadır. Bu zarar verici olaylar sonucunda DNA'mızda gen değişiklikleri meydana gelebilir. Eğer bu durum düzeltilemezse kanser oluşum riski artabilir (156). *The switch/sucrose-nonfermenting (SWI/SNF)* kompleks ATP bağımlı kromatin remodeling kompleks DNA tamirinde, gen transkripsiyonunda önemli rol oynar. Bir SWI/SNF kompleksi multipl alt gruplara sahiptir. Bu alt gruplardan bazıları ATP-bağımlı katalitik unitler; SMARCA-4 (BRG1) ve SMARCA-2 (BRM), kor regülatör unitler; SMARCB1 (INI1, BAF47) veya ARID1A'dir (157, 158).

SMARCA-4 transkripsiyon aktivatör proteini (BRG1) kodlamaktadır. Kromatin remodeling kompleks içerisinde ATPase enzim rolü ile transkripsiyonu aktive edebilir ya da baskılayabilir. Tüm kanserlerin %5-7'sinde SMARCA-4 işlevinde bozuklukları görülmektedir ve bu onu kanserde en çok anormalliği görülen kromatin remodeling ATPase enzimlerinden biri yapmaktadır (159-161). Hiperkalsemik küçük hücreli over karsinom (SCCOHT), torasik sarkomatoid tümör ve malign rhabdoid uterus kanseri gibi kanser türlerinde özellikle SMARCA-4 mutasyonu görülmektedir. Bu mutasyon sonucu oluşan kanserler genellikle rhabdoid görünümündedir. Yapılan çalışmalarda SMARCA-4 mutasyonu akciğer, toraks, endometrium, sinonasal yol, gastrointestinal tümörlerde tanımlanmıştır ve bu konuda birçok çalışma yayınlanmıştır (Tablo 2.4.). Yeni çalışmalarda bu mutasyonun böbrek kanserlerinde olabileceği de gösterilmiştir.

2017 yılında Almanya'da yapılan çalışmada, sınıflandırılmayan ve rhabdoid özellikler gösteren 32 RHK vakası SWI/SNF kompleksinde olası mutasyonlar açısından incelenmiştir. 21 vakada (%65) kompleksin en az birinde mutasyon sonucunda ekspresyon kaybı saptanmıştır. 21 vakanın sekizinde SMARCA-4 ekspresyonu azalmış veya kaybolmuş olarak saptanmıştır (162). 2020 yılında Japonya'da yapılan bir diğer çalışmada ise sarkomatoid ve rhabdoid özellikler gösteren 72 RHK vakası, SWI/SNF kompleksindeki ekspresyon kaybı açısından incelenmiştir. Şeffaf hücreli RHK'lerin sarkomatoid/rhabdoid özellikte gösteren kısmında anormal SMARCA-4 ekspresyonu diğerlerine göre daha fazla saptanmıştır (47/50). Bu grubun progresyonsuz sağkalımı anlamlı bir şekilde daha kısa saptanmıştır (163).

Prelinik yapılan araştırmalarda SWI/SNF kompleksinde fonksiyon kaybının CD8+ T hücre infiltrasyonunda artış, artmış T hücre ilişkili sitotoksitesi ve daha iyi immünoterapi yanıtı ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (164, 165). SMARCA-4 eksikliği ile ilişkili olan ve düşük tümör mutasyon yüküne sahip SCOHT tedavisinin ikinci basamak tedavisinde Pembrolizumab ile uzun süreli yanıt alındığını gösterilmiştir (166). Vaka bazında SMARCA-4 ilişkili diğer tümör gruplarında immünoterapi yanıt ilişkisi Tablo 2.4.'te gösterilmiştir (167). Fakat henüz RHK'de SMARCA-4 ekspresyonundaki anormalliklerin, immünoterapi yanıtına etkisi üzerinde çalışma yapılmamıştır.

**Tablo 2.4.** SMARCA-4 ekspresyon kaybı ile ilişkili tümörlerin immünoterapi yanıtları

Hastalık	Makale türü	Immünoterapi	Sonuç	Yorum	Referans
<b>Olumlu Sonuçlar</b>					
SMARCA-4 eksik torasik sarkom	Vaka raporu	Pembrolizumab	İlk dozdan sonra PR	Tümör dokusunda PD-L1 pozitif= %60	(168)
SMARCA-4 eksik torasik sarkom	Vaka raporu	Pembrolizumab	11 aydan uzun süren PR	PD-L1 negatif, TMB düşük	(169)
SMARCA-4 ilişkili NSCLC	Sloan Kettering'de tedavi alanların retrospektif derlemesi	ICI'leri	ICI tedavisi iyileşmiş sonuçlarla ilişkili (p=0.01)	SMARCA4 mutasyonu vakaların %10'unda görülmüş ve kötü prognoz ile ilişkili	(170)
SMARCA4- mutasyonu olan NSCLC (akciğer adenokarsinom)	Vaka raporu	Nivolumab	14 aydan uzun PR	TMB çok yüksek (396 mutasyon/mb) PD-L1 negatif Hasta ilk uç tedaviye yanıt vermemiş	(171)
SCCOHT	4 hastadan oluşan vaka serisi	ICI'leri	Tüm hastalar tedaviye yanıt vermiş. →1 hasta >6ay PR →3 hasta CR ≥1,5yıl	11 hastadan 8'i PD-L1 ekspresyonu göstermiş ve T hücre infiltrasyonu yoğun görülmüş	(166, 172)
<b>Olumsuz Sonuçlar</b>					
SMARCA4 eksik küçük hücreli akciğer kanseri	Vaka raporu	Nivolumab	Hiperprogresif hastalık		(173-175)

**Kısaltmalar:** CR= tam yanıt; ICI= immune kontrol inhibitör; NSCLC = küçük hücre dışı akciğer kanserleri; PR = parsiyel yanıt; SCCOHT = iperkalsemik küçük hücreli over karsinom; TMB = tümör mutasyon yükü

## 2.4. LAG-3

Bağışıklık hücreleri bir patojen ile karşılaştıklarında hızlıca savunma mekanizmalarını aktive ederler. Bu aktivasyon istenenden fazla veya kontrolsüz olduğunda zararlı yan etkileri ortaya çıkabilir. Bu nedenle bağışıklık hücrelerinin aktivitesi birçok kontrol noktaları ile kontrol altına alınmaya ve etkileri bastırılmaya çalışılmaktadır. Ayrıca bu kontrol noktaları sayesinde bağışıklık sisteminin kendi hücrelerine saldırması önlenir. Fakat tümör hücreleri bu kontrol noktası moleküllerini

kendileri için kullanarak bağışıklık sisteminden kaçabilirler. Günümüzde PD-1 ve CTLA-4'e ek olarak birçok uyarıcı veya baskılayıcı koreseptörler tanımlanmıştır. Lenfosit aktivasyon gen-3 (LAG-3) yakın zamanda üzerinde çok fazla araştırma yapılan bir inhibitör reseptördür.

LAG-3 dört tane immünglobulin benzeri alan içeren tip 1 transmembran proteindir. Ekstrasellüler bölgesi CD4 ile %20 oranında aminoasit benzerliği içermesine rağmen intrasellüler kısmı ile herhangi bir benzerliği yoktur (176). Antijen uyarısı sonrasında CD4+ ve CD8+ T hücrelerinde eksprese edilir. LAG-3'ün inhibitör etkisi hücre yüzeyindeki ekspresyon düzeyi ile ilişkilidir. Virüsler veya bakteri gibi patojenler tarafından oluşan kronik enfeksiyon durumunda sürekli antijene maruz kalmak, CD4+ ve CD8+ T hücrelerindeki inhibitör LAG-3 ekspresyonunu arttırmaktadır. Bu uyarı T hücrelerinin fonksiyonlarını kaybederek yorulmuş (exhausted) T hücresine dönmesine neden olmaktadır (177, 178). Tümör dokusunu infiltre eden T hücreleri tümör ile ilişkili antijenler ile sürekli karşılaştıkları için aynı yolak üzerinden yorulmuş T hücresi durumuna dönmektedirler (179). LAG-3'ün MHCII (Majör histokompatibilite kompleksi)'ye CD4'ten daha yüksek afinite ile bağlanarak etkisini gösterdiği düşünülmekteydi (180). Ancak yapılan çalışmalarda LAG-3, CD4 ile kompetitif inhibisyon ile MHCII'ye bağlanmamaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda MHCII, transaktivatör MHCII ve aksesuar moleküllerin eksprese edilmesini sağlar ve bu aksesuar moleküller daha stabil olan peptid-MHCII (pMHCII)'in salınımını sağlar. LAG-3 seçici olarak stabil pMHCII bağlanarak CD 4+ T hücrelerinin inhibisyonuna neden olmaktadır (181, 182).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda LAG-3'ün pMHCII'den başka bağlanabileceği ligandlar da bulunmuştur. Galectin-3 ve LSEctin LAG-3'ün ekstrasellüler glycanları ile etkileşime girdiği gösterilmiştir (183, 184). LSEctin C-tip lektin ailesinin bir üyesidir ve esasen karaciğerde eksprese edilmektedir. Xu'nun yaptığı çalışmalarda LSEctin eksprese eden melanoma hücrelerinin varlığında LAG-3, T hücrelerinin IFN- $\gamma$  üretimini baskılamaktadır (184). Galectin-3 farklı tümör hücrelerinden salgılandığı bilinen *galactose-binding lectin* ve LAG-3 eksprese eden CD-8 hücrelerinin IFN- $\gamma$  üretimini azalttığı fare deneylerinde gösterilmiştir (183).



LAG-3 ekspresyonunun RHK dahil olmak üzere mide, mesane ve kolon kanserinin dahil olduğu çalışmalarda kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (185-188). Fransa’da yapılan şeffaf hücreli RHK tanılı 80 vakanın dokuzunda tümör sınırında artmış LAG-3 ekspresyonu saptanmış ve daha kısa hastaliksiz sağkalıma sahip oldukları gösterilmiştir; ancak genel sağkalımda anlamlı bir fark saptanmamıştır (185). UALCAN (The University of Alabama Cancer) kanser transkripsiyon verileri analiz edildiğinde LAG-3 mRNA ekspresyonu şeffaf hücreli RHK dokularında normal dokulara göre belirgin artış saptanmıştır ve hastalığın evresi arttıkça ekspresyonun doğru orantılı bir şekilde arttığı görülmüştür. Ayrıca LAG-3 ekspresyon oranının yüksek olduğu grupta sağkalım oranının daha düşük olduğu saptanmıştır (189). Aynı grup, bu veriler doğrultusunda şeffaf hücreli ve hedefe yönelik tedavi alan 134 RHK dokularını PD-L1 ve LAG-3 ile İHK olarak değerlendirmişlerdir. LAG-3 tümör dokusundaki bağışıklık sistemi hücrelerinde pozitif bulunmuş ve vakaların %50,7’sinde İHK olarak pozitiflik görülmüştür. LAG-3 pozitifliğinin anlamlı olarak PD-L1 pozitifliği ile doğru orantılıdır. LAG-3+ RHK hastaları anlamlı bir şekilde daha yüksek evrede ve IMDC orta-kötü riskle prezente olmuştur. LAG-3+ RHK hastalarının kanser spesifik sağkalımları (60,4 ay, %95 GA 50,9-69,9), LAG-3 negatif RHK hastalarından (101,4 ay, %95 GA 89,1-113,6) anlamlı düşük bulunmuştur (189). Bonn Üniversitesinde 118 şeffaf hücreli RHK vakada tümör dokusundan LAG-3 İHK olarak değerlendirilmiştir ve LAG-3 eksprese eden vakaların genel sağkalımının anlamlı bir şekilde daha kısa olduğu saptanmıştır (190).

LAG-3 ekspresyonu ve nivolumab tedavi yanıt ilişkisi, immünoterapi kullanılan bazı kanser türlerinde araştırılmıştır. Güney Kore’de anti-PD-1 monoklonal antikor tedavisi kullanılan 38 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının tümör dokularında NY-ESO-1 (New-York esophageal squamous cell carcinoma 1), LAG-3 ve PD-L1 immünohistokimyasal olarak boyanmıştır. Hastaların %76,3’ünde LAG-3 pozitif olarak saptanmıştır. LAG-3 pozitif hastaların medyan progresyonsuz sağkalımı 8,2 ay (%95 GA 2,5-32,4) iken negatif hasta grubunun 1,8 ay (%95 GA 0,34-3,3;  $p<0.0001$ ) olarak bulunmuştur. Genel sağkalım analizlerinde LAG-3+ olan grubun genel sağkalımı negatif olan gruptan anlamlı olarak daha uzun saptanmıştır ( $p<0.0058$ ) (191). Memorial Sloan Kettering kanser merkezinde 188 immünoterapi alan (anti-PD1 ve CTLA4 antibodileri) melanoma ve 94 immünoterapi alan ürotelyal kanser hastalarının tedavi öncesinde periferik kan örneklerinde T hücrelerinin LAG-3 ekspresyonu incelenmiş. Melanoma

hastalarının %16,5'inde LAG-3+Ki67-, %15,4'ünde LAG-3+Ki67+ T hücreleri saptanmıştır. LAG-3 negatif grubun medyan genel sağkalımı 75,8 ay, LAG-3+Ki67- grubunun 22,2 ay (HR=1,99, %95 GA 1,18-4,23), LAG-3+Ki67+ grubunun 68,1 ay (HR=1,38, %95 GA 0,76-2,51) olarak bulunmuş. Ürotelyal kanser tanısı alan hastalarda LAG-3+Ki67- grubun %9,6'unda, LAG-3+Ki67+ grubun %16'sında saptanmıştır. Bu grupta LAG-3 negatif olan grubun medyan genel sağkalımı 27,6 ay, LAG-3+Ki67- grubun 4,7 ay (HR=3,9, %95 GA 1,8-8,2) ve LAG-3+Ki67+ grubun 6,5 ay (HR=2,3, %95 GA 1,2-4,4) olarak bulunmuştur. Bu çalışmada periferal kandaki LAG-3+CD-8+ T hücrelerinin bulunması immünoterapi alan hastalarda negatif sonuçla ilişkili olduğu belirtilmiştir (192). Fakat RHK hastalarında immünoterapi yanıtı ile tümör dokusundaki LAG-3 ekspresyonu arasındaki ilişki henüz çalışılmamıştır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Etik Kurul Onayı

Bu araştırmanın etik açıdan uygunluğu için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2022/12-59 karar numarası ile onay alınmıştır (EK-1).

#### 3.2. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

Çalışmaya 01 Ocak 2016 ve 31 Aralık 2021 tarihleri arasında metastatik renal hücreli kanser tanısı alan ve tedavi rejimi olarak nivolumab kullanılan hastalar dahil edilmiştir. Bu tarihler arasında renal hücreli kanser tanısı girilen (Tanı Kodu: C64) hastaların listesi Hastane Bilgi İşlem Daire Başkanlığı'ndan temin edilmiştir. Bu listedeki hastaların bilgilerine hastane elektronik kayıt sistemi Nucleus'tan ulaşılmıştır.

Hastaların yaşları, tanı aldıkları yaş, cinsiyet, tanı aldıkları tarih, patolojik tanıları, tümör WHO/ISUP (Dünya Sağlık Örgütü/Uluslararası Ürolojik Patoloji Grubu) derecesi, kanser evreleri, metastaz öyküleri, patoloji preparatlarındaki lenfovasküler invazyon durumu, hastaların ölüm tarihleri, son hastane kontrol başvuru tarihleri, hastaların aldıkları tedavi protokolleri, nivolumab tedavi süreleri, MSKCC ve mMSKCC skorları kaydedilmiştir (EK-2).

Çalışmanın başında 1288 renal hücreli kanser tanısı girilen hasta verisi incelenmiştir. Bu hastaların 325 tanesinin metastatik evrede olduğu ve bu hastalardan 117 tanesine nivolumab tedavisi başlandığı belirlendi. Hacettepe Üniversitesi Patoloji Departmanı arşivinde 94 hastanın nefrektomi veya metastatektomi preparatlarına ulaşıldı.

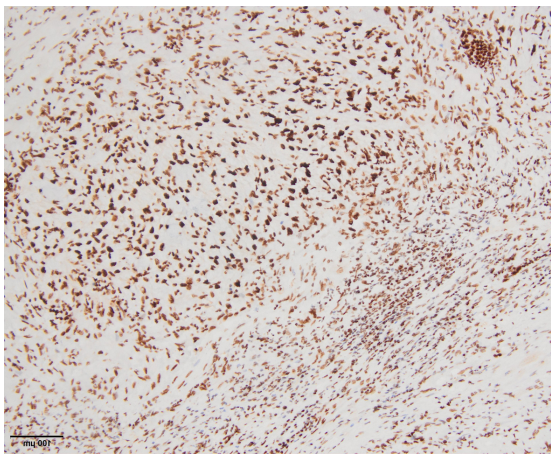
#### 3.3. Patoloji Preparatlarının Değerlendirilmesi

Her hastaya ait hematoxylin&eosin (H&E) boyalı prepreparatları incelenen hastalar arasında 72 tanesinin parafin bloklarından 3mm'lik örnekler alınarak doku mikroarrayleri oluşturuldu. Bu tümör dokusunun 9 tanesi metastatektomi örneği, geri kalan 63 tanesi nefrektomi preparatıdır. Doku mikroarraylerinden 4µm'lik kesitler alınarak mikroskop lamalarının üzerinde yerleştirildi. Bu lamalar LAG-3 antikoru (Biocare, CAL26, 1/200

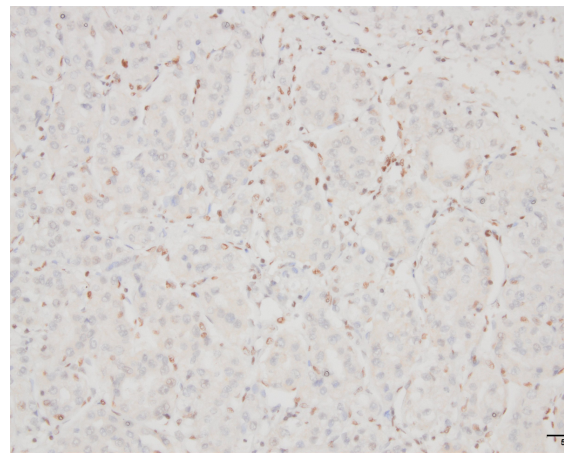
ER2), BRG-1 antikorunu (Abcam, EPNCIR111A, 1/250, ER2) ile *Leica Bond Autostainer* kullanılarak boyandı. LAG-3 antikorunun pozitif kontrolü olarak tonsil dokusu kullanıldı. Tüm İHK boyanan preparatlar RHK alanında uzman patoloğ tarafından değerlendirildi.

SMARCA-4 antikorunda kayıp oranları değerlendirildi, %1 ve üzerinde kayıp olan vakalar SMARCA-4 ekspresyon kaybı olarak kaydedildi. LAG-3 antikorunu %1 ve üzerinde pozitif olanlar LAG-3 pozitif olarak değerlendirildi. Resim 1'de boyanan patoloji preparatlarından birkaç örnek gösterilmiştir.

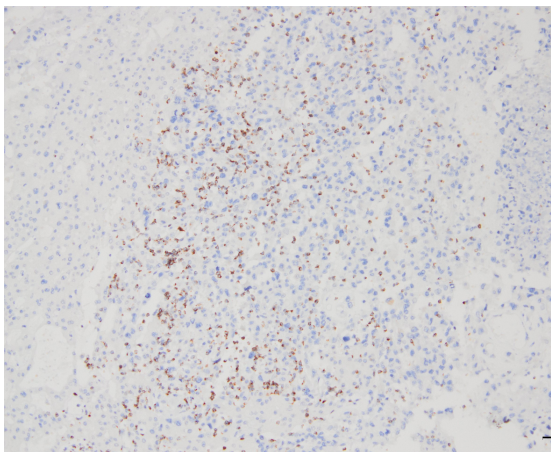
**Resim 1. Patoloji boyama örnek resimler**



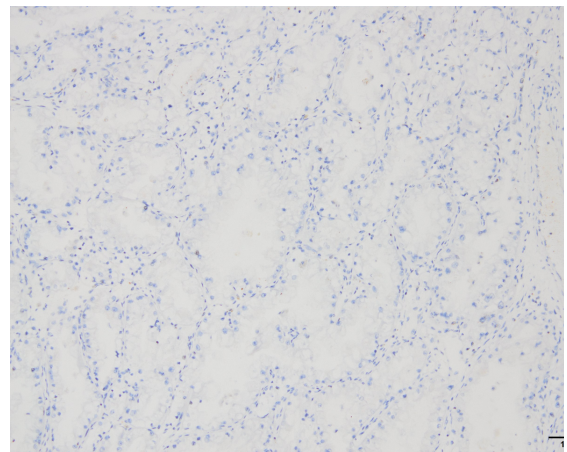
Resim 1.1. SMARCA-4 ekspresyon kaybı yok



Resim 1.2. SMARCA-4 %100 ekspresyon kaybı var



Resim 1.3. LAG-3 %90 ekspresyon mevcut



Resim 1.4. LAG-3 ekspresyon yok

### 3.4. Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin analizi IBM SPSS 28.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin tanımlanmasında kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma veya ortanca, çeyreklerarası aralık değerleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov veya Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ki kare veya Fisher's exact testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırmalarında Student t testi veya Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sağ kalım hızları Kaplan-Meier sağ kalım analizi kullanılarak hesaplandı. Bağımsız değişkenlerin sağ kalım üzerine etkileri log rank testi kullanılarak incelendi. Univariate cox regresyon analizi ile sağ kalımı öngörmede kullanılacak olası etkenler belirlendi. Multivariate cox regresyonda Backward (geriye doğru) seçim yöntemi kullanılarak, belirlenmiş olan olası etkenlerden (aday değişkenler) sağ kalımı öngören model ve etkileyen bağımsız etkenler belirlendi.  $p < 0.05$  düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Araştırmaya dahil edilen metastatik RHK tanılı 72 hasta değerlendirildiğinde tanı yaşı ortalaması  $56,7 \pm 9,7$  olarak bulunmuştur. Hastaların 23 tanesi (%31,9) kadın; 49 tanesi (%68,1) erkek cinsiyetindedir. Histopatolojik tanı olarak 50 (%69,4) tanesi şeffaf hücreli RHK, 22 (%30,6) tanesi şeffaf hücreli olmayan RHK'dir. Hastaların ortalama tümör boyutu  $9,2 \pm 3,6$  cm olarak bulunmuştur. Tanı anında 29 (%40) hastanın metastazı saptanmıştır. Birinci tedavi öncesinde IMDC skoru değerlendirildiğinde hastaların büyük çoğunluğu (%52,2) orta riskli gruptadır. Nivolumab tedavisi iki (%2,8) hastada birinci basamak tedavi, 47 (%65,3) hastada ikinci basamak tedavi, 11 (%15,3) hastada üçüncü basamak tedavi ve 12 (%16,7) hastada dördüncü basamak tedavi olarak başlanmıştır. Nivolumab tedavi başlama yaşı ortalama  $60,5 \pm 9,8$  olarak bulunmuştur. Tedavi sürecinde altı hastada nivolumab tedavisi ile tirozin kinaz inhibitörü ilaçlar beraber kullanılmıştır; üç hastada ise tedaviye diğer immünoterapi ajanları eklenmiştir. Tedavi süresinde beş hastada immünoterapi ilişkili advers olay gelişmiştir. Üç hastada grad 3 pnemonit, diğer iki hastadan birinde grad 2 hipotiroidi ve diğerinde grad 2 deri lezyonları görülmüştür. Nivolumab tedavisi öncesinde en fazla akciğer metastazı (%77,8) saptanmıştır. Nivolumab tedavisi öncesinde modifiye MSKCC skoru hesaplandığında hastaların çoğunluğu (%40,3) orta risk grubundadır. Hastaların genel özellikleri Tablo 4.1.'de detaylı olarak verilmiştir.

Araştırmaya dahil edilen metastatik RHK tanılı 72 hastanın preparatları SMARCA-4 ile immünohistokimyasal olarak boyandığında 31 (%43) hastanın tümör dokusunda ekspresyon kaybı olduğu saptanmıştır, 33 (%46) hastada ise ekspresyon kaybı izlenmemiştir; 8 (%11) hastanın ise patolojisi değerlendirilememiştir. Yine 72 hasta preparatı LAG-3 ile immünohistokimyasal olarak boyandığında 19 (%26) hastada LAG-3 ekspresyonu saptanmıştır, 50 (%69) hastada ise ekspresyon görülmemiştir; 3 (%5) hasta da ise değerlendirilememiştir. SMARCA-4 ve LAG-3 ekspresyon durumuna göre hastaların tanı yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımları, histopatolojik alt grup dağılımları, tümör boyutu karşılaştırmaları, metastaz bölgeleri, birinci tedavi öncesi MSKCC ve IMDC skorları ve nivolumab tedavisi öncesi modifiye MSKCC skorları Tablo 4.1.'de karşılaştırılmıştır.

SMARCA-4 ekspresyon kaybı olan (SEK) grubun tanı yaşı ortalaması  $57,7 \pm 9,6$ , ekspresyonu normal (SEN) olan grubun tanı yaşı ortalaması  $55,1 \pm 10,1$  olarak saptanmıştır ( $p=0,27$ ). Nivolumab tedavi başlama yaş ortalaması SEK grubunun  $61,2 \pm 8,5$ , SEN grubunun ise  $58,9 \pm 10,8$  olarak saptanmıştır ( $p=0,36$ ). Cinsiyet dağılımları incelendiğinde SEK grubunun %61,3'ü, SEN grubunun %78,8'i erkeklerden oluşmaktadır ( $p=0,12$ ). Histopatolojik olarak SEK grubunun %67,7'si, SEN grubunun %69,7'si şeffaf hücreli RHK tanısına sahiptir ( $p=0,86$ ). Patoloji preparatlarında saptanan tümör boyutları karşılaştırıldığında SEK grubunun tümör boyut ortalaması ( $10,5 \pm 3,5$  cm), SEN grubunun tümör boyut ortalamasından ( $7,9 \pm 3,3$  cm) anlamlı olarak büyük bulunmuştur ( $p \leq 0,01$ ). Metastaz bölgeleri karşılaştırıldığında iki grupta en fazla akciğer metastazı gerçekleşmiş, SEK grubunda hastaların %80,6'sında, SEN grubunda hastaların %78,8'inde gözlenmiştir ( $p \geq 0,05$ ). Metastaz bölgeleri detaylı olarak karşılaştırıldığında SEN grubunda kemik metastazı oranı (%60,6), SEK grubundan (%25,8) anlamlı bir şekilde fazladır ( $p \leq 0,01$ ). Birinci tedavi öncesinde IMDC skorları hesaplanan hastaların iki grupta da orta riskli grup daha fazladır; SEK grubunda %71,4, SEN grubunda %63,6'dır ( $p=0,81$ ). Nivolumab tedavisi öncesinde iki grupta modifiye MSKCC skorları hesapladı, iki grup arasında anlamlı bir fark saptandı ( $p=0,036$ ). Detaylı grup analizleri sonucunda bu farkın orta ve iyi skor grubun arasından kaynaklandığı saptandı. SEN grubunun %50,0'si orta riskli, %13,3'ü iyi riskli gruptayken, SEK grubunda ise %33,3 orta, %43,3'ü iyi risk skor grubundadır ( $p=0,02$ ).

LAG-3 ekspresyonu saptanan grubun (LEV) tanı yaşı ortalaması  $55,9 \pm 8,8$ , ekspresyon saptanmayan grubun (LEY) tanı yaşı ortalaması  $56,2 \pm 9,7$  olarak saptanmıştır ( $p=0,83$ ). Nivolumab tedavi başlama yaş ortalaması LEV grubunda  $59,6 \pm 9,2$ , LEY grubunda ise  $60,1 \pm 9,7$  olarak bulunmuştur ( $p=0,86$ ). Cinsiyet dağılımları incelendiğinde LEV grubunun %68,4'ü, LEY grubunun %68,0'i erkeklerden oluşmaktadır ( $p=0,97$ ). Histopatolojik olarak LEV grubunun %73,7'si, LEY grubunun %68,0'i şeffaf hücreli RHK tanısına sahiptir ( $p=0,64$ ). Patoloji preparatlarında saptanan tümör boyutları karşılaştırıldığında LEV grubunun tümör boyut ortalaması  $8,6 \pm 3,1$  cm, LEY grubunun tümör boyutu ortalaması  $9,3 \pm 3,8$  cm olarak hesaplanmıştır, iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,47$ ). Metastaz bölgeleri karşılaştırıldığında iki grupta en fazla akciğer metastazı gerçekleşmiş, LEV grubunda hastaların %68,4'ünde, LEY grubunda hastaların %82,0'inde mevcuttur ( $p \geq 0,05$ ). Metastaz bölgeleri detaylı olarak

karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Birinci tedavi öncesinde IMDC skorları hesaplanan hastaların iki grupta da orta riskli grup daha fazladır; LEV grubunda %83,3, LEY grubunda %60,4'dür (p=0,19). Nivolumab tedavisi öncesinde iki grubunda modifiye MSKCC skorları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

**Table 4.1.** Tüm hastaların ve hastaların SMARCA-4 ve LAG-3 ekspresyonu durumlarına göre genel özellikleri

Değişkenler	Tüm hastalar (72)	Smarca-4 ekspresyon kaybı			LAG-3 ekspresyon		
		Var (31)	Yok (33)	p değeri	Var (19)	Yok (50)	p değeri
Tanı yaşı	56,7±9,7	57,7±9,6	55,1±10,1	p=0,27	55,9±8,8	56,2±9,7	p=0,83
Cinsiyet				p=0,12			p=0,97
Kadın	23 (%31,9)	12 (%38,7)	7 (%21,2)		6 (%31,6)	16 (%32,0)	
Erkek	49 (%68,1)	19 (%61,3)	26 (%78,8)		13 (%68,4)	34 (%68,0)	
Histoloji				p=0,86			p=0,64
Şeffaf hücreli	50 (%69,4)	21 (%67,7)	23 (%69,7)		14 (%73,7)	34 (%68,0)	
Şeffaf hücreli olmayan	22 (%30,6)	10 (%32,3)	10 (%30,3)		5 (%26,3)	16 (32,0)	
Tümör boyutu (cm)	9,2±3,6	10,5±3,5	7,9±3,3	<b>p=0,006</b>	8,6±3,1	9,3±3,8	p=0,47
Metastaz bölgeleri							
Akciğer	56 (%77,8)	25 (%80,6)	26 (%78,8)	p=0,85	13 (%68,4)	41 (%82,0)	p=0,32
Karaciğer	24 (%33,3)	9 (%29,0)	10 (%30,3)	p=0,91	4 (%21,1)	18 (%36,0)	p=0,23
Kemik	32 (%44,4)	8 (%25,8)	20 (%60,6)	<b>p=0,005</b>	7 (%36,8)	25 (%50,0)	p=0,32
Adrenal	15 (%20,8)	7 (%22,6)	6 (%18,2)	p=0,66	4 (%21,1)	10 (%20,0)	p=1,00
Beyin	7 (%9,7)	3 (%9,7)	4 (%12,1)	p=1,00	1 (%5,3)	6 (%12,0)	p=0,66
Metastaz bölgeleri				p=0,92			p=0,36
≤2	48 (%66,7)	21 (%67,7)	22 (%66,7)		14 (%73,7)	31 (%62,0)	
>2	24 (%33,3)	10 (%32,3)	11 (%33,3)		5 (%26,3)	19 (%38,0)	
MSKCC skor				p=0,81			p=0,19
iyi (0)	11 (%15,3)	4 (%14,3)	6 (%18,2)		1 (%5,6)	10 (%20,8)	
orta (1-2)	46 (%63,9)	20 (%71,4)	21 (%63,6)		25 (%83,3)	29 (%60,4)	
yüksek (≥3)	12 (%16,7)	4 (%14,3)	6 (%18,2)		2 (%11,1)	9 (%18,8)	
mMSKCC skor				<b>p=0,036</b>			p=0,83
iyi (0)	18 (%25,0)	13 (%43,3)	4 (%13,3)		4 (%21,1)	13 (%28,3)	
orta (1)	29 (%40,3)	10 (%33,3)	15 (%50,0)		9 (%47,4)	20 (%43,5)	
kötü (2-3)	20 (%27,8)	7 (%23,3)	11 (%36,7)		6 (%31,6)	13 (%28,3)	
IMDC skor				p=0,42			p=0,32
iyi (0)	16 (%23,9)	6 (%22,2)	8 (%25,0)		4 (%22,2)	12 (%22,2)	
orta (1-2)	35 (%52,2)	13 (%48,1)	19 (%59,4)		12 (%66,7)	22 (%47,8)	
kötü (≥3)	16 (%23,9)	8 (%29,6)	5 (%15,6)		2 (%11,1)	12 (%26,1)	

MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, mMSKCC:modifiye Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium



Araştırmamıza dahil edilen 72 hastanın tanı anındaki patolojik özellikleri incelendiğinde hastaların 29'unun (%42,6) metastatik olduğu ve 33'ünün (%47,8) evre 4 hastalığa sahip olduğu saptanmıştır. Tümör dokusunun WHO/ISUP derecesinin %87,0 hastada derece 3 ve 4 olduğu görülmüştür. Tanı anında 48 hastanın (%72,7) patolojisinde lenfovasküler invazyon (LVI) saptanmıştır; ayrıca sekiz hastada (%12,1) inferior vena kava (IVK) invazyonu mevcuttur. Sarkomatoid/Rhabdoid diferansiyasyon 15 hastada (%22,1) saptanmıştır (Tablo 4.2.).

Tüm RHK tanıli hastaların patolojik özellikleri SMARCA-4 ekspresyonu durumuna göre karşılaştırıldı (Tablo 4.2.). Patolojik T3 evresi SEK ve SEN gruplarında en fazla tanı konulan evredir, sırasıyla %78,6 ve %59,4'tür ( $p=0,41$ ). Tanı anındaki lenf nodu tutulumu açısından değerlendirildiğinde SEK grubunun %80,6'sında, SEN grubunun %75,0'inde patolojik N evresi sıfırdır ( $p=0,15$ ). SEK grubundaki hastaların %46,4'ü, SEN grubundaki hastaların %43,8'i tanı anında metastatik durumdadır ( $p=0,83$ ). SEK ve SEN gruplarında hastaların çoğu evre IV'te tanı almışlardır; sırasıyla %55,2 ve %46,9'dur ( $p=0,76$ ). Patolojik WHO/ISUP derecelendirmesinde SEK grubunun %92,6'sının, SEN grubunun %89,7'sinin derece 3 ve 4 olduğu saptanmıştır ( $p=1,00$ ). Lenfovasküler invazyon SEK grubunun %76,9'unda, SEN grubunun %65,6'sında saptanmıştır ( $p=0,34$ ); inferior vena kava (IVK) invazyonu ise SEK grubunun %7,7'sinde, SEN grubunun %9,4'ünde saptanmıştır ( $p=0,60$ ). Sarkomatoid/rhabdoid diferansiyasyon SEK grubunun %17,9'unda, SEN grubunun %28,1'inde saptanmıştır ( $p=0,34$ ).

Tüm RHK tanıli hastaların patolojik özellikleri LAG-3 ekspresyonu durumuna göre karşılaştırıldı (Tablo 4.2.). Patolojik T3 evresi LEV ve LEY gruplarında en fazla tanı konulan evredir, sırasıyla %75,0 ve %67,3'tür ( $p=0,75$ ). Tanı anındaki lenf nodu tutulumu açısından değerlendirildiğinde LEV grubunun %87,5'inde, LEY grubunun %79,6'sında patolojik N evresi sıfırdır ( $p=0,38$ ). LEV grubundaki hastaların %50'si, LEY grubundaki hastaların %40,8'i tanı anında metastatik durumdadır ( $p=0,52$ ). LEV ve LEY gruplarında hastaların çoğu evre IV'te tanı almışlardır; sırasıyla %52,9 ve %46,9'dur ( $p=0,56$ ). Patolojik WHO/ISUP derecelendirmesinde LEV grubunun %93,3'ünün, LEY grubunun %87,0'sinin derece 3 ve 4 olduğu saptanmıştır ( $p=0,67$ ). Lenfovasküler invazyon LEV grubunun %86,7'inde, LEY grubunun %66,7'sinde saptanmıştır ( $p=0,11$ ); IVK invazyonu ise LEV grubunun %13,3'ünde, LEY grubunun %10,4'ünde saptanmıştır

(p=0,53). Sarkomatoid/rhabdoid diferansiyasyon LEV grubunun %37,5'inde, LEY grubunun %16,3'ünde saptanmıştır (p=0,07).

**Tablo 4.2.** Renal hücreli kanser patoloji özelliklerinin SMARCA-4 ve LAG-3 ekspresyon durumuna göre dağılımları

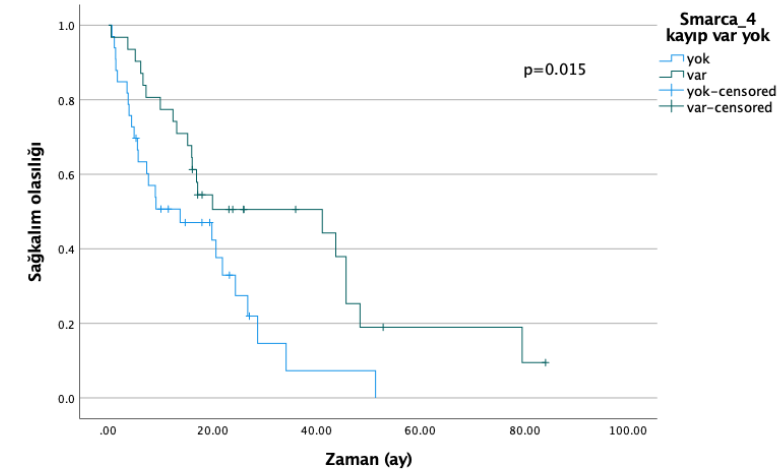
Değişkenler	Tüm hastalar (72)	SMARCA-4 ekspresyonu		p değeri	LAG-3 ekspresyonu		p değeri
		Var (31)	Yok (33)		Var (19)	Yok (50)	
Tümör T evresi				p=0,41			p=0,75
pT1	6 (%8,8)	2 (%7,1)	3 (%9,4)		2 (%12,5)	4 (%8,2)	
pT2	6 (%8,8)	2 (%7,1)	4 (%12,5)		1 (%6,3)	5 (%10,2)	
pT3	48 (%70,6)	22 (%78,6)	19 (%59,4)		12 (%75,0)	33 (%67,3)	
pT4	8 (%11,8)	2 (%7,1)	6 (%18,8)		1 (%6,3)	7 (%14,3)	
Lenf nodu durumu				p=0,15			p=0,38
pN0	55 (%80,9)	25 (%80,6)	24 (%75,0)		14 (%87,5)	39 (%79,6)	
pN1	13 (%19,1)	3 (%9,7)	8 (%25,0)		2 (%12,5)	10 (%20,4)	
Uzak Metastaz				p=0,83			p=0,52
M0	39 (%57,4)	15 (%53,6)	18 (%56,3)		8 (%50)	29 (%59,2)	
M1	29 (%42,6)	13 (%46,4)	14 (%43,8)		8 (%50)	20 (%40,8)	
Tümör evresi				p=0,76			p=0,56
Evre I	5 (%7,2)	2 (%6,9)	3 (%9,4)		2 (%11,8)	3 (%6,1)	
Evre II	4 (%5,8)	1 (%3,4)	3 (%9,4)		0 (%0,0)	4 (%8,2)	
Evre III	27 (%39,1)	10 (%34,5)	11 (%34,4)		6 (%35,3)	19 (%38,8)	
Evre IV	33 (%47,8)	16 (%55,2)	15 (%46,9)		9 (%52,9)	23 (%46,9)	
Tümör derecesi				p=1,00			p=0,67
I-II	9 (%13,0)	2 (%7,4)	3 (%10,3)		1 (%6,7)	6 (%13,0)	
III-IV	60 (%87,0)	25 (%92,6)	26 (%89,7)		14 (%93,3)	40 (%87,0)	
Lenfovasküler invazyon				p=0,34			p=0,11
Var	48 (%72,7)	20 (%76,9)	21 (%65,6)		13 (%86,7)	32 (%66,7)	
Yok	18 (%27,3)	6 (%23,1)	11 (%34,4)		2 (%13,3)	16 (%33,3)	
IVK invazyonu				p=0,60			p=0,53
Var	8 (%12,1)	2 (%7,7)	3 (%9,4)		2 (%13,3)	5 (%10,4)	
Yok	58 (%87,9)	24 (%92,3)	29 (%90,6)		13 (%86,7)	43 (%89,6)	
Sarkomatoid/Rhabdoid değişiklik				p=0,34			p=0,07
Var	15 (%22,1)	5 (%17,9)	9 (%28,1)		6 (%37,5)	8 (%16,3)	
Yok	53 (%77,9)	23 (%82,1)	23 (%71,9)		10 (%62,5)	41 (%83,7)	

IVK: Inferior vena kava

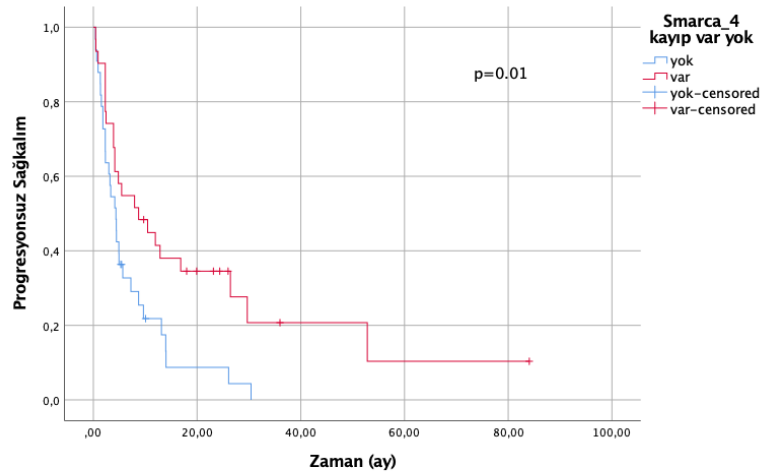
Araştırmamıza dahil ettiğimiz 72 hastanın 51'i (%70,8) takip sırasında yaşamlarını yitirmişlerdir. Vefat eden hastaların medyan takip süresi 38,5 aydır. Nivolumab tedavisi altında tüm hastaların progresyonsuz sağkalımı 4,4 ay (%95 GA 3,5-5,3); tanıdan itibaren medyan genel sağkalım 74,2 ay (%95 GA 50,1-98,3); nivolumab tedavisinden itibaren medyan genel sağkalım 17,1 ay (%95 GA 11,7-22,5) olarak hesaplanmıştır. Progresyon gösteren 63 hastanın 39'unda nivolumab tedavisi sonrasında yeni bir tedaviye geçilebilmiştir. Nivolumab tedavisi başlanan hastaların tedaviye en iyi yanıtları değerlendirildiğinde 7 (%10) hastanın tam yanıtı, 10 (%14) hastanın parsiyel

yanıtı, 12 (%16) hastanın stabil hastalık yanıtı olduğu ve 36 (%50) hastanın progrese olduğu saptanmıştır; 7 (%10) hastanın tedavi yanıtı değerlendirilememiştir.

Kaplan-Meier analizi ile SEK ve SEN gruplarının genel sağkalım analizleri yapılmıştır. SEK grubunun medyan genel sağkalımı 41,1 ay (%95 GA 6,41-75,85); SEN grubunun genel sağkalımı 13,7 ay (%95 CI 0,0 – 28,2) olarak hesaplanmıştır ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,015$ ) (Grafik 4.1.) İki grubun nivolumab tedavisi altında medyan progresyonsuz sağkalımı hesaplanmıştır. SEK grubunun medyan progresyonsuz sağkalımı 8,7 ay (%95 GA 1,2-16,3); SEN grubunun ise 4,3 ay (%95 GA 2,9-5,7) olarak bulunmuştur ve bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,01$ ) (Grafik 4.2.)

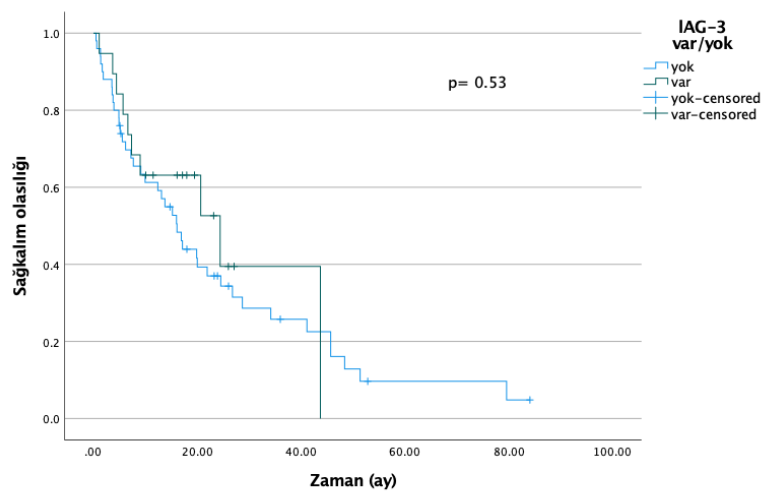


**Grafik 4.1.** SMARCA-4 ekspresyon durumuna göre genel sağkalım analizi

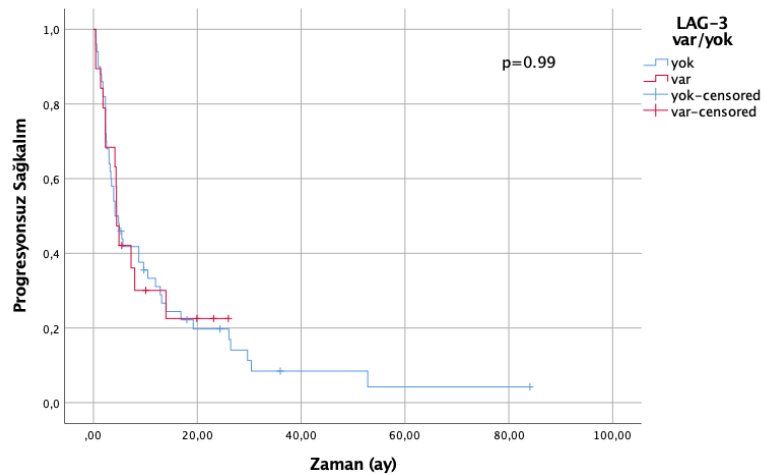


**Grafik 4.2.** SMARCA-4 ekspresyon durumuna göre progresyonsuz sağkalım analizi

Kaplan-Meier analizi ile LEV ve LEY gruplarının genel sağkalım analizleri yapılmıştır. LEV grubunun medyan genel sağkalımı 24,4 ay (%95 GA 5,08-43,73); LEY grubunun medyan sağkalımı 16,1 ay (%95 GA 11,72-20,4) olarak hesaplanmıştır, fakat aralarındaki fark anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,53$ ) (Grafik 4.3.). İki grubun nivolumab tedavisi altında medyan progresyonsuz sağkalımı hesaplanmıştır. LEV grubunun medyan progresyonsuz sağkalımı 4,5 ay (%95 GA 3,6-5,2); LEY grubunun ise 4,1 ay (%95 GA 2,2-6,0) olarak bulunmuştur ( $p=0,99$ ) (Grafik 4.4).

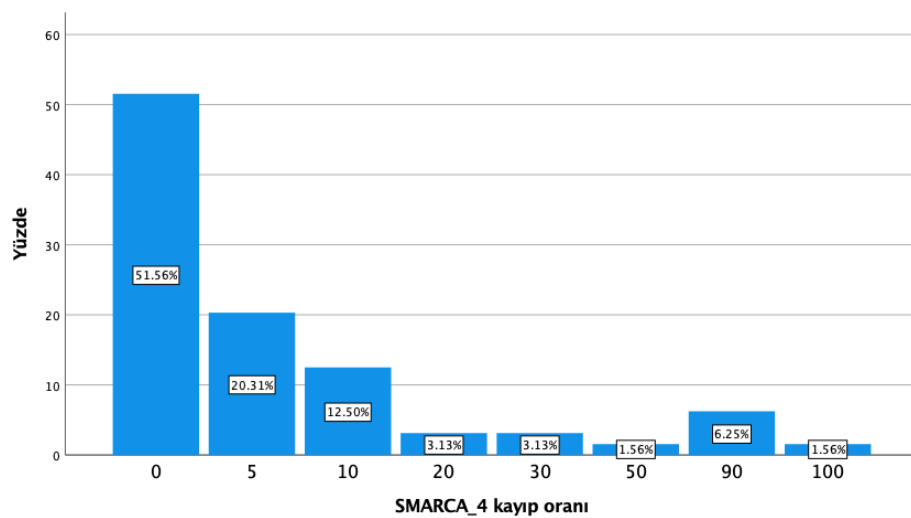


**Grafik 4.3.** LAG-3 ekspresyon durumuna göre genel sağkalım analizi

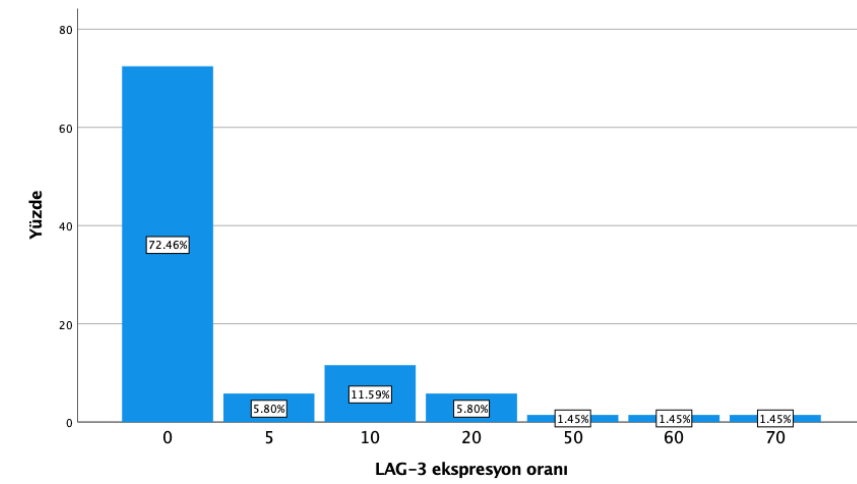


**Grafik 4.4.** LAG-3 ekspresyon durumuna göre progresyonsuz sağkalım analizi

SMARCA-4 ekspresyon kaybı olan 31 hastanın tümör dokusunda ekspresyon kayıp olan kanser hücrelerinin oranları %5 ile %100 arasında değişmektedir (Grafik 4.5.). Hastaların yaklaşık %20'sinde tümör dokusunun %5'inde ekspresyon kaybı gözlenmiştir. LAG-3 ekspresyonu olan 19 hastanın tümör dokusunda LAG-3 ekspresyon oranı %5 ile %70 arasında değişmektedir (Grafik 4.6.). Yaklaşık hastaların %11,6'sında %10 LAG-3 eksprese eden lenfosit infiltrasyonu izlenmiştir.



**Grafik 4.5.** Smarca-4 kaybı olan hastaların, ekspresyon kayıp oranını dağılımı



**Grafik 4.6.** LAG-3 ekspresyonu olan hastaların, ekspresyon oranının dağılımı

Univariat analiz sonucunda SMARCA-4 ekspresyon kaybının olmaması (HR 2,05, %95 GA 1,17-1,83), akciğer metastazının olması (HR 2,4, %95 GA 1,1-4,93), albümin düzeyinin 4 mg/dl altında olması (HR 2,14, %95 GA 1,18-3,88) ve modifiye MSKCC skoru ( $p < 0,01$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde progresyonsuz sağkalımı olumsuz etkileyen parametrelerdir (Tablo 4.3). Univariat analiz sonucunda  $p$  değeri  $< 0,2$  olan parametreler potansiyel prognostik önemleri olabileceği için multivariat Cox regresyon analizinde kullanılmıştır. Analiz sonucunda modifiye MSKCC skoru metastatik RHK hastalarında Nivolumab tedavisi altında progresyonsuz sağkalımı öngörebilen bağımsız bir risk faktörüdür ( $p < 0,01$ ) (Tablo 4.4.).

**Tablo 4.3.** Univariat Cox regresyon analizi ile klinik ve patolojik değişkenlerin progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi

Değişken	HR	%95 GA	p değeri
Cinsiyet			
Kadın	1(Referans)		
Erkek	0,769	0,45-1,31	0,33
Yaş			
<65	1(Referans)		
≥65	1,58	0,87-2,86	0,12
Nivolumab Yaş			
<65	1(Referans)	0,6-1,69	0,97
≥65	1,00		
Akciğer Metastaz			
Yok	1(Referans)		
Var	2,4	1,1-4,93	0,017
Karaciğer Metastaz			
Yok	1(Referans)		
Var	0,85	0,49-1,46	0,55

**Tablo 4.3. (devamı)** Univariat Cox regresyon analizi ile klinik ve patolojik değişkenlerin progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi

Değişken	HR	%95 GA	p değeri
Kemik Metastaz			
Yok	1(Referans)		
Var	1,17	0,70-1,96	0,52
Adrenal Metastaz			
Yok	1(Referans)		
Var	0,53	0,26-1,09	0,08
Beyin Metastaz			
Yok	1(Referans)		
Var	0,95	0,43-2,11	0,91
Albumin düzeyi			
<4 mg/dl	2,14	1,18-3,88	0,012
≥4mg/dl	1(Referans)		
mMSKCC skoru			
İyi	1(Referans)		
Orta	2,14	1,04-4,39	0,038
Yüksek	4,46	2,06-9,62	<0,001
Smarca-4 kayıp			
Yok	2,05	1,17-3,61	0,012
Var	1(Referans)		
Lag-3 ekspresyon			
Yok	1(Referans)		
Var	0,80	0,39-1,62	0,54

**Tablo 4.4.** Multivariat Cox regresyon analizi ile progresyonsuz sağkalımı bağımsız bir şekilde etkileyen değişkenler

Değişken	HR	%95 CI	p değeri
mMSKCC skoru			
İyi	1(Referans)		
Orta	2,15	0,97-4,76	0,05
Yüksek	5,47	2,31-12,97	<0,001

Univariat analiz sonucunda SMARCA-4 ekspresyon kaybının olmaması (HR 2,08, %95 GA 1,13-3,83), akciğer metastazının olması (HR 2,46, %95 GA 1,09-5,51), adrenal metastazın olmaması (HR 2,34 %95 GA 1,06-5,46), albumin düzeyinin 4 mg/dl altında olması (HR 2,63, %95 GA 1,33-5,18) ve modifiye MSKCC skoru ( $p < 0,01$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde genel sağkalımı olumsuz etkileyen parametrelerdir (Tablo 4.5.). Univariat analiz sonucunda p değeri  $< 0,2$  olan parametreler potansiyel prognostik önemleri olabileceği için multivaryant Cox regresyon analizinde kullanılmıştır. Analiz sonucunda adrenal metastaz olmaması (HR 4,43, %95 CI 1,58-12,43,  $p < 0,01$ ), modifiye MSKCC skoru ( $p < 0,01$ ) albumin düzeyinin 4 mg/dl altında olması (HR 2,2, %95 CI 1,02-4,82,  $p = 0,04$ ) metastatik RHK hastalarında nivolumab tedavisi altında genel sağkalımı öngörebilen bağımsız risk faktörleridir (Tablo 4.6.).

**Tablo 4.5.** Univariat Cox regresyon analizi ile klinik ve patolojik değişkenlerin genel sağkalım ile ilişkisi

Değişken	HR	%95 GA	p değeri
Cinsiyet			
Kadın	1(Referans)		
Erkek	0,76	0,41-1,38	0,37
Yaş			
<65	1(Referans)		
≥65	1,77	0,24-13,01	0,57
Nivolumab Yaş			
<65	1(Referans)		
≥65	1,00	0,56-1,77	0,98
Akciğer Metastaz			
Yok	1(Referans)		
Var	2,46	1,09-5,51	0,029
Karaciğer Metastaz			
Yok	1(Referans)		
Var	0,77	0,42-1,41	0,40
Kemik Metastaz			
Yok	1(Referans)		
Var	1,14	0,65-1,99	0,62
Adrenal Metastaz			
Yok	2,34		
Var	1(Referans)	1,06-5,46	0,03
Beyin Metastaz			
Yok	1(Referans)		
Var	1,88	0,84-4,22	0,12
Albumin düzeyi			
<4 mg/dl	2,63	1,33-5,18	0,005
≥4mg/dl	1(Referans)		
mMSKCC skoru			
İyi	1(Referans)		
Orta	3,80	1,49-9,64	0,005
Yüksek	7,87	3,11-19,88	<0,001
Smarca-4 kayıp			
Yok	2,08	1,13-3,83	0,018
Var	1(Referans)		
Lag-3 ekspresyon			
Yok	1(Referans)		
Var	0,99	0,54-1,83	0,99

**Tablo 4.6.** Multivariat Cox regresyon analizi ile genel sağkalımı bağımsız bir şekilde etkileyen değişkenler

Değişken	HR	%95 GA	p değeri
Adrenal Metastaz			
Yok	4,43	1,58-12,43	0,005
Var	1(Referans)		
mMSKCC skoru			
İyi	1(Referans)		
Orta	2,64	0,99-7,05	0,052
Yüksek	7,80	2,81-21,67	<0,01
Albumin düzeyi			
<4 mg/dl	2,22	1,02-4,82	0,04
≥4mg/dl	1(Referans)		



#### 4.1. Şeffaf Hücreli RHK Grubunun Analizi

Daha önce de belirtildiği gibi şeffaf hücreli renal hücreli kanser, tüm böbrek kaynaklı tümörlerin yaklaşık %75-80'ini oluşturmaktadır. Bizim çalışma grubumuzda tüm hastaların %70'ini (50 hasta) şeffaf hücreli RHK hastaları oluşturmaktadır. Bu grubun tanı yaş ortalaması  $57,6 \pm 7,9$ 'dur ve hastaların 34'ü (%68,0) erkek cinsiyetindedir. Tanı anındaki tümör boyutu ortalaması  $9,1 \pm 3,5$  cm'dir. Nivolumab tedavisi öncesinde hastaların %82'sinde akciğer metastazı gerçekleşmiştir, bunu %48 ile kemik metastazı takip etmiştir. Metastaz bölge sayısına göre hastalar değerlendirildiğinde, nivolumab tedavisi öncesinde hastaların %70'in iki veya bir bölgede metastaz mevcuttur. Birinci tedavi öncesinde hastaların IMDC skorları hesaplandığında büyük çoğunluğunu (%52,2) orta riskli grup oluşturmaktadır ve bu grubu düşük riskli (%16,3) ve yüksek riskli (%12,2) gruplar takip etmektedir. Nivolumab başlangıç yaşı  $62,2 \pm 7,5$  olarak bulunmuştur. Nivolumab tedavisine başlanmadan önce hesaplanan modifiye MSKCC skorunda %43,8 ile orta riskli grup çoğunluğu oluşturmaktadır (Tablo 4.7.)

Araştırmaya dahil edilen metastatik şeffaf hücreli RHK tanılı 50 hastanın preparatları SMARCA-4 ile immünohistokimyasal olarak boyandığında 21 (%42) hastanın tümör dokusunda ekspresyon kaybı olduğu saptanmıştır, 23 (%46) hastada ise ekspresyon kaybı izlenmemiştir; 6 (%12) hastanın ise patolojisi değerlendirilememiştir. Yine 50 hasta preparatı LAG-3 ile immünohistokimyasal olarak boyandığında 14 (%28) hastada LAG-3 ekspresyonu saptanmıştır, 34 (%68) hastada ise ekspresyon görülmemiştir; 2 (%4) hasta da ise değerlendirilememiştir. Şeffaf hücreli RHK tanılı hastaların, SMARCA-4 ve LAG-3 ekspresyon durumuna göre tanı yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımları, histopatolojik alt grup dağılımları, tümör boyutu karşılaştırmaları, metastaz bölgeleri, birinci tedavi öncesi MSKCC skorları, IMDC skorları ve nivolumab tedavisi öncesi modifiye MSKCC skorları Tablo 4.7.'de karşılaştırılmıştır.

SMARCA-4 ekspresyon kaybı olan (şSEK) grubun tanı yaşı ortalaması  $58,8 \pm 7,3$ , ekspresyonu normal (şSEN) olan grubun tanı yaşı ortalaması  $57,3 \pm 8,1$  olarak saptanmıştır ( $p=0,58$ ). Nivolumab tedavi başlama yaş ortalaması şSEK grubunun  $62,9 \pm 6,5$ , şSEN grubunun ise  $61,7 \pm 8,2$  olarak saptanmıştır ( $p=0,59$ ). Cinsiyet dağılımları incelendiğinde şSEK grubunun %61,9'u, şSEN grubunun %78,3'ü erkeklerden oluşmaktadır ( $p=0,23$ ). Patoloji preparatlarında saptanan tümör boyutları karşılaştırıldığında şSEK olan grubun

tümör boyut ortalaması  $10,9\pm 3,3$  cm, şSEN grubunun tümör boyutu ortalamasından  $7,7\pm 3,1$  cm anlamlı olarak büyüktür ( $p\leq 0,01$ ). Metastaz bölgeleri karşılaştırıldığında iki grupta en fazla akciğer metastazı gerçekleşmiş, şSEK grubunda hastaların %81,0'inde, şSEN grubunda hastaların %82,6'sında mevcuttur ( $p>0,05$ ). Birinci tedavi öncesinde MSKCC skorları hesaplanan hastaların iki grupta da orta riskli grup daha fazladır; şSEK grubunda %70,0, şSEN grubunda %69,6'dır ( $p=0,69$ ). Nivolumab tedavisi öncesinde iki grupta da modifiye MSKCC skorları karşılaştırıldığında, şSEK grubunun çoğunluğu (%47,6) düşük riskli gruptadır; fakat şSEN grubunda ise çoğunluk orta riskli grupta toplanmıştır ( $p=0,053$ ) (Tablo 4.7.).

LAG-3 ekspresyonu saptanan grubun (şLEV) tanı yaşı ortalaması  $57,0\pm 7,2$ , ekspresyon saptanmayan grubun (şLEY) tanı yaşı ortalaması  $57,3\pm 8,1$  olarak saptanmıştır ( $p=0,90$ ). Nivolumab tedavi başlama yaş ortalaması şLEV grubunun  $61,3\pm 6,9$ , şLEY grubunun ise  $62,0\pm 7,7$  olarak saptanmıştır ( $p=0,78$ ). Cinsiyet dağılımları incelendiğinde şLEV grubunun %71,4'ü, şLEY grubunun %67,6'sı erkeklerden oluşmaktadır ( $p=1,00$ ). Patoloji preparatlarında saptanan tümör boyutları karşılaştırıldığında şLEV grubunun tümör boyut ortalaması  $8,6\pm 3,0$  cm, şLEY grubunun tümör boyutu ortalaması  $9,3\pm 3,7$  cm olarak hesaplanmıştır, iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,57$ ). Metastaz bölgeleri karşılaştırıldığında iki grupta en fazla akciğer metastazı gerçekleşmiş, LEV grubunda hastaların %71,9'unda, şLEY grubunda hastaların %71,9'unda mevcuttur ( $p\geq 0,05$ ). Metastaz bölgeleri detaylı olarak karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Birinci tedavi öncesinde MSKCC skorları hesaplanan hastaların iki grupta da orta riskli grup daha fazladır; şLEV grubunda %84,6, şLEY grubunda %64,7'dür ( $p=0,40$ ). Nivolumab tedavisi öncesinde iki grupta da modifiye MSKCC skorları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,79$ ) (Tablo 4.7.).

**Tablo 4.7.** Şeffaf hücreli RHK tanılı hastaların, SMARCA-4 ve LAG-3 ekspresyonu durumlarına göre genel özellikleri

Değişkenler	Tüm hastalar (50)	Smarca-4 ekspresyon kaybı			LAG-3 ekspresyon		
		Var (21)	Yok (23)	p değeri	Var (14)	Yok (34)	p değeri
Tanı yaşı	57,6 ±7,9	58,8±7,3	57,2±8,1	p=0,58	57,0±7,2	57,3±8,1	p=0,90
Cinsiyet				p=0,23			p=1,00
Kadın	16 (%32,0)	8 (%38,1)	5 (%21,7)		4 (%28,6)	11 (%32,4)	
Erkek	34 (%68,0)	13 (%61,9)	18 (%78,3)		10 (%71,4)	23 (%67,6)	
Tümör boyutu(cm)	9,1±3,5	10,9±3,3	7,7±3,1	<b>p=0,004</b>	8,6±3,0	9,3±3,74	p=0,57
Metastaz bölgeleri							
Akciğer	41 (%82,0)	17 (%81,0)	19 (%82,6)	p=1,00	10 (%71,9)	29 (%85,3)	p=0,41
Karaciğer	15 (%30,0)	7 (%33,3)	5 (%21,7)	p=0,38	3 (%21,4)	11 (%32,4)	p=0,51
Kemik	24 (%48,0)	7 (%33,3)	14 (%60,9)	p=0,06	6 (%42,9)	18 (%52,9)	p=0,52
Adrenal	11 (%22,0)	5 (%23,8)	5 (%21,7)	p=1,00	3 (%21,4)	8 (%23,5)	p=1,00
Beyin	5 (%10,0)	2 (%9,5)	3 (%13,0)	p=1,00	1 (%7,1)	4 (%11,8)	p=0,63
Metastaz bölgeleri				p=0,85			p=0,49
≤2	35(%70,0)	15(%71,4)	17(%73,9)		11(%78,6)	22(%64,7)	
>2	15(%30,0)	6(%28,6)	6(%26,1)		3(%21,4)	12(%35,3)	
MSKCC skor				p=0,69			p=0,40
iyi (0)	8(%16,3)	4(%20,0)	3(%13,0)		1(%7,7)	7(%20,6)	
orta (1-2)	35(%71,4)	14(%70,0)	16(%69,6)		11(%84,6)	22(%64,7)	
yüksek (≥3)	6(%12,2)	2(%10,0)	4(%17,4)		1(%7,7)	5(%14,7)	
mMSKCC skor				p=0,053			p=0,79
iyi (0)	14(%29,2)	10(%47,6)	3(%14,3)		3(%21,4)	10(%31,3)	
orta (1)	21(%43,8)	6(%28,6)	12(%57,1)		7(%50,0)	14(%43,8)	
kötü (2-3)	13(%27,1)	5(%23,8)	6(%28,6)		4(%28,6)	8(%25,0)	
IMDC skor				p=0,29			p=0,42
iyi (0)	16(%23,9)	6(%30,0)	6(%26,1)		3(%23,1)	10(%29,4)	
orta (1-2)	35(%52,2)	7(%35,0)	13(%56,5)		8(%61,5)	14(%41,2)	
kötü (≥3)	16(%23,9)	7(%35,0)	4(%17,4)		2(%15,4)	10(%29,4)	

MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, mMSKCC:modifiye Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium

Şeffaf hücreli RHK tanısına sahip 50 hastanın 20'sinin tanı (%40,0) anında metastatik olduğu, 21'inin (%42,0) ise evre IV hastalığa sahip olduğu saptanmıştır. Tümör dokusunun WHO/ISUP derecesinin 41 hastada (%82,0), derece 3 ve 4 olduğu görülmüştür. Tanı anında 36 hastanın (%72,0) patolojisinde lenfovasküler invazyon (LVI) saptanmıştır; ayrıca altı hastada (%12,0) inferior vena kava (IVK) invazyonu mevcuttur. Sarkomatoid/Rhabdoid diferansiyasyon 8 hastada (%16,0) saptanmıştır (Tablo 4.8.).

Şeffaf hücreli RHK tanılı hastaların patolojik özellikleri SMARCA-4 ekspresyonu durumuna göre karşılaştırıldı (Tablo 4.1.2). Patolojik T3 evresi şSEK ve

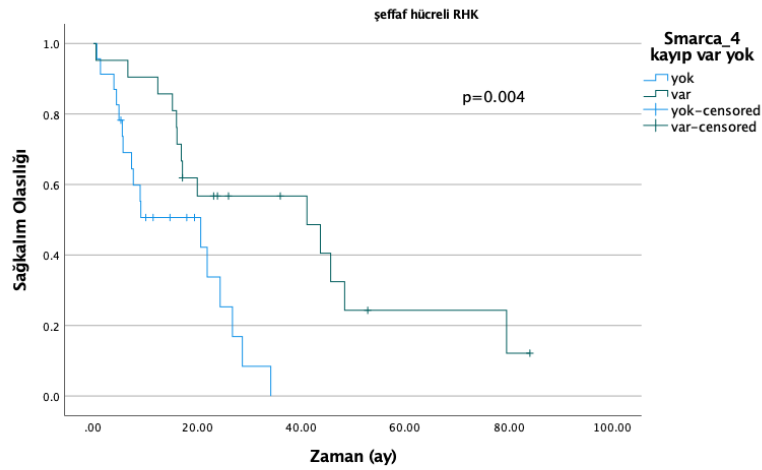
şSEN gruplarında en fazla tanı konulan evredir, sırasıyla %78,9 ve %63,6'dır (p=0,39). Tanı anındaki lenf nodu tutulumu açısından değerlendirildiğinde şSEK grubunun %94,7'sinde, şSEN grubunun %86,4'ünde patolojik N evresi sıfırdır (p=0,61). şSEK grubundaki hastaların %47,4'ü, şSEN grubundaki hastaların %45,5'i tanı anında metastatik durumdadır (p=0,90). şSEK ve şSEN gruplarında hastaların çoğu evre IV'te tanı almışlardır; sırasıyla %52,6 ve %45,5'dir (p=0,83). Patolojik WHO/ISUP derecelendirmesinde şSEK grubunun %89,5'inin, şSEN grubunun %90,9'unun derece 3 ve 4 olduğu saptanmıştır (p=1,00). Lenfovasküler invazyon şSEK grubunun %88,9'unda, şSEN grubunun %68,2'sinde saptanmıştır (p=0,14); IVK invazyonu ise şSEK grubunun %5,6'sında, şSEN grubunun %13,6'sında saptanmıştır (p=0,61). Sarkomatoid/rhabdoid diferansiyasyon şSEK grubunun %12,5'inde, şSEN grubunun %31,8'inde saptanmıştır (p=0,05).

Şeffaf hücreli RHK tanıli hastaların patolojik özellikleri LAG-3 ekspresyonu durumuna göre karşılaştırıldı (Tablo 4.8.). Patolojik T3 evresi şLEV ve şLEY gruplarında en fazla tanı konulan evredir, sırasıyla %83,3 ve %66,7'dir (p=0,64). Tanı anındaki lenf nodu tutulumu açısından değerlendirildiğinde şLEV grubunun %91,7'sinde, şLEY grubunun %87,9'unda patolojik N evresi sıfırdır (p=1,00). şLEV grubundaki hastaların %50'si, şLEY grubundaki hastaların %42,4'ü tanı anında metastatik durumdadır (p=0,65). şLEV ve şLEY gruplarında hastaların çoğu evre IV'te tanı almışlardır; sırasıyla %50,0 ve %45,5'tir (p=0,85). Patolojik WHO/ISUP derecelendirmesinde şLEV grubunun %91,7'sinin, şLEY grubunun %84,8'sinin derece 3 ve 4 olduğu saptanmıştır (p=1,00). Lenfovasküler invazyon şLEV grubunun %83,3'ünde, şLEY grubunun %75,0'inde saptanmıştır (p=0,70); IVK invazyonu ise şLEV grubunun %16,7'sinde, şLEY grubunun %9,4'ünde saptanmıştır (p=0,60). Sarkomatoid/rhabdoid diferansiyasyon şLEV grubunun %33,3'ünde, şLEY grubunun %12,1'inde saptanmıştır (p=0,08).

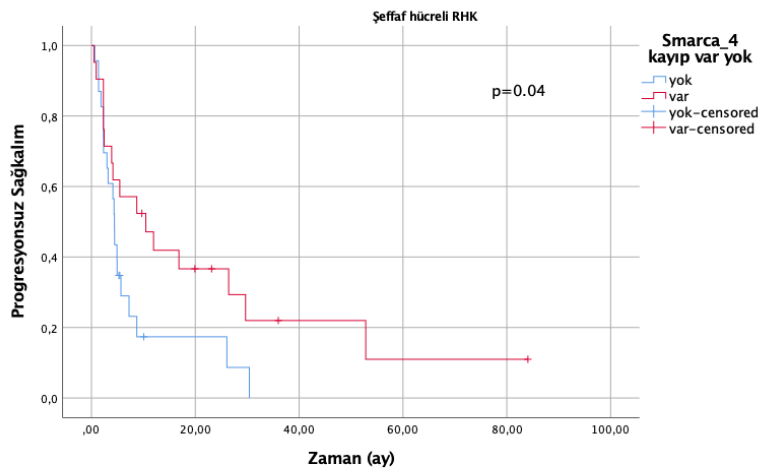
**Tablo 4.8.** Şeffaf hücreli renal hücreli kanser patoloji özelliklerinin SMARCA-4 ve LAG-3 ekspresyon durumuna göre dağılımları

Değişkenler	Tüm hastalar (50)	Smarca-4 ekspresyonu		p değeri	LAG-3 ekspresyonu		p değeri
		Var (21)	Yok (23)		Var (14)	Yok (34)	
Tümör T evresi				p=0,39			p=0,64
pT1	5 (%10,6)	1 (%5,3)	3 (%13,6)		1 (%8,3)	4 (%12,1)	
pT2	3 (%6,4)	2 (%10,5)	1 (%4,5)		0 (%0,0)	3 (%9,1)	
pT3	34 (%72,3)	15 (%78,9)	14 (%63,6)		10 (%83,3)	22 (%66,7)	
pT4	5 (%10,6)	1 (%5,3)	4 (%18,2)		1 (%8,3)	4 (%12,1)	
Lenf nodu durumu				p=0,61			p=1,00
pN0	42 (%89,4)	18 (%94,7)					
pN1	5 (%10,6)	1 (%5,3)	19 (%86,4)		11 (%91,7)	29 (%87,9)	
			3 (%13,6)		1 (%8,3)	4 (%12,1)	
Uzak Metastaz				p=0,90			p=0,65
M0	27 (%57,4)	10 (%52,6)	12 (%54,5)		6 (%50)	19 (%57,6)	
M1	20 (%42,6)	9 (%47,4)	10 (%45,5)		6 (%50)	14 (%42,4)	
Tümör evresi				p=0,83			p=0,85
Evre I	4 (%8,5)	1 (%5,3)	3 (%13,6)		1 (%8,3)	3 (%9,1)	
Evre II	2 (%4,3)	1 (%5,3)	1 (%4,5)		0 (%0,0)	2 (%6,1)	
Evre III	20 (%42,6)	7 (%36,8)	8 (%36,4)		5 (%41,7)	13 (%39,4)	
Evre IV	21 (%44,7)	10 (%52,6)	10 (%45,5)		6 (%50,0)	15 (%45,5)	
Tümör derecesi				p=1,00			p=1,00
I-II	6 (%12,8)	2 (%10,5)	2 (%9,1)		1 (%8,3)	5 (%15,2)	
III-IV	41 (%87,2)	17 (%89,5)	20 (%90,9)		11 (%91,7)	28 (%84,8)	
Lenfovasküler invazyon				p=0,14			p=0,70
Var	36 (%78,3)	16 (%88,9)	15 (%68,2)		10 (%83,3)	24 (%75,0)	
Yok	10 (%21,7)	2 (%11,1)	7 (%31,8)		2 (%16,7)	8 (%25,0)	
IVK invazyonu				p=0,61			p=0,60
Var	6 (%13,0)	1 (%5,6)	3 (%13,6)		2 (%16,7)	3 (%9,4)	
Yok	40 (%87,0)	17 (%94,4)	19 (%86,4)		10 (%83,3)	29 (%90,6)	
Sarkomatoid/Rhabdoid değişiklik				p=0,05			p=0,18
Var	8 (%17,0)	1 (%12,5)	7 (%31,8)		4 (%33,3)	4 (%12,1)	
Yok	39 (%83,0)	19 (%94,7)	15 (%68,2)		8 (%66,7)	29 (%87,9)	

Metastatik şeffaf hücreli RHK tanılı hastanın 35'i (%70,0) takip sırasında yaşamlarını yitirmişlerdir. Vefat eden hastaların medyan takip süresi 47,2 aydır (IQR:84,4). Nivolumab tedavisi altında metastatik şeffaf hücreli hastaların progresyonsuz sağkalımı 4,4 ay (%95 GA 3,5-5,4); tanıdan itibaren medyan genel sağkalım 86,6 ay (%95 GA 52,5-120,6), nivolumab tedavi başlangıcından itibaren 20,6 ay (%95 GA 13,7-27,6) olarak hesaplanmıştır. Kaplan-Meier analizi ile şSEK ve şSEN gruplarının genel sağkalım analizleri yapılmıştır. şSEK grubunun medyan genel sağkalımı 41,1 ay (95% GA 6,77-75,49); şSEN grubunun medyan genel sağkalımı 20,6 ay (95% GA 0,07 – 41,25) olarak hesaplanmıştır ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,004) (Grafik 4.7.) İki grubun nivolumab tedavisi altında medyan progresyonsuz sağkalımı hesaplanmıştır. şSEK grubunun medyan progresyonsuz sağkalımı 10,5 ay (%95 GA 1,28-19,68); şSEN grubunun ise 4,4 ay (%95 GA 3,9-4,95) olarak bulunmuştur ve bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,04) (Grafik 4.8.).

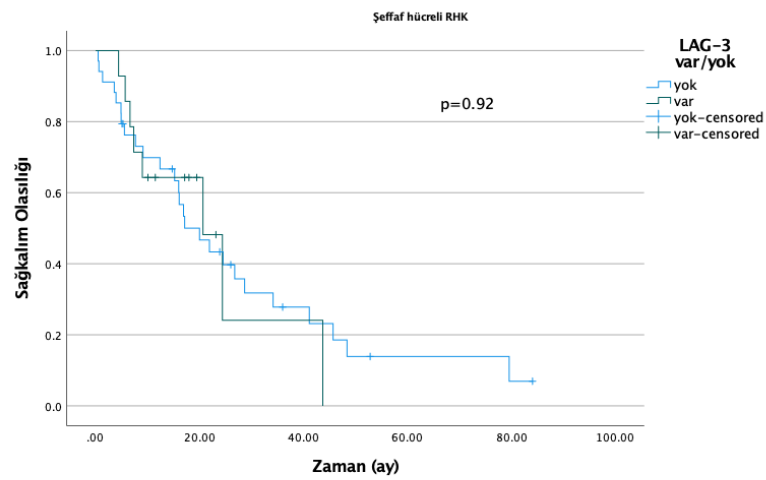


**Grafik 4.7.** Şeffaf hücreli RHK tanılı hastaların SMARCA-4 ekspresyonuna göre sağkalım analizi

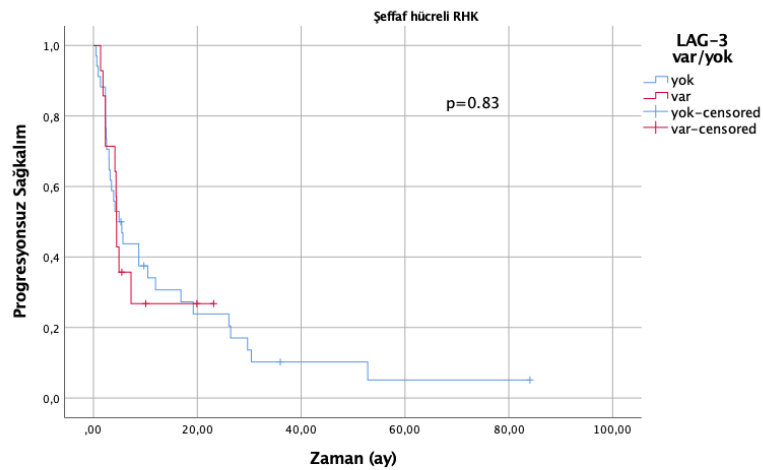


**Grafik 4.8.** Şeffaf hücreli RHK tanılı hastaların SMARCA-4 ekspresyon durumuna göre Nivolumab tedavisi altında progresyonsuz sağkalım analizi

Kaplan-Meier analizi ile şLEV ve şLEY gruplarının genel sağkalım analizleri yapılmıştır. şLEV grubunun medyan genel sağkalımı 20,7 ay (%95 GA 7,9-33,4); şLEY grubunun medyan sağkalımı 20,0 ay (%95 GA 12,4-27,6) olarak hesaplanmıştır, fakat aralarındaki fark anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,92$ ) (Grafik 4.9.) İki grubun nivolumab tedavisi altında medyan progresyonsuz sağkalımı hesaplanmıştır. şLEV grubunun medyan progresyonsuz sağkalımı 4,4 ay (%95 GA 4,2-4,6); şLEY grubunun ise 5,0 ay (%95 GA 2,5-7,4) olarak bulunmuştur ( $p=0,83$ ) (Grafik 4.10.)

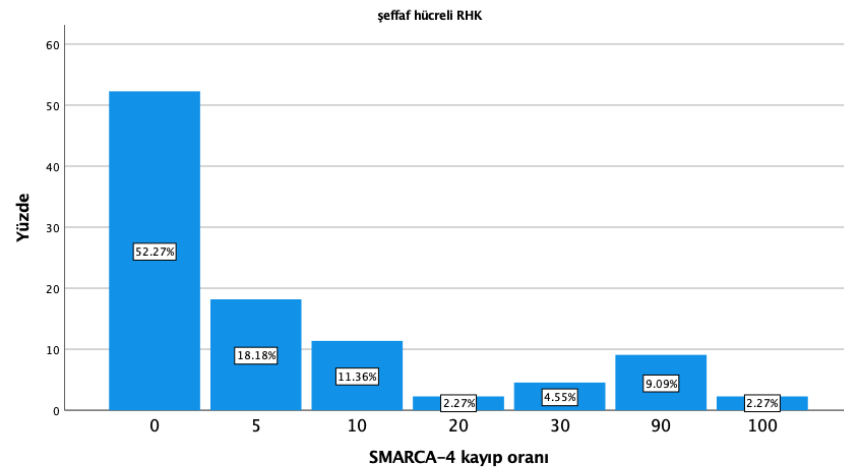


**Grafik 4.9.** Şeffaf hücreli RHK tanılı hastaların LAG-3 ekspresyonuna göre sağkalım analizi

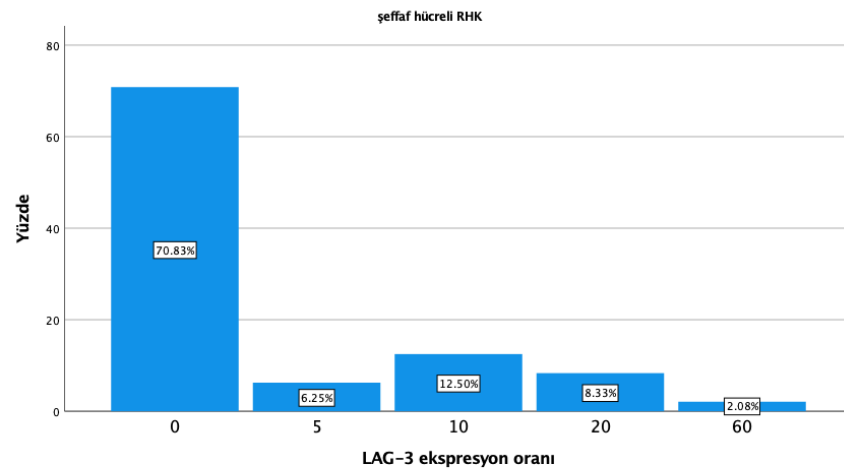


**Grafik 4.10.** Şeffaf hücreli RHK tanılı hastaların LAG-3 ekspresyon durumuna göre nivolumab tedavisi altında progresyonsuz sağkalım analizi

SMARCA-4 ekspresyon kaybı olan 21 hastanın tümör dokusunda ekspresyon kayıp olan kanser hücrelerinin oranları %5 ile %100 arasında değişmektedir (Grafik 4.11.). Hastaların yaklaşık %18,2'inde tümör dokusunun %5'inde ekspresyon kaybı gözlenmiştir. LAG-3 ekspresyonu olan 14 hastanın tümör dokusunda LAG-3 ekspresyon oranı %5 ile %60 arasında değişmektedir (Grafik 4.12.). Yaklaşık hastaların %15,5'inde %10 LAG-3 eksprese eden lenfosit infiltrasyonu izlenmiştir.



**Grafik 4.11.** Şeffaf hücreli RHK tanılı hastaların, SMARCA-4 ekspresyon kayıp oranının dağılımı



**Grafik 4.12.** Şeffaf hücreli RHK tanılı hastaların, LAG-3 ekspresyon oranının dağılımı

Univariat analiz sonucunda SMARCA-4 ekspresyon kaybının olmaması (HR 3,23, %95 GA 1,40-7,41), albümin düzeyinin 4 mg/dl altında olması (HR 2,76, %95 GA 1,18-6,42) ve modifiye MSKCC skoru ( $p < 0,01$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde genel sağkalımı etkileyen parametrelerdir (Tablo 4.9.). Univariat analiz sonucunda  $p$  değeri  $< 0,2$  olan parametreler potansiyel prognostik önemleri olabileceği için multivaryant Cox regresyon analizinde kullanılmıştır. Analiz sonucunda modifiye MSKCC skoru ( $p < 0,01$ ) metastatik şeffaf hücreli RHK hastalarında nivolumab tedavisi altında genel sağkalımı öngörebilen bağımsız bir risk faktörüdür (Tablo 4.10.).



**Tablo 4.9.** Univariat Cox regresyon analizi ile klinik ve patolojik değişkenlerin şeffaf hücreli RHK hastalarında genel sağkalım ile ilişkisi

Değişken	HR	%95 GA	p değeri
Cinsiyet			
Kadın	1(Referans)		
Erkek	0,96	0,45-2,03	0,92
Yaş			
<65	1(Referans)	-	-
≥65	-		
Nivolumab Yaş			
<65	1(Referans)	0,40-1,60	0,54
≥65	0,80		
Akciğer Metastaz			
Yok	1(Referans)		
Var	2,23	0,78-6,39	0,13
Karaciğer Metastaz			
Yok	1(Referans)		
Var	0,73	0,34-1,58	0,43
Kemik Metastaz			
Yok	1(Referans)		
Var	1,11	0,56-2,19	0,74
Adrenal Metastaz			
Yok	1,81		
Var	1(Referans)	0,69-4,73	0,22
Beyin Metastaz			
Yok	1(Referans)		
Var	1,57	0,60-4,12	0,35
Albumin düzeyi			
<4 mg/dl	2,76	1,18-6,42	0,018
≥4mg/dl	1(Referans)		
mMSKCC skoru			
İyi	1(Referans)		
Orta	8,45	1,89-37,72	0,005
Yüksek	28,72	5,90-139,81	<0,001
Smarca-4 kayıp			
Yok	3,23	1,40-7,41	0,006
Var	1(Referans)		
Lag-3 ekspresyon			
Yok	1(Referans)		
Var	1,03	0,45-2,35	0,92

**Tablo 4.10.** Multivariat Cox regresyon analizi ile şeffaf hücreli RHK hastalarında genel sağkalımı bağımsız bir şekilde etkileyen değişkenler

Değişken	HR	%95 GA	p değeri
mMSKCC skoru			
İyi	1(Referans)		
Orta	7,56	1,66-34,27	0,009
Yüksek	35,26	6,91-179,74	<0,001

Univariat analiz sonucunda SMARCA-4 ekspresyon kaybının olmaması (HR 2,01, %95 GA 1,00-4,04), ve modifiye MSKCC skoru ( $p < 0,01$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde progresyonsuz sağkalımı etkileyen parametrelerdir (Tablo 4.11.). Univariat analiz sonucunda p değeri  $< 0,2$  olan parametreler potansiyel prognostik önemleri olabileceği için multivariat Cox regresyon analizinde kullanılmıştır. Analiz sonucunda modifiye MSKCC skoru metastatik şeffaf RHK hastalarında Nivolumab

tedavisi altında progresyonsuz sağkalımı öngörebilen bağımsız bir risk faktörüdür ( $p<0,01$ ) (Tablo 4.12).

**Tablo 4.11.** Univariant Cox regresyon analizi ile klinik ve patolojik değişkenlerin progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi

Değişken	HR	%95 GA	p değeri
Cinsiyet			
Kadın	1(Referans)		
Erkek	0,85	0,44-1,63	0,64
Yaş			
<65	1(Referans)	-	-
≥65	-		
Nivolumab Yaş			
<65	1(Referans)	0,47-1,62	0,67
≥65	0,87		
Akciğer Metastaz			
Yok	1(Referans)		
Var	2,13	0,82-5,51	0,11
Karaciğer Metastaz			
Yok	1(Referans)		
Var	0,74	0,37-1,45	0,38
Kemik Metastaz			
Yok	1(Referans)		
Var	1,07	0,58-1,97	0,81
Adrenal Metastaz			
Yok	1,57		
Var	1(Referans)	0,69-3,57	0,27
Beyin Metastaz			
Yok	1(Referans)		
Var	0,78	0,30-2,00	0,60
Albumin düzeyi			
<4 mg/dl	1,79	0,87-3,67	0,10
≥4mg/dl	1(Referans)		
mMSKCC skoru			
İyi	1(Referans)		
Orta	2,20	0,94-5,13	0,067
Yüksek	4,31	1,70-10,91	0,002
Smarca-4 kayıp			
Yok	2,01	1,00-4,04	0,049
Var	1(Referans)		
Lag-3 ekspresyon			
Yok	1(Referans)		
Var	1,08	0,51-,26	0,83

**Tablo 4.12.** Multivariat Cox regresyon analizi ile progresyonsuz sağkalımı bağımsız bir şekilde etkileyen değişkenler

Değişken	HR	%95 CI	p değeri
mMSKCC skoru			
İyi	1(Referans)		
Orta	2,19	0,88-5,47	0,05
Yüksek	5,56	1,98-15,59	0,001

## 5. TARTIŞMA

Ülkemizde metastatik renal hücreli kanser tedavisinde ikinci basamak tedavi seçeneği olarak nivolumab (anti-PD-1) tedavisi kullanılabilir. Çalışmamızda Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Medikal Onkoloji bölümünde nivolumab tedavisi alan metastatik renal hücreli kanser tanılı hastaların genel özellikleri değerlendirilmiş ve ilacın etkinliği üzerinde etkisi olabilecek immünohistokimyasal belirteçler (SMARCA-4 ve LAG-3) araştırılmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen 72 hastanın tanı yaşı ortalama  $56,7 \pm 9,7$  olarak dünya genelindeki ortalama tanı yaşından (75 yaş) daha düşük bulunmuştur. Ancak tanı alan hastaların cinsiyetleri karşılaştırıldığında literatür ile paralellik göstererek erkeklerin sayısı kadınların yaklaşık iki katıdır (9, 10). Tanı anında hastalarımızın %41,6'sı metastatik evrededir. Hastaların yaklaşık %70'i şeffaf hücreli RHK grubundadır, bu oran literatür ortalamasından bir miktar daha azdır (%75-80). Checkmate 025 ve NIVOREN GETUG-AFU çalışmalarında ortaya çıktığı gibi hastaların belli bir bölümü nivolumab tedavisine yanıt verirken (sırasıyla %25 ve %20,8) büyük bir bölümünde yanıt görülmemektedir (144). Hangi hastaların immünoterapiden yarar görebileceğini tedavi öncesinde öngörebilmemizi sağlayacak biyobelirteç bulma çalışmaları devam etmektedir. Çalışmamızda kullandığımız SMARCA-4 geni, SWI/SNF kompleksinde bulunan ve eksikliğinde DNA tamirinde sorunların oluşması ve dolayısıyla kanser gelişimi ile ilişkilidir (158). Çalışmamızda SMARCA-4 ekspresyon kaybı olan grubun nivolumab tedavisi altında progresyonsuz sağkalımı (8,7 ay, 95% GA 1,17-16,3) ve genel sağkalımı (41,1 ay, 95% GA 0,0-28,25) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde SMARCA-4 ekspresyon kaybı olmayan gruptan uzun bulunmuştur. Univariat analiz sonucunda genel sağkalımda SMARCA-4 ekspresyonu normal olan grubun HR 2,08 (95% CI 1,13-3,83) olarak bulunmuştur (p=0,01). En çok görülen alt tip olan şeffaf hücreli RHK hastalarında da nivolumab tedavisinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde SMARCA-4 ekspresyon kaybı olan grupta artmış progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süresi bulunmuştur. Sonuçlarımız, SMARCA-4 eksik torasik sarkom vaka raporları, SCCOHT ve SMARCA-4 ilişkili NSCLC vaka serilerinde gösterilen artmış immünoterapi yanıtları paralellik göstermektedir (168-172). SMARCA-4 mutasyonu ile ilişkili olan SCCOHT kanserinde yapılan çalışmalarda hastaların tümör dokularında düşük mutasyon yükü olmasına rağmen artmış T hücre infiltrasyonu görülmüştür (166). Bu nedenle çalışmamızda

SMARCA-4 ekspresyon kaybı olan grupta Nivolumab tedavisi ile progresyonsuz sağkalımın ve genel sağkalımın daha uzun çıkmış olduğu öne sürülebilir.

Multivariat analizde ise SMARCA-4'ün gerek progresyonsuz sağkalım, gerek ise genel sağkalım açısından prognostik önemi istatistik olarak anlamlı olmaktan çıkmaktadır. Gerek MSKCC, gerek ise IMDC risk skorları belirlenirken, beyin metastazı, kemik metastazı, karaciğer metastazı gibi univariat analizde anlamlı sonuç veren faktörlerin multivariat analizde anlamlı olmaktan çıktığı gözlenmiştir. LDH düzeyi MSKCC skorlamasında kendine yer bulurken, IMDC skorunda anlamlı bulunmamış, beyaz küre ve trombosit yüksekliği ise MSKCC skorlamasında yer almazken, IMDC skorlamasında anlamlı faktörler olarak yer almışlardır. Her iki risk skorlama sistemi yıllardır geçerliliği ve tutarlılığı ispatlanmış, üzerine daha iyi prognostik veya prediktif faktörlerin eklenmesi bugüne kadar mümkün olmamıştır. Çalışmamızda SMARCA-4 kaybının etkisinin incelenmesinin hastalığın biyolojisi hakkında yeni bilgiler sunduğunu düşünüyoruz, ancak klinikte kullanılabilecek bir prognostik faktör bulma amacına ulaşamamış durumdayız.

Çalışmamızda SMARCA-4 ekspresyon kaybı olan grupta tanı anında tümör boyutu hem tüm RHK hastalarında hem de şeffaf hücreli RHK alt grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ekspresyon kaybı olmayan gruptan daha büyüktür ( $p < 0.05$ ). Bu durum SMARCA-4 mutasyonu ile tümörlerin daha agresif seyirli olması ile ilişkilendirilebilir. Literatürde SMARCA-4 geninde mutasyon sonucunda oluşan kanserlerde sarkomatoid/rhabdoid değişiklik ön planda olmasına rağmen çalışmamızda sarkomatoid/rhabdoid değişiklik gösteren şeffaf hücreli RHK sayısı SMARCA-4 ekspresyonu normal olan grupta daha fazla saptamıştır ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ) (193). Bu nedenle sarkomatoid/rhabdoid farklılaşma göstermeyen tümör tiplerinde de SMARCA-4 ekspresyon kaybının olabileceği akılda tutulmalıdır. Bunun dışındaki patolojik parametreler ile SMARCA-4 ekspresyon kaybı veya LAG-3 ekspresyonu ile belirgin bir ilişki gösterilememiştir.

Diğer taraftan, SMARCA-4 kaybı gösteren ve göstermeyen hastaların özellikle modifiye MSKCC risk gruplarına dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. Detaylı alt grup analizlerinde bu fark iyi ve orta risk gruplarından kaynaklanmaktadır. SMARCA-4 kaybı göstermeyen grubun %50,0'si orta risk ve %13,3 iyi risk grubunda; SMARCA-4 kaybı gösteren grubun %43,3'ü iyi risk ve %33,3'ü orta

risk grubundadır ( $p=0,036$ ). İstatistiksel olarak anlamlı olan bu fark şeffaf hücreli RHK alt grubunda saptanmamıştır. Klinik olarak daha agresif seyreden ve tanı anındaki tümör boyutu daha büyük olduğu saptanan SMARCA-4 ekspresyon kaybı gösteren grubun nivolumab tedavisi öncesinde daha iyi risk grubunda olduğu belirlenmiştir. Bu durum nivolumab tedavisi öncesinde kullanılan hedefe yönelik ajanların tümör dokusunda patofizyolojik değişiklere yol açmış olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda kullandığımız bir diğer biyobelirteç olan LAG-3, T-hücrelerinde eksprese edilerek bağışıklık sistemini inhibe etmektedir. Kanser hücreleri bu yolağı kullanarak bağışıklık sisteminden kaçmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen tüm RHK hastalarının %27'sinde LAG-3 ekspresyonu saptanmıştır. Ancak, tüm RHK ve şeffaf hücreli alt tip RHK'de LAG-3 ekspresyonuna göre hastaların nivolumab tedavisi altında progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süreleri arasında fark saptanmamıştır.

Fransa'da yapılan RHK dokularını tümör sınırındaki ve merkezindeki LAG-3 ekspresyonlarının farklı olduğu ve tümör sınırındaki LAG-3 ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (185). Tümör dokusunun heterojen doğasını düşündüğümüzde çalışmamızda immünohistokimyasal boyama tümör dokusunun küçük bir kısmını göstermektedir. Bu nedenle LAG-3 ekspresyonu tümör dokusunun farklı noktalarında değerlendirilerek nivolumab tedavi yanıtı incelenebilir.

SMARCA-4 kaybı olan tümörlerde immünoterapilerin etkili olabileceğine dair yayınlar olmasına rağmen, bu genetik bozukluğu özgül olarak hedefleyen bir tedavi yöntemi yoktur. LAG-3 ise, klinik olarak anlamlı, hedeflenebilir bir molekül olarak kendini ispatlamıştır. Metastatik malign melanom tedavisinde nivolumab tedavisine eklenen bir LAG-3 inhibitörü olan relatlimab ile hastalarda daha iyi sonuçlar elde edilmesi mümkün olmuştur (5) Diğer tümörlerde de relatlimab ve benzer anti-LAG-3 ajanlarla klinik çalışmalar devam etmiştir. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar, LAG-3'ün RHK biyolojisinde kritik bir rol üstlendiğini düşündürmemektedir. Kullandığımız immünohistokimya yönteminin, LAG-3 aktivitesinin gösterilmesi açısından en uygun yöntem olmayabileceğinin de akılda tutulması uygun olabilir. Bulgularımızın hastalığın biyolojisi hakkında anlamlı bilgiler verdiğini düşünüyoruz, yine de bu sonuçların bizi RHK tedavisinde anti-LAG-3 ajanların etkili olmayabileceği yönünde bir çıkarıma götürmesi gerçekçi değildir ve klinik araştırmaların sonuçları beklenmelidir. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız nivolumab tedavisi alan metastatik renal

hücreli kanser hastalarında LAG-3 ve SMARCA-4 ekspresyonunun tedavi yanıtına etkisini araştıran ilk çalışmadır. SMARCA-4 ekspresyon kaybı gösteren hastalarda nivolumab tedavisine yanıtın daha uzun süreli olduğu saptanmıştır. Çalışmamıza dahil olan hasta sayısının kısıtlı ve heterojen olması nedeniyle bu alanda prospektif çalışmalara gerek vardır.

Çalışmamızın sonuçları SMARCA-4'ün RHK biyolojisinde belirli ölçüde rol oynadığına dair ipuçları vermektedir. Genel olarak çok bilinmeyen bu genetik değişikliğin başka kanserlerin de patogenezi ve progresyonunda rol alabileceği akılda tutulmalıdır. Benzer çalışmaların diğer kanserler üzerinde de gerçekleştirilmesi uygun bir yaklaşım olabilir.

Çalışmamızda hastalar çoğunlukla nivolumab tedavisini ikinci basamakta almasına rağmen hasta popülasyonunda birinci basamak tedavi ile dördüncü basamak tedavi arasında değişkenlik göstermektedir. Bu durumun ana nedeni nivolumab tedavisinin ülkemizde kullanımına başlanmadan önce tanı konan hastalardır. Patoloji preparatlarımızın %87,5'u nefrektomi materyalidir. Nivolumab tedavisine kadar geçen süre uzadıkça hem tümörün kendi aktivitesi hem de kullanılan ilaçların etkisi ile birlikte nefrektomi materyali ile aktif tümör dokusu arasında benzerliğin azalması öngörülebilir. Ayrıca, retrospektif bir çalışma olduğu için bazı hastalar, takipten kaybolmaları ve hasta verilerindeki eksiklikler nedeniyle çalışmaya dahil edilememiştir. Çalışmada karşılaştığımız bir diğer sorun ise, bazı hastaların nivolumab tedavisi ile birlikte tirozin kinaz inhibitörü veya diğer immünoterapi ajanlarının kullanılmış olmasıdır. Bu şekilde tedavi alan hastalarımızın sayısı kısıtlıdır.

İmmünoterapi rejimlerinin medikal onkoloji alanında kullanım sıklıklarının artmasıyla birlikte immünoterapi ilişkili advers olaylar kaygı uyandırmaktadır. Çalışmamızda üç hastada grad 3, iki hastada grad 2 advers olay gerçekleşmiştir. Grad 3 advers olayların hepsi pnemonittir ve tedavi sonlandırılmasına gidilmiştir. Grad 2 advers olaylardan biri dermatit, diğeri ise hipotiroididir. Hastaların %5'inde advers olay görülmesi ve sadece %4'ünde ilaç değişikliğine gidilmesi Checkmate 025 ve NIVOREN GETUF-AFU çalışmalarına göre belirgin düşüktür. Bu durumun nedeni grad 1 veya 2 advers olayların sisteme not edilmemesi nedeniyle retrospektif çalışmamıza yansımamış olması gösterilebilir.

## 6. SONUÇLAR

Nivolumab tedavisi alan metastatik renal hücreli kanser ve patolojik alt tipi olan şeffaf hücreli renal hücreli kanser hastalarında tümör dokusunda SMARCA-4 ekspresyon kaybı olması daha uzun progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkilidir. Bu bulgular hastalığın biyolojisinin daha iyi anlaşılması açısından önemli olmakla birlikte, umduğumuz şekilde bağımsız bir prognostik faktör bulma çabamız karşılık bulmamıştır. Çalışma popülasyonumuzun heterojen olması ve immünohistokimyasal olarak değerlendirilen preparat sayısının az olması nedeniyle bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Ayrıca, günümüzde nivolumab tedavisi dışında birçok immünoterapi ajanları renal hücreli kanser tedavisinde kullanılmaktadır. SMARCA-4 ekspresyon kaybının diğer RHK tedavileri (tirozin kinaz inhibitörleri, immünoterapi içeren kombinasyonlar v.b.) yanıtları ile ilişkisi araştırılabilir.

Önceki çalışmalarda rhabdoid /sarkomatoid diferansiyasyonla ilişkili olduğu gösterilen SMARCA-4 ekspresyon kaybı, çalışmamızda sarkomatoid/rhabdoid değişiklik göstermeyen tümörlerde de gösterilmiştir. Günümüzde birçok tümör grubunda immünoterapi ajanlarının kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır ve immünoterapi yanıtını öngörebilmek için biyobelirteç çalışmaları da devam etmektedir. SMARCA-4 ekspresyonunun RHK hariç diğer tümörlerde de umut vadeden bir biyobelirteç olabileceği düşünülerek farklı kanser türlerinde de çalışmalar yapılabilir.

LAG-3 ekspresyonu ile nivolumab tedavi yanıtı arasında ilişki saptanamamıştır. LAG-3 blokajının, en azından metastatik malign melanomda klinik olarak fayda sağlayabileceği bilindiğinden, LAG-3'ün tümör patogenezi ve progresyonunda yerinin olmadığını düşünmek uygun olmayabilir. Tümör dokusunun farklı noktalarından örnekler alınarak Nivolumab tedavi yanıtı yeniden araştırılabilir. LAG-3 aktivitesinin immünohistokimya dışındaki yöntemlerle de değerlendirilmesi uygun olabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Rini BI, Battle D, Figlin RA, George DJ, Hammers H, Hutson T, et al. The society for immunotherapy of cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC). *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2019;7(1):354.
2. Sharma R, Kadife E, Myers M, Kannourakis G, Prithviraj P, Ahmed N. Determinants of resistance to VEGF-TKI and immune checkpoint inhibitors in metastatic renal cell carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021;40(1):186.
3. Peng L, Li J, Wu J, Xu B, Wang Z, Giamas G, et al. A Pan-Cancer Analysis of SMARCA4 Alterations in Human Cancers. *Front Immunol*. 2021;12:762598.
4. Ruffo E, Wu RC, Bruno TC, Workman CJ, Vignali DAA. Lymphocyte-activation gene 3 (LAG3): The next immune checkpoint receptor. *Semin Immunol*. 2019;42:101305.
5. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2022;386(1):24-34.
6. Michael B Atkins MB, MD Toni K Choueiri, MD. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of renal cell carcinoma Uptodate2022 [updated Sep 20, 2022 Dec 3, 2022]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-and-pathogenesis-of-renal-cell-carcinoma?search=Renal%20Cell%20Cancer&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3#H1](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-and-pathogenesis-of-renal-cell-carcinoma?search=Renal%20Cell%20Cancer&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H1).
7. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *Eur Urol*. 2015;67(3):519-30.
8. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol*. 2010;7(5):245-57.
9. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):7-33.



10. Bukavina L, Bensalah K, Bray F, Carlo M, Challacombe B, Karam JA, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma: 2022 Update. *European Urology*. 2022;82(5):529-42.
11. Cook A, Lorenzo AJ, Salle JL, Bakhshi M, Cartwright LM, Bagi D, et al. Pediatric renal cell carcinoma: single institution 25-year case series and initial experience with partial nephrectomy. *J Urol*. 2006;175(4):1456-60; discussion 60.
12. Siemer S, Hack M, Lehmann J, Becker F, Stöckle M. Outcome of renal tumors in young adults. *J Urol*. 2006;175(4):1240-3; discussion 3-4.
13. Thompson RH, Ordonez MA, Iasonos A, Secin FP, Guillonneau B, Russo P, et al. Renal cell carcinoma in young and old patients--is there a difference? *J Urol*. 2008;180(4):1262-6; discussion 6.
14. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis [updated 2022. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>.
15. Sung WW, Ko PY, Chen WJ, Wang SC, Chen SL. Trends in the kidney cancer mortality-to-incidence ratios according to health care expenditures of 56 countries. *Sci Rep*. 2021;11(1):1479.
16. Bhindi B, Thompson RH, Lohse CM, Mason RJ, Frank I, Costello BA, et al. The Probability of Aggressive Versus Indolent Histology Based on Renal Tumor Size: Implications for Surveillance and Treatment. *Eur Urol*. 2018;74(4):489-97.
17. Hock LM, Lynch J, Balaji KC. Increasing incidence of all stages of kidney cancer in the last 2 decades in the United States: an analysis of surveillance, epidemiology and end results program data. *J Urol*. 2002;167(1):57-60.
18. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol*. 2016;70(3):458-66.
19. Tsivian M, Moreira DM, Caso JR, Mouraviev V, Polascik TJ. Cigarette smoking is associated with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):2027-31.
20. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011;60(4):615-21.

21. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Tjønneland A, Halkjaer J, Overvad K, et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2006;118(3):728-38.
22. Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D, Kipnis V, Moore SC, Schatzkin A, et al. Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study. *Am J Epidemiol*. 2008;168(3):268-77.
23. Choi Y, Park B, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, Choi HY, et al. Body mass index and survival in patients with renal cell carcinoma: a clinical-based cohort and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2013;132(3):625-34.
24. Albiges L, Hakimi AA, Xie W, McKay RR, Simantov R, Lin X, et al. Body Mass Index and Metastatic Renal Cell Carcinoma: Clinical and Biological Correlations. *J Clin Oncol*. 2016;34(30):3655-63.
25. Lalani AA, Bakouny Z, Farah S, Donskov F, Dudani S, Heng DY, et al. Assessment of Immune Checkpoint Inhibitors and Genomic Alterations by Body Mass Index in Advanced Renal Cell Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2021;7(5):773-5.
26. Sanchez A, Furberg H, Kuo F, Vuong L, Ged Y, Patil S, et al. Transcriptomic signatures related to the obesity paradox in patients with clear cell renal cell carcinoma: a cohort study. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):283-93.
27. Brennan JF, Stilmant MM, Babayan RK, Siroky MB. Acquired renal cystic disease: implications for the urologist. *Br J Urol*. 1991;67(4):342-8.
28. Truong LD, Krishnan B, Cao JT, Barrios R, Suki WN. Renal neoplasm in acquired cystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 1995;26(1):1-12.
29. Lowrance WT, Ordoñez J, Udaltsova N, Russo P, Go AS. CKD and the risk of incident cancer. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(10):2327-34.
30. Cho E, Curhan G, Hankinson SE, Kantoff P, Atkins MB, Stampfer M, et al. Prospective evaluation of analgesic use and risk of renal cell cancer. *Arch Intern Med*. 2011;171(16):1487-93.

31. Karami S, Daughtery SE, Schwartz K, Davis FG, Ruterbusch JJ, Wacholder S, et al. Analgesic use and risk of renal cell carcinoma: A case-control, cohort and meta-analytic assessment. *Int J Cancer*. 2016;139(3):584-92.
32. Wiklund F, Tretli S, Choueiri TK, Signoretti S, Fall K, Adami HO. Risk of bilateral renal cell cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(23):3737-41.
33. Gnarr JR, Glenn GM, Latif F, Anglard P, Lerman MI, Zbar B, et al. Molecular genetic studies of sporadic and familial renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*. 1993;20(2):207-16.
34. Yu TM, Chuang YW, Yu MC, Chen CH, Yang CK, Huang ST, et al. Risk of cancer in patients with polycystic kidney disease: a propensity-score matched analysis of a nationwide, population-based cohort study. *Lancet Oncol*. 2016;17(10):1419-25.
35. Lindblad P, Chow WH, Chan J, Bergström A, Wolk A, Gridley G, et al. The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer. *Diabetologia*. 1999;42(1):107-12.
36. Setiawan VW, Stram DO, Nomura AM, Kolonel LN, Henderson BE. Risk factors for renal cell cancer: the multiethnic cohort. *Am J Epidemiol*. 2007;166(8):932-40.
37. Wideroff L, Gridley G, Mellekjaer L, Chow WH, Linet M, Keehn S, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(18):1360-5.
38. Zucchetto A, Dal Maso L, Tavani A, Montella M, Ramazzotti V, Talamini R, et al. History of treated hypertension and diabetes mellitus and risk of renal cell cancer. *Ann Oncol*. 2007;18(3):596-600.
39. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer*. 1971;28(5):1165-77.
40. Pinals RS, Krane SM. Medical aspects of renal carcinoma. *Postgrad Med J*. 1962;38(443):507-19.
41. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol*. 1996;14(4):216-22.

42. Cherukuri SV, Johenning PW, Ram MD. Systemic effects of hypernephroma. *Urology*. 1977;10(2):93-7.
43. Utz DC, Warren MM, Gregg JA, Ludwig J, Kelalis PP. Reversible hepatic dysfunction associated with hypernephroma. *Mayo Clin Proc*. 1970;45(3):161-9.
44. Boxer RJ, Waisman J, Lieber MM, Mampaso FM, Skinner DG. Non-metastatic hepatic dysfunction associated with renal carcinoma. *J Urol*. 1978;119(4):468-71.
45. Blay JY, Rossi JF, Wijdenes J, Menetrier-Caux C, Schemann S, Négrier S, et al. Role of interleukin-6 in the paraneoplastic inflammatory syndrome associated with renal-cell carcinoma. *Int J Cancer*. 1997;72(3):424-30.
46. Sandhu DP, Munson KW, Harrop JS, Hopton MR, Ratcliffe WA. Humoral hypercalcaemia in renal carcinoma due to parathyroid hormone related protein. *Br J Urol*. 1993;72(6):848-50.
47. Robertson RP, Baylink DJ, Marini BJ, Adkison HW. Elevated prostaglandins and suppressed parathyroid hormone associated with hypercalcemia and renal cell carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1975;41(1):164-7.
48. Symbas NP, Townsend MF, El-Galley R, Keane TE, Graham SD, Petros JA. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2000;86(3):203-7.
49. Chiarello MA, Mali RD, Kang SK. Diagnostic Accuracy of MRI for Detection of Papillary Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;211(4):812-21.
50. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ. Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas). The basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. *Pathol Res Pract*. 1986;181(2):125-43.
51. Störkel S, van den Berg E. Morphological classification of renal cancer. *World J Urol*. 1995;13(3):153-8.

52. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2763-71.
53. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, 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):1490-504.
54. Moch H, Amin MB, Berney DM, Comp erat EM, Gill AJ, Hartmann A, et al. The 2022 World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*. 2022;82(5):458-68.
55. Young MD, Mitchell TJ, Vieira Braga FA, Tran MGB, Stewart BJ, Ferdinand JR, et al. Single-cell transcriptomes from human kidneys reveal the cellular identity of renal tumors. *Science*. 2018;361(6402):594-9.
56. Zhang Y, Narayanan SP, Mannan R, Raskind G, Wang X, Vats P, et al. Single-cell analyses of renal cell cancers reveal insights into tumor microenvironment, cell of origin, and therapy response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(24).
57. Weiss LM, Gelb AB, Medeiros LJ. Adult renal epithelial neoplasms. *Am J Clin Pathol*. 1995;103(5):624-35.
58. Sella A, Logothetis CJ, Ro JY, Swanson DA, Samuels ML. Sarcomatoid renal cell carcinoma. A treatable entity. *Cancer*. 1987;60(6):1313-8.
59. Oda H, Machinami R. Sarcomatoid renal cell carcinoma. A study of its proliferative activity. *Cancer*. 1993;71(7):2292-8.
60. Webster WS, Thompson RH, Cheville JC, Lohse CM, Blute ML, Leibovich BC. Surgical resection provides excellent outcomes for patients with cystic clear cell renal cell carcinoma. *Urology*. 2007;70(5):900-4; discussion 4.
61. Beroukhir R, Brunet JP, Di Napoli A, Mertz KD, Seeley A, Pires MM, et al. Patterns of gene expression and copy-number alterations in von-hippel lindau disease-associated and sporadic clear cell carcinoma of the kidney. *Cancer Res*. 2009;69(11):4674-81.

62. Nickerson ML, Jaeger E, Shi Y, Durocher JA, Mahurkar S, Zaridze D, et al. Improved identification of von Hippel-Lindau gene alterations in clear cell renal tumors. *Clin Cancer Res.* 2008;14(15):4726-34.
63. Yao M, Yoshida M, Kishida T, Nakaigawa N, Baba M, Kobayashi K, et al. VHL tumor suppressor gene alterations associated with good prognosis in sporadic clear-cell renal carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(20):1569-75.
64. Gnarr JR, Tory K, Weng Y, Schmidt L, Wei MH, Li H, et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet.* 1994;7(1):85-90.
65. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature.* 2013;499(7456):43-9.
66. Braun DA, Hou Y, Bakouny Z, Ficial M, Sant' Angelo M, Forman J, et al. Interplay of somatic alterations and immune infiltration modulates response to PD-1 blockade in advanced clear cell renal cell carcinoma. *Nat Med.* 2020;26(6):909-18.
67. Varela I, Tarpey P, Raine K, Huang D, Ong CK, Stephens P, et al. Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma. *Nature.* 2011;469(7331):539-42.
68. Peña-Llopis S, Vega-Rubín-de-Celis S, Liao A, Leng N, Pavía-Jiménez A, Wang S, et al. BAP1 loss defines a new class of renal cell carcinoma. *Nat Genet.* 2012;44(7):751-9.
69. Uhlman DL, Nguyen PL, Manivel JC, Aeppli D, Resnick JM, Fraley EE, et al. Association of immunohistochemical staining for p53 with metastatic progression and poor survival in patients with renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86(19):1470-5.
70. Oda H, Nakatsuru Y, Ishikawa T. Mutations of the p53 gene and p53 protein overexpression are associated with sarcomatoid transformation in renal cell carcinomas. *Cancer Res.* 1995;55(3):658-62.
71. Linehan WM, Spellman PT, Ricketts CJ, Creighton CJ, Fei SS, Davis C, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2016;374(2):135-45.

72. Trpkov K, Hes O, Williamson SR, Adeniran AJ, Agaimy A, Alaghebandan R, et al. New developments in existing WHO entities and evolving molecular concepts: The Genitourinary Pathology Society (GUPS) update on renal neoplasia. *Mod Pathol*. 2021;34(7):1392-424.
73. Durinck S, Stawiski EW, Pavía-Jiménez A, Modrusan Z, Kapur P, Jaiswal BS, et al. Spectrum of diverse genomic alterations define non-clear cell renal carcinoma subtypes. *Nat Genet*. 2015;47(1):13-21.
74. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ, Moll R, Baum HP, Werner S. Chromophobe cell renal carcinoma and its variants--a report on 32 cases. *J Pathol*. 1988;155(4):277-87.
75. Störkel S, Steart PV, Drenckhahn D, Thoenes W. The human chromophobe cell renal carcinoma: its probable relation to intercalated cells of the collecting duct. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*. 1989;56(4):237-45.
76. Klatter T, Han KR, Said JW, Böhm M, Allhoff EP, Kabbinavar FF, et al. Pathobiology and prognosis of chromophobe renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2008;26(6):604-9.
77. Volpe A, Novara G, Antonelli A, Bertini R, Billia M, Carmignani G, et al. Chromophobe renal cell carcinoma (RCC): oncological outcomes and prognostic factors in a large multicentre series. *BJU Int*. 2012;110(1):76-83.
78. Kuroda N, Toi M, Hiroi M, Shuin T, Enzan H. Review of renal oncocytoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol*. 2003;18(3):935-42.
79. Zerban H, Nogueira E, Riedasch G, Bannasch P. Renal oncocytoma: origin from the collecting duct. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*. 1987;52(5):375-87.
80. Morra MN, Das S. Renal oncocytoma: a review of histogenesis, histopathology, diagnosis and treatment. *J Urol*. 1993;150(2 Pt 1):295-302.
81. Miller BL, Mankowski Gettle L, Van Roo JR, Ziemialec TJ, Best SL, Wells SA, et al. Comparative Analysis of Surgery, Thermal Ablation, and Active Surveillance for Renal Oncocytic Neoplasms. *Urology*. 2018;112:92-7.

82. Wright JL, Risk MC, Hotaling J, Lin DW. Effect of collecting duct histology on renal cell cancer outcome. *J Urol*. 2009;182(6):2595-9.
83. Tokuda N, Naito S, Matsuzaki O, Nagashima Y, Ozono S, Igarashi T. Collecting duct (Bellini duct) renal cell carcinoma: a nationwide survey in Japan. *J Urol*. 2006;176(1):40-3; discussion 3.
84. Orsola A, Trias I, Raventós CX, Español I, Cecchini L, Orsola I. Renal collecting (Bellini) duct carcinoma displays similar characteristics to upper tract urothelial cell carcinoma. *Urology*. 2005;65(1):49-54.
85. Gleeson JP, Nikolovski I, Dinatale R, Zucker M, Knezevic A, Patil S, et al. Comprehensive Molecular Characterization and Response to Therapy in Fumarate Hydratase-Deficient Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2021;27(10):2910-9.
86. Sun G, Zhang X, Liang J, Pan X, Zhu S, Liu Z, et al. Integrated Molecular Characterization of Fumarate Hydratase-deficient Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2021;27(6):1734-43.
87. Bakouny Z, Sadagopan A, Ravi P, Metaferia NY, Li J, AbuHammad S, et al. Integrative clinical and molecular characterization of translocation renal cell carcinoma. *Cell Rep*. 2022;38(1):110190.
88. Malouf GG, Camparo P, Molinié V, Dedet G, Oudard S, Schleiermacher G, et al. Transcription factor E3 and transcription factor EB renal cell carcinomas: clinical features, biological behavior and prognostic factors. *J Urol*. 2011;185(1):24-9.
89. Johnson CD, Dunnick NR, Cohan RH, Illescas FF. Renal adenocarcinoma: CT staging of 100 tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;148(1):59-63.
90. Koga S, Tsuda S, Nishikido M, Ogawa Y, Hayashi K, Hayashi T, et al. The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma. *J Urol*. 2001;166(6):2126-8.
91. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93-9.



92. Toni K Choueiri M. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma 2022 [updated Nov 19, 2021; Dec 2022]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/prognostic-factors-in-patients-with-renal-cell-carcinoma?search=renal%20cell%20carcinoma&topicRef=2983&source=see\\_link#H1](https://www.uptodate.com/contents/prognostic-factors-in-patients-with-renal-cell-carcinoma?search=renal%20cell%20carcinoma&topicRef=2983&source=see_link#H1).
93. Verhoest G, Avakian R, Bensalah K, Thuret R, Ficarra V, Artibani W, et al. Urinary collecting system invasion is an independent prognostic factor of organ confined renal cell carcinoma. *J Urol*. 2009;182(3):854-9.
94. Siemer S, Lehmann J, Loch A, Becker F, Stein U, Schneider G, et al. Current TNM classification of renal cell carcinoma evaluated: revising stage T3a. *J Urol*. 2005;173(1):33-7.
95. Gilbert SM, Murphy AM, Katz AE, Goluboff ET, Sawczuk IS, Olsson CA, et al. Reevaluation of TNM staging of renal cortical tumors: recurrence and survival for T1N0M0 and T3aN0M0 tumors are equivalent. *Urology*. 2006;68(2):287-91.
96. Siddiqui SA, Frank I, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al. Impact of tumor size on the predictive ability of the pT3a primary tumor classification for renal cell carcinoma. *J Urol*. 2007;177(1):59-62.
97. Chevinsky M, Imnadze M, Sankin A, Winer A, Mano R, Jakubowski C, et al. Pathological Stage T3a Significantly Increases Disease Recurrence across All Tumor Sizes in Renal Cell Carcinoma. *J Urol*. 2015;194(2):310-5.
98. Waters WB, Richie JP. Aggressive surgical approach to renal cell carcinoma: review of 130 cases. *J Urol*. 1979;122(3):306-9.
99. Ficarra V, Righetti R, D'Amico A, Rubilotta E, Novella G, Malossini G, et al. Renal vein and vena cava involvement does not affect prognosis in patients with renal cell carcinoma. *Oncology*. 2001;61(1):10-5.
100. Hatcher PA, Anderson EE, Paulson DF, Carson CC, Robertson JE. Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *J Urol*. 1991;145(1):20-3; discussion 3-4.
101. Cherrie RJ, Goldman DG, Lindner A, deKernion JB. Prognostic implications of vena caval extension of renal cell carcinoma. *J Urol*. 1982;128(5):910-2.

102. Anderson CB, Clark PE, Morgan TM, Stratton KL, Herrell SD, Davis R, et al. Urinary collecting system invasion is a predictor for overall and disease-specific survival in locally invasive renal cell carcinoma. *Urology*. 2011;78(1):99-104.
103. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, Boorjian SA, Thompson RH, Blute ML, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol*. 2010;183(4):1309-15.
104. Teloken PE, Thompson RH, Tickoo SK, Cronin A, Savage C, Reuter VE, et al. Prognostic impact of histological subtype on surgically treated localized renal cell carcinoma. *J Urol*. 2009;182(5):2132-6.
105. Golshayan AR, George S, Heng DY, Elson P, Wood LS, Mekhail TM, et al. Metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *J Clin Oncol*. 2009;27(2):235-41.
106. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, deKernion JB, Belldegrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol*. 2000;163(4):1090-5; quiz 295.
107. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol*. 2001;19(6):1649-57.
108. Medeiros LJ, Gelb AB, Weiss LM. Renal cell carcinoma. Prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases. *Cancer*. 1988;61(8):1639-51.
109. Novara G, Martignoni G, Artibani W, Ficarra V. Grading systems in renal cell carcinoma. *J Urol*. 2007;177(2):430-6.
110. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1982;6(7):655-63.
111. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2530-40.

112. Suppiah R, Shaheen PE, Elson P, Misbah SA, Wood L, Motzer RJ, et al. Thrombocytosis as a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2006;107(8):1793-800.
113. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1625-38.
114. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, Chao DH, Dorey F, Said JW, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002;20(23):4559-66.
115. Zisman A, Pantuck AJ, Figlin RA, Belldegrun AS. Validation of the ucla integrated staging system for patients with renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2001;19(17):3792-3.
116. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004;22(3):454-63.
117. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5794-9.
118. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2013;14(2):141-8.
119. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Chang YH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;385(8):683-94.
120. Powles T, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a

- multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(9):1133-44.
121. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ, Patel A, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med.* 2016;375(23):2246-54.
  122. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, Flaherty KT, Wood CG, Kane C, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387(10032):2008-16.
  123. Mamtani R, Wang XV, Gyawali B, DiPaola RS, Epperson CN, Haas NB, et al. Association between age and sex and mortality after adjuvant therapy for renal cancer. *Cancer.* 2019;125(10):1637-44.
  124. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, Gross-Goupil M, Varlamov S, Kopyltsov E, et al. Randomized Phase III Trial of Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(35):3916-23.
  125. Gross-Goupil M, Kwon TG, Eto M, Ye D, Miyake H, Seo SI, et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. *Ann Oncol.* 2018;29(12):2371-8.
  126. Pal SK, Uzzo R, Karam JA, Master VA, Donskov F, Suarez C, et al. Adjuvant atezolizumab versus placebo for patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection (IMmotion010): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2022;400(10358):1103-16.
  127. Allaf M, Kim SE, Harshman LC, McDermott DF, Master VA, Signoretti S, et al. LBA67 Phase III randomized study comparing perioperative nivolumab (nivo) versus observation in patients (Pts) with renal cell carcinoma (RCC) undergoing nephrectomy (PROSPER, ECOG-ACRIN EA8143), a National Clinical Trials Network trial. *Annals of Oncology.* 2022;33:S1432-S3.
  128. Motzer RJ, Russo P, Gruenwald V, Tomita Y, Zurawski B, Parikh OA, et al. LBA4 Adjuvant nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) vs placebo (PBO) for localized

- renal cell carcinoma (RCC) at high risk of relapse after nephrectomy: Results from the randomized, phase III CheckMate 914 trial. *Annals of Oncology*. 2022;33:S1430.
129. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1116-27.
  130. Powles T, Plimack ER, Soulières D, Waddell T, Stus V, Gafanov R, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(12):1563-73.
  131. Cella D, Motzer RJ, Suarez C, Blum SI, Ejzykowicz F, Hamilton M, et al. Patient-reported outcomes with first-line nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma treated in CheckMate 9ER: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(2):292-303.
  132. Choueiri TK, Eto M, Motzer R, De Giorgi U, Buchler T, Basappa NS, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib as first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (CLEAR): extended follow-up from the phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*. 2023;24(3):228-38.
  133. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277-90.
  134. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Boursillon MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):829-41.
  135. Motzer RJ, Powles T, Burotto M, Escudier B, Boursillon MT, Shah AY, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(7):888-98.

136. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, Porta C, Eto M, Powles T, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(14):1289-300.
137. McKay RR, Bossé D, Xie W, Wankowicz SAM, Flaifel A, Brandao R, 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):758-65.
138. Gupta R, Ornstein MC, Li H, Allman KD, Wood LS, Gilligan T, et al. Clinical Activity of Ipilimumab Plus Nivolumab in Patients With Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2020;18(6):429-35.
139. Pal SK, Tangen C, Thompson IM, Jr., Balzer-Haas N, George DJ, Heng DYC, et al. A comparison of sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib for treatment of advanced papillary renal cell carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet*. 2021;397(10275):695-703.
140. Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, Broderick S, Stadler WM, Jones RJ, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(3):378-88.
141. Tannir NM, Plimack E, Ng C, Tamboli P, Bekele NB, Xiao L, et al. A phase 2 trial of sunitinib in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2012;62(6):1013-9.
142. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*. 2012;12(4):252-64.
143. Xu JX, Maher VE, Zhang L, Tang S, Sridhara R, Ibrahim A, et al. FDA Approval Summary: Nivolumab in Advanced Renal Cell Carcinoma After Anti-Angiogenic Therapy and Exploratory Predictive Biomarker Analysis. *The Oncologist*. 2017;22(3):311-7.
144. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1803-13.

145. Motzer RJ, Escudier B, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, et al. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. *Cancer*. 2020;126(18):4156-67.
146. Albiges L, Negrier S, Dalban C, Gravis G, Chevreau C, Oudard S, et al. Safety and efficacy of nivolumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results from the NIVOREN GETUG-AFU 26 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(6\_suppl):577-.
147. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(19):1803-13.
148. Jilaveanu LB, Shuch B, Zito CR, Parisi F, Barr M, Kluger Y, et al. PD-L1 Expression in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: An Analysis of Nephrectomy and Sites of Metastases. *J Cancer*. 2014;5(3):166-72.
149. Van Allen EM, Miao D, Schilling B, Shukla SA, Blank C, Zimmer L, et al. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science*. 2015;350(6257):207-11.
150. Zhu J, Armstrong AJ, Friedlander TW, Kim W, Pal SK, George DJ, et al. Biomarkers of immunotherapy in urothelial and renal cell carcinoma: PD-L1, tumor mutational burden, and beyond. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2018;6(1):1-10.
151. Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med*. 2017;377(25):2500-1.
152. Porta C, Cosmai L, Rizzo M. Individualizing renal cell carcinoma treatment through biomarkers discovery in the era of immune checkpoint inhibitors: where do we stand? *Current Opinion in Urology*. 2021;31(3):236-41.
153. McDermott DF, Huseni MA, Atkins MB, Motzer RJ, Rini BI, Escudier B, et al. Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma. *Nat Med*. 2018;24(6):749-57.

154. Motzer RJ, Choueiri TK, McDermott DF, Powles T, Yao J, Ammar R, et al. Biomarker analyses from the phase III CheckMate 214 trial of nivolumab plus ipilimumab (N+ I) or sunitinib (S) in advanced renal cell carcinoma (aRCC). American Society of Clinical Oncology; 2020.
155. Albiges L, Negrier S, Dalban C, Chevreau C, Gravis G, Oudard S, et al. Safety and efficacy of nivolumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Final analysis from the NIVOREN GETUG AFU 26 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(7\_suppl):542-.
156. Jackson SP, Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature*. 2009;461(7267):1071-8.
157. Yoshida A, Kobayashi E, Kubo T, Kodaira M, Motoi T, Motoi N, et al. Clinicopathological and molecular characterization of SMARCA4-deficient thoracic sarcomas with comparison to potentially related entities. *Mod Pathol*. 2017;30(6):797-809.
158. Kadoch C, Hargreaves DC, Hodges C, Elias L, Ho L, Ranish J, et al. Proteomic and bioinformatic analysis of mammalian SWI/SNF complexes identifies extensive roles in human malignancy. *Nat Genet*. 2013;45(6):592-601.
159. Helming KC, Wang X, Roberts CWM. Vulnerabilities of mutant SWI/SNF complexes in cancer. *Cancer Cell*. 2014;26(3):309-17.
160. Huang SC, Ng KF, Yeh TS, Cheng CT, Chen MC, Chao YC, et al. The clinicopathological and molecular analysis of gastric cancer with altered SMARCA4 expression. *Histopathology*. 2020;77(2):250-61.
161. Herpel E, Rieker RJ, Dienemann H, Muley T, Meister M, Hartmann A, et al. SMARCA4 and SMARCA2 deficiency in non-small cell lung cancer: immunohistochemical survey of 316 consecutive specimens. *Annals of diagnostic pathology*. 2017;26:47-51.
162. Agaimy A, Cheng L, Egevad L, Feyerabend B, Hes O, Keck B, et al. Rhabdoid and Undifferentiated Phenotype in Renal Cell Carcinoma: Analysis of 32 Cases Indicating a Distinctive Common Pathway of Dedifferentiation Frequently



- Associated With SWI/SNF Complex Deficiency. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(2):253-62.
163. Kinoshita F, Kohashi K, Sugimoto M, Takamatsu D, Kiyozawa D, Eto M, et al. The SWI/SNF chromatin-remodeling complex status in renal cell carcinomas with sarcomatoid or rhabdoid features. *Virchows Arch*. 2020;477(5):651-60.
164. Pan D, Kobayashi A, Jiang P, Ferrari de Andrade L, Tay RE, Luoma AM, et al. A major chromatin regulator determines resistance of tumor cells to T cell-mediated killing. *Science*. 2018;359(6377):770-5.
165. Shen J, Ju Z, Zhao W, Wang L, Peng Y, Ge Z, et al. ARID1A deficiency promotes mutability and potentiates therapeutic antitumor immunity unleashed by immune checkpoint blockade. *Nat Med*. 2018;24(5):556-62.
166. Jelinic P, Ricca J, Van Oudenhove E, Olvera N, Merghoub T, Levine DA, et al. Immune-Active Microenvironment in Small Cell Carcinoma of the Ovary, Hypercalcemic Type: Rationale for Immune Checkpoint Blockade. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(7):787-90.
167. Mardinian K, Adashek JJ, Botta GP, Kato S, Kurzrock R. SMARCA4: Implications of an Altered Chromatin-Remodeling Gene for Cancer Development and Therapy. *Mol Cancer Ther*. 2021;20(12):2341-51.
168. Takada K, Sugita S, Murase K, Kikuchi T, Oomori G, Ito R, et al. Exceptionally rapid response to pembrolizumab in a SMARCA4-deficient thoracic sarcoma overexpressing PD-L1: A case report. *Thorac Cancer*. 2019;10(12):2312-5.
169. Henon C, Blay JY, Massard C, Mir O, Bahleda R, Dumont S, et al. Long lasting major response to pembrolizumab in a thoracic malignant rhabdoid-like SMARCA4-deficient tumor. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1401-3.
170. Schoenfeld AJ, Bandlamudi C, Lavery JA, Montecalvo J, Namakydoust A, Rizvi H, et al. The Genomic Landscape of SMARCA4 Alterations and Associations with Outcomes in Patients with Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2020;26(21):5701-8.
171. Naito T, Umemura S, Nakamura H, Zenke Y, Udagawa H, Kirita K, et al. Successful treatment with nivolumab for SMARCA4-deficient non-small cell lung

- carcinoma with a high tumor mutation burden: A case report. *Thorac Cancer*. 2019;10(5):1285-8.
172. Tischkowitz M, Huang S, Banerjee S, Hague J, Hendricks WPD, Huntsman DG, et al. Small-Cell Carcinoma of the Ovary, Hypercalcemic Type-Genetics, New Treatment Targets, and Current Management Guidelines. *Clin Cancer Res*. 2020;26(15):3908-17.
  173. Chiba Y, Kawanami T, Yamasaki K, Uchimura K, Matsuyama A, Yatera K. Hyperprogressive disease after immune checkpoint inhibitor in SMARCA4-deficient small-cell lung carcinoma. *Respirol Case Rep*. 2020;8(8):e00667.
  174. Adashek JJ, Kato S, Ferrara R, Lo Russo G, Kurzrock R. Hyperprogression and Immune Checkpoint Inhibitors: Hype or Progress? *Oncologist*. 2019.
  175. Kato S, Goodman A, Walavalkar V, Barkauskas DA, Sharabi A, Kurzrock R. Hyperprogressors after Immunotherapy: Analysis of Genomic Alterations Associated with Accelerated Growth Rate. *Clin Cancer Res*. 2017;23(15):4242-50.
  176. Maruhashi T, Sugiura D, Okazaki IM, Okazaki T. LAG-3: from molecular functions to clinical applications. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2).
  177. Blackburn SD, Shin H, Haining WN, Zou T, Workman CJ, Polley A, et al. Coregulation of CD8+ T cell exhaustion by multiple inhibitory receptors during chronic viral infection. *Nat Immunol*. 2009;10(1):29-37.
  178. Phillips BL, Mehra S, Ahsan MH, Selman M, Khader SA, Kaushal D. LAG3 expression in active Mycobacterium tuberculosis infections. *Am J Pathol*. 2015;185(3):820-33.
  179. Demeure CE, Wolfers J, Martin-Garcia N, Gaulard P, Triebel F. T Lymphocytes infiltrating various tumour types express the MHC class II ligand lymphocyte activation gene-3 (LAG-3): role of LAG-3/MHC class II interactions in cell-cell contacts. *Eur J Cancer*. 2001;37(13):1709-18.
  180. Huard B, Mastrangeli R, Prigent P, Bruniquel D, Donini S, El-Tayar N, et al. Characterization of the major histocompatibility complex class II binding site on LAG-3 protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(11):5744-9.

181. Maruhashi T, Okazaki IM, Sugiura D, Takahashi S, Maeda TK, Shimizu K, et al. LAG-3 inhibits the activation of CD4(+) T cells that recognize stable pMHCII through its conformation-dependent recognition of pMHCII. *Nat Immunol.* 2018;19(12):1415-26.
182. Neefjes J, Jongstra ML, Paul P, Bakke O. Towards a systems understanding of MHC class I and MHC class II antigen presentation. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(12):823-36.
183. Kouo T, Huang L, Pucsek AB, Cao M, Solt S, Armstrong T, et al. Galectin-3 Shapes Antitumor Immune Responses by Suppressing CD8+ T Cells via LAG-3 and Inhibiting Expansion of Plasmacytoid Dendritic Cells. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(4):412-23.
184. Xu F, Liu J, Liu D, Liu B, Wang M, Hu Z, et al. LSECtin expressed on melanoma cells promotes tumor progression by inhibiting antitumor T-cell responses. *Cancer Res.* 2014;74(13):3418-28.
185. Giraldo NA, Becht E, Pagès F, Skliris G, Verkarre V, Vano Y, 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):3031-40.
186. Lv K, Li R, Cao Y, Gu Y, Liu X, He X, et al. Lymphocyte-activation gene 3 expression associates with poor prognosis and immunoevasive contexture in Epstein-Barr virus-positive and MLH1-defective gastric cancer patients. *Int J Cancer.* 2021;148(3):759-68.
187. Zeng H, Zhou Q, Wang Z, Zhang H, Liu Z, Huang Q, et al. Stromal LAG-3(+) cells infiltration defines poor prognosis subtype muscle-invasive bladder cancer with immunoevasive contexture. *J Immunother Cancer.* 2020;8(1).
188. Llosa NJ, Cruise M, Tam A, Wicks EC, Hechenbleikner EM, Taube JM, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov.* 2015;5(1):43-51.
189. Lee CH, Jung SJ, Seo WI, Chung JI, Lee DS, Jeong DH, et al. Coexpression of lymphocyte-activation gene 3 and programmed death ligand-1 in tumor infiltrating

- immune cells predicts worse outcome in renal cell carcinoma. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2022;36:3946320221125588.
190. Klümper N, Ralser DJ, Bawden EG, Landsberg J, Zarbl R, Kristiansen G, et al. LAG3 (LAG-3, CD223) DNA methylation correlates with LAG3 expression by tumor and immune cells, immune cell infiltration, and overall survival in clear cell renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer.* 2020;8(1).
  191. Jung EH, Jang HR, Kim SH, Suh KJ, Kim YJ, Lee JH, et al. Tumor LAG-3 and NY-ESO-1 expression predict durable clinical benefits of immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer.* 2021;12(5):619-30.
  192. Shen R, Postow MA, Adamow M, Arora A, Hannum M, Maher C, et al. LAG-3 expression on peripheral blood cells identifies patients with poorer outcomes after immune checkpoint blockade. *Sci Transl Med.* 2021;13(608).
  193. Strehl JD, Wachter DL, Fiedler J, Heimerl E, Beckmann MW, Hartmann A, et al. Pattern of SMARCB1 (INI1) and SMARCA4 (BRG1) in poorly differentiated endometrioid adenocarcinoma of the uterus: analysis of a series with emphasis on a novel SMARCA4-deficient dedifferentiated rhabdoid variant. *Annals of Diagnostic Pathology.* 2015;19(4):198-202.

## 8. EKLER

### Ek 1. Veri Toplama Formu

<b>Demografik bilgiler</b>	
Hasta kodu	
Tanı yaşı	
Cinsiyet	
Sigara kullanımı	
İlk başvuru tarihi	
<b>Patolojik tanı</b>	
<b>Tanı aldığı tarih (Ay/yıl)</b>	
<b>Patolojik alt tip</b>	<input type="checkbox"/> Şeffaf hücreli <input type="checkbox"/> Onkositik <input type="checkbox"/> Papiller <input type="checkbox"/> Kromofob <input type="checkbox"/> Diğer
<b>Nivolumab tedavi aldığı tarih aralığı</b>	
<b>SMARCA4 ekspresyonu</b>	
<b>LAG-3 ekspresyonu</b>	
<b>Fuhrman Tümör grade (1/2/3/4)</b>	
<b>Lenfovasküler invazyon</b>	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok
<b>Evre (TNM)</b>	
<b>Metastaz yeri (Metastatik hastalık)</b>	
<b>Son kontrol tarihi</b>	
<b>Ölüm tarihi</b>	
<b>Aldığı Tedavi Protokolleri</b>	
<b>MSKCC Skor</b>	<input type="checkbox"/> Kalsiyum düzeyi <input type="checkbox"/> Hemoglobin <input type="checkbox"/> Karnofsky Performans Scale