

**Ministry of Higher Education
And Scientific Research
University of Mosul
College of Medicine**



**PDL1-immunohistochemical expression in renal cell
carcinoma :A clinicopathological study**

A thesis submitted

By

Rihab Mohammed Edrees Al-Nuaimy

To

The Council of The College of Medicine

University of Mosul

**In Partial Fulfillment of The Requirements for The Degree of
Master of Science**

In

Pathology

Assis Prof. Dr. Nadwa Subhi Mustafa Al-Azzo

M.B.Ch.B. FIBMS(path.)

2024 A.D.

1445 A.H.

Abstract

Background:

Renal cell carcinoma (RCC) is the most frequent solid tumor, accounting for about 90% of all kidney cancers . The histological subtypes of renal cell carcinoma are clear cell, papillary, chromophobe, collecting duct, and unclassified RCC.

The new markers Programmed death- 1(PD-1) and Programmed death-ligand 1(PD-L1) are thought to have prognostic promise in RCC and as a targets in immunotherapy . Currently, immuno-oncology drugs such as immune checkpoint inhibitors are returning to the metastatic renal cell carcinoma therapy landscape.

Objectives:

This study aims to evaluate the immunohistochemical expression of PDL1 in different subtypes of renal cell carcinoma and to assess the correlation of its expression with different clinicopathological parameters (age, gender, grade , stage and site of tumor).

Materials and methods:

A case series analysis, both prospective and retrospective , was carried out on 50 samples of primary renal cell carcinoma, which were collected from Al- Jumhori and Al- Salam teaching hospitals and private laboratories in Mosul city over a period of 7 months extending from November 2022 through May 2023.

Hematoxylin and eosin stained glass slides were processed from Formalin-fixed and paraffin-embedded blocks and were revised for the diagnostic and other factors related to histopathology, such as grade, stage,

pathology, and histological type. The medical information including age, sex, and laterality were collected from patients' medical records.

PD-L1 immunohistochemical stain was conducted for all cases on Formalin-fixed and paraffin-embedded tissues of the tumor, using PD-L1 immunohistochemical 22C3 pharmDx (Dako) monoclonal mouse anti-PD-L1.

The intensity and percentage of tumoral cells exhibiting membranous or cytoplasmic staining were used to assess PD-L1 expression, and the results were graded as follows: 3, strong (greater than 60% of cells), 2, moderate (between 25 and 60% of cells), 1, weak (between 5% and 25%) and 0, negative (less than 5% and no immunoreactivity) are the four immunoreactivity levels. Data were assessed using the frequency and associated percentage by using the Chi-square test. A p-value equal to or less than 0.05 was considered statistically significant with a confidence interval of 95%.

Results:

The patients age ranged from 21-77 years with a mean age of (54.8±13.52SD) years, the majority of them were in their fifth decade. The studied sample consisted of 66% males and 34% females with male to female ratio 1.94:1. Clear cell carcinoma was the most common histological type (78%), with grade 2 and stage 1 of (50%), (50 %) respectively with statistical p – value significant .Clear cell carcinoma and tumor laterality (63.9%) were in the left side.

The positive expression of PDL1 in tumor cells at this work was shown in 56 %. The strong expression (score 3) was found in patients at mean age (57.36±11.71), and 63.6% of male patients, however, females were 44.4% with strong expression.

The frequency of scores of positive PDL1 expression in relation to the histological variants show statistical significant with score 3 and clear cell

RCC (72.7%), while (25.0%) papillary RCC was moderate expressed (score 2) , and only one case out of eleven (9%) of chromophobe showed strongly positive.

Most of the positive PDL1 scores were shown in stage 1 with moderate expression is most frequent with no statistical significant was detected. The relation between PDL1 scores and grade of renal cell carcinoma show grade 2 and 3 were strongly positive expression (score 3) with (54.5% & 36.4%) respectively . This refers to an increased expression with grade although p-value was statistically not significant .Left side shows strongly positive while half of right side cases show weak expression.

Conclusions:

PDL1 expression was found to be positive in 56% of the research participants. The majority of males were observed to have positive PDL1 scores. Despite failing to demonstrate a statistically significant association between various histological variations and stage and grade, PDL1 demonstrated a significant difference among the variants at score 3, with a high incidence of clear cell type. Score 3 indicated a strong good side on the left, whereas Score 1 indicated a weak positive side on the right.



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الموصل

كلية الطب

التعبير المناعي الكيميائي PDL1 في سرطان الخلايا الكلوية: دراسة سريرية

مرضية

رسالة تقدّمت بها

رحاب محمد أدریس النعیمی

الى مجلس كلية الطب في جامعة الموصل

وهي جزء من متطلبات نيل شهادة الماجستير علوم في علم الامراض

باشراف

أ.م.د. ندوی صبحي مصطفى العزو

الخلاصة

الخلفية:

سرطان الخلايا الكلوية هو آفة الكلى الصلبة الأكثر شيوعاً، وهو ما يمثل حوالي 90% من جميع سرطانات الكلى. الأنواع الفرعية النسيجية الخمسة الأساسية لسرطان الخلايا الكلوية هي الخلايا الواضحة، الحليمية، كارهة اللون، قناة التجميع، وسرطان الخلايا الكلوية غير المصنف.

يُعتقد أن العلامات الجديدة PD-1 و PD-L1 لها وعد إنذاري في سرطان الخلايا الكلوية وهي أهداف علاجية مناعية جذابة. في الوقت الحالي، تعود أدوية علاج الأورام المناعية، مثل مثبطات نقاط التفتيش المناعية، إلى مجال علاج سرطان الخلايا الكلوية المنتشر .

يؤدي ارتباط PD-L1 بمستقبله إلى منع تكاثر الخلايا التائية، وحركتها، وإطلاق الوسائط السامة للخلايا، مما يحد من قتل الخلايا السرطانية.

أهداف الدراسة:

لتقييم التعبير عن PDL1 (كيميائياً مناعياً) في أنواع فرعية مختلفة من سرطان الخلايا الكلوية. لدراسة ارتباط التعبير مع العوامل الإكلينيكية المرضية (العمر، الجنس، الموقع، درجة ومرحلة الورم).

المرضى والطرق:

دراسة سلسلة حالات استرجاعية واستباقية تم إجراؤها على 50 عينة من سرطان الخلايا الكلوية الأولية، والتي تم جمعها من بعض المستشفيات التعليمية والمختبرات الخاصة في مدينة الموصل على مدى 7 أشهر تمتد من نوفمبر 2022 حتى مايو 2023.

تمت معالجة شرائح الزجاج الملون الهيماتوكسيلين والأيوستين من كتل الفورمالين الثابتة والمضمنة بالبارافين وتمت مراجعتها فيما يتعلق بالتشخيص والمعلومات التشريحية المرضية الأخرى

بما في ذلك النوع النسيجي والدرجة والمرحلة المرضية. المعلومات الطبية بما في ذلك العمر والجنس والأطراف من السجلات الطبية للمريض.

تم إجراء الصبغة الكيميائية المناعية PD-L1 لجميع الحالات على أنسجة كتل الفورمالين الثابتة والمضمنة بالبارافين للورم، باستخدام (Dako) PD-L1 IHC 22C3 pharmDx الفأر أحادي النسيلة المضاد لـ PD-L1

تم تقييم تعبير PD-L1 بناءً على كثافة ونسبة الخلايا السرطانية التي تظهر تلطيخاً غشائياً أو السيتوبلازمي، وتم تسجيله على النحو التالي: 0، سلبي (لا يوجد نشاط مناعي)؛ 1، ضعيف (5% إلى أقل من 25% من الخلايا)؛ 2، معتدل (بين 25 و 60% من الخلايا)؛ و 3 قوية (أكثر من 60% من الخلايا).

النتائج:

تراوحت أعمار المرضى بين 21-77 سنة بمتوسط عمر (54.8+/-13.52SD) سنة، معظمهم في العقد السادس من عمرهم. تتكون عينة الدراسة من 66.0% ذكور و 34.0% إناث، بنسبة الذكور إلى الإناث 1.94:1. أما الأنواع النسيجية فكانت سرطان الخلايا الكلوية الصافية بنسبة 78%، وسرطان الخلايا الكلوية الحليمية بنسبة 16%، وسرطان الخلايا الكلوية الكاره للون 6%.

كانت المرحلة 1 والمرحلة 3 الأكثر شيوعاً في سرطان الخلايا الكلوية الصافية بنسبة 50.0% و 40.6% على التوالي، مع دلالة إحصائية بقيمة (p = 0.0001)، كما كانت الأنواع الحليمية والكروموبوبية ممثلة في المرحلة 1. وكانت الدرجة 2 هي الأكثر شيوعاً في سرطان الخلايا الكلوية الصافية (50% من الحالات)، تليها الدرجات 3 و 4 و 1 (25%، 16.7%، 8.3% على التوالي) وهي ذات دلالة إحصائية. في هذه الدراسة، كان سرطان الخلايا الواضحة والورم الجانبي (63.9%) في الجانب الأيسر.

ظهر التعبير الإيجابي لـ PDL1 في الخلايا السرطانية في هذا العمل بنسبة 56%، وتم العثور على التعبير القوي (النتيجة 3) في المرضى في متوسط العمر (11.71 ± 57.36)، و63.6% من المرضى الذكور ولكن الإناث كانت 44.4% مع تعبير قوي.

يُظهر تكرار درجات تعبير PDL1 الإيجابي فيما يتعلق بالمتغيرات النسيجية دلالة إحصائية مع النتيجة 3 وخلية سرطان الخلايا الكلوية الواضحة (72.7%)، في حين تم التعبير عن (25.0%) من سرطان الخلايا الكلوية الحليمي بشكل معتدل (النتيجة 2)، وحالة واحدة فقط من أصل أظهر أحد عشر (9%) من كارهي اللون نتائج إيجابية بقوة.

تم عرض معظم نتائج PDL1 الإيجابية في المرحلة الأولى، وكان التعبير المعتدل هو الأكثر شيوعًا مع عدم اكتشاف أي دلالة إحصائية. أظهرت العلاقة بين درجات PDL1 ودرجة سرطان الخلايا الكلوية أن الصنفين 2 و3 كانا تعبيرًا إيجابيًا بقوة (الصنف 3) بنسبة (54.5% و36.4%) على التوالي، وهذا يشير إلى زيادة التعبير مع الدرجة على الرغم من أن قيمة p لم تكن ذات دلالة إحصائية. الجانب الأيسر تظهر إيجابية قوية بينما تظهر نصف حالات الجانب الأيمن تعبيرًا ضعيفًا.

الاستنتاجات:

تم العثور على تعبير إيجابي عن PDL1 في 56% من عينة الدراسة. تم الإبلاغ عن إيجابية درجة PDL1 بشكل رئيسي عند الذكور. أظهر PDL1 اختلافًا كبيرًا بين المتغيرات عند الدرجة 3 مع ارتفاع نسبة سرطان الخلايا الواضحة، وفشل في إظهار ارتباط ذي دلالة إحصائية مع المرحلة والدرجة. كان الجانب الأيسر إيجابيًا بقوة (3 نقاط) بينما كان الجانب الأيمن الأكثر شيوعًا إيجابيًا ضعيفًا في النتيجة (1).