Nefron Koruyucu Cerrahi Yapılan Şeffaf Hücre Dışı Renal Hücreli Karsinom Olgularında Sağkalım ve Sağkalımı Öngören Faktörler

Survival and the Factors of Predict Survival in Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma Cases Which Have Been Undergone Nephron Sparing Surgery

Dr. Nurullah Hamidi, Dr. Evren Süer, Dr. Mehmet İlker Gökçe, Dr. Sümer Baltacı, Dr. Yaşar Bedük

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Seçilmiş Renal Hücreli Karsinom (RHK) olgularında nefron koruyucu cerrahi radikal nefrektomiye benzer uzun dönem onkolojik sonuçlara sahiptir. Histolojik alttip böbrek tümörlü olgularda prognozu etkileyen başlıca faktörlerden biridir. Bu çalışmada patolojisi şeffaf hücreli olmayan RHK olgularında nefron koruyucu cerrahi sonrası kansere özgü sağkalım ve bu sağkalımı öngören faktörleri belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 1998-Şubat 2014 tarihleri arasında böbrek tümörü ön tanısıyla nefron koruyucu cerrahi yapılan ve patoloji sonuçları şeffaf hücre dışı renal hücreli karsinom olan 2010 TNM sınıflamasına göre pT1-3N0M0 evreli toplamda 50 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalar patolojik T evresi, Fuhrmann derecesi, tümör boyutu, lokal nüks, cerrahi sınır pozitifliği, mikrovasküler invazyon ve metastatik progresyon açısından değerlendirildi.

Bulgular: Tüm hastalarda 5 yıllık genel sağkalım ve kansere özgü sağkalım oranları sırasıyla %90 ve %92 olarak belirlendi. Papiller tip renal hücreli karsinom ve papiller olmayan RHK olarak iki gruba ayrıldığında 5 yıllık kansere özgü sağkalım oranları sırasıyla %92 ve %78 olarak belirlendi ($p=0,158$). Fuhrmann derecesine göre hastalar grade 1-2 ve 3-4 olmak üzere iki gruba ayrıldığında 5 yıllık kansere özgü sağkalım oranları grade 1-2 grubunda %100, grade 3-4 grubunda ise %54 olarak belirlendi ($p=0,002$). Kansere özgü sağkalımı belirleme açısından tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak Fuhrmann derece, mikrovasküler invazyon, cerrahi sınır pozitifliği ve lokal rekürrens anlamlı idi. Çok değişkenli analizlerde ise sağkalımı belirleme açısından sadece Fuhrmann derece istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,014$, HR: 5,58, %95 CI: 1,425-21,845).

Sonuç: Şeffaf hücreli olmayan RHK olgularda histolojik alttip ne olursa olsun nefron koruyucu cerrahi ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Nefron koruyucu cerrahinin sonuçlarını değerlendirebilmek için prospektif ve daha geniş hasta popülasyonu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Fuhrmann derecesi, kansere özgü sağkalım, renal hücreli kanser, nefron koruyucu cerrahi

Summary

Objective: In some selected Renal Cell Carcinoma (RCC) cases long-term oncologic outcomes of nephron sparing surgery and radical nephrectomy are similar. In renal tumor cases, one of the main factors affecting the prognosis is histological subtype. In this study, we aimed to determine the factors that predict cancer specific survival in pathologically non-clear cell RCC cases after nephron sparing surgery.

Materials and Methods: Data of 50 patients undergoing nephron sparing surgery for non-clear cell renal cell carcinoma and pathological T1-3N0M0 stage (according to 2010 TNM classification) between January 1998 and February 2014 was investigated retrospectively. All patients were evaluated for pathological T stage, Fuhrmann grade, tumor size, local recurrence, positive surgical border, microvascular invasion and metastatic progression.

Results: For all patients, overall survival and cancer specific survival rates were 90% and 92%, respectively. Five years of cancer specific survival rate for papillar and non-papillar RCC groups were 92% and 78%, respectively ($p=0.158$). When the patients were separated into two groups according to Fuhrmann grade, 5 years cancer specific survival rate for grade 1-2 and grade 3-4 groups were 100% and 54%, respectively ($p=0.002$). In univariate analysis for cancer specific survival predicting, Fuhrmann grade, microvascular invasion, positive surgical border and local recurrence were statistically significant. However, in multivariate analysis, only Fuhrmann grade was statistically significant ($p=0.014$, HR: 5.58, %95 CI: 1.425-21.845).

Conclusion: In non-clear cell RCC cases whatever the subtype is successful results have been taken with nephron sparing surgery. To evaluate the results of nephron sparing surgery, there is a need for studies which are prospective and have larger patient population.

Key Words: Cancer specific survival, Fuhrmann grade, renal cell carcinoma, nephron sparing surgery

Giriş

Renal Hücreli Karsinom (RHK) tüm kanserlerin %2-3'ünü oluşturur ve tüm dünyadaki insidansı 5,8/100000 iken mortalite oranı 1,4/100000'dir (1,2). RHK'da tümörün prognozunu belirlemede tümör evresi ve derecesinin yanında histolojik tipin de önemli olduğu bilinmektedir (3,4). Son yıllarda seçilmiş olgularda (7 cm'den küçük, periferik tümörlerde, soliter böbrekli ve bilateral böbrek tümör olgularında) benzer uzun dönem onkolojik sonuçlar elde edilmesi, böbrek fonksiyonlarını koruma bakımından radikal nefrektomi yerini Nefron Koruyucu Cerrahi'ye (NKC) bırakmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2004 sınıflamasına göre böbrek tümörleri geniş bir histolojik yelpaze oluşturmaktadır. Erişkin dönemdeki malign böbrek kitlelerinin büyük kısmını şeffaf hücreli (%80-90), papiller (%10-15) ve kromofob (%5) tip RHK oluşturmaktadır. Tüm RHK tipleri değerlendirildiğinde tümör evresi ve Fuhrmann derecesi arttıkça prognoz kötüleşir. RHK'lar histolojik tipe göre değerlendirildiğinde şeffaf hücreli histolojik tipin papiller ve kromofob tipe göre daha kötü prognozlu olduğu, 5 ve 10 yıllık hastalığa bağlı sağkalım oranlarının şeffaf hücreli tipte daha düşük olduğu bilinmektedir (3).

Bu çalışmada NKC yapılan patolojisi şeffaf hücreli olmayan RHK olguların Kansere Özgü Sağkalım (KÖS) oranını ve bu oranı öngören faktörleri belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Ocak 1998-Şubat 2014 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi, Üroloji kliniğinde RHK ön tanısıyla NKC yapılan ve patoloji sonuçları RHK olan 2010 TNM sınıflamasına göre pT1-3N0M0 evreli hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Patoloji sonucu şeffaf hücreli RHK gelen olgular çalışma dışında bırakıldı. Toplamda 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar yaş, cinsiyet gibi demografik özelliklerinin yanısıra patolojik T evresi, Fuhrmann derecesi, tümör boyutu, lokal nüks, cerrahi sınır pozitifliği, Mikrovasküler İnvazyon (MVI) ve metastatik progresyon açısından da değerlendirildi.

Tüm olgular Avrupa Üroloji Birliği RHK kılavuzlarında önerildiği gibi onkolojik takibe alındı. KÖS oranlarını belirlemek için olgular gruplara ayrıldı. Tüm değerlendirmeler için Chi-square testi, sağkalım oranlarını belirlemek için Kaplan-Meier analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak p<0,05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Elli hastanın 35'i erkek (%70) 15'i (%30) kadındı. Hastaların ortalama takip süresi 36 ay (min 2-maks 204 ay), ortalama yaş ise 59 (min 15-maks 81) idi. Hastaların %68'inin tanı anında asemptomatik olup ortalama tümör boyutu 3,6 cm (1-7 cm) idi. Hastaların patolojik T evre, Fuhrmann grade, MVI, lokal nüks, cerrahi sınır pozitifliği ve histolojik alt tip gibi özellikleri Tablo 1'de gösterildi.

Tüm hastalarda 5 yıllık Genel Sağkalım (GS) ve KÖS oranları sırasıyla %90 ve %92 olarak belirlendi. Histolojik alt tipe göre hastalar papiller tip RHK ve papiller olmayan (Multiloküler kistik, Kromofob, Sarkomatoid karsinom ve Sınıflandırılmayan) RHK'lar olarak iki gruba ayrıldığında 5 yıllık KÖS oranları papiller RHK grubunda %92, papiller olmayan RHK grubunda ise %78 olarak belirlendi (p=0,158), (Şekil 1). Fuhrmann derecesine göre

hastalar grade 1-2 ve 3-4 olmak üzere iki gruba ayrıldığında 5 yıllık KÖS oranları grade 1-2 grubunda %100, grade 3-4 grubunda ise %54 olarak belirlendi (p=0,002, %95 CI 1,105-3,114). MVI'si olan 11 hasta ile MVI'si olmayan 39 hasta karşılaştırıldığında 5 yıllık KÖS oranları MVI olan grupta %61, MVI olmayan grupta ise %94 olarak belirlendi (p=0,004, %95 CI 3,531-8,141). Takiplerde hastaların birinde (%2) cerrahi sınır pozitifliği, ikisinde (%4) lokal rekürrens izlendi. Cerrahi sınır pozitifliği görülen hastaya ek tedavi uygulanmadı ve bu hastanın sonraki takiplerinde lokal rekürrens veya metastatik progresyon izlenmedi. Lokal rekürrens gelişen iki hastanın sonraki takiplerinde birinde üçüncü ay diğer hastanın ise yedinci ayda metastatik progresyon olduğu görüldü. KÖS'ü belirleme açısından tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak Fuhrmann derece, MVI, cerrahi sınır pozitifliği ve lokal rekürrens anlamlı idi. Çok değişkenli analizlerde ise sağkalımı belirleme açısından sadece Fuhrmann derecenin istatistiksel olarak anlamlı (p=0,014, HR: 5,58, %95 CI: 1,425-21,845) olduğu görüldü (Tablo 2).

Tablo 1. Açık parsiyel nefrektomi yapılan şeffaf hücreli olmayan renal hücreli karsinom olgularının özellikleri

Özellikler	Sayı (%)
Yaş	59 (15-81)
Takip süresi (ay)	36 (2-204)
Cinsiyet Erkek Kadın	35 (%70) 15 (%30)
Tanı anında semptom varlığı Asemptomatik Semptomatik	36 (%68) 14 (%32)
Patolojik evre T1a T1b T2a T3a	37 (%74) 5 (%10) 2 (%4) 6 (%12)
Histolojik alttip Papiller, tip 1 Papiller, tip 2 Multiloküler kistik Kromofob Sarkomatoid karsinom Sınıflandırılmayan	21 (%42) 7 (%14) 6 (%12) 9 (%18) 6 (%12) 1 (%2)
Fuhrmann grade 1 2 3 4	18 (%36) 20 (%40) 8 (%16) 4 (%8)
MVI Var Yok	11 (%22) 39 (%78)
Cerrahi sınır pozitifliği Var Yok	1 (%2) 49 (%98)
Lokal rekürrens Var Yok	2 (%4) 48 (%96)
Metastatik progresyon Var Yok	2 (%4) 48 (%96)

MVI: Mikrovasküler invazyon

Tablo 2. Beş yıllık kansere özgü sağkalımı gösteren tek ve çok değişkenli analizler

	Tek değişkenli analiz	Çok değişkenli analiz		
	p değeri	p değeri	HR	Rölatif risk oranı %95 CI
Fuhrman derece	*0,002	*0,014	5,58	1,425-21,845
MVI	*0,004			
Pozitif cerrahi sınır	*0,004			
Lokal rekürrens	*0,044			

HR: Hazard ratio, MVI: Mikrovasküler invazyon
*istatistiksel olarak anlamlı

Resim 1. Papiller tip renal hücreli karsinom ve papiller olmayan RHK hasta gruplarının 5 yıllık kansere özgü sağkalım oranları

Tartışma

Başlangıçta NKC sadece soliter böbrekte tümör, bilateral böbrek tümörü ve böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda uygulanmaktaydı. Günümüzde RN'ye benzer onkolojik sonuçlar elde edilmesiyle diğer böbreği normal olan olgularda küçük ve periferde yerleşmiş tümörlerde NKC elektif olarak yapılmaktadır (5,6,7,8).

Renal neoplaziler geniş bir spektrum içerisinde bulunmaktadır. RHK'larda anatomik, histolojik, klinik ve moleküler prognostik faktörler belirlenmiştir. Histolojik faktörlere Fuhrmann derecesi, histolojik alttip, sarkomatoid değişiklik, MVI, tümör nekrozu ve toplayıcı sistem invazyonu gibi faktörler dahildir. WHO sınıflamasına göre şeffaf hücreli (%80-90), Papiller (%10-15) ve Kromofob (%4-5) tip olmak üzere üç ana RHK alttipi mevcuttur (9). Tek değişkenli analizlere göre Papiller ve Kromofob RHK'nın şeffaf hücreli RHK'ya göre daha iyi prognoza sahip olduğu bilinmektedir (10,11).

Çalışmaya açık NKC yapılmış ve patolojisi şeffaf hücreli olmayan RHK 50 hasta dahil edildi. Çalışmamızda 5 yıllık KÖS oranı %92, GS oranı ise %90 idi. Bu oran daha önceki çalışmalarda sunulan oranlar ile benzerdi (5,6,7,8,9). Papiller tip RHK ve diğer tümörler karşılaştırıldığında ise 5 yıllık KÖS oranları sırasıyla %92 ve %78 bulundu. Önceki çalışmalarda bilindiği üzere RHK'nın 3 ana tipi karşılaştırıldığında şeffaf hücreli tipin Papillere, Papiller

tip RHK'nın ise Kromofob tip RHK'ya göre daha kötü prognozlu ve 5-10 yıllık KÖS oranlarının daha az olduğu bildirilmiştir (3,6,7). Cheville ve ark. yaptığı 2385 RHK hastasının dahil edildiği çalışmada şeffaf hücreli, Papiller ve Kromofob RHK olguları 5 yıllık KÖS açısından karşılaştırılmış ve KÖS oranları şeffaf hücreli RHK olgularında %68,9, Papiller RHK olgularında %87,4 ve Kromofob RHK olgularında ise %86,7 olarak bulunmuştur. Şeffaf hücreli RHK olgularının KÖS oranları diğer histolojik alttip tümörlerdeki KÖS oranlarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0,001$) olduğu raporlanmıştır (10). Öte yandan, aynı çalışmada Papiller tip RHK ile Kromofob tip RHK arasında sağkalım açısından anlamlı bir farkın olmadığı da belirtilmiştir ($p=0,918$). Leibovich ve ark. yaptığı ve 2466 hastanın verilerinin incelendiği çalışmada, metastazsız sağkalım ve KÖS oranlarının diğer iki histolojik alt tip ile karşılaştırıldığında şeffaf hücreli RHK grubunda daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada, Kromofob ve Papiller RHK grupları kendi arasında karşılaştırıldığında ise anlamlı farkın olmadığını ve şeffaf hücreli alttipin kansere özgü ölüm (HR: 1,77, 95 % CI: 1,38-2,26) ve metastaz oranını (HR: 2,76, 95 % CI: 2,05-3,73) değerlendirmek için prediktif faktör olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (3). Bizim çalışmamızda ise Papiller tip RHK'nın şeffaf hücreli dışındaki diğer RHK tipleri grubuna göre daha yüksek sağkalım oranlarına sahip olmasına rağmen (sırasıyla %92, %78) bu verilerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,158$). Bir başka açıdan değerlendirecek olursak Papiller tip RHK'nın karşılaştırıldığı grupta Papiller tipe göre daha iyi prognozlu olduğu bilinen Kromofob ve Multiloküler kistik RHK olgularının yanısıra Sarkomatoid RHK (6 olgu) ve Sınıflandırılmamış RHK (1 olgu) olgularının da bu gruba dahil edilmesinden dolayı KÖS oranının Papiller tip RHK grubuna göre daha düşük çıkmasına sebep olmuş olabilir.

Literatürde papiller tip 1 ve tip 2 RHK'lı olguları (12,13) ve Papiller RHK ile şeffaf hücreli RHK olgularını karşılaştıran birçok çalışma olmasına rağmen Papiller RHK ile diğer histolojik alttip RHK olgularını karşılaştıran çalışma sayısı oldukça azdır. Bununla birlikte şeffaf hücreli olmayan RHK olgularında açık NKC yapılan hastaların uzun dönem sağkalım sonuçları hakkındaki bilgiler net değildir.

Çalışmamızda sağkalımı belirleme açısından tek değişkenli analizlerde istatistiksel anlamlı olduğu görülen Fuhrmann derecesi ve MVI'nin çok değişkenli analizlerde ise anlamsız olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda birçok kısıtlayıcı etken bulunmaktadır. Çalışmanın retrospektif olması ve hasta sayısının göreceli olarak az olması bunların başında sayılabilir.

Sonuç olarak, Şeffaf hücreli RHK olmayan hastalarda histolojik alttip ne olursa olsun NKC ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bu histolojik alttiplerin her birinde NKC sonuçlarını değerlendirebilmek için prospektif ve daha geniş hasta popülasyonu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onayı: Alınmadı.

Hasta Onayı: Çalışmaya dahil edilen her hastadan yazılı onam alındı.

Konsept: Nurullah Hamidi

Dizayn: Sümer Baltacı, Yaşar Bedük

Veri Toplama veya İşleme: Evren Süer, Mehmet İlker Gökçe

Analiz veya Yorumlama: Yaşar Bedük

Literatür Arama: Nurullah Hamidi, Mehmet İlker Gökçe

Yazan: Nurullah Hamidi, Sümer Baltacı

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarların finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61:69-90.
2. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. J Urol 2006;176:2353-2358.
3. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. J Urol 2010;183:1309-1315.
4. Keegan KA, Schupp CW, Chamie K, et al. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. J Urol 2012;188:391-397.
5. Butler BP, Novick AC, Miller DP, et al. Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephron-sparing surgery. Urology 1995;45:34-40.
6. Lerner SE, Havkins CA, Blute ML, et al. Disease outcome in patients with low stage renal cell carcinoma treated with nephron sparing or radical surgery. J Urol 1996;155:1868-1873.
7. Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. J Urol 2004;171:2181-5, quiz 2435.
8. Novick AC, Derweesh I. Open partial nephrectomy for renal tumors: current status. BJU Int. 2005;95 Suppl 2:35-40.
9. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. Eur Urol 2010;58:398-406.
10. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histological subtypes of renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 2003;27:612-624.
11. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic value of histological subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. J Clin Oncol 2005;23:2763-2771.
12. Mejean A, Hopirtean V, Bazin JP, et al. Prognostic factors for the survival of patients with papillary renal cell carcinoma: meaning of histological typing and multifocality. J Urol 2003;170:764-767.
13. Waldert M, Haitel A, Marberger M, et al. Comparison of type I and II papillary renal cell carcinoma (RHK) and clear cell RHK. BJU Int 2008;102:1381-1384.