Patolojik T2 Evreli Renal Hücreli Karsinom Olgularında Tümör Boyutunun Onkolojik Sonuçlar Üzerine Etkisi

The Effect of Tumor Size on Oncologic Outcomes in Pathological T2 Stage Renal Cell Carcinoma Patients

Dr. Nurullah Hamidi¹, Dr. Evren Süer², Dr. İlker Gökçe², Dr. Yaşar Bedük², Dr. Sümer Baltacı²

¹Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: T2 evreli renal hücreli karsinom (RHK) olgularında açık radikal nefrektomi yapılan hastalarda onkolojik sonuçları ve bu hastalarda tümör boyutunun onkolojik sonuçlar üzerine etkisinin değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2000 ile Ocak 2014 tarihleri arasında RHK ön tanısı ile açık radikal nefrektomi yapılan ve tümör boyutu >7 cm olan olguların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Nihai patoloji sonucu RHK olan 236 olgu çalışmaya dahil edildi. Olgular tümör boyutuna göre (≤10 cm ve >10 cm) 2 gruba ayrıldı. Olguların demografik özellikleri, histolojik tümör alt tipi, tümör derecesi, nefrektomi sonrası sağkalım, lokal nüks ve metastaz verileri kaydedildi.

Bulgular: Hastaların tanı anında ortalama yaşı ve ortalama tümör boyutu sırasıyla 58±11,5 (28-80) ve 10,4±2,6 cm (7,1-20) idi. Çalışmaya alınan 236 olgunun 120 tanesinde tümör boyutu ≤10 cm iken (grup 1), 116'sında tümör boyutu >10 cm (grup 2) idi. Ortanca 36 (16-176) ay takip süresi sonunda hastalarda lokal rekürens oranı, uzak metastaz oranı, hastalığa özgü sağkalım oranı ve genel sağkalım oranı sırasıyla %19,4, %7,6, %82,6 ve %77,6 idi. Her iki grup karşılaştırıldığında; grup 1'deki hastaların istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek hastalığa özgü sağkalım oranı (%89'a %75, p=0,007) daha yüksek genel sağkalım oranı (%86'ya %81, p=0,001), daha düşük lokal nüks oranı (%13'e %25, p=0,023) ve daha düşük lokal metastaz oranlarına (%5'e %12, p=0,01) sahip olduğu belirlendi.

Sonuç: Tümör boyutu 10 cm'den büyük olan olgularda hastalığa özgü sağkalım ve genel sağkalım oranının daha düşük olduğu, lokal rekürens ve uzak metastaz oranlarının daha yüksek olduğu izlendi. Bu nedenle bu hastalar nefrektomi sonrası dönemde daha dikkatli takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Renal hücreli kanser, sağkalım, tümör boyutu

Abstract

Objective: To evaluate the oncologic outcomes in T2 stage renal cell carcinoma (RCC) patients who underwent open radical nephrectomy and the effect of patient's tumor size on the oncologic outcomes.

Materials and Methods: Data of patients who underwent open radical nephrectomy due to pre-diagnostic RCC between January 2010 and January 2014 and had the tumor size >7 cm were retrospectively evaluated. Two hundred thirty six patients with final pathologic diagnosis of RCC were included in the study. Patients were divided into two groups according to their tumor sizes (≤10 cm and >10 cm). The data of demographics, histological tumor subtype, tumor grade, survival after nephrectomy, local recurrence and metastasis were recorded.

Results: Mean age and mean tumor size of patients at diagnosis were 58±11.5 years (28-80) and 10.4±2.6 cm (7.1-20), respectively. Out of 236 patients included in the study tumor size were ≤10 cm (group 1) in 120 patients and >10 cm (group 2) in 116 patients. After median 36 (16-176) months follow up time, local recurrence, distant metastasis, disease specific survival and overall survival rates of the patients were 19.4%, 7.6%, 82.6% and 77.6%, respectively. When the two groups were compared; patients in group 1 were determined to have significantly higher disease specific survival (89% vs. 75%, p=0.007), higher overall survival rate (86% vs. 81%, p=0.001), lower local recurrence rate (13% vs. 25%, p=0.023) and lower local distant metastasis rates (5% vs. 12%, p=0.01).

Conclusion: In patients whose tumor sizes are larger than 10 cm, lower disease specific survival and overall survival, higher local recurrence and distant metastasis rates were observed. Therefore, those patients should be followed more carefully after nephrectomy.

Keywords: Renal cell carcinoma, survival, tumor size

Giriş

Renal hücreli kanser (RHK) tüm kanserlerin %2-3'ünü oluşturmaktadır, ürolojik tümörler arasında en sık görülen 3. kanser türüdür. Özellikle 6. ve 7. dekatta ve erkeklerde daha sık izlenmektedir (1,2). Tümörün etiolojisinde altta yatan neden olarak sigara kullanımı, obezite ve hipertansiyon gibi faktörler suçlanmaktadır (2). Hastaların yaklaşık yarısı asemptomatiktir ve RHK hastalarının çoğunda tanı başka nedenlerle yapılan radyolojik tetkikler sırasında kitle henüz küçük boyutta iken konur (3).

RHK'lerde birçok prognostik faktör tanımlanmış olsa da en yaygın kullanılanı şüphesiz ki tümör boyutu, tümörün lokal yayılımı, Gerota fasyasına invazyon gibi anatomik faktörlerdir. Avrupa Üroloji Derneği böbrek tümörleri kılavuzunda RHK hastalarında tümör-nod-metastaz (TNM), Fuhrman tümör derecesi ve RHK histolojik alt tipinin önemli prognostik faktör olduğu ve her hastada bu faktörlerin göz önünde tutulması şiddetle önerilmektedir (4). Önceki çalışmalarda hastalığa özgü sağkalım (HÖS) oranlarının tümör evresi arttıkça azaldığı (T1 evreli tümör referans olarak alındığında; HÖS oranı T2 evre hastada 2,7 kat, T3 evreli hastada 5,2 kat, T4 evreli hastada ise 16,8 kat daha düşük) raporlanmıştır (5).

Bu çalışmada T2 evreli böbrek tümörüne sahip hastaların onkolojik sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca çalışmada tümör boyutunu ≤ 10 ve >10 cm olarak iki gruba ayırıp onkolojik sonuçlar açısından karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2000 ile Ocak 2014 tarihleri arasında RHK ön tanısı ile açık radikal nefrektomi yapılan ve tümör boyutu >7 cm olan olguların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Nihai patoloji sonucu RHK olan ve açık radikal nefrektomi yapılan 236 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların demografik özellikleri, tümör evresi, histolojik tümör alt tipi, tümör derecesi ve cerrahi sonrası sağkalım oranları, rekürens ve metastaz verileri kaydedildi. Tümör dereceleri ise Fuhrman sistemine göre belirlendi. Rutin serum ve idrar tahlilleri sonrasında tüm olgulara evreleme amacıyla aksiyel planda kontrastlı bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme yapıldı. Olgular tümör boyutuna göre ≤ 10 cm ve >10 cm olmak üzere 2 gruba ayrıldı ve her iki grup onkolojik sonuçlar açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Tüm karşılaştırmalar için ki-kare ve Fisher exact testleri kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Hastaların tanı anında ortalama yaşı $58 \pm 11,5$ yıl (28-80), ortalama tümör boyutu $10,4 \pm 2,6$ cm (7,1-20) olguların 154'ü (%65,2) erkek, 82'si (%34,8) kadın cinsiyette idi. Olguların 104'ünde (%44,1) renal kitle sol tarafta, 130'unda (%55,1) sağ tarafta, 2'sinde (%0,2) ise farklı zamanlarda ortaya çıkan her iki tarafta da kitle vardı. Olguların 193'ünde şeffaf hücreli, 33'ünde papiller hücreli, 8'inde kromofob hücreli RHK izlenirken, 2 hastada ise sınıflandırılmayan histolojik alt tip RHK olduğu izlendi.

Ortanca 36 (16-176) ay takip süresi sonunda hastalarda lokal rekürens oranı %19,4, uzak metastaz oranı %7,6, HÖS %82,6 ve genel sağkalım oranı (GS) %77,6 idi. Uzak metastazlar; 11 hastada akciğere, 4 hastada kemiğe, 2 hastada karaciğere ve bir hastada kolona olmuştur. Genel özellikler ve grupların karşılaştırılması Tablo 1'de ayrıntılı olarak gösterildi. Olgular tümör boyutuna göre ≤ 10 cm (grup 1=120 hasta) ve >10 cm (grup 2=116 hasta) olmak üzere 2 gruba ayrılıp karşılaştırıldığında; grup 1'deki hastaların istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek HÖS oranı (%89'a %75, $p=0,007$) daha yüksek GS oranı (%86'a %81, $p=0,001$), daha düşük lokal rekürens oranı (%13'e %25, $p=0,023$) ve daha düşük metastaz oranlarına (%5'e %12, $p=0,01$) sahip olduğu izlenmiştir.

Tartışma

Böbrek tümör evrelemesinde TNM sınıflaması kullanılmaktadır. Bu evrelemeye göre T1 ve T2 evreler sadece tümör boyutuna göre sınıflandırılmaktadır. İlk TNM sınıflaması 1987 yılında yapılmıştır ve bu sınıflamada T1 ve T2 evreyi ayırmada tümör boyutu için eşik değer olarak 2,5 cm kabul edilmiştir (6). Yıllar içinde geniş hasta sayılı serilerdeki verilere göre TNM evreleme sisteminde tümör boyutu eşik değerleri için çeşitli değişiklikler yapılmıştır. Güncel olarak 2009 yılında yenilenen TNM sınıflaması kullanılmaktadır ve buna göre T1-T2 evreyi ayırmak için 7 cm değeri kullanılırken, T2a ve T2b alt evrelerini ayırmak için bu eşik

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve onkolojik sonuçları

Özellik	Tüm hastalar (n=236)	Grup 1 (n=120)	Grup 2 (n=116)	p
Yaş, ortalama $\pm$ standart sapma	$58 \pm 11,5$	$58,2 \pm 11,7$	$57,6 \pm 11,3$	0,09
Erkek cinsiyet, %	65,2	60,8	71,3	0,2
Tümör boyutu (cm), ortalama $\pm$ standart sapma	$10,4 \pm 2,6$	$8,7 \pm 0,6$	$12,5 \pm 2,5$	*0,001
Histolojik alt tip				
Şeffaf hücreli, %	193 (%81,8)	96 (%80)	97 (%83,6)	
Papiller, %	33 (%13,9)	19 (%15,8)	14 (%12,1)	
Kromofob, %	8 (%3,4)	3 (%2,5)	5 (%4,3)	
Diğer, %	2 (%0,9)	2 (%1,6)	0	
Tümör derecesi (n)				0,08
Grade 1-2	83 (%35,1)	46 (%38,3)	37 (%31,8)	
Grade 3-4	153 (%64,9)	74 (%61,7)	79 (%68,2)	
Hastalığa özgü sağkalım oranı	%82,6	%89,2	%75	*0,007
Genel sağkalım oranı	%77,6	%86,6	%68,1	*0,001
Lokal rekürens oranı (n)	46 (%19,4)	16 (%13,3)	30 (%25,8)	*0,023
Uzak metastaz oranı (n)	18 (%7,6)	7 (%5,8)	11 (%12)	*0,01

değer 10 cm'dir (7). Bu eşik değerlerin doğruluğu bazı yazarlarca tartışılmaktadır. Örneğin Klatte ve ark. (8) T2 evreli böbrek tümörleri için eşik değerini ideal olarak 11 cm olması gerektiğini 2007 yılında raporlamıştır. Bu çalışmaya göre tümör boyutu ≤ 11 cm olan hastalarda >11 cm olanlara göre daha uzun HÖS olduğu vurgulanmıştır. Biz bu çalışmada kendi verilerimizle T2 evreli hastalarda eşik değeri 10 cm olarak alarak hastaların sağkalım oranlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Tümör boyutu arttıkça HÖS oranlarının azaldığı bilinmektedir. Keegan ve ark. (5) 17605 hastanın değerlendirildiği geniş seride tümör evresi ve derecesinin HÖS üzerine olan etkilerini değerlendirilmiştir. Bu geniş seride T1 evre referans olarak alındığında T2 evreli bir hastanın HÖS'ün 2,7 kat daha düşük olduğu sonucu çıkarılmıştır. Yıllardır tartışılan konu ise T2 alt evreleri ayırmada kullanılacak eşik değerini onkolojik sonuçları etkileyip etkilemediği sorusudur. Yüksek hasta sayısına (5122) sahip Alman üroonkoloji grubunun yayınladığı bir çalışmada patolojik evreye göre T2 evreye sahip hastalar T2a ve T2b olmak üzere iki grup halinde karşılaştırılmış (9). Beş yıllık HÖS oranları T2a evreli hastalarda %79 iken, T2b evreli hastalarda %74,1 olarak saptanmış. Yüzde 5'lik bir fark olmasına karşın bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p=0,38$) raporlanmıştır. Buna karşılık, Novara ve ark. (10) yaptığı çok merkezli yüksek hasta sayısına sahip çalışmada 5339 hasta evrelere göre gruplandırılıp HÖS açısından karşılaştırılmış ve çalışmanın sonucuna göre T2a ve T2b evreli hastalarda 5 yıllık HÖS oranları sırasıyla %85,4 ile %70 olarak raporlanmıştır. Ayrıca aynı çalışmada hastalığa özgü mortaliteyi etkileyen çok değişkenli analizde evrenin T2a olmasının mortaliteyi (T1a evresi referans olarak alındığında) 3,6 kat ($p=0,001$), T2b olmasının ise 7,2 kat ($p<0,001$) arttırdığı raporlanmıştır. Diğer güncel çalışmada 4963 hastanın verileri incelenmiş ve ortanca 48 aylık takip süresi sonunda T2a evreli hastalarda 5 yıllık HÖS oranı %86,2 iken, bu oran T2b evreli hastalarda %80,7 idi ($p<0,001$) (11). Çalışmamızda benzer olarak T2a evreli hastalarda T2b evreli hastalara göre daha yüksek HÖS oranları (%89'a karşı %75, $p=0,007$) izlendi.

Ayrıca bu çalışmada kitle boyutunun tümör nüksü ile ilişkisi incelendi ve çalışmamızda T2a evreli hastaların daha düşük lokal nüks oranına (%13,3'e karşı %25,8) sahip olduğu belirlendi. Daha önce yayınlanan çalışmada 4 cm'nin altındaki renal kitlelere sahip hastaların 4 cm'nin üzerinde renal kitlelere sahip hastalara göre lokal nüks oranlarının daha düşük, sağkalım oranlarının ise daha yüksek olduğu bildirilmiştir (her iki karşılaştırma için $p=0,001$) (12). Diğer çalışmada da 7 cm'den daha büyük renal kitleye sahip hastalarda 7 cm'den daha küçük hastalara göre lokal nüks oranlarının daha fazla olduğu bildirilmiştir (%44'e karşı %14,6, $p=0,029$) (13).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın düşük hasta sayısına sahip olması ve retrospektif dizaynda olması başlıca kısıtlayıcı faktörlerdir. Ayrıca hastaların perioperatif komplikasyon ve morbidite ile ilgili verilerine ulaşamamıştır. Ayrıca çalışmadaki tüm olgulara açık radikal nefrektomi uygulanmıştır. Bu nedenle farklı nefrektomi tekniklerinin karşılaştırması yapılamamıştır.

Sonuç

Evre 2 RHK olgularında tümör boyutunun >10 cm'den büyük olduğu hastalarda HÖS oranının daha düşük olduğu, lokal rekürens ve uzak metastaz oranlarının daha yüksek olduğu izlendi. Bu nedenle büyük renal kitleye sahip olgularda nefrektomi sonrası

hastaları lokal rekürens ve metastaz açısından daha dikkatli takip etmek gerekir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif çalışmadır, Hasta Onayı: Retrospektif çalışma olduğundan hasta onamı alınmamıştır. Kontrol için gelen ve yüz yüze görüşülen tüm hastalardan yazılı onam alınmıştır. Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Yaşar Bedük, Sümer Baltacı, Konsept: Evren Süer, Dizayn: İlker Gökçe, Veri Toplama veya İşleme: Nurullah Hamidi, Analiz veya Yorumlama: İlker Gökçe, Sümer Baltacı, Literatür Arama: Evren Süer, Yazan: Nurullah Hamidi.

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

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Rendon RA, Kapoor A, Breau R, et al. Surgical management of renal cell carcinoma: Canadian Kidney Cancer Forum Consensus. *Can Urol Assoc J* 2014;8:398-412.
2. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol* 2006;176:2353-2358.
3. Klatte T, Patard JJ, de Martino M, et al. Tumor size does not predict risk of metastatic disease or prognosis of small renal cell carcinomas. *J Urol* 2008;179:1719-1726.
4. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol* 2015;67:913-924.
5. Keegan KA, Schupp CW, Chaime K, et al. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *J Urol* 2012;188:391-397.
6. Sobin LH. TNM classification of malignant tumors. In: Sobin LH, Hermanek P, editor. *UICC International Union Against Cancer*. 1th ed. Springer: Berlin, Germany; 1987. p. 256-278.
7. Sobin LH. TNM classification of malignant tumors. In: Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C, editors. *UICC International Union Against Cancer*. 7th ed. Wiley-Blackwell, Malden: USA; 2009. p. 235-255.
8. Klatte T, Patard JJ, Goel RH, et al. Prognostic impact of tumor size on pT2 renal cell carcinoma: an international multicenter experience. *J Urol* 2007;178:35-40.
9. Waalkes S, Becker F, Schrader AJ, et al. Is there a need to further subclassify pT2 renal cell cancers as implemented by the revised 7th TNM version? *Eur Urol* 2011;59:258-263.
10. Novara G, Ficarra V, Antonelli A, et al. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? *Eur Urol* 2010;58:588-595.
11. Bianchi M, Becker A, Trinh QD, et al. An analysis of patients with T2 renal cell carcinoma(RCC) according to tumour size: a population-based analysis. *BJU Int* 2013;111:1184-1190.
12. Hafez KS, Fergany AF, Novick AC. Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging. *J Urol* 1999;162:1930-1933.
13. Yoo C, Song C, Hong JH, et al. Prognostic significance of perinephric fat infiltration and tumor size in renal cell carcinoma. *J Urol* 2008;180:486-491.