

RENAL ADENOKARSİNOM PROGNOZUNDA HİSTOPATOLOJİK İNCELEMENİN DEĞERİ

THE VALUE OF HISTOPATHOLOGIC EXAMINATION IN THE PROGNOSIS OF RENAL ADENOCARCINOMA

İNCİ, O., EROL H., KAYA, E., ŞEKER, V., KUTLU, K., HÜSEYİN, İ.

T.Ü.Tıp Fakültesi Üroloji ve Patoloji Anabilim Dalları

ÖZET

Renal adenokarsinom histopatolojik olarak yaklaşık 100 yıldır tanımlanmasına karşın üroonkolojik açıdan halen ciddi bir sorun oluşturmaktadır.

Seyir ve prognozunu önceden tahmin etmenin zorluğu nedeniyle, bu açıdan çeşitli parametreler ile çok yönlü olarak değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada, son üç yıl içinde anabilim dalımızda tedavi gören renal adenokarsinomlu olguların histopatolojisi (hücre tipi, paterni, grad, evre ve tümörün kitle büyüklüğü), seyir ve prognoz açısından değerlendirildi.

Sonuçta, evrelemenin prognostik açıdan daha değerli olduğu görüldü.

SUMMARY

Although renal adenocarcinoma has been defined histopathologically nearly for 100 years, it is still a serious uro-oncologic problem.

Due to the difficulty in the anticipation of its progression and prognosis, it has been evaluated in respects of various parameters.

In this study, the histopathological features (stage, grade, growth pattern, cell type and tumor size) of the renal adenocarcinoma cases who were treated at our department in the last three years were evaluated in regards of progress and prognosis.

As conclusion, we found stage to have more prognostic significance.

GİRİŞ

Renal adenokarsinom, ürolojik maligniteler arasında prostat ve mesane kansinomundan sonra 3. sıradadır (19). Olguların yaklaşık 1/3 ü metastaz ile başvurur (3,9) ve lokalize olanlarda da radikal nefrektomi sonrası % 30-50 metastaz gelişir (7). Patolojinin seyrini önceden tahmin etmedeki güçlük sorunun ciddiyetini arttırmaktadır (6,17).

Araştırmacılar, gerek tedavinin yarar ve endikasyonunu tayin edebilmek ve gerekse seyrini önceden tahmin edebilmek için bir çok parametreyi, sürvi yönünden değerlendirmişlerdir. Yapılan çalışmaların çeşitliliği ve bir standarttan yoksun olmaları nedeniyle elde edilen sonuçlarda da birbirinden oldukça farklı iddialar bulunmaktadır.

Biz bu çalışmamızda hem literatürdeki çok çeşitliliği incelemeyi ve sentez etmeyi hem de kendi olgularımız ile bir kıyaslama yapmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Üroloji Anabilim Dalı'nda renal adenokarsinom nedeniyle opere edilen 16 hastaya ait parafin blok ve preparatlar hücre tipi, büyüme paterni, nükleer grade yönünden yeniden aynı kişi tarafından incelendi. Dosyalar gözden geçirildi. Makroskopik olarak tümörün yeri, büyüklüğü, mutibilitesi, ven, lenf nodu ve kapsül tutulumu dikkate alındı. Robson Churchill ve Anderson'a göre evreleme, Fuhrman'a göre gradeleme ve Petkoviç'e göre de büyüklük değerlendirmesi yapıldı.

3-6 ayda bir kontrole gelen hastalar rutin ve gerek görülürde ileri tetkik ile metastaz yönünden araştırıldılar.

BULGULAR

Olgularımızdan 10'u kadın, 6'sı erkek olup, yaşları 28-73 arasındadır. Bütün olgularımıza radikal nefrektomi uygulandı. Bir olgudaki primer çift tümör (Mesane değişici epitel hücreli karsinomu: 1303/91/ 15. günde transüretral rezeke edildi.

14 hastaya, günlük 60 mg Tamoxifen başlanarak doz giderek azaltıldı. 2 olgumuza Interferon-A uygulandı.

Makroskopik olarak, 3 olguda böbrek tamamen tutulmuştu. 15 olguda kapsül invazyonu, 3 olguda multiple odaklar, 9 olguda vena cava tutu-

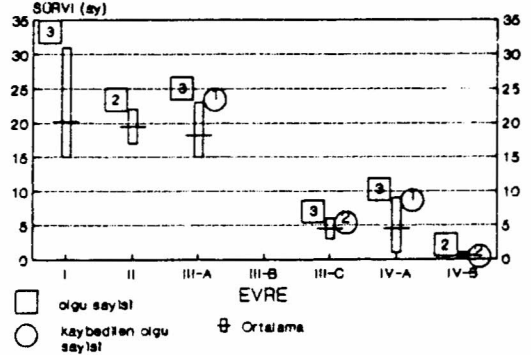
lumu ve 7 olguda lenf nodu tutulumu saptandı.

En uzun sağkalım, evre I, grade I, tübüler pattern gösteren, granüler hücreli tümörü olan 39 yaşında bir kadın hastaya aittir. En kısa sürede kaybedilen olgu ise evre IV-B, grade IV, sarkomatoid patternli, spindle hücreli tümörü bulunan 70 yaşında bir kadındır.

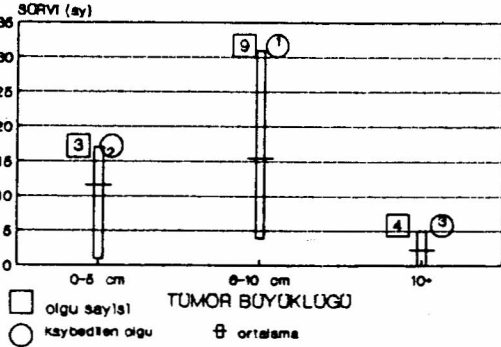
Takip süremiz ortalama 11.5 aydır.

Sürvi ile ilişkisini arştırdığımız parametrelerden hücre tipi, nükleer grade, büyüme paterni, tümör büyüklüğü ve tümör evresi ile ilgili bulgularımızı grafikler üzerinde özetlersek:

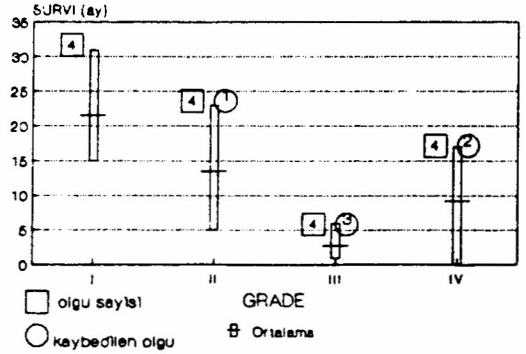
EVRE



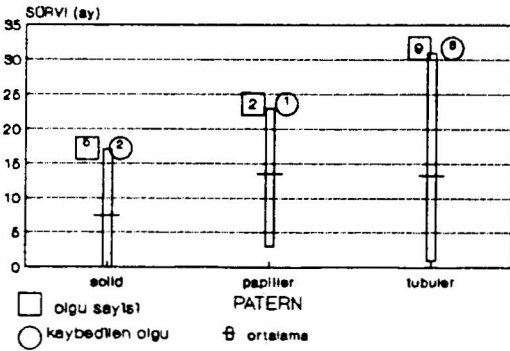
TUMÖR BÜYÜKLÜĞÜ



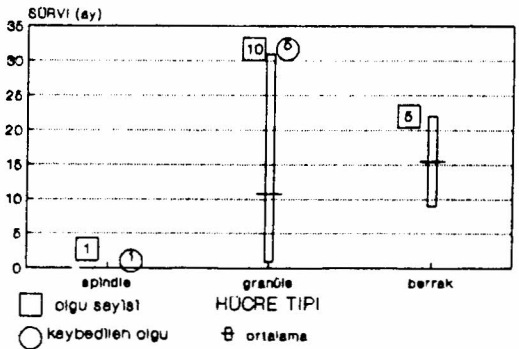
GRADE



PATERN



HÜCRE TIPI



TARTIŞMA

Renal adenokarsinom sürvisinin önceden tahmini için yapılan çalışmaların çoğunda ortak sonuç en tutarlı parametrenin evreleme olduğudur (2). Ancak, aynı evre içinde de seyrin çok farklı olabilmesi başka faktörlerde de anlam aranmasına yol açmıştır (12,20). Bunlar arasında en sık, hücre tipi, nükleer grade, büyüme paterni, tümör büyüklüğü yer almaktadır.

Farklı sınıflamalar ve parametrelerin tariflerindeki belirsizlik nedeniyle ortaya çıkan çelişkili sonuçlar, bu faktörlerin güvenilirliklerini azaltmaktadır (10,12).

Renal adenokarsinom histopatolojisinde en sık bahsedilen hücre tipleri :Berrak hücre % 25-58, Granüler (koyu hücre % 12-16, Spindel (sakomatoid) hücre % 14 dir, % 26-49 oranında da mikst hücre görülmektedir (2,13). Ayrıca dev hücre, stratifiye ve onkositik hücre de tarif edilmiştir (12,13).

Çoğu araştırmacı, berrak ve granüler hücre tipinin prognostik bir değeri olmadığını, ancak sarkomatoid hücrelerin kötü bir prognoza işaret ettiğini söylemiştir (6,13,16,20).

Diğer parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde, grade yükseldikçe hem heterojenite hem de grnüler hücre yüzdesi belirgin artış göstermektedir (7,13). Evre yükselmesi de saf berrak hücre ve granüler hücre oranını azaltırken, spindel ve mikst hücre oranını arttırmaktadır(7).

Bizim sarkomatoid hücreli tümör saptanan tek olgumuz postop erken dönemde kaybedildi. Berrak hücre-granüler hücre arasındaki ortalama fark anlamlı bulunmamakla beraber, kaybedilen tüm diğer olguların, granüler hücreli tümörlerde görülmesi, istatistiksel anlam taşımaya da ,berrak hücrenin prognozda daha az olumsuz etkisi olduğu şeklinde yorumlandı.

Fuhrman, renal adenokarsinomu nükleer farklılaşmasına göre 4 grade ayırmıştır (4). Grade evreleme ile yakın bir ilişki içindedir. Fakat, bağımsız olarak da, özellikle evre I olmak üzere (14) aynı evre içindeki sürvi farklılıklarının değerlendirilmesinde de istatistiksel geçerliliğini korumaktadır (9,13,20).

Kimi araştırmacılar, grade arttıkça metastaz şansının da arttığını ve bu olumsuz sürvide evre ya da hücre tipinin önemini yitirdiğini iddia etmişlerdir(5,6). Gradeler arasında mikroskopik kriterlerdeki yakınlık ve ayırd etmedeki güçlük dolayısıyla, bazı araştırmacılar, daha pratik olan, yüksek ve düşük grade şeklindeki sınıflamayı önermişlerdir (12) ve aralarındaki farkı anlamlı olarak değerlendirmişlerdir (14).

Biz kendi olgularımızda, grade I ve II ile

grade III arasında 10 aya yakın belirgin bir farklılık söz konusu iken grade IV iki olgumuzda biri kaybedilmiş olmakla beraber sürvinin 15 ay üzerinde olması bu gradedeki sürvi ortalamasını grade II ortalamasına yaklaştırmıştır. Bu olgularda evrenin, I ve III-a olması, evrelemeyi grade-den daha prognostik bir faktör olarak değerlendirmemize neden olmuştur.

Patern olarak sıklık sırasıyla, solid % 84, papiller % 8, spindel % 8 (13) yanısıra tubüler, kistik, trabeküler, glandüler, asiner, alveoler ve medüller gibi terimler de kullanılmaktadır (3).

Medeinos ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada papiller yapı porgnozu olumsuz etkilemektedir, hatta bu yönüyle spindel paternden fazla farklı bulamamıştır (13). Ancak papillerin iyi bir prognoz taşıdığı ve aksine solid paternin kötü prognoz gösterdiği de bir çok araştırmacı tarafından bildirilmektedir (3,7,13,16). Spindel paternin kötü prognoz gösterdiği konusunda bir çelişkiye rastlanmamaktadır (12,13).

Diğer parametreler ile birlikte değerlendirildiğinde, papiller yapının % 85 evre I, grade I tümörlerde görüldüğü, grade yükseldikçe solid ve mikst yapının hakimiyet kazandığını söylemektedir (7).

Bizim olgularımızda ise patern açısından solid tümörlerde sürvi ortalaması papiller ve tubülerden 6 ay kadar düşük olmakla beraber, en az-en çok değerler ve kaybedilen olgular dikkate alındığında fark anlamlı değildi.

Tümör büyüklüğü ile prognoz arasındaki ilişki indirektir (1). Tümör büyüklüğü ile malignitesi arasında, ancak 3 cm altında olumlu ve 12 cm üzerinde olumsuz bir ilişki bildirildiyse de (9), çok küçük tümörlerin dahi metastaz yapabileceğini bildiren yayınlar da vardır (3,13).

Tümör büyüklüğü ile evre arasındaki ilişki de net değildir. Oranı gittikçe azalmakla birlikte evre IV de bile % 20 oranında 5 cm den küçük tümör bildirilmektedir. Evre I de bu oran % 67 dir (2,13). Reis ve arkadaşları ise çalışmalarında, 10 cm ve üzerindeki tümörlerde histopatolojik olarak sarkomatoid hücrelerin daha hakim olduklarını bildirmektedir.er (12).

Bu konudaki bir diğer görüş, tümör büyüklüğünün ve semptomları, büyüme hızına bağlı olduğu ve yavaş büyüyen daha benign karakterli tümörlerin daha geç semptom vererek daha büyük boyutlara ulaşabileceğidir(2).

Kendi olgularımızın değerlendirilmesinde çarpıcıdır ki 15 cm ile en büyük olan tümörümüz, 31 ay ile en uzun süre takip ettiğimiz olgu, 3 cm ile en küçük tümörümüz ise 1 ay içinde metastaz ile kaybettiğimiz olgumuzdur. Bu olgulardan ilki evre I, grade I iken diğeri evre IV-A, grade III

tür. Ayrıca 15 cm'lik tümör kitlesinin çoğunluğu- nu oluşturan nekrozun, immün stimulan etkisi ve 3 cm'lik tümörümüzün, birden çok odaklı oluşu- nun da bu ilginç sonuçta rolü olduğu kanısındayız.

Prognozun en iyi tahmini cerrahi ve histopatolojik evreleme ile yapılabilir (8) Diğer parametreler genellikle evrenin bir yansımasıdır ve tek başına en anlamlı parametre evrelemedir (2). Değişik çalışmalardan derlenen, evrelere göre 5 yıllık sürviler en az, en çok ve ortalama değerler olmak üzere tablo I'de gösterilmiştir(2,4,7,8,9).

Tablo I

5 YILLIK SÜRÜVİ

EVRE	EN AZ	EN ÇOK	ORTALAMA
I	56	88	77
II	20	70	59
III	10	51	36
IV	2.3	8	5

Robsonun evrelemesine göre prognozu değerlendiren araştırmacılar, bazı çalışmalarda evreler arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır (5,13,17). Buna sebep bazı evrelerde veka sayısının az olmasının yanı sıra bu evrelemenin en fazla eleştirildiği, venöz tutulma ve nodal tutulmanın aynı evrede (III) ve renal ven tutulması ile caval ven tutulmasının da aynı evrenin aynı maddesinde (III-) değerlendirilmesidir.

Robson, nodal ve venöz tutulma arasında fark bulamamışsa da bu günkü yaygın görüş, nodal tutulmanın anlamlı derecede kötü prognoz işareti olduğu (4,8,17) oysa renal ven tutulmasının anlamlı sürvi düşüşüne neden olmadığını (2), sadece yüksek gradelerde sürviyi olumsuz etkilediği (13) ya da perinefritik tutulma kadar etkilediği (17) şeklindedir.

Ancak bu yaygın görüşün aksine, Giuliani ve arkadaşları, retroperitoneal lenf nod diseksiyonunun yarar ve gerekliliğini savunan çalışmalarında, nodal tutulmanın, yeterince geniş bir nod diseksiyonu uygulandığında, perinefritik yağ dokusu tutulmasına eş bir prognoza sahip olduğu sonucuna varmışlardır. Aynı çalışmada, ister ana renal ven, ister caval venin tutulması olsun, venöz tutulmanın ileri derecede kötü bir prognoza işaret ettiği hatta tek başına venöz tutulmanın uzak metastaz ile istatistiksel olarak pek farklı olmadığı görüşü de iddia edilmiştir. Kearney ve arkadaşları da aynı şekilde vena cava trombüsünü uzak metastaza eş bir olumsuzluk işareti olarak değerlendirmektedirler (6).

Biz de kendi olgularımızın sürvilerini en belirgin etkileyen parametrenin evrelemeye olduğunu gözledik. Grafikten de anlaşılacağı gibi, evre I, II ve III-a arasında ortalama sürvi olarak bir fark bulamadık. Salt nodal tutulmaya (III-b) rastlayamamakla beraber, hem venöz hem de nodal tutulma saptanan 3 olgumuzda saptanan sağ kalım süresindeki belirgin düşmeyi, nodal tutulmanın prognozu olumsuz etkilediği ve venöz tutulmanın tek başına bir olumsuzluk işareti olmadığını şeklinde, literatürdeki yaygın görüşe paralel olarak değerlendirdik.

KAYNAKLAR

1. Bassil, B., Dosoretz, D.E., Prout, G.R.: Validation of the tumor, nodes and metastasis classification of renal cell carcinoma. *J.Urol.*, 134:450, 1985.
2. Boileau, M.A.: Cancer of the kidney: Overview. In: *Genitourinary tumors* Edited by D.E. Johnson and M.A. Boileau. New York, Grune & Stratton, Inc., ch:28, pp. 293, 1982.
3. Curry, N.S., Schabel, S.I., Betsill, W.L.: Small renal neoplasms: Diagnostic imaging, pathologic features and clinical course. *Radiology*, 158:113, 1986.
4. Farrow, G.M.: Diseases of the kidney. In: *Urological Pathology* Edited by V.M. Murphy. Philadelphia: V.B. Saunders Co., ch:8, pp: 409, 1989.
5. Fuschler, H.A., Guice, S.L., Brannan, J., Ochsner, M.G., Sangisetty, K.V., Beckman, E.N., Barnes, C.A.: Renal cell carcinoma: The Ochsner Medical Institution experience (1945-1978). *J.Urol.*, 130: 445, 1983.
6. Giuliani, L., Giberti, C., Martorana, G., Rovida, S.: Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: Long-term results and prognostic factors. *J.UROL.*, 143:468, 1990.
7. Golimbu, M., Joshi, P., Sperber, A., Tessler, A., Al-askari, S., Morales, P.: Renal cell carcinoma: Survival and prognostic factors. *Urology*, 27:291, 1986.
8. Johnson, D.E., Swanson, D.A., Eschenbach, A.C.: Tumors of the genitourinary tract. In: *Smith's General Urology*. Edited by E.A. Tanagho, J.W. McAninch. Connecticut: Appleton & Lange Co., ch:2, PP.330, 1988.
9. Kashgarian, M., Rosat, J.: Urinary tract. In: *Ackerman's Surgical Pathology*. Edited by J. Rosai. St. Louis: the C.V. Mosby Co., Vol. 1, Ch: 17, pp: 819, 1989.
10. Kenney, W.G., Thomas, G.H., Jane, H., Paula, R.L.S.: Prognostic significance of nuclear sizing in renal cell carcinoma. *Urology*, 24: 122, 1984.
11. Libertino, J.A., Zinman, L., Watkins, E.: Long-term results of resection of renal cell cancer with extension into inferior vena cava. *J.Urol.*, 137:21, 1987.
12. Mario, R., Victor, F.: Renal carcinoma: Reevaluation of prognostic factors. *Cancer*, 61:1192, 1988.
13. Medeiros, L.J., Gelb, A.B., Jeiss, L.M.: Renal cell carcinoma: Prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases. *Cancer*, 61: 1639, 1988.
14. Neves, R.J., Zincke, H., Taylor, J.F.: Metastatic renal cell cancer and radical nephrectomy: Identification of prognostic factors and patient survival. *J.Urol.*, 139:1173, 1988.
15. Rainwater, L.M., Hosaka, Y., Farrow, G.M., Lieber, M.M.: Well differentiated clear cell renal carcinoma:

- Significance of nuclear deoxyribonucleic acid patterns studied by flow cytometry. *J.Urol.*, 137:15,1987.
16. Schecter,D.J., Silverman,M.L. : Papillary adenocarcinoma of the kidney: An analysis of 35 cases:Does histopathology influence prognosis? (Abstr.). *Lab.Invest.*,52: 58 A,1985.
17. Suminovitch,J.M.P.,Montie,J.E., Strafon,R.A.: Prognostic indicators in renal adenocarcinoma, *J.Urol.*, 130:20,1983.
18. SoganiI, P.C., Herr,H.J., Bains,M.S., Whitmore, W.F.: Renal cell carcinoma extending into inferior vena cava. *J.Urol.*, 130:660, 1983.
- 19.Someren, A.:Kidney and urinary passage. In: Practical Surgucal Pathology. Edited by Z.Karcioglu, A.Someren. Massachusetts, Toronto, Lexicon, Collamore press, D.C.Heathand Company.ch:11,pp:340,1985.
- 20.Theil,K.S.,Schinella,R.A., Golimbu,M., Waisman, J.: Predictors of survival in renal tubular adenocarcinoma (Abstr.)*Lab.Invest.*,52:67A, 1985.