RENAL HÜCRELİ KANSERLERDE TÜMÖR ÇAPI VE PROGNOZ

TUMOR SIZE AND PROGNOSIS IN RENAL CELL CARCINOMA

GİRGİN C.*, TARHAN H., ATABAY H., SEZER A., BÖLÜKBAŞI A., ŞENGÜL F., GÜREL G.

ÖZET

Kliniğimizde tedavi gören 62 renal hücreli kanser (RHK) olgusunun evre ve tümör çaplarına göre sağkalım oranlarını değerlendirdik. Tümör çapı 5cm. altında olan olgular ile tümör çapı 7.5cm.'nin üzerinde olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım oranları farklılığı mevcuttu ($p<0.05$). Ayrıca T2 ve T3 evrelerinin herbirinde tümör çapının artmasına paralel olarak yaşam oranlarında düşüş mevcuttu ve her iki evrede de 5cm. altındaki tümörler ile 7.5cm. üzerindeki tümörlerin sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar mevcuttu ($p<0.05$). Tümör çapının RHK olgularının prognozunu belirlemede tümör evresi, derecesi ve nodal tutulumla kombine edildiğinde ek bir prognostik faktör olabileceğine inanıyoruz.

ABSTRACT

We evaluated survival rates of 62 cases of renal cell carcinoma (RCC) according to tumor size and stage, treated in our department. There was statistically significant difference between survival rates of patient with tumors under 5cm. in diameter and cases with tumors over 7.5cm. in diameter ($p<0.05$). Also in stages T2 and T3 survival rates decreased in each stage as the tumor size increased and there was statistically significant difference in survival rates between tumor size under 5cm. and over 7.5cm. in each stage ($p<0.05$). We believe that tumor size might be an additonal prognostic factor in RCC patients to determine the survival rates when combined with tumor stage, grade and nodal involvement.

ANAHTAR KELİMELER: Renal hücreli kanser, tümör çapı, prognoz, sağkalım

KEY WORDS: Words: Renal cell carcinoma, tumor size, prognosis, survival

*İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği

GİRİŞ

Böbrek tümörlerinin %86'sını oluşturan renal hücreli kanser (RHK) olgularında tedavi sonrası prognoz tayininde birçok faktör etkili olmaktadır. Çeşitli araştırmacılar renal hücreli karsinom olgularında yaşam süresi ile patolojik evre ve morfolojik özellikler arasında korelasyon göstermişlerdir. Böbrek tümörleri için kullanılan TNM veya ROBSON sınıflamasından hangisi kullanılırsa kullanılsın birçok çalışmada patolojik evrelemenin yaşam süresine olan etkisi gösterilmiştir.[1,2,3,4] Evrelendirmenin yanı sıra, nükleer grade, histolojik yapı, tümör çapı, hücre tipi, DNA hacmi ve nükleer morfolojinin de değişik oranlarda yaşam süresine etkisi rapor edilmiştir.[5,6,7,8] Bunlara ilaveten hastanın yaşı, cinsiyeti, ırkı gibi demografik bulguların da prognoz üzerine etkisi gösterilmiştir.[9,10]

Bizim çalışmamızda, kliniğimizde renal hücreli karsinom nedeniyle opere edilen hastalar TNM sistemiyle evrelendirildi ve tümör çaplarına göre 4 gruba ayrıldı. Tümör çaplarına ve tümör evresine göre Kaplan-Meier eğrisiyle hastalığa spesifik sağkalım oranları saptandı. Tümör çapları ve evreleri arasında sağkalım oranları açısından fark olup olmadığı istatistiksel olarak değerlendirildi ve tümör çapının prognozu tayindeki önemi araştırıldı.

MATERYAL - METOD

Kliniğimizde 1985-1996 yılları arasında renal hücreli karsinom nedeniyle cerrahi tedavi uygulanmış ve yaşam süreleri belirlenmiş 62 hastanın patolojik spesimenleri gözden geçirildi. TNM sistemine göre evrelendirilmiş olan olgularda tekrar tümör çapları belirlendi. İzlemdeki tüm hastalarımız ile izlemden kaybolan hastalarımıza mektup veya telefonla ulaşılarak kontrollere çağrıldı ve kaybedilen olgularımızın ölüm tarihleri ve nedenleri öğrenildi. Renal hücreli karsinomda tümör çapını saptamanın radyolojik ve patolojik olarak kolaylığı göz önüne alınarak tümör çapının prognostik faktör olarak değeri araştırıldı.

Altmışiki hastanın 37'si erkek, 25'i kadın idi. Hastaların yaşları 15-81 arasında değişmekteydi. Ortalama yaş 52.6 idi. Tüm hastaların patolojik spesimenlerinden kesin tümör çapları saptandı. Hastalar tümör çaplarına göre 4 gruba ayrıldı. Tümör çapı 5cm altında, 5-7cm arasında, 7.6-10cm arasında ve 10 cm üzerinde olan tümörler olarak gruplandırıldı. Tümör çapları ve patolojik evrelerine göre Kaplan-Meier yaşam eğrisiyle sağkalım oranları değerlendirildi. Kaplan-Meier eğrisiyle elde edilen yaşam eğrileri logrank testi kullanılarak karşılaştırıldı ve gruplar, evreler ve T2 ve T3 evresi içindeki gruplar arasında yaşam oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı araştırıldı.

BULGULAR

Kliniğimizde son 10 yıl içerisinde cerrahi tedavi uygulanan ve tedavi sonrası yaşam süreleri belirlenebilen 62 RCC olgusu mevcuttu. Cerrahi tedavi sonrası hastalar patolojik evrelerine göre şu şekilde sınıflandırıldı. Olgulardan 2'sinde pT1NoMo (%3.22), 38'inde pT2NoMo (%61.2), 1'inde pT2N2Mo (%1.6), 10'unda pT3aNoMo (%16.1), 1'inde pT3aN1Mo (%1.6), 6'sında pT3aN2Mo (%9.6), 4'ünde pT3bNoMo (%16.4) renal hücreli karsinom saptandı. RHK olguları tümör çaplarına göre sınıflandırıldıklarında 5cm altında 12 (%19.3), 5-7.5cm arasında 17 (%27.4), 7.6-10cm arasında 17 (%27.4) ve 10 cm üzerinde 16 (%25.8) olgu saptandı.

RHK olgularımız tümör evrelirindeki, tümör büyüklüğüne göre sınıflandırıldığında pT2No+Mo evresinde 5cm altında 9 (%15), 5-7.5cm arasında 13 (%21.6), 7.6-10 cm arasında 7 (%11.6), 10 cm üzerinde 9 olgu (%15) ve pT3a-b No+Mo evresinde 5cm altında 2 (%3.3), 5-7.5cm arasında 3 (%3.4), 7.6-10cm arasında 9 (%15), 10 cm üzerinde 8 (%13.3) olgu saptandı. (Tablo 1)

Tümör çaplarına göre sınıflandırılan RHK olgularının 5 yıllık yaşam oranları Kaplan-Meier eğrisiyle değerlendirildi. Bu değerlendirilme sonucunda 5 yıllık yaşam oranları; 5cm altındaki olgularda %78, 5-7.5cm arasındaki olgularda %67, 7.6-10cm arasındaki olgularda %62 ve 10cm üzerindeki olgularda %37 olarak saptandı (Grafik 1). Patolojik evrelerine göre sınıflandırılan hastalardan pT2NoMo evresindeki 38 hastayla, pT3NoMo evresindeki (pT3aNoMo+pT3bNoMo) 14 hastanın 5 yıllık yaşam oranları Kaplan-Meier eğrisiyle değerlendirildi. İki pT1NoMo olgusuyla, 1 pT2N2Mo olgusu çalışma dışında bırakıldı. bu değerlendirilme sonucunda pT2NoMo evresindeki hastaların 5 yıllık yaşam oranı %75, pT3NoMo evresindeki hastaların 5 yıllık yaşam oranları %45 olarak bulundu. Aynı zamanda pT3a+bN1-2Mo

evresindeki hastaların da sağkalım oranları değerlendirildi. Bu hastaların 42 aylık yaşam oranları %34 olarak bulunurken, bu evrede 5 yıl sağ kalan hastamız yoktu (Grafik 2). Tüm hastalarımızın ortalama takip süresi 39.8 ay (2-138 ay) idi.

Tümör çaplarına göre gruplandırılan olgular arasında 5 yıllık yaşam oranları açısından fark olup olmadığı logrank testi ile değerlendirildi. Sadece tümör çapı 5cm altı ile 10cm üzeri ve 7.6-10cm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Tümör çapları ile evrelerine ait yaşam eğrileri logrank testi ile karşılaştırıldığında, pT2 evresinde 5cm altındaki tümör çaplarıyla, 7.6-10cm ve 10cm üzerindeki tümör çapları grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım oranları farklılığı saptandı (Grafik 3) ($p<0.05$). Benzer şekilde pT3 evresinde de aynı tümör çapı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım oranları saptandı (Grafik 4) ($p<0.05$).

TARTIŞMA

Renal hücreli karsinom Amerika Birleşik Devletleri'nde 1993 yılında yapılan değerlendirilmede 10.900 ölüm ve 2,700 yeni vaka ile ürolojik kanserler içerisinde 3. sırada yer almaktadır.[12] Nükleer morfoloji ve pozitif flow sitometri, grade, hücre tipi ve evrenin değişik oranlarda yaşam süresine etkisi saptanmıştır.[19,20] Renal hücreli karsinomda tümör çaplarının prognoz üzerine olan etkisi çeşitli çalışmalar ile bildirilmiştir. Çeşitli tümör çapı gruplarından oluşan değişik varyasyonlar ve bu serilerde elde edilen sonuçlar arasındaki farklılıkları ve kendi serimizde elde ettiğimiz sonuçları karşılaştırdık.[13,14]

Bell raporlarında, 149 otopsi vakasında çapı 2cm'den küçük tümör oranını %18 olarak bildirmektedir.[13] Guinan ve çalışma grubu 2473 hastalık serilerinde de tümör çapı 5cm altındaki tümör sayısını 618 (%25), 5-7.5cm arasında 804 (%32), 7.6-10cm arasında 575 (%23), 10cm üzerinde 476 (%19) olarak saptamışlardır.[11] Ljungberg ve arkadaşları 7 hastada (%12) 3cm altında tümör, 27'sinde (%45) 3-6cm arasında tümör, 16'sında (%27) 6-9cm arasında tümör, 5'inde (%9) 5-12cm arasında tümör ve 4'ünde 12cm üzerinde tümör saptamışlardır.[18] Petkovic serisinde yalnız 6 hastada (%6) 5cm altında tümör, 57'sinde (%60) 5-9.9cm arasında tümör ve 32'sinde (%34) 10cm üzerinde tümör saptamıştır.[15] Çalışmamızdaki 62 hastanın

Tablo 1: Patolojik Evre ve Tümör Çapına Göre Hasta Dağılımı:

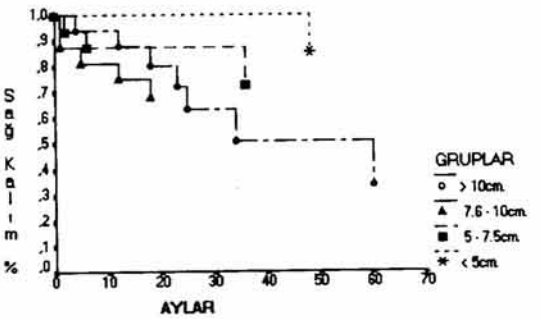
Patolojik Evre	5cm altı N(%)	5-7.5cm N(%)	7.6-10cm N(%)	10cm üzeri N(%)
pT2No.+Mo	9 (15)	13 (21.6)	7 (11.6)	9 (15)
pT3No.+Mo	2 (3.3)	3 (3.4)	9 (15)	8(13.3)
pT1NoMo	2 (3.3)	0	0	0

12'sinde (%19.3) 5cm altında tümör, 17'sinde (%27.4) 5-7.5cm arasında, 17'sinde (%27.4) 7.6-10cm ve 16'sında (%25.8) 10cm üzerinde tümör saptandı. Çeşitli çalışmalarda tümör çapı için farklı eşik değerler kullanılması tümör büyüklükleri dağlımını tam olarak karşılaştırmayı olanaksız kılmaktadır. Ancak Guinan'ın 2473 hastalık serisiyle kendi olgularımızı karşılaştırdığımızda bizim serimizde büyük çaplı tümör oranının daha yüksek olduğu gözlenmektedir. Bu ülkemizdeki hastaların doktora başvurularının ve tanılarının daha geç olduğunu düşündürmektedir.

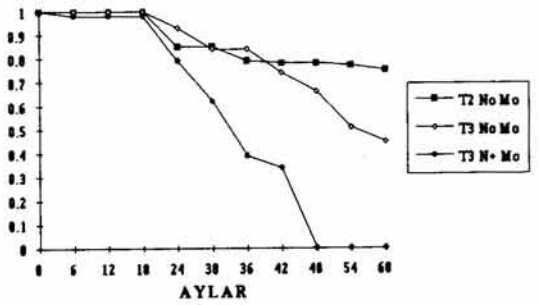
Guinan ve çalıma grubu 2473 hastalık çalışmalarında, Evre II hastalarda tümör çapı grupları arasında yaşam oranları arasında yüksek oranda anlamlı farklar ($p<0.005$) saptarken, Evre III ve Evre IV'de ise tümör çapıyla yaşam süresi arasında istatistiki olarak anlamlı farklar saptamışlardır.[11] Bell ve arkadaşları, tümör çapı 5cm altında 119 hastadan 23'ünde metastaz bulurken, tümör çapı 10cm üzerindeki 128 hastadan 100'ünde metastaz saptamışlardır. Aynı zamanda Bell küçük tümörlerin daha düşük risk taşıdığı sonucuna varmıştır.[16] Kay ve ark. benzer bir çalışmada 43 renal hücreli karsinom olgusunda tümör çapının prognostik önemi olduğunu saptamışlar ve tümör çapı 5cm altındaki 4 hastanın 5 yıllık yaşam oranını %75 bulurken tümör çapı 5cm üzerindek 39 hastanın 5 yıllık yaşam oranını %50 olarak bulmuşlardır.[17]

Ayrıca Medeiros ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hastaları tümör çapına göre 5cm altında (küçük), 5-10cm üzerinde (büyük) olarak sınıflandırmışlardır. Bu araştırma sonucunda 5cm altındaki tümörler ile 5-10cm arasındaki tümörlerde yaşam oranları açısından fark bulamazken, küçük ve orta tümörler ile büyük tümörler karşılaştırıldığında aralarında yaşam oranları açısından önemli fark saptamışlardır.[8] Giuliani ve ark. aynı klasifikasyonu kullanarak metastatik yayılım açısından gruplar arasında fark bildirmezken, 5 yıllık yaşam oranları sırasıyla 5cm altındaki tümörlü hastalar

Grafik 1. Böbrek tümörü olgularının tümör çaplarına göre sağkalım oranları



Grafik 2. Evrelere göre hastalarımızın 5 yıllık yaşam oranları

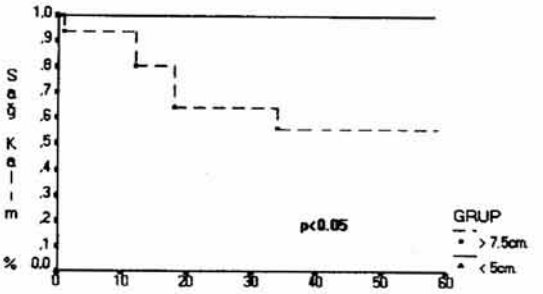


için %83.5, 5-10cm arasındaki tümörlü hastalar için %50, 10cm üzerindeki tümörlü hastalar için %0 olarak bulmuşlardır.[2]

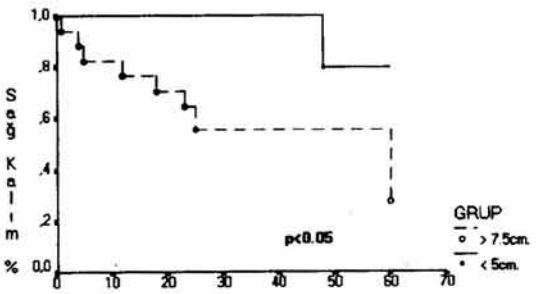
Olgularımızda tümör çaplarına göre 5 yıllık sağkalım oranlarını değerlendirdiğimizde; 5cm altındaki tümörlerde %78, 5-7.5cm arasındakilerde %67, 7.6-10cm arasındakilerde %62 ve 10cm üzerindeki tümörlerde %37 olarak bulduk. Bu sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, 5cm altı tümör grubuyla, 7.6-10cm ve 10cm üzeri gruplarının sağkalım oranlarında anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Literatürdeki diğer serilerde olduğu gibi tümör çapının artışına paralel olarak beş yıllık yaşam oranlarında belirgin bir düşüş saptadık. Yine evrelere göre beş yıllık yaşam oranlarını gözden geçirdiğimizde pT2NoMo olgularda %75, pT3NoMo olgularda %45 ve PT3 N1-2Mo olgularda ise %0 olarak bulduk. Bu sonuçlarla büyük tümör çapının, tümör evresinin yükselmesinin ve lenf nodu metastazının beş yıllık yaşam oranlarında belirgin düşüşe yol açan kötü prognostik faktörler olduğunu saptadık.

Evrelere göre tümör çaplarının sağkalım oranlarına olan etkisini istatistiksel olarak incelediğimizde; pT2 evresindeki olgularda 5cm altında olan grup ile 7.6-10cm ve 10cm üzerindeki gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulduk ($p<0.05$). Yine bu inceleme pT3 evresi için yapıldığında aynı gruplar arasında yaşam oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklı değerler bulundu ($p<0.05$). Bu bulguların ışığı altında tümör evresinden bağımsız olarak tümör çapının artması ve 7.5cm'nin üzerine çıkmasıyla sağkalım oranlarında anlamlı bir düşüş gözlendiğini saptadık.

Grafik 3. pT2 evresindeki olguların tümör çapına göre sağkalım oranları



Grafik 4. pT3 evresindeki olguların tümör çaplarına göre sağkalım oranları



Renal hücreli kanser olgularında yüksek evrenin ve lenf nodu metastazı varlığının kötü prognosik faktörler olduğu literatürde iyi bir şekilde tanımlanmıştır. Tümör çapının da önemli bir prognostik faktör olabileceği çeşitli araştırmacılarca ortaya atılmıştır. Bu çalışmamızda biz de evrenin ve lenf nodu metastazının önemli prognostik faktörler olduğunu saptadık ve bunlara ek olarak evreden bağımsız olarak artan tümör çapının, özellikle 7.5cm çap üzerindeki tümörlerde ek bir prognostik faktör olabileceğini gözledik.

KAYNAKLAR

1) **Czapliaki, M., Borkowski, A., Wesolowski, S., et. al.:** Late results of surgical treatment of renal clear cell carcinoma. Int. Urol. Nephrol. 18:37, 1986.
2) **Giuliani, L., Giberti, C., Martosana, G., et. al.:** Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: Longtem results and prognostic factors. J. Urol. 143:468, 1990.
3) **Golimbu, M., Joshi, P., Sperber, A., et. al.:** Renal cell carcinoma: Survival and prognostic factors. Urology 27:291, 1981.
4) **Robson, C.J., Chcurcill, BM., Andersen, W.:** The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma J. Urol. 101:297, 1969.
5) **Bertoni, F., Ferri, C., Berrati, A., et. al.:** Sarcomatoid carcinoma of the kidney J. Urol. 137:25, 1987.
6) **Ljungberg, B., Joanssen, H., Stenling, R.:** Prognostic factors in renal cell carcinoma. Int. Urol. Nephrol. 20:115, 1988.
7) **Mederios, L.J., Gelb, A.B., Weiss, L.:** Low grade renal cell carcinoma: A chilincopathologic study of 53 cases. Am. J.Surg. Pathol. 11:633, 1987.
8) **Medeiros, L.J., Gelb, A.B., Weiss, L.M.:** Renal cell carcinoma: Prognostic signifiance of morphogic parameters in 121 cases. Cancer 61:1639, 1988.
9) **Lieber, M., Taylor, W. et. al.:** Renal adeno carcinoma in young adults: Survival and variables affecting prognosis. J. Urol. 125: 164, 1981.
10) **Selli, C., Hinshaw, W.M., Woodard, B.H., et. al.:** Stratification of risk factors in renal cell carcinoma Cancer. 57:889, 1983.
11) **Guinan, P.D., Nicholas, J.V., Fremgen, A.M., et. al.:** Renal cell carcinoma: tumor size, stage and survival J. Urol. 153:901, 1995.
12) **Boring, C., Squires, T., Tang, T. and Montgomery, S.:** Cancer statics, 1994, CA, 44:7, 1994.
13) **Bell, E.T.:** A classification of renal tumors with observations on frequency of the various types. J. Urol. 39:238, 1938.
14) **Katz, S.A. and Davis, J.E.:** Renal adenocarsinoma prognosis and treatment reflected by survival. Urology, 10:10, 1977.
15) **Petkovic, S.D.:** An anatomical classification of renal tumors in adults as a basis for prognosis, J. Urol., 81:618, 1959.
16) **Bell, E.T.:** Tumors of the kidney.. In Renal diseas, ed 2. Philadelphia, Lea Febiger, p.424, 1950.
17) **Kay, S.:** Renal cell carcinoma a 10 years study Am. J. Clin. Pathol. 50:428, 1968.
18) **Ljungberg, B., larsson, P., Stenling, R. and Ross, G.:** Flow cytometric deoxyribunucleotide acid analysis in stage 1 renal cell carcinoma. J. Urol. 146:697, 1991.
19) **Ljungberg, B., Stenling, R., and Roos ,G.:** Prognostic value of deoxyribunucleic acid content in metastatic renal cell carcinoma. J. Urol. 136:801, 1986.
20) **Tosi, P., Luzi, P., Baake, J.P., and Massai Mr.:** Nuclear morphology an important prognostic factor in stage 1 renal cell carcinoma. Cancer 58:2512, 1986.