



Şeffaf Hücreli Renal Hücreli Kanser Olgularında Lenf Nodu Tutulumunun Sağ Kalıma Etkisinin ve Tümör Boyutu ve Derecesinin Lenf Nodu Tutulumunu Öngörmedeki Yerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Effect of Lymph Node Involvement on Prognosis of Clear Cell Renal Cell Cancer and Role of Tumor Size and Grade on Prediction of Lymph Node Involvement

Dr. Nurullah Hamidi, Dr. Mehmet İlker Gökçe, Dr. Evren Süer, Dr. Sümer Baltacı, Dr. Yaşa Bedük
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Böbrek tümörlerinde прогнозу etkileyen başlıca faktörlerden biri lenf nodu (LN) tutulumudur. Bu nedenle LN tutulumunu öngörmek hastalığın прогнозу ve sağ kalımı belirleme açısından oldukça önemlidir. Bu çalışmada LN tutulumunun sağ kalım üzerine olan etkisi ve LN pozitifliğini öngören faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 1996 Ocak-2014 Şubat tarihleri arasında böbrek tümörü ön tanısı ile nefrektomi yapılan 515 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastalarda LN tutulumu ve LN tutulumunun sağ kalıma etkisi değerlendirildi. Ayrıca yaş, cinsiyet, tümör derecesi, tümör boyutu gibi faktörlerin LN tutulumu üzerine olan etkisi belirlenmeye çalışıldı.

Bulgular: Patolojik LN tutulumu olan hasta sayısı 39 (%7,6), LN tutulumu olmayan hasta sayısı 476 (%92,4) olarak belirlendi. LN tutulumu olmayan hastaların 5 yıllık genel sağ kalım oranı %72,3, LN tutulumu olan hastalarda ise %32,3 olarak belirlendi. LN pozitif olan 39 hastanın 13'ünün (%33) tümör boyutu 10 cm'den daha büyüktü. LN negatif olan 476 hastanın 49'unun (%10,2) ise tümör boyutunun 10 cm'den daha büyük olduğu belirlendi. On cm sınır değer olarak alındığında tümör boyutunun LN pozitifliğini öngörmede istatistiksel olarak anlamlı bir faktör olduğu görüldü ($p=0,006$, OR: 2,93, %95 C.I: 1,359-6,320). Fuhrman derecesinin de LN tutulumunu öngörmede bağımsız bir faktör olduğu tespit edilmiştir ($p=0,0001$, OR: 4,96, %95 C.I: 2,117-11,635).

Sonuç: LN metastazı olan hastaların sağ kalımı, olmayanlara göre belirgin kötü olarak tespit edilmiştir. Tümör boyutu ve Fuhrman derecesi de LN metastazını öngörmede bağımsız birer risk faktörü olarak tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Fuhrman derecesi, lenf nodu pozitifliği, renal hücreli kanser, tümör boyutu

Summary

Amaç: One of the main factors affecting prognosis of renal tumors is lymph node (LN) involvement. Therefore prediction of LN involvement is quite important for prognosis of disease and survival. In this study, we aimed to identify the effect of LN involvement on survival and factors that predict LN positivity.

Gereç ve Yöntem: Data of 515 patients undergoing nephrectomy with the prediagnosis of renal cell cancer between January 1996 and February 2014 was investigated retrospectively. All patients were evaluated for lymph node involvement and its effect on survival. Additionally data regarding age, gender, tumor grade and tumor size were collected and their role on prediction of LN involvement was investigated.

Bulgular: The number of patients with and without pathologic LN involvement were 39 (7.6%) and 476 (92.4%), respectively. Five years overall survival rate of the patients without LN involvement was 72.3% and it was 32.3% in patients with LN involvement. In 13 (33%) of 39 LN positive patients, tumor size was greater than 10 cm. In 49 (10.2%) of 476 LN negative patients tumor size was greater than 10 cm. When 10 cm is taken as cut off value in terms of tumor size, LN positivity was found to be statistically significant ($p=0.006$, OR: 2.93, 95% C.I: 1.359-6.320). Fuhrman grade was determined as an independent risk factor to predict LN involvement ($p=0.0001$, OR: 4.96, 95% C.I: 2.117-11.635).

Sonuç: Survival rate of the patients with LN metastasis was found to be worse than patients without LN involvement. Tumor size and Fuhrman grade were found as independent risk factors to predict LN metastasis.

Key Words: Fuhrman grade, lymph node, renal cell cancer, tumor size

Giriş

Renal hücreli karsinom (RHK) tüm kanserlerin %2-3'ünü oluşturur. Son yıllarda, özellikle görüntüleme yöntemlerinin yaygın olarak kullanılmasıyla her evreden RHK görülmeye insidansı ve hastalıktan dolayı mortalite oranlarında artış görülmektedir. Tüm dünyadaki insidans hızı 5,8/100000 iken mortalite oranı 1,4/100000'dir (1). RHK tepe insidansı 60 ve 70 yaşlar arasındadır. RHK'lerin erkeklerde görülmeye oranı kadınlara göre 1,5 kat daha fazladır. Etiyolojik faktörler arasında sigara, obezite ve hipertansiyon yer almaktadır. En etkin korunma sigara ve obeziteden kaçınmaktadır (2,3,4,5,6).

Tüm kanser türlerinde olduğu gibi RHK'lerde de sağkalımı belirlemek amacıyla birçok prognostik faktör gösterilmiştir. Böbrek tümörlerinde прогнозu etkileyen başlıca faktörlerden biri lenf nodu (LN) tutulumu olduğu bilinmektedir. Kötü prognostik faktörler arasında yer alan LN pozitifliği sağkalımı belirlemek açısından önemlidir (7). Böbrek kanserinde LN pozitiflik oranı %13 ile %32 arasında değişmektedir. LN metastazının pozitif olması halinde 5 yıllık sağkalımın %5-30, 10 yıllık sağkalımın ise %0-5 arasında olduğu bildirilmektedir (8). Tümörün evresi ilerledikçe LN tutulum riski artar. Giuliani ve ark. yaptığı bir çalışmada LN tutulum oranını böbreğe sınırlı böbrek tümörlerinde %6, lokal ileri tümörlerde %46,4, uzak metastazi olan hastalarda ise %61,9 olarak belirlenmiştir (9). 2004 yılında yapılan bir çalışmada patolojik evrenin pT3 veya pT4 olması, Fuhrmann nükleer derecenin 3 veya 4 olması, sarkomatoid bileşeninin varlığı, tümör boyutunun 10 cm'den büyük olması ve koagulatif nekroz varlığı bölgel LN tutulumunu belirleyen faktörler olduğu gösterilmiştir. Ayrıca risk faktörlerinin artması ile LN tutulum riskinin de artacağı belirtilmiştir (0, 1, 2, 3, 4, ve 5 risk sayısı ile sırasıyla %0,4, %1, %4, %12, %13 ve %53 oranında LN tutulumu) (10). Bu nedenle LN tutulumunu öngörmek hastalığın прогнозu ve sağkalım açısından oldukça önemlidir.

Bu çalışmada LN tutulumunun sağkalım üzerine olan etkisi ve LN pozitifliğini öngören faktörleri belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

1996 Ocak-2014 Şubat arasında Ankara Üniversitesi İbn-i Sina hastanesinde RHK ön tanısı nedeniyle radikal, parsiyel veya laparaskopik radikal nefrektomi yapılan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Son patolojik değerlendirmelerin sonucu şeffaf hücreli RHK dışındaki tümörler ve lenfadenektomi yapılmayan olguları çalışma dışında bıraktık. Çalışmaya dahil edilen toplamda 515 hastanın patolojik spesmenleri 2010 TNM sınıflamasına göre post-op dönemde değerlendirildi. Tümör dereceleri ise Fuhrmann sistemine göre belirlendi. Hastalar patolojik LN tutulumu olan ve LN tutulumu olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki grup sağkalım açısından değerlendirildi. Ayrıca yaş, cinsiyet, tümör derecesi, tümör boyutu gibi faktörlerin LN tutulumu üzerine olan etkisi belirlenmeye çalışıldı. Tüm değerlendirmeler için Chi-square testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

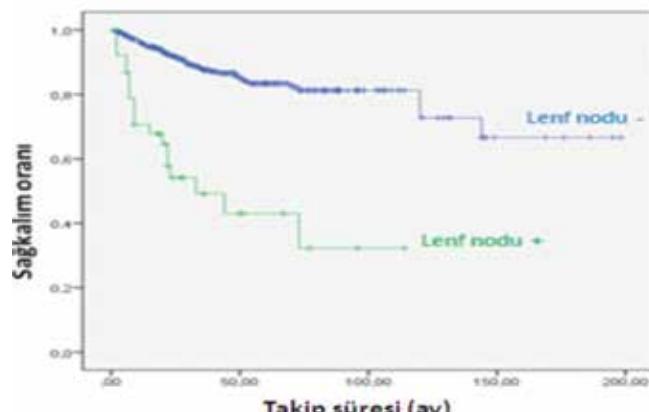
Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 515 hastanın 326'sı erkek 189'u kadındı. Erkek hastaların 26'sında (%8) ve kadın hastaların

13'ünde (%6,9) patolojik LN tutulumu izlendi. Her iki cins arasında patolojik LN tutulumu açısından anlamlı fark izlenmedi ($p=0,65$). Hastaların ortalama takip süresi 150 ay (minimum 1 ay-maksimum 198 ay) olarak belirlendi. Patolojik LN tutulumu olan hasta sayısı 39 (%7,6) iken LN tutulumu olmayan hasta sayısı 476 (%92,4) olarak belirlendi. İki grup arasında ortalama yaşı açısından anlamlı fark görülmemiş (sırasıyla 57,2 ve 57,1, $p>0,05$). Patolojik LN tutulumu olmayan hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranı %82,3 olarak hesaplanırken LN tutulumu olan hastalarda bu oran %42,3 olarak hesaplandı ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,0001$), (Şekil 1). Tümör boyutuna göre sınır değer olarak 100 mm alındığında hastaların 453'ünde tümör boyutu 100 mm ve daha küçük olduğu 62'sinde ise tümör boyutunun 100 mm'den daha büyük olduğu görüldü. LN pozitif olan 39 hastanın 13'ünün (%33) tümör boyutu 100 mm'den daha büyük olduğu belirlenirken LN negatif olan 476 hastanın 49'unun (%10,2) ise tümör boyutunun 100 mm'den daha büyük olduğu belirlendi ($p=0,0001$). Yüz mm sınır değer olarak alındığında tümör boyutunun LN pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Fuhrmann grade sistemine göre hastalar grade 1-2 ve grade 3-4 olarak iki gruba ayrıldı. Patolojik LN tutulumu olan 39 hastanın 31'inin (%81) Fuhrmann grade 3-4 olduğu, geriye kalan 8 hastanın ise (%19) Fuhrmann grade 1-2 olduğu belirlendi (Tablo 1). Bu verilerin LN tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,0001$). Tek değişkenli analizlerde anlamlı olduğu izlenen tümör boyutu (>100 mm) ve Fuhrmann derecesi gibi faktörler çok değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde bu verilerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve LN pozitifliği açısından prediktör olarak kullanılabilcegi görüldü (Tümör boyutu için $p=0,006$, OR: 2,93, %95 CI: 1,359-6,320, Fuhrmann derece için $p=0,0001$, OR: 4,96, %95 CI: 2,117- 11,635), (Tablo 2).

Tartışma

1950'den beri dünyada RHK insidansında %126, yıllık ölüm hızında %36 oranında artış görülmüştür. Her ne kadar ultrason ve bilgisayarlı tomografinin rutin kullanımı sonucunda yeni olguların insidental olarak yakalanma oranı artsız da lokal ileri ve metastatik hastalıkların sayısında da artış izlenmiştir (11).



Şekil 1. Lenf nodu tutulumu olan ve olmayan hastaların sağkalım oranları

Tablo 1. Lenf nodu pozitifliğini öngören faktörlerin değerlendirilmesi

	Lenf nodu-hasta sayısı	Lenf nodu+hasta sayısı	p değeri
Cins			
Erkek	300	26	
Kadın	176	13	0,65
Tümör boyutu ≤100 mm	427	26	
>100 mm	49	13	0,0001*
Tümör grade Grade 1-2	269	8	
Grade 3-4	207	31	0,0001*
*Çok değişkenli analizde kullanıldı			

Tablo 2. Lenf nodu tutulumunu öngören faktörler için çok değişkenli analiz sonuçları

LN pozitifliği			
	OR (%95 CI)	p değeri	Odds ratio
>100 mm boyut	1,359-6,320	0,006	2,93
Grade 3-4	2,117-11,635	0,0001	4,93
LN: Lenf nodu			

Nefrektomi esnasında LN diseksiyonu radyolojik görüntüleme yöntemlerinde veya intraoperatif olarak LN tutulumu şüphesi olduğunda yapılmalıdır. Nefrektomi ile birlikte yapılan LN diseksiyonu morbiditeyi artırmamasına rağmen rutin olarak yapılması önerilmemektedir (12). Mevcut veriler patolojisi yüksek risk özellikle olan tümörlerde %38 oranında LN metastazının olduğunu desteklemektedir. Cerrahi öncesi radyolojik görüntüleme yöntemleri ve klinik öngörü modelleri ile LN tutulumu tahmin edilebilir (13,14,15). LN tutulum tahmininde radyografik değerlendirmelerin yeterli duyarlılığı sahip olmamasından dolayı bazı nomogramlar geliştirilmiştir. Bir nomogramda hastanın yaşı, radyolojik tümör boyutu ve semptomları dahil ederek LN tutulumunu göstermedeki doğruluk oranını %78 olarak belirtilmiştir (13). Semptomların, radyolojik lenfadenopati, tümör boyutu ve hematürünün dahil edildiği diğer bir nomogramda ise konkordans oranı 0,76 olarak raporlanmıştır (15).

Crispen ve ark. yaptığı şeffaf hücreli RHK olan 168 hastanın dahil edildiği bir çalışmada patolojik LN tutulum oranını %38 olarak belirlenmiştir (16). Çalışmamızda sadece nefrektomi ile birlikte lenfadenektomi yapılan hastalar dahil edilmiştir ve çalışmaya dahil edilen hastalarda ki patolojik LN tutulum oranının %7,6 olduğu görüldü.

LN tutulum riskinin artmasında hastalığın evresi kadar Fuhrmann dereceside önemlidir. 2003 yılında Pantuck ve ark.'nın yayınladığı bir çalışmada Fuhrmann grade 1-2 RHK'lerin LN metastazı yapma oranını %6,3, Fuhrmann grade 3-4 tümörlerde ise bu oranı %26 olarak belirtilmiştir (8). 2004 yılında Bluteve ve ark. yayınladığı diğer bir çalışmada Fuhrmann grade 1-2 RHK'lerde LN tutulum oranını %0,6, Fuhrmann grade 3-4 tümörlerde ise %8,8 olarak raporlanmıştır (10). 2011 yılında yayınlanan bir diğer çalışmada ise Whitson ve ark. bu oranları sırasıyla %7,2

ve %30,8 olarak raporlamıştır (17). Bizim yaptığıımız çalışmada Fuhrmann grade 1-2 şeffaf hücreli RHK'lerde LN tutulum oranı %2,5, Fuhrmann grade 3-4 şeffaf hücreli kanserlerde ise bu oranı %13 olarak bulundu. Bu oranlar daha önce yapılan çalışmalar ile benzer idi. Tümör derecesinin yüksek olması LN tutulum riskini 5,2 kat artırdığı belirlendi.

Crispen ve ark. yayınladığı çalışmada 10 cm'den küçük tümörlerde LN metastaz oranı %34,6 iken 10 cm'den büyük tümörlerde ise bu oran %40 olarak raporlanmıştır. Bu çalışmaya göre her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı belirtilmiştir (16). Bizim çalışmamızda ise bu oranlar sırasıyla %5,7 ve %21 olarak belirlendi. Çalışmamızın verilerine göre tümör boyutunun 10 cm'den büyük olması ise LN tutulum riskini 2,9 kat artırdığı görüldü.

Hasta sayısının az olması ve nefrektomi sırasında rutin olarak LN diseksiyonu yapılmaması çalışmamızı kısıtlayan etkenlerdir. Bazı araştırmacılar tarafından önerilen LN diseksiyon sınırı diafram krusları ile aort bifurkasyonu arasındaki alandır. Çalışmamızda nefrektomi öncesi yapılan radyolojik incelemelerde LN olması veya operasyon esnasında LN görülmemesi halinde LN diseksiyonu yapılmıştır. Bu nedenle çalışmamızda elde ettiğimiz LN pozitiflik oranı bazı çalışmalara göre daha düşük olabilir. Ayrıca çalışmaya sadece şeffaf hücreli renal kanserleri aldığımızdan diğer histolojik tip tümörlerde LN oranı bakılmamıştır. Sadece şeffaf hücreli tümörler alındıgından çalışmaya dahil edilen hasta sayısı az olmuştur.

Sonuç

LN tutulumu böbrek tümörlerinde sağkalımı olumsuz yönde etkileyen faktördür. Bu nedenle LN tutulumu öngören faktörleri belirlemek önemlidir. Yüksek dereceli ve büyük boyutlu tümörlerde LN metastaz riski artmaktadır. Özellikle 10 cm'den büyük tümörü olan ve tümör derecesi yüksek olan hastalarda takipte LN metastazı görülmesi açısından dikkatli olunmalıdır.

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

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. International Agency for Research on cancer (IARC). WHO IARC monographs. Vol. 83, 2004. Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol83/index.php>
4. Bergström A, Hsieh CC, Lindblad P, et al. Obesity and renal cell cancer-a quantitative review. Br J Cancer 2001;85:984-990.
5. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Int J Cancer 2006;118:728-738.
6. Weikert S, Boeing H, Pischon T, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. Am J Epidemiol 2008;167:438-446.
7. Terrone C, Cracco C, Porpiglia F, et al. Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. Eur Urol 2006;49:324-331.
8. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes. Impact on survival and benefits of immunotherapy. Cancer 2003;97:2995-3002.

9. Giuliani L, Martorana G, Giberti C, et al. Results of radical nephrectomy with extensive lymphadenectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1983;130:664-668.
10. Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, et al. A protocol for performing extended lymph node dissection using primary tumor pathological features for patients treated with radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2004;172:465-469.
11. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol* 2001;166:1611-1623.
12. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: preliminary results of the EORTC randomized phase III protocol 30881. EORTC Genitourinary Group. *Eur Urol* 1999;36:570-575.
13. Hutterer GC, Patard JJ, Perrotte P, et al. Patients with renal cell carcinoma nodal metastases can be accurately identified: external validation of a new nomogram. *Int J Cancer* 2007;121:2556-2561.
14. Studer UE, Scherz S, Scheidegger J, et al. Enlargement of regional lymph nodes in renal cell carcinoma is often not due to metastases. *J Urol* 1990;144:243-245.
15. Thompson RH, Raj GV, Leibovich BC, et al. Preoperative nomogram to predict positive lymph nodes during nephrectomy for renal cell carcinomaPaper presented at: American Urological Association Annual Meeting; May 17-22, Orlando, FL;2008, Abstract 603.
16. Crispen PL, Breau RH, Allmer C, et al. Lymph node dissection at the time of radical nephrectomy for high-risk clear cell renal cell carcinoma: indications and recommendations for surgical templates. *Eur Urol* 2011;59:18-23.
17. Whitson JM, Harris CR, Reese AC, et al. Lymphadenectomy improves survival of patients with renal cell carcinoma and nodal metastases. *J Urol* 2011;185:1615-1620.