

LOKALİZE BÖBREK HÜCRELİ KANSERLİ HASTALARDA PROGRESYON İLE TÜMÖR BÜYÜKLÜĞÜNÜN İLİŞKİSİ

THE CORRELATION OF TUMOR SIZE WITH PROGRESSION TIME IN PATIENTS WITH LOCALIZED RENAL CELL CARCINOMA

KOŞAN M., TAŞ M., ADSAN Ö., YAZICI S., ÖZTÜRK B., ÇETİNKAYA M.

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Üroloji Kliniği, ANKARA

ABSTRACT

Introduction: Increased use of transabdominal sonography and computerized tomography for screening of intra-abdominal and retroperitoneal diseases has led to an increased incidence of the serendipitous detection of asymptomatic renal tumors. Greater than 20% of patients with localized renal cell carcinoma (RCC) present with disease progression after surgery. The risk of progression after radical nephrectomy depends on the stage and tumor size of the primary tumor(1-3). The objective of this study was to determine the effect of tumor size on progression time in patients with localized renal cell carcinoma (RCC) who had undergone radical nephrectomy.

Material and Methods: Between July 1992 and April 2002, 69 patients who had undergone radical nephrectomy due to pathological stage PT1 and PT2 RCC were included into this study. We evaluated these patients according to their age, tumor size at pathological specimen, follow up time and progression time. Cut-off value of tumor size was considered as 70 mm and to compare the progression times between the two groups, chi-square test was used. Patients that showed progression were compared with the ones that didn't show progression using independent t test and $p<0.05$ was accepted as statistically significant.

Results: Of 69 patients, progression was detected in 11 patients while 58 of them didn't show any progression. The values of all patients' age, follow-up period and tumor size were 59.39 ± 12.36 , 48.42 ± 28.7 month and 82.05 ± 37.6 mm respectively. Average tumor size of the patients who showed progression, was 77.84 ± 36.77 mm. Our patients who didn't show any progression, had average 104.27 ± 35.46 mm tumor size. Mean progression time of patients with progression was 34.27 ± 18.51 months. There was no difference between the two groups by patient's age ($p=0.903$) and follow-up time ($p=0.08$). Statistically, significant difference was found in tumor size between the two groups ($p=0.03$) and the difference in progression time between the two groups was found much more prominent ($p=0.0012$).

Conclusion: Recent interest in nephron sparing surgery for renal cell carcinoma with an anatomically and functionally normal opposite kidney has been stimulated by advances in renal imaging, improved surgical techniques, the increasing number of incidentally discovered renal cell carcinomas and good long-term survival in patients with a solitary kidney undergoing this mandatory treatment. There currently is controversy surrounding the role of nephron sparing surgery versus radical nephrectomy in the treatment of small renal cell carcinomas with suitable prognostic factors. Our results suggest that tumor size is an important prognostic factor in follow-up of the patients with renal cell carcinoma who had undergone radical nephrectomy.

Key Words: Kidney, RCC, tumor size, progression

ÖZET

Retroperitoneal ve intraperitoneal hastalıkların tanınması için ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografinin artan kullanımı, asemptomatik böbrek hücreli kanserlerin insidansında artmaya neden olmuştur. Lokalize RCC bulunan hastaların %20'sinden fazlasında cerrahi sonrası progresyon gözlenmektedir. Radikal nefrektomi sonrası tümör progresyon riski primer tümörün büyüklüğü ve stage ile ilişkilidir (1-3). Bu çalışmada lokalize böbrek hücreli karsinoma (RCC) bulunan ve bu nedenle radikal nefrektomi uygulanan hastalarda, tümör büyüklüğünün progresyona etkisini araştırmak amaçlandı.

Temmuz 1992-Nisan 2002 tarihleri arasında, T1 ve T2 evrede RCC'lı, radikal nefrektomi uygulanan 69 hasta çalışmaya alındı. İki gruptaki hastalar yaşları, takip süreleri, patolojik spesimendeki tümör büyüklükleri, progresyon varlığı ve progresyon süreleri yönünden değerlendirildi. Tümör büyüklüğü için sınır değer olarak 70 mm alındı ve iki gruba ayrılan hastalar progresyon varlığı yönünden Pearson Chi-Square test kullanılarak karşılaştırıldı. Progresyonu görülen ve görülmeyen iki grup hasta yaş, takip süresi ve tümör boyutları yönünden Independent t testi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırılarak, $p<0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

Dergiye Geliş Tarihi: 31.10.2002

Yayına Kabul Tarihi: 15.05.2003 (Düzeltilmiş hali ile)

69 hastanın 58'inde progresyon gözlemezken, 11'inde progresyon tespit edildi. Her iki gruptaki hastaların yaş, takip süresi ve boyut ortalamaları sırasıyla 59.39 ± 12.36 , 48.42 ± 28.7 ay ve 82.05 ± 37.6 cm bulundu. Progresyon gözlenen hastaların ortalama tümör büyüklüğü 77.84 ± 36.77 mm'dir. Progresyon göstermeyen hastalarda ise ortalama tümör büyüklüğü 104.27 ± 35.46 mm'dir. Ortalama progresyon zamanı 34.27 ± 18.51 idi. İki grup arasında yaş ($p=0.903$) ve takip süreleri ($p=0.08$) açısından fark yoktu. Tümör büyüklükleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p=0.03$). Tümör boyutunda sınır değer 70 mm alındığında, progresyon olan ve olmayan iki grup arasında tümör boyutları yönünden fark anlamlıydı ($p=0.012$).

Görüntüleme yöntemleri ve cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler, böbrek kanserlerinin erken tanısının mümkün olması ve yaşam süresinde sağlanan iyileşmeler, nefron koruyucu cerrahiye olan ilgiyi artırmıştır. Karşı taraf böbrek normal olduğunda ve küçük tümörlerde yani uygun prognostik göstergeler eşliğinde nefron koruyucu cerrahi tercihi yaygınlaşmaktadır. Bizim verilerimiz de, lokalize BHK'li hastalarda, postoperatif takip protokollerinin belirlenmesinde tümör boyutunun önemli bir prognostik gösterge olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: BHK, Tümör Büyüklüğü, Progresyon

GİRİŞ

Lokalize böbrek hücreli kanserde (BHK) standart tedavi olan radikal nefrektomiden sonra progresyon ve metastaz riski %20'nin üzerindedir. Bir çok çalışmada tümörün grade'nin histolojik paterninin, hücre tipinin ve tümör boyutunun bu riski ortaya koymada bir gösterge olabileceği belirtilmiş ancak, prognostik değerleri kesinlik kazanmamıştır¹⁻³. Büyük ve küçük boyutlu tümörler arasında yaşam süresi ve progresyon süresi açısından fark olduğunu belirten yayınların yanı sıra olmadığını belirtenler de mevcuttur^{4,5}. Ayrıca, diagnostik görüntüleme tekniklerinin kullanımındaki artan sıklık, nonspesifik semptomları olan veya semptomsuz BHK'leri yakalama şansını artırmaktadır.

Lokalize BHK'nin tedavisinde radikal nefrektominin yanı sıra, kesin ve rölatif endikasyonlarıyla beraber, elektif endikasyonları nedeniyle de uygulanan konservatif cerrahiye (nefron koruyucu) giderek daha sık başvurulmaktadır. Küçük boyutlu tümörler bu tedavi yaklaşımı için, özellikle elektif endikasyonlarda, daha uygun görünmektedir^{6,7}.

Değişen tedavi modaliteleri, cerrahi yaklaşım şekli ve takip protokollerinin belirlenmesinde, kesin ve güvenilir prognostik göstergelerin yanı sıra taban (*cut-off*) değerlere duyulan ihtiyacı artırmıştır.

Bu çalışmada, kliniğimizde radikal nefrektomi uygulanan, PT1, PT2 ve PNo, PMo evrede 69 BHK vakasında, patolojik spesimendeki tümör boyutlarının, progresyon sürelerine etkisini ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Temmuz 1992-Nisan 2002 tarihleri arasında, PT1 ve PT2 evrede (PNo, PMo) BHK'li, radikal nefrektomi uygulanan 69 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan her iki gruptaki hastalar yaşları, takip süreleri, patolojik spesimendeki tümör büyüklükleri, progresyon varlığı ve progresyon süreleri yönünden değerlendirildi. Evreleme TNM (International Union Against Cancer-UICC- 1997) sistemine göre yapıldı.

Hastaların tamamı fizik muayene bulguları, operasyon öncesi ve sonrasında yapılan rutin biyokimyasal testler, hemogram değerleri, akciğer grafileri, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, gereğinde kemik sintigrafisi (yan ağrısı ve kemik ağrıları varlığında) ile değerlendirildi ve takipleri yapıldı. Hastalar ilk iki yıl 3 aylık, daha sonra 6 aylık aralarla değerlendirilerek takip edildi.

Radikal nefrektomi prosedürü batın ön duvarının longitudinal insizyonunu takiben, renal arter ve venin ligasyonunu ve sonrasında gerota fasiyasıyla beraber nefrektomiyi içerecek şekilde uygulandı. Palpabl olmadıkça lenf adenektomi yapılmadı.

Patolojik spesimenlerin tümünün değerlendirilmesi aynı departmanda yapıldı ve tümör boyutları belirlenirken patoloji raporlarında rutin olarak bildirilen boyutlar esas alındı. 70 mm sınır değer alınarak, progresyon gözlenen ve gözlenmeyen hastalar gruplandırıldı.

Lokal nüks ve uzak metastaz tespit edilen hastalar progresyon olarak kabul edilerek ileri tedavi yöntemleri uygulanmak üzere yeni protokoller alındı.

Progresyon görülen ve görülmeyen iki grup hasta yaş, takip süresi ve tümör boyutları yönün-

den Independent t testi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Progresyon gözlenen ve gözlenmeyen hastalar, tümör büyüklüğü sınır değeri 70 mm alınarak gruplandırıldığında, gruplar arasındaki fark Pearson Chi-Square test kullanılarak karşılaştırıldı ve $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Lokalize BHK tespit ederek radikal nefrektomi uyguladığımız 69 hastanın 58'inde progresyon gözlenmezken, 11'inde progresyon tespit edildi. Çalışmaya alınan her iki gruptaki hastaların yaş ortalaması 59.39 ± 12.36 , ortalama takip süresi 48.42 ± 28.7 ay ve ortalama tümör boyutu 82.05 ± 37.6 mm bulundu. Progresyon gözlenen hastaların ortalama tümör boyutu 77.84 ± 36.77 mm, progresyon gözlenmeyen grupta ise 104.27 ± 35.46 mm olarak tespit edildi. Ortalama progresyon zamanı 34.27 ± 18.51 ay idi. Progresyon gözlenen ve gözlenmeyen iki grup arasında yaş ve takip süreleri açısından fark yoktu (sırasıyla $p = 0.903$ ve $p = 0.08$). Ancak tümör büyüklükleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p = 0.03$).

Tümör boyutunda sınır değer 70 mm alınarak, progresyon olan ve olmayan hastalar Pearson Chi-square test kullanılarak karşılaştırıldığında, tümör boyutları yönünden fark anlamlıydı ($p = 0.012$). Tümör boyutlarına göre oluşturulan iki gruba ait verilerin ortalama ve yüzdeleri tabloda gösterilmektedir. Progresyon olmayan 58 hastadan, 70 mm altında ve üstünde tümör büyüklüğü olanlar 29'ar adet bulundu. Progresyon gözlenmiş olan 11 hastada ise bu değerler, 70 mm altında 1 (%9.1) ve 70 mm üstünde 10 (%90.9) adet hasta olarak bulundu.

Progresyon gözlenen 11 hastanın üçü 1., 2. ve 4. yıllarında olmak üzere kaybedilmişlerdir. 7 hasta kemoterapi ve/veya hormon tedavisi protokollerine (%63.6), 4 tanesi ise interferon alfa tedavisine alındı (%36.4). Bir hastada akciğer, bir hastada karaciğer metastazı gösterildi. Diğer hastalarda lokal nüks gözlenerek 2 tanesi reoperasyona alındı (%18.1). Diğer hastalar progresyonsuz takip altındadır.

TARTIŞMA

RCC, malin ürolojik tümörler arasında, üçüncü sıklıkta gözlenen tümör grubudur⁸. Çalışmalar, tümör grade'nin, histolojik paternin, hücre tipinin ve tümör boyutunun progresyon ve metastaz riski ile ilişkisini ortaya koymaktadır^{2,4,9,10}. Bu konuda yapılmış çalışmalarda farklı tümör büyüklükleri sınır değer olarak alınmaktadır. Solid bir tümör olan BHK, düzgün çeper yapısı nedeniyle bilgisayarlı tomografi yardımıyla kolaylıkla büyüklüğü hesaplanabilen bir tümördür. Birçok solid tümörün büyüklüğü ile metastaz ve yaşam süresi arasındaki korelasyon bilinmektedir¹¹. BHK'de tedavi seçiminde tümör büyüklüğünün bir gösterge olup olmaması ise hala tartışılmaktadır. Küçük tümörlerde izlem protokollerinin veya nefron koruyucu cerrahi yaklaşımların kullanılmasını önerenler bulunmaktadır¹². Bunun yanı sıra, 30 mm altında da lokal nüks ve uzak metastaz riskini bildiren seriler vardır. Bu araştırmacılar tarafından bütün tümör boyutlarında, agresif cerrahi prosedürler önerilmektedir¹³. Radikal nefrektomi uygulanan hastalarda dahi, hastalık progresyonunun, 50 mm üstündeki tümörlerde 6 kat fazla olduğu bildirilmektedir¹².

İlk kez 1938 yılında Bell tarafından tümör büyüklüğü ile progresyon arasındaki ilişkiye işaret edilmiştir. 30 mm üstündeki ve altındaki tümör büyüklüklerine sahip 106 BHK'li hastadan elde edilen veriler, küçük tümör büyüklüklerinin progresyon açısından daha şanslı olduğunu ortaya koymuştur¹⁴. Yine aynı sınır değerlerde yapılan Kay'ın çalışması bu bulguları desteklemiştir¹⁵. Giuliani ve arkadaşları çalışmalarında hastalarını 50 mm, 50-100 mm ve 100 mm üstünde tümör büyüklüğü olanlar olarak gruplandırmış, 5 yıllık yaşam sürelerini sırasıyla %83.5, %50, %0 bulmuştur¹⁶. Aynı sınır değerlerde Medeiros ve arkadaşlarının serisinde ilk iki grupta prognozla ilişki bulunamazken, büyük tümörlerde kötü prognoz anlamlı bir şekilde ortaya konmuştur¹⁷.

Guinan, 2473 BHK vakasında hastaları tümör büyüklüklerine göre, 50 mm, 50-75 mm, 75-100 mm ve 100 mm üstü olarak gruplandırmıştır. Tümör büyüklüğü ile yaşam süresinin ilişkisini, evrelere göre değerlendirmiş, Robson evre II, III ve IV'de bu ilişkiyi göstermesine karşın evre I'de tümör büyüklüğünün prognostik bilgi sağlamadığını belirtmiştir⁴. Nativ ve arkadaşları da 54

hastalık serilerinde 50 mm'yi sınır değer olarak yaptıkları çalışmada, tümör büyüklüğünün progresyon üzerine etkisinin olmadığını bildirmişlerdir¹⁸.

Literatürde çok çeşitli tümör büyüklükleri sınır değer olarak alınmaktadır. TNM (International Union Against Cancer -UICC- 1997) evrelendirme sistemi şu an klinik çalışmalarımızda kullanılan sistem olup, T1 ve T2 evre tümörler arasında sınır değer 70 mm'dir. Biz de sunduğumuz seride 70 mm'yi sınır değer olarak aldık. Progresyon olan ve olmayan hastalar arasında, bulduğumuz anlamlı istatistiksel fark, literatürdeki bir çok yayınlı uyumlu olarak, tümör büyüklüğü ile progresyonun ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bizim serimizde aynı karşılaştırmalar sınır 50 mm alınarak yapıldığında da tümör boyutu ile progresyon arasında anlamlı fark gözlenmiştir ($p=0.039$).

Son dönemlerde, tümör büyüklüğünün, hastanın konservatif cerrahi yöntemlere yönlendirilmesi için bir gösterge olup olamayacağı tartışılmaktadır. Marberger ve arkadaşları nefron koruyucu cerrahi uyguladıkları hastalarında büyük tümör boyutlarıyla, yaşam süresinin ters korelasyon gösterdiğini belirtmiştir¹⁹. Di Silverio ve arkadaşları da enükleasyon uyguladıkları serilerinde, tümör grade'nin etkisizliğinin yanı sıra, lokal rekürrens 50 mm'nin üzerindeki tüm tümörlerde gözlemlendiğini bildirmişlerdir²⁰.

Bazı yayınlarda tümörlerde DNA içeriğinin, hücre tipinin ve tümör grade'nin de progresyon üzerindeki etkileri belirtilmiştir^{2,3,21}. Di Silverio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma, bu parametrelerden DNA içeriği ve tümör boyutunun progresyon riski üzerine güvenilir bilgiler verdiğini ortaya koymuştur²¹.

Çeşitli boyutlar sınır değer alındığında, elde edilen verilerin çeşitliliğinin yanı sıra bir çok araştırma tümör boyutundaki artmanın, progresyon ve yaşam süresi üzerine olumsuz etkisini ortaya koymuştur. Çeşitli çalışmalarda gösterilen küçük tümör boyutlarındaki nüks ve progresyonlar konunun hala tartışılır olmasına neden olmaktadır.

SONUÇ

Bizim sonuçlarımızda gözlediğimiz, tümör boyutunun progresyonla ilişkisi, lokalize BHK'li

hastalarda, tedavi ve postoperatif takip protokollerinin belirlenmesinde tümör boyutunun önemli bir prognostik gösterge olduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Levy DA, Slaton JW, Swanson DA, Dinney CPN: Stage specific guidelines for surveillance after radical nephrectomy for local renal cell carcinoma. J Urol 159;1163-7, 1998.
- 2- Ruiz-Cerda JL, Hernandez M, Gomis F et al: Value of deoxyribonucleic acid ploidy and nuclear morphometry for prediction of disease progression in renal cell carcinoma. J Urol 155;459-65, 1996.
- 3- Fujikama K, Sasaki M, Aoyama T, Itoh T: Role of volume weighted mean nuclear volume for predicting disease outcome in patients with renal cell carcinoma. J Urol 157;1237-41, 1997.
- 4- Guinan PD, Vogelzang NJ, Fremgen AM et al: Renal cell carcinoma: tumor size, stage and survival. J Urol 153; 901-3, 1995.
- 5- Bosniak MA: The small (less than or equal to 3.0 cm) renal parenchymal tumor: Detection, diagnosis and controversies. Radiology, 179:307, 1991.
- 6- Robson CJ, Churchill BM and Anderson W: The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol., 101: 297, 1969.
- 7- Provet J, Tessler A, Brown J et al: Partial nephrectomy for renal cell carcinoma: indications, results and implications. J Urol., 145: 472, 1991.
- 8- Boring C, Squires T, Tong T and Montgomery S: Cancer statistics, CA, 44:7, 1994.
- 9- Nativ O, Sabo E, Raviv G et al: The role of nuclear morphometry for predicting disease outcome in patients with localized renal cell carcinoma. Cancer, 76: 1440, 1995.
- 10- Nativ O, Sabo E, Bejar J, et al: A comparison between histological grade and nuclear morphometry for predicting the clinical outcome of localized renal cell carcinoma. Brit. J. Urol., 78: 33, 1996.
- 11- Giuliani L, Giberti C, Martorana G, Rovida S: Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: Long term results and prognostic factors. J Urol 143; 468-72, 1990.
- 12- Di Silverio F, Casale P, Colella D et al: Independent value of tumor size and DNA ploidy for the prediction of disease progression in patients with organ confined renal cell carcinoma. Cancer, 88: 835-43, 2000.
- 13- Eschwege P, Saussine C, Steichen et al: Radical nephrectomy for renal cell carcinoma 30 mm or less: Long term follow-up results. J Urol., 155: 1196, 1996.

- 14- **Bell ET:** A classification of renal tumors with observation on the frequency of various types. *J Urol* 39: 238-44, 1938.
- 15- **Kay S:** Renal carcinoma. A 10 year study. *Amer. J. Clin. Pathol.*, 50: 428, 1968.
- 16- **Medeiros LJ, Gelb AB and Weiss LM:** Renal cell carcinoma: Prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases. *Cancer*, 61: 1639, 1988.
- 17- **Bosniak MA, Krinsky GA and Waisman J:** Management of small incidental renal parenchymal tumors by watchful waiting in selected patients based on observations of tumor growth rates. *J. Urol.*, part 2, 155: 584, abstract 1092, 1996.
- 18- **Nativ O, Sabo E, Raviv G et al:** The impact of tumor size on clinical outcome in patients with localized renal cell carcinoma treated by radical nephrectomy. *J Urol* 158; 729-32, 1997.
- 19- **Marberger M, Pugh RCB, Auvert J:** Conservative surgery of renal cell carcinoma: The EIRSS experience. *Br J Urol* 53; 528-32, 1986.
- 20- **Di Silverio F, Sciarra A, Flammia GF et al:** Surgical enucleation for renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 31; 123-8, 1996.
- 21- **Di Silverio F, Gallucci M, Flammia GF et al:** Biological and clinical implication of cellular DNA content in renal cell carcinomas. *Eur Urol* 21(Suppl 1): 43-7, 1992.