

BÖBREK TÜMÖRÜ VAKALARININ RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Retrospective Evaluation of Renal Tumor Cases

Tuba DEVRİM¹

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, KIRIKKALE, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Böbreğin epitelyal karsinomu olan renal hücre kanseri, yetişkin tümörlerin yaklaşık %2-4'ünü oluşturmaktadır. Renal hücre kanseri vakalarının yaklaşık %80'i berrak hücreli renal hücreli karsinom (RHK) olarak tanımlanmaktadır. Bu çalışma ile böbrek tümörleri sınıflamasındaki bilgilerin revize edilerek böbrek tümör arşivimizin gruplandırılması ve elde edilmiş verilerle literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Patoloji laboratuvarımızda, 2010-2019 yılları arasında tanı alan 52 böbrek tümörü vakası histopatolojik tanı, tümör çapı ve nükleer dereceleri açısından retrospektif olarak tekrar gözden geçirildi.

Bulgular: Vakaların 34'ü (%65) erkek, 18'i (%34) kadındı. Yaş aralığı, 33-85 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 58 olarak tespit edildi. Elli iki böbrek tümörünün 34'ü (%65) berrak hücreli renal hücre karsinomu, 5'i (%10) kromofob renal hücre karsinomu, 5'i (%10) papiller renal hücre karsinomu, 2'si (%3) onkositom ve 6'sı (%12) ise sınıflandırılmayan renal hücre karsinomu idi. Tümörlerin 15'i (%34.1) nükleer derece (ND) 1, 13'ü (%29.5) ND 2, 12'si (%27.3) ND 3 ve 4'ü (%9) ise ND 4 olarak tespit edildi. En büyük tümör çapına sahip histolojik alt tip 10.5 cm ile berrak hücreli renal hücre karsinom iken, en küçük çapa (1 cm) sahip histolojik tipin papiller renal hücre karsinom olduğu tespit edildi.

Sonuç: Renal hücre karsinomunda tümör tipi, sarkomatoid/rabdoid farklılaşması, tümör nekrozu ve derecelendirmesi, potansiyel prognostik parametreler olarak kabul edilmektedir. Papiller renal hücre karsinomu alt tiplerinin (Tip 1 ve 2) belirlenmesi ek prognostik bilgi sağlamakta olup, berrak hücreli tubulopapiller renal hücre karsinomu daha iyi bir prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Sarkomatoid veya rabdoid farklılaşması gösteren tümörler minimum bir tümör oranına bakılmaksızın belirtilmelidir. Makroskopik ve mikroskopik incelemeye dayalı değerlendirme ile tümör nekrozunun prognostik önemi olduğu bildirilmektedir. Nükleol belirginliği, berrak hücreli ve papiller RHK'lerin 1 ila 3'lük derecelerini tanımlamaktadır. Aşırı nükleer pleomorfizm veya sarkomatoid ve/veya rabdoid farklılaşma ise 4. derecedeki tümörleri göstermektedir. Ayrıca pT evreleme kategorisinin ise prognostik önemlerini koruduğu bildirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek, tümör, karsinom, retrospektif, sınıflama

ABSTRACT

Objective: Renal cell carcinoma (RCC) of the kidney constitutes approximately 2-4% of adult tumors. Approximately 80% of renal cell cancer cases are defined as clear cell renal cell carcinoma. The aim of this study was to review the renal cell carcinoma cases in our archive to provide additional information to the literature.

Material and Methods: 52 cases of renal tumors diagnosed in our pathology laboratory between 2010-2019 were reviewed retrospectively for histopathological diagnosis, tumor size and nuclear grade.

Results: 34 (65%) of the cases were male and 18 (34%) were female. The age of the cases ranged between 33 and 85 years, with a mean age of 58 years. Of the fifty-two kidney tumors, 34 (65%) were clear cell renal cell carcinoma, 5 (10%) were chromophobe renal cell carcinoma, 5 (10%) were papillary renal cell carcinoma, 2 (3%) were oncocytoma and 6 (12%) were unclassified renal cell carcinoma. Fifteen (34.1%) of the tumors were nuclear grade (NG) 1, 13 (29.5%) were NG 2, 12 (27.3%) were NG 3 and 4 (9%) were NG 4. The histological subtype with the largest (10.5 cm) tumor diameter was clear cell renal cell carcinoma, while papillary renal cell carcinoma was with the smallest (1 cm) tumor diameter.

Conclusion: Tumor type, sarcomatoid / rhabdoid differentiation, tumor necrosis and grading in RCC are considered as potential prognostic parameters. Determination of papillary renal cell cancer subtypes (type 1 and 2) provides additional prognostic information and clear cell tubulopapillary renal cell cancer has been associated with a better prognosis. Tumors showing sarcomatoid or rhabdoid differentiation should be indicated regardless of the percentage of these histopathological features. It is reported that tumor necrosis has a prognostic significance by the evaluation based on macroscopic and microscopic examination. Nucleolar prominence defines grade 1 to 3 in clear cell and papillary renal cell carcinomas. Extreme nuclear pleomorphism or sarcomatoid and/or rhabdoid differentiation showing tumors are graded as grade 4. In addition to the grading, pT stage is reported to maintain its prognostic significance.

Keywords: Kidney, tumor, carcinoma, retrospective, classification



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, KIRIKKALE, TÜRKİYE

Tel / Phone: +903183335000

Geliş Tarihi / Received: 11.04.2019

ORCID NO: 10000-0002-5321-2002

Dr. Tuba DEVRİM

E-posta / E-mail: tubadevrin@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 10.08.2019

GİRİŞ

Renal hücreli karsinom (RHK) diğer bir ifade ile böbreğin epitelyal karsinomu, yetişkin tümörlerinin yaklaşık %2-4'ünü oluşturmaktadır (1). RHK, klinik ve moleküler olarak son yıllarda daha iyi karakterize edilmiş olup; histolojisi, genetiği, moleküler profilleri ve biyolojik davranışı ile alt tipleri olan heterojen bir hastalıktır. Bu heterojenlik ile karakterize edilen birçok farklı alt tipi tanımlanmıştır (2). En son WHO 2016 sınıflandırmasında, tümörün sitoplazmik özellikleri (berrak hücreli RHK ve kromofob RHK gibi), yapısal özellikleri (papiller RHK gibi), anatomik yerleşimi (toplayıcı duktus karsinomu ve renal medullar karsinom gibi) ve spesifik böbrek hastalığı geçmişi (Örneğin: kazanılmış kistik hastalıkla ilişkili RHK'ler) değerlendirilerek alt tipleri sınıflandırmaktadır. Ayrıca, moleküler değişiklikler (Örneğin: MiT ailesi translokasyon karsinomları ve süksinat dehidrojenaz (SDH) için yetersiz renal karsinomlar) veya ailesel yatkınlık sendromları da RHK'da patognomoniktir (3).

RHK en sık görülen böbrek kanseri olup, vakaların yaklaşık %80'i berrak hücreli RHK olarak tanımlanmaktadır. Berrak hücreli RHK'nin değerlendirilmesinde histopatolojik faktörler arasında yer alan tümör derecesi, en önemli prognoz parametrelerinden birini temsil etmektedir (5). Bu çalışma ile böbrek tümörleri sınıflamasındaki bilgilerin revize edilerek böbrek tümör arşivimizin gruplandırılması ve elde edilmiş verilerle literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya ilişkin etik izin, Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

tarafından verilmiştir (Tarih: 06.03.2019; Karar No: 19/05). Patoloji laboratuvarımızdan 2010-2019 yılları arasında tanı alan 52 böbrek tümörü vakası çalışmaya alındı. Histopatolojik tanıları, tümör çapı ve nükleer dereceleri retrospektif olarak tekrar gözden geçirildi. Histopatolojik tanı WHO 2016 sınıflandırmasına, nükleer derecelendirme ise Fuhrman Nükleer Derecelendirme kriterlerine göre yapıldı (4). Hastalar cinsiyetleri ve yaşlarına göre alt gruplara ayrıldı.

BULGULAR

Radikal ya da parsiyel nefrektomi uygulanan 52 RHK vakasının 34'ü (%65) erkek, 18'i (%34) kadındı. Yaş aralığı 33-85 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 58 olarak tespit edildi. 52 böbrek tümörünün 34'ü (%65) berrak hücreli RHK, 5'i (%10) kromofob RHK, 5'i (%10) papiller RHK, 2'si (%3) onkositom ve 6'sı (%12) ise sınıflandırılmayan RHK idi (Tablo 1). Fuhrman Nükleer Derecelendirmesine (ND) göre 44 RHK olgusu, 4 alt gruba ayrıldı. Tümörlerin 15'i (%34.1) ND 1, 13'ü (%29.5) ND 2, 12'si (%27.3) ND 3 ve 4'ü (%9) ise ND 4 olarak tespit edildi (Tablo 2).

TNM evreleme sistemi ve WHO 2016 kalsifikasyonuna göre incelenen 44 böbrek tümörünün çapları; 4 cm ve altı, 4.1-7 cm arası, 7.1-10 cm arası ve 10 cm üzeri olarak değerlendirildi. En büyük tümör çapına sahip histolojik alt tip, 10.5 cm ile berrak hücreli RHK iken, papiller RHK'nin ise en küçük çapa (1 cm) sahip olduğu tespit edildi. Berrak hücreli RHK'larda ortalama çap 4.6 cm, onkositomlarda 5.5 cm, kromofob RHK'larda 5.1 cm, papiller RHK'larda 3.8 cm, sınıflandırılmayan böbrek tümörlerinde ise 5.4 cm olarak tespit edilmiş olup böbrek tümörlerinin tümör çapı özellikleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 1: Çalışma kapsamında değerlendirilen RHK'lerin sınıflandırılması.

Histolojik Alt Tip	n (%)	Ortalama Yaş	Kadın	Erkek
Klasik RHK	34 (65)	57.5	12	22
Kromofob RHK	5 (10)	56	2	3
Papiller RHK	5 (10)	65.2	2	3
Onkositom	2 (3)	64	0	2
Sınıflandırılmayan RHK	6 (12)	53.5	2	4
Toplam	52 (%100)	58	18	34

Tablo 2: RHK'lerin Nükleer Derecelendirilmesi.

	Fuhrman Nükleer Derecelendirmesi			
	ND 1	ND 2	ND 3	ND 4
Klasik RHK	11	10	9	4
Kromofob RHK	2	3	0	0
Papiller RHK	2	0	3	0
Toplam	15	13	12	4

Tablo 3: Histolojik alt tiplerine göre tümör çapı özellikleri

Böbrek Tümörü	≤ 4 cm	4.1-7 cm	7.1-10 cm	>10 cm	En küçük-En büyük Çap	Ortalama Çap
Berrak hücreli RHK	16	14	2	2	2-10.5	4.62
Kromofob RHK	1	4	0	0	3.4-6.5	5.1
Papiller RHK	2	3	0	0	1-6	3.8
Onkositom	1	0	1	0	3-8	5.5
Sınıflandırılmayan	1	4	1	0	1-9.5	5.4
Toplam	21	25	4	2	1-10.5	4.75

TARTIŞMA

RHK'nın dünyada kanser sıralamasında erkeklerde 9, kadınlarda ise 14. sırada yer aldığı bildirilmektedir. Dünyada mortaliteleri açısından RHK kanser türleri arasında 16. sırada yer almaktadır. Özellikle obezite, RHK için hem kadınlarda hem de erkeklerde önemli bir risk faktörüdür. Ayrıca sigara içmek, hipertansiyon, edinilmiş kistik hastalık, trikloroetilen, kahve ve alkol tüketimi gibi maruziyetler de RHK riskini artırmaktadır. RHK çoğunlukla sporadik olarak ortaya çıkmasına rağmen %2-4 olguda ailesel nedenlere sahiptir (4). Renal kitlelere klinikte sıklıkla rastlanmaktadır. Bu kitlelerin tespiti son yıllarda görüntüleme yöntemleri sayesinde artmış olsa da sebep oldukları ölüm oranları aynı oranda azalmadığı bildirilmektedir. Histopatolojik analizler, bu tümörlerin kesin tanısı için her zaman gereklidir. WHO sınıflamasına göre, böbrek tümörlerinin; 8 tip, 51 alt tip ve çok sayıda devam eden alt sınıflandırmaları vardır (3,6).

Renal tümörler, farklı paternlere sahip çeşitli neoplastik lezyonlar spektrumunu içerir. Hem benign hem de malign tümörler renal parankimin farklı bileşenlerinden, özellikle de tübüler epitelden ortaya çıkar. Çoğu renal tümörün kesin tanısı, cerrahi ve histopatolojik değerlendirme öncesi mümkün değildir. Böbrek tümörlerinin tedavisinde altın standart radikal veya parsiyel nefrektomidir. Tümör nefrektomi örneklerinin ayrıntılı ve titiz bir histopatolojik incelemesi; histolojik tip oluşturulması, tümör büyüklüğü, histolojik alt tip, nükleer derecelendirme ve evre gibi histopatolojik prognostik belirleyicilerinin değerlendirilmesi için gereklidir. Ayrıca görüntüleme yöntemleri de ameliyat öncesi önemli bir tanı aracı olabilir (7).

En sık görülen RHK'lar; berrak hücreli karsinom, papiller renal hücreli karsinom, anjiyomiyolipom ve değişici epitel hücreli karsinom olarak bildirilmektedir (6). RHK, her biri karakteristik histoloji, genetik, moleküler profil ve biyolojik davranışa sahip çoklu alt

tipleri olan heterojen bir hastalıktır. Birçok farklı alt tip ile muazzam heterojenliğe sahiptir (2). Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği sınıflandırma çalışma grubunun, böbrek neoplazileri üzerine düzenlemiş olduğu konferansta, WHO'nun 2004 yılı renal tümör sınıflandırılmasına ekleme ve değişiklik önerilerinde bulunularak, 5 kriterin sınıflandırma sistemi içerisinde yeni ayrı epitelyal tümörler olarak eklenmesi gerektiği konusunda bir fikir birliği bildirilmiştir. Bunlar: tubülokistik RHK, edinilmiş kistik hastalık ile ilişkili RHK, berrak hücreli (Tubulo) papiller RHK, MiT ailesi translokasyon RHK'ları ve kalıtsal leiomyomitozis RHK sendromu ile ilişkili RHK. Ayrıca berrak hücreli RHK grubunda, multikistik berrak hücreli RHK, en iyi düşük malign potansiyeli olan neoplazi olarak kabul edilmiştir. Papiller RHK'nın alt tipinin değerli olduğu ve papiller RHK'nın onkositik varyantının ayrı bir antite olarak düşünülmemesi gerektiği konusunda da anlaşmaya varılmıştır (8).

Yaş parametresi, kanser riski ile çoğunlukla ilişkilendirilmekte olup, RHK'da ortalama yaşın 64, ve riskin 50-70 yaşlar arasında artmış olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada da hasta yaş ortalaması 58 olup literatür ile uyumluluk göstermektedir (9).

TNM sistemi; tümörün boyutu (T), lenf nodlarının tutulumu (N) ve metastaz varlığı (M) göz önüne alınarak hastalığın evresini değerlendirmek için kullanılır (3). Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği'nin 2012 yılında düzenlenmiş olduğu Konsensus Konferansında, yetişkin böbrek tümörlerinin sınıflandırılması, prognostik faktörleri, evrelendirilmesi ve immünohistokimyasal ve moleküler olarak değerlendirmesi hakkında önerilerde bulunulmuştur. Buna göre, potansiyel prognostik parametreler; tümör tipi, sarkomatoid/rabdoid farklılaşması, tümör nekrozu ve derecelendirme olarak kabul edilmiştir. RHK ana morfolojilerinin prognostik öneme sahip olduğu, papiller RHK'nın alt tiplerinin (Tip 1 ve 2) ek prognostik bilgi sağladığı ve berrak hücreli tubulopapiller RHK'nın daha iyi bir prognoz ile

ilişkilendirildiği bildirilmiştir. Sarkomatoid veya rabdoid farklılaşması gösteren tümörler için minimum bir tümör oranı gerekmediği ancak altta yatan karsinom alt tipinin bildirilmesi gerektiği konusunda fikir birliğine varılmıştır. Söz konusu karsinom alt tipinin belirlenememesi durumunda, tümör sarkomatoid bileşene sahip derece 4 sınıflandırılmamış karsinom olarak tanımlanmaktadır. Makroskopik ve mikroskopik incelemeye dayalı değerlendirme ile tümör nekrozunun prognostik önemi olduğu kabul edilmiştir. Ayrıca, berrak hücreli RHK için ise nekroz miktarının ölçülmesi önerilmiştir. Nükleol belirginliği, berrak hücreli ve papiller RHK'lerin 1 ila 3'lük derecelerini tanımladığı ve aşırı nükleer pleomorfizma veya sarkomatoid ve/veya rabdoid farklılaşmasının ise 4. derecedeki tümörleri tanımladığı konusunda fikir birliği bildirilmiştir. Kromofob RHK'nin derecelendirilmemesi gerektiği ifade edilmiştir (10).

Histolojik parametreler arasında tümör derecesi en önemli prognostik özelliklerden biridir. Berrak hücreli ve papiller RHK için sınıf artık nükleollerin boyutuna ve şekline göre değerlendirilir. Nükleol belirginliği, 1'den 3'e kadar olan dereceleri tanımlarken, aşırı nükleer pleomorfizma veya sarkomatoid ve/veya rabdoid farklılaşmada tümör 4. derece olarak belirlenmektedir (11).

Dagher ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada WHO/ISUP derece 1 tümörü olan hastalarda nüks/metastaz görülmediği bildirilmiştir. Araştırmacılar kansersiz sağkalımda, Fuhrman derece 2 ve 3 tümörlerde anlamlı fark saptamamış ve WHO/ISUP derecesinin ve pT'nin evreleme kategorisinin prognostik önemini koruduğunu bildirilmişlerdir (11). Tümör derecesinin, berrak hücreli RHK tanısında genel olarak kabul görmüş olmasına rağmen, farklı tümör dereceleriyle ilişkili proteomik süreçler kapsamlı bir şekilde araştırılmamıştır. Bu konuda yapılacak çalışmaların hastalığın mekanizmasına ve gelişimine dair önemli veriler sağlayabileceği bildirilmektedir (5). Küçük renal kitlelerin çoğu malign olsa da pek çoğu

yavaş büyüme ve sınırlı metastatik potansiyele sahiptir (12). Değişken klinik öneme sahip küçük renal kitlelerin tespitinin artmasına rağmen, RHK'li hastaların %25-30'unun metastatik hastalığı mevcuttur (2). RHK için hematojen metastaz belirtilmiş olup, en yaygın metastatik hastalık bölgesi akciğerdir. Bunu kemik, karaciğer ve beyin izlemektedir (13). Lokalize böbrek tümör vakalarında cerrahi sıklıkla küratiftir. Tek metastazı ile birlikte böbrekte rezektabl tümörü olan hastalara, radikal nefrektomiyle birlikte metastazektomi yapılması küratif olabilir. Ancak lokal ileri RHK'li hastaların %25'inden fazlasında uzak metastaz geliştiği bildirilmektedir (14,15).

Renal tümörler son yıllarda görüntüleme yöntemleri sayesinde daha erken tespit edilmektedir. Histopatolojik analizler, bu tümörlerin kesin tanısı için her zaman gerekmede olup, tümör tipi, sarkomatoid/rabdoid farklılaşması, tümör nekrozu ve derecelendirme, potansiyel prognostik parametreler olarak kabul edilmektedir. RHK üzerine yapılan moleküler biyolojik çalışmalar, özellikle de anjiyogenez sinyal yollarının anlaşılmasıyla bu hastalıkta yaşam süresinin uzadığı bildirilmektedir. Görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılması ve tedavide geliştirilen yeni hedef ajanları ile 10 yıllık yaşamın %60'lara ulaştığı bildirilmiştir (16).

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını belirtmektedir.

KAYNAKLAR

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2013;63(1):11-30.
2. Dutcher JP. Update on the biology and management of renal cell carcinoma. J Investig Med. 2019;67(1):1-10.
3. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital

- Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol.* 2016;70(1):93-105.
4. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO Classification of Tumours. 4th ed. Lyon. IARC Ltd, 2016:14-7.
 5. Stella M, Chinello C, Cazzaniga A, Smith A, Galli M, Piga I et al. Histology-guided proteomic analysis to investigate the molecular profiles of clear cell Renal Cell Carcinoma grades. *J Proteomics.* 2019;191:38-47.
 6. Castillo RP, Santoscoy JF, Pisani L, Madrazo BL, Casillas VJ. Imaging of unusual renal tumors. *Curr Urol Rep.* 2019; 21;20(1):5.
 7. Al-Bayati O, Hasan A, Pruthi D, Kaushik D, Liss MA. Systematic review of modifiable risk factors for kidney cancer. *Urol Oncol.* 2019;37(6):359-71.
 8. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D et al. The ISUP renal tumor panel the International Society of Urological Pathology (ISUP). Vancouver classification of renal neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(10):1469-89.
 9. Nguyen MM, Gill IS, Ellison LM. The evolving presentation of renal carcinoma in the United States: trends from the surveillance, epidemiology, and end results program. *J Urol.* 2006;176(6):2397-400.
 10. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Grading System for Renal Cell Carcinoma and Other Prognostic Parameters. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(10):1490-504.
 11. Dagher J, Delahunt B, Rioux-Leclercq N, Egevad L, Srigley JR, Coughlin G et al. Clear cell renal cell carcinoma: validation of World Health Organization/International Society of Urological Pathology grading. *Histopathology.* 2017;71(6):918-25.
 12. Patel HD, Pierorazio PM. Active Surveillance of Renal Tumors. In: Gorin M, Allaf M, eds. *Diagnosis and Surgical Management of Renal Tumors.* 1st ed. New York. Springer, 2019:101-113.
 13. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Ann Oncol.* 2012;23(4):973-80.
 14. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Belldegrun AS. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am.* 2003;30(4):843-52.
 15. Heng DY, Wells JC, Rini BI, Beuselinck B, Lee JL, Knox JJ et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol.* 2014;66(4):704-10.
 16. Ulaş A, Bilgin B, Şener Dede D, Köş FT, Akıncı MB, Şendur MAN ve ark. Böbrek hücreli karsinomlu hastaların demografik özellikleri ve tedavi sonuçları: tek merkez deneyimi. *Ankara Med J.* 2016;16(2):149-62.