

Renal hücreli karsinomda mikroskopik venöz invazyonun prognostik değeri: uzun dönem takip

Hervé Langa, Véronique Lindnerb, Hervé Letourneuxa, Mael Martina, Christian Saussinea and Didier Jacquemin
 Department of Urology, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Service de Chirurgie Urologique, Pavillon Chirurgical A, 1, place de l'hôpital, 67091, Strasbourg Cedex, France
 Department of Pathology, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, France
 European Urology, 46(3) : 331-335, 2004.

Semih Ayan

Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Sivas

Tüm malignitelerin yaklaşık %3'ünü oluşturan renal hücreli karsinom (RHK), böbrek korteksindeki neoplazilerin %90'ını yapar (Jemal A ve ark., Cancer statistics, CA Cancer J Clin, 2005). Renal hücreli karsinomlu olguların üçte ikisi ilk tanı anında metastatik değildir ve bu gruptaki hastalar için en seçkin tedavi yöntemi radikal nefrektomidir. Metastatik olmayan böbrek tümörlerinde cerrahi sonrası kabul edilmiş adjuvan bir tedavi protokolü yoktur. Komplet rezeksiyon yapılmış lokal ya da rejional hastalıktan sonra standart yaklaşım rekürens olana dek izlemdir. Ancak lokalize renal hücreli karsinomun tedavisi için teknik olarak doğru yapılmış olan radikal nefrektomiye rağmen %30 olguda sonradan metastaz görülmekte ve metastaz görülen hastaların %90'ı üç yıldan daha uzun yaşayamamaktadır.

Gösterilebilir lenf nodu metastazı ya da uzak metastazı olmayan RHK olgularında, nefrektomiden sonraki doğal seyir ile ilgili yüksek olgu sayılı çalışmalara baktığımızda, Levy ve arkadaşlarının ilk üç yıldaki relaps oranlarını nefrektomi patolojik evresi T1 olanlar için %7.1, T2 olanlar için %26.5, T3 olanlar için ise %39.4 olarak verdiklerini (J Urol 1998), Ljungberg ve ark.'nın da bu evrelere göre ortanca relaps görülme zamanlarını sırası ile 43 ay, 29.5 ay ve 13.8/19.3 (pTa/pT3b) ay olarak verdiklerini görmekteyiz (BJU Int 1999).

Lokalize RHK olgularında şu ana kadar, rekürensi belirlemek için kullanılacak güvenilir bir araç elde edilememiştir. Tarihsel olarak, sağkalım tahmini ve progresyon açısından risk gruplarına ayırmada en fazla TNM evreleme sisteminden yararlanılmaya çalışılmışsa da, yakın zamanda yapılan çalışmalarda lokalize hastalıklı olgularda rekürens öngörüsünde bunun tek başına güvenilir olmadığı sonucuna varılmıştır. Cerrahi sonrası risk gruplarına ayırma çalışmaları içinde UCLA grubunun 2001'de ortaya koyduğu UCLA UISS (Integrated staging system) (Zisman A ve ark., J Clin Oncol 2001) ve Mayo grubunun 2002'de ortaya koyduğu (Frank I, J Urol 2002) SSIGN (TNM evresi, tümör boyutu, nükleer grade ve histolojik tümör nekrozu) isimli prognostik modeller dikkat çekmektedir. Bunlardan 2002'de MD Anderson ve Nijmegen verileri ile, 2004'de de ABD ve Avrupa'dan 8 merkezin verileri ile validasyonu yapılan UCLA UISS, T evresi (1997), nükleer derece ve ECOG performans skorunu (ECOG PS) kullanmakta ve hastaları 5 farklı risk grubuna ayırmaktadır. Bu modelde N0,M0 olduğu halde nükleer

derecesi 3-4 olan ya da ECOG PS > 1 olan T1 olgular, tüm T2 olgular ve de nükleer derecesi 1, ECOG PS 0-1 olan T3 olgular dahi 5 yıllık sağkalım beklentisinde orta dereceli risk grubuna girmektedir. Diğer bir prognoz belirlemeye yönelik sistem olan, Kattan ve arkadaşları tarafından sunulan postoperatif prognostik nomogramda, 5 yıllık rekürens olmadan yaşam olasılığını tahmin etmede semptomların varlığı, histolojik tip, tümör boyutu, 1997 pT evresini kullanılmış (Kattan MW ve ark., J Urol 2001), daha sonra aynı ekip malign potansiyelinin farklılığı nedeni ile sadece berrak hücreli RHK için 2005 yılında sundukları nomogramda mikrovasküler invazyonu (MVI) da parametreler arasına katmıştır (Sorbellini M ve ark., J Urol 2005). Bu nomogramda kullanılan parametreler arasında sadece MVI (p = 0.012) ve Fuhrman nükleer derecesinin (p = 0.002) çok değişkenli analizde 5 yıllık rekürensiz yaşam ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.

RHK'da tümörün davranışını belirlemeye yönelik yakın literatürde çalışmalara baktığımızda PCNA, Ki-67 işaretleme indeksi, CD44 ekspresyon derecesi, VEGF ekspresyon derecesi, p53 mutasyonu, metallothionein, azalmış CA 9 boyaması, artmış timidin fosforilaz seviyesi gibi birçok sitogenetik ve moleküler belirleyiciler ile rekürens ve sağkalım arasında ilişki kurulmaya çalışıldığını görmekteyiz. Bu çalışmaların çoğunda anjiogenetik diğer belirleyiciler ile ya da tek başına MVI varlığının lokalize RHK olgularında kötü prognostik bir faktör olarak ön plana çıktığı farkedilmektedir.

Langa ve arkadaşlarının bu çalışmasına, 1980-1990 yılları arasında RHK nedeni ile radikal nefrektomi yapılan, patolojik evresi pT1 ile pT3b-N0M0 arasındaki 255 hasta dahil edilmiştir. Yüzaltmışdokuzu erkek, 86'sı kadın olan hastaların ortanca yaşı 60'dır (16-87 yıl). Hastalar 2002 TNM'ye göre yeniden klasifiye edilmiştir. Histopatolojik değerlendirilmede 236'sı (%92.6) klasik RHK, 10'u (%3.9) papiller tümör, kalan 9'u da (%3.5) sarkomatoid diferansiyasyon gösterenler olarak rapor edilmiştir (Tablo 1). Tüm spesimenler %10'luk tamponlu formalinde 12 saat fikse edilmiş, daha sonra parafinde blokla, 5 µm'lik kesitler alma ve hemotoksilen-eozin (HE) ile boyama işlemleri yapılmıştır. HE ile MVI görülmediğinde, parafin kesitler antifaktör VIII (1/200, Dako) uygulanarak mikrodalgada ısıtılıp oda sıcaklığında 30 dakika bekletilerek immünohistokimyasal çalışmaya alınmıştır. Bu antikor vasküler yapıların en-

Tablo 1. Hastaların klinik ve patolojik karakteristikleri

	ortalama	Aralık
(±)S.D.		
Yaş,	60.9 y (±11.7)	16- 90
tm boyutu	5.8 cm (±2.7)	1.3-19
	n	%
Cinsiyet		
Erkek		66.3
Kadın	86	33.7
Tümör tarafı		
Sağ	116	47.5
Sol	128	52.5
Evre		
T1a	71	27.8
T1b	78	30.6
T2	23	9.0
T3a	30	11.8
T3b	53	20.8
Kapsüler tutulum		
Var	49	19.2
Yok	206	80.8
Venöz invazyon		
Var	53	20.8
Yok	202	79.2
Fuhrman's Grade		
I	8	3.1
II	106	41.6
III	117	45.9
IV	24	9.4
Histoloji		
Konvensiyonel	236	92.6
Papiller	10	3.9
Sarkomatoid	9	3.5
Mikroskopik venöz invazyon		
Var	74	29.0
Yok	181	71.0

dotelyal hücreleri ile reaksiyona girmektedir. İmmünohistokimyasal reaksiyon, kromojen olarak 3-amino-9-ethylkarbazol'ün kullanıldığı avidinbiotin peroxydase kompleks tekniği (Dako kit LSAB, Copenhagen, Denmark) ile değerlendirilmiştir. Ayrıca hasta yaşı, cinsiyeti, tümör boyutu, tümörün yerleşik olduğu taraf ve ekstrakapsüler invazyon olup olmadığı da kaydedilmiştir. Ortanca takip süresi 183 aydır. Sadece 9 hastanın takibi kaybedilmiştir. Sağkalım analizinde metastazların görülmesi, ölüm (hastalığa özgü ya da tüm sebeplerden) olması dikkate alınmıştır. Tek değişkenli analizler Kaplan-Meier modeli ile ve Log-rank testleri ile, çok değişkenli analizler Cox proportional hazards modeli ile yapılmıştır.

Tablo 2. MVI ile diğer parametrelerin korelasyonu

	MVI +	MVI -	p
Cinsiyet			
Erkek	55(33%)	114 (67%)	0.08
Kadın	19 (22%)	67 (78%)	
Fuhrman's grade			*
I	0 (0%)	8 (100%)	0.0001
II	13 (12%)	93 (88%)	
III	47 (40%)	70 (60%)	
IV	14 (58%)	10 (42%)	
Kapsüler utulum (pT3a)			
Var	17 (35%)	32 (65%)	0.33
Yok	57 (28%)	149 (72%)	
Renal ven invazyonu (pT3b)			
Var	27 (51%)	26 (49%)	0.0001
Yok	47 (23%)	155 (77%)	
Boyut ortalama (S.D.)	6.8 (3.3)	5.4 (2.3)	0.0001

Buna göre, 74 (%29) hastada MVI bulunmuş ve MVI ile tümör boyutu (p=0.0001), renal ven invazyonu (p=0.0001), evre (0.0017), histolojik tip (p=0.0001) ve Fuhrman nükleer grade (p=0.0001) arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. Doksanbeş hastada patolojik olarak kanıtlanmış metastaz görülmüş ve metastaz ile MVI arasında da güçlü bir korelasyon olduğu (p<0.0001) izlenmiştir (Tablo 2). Takip süresi boyunca 144 hasta ölmüş, bunların 82'si kanserle ilişkili ölümler olmuş ve kansere özgü ölüm ile MVI arasında korelasyon olduğu görülmüştür (p<0.0001). MVI varlığında kanserle ilişkili ölümün göreceli riski 2.16 olarak bulunmuştur (Tablo 3 ve 4).

Bu çalışmanın sonucu, şu ana dek MVI'un lokalize RHK'da olumsuz bir prognostik faktör olduğunu gösteren diğer çalışmalara benzerdir. Ancak 15 yılı aşan takip süresine sahip olması ve yazarların tartışmada belirttiği gibi MVI'un çok değişkenli analiz ile kansere özgü ve toplam sağkalım üzerinde bağımsız bir prognostik faktör olduğunu göstermesi açısından önemlidir. Çok değişkenli analiz ile MVI ve sağkalım arasında anlamlı bir ilişkinin bildirildiği ülkemizden bir seri de bu makale ile birbirine yakın tarihlerde yayımlanmıştır (Yıldız E ve ark, BJU Int 2004). Ancak, bu gibi retrospektif çalışmalarda yanlış negatif değerlendirmelerin, sonucu etkilemiş olması olasılığı mevcuttur. Antifaktör VIII ya da anti CD34 gibi antikolar kullanılarak yapılan immünohistokimyasal boyamalarla, hematogen metastaza öncelik ettiği varsayılan MVI'nun alınan kesitlerde atlanması riski azalmaktadır. Yine de standart bir tekniğin kullanılmış olmasının garanti edi-

lemeyeceği retrospektif çalışmalarda örneklem hataları olabileceği de akılda tutulmalıdır. Bonsib ve arkadaşları, renal parankimi drene eden tüm venlerin renal vene döküldüğü yer olan ve pelvikaliksiyel sistemi saran yağlı konnektif doku olarak tanımlanan renal sinüs ile tümör arasında bulunan alanın tam histolojik değerlendirmesinin MVI yakalama şansını arttıracığını belirtmektedirler (Bonsib SM ve ark., Am J Surg Pathol, 2000). Griffiths ve arkadaşları da bu bileşenin değerlendirilmesinde standardizasyonu aklamak amacı ile nefrektomi spesimenlerinin diseksiyonu için bir protokol tariflemişlerdir (Griffiths DFR ve ark., J Clin Pathol, 2003). Histopatolojik değerlendirmenin standardize edildiği, çok merkezli, prospektif çalışmalarda lokalize RHK'un rezeksiyonu sonrası MVI ile birlikte diğer olası prognostik faktörlerin rekürens ve sağkalım ile ilişkisinin ortaya konulmasının, takip protokolüne son derece yararlı katkılar sağlayacağı ve belki de adjuvan bir tedaviyi gündeme getireceği açıktır. EORTC'nin 30955 sayılı çalışmasının sonuçlarının elde edilmesi de bu açıdan çok önemlidir. MVI bulunmasının tek başına dahil edilme kriterlerinden birisi olduğu EORTC 30955'de, hastalar interferon alfa + interlökin 2 ya da progresyona kadar izlem kollarından birine randomize edilmişlerdir. Henüz hiçbir verinin elde edilmediği bu çalışma, 2005 yılı başında İngiltere dışında hasta alımına kapatılmıştır (kişisel temas; Richard Sylvester, ScD, Assistant Director, Biostatistics, EORTC).

Tablo 3. MVI'un sağkalm oranlarına etkisi (Kaplan–Meier)

	2 yıl (%)	5 yıl (%)	10 yıl (%)	15 yıl (%)
Hastaliksız sağkalm				
MVI+	76	70	50	50
MVI-	97	88	81	73
Kansere özgü sağkalm				
MVI +	74	68	45	43
MVI -	93	83	76	72
Toplam sağkalm				
MVI+	71	62	36	33
MVI-	89	74	56	45

Tablo 4. Hastaliksız, kansere özgü ve toplam sağkalm için Cox analizleri sonuçları

	Rölatif risk	95% confidence interval	p
Hastaliksız sağkalm			
Boyut (cm)	1.25	1.14–1.37	<0.0001
Fuhrman's grade			
I	0.28	0.04–2.17	
II	0.10	0.04–0.24	
III	0.40	0.20–0.80	
Kansere özgü sağkalm			
Boyut (cm)	1.24	1.15–1.35	<0.0001
Yaş (yıl)	1.04	1.02–1.07	0.0005
Fuhrman's grade			
I	0.80	0.18–3.67	
II	0.29	0.14–0.57	
III	0.49	0.27–0.89	
MVI (+)	2.16	1.69–2.71	0.0016
Toplam sağkalm			
Boyut (cm)	1.15	1.07–1.22	<0.0001
Yaş (yıl)	1.07	1.05–1.09	<0.0001
Fuhrman's grade			
I	1.75	0.61–4.97	
II	0.56	0.32–0.99	
III	0.64	0.37–1.09	
Cinsiyet (erkek)	1.74	1.18–2.56	0.008
MVI (+)	1.82	1.50–2.22	0.015