

RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA NÜKLEER GRADE'İN PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Kemal BEHZATOĞLU (*), Dr. Bilgin AKSOY (**), Dr. Suat ÖZKAN (***), Dr. Osman HÜTEN (****),
Doç. Dr. E. Rüştü BOZKURT (*****)

ÖZET: Renal hücreli karsinom olgularında değişik yazarlar tarafından farklı faktörlerin prognoza etkili olduğu bildirilmektedir. Klinik evre, makroskopik çap, nükleer grade, hücre tipi ve mitozun prognozda önem taşıdığı öne sürülmektedir. Biz bu çalışmamızda klinik stage ile nükleer grade arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. SSK İstanbul Hastanesinde 1992-1994 yılları arasında radikal nefrektomi uygulanmış 22 renal hücreli karsinom olgusu incelenmiştir. Olgular makroskopik çaplarına göre sınıflanıp parafin bloklarından yapılan kesitler H+E boyasıyla boyanıp, her bir olguda klinik evre, nükleer grade, hücre tipi, mitoz sayısı tespit edilerek prognozla ilişkisi araştırılmıştır. Sonuçta renal hücreli karsinom olgularında prognoz nükleer grade ve klinik evre ile direkt ilişkili olduğu, nükleer grade'in yüksek olduğu olgularda klinik evrenin de yükselmekte olduğu prognozun daha kötü olduğu saptanmıştır.

SUMMARY: Clinical stage, tumour size, nuclear grade type of the cell and mitotic rate were important factors in prognosis of renal cell carcinomas. In this study, we researched correlation between clinical stage and nuclear grade in 22 cases of renal cell carcinomas. We reevaluated slides of 22 cases of renal cell carcinomas determining nuclear grade, type of the cell and mitotic rate. As a result, we founded clinical stage was high in cases which had a higher nuclear grade.

KEY WORDS: Renal cell carcinoma, nuclear grade, clinical stage, prognosis.

GİRİŞ

Renal hücreli karsinomlar (RHK) erişkin iç organ tümörlerinin %2 sini oluşturmakta olup, sıklıkla 55-60 yaşları arasında ve erkeklerde iki kat daha fazla görülmektedir. Bilateralite %1 olarak bildirilmiştir (1). Grawitz 1883 de bu tümörün sürrenal artıklarından geliştiğini söyleyerek hipernefroma olarak isimlendirmiştir (2). RHK'nın böbrek proximal tubulus epitelinden kaynaklandığı ileri sürülse de (3-4), son yıllarda tüm olgularda bunun geçerli olmadığı, tümörün farklı hücre tipleri içerdiği iddia edilmektedir (5-6).

RHK, farklı histolojik görünüşleri kadar farklı biyolojik davranışlara sahip bir tümör olup genel olarak yavaş büyüyen, nadiren kendiliğinden gerileyebilen ve ortaya çıkışından yıllar sonra nüks ve metastaz gösterebilen bir tümördür (7). Benzer evredeki tümörlerin farklı prognoza sahip olması RHK'nın biyolojik davranışı etkileyen başka faktörlerin bulunduğunu düşündürmektedir.

Nükleer grade'in prognozda çok etkili bir parametre olduğu vurgulanmıştır (6,8,9,10,11,12,13,14). RHK'da evre en önemli prognostik faktörlerden birisidir. Beş yıllık sağ kalımın evre 1'de %60-80, evre 2'de %40-70, evre 3 de %10-40, evre 4'de %10'dan daha az olduğu vurgulanmıştır (4). Ayrıca evre ile nükleer grade arasında kuvvetli bir ilişki olduğu belirtilmiştir (6,8,10,12).

Biz 22 RHK olgusunun tek tek histolojik analizini yapıp, Fuhrman ve arkadaşlarının nükleer grade protokolünü kullanarak nükleer grade'in evre, metastaz ve ex olan olgularla ilişkisini değerlendirdik. Ayrıca vakalarda tümör çapı, hücre tipi ve mitozun prognozla ilişkisi ile hücre tipi ve mitozun nükleer grade'le ilişkisini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

SSK İstanbul Hastanesinde Haziran-1992 ve Eylül-1994 tarihleri arasında böbrek tümörü nedeniyle radikal nefrektomi

mi uygulanmış 22 RHK olgusu incelenmiştir. Olguların parafin bloklarından yapılan kesitler H+E'le boyanmıştır. Hastaların ortalama takip süresi 12,8 aydır (en yakın takip süresi 1, en uzun 27 aydır).

Evreleme Robson ve arkadaşlarının protokolüne göre yapıldı. Evre 1: tümör böbrekte sınırlı ve perinefritik yağlı dokuya infiltrate değil, evre 2: tümör böbreğin dışında perinefritik yağlı dokuya infiltrate ama Gerota fasiası sağlam, evre 3: renal ven veya vena kavaya yayılım veya lenf nodu yayılımı, evre 4: komşu organlar veya uzak organlara metastaz vakalarımızda takip öncesi evre 4 olan hasta yoktu.

Nükleer grade, Fuhrman ve arkadaşlarının protokolüne göre yapıldı. Buna göre Nükleer grade 1: küçük, yuvarlak, uniform nükleus, göze çarpmayan bir nükleolus, (normal tubuler epitel hücresi nükleusu karakterinde) Nükleer grade 2: biraz daha büyük nükleus nükleus'un sınırları düzensiz ve küçük, gözlenebilen bir nükleolus. Nükleer grade 3: büyük ama hâlâ orta büyüklükte, sınırları belirgin derecede düzensiz, pleomorfik nükleus ve çok belirgin bir nükleolus. Nükleer grade 4: büyük ve bazen bizzat olabilen, düzensiz bir membrana sahip ve sıklıkla çok lobüllü, kaba kromatinli ve çok belirgin nükleolus içeren bir nükleus.

Olgular mikroskopik olarak üç hücre tipine göre ayrıldı: Berrak, granüler ve mikst tipler. Tümörü, berrak hücreli ve granüler hücreli olarak adlandırmak için adı geçen hücre tipinin tümörün en az %75-100'ünü oluşturması arandı. Mikst tipte ise her iki tipin bulunması ve her birinin en az %25'ten fazla olması şartı arandı.

Tümör, çapları değerlendirilirken üç gruba ayrıldı. Grup 1: 5 santimetreden küçük, grup 2: 5-10 santimetre arasında, grup 3 ise 10 santimetreden büyük tümörler için kullanıldı. Mitoz ise iki grupta incelendi: Rastgele seçilen on büyük büyütme sahasında 1'den az ve en az bir mitoz grupları. Hastaların takibi üç aylık sürelerle tüm vücut tomografisi ve kemik sintigrafileriyle yapıldı.

BULGULAR

Tümörlerin büyük kısmı erkeklerde görülmüş olup, erkek hasta 14, kadın hasta 9 olarak saptanmıştır (Erkek/Kadın=1.55). Ortalama yaş 52.7 dir (en genç 26, en yaşlı hasta 67). Tümörler en sık altıncı dekatta görülmüştür.

22 olgunun çoğunluğunun evre ve nükleer grade'i 2 ve 3

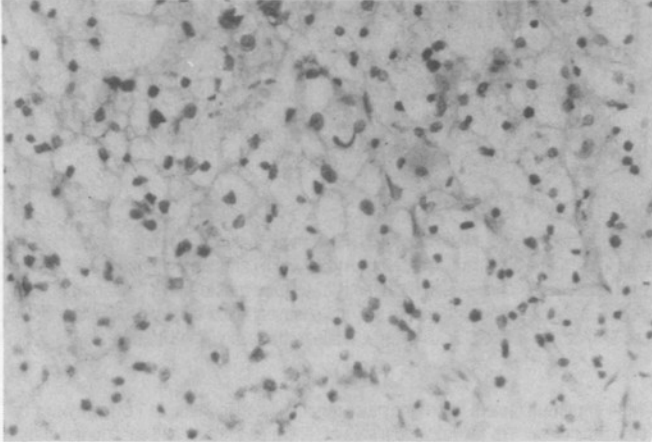
* SSK İstanbul Hastanesi Patoloji Bölümü Asistanı

** SSK İstanbul Hastanesi Patoloji Bölümü Şef Yardımcısı

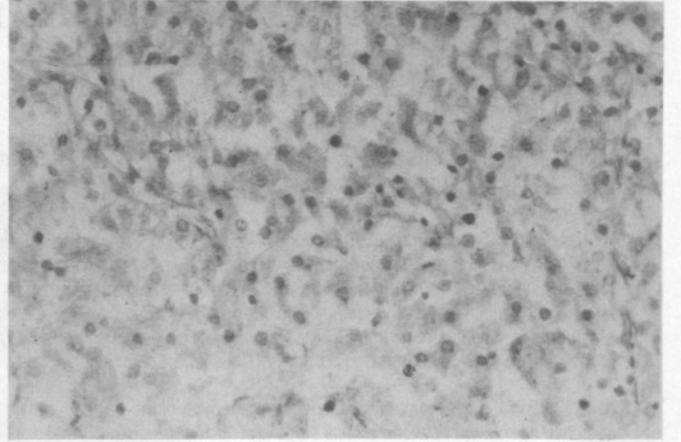
*** SSK İstanbul Hastanesi Üroloji Kliniği Asistanı

**** SSK İstanbul Hastanesi Patoloji Bölümü Başasistanı

***** SSK İstanbul Hastanesi Patoloji Bölümü Şefi



Resim 1 : (Nükleer grade 1) Resimde küçük, yuvarlak, piknotik nüveli genellikle berrak geniş sitoplazmalı tümör hücreleri izlenmektedir (H+E X300).



Resim 2 : (Nükleer grade 2) Resimde orta büyüklükte, yuvarlak şekilli ve membranı hafif düzensiz nüveye sahip, küçük nükleolü, geniş granüllü sitoplazmalı tümör hücreleri görülmektedir. (H+E X300).

TABLO 1 : NÜKLEER GRADE VE EVRE ARASINDAKİ İLİŞKİ

GRADE	1	2	3	4	TOPLAM
EVRE					
I	2	1	-	-	3
II	-	6	-	-	6
III	1	4	6	2	13
TOTAL	3	11	6	2	22

TABLO 2 : METASTAZLI VE EX OLAN OLGULARDA NÜKLEER GRADE

Nükleer grade	1	2	3	4	TOTAL
METASTAZ		1	3	1	5
EXITUS			2		2

TABLO 3 : NÜKLEER GRADE VE HÜCRE TİPİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

NÜKLEER GRADE	1	2	3	4	TOTAL
HÜCRE TİPİ					
BERRAK	3	5	-	-	8
GRANÜLER	-	5	4	1	10
MİXT	-	1	2	1	4
TOTAL	3	11	6	2	22

dü. Evre 1, 3; evre 2, 6; evre 3, 13. Vakalarımızda nükleer grade 1 3 (Resim 1), nükleer grade 2 11 (Resim 2), nükleer grade 3 6, nükleer grade 4 2 vakada bulunmuştur. Evre ile nükleer grade arasındaki dağılım tablo 1'de verilmiştir. Olgularımızın takibi esnasında iki hastada ex gelişti. Beş hastada ise uzak metastaz (kemik-akciğer, akciğer 2, karaciğer, boyun) saptandı. Metastaz ve ex gelişen olguların nükleer gradeleri tablo-2'de verilmiştir. Metastaz ve ex olgularında nükleer grade yüksek bulunmuştur. Ex vakalarının her ikisinde evre 3 idi. Metastazlı olguların dördünde evre 3, sadece birinde evre 2 olarak saptanmıştır.

Olguların 8'i berrak hücreli, 10 tanesi granüler hücreli ve 4'ü mikst olarak bulunmuştur. Hücre tipi ile nükleer grade arasındaki ilişki tablo-3 de verilmiştir. Berrak hücreli tümörlerin nükleer grade 1-2 iken, granüler ve mikst tümörlerin nükleer gradeleri 2-3-4 olarak tespit edilmiştir.

Olgularımızda, tümör çapları dağılımında birinci grupta 7, ikinci grupta 13, üçüncü grupta 3 olgu bulunmuştur. Takip esnasında birinci gruptaki hiçbir hastada metastaz ve ex gelişmedi. Ex olan iki hastanın tümör çapları 5 ve 7 cm idi. Metastaz gelişen tümörlerin çapları 5, 5.5, 8, 9 ve 18 cm idi.

Yüksek grade'li olgularda mitoz oranı da yüksek bulunmuştur. Mitoz ve grade arasındaki ilişki tablo-4'de görülmektedir. Ex olan iki olguda ve metastaz gelişen üç olguda mitoz yüksek bulunmuştur.

TARTIŞMA VE SONUÇLAR

RHK'da prognoza etkili birçok faktör bildirilmiştir. Evre, makroskopik çap, nükleer grade, hücre tipi, mitoz v.b. (4,7,9,12,13). En önemli prognostik faktörler olarak evre, nükleer grade (4,7,8,9,15) bildirilmiş olup, ayrıca bunlara

sarkomatoid patern ve papiller kistik paterni etkileyen görüşler de vardır (4). Özellikle cerrahi evre ile nükleer grade arasında kuvvetli ilişki olduğu bildirilmiştir (3,6,8,10,15). David W. Mc Nichols ve arkadaşlarının RHK ta 506 olguluk çalışmalarında evre ile nükleer grade arasında 5 yıllık sağ kalımda birbirine yakın sonuçlar elde etmişlerdir (15). Evre 1 %67, evre 2 %51, evre 3 %33.5, evre 4 % 13.5 ve nükleer grade 1 %63, grade 2 %48.5, grade 3 %27, grade 4 %14.5 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise evre ve nükleer grade arasında ilişki değerlendirilmiş ve evre arttıkça grade'inde arttığı tespit edilmiştir. Takip süresince ex olan her iki olgunun evre ve grade'i 3 dır. Metastaz olgularında nükleer grade bir olguda 2, üç olguda 3, bir olguda ise 4 bulunmuştur. Metastazlı ve ex olan olguların grade'leri yüksek olup bu bulgu literatürle uyumludur.

RHK da hücre tipi ile prognoz arasındaki ilişki hakkında farklı görüşler bildirilmiştir. Berrak hücreli tümörlerin prognozunun granüler ve mikst tiplere göre daha iyi olduğunu öne sürenler olduğu gibi (1,8,10,12), prognozlarının eşit (16), veya daha kötü olduğunu (15) bildiren çalışmalar vardır. Ayrıca berrak hücreli tümörlerin, granüler ve mikst hücreli tiplerle karşılaştırıldığında nükleer grade'inin daha düşük olduğu bildirilmiştir (6,8,10). Bizim olgularımızda ex olan iki hastanın hücre tipi birinde mikst, diğerinde ise granülerdi. Metastaz gelişen olgularda hücre tipi; üçünde granüler, birinde berrak, diğer vakada ise mikstti. Metastaz ve ex daha çok

mikst ve granüler hücreli tiplerde tespit edilmiştir. Berrak hücreli tiplerin nükleer grade'leri 1 ve 2 iken, mikst ve granüler hücreli tiplerin ise 2-3 ve 4 idi. Bu bulgularında literatüre uyumlu olduğu görüldü.

RHK'lularda tümör çapının, prognoz ve evre ile yakın ilişkisi olduğu bildirilmiştir (6,7,9,11,12,16). Nükleer grade ile tümör çapı arasında ise kesin bir ilişki belirtilmemiştir (7).

Çalışmamızda metastazlı ve ex olan olguların sadece bir tanesi üçüncü grupta iken, diğer 6 olgu ikinci grubun içindeydi. Birinci gruptaki hiçbir hastada metastaz ve ex gelişmemiştir. Tümör çapı arttıkça metastaz ve ex oranının arttığı görülmüştür, bu bulgular literatüre uyumlu bulunmuştur.

Mitozun prognozda önemli bir parametre olduğu ve grade arttıkça mitozun da arttığı bildirilmiştir (7). Olgularımızda grade 1-2 de mitoz hiç görülmemiştir. Grade3 olgularının yarısında, grade4 olguların ikisinde de mitoz yüksek bulunmuştur. Bu bulgularımız literatüre uyumludur.

KAYNAKLAR

1. Kashgarian M, Rosai J. Urinary tract in: Rosai J. ed. Ackermans surgical pathology. Volume 1 7.th ed. St Louis, Toronto, Washington DC: The C.V Mosby Company, 1989:819-898.
2. Cotran R.S, Kumar V, Robbins S.L. The kidney in : Robbins pathologic basis of disease. 4.th ed. Philadelphia:W.B.Saunders Company, 1989:1011-1083.
3. Nadasdy T, Bane L.B, Silva G.F Adult renal diseases in: Sternberg SS ed. Diagnostic Surgical Pathology Vol 2.2. nd Edition. New York, Raven Press, 1994:1645-1741.
4. Peterson R.O. Kidney in: Urologic Pathology. 2.nd ed. Philadelphia: J.B Lippincott Company, 1992:1-170.
5. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ et al. Histopathology and Classification of Renal Cell Tumors. (Adenomas, Oncocytomas and Carcinoma) Res. Pract 1986; 181:125-143.
6. Reis M, Faria V. Renal Cell Carcinoma. Reevaluation of prognostic factors. Cancer 1988;119:2-1199.
7. Green LK, Ayala AG, Ro JY et al. Role of nuclear grading in Stage 1 Renal Cell Carcinoma. Uropathology 1989;5:310-315.
8. Sella c, Hishaw WM, Woodard BH et al. Stratification of risk factors in renal cell carcinoma. Cancer 1983; 52:899-903.
9. Ro JY, Ayala AG, Sella A, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma. Clinicopathologic study of 42 cases. Cancer 1987;59:516-526.
10. Fuhrman SA, Lasky LL, Limas C, et al. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 1982;6:655-663.
11. Tomera KM, Farrow GM, Licber MM, et I. Well differentiated (grade 1) clear cell carcinoma. J Urol 1969;129:297-301.
12. Medeiros LJ, Gelb AB, Weiss LM, et al. Renal cell carcinoma. Prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases. Cancer 1988; 61: 1639-1651.
13. Ensor A, Tolunay Ö, Dabay S, ve ark. Renal hücreli karsinomlarda histopatolojik subtiplerin değerlendirilmesi. 64. Olguluk bir çalışma, Üroloji Bülteni 1994; 1: 17-22.
14. Neves RS, Zinkle H, Taylor WF, et al. Metastatic renal cell cancer and radical nephrectomy: Identification of prognostic factors and patient survival. J. Urol 1988;39:1173-1176.
15. Mc Nichols DW, Segura JW, Deweerd JH, et al. Renal cell carcinoma. Long-term survival and late recurrence. The J Urology 1981;126:17-73.
16. Holland J.M. Cancer of the kidney-Natural history and staging. Cancer 1973 32:1030-1042.