

Sarkomatoid farklılaşma gösteren böbrek hücreli kanserli hastaların değerlendirilmesi: Tek merkez deneyimi

Assesment of sarcomatoid differentiated renal cell carcinoma patients: single center experience

Ümmügül ÜYETÜRK,¹ Kaan HELVACI,¹ Özlem UYSAL SÖNMEZ,¹ Burçin BUDAKOĞLU,¹ Ülkü YALÇINTAŞ ARSLAN,¹ Berna ÖKSÜZOĞLU,¹ Uğur ÜYETÜRK²

¹SB. Dr. Abdurrahman Yurtarslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II. Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara;

²Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Bolu

AMAÇ

Böbrek hücreli kanserlerin (BHK) yaklaşık %8’inde sarkomatoid farklılaşma bulunmaktadır. Bu farklılaşma kötü prognozu ve artmış metastaz riskini göstermektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Nisan 2008 ile Eylül 2011 tarihleri arasında BHK’li hastalar arasından sarkomatoid farklılaşma gösterenler çalışmaya alındı.

BULGULAR

BHK’li 209 hasta değerlendirildi. Ortanca yaşı 53 yıl olan (min 45-maks 69), sarkomatoid farklılaşma gösteren 7 erkek BHK’li (%3.3) hasta saptandı. En sık görülen hücre tipinin 3 (%42.9) hastada berrak hücre, 1 (%14.3) hastada kromofob hücre olduğu saptandı. Tamı anında, 5 hasta (%71.4) evre IV, 1 hasta (%14.3) evre III ve 1 hasta (%14.3) II olarak değerlendirilmişti. Sistemik tedavi olarak 2 (%28.6) hastaya interferon tedavisi ve 2 (%28.6) hastaya kemoterapi (antrasiklin içerikli) tedavisi başlanıldığı bulundu. Ortanca 1 aylık (min: 1-maks: 78) izlem süresi içinde 7 hastadan 4’ü (%57.5) öldü.

SONUÇ

BHK’nin erken evrelerinde tedavi cerrahidir. Gemcitabin + adriyamisin ise sadece sarkomatoid farklılaşma gösteren BHK’de düşük yanıt oranlarına rağmen kullanılabilir.

Anahtar sözcükler: Böbrek hücreli karsinom; kötü prognoz; sarkomatoid farklılaşma.

OBJECTIVES

Sarcomatoid differentiation has been reported in 8% of whole renal cell carcinoma (RCC) and is associated with bad prognosis, increased risk of metastasis.

METHODS

Patients with RCC between April 2008 and July 2011 were analyzed, retrospectively.

RESULTS

There were 209 RCC patients. Rate of sarcomatoid differentiation was 3.3% (n=7). Median age was 53 (min 45-max 69). Patients were men. Histological subtype was clear cell carcinoma in 3 patients (42.9%) and chromophobic in 1 patient (14.3%). Five of the patients (71.4%) were stage 4, one of them (14.3%) was stage 3, and 1 of them (14.3%) stage 2. Interferon treatment was administered to 2 patients (28.6%) and antracycline based chemotherapy to 2 patients (28.6%) as systemic therapies. In median 1 month follow-up (min:1 - max:78) 4 of 7 patients (57.5%) were dead.

CONCLUSION

In the early stages of RCC, main treatment modality is surgery. Gemcitabine-adriamycin, are used for sarcomatoid differentiated RCC patients despite low response rates.

Key words: Renal cell carcinoma; poor prognosis; sarcomatoid differentiation.

İletişim (Correspondence): Dr. Ümmügül ÜYETÜRK. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gököy Kampüsü, Bolu, Turkey.

Tel: +90 - 312 - 336 09 09 e-mail (e-posta): ummuguluyeturk@yahoo.com.tr

© 2011 Onkoloji Derneği - © 2011 Association of Oncology.

Böbrek hücreli kanserler (BHK) tüm malignitelerin yaklaşık olarak %2-3'ünü oluşturmaktadır. Dünyada yıllık insidansı, %2 oranında artış göstermektedir. Erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha fazla görülmektedir, ortanca tanı yaşı 65 yaş civarındadır.^[1]

BHK'nin %75'ini berrak hücreli kanserler oluşturmaktadır. Daha az rastlanılan alt tipleri ise papiller (%15), kromofob (%5) ve toplayıcı kanal tümörleridir (%5). Kansere özel 5 yıllık genel sağ kalım berrak hücreli BHK'de %68.9, papiller BHK'de %87.4 olarak bulunmuştur. Toplayıcı kanal tümörleri daha az sıklıkla görülmelerine rağmen oldukça agresif seyirli tümörlerdir.^[2]

Sarkomatoid BHK farklı bir histolojik alt tip değildir. BHK'in farklı histolojik tiplerinin yüksek gradlı dönüşümünü tarif etmektedir. Bu tümörler herhangi bir BHK alt tipinden gelişebilir. BHK primer histolojik alt tipin prognozu etkileyen sarkomatoid değişikliğe gidip gitmeyeceği başlangıçta bilinmemektedir. Sarkomatoid komponentin bulunması metastaz riskinde artma ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu görülmüştür.^[3]

GEREÇ VE YÖNTEM

Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Nisan 2008-Eylül 2011 tarihleri arasında BHK tanısı alan hastalar retrospektif olarak incelendiğinde sarkomatoid farklılaşma gösteren BHK'li hastalar çalışmaya alınarak dosyaları tekrar incelenip güncellendi. Bu hastalardan sarkomatoid farklılaşma gösterenlerin yaşları, cinsiyetleri, ECOG performans durumları, patolojik alt tipleri, evreleri, aldıkları tedaviler, son kontrol tarihleri kaydedildi.

BULGULAR

Hastane veri tabanına göre bu süre içinde 209 hastanın BHK tanısı aldığı bulundu. Hastalardan 7'sinin (%3.3) sarkomatoid farklılaşma gösterdiği tespit edildi. Bu hastaların ortanca yaşı 53 yıldır (min 45-maks 69). Hastaların tamamının erkek olduğu görüldü.

ECOG performans durumu açısından değerlendirildiği zaman 6 (%85.7) hastanın ECOG 2, 1 (%14.3) hastanın ECOG 1 olduğu görüldü.

Tablo 1

Sarkomatoid farklılaşma gösteren böbrek hücreli kanserli hastaların genel özellikleri

Cinsiyet	Tanı yaşı	Tanı tarihi	ECOG	Cerrahi tekniği	Sarkomatoid Farklılaşma gösteren BHK'nin alt grup	Evre	Tanı metastaz yeri	Tedavi	Takip metastaz Yeri	Takip tedavi	Sağ*	Son kontrol tarihi	İzlem süresi (ay)
1 Erkek	46	01.03.05	2	Total nefrektomi	Kromofob hücreli BHK	IV	Akciğer	İnterferon	Kemik	Tirozin kinaz inhibitörü	Hastalıklı sağ	08.09.11	78
2 Erkek	45	27.07.11	2	Parsiyel nefrektomi	Patolojik olarak BHK tespit edilemedi	IV	Karaciğer	Kemoterapi	Yok	Yok	Hastalıklı sağ	22.09.11	1
3 Erkek	49	26.05.09	2	Total nefrektomi	Berrak hücreli BHK	III	Yok	Almak istemedi	Yok	Yok	Eksitus	06.07.09	1
4 Erkek	53	01.04.09	2	Total nefrektomi	Berrak hücreli BHK	IV	Akciğer	İnterferon	Kemik	Yok	Eksitus	22.09.10	17
5 Erkek	60	14.08.09	2	Total nefrektomi	Patolojik olarak tespit edilemedi	IV	Karaciğer	Kemoterapi	Yok	Yok	Eksitus	12.10.09	1
6 Erkek	65	02.02.10	2	Yok	Patolojik olarak tespit edilemedi	IV	Akciğer	Almak istemedi	Yok	Yok	Eksitus	17.03.10	1
7 Erkek	69	01.07.09	1	Total nefrektomi	Berrak hücreli BHK	II	Yok	Planlanmadı.	Yok	Yok	Hastalıklı sağ	16.03.11	20

* (hastalıklı / hastalıklı / eksitus).

En sık sarkomatoid farklılaşma gösteren hücre tipinin 3 (%42.9) hastada berrak hücre, 1 (%14.3) hastada kromofob hücre olduğu bulundu. Üç (%42.9) hastanın hücre tipi patolojik olarak belirlenememişti.

Evreleri açısından incelendiği zaman 5 (%71.4) hasta evre IV, 1 (%14.3) hasta evre III, 1 (%14.3) hasta evre II olarak evrenmişti. En sık metastaz yerinin akciğer (3 hastada) ve karaciğer (2 hastada) olduğu görüldü.

Cerrahi tedavi olarak hastaların 5'ine (%71.4) radikal nefrektomi, 1'ine (%14.3) parsiyel nefrektomi uygulandığı, 1'ine (%14.3) herhangi bir operasyon uygulanmadığı bulundu.

Sistemik tedavi olarak, 2 (%28.6) hastanın tedavi almak istemediği, 1 (%14.3) hastaya tedavi planlanmadığı, 2 (%28.6) hastaya interferon tedavisi ve 2 (%28.6) hastaya kemoterapi (antrasiklin içerikli) tedavisi başlandığı bulundu. Ortanca 1 aylık (min: 1, maks: 78) izlem süresi içinde 7 hastadan sadece 3'ü (%42.5) hayattaydı (Tablo 1).

TARTIŞMA

BHK'de sarkomatoid farklılaşma nadiren görülmektedir. Peralta-Venturina ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada BHK'li sarkomatoid farklılaşma oranı %10.6, Cheville ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise %5 oranında bulunmuştur.^[3,4] Bizim çalışmamızda sarkomatoid farklılaşma gösteren BHK'li hastaların oranı %3.3 olarak bulundu. Bu oran diğer çalışmalara yakın bir değer olmakla beraber, onlara göre daha düşüktü.

Çalışmamızda sarkomatoid farklılaşma gösteren hastaların ortanca yaşı 53 yıl (min 45-maks 69) olarak bulundu. Yapılan başka çalışmalarda ortanca tanı yaşının 60 yıl (min 33-maks 80), 59.5 yıl (min 32-maks 77) ve 56.2 yıl (min 30-maks 81) olduğu görüldü. Genç yaştaki BHK'de sarkomatoid farklılaşmanın daha fazla görüldüğü sonucuna varıldı.^[3,5,6]

Sarkomatoid farklılaşma gösteren BHK'li 14 hastanın alındığı bir çalışmada 9 erkek hastaya karşı 5 kadın hasta olduğu, 42 hastanın alındığı bir çalışmada 24 erkek hastaya karşı 18 kadın hasta olduğu bulunmuştur.^[5,6] Bizim çalışmamızda hasta-

ların tamamı erkekti. Bu sonuçlarla BHK'de sarkomatoid farklılaşmanın erkeklerde daha fazla olduğu düşünüldü.

Sarkomatoid farklılaşma gösteren BHK'li hastalarda alt tiplerin incelendiği bir çalışmada %8 berrak hücreli BHK, %3 papiller BHK, %9 kromofob BHK olduğu bulunmuştur.^[3] Yüz yirmi hastanın incelendiği başka bir çalışmada berrak hücreli BHK'de %5.2, kromofob hücreli BHK'de %8.7 ve papiller hücreli BHK'de %1.9 oranında sarkomatoid farklılaşma tespit edilmiştir.^[4] Bizim çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak en fazla berrak hücreli kanserde sarkomatoid farklılaşma olduğu görüldü.

Sarkomatoid komponentin bulunması metastaz riskinde artma ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu görülmüştür.^[3] On dört hastanın incelendiği bir çalışmada 11 hastanın tanı anında metastatik olduğu bulunmuştur.^[5] Yine bu konu ile ilgili 42 hasta ile yapılan başka bir çalışmada 8 hastanın evre I, 9 hastanın evre II, 13 hastanın evre III, 12 hastanın evre IV olduğu bulunmuştur.^[6] Bizim çalışmamızda evre I hasta yoktu. Bir hasta evre II, 1 hasta evre III, 5 hasta evre IV olarak evrenmişti. Metastatik hastaların oranının fazla olması tümörün agresif biyolojik davranışına bağlı olduğu düşünüldü.

BHK'de cerrahi rezeksiyon klinik olarak lokalize hastalıkta en etkili tedavi yöntemidir. Radikal nefrektomi ve nefron koruyucu cerrahi uygulanabilir.^[7] BHK'de cerrahi tedavi evre IV hastalıkta bile önerilmektedir. Performans durumu ve prognostik özellikleri iyi olan, özellikle akciğer metastazlı hastalarda, sistemik tedaviden önce metastazların çıkarılması ve böbreğe yönelik sitoredüktif cerrahi uygulanması faydalıdır.^[8] Bizim çalışmamızda da 7 hastadan 6'sına ve metastatik olan 5 hastadan 4'üne de böbreğe sitoredüktif cerrahi uygulandığı bulundu.

Nefrektomiden sonra BHK'de adjuvan tedavinin etkinliği gösterilememiştir. Randomize çalışmalarda interferon alfa veya yüksek doz interlökin-2 ile sadece tek başına gözlem uygulanan hastalar karşılaştırıldığı zaman, tam rezeke edilen lokal ileri hastalıkta gözlem koluna göre tedavi kollarının ne genel sağkalımda ne de nüks zamanının

da uzamaya neden olduğu gösterilememiştir.^[9,10] BHK’de kemoterapi rejimleri etkili değildir. Hedefe yönelik tedaviler tirozin kinaz inhibitörleri hem birinci basamak hem de ikinci basamak tedavide kullanılmaktadır. Sunitinib, sorafenib, pazopanib, temsirolimus, everolimus ve interferonun bevasizumab ile kombinasyonu sayılabilir.^[11]

BHK’den farklı olarak adriyamisin ile gemsitabin kombinasyon kemoterapisi sarkomatoid farklılaşma gösteren BHK’li hastalarda etki göstermektedir.^[12]

BHK’nin sarkomatoid değişikliğe gidip gitmeyeceği başlangıçta bilinmemektedir. Sarkomatoid farklılaşmanın olmasının metastaz riskinde artma ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu görülmüştür. Genel olarak, BHK’de kemoterapi etkili değildir ancak sarkomatoid farklılaşma gösteren BHK’de, bu farklılaşmayı göstermeyen BHK’li hastalardan farklı olarak, antrasiklinli kemoterapi rejimleri kullanılmalı ve hastalık kontrol altına alınmaya çalışılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59(4):225-49.
2. Linehan WM, Rini BI, Yang JC. Cancer of the kidney. In: DeVita VT, Lawrence ST, Rosenberg SA, editors. *Cancer*. 8th ed. Lippincott: Williams&Wilkins; 2008. p. 1333-54.
3. de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, Tamboli P, Hailemariam S, Mihatsch M, et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol* 2001;25(3):275-84.
4. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Leibovich BC, Frank I, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. *Am J Surg Pathol* 2004;28(4):435-41.
5. Ohba K, Koga S, Nishikido M, Miyata Y, Noguchi M, Kanetake H, et al. Clinical study of sarcomatoid renal cell carcinoma. [Article in Japanese] *Hinyokika Kiyo* 2003;49(3):131-3.
6. Ro JY, Ayala AG, Sella A, Samuels ML, Swanson DA. Sarcomatoid renal cell carcinoma: clinicopathologic. A study of 42 cases. *Cancer* 1987;59(3):516-26.
7. Blom JH, van Poppel H, Maréchal JM, Jacqmin D, Schröder FH, de Prijck L, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol* 2009;55(1):28-34.
8. Culp SH, Tannir NM, Abel EJ, Margulis V, Tamboli P, Matin SF, et al. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? *Cancer* 2010;116(14):3378-88.
9. Clark JI, Atkins MB, Urba WJ, Creech S, Figlin RA, Dutcher JP, et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. *J Clin Oncol* 2003;21(16):3133-40.
10. Messing EM, Manola J, Wilding G, Probert K, Fleischmann J, Crawford ED, et al. Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003;21(7):1214-22.
11. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(1):289-96.
12. Nanus DM, Garino A, Milowsky MI, Larkin M, Dutcher JP. Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. *Cancer* 2004;101(7):1545-51.