



# Parsiyel Nefrektomi Yapılan Renal Kanser Olgularında Yalancı Kapsül Varlığı ve Kalınlığı

## The Presence and Thickness of Pseudocapsule after Partial Nephrectomy in Renal Cell Carcinoma

Dr. Fehmi Narter<sup>1</sup>, Dr. Fatih Tarhan<sup>1</sup>, Dr. Emre Çamur<sup>1</sup>, Dr. Şükran Sarıkaya<sup>1</sup>, Dr. Kayhan Başak<sup>1</sup>, Dr. Murat Tuncer<sup>1</sup>, Dr. İstem Köse<sup>2</sup>, Dr. Aydın Özgül<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada parsiyel nefrektomi yapılan renal hücreli kanser (RHK) tanısı alan olgularda psödokapsül varlığını ve kalınlığının değerlendirilmesini amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Kliniğimize başvurup RHK tanısı alan 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Parsiyel nefrektomi yapılan bu hastaların patoloji piyesleri retrospektif olarak tekrar değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmadaki olguların 87'sinde patolojik piyeste psödokapsül saptandı (%87, ortalama kalınlığı 0,708 mm). Fuhrman çekirdek derecelendirilmesinde 0, 1, 2 ve 3/4 olan gruplarda ise bu kalınlık ortalama sırasıyla 0,483, 0,691, 0,737, 0,954 mm olarak bulundu ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada RHK'de çekirdek derecelendirmesi ile psödokapsülün kalınlığı arasındaki istatistiksel anlamlı ilişkiyi saptadık. Gelecekte bunun RHK'lerde önemli bir prognostik faktör olabileceğini düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Parsiyel nefrektomi, böbrek kanseri, histopatoloji, psödokapsül

### Summary

**Objective:** In this study, we aimed to evaluate the presence and thickness of pseudocapsule after partial nephrectomy in renal cell carcinoma (RCC) cases.

**Materials and Methods:** A total of 100 patients who were admitted to our clinic and diagnosed with RCC were included in the study. Histopathological specimens of the patients who underwent partial nephrectomy were re-evaluated retrospectively.

**Results:** The histopathological results revealed pseudocapsule in 87 cases (87%, median thickness: 0.708 mm). Pseudocapsule median thickness was noted respectively 0.483, 0.691, 0.737, 0.954 mm in Fuhrman Grade 0, 1, 2, 3/4 groups ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** In this study, a statistical significance was found between nuclear grading system and the thickness of pseudocapsule in RCC. We believe that it may be a prognostic factor for RCC in the future.

**Keywords:** Partial nephrectomy, renal cell cancer, histopathology, pseudocapsule

### Giriş

Renal hücreli kanserin (RHK) tedavisinde organ koruyucu cerrahi metotlar son yıllarda gittikçe önem kazanmıştır. Radikal nefrektomi (RN) yerine açık veya laparoskopik/robotik parsiyel nefrektomiler (PN) daha çok yapılabilecek hale gelmektedir. Enükleatif PN'de amaç negatif cerrahi sınırla, böbrek fonksiyonlarını korumak için maksimum sağlıklı böbrek dokusunu koruyarak tümöral dokunun tamamen çıkartılmasıdır. Vermooten lokal nüksü azaltmak için bu sınırı 1 cm olarak tanımlamıştır (1). Son çalışmalarda bu sınır aşağıya çekilmiş ve emniyet alanının genişliğinin (1 mm) lokal nüks ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir. Bu tartışmalar doğrultusunda tümör parankim

ara yüzünün histopatolojik özellikleri önem kazanmaktadır. Literatürde psödokapsül (PK) tümör çevresindeki reaktif dokuların oluşturduğu yalancı bir yapıyı tanımlamaktadır. Gerçek bir bariyer olarak nitelendirilmemektedir. Günümüzde RHK'lerde kanıtlanan en önemli prognostik parametre tümörün evresidir. Öte yandan böbrek kanserlerinin Fuhrman çekirdek derecelendirmesi (FG) de prognoz hakkında önemli katkı sağlar (Tablo 1).

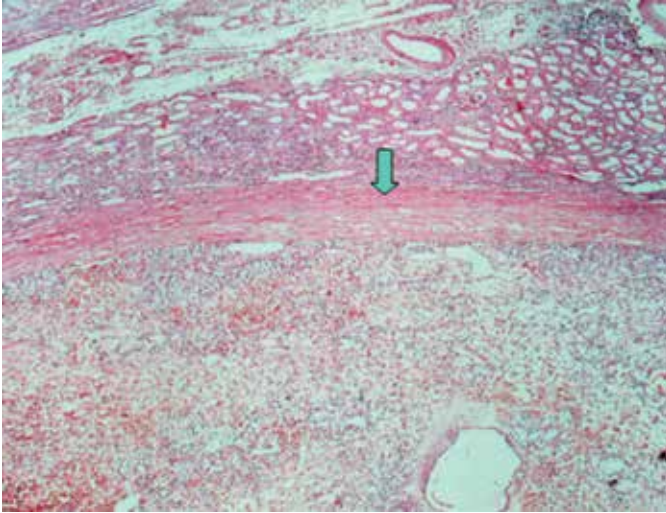
Biz de bu çalışmamızda yaygın olarak uyguladığımız PN uygulanan RHK olgularında bu alanın kalınlığını ve PK varlığını retrospektif olarak inceledik ve kanserin malign özellikleriyle ilişkisini göstermeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

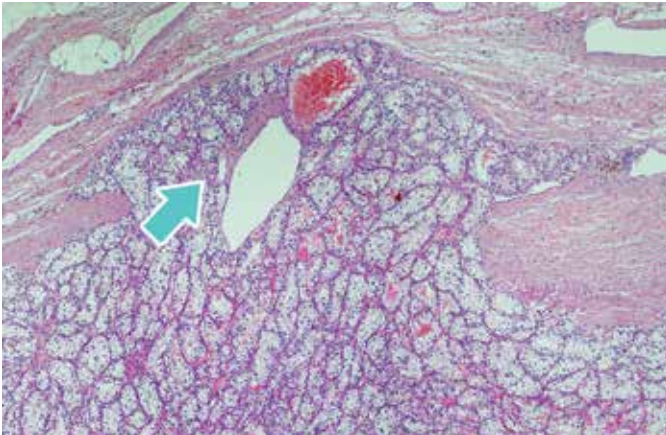
Hastanemiz üroloji kliniğine 2013-2015 yıllarında başvuran böbrek tümörü ön tanısı almış ve PN yapılan 103 olgu incelendi ve 100 hasta çalışmamıza dahil edildi.

Çalışmamıza dahil edilme kriterleri olarak T1a, T1b ve T2a RHK tanılı ve PN yapılan tüm hastalar dahil edilmiş olup, hastaların patolojik piyesleri belirlenmiştir. Hariç bırakma kriterleri olarak PN yapılmayan veya yapılamayan T2a'dan büyük evredeki RHK tanılı hastalar, patolojik olarak benign böbrek tümöral kitlesi raporlanan olgular belirlenmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların aydınlatılmış onamları mevcuttu. Tıbbi bilgilerinin bilimsel çalışmalarda kimlikleri saklı kalmak üzere kullanılabilmesi onamlarında mevcuttu (Etik Onay 2013-2015 hasta onamları). Tüm olguların retrospektif patolojik değerlendirmeleri Hemotoksilen-Eosin (H&E) ile boyanmış slaytlar üzerinde ışık mikroskopu kullanılarak patoloji kliniğimizce gerçekleştirilmiştir. Tüm bu patolojik değerlendirmeler üroonkoloji konusunda tecrübeli patoloji ekibince yapıldı. Ayrıca tüm hastalar için klinik evrelendirme, lokasyon, endofitik/ekzofitik, şekil değerlendirmeleri yapılmıştır.



Resim 1. Renal hücreli kanser olgusunda histopatolojik örnekte psödokapsül görünümü (x40, H&E)



Resim 2. Psödokapsül invazyonunu gösteren histopatolojik örnek (x100, H&E)

Tüm hastaların ameliyat notları incelenmiştir. PK ve çevre dokunun x4, x40 büyütme ve 4 µm<sup>2</sup> kesitlerle histopatolojik değerlendirilmesinde invazyon varlığı, kitlenin çapı, yağ dokusunu invazyon durumu, tümörün histolojik tipi, FG, cerrahi sınır ile tümör arasındaki mesafe, tümörün endofitik/ekzofitik gelişim eğilimi, PK'nın varlığı, kalınlığı, infiltrasyonun varlığı/yokluğu ve infiltrasyonun kalınlığı incelenmiştir. Histopatolojik ölçümler oküler mikrometresi ile yapılmıştır. Çalışmamızda FG kromofob RHK'lerde verilemediğinden bu örnekler 'FG yok' olarak gruplandırılmıştır. Papiller RHK'ler, berrak hücreli renal kanserler için çekirdek derecelendirmesi yapılmıştır. FG'de derece 3 ve 4 birbirine benzediğinden yüksek dereceli karsinomlar olarak kabul edilip grup 3/4 olarak kabul edilmiştir. Onkositom olarak benign raporlanan 3 örnek değerlendirme dışında bırakılmıştır.

**Tablo 1. Fuhrman çekirdek derecelendirmesi ve renal hücreli karsinomda prognostik değeri\* (p<0,001) (2)**

Fuhrman çekirdek derecelendirmesi	Histopatolojik görünüm	Renal hücreli karsinom prognoz* (5 yıllık sağkalım)
Fuhrman derece 1	Çekirdek yuvarlak, tekdüze, yaklaşık olarak 10 µm çapındadır. Çekirdekçik yoktur ya da çok küçüktür.	%66,7
Fuhrman derece 2	Çekirdek hafif düzensiz sınırlı, yaklaşık olarak 15 µm çapındadır. Ancak 400 büyütme ile görünen çekirdekçiğe sahiptir.	%88,3
Fuhrman derece 3	Çekirdek; belirgin derecede düzensiz sınırlı, yaklaşık olarak 20 µm çapındadır. Yüz büyütme ile görülebilen büyük çekirdekçiklere sahiptir.	%14,1
Fuhrman derece 4	Derece 3'e benzer. Ancak çok çekirdeklidir ya da garip şekilli olup kromatin kabalaşması görülebilir.	%0

**Tablo 2. Psödokapsül verilerinin gösterilmesi**

n=100	Var (%)	Yok (%)	Kalınlık (mm)
Psödokapsül	87 (%87)	13 (%13)	0,708
Psödokapsül invazyonu	43 (%49)	44 (%51)	0,430
Fuhrman Sınıf yok	11	2	0,483
Fuhrman Sınıf 1	21	1	0,691
Fuhrman Sınıf 2	39	8	0,737
Fuhrman Sınıf 3/4	16	2	0,954

**Tablo 3. Klinik evreleme ile psödokapsül varlığı/yokluğu ve kalınlığı (mm) verileri**

Klinik evre	Psödokapsül yok	Psödokapsül var	Ortalama psödokapsül kalınlığı (mm)
cT1a	13	50	0,356
cT1b	0	28	0,578
cT2a	0	9	1,130

Veriler ortalama ve % değerler olarak verilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS 17.0 paket programı ile yapıldı. İstatistiksel analiz Kruskal-Wallis ve ki-kare testleri ile yapıldı. Bütün testlerde  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Retrospektif histopatolojik olarak incelenen 103 hastadan malign olarak sınıflanan 100 olgu çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 55,69 idi (33-80 yaş). Bu hastaların 13 tanesinde PK saptanmadı (%13). Kalan 87 hastada ise patolojik piyeste PK saptandı (%87). Mevcut PK ortalama kalınlığı 0,708 mm idi.

Tümör yerleşiminin dağılımında 48 hastada sağ, 55 hastada sol böbrekte kitle saptandı. Bunların 47'sinde böbreğin alt kısmında, 30'unda ortada ve 26'sında ise üst kısmında tümör yerleşimi vardı.

Hastaların tedavisinde 71 hastaya enükleasyon, 22 hastaya polar rezeksiyon, 10 hastaya kama tarzı rezeksiyon uygulandı. Operasyonda cerrahi sınır genişliği ortalama 1,09 (0-7) mm olarak bulunmuştur. Takiplerinde 89 hasta ek bir morbidite saptanmadan yaşıyor. Kalan 14 hastanın postoperatif takiplerinde hastalığının tekrar etmesi üzerine 4 hastaya sonradan RN, 2 hastaya yeniden PN yapılmıştır ve 8 hasta bu süre içinde hayatını kaybetmiştir.

Radyolojik ve klinik olarak 16 hasta endofitik, 87 hasta ekzofitik yerleşimli tümör olarak sınıflandırılmıştır. Tümörlerin ortalama radyolojik çapı 4,26 cm (1-10 cm) olup, dağılımı 28 hasta 4-7 cm arası, 9 hasta 7 cm'den büyük, 63 hasta ise 4 cm'den küçük olarak yapılmıştır.

Patoloji değerlendirilmesinde 71 hastada berrak hücreli RHK, 3 hastada onkositom, 13 hastada kromofob hücreli RHK ve 16 hastada da papiller 1 ve 2 tip RHK raporlanmıştır.

Patolojik olarak PK'ların değerlendirilmesinde slayttaki PK'nın lokasyonuna göre intrarenal PK 67 olguda, ekstra renal PK ise 20 olguda raporlanmıştır (Resim 1). On altı PK saptanmayan olgu düşüldükten sonra kalan olguların 43 tanesinde (%49) PK invazyon patolojik olarak gösterilmiş, 44 hastada ise PK invazyonu gösterilememiştir (Resim 2). İnvazyon gösteren 43 hastanın PK tutulumunun kalınlığı ortalama  $0,43 \pm 0,33$  mm olarak bulunmuştur. Histopatolojik olarak kapsül invazyonu var/yok şekilde değerlendirilmiş, kapsül ötesine invazyon varlık/yokluğu incelenmemiştir. FG'de 0, 1, 2, 3/4 olarak sınıflanan grupların ortalama PK kalınlığı 0,483, 0,691, 0,737, 0,954 mm olarak bulundu.

FG'de 0, 1, 2, 3/4 olarak sınıflanan grupların ortalama PK kalınlıkları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ). Ancak gruplar arasında PK varlığı bakımından istatistiksel olarak fark yoktu ( $p = 0,8762$ ). Tablo 2'de PK bulguları özetlenmiştir.

Klinik evrelemede onkositom 3 olgu çıkarıldıktan sonra 63 hasta T1a, 28 hasta T1b, 9 hasta T2a olarak sınıflandırılmıştır. Klinik evreleme ile PK varlığı/yokluğu ve ortalama kalınlıkları Tablo 3'de sunulmuştur.

## Tartışma

Son yıllardaki çalışmalar renal hücreli karsinom olgularında enükleatif PN uygulanan hastalarda emniyetli sınır genişliğinin uzun dönem progresyonsuz sağkalıma etki etmediğini ortaya koymuştur (3,4,5,6). Hatta sınırlı (fokal) pozitif sınırın orta dönemde lokal tekrara sebep olmadığını ileri süren yayınlarda

vardır (7,8,9,10). Günümüz cerrahisinde renal parankimin maksimum korunması görüşü ilerideki fonksiyon kayıpları düşünülerek yaygın olarak kabul görmektedir. PK'nın varlığı onkolojik güvenlik, enükleatif PN'ye uygunluk ve operasyonun uygulanabilirliği açısından önemlidir. PK lokal kanser invazyonuna karşı bir bariyer olarak değerlendirilebilir. Ficarra ve ark. (11) tümör sınırındaki sağlam dokudaki kronik enflamasyon ve bunun sonucunda güçlü adezyon ile gelişen PK'nın enükleasyon esnasında kitlenin bütün olarak çıkarılmasına olanak sağladığını bildirmişlerdir. Fibröz PK ilk defa 1949'da Beare ve McDonald (12) tarafınca RHK olgularında tanımlanmış ve PK invazyonu %15 oranında bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda PK invazyon oranı %49 olarak bulunmuştur. PK'nın invazyonunun kapsül ötesine uzanıp uzanmadığı sağkalım oranları açısından önemli olduğuna inanıyoruz. Ancak takip verilerimizin yetersizliği ve kapsül invazyonunu sadece var/yok diye değerlendirmemiz bu konuda kesin bildirimde bulunmamıza engel oluşturmaktadır.

Çalışmamızın güçlü yanı sayı olarak 100 olgunun patolojik olarak malign diye sınıflandırılmış ve PN yapılarak geniş bir seri çalışma grubu oluşturulabilmesi söylenebilir. Çalışmamızın eksiklikleri olarak bu PN'lerde herhangi bir nefrometri skorlandırılmasının uygulanmaması olduğunu düşünüyoruz.

Literatüre göre tüm renal hücreli karsinomların %82-96'sında histopatolojik olarak PK varlığı gösterilmiştir ve kalınlığı ortalama 0,6 mm (0,04-0,80 mm) olarak bildirilmiştir (13). Oysa bizim hastanemizde patoloji kliniği PK mevcudiyetini, kalınlığını ve invazyonu olup/olmadığını raporlarında rutin olarak bildirmiyordu. Literatürdeki PK mevcudiyeti (%87) ve ortalama PK kalınlık değerleri (0,708 mm) bizim bulduğumuz değerler ile benzerlik göstermektedir. Azhar ve ark.'nın (13) yaptığı çalışmada malign tümörlerde intrarenal PK varlığını %82, benign tümörlerde ise %31 olarak bildirilmiştir. PK invazyonu ise %45 malign ve %15 oranında benign tümörlerde saptanmıştır. Evre pT1a'da %25-36 intrarenal PK invazyonu cerrahi sınır negatifliğine rağmen bildirilmiştir. Parankim tarafına infiltrasyon %26 iken, ekstrarenal yağlı dokuya infiltrasyon %6 olarak raporlanmıştır. PK ilerisine infiltrasyon %14 oranında saptanmış ve PK ilerisinde 1 mm'lik kronik inflamasyon alanı gösterilebilmiştir (13).

PK kalınlığını Minervini ve ark. (14) 0,39 mm, Azhar ve ark. (13) ise T1a RCC için  $0,7 \pm 0,56$  mm (medyan 0,6 mm, sınırlar 0,1-2,4 mm) bulmuşlardır. Minervini ve ark. (14) %33, Azhar ve ark. (13) ise %28 oranında T1aRCC'de PK'ya neoplastik invazyon göstermişlerdir. Literatüre göre tüm PK invazyon oranı %49'u bulabilmektedir (14). İnrarenal PK invazyon %5-10 oranında bildirilmiştir. Ancak, Minervini bu invazyonun lokal veya sistemik invazyonla ilişkili olmadığını ileri sürmüştür. Azhar ve ark. (13) çalışmasında PK invazyonu ile berrak hücreli RHK histolojisi arasında korelasyon saptarken, boyut, nükleer derece, nekroz ve sınır mesafesi arasında bir korelasyon saptayamamışlardır. PK invazyonu olan olgularda cerrahi sınır pozitifliği saptanmamıştır. Ekstra renal invazyon yüksek tümör evresi ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda FG ile (0-1-2-3) tümörlerin PK'larının kalınlıkları arasında istatistiki olarak anlamlı fark ( $p < 0,05$ ) saptanmıştır. Bu daha malign karakterli tümörlere karşı vücudun savunma sistemine bağlı olarak daha geniş kalınlıkta PK oluşturulmasıyla açıklanabilir.

PK tümöre komşu dokuda ki değişiklikler baskı ile mi, yoksa inflamasyon süreci ile mi olduğu net değildir. Ancak, PK'nın

oluşum mekanizmalarının aydınlatılması ve mikro çevrede gelişen olayların netleşmesi ile aynı FG'deki bazı tümörlerde PK gelişirken, bazılarında neden gelişmediği açıklanabilecektir. PK ve peritümöral doku enükleasyonun kolaylık veya zorluğunu belirlemektedir. Tümörün PN olarak enükleasyonunda dokunma hissi çok önemli olup, bu konuda modern teknolojinin alması gereken çok yol vardır. Tümöre yakın damarlarda çapların daha küçük olduğu, etraftaki teorik olarak daha az parankimal hemoraji ile onkolojik güvenliği sağladığı ileri sürülmüştür. Literatüre göre %18 intrarenal PK saptanmamış ve %37,5 intrarenal PK'ya invazyon bildirilmiştir (13).

PK patoloji raporlarında rutin olarak bildirilmemektedir. Tümörün malign potansiyellerinin PK invazyonu ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. PK'nın histopatolojik değerlendirilmesinin önemini giderek arttırdığı kanaatindeyiz. Çalışmamızda gösterildiği üzere FG ile PK kalınlığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Prognostik faktörler arasında PK kalınlığı ve invazyonu gelecekte kendine yer bulabilir. Peritümöral alanda hücre-hücre ve hücre-interstisyel doku etkileşimleri ile lokal moleküler ağırlık (şebeke) aydınlatılması tanı ve tedavide yeni olanaklar yaratacaktır. Tümör parankim ara yüzünün histolojik değerlendirilmesi değişken ama önemli araştırma alanıdır, bu konudaki verilerin analizi ileride bundan çıkabilecek sonuçların koruyucu olabileceğini göstermektedir. Bunun gibi araştırmalar ile PK olmayanların daha sıkı takibinin gerekip gerekmeyeceği, patoloji kliniklerinin PK varlığı ve invazyon oranını bildirip bildirmemesinin önemi, hatta bu verilere göre operasyon sonrası artık kalan tümör miktarının ön görülüp görülemeyeceği konusu aydınlatılmış olacaktır. PK mevcudiyetinin, invazyonunun ve histopatolojik değerlendirilmesinin bu hastalarda sağkalımı öngörmedeki etkinliğini araştırabilmek için geniş ölçekli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif çalışmadır, Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır, hasta onamları mevcuttur (2013-2015). Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

#### Yazarlık Katkıları

Konsept: Fehmi Narter, Dizayn: Fehmi Narter, Veri Toplama veya İşleme: Emre Çamur, Aydın Özgül, Kayhan Başak, Şükran Sarıkaya, İstem Köse, Analiz veya Yorumlama: Fatih Tarhan, Literatür Arama: Murat Tuncer, Yazan: Fehmi Narter.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

#### Kaynaklar

1. Vermooten V. Indications for conservative surgery in certain renal tumors: a study based on the growth pattern of the cell carcinoma. *J Urol* 1950;64:200-208.
2. Kus E, Yıldız K, Dillioglugil O. Böbrek Hücreli Karsinomda Fuhrman Çekirdek Derecesi ve Evrenin Sağ kalımla İlişkisi. *Turkish Journal of Pathology* 2009;25:71-77.
3. Piper NY, Bishoff JT, Magee C, et al. Is a 1-CM margin necessary during nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma? *Urology* 2001;58:849-852.
4. Sutherland SE, Resnick MI, MacLennan GT, Goldman HB. Does the size of the surgical margin in partial nephrectomy for renal cell cancer really matter? *J Urol* 2002;167:61-64.
5. Castilla EA, Liou LS, Abrahams NA, et al. Prognostic importance of resection margin width after nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma. *Urology* 2002;60:993-997.
6. Berdjis N, Hakenberg OW, Zastrow S, et al. Impact of resection margin status after nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma. *BJU Int* 2006;97:1208-1210.
7. Marszalek M, Carini M, Chlosta P, et al. Positive surgical margins after nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2012;61:757-763.
8. Permpongkosol S, Colombo JR Jr, Gill IS, Kavoussi LR. Positive surgical parenchymal margin after laparoscopic partial nephrectomy for renal cell carcinoma: oncological outcomes. *J Urol* 2006;176:2401-2404.
9. Sundaram V, Figenshau RS, Roytman TM, et al. Positive margin during partial nephrectomy: does cancer remain in the renal remnant? *Urology* 2011;77:1400-1403.
10. Yossepowitch O, Thompson RH, Leibovich BC, et al. Positive surgical margins at partial nephrectomy: predictors and oncological outcomes. *J Urol* 2008;179:2158-2163.
11. Ficarra V, Galfano A, Cavalleri S. Is simple enucleation a minimal partial nephrectomy responding to the EAU guidelines recommendations? *Eur Urol* 2009;55:1315-1318.
12. Beare JB, McDonald JR. Involvement of the renal capsule in surgically removed hyper-nephroma; a gross and histopathologic study. *J Urol* 1949;61:857-861.
13. Azhar RA, De Castro Abreu AL, Broxham E, et al. Histological analysis of the kidney tumor-parenchyma interface. *J Urol* 2015;193:415-422.
14. Minervini A, Rosaria Raspollini M, Tuccio A, et al. Pathological characteristics and prognostic effect of peritumoral capsule penetration in renal cell carcinoma after tumor enucleation. *Urol Oncol* 2014;32:50.