

Originalni članci /
Original articles

MORFOLOŠKE KARAKTERISTIKE
SVETLOĆELIJSKOG TUMORA
BUBREGA: PETOGODIŠNJE ISKUSTVO
JEDNE INSTITUCIJE

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS
OF CLEAR CELL RENAL CANCER:
A FIVE-YEAR EXPERIENCE OF A
SINGLE INSTITUTION

Correspondence to:

Zorana Milinković

Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski
fakultet Novi Sad, Srbija
Hajduk Veljkova 3, 21000, Novi Sad
e-mail: milinkoviczorana5@gmail.com

Zorana Milinković¹, Zoran Milić¹, Nebojša Mirić¹,
Jovana Baljak^{1,2}, Stefan Ivić^{1,2}, Tanja Lakić^{1,2}

¹ Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

² Centar za patologiju i histologiju, Univerzitetsko klinički centar
Vojvodine

Ključne reči

morfološke karakteristike,
svetloćelijski karcinom bubrega,
TNM klasifikacija

Key words

morphological characteristics, clear
cell renal carcinoma, TNM classifica-
tion

Sažetak

Uvod: Tumori bubrega mogu da budu benigni i maligni, pri čemu su maligni tumori mnogo klinički značajniji. Svetloćelijski karcinom bubrega predstavlja 2% do 3% svih malignih neoplazmi, javljaju se u 6. ili 7. deceniji. **Cilj:** Analiza morfoloških parametara svetloćelijskog tumora bubrega uz prikaz patohistoloških karakteristika i pratećih prognostičko-prediktivnih parametara i njihove međusobne povezanosti. **Materijal i metode:** Retrospektivno, izvršena je analiza medicinske dokumentacije pacijenta kojima je u petogodišnjem periodu 2018-2022. godine u Centru za patologiju i histologiju Univerzitetskog Kliničkog centra Vojvodine patohistološki postavljena dijagnoza svetloćelijskog karcinoma bubrega. **Rezultati:** Patohistološki verifikovano je 240 uzoraka svetloćelijskog karcinoma bubrega, koji se češće se javlja u muškoj populaciji (142 pacijenata tj. 59,1%). Prosečna starost obolevanja ženske populacije iznosila je 61,2, a muške populacije 62,1 godina. Najčešće korišćena hirurška procedura bila je radikalna nefrektomija. Posmatrajući stranu na kojoj se nalazi tumorom zahvaćeni bubreg, u posmatranom uzorku primarni tumori su se češće javljali u desnom bubregu. Najveći dijametar tumora je iznosio 22 cm, a najmanji 1,3 cm. **Zaključak:** Analizom podataka o svetloćelijskom karcinomu bubrega potvrđena je veća učestalost kod muškaraca i prosečna starost pacijenata u šestoj i sedmoj deceniji života. Radikalna nefrektomija ostaje standardna hirurška metoda, dok varijacije u veličini tumora i TNM stadijumu ukazuju na potrebu za dodatnim istraživanjima. Različiti histološki gradusi i prisustvo negativnih prognostičkih faktora naglašavaju značaj individualizovanog pristupa u lečenju.

UVOD

Incidenca tumorskih oboljenja pokazuje trend rapidnog progresa. Shodno tome, tumori danas zauzimaju sve veće mesto pod reflektorima moderne medicine. Uprkos najnovijim poboljšanjima u dijagnostici i terapiji, statistički gledano tumori bubrega odnesu veliki broj života. U bubregu mogu se javiti benigni i maligni tumori, pri čemu su benigni tumori bubrega retkost, dok su maligni tumori značajno češći i klinički mnogo značajniji [1]. Karcinomi bubrega, odnosno karcinomi bubrežnih ćelija predstavljaju 80% do 95% svih zloćudnih tumora bubrega i 2% do 3% svih zloćudnih neo-

plazmi koje se javljaju u odrasloj populaciji [1]. Ovo znači da se na godišnjem nivou javlja oko 30.000 pacijenata, pri čemu je kod oko 40% bolesnika letalni ishod neizbežan [2]. Pušači, hipertenzivni pacijenti, kao i gojazni pacijenti imaju dva puta veći rizik za nastanak tumora bubrega nego ostatak populacije [3].

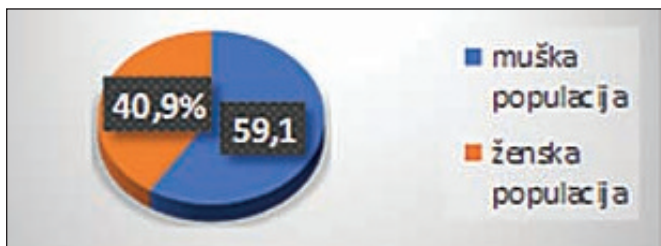
Karcinom svetlih ćelija je najčešći histološki tip renalnog karcinoma, sagrađen je od ćelija svetle citoplazme, a moguće je videti i ćelije eozinofilne citoplazme. Stroma je nežna, vezivno-vaskularna. Nekroza, krvarenje i fibroza su česte kod ovog tipa karcinoma [1].

METODE I MATERIJALI

Retrospektivna studija sprovedena je u Centru za patologiju i histologiju Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu. Koristili su se podaci iz arhive patohistoloških nalaza 240 pacijenata sa patohistološki potvrđenim svetloćelijskim karcinomom bubrega u petogodišnjem vremenskom periodu 2018-2022. godine, pri čemu su analizirani sledeći podaci: polna distribucija, starosna distribucija, vrsta operacije, lateralizacija promene, lokalizacija promene, veličina promene, histološki gradus tumora, prisustvo rabdoidnih i sarkomatoidnih karakteristika, nekroze, limfovaskularne invazije. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine.

REZULTATI

U navedenom vremenskom periodu ukupno je registrovano 240 svetloćelijskih tumora bubrega. Deskriptivnom statistikom u analizi polne zastupljenosti utvrđeno je da se svetloćelijski tumor bubrega češće javlja kod muškaraca. Tačnije, 142 pacijenta, što čini 59,1% analiziranog uzorka, pripadali su muškoj populaciji (Grafikon 1).



Grafikon 1. Polna distribucija svetloćelijskog karcinoma bubrega

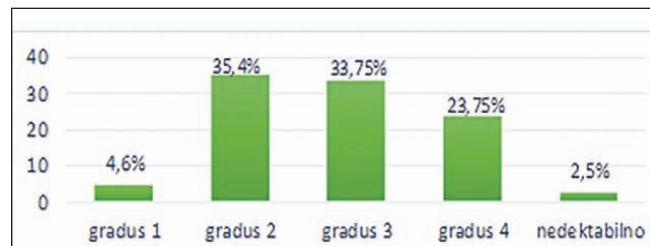
Ispitivanjem starosne distribucije, prosečna starost obolelih od svetloćelijskog karcinoma bubrega u ispitivanom uzorku bila je 61,7 godina. U muškoj populaciji obolelih starost se kretala u granici 37-81 godina, pri čemu je prosečna starost iznosila 62,1 godina. U ženskoj populaciji obolelih starost se kretala u granici 21-87 godina, pri čemu je prosečna starost iznosila 61,2 godina. Najčešća hirurška metoda lečenja bila je radikalna nefrektomija, sprovedena u 69,2% slučajeva. Parcijalna nefrektomija korišćena je u 30,8% slučajeva. Veličina tumora je pokazala značajnu varijabilnost. Posmatrajući lokalizaciju svetloćelijskog karcinoma bubrega dobijeni su podaci da je karcinom registrovan kod 109 pacijenta (45,4%) na levom bubregu, a na desnom bubregu se nalaze kod 114 pacijenata (47,5%). Prosečna veličina primarnog tumora bubrega u posmatranom uzorku iznosila je 5,9 cm. Najveći dijametar tumora bio je 22 cm, dok je najmanji iznosio 1,3 cm. Prema aktuelnoj TNM klasifikaciji, tumori su svrstani u četiri kategorije. Primenom TNM klasifikacije ili samo pojedinih deskriptora iste pT1a klasifikacija se javila kod 81 pacijenta (33,75%), zatim pT1b kod 61 pacijenata (25,4%), pT3a kod 54 pacijenata (22,5%), pT2a kod 14 pacijenta (5,8%), pT2b kod 12 pacijenta (5%), pT4 kod 3 pacijenta (1,25%) i na kraju najmanje zastupljena je bila pT3b prisutna kod svega 2 pacijenta (0,8%). Kod određenog broja pacijenata, odnosno kod njih 13 (5,4%) nije bilo moguće utvrditi TNM klasifikaciju (Tabela 1).

Tabela 1. TNM klasifikacija

Stadijum TNM klasifikacije	Broj pacijenata
pT1a	81 pacijent (33,75%)
pT1b	61 pacijent (25,4%)
pT2a	14 pacijenata (5,8%)
pT2b	12 pacijenta (5%)
pT3a	54 pacijent (22,5%)
pT3b	2 pacijenta (0,8%)
pT4	3 pacijenta (1,25%)
Nije bilo moguće odrediti TNM stadijum	13 pacijenata (5,4%)

Analizom histološkog gradusa primarnog tumora, utvrđeno je da se svetloćelijski karcinom najčešće javlja u gradusu 2, prisutan u 37,9% slučajeva. Gradus 1 registrovan je kod 4,6% slučajeva, gradus 3 kod 33,75% slučajeva, a gradus 4 kod 23,75% slučajeva tumora (Grafikon 2).

Pojava rabdoidne diferencijacije zabeležena je kod 10,8% tumora, dok je sarkomatoidna diferencijacija registrovana u 5,8% slučajeva. Analizom prisustva tumorske nekroze utvrđeno je da je svetloćelijski karcinom bubrega mahom bez prisustva nekroze, u 60,9% slučajeva, dok je u 39,1% slučajeva registrovana tumorska nekroza. Takođe, limfovaskularna invazija bila je registrovana u 16,25% slučajeva.



Grafikon 2. Histološki gradus svetloćelijskog tumora bubrega

DISKUSIJA

Polna distribucija renalnog karcinoma govori o većoj učestalosti ovog maligniteta kod muškaraca. U našem radu, svetloćelijski karcinomi bubrega su registrovani kod 240 osoba, odnosno kod 142 ispitanika muškog pola, što iznosi 59,1% i kod 98 (38%) osoba ženskog pola što je u saglasnosti sa literaturnim navodima. Prema savremenim studijama, svetloćelijski karcinom najčešće se javlja u šestoj i sedmoj deceniji života^[4]. Ovaj podatak se podudara sa našim uzorkom, jer je prosečna starost ispitanika u grupi 61,7 godina. Najčešća operativna procedura jeste radikalna nefrektomija (69,2%), dok je parcijalna nefrektomija izvođena u 30,2%. Literaturni navodi sugerišu upotrebu parcijalne nefrektomije kao hirurške metode za hirurško lečenje karcinoma bubrega histološkog gradusa 1^[5]. Posmatrajući lateralizaciju dijagnostikovanih primarnih tumora u analiziranom periodu, nije zapažena značajna razlika. Svetloćelijski karcinomi bubrega koji su lokalizovani na levom bubregu registrovani su kod 109 pacijenta (45,4%), a svetloćelijski karcinomi bubrega koji su lokalizovani na desnom bubregu nalaze se kod 114 pacijenata (47,5%) što je u skladu sa drugim studijama^[6]. U odnosu na samu lokalizaciju primarnih tumora bubrega, u našem istraživanju tumor je najčešće zauzimao gornji pol, zatim donji pol i najređe srednji deo bubrega, ali i kombinovano. Određeni broj pacijenata

ta, odnosno 15 (6,5%) pacijenata imao je karcinom koji je bio lokalizovan u srednjem i gornjem delu bubrega, zatim 14 (6%) pacijenata sa lokalizacijom karcinoma u srednjem i donjem delu, i na kraju 16 (7%) pacijenata sa pozicijom karcinoma koji je zahvatao sve delove bubrega što je kompatibilno sa drugim naučnim studijama [1,2]. U odnosu na trenutna istraživanja, koja navode da je prosečna veličina tumora 7cm [6] primećuju se minimalne distinkcije u odnosu na iste. Međutim, postoje istraživanja koja navode prosečnu veličinu tumora od 2 cm, te je uočeno odstupanje rezultata ove sprovedene studije u odnosu na literaturu [7]. Na osnovu aktuelne TNM klasifikacije, veličine tumora su svrstane u četiri kategorije. U poređenju sa najnovijim istraživanjima iz ove oblasti, može se primetiti blaga nekompatibilnost sa istim, jer se u našoj studiji najveći broj u pT1 i pT3, dok se u literaturi navodi da je najučestaliji parametar označen sa pT2 [4]. Prognoza tumora bubrega je upravo proporcionalna TNM klasifikaciji, tačnije ona zavisi od stadijuma u kom su se oni nalazili za vreme postavljanja dijagnoze. Najpovoljniju prognozu imaju bolesnici sa tumorom stadijuma pT1 i pT2, sa stopom petogodišnjeg preživljavanja 60-80% [1]. U našoj studiji većina pacijenata je pripadala upravo pT1 tumorskom stadijumu, što je u skladu sa navedenom literaturom [1], ali smo takođe primetili progresivan rast i pronalazak svetloćelijskog tumora bubrega u pT3 stadijumu, gde u poređenju sa savremenim izvorima dolazi do odstupanja. Najčešći histološki gradus bio je gradus 2 registrovan u 37,9% slučajeva, a najmanje učestao je bio gradus 1 registrovan u 4,5% slučajeva. Literaturni navodi ukazuju na his-

tološki gradus 4 kao najzastupljeniji u svetloćelijskim karcinomima bubrega [4]. U analiziranom uzorku u 10,8% zabeležena je rabdoidna diferencijacija tumora, a 5,8% slučajeva pokazivalo je sarkomatoidnu diferencijaciju. Negativni prognostički parametri nekroza i limfovaskularna invazija registrovani su u 39,1% i 16,25% slučajeva, respektivno. Pacijenti bez registrovane sarkomatoidne, rabdoidne diferencijacije i limfovaskularne invazije najčešće su se nalazili u prvom stadijumu bolesti, dok su pacijenti sa prisustvom jednog, dva, tri ili sva četiri negativna prognostička parametra najčešće bili u trećem stadijumu bolesti. Sarkomatoidna, rabdoidna diferencijacija, nekroza i limfovaskularna invazija su negativni patohistološki prognostički faktori, tj. doprinose agresivnijem biološkom ponašanju tumora, u odnosu na bubrežne tumore bez njih [8-11].

ZAKLJUČAK

Na osnovu analize podataka o svetloćelijskom karcinomu bubrega, potvrđena je veća incidenca ove bolesti kod muškaraca, sa starošću pacijenata u šestoj i sedmoj deceniji života. Najčešće primenjivana hirurška metoda, radikalna nefrektomija, održava standardne pristupe u lečenju, dok varijacije u veličini tumora i TNM stadijumu ukazuju na potrebu za dodatnim istraživanjima kako bi se unapredile dijagnostičke i terapijske strategije. Različiti histološki gradusi i prisustvo negativnih prognostičkih faktora sugerišu značaj za praćenje i tretman karcinoma, čime se dodatno potvrđuje potreba za individualizovanim pristupom u lečenju.

Abstract

Introduction: Kidney tumors can be benign and malignant, with malignant tumors being much more clinically significant. Clear cell carcinoma of the kidney represents 2% to 3% of all malignant neoplasms, usually occurring in the 6th or 7th decade. **Objective:** Analysis of morphological parameters of clear cell tumor of the kidney with presentation of pathohistological characteristics and accompanying prognostic-predictive parameters and their interrelationship. **Material and methods:** Retrospectively, we analyzed the medical records of patients who were pathohistologically diagnosed with clear cell carcinoma of the kidney from 2018 to 2022 at the Center for Pathology and Histology of the Clinical Center of Vojvodina. **Results:** Pathohistologically 240 samples of clear cell carcinoma of the kidney were registered, more commonly affected the male population (142 patients, i.e. 59.1%). The average female age was 61.2, and the average male age 62.1 years. The most common used surgical procedure was radical nephrectomy. Primary tumors occurred more often in the right kidney with the largest tumor diameter of 22 cm and the smallest 1.3 cm. **Conclusion:** Based on the analysis of data on clear cell kidney cancer, a higher incidence in men and an average patient age in the sixth and seventh decades of life have been confirmed. Radical nephrectomy remains the standard surgical method, while variations in tumor size and TNM stage highlight the need for further research. Different histological grades and the presence of negative prognostic factors emphasize the importance of an individualized approach to treatment.

REFERENCES

1. Klęcz J, Matuszewski M, Michajłowski J, Zachalski W, Markuszewski M, Krajka K. There is no place for targeted therapy neoadjuvant treatment in Polish Health System - An analysis of radical nephrectomies in patients with large kidney tumors. *Cent European J Urol.* 2013;66(1):31-5. doi: 10.5173/cej.2013.01.art9.
2. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. and Mitchell RN. (2007) *Robbins Basic Pathology.* 8th Edition, Saunders Elsevier, Philadelphia.
3. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol.* 2010 May;7(5):245-57. doi: 10.1038/nrurol.2010.46.
4. Gkolfinopoulos S, Psyri A, Bamias A. Clear-cell renal cell carcinoma – A comprehensive review of agents used in the contemporary management of advanced/metastatic disease. *Oncol Rev.* 202;15(1):530. doi: 10.4081/oncol.2021.530.
5. Thaib PKP, Rahaju AS. Clinicopathological profile of clear cell renal cell carcinoma. *Int. J Health Med Sci. (Lond.)* 2022;5(1):91-100.
6. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bedke J, Capitanio U, Dabestani S, Fernández-Pello S, Giles RH, Hofmann F, Hora M, Klatte T, Kuusk T, Lam TB, Marconi L, Powles T, Tahbaz R, Volpe A, Bex A. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. *Eur Urol.* 2022;82(4):399-410. doi: 10.1016/j.eururo.2022.03.006.
7. Mateljan I. Patohistološke karakteristike svijetlostaničnog i papilarnog karcinoma bubrega u pacijenata liječenih u KBC-u Split u razdoblju 2002. - 2011. godine. Diplomski rad. Split: Medicinski fakultet; 2015.
8. Zhou M, Netto M, Epstein J. *Uropathology.* 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2012. Williamson SR1, Eble JN, Cheng L, Grignon DJ. Clear cell papillary renal cell carcinoma: differential diagnosis and extended immunohistochemical profile. *ModPathol.* 2013;26(5):697-708.
9. Hahn AW, Lebenthal J, Genovese G, Sircar K, Tannir NM, Msaouel P. The significance of sarcomatoid and rhabdoid dedifferentiation in renal cell carcinoma. *Cancer Treat Res Commun.* 2022;33:100640. doi: 10.1016/j.ctarc.2022.100640.
10. Bedke J, Heide J, Ribback S, Rausch S, de Martino M, Scharpf M, et al. Microvascular and lymphovascular tumour invasion are associated with poor prognosis and metastatic spread in renal cell carcinoma: a validation study in clinical practice. *BJU Int.* 2018;121(1):84-92.
11. Przybycin CG, McKenney JK, Reynolds JP, Campbell S, Zhou M, Karafa MT, et al. Rhabdoid differentiation is associated with aggressive behavior in renal cell carcinoma: a clinicopathologic analysis of 76 cases with clinical follow-up. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(9):1260-5.