

Renal hücreli karsinom metastazlarında cerrahinin rolü

The role of surgery in renal cell carcinoma metastasis

Dr. Levent Mert Günay¹, Dr. Mehmet Cemil Uygur²

¹Özel Mersin Sistem Cerrahi Tıp Merkezi, Üroloji Kliniği, Mersin

²Anadolu Sağlık Merkezi, Üroloji Kliniği, Kocaeli

ÖZET

Metastatik renal hücreli kanser (RHK) kötü prognozlu bir hastalıktır. Metastazlar vücudun hemen her organında görülebilmektedir. Cerrahi, lokalize hastalıkta olduğu gibi metastatik hastalıkta da değerlidir. Seçilmiş hastalarda uygulanan metastazektominin uzun dönem sağkalım ve palyasyon avantajları vardır. RHK alt tiplerinin biyolojisi yıllar içinde daha iyi anlaşılmış ve metastatik hastalıkta sitokin/immünoterapi yöntemlerine alternatif olarak hedefe yönelik tedaviler (HYT) ortaya çıkmıştır. İmmünoterapi döneminde yapılan prospektif çalışmalar ve HYT döneminde yapılan retrospektif çalışmalar halen cerrahi sitoredüksiyon ve metastazektominin değerlerini koruduklarını göstermektedir. Metastatik tümör yükü düşük, sınırlı bölgede tutulumu olan, iyi performans durumuna sahip, metastazları nefrektomiden sonra geç ortaya çıkmış hastalarda sağkalımı uzatma çabaları daha başarılıdır. Özellikle akciğer ve kemik metastazlarında sağkalım ve hayat kalitesine katkı belirgindir.

Anahtar kelimeler: Renal hücreli kanser, metastatik böbrek kanseri, metastazektomi, immünoterapi, hedefe yönelik tedavi

İletişim (✉): cemil.uygur@gmail.com • mertgunay@yahoo.com

ABSTRACT

Patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) have a poor prognosis. The disease can spread nearly every location in the human body. Surgery in disseminated disease is the most effective therapeutic choice as it is in localized disease. Metastasectomy provides long term survival and palliation. The knowledge of the biology of RCC subtypes has evolved in years and paves the way for targeted molecular therapies (TMT) alternative to cytokine/immunotherapy in mRCC. Prospective studies in immunotherapy era and the retrospective ones in the TMT era showed that the surgical cytoreduction and metastasectomy have protected their value. The efforts for prolonging the survival are more successful in patients with low tumor burden, limited dissemination of disease, favorable performance status, and longer time from nephrectomy to diagnosis of metastasis. Surgery provides better outcome in means of survival and quality of life especially in lung and bone metastasis.

Key words: Renal cell cancer, metastatic kidney cancer, metastasectomy, immunotherapy, targeted molecular therapy

Böbreğin metastatik lezyonlarında cerrahinin rolü

Metastatik renal hücreli kanser (mRHK) kötü prognozlu bir hastalıktır. Hedefe yönelik moleküler tedavilerin ortaya çıkmasıyla bu kötü prognoz önlenmesinde umut ışığı doğmuştur. Seçilmiş hastalarda metastatik odakların çıkarılması hastalısız sağ kalımı artırabilmektedir. Prognostik risk gruplarına göre seçilen hastalarda iyi ve orta prognozlu hastalıkta metastazektomi ile sağkalım avantajı gösterilmiştir (1). Mayo Clinic'ten bildirilen verilere göre çoklu metastazlarda bile metastaz odaklarının tam rezeksiyonu sağlandığında ortanca kansere özgü sağkalım 4,8 yılken, inkomplet rezeksiyonlarda bu 1,3 yıla düşmüştür (2).

Son dönemde yapılan bir çalışmada, Karam ve ark metastazektomi öncesi hedefe yönelik tedavi (HYT) alan, iyi seçilmiş, tümör yükü nispeten düşük, 22 hastanın verilerini değerlendirmiş. Bu hastaların 21'inin ortanca 109 haftalık takipte hayatta olduklarını görmüşlerdir (3). Hastaların yarısı 10 aylık takipte hastalısızken, diğer yarısında rekürrens izlenmiştir.

Prognostik değişkenler

Metastatik RHK'nin genellikle kötü prognozlu bir hastalık olması, bazı araştırmacıları prognozun öngörülmesine yönelik çeşitli çalışmalara itmiştir. Böylece medikal veya cerrahi tedavi önerilecek hastalarla, klinik araştırmalara alınacak hastalar ayırt edilmeye çalışılmıştır (2). HYT metastatik hastalıkta bir devrim kabul edildiğinden, sitokin/kemoterapi dönemi ve HYT dönemi için farklı risk gruplamaları yapılmıştır.

Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)'de Motzer ve arkadaşları tarafından önerilen prognostik risk sınıflaması en sık kullanılan sınıflamadır (5). Bu çalışmada 24 klinik çalışmadan alınan 670 mRHK'de kötü prognozla ilişkilendirilen 5 parametre tespit edilmiştir.

“Cerrahi, lokalize hastalıkta olduğu gibi metastatik hastalıkta da değerlidir.”

“Seçilmiş hastalarda uygulanan metastazektominin uzun dönem sağkalım ve palyasyon avantajları vardır.”

Bu parametreler: düşük Karnofsky performans durumu (KPD) (<%80), yüksek LDH (>1,5 x üst limit), düşük Hb (normal değer altında), yüksek düzeltilmiş serum kalsiyumu (> 10 mg/dl) ve nefrektomi yapılmamış olması olarak belirlenmiştir.⁵ Üç risk grubu; iyi (0 risk faktörü), orta (1-2 faktör), kötü (3-5 faktör) olmak üzere belirtilmiştir. Gruplardaki ortanca sağkalım sırasıyla yaklaşık 20 ay, 10 ay ve 4 aydır.

HYT döneminde ise Heng ve arkadaşlarının risk sınıflaması önerilebilir (6). Bu çalışmada 6 faktör kötü prognostik olarak tanımlanmıştır: KPD<%80, tanıdan metastatik hastalık tedavisine kadar geçen sürenin 1 yıldan az olması, hemogloblin düşüklüğü, düzeltilmiş kalsiyum, trombosit ve nötrofil sayılarının yüksekliği.

Akıldan çıkartılmaması gereken nokta klinik ve basit laboratuvar verilerine dayanan bu risk sınıflandırmalarının gerçek riski kesin olarak belirleyemedikleridir. Önümüzdeki yıllarda moleküler biyoloji ve genetik tabanlı sınıflandırmaların ortaya çıkması muhtemeldir.

Lenfadenektomi

Derginin bu sayısında diğer yazarlarca işlenen bir konu olduğundan değinilmeyecektir.

Akciğer metastazlarında cerrahi

Akciğer mRHK'de lezyonların en sık görüldüğü organdır. Akciğer metastazektomisi

sonrası sağkalım diğer anatomik bölgelerde yapılan metastazektomilere göre daha uzundur. Çeşitli çalışmalarda 5 yıllık sağkalım %31-37 arasında, ortanca sağkalım süresi ise 33-61 ay arasında bildirilmiştir (2). Metakron metastazlıların senkron metastazlılara göre daha uzun yaşadıkları görülmüştür (5 yıllık sağkalım 56,7 ay vs 15,3 ay). Metastazektomi sonrası sağkalım ile ilişkilendirilen faktörler: pulmoner metastaz sayısı, lenf nodu tutulumu, komplet rezeksiyon yapıp yapılmadığı, metastazın senkron veya metakron olması. Rezeksiyon komplet yapıldığında metastaz odağı sayısının sağkalım için önemi azalmaktadır. Tek odakta akciğer metastazı olan hastaların 1/3'ünde kür sağlanabilir. Komplet metastazektomi yapıp yapılmaması sağkalım için en önemli faktör olarak değerlendirilebilir. RHK hastalarında akciğer metastazları ilk kez 1939 yılında Barney ve Churchill tarafından opere edilmiştir (3). O dönemden HYT çağına kadar izole akciğer lezyonlarında cerrahi tek seçenek olarak uygulanmıştır. Hoffman ve arkadaşlarına göre hastalısız dönemi uzun, akciğerde 6 veya daha az metastazı olan ve performans skoru yüksek hastalar başarılı metastazektomi için uygun bulunmuştur (4). Rekürren pulmoner metastazlarda tekrarlayan metastazektomiler Mayo Clinic ekibinin çalışmalarında rekürrenssiz hastalardakine benzer 5 yıllık sağkalım sonuçları vermiştir (5). Akciğer metastazlarında radyofrekans ablasyon (RFA) yöntemini kullanan otörler de olmuştur (6). Bu hastalarda 1 yıllık takipte rekürrens görülmemiştir. Torakoskopik teknikler de tecrübeli merkezlerde rutin kullanılabilmektedir. Soga ve arkadaşları rezeksiyon edilmesi mümkün görülmeyen akciğer metastazları olan 39 hastaya RFA uygulamışlar ve 1. yılda %92, 2. yılda %23, 5. yılda %23 hastalısız sağkalım bildirmişlerdir (7). Özellikle rekürren akciğer metastazları olan hastalarda RFA etkili ve güvenli bir yöntem olabilir.

Akciğer metastazları IFN tedavisine de diğer bölgelerdeki metastazlardan daha iyi yanıt vermektedirler. Ancak metastazektomi ile birlikte IFN verilmesi ilacın yaratacağı morbidite nedeniyle rutinde önerilmemektedir (3).

Adrenal metastazlarında cerrahi

RHK'de ipsilateral adrenal bez metastazı %1,1-10 arasında görülür (3). Metastaz insidansı ipsilateral üst pol tümörleri, sol böbrek tümörleri ve hacmen büyük tümörlerde daha yüksektir. Adrenal metastazlar Gerota fasyasındaki damarlar vasıtasıyla, lenfatiklerle, arteriyel emboli veya retrograd venöz

embolilerle oluşabilir. Küçük alt pol tümörlerinde de ipsilateral veya kontrateral metastazların rapor edildiği unutulmamalıdır (1,2). Bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile adrenal metastazlar tespit edilebilir. Nefrektomi öncesinde yapılan görüntüleme adrenalde metastaz görülüyorsa üst poldeki büyük tümörler dışındakilerde adrenaletomi yapılması gereksizdir (8).

Sistemik yayılımı olmayan sadece adrenal tutulumu olan hastalarda ortanca sağkalım 11,7 yıldır. Ancak adrenal tutulumla birlikte sistemik yayılım olduğunda sağkalım 16 aya düşmektedir. Sadece kontrateral adrenal metastazları olan hastalarda radikal nefrektomiye ek olarak ipsilateral adrenal bez eksplore edilmeli ve kontrateral adrenaletomi yapılmalıdır. Ipsilateral adrenalın korunmaya çalışılmasını, ancak şüpheli durum varlığında çıkarılmasını öneren vaka takdimleri vardır (9). Sağ tarafta adrenal bezi korumak anatomik pozisyon ve metastaz riski düşük olduğu için daha kolaydır. Her iki adrenal bezde metastazları olan hastalar yaygın hastalık olarak kabul edilir. Bu hastalarda çift taraflı adrenaletomi sonrası sağkalımın 6 aya kadar düştüğü bildirilmiştir (10). Bu grupta radikal nefrektomi nispeten palyatif kabul edilebilir. Adrenal metastaz riskinin değerlendirildiği daha yeni bir algoritmada adrenaletomi tümör çapı <8 cm ve klinik evrelemede lenf nodu veya organ tutulumu yoksa gereksiz bulunmuştur. İşlemin sağkalıma katkısı lenf nodu diseksiyonundaki gibi anlamsızdır (16). Bazı çalışmalar adrenal tutulumun zayıf bir prognostik faktör olduğunu göstermektedir (11).

Kemik metastazlarında cerrahi

RHK metastazları %30-40 ihtimalle kemikleri tutar (12). Kemik tutulumu sonrası 5 yıllık sağkalım %15 civarındadır (13,14). Bu metastazların patolojik kırıklar, aşırı ağrı gibi yaşam kalitesini ve performansı ciddi oranda düşüren etkileri vardır. Kemik metastazlarına yönelik cerrahi girişimler organın çok kanlanması ve yapısı nedeniyle özel yaklaşımlar gerektirir. Cerrahi küretaj, çimentolama, iç fiksasyon, enblok rezeksiyon, ampütasyon ve vidalama gibi birçok prosedürü içerebilir. İyi performans durumu olan ve soliter metastazlı hastalara cerrahi seçenekler daha fazla önerilir. Omurga ve pelvik kemik metastazlarına göre uzun kemik metastazlarında cerrahi daha düşük morbidite sağlar ve minimal invazif yöntemlerle çözülebilir (19). Toyoda ve arkadaşları bu hastaları iyi ve kötü prognostik gruplara ayırmışlardır (19).

“İmmünoterapi döneminde yapılan prospektif çalışmalar ve HYT döneminde yapılan retrospektif çalışmalar halen cerrahi sitoredüksiyon ve metastazektomim değerlerini koruduklarını göstermektedir.”

“Metastatik tümör ve yükü düşük, sınırlı bölgede tutulumu olan, iyi performans durumuna sahip, metastazları nefrektomiden sonra geç ortaya çıkmış hastalarda sağkalımı uzatma çabaları daha başarılıdır.”

Bu ayırım iki prognostik faktör üzerinden yapılmıştır: Nefrektomiden kemik metastazına kadar geçen süre ve iskelet sistemi dışında organ tutulumu. Nefrektomiden sonraki ilk iki yıl içinde oluşan metastazlar kötü prognostiktir. Elli hastalık serilerinde kötü prognostik faktörleri olan hastalarda ortalama sağkalım 5 ayken iyi prognostik grupta ortalama sağkalım 30 aydır. Durr ve arkadaşlarının çalışmasında ise nefrektomiden 1 yıl sonra ortaya çıkan kemik lezyonlarına kür hedeflenerek uygulanan cerrahi tedaviyle 5 yıllık sağkalım %54 olarak bildirilmiştir (13).

Çalışmalarda öne çıkan en önemli prognostik faktörler metastaz sayısı, nefrektomiden metastaza kadar geçen süre ve ekstraöz metastaz varlığıdır. Sınırlı hastalığı olan, soliter metastazlı, patolojik kırıklı veya bu riski yüksek olan, dayanılmaz ağrısı ve nörolojik belirtileri olan hastalarda kemiklere uygulanan metastazektomi hayat kalitesini artırmanın yanında seçilmiş bazı hastalarda prognoza da bir miktar fayda sağlamaktadır (7,21).

Karaciğer metastazlarında cerrahi

Böbrek tümörleri karaciğeri direkt uzanım veya hematogen metastazlarla tutabilirler. Büyük tümörler tomografide karaciğere invazyon yapmış gibi görülebilir de gerçek invazyon nadirdir. Hematojen yayılımla karaciğer tutulması ise daha sık görülür. Karaciğer

metastazları olan hastalarda %98 ihtimalle başka organlarda da metastazlar görülür (1). Her ne kadar hastalar semptomatik olsa da karaciğer enzimlerinde yükselme görülmeyebilir. Direkt uzanımlarda parsiyel hepatektomi uygulanabilir ve iyi bir sağkalım sağlanabilir. Metakron karaciğer metastazlarında morbidite ve mortalite göz önünde bulundurularak uygun hastalar seçilirse lezyonların tam rezeksiyonu mümkündür. Hematojen yayılımla karaciğer tutulduğunda (Evre IVb) 3 yıllık sağkalım %1, direkt invazyonla tutulduğunda ise %5 civarındadır (3).

Karaciğer metastazlarında 4'ten az lezyon varsa ve tümörler 5 cm'den küçükse ablatif tedaviler de kullanılabilir. RFA bu konuda en sık kullanılan yöntemdir (3).

Beyin metastazlarında cerrahi

MSKCC'den yapılan geniş bir seride beyin metastazektomisi sonrası ortalama sağkalım 12 ay olarak bildirilmiştir (15). Hastalısız geçen sürenin sağkalıma etkisi gösterilememiştir. MD Anderson Cancer Center'dan bildirilen intraventriküler beyin metastazlı 35 hastalık grubun 16'sında mRHK mevcuttur (16). Metastazektomiye bağlı komplikasyon oranı %12 olarak bildirilmiş, perioperatif ölüm bildirilmemiştir. Ortanca sağkalım bu küçük seride 13,6 aydır.

Bevacizumab kanama ihtimalini artırabileceğinden beyin metastazlı hastalarda kontrendikedir. MRHK beyinde genelde koroid pleksusu tutar (17). Bu hastalar ventrikül içi kanama ve buna bağlı nörolojik sorunlarla başvururlar. Tanıda BT ve MR görüntüleme kullanılır. Lezyonlar çoğunlukla soliterdir. Konvansiyonel veya stereotaktik cerrahi ve medikal tedavilerle sağkalım 5 yıla kadar uzayabilir.

Tiroid metastazlarında cerrahi

Tiroid çok kanlanana bir organ olmasına rağmen bu organa metastazlara nispeten az rastlanır. RHK tiroide en çok metastaz yapan

kanserdir (%56). Kırk beş tiroidektomi veya lobektomi sonrası 5 yıllık sağkalım %51 olarak bildirilmiştir. Tiroid metastazı olan hastalarda pankreatik tutulum görülmesi de eş zamanlı olarak artmaktadır.

Pankreas metastazlarında cerrahi

Pankreasta RHK metastazları nadir görülür. Bu organa olan metastazların %50'si belirti vermez. Kanser hücreleri pankreasa lenfatikler ve venöz kanallarla ulaşırlar. Pankreas başından sağ renal artere doğru uzanan lenfatikler gösterilmiştir (18). Tarihi makalelerde pankreas hastalıklarının portal akımda değişikliklere yol açarak pankreas ve böbrek arası damarsal yapılar açılmasına sebep olabileceği bildirilmiştir (19). Diğer bölgelere atlamamış sadece pankreasta metastaz izlenen mRHK olgularında 5 yıllık sağkalım %31'dir (20). Bu metastazlara yönelik cerrahiler sonrası sağkalım Almanya'da yapılan bir çalışmada yaklaşık 10 ay olarak bildirilmiştir (21). Uygulanabilecek cerrahiler arasında Whipple ameliyatı, total pankreatektomi ve distal pankreatektomi sayılabilir. RFA da opere edilemeyen hastalarda kullanılabilir.

Diğer organ metastazları

RHK hemen tüm organları tutabilen bir tümördür. Metastazlar nefrektomiden 20 yıl sonra bile görülebilir. Oligometastazlar ve nefrektomiden sonra metastaza kadar geçen sürenin uzun olması iyi prognostiktir.

Sonuç

Böbrek tümörlerinin her evresinde cerrahi değerini korumaktadır. İleri evre renal hücreli kanserlerde seçilmiş hasta gruplarında metastazektomi uzun dönem kür ve palyasyon sağlar. HYT çağında bu rolü yeniden tanımlanmıştır. Günümüzde sitoredüktif nefrektominin yanında metastazektomi de birçok hasta için tek kür şansı olmayı sürdürmektedir.

Kaynaklar

1. Alt, A. L., Boorjian, S. A., Lohse, C. M. et al. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer* 2011;117(13):2873-82.
2. Karam, J. A., Wood, C.G. The role of surgery in advanced renal cell carcinoma: cytoreductive nephrectomy and metastasectomy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011;25(4):753-64.
3. Bhat, S. Role of surgery in advanced/metastatic renal cell carcinoma. *Indian J Urol* 2010;26(2):167-76.
4. Hofmann, H. S., Neef, H., Krohe, K. et al. Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2005;48(1):77-81; discussion 81-2.
5. Cerfolio, R. J., Allen, M. S., Deschamps, C. et al. Pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1994;57(2):339-44.
6. Zagoria, R. J., Chen, M. Y., Kavanagh, P. V. et al. Radio frequency ablation of lung metastases from renal cell carcinoma. *J Urol* 2001;166(5):1827-8.
7. Soga, N., Yamakado, K., Gohara, H. et al. Percutaneous radiofrequency ablation for unresectable pulmonary metastases from renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009;104(6):790-4.
8. Gill, I. S., McClennan, B. L., Kerbl, K. et al. Adrenal involvement from renal cell carcinoma: predictive value of computerized tomography. *J Urol* 1994;152(4):1082-5.
9. Previte, S. R., Willscher, M. K., Burke, C. R. Renal cell carcinoma with solitary contralateral adrenal metastasis: experience with 2 cases. *J Urol* 1982;128(1):132-4.
10. Yu, C. C., Huang, J. K., Tzeng, W. S. et al. Simultaneous bilateral adrenal metastases from renal cell carcinoma. Surgical implications and review of the literature. *Eur Urol* 1992;22(4):335-8.
11. Moudouni, S. M., En-Nia, I., Rioux-Leclercq, N. et al. Solitary contralateral adrenal metastasis after nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urol Int* 2002;68(4):295-8.
12. Motzer, R. J., Bander, N. H., Nanus, D. M. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996;335(12):865-75.
13. Durr, H. R., Maier, M., Pfahler, M. et al. Surgical treatment of osseous metastases in patients with renal cell carcinoma. *Clin Orthop Relat Res* 1999;(367):283-90.
14. Jackson, R. J., Loh, S. C., Gokaslan, Z. L. Metastatic renal cell carcinoma of the spine: surgical treatment and results. *J Neurosurg* 2001;94(1 Suppl):18-24.
15. Wronski, M., Arbit, E., Russo, P. et al. Surgical resection of brain metastases from renal cell carcinoma in 50 patients. *Urology* 1996;47(2):187-93.
16. Vecil, G. G., Lang, F. F. Surgical resection of metastatic intraventricular tumors. *Neurosurg Clin N Am* 2003;14(4):593-606.
17. Hillard, V. H., Musunuru, K., Hasan, I. et al. Long-term management of bilateral metastases of renal cell carcinoma to the choroid plexus. *Acta Neurochir (Wien)* 2003;145(9):793-7.
18. Nagakawa, T., Konishi, I., Ueno, K. et al. A clinical study on lymphatic flow in carcinoma of the pancreatic head area--peripancreatic regional lymph node grouping. *Hepatogastroenterology* 1993;40(5):457-62.
19. Lore, J. M., Jr., Madden, J. L., Gerold, F. P. Pre-existing portacaval shunts: a hypothesis for the bizarre metastases of some carcinomas. *Cancer* 1958;11(1):24-7.
20. Faure, J. P., Tuech, J. J., Richer, J. P. et al. Pancreatic metastasis of renal cell carcinoma: presentation, treatment and survival. *J Urol* 2001;165(1):20-2.
21. Wente, M. N., Kleeff, J., Esposito, I. et al. Renal cancer cell metastasis into the pancreas: a single-center experience and overview of the literature. *Pancreas* 2005;30(3):218-22.