

Böbrek kanserinde küratif tedavi sonrası izlem prensipleri

Follow-up principles after curative treatment in renal cancer

Dr. Ercan Kazan, Dr. Hakan Gemalmaz

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Aydın

ÖZET

Renal Hücreli Kanser (RHK), tüm kanserlerin %3'ünü oluşturmaktadır, ancak tanı anında olguların üçte biri metastatik hastalığa sahiptir. Bu oldukça riskli kanserde en yüksek kür şansı sağlayan yöntemler radikal nefrektomi veya uygun hastalarda parsiyel nefrektomidir. Bu agresif yaklaşıma rağmen lokalize hastalık nedeniyle cerrahi uygulanan olguların yaklaşık üçte biri belli bir süre sonra uzak veya lokal rekürrens gösterecektir. Küratif tedavi sonrası izlem yapmanın amacı postoperatif cerrahi komplikasyonları, rezidüel renal fonksiyonu değerlendirmek, lokal veya karşı böbrekte rekürrensleri ve uzak metastatik hastalığı saptamaktır. Literatürde cerrahi sonrası takibin nasıl yapılması gerektiği konusunda görüş bildiren makaleler olmasına karşın hangi sıklık ve yöntemlerle izlenmesi konusunda kesin bir görüş birliği yoktur. Son zamanlarda tümörün doğasına göre izlem protokollerinin bireyselleştirilmesinin gerekliliğini vurgulayan yayınlar vardır. Bu makalede güncel literatür ışığında böbrek kanserinin takibinde yönlendirici özelliği olabilecek faktörler tartışılarak ideal bir izlem şemasının nasıl olması gerektiği konusunda bir bakış açısı sunulmaya çalışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Renal hücreli kanser, izlem, prognostik faktör

İletişim (✉): ercankazan20@hotmail.com

ABSTRACT

Renal cell cancer constitutes 3% of all cancer, but one-third of patients have metastatic disease at the time of the diagnosis. In the quite risky cancer, radical or partial nephrectomies (in suitable cases) provide the highest probability of curing on patients with kidney cancer. Although this aggressive methods, approximately one-third of the patients will encounter distant or local recurrences late some time after the surgical approach. The purpose of follow-up after curative treatment is to evaluate postoperative complications of surgery, residual renal function and also determine recurrences at local or contralateral kidney and distant metastatic disease. In literature, although there are some articles which discuss how to do a surgical follow-up, there is no such standard acceptance among how often they should be done and which courses to follow. Nowadays, there are articles suggesting that the follow-up should be customized to suit both the patient and the present tumor. This article will try to provide a clear point of view as to how to create an ideal follow-up scheme with discussing the factors that may play a leading role in kidney cancer follow-ups, in the light of current literature.

Key words: Kidney cancer, follow-up, prognostic factor

Renal Hücreli Kanser (RHK), tüm kanserlerin %3'ünü oluşturmaktadır (1). RHK insidansında son üç dekatta yıllık %3 artış saptanmıştır (2). Görüntüleme yöntemlerinin giderek artan sıklıkta kullanılmasına bağlı küçük boyutlu tümörlerin saptanma sıklığı artmasına rağmen RHK'e bağlı mortalite oranları halen artmaya devam etmektedir (2). Tanı anında RHK'li olguların üçte biri metastatiktir ve RHK, %40'ın üzerinde mortalite oranları ile üriner sistem kaynaklı tümörlere bağlı ölümlerde ilk sırada yer alır (3). Günümüzde halen bilinen en yüksek oranda kür şansı veren tedavi yöntemi radikal nefrektomi veya uygun olgularda parsiyel nefrektomidir (4;5). Her şeye rağmen lokalize hastalık nedeniyle cerrahi uygulanan olguların yaklaşık %30-40'ı belli bir süre sonra uzak veya lokal rekürrens gösterecektir (3;6;7). RHK radyoterapi ve kemoterapiye genel olarak iyi yanıt vermediği bilinmesine rağmen seçilmiş olgularda lokal nüks veya izole metastatik odakların cerrahi ile çıkarılması ile sağ kalım avantajı sağlanabilmektedir (8;9). RHK'de cerrahi sonrası karşı renal ünite kanser gelişimi olabilir

ve postoperatif izleme erken tanı konularak kür ya da uzamış sağ kalım elde etmek olasıdır (10).

Tedavi sonrası izlemedeki amaç, erken evrede postoperatif cerrahi komplikasyonları, rezidüel renal fonksiyonları değerlendirmek lokal veya karşı böbrekteki rekürrensleri ya da uzak metastatik hastalık varlığını tedavi şansının teorik olarak olduğu en erken dönemde saptamaktır. Üstelik küratif tedavi sonrası izlem ile rekürrens veya metastazların ortaya çıkma zamanı hakkında bilgi elde edilmektedir. Lokal ya da uzak metastatik hastalığa erken tanı koyarak gerekli tedavi yaklaşımının uygulanması ile sağkalım avantajı sağlanabileceği konusunda halen kesin kanıt olmasa da genel eğilim bu yöndedir(5). Küratif tedavi sonrası izlemin tüm bu sebeplerden dolayı yapılması gerektiği konusunda bir tereddüt olmamasına rağmen nasıl ve hangi sıklıkta yapılması konusunda fikir birliği yoktur. Bu derlemede, RHK'de tedavi sonrası izlemin mantığı ve nasıl yapılması gerektiği konusu, güncel veriler ışığında, alt başlıklar halinde tartışılmıştır.

Tablo 1. RHK'de prognoza etkili faktörler (5)

Anatomik faktörler	Tümör boyutu, renal kapsül invazyonu, adrenal tutulumu, lenf nodu tutulumu, ven invazyonu, uzak metastaz
Histolojik faktörler	Fuhrman derecesi, RHK alt tipi, sarkomatoid komponent, nekroz, mikrovasküler invazyon, kolektör sistem tutulumu
Klinik faktörler	Hastanın genel performans durumu, semptomlar, kaşeksi, laboratuvar bulguları (trombosit sayısı, anemi)
Moleküler faktörler	Karbonik anhidraz IX (CaIX), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), Hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF), Ki67, p53, PTEN, E-cadherin, C-reactive protein, osteopontin, CD44

Prognostik faktörler ve takipteki yeri

Prognostik faktörler tümörün doğası ve rekürrens olasılığı hakkında öngörü sağlayan, riskli olguların ayrımı ve daha sıkı takibinde yönlendirici parametrelerdir. RHK doğal seyirinin karmaşık olması, hastadan hastaya hastalığın veya tedaviye yanıtın farklı olması gibi nedenlerle bu kanserde prognozun belirlenmesinde zorluklar mevcuttur. Tablo 1'de güncel prognostik faktörler gösterilmektedir (5).

Prognoz belirlenmesinde önemli faktörlerden birisi TNM evresidir. En son 2009 yılında güncellenmesine rağmen halen eleştirilen yönleri mevcuttur. En önemli değişikliklerden biri adrenal tutulum ile ilgilidir. Adrenal tutulum artık evreT4 olarak kabul edilmekte olup, kötü prognostik faktör olarak görülmektedir. Tümör boyutu veya lenf nodu tutulumu ve sayısı ile ilgili değişiklikler mevcuttur (11-14). Renal sinüs yağ dokusu tutulumu olan olgular bariz olarak perirenal yağ dokusu invazyonu gösteren olgulardan daha kötü prognoza sahip olduğunu ileri süren çalışmalar da mevcuttur (15;16). Tüm bu çelişiklere rağmen şeffaf hücreli, yüksek Fuhrman dereceli, evre T3N0M0 bir tümörün izlem sıklığı ve izlemede kullanılan

yöntemlerin çeşitliliği daha benign özellikler taşıyan evre T1N0M0 tümörden farklı olmalıdır. Bu durum klinik izlemede olgunun bireysel risklerinin dikkate alınmasının gerekliliğini vurgulamaktadır.

Başka bazı hastalıklarda olduğu gibi RHK'de de prognozun öngörülmesi için, prognostik değişkenler arasındaki ilişkiyi içeren öngörü modelleri mevcuttur. Bu modellerde risk grupları oluşturularak çeşitli veriler ile prognoz öngörülme çalışılır. Tablo 2'da kullanılan bazı öngörü modelleri ve kullandıkları parametreler gösterilmiştir (5). Günümüzde kullanılan öngörü modellerinin hiçbiri ideal öngörü yüzdesine sahip değildir ve eleştiriye açık yönleri mevcuttur. Dikkat edilmesi gereken önemli bir konu, prognozu belirlemek amacıyla seçilen modelin o bölgenin verileriyle valide edilmiş olması gerekliliğidir.

UISS (UCLA integrated staging system) tümör evresi, Fuhrman derecesi ve ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) skorlarını kullanarak hastaları risk açısından 5 prognostik gruba ayırmış, daha sonra ise modifiye ederek düşük-orta ve yüksek risk gruplarına ayırmıştır (17;18). Tablo 3'de UISS ve referans tablosu izlenmektedir (19).

Risk gruplarına göre olası sağ kalım süreleri referans tablosu başlığı altında verilmiştir. Cindola ve ark. tarafından 2008 yılında yapılan çok merkezli retroprospektif kalibrasyon çalışması ile UISS hastalara tekrar uyarlanmış ve sonuçlarda (özellikle riskli olgu belirleme açısından) değişiklik saptanmamıştır (20).

UISS sisteminin metastatik olgularda kullanılabilmesi avantajı olsa da böbrek kanserinin histolojik alt tiplerini dikkate almaması olumsuz taraftır. Literatürde histolojik alt tipler arasında prognostik farklılık olduğu gösterildiği için bu öngörü modelini kullanmanın uygun olmayacağı konusunda görüşler vardır (21). Olgulardan elde edilen verilere göre risk değerlendirme amacıyla UISS kullanıldığı bir seride düşük risk grubunda ortalama nüks görülme zamanı 28.9 ay iken yüksek risk grubunda 9.5 ay bulunmuştur (22).

Diğer bir risk gruplamasına yönelik skorlama sistemi Mayo Skorlama Sistemidir (23). Tablo 4'de olguların özelliklerine göre alacağı toplam skor hesaplanabilmektedir. Mayo Skorlama Sistemine göre olgular toplam skor 0-2 arasında ise düşük, 3-5 arasında ise orta, 6 ve üzeri ise yüksek riskli olgular olarak ayrılmaktadır. Tablo 5'de ise risk gruplarına göre yıllar ile artan metastaz riskinin oranı verilmektedir. 2007 yılında yapılan çalışma ile bu gruplamaya nefrektomi sonrası geçen sürenin de katılması gerektiği belirtilmiştir (24). Mayo Skorlama Sistemine göre düşük riskli pT1a, pN0, grade 2 ve <10cm boyutunda nekroz bulunmayan bir olgunun 3. yılda tahmini metastazsız sağ kalım oranı %98.7'dir (23). pT1a tümörde basit enükleasyon tekniğinin sonrasında 10.yılda %94 oranında progresyon olmaksızın yaşam beklentisi mevcuttur (25).

Tablo 2. Bazı öngörü modelleri ve kullandıkları parametreler (5)

		TNM evresi	ECOG PS	Karnofsky PS	Semptom	Fuhrman derecesi	Tümör nekrozu	Tümör boyutu	Tanı ve tedavide geçikme	LDH	Kalsiyum	Hemoglobin	Nötrofil sayısı	Trombosit sayısı
Lokalize RHK	UISS	x	x			x								
	SSIGN	x				x	x	x						
	Post operative Karakiewicz's nomogram	x			x	x		x						
Metastatik RHK	MSKCC prognostic system			x					x	x	x	x		
	Heng's model			x					x		x	x	x	x

Tablo 3. RHK'li hastalar (NOMO) için UISS risk grup değerlendirimi

T Evresi	1	2	3	4
Fuhrman Grade	1-2	3-4	1	>1
ECOG PS	0 ≥1	0 ≥1	0 ≥1	0 ≥1
Risk Grup	Düşük		Orta	Yüksek

Referans tablosu

Sağ Kalım (%)	Risk Grup		
	Nx Sonrası Yıllar	Orta	Yüksek
Hastalığa Özgü	1	97	89
	2	91	78
	3	00	64
	4	86	61
	5	80	55
Lokal Rekürrens Olmaksızın	1	99	94
	2	99	89
	3	97	89
	4	97	85
	5	95	85
Sistemik yetmezlik Olmaksızın	1	89	76
	2	80	60
	3	77	49
	4	71	44
	5	71	41

Nx: Nefrektomi

Tablo 4. Mayo Skorumaya Sistemine göre şeffaf hücreli böbrek kanserli olgularda nefrektomi sonrası metastazi öngörmede skorlama algoritmi

Özellik	Skor
Primer tumor / T –evresi	
T1a	0
pT1b	2
pT2	3
pT3-pT4	4
Tümör boyutu	
< 10cm	0
> 10cm	1
Bölgesel lenf nod durumu	
pNx / pN0	0
pN1-pN2	2
Nükleer grade	
Grade 1-2	0
Grade 3	1
Grade 4	3
Tümör nekrozu	
Nekroz yok	0
Nekroz var	1

Ayrıca Üroonkoloji Derneği tarafından çok merkezli, 1889 vakalılık çalışmada metastazi olmayan RHK olgularda cerrahi tedavi sonrası 5 yıllık nüksüz sağkalım öngören bir model geliştirilmiştir (26). Bu modelde hastanın yaşı, cinsiyeti, semptom varlığı, tümör boyutu, tümör evresi ve lenf nodu tutulumu gibi parametrelerde kullanılmıştır.

Yukarıda örnek verdiğimiz bazı nomogramlardan farklı olarak preoperatif değerlendirme ile kütatif cerrahi sonrası 12 yıllık takipte metastazlık oranlarını öngörmeye yönelik çalışmalar da vardır (27). Bu nomogram kullanılarak, radyolojik olarak başka patolojisi olmayan ve 3 cm'lik renal kitleye sahip bir olgunun kütatif cerrahi tedavi sonrası 12 yıllık takipte metastazsızlık oranı %96 iken, 4 cm'lik kitle, hematüri, yan ağrısı, radyolojik olarak nekroz ve lenfadenopatiye sahip erkek hasta da bu oran %60 olarak hesaplanmaktadır.

Özetle hastanın bireysel riski hesaplanarak kütatif amaçlı cerrahi uygulamalar sonrası izlem için hangi diyagnostik yöntemlerin kullanılacağı ve sıklığı daha objektif belirlenebilir. Yüksek riskli olgularda sık aralıklarla izlem mantıklı iken düşük riskli olgularda gerektiğinden sık aralıklarla kontrol hem hasta ve yakınlarının endişelenmesine, hem de potansiyel bazı risklere (örn. bilgisayarlı tomografi nedeniyle alınan radyasyon dozu nedeniyle ikincil malignite riski gibi) ve gereksiz maliyete yol açacaktır.

Seçilen tedavi yöntemi ve hastalık doğasının izlem üzerine etkisi

Metastazların veya lokal rekürrenslerin erken dönemde saptanması ve gerekli tedavinin gecikmeden yapılması, RHK'de izlem yapmanın en önemli mantığıdır. Uzak veya lokal rekürrenslerin büyük çoğunluğu cerrahiden sonra ilk 3 yıl içerisinde görülmektedir (22,23,28). Cerrahi sonrası lokal rekürrens nadir izlenen (%2-4) bir durumdur ve başka metastaz olmadan izole lokal rekürrens %0.6 olguda gözlenmektedir (8). Tümör boyutu (>5 cm), sarkomatoid farklılaşma, cerrahi sınır pozitifliği, serum alkalen fosfataz yüksekliği ve serum LDH yüksekliği, Margulis tarafından renal fossada lokal nüks açısından risk faktörleri olarak gösterilmiştir (29). Bunlardan hiç birisi olmayan hastalarda ortalama 110 ay kansere özgü sağ kalım bildirirken bu oran birden fazla risk faktörü olanlarda 8 aydır. İzole lokal nükslerde en yüksek başarı cerrahi ile sağlanabildiği için erken tanının önemi yüksektir.

Tablo 5. Mayo Skorumaya sistemine göre risk grupları belirlenmiş şeffaf hücreli böbrek kanserli olgularda nefrektomi sonrası metastaz için artan risk (%)

Risk Grupları	1. Yıl	3. Yıl	5. Yıl	10. Yıl
Düşük	0.5	2.1	2.9	7.5
Orta	9.6	20.2	26.2	35.7
Yüksek	42.3	62.9	68.8	76.4

Tablo 6. EAU Kılavuzuna (2013) göre görüntüleme için önerilen şema

Risk Profili	Tedavi	6. ay	1. yıl	2. yıl	3. yıl	4. yıl	5. yıl	> 5 y
Düşük	RN/PN	US	BT	US	BT	US	BT	Değişken
Orta	RN/PN/ cryo/RFA	BT	BT	BT	US	BT	BT	BT (Her 2 yılda bir kez)
Yüksek	RN/PN/ cryo/RFA	BT	BT	BT	BT	BT	BT	BT (Her 2 yılda birkez)

US: Renal veya abdomen ultrasonografi, **BT:** Bilgisayarlı tomografi, **RN:** Radikal Nefrektomi, **PN:** Parsiyel Nefrektomi, **cryo:** Kriyoterapi, **RFA:** Radyofrekans ablasyon tedavisi *Abdomen **BT** yerine Abdomen MR da kullanılabilir

Parsiyel nefrektomi ile tedavi edilen olgular postoperatif dönemde lokal rekürrens açısından radikal nefrektomi ile aynı veya biraz daha yüksek riske sahiptir (30,31). İzole lokal rekürrens insidansı %0.8-1.8 arasında değişmekte olup ortalama görülme zamanı 17. aydır (30,32,33). Tümör boyutunun 4 cm'den küçük olduğu durumda parsiyel veya radikal nefrektomi sonuçları arasında fark olmadığı gösterilmiştir (5;34). Tümör boyutunun 7 cm'den büyük olduğu veya cerrahi sınır (+) olan parsiyel nefrektomi yapılmış olgularda intrarenal nüks risk artmaktadır; bu tür hastalarda cerrahi sonrası izlemin daha yoğun yapılması önerilmektedir (5). Ancak pozitif cerrahi sınır saptanmasının lokal rekürrens için risk teşkil etmediğine ve bunun sağ kalımı etkilemediği ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır (35-37). Burada histopatolojik tanının da önemli olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin, papiller ve ailesel RHK'lerde %10-20 gibi yüksek oranda multifokalite olasılığı olduğu için bu patolojilere sahip parsiyel nefrektomi yapılan olgularda takip daha yoğun yapılmalıdır (38). Tümör yatağında rekürrens oranı %2.9 olup sitoredüktif tedavi ile teorik olarak sağ kalım avantajı elde edilebileceği için erken tanı önemlidir (32). Uzun dönem takiplerde laparoskopik nefrektomi ile açık nefrektomi arasında kansere özgü yaşamda fark saptanmamıştır (34;39). Bu nedenle izlem yoğunluğu hemen daima benzer olmalıdır. Seçilmiş olgularda tümör ablasyonu amacıyla kriyo, radyofrekans vb enerjilerin kullanıldığı

minimal invazif yaklaşımlar ile yüksek onkolojik sonuçlar elde edildiğini bildiren ortalama 2 yıllık kısa izlem süreli çalışmalar vardır (40,41). Son yıllarda 5 yıllık izlem sonuçlarını bildiren çalışmaların sayıca azlığına rağmen lokal ablatif yöntemlerin kullanma sıklığında giderek artan bir eğilim vardır. Ancak günümüzde bu gibi tedavilerin yüksek lokal rekürrens oranları olabileceği öngörüsü ile daha sık ve düzenli izlem yapılması önerilmektedir (5).

RHK' de tanı anında hastaların 1/3'ü metastatik hastalığa sahiptir ve yine yeterli tedaviye rağmen olguların 1/3'ünde metastaz gelişimi saptanacaktır. En sık metastaz izlenen organlar görülme sıklığına göre akciğer (mediastinal hiler nod tutulumu ile birlikte veya değil), kemik, üst abdomen (cerrahi rezeksiyon alanı, adrenal, karşı böbrek, karaciğer, beyin ve diğer organlar) şeklinde sıralanır (42,43). Akciğer metastazının insidansı %3-16, kemik %2-8, beyin %2'den az, karaciğer %1-7, karşı böbrek %1-2 arasında değişmektedir (19). Primer tümörün yüksek evrede olması metastaz riskini artırırken histopatolojik alt tipi de (berrak hücreli daha çok akciğerlere, papiller tip lenf nodlarına ve kromofob karaciğere) tümörün en çok metastaz yapabileceği yer hakkında ipuçları vermektedir (3,31). Multifokalite, pozitif cerrahi sınır ve tümör derecesi karşı böbrekte rekürrens için risk faktörü olarak gösterilmiştir (10). Akciğer en sık metastaz izlenen organ olmasına rağmen metastazların çoğunluğu asemptomatiktir. İzole

akciğer metastazlarında tam rezeksiyon ile sağ kalım süresi olumlu yönde etkilenmektedir (9). Bu sebepten izlem protokollerinde akciğer görüntülemesi yapılmasına ihtiyaç vardır. Torasik hiler lenf nodlarına metastaz olması, kötü prognostik bir faktör olup, kısa sağ kalımı işaret eder (43). Kemik, karaciğer, beyin metastazları sistemik hastalık belirtisidir. İzole olduklarında cerrahinin fayda sağlayacağı düşünülse de kötü prognozu temsil ederler (19). Genel olarak bu olgular palyatif yöntemlerle tedavi edildiği için bu organlara yönelik yoğun bir şekilde izlem yapılması gerekli değildir.

İzlem yöntemlerimiz ve sıklığımız ne olmalı

İzlem amacıyla kullanılan yöntemler ile rekürrens ve metastazların %52-84'ü saptanabilmektedir (6,31,44). Tümörün doğası ve rekürrenslerin olduğu anatomik bölgeler hakkındaki bilgiler hangi yöntemleri kullanmamız gerektiği ve ne sıklıkta izlem yapılmasının gerektiği konusunda bize büyük ölçüde yol göstericidir.

Anamnez, fizik bakı ve basit laboratuvar testleri;

genel olarak tartışma olmaksızın kabul gören yaklaşımdır (3,45). Kilo kaybı, halsizlik, nörolojik şikayetler, nefes darlığı gibi rekürrens veya uzak metastazlara ait olabilecek bulgular kolayca anamnez ve fizik bakı ile saptanabilir. Kullanılan laboratuvar testleri genellikle BUN, kreatinin, idrar analizi, eGFR (tahmini glomerüler filtrasyon oranı), tam kan sayımı, LDH, karaciğer fonksiyon testleri, alkalen fosfataz (AP), kalsiyum seviyesidir. Bu testlerin operasyon öncesi, postoperatif 4-6 hafta içinde ve sonraki her kontrolde yapılması genel olarak önerilir. Postoperatif 4-6 hafta içinde yapılacak kontrole, tedavi sonrası hemoglobin durumu, rezidüel renal fonksiyonlar takip edilir. LDH bazı nomogramlarda prognostik faktör olarak kullanılmasına rağmen metastatik hastalık gelişimini göstermek için düzenli LDH ölçümü ile ilgili yeterli veri yoktur. Preoperatif alkalen fosfataz düzeyinin yüksek olması rezidüel tümör veya metastaz açısından risktir ve kötü potansiyel prognostik faktör olmasına rağmen asemptomatik hastalarda düzenli bakılması için yeterli kanıt yoktur (5,45,46). Karaciğer enzimlerinin eklenmesi belki metastatik olayın saptanmasına yardımcı olabilir (19). pT1 tümörlerde postoperatif kontrol sonrası yıllık, diğer tümörlerde 6 ay aralıklı yapılmasını öneren çalışmalar vardır (47).

Moleküler belirleyiciler; prognozu nasıl etkilediği ile ilgili randomize kontrollü

Tablo 7. AUA Klavuzuna (2013) göre görüntüme için önerilen şema

Düşük Risk	Parsiyel Nefrektomi	➤ Postoperatif 3-12 aylar içinde Abdominal BT/MR; bu normale sonraki 3 yıl için yılda bir kez Abdominal US/ BT/MR ➤ Akciğer Grafisi, 3yıl için yılda bir kez
	Radikal Nefrektomi	➤ Postoperatif 3-12 aylar içinde Abdominal US/BT/MR; bu normale 1. Yılda klinisyen tercihinine bağlı abdominal US/BT/MR ➤ Akciğer Grafisi, 3yıl için yılda bir kez
Yüksek risk		➤ Postoperatif 3-6 aylar içinde Abdominal BT/MR ve Toraks BT ➤ 3 yıl için her 6 ayda Abdominal US/BT/MR ve Akciğer Grafisi/Toraks BT ➤ 4. ve 5. yıl için yılda bir kez Abdominal US/BT/MR ve Akciğer Grafisi/Toraks BT ➤ 5 yıldan sonra görüntüleme yapma klinisyenin tercihi
Ablasyon Tedavisi Sonrası		➤ İşlem sonrası 3-6 aylar içinde Abdominal BT/MR ➤ 3 yıl için her 6 ayda Abdominal BT/MR ➤ 4. ve 5. yıl için yılda bir kez Abdominal BT/MR ➤ Risk faktörlerine göre 5 yıl Akciğer Grafisi/Toraks BT ile takip

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status, **LDH:** Laktat Dehidrogenaz, **MSKCC:** Memorial Sloan Kettering Cancer Center, **PS:** performance status, **SSIGN:** Stage Size Grade Necrosis, **UISS:** University of California Los Angeles integrated staging system.

çalışmalar halen mevcut değildir (48). Mevcut bilgiler ışığında klinik kullanımda yeri yoktur, daha fazla çalışmalara ihtiyacı vardır (5,45).

Nefroloji konsültasyonu; Uzun dönemde renal yetmezliğin osteoporoz, anemi, metabolik ve kardiovasküler hastalıklarda, ölüm oranlarında artış yapabildiği belirtilmektedir (45). İlerleyici böbrek yetmezliğini eGFR ölçümleri ile ön görmek mümkündür ve erken dönemde nefrolojik takip ile ortaya çıkabilecek böbrek yetmezliği bağlı riskler uzun süre ertelenebilir (5,45).

Görüntüleme yöntemleri; İzlemde kullanılan vazgeçilmez parametrelerdir. Ancak hangi yöntem ve ne sıklıkta kullanılacağı konusunda ideal bir yaklaşım yoktur. Tüm hastalara yoğun radyolojik izlem yapılması da gereksizdir (5). Her olgunun bireysel riski dikkate alınarak kullanılacak yöntemler ve sıklığına karar verilmesi güncel yaklaşımdır. Düşük riskli olgularda bilgisayarlı tomografinin (BT) radyasyona maruz kalma ve olası ikincil malignitelere neden olabileceği düşünüldüğünde akciğer grafisi ve abdominal ultrasonografi (USG) kullanımı tercih edilebilir. Ancak küçük kitlelerde akciğer grafisinin ve usg'nin duyarlılığının BT'ye kıyasla daha düşük olduğu unutulmamalıdır (47). Akciğer grafisinde herhangi bir anormal bulgu saptanırsa toraks BT mutlaka gereklidir. Düşük riskli hastalarda BT ve magnetik rezonans görüntüleme (MR) yöntemlerinin sık kullanılmasına gerek yoktur. Orta riskli ve özellikle de yüksek riskli olgularda ise takipte BT ve MR hemen daima kullanılmalıdır (5). BT'nin en önemli olumsuz yönü daha önce

de vurgulandığı üzere maruz kalınan radyasyon dozuna bağlı olarak ikincil kanser gelişebilmesidir. Radikal veya parsiyel nefrektomi yapılmış PT1a evreye sahip 1708 hastanın takibinde kullanılan görüntüleme yöntemi nedeniyle maruz kalınan radyasyona bağlanan solid organ kanseri %5, kan hücresi kanserleri %12, tümör rekürrensi %2.5 olarak saptanmıştır (49). MR'ın BT'ye en önemli avantajı radyasyon yan etkisinin olmamasıdır. Ancak kontrastlı MR ile görüntüleme yapılan olgularda nadir de olsa nefrojenik sistemik fibrozis gelişebileceği unutulmamalı, bu yönden riskli olgularda alternatif yöntemler kullanılmalıdır (45,50).

Kemik metastazları görüntülemesi; Alkalen fosfat yüksekliği, kemik ağrısı gibi klinik semptom olması veya radyolojik olarak patolojik kemik bulguları olan olgularda tüm vücut kemik sintigrafisi (TVKS) yapılabilir. Ancak TVKS'nin izlemde rutin olarak kullanılması gerekli değildir, alkalen fosfat yüksekliği veya kemik ağrısı olması durumunda metastaz olma olasılığı > %5-10'dur (5,45).

Nörolojik tarama; Akut nörolojik bulguları olmayan RHK hastaların takibinde spinal veya beyin görüntülemesine gerek yoktur. Akut durumlarda BT öncelikle tercih edilmelidir ancak duyarlılık ve özgüllük MR'da daha yüksektir (51).

PET- FDG taraması; PET-BT' nin özellikle metastatik RHK tanı ve evrelemede duyarlılığı %100'e yakındır (52). Ayrıca kemik metastazları veya sistemik metastazları da gösterebilmesi avantajıdır. Ancak 0.5 cm'den küçük lezyonlarda 18F-FDG tutulumunun

tespit edilemiyor olması, üriner sistemden 18F-FDG atılımına bağlı olarak yalancı negatiflik oranının yüksekliği, enfeksiyon, kronik inflamasyon ve benign tümörlerde de 18F-FDG tutulabilmesi PET kullanımını kısıtlayan faktörlerdir. Mevcut bilgiler ışığında RHK takibinde rutinde yeri yoktur (5,45). 18F-FDG'den farklı ajanlar kullanımı ile teknik sınıtlar aşılabılırsa gelecekte rutin kullanıma girebileceği düşünülmektedir.

Prognostik nomogramlar: Prognostik öngörü sağlayan her bir faktörü ayrı, ayrı dikkate almak yerine olgunun bireysel özelliklerini dikkate alan prognostik nomogramlara dayalı risk hesaplaması daha mantıklı bir yaklaşım olarak gözükmektedir. Örneğin düşük risk grubunda olan bir olgu için (pTNO veya Nx) lokal rekürrens oranı %5'den ve metastatik hastalık saptanma oranı %15'den daha düşük iken, yüksek riskli grupta (pT3-4N0 veya Nx) lokal ve uzak metastaz oranı %30-70 arasındadır (39). Bu yüzden yüksek riskli tümörü tanımak ve belirlenen riske göre bireyselleştirilmiş izlem yaklaşımı günümüzde öne çıkan yaklaşımdır. Halen klinik kullanımda olan güncel nomogramların yüksek riskli olguyu öngörme oranları %61-88 arasında değişmektedir (53-55). Bu oranlar olgu bazında deneyime bağlı öngörü ile yüksek riskli vakanın belirlenmesi yerine nomogramların kullanılmasının en azından kavram olarak daha doğru bir yaklaşım olduğunu, ancak henüz son sözün söylenmediğini vurgulamaktadır.

İzlem sıklığı ve önerilen testler

Güncel bilimsel kılavuzlarda artık olgunun bireysel riski ve uygulanan tedavi yaklaşımını dikkate alarak izlem sıklığı ve özellikleri radyolojik görüntüleme yöntemlerinin hangi yoğunlukta kullanılması gerektiğine daha belirgin çizgilerle vurgu yapılmıştır. Örneğin EAU 2006 kılavuzunda progresyon ve rekürrens riskinin düşük olduğu tümör varlığında BT taramasının ihmal edilebileceği ve sadece tümöre bağlı spesifik belirtilerin varlığında kullanılmasının yeterli olacağı bildirilmiş, orta veya yüksek riskli olgularda riskin derecesine göre hemen daima BT rutin aralıklar ile taramada kullanılmalıdır denmesine rağmen kesin bir izlem şeması sunulmamıştır. Aynı kılavuzun 2013 güncellemesinde ise daha net öneri sunularak belirsizlik en azından ortadan kaldırılmıştır (Tablo 6) (5).

Benzer şekilde American Urological Association (AUA) 2013 kılavuzunda yer alan

güncelleme de net öneriler ile görüntüleme yöntemlerinin seçimine nasıl karar verileceği ve ne sıklıkla kullanılması gerektiği açıklanmıştır (Tablo 7) (45).

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2013 kılavuzunda da risk gruplaması yapılarak cerrahi sonrası ilk 2 yılda her 6 ayda bir kez ve sonrasında yılda bir kez izlem (anamnez, fizik muayene, basit kan laboratuvar testleri, abdomen ve akciğer görüntülemesi) önerilmektedir (39).

Sonuç

RHK oldukça riskli ürolojik bir kanser türü olması nedeniyle küratif cerrahi veya minimal invaziv tedaviler sonrası her ne kadar nükslerin erken saptanması ve nükse yönelik tedavilerin sağkalım avantajı sağladığı konusunda çok güçlü deliller olmasa da izlem yapılması gerekliliği ortadadır. Özellikle son

yıllarda metastatik hastalıkta sağkalım avantajı sağlanabildiğini gösteren hedefe yönelik tedavilerin varlığı da izlem yapılmasının gerekliliğini öne çıkartan bir durumdur. Ancak ne sıklıkta ve hangi yöntemle yapılması gerektiği konusu halen tartışmalıdır. Bilimsel kılavuzların son güncellemeleri ile bu konuda belirsizlikler belli ölçüde ortadan kalkmıştır. Olgunun tümör evresi, histolojik tipi ve uygulanan küratif yöntem gibi parametreleri ışığında bireysel riske göre izlem parametrelerinin belirlenmesi artık genel kabul görmektedir. Bireysel riskin belirlenmesinde kullanılan araçlar halen ideal olmasa da hekimin tecrübesine dayanan bir yaklaşımdan üstün olacağı aşikardır. Gelecekte risk stratifikasyonunun daha iyi yapıldığı araçlar, gelişen radyolojik görüntüleme yöntemleri izlem politikalarının belirlenmesinde önemli yardımcılarımız olacaklardır.

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010 Sep;60(5):277-300.
2. Chow WH, Devesa SS. Contemporary epidemiology of renal cell cancer. *Cancer J* 2008;14(5):288-301.
3. Hoffmann NE, Gillett MD, Cheville JC, Lohse CM, Leibovich BC, Blute ML. Differences in organ system of distant metastasis by renal cell carcinoma subtype. *J Urol* 2008;179(2):474-7.
4. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1969;101(3):297-301.
5. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, Canfield S. Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2013. http://www.uroweb.org/gls/pdf/10_Renal_Cell_Carcinoma_LRV2.pdf. 2013.
6. Ljungberg B, Alamdari F, Rasmuson T, Roos G. Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy. *BJU Int* 1999;84(4):405-11.
7. Montie JE. Follow-up after partial or total nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1994;21(4):589-92.
8. Otaibi MA, Tanguay S. Locally advanced renal cell carcinoma. *Can Urol Assoc J* 2007;1(2 Suppl):S55-S61.
9. Hofmann HS, Neef H, Krohe K, Andreev P, Silber RE. Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2005;48(1):77-81.
10. Bani-Hani AH, Leibovich BC, Lohse CM, Cheville JC, Zincke H, Blute ML. Associations with contralateral recurrence following nephrectomy for renal cell carcinoma using a cohort of 2,352 patients. *J Urol* 2005;173(2):391-4.
11. Waalkes S, Becker F, Schrader AJ, Janssen M, Wegener G, Merseburger AS, et al. Is there a need to further subclassify pT2 renal cell cancers as implemented by the revised 7th TNM version? *Eur Urol* 2011;59(2):258-63.
12. Kuczyk M, Wegener G, Merseburger AS, Anastasiadis A, Machtens S, Zumbargel A, et al. Impact of tumor size on the long-term survival of patients with early stage renal cell cancer. *World J Urol* 2005;23(1):50-4.
13. Ficarra V, Guille F, Schips L, de la Taille A, Prayer GT, Tostain J, et al. Proposal for revision of the TNM classification system for renal cell carcinoma. *Cancer* 2005;104(10):2116-23.
14. Terrone C, Cracco C, Porpiglia F, Bollito E, Scoffone C, Poggio M, et al. Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006;49(2):324-31.
15. Bertini R, Roscigno M, Freschi M, Strada E, Petralia G, Pasta A, et al. Renal sinus fat invasion in pT3a clear cell renal cell carcinoma affects outcomes of patients without nodal involvement or distant metastases. *J Urol* 2009;181(5):2027-32.
16. Poon SA, Gonzalez JR, Benson MC, McKiernan JM. Invasion of renal sinus fat is not an independent predictor of survival in pT3a renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009;103(12):1622-5.
17. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1649-57.
18. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, Chao DH, Dorey F, Said JW, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(23):4559-66.
19. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Belldegrun AS. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am* 2003;30(4):843-52.
20. Cindolo L, Chiodini P, Gallo C, Ficarra V, Schips L, Tostain J, et al. Validation by calibration of the UCLA integrated staging system prognostic model for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy. *Cancer* 2008;113(1):65-71.
21. Moch H, Gasser T, Amin MB, Torhorst J, Sauter G, Mihatsch MJ. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer* 2000;89(3):604-14.
22. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Pantuck AJ, Figlin RA, Belldegrun AS. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *J Urol* 2005;174(2):466-72.
23. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003;97(7):1663-71.
24. Thompson RH, Leibovich BC, Lohse CM, Cheville JC, Zincke H, Blute ML, et al. Dynamic outcome prediction in patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy: the D-SIGN score. *J Urol* 2007;177(2):477-80.
25. Carini M, Minervini A, Masieri L, Lapini A, Serni S. Simple enucleation for the treatment of PT1a renal cell carcinoma: our 20-year experience. *Eur Urol* 2006;50(6):1263-8.
26. Yayıoğlu O, Eskicorapci S, Karabulut E, Soyupak B, Gogus C, Divrik T, et al. A preoperative prognostic model predicting recurrence-free survival for patients with kidney cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43(1):63-8.

27. Raj GV, Thompson RH, Leibovich BC, Blute ML, Russo P, Kattan MW. Preoperative nomogram predicting 12-year probability of metastatic renal cancer. *J Urol* 2008;179(6):2146-51.
28. Chae EJ, Kim JK, Kim SH, Bae SJ, Cho KS. Renal cell carcinoma: analysis of postoperative recurrence patterns. *Radiology* 2005;234(1):189-96.
29. Margulis V, Master VA, Cost NG, Leibovich BC, Joniau S, Kuczyk M, et al. International consultation on urologic diseases and the European Association of Urology international consultation on locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;60(4):673-83.
30. Itano NB, Blute ML, Spotts B, Zincke H. Outcome of isolated renal cell carcinoma fossa recurrence after nephrectomy. *J Urol* 2000;164(2):322-5.
31. Hafez KS, Novick AC, Campbell SC. Patterns of tumor recurrence and guidelines for followup after nephron sparing surgery for sporadic renal cell carcinoma. *J Urol* 1997;157(6):2067-70.
32. Bruno JJ, Snyder ME, Motzer RJ, Russo P. Renal cell carcinoma local recurrences: impact of surgical treatment and concomitant metastasis on survival. *BJU Int* 2006;97(5):933-8.
33. Schrodter S, Hakenberg OW, Manseck A, Leike S, Wirth MP. Outcome of surgical treatment of isolated local recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2002;167(4):1630-3.
34. Luo JH, Zhou FJ, Xie D, Zhang ZL, Liao B, Zhao HW, et al. Analysis of long-term survival in patients with localized renal cell carcinoma: laparoscopic versus open radical nephrectomy. *World J Urol* 2010;28(3):289-93.
35. Kwon EO, Carver BS, Snyder ME, Russo P. Impact of positive surgical margins in patients undergoing partial nephrectomy for renal cortical tumours. *BJU Int* 2007;99(2):286-9.
36. Lopez-Costea MA, Fumado L, Lorente D, Riera L, Miranda EF. Positive margins after nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: long-term follow-up of patients on active surveillance. *BJU Int* 2010;106(5):645-8.
37. Bensalah K, Pantuck AJ, Rioux-Leclercq N, Thuret R, Montorsi F, Karakiewicz PI, et al. Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2010;57(3):466-71.
38. Richstone L, Scherr DS, Reuter VR, Snyder ME, Rabbani F, Kattan MW, et al. Multifocal renal cortical tumors: frequency, associated clinicopathological features and impact on survival. *J Urol* 2004;171(2 Pt 1):615-20.
39. Motzer R, Agarwal N, Beard C, Bhayani S, Bolger GB, Buyyounouski MK, et al. Clinical practise Guidelines in Oncology: Kidney Cancer version 1.2013. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf. 2013.
40. Atwell TD, Callstrom MR, Farrell MA, Schmit GD, Woodrum DA, Leibovich BC, et al. Percutaneous renal cryoablation: local control at mean 26 months of followup. *J Urol* 2010;184(4):1291-5.
41. del Cura JL, Zabala R, Iriarte JI, Unda M. Treatment of renal tumors by percutaneous ultrasound-guided radiofrequency ablation using a multitined electrode: effectiveness and complications. *Eur Urol* 2010;57(3):459-65.
42. Saidi JA, Newhouse JH, Sawczuk IS. Radiologic follow-up of patients with T1-3a,b,c or T4N+M0 renal cell carcinoma after radical nephrectomy. *Urology* 1998;52(6):1000-3.
43. Land EK. Renal cell carcinoma presenting with metastases to pulmonary hilar nodes. *J Urol* 1977;118(4):543-6.
44. Levy DA, Slaton JW, Swanson DA, Dinney CP. Stage specific guidelines for surveillance after radical nephrectomy for local renal cell carcinoma. *J Urol* 1998;159(4):1163-7.
45. Donat SM, Diaz M, Bishoff JT, Coleman JA, Dahm P, Derweesh IH, et al. Follow-up for Clinically Localized Renal Neoplasms: AUA Guideline. *J Urol* 2013;190(2):407-16.
46. Lee SE, Byun SS, Han JH, Han BK, Hong SK. Prognostic significance of common preoperative laboratory variables in clear cell renal cell carcinoma. *BJU Int* 2006;98(6):1228-32.
47. Kassouf W, Siemens R, Morash C, Lacombe L, Jewett M, Goldenberg L, et al. Follow-up guidelines after radical or partial nephrectomy for localized and locally advanced renal cell carcinoma. *Can Urol Assoc J* 2009;3(1):73-6.
48. Eichelberg C, Junker K, Ljungberg B, Moch H. Diagnostic and prognostic molecular markers for renal cell carcinoma: a critical appraisal of the current state of research and clinical applicability. *Eur Urol* 2009;55(4):851-63.
49. Lipsky MJ, Shapiro EY, Hruby GW, McKiernan JM. Diagnostic radiation exposure during surveillance in patients with pT1a renal cell carcinoma. *Urology* 2013;81(6):1190-5.
50. Schlaudecker JD, Bernheisel CR. Gadolinium-associated nephrogenic systemic fibrosis. *Am Fam Physician* 2009;80(7):711-4.
51. Young RJ, Sils AK, Brem S, Knopp EA. Neuroimaging of metastatic brain disease. *Neurosurgery* 2005 Nov;57(5 Suppl):S10-S23.
52. Townsend DW, Beyer T. A combined PET/CT scanner: the path to true image fusion. *Br J Radiol* 2002;75 Spec No:S24-S30.
53. Hupertan V, Roupret M, Poisson JF, Chretien Y, Dufour B, Thiounn N, et al. Low predictive accuracy of the Kattan postoperative nomogram for renal cell carcinoma recurrence in a population of French patients. *Cancer* 2006;107(11):2604-8.
54. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, Trinh QD, Perrotte P, Ficarra V, et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol* 2007;25(11):1316-22.
55. Cindolo L, Patard JJ, Chiodini P, Schips L, Ficarra V, Tostain J, et al. Comparison of predictive accuracy of four prognostic models for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy: a multicenter European study. *Cancer* 2005;104(7):1362-71.