

# Metastatik renal hücreli karsinomda cerrahi yaklaşım

## Surgery in metastatic renal cell carcinoma

Dr. Volkan İzol<sup>1</sup>, Dr. Bülent Soyupak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Adana

<sup>2</sup>Acıbadem Adana Hastanesi, Adana

### ÖZET

Derlemenin amacı; metastatik renal hücreli karsinomlu hastalarda cerrahinin (metastazektomi ve sitoredüktif nefrektomi) rolünü gözden geçirmek.

Hastaların %30'u tanı esnasında metastatik olup, lokal veya lokal ileri hastalığı olanların %30'unda da nefrektomi sonrası metastaz gelişecektir. Sitotoksik kemoterapi, hormonal tedavi veya kombinasyonları bu hastalığın tedavisinde yeterince etkili değildir. Sitoredüktif nefrektomi, metastazektomi, sitokin ve hedefe yönelik ajanlardan oluşan sistemik tedavinin birlikte kullanımı ile hastaliksız sağkalım ve yaşam kalitesinde belirgin iyileşme sağlanmıştır. Bu hastalarda cerrahi girişimin 2 amacı vardır. Birincisi, nefrektomi sonrası hastanın tüm metastatik odaklarından kurtulmasını sağlamak (metastazektomi); ikincisi ise metastazları çıkartılamayacak durumda olan hastalarda, sistemik tedavi öncesi veya sonrası primer tümörün çıkartılmasıdır (sitoredüktif nefrektomi). Hasta seçiminin çok önemli olduğu bu hastalıkta performans durumu, düşük hemoglobin, yüksek laktat dehidrogenaz, düzeltilmiş yüksek kalsiyum seviyesi medikal ve cerrahi olarak tedavi edilen metastatik renal kanserli hastalarda sağkalımla yakından ilişkilidir.

Sitoredüktif nefrektomi metastatik renal hücreli karsinomlu hastalarda sağkalımı uzatmaktadır ve sistemik tedavi öncesi veya sonrası dikkatlice seçilmiş uygun hastalara uygulanmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** böbrek kanseri, sitoredüktif nefrektomi, metastazektomi

### ABSTRACT

The primary aim of this article is to discuss the role of surgery such as cytoreductive nephrectomy and/or metastasectomy in the management of metastatic renal cell carcinoma.

Up to 30% of patients with kidney cancer have metastatic disease and 30% of those treated for locally or locally advanced disease will progress to metastases. Cytotoxic chemotherapy and hormonal therapies or in combinations are ineffective in treating patients with metastatic renal cell carcinoma. A multimodal approach consisting of cytoreductive nephrectomy, metastasectomy and systemic therapy including cytokines and targeted molecules have improved the overall progression-free survival and quality of life in a selected group of patients with metastatic renal cell carcinoma.

Surgical intervention in the patients with metastatic renal cancer can occur two settings: 1. to render a patient clinically free of all sites of primary disease and metastases, defined nephrectomy/metastasectomy, or 2. to resect the primary tumor in the face of unresectable metastatic disease prior to the initiation of systemic therapy, termed cytoreductive nephrectomy.

Patient selection factors including performance status, low haemoglobin, high lactate dehydrogenase, high corrected serum calcium are associated with survival time in both medically and surgically treated patients with metastatic renal cancer.

**Keywords:** renal cancer, cytoreductive nephrectomy, metastasectomy

İletişim (✉): bsoyupak@gmail.com

**R**enal hücreli karsinom (RHK) erişkin çağda görülen tümörlerin yaklaşık %3'ünden sorumludur. Son yıllarda, özellikle görüntüleme yöntemlerinin yaygın olarak kullanılmasıyla her evreden RHK görülme insidansı ve hastalıktan dolayı mortalite oranlarında artış görülmektedir (1).

RHK'lu hastaların 1/3'ü tanı esnasında metastatiktir veya 1/3'ünde tedaviye rağmen metastaz gelişecektir. Bu tümörlerin çoğu büyük, lokal ileri evre ve sıklıkla lenf nodu, renal ven ve/veya vena kava invazyonu ile birlikte ve histolojik olarak yaklaşık %90'ı şeffaf hücreli tiptir (2). Sıklık sırasına göre akciğer, karaciğer, kemik, adrenaller, pankreas, beyin, tiroid bezi, cilt ve üreter başta olmak üzere birçok

organda metastaz bildirilmiştir. Şeffaf hücreli tip daha çok akciğerlere metastaz yaparken, papiller tip lenf nodlarına, kromofoblar ise karaciğere yaparlar (3). Bu hastalarda ortalama sağkalım 10-12 ay, 2 yıllık sağkalım oranı ise %18-20'dir (4).

Son 10 yıla kadar metastatik hastalığın prognozu oldukça kötüydü. İmmünoterapi (IT) ve hedefe yönelik tedaviyi (HYT) oluşturan yeni moleküllerin kullanılmaya başlanması, sitoredüktif nefrektominin (SRN) zamanlaması ve etkinliğinin daha iyi anlaşılması ve de bu yöntemlerin birlikte kullanılmasıyla prognozda umut verici gelişmeler olmuştur. IL-2 ve interferon alfanın kullanıldığı IT'de yanıt oranları %10-15'i geçmemektedir (4). HYT'de kullanılan tirozin kinaz inhibitörleri

(bevacizumab, sunitinib, sorafenib) vasküler epitelyal büyüme faktörü (VEGF) reseptör blokajı yaparak, mTOR inhibitörleri (tam-sirolimus, evesirolimus) ise hipoksi ile indüklenabilen düzenleyici faktörleri azaltarak etki ederler. Bunlar mRHK'da birinci ve ikinci basamak tedavi olarak uygulanmakta olup sonuçta total ve hastaliksız sağkalım sürelerinde anlamlı iyileşmeler sağlamaktadırlar (5,6). HYT'nin etkin kullanımı, tolerabilite oranının yüksek olması, yan etkilerinin kolay tedavi edilebilirliği bu tedavinin neoadjuvan olarak ta kullanımını gündeme getirmiştir (7). Metastatik RHK'de (mRHK) cerrahi girişimin rolü ise iki başlıkta incelenebilir. Birincisi, nefrektomi sonrası hastanın tüm metastatik odaklarından kurtulmasını sağlamak (metastazektomi); ikincisi ise metastazları çıkarılamayacak durumda olan hastalarda, sistemik tedavi öncesi veya sonrası primer tümörün çıkartılmasıdır (sitoredüktif nefrektomi) (8). Metastazektomi metastazın lokalizasyonu, sayısı, çıkarılabilirliği, cerrahi deneyim, hasta uyumluluğu ve genel durumu gibi birçok faktöre bağlıdır (9).

Sistemik tedavi öncesi nefrektominin sağkalım avantajı sağladığı yönünde çok önemli veriler olmasına rağmen henüz metastatik böbrek tümörlerinde cerrahi uygulamanın etkinliği, gerekliliği ve zamanlaması konusunda fikirbirliği yoktur.

## Metastatik renal hücreli kanserli hastalarda cerrahi girişimler

### Palyatif nefrektomi

Metastatik hastalıkta tek başına nefrektomi genellikle hastaya çok fayda sağlamaz ve ciddi morbidite-mortaliteyle ilişkilidir. Tedaviye dirençli ağrısı olan, kanama, kontrol edilemeyen hipertansiyon ve hiperkalsemi gibi paraneoplastik sendromlu hastalarda uygulanabilir. Ancak bu hasta gruplarında yapılan çalışmalarda sistemik yayılmadan dolayı belirgin iyileşme sağlanamayabileceği bildirilmiştir (10). Anjiyo-embolizasyon gibi minimal invaziv yöntemlerle de benzer sonuçlar elde edilmiştir.

### Adoptif immünoterapide nefrektomi

Adoptif immünoterapi, tümör regresyonu sağlamak amacıyla anti-tümör hücrelerin hastaya aşılması işlemidir. Bu hastalarda nefrektomi vücuttaki tümör antijenleri veya tümörle infiltre lenfositlerin uzaklaştırılması amacıyla gerekmektedir (11). Literatürde umut verici sonuçlar bildirilmemesine

rağmen adoptif immünoterapinin etkinliğinin daha iyi değerlendirilmesi için uygun hasta seçiminin yapıldığı geniş serilere ihtiyaç vardır (12).

### Sitoredüktif nefrektomi

RHK hücreli immünoterapiyi dolayısıyla anti-tümör hücreleri baskılayan, karbonik anhidraz 9'un salgılandığı immünojenik kökenli bir tümördür. Metastatik tümörlü hastaların lenfositlerinde periferaldekilere göre daha fazla T hücre reseptör defekti, artmış apoptozis ve bozulmuş sinyal iletişimi saptanmıştır. Aynı zamanda immünojenik cevabı baskılayan IL 6-8-10, TNF, TGF- $\beta$ 1 gibi pro-inflamatuar ve T hücre inhibitörlerinin serum seviyesinde artış net olarak gösterilmiştir (13). Primer tümörün immün sistemi baskılayıcı özelliğe sahip olmasından dolayı tümörün çıkarılması ile kişinin immün sisteminde iyileşme, immünoterapinin eklenmesi ile de beklenen sağkalımın uzaması ve yaşam kalitesinde artış görülür.

SRN'de hasta seçimi çok önemlidir. Hangi hastanın SRN'den fayda göreceği veya daha fazla zarar vereceğini önceden belirleyebilmek çok zordur. Culp ve ark.ları mRHK nedeniyle SRN uygulanan 556 hasta ile sadece sistemik tedavi verilen 110 hastayı retrospektif olarak incelemişler ve sağkalımla ilgili klinik, laboratuvar ve radyolojik 7 bağımsız parametre ortaya koymuşlar. Bunlar metastazlarla ilgili semptomlar, düşük albumin seviyesi, yüksek LDH seviyesi, klinik T3 veya T4 hastalık, retroperitoneal adenopati ve supradiafragmatik adenopatidir. 4 veya daha fazla risk faktörü olup SRN uygulanan hastaların sağkalımı sadece sistemik tedavi verilenlerle aynıyken (9.6 ay), 3 veya daha az risk faktörü olanlarda ortalama sağkalım 22.7 ay olarak bildirilmiştir (14).

Nefrektomi ağrı, hematüri gibi sistemik semptomları düzelterip yaşam kalitesini arttırmak, metastaz kaynağını ve tümör yükünü ortadan kaldırmak ve de kanser dokusunu çıkartarak psikolojik fayda sağlamak amacıyla yapılmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda sistemik tedavi öncesi veya sonrası uygulanan nefrektominin zamanlaması konusunda fikirbirliği yoktur.

### Sistemik tedavi öncesi nefrektomi

Sistemik tedavi öncesi SRN özellikle performans durumu iyi, çıkarılabilir tümör yükü fazla, karaciğer ve beyin metastazı olmayan hasta grubunda IT ve HYT ile birlikte önemli role sahiptir (15). SRN ile hastanın sistemik

tedavi öncesi stabil olması ve metastatik alanların sistemik tedaviye daha iyi cevap vermesi amaçlanır. Ekim yolu ile yeni metastaz gelişimi önlenir, ağrı ve hematüri gibi semptomlar düzelir, az miktarda kalan tümör hücreleri ise sistemik tedaviden kolayca etkilenir.

Immünoterapi öncesi nefrektomiye destekleyen prospektif, randomize 2 büyük çalışma Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC) ve Güneybatı Onkoloji grubu (SWOG) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmalarda IT öncesi SRN uygulanan ve sadece IT (interferon) tedavisi alan iki grup karşılaştırılmış, ortalama sağkalım süreleri sırayla SWOG'da 11.1 ve 8.1 ay, EORTC'de ise 17 ve 7 ay olarak bildirilmiştir (16, 17). Yine bu iki çalışmanın meta-analizi yapılmış, SRN nefrektomi sonrası IT uygulanan grupta ortalama sağkalım süresi 13.6 ay, diğer grupta ise 7.8 ay olarak saptanmıştır. Cerrahi mortalite ve morbidite %1.4 oranında görülmüş ve hastaların %94'üne operasyondan ortalama 19 gün sonra IT başlanmıştır (18). Bu bilgiler doğrultusunda mRHK'da SRN sonrası immünoterapi standart tedavi olarak kabul edilmiştir (19). Bununla birlikte SRN için uygun kriterler tanımlanmıştır. Bunlar; 1- Hastanın genel durumu iyi olmalı, 2- Rezeke edilebilir primer tümör volümü toplam tümör yükünün büyük bir kısmını oluşturmalı (%75), 3- Ekstrerenal hastalığın ilerleme hızı yavaş olmalı, 4- Cerrahi tedavi için engelleyici medikal ko-morbiditeleri olmamalıdır.

Bu çalışmaları takiben Zini ve ark.ları SRN uygulanan 2447, uygulanmayan 2925 hastayı değerlendirdi. 1,2,5,10 yıllık sağkalım süreleri nefrektomi yapılanlarda %53.6, %36.3, %19.4, %12.7, diğer grupta ise %18.5, %7.4, %2.3 ve %1.3 olarak tespit edildi. Sonuç olarak ta SRN'nin kansere özgü ve total mortalite riskini diğer gruba göre 2.5 kat azalttığını saptadılar (20).

SRN sonrası HYT ajanlarının kullanımının etkinliği konusunda henüz net bilgilere sahip olmamıza rağmen sıklıkla uygulanmaktadır (21). Molekül sayısının fazla olması ve hangi hastada hangisinin seçileceği konusunda görüşbirliği olmaması çalışma planlamasını zorlaştırmaktadır. Halen devam etmekte olan CARMENA ve EORTC'nin dizayn ettiği prospektif, randomize faz 3 çalışmaları sonucunda mRHK'de HYT'nin yeri konusundaki soru işaretlerinin ortadan kalkacağını umuyoruz. CARMENA'da sadece sunitinib ve nefrektomi sonrası sunitinib ile tedavi edilenler değerlendiriyor (22). EORTC çalışmasında ise SRN öncesi sunitinib ve sunitinib sonrası SRN yapılan hastaların hastaliksız ve total

sağkalım süreleri karşılaştırılarak SRN'nin uygulanabileceği en uygun zaman araştırılıyor (23). Adjuvan tedavinin etkinliğini araştıran ve devam eden diğer faz 3 plasebo kontrollü çalışmalar ASSURE (The Adjuvant Sorafenib Sunitinib Unfavorable Renal Cell Carcinoma), S-TRAC (Sunitinib Treatment in Renal Adjuvant Cancer), SORCE'dur (Sorafenib in Patients with Resected Primary Renal Cell Carcinoma at High or Intermediate Risk of Relapse) (24, 25).

### Sistemik tedavi sonrası nefrektomi

Bazı klinisyenler morbidite, mortalite ve maliyet gibi nedenlerden dolayı sistemik tedaviye cevap veren hastalara nefrektomi yapmasını önermektedirler (26). Deneysel çalışmalarda nefrektominin tek başına bağışıklık sistemi baskılaması yaptığı ve IT'ye cevabı azalttığı gösterilmiştir (27). Sistemik tedaviye erken başlanması, cerrahi tedaviden fayda görecek hastaların daha erken belirlenmesi, tümör yükünün azaltılması, yeni metastazların önlenmesi ve sistemik tedavinin ürolojik tümörler üzerine etkisinin değerlendirilebilmesi bu yöntemin avantajları olarak sayılabilir (9).

HYT'nin oldukça etkin ve tolerabilitesinin yüksek olması nedeniyle bu ajanların nefrektomi öncesinde kullanımı araştırmacıların dikkatini çekmiştir (7, 28, 29). Yapılan çalışmalarda bu tedavi ile primer tümörde küçülme, metastaz hacminde azalma ve tümörün tümörün teknik olarak daha kolay çıkarılmasının sağlanabileceği bildirilmiştir (30, 31). Ancak vasküler endotelial büyüme faktörü ve ilgili yolların inhibisyonundan dolayı morbidite ve komplikasyon oranlarında artış görülmüştür. Benzer nedenden dolayı yara iyileşmesinde gecikme, kanama, trombotik olaylar, fasya defekti ve insizyonel herni gibi durumlarda bildirilmiştir (21, 32).

İleri evre böbrek kanserinde hedefe yönelik tedavi gün geçtikçe popülaritesini arttırmaktadır. Genellikle iyi tolere edilseler de HYT sonrası nefrektomi hakkında bilgilerimiz kısıtlıdır ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Açık sitoredüktif nefrektomiye alternatif yöntemler

Seçilmiş hastalarda SRN ciddi morbiditeye neden olabileceğinden bu yönteme alternatif teknikler gündeme getirilmiş, sınırlı sayıda hasta grubu ile çalışmalar bildirilmiştir.

### Nefron koruyucu cerrahi

mRHK'da nefron koruyucu cerrahinin (NKC) yeri ve rolü hakkında son yıllarda artan sayıda çalışmalar yapılmaktadır. Renal fonksiyonları korumayla birlikte paraneoplastik sendromun eliminasyonu, metastaz kaynağının eradikasyonu ve performans durumunda artış gibi faydaları vardır. Kesin endikasyonları soliter böbrek veya kronik böbrek yetmezliğidir. Krambeck ve ark.ları 16 hastaya NKC uygulamışlar 1, 3 ve 5 yıllık sağkalımları sırayla %81.3, %49.2 ve %49.2 olarak belirtmişler (33). Hutterer ve ark.ları 1, 2, 3 yıllık sağkalımları %86.6, %86.6, %75, Capitano ise 1,2,5,10 yıllık sağkalımları %79.4, %61.1, %40.3 ve %40.3 olarak bildirmişlerdir (34, 35). Bu 3 retrospektif çalışma göstermektedir ki özenle seçilmiş hasta grubunda NKC uygulanabilir bir yöntemdir.

### Laparoskopik nefrektomi

Açık SRN'den kaynaklanan cerrahi morbiditeyi azaltmak ve sistemik tedaviye daha erken başlayabilme amacıyla laparoskopik ile açık teknik karşılaştırılmış ve laparoskopinin uygulanabilir yöntem olduğu bildirilmiştir (36, 37, 38). Kısa hastanede kalış süresi ve daha az kan kaybı avantajlarıyla komplikasyon oranları, operasyon süreleri ve sistemik tedaviye başlama süreleri arasında fark bulunamamıştır. Tümör boyutu 15 cm.den küçük, dev adenopatisi, inferior vena kava trombusu veya lokal invazyonu olmayan ve performansı iyi olan hastalar laparoskopik yaklaşım için idealdir.

### Radyofrekans Ablasyon

mRHK'lu hastaların renal tümörlerinin radyofrekans ablasyon (RFA) yöntemi ile tedavi edilmesi konusunda literatürde çok fazla veri bulunmamaktadır. Karam ve ark.ları 15 seçilmiş hastaya RFA tedavisi uygulamışlar. Sonuç olarak ortalama 25.5 aydır takipte olan 4 hasta da tam remisyon görülmüş. Ortalama 45 aydır takip edilen 4 hastanın ise lokal rekürrensi yok ancak uzak metastaz saptanmış. 7 hasta ise ortalama 10 ay takipten sonra kaybedildi (39).

### Metastazektomi

mRHK'lu hastaların prognozu oldukça kötüdür, bununla birlikte HYT'deki gelişmeler hastalığa bakışı dramatik olarak değiştirmiştir. İzole metastazların tamamen rezeksiyonu ile 5 yıllık sağkalım oranları %35-60 ve ölüm riskinin 2 kat azaldığı bildirilmiştir (40). Nefrektomi esnasında semptomların olması,

kemik veya karaciğere metastaz, çok sayıda metastaz, nefrektomi esnasında veya 2 yıl içinde metastaz, evre 1-4 tümör trombusu, nükleer evre 4 ve koagülasyon nekrozu kötü prognostik faktörlerdendir. Sağkalım da metastaz sayısının, lokalizasyondan daha önemli olduğu da gösterilmiştir (41). Benzer şekilde literatür de farklı araştırmacılar tarafından çok sayıda farklı risk faktörleri bildirilmiştir (42, 43).

Klinik pratiğimizde en sık kullanılan risk gruplaması Motzer ve ark.ları tarafından tanımlanmıştır. 5 parametreden oluşan bu faktörler düşük Karnofsky performans durumu (<%80), yüksek laktat dehidrogenaz (LDH>\*1.5), düşük hemoglobin, düzeltilmiş yüksek serum kalsiyum seviyesi (>10mg/dl) ve nefrektomi yapılmamış olmasıdır (44). Buna göre hastaları 3 risk grubuna ayırmışlar. İyi risk grubunda 0, arada 1-2 ve kötü risk grubunda 3-5 faktör olup ortalama sağkalımları sırasıyla 20, 10 ve 4 ay olarak bildirilmiştir.

RHK'da metastatik odakların spontan olarak kaybolması çok nadir görülen bir durumdur. Özellikle akciğer metastazı olan hastaların çok az bir kısmında (%0.4-0.8) spontan regresyon rapor edilmiştir (28). Buda akciğerlerin makrofaj, lenfosit ve immünooglobulinlerden zengin olması ve kişinin oluşturduğu sitotoksitesiteyle ilişkilendirilmiştir. Yine yapılan bir çalışmada 91 hastanın 4'ünde nefrektomi sonrası metastazların kaybolduğu bildirilmiştir (45).

### Akciğer metastazı

Akciğerler RHK'un en sık metastaz yaptığı organlardandır. Bu metastazların rezeksiyonu ile elde edilen sonuçlar yüz güldürücüdür ve diğer metastaz odaklarıyla karşılaştığımızda daha iyi cevaplar elde edilmektedir. Pulmoner ve mediastenel lenf nodu tutulumunun olmaması, 7'den az sayıda odakta metastaz olması, 2 yıldan uzun süredir hastaliksız sağkalım ve tam rezeksiyon yapılması iyi prognostik faktörlerdendir (46). Bunlardan tam rezeksiyon en önemli prediktif faktördür. Metastazektomi sonrası 5 yıllık sağkalım %36-54 arasındadır. İleriki dönemlerde gelişen metastazlarda sağkalım eşzamanlı metastazlara göre anlamlı derecede daha iyidir (5 yıllık sağkalım sırasıyla 56.7 ay ve 15.3 ay). Tekrarlayan metastazlarda metastazektomi ile tekrar etmeyen hastalara benzer oranda 5 yıllık sağkalım bildirilmiştir (47). Zagoria ve ark.ları radyofrekans ablasyon (RFA) ile metastazları tedavi etmiş ve 1 yıllık takipte rekürrens görmemişlerdir (48). Soga ve ark.ları rezeke edilemeyecek akciğer metastazı olan hastalara RFA tedavisi

uygulanmış 1,2,5 yıllık rekürensiz sağkalım oranlarını sırasıyla %92, %23 ve %23 olarak bildirmiştir (49). RFA tedavisi rezeke edilemeyecek tümörü olan hastalarda sağkalımı uzatmak amacıyla uygulanabilecek etkin ve güvenilir bir tedavi yöntemidir. Interferon tedavisi diğer lokalizasyonlarla karşılaştırıldığında akciğer metastazlarına daha etkilidir ancak rutin olarak önerilmemektedir (50).

### *Kemik metastazı*

RHK'da %30-40 oranında görülen kemik metastazında hastalar genelde kötü prognozlu ve 5 yıllık sağkalım yaklaşık %15 olarak bildirilmiştir (51). Osseoz metastazlı hastalar dayanılmaz ağrı ve patolojik fraktürlerden dolayı kötü performansa sahiptirler. Diğer tedavi seçeneklerine dirençli olduklarından basit rezeksiyondan amputasyona çeşitli cerrahi girişimlerden fayda görürler. Performansı iyi ve soliter metastazlı olan hastalarda genelde cerrahi ile kür sağlanır (52). Özellikle nefrektomiden 1 yıl sonra tek odakta kemik metastazı nedeniyle tedavi edilenlerde 5 yıllık sağkalım %54 olarak bildirilmiştir (51). Spinal ve pelvik metastazlı hastalar ise minimal invaziv yöntemlerle tedavi edilebilen uzun kemik metastazlarıyla karşılaştırıldığında daha yüksek morbiditeye sahiptir (53). Toyoda ve ark. ları hastaları nefrektomiden sonra kemik metastazı gelişme süresi ve ekstraosseoz metastaz varlığına göre iyi ve kötü prognostik gruba ayırmış. 2 yıl içinde metastaz geliştiren kötü prognostik grupta ortalama sağkalım 5 ay iken, iyi grupta bu süre 30 ay olarak bildirilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada ise eşzamanlı metastaz varlığının sonradan gelişene göre sağkalımı (25 vs 63 ay) daha olumsuz etkilediği gösterilmiştir (54).

### *Karaciğer metastazı*

Elimizde karaciğer metastazı ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Metastaz genellikle hematojen yayılımla olur. Büyük kitleler karaciğeri komprese edebilir ama komşuluk yoluyla gerçek

invazyon nadiren görülür. İntrahepatik metastazlı hastaların %98'inde başka yerde de metastaz vardır. Bunların çoğu semptomatiktir. Bununla birlikte karaciğer fonksiyonları genelde normaldir. Stief ve ark.larının yaptıkları çalışmada komplikasyon oranları %31-36 ve 2 yıllık sağkalım %56 olarak bildirilmiştir. Büyük kitle, yüksek alkalen fosfataz ve gama gultamiltranspeptidaz seviyelerinin kötü prognoza işaret ettiğini göstermişlerdir (55). Metakron metastazların çoğunda da tam rezeksiyon yapılabilir. Ancak ciddi morbidite ve mortalite riskleri ve bu hastaların prognozu kötü olduğundan dikkatli hasta seçimi yapılmalıdır. 5 cm.den küçük, 4'ten az sayıda olan rezeke edilemeyecek metastazlar ablatif yöntemlerle tedavi edilebilir ancak bu konudaki bilgilerimiz şuan için sınırlıdır (56).

### *Beyin metastazı*

Beyin metastazları kural olarak cerrahi rezeksiyon, radyasyon veya stereotaktik radyo-cerrahi ile tedavi edilir (57). Beyin metastazı nedeniyle cerrahi uygulayan ve en geniş seriyeye sahip olan Wronski ve ark.ları metastazektomi sonrası ortalama sağkalımı 12 ay olarak bildirmişlerdir (58). Yine yapılan başka bir çalışmada intraventriküler beyin metastazları çıkarılan hastalarda ortalama sağkalım 13.6 ay, komplikasyon oranını %12 olarak tespit etmişler (59). Soliter lezyon olması, akciğer metastazı nedeniyle geçirilmiş cerrahi, supratentoryal lezyonlar ve nörolojik defisit olmaması iyi prognostik faktörlerdir (58). Beyin metastazları hemen her zaman koroid pleksustadır ve de bu hastaların çoğunda kanama sonucunda nörolojik defisit ortaya çıkar. CT ve MRI ile rahatça tanı konulabilir. Kanamayı arttırdığı için bu hastalara Bevacizumab verilmesi de kontrendikedir.

### *Tiroid metastazı*

Troid arteriyel kan dolaşımının yaklaşık yarısını karaciğerden alan ciddi oranda

kanlanan bir organ olmasına rağmen metastaz nadir görülür. Bunun da olası sebebi malign hücrelerin önce karaciğeri infiltre etmesi ve de troide ulaşan hücrelerin yüksek kan akımı ve oksijen yoğunluğundan dolayı proliferasyonunun inhibe edilmesidir. Hastada RHK nedeniyle nefrektomi öyküsü ve troidde kitle varsa metastaz mutlaka akla getirilmelidir. Troidektomi veya lobektomi sonrası 5 yıllık sağkalım %51 olarak bildirilmiştir (60). Hasta yaşının 70'in üzerinde olması, karşı böbrekten metastaz nedeniyle cerrahi geçirmesi kötü prognostik faktörlerdir.

### *Pankreas metastazı*

RHK'da pankreas metastazı çok nadir görülür. Yapılan çalışmalarda metastazın lenfatik veya venöz yolla olduğu gösterilmiştir (61). Tanis ve ark.larının literatürü analiz ettikleri çalışmada toplam 311 hastaya cerrahi rezeksiyon uygulanmış, 2 ve 5 yıllık hastaliksiz sağkalım %76 ve %57, total sağkalım ise %80.6 ve %72.6 olarak bildirmiştir. Pankreas dışı metastazın olması hastaliksiz sağkalımı, semptomatik metastazların ise total sağkalımı kötü yönde etkileyen en önemli parametreler olduğu da vurgulanmıştır (62).

### **Sonuç**

mRHK'lu hastaların prognozu genellikle kötüdür. Yapılan çalışmalarda SRN'nin mRHK'li hastalarda sağkalımı çok az da olsa düzelttiği gösterilse de sistemik tedavi ile birlikte kullanıldığında daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Seçilmiş hasta grubunda metastazektominin de eklenmesiyle uzun süreli kür ve palyasyon sağlanmıştır. Şuan ki bilgilerimize göre SRN ve sonrasında uygulanan sistemik tedavi mRHK'da kabul görmüş standart tedavidir. SRN'nin mRHK'da yeri devam eden faz 3 ve yeni yapılacak çalışmaların sonuçlanması ile daha net olarak anlaşılacaktır.

### **Kaynaklar**

- Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Five-year survival after surgical treatment for kidney cancer: a population-based competing risk analysis. *Cancer*. 2007;May 1;109(9):1763-8
- Russo P, O'Brien MF. Surgical intervention in patients with metastatic renal cell carcinoma: Metastasectomy and cytoreductive nephrectomy. *Urol Clin North Am* 2008;35:679-86.
- Hoffman NE, Gillet MD, Cheville JC. Difference in organ system of distant metastases by mRCC subtypes. *J Urol* 2008;180:474-7.
- Mickisch GH. Urologic approaches to metastatic renal cell carcinoma. *Onkologie*. 2001 Apr;24(2):122-6.
- Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Russo P, Berg WJ, Metz EM. Effect of cytokine therapy on survival for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2000 May;18(9):1928-35.
- Rini BI, Atkins MB. Resistance to targeted therapy in renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol*. 2009 Oct;10(10):992-1000.
- Jonasch E. Pre-surgical therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2007 Jan;7(1):73-8.
- Russo P, O'Brien MF. Surgical intervention in patients with metastatic renal cell carcinoma: Metastasectomy and cytoreductive nephrectomy. *Urol Clin North Am* 2008;35:679-86.

9. Bhat S. Role of surgery in advanced/metastatic renal cell carcinoma. *Indian J Urol*. 2010 Apr;26(2):167-76.
10. Walther MM, Patel B, Choyka PL, et al. Hypercalcemia in patients with metastatic renal cell carcinoma: Effect of nephrectomy and metabolic evaluation. *J Urol* 1997;158:733-9
11. Figlin RA, Pierce WC, Kaboo R. Treatment of metastatic renal cell cancer with nephrectomy, interleukin-2 and cytokine primed or CD8+ selected tumor infiltrating lymphocytes from primary tumor. *J Urol* 1997;158:740-5
12. Spencer WF, Linehan WM, Pass HI. Preparatory nephrectomy in patients with metastatic renal cell cancer treated with adoptive immunotherapy with IL2 or IL2 with lymphokine activated killer cells. *J Urol* 1990;144:614-48
13. Flanigan RC, Orris BG. Management of metastatic renal cell cancer: Role of surgery. *Genitourinary oncology*. In: Vogelzan NJ, Scardino PT, Shipley WL, editors. 3rd ed. Lippincott, Williams and Wilkinson; 2006
14. Culp SH, Tannir NM, Abel EJ, et al. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? *Cancer*. 2010 Jul 15;116(14):3378-88.
15. Rini BI, Campbell SC. The evolving role of surgery for advanced renal cancer in the era of molecular targeted therapy. *J Urol* 2007;177:1978-84.
16. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med*. 2001 Dec 6;345(23):1655-9.
17. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Lancet*. 2001 Sep 22;358(9286):966-70.
18. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cell cancer: A combined analysis. *J Urol* 2004;171:1071-6
19. Mickisch GH. Salvage surgery for advanced renal cancer. *Eur Urol Suppl* 2004;3:2-8
20. Zini L, Perrotte P, Capitanio U, et al. Radical versus partial nephrectomy: effect on overall and noncancer mortality. *Cancer*. 2009 Apr 1;115(7):1465-71.
21. Rini BI, and Campbell SE. The evolving role of surgery for advanced renal cell cancer in the era of molecular targeted therapy *J Urol* 2007;177:1978-84.
22. Bellmunt J, Calvo E, Castellano D, et al. Recommendations from the Spanish Oncology Genitourinary Group for the treatment of metastatic renal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009 Mar;63 Suppl 1:S1-13.
23. Biswas S, Kelly J, Eisen T. Cytoreductive nephrectomy in metastatic clear-cell renal cell carcinoma: perspectives in the tyrosine kinase inhibitor era. *Oncologist*. 2009 Jan;14(1):52-9.
24. Polcari AJ, Gorbonos A, Milner JE, Flanigan RC. The role of cytoreductive nephrectomy in the era of molecular targeted therapy. *Int J Urol*. 2009 Mar;16(3):227-33.
25. Oudard S, George D, Medioni J, Motzer R. Treatment options in renal cell carcinoma: past, present and future. *Ann Oncol*. 2007 Sep;18 Suppl 10:25-31.
26. Flieshmann JD, Kim B. IL2 immunotherapy followed by resection of residual renal cancer. *J Urol* 1991;145:938-41
27. Walther MM, Alexander RB, Weiss GH, et al. Cytoreductive nephrectomy before high dose IL2 based therapy in patients with metastatic RCC. *Urology* 1993;42:250-4.
28. Margulis V, Tamboli P, Matin SF, et al. Location of extrarenal tumor extension does not impact survival of patients with pT3a renal cell carcinoma. *J Urol*. 2007 Nov;178(5):1878-82.
29. Klatte T, Pantuck AJ, Kleid MD, Belldegrun AS. Understanding the natural biology of kidney cancer: implications for targeted cancer therapy. *Rev Urol*. 2007 Spring;9(2):47-56.
30. Van der Veldt AA, Meijerink MR, van den Eertwegh AJ, et al. Sunitinib for treatment of advanced renal cell cancer: primary tumor response. *Clin Cancer Res*. 2008 Apr 15;14(8):2431-6.
31. Karakiewicz PI, Jeldres C, Suardi N, et al. Age at diagnosis is a determinant factor of renal cell carcinoma-specific survival in patients treated with nephrectomy. *Can Urol Assoc J*. 2008 Dec;2(6):610-7.
32. Thomas AA, Rini BI, Stephenson AJ, et al. Surgical resection of renal cell carcinoma after targeted therapy. *J Urol*. 2009 Sep;182(3):881-6.
33. Kranebeck AE, Liebovich BC, Lohse CM, et al. The role of NSS in metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 2006;176:1990-5.
34. Hutterer GC, Patard JJ, Colombel M, et al. Cytoreductive nephron-sparing surgery does not appear to undermine disease-specific survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2007 Dec 1;110(11):2428-33.
35. Capitanio U, Zini L, Perrotte P, et al. Cytoreductive partial nephrectomy does not undermine cancer control in metastatic renal cell carcinoma: a population-based study. *Urology*. 2008 Nov;72(5):1090-5.
36. Walther MM, Lyne JC, Libutti SK, Linehan WM. Laparoscopic cytoreductive nephrectomy as preparation for administration of systemic interleukin-2 in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a pilot study. *Urology*. 1999 Mar;53(3):496-501.
37. Eisenberg MS, Meng MV, Master VA, et al. Laparoscopic versus open cytoreductive nephrectomy in advanced renal-cell carcinoma. *J Endourol*. 2006 Jul;20(7):504-8.
38. Matin SF, Madsen LT, Wood CG. Laparoscopic cytoreductive nephrectomy: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Urology*. 2006 Sep;68(3):528-32.
39. Karam JA, Ahrar K, Matin SF. Ablation of kidney tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2011 Apr;20(2):341-53.
40. Rasco DW, Ashikis V, Marshall F. Integrating metastasectomy in the management of advanced urologic malignancies. *J Urol* 2006;176:1921-6.
41. Han KR, Pantuck AJ, Bui M. Number of metastatic site rather than the location of metastasis dictates overall survival of patients with N0 metastatic renal cancer. *Urology* 2003;69:38407
42. Fallick ML, McDermott DF, LaRock D, et al. Nephrectomy before interleukin-2 therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol*. 1997 Nov;158(5):1691-5.
43. Lara PN Jr, Tangen CM, Conlon SJ, et al. Predictors of survival of advanced renal cell carcinoma: long-term results from Southwest Oncology Group Trial S8949. *Southwest Oncology Group Trial S8949. J Urol*. 2009 Feb;181(2):512-6; discussion 516-7.
44. Motzer RJ, Mazumdar MJ, Bacik G, Berg W. Surgical and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2530-5.
45. Marcus SG, Choyke PL, Rieter R. Regression of metastatic renal cell cancer after cytoreductive nephrectomy. *J Urol* 1993;150:463-6.
46. Pfannschmidt J, Hoffmann H, Muley T, et al. Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2002 Nov;74(5):1653-7.
47. Cerfolio RJ, Allen MS, Deschamps C, et al. Pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. Source Section of General Thoracic Surgery, Mayo Clinic, Rochester, MN 55905.
48. Zagoria RT, Chan MY, Kavanagh PN, Torti. Radiofrequency ablation of lung metastases for renal cancer. *J Urol* 2001; 166:1817-28.
49. Soga N, Yamakado K, Gohara H, Hiraki T, Yamada T. Percutaneous radiofrequency ablation for unresectable pulmonary metastases from renal cancer. *BJU Int* 2009; 104:790-4.
50. Ruutu M, Bono P, Jaari K. resection of renal cancer metastases: Where do we stand in 2008 *Eur Urol Suppl* 2008; 7:436-8.
51. Dürr HR, Maier M, Pfahler M, et al. Surgical treatment of osseous metastases in patients with renal cell carcinoma. *Clin Orthop Relat Res*. 1999 Oct;(367):283-90.
52. Jung ST, Ghert MA, Harrelston JM, Scully SP. Treatment of osseous metastases in patients with renal cell carcinoma. *Clin Orthop Relat Res*. 2003 Apr;(409):223-31.
53. Toyoda Y, Shinohara N, Harabayashi T, Abe T, Akino T, Sazawa A, et al. Survival and prognostic classification of patients with metastatic renal cancer to bones. *Eur Urol* 2007; 52:163-9.
54. Paul R, Mordhorst J, Busch J, Leyh H, Hartung R. Adrenal sparing surgery during radical nephrectomy in patients with renal cancer: A new algorithm. *J Urol* 2001; 166:59-62.
55. Stief CG, Jahne J, Hageman JH, Kuczyk M, Jonas U. Surgery for metastatic solitary liver metastasis of renal cancer. *J Urol* 1997; 158:375-7.
56. D'Ippolito, Goldberg SN. Radiofrequency ablation of hepatic tumors. *Tech Interv Radiol* 2002; 5:141-55.
57. Hillard VH, Musunuru K, Hasan I, Zia S, Hirschfield A. long term management of bilateral metastases of RCC to choroids plexus. *Acta Neuro Chir* 2003; 145:793-7.
58. Wronski M, Arbit E, Russo P, Galicich JH. Surgery for brain metastases from renal cancer in 50 patients. *Urology* 1996; 47:187-93.
59. Vecil GG, Lang FF. Surgical treatment of metastatic intracranial fossa tumor. *Neurol Surg Clin North Am* 2003;14:593-6.
60. Ilesalnieks I, Winter H, Bareck E, et al. Thyroid metastases of renal cell carcinoma: Clinical course in 45 patients undergoing surgery: Assessment of factors affecting patients' survival. *Thyroid* 2008;18:615-24.
61. 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; 40:457-61.
62. Tanis PJ, van der Gaag NA, Busch OR, et al. Systematic review of pancreatic surgery for metastatic renal cell carcinoma. *Br J Surg*. 2009 Jun;96(6):579-92.