

Böbrek tümörlerinde multifokalite. Neye dikkat etmeli?

Dr. Barış Kuzgunbay¹, Dr. Bülent Soyupak²

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Adana

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Adana

ÖZET

Sporadik Renal Hücreli Kanserlerin (RHK) büyük çoğunluğu tanı anında soliter olmakla beraber, %4-20 arasında değişen oranlarda multifokalite görülmektedir. Tam aksine, Von Hippel-Lindau, Birt-Hogg-Dube ve herediter tip papiller renal kanser gibi herediter RHK'de ise tanı anında sıklıkla multifokalite görülmektedir. Multifokal böbrek tümörünün tanısı, hastanın tedavi yönetimi açısından önem arz etmektedir. Operasyon öncesi uygulanan konvansiyonel görüntüleme tekniklerinin multifokal hastalığı saptamada yetersiz olmasından dolayı operasyon esnasında rutin olarak ilgili böbreğin detaylı inspeksiyonunun yapılması gerekmektedir. Multifokal RHK'de tedavi böbrek fonksiyonunun korunması ile onkolojik verimlilik arasındaki dengenin sağlanması esasına göre planlanmaktadır. Multifokalite ve nefron koruyucu cerrahi RHK prognozunu olumsuz etkilememektedir. Ayrıca, lokal rekürrens varlığında kurtarıcı parsiyel nefrektomi akılda tutulmalıdır.

ABSTARCT

Most of the sporadic Renal Cell Carcinoma (RCC) have been solitary at the time of diagnosis, however, multifocality has been seen between the rate of 4-20%. Adversely, multifocality has been dominantly seen at the time of diagnosis in the case of hereditary RCC such as Von Hippel-Lindau, Birt-Hogg-Dube ve hereditary papillary renal carcinoma. Diagnosis of multifocal renal tumor is important for the management of the patient. Conventional pre-operative imaging modalities are insufficient in identification of multifocal disease, for this reason, careful intra-operative inspection of the entire renal unit should be performed routinely. The management of the multifocal RCC should be based on balancing the preservation of renal function with oncologic efficacy. Multifocality and nephron sparing surgery does not negatively effect the prognosis of the RCC. Also, salvage partial nephrectomy might be kept in mind in the case of local recurrence.

Günümüzde, modern görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasına paralel olarak artan insidansı ile böbrek tümörleri ürogenital tümörler arasında üçüncü sırada yerini almıştır. Bu tümörlerin de %90'ını Renal Hücreli Kanser (RHK) oluşturmaktadır (1). Sporadik RHK'in büyük çoğunluğu tanı anında soliter olmakla beraber, %4-20 arasında değişen oranlarda multifokalite bildirilmiştir (2-9). Tam tersine, Von Hippel-Lindau, Birt-Hogg-Dube ve herediter tip papiller renal kanser gibi herediter RHK'de ise tanı anında sıklıkla multifokalite görülmektedir (10-12). Herediter veya sporadik olsun, multifokal RHK'de tedavi böbrek fonksiyonunun korunması ile onkolojik verimlilik arasındaki dengenin sağlanması esasına göre planlanmaktadır. Bu denge, özellikle nefron koruyucu cerrahiye uygun küçük (≤ 3 cm) böbrek tümörlerinde daha ön plana çıkmaktadır (13).

Yapılan çalışmalarda, multifokal RHK erkeklerde ve ailesinde tümör öyküsü bulunanlarda daha sık görülmektedir (8, 9). Küçük RHK'de ise (2-4 cm) multifokalite insidansının daha yüksek olduğu bulunmuştur (5, 9). Ayrıca tümörün histolojik tipi de multifokalite açısından etkili bir parametre olarak bildirilmiştir (2, 5, 8, 9). Şöyle ki; sporadik multifokalite insidansı papiller hücreli RHK'de, şeffaf ve kromofob hücreli RHK'e oranla daha yüksek olarak bulunmuştur. Fuhrman sınıflamasına göre grade 4 olan tümörlerde multifokalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (5, 9).

Operasyon öncesi yapılan konvansiyonel görüntüleme yöntemleri (BT, USG) ile mevcut multifokal tümörü tespit etme oranı %23-44

arasında bildirilmiştir (5, 6, 8, 14). Bu sonuçlar, multifokal böbrek tümörü tespitinde operasyon öncesi konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin yeterince hassas olmadığını ve nefron koruyucu cerrahi planlanan hastalarda operasyon esnasında böbreğin dikkatli bir inspeksiyonu ile multifokal tümör varlığının araştırılması gerektiğini göstermektedir.

Multifokal RHK'de tümörler arası histolojik tip uygunluğu, yapılan çalışmalarda %6-70 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (2, 5, 8, 14). Histolojik tip uygunsuz olan RHK'de ayrı ayrı etkenlerin multifokaliteden sorumlu olabileceği düşünülse de histolojik tip uyumlu tümörlerde multifokaliteye sebep olan faktörler aydınlatılamamıştır. Bununla beraber bir takım genetik belirleyiciler üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Tümörler arası histolojik tip uygun şeffaf hücreli multifokal RHK'de %80-89 arasında değişen oranlarda aynı heterozigosite eksikliği (LOH) paterni bildirilmiş ve multifokal tümörün intrarenal metastaz yaptığı düşünülmüştür (15, 16). Tam tersine papiller multifokal RHK'de %95 oranında aynı LOH paterni bildirilmiş ve multifokal tümörün intrarenal metastaz yapmadığı düşünülmüştür (17). Yapılan immünohistokimyasal bir çalışmada, soliter RHK'de daha fazla olarak tespit edilmekle beraber soliter ve multifokal RHK arasında p53 geni ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (18).

Crispen ve arkadaşlarının 4cm.den küçük primer böbrek tümörü tanısı ile radikal veya parsiyel nefrektomi yapılan 1113 hastayı kapsayan retrospektif çalışmasında, multifokal RHK insidansı %5.4 olarak

“Kısıtlı sayıda çalışma olmasına rağmen, nefron koruyucu cerrahinin multifokal RHK tedavisinde onkolojik etkinliğinin eşdeğer olduğunu destekleyen sonuçlar mevcuttur (23).”

bulunmuştur (8). Multifokalite insidansının 65 yaş üstü ve erkek hastalarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca 5 ve 10 yıllık kanser spesifik yaşam oranı soliter RHK’de %98.7 ve %96.7 iken multifokal RHK’de bu oran %96.2 ve %89 olarak bulunmuştur. Dimarco ve arkadaşların yapmış olduğu geniş serili (n=2373) çalışmada, multifokal RHK insidansı %4.3 olarak bulunmuştur (2). Ayrıca 5 yıllık kanser spesifik yaşam oranı multifokal şeffaf hücreli RHK’de %74.6, soliter şeffaf hücreli RHK’de %69, multifokal papiller RHK’de %100 ve soliter RHK’de %86.6 olarak bulunmuştur. Multifokalitenin ipsilateral rekürrens ve kansere bağlı ölümlerde anlamlı bir etkisinin olmadığı vurgulanmıştır. Lang ve arkadaşlarının çalışmasında 5 yıllık kanser spesifik yaşam oranı multifokal RHK’de %74 ve soliter RHK’de ise %79.9 olarak tespit edilmiştir (3). Richstone ve arkadaşlarının çalışmasında 5 yıllık kanser spesifik yaşam oranı multifokal RHK’de %71.5 ve soliter RHK’de %73.2 olarak tespit edilmiştir (5). Majeau ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise 5 yıllık kanser spesifik yaşam oranı multifokal RHK’de %96 ve soliter RHK’de %100 olarak tespit edilmiştir (19). Yapılan çalışmaların hiçbirinde kanser spesifik yaşam oranları açısından soliter ve multifokal RHK arasında istatistiksel anlamda farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$) Tüm bu çalışmaların sonuçları beraber değerlendirildiğinde, radikal veya parsiyel nefrektomi sonrasında 5 yıllık kanser spesifik yaşam oranı multifokal RHK’de %74-100 ve soliter RHK’de %69-100 arasındadır.

Diğer bir ilgi çekici konu, multifokal RHK’de nefron koruyucu cerrahinin yeridir.

Soliter RHK’de nefron koruyucu cerrahinin hem onkolojik verimlilik hem de yaşam süresi üzerine olan katkı açısından radikal nefrektomiye eşdeğer olduğunu kanıtlayan çalışmalar vardır (19-21). Kısıtlı sayıda çalışma olmasına rağmen, nefron koruyucu cerrahinin multifokal RHK tedavisinde onkolojik etkinliğinin eşdeğer olduğunu destekleyen sonuçlar mevcuttur (23). Mayo Klinik’ten yapılan bir çalışmada, multifokal RHK tanısı almış 16 hasta nefron koruyucu cerrahi ile tedavi edilmiş ve sadece 2 (%12.5) hastada 5 yıl içinde lokal rekürrens tespit edildiği bildirilmiştir (22). Bu iki hastanın birinde de tekrar nefron koruyucu cerrahi yapıldığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada hastaların 5 yıllık kanser spesifik yaşam oranı %100 olarak bildirilmiş ancak hasta sayısı az olduğu için radikal nefrektomi yapılan hastaların sonuçları ile karşılaştırılamamıştır.

Multifokal RHK’in nefron koruyucu cerrahi ile tedavisinin ardından takiplerde tespit edilen nüks kitlenin rekürrens mi yoksa persistan mı olduğunu ayırt etmek oldukça güçtür. Bununla beraber, bir nüks kitlenin saptanması direkt olarak radikal nefrektomi endikasyonu değildir. Son zamanlarda yayınlanan iki çalışma, parsiyel nefrektomi sonrası gelişen lokal nükslerde kurtarıcı parsiyel nefrektominin sonuçlarını ve uygulanabilirliğini bildirmiştir (23, 24). Bratslavsky ve arkadaşları Von Hippel-Lindau sendromu nedeni ile kurtarıcı parsiyel nefrektomi yapılan 11 hastanın sadece 3’ünde bırakılan böbrek dokusunun daha sonra kaybolduğu ama diğer 8’inde kalan böbrek dokularının fonksiyonel olduğunu bildirmişlerdir (23). Ayrıca operasyon esnasında hastaların %46’sında, başta kanama olmak üzere majör komplikasyonlarla karşılaşıldığı da bildirilmiştir. Magera ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 18 hastaya lokal rekürrensi nedeni ile kurtarıcı parsiyel nefrektomi yapıldığı, bu hastaların %28’inde perioperatif majör komplikasyonla karşılaşıldığı bildirilmiştir (24). Bırakılan böbrek dokularında hiçbir kayıp gözlenmezken, uzun dönem takiplerde bir hastada kronik böbrek hastalığı (serum kreatinin düzeyi >2.0 mg/dl) ve diğer bir hastada kronik böbrek yetmezliği (serum kreatinin düzeyi >2.5

“Bu veriler ışığında, renal fonksiyonları muhafaza etmek ve hastayı uzun dönem hemodiyaliz programından korumak için nefron koruyucu cerrahi sonrası lokal nüks gelişen bütün hastalara kurtarıcı parsiyel nefrektomi uygun bir seçenek olarak önerilmektedir.”

mg/dl) geliştiği gözlenmiştir. Bu veriler ışığında, renal fonksiyonları muhafaza etmek ve hastayı uzun dönem hemodiyaliz programından korumak için nefron koruyucu cerrahi sonrası lokal nüks gelişen bütün hastalara kurtarıcı parsiyel nefrektomi uygun bir seçenek olarak önerilmektedir.

Von Hippel-Lindau sendromu ile beraber görülen multifokal RHK’de nefron koruyucu cerrahinin etkinliğini araştıran bir çalışmada, tümör boyutunun hastalığın progresyonunda önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (13). Şöyle ki; ortalama 58 aylık takiplerinde, parsiyel nefrektomi uygulanan >3 cm tümörlerin %27’sinde metastatik hastalığa progresyon görülürken, ≤ 3 cm tümörlerin hiçbirinde progresyon tespit edilmemiştir.

Sonuç olarak, RHK’de multifokalite düşük oranlarda görülmekle beraber tanı ve tedavisi önem arz etmektedir. Soliter böbrek tümörü ön tanısı ile hastaya parsiyel nefrektomi yapmayı planlayan cerrahin, operasyon öncesi standart görüntüleme tekniklerinin multifokaliteyi saptamada yeterli olmadığını aklında tutması ve operasyon esnasında böbreğin detaylı inspeksiyonu yapması gerekmektedir. Bununla beraber, multifokalitenin ve nefron koruyucu cerrahinin RHK prognozunu olumsuz etkilemeyeceği, ayrıca lokal rekürrenslere kurtarıcı parsiyel nefrektominin uygun bir seçenek olduğu akıldaki tutulması gereken noktalardır.

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008;58: 71–96.
2. Dimarco DS, Lohse CM, Zincke H, Cheville JC, Blute ML. Long-term survival of patients with unilateral sporadic multifocal renal cell carcinoma according to histologic subtype compared with patients with solitary tumors after radical nephrectomy. *Urology* 2004;64(3): 462–467.
3. Lang H, Lindner V, Martin M, Letourneux H, Roy C, Saussine C, Jacqmin D. Prognostic value of multifocality on progression and survival in localized renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2004;45(6): 749–753.
4. Karayiannis A, Varkarakis I, Chort M, Alivizatos G, Fragiskos S. Multifocality of renal cell tumors is a factor to consider before performing a partial nephrectomy. *Anticancer Res.* 2002;22(5): 3103–3107.
5. Richstone L, Scherr DS, Reuter VR, Snyder ME, Rabbani F, Kattan MW, Russo P. Multifocal renal cortical tumors: frequency, associated clinicopathological features and impact on survival. *J Urol.* 2004;171: 615–620.
6. Schlichter A, Schubert R, Werner W, Zermann DH, Schubert J. How accurate is diagnostic imaging in determination of size and multifocality of renal cell carcinoma as a prerequisite for nephron-sparing surgery? *Urol Int.* 2000;64(4): 192–197.
7. Wunderlich H, Schlichter A, Zermann D, Reichelt O, Kosmehl H, Schubert J. Multifocality in renal cell carcinoma: A bilateral event? *Urol Int.* 1999;63(3): 160–163.
8. Crispen PL, Lohse CM, Blute ML. Multifocal renal cell carcinoma: clinicopathologic features and outcomes for tumors ≤ 4 cm. *Adv Urol.* 2008; Article ID: 518091.
9. Tsivian M, Moreira DM, Caso JR, Mouraviev V, Madden JF, Bratslavsky G, Robertson CN, Albala DM, Polascik TJ. Predicting occult multifocality of renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2010;58(1): 118–126.
10. Wunderlich H, Schlichter A, Zermann DH, Reichelt O, Kosmehl H, Schubert J. Multifocality in renal cell carcinoma: a bilateral event? *Urologia Internationalis,* 1999;63(3):160–163.
11. Pavlovich CP, Grubb RL 3rd, Hurley K, Glenn GM, Toro J, Schmidt LS, Torres-Cabala C, Merino MJ, Zbar B, Choyke P, Walther MM, Linehan WM. *J Urol.* 2005;173(5): 1482–1486.
12. Maher ER, Yates JR, Harries R, Benjamin C, Harris R, Moore AT, Ferguson-Smith MA. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *Q J Med.* 1990;77(283): 1151–1163.
13. Duffey BG, Choyke PL, Glenn G, Grubb RL, Venzon D, Linehan WM, Walther MM. The relationship between renal tumor size and metastases in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Urol.* 2004;172(1):63–65.
14. Kletscher BA, Qian J, Bostwick DG, Andrews PE, Zincke H. Prospective analysis of multifocality in renal cell carcinoma: influence of histological pattern, grade, number, size, volume and deoxyribonucleic acid ploidy. *Journal of Urology* 1995;153 (3): 904–906.
15. Junker K, Thrum K, Schlichter A, Muller G, Hindermann W, Schubert J. Clonal origin of multifocal renal cell carcinoma as determined by microsatellite analysis. *Journal of Urology* 2002; 168(6): 2632–2636.
16. Miyake H, Nakamura H, Hara I, Gohji K, Arakawa S, Kamidono S, Saya H. Multifocal renal cell carcinoma: evidence for a common clonal origin. *Clin Cancer Res.* 1998;4(10): 2491–2494.
17. Jones TD, Eble JN, Wang M, MacLennan GT, Delahunt B, Brunelli M, Martignoni G, Lopez-Beltran A, Bonsib SM, Ulbright TM, Zhang S, Nigro K, Cheng L. Molecular genetic evidence for the independent origin of multifocal papillary tumors in patients with papillary renal cell carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2005;11(20): 7226–7233.
18. Haitel A, Wiener HG, Blaschitz U, Marberger M, Susani M. Biologic behavior of and p53 overexpression in multifocal renal cell carcinoma of clear cell type: an immunohistochemical study correlating grading, staging, and proliferation markers. *Cancer.* 1999;85(7): 1593–1598.
19. Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, Leibovich BC, Kwon ED, Cheville JC, Blute ML. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol.* 2008;179(2): 468–473.
20. Miller DC, Schonlau M, Litwin MS, Lai J, Saigal CS. Renal and cardiovascular morbidity after partial or radical nephrectomy. *Cancer* 2007;112(3): 511–520.
21. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *Journal of Urology* 2001; 166(1): 6–18.
22. Blute ML, Thibault GP, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H. Multiple ipsilateral renal tumors discovered at planned nephron sparing surgery: importance of tumor histology and risk of metachronous recurrence. *Journal of Urology* 2003; 170(3): 760–763.
23. Bratslavsky G, Liu JJ, Johnson AD, Sudarshan S, Choyke PL, Linehan WM, Pinto PA. Salvage partial nephrectomy for hereditary renal cancer: feasibility and outcomes. *J Urol.* 2008;179(1): 67–70.
24. Magera JS Jr, Frank I, Lohse CM, Leibovich BC, Cheville JC, Blute ML. Analysis of repeat nephron sparing surgery as a treatment option in patients with a solid mass in a renal remnant. *J Urol.* 2008;179(3): 853–856.