

Böbrek tümörleri için tarama programları var mı? Gerekir mi?

Dr. Murat Lekili

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Manisa

ÖZET

Renal hücreli karsinom (RHK) oldukça değişik yelpazede prognoza sahip çok heterojen bir hastalıktır. RHK'un prognozu evreye, tümörün Fuhrmann derecesine ve hastanın performans durumuna bağlıdır. Aynı zamanda tümörün büyüklüğü de çok önemlidir. Fakat ne yazık ki çoğu zaman hastalığın ileri evrelerine kadar semptomsuz ve palpe edilemeyen büyüklüktedir. Günümüzde RHK hastalığının veya semptomlardan bağımsız olarak çeşitli nedenlerle yapılan görüntüleme incelemeleri esnasında tesadüfen bulunmaktadır. Bu yüzden toplumdaki çeşitli risk gruplarını taramak gereklidir (Aile hikayesi olan, kalıtsal böbrek hastalığı olan, sigara tiryakileri, hipertansif ve obez kişiler vb.). Lokal veya metastatik RHK'un prognozu hakkında giderek daha fazla bilgi sahibi olmaktadır. Hasta bilgilendirme için değişik prognostik faktörler kullanılarak geliştirilen öngörü modelleri yararlı olmaktadır. UISS, Mayo, Leibovitch gibi bir çok nomogramlar var ise de halen bir tarama metodu bulunmamaktadır. Risk grubunda olan kimseler için belli zaman dilimleri içinde kullanılacak görüntüleme tekniklerinin erken tanıya yararlı olabileceği öne sürülmektedir.

ABSTRACT

Renal cell carcinoma is a very heterogeneous disease with widely varying prognosis. Prognosis of RCC is depending upon stage, Fuhrmann grade of tumor and patient's performance status. The size of tumor also very important. But unfortunately many renal masses remain asymptomatic and non palpable until the late stages of the disease. Currently, most RCCs are detected incidentally by the frequent use of imaging modalities for a variety of unrelated symptoms or disease. Therefore it is necessary to screen the population especially in risk groups (People with familial history, hereditary kidney disease, smokers, hypertensive and obese people etc.). There is increasing knowledge on prognostic factors of localized and metastatic RCC. Several predictive models have been developed by combining different prognostic features which are valuable tools for patient counseling. Although there are many nomograms, scores (UISS, Mayo, Leibovitch etc.) to predict the prognosis and survival rates, we do not have any screening tools. The proposal is that imaging techniques in some period of time may be useful for early diagnosis and inform the people especially in risk groups.

Renal hücreli karsinom (RHK) 2008 verilerine göre Avrupa'da 9. sıklıkla görülen bir tümördür (1). Son yıllarda insidanda hafif bir artış (%2) olmasına rağmen mortalite oranlarında bir stabilizasyon ve hatta azalma görülmektedir. Bu azalma 1980'lerden beri İskandinav ülkelerinde belirginleşirken, 1990'lardan sonra da Fransa, Almanya, Avusturya ve Hollanda'da da görülmektedir (2) (Tablo 1).

Erkeklerde kadınlara oranla 1.5/1 daha fazla görülmektedir. En sık 60-70 yaşlarda görülmekte olup bilinen riskler arasında sigara, obezite ve hipertansiyon gibi yaşam tarzını içeren faktörler sayılabilir (3-5). Sigara ve hipertansiyonla ilgili olarak doza bağımlı olduğundan bahsedilebilir. Birinci derece akrabalarda böbrek tümörü olması da riski artırmaktadır (6) Ayrıca von-Hippel Lindau, herediter papiller RHK, Birt-Huge-Dube sendromu, herediter leiomyomatosis, tuberokleroz ve yapısal kromozom 3 translokasyonu gibi herediter tümörler de söz konusudur (7). Bu konuda önerilen koruyucu faktörler sigarayı bırakmak ve obeziteden kaçınmaktır.

RHK oldukça heterojen ve kompleks bir hastalık olup prognozu çok farklılıklar göstermektedir. Bununla beraber birçok renal kitle hastalığı ileri evrelere ulaşmadıkça çoğunlukla semptomsuz ve üstelik fizik incelemede de non palpabldır. Son yıllarda birçok RHK olgusu hastalığa özgü semptomatoloji olmadığı halde ultrasonografi başta

olmak üzere sıklıkla kullanılan görüntüleme metotlarıyla rastlantısal olarak saptanmaktadır. Hastalığın mortalitesinde görülen azalmaya da bu sayede yapılan olası erken tanı ve gelişen tedavi yöntemlerine bağlamak mümkündür.

Flank ağrısı, hematüri, kitle palpe edilmesi ve paraneoplastik sendromlar yada kemik ağrısı, süreğen öksürük gibi metastazlara ait semptomlar, semptoma bağlı yapılan ileri incelemeler sonunda tanıya götürmektedir. Ancak bunları dışarıda bırakacak olursak hastalık çoğu kez asemptomatik olmakta ve başka nedenlerle yapılan görüntüleme metotlarıyla saptanmaktadır. Fizik inceleme tanıda çok sınırlı bir role sahiptir. Ancak yine de kitle palpe edilmesi, servikal lenfadenopati, ani gelişen varikosel ve bilateral alt ekstremitelerde ödem gelişmesi olası venöz tutulumu düşündürür. Laboratuvar verileri arasında serum kreatinini, C-reaktif protein, glomerular filtrasyon hızı, hemoglobin, eritrosit sedimentasyon hızı, alkalin fosfataz ve düzeltilmiş serum kalsiyum değerleri önem arz etmektedir. Ancak bunların hiçbirinin RHK için yapılacak tarama çalışmalarında kanıta dayalı bir destek henüz gösterilememiştir.

Hastalığı saptamakta ve yapının belirlenmesinde kullanılan en önemli radyolojik incelemeler ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntülemesidir. Gerçekten pek çok renal kitle yalnızca görüntüleme ile saptanabilmektedir.

Tablo 1. RHK Görülme Sıklığı (1998-2002)

Toplum	Erkek	Kadın
Kuzey Amerika		
ABD, SEER	4.7	2.2
Kanada	6.5	3.2
Asya		
Kore	2.8	1.2
Çin	2.9	1.5
Japonya	5.8	1.7
Avrupa		
İtalya	3.6	1.6
İspanya	4.7	2.3
İsveç	6.0	3.6
Hollanda	6.0	3.3
İngiltere	6.6	3.4
Almanya	9.7	4.4

Sayılar yılda 100.000'de olarak gösterilmiştir (14)

Görüntüleme yöntemleri aynı zamanda renal kitlelerin solid yada kistik tabiatını da aydınlanmakta kullanılmaktadır. Solid kitleler için en önemli malignite kriteri büyümedir (9). Abdominal ve torakal BT primer tümör yayılımı, karşı böbreğin morfolojisi ve metastaz değerlendirilmesi için kullanılır. Kistik lezyonlar için Bosniak sınıflaması önerilmektedir (10). Eğer BT yeterince fikir vermez ise MR renal kitle, lokal yayılım ve vena kaval trombus varlığı hakkında ek bilgi verebilmektedir. Tümör trombusu için Doppler USG yararlı bilgiler verir (9). Pozitron emisyon tomografisinin yeri henüz tartışmalı olup standart değerlendirme metodları arasında uluslar arası kılavuzlarda yerini alamamıştır (11).

Moleküler düzeyde yapılan çalışmalar göz önüne alınacak olursa, Karbonik anhidraz IX, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), hipoksi indükleyici faktör (HIF1 ve 2), Ki67, p534, fosfataz ve tensin homologları, E-kaderin ve CD44 üzerinde çok çalışılan moleküler belirleyicilerdir. Ancak literatür gözden geçirilecek olursa bu konuda yapılan çalışmaların bu moleküllerin prognozu belirlemek ve sağkalım üzerinde belirleyici rolleri ile ilgili yapılan çalışmalar olduğu görülecektir. Kaldı ki, bugüne kadar bu belirleyicilerden hiçbiri halen kullanılmakta olan prognostik sistemlerin öngörücü değerinden daha iyi değildir ve rutin pratikte kullanılmaları önerilmemektedir. Bunların tarama

“...böbrek tümörleri için kesinleşmiş bir tarama testi henüz bilinmemektedir.”

Tablo 2. Genetik yatkınlık (14)

Yolak	Gen	Etki	Çalışma sayısı	RHK riski ve genetik birliktelik
Ksenobiyotik metabolizma	GSTM1	-	7	Pestisid karşılaşılması ile önemli beraberlik
Ksenobiyotik metabolizma	GSTT1	-	6	Pestisid karşılaşılması ile önemli beraberlik
Ksenobiyotik metabolizma	NAT2	-	3	Sigara ile birlikte
Vit. D reseptör yolağı	VDR	Artmış risk	3	RPL polimorfizmi
Lipid peroksidasyonu	APOE-C1	Artmış risk	2	

Tablo 3. RHK için risk faktörleri (14)

Risk Faktörü	RHK ile birliktelik	Yorum
İspatlanmış		
Sigara	Pozitif	Yıllık paket sayısı ile korele, Sigarayı bırakmak riski azaltıyor
Obezite	Pozitif	Vücut kitle indeksi ile korele, Zayıflamanın riski azalttığı şüpheli
Hipertansiyon	Pozitif	Kan basıncının yüksekliği ile korele, HT kontrolü riski azaltıyor
Ailesel kanser sendromları	Pozitif	Hereditör ailesel hastalıklar ile korele
Şüpheli		
Diabet	Pozitif	Obezite ve hipertansiyonla ilişkisiz olarak
Son dönem böbrek hastalığı	Pozitif	Risk artıyor
Doğum sayısı	Pozitif	Doğum sayısı arttıkça risk artıyor, ilk doğumdaki yaş ile ilişki?
Fizik aktivite	Değişken	Aktivite düzeyi ile ilişki
Alkol kullanımı	Değişken	Doza bağımlı
Genetik yatkınlık	Pozitif	RHK aile öyküsü ile yakın ilişki

testi olarak kullanılıp kullanılmayacağı da muhtemelen bu moleküllerin prognoz üzerinde belirleyici oldukları A düzeyinde kanıtlandıktan sonra değerlendirilecek yada bu konuda ayrıca ileriye dönük, rastgele ve çok denekli çalışmalara ihtiyaç olacaktır.

Buradan hareketle, böbrek tümörleri için kesinleşmiş bir tarama testi henüz bilinmemektedir.

RHK yetişkin böbrek kitlelerinin %90'ından fazlasını oluşturmaktadır (Tablo 2). Kadınlarda toplam sağkalım daha fazla olmakla birlikte 5-yıllık sağkalım kadınlar için % 69 ve erkekler için %65 olarak bildirilmektedir. Bununla beraber kansere özgü sağkalım oranları %81 ve %78'dir. Böbrek tümörlü bir hastanın mortalite oranı ABD'de 6.5/100,000 in 2002 Avrupa'da ise erkeklerde 200-2004 arasında 4.1/100,000 (2,12). Ancak bu sağkalım ve mortalite oranları tümörün evresi, Fuhrman derecesi ve hastanın performansına göre oldukça değişiklik göstermekte ve bu parametrelerde artış

ve performansta düşme sağkalım oranlarını azaltırken mortaliteyi de artırmaktadır. Ayrıca küçük renal kitlelerin rastlantısal olarak yakalanması son yıllarda oldukça popülarite kazanan böbrek koruyucu ve daha az

“Öncelikle genetik yatkınlık ve ailesel formlar en fazla dikkate alınmalı ve bu tip kişiler belli sürelerle görüntüleme yöntemleriyle izlenmelidir. Sigara içiminin azaltılması, obeziteden kaçınılması ve hipertansiyonun kontrolü önleyici stratejiler arsında sayılmalıdır.”

invaziv yöntemlerin ortaya çıkışı morbiditesi düşük ve sağkalım oranları yüksek hasta serilerinin yayınlanmasına olanak sağlamıştır (13, 14). Şurası da unutulmamalıdır ki hastaların %30'ü ilk tanı aldığı anda metastatik olarak karşımıza gelmektedir (15). Böylelikle RHK'nın bu derece malign seyirli ve öldürücü bir kanser olması yanında daha küçük boyutlarda iken fark edilip tedavi edilebilirliği tarama testlerini önemli kılmaktadır.

Ayrıca önemle üzerinde durulması gereken konu risk faktörlerinin yeterince ayrıntılı olarak bilinmesi ve topluma bununla ilgili bilgilendirme yapılmasıdır (Tablo 3). Öncelikle genetik yatkınlık ve ailesel formlar en fazla dikkate alınmalı ve bu tip kişiler belli sürelerle görüntüleme yöntemleriyle izlenmelidir. Sigara içiminin azaltılması, obeziteden kaçınılması ve hipertansiyonun kontrolü önleyici stratejiler arsında sayılmalıdır. Ancak tarama testleri için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Rutin yapılacak USG tetkiki raslantısal olarak renal kitlelerin saptanmasında yararlı olabilecek gibi görünmektedir. USG'nin kolay yapılabilirliği, invazif olmayışı ve maliyetinin düşük olması avantajlı olmakla birlikte duyarlılık ve özgüllük değerleri, çok fazla yapının deneyimine bağlı olması gibi dezavantajlarından da söz etmek gereklidir.

Kaynaklar

1. Ferlay J, Parkin , Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010; 46:765-81.
2. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1331-1334
3. Levi F, Ferlay J, Galeone C et al The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int* 2008;101:949-58.
4. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP et al. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer* 2005;114:101-108.
5. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective investigation into Cancer and Nutrition *Int J Cancer* 2006;118:728-38.
6. Weikert S, Boeing H, Pischon T et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol* 2008;167:438-46.
7. Clague J, Lin J, Cassidy A et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: result from case-control study and systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:801-7.
8. Sanz-Ortega J, Olivier C, Perez Segura P et al. Hereditary renal cancer. *Actas Urol Esp* 2009; 33:127-33.
9. Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N et al. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2003;44:226-96.
10. Israel GM, Bosniak MA. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics*. 2008;28:1325-38.
11. Warren KS, McFarlen J. Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU Int* 2005;95:939-42.
12. Park JW, Jo MK, Lee HM. Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2009; 103:615-9.
13. Sudarshan S, Linehan WM. Genetic basis of cancer of the kidney. *Semin Oncol* 2006; 33:554-551.
14. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC et al. EAU Guidelines on renal cell carcinoma: The 2010 Update. *Eur Urol* 2010; 58:398-406.
15. Chow W, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nature Reviews Urology*. 2010; 7:245-257.
16. Volpe A, Patard JJ. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2010; 28:319-327.