

Nefrektomi sonrası metastazlarda gerileme. Şehir efsanesi mi gerçek mi?

Dr. Özcan Kılıç, Dr. Serdar Gökaş

Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Konya

ÖZET

Renal hücreli kanser (RHK) yükselen insidansı ile dünya genelindeki yeni kanser vakalarının %3'ünü oluşturur. Tanı anında RHK'ların yaklaşık %20-30'u metastatiktir. Metastatik RHK'nın spontan regresyonu ile ilgili ilk vaka Bumpus tarafından 1928'de bildirilmiştir. Bu tarihten itibaren bu nadir durumla ilgili olarak birçok vaka takdimi ve vaka serileri bildirilmiştir. Bu durumun sıklığı yaklaşık olarak %1'den azdır. Metastazların spontan regresyonu önceden tahmin edilebilecek bir durum değildir ve bu durum, diğer ilave tedavileri bir tarafa bırakarak nefrektomi için bir endikasyon olarak görülmemelidir.

ABSTRACT

Renal cell carcinoma (RCC) accounts for 3% of all new cancer cases worldwide with a rising incidence. Approximately 20%-30% of patients with RCC present with metastatic disease. The first reported case of spontaneous regression of metastatic RCC was published in 1928 by Bumpus. Since then, multiple case reports and small series have highlighted this rare phenomenon. The frequency of this phenomenon is estimated to be <1%. Spontaneous regression of metastases is unpredictable event and is not considered an indication for nephrectomy outside the setting of further adjuvant therapies.

Yetişkinlerdeki malign tümörlerin yaklaşık %3'ünü renal hücreli kanser (RHK) oluşturmaktadır (1). Özellikle son yıllarda görüntüleme yöntemlerinin rutin olarak kullanımı nedeni ile insidental olarak tespit edilen asemptomatik, küçük hacimli lokalize böbrek tümörlerinin sayısında belirgin artış saptanmıştır. Buna paralel olarak büyük boyutlu, ileri evre tümörlerde ve hastalığa bağlı mortalitede de artış söz konusudur (2). Tanı anında böbrek tümörlerinin %25-30'u metastatik hastalık halindedir (3). Böbrek kanserleri vücuttaki hemen hemen bütün organlara metastaz yapabilmektedir. En sık metastaz yaptığı organlar ise; akciğer (metastazların %75'i) (4), karaciğer, kemikler, adrenaller, lenf nodları, beyin ve deridir. Literatürde pankreas, tiroit, mesane ve plevra gibi nadir metastaz alanları da bildirilmiştir (5,6).

RHK'de primer tedavi cerrahidir. Metastatik RHK (mRHK) olgularında da cerrahi tedavi önemli bir yer tutmaktadır, bunun önemli bir nedeni RHK'nın standart kemoterapi ve radyoterapiye dirençli olmasıdır. mRHK'da ortalama sağkalım 6-10 ay arasında değişmekte olup, 2 yıllık sağkalım olasılığı %10-20 civarındadır (3). Son yıllarda bu durumdaki seçilmiş hastalarda sistemik tedavinin bir parçası olarak sitoredüktif nefrektomi yapılması önerilmektedir. mRHK'da nefrektomi sonrası metastazlarda spontan gerileme görülebilmektedir. Ayrıca bu hastalarda nefrektomi yapılması böbrekteki kitleye bağlı ağrıyı azaltabilmekte, persistan hematürinin ve eritrositozun tedavisinde etkili olmakta, kontrol edilemeyen hiperkalsemi ve hipertansiyonun kontrolünü sağlayarak yaşam kalitesinde artış yaratabilmektedir (7).

Metastatik hastalıkta nefrektomi sonrası metastatik odakların kendiliğinden geriliyor olmasının gözlenmesi, bu hastalığın tedavisinde immünoterapiyi gündeme getirmiştir. RHK immünojenik bir tümördür. Karbonik anhidraz (CA IX) başta olmak üzere birçok tümör antijenleri oluşturur. İmmünojenik disfonksiyona yol açarak hastanın

“Kanserlerin spontan gerilemesi ile ilgili olarak Challis ve Stam 1900 ile 1987 arasındaki literatürü incelemişler ve histolojik tanı olarak RHK'nın listenin başında yer alan tümörlerden biri olduğunu belirtmişlerdir (11).”

doğal immünesini değiştirir veya baskılar. Primer tümör, hastanın savunma mekanizmasının anti-tümör etkisini baskılayabilmektedir. Primer tümörün immün baskılayıcı etkisi ile dolaşımdaki makrofaj, lenfosit ve immün globülinler metastatik alanlardan uzak tutulur (6). RHK yüksek miktarda proinflamatuvar ve IL-8, IL-6, IL-10, TNF ve TGFb-1 gibi T hücre inhibitörleri üreterek immün cevabı baskılar (7). Primer tümörde de immünoterapiye yanıtı yoktur. Bundan dolayı tümör yükünün ortadan kaldırılması hastanın immün cevabını artırır. Ancak immünoterapiye de yanıt oranları en çok %30 civarındadır (10).

Kanserlerin spontan gerilemesi ile ilgili olarak Challis ve Stam 1900 ile 1987 arasındaki literatürü incelemişler ve histolojik tanı olarak RHK'nın listenin başında yer alan tümörlerden biri olduğunu belirtmişlerdir (11). mRHK'in spontan gerilemesi ilk olarak 1928 yılında Bumpus (12) tarafından bildirilmiştir. Bu tarihten itibaren birçok vaka takdimi ve küçük hasta serilerinde bu nadir durum rapor edilmiştir. Ancak serilerin bir kısmında metastazların histolojik olarak tanısı konulmamıştır (13). RHK'in kendinden gerileyebileceği bilinmekle birlikte bu durum nadirdir ve ancak hastaların yaklaşık %1'inden azında

“RHK metastazlarının spontan regresyonunun nadiren görülmesi ve bildirilen vakaların klinik durumlarının heterojenitesinden dolayı patofizyolojik mekanizmasını anlamak veya hangi hastalarda olabileceğini önceden belirlemek mümkün değildir.”

görüldüğü bildirilmektedir (14). Birçok vakada tümör gerilemesi başta primer tümörün cerrahi olarak çıkarılması olmak üzere radyoterapi, embolizasyon ve radyofrekans ablasyon tedavisi sonrasında da izlenmiştir (15,16). mRHK’de nefrektomi sonrasında metastatik odaklarda %0.8 ile 4.4 oranında gerileme oluşmaktadır (17). Tam regresyonun, parsiyel regresyona göre oldukça az olduğu belirtilmektedir. Tümörün regresyon süresi değişkendir ve bu süreçte rekürrensler de görülebilir (18). Metastatik hastalık, birçok vakada tekrar edebilir ve primer tümörün çıkarılmasından 20 yıl sonra dahi metastatik hastalık bildirilmiştir (15).

RHK metastazlarının spontan regresyonunun nadiren görülmesi ve bildirilen vakaların klinik durumlarının heterojenitesinden dolayı patofizyolojik mekanizmasını anlamak veya hangi hastalarda olabileceğini önceden belirlemek mümkün değildir. Her ne kadar tek bir mekanizma ile bu durum

olarak anlatılamasa da, üzerinde durulan hipotezler; primer tümörün çıkarılmasıyla tümör tarafından salgılanan prometastatik veya büyüme faktörlerinin ve/veya tümör sonucu artmış apoptozisin ortadan kaldırılmasına bağlı olabilir (13). Birçok hastadaki spontan gerilemede immünolojik faktörlerin rolü hemen hemen kesindir ve muhtemelen tümör kitlesinin çıkarılması immün sistemi uyararak rezidüel hastalığı kontrol altına alır. Diğer teoriler hormonal değişiklikler, interferon ve interlekin-2 gibi sitokinlerle anjiogenez inhibisyonu yoluyla kan akımında değişiklikler ve travmayı içerir (19). RCC’li hastaların serumlarında araştırmacılar bFGF (basit fibroblast büyüme faktörü) ve vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) izole etmişlerdir. Operasyon sonrası primer tümörün çıkarılması sonucu metastazların spontan regresyonu serumda bu büyüme faktörlerinin (veya başkaları da) ani düşüşü nedeni ile olabilmektedir (15).

Rapor edilen hastalara bakıldığında regresyon; beyin, kemik, karaciğerdeki metastazlarda görülmekle birlikte en yüksek insidans akciğerlerde (15,18). Bu durum akciğerlerin makrofaj, lenfosit ve immünglobülinler açısından zengin olmasından kaynaklanabilir. Freed ve arkadaşları 1977 yılında literatürü gözden geçirmişler ve 48’i literatür 3’ü kendi vakaları olmak üzere toplamda 51 mRHK’de spontan gerileme bildirmişlerdir. Bu vakaların çoğunda sadece pulmoner metastazlar mevcuttur (20). Bundan daha yakın tarihli Ulusal Kanser Enstitüsünün (NCI) serisinde sitoredüktif cerrahi sonrasında 91 hastanın 4’ünde (%4.4) akciğer metastazlarında tam gerileme gözlenmiş, ve ortalama regresyonda kalma süresi 24.3 ay olarak belirtilmiştir. İki hastada bu süre fazla devam etmiştir. Ancak bu çalışmada bu lezyonların

“... bu fenomen günümüzde diğer tedavi yaklaşımları eklenmeksizin tek başına cerrahi tedavi için bir endikasyon oluşturmamaktadır.”

biyopsi ile metastaz olup olmadıkları kanıtlanmamıştır (17). Daha az sıklıkta metastaz görülen bölgelerde de regresyon varlığı bildirilmektedir. Bunlardan birisi görme problemleri nedeni ile başvuran 48 yaşındaki bayan hastada koroidal tümör tespit edilmiş, yapılan incelemede sol böbrekte büyük bir kitle ve akciğerlerde çok sayıda metastazlar tespit edilmiştir. Nefrektomiden 6 hafta sonra herhangi bir tedaviye başlanmadan yapılan değerlendirmede göz bulgularında klinik ve radyolojik düzelleme tespit edilmiş ve kontrol tomografide akciğerlerdeki lezyonlarda parsiyel remisyon gözlenmiştir ve sonrasında hastaya IL-2 tedavisi başlandığı belirtilmektedir (21). Thoroddsen ve arkadaşları da nefrektomi sonrasında 4. ayda hiçbir ek tedavi vermeden plevral lezyonun spontan gerilediğini ve teşhisten sonraki 9 yıllık takip de dahi rekürren bir hastalık olmadığını bildirmişlerdir (6).

mRHK’da metastazların spontan regresyonu nadir ortaya çıkan bir durumdur ve hangi olgularda regresyon gelişeceği önceden tahmin edilememektedir. Bu nedenle, bu fenomen günümüzde diğer tedavi yaklaşımları eklenmeksizin tek başına cerrahi tedavi için bir endikasyon oluşturmamaktadır.

Kaynaklar

1. Culp SH, Tannir NM, Abel EJ, Margulis V, Tamboli P, Matin SF, Wood CG. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? Cancer 2010. 116 (4): 3378-88.
2. Hock LM. Increasing incidence of all stages of kidney cancer in the last decades in the United States: an analysis of surveillance, epidemiology and end results program data. J Urol. 2002; 167(1): 57-60.
3. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Figlin RA, Belldegrun AS. Renal cell carcinoma 2005: new frontier in staging prognostication and targeted molecular therapy. J Urol 2005. 173(6): 1853-62.
4. Maldazys JD, deKernion JB. Prognostic factors in metastatic renal carcinoma. J Urol 1986. 136(2): 376-9.
5. Ruutu M, Bono P, Taari K. Resection of renal cell cancer metastases: where do we stand in 2008? Eur Urol Supp 2008; 7(5): 436-42.
6. Thoroddsen A, Gudbjartson T, Geirsson G, Agnarsson BA, Magnusson K. Spontaneous regression of pleural metastases after nephrectomy for renal cell cancer. Scand J Urol Nephrol. 2002, 36(5): 396-8.
7. Walther MM, Patel B, Choyke PL, Lubensky IA, Vocke CD, Harris C, Venzon D, Burtis WJ, Linehan WM. Hypercalcemia in patient with metastatic renal cell carcinoma: effect of nephrectomy and metabolic evaluation. J Urol. 1997; 158(3): 733-9.
8. Rosenberg SA, Yang JC, White DE, Steinberg SM. Durability of complete response in patient with metastatic cancer treatment with high-dose interleukin-2: identification of the mediated response. Ann Surg 1998. 228(3): 307-19.
9. Flanigan RC, Orris BG. Management of metastatic renal cell cancer. Role of surgery, Genitourinary oncology. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WL, editors, 3rd ed. Lippincott, Williams and Wilkinson; 2006.
10. Canda AE, Kirkali Z. Current management of renal cell carcinoma targeted therapy. Urol J, 2006; 3(1):1-14.
11. Challis GB, Stam HJ. The spontaneous regression of cancer. Acta Oncologica 1990. 29(5): 545-50.
12. Bumpus HC Jr: The apparent disappearance of pulmonary metastasis in a case of hypernefroma following nephrectomy. J Urol 1928. 20: 185.
13. Nakajima T, Suzuki M, Ando S, Lida T, Araki A, Fujisawa T, Kimura H. Spontaneous regression of bone metastasis from renal cell carcinoma; a case report. BMC Cancer 2006; 6:11.

14. Snow RM, Schellhammer PF: Spontaneous regression of metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 1982. 20(2): 177-81.
15. Lokich J: Spontaneous regression of metastatic renal cancer. Case report and literatür review. *Am J Clin Oncol* 1997. 20(4): 416-8.
16. Sanchez-Ortiz RF, Tannir N, Ahrar K, Wood GC. Spontaneous regression of pulmonary metastases from renal cell carcinoma after radiofrequency ablation of the primary tumor: an in situ tumor vaccine? *J Urol* 2003. 170(1): 178-9.
17. Marcus SG, Choyke PL, Rieter R, Jaffe GS, Alexander RB, Linehan WM, Rosenberg SA, Walther MM. Regression of metastatic renal cell cancer after cytoreductive nephrectomy. *J Urol* 1993. 150 (2Pt1): 463-6.
18. Fairlamb DJ: Spontaneous regression of metastases of renal cancer: A report of two cases including the first recorded regression following irradiation of a dominant metastasis and review of the world literature. *Cancer* 1981 Apr 15. 47 (8): 2102-6.
19. Papac RJ: Spontaneous regression of cancer. *Cancer Treat Rev* 1996. 22 (6): 395-423.
20. Freed SZ, Halperin JP, Gordon M. Idiopathic regression of metastases from renal cell carcinoma. *J Urol* 1977. 118(4): 538-42.
21. Hammad AM, Paris GR, van Heuven WA, Thompson IM, Fitzsimmons TD. Spontaneous regression of choroidal metastasis from renal cell carcinoma *Am J Ophthalmol* 2003. 135(6): 911-3.