

Tümör boyutu küçük renal cell karsinomaların metastatik hastalık riskini ya da prognozunu belirlemez

Dr. Sinan Başay, Dr. Cemil Uygur

S.B. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Tumor size does not predict risk of metastatic disease or prognosis of small renal cell carcinomas

Tobias Klatter, Jean-Jacques Patard, Michela de Martino, Karim Bensalah, Gregory Verhoest, Alexandre de la Taille, Clément-Claude Abbou, Ernst Peter Allhoff, Giuseppe Carrieri, Stephen B. Riggs, Fairouz F. Kabbavar, Arie S. Beldegrun, Allan J. Pantuck

¹Departments of Urology, David Geffen School of Medicine, University of California-Los Angeles, Los Angeles, California, ²Departments of Medicine, David Geffen School of Medicine, University of California-Los Angeles, Los Angeles, California, ³Service d'Urologie, Centre Hospitalier Universitaire Pontchaillou, Rennes, France ⁴Service d'Urologie, Centre Hospitalier Universitaire Henri Mondor, Créteil, France, ⁵Urologische Universitätsklinik, Universität Magdeburg, Germany, ⁶Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Divisione di Urologia e Centro Trapianti, Università di Foggia, Italy

The Journal of Urology. Volume 179(5), May 2008, p 1719–1726.

ABSTRACT

Purpose: We characterized the clinicopathological features and the prognosis of small solid renal tumors defined as tumors 4 cm or smaller.

Materials and Methods: We identified 1,208 patients who were treated with nephrectomy at 5 international academic centers for small solid renal tumors. Clinicopathological parameters and outcome data were collected for each patient and analyzed.

Results: Of the tumors 88% were renal cell carcinoma and 12% were benign. Of those with renal cell carcinoma 995 (93%) were localized (N0M0) and 72 (7%) presented with metastatic disease. Tumor size did not predict synchronous metastatic disease. The incidence of metastatic disease in the tumor size ranges 0.1 to 1.0, 1.1 to 2.0, 2.1 to 3.0 and 3.1 to 4.0 cm was 7%, 6%, 5% and 8%, respectively ($p = 0.322$). Survival rates were excellent. The majority of patients who died of renal cell carcinoma (54%) presented with synchronous metastatic disease, but 3% of patients with localized disease also died of renal cell carcinoma. In patients with localized disease there was a 7% chance of recurrence post nephrectomy at 5 years. Progression-free survival (28 months) was better than for patients with metastatic disease having a primary tumor greater than 4 cm (8 months). Tumor size was not retained as an independent prognostic factor of survival in multivariate analyses. The University of California Integrated Staging System and the Karakiewicz nomogram were the best predictors of cancer specific survival for all renal cell carcinoma stages (c-index 0.87).

Conclusions: More than 85% of small solid renal tumors are renal cell carcinoma. The majority of localized small renal tumors can be cured with existing surgical approaches. However, there is a small but not insignificant risk of synchronous and metachronous metastatic disease and cancer associated death. Patients considering experimental therapies such as ablation and surveillance should be aware of this. Tumor size alone is not sufficient to distinguish renal cell carcinoma with benign behavior from aggressive small renal cell carcinoma. Survival of patients with small metastatic renal cell carcinoma is better than expected. The biology of these unique tumors should be further studied.

ÖZET

Amaç: 4 cm ya da daha küçük olup, küçük solid böbrek tümörleri olarak tanımlanan tümörlerin kliniko-patolojik özelliklerini ve prognozunu tanımladık.

Materyal ve Metotlar: Beş uluslararası akademik merkezde küçük solid böbrek tümörü nedeni ile nefrektomi yapılan 1208 hastayı saptadık. Her hasta için kliniko-patolojik parametreler ve sonuç bilgileri toplandı ve analiz edildi.

Bulgular: Tümörlerin %88 i renal hücreli karsinoma, %12 si benign idi. Renal cell karsinomalı 995 (%93) hasta lokalize (N0M0), 72 si (%7) metastatikti. Tümör boyutu eşzamanlı metastatik hastalığı öngörmüyordu. Sırasıyla tümör boyutlarına göre metastatik hastalık insidansı 0.1-1.0 cm için %7, 1.1-2 cm için %6, 2.1-3 cm için %5, ve 3.1-4 cm için %8 idi ($p=0.322$). Sağkalım oranları mükemmeldi. Renal hücreli karsinomdan ölenlerin çoğu (%54) eşzamanlı metastatik hastalığı olanlardı, lokalize hastaların %3 ü renal hücreli karsinomadan öldüler. Lokalize hastalıklı hastaların nefrektomi sonrası 5 yıllık takibinde %7 si rekürrens gösterdi. Progresyonsuz sağkalım (28 ay), 4 cm den büyük tümörlü metastatik hastalıklılara göre (8 ay) daha iyiydi. Multivariate analizlerde, tümör boyutu sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olarak değerlendirilmedi. California Üniversitesi İntegre Evreleme Sistemi (UISS) ve Karakiewicz nomogramı tüm renal hücreli karsinoma evrelerinde kanser spesifik sağkalım için en iyi öngörü araçlarıydı (c-index 0.87).

Tartışma: Solid böbrek tümörlerinin %85 den fazlası renal hücreli karsinomadır. Küçük böbrek tümörlerinin çoğu mevcut cerrahi yaklaşımlarla tedavi edilebilir. Ancak, kansere bağlı ölüm ve eşzamanlı ve başkazanlı metastatik hastalık için küçük ama anlamsız olmayan bir risk de vardır. Ablasyon tedavisi ve izlem gibi deneysel tedavileri düşünen hastalar bunun farkında olmalıydılar. Tek başına tümör boyutu benign davranışlı renal hücreli karsinomu agresif davranışlı renal hücreli karsinomadan ayırt etmek için yeterli değildir. Küçük, metastatik renal hücreli karsinomalı hastaların sağkalımı beklenenden daha iyidir. Bu benzersiz tümörlerin biyolojisi daha çok çalışılmalıdır.

Hastalar ve metotlar

Hasta popülasyonu

Créteil, Fransa; Rennes, Fransa; Magdeburg, Almanya; Foggia, İtalya; ve Los Angeles, California'daki beş uluslararası akademik ürolojik merkezde 1989 dan 2006 ya kadar, tek taraflı, sporadik, küçük böbrek tümörü tanısı almış 1208 hasta retrospektif irdelendi. Çalışma her kurumun kendi etik kurulu tarafından onandı.

Hasta kayıtları gözden geçirildi ve kliniko-patolojik bilgiler kaydedildi. Bilgiler yaş, cinsiyet, semptomlar, ECOG PS, 2002 tanımlamasına göre T, N ve M evresi, Fuhrman derecelendirmesi ve histolojik tipine göre ayrıldı. Patolojik inceleme her kurumda bir patolog tarafından değerlendirildi. Böbrek tümörünün tipi WHO kriterlerine göre tanımlandı. Pratik amaçlarla benign ve malign böbrek tümörlerini ayırdık. Benign tümörler onkositoma, anjiomyolipoma, atipik kist ve diğerleri olarak sınıflandırıldı. Bu serideki malign böbrek tümörlerinin tümü RCC idi ve şeffaf hücreli, papiller, kromofob, toplayıcı kanal ve sınıflanamayan alt sınıflarına ayrıldı.

Tüm hastalara cerrahi uygulandı. 884 (%69) hastaya radikal nefrektomi, 374 (%31) hastaya ise nefron koruyucu cerrahi uygulandı. Tüm hastalarda cerrahi sınır negatifti. Postoperatif adjuvan tedavi uygulanmadı. Nefrektomiye takiben metastatik hastalığı olanlara immünoterapi uygulandı. Postoperatif izlem her kurumun kendi kurallarına göre uygulandı. Ortalama takip süresi 3.1 yıldır (0.1-18.0).

Bu çalışmanın sınırları genel sağkalım, kansere özgü sağkalım, rekürrensiz sağkalım, progresyonsuz sağkalım olup hepsi cerrahi tarihinden ölüm tarihine kadar, RCC den ölüm, lokalize hastalıkta hastalık rekürrensi ve metastatik hastalıkta hastalık progresyonu olarak sırayla hesaplandı.

Bulgular

1208 hastanın 742 si erkek (%61) ve 466 sı (%39) kadındı. Tanı anındaki ortalama yaş 61 idi (medyan 62, aralık 17-89). Hastaların %80 inde ECOG PS 0 saptandı. Hastaların 931 i (%77) tanı anında asemptomatikti ve hastalık rastlantısal olarak bulunmuştu, 251 (%21) i lokal semptomlara, 21 (%2) i tümöre bağlı sistemik semptomlara sahipti.

Toplam 1067 (%88) hasta RCC olup, bunların 995 (%93) inin metastatik hastalığı yoktu, 72 (%7) si lenf nodu ve/veya uzak metastaz sahibiydi. Uzak metastatik hastalık hastaların %56 sında biyopsi ile doğrulandı.

En sık histolojik alt sınıf şeffaf hücre (RCC ların %81 i, küçük böbrek tümörlerinin %72 si), papiller (%14, %13) ve kromofob (%5, %4) idi.

Tablo 1. Hasta ve tümör karakteristikleri

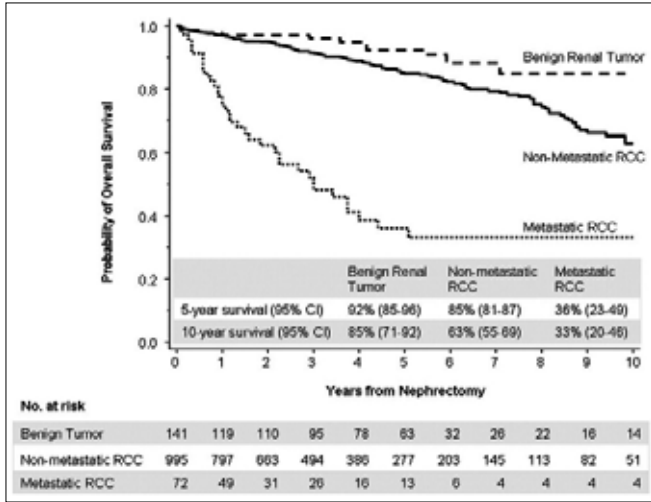
	Benign Tümör		Lokalize RCC		Metastatik RCC		Toplam	
Hasta sayısı	141		995		72			
Ort hst yaşı (SD)	60.3	(14.7)	61.3	(11.9)	60.6	(11.3)	61.2	(12.3)
Cinsiyet %								
Kadın	65	(46)	380	(38)	21	(29)	466	(39)
Erkek	76	(54)	615	(62)	51	(71)	742	(61)
ECOG PS (%)								
0	127	(90)	806	(81)	33	(46)	966	(80)
1 ya da fazla	14	(10)	189	(19)	39	(54)	242	(20)
Durum (%)								
Rastlantısal	118	(84)	782	(79)	31	(43)	931	(77)
Lokal	21	(15)	201	(20)	34	(47)	256	(21)
Sistemik	2	(1)	12	(1)	7	(10)	21	(2)
Ort tm boyutu (SD)	2.7	(0.8)	2.9	(0.8)	3.1	(0.9)	2.9	(0.9)
Tm ölçümü (%)								
0.1-1.0	5	(3)	26	(3)	2	(3)	33	(3)
1.1-2.0	32	(23)	177	(18)	12	(17)	221	(18)
2.1-3.0	65	(46)	372	(37)	20	(28)	457	(38)
3.1-4.0	39	(28)	420	(42)	38	(53)	497	(41)
Benign tm tipi (%)								
Onkositoma	75	(53)						
Anjiomyolipoma	33	(23)						
Kompleks kist	16	(11)						
Diğer	17	(12)						
RCC tipi (%)								
Şeffaf hücreli			802	(81)	62	(86)	864	(81)
Papiller			145	(15)	7	(10)	152	(14)
Kromofob			48	(5)	1	(1)	49	(5)
Toplayıcı kanal			0	(0)	1	(1)	1	(1 den az)
Sınıflanamaz			0	(0)	1	(1)	1	(1 den az)
T evresi (%)								
T1a			895	(90)	44	(61)	939	(88)
T3a			83	(8)	23	(32)	106	(10)
T3b			17	(2)	5	(7)	22	(2)
N/M evresi (%)								
Nx veya N0/M0			995	(100)	0	(0)	995	(93)
N+/M0			0	(0)	8	(11)	8	(1den az)
N+/M1			0	(0)	8	(11)	8	(1 den az)
N0/M1			0	(0)	56	(78)	56	(5)
Fuhrman Derecesi								
G1			281	(28)	7	(10)	288	(27)
G2			554	(56)	36	(50)	590	(55)
G3-G4			160	(16)	29	(40)	189	(18)

Benign tümörü olan 141 hastada (%12), en sık onkositoma (benign tümörlerin %53 ü, küçük solid renal tümörlerin %6 sı), anjiomyolipoma (%23, %3), kompleks kistler (%11, %1), ve diğer antiteler (%12, %1) görüldü. Hasta ve tümör karakteristikleri tablo 1 de özetlenmiştir.

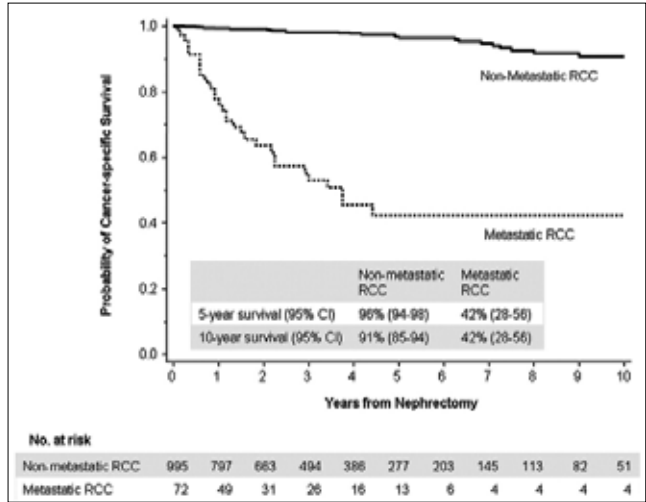
Klinikopatolojik özellikler

Benign Renal Tümör vs. RCC. Tümör boyutu benign tümörlerde istatistiksel olarak

anlamli, klinik olarak anlamsız şekilde RCC dan küçüktü (ortalama±SD, 2.7 ± 0.8 cm vs. 2.9 ± 0.9 cm, p=0.004). RCC un tümör boyutu oranları olan 0.1 - 1.0, 1.1 - 2.0, 2.1 - 3.0 cm ye göre frekansları (%85, %86, %86, p=987) olup, 3.1-4 cm olan tümörlerde anlamlı olarak artıyordu (%92, p=0.001). Benign tümörlü hastalar anlamlı olarak daha yüksek ECOG PS na (ECOG PS %0.90 vs. %79, p=0.001) sahiplerdi ve bu durum büyük olasılıkla rastlantısal tümörlerde de böyleydi (%84



Şekil 1. Genel sağkalım ve %95 CI için Kaplan-Meier tahmini. Benign tümörlü hastalar lokalize RCClu hastalardan daha iyi sağkalıma sahiptirler (p=0.008).



Şekil 2. Kanser spesifik sağkalım için Kaplan-Meier sağkalım öngörüsü, lokalize (N0M0) ve metastatik (N+M0 ya da M1) hastalıklı RCC hastalarında %95 lik CI. Riskteki hastalar gösterilmiştir.

vs %76, p=0.047). Ayrıca, benign tümörler kadınlarda daha fazlaydı (%46 vs. %38), bununla beraber bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı büyüklüğe ulaşmıyordu (p=0.051). Yaşlar arasında farklılık saptanmadı. (60.3 ± 14.7 yıl vs. 61.3 ± 11.9 yıl, p=0.436).

Benign tümörlü hastalar ile lokalize RCC hastaları (995) karşılaştırıldığında aynı klinikopatolojik özellikler saptandı. Benign tümörlü hastalar daha küçük tümör boyutuna sahipken (2.7 ± 0.8 cm vs. 2.9 ± 0.8 cm p=0.03), RCC da tümör boyutunun 1 cm artması (risk oranı 1.34, %95 CI 1.10-1.65), %34 lük bir risk artışı getiriyordu. ECOG PS 0 benign tümörlerde daha fazlayken (%90 vs. %81, p=0.009) rastlantısal tümörlerin ya da yaş frekansında fark tespit edilmedi (%46 vs. %38, p=0.072). Yine, benign lezyonlu hastalarda kadınların yüzdesi, RCC a göre daha yüksekti (%46 vs. %38, p=0.072).

Lokalize (N0M0) vs metastatik RCC. Tanı sırasında metastatik hastalık bulgusu olmayan toplam 995 (%93) RCC lu hasta mevcuttken, 72 (%7) hasta metastatik hastalıklıydı ve bunlardan da 56 sı N0M1, 8 i N+M0, ve 8 i de N+M1 hastalığına sahipti. RCC lu hastalarda metastatik hastalık ile ilgili faktörler; ECOG PS 1 ya da daha fazla (metastatik vs. lokalize, %54 vs. %19, p<0.001), semptomları olanlar (%57 vs. %21, p<0.001), daha yüksek T evresi (metastatik hastalık insidansı, pT1a %5, pT3a %22, pT3b %23, p<0.001), daha yüksek tümör dereceleri (p<0.001) ve histolojik tip (p<0.001) şeklindeydi. Metastatik hastalıklı hastalarda şeffah hücreli RCC insidansı daha yüksekken (%86 vs %81), papiller RCC (%10 vs. %15) ve kromofob RCC da (%1 vs. %5) bu oran daha düşüktü.

Tümör boyutu lokalize ve metastatik hastalar arasında fark göstermiyordu (2.9 ± 0.8 cm vs 3.1 ± 0.9 cm, p=0.096, risk oranı 1.29 [0.96-1.73]). Tümör boyutuna göre metasta-

tik hastalık insidansı sırasıyla 0.1 - 1.0 cm için (%7), 1.1 - 2.0 cm için (%6), 2.1 - 3.0 cm için (%5), 3.1 - 4.0 cm için (%8) olup, p=0.322 idi. Metastatik hastalığıdaki tümör boyutları 0.6 - 4.0 cm arasında değişiyordu.

Prognoz

189 ölümün analizinde (%16) RCC dan ölümlerin sayısı 61 di (%32). RCC dan ölen 61 hastanın 33ü (%54) eşzamanlı metastatik hastalıklı hastalar olup, 28 (%46) hasta ise N0M0 hastalıklıydı ve tekrarlayan RCC dan öldüler. Bu 28 hasta lokalize RCC için cerrahiye giden hastaların yalnızca %3 ünü oluşturuyordu.

Genel sağkalım

5 ve 10 yıllık genel sağkalım oranları (%95 CI) tüm topluluk için, sırasıyla %83 (80-85) ve %64 (57-69) idi (Şekil 1). Genel sağkalım benign RCC lıarda, lokalize RCC lıara göre anlamlı olarak daha yüksekti (5 yıllık; %92 [85-96] vs. %85 [81-87], 10 yıllık; %85 [71-92] vs. %63 [55-69], p=0.008, şekil1). Bu sağkalım farkı benign tümörlü hastalarla pT1a N0M0 RCC lu hastaları karşılaştırınca da ortaya çıkmaktadır (p=0.0277). Metastatik RCC li hastalar için medyan genel sağkalım 36 ay olup (20-52 ay), 1 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları %74 (62-83) ve %36 (23-49)dır (Şekil 1).

Kanser spesifik sağkalım

Tüm RCC topluluğu için 5 ve 10 yıllık sağkalım olasılığı %92 (90-94) ve %87 (82-91) dir (Şekil 2). Lokalize RCC lu hastaların 5 ve 10 yıllık kanser spesifik sağkalım oranları %96 (94-98) ve %91 dir (85-94) (Şekil 2). Metastatik hastalığı olan hastalarda medyan sağkalım zamanı 45 aydır (26-64) ve 1 ve 5 yıllık sağkalım oranları %76 (64-85) ve

%42 dir (28-56). Multivariate Cox regresyon analizi kanser spesifik sağkalımı etkileyen bağımsız faktörlerin ECOG PS, T evresi, uzak metastaz varlığı ve Fuhrman derecesi olduğunu, ama tümör boyutu olmadığını ortaya çıkarmıştır.

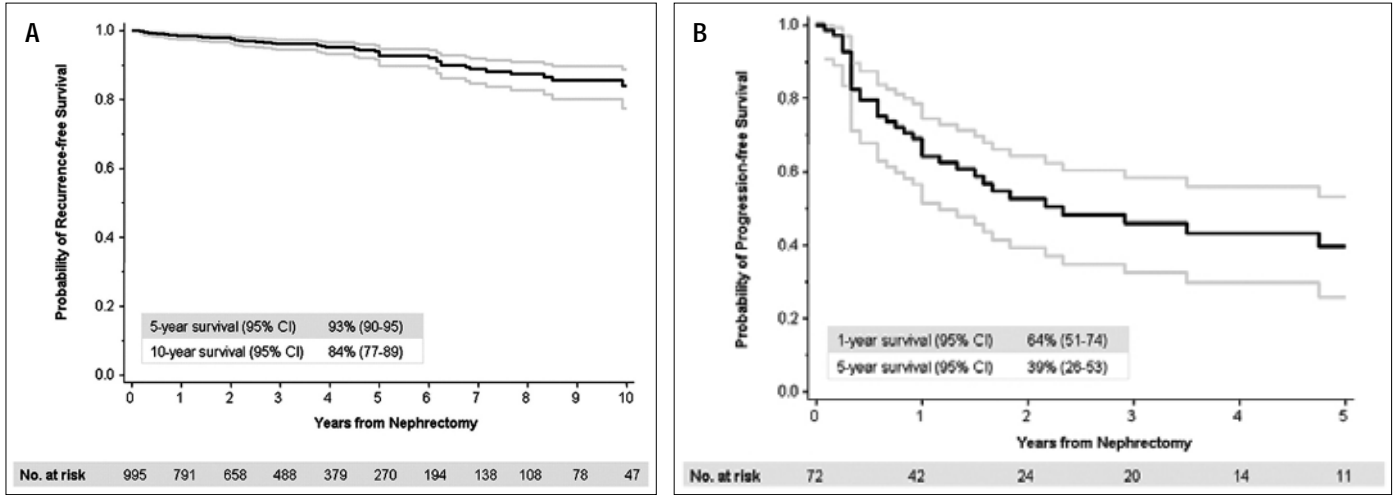
Rekürrenssiz ve progresyonsuz sağkalım

Lokalize RCC lu olup da nefrektomi sonrası RCC rekürrensi olan hasta sayısı 52 (%5) dir (Şekil 3). 5 ve 10 yıllık rekürrenssiz sağkalım oranları %93 (90-95) ve %84 dü (77-89). T evresi katmanlarına ayrıldığında, 5 yıllık rekürrenssiz oranlar pT1a N0M0, pT3a N0M0 ve pT3b N0M0 için sırasıyla %96 (93-97), %69 (52-81), %58 (26-80) bulundu (Şekil 3 A). Multivariate analiz ECOG PS, T evresi, Fuhrman derecesinin rekürrenssiz sağkalımı bağımsız olarak etkilediğini, ancak tümör boyutunun etkilemediğini göstermiştir.

Metastatik hastalıklı hastalarda medyan progresyonsuz sağkalım 28 aydır (aralık 6-50). 1 ve 5 yıllık progresyonsuz sağkalım %64 (51-74) ve %39 dur(26-53) (Şekil 3, B). Bu progresyonsuz sağkalım zamanı, metastatik hastalığı olan ve bir primer tümörü 4 cm den büyük olan hastalara göre anlamlı olarak daha uzundur (medyan progresyonsuz sağkalım 8ay, p<0.0001).

Küçük RCC için prognostik modeller

Kanser spesifik ve rekürrenssiz sağkalımı tayin etmek için 3 prognostik modelin güvenilirliğini karşılaştırdık. Kanser spesifik sağkalım anlamında UISS ve Karakiewicz nomogramı yaklaşık 0.87 lik bir c-ineksine ulaştı. Lokalize hastalıklı hastalarda ulaşılan kanser spesifik sağkalım (c-ineks 0.778) ve rekürrenssiz sağkalım (c-ineks 0.755) de-



Şekil 3. (A) Rekürrensiz sağkalım (NOMO RCC) ve **(B)** Progresyonsuz sağkalım (metastatik hastalık) için Kaplan-Meier sağkalım öngörüsü ve %95 güvenlik aralığı. Risk altındaki hasta sayıları gösterilmiştir.

ğerleri ile Kattan nomogramı en iyi öngörüye sahiptir.

Tartışma

Rutin abdominal görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasıyla 4 cm ya da daha küçük solid böbrek tümörlerinin tespit edilmesi giderek artmıştır. Dolayısı ile, ürologlar bunların tedavi ve takipleriyle daha fazla karşılaşmaktadırlar. Biz 1208 küçük solid böbrek tümürlü hasta üzerinde çalıştık ve %88 inin RCC li, %12 sinin benign olduğunu bulduk. Diğerleri³ gibi biz de tümör boyutundaki her cm artışla lokalize RCC riskinin %34 oranında arttığını gösterdik.

RCC lı hastaların 995 i (%93) lokalize, 72 si (%7) metastatiktir. Biz, tümör boyutu ile eşzamanlı metastatik hastalık arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık, ayrıca beraberekindeki metastatik hastalık riskinin göz ardı edilebileceği bir tümör boyutu sınır değeri bulamadık. Benzer şekilde, 10420 vakalık bir çalışmada izlem, epidemiyoloji, nihai sonuç bilgisinde de, anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Bu çalışmada, 1 cm den küçük, 1-2 cm, 2-3 cm, 3-4 cm lik tümör boyutları ile eşzamanlı metastatik hastalık riski %6.3, %4.7, %5.2 ve %7.2 oranlarında bulunmuştu. Aksine, Kunkle ve ark, 360 vakalık bir çalışmada, tümör boyutundaki her cm artışla %22 civarında artan metastatik hastalık riski bulmuşlardır, ancak onların çalışmasında, yalnızca 4 cm ya da daha küçük tümörler değil, her boyuttaki tümörler değerlendirilmiştir.

RCC NOMO hastalığı olan hastalarda, nefrektomi sonrası 5 yıl içinde %7 lik, 10 yıl içinde %16 lik başkazanlı metastatik hastalık şansı vardı. Ancak, lokalize küçük RCC ların çoğunluğu cerrahi ile tedavi edilmişlerdir. Radyofrekans ablasyonu ya da kriyoterapi gibi minimal invaziv tedaviler küçük böbrek kitleleri için alternatif yaklaşımlardır. İlk

onkolojik sonuçların ümit verici olmasına rağmen, daha uzun süreli bilgilere ihtiyaç vardır. Son olarak, cerrahi ya da minimal invaziv tedaviler için uygun olmayan ya da bu yaklaşımların riskini kabul etmekte isteksiz olan hastalara aktif izlem önerilebilir. Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde, böbrekteki kitlelerin yıllık büyüme oranı ortalama 0.28 cm ve metastatik hastalığa ilerleme oranı %1 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte, aktif izlem altındaki küçük renal tümörlerin büyüme oranı değişkendir ve hastaların seçilme kriterlerinin düzeltilmesi gereklidir. Beraber ele alındığında, bizim bilgilerimiz bir uyarı görevi görmelidir. Bu deneysel tedavileri düşünen hastalar hiç de anlamsız olmayan metastatik hastalık riskinden ve kansere bağlı ölümlerden habersiz olmamalıdır. Bu bakışla, bizim bilgilerimiz açıkça göstermektedir ki, tek başına tümör boyutu benign davranışlı RCC yı agresif davranışlıdan ayırmakta ya da rekürrensizliği ve kanser spesifik sağkalımı tayin etmekte yeterli değildir ve metastaz riskinin önemsiz sayılabileceği bir güvenli bir sınır değeri yoktur.

Sonuç bilgileri genellikle olumlu ve önceki raporlarla aynı görüştür. Önemli olan, RCC den ölen hastaların çoğunun (%54), eşzamanlı metastatik hastalığı olması, lokalize hastalıktan ölenlerin oranının sadece %3 olmasıdır. Sağkalım da metastatik hastalıklı hastalarda beklenenden daha iyidir. Bu grup için medyan genel, kanser spesifik ve progresyonsuz sağkalım sırasıyla 36, 45, 28 olup, metastatik RCC için tedavi edilen hastalarınkinden ve 4 cm den daha büyük olan primer tümörlerinkinden daha fazladır. T evresinin metastatik hastalıklı hastalardaki etkisi iyi saptanmamıştır ve genellikle prognostik değerlendirme için kullanılmaz, fakat bilgilerimiz, primer tümör boyutunun hakikaten prognostik bir etkisi olabileceğini

göstermektedir. Bu sağkalım avantajı, küçük metastatik RCC ların tembel bir biyolojisi olduğunu yansıtabilir. Bu yüzden, gelecekteki çalışmalarda bu tümörlerin moleküler seyri tam olarak karakterize edilmelidir.

Sonuç

Küçük solid böbrek tümörlerinin %85 den fazlası RCC dur ve %7 si eşzamanlı metastatik hastalığa sahiptir. Lokalize hastalığa sahip olanlarda, 5 yıl içinde başkazanlı metastatik hastalık şansı %7 dir. RCC dan ölen hastaların çoğunluğu eşzamanlı metastatik hastalığı olanlardır, fakat lokalize hastalığa sahip olanlardan %3 ü de RCC dan ölmektedir. Lokalize küçük böbrek tümörlerinin çoğunluğu mevcut cerrahi uygulamalarla tedavi edilebilmektedir. Ancak, ablasyon ve izlem gibi deneysel tedavileri düşünen hastalar hiç de anlamsız olmayan eşzamanlı ve başkazanlı metastatik hastalık ile kanserle ilişkili ölüm riskinden haberdar olmalıdırlar. Ne yazık ki, tümör boyutu tek başına benign davranışlıyı saldırgan davranışlı küçük RCC dan ayırt etmek için yeterli değildir. Metastatik küçük RCC lu hastalarda progresyonsuz sağkalım beklenenden daha iyidir. UISS, Karakiewicz nomogramı ve Kattan nomogramının hepsi, küçük RCC lu hastalarda sağkalımın güvenilir öngörü araçlarıdır.

YORUM

Renal hücreli karsinomun boyutu ile prognosis arasında sıklıkla bir bağlantı kurulur. Bu makalede 5 farklı uluslararası merkezde nefrektomi yapılan ve doku tanısı olan 4 cm ve daha küçük renal kitleler bu açıdan irdelenmektedir. Olguların %88 i renal hücreli karsinom olarak bulunmuş ve bunların da %7 si metastatik bulunmuştur. Bu çalışmada ilginç olan bulgu 1, 2 ve 3 cm boyutlarındaki

tümörlerde metastatik olma oranının benzer bulunmasıdır. Yine bu çalışmaya dahil edilen lokalize RCC lı hastaların %3'ü metastatik RCC nedeni ile ölmüştür.

Radyo frekans ablasyon, kriyo gibi yeni teknolojik minimal invaziv tedavi yaklaşımları ortaya çıkmaya başladıktan sonra bu kitlelerin doğal seyrine ilişkin bilgilerin netleşmesi çok daha önem kazanmaktadır. Aynı şekilde küçük renal kitlelerde artık daha sık gündeme gelen bekleyerek gözlem için de aynı bilgiler daha sağlam bir dayanak sunacaktır. Metastatik hastalıkla ilişkili bulunan

faktörler performansın kötü olması, semptomlar, ilk T evresinin büyük olması ve yüksek grade olarak bulunmuştur. Bu çalışmada başlangıçta metastatik olan hastaların median sağkalımı 45 aydır. Ancak, bu çalışmanın en önemli verilerinden bir tanesi, az oranda da olsa 1-2 cm lik tümörlerin bile metastatik olma olasılığını doğrulamış olmasıdır.

Küçük renal tümörlerin en azından bir kısmı saldırgan özellikler sergileyebilmektedir. Eşzamanlı metastatik hastalıklı hastalar cerrahiye takiben hedefe yönelik ya da immün tabanlı tedavi adaydırlar. Ancak, küçük me-

tastatik RCC lu hastaların prognozu henüz spesifik olarak saptanmıştır. Lokalize hastalık (NOMO) için tedavi edilen hastalarda prognozun öngörülmesi, hastanın izleme uyarlanması ve adjuvan klinik çalışmalara yerleştirilmesi açısından kritik önemdedir. Ayrıca, küçük, lokalize RCC nın biyolojisinin daha iyi anlaşılması bazı hastalar için uygulanabilecek radyofrekans ablasyonu, kriyoterapi ve aktif izlem gibi cerrahi olmayan alternatif seçeneklerin kullanılmasında kolaylık sağlayacaktır. Bununla birlikte cerrahi tedavinin hala standart yaklaşım olduğu unutulmamalıdır.