

Metastatik renal hücreli karsinomda nefron koruyucu cerrahinin rolü

Dr. Ali İhsan Arık

SB Ankara Onkoloji Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

The role of nephron sparing surgery for metastatic (pM1) renal cell carcinoma:

AE Krambeck, BC Leibovich, CM Lohse, ED Kwon, H Zincke, ML Blute

Department of Urology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota.

J Urol 175 (5): 1990-1995, Kasım 2006.

ABSTRACT

Purpose: Studies have demonstrated increased time to progression when cytoreductive nephrectomy is performed for metastatic renal cell carcinoma. We evaluated the role of nephron sparing surgery in these patients.

Materials and Methods: We selected all patients with pM1 renal cell carcinoma treated with nephron sparing surgery or radical nephrectomy, and all patients with pM0 renal cell carcinoma undergoing nephron sparing surgery for solitary kidney from 1970 to 2002 from the Mayo Clinic Nephrectomy Registry.

Results: We identified 16 patients who underwent nephron sparing surgery for pM1 renal cell carcinoma. Solitary kidney was present in 12, 3 had bilateral synchronous disease and 1 had elective nephron sparing surgery. Cancer spesifik survival rates at 1, 3 and 5 years were 81%, 49% and 49%, respectively. We identified 404 patients who underwent radical nephrectomy for pM1 renal cell carcinoma. Cancer spesifik survival rates at 1, 3 and 5 years were 51%, 21% and 13%, respectively. The pM1 nephron sparing surgery for solitary kidney cases were more likely to have early (33% vs 10%, p=0.009) or late (50% vs 19%, p=0.018) complications compared with pM1 radical nephrectomy cases. There were no significant differences in early (p=0.475) or late (p=0.350) complications between pM1 nephron sparing surgery cases and 139 pM0 nephron sparing surgery cases.

Conclusions: Cancer spesifik survival rates in pM1 nephron sparing surgery cases were comparable to pM1 radical nephrectomy cases. Although there were differences early and late complications between the pM1 nephron sparing surgery and pM1 radical nephrectomy groups, there were no differences when compared with imperative pM0 nephron sparing surgery cases. This study demonstrates that nephron sparing surgery can achieve adequate cytoreductive therapy while preserving renal function, with postoperative complication rates similar to those of pM0 nephron sparing surgery cases.

ÖZET

Amaç: Metastatik renal hücreli karsinom tedavisinde, doku koruyucu nefrektomi ile ilgili yapılan çalışmalar artan sıklıkta sunulmaktadır. Bu çalışmada nefron koruyucu cerrahinin rolü araştırılmıştır.

Araç ve Yöntem: Mayo Klinikte 1970-2002 yılları arasında radikal nefrektomi ya da nefron koruyucu cerrahi yapılan pM1 renal hücreli karsinom hastalarla, soliter böbrek nedeniyle organ koruyucu cerrahi uygulanan pM0 renal hücreli karsinomlu hastalar çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: pM1 renal hücreli karsinomlu 16 hastaya nefron koruyucu cerrahi yapılmıştır. Soliter böbrek 12 hastada, bilateral senkron hastalık 3 hastada mevcutken 1 hastaya elektif olarak nefron koruyucu cerrahi uygulanmıştır. Bu hastalarda kanser spesifik hastaliksız sağ kalım oranları 1, 3 ve 5 yıl için %81, %49 ve %49'dur. pM1 renal hücreli karsinomlu 404 hastaya ise radikal nefrektomi yapılmıştır. Bu hastalarda kanser spesifik hastaliksız sağ kalım oranları ise sırasıyla % 51, %21 ve %13'dür. Nefron koruyucu cerrahi yapılan pM1 soliter böbrekli hastalarda, radikal nefrektomi yapılan pM1 hastalara göre erken (%33 / %10, p=0.009) ve geç dönem komplikasyon (%50 / %19, p=0.018) daha sık görülmektedir. pM1 nefron koruyucu cerrahi yapılan hastalarla, pM0 nefron koruyucu cerrahi yapılan 139 hasta arasında er ve geç komplikasyon açısından fark yoktur.

Sonuç: pM1 hasta grubunda tedavide uygulanan nefron koruyucu cerrahi ile radikal nefrektomi arasında kanser spesifik sağ kalım açısından fark yoktur. Ancak her 2 grup arasında erken ve geç komplikasyon açısından anlamlı fark vardır. Bu çalışma ile metastatik böbrek tümöründe nefron koruyucu cerrahinin, pM0 hasta grubundakilerle benzer komplikasyon oranlarına sahip olduğunu; yeterli doku koruyucu tedavi sağlamakla birlikte renal fonksiyonları korumada yeterli olmadığı gösterilmiştir.

Bütün erişkin kanserleri arasında renal hücreli karsinom (RHK) %3 oranında görülür ve agresiv tedaviye rağmen oldukça ölümcül olabilmektedir. İnsidansında her yıl % 2.5 oranında

artış görülmektedir. Erken teşhiste güvenilir görüntüleme yöntemleri olmasına rağmen, halen günümüzde 1/3 hasta ancak metastatik aşamada tespit edilebilmektedir. Bu tür hastalarda da tek küratif tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur. pM1 hastalarda primer tümörün cerrahi tedavisi ve bazen de metastazının çıkarılması semptomların kontrolünü ve immünoterapi öncesi tümör volümünün azaltılmasını sağlamaktadır.

Nefron koruyucu cerrahi (NKC)'nin bugün için kabul edilen tek zorunlu endikasyonu soliter böbrek ya da bilateral renal hastalık olmasıdır. Ancak günümüzde küçük renal kitlelerde, diğer böbreğin normal olduğu durumlarda bile NKC uygulanması artan sıklıkta yapılmaktadır. Bazı ürologlar karşı böbreğin durumuna bakılmaksızın 4 cm altındaki böbrek kitlelerinde NKC'nin standart tedavi olduğuna inanmaktadırlar.

Bu çalışmaya kadar metastatik böbrek tümöründe de NKC'nin yerinin araştırıldığı (tespit edilebildiği kadarıyla) başka bir yayın görülmemektedir. Buradaki amaç pM1 RHK hastalarında uygulanan NKC'nin kanser spesifik sağ kalım oranları ve endikasyonlarını tespit etmektir. Ayrıca yaşam kalitesini doğrudan etkileyen erken ve geç komplikasyon oranlarının radikal nefrektomi (RN) ile NKC yapılan hastalarda değerlendirilmesi amaçlanmıştır. NKC'nin zorunlu endikasyonu olan soliter böbrekteki metastazı olmayan (pM0) hastalardaki erken ve geç komplikasyon oranları, pM1 hastalarda yapılan NKC ile karşılaştırılmıştır.

Mayo Klinikte 1970-2002 yılları arasında pM1 RHK'lu hastalardan açık NKC yapılan 16 hasta ve açık RN yapılan 404 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Komplikasyon oranlarının araştırılması amacıyla da aynı dönemde soliter böbrekte pM0 RHK'lu 139 hastada yapılan NKC sonuçları incelendi. Nefrektomi ve metastaz çıkarılması sonrası hastalık bulgusu kalmayan hastalarda komplet rezeksiyon sağlanmış kabul edildi. Cerrahinin ilk 30 gününde ortaya çıkan intraoperatif ve peroperatif ölüm, derin ven trombozu, pulmoner emboli, myokard enfarktüsü, yara enfeksiyonu, abse, idrar kaçağı (NKC yapılan hastalarda), sepsis, ek cerrahi girişimi, akut renal yetmezlik, dializ, böbrek kaybı, ileus, pnömotoraks, uzamış hospitalizasyon, cerrahi sırasında kan transfüzyonu gerektiren aşırı kan kaybı "Erken komplikasyonlar" olarak kabul edildi. Cerrahi sonrası 1 ay ile 1 yıl arasında görülen kronik renal yetmezlik (kreatinin değerinin 2'inin üzerinde olması), proteinüri, herni ve hemodializ "Geç komplikasyon" olarak değerlendirildi.

NKC yapılan 16 hastanın 12'si çalışma süresi içerisinde kaybedildi. Ölen bu hasta-

lardan onbirinin ortalama yaşam süresi 1.5 yıldır. pM1 hastalarında NKC yapılanlarla RN yapılanlar arasında kanser spesifik hastaliksız sağ kalım açısından fark saptanmamıştır. Hastaların hiçbirine adjuvan immünoterapi verilmemiştir.

NKC yapılan grupta 14/16 hastada (%87.5) tüm metastatik odaklar da temizlenerek komplet rezeksiyon sağlanabilmişken, RN yapılan grupta bu oran 91/404 (%22.6)'dır ($p < 0.001$). NKC yapılan ama komplet rezeksiyon sağlanamayan 2 hasta 1 ve 18 ay sonra kaybedilmiştir. pM1 hastalarda NKC yapılarak komplet rezeksiyon elde edilebilen grupta kanser spesifik hastaliksız sağ kalım 1, 3 ve 5 yıl için sırasıyla %86, %56, %56'dır. RN yapılarak komplet rezeksiyon sağlanabilen hasta grubunda sırasıyla bu oranlar %65, %28, %20 iken komplet rezeksiyon sağlanamayan grupta bu oranlar %46, %18, %11'dir. NKC yapılarak komplet rezeksiyon elde edilebilen hastalarda kanser spesifik sağ kalım, RN yapılarak komplet rezeksiyon sağlanabilen gruba göre daha iyi gibi görülmekle birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.097$).

pM1 hastalarda erken dönemde komplikasyon oranı NKC grubunda (%33.3), RN grubuna göre (%9.9) çok daha fazladır. Hastanede kalma süresi, kan kaybı miktarı, kan transfüzyon ihtiyacı açısından her 2 grup arasında fark bulunmamıştır. NKC yapılan pM1 hastaları ile NKC yapılan pM0 hastaları arasında erken dönemde benzer oranlarda komplikasyon (%22.3) görülmüştür.

pM1 hasta grubunda NKC yapılan hastalarda (%50), RN yapılanlara göre (%19) geç dönemde çok daha fazla oranda komplikasyon görülmüştür. Dializ ihtiyacı ilk grupta %16.7 iken, 2. grupta bu oran %1.7'dir. NKC yapılan pM1 hastaları ile NKC yapılan pM0 hastalarının geç dönem komplikasyonları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır. Son bahsedilen 2. grupta dializ ihtiyacı %9.4 olmuştur.

YORUM

RHK'nun yaklaşık %20-30'u ilk tanıda metastatiktir. Bu hastaların prognozları oldukça kötüdür. Ortalama yaşam 6-10 ay, 2 yıllık yaşam beklentisi %10-20'dir. Ancak primer tümörün rezeksiyonu ve tüm metastatik odakların çıkartılması gibi agresiv yaklaşımlarla hastaliksız sağ kalım uzatılabilmektedir. Faz 3 çalışmalarda immünoterapi öncesi yapılacak nefrektominin hastanın sağ kalımına olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (1). Primer tümörün kaldırılması hasta performansını artırmakta, tümör yükünü azaltmakta, immünoterapi sırasındaki komplikasyonları

azaltmakta, paraneoplastik semptomları kaldırmakta ve ek metastaz yükünü gidermektedir (2).

Ancak immünoterapi gibi sistemik bir tedaviden önce yapılacak sitoredüktif cerrahinin; mortalite ve morbidite riski, ciddi komplikasyonları nedeniyle asıl tedaviyi geciktirdiği düşünülerek karşı çıkanlar da vardır. Mayo klinik tarafından immünoterapi verilmeye uygun, performans durumu iyi, cerrahi olarak metastatik kitlenin çıkarılması düşünülen seçilmiş bir hasta grubunda bu çalışma yapılmıştır. NKC yapılan 16 hastayı içeren bu küçük çalışma grubunda, RN yapılanlara göre hastaliksız sağ kalım daha kötü değildir. Yazarlar kendi sonuçlarıyla literatür verilerini kıyaslayarak, birincil tümörün NKC ya da RN ile alınması ile birlikte metastazın da çıkartılmasının hastaliksız sağ kalımı artırdığını bildirmişlerdir.

pM1 böbrek tümöründe NKC yapılan grupta RN yapılan grup arasında hastanede kalma süresi ve kan transfüzyonu gereksinimi açısından fark olmamakla birlikte erken dönem komplikasyonlar açısından fark vardır. Özellikle bu dönemde önemli olan renal yetmezlik ve dializ gereksinimi NKC grubunda çok daha fazladır. Benzer şekilde NKC yapılan hastalarda özellikle kronik renal yetmezlik, proteinüri ve dializ ihtiyacı gibi geç komplikasyonlar RN yapılan hastalara göre daha fazla görülmektedir. Ancak pM1 RHK'lu hastalarda NKC ile RN kıyaslandığında benzer sağ kalım sonuçları ve çoğu hastada renal fonksiyonların korunması nedeniyle NKC'nin tercih edilmesi gereken bir yöntem olduğu yazarlar tarafından belirtilmiştir.

Cerrahi sonrası immünoterapi verilmesi planlanan hastalarda renal yetmezlik söz konusuysa doz azaltılması gereklidir. Bu çalışmada hastalara immünoterapi planlanmamıştır. Eğer planlanmış olsaydı renal fonksiyonlar ve histolojik "clear cell" hücre tipi nedeniyle bu çalışmada hastaların 11/16'sında immünoterapi verilmesi mümkün iken, hastalara RN yapılmış olsaydı hiçbiri bu şansa sahip olamayacaktı. Hastaneden çıkış süresi ve immünoterapi verilmesini etkileyecek komplikasyonlar göz önüne alındığında NKC yapılanlarla RN yapılanlar arasında fark olmadığından, sistemik tedavinin verilebilirliği açısından NKC yapılmasında sakınca yoktur. Özellikle seçilmiş hastalarda pM1 RHK'da NKC'nin uygun bir tedavi olduğu belirtilmiştir.

Metastatik RHK'da Sorafenib'e tedavideki etkinliği nedeniyle FDA onay vermiştir (3). Sorafenib, tümör likefaksiyonu ve santral nekroz yaparak hastaların çoğunda tümör stabilizasyonunu sağlamaktadır. Özellikle NKC yapılan hastalarda lokal nüks olasılığı

yüksek olabilmektedir. Bu tür hastalarda he-
defe yönelik kullanılacak sorafenib gibi siste-
mik ajanlar oldukça yararlıdır.

Bu çalışmanın eleştirilecek yanı retrospek-
tif yapılması ve hasta sayısının kısıtlı olması-
dır. Ancak çalışmayı yapan yazarlar az sayıda
hasta olmasına rağmen, renal fonksiyonların
önemli olduğu pM1 RHK'lu hastalarda dü-
şük morbiditesi nedeniyle NKC'nin güvenli
olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir.
Özellikle metastazın da çıkarılacağı ve im-
münoterapi planlanan hastalarda öncelikli
düşünülmesi gerektiğini ifade etmişlerdir.

Çalışmanın diğer eleştirilmesi gereken
yanları şunlardır: Bu çalışmada NKC yapı-
lan hastalarda tüm metastatik odakların da
çıkartılması ile komplet rezeksiyon %87.5

(14/16 hastada) oranında sağlanabilmiştir.
RN yapılan hastalarda bu oran %22.5'dür ve
gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı
fark vardır ($p < 0.001$). Komplet rezeksiyon
yapılabilirliği hastanın sağ kalımını doğru-
dan etkilediğinden her 2 grubu kıyaslamak
çok doğru değildir. Ayrıca hastalısız sağ
kalımı etkileyebilecek hastanın performans
durumu, laboratuvar değerleri gibi diğer
önemli değişkenlerin dikkate alınmamış ve
çok değişkenli analiz yapılmamış olması da
çalışmanın değerini azaltmaktadır. Metasta-
tik RHK'da RN yapılarak tümör volümünün
düşürülmesinin immünolojik tümör yanıtı
ve anjiogenetik büyüme faktörler üzerinde-
ki etkisi henüz anlaşılabilmiş değildir. Pri-
mer tümörün kaldırılmasının biyolojik etkisi

henüz net anlaşılamadığından, metastatik
RHK'da NKC sadece zorunlu endikasyon du-
rumlarında ve tüm metastatik odakların
komplet çıkarılabileceği hastalarda yapılma-
sının önerilebileceğini düşünmekteyim.

Kaynaklar

1. Flanigen RC, Miskisch G, Sylvester R, Tangen
C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive
nephrectomy in patients with metastatic
renal cancer: a combined analysis. J Urol.
2004; 171: 1071
2. Lam JS, Shvarts O, Pantuck AJ. Changing
concepts in the surgical management of
renal cell carcinoma. Eur Urol. 2004; 45: 692
3. Gollob JA. Sorafenib: scientific rationales
for single-agent and combination therapy
in clear cell renal cell carcinoma. Clin
Genitourin Cancer. 2005; 4: 167.