

Normal karşı böbrekli renal hücreli karsinom için nefron koruyucu cerrahi: 25 yıllık deneyim

Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma with normal contralateral kidney: 25 years of experience

Sascha Pahernik, Frederik Roos, Christian Hampel, Rolf Gillitzer, Sebastian W. Melchior and Joachim W Thüroff. *Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany*

The Journal of Urology, Vol 175, 2027-2031, June 2006

Dr. Gökhan Temeltaş

Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Manisa

ABSTRACT

This study report the long-term results of 504 patients who underwent nephron sparing surgery (NSS) for cancer suspicious, solid renal tumors in the presence of a normal opposite kidney.

A total 715 patients underwent NSS since 1969, including 504 for an elective indication, that is with a normal opposite kidney. Of these patients 381 (75.6% had RCC, 123 (245.4%) had cancer suspicious benign lesions, including 53 (10.5%) with oncocytoma. 33 (6.5%) with angiomyolipoma, 23 (4.6%) with complicated cyst and 13 (2.8%) with other benign lesions. Of the 381 patients with RCC 283 (74.3%) had clear cell, 68 (17.8%) had papillary and 30 (7.9%) had chromophobic RCC. Mean tumor diameters was 3.0 cm (range 0.5-11.0). Mean followup was 6.77 years (range 0.2-24.1).

Estimated cancer specific survival rate at 5 and 10 years were 98.5% and 96.7%, respectively. Estimated survival rates free of distant metastasis at 5 and 10 years 97.5% and 95.1% respectively. Nine patients with localized RCC experienced local recurrence after NSS. Estimated survival rates free of local recurrence at 5 and 10 years were 98.3% and 95.7%, respectively.

The long-term results of these series support the concept of organ sparing surgery for RCC in the presence of a normal opposite kidney with excellent long-term survival and a low tumor recurrence rate.

Giriş: Nefron koruyucu cerrahi (NKC) tek böbrekli, bilateral tümörü olan kronik böbrek yetmezliği (KBY) mevcut veya gelişmesi muhtemel olan vakalarda (zorunlu endikasyon) solid renal tümörün cerrahi olarak çıkarılması için tercih edilecek metottur. Radikal nefrektomi normal karşı böbreği olanda lokalize renal hücreli kanser (RHK) için standart tedavidir. Bununla beraber renal ultrasonografi ve abdominal tomografi gibi modern görüntüleme tekniklerinin kullanımının giderek artması ile son 2.5 dekada ağırlıklı küçük renal tümörlerin artan sayıda tespitine neden olmuştur. Normal karşı böbreği olanlarda elektif NKC nin tanımlanmasından beri bu cerrahi stratejiye ilgi büyümüştür.

Materyal ve metod: 1969 ve 2004 yılları arasında 715 hastaya kanser şüphesi ile solid renal tümör için NKC uygulandı. Tek böbrek, bilateral hastalık veya kronik renal yetmezlik gibi kesin endikasyon nedeniyle

le NKC uygulananlar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca von Hippel-Lindau hastalığı olanlar, transizyonel hücreli kanser, Wilms tümörü, önceden metastazlı veya nodal tutulumu olan RHK lılar çalışma dışı bırakıldı. Bu kriterlerden sonra fonksiyonel normal karşı böbreği olan renal kanseri için solid renal tümör şüphesi ile küratif amaçlı NKC uygulanan 504 hasta kaldı. Bu hastaların 381 inde (%75,6) RHK, 123 ünde (%24,4) benign lezyon bulundu. Benign lezyonlar 53(%10.5) onkositom, 33 (%6.5) anjiomyolipom, 23 (%4.6) komplike kist ve 13 (%2.8) diğer benign lezyonlardan (leomiyom, kistik nefroma, fibrotik tümör) oluşmaktaydı.

Ortalama yaş 60,2 (23,5-84,1), ortalama izlem 6.77 yıl (0,2-24,1) idi. 381 RHK lı hastanın 1,3,5,10 ve 20. yıllarda sırasıyla 335, 262, 210, 100 ve 11 i hayattaydı.

Preoperatif inceleme genellikle böbrek ultrasonografisi, IVP, tomografi veya manyetik rezonans içerilmekteydi. Cerrahi teknik Bazeed ve ark. in uyguladığı şekilde uygulandı.

Bulgular: RHK lı 381 hastanın 283 ü(%74.3) berrak hücreli, 68 i (%17.8) papiller RCC, 30 u (%7.9) kromofob RHK idi. Cerrahi materyaller ölçüldüğünde ortalama tümör çapı 3.0 cm (0.5-11.0) idi. Evreleri; 321 (%84.3) pT1a, 43 (%11.3) pT1b, 7 (%1.8) pT2, 9 (%2.4) pT3a, 1 (%0.3) pT3b idi. Grade; 120 (%31.5) grade 1, 234 (%61.4) grade 2 ve 27 (%7.1) grade 3 idi. İnteroperatif yapılan frozen incelemede tüm vakalarda cerrahi sınır negatifti. RHK multifokalitesi 15 vakada (%3,9) mevcuttu.

Lokalize RCC li 381 hastanın 91'i analiz zamanında ölmüştü. 290 hasta sağ idi ve bunların ortalama takip süreleri 5.74 (0,4-23,9) yıldır. Tahmini toplam sağkalım oranı 5 ve 10.yılda sırasıyla %88,3 ve %69,2 idi. 7 hasta metastatik RHK'dan ölmüştü. NKC sonrası RHK'dan ölüm ortalama 4.24 yıl (1.36-7.92) sonra olmuştu. Tahmini kanser spesifik sağkalım oranı 5 ve 10 yıl sonra sırasıyla %98.5 ve %96.7 idi. T1a ve T1b arasında kanser spesifik sağkalım oranı 5 ve 10. yılda %99.1-%96.9 ve %96.9-%96.9 idi. NKC sonrası uzak metastazlı 11 hastanın 7'si öldü. NKC sonrası uzak metastaz görülme ortalama zamanı 3.76 yıldır (0.54-7.49). Uzak metastaz olmayanlarda sağkalım oranı 5 ve 10.yılda %97,5 ve %95,1 idi. Univariate analizde evre artışı, multifokalite, grade in 2 den büyük olması, tümör çapının 4 cm nin üzerinde olmasının sistemik tümör progresyonu ile ilişkili olduğu gözlemlendi. Ancak multivariate analizde bu ilişki gözlenmedi.

NKC sonrası 9 hastada lokal rekürrens görüldü. NKC sonrası lokal

rekürrens 5.82 yıl (3.05–15.83) sonra oldu. Primer RHK boyutları 4,0 cm (2,5–6,0) idi. İki primer tümör grade 1 (%22,2), 6 grade 2 (%66,7), 1 grade 3 (%11,1) idi. Bir kromofob (%11,1) hariç diğerleri (%88,9) berrak hücreli RHK idi.

NKC sonrası lokal rekürrens için 2 hastaya NKC, 7 hastaya radikal nefrektomi uygulandı. Bu hastalardan radikal nefrektomi ile tedavi edilenlerden biri ortalama 2.1 yıl sonra lokal rekürrens sonrası tümör progresyonu nedeniyle öldü. Bu hastalardaki lokal rekürrens tedavisi sonrası ortalama takip süresi 4.4 yıldır (0.2-10.8).

Tartışma: NKC lokalize RHK için cerrahi opsiyon olarak hastalarda artan sayıda uygulanmaktadır. Bu yaklaşım başlangıçta sadece kesin endikasyonlarda (tek böbrek, bilateral tümör, kronik böbrek yetmezliği) uygulanmaktaydı. Kesin endikasyonlu hasta sayısının az olmasına ve kötü tümör özellikli hastalara rağmen iyi sonuçlar alınması bu tedavi stratejisinin küçük, periferik lokalizasyonlu tümörlerde (iyi tümör özelliği) ve normal karşı böbrekli (elektif endikasyon) hastalarda da yaygınlaşmasını stimüle etmiştir. Değerlendirmede görüntü kullanımının artışı tesadüfi olarak bulunan küçük renal kitlelerde artış sağlamıştır. Bazı çalışmalar NKC uygulanan RHK'li hastalardaki kanser spesifik sağkalım oranının radikal nefrektomi ile tedavi edilenlerdekine benzer olduğunu göstermiştir. NKC için başka bir tez ise kanser şüphesi olan solid renal tümörlerde görüntüleme yöntemlerinin malign ve benign renal tümörleri doğru ayırt edemediğidir. Solid renal tümör için cerrahi uygulanan 2770 hastada 4 cm den küçük renal tümörlerin %30'u benign bulunmuştur. Renal biyopsi tümör tanısında doğru değerlendirme için güvenilir değildir ve biyopsi hattında RHK ekimine neden olabilir. NKC küçük tesadüfi tümörlerde tanısız ve aynı zamanda etkilenen böbreği koruyan tedavi edici bir yöntemdir.

Çalışma serisinde 504 tümörün 123'ü (%24,4) benigndir. Bu benign tümörlere NKC ile bile fazladan tedavi uygulanmıştı. Ancak geçmişte bunlara radikal nefrektomi uygulanmaktaydı. Başka bir nokta da son zamanlarda radikal nefrektomiden sonra kalan böbreğin fonksiyon kaybının uzun dönemde risk olduğunun rapor edilmesi nedeniyle renal paranekrozis cerrahide korunmasının gerekliliğidir.

Çalışma kliniğinde renal tümör için organ koruyucu cerrahi başta NKC için kesin endikasyonlarda uygulanmaktaydı. 1979 sonrası küçük, periferik yerleşimli, karşı böbreği normal vakalarda da uygulanmaya başlandı. Tesadüfi tespit edilen küçük tümörlerdeki artış ile 1979–1984 arası elektif vakaların yıllık %8'inde NKC uygulanmıştır. Bu oran 1985–1989, 1990–1994, 1995–1999 ve 2000–2004 yıllarında sırasıyla %23, %27, %30, %36 olmuştur.

Çalışmanın 10 yıllık sağkalım oranı (%96,7) idi ve bu endikasyonlar altında NKC uygulanmış başka çalışmalar ile karşılaştırılabilir. Elektif NKC'de genellikle kabul edilen küçük (4 cm ve altı) pT1a tümörlere uygulanabilir olmasına rağmen son çalışmalar pT1b ve 7 cm ve altı RHK'lar için de bu stratejinin genişletilebileceğine işaret etmektedir. NKC'nin büyük sorunu lokal rekürrenstir (bu çalışmada 10 yıl sonra lokal rekürrenslilerde sağkalım oranı %4.3 dü). 9 hastada lokal rekürrens oldu, 1'i RHK'nın uzak metastazı nedeniyle öldü. Başka bir noktada sporadik RHK'ların multisentrisitesidir ve oranı %5–10 dur. En iyi görüntüleme teknikleri (BT, MR) kullanılarak yapılan dikkatli preoperatif evrelemede multifokal tümör %40'dır. Çalışma grubundaki hastalarda operasyonda böbrek çevre yağ dokusundan tamamen temizlendi ve yüksek rezolüsyonlu USG de dâhil dikkatlice incelendi. Normal karşı böbrekli bu seride multisentrisite %3,4 idi.

Bu çalışmada NKC sonrası bazı faktörler tümör progresyonu ile ilişkili görünmektedir. Bunlar evre, grade, boyut, berrak hücre patolojisi ve multifokalitedir, ancak bu istatistiksel olarak gösterilememiştir ve bu büyük olasılıkla vaka azlığına bağlıdır.

YORUM

RHK insanda görülen solid tümörlerin %3'ünü oluşturur (1). Görülme sıklığı batı toplumlarında son 20 yılda % 30 oranında artmıştır (2). RHK cerrahi dışı tedavi seçeneklerinin çok kısıtlı olması nedeniyle ürolojik maligniteler içinde en öldürücü tümördür. Olguların yaklaşık % 40'ı tümör progresyonu sonucu ölmektedir. RHK'nun tarihsel süreç içinde standart tedavisi radikal nefrektomi olmuştur(3). Yakın zamanlarda bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve ultrasonografi gibi ileri görüntüleme yöntemleri, küçük böbrek tümörlerin tanısının artan oranda konmasını sağlamıştır(4). Ayrıca günümüzde böbrekte saptanan solid lezyonların % 25 kadarının benign olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenlerle böbreğin korunması dolayısıyla da nefron koruyucu cerrahi daha ön plana çıkmıştır(5).

NKC radikal nefrektomi hastanın anefrik kalacağı ya da böbrek yetmezliği ile sonuçlanacağı durumlarda kaçınılmaz ve mutlak zorunlu olarak başvurulması gereken bir tedavi yöntemidir. Bilateral böbrek tümörleri var ise veya soliter böbrekte böbrek tümörü var ise NKC uygulanmalıdır. Transplante böbrekte tümör gelişmiş ise de radikal nefrektomi hastayı anefrik bırakacağından NKC yapılmalıdır. Von Hippel Lindau ve diğer bazı genetik geçiş gösteren böbrek tümörlerindedeki hastalık her iki böbrekte çok sayıda eş zamanlı ya da farklı zamanlarda gelişebileceğinden bu hastalık-

lardada NKC yapılmalıdır. Çok sayıda bulunan konvansiyonel veya papiller tümörlerde de daha sonra diğer böbrekte tekrarlamalar olabileceğinden NKC uygulanmalıdır(3,5).

Bazı çalışmalar NKC uygulanan RCC li hastalardaki kanser spesifik sağkalım oranının radikal nefrektomi ile tedavi edilenlerdekine benzer olduğunu göstermiştir (6,7). Buda özellikle elektif uygulanan NKC'de sınırların zorlanmasına neden olmaktadır. Elektif NKC'de genellikle kabul edilen küçük (4 cm ve altı) pT1a tümörlere uygulanabilir olmasına rağmen son çalışmalar pT1b ve 7 cm ve altı RHK'lar için de genişletilerek bu stratejinin uygulanabileceğine işaret etmektedir(8,9).

Sonuç olarak; NKC gittikçe artan yaygınlıkta ve endikasyonu genişletilmeye çalışılan bir tedavi alternatifi olmuştur. Ancak radikal nefrektomi ile NKC nin onkolojik etkinliğini kıyaslayan bir prospektif çalışma tanımlanmamıştır. Yayınlanan makaleler ya retrospektif çalışmalar ya da küçük serilerden oluşmaktadır ve az sayıdadır. Bu çalışma her ne kadar retrospektif bir çalışma olsa da yeterli hasta sayısı ve ortalama takip süresi ile bu konudaki bilgi birikimine önemli bir katkı yapmaktadır.

Kaynaklar

1. Kırkılı Z, Özbek C. Clinical aspect of renal cell carcinoma. EAU Update Series 2003;1:189-96
2. Mathew A, Devessa SS, Fraumeni JF, Chow: Global increases in kidney cancer incidence, 1973-1992. Eur J Canc Prev. 2002;11:171-8
3. Kırkılı Z. Böbrek tümörlerinin tedavisinde nefron koruyucu cerrahi. Türkiye Klinikleri Cerrahi Tıp Bilimleri Üroloji. 2005;9:12-15
4. van Ophoven A, Tsui KH, Shvarts O, Laifer-Narin S, Beldegrun AS: Current status of partial nephrectomy in the management of kidney cancer. Cancer Control. 1999;6: 560
5. Kırkılı Z, Van Poppel H. Developments in organ preserving treatments for renal cell cancer: open surgery. Eur urol Suppl. 2004;3:9-13
6. Butler BP, Novick AC, Miller DP, Campbell SA, Litch MR: Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephron-sparing surgery. Urology. 1995;45:34
7. Lerner SE, Havkins CA, Blute ML, Grabner A, Wollan PC, Eickholt JT: disease outcome in patients with low stage renal cell carcinoma treated with nephron sparing or radical surgery. J Urol. 1996;155:1868
8. Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, Pantuck AJ, Kim HL, Ficarra V: safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. J Urol; 2004;171;2181
9. Novick AC: Open partial nephrectomy for renal tumors: current status. BJU Int; 2005;95-S2;35