

Uzak metastazı olmayan nodal metastazlı renal hücreli karsinom

(Klinik evre TxN1-2M0): Agresif cerrahi rezeksiyonun rolü

Renal cell carcinoma with nodal metastases in the absence of distant metastatic disease (Clinical Stage TxN1-2M0): the impact of aggressive surgical resection on patient outcome

Canfield, Steven E.; Kamat, Ashish M.; Sánchez-Ortiz, Ricardo F.; Detry, Michelle; Swanson, David A.; Wood, Christopher G.*

Departments of Urology (SEC, AMK, RFSO, DAS, CGW), Biostatistics and Applied Mathematics (MD), University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas

J Urol, Volume 175(3); March 2006; 864–869

Dr. Semih Ayan

Cumhuriyet Üniversitesi, Üroloji Anabilim Dalı, Sivas

ABSTRACT

Nodal disease in the setting of metastatic renal cell carcinoma is associated with poor prognosis. However, to our knowledge the biology of nodal metastases in the absence of metastatic disease is unknown. We reviewed our experience with treating this subset of patients with aggressive surgical resection.

A total of 2,643 patients underwent nephrectomy at our institution between 1993 and 2003, including 40 with positive lymph nodes but no systemic metastases. All 40 patients underwent nephrectomy with extended retroperitoneal lymphadenectomy and they are the subjects of this study. Pathological characteristics and clinical outcomes were assessed.

Median patient age was 58 years and 62% of the patients were male. Median tumor size was 11 cm. Local stage was T1 in 3% of cases, T2 in 17%, T3a in 30%, T3b in 47% and T4 in 3%. Perinephric fat invasion was present in 77% of patients and positive margins were identified in 17%. Nodal status was N1 in 30% of patients and N2 in 70%, including 10 with masses of matted nodes. Histology was conventional in 63% of cases and papillary in 17%. The remaining 20% of patients had sarcomatoid dedifferentiation. Excluding the 10 patients with matted nodes the median number of nodes harvested per patient was 7 with a median of 2 that were positive. Extranodal extension was present in 70% of cases, while in 70% disease recurred at a median of 4.9 months. Median actuarial disease specific survival was 20.3 months. At a median followup of 17.7 months 30% of patients had no evidence of disease, 8% had disease and 62% had died. On multivariate analysis more than 1 positive node was predictive of decreased recurrence-free survival (HR 2.83, 95% CI 1.06 to 7.61, $p = 0.039$) and overall survival (HR 9.33, 95% CI 1.85 to 47.09, $p = 0.007$).

Nodal metastasis with renal cell carcinoma is an independent predictor of prognosis in patients with M0 disease. Even in the absence of distant metastatic disease patients with positive nodes should be targeted for aggressive surgical resection, followed by clinical trials of adjuvant therapy to improve the outcome.

ÖZET

ABD’de 2005 yılı içinde 36000 yeni hasta Renal Hücreli Karsinom (RHK) tanısı almış ve 12500 RHK ile ilişkili ölüm olmuştur. RHK’lu olguların üçte biri ile yaklaşık yarısına kadar olan kısmı tanı anında metastazları olan hastalardır ve bunların da %25’inde lenf nodu tutulumu mevcuttur. Lenf nodu metastazı kötü prognozu gösterir ve 5 yıllık sağkalımı %5’e kadar düşürmektedir. Bununla birlikte uzak metastaz yokluğunda nodal metastazın biyolojik davranışı hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu çalışmada bu tanıma uyan, agresif cerrahi rezeksiyon yapılmış hastaların sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya tek bir merkezde (MD Anderson) Mart 1993 ile Mart 2003 arasında RHK tanısı ile nefrektomi yapılan 2643 olgu dahil edildi. Bu hastaların 54’ünde uzak metastaz yokken bölgesel lenf nodu tutulumuna ait klinik kanıt mevcuttu. Bu olguların 14’ü preoperatif olarak kesin olarak belirlenememiş olan metastaz şüphesi ve inkomplet rezeksiyon nedeni ile çalışmadan çıkarıldı. Çalışma protokolüne uyan (TxN1-2M0 ve hastalığa ait kanıt kalmayacak şekilde tam rezeksiyon yapılmış RHK) 40 olgunun sonuçları izlendi (1997 AJCC/UICC TNM’ye göre). Çalışma grubuna katılan hastalar ya preoperatif olarak bölgesel lenfadenopatisi olanlar ve küratif genişletilmiş lenf nodu disseksiyonu (LND) planlanarak operasyona alınanların yanı sıra operasyon esnasında lenf nodu palpe edilerek geniş LND yapılanları da kapsamakta idi.

Preoperatif olarak olguların %82.5’inde klinik olarak nodal tutulum kanıtı varken %17.5’i N0 kabul edilmişken peroperatif şüpheli lenf nodu palpe edilmesi nedeni ile evre atladı. Klinik olarak N2 kabul edilen olguların ise %20’si pN1 olarak değerlendirildi. Hastaların ortanca yaşı 58 ve %62’si erkekti. Ortalama tümör boyutu 11 cm, tümör evresi %3 olguda T1, %17 olguda T2, %30 olguda T3a, %47 olguda T3b ve %3 olguda T4 idi. Olguların %77’sinde perinefrik yağ dokusu invazyonu vardı ve %17 olguda cerrahi sınır pozitifliği vardı. Ortanca 17.7 aylık takip boyunca, %30 hastada hastalığa ait kanıt yok iken, %8 hastada rekürrens vardı, %62 hasta ise hastalık nedeni ile kaybedilmişti.

Nodal tutulum durumu %30 olguda N1, %70 olguda N2 ve bunların 10 tanesinde lenf nodları kitle oluşturmaktaydı. Histolojik tip %63 olguda klasik, %17 olguda papiller iken geriye kalan %20 olguda sarcomatoid dediferansiyasyon vardı. Kitlesel lenf nodları olan 10 hasta hariç

tutulduğunda, hasta başına rezeke edilmiş ortanca lenf nodu sayısı 7, pozitif olan ortanca lenf nodu sayısı 2 idi. Olguların %70'inde ekstranodal yayılım var iken olguların %70'inde ortanca 4.9 ayda rekürrens oldu. pN2 hastalarda ortanca sağkalım süresi 14.5 ay iken (95% CI 9.3-21.8) pN1 olanlarda 35.7 aydı (95% CI 32.2-üst limit yok) (p = 0.029).

pT1 ve pT2 hastalarda ortanca sağkalım 72.6 ay iken (95% CI 24.2 to 108.7), pT3a'da 9.6 ay (95% CI 5.3-20.2), pT3b'de 17.4 aydı (95% CI 9.3-35.7) (p = 0.01). Klasik RHK'li olgularda hastalığa özgü sağkalım süresi 20.3 aydı. Papiller histolojiye sahip olanlarda bu süre 36.5 ayken sarkomatoid değişiklik gösteren histolojiye sahip olgularda 10.7 aydı ve istatistiksel farkları anlamsızdı (p = 0.139).

Tek değişkenli analizde pN evresi, pT evresi ve tümör derecesi sağkalımın önemli belirleyicileri idi. Çok değişkenli analiz yapıldığında pN evresi ve pT evresi sağkalımın bağımsız prediktörleri iken, birden fazla pozitif lenf nodu olan hastalar N1 hastalara göre 9.33 kat daha fazla hastalıktan ölme riskine sahipti (95% CI 1.85- 47.09, p = 0.007). Çok değişkenli analizde 1'den fazla pozitif nod olması kısalımış rekürrenssiz sağkalımın (HR 2.83, 95% CI 1.06 to 7.61, p = 0.039) ve toplam sağkalımın belirleyicisi (HR 9.33, 95% CI 1.85 to 47.09, p = 0.007) idi. Ayrıca T3a hastaların (HR 23.87, 95% CI 3.10-183.93, p = 0.002) ve T3b hastaların (HR 16.29, 95% CI 2.31-114.91, p = 0.005) hastalıktan ölüm ihtimali T1 ve T2 hastalara göre daha fazla idi.

Sonuç olarak, RHK'da nodal metastazı varken M0 olan ve komplet nodal disseksiyon yapılmış olguları kapsayan bu çalışmada ortanca sağkalım süresi 20.3 aydı. Sadece tek lenf nodunda metastaz bulunan olgular birden fazla lenf nodu metastazı olan olgulara göre daha uzun yaşam süresine sahipti (median 35.7 vs 14.5 ay). Hızlı bir şekilde rekürrens olması (ort.. 4.9 ay) bu olgularda efektif bir adjuvan tedavi gereksinimi olduğunu göstermektedir. RHK'un metastatik hastalık yokken lenf nodu büyümesi ile gelen bu nadir klinik tablosundaki olgular agresif LND sonrası adjuvan tedavi protokollerine yerleştirilmelidirler.

YORUM

Bu çalışma, sık görülmeyen bir klinik tablo olsa da metastatik olmayan RHK'lu olgularda lenf nodu tutulumu olmasının kötü prognozun belirleyicisi olduğunu göstermesi açısından önemlidir. 1969'da Robson tarafından ilk kez tarif edilmesinden beri, RHK'da lenfadenektominin rolü tartışıla gelmiş bir konudur. RHK'da lenf nodu tutulumu klinik lokalize tümörü olanlarda %2-9 arasında iken, metastatik hastalığı olan ya da renal ven invazyonu bulunan grupta %45'e kadar yükselmektedir.

Lenf nodu tutulumu olanlarda prognoz ciddi şekilde olumsuz etkilenmekte ve 5 yıllık sağkalım 11%-35 arasında değişmektedir. Lenf nodu insidansı ve nodal tutulum riskini belirlemeye yönelik çalışmalar tümörün evresi, tümör boyutu, renal ven tutulumu, uzak metastaz varlığı ve lenf nodu disseksiyonunun boyutunun, etkili faktörler olduğunu ortaya yayınında tümörün nükleer derecesinin (gr 3-4 krş 1-2), sarkomatoid komponent varlığının, tümör boyutunun (<10 cm krş >10 cm), tümörün klinik evresinin (T1,T2 krş T3,T4) ve tümör nekrozu varlığının bölgesel lenf nodu tutulumunu öngördürecek parametreler olduğu belirtilmektedir (3). Günümüzde hiçbir görüntüleme yöntemi ile operasyon öncesi nodal tutulumu kesin doğru biçimde tespit etmek mümkün değildir. Preoperatif bilgisayarlı tomografide genişlemiş lenf nodları olan hastaların histolojik olarak RHK tutulumu oranının ancak %42 olduğu, yanlış negatiflik oranının ise %4.1 olduğu bildirilmiştir(4). Klinik olarak böbreğe sınırlı olduğu düşünülen RHK olgularında lenf nodu disseksiyonu yapmanın yararı tartışmalıdır. Genel olarak daha eski çalışmalarda sağkalım açısından sağlanan ek bir yarar olduğu savunulur iken, yakın tarihli çalışmaların sonucu aksi yöndedir. UCLA çalışması olarak bilinen Pantuck ve ark.'nın yaptığı böbreğe lokalize hastalık nedeni ile nefrektomi yapılan 495 hastalık seride, nefrektomi ile birlikte lenf nodu disseksiyonu yapılan ya da yapılmayan gruplar arasında sağkalım açısından fark olmadığı gösterilmiştir(5). Klinik lokalize olgularda LND'nin progresyon ve sağkalıma etkisini belirlemeye yönelik tek prospektif randomize çalışma EORTC'nin 308-81 numaralı faz III klinik çalışmasıdır. Bu çalışmanın 5 yıllık takip sonuçlarında sağkalım ve progresyon açısından lenf nodu disseksiyonu yapılan ve yapılmayan gruplar arasında fark olmadığı izlenmiştir (6). Ancak çalışmaya dahil edilen tüm hastalar için 5 yıllık total sağkalımın %82 gibi yüksek olduğu bu çalışmanın sonuçları henüz olgunlaşmamış kabul edilmekte ve ortaya çıkabilecek bir farkın görülmesi için daha uzun süreli takibin beklenmesi gerekmektedir. UCLA çalışmasının diğer ayağında, metastatik hastalık nedeni ile cerrahi sonrası immünoterapi planlanan hastalarda nefrektomi ile birlikte LND yapılan ve yapılmayan hasta grupları sağkalım açısından karşılaştırılmış ve LND'nin yararı olduğu sonucuna varılmıştır (5). Vaselli ve ark.'nın sitoredüktif cerrahi ve immünoterapinin kombine edildiği metastatik RHK'lu olgularda pN0 olan ve pN+ olan hastaların sağkalımlarını karşılaştırdıkları çalışmada pN0 olanlar lehine anlamlı bir fark olduğunu bildirmişlerdir (14.7 ay krş 8.5 ay, p = 0.0004). Ayrıca, benzer çalışmalarda olduğu gibi, lenf nodu tutulumunun kötü prognoz

ve immünoterapiye kötü yanıtın göstergesi olduğunun da belirtildiği bu çalışmada, komplet nodal disseksiyon yapılan pN+ hastalık ile pN0 hastalık arasında sağkalım açısından fark olmadığı bildirilmiştir (7).

Uzak metastaz olmadan komplet nodal disseksiyon yapılan hastaları kapsaması ve nodal tutulumu olan hastaları N1 ve N2 olarak ayırt etmesi nedeni ile sonuçları önemli olan bu çalışma, yine de unutulmamalıdır ki retrospektif olarak seçilmiş bir hasta grubunun sonuçlarını irdelemektedir. LND'nin metastatik hastalarda sitoredüktif cerrahinin bir komponenti olarak ve adjuvan tedaviden sağlanacak yarar artırma umudu ile yapılması kabul edilmiştir. Ancak metastatik olmayan hastalarda patolojik evrelemedeki yararının ötesinde bir getirisi olduğu henüz kanıtlanmamıştır. Bu çalışmadan çıkarılacak en iyi sonuç, lokalize hastalıkta prognoz öngörüsünü değiştireceği ve potansiyel bir adjuvan tedavi protokolüne aday olabilecek lenf nodu pozitif hastaların en doğru şekilde belirlenmesine yardım edeceği için, preoperatif ya da peroperatif şüpheli lenfdenopatisi olan RHK olgularında komplet lenf nodu disseksiyonu yapmanın gerekli olduğudur.

Kaynaklar

1. Minervini A et al. Regional lymph node dissection in the treatment of renal cell carcinoma: is it useful in patients with no suspected adenopathy before or during surgery? BJU Int. 2001 Aug;88(3):169-72.
2. Terrone C et al. The number of lymph nodes examined and staging accuracy in renal cell carcinoma. BJU Int. 2003 Jan;91(1):37-40.
3. Blute M L et al. A protocol for performing extended lymph node dissection using primary tumor pathological features for patients treated with radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. J Urol. 2004 Aug;172(2):465-9
4. Studer UE et al. Enlargement of regional lymph nodes is often not due to metastases, J Urol 1990.
5. Pantuck AJ et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. J Urol. 2003 Jun;169(6):2076-83.
6. Bloom JH et al. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: preliminary results of the EORTC randomized phase III protocol 30881. EORTC Genitourinary Group. EurUrol1999
7. Vasselli, J. R., Yang, J. C., Linehan, W. M., White, D. E., Rosenberg, S. A. and Walther, M. M.: Lack of retroperitoneal lymphadenopathy predicts survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. J Urol, 166: 68, 2001