

ÜRÖNKOLOJİ

bülteni

BULLETIN OF UROONCOLOGY

galenos
yayınevi

ÜRÖNKOLOJİ
DERNEĞİ - 1999



Eylül / September

2015

Cilt/Volume

14(3)



Bosniak Tip III ve Tip IV Renal Kistlerin Klinik ve Patolojik Özellikleri: Altı Yıllık Deneyimimiz

Clinical and Pathological Features of Bosniak Type III and Type IV Renal Cysts: A Six Year Experience

Dr. Tarık Yonguç¹, Dr. Deniz Bolat¹, Dr. Özgü Aydoğdu¹, Dr. Hülya Mollamehmetoğlu², Dr. İbrahim Halil Bozkurt¹, Dr. Bülent Günlüsoy¹, Dr. Volkan Şen¹, Dr. İsmail Basmacı¹

¹Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada komplike renal kist nedeniyle cerrahi uygulanan hastaların klinik ve patolojik özellikleri değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: 2008-2014 Bosniak Tip III ve Tip IV kistik kitle nedeniyle parsiyel ya da radikal nefrektomi yapılan 108 hastanın kayıtları tarandı. Preoperatif dönemde çekilen bilgisayarlı tomografi görüntüleri kullanılarak renal kistler Bosniak sınıflamasına göre Tip III ve Tip IV olarak sınıflandırıldı. Opere edilen komplike renal kistlerin sonuçları analiz edildi ve malign ve benign kistik renal kitlelerin klinik verileri karşılaştırıldı.

Bulgular: Komplike kist nedeniyle 108 hasta opere edildi, bunlardan klinik verilerine ulaşılabilen 98'i çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşları 57,3±12,3 yıl (27-82 yıl), ortalama kist boyutları 6,6±3,6 cm (2-28 cm) olarak hesaplandı. Hastaların 53'ü (%54) erkek ve kistlerin 54'ü (%55,1) sol böbrek yerleşimliydi. Preoperatif değerlendirmede kistlerin 21'i (%21,4) Bosniak tip III, 77'si (%78,6) tip IV olarak tanı aldı. Doksan sekiz hastadan 74'ü asemptomatikti, en sık görülen semptom ise %16,3 ile flank ağrıydı. Hastaların 76'sında (%77,6) malign kist tespit edildi. Malignite oranları Bosniak Tip III ve Tip IV kistler için sırasıyla %52,4 ve %83,1 idi. Malign tümörlerden %54'ü berrak hücreli renal karsinom iken benign tümörlerin %50'si benign kist, %27,3'ü anjiyomyolipomdu. Renal hücreli karsinom tanısı alan 68 hastadan %36,8'i T1a evrede, %62,5'i Fuhrman sınıflamasına göre 2. derecedeydi. Komplike renal kistlerde potansiyel malignite için risk faktörleri ileri yaş, büyük kist boyutu, erkek cinsiyet ve yüksek Bosniak derecesi olarak bulundu.

Sonuç: Özellikle erkek hastalarda, ileri yaşta görülen büyük kistik kitleler malignite açısından şüpheli kabul edilmeli ve cerrahi yaklaşımlar ön planda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Böbrek kistleri, böbrek tümörleri, Bosniak sınıflaması, görüntüleme, cerrahi sonuçlar

Summary

Objective: In this study, it was aimed to evaluate the clinical and pathological outcomes of the patients with complex renal cysts managed surgically.

Materials and Methods: Records of 108 patients with Bosniak type III and IV cystic renal masses managed with partial or radical nephrectomy between 2008 and 2014 were reviewed. Renal cysts were classified according to Bosniak classification system by using the preoperative computed tomography (CT) images. The pathology results of the operated complex renal cysts were analyzed and the clinical data of malignant and benign cystic renal masses were compared.

Results: A hundred and eight patients were operated for complicated renal cysts and 98 patients whose clinical data could be obtained were included in the study. The mean age was 57.3±12.3 (27-82) years and the mean cyst size was 6.6±3.6 cm (2-28 cm), 53 (54%) patients were males and 54 (55.1%) cysts were on the left side. According to the preoperative evaluation of cysts; 21 (21.4%) cysts were diagnosed as Bosniak type III cysts and 77 (78.6%) cysts were diagnosed as Bosniak type IV. Of the 98 patients, 74 were asymptomatic and the most common symptom was flank pain (16.3%). Malign cyst was diagnosed in 76 patients (77.6%). Malignancy rates were 52.4% and 83.1% in Bosniak type III and type IV cysts, respectively. Of the 76 malign cysts 54% showed clear cell renal carcinoma. Of the 22 benign tumors 50% were benign cyst and 27.3% showed angiomyolipoma. Of the 68 renal cell carcinomas 36.8% was in T1a stage and 62.5% were Fuhrman grade 2. Risk factors for the malignancy potential of the complex renal cysts were advanced age, higher cyst size, male gender and higher Bosniak score.

Conclusion: Big-sized cystic renal masses especially in male patients with advanced age should be considered for malignancy and surgical management should be kept in the forefront.

Key Words: Renal cysts, renal tumors, Bosniak classification, imaging, surgical outcomes

Giriş

Son yıllarda ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografinin (BT) yaygın kullanıma girmesi sonucu gittikçe artan sayıda insidental böbrek tümörü saptanmaktadır. Bu tümörlerin önemli bölümü küçük, düşük dereceli ve düşük evreli tümörlerdir. Bu kitleler erken dönemde parsiyel olarak çıkartılmakta ve bir kısmı benign olduğu için hastalara gereksiz radikal tedaviler uygulanmasından kaçınılmaktadır. Böbrek hücreli kanserler tomografide kistik kitleler olarak da görülebilir ki bu kitlelerin benign kistlerden ayırımı gereklidir (1). Elli yaş ve üzeri popülasyonun %50'sinde renal kistlere rastlanılmaktadır (2). Ancak bu kistlerin büyük çoğunluğu zararsız olduğu için herhangi bir ileri inceleme ve girişim gerektirmezler (3). Kistik böbrek kitlelerinin ayrıntılı tanısında altın standart yöntem Bosniak böbrek kist sınıflandırma sistemidir (4).

Bosniak 1986 yılında günümüzde de yaygın kullanan ve özellikle kompleks kistleri basit kistlerden ayırt etmeyi amaçlayan bir sınıflandırma sistemi bildirdi (4). Bu sisteme göre kistler 4 farklı tipe ayrılmakta idi: Tip I kistler; basit renal kistler, Tip II kistler; komplikasyon içeren, ancak cerrahi gerektirmeyen basit renal kistler, Tip III kistler; cerrahi gerektiren potansiyel malign kistler, Tip IV kistler; kistik renal karsinomlar. Bosniak sınıflandırması kistleri tanımlamada oldukça iyi olmasına karşın Tip II ve Tip III kistlerin klinik ayırımı oldukça zordur (2,5). Bu sorunu çözmek amacıyla 1993 yılında mevcut sınıflandırmaya ek olarak Tip IIF alt kategorisi düşünülmüştür (6,7). Buna göre bu gruptaki hastalar benign olmalarına karşın olası bir değişiklik açısından seri görüntülemelerle yakın izlem altında tutulan böbrek kistlerinden oluşmaktadır.

Bu çalışmada kliniğimizde Bosniak sınıflandırmasına göre Tip III ve Tip IV olarak değerlendirilip opere edilen hastaların sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Mart 2008-Eylül 2014 tarihleri arasında radyolojik olarak Tip III ve 4 kompleks böbrek kisti olarak öngörülen 108 hasta opere edildi. Kistlerin önemli bir bölümü ultrason ile insidental olarak saptanırken diğer hastalar BT veya MR ile başka hastalıkların incelemesi sırasında bulundu. Preoperatif görüntülemelerde tespit edilen tüm kistler Bosniak sınıflandırmasına göre derecelendirildi. Tip I; basit böbrek kistleri, Tip II; komplikasyon içeren, ancak cerrahi gerektirmeyen basit renal kistler, Tip IIF; benign, ancak olası bir değişiklik açısından seri görüntülemelerle yakın izlem altında tutulan renal kistleri, Tip III; cerrahi gerektiren potansiyel malign kistler, Tip IV kistler; kistik renal karsinom. Sınıflandırma sonuçlarına göre kategori 3 ve kategori 4 kistler cerrahi olarak tedavi edilirken kategori 1 ve kategori 2 kistler izleme alındı. Tüm hastaların klinik öyküleri ve şikayetleri kaydedildi, tam idrar ve rutin kan tetkikleri yapıldı.

Tip III ve IV renal kisti tanısıyla opere edilen hastalara yapılan cerrahi işlemler (kist eksizyonu ve marsupializasyon, parsiyel nefrektomi, radikal nefrektomi) kaydedildi ve patolojik sonuçları ayrıntılı olarak incelendi. Patoloji sonuçlarına göre kistin benign-malign ayırımı, histolojik alt tipi ve patolojik evresi kaydedildi. Aynı zamanda patolojik sonuçlar ile preoperatif BT ve diğer radyolojik bulguların (kontrast tutulumu, kist duvarı ve septalarda düzensizlikler, kalsifikasyonlar) karşılaştırması yapıldı.

Bulgular

Kompleks renal kist nedeniyle opere edilen 108 hastadan 10'u verilerine ulaşılamadığı için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen toplam 98 hastanın ortalama yaşları 57,3±12,3 yıl (27-82 yıl) idi. Hastaların 53'ü erkek (%54,1), 47'si kadın (%45,9) idi. Kistlerin ortalama boyutu 6,6±3,6 cm (2-28 cm) olarak ölçüldü. Kistlerden 44'ü sağ böbrekte (%44,9) 56'sı sol böbrekte (%55,1) yerleşik idi. Bu kistlerden 21'ine (%21,4) preoperatif çekilen BT'de Bosniak sınıflamasına göre Tip III, geri kalanına (%78,6) Tip IV kist tanısı konuldu. Hastaların 74'ü (%75,5) asemptomatik iken, en sık gözlenen semptom ise %16,3 ile lomber ağrı idi. Yine bu hastaların ikisinde atnalı böbrek anomalisi, diğer ikisinde multikistik böbrek hastalığı ve 1 hastada displastik böbrek hastalığı konjenital anomali olarak mevcuttu. Hasta özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hastaların 79'una (%80,6) radikal nefrektomi tercih edilirken 19 (19,4) hastaya ise parsiyel nefrektomi uygulandı. Kistik lezyonların patolojik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Patoloji sonuçlarına göre kistlerin 76'sı malign (%77,6) idi. Bosniak sınıflamasına göre Tip III kistlerin %52,4'ünün, Tip IV kistlerin ise %83,1'inin malign olduğu bulunmuştur. Malign kitlelerden %54'ü berrak hücreli karsinom, %14,5'i papiller hücreli karsinom, %15,8'i kromofob hücreli karsinom olarak belirtildi. Benign kitlelerin histolojik alt tipleri değerlendirildiğinde; %27,3'ü anjiyomyolipom, %22,7'si onkositom, %50'si benign kist idi. Renal hücreli kanserlerin (RHK) evrelendirmesinde hastaların %36,8'i T1a evresindeyken, %33,8'i T1b evredeydi. Fuhrman derecelendirmesine göre RHK'li hastaların %10,7'si 1. derece, %62,5'i 2. derece olarak belirtildi. Tüm hastalarda malign lezyonlar böbreğe sınırlı iken lenf nodu metastazı tespit edilmedi.

Benign kitleler ile malign kitlelerin yaş, cinsiyet, lokalizasyon, büyüklükleri ve Bosniak sınıflamasına göre kist tipleri arasında karşılaştırmalar Tablo 3'de gösterilmiştir. Buna göre malign olarak raporlanan kistlerde benignlere göre hasta yaşı (58,8±11,6'ya

| Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri | |
|--|-----------|
| Yaş (yıl), ortalama ± SD | 57,3±12,3 |
| Cinsiyet, n (%) | |
| Erkek | 53 (54,1) |
| Kadın | 45 (45,9) |
| Kist boyutu (cm), ortalama ± SD | 6,6±3,6 |
| Kist lokalizasyonu, n (%) | |
| Sağ böbrek | 44 (44,9) |
| Sol böbrek | 54 (55,1) |
| Bosniak sınıflaması, n (%) | |
| Tip III | 21 (21,4) |
| Tip IV | 77 (78,6) |
| Semptomlar, n (%) | |
| Asemptomatik | 74 (75,5) |
| Lomber ağrı | 16 (16,3) |
| Makroskopik hematüri | 5 (5,1) |
| Ele gelen kitle | 3 (3,1) |
| Böbrek anomalisi, n (%) | |
| Atnalı böbrek | 2 (2,1) |
| Multikistik böbrek | 2 (2,1) |
| Displastik böbrek | 1 (1,0) |

| | |
|-------------------------|-----------|
| Malign tümörler, n (%) | 76 (77,6) |
| Berrak hücreli | 41 (54,0) |
| Papiller | 11 (14,5) |
| Kromofob | 12 (15,8) |
| Multiloküler kistik | 4 (5,3) |
| Değişici epitel hücreli | 3 (3,9) |
| Skuamöz hücreli | 3 (3,9) |
| Lenfoma | 1 (1,3) |
| Metastaz | 1 (1,3) |
| Benign tümörler, n (%) | 22 (22,4) |
| Anjiomyolipom | 6 (27,3) |
| Onkositom | 5 (22,7) |
| Benign kist | 11 (50,0) |
| T evresi, n (%) | |
| T1a | 25 (36,8) |
| T1b | 23 (33,8) |
| T2a | 11 (16,2) |
| T2b | 9 (13,2) |
| Fuhrman derecesi, n (%) | |
| 1 | 6 (10,7) |
| 2 | 35 (62,5) |
| 3 | 12 (21,4) |
| 4 | 3 (5,4) |
| Cerrahi sınır, n (%) | |
| Pozitif | 13 (13,3) |
| Negatif | 85 (86,7) |

| | Malign | Benign | p |
|---|--------------|--------------|--------------------|
| Yaş | 58,8±11,6 | 51,9±13,4 | 0,02* |
| Boyut | 6,8±3,8 | 5,3±2,3 | 0,09* |
| Cinsiyet (E/K) | 46/29 | 7/15 | 0,014 [¶] |
| Lokalizasyon (sağ/sol) | 33/42 | 11/11 | 0,619 [¶] |
| Bosniak Tip III/Tip IV | 11/64 (0,17) | 10/13 (0,77) | 0,008 [¶] |
| E: Erkek, K: Kadın, *Independent sample t test, [¶] Chi-square | | | |

karşı 51,9±13,4, p=0,02) ve kist boyutu (6,8±3,8'e karşı 5,3±2,3, p=0,09) anlamlı olarak daha yüksekti. Bununla birlikte malign kistler erkeklerde kadınlara kıyasla anlamlı olarak daha fazla oranda görüldü (p=0,014). Bosniak sınıflamasına göre kist derecesi arttıkça malignite potansiyelinin anlamlı olarak arttığı gözlemlendi (p=0,008).

Tartışma

Basit böbrek kistleri kalıtsal olmayan bir böbrek hastalığı olup, en sık görülen benign kistik hastalıktır (8). Kistler, tanım olarak içleri sıvı dolu keseciklerdir (9). Bunlardan kalsifikasyon, septasyon, multipl lokülasyon, kontrastlanma ya da nodülerite içermeyenler, komplike olmayan kistlerdir ve malignite açısından izlem gerektirmezler (9). Kistin görülme sıklığı yaşla birlikte artar ve erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha fazladır. Kistler genellikle ünilateral ve soliterdir, nadiren semptom verirler (8). Genellikle üriner sistem veya diğer pelvik-abdominal şikayetler için yapılan USG, BT veya İVÜ'de tesadüfen saptanırlar (8).

Bosniak böbrek kisti sınıflandırması, böbrek kistlerinin kompleks yapısını ayırt etmede yaygın kullanılan bir yöntemdir (10,11). Bu sınıflandırmanın temel amacı malignite şüpheli hastaların erken tanısını sağlayarak tedavilerinin yapılabilmesidir. Tedavi planlamasında Tip I ve Tip II kistlerde izlem yeterli iken Tip IV kistlerde tedavi cerrahidir. Yeni oluşturulan Tip IIF grubu benign olarak kabul edilir ve cerrahi girişim ilk planda düşünülmemesine karşın olası değişiklik açısından seri görüntülemelerle yakın izlem gerektirir. Bu sınıflandırmanın en zor seçim gerektiren grubunu Tip III kistler oluşturmaktadır ve özellikle Tip IIF kistlerden ayırımı önemlidir. Radyolojik olarak Tip III kistler kalın ve düzensiz konturlu duvar ya da septumları bulunan ve bu alanlarda dansitometrik olarak ölçülebilen septal kontrast tutulumu bulunan kistlerdir. Bu kistler enfekte-hemorajik kistler, multiloküle kistik nefroma, kistik neoplasm gibi lezyonları kapsar (4). Tip IIF kistler ise ince ve dansitometrik olarak ölçülemeyen, kalsifikasyon da içerebilecek minimal septal ya da duvar kalınlaşması gösteren ve rahatlıkla Tip II sınıflaması yapılamayan kistleri kapsar (9). Tip III kistlerde önerilen tedavi cerrahi eksplorasyondur. Cerrahi olarak tedavi edilen Tip III böbrek kistlerinde malignite oranları %25-100 arasında değişmektedir (11). Yapılan bir çalışmada patolojik olarak tanısı konulan Tip III kistlerin tümü değerlendirmeye alınmış ve ortalama malignite oranı %51 bulunmuştur (12). Hwang ve ark. (13) izlemde ilerleme gösteren 14 kistik kitlenin 12'sini opere etmişler ve bu kitlelerin patolojileri önceki çalışmalarda bildirilen malignite oranlarının aksine malign bulunmuştur. Bizim çalışmamızda Tip III böbrek kisti tanısıyla opere edilen hastaların %52,4'ü, Tip IV böbrek kisti tanısıyla opere edilenlerin ise %83,1'i malign olarak gelmiştir. Her iki kist tipinde de rastlanan malign tümör berrak hücreli karsinomdur.

Kistik kitlelerin büyüklükleri malignite açısından önemlidir. Curry ve ark. (12) 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada toplam 166 kistik böbrek kitlesini değerlendirmişler ve kitlelerin %2-18'inin 2 cm'den, %29-33'ünün 3 cm'den küçük olduğunu ortaya koymuşlardır. Bir başka çalışmada, Han ve ark. (1) 2 cm'den küçük kistik kitlelerin malignite şansının daha büyük lezyonlara göre daha az olduğunu bildirmişlerdir. Böbrekteki solid lezyonlar ne kadar büyük ise malign olma olasılığı o kadar fazladır ve daha kötü prognoza sahiptir (14,15). Han ve ark. (1) kistik kitlelerin ortalama büyüklükleri ve Bosniak kategorileri arasında lineer ilişkiyi bildirmişlerdir. Bunun yanı sıra benign-malign kitlelerin ayırımında kitle boyutunun eşik değerini araştırmışlar ve 2 cm'yi sınır olarak bulmuşlardır. Bizim sonuçlarımıza göre malign kistlerin ortalama boyutları 6,8±3,8 iken benign kistlerin ise 5,3±2,3 idi ve bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,009).

Yaş ve cinsiyet böbrek solid kitlelerinin patolojik özelliklerini tanımlamada önemli belirteçlerdir (16). Park ve ark. (17) kadın cinsiyeti, kistik renal lezyonlar ve nispeten küçük tümör hacmi gibi bulguların iyi huylu böbrek kistleri için bağımsız faktörler olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda malign kistler büyüklük, yaş ve cinsiyet açısından değerlendirildiğinde, benign kistlere göre boyutları daha büyük ve yaş ortalamaları daha yüksek bulundu. Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde ise, erkek cinsiyetin malign kist açısından anlamlı bir risk faktörü olduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak; günümüzde gelişmiş radyolojik yöntemler sayesinde böbrekte yerleşmiş kistik kitlelerin tanısı ve takibi

başarılı bir şekilde yapılabilmektedir. Bu kistler Bosniak sınıflandırmasına göre değerlendirildiğinde Tip III ve Tip IV kistlerin ayırımı dikkatle yapılmalıdır. Bu sınıflandırmaya göre Tip III kistlerde tedavi cerrahi eksplorasyondur. Özellikle erkek hastalarda, ileri yaşta görülen büyük kistik kitleler malignite açısından şüpheli kabul edilmeli ve cerrahi yaklaşımlar ön planda tutulmalıdır.

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, **Konsept:** Tarık Yonguç, İbrahim Halil Bozkurt, **Dizayn:** Tarık Yonguç, Deniz Bolat, Özgü Aydoğdu, **Veri Toplama veya İşleme:** Hülya Mollamehmetoğlu, Volkan Şen, İsmail Basmacı, **Analiz veya Yorumlama:** Tarık Yonguç, Deniz Bolat, Özgü Aydoğdu, Bülent Günlüsoy, **Literatür Arama:** Volkan Şen, İsmail Basmacı, **Yazan:** Tarık Yonguç, Deniz Bolat, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Han HH, Choi KH, Oh YT, et al. Differential diagnosis of complex renal cysts based on lesion size along with the Bosniak renal cyst classification. *Yonsei Med J* 2012;53:729-733.
2. Kim JC. Usefulness of the Bosniak classification in cystic renal mass on CT. *J Korean Radiol Soc* 1999;40:555-562.
3. Park HS, Jeong KS, Cheon J, et al. The clinical significance of Bosniak classification in cystic renal masses: usefulness of preoperative computerized tomography in cystic renal masses. *Korean J Urol* 1994;35:498-503.
4. Bosniak MA. The current radiological approach to renal cysts. *Radiology* 1986;158:1-10.
5. Siegel CL, Mc Farland EG, Brink JA, et al. CT of cystic renal masses: analysis of diagnostic performance and interobserver variation. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:813-818.
6. Bosniak MA. Problems in the radiologic diagnosis of renal parenchymal tumors. *Urol Clin North Am* 1993;20:217-230.
7. Bosniak MA. Diagnosis and management of patients with complicated cystic lesions of the kidney. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:819-821.
8. Kale M, Yenilmez A. Basit böbrek kistleri, nadir görülen kistler ve kist hidatik. İçinde: Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y, editörler. *Temel Üroloji: 4. Baskı, Ankara Güneş Tıp Kitapevleri; 2011;493-501.*
9. Akhan O, Karaosmanoğlu AD. Böbrek tümörlerinde radyolojik görüntüleme. İçinde: Özen H, Türkeri L, editörler. *Üroonkoloji Kitabı: 1. Baskı, Ankara Ertem basın yayım; 2007; 961-978.*
10. Aronson S, Frazier HA, Baluch JD, et al. Cystic renal masses: usefulness of the Bosniak classification. *Urol Radiol* 1991;13:83-90.
11. O'Malley RL, Godoy G, Hecht EM, et al. Bosniak category IIF designation and surgery for complex renal cysts. *J Urol* 2009;182:1091-1095.
12. Curry NS, Cochran ST, Bissada NK. Cystic renal masses: accurate Bosniak classification requires adequate renal CT. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:339-342.
13. Hwang JH, Lee CK, Yu HS, et al. Clinical outcomes of Bosniak Category IIF complex renal cysts in Korean patients. *Korean J Urol* 2012;53:386-390.
14. Frank I, Blute ML, Cheville JC, et al. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. *J Urol* 2003;170:2217-2220.
15. Gillett MD, Cheville JC, Karnes RJ, et al. Comparison of presentation and outcome for patients 18 to 40 and 60 to 70 years old with solid renal masses. *J Urol* 2005;173:1893-1896.
16. Zisman A, Patard JJ, Raz O, et al. Sex, age and surgeon decision on nephron-sparing surgery are independent predictors of renal masses with benign histologic findings; a multicenter survey. *Urology* 2010;76:541-546.
17. Park SY, Jeon SS, Lee SY, et al. Incidence and predictive factors of benign renal lesions in Korean patients with preoperative imaging diagnoses of renal cell carcinoma. *J Korean Med Sci* 2011;26:360-364.



Tüberküloz Epididimo-Orşitler Testis Tümörlerini Taklit Edebilir

Tuberculous Epididymo-Orchitis Might Mimick Testicular Tumors

Dr. Tark Yonguç, Dr. İbrahim Halil Bozkurt, Dr. Serkan Yarımoglu, Dr. Özgü Aydoğdu, Dr. Volkan Şen, Dr. Tansu Değirmenci, Dr. Zafer Kozacioğlu, Dr. Bülent Günlüsoy

Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Özet

Amaç: Skrotal kitle nedeniyle radikal orşiektomi yapılan hastalardaki tüberküloz epididimo-orşiti (EO) saptanma oranlarını araştırmak.

Gereç ve Yöntem: 2009-2014 tarihleri arasında radikal orşiektomi yapılan 70 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastalar bazal olarak ultrasonografi ve tümör belirteçleri ile değerlendirildi. Bu hastaların hepsine preoperatif olarak akciğer grafisi, seroloji, rutin kan testleri, hematokrit, karaciğer fonksiyon testleri ve koagülasyon tetkikleri yapıldı. Hastaların hiçbirinin tüberküloz hastalığı öyküsü ve/veya tüberküloz ilacı kullanma öyküsü yoktu. Altı hastanın da idrarından floresan mikroskopi incelemesi yapıldı. Hastalara inguinal insizyonla eksplorasyon yapıldı ve orşiektomi uygulandı. Çıkarılan testis histopatolojik incelemeye ve Löwenstein-Jensen kültürüne gönderildi.

Bulgular: Hastaların hepsinde komplikasyon olmadan inguinal orşiektomi ameliyatı yapıldı. Bu 6 hastanın histopatolojisi granülomatöz EO olarak saptandı. Hastaların 5 tanesi (%83,3) tekrarlayan skrotal şişlik ve ağrı, 1 tanesi (%16,6) ise skrotal akıntı şikayeti ile başvurmuştu. Hastaların yaş aralığı 47-73 yıl idi. Kitlenin 4 tanesi (%66,6) sağ testis, 2 tanesi (%33,3) ise sol testis yerleşimli idi. Hastalardan bir tanesinin papiller üretelyal karsinom tanısı mevcut idi. Bu hastaların hepsine preoperatif klinik olarak EO tanısı kondu. Hastalar antibiyotikle tedavi edildi. Fakat hastaların semptomlarında tam bir düzelme gözlenmedi ve hastaların EO atakları 2-3 defa daha tekrarladı. Hastaların bütün laboratuvar testleri normal sınırlardaydı. Tüm hastaların, akciğer grafilerinde tüberkülozdan şüphelenilecek patolojiye rastlanmadı ve human immunodeficiency virus (HIV) serolojileri negatif olarak saptandı. Hastaların idrarlarının floresan mikroskop incelemesinde asit-fast basiline rastlanmadı. Hastaların preoperatif tümör belirteçleri (beta-HCG, AFP) normal sınırlardaydı.

Sonuç: Testiste görülen herhangi bir şişlik, büyüme, sertlik, ağrı veya hassasiyet aksi ispatlanana kadar testis kanseri kabul edilmelidir. Çok sık görülme de endemik coğrafyalarda tüberküloz EO ayırıcı tanıda akla getirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Epididimo-orşit, tüberküloz, asit-fast basil, testis kanseri, ayırıcı tanı

Summary

Objective: To evaluate the rate of tuberculosis epididymo-orchitis (EO) in patients undergoing radical orchiectomy due to scrotal mass.

Materials and Methods: Between years 2009 and 2014, 70 patients undergoing radical orchiectomy were evaluated retrospectively. Patients were evaluated via ultrasound and tumor markers at the baseline. Chest radiograph, serology, routine blood tests, hematocrit, liver function tests and coagulation tests were performed preoperatively for all patients. There was no prior history of tuberculosis or drug therapy for tuberculosis. Urine of six patients underwent microscopic examination using fluorescent microscopy. Surgical exploration was performed through an inguinal incision and orchiectomy was performed. Testes samples were sent both for pathological examination and Lowenstein-Jensen culture.

Results: Inguinal orchiectomy was performed for all patients without any complications. Histological diagnoses of six patients' were granulomatous EO. These patients' symptoms were recurrent scrotal swelling and pain in 5 (83.3%), and scrotal discharge in 1 patient (16.6%). The age range was 47-73 years. Of the masses 4 (66.6%) were located in the right testicle and 2 (33.3%) were located in the left testicle. Of 6 patients one patient was diagnosed with papillary urothelial carcinoma of the bladder. These 6 patients were clinically diagnosed with EO preoperatively. They were treated with antibiotics however a complete recovery could not be observed in the symptoms and EO episodes repeated for two or three times. Laboratory test results were within normal ranges. There was no pathological evidence of tuberculosis on the chest radiograph and human immunodeficiency virus (HIV) serology was negative for all of the patients. Fluorescent microscopic examination of urine was negative for acid-fast bacilli. The levels of tumor markers; beta-HCG and AFP were within normal limits preoperatively.

Conclusion: Any lump, enlargement, hardness, pain, or tenderness of the testicle should be accepted as cancer until the contrary is proven. Although it is not very common, especially in endemic regions tuberculosis EO should be considered in differential diagnosis.

Key Words: Epididymo-orchitis, tuberculosis, acid-fast bacilli, testicular cancer, differential diagnosis

Giriş

Tüberküloz (TBC) vücuttaki tüm organları etkileyebilen bir hastalıktır. TBC vücutta en sık olarak akciğerleri tutar. Fakat TBC'nin ekstrapulmoner tutulumuna da sık sık rastlamaktayız. Ekstrapulmoner TBC'nin akciğer TBC'sine göre tanı ve tedavisi çok daha zordur ve çoğunlukla tanı için invaziv girişimler gerekmektedir. Genitoüriner TBC, tüm ekstrapulmoner TBC olgularının %15-20'sini oluşturmaktadır. Genitoüriner TBC'li olguların yarısında vücudun başka bir yerinde aktif TBC odağı saptamak mümkündür (1). TBC basiline yol açtığı epididimo-orşit genitoüriner TBC formlarından sadece birisidir. TBC epididimo-orşit genellikle böbrek tutulumu ile birlikte görülmekle beraber, bu birlikteliğin olmadığı birçok olguya da literatürde rastlamaktayız (2).

TBC basili genitoüriner sisteme en sık hematogen yolla yayılmaktadır. Bundan başka desendan üriner yol, retroüretal, lenfatik ve doğrudan yayılım basilin yerleşmesine yol açabilmektedir (2). Erkeklerde genital tutulum ağrısız skrotal kitle, prostatit, epididimit ve orşit şeklinde ortaya çıkmaktadır. Skrotal şişlik ile ağrı hastalarda en sık karşımıza çıkan semptomlardır. Olguların %50-75'inde akciğer grafisinde çoğunlukla geçirilmiş TBC enfeksiyonu ile ilişkili olan lezyonlar saptanmaktadır (3).

Intravezikal Bacillus Calmette-Guer'in (BCG) tedavisi ise karsinoma in situ, yüksek gradeli Ta ve T1 mesane kanserlerinde primer tedavi seçeneğidir (4). Bu intravezikal uygulamanın tümör progresyonunu geciktirdiği, sonraki olası sistektomi ihtiyacını azalttığı ve genel sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (5,6,7). Genel olarak, intravezikal BCG tedavisi iyi tolere edilmekle birlikte hastaların %5'inde komplikasyona sebep olduğu bilinmektedir (8). Skrotal yan etkiler oldukça nadir olup tedavinin ilerleyen dönemlerinde ve genellikle granülomatöz orşit (TBC orşiti) olarak karşımıza çıkmaktadır. Tümör ile sıkça karışabilen bu olgularda abse gelişebilmekte ve böylece orşektomi zorunlu hale gelmektedir (9).

TBC epididimo-orşitit böbrek patolojisi eşlik etmediği durumlarda teşhis edilmesi zor bir hastalıktır. Sıklıkla tümör veya infarktü ile karıştırılabilmektedir. Bu yazıda, özellikle tedaviye yanıtız epididimo-orşit atakları ile birlikte skrotal kitle nedeniyle başvuran ve testis tümörü düşünülen hastalarda genital TBC'nin hatırlanması gerektiğini literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği'nde Ocak 2009-2014 tarihleri arasında toplam 70 hastaya skrotal kitle nedeniyle inguinal orşektomi operasyonu uygulandı. Bu hastalardan 6 tanesinin patolojik tanısının TBC orşiti olduğu gözlemlendi. Hastaların tüm verileri geriye dönük olarak dökümanite edilip, değerlendirildi.

Preoperatif tüm hastalar detaylı anamnez, rutin kan testleri, posterior-anterior akciğer grafisi (PAAC), seroloji, koagülasyon testleri, tümör markırları ve skrotal doppler ultrasonografi (USG) ile değerlendirildi. Operasyon spinal anestezi altında supin pozisyonunda inguinal kesi ile yapıldı. Testis ve ekleri serbestlendikten sonra inguinal kesiden dışarı alındı. Operasyon esnasında hiçbir hastada komplikasyon gözlenmedi. Çıkarılan testis spesmeni incelenmek üzere histopatoloji bölümüne ve kültür için mikrobiyoloji bölümüne gönderildi. Hastaların hepsi postoperatif birinci günde taburcu edildi. Histopatoloji sonucu

TBC epididimo-orşiti ile uyumlu gelen hastalarda, idrarda ve balgamda ARB ve kültür testleri yapıldı ve verem-savaş dispanserine yönlendirildi.

Bulgular

Hastaların yaş ortalamaları 52,4 (47-73) olarak saptandı. Hastaların 4 (%66,6) tanesinde kitle sağ testis, 2 (%33,3) tanesinde ise sol testis yerleşimli idi. Hastaların 4 (%66,6) tanesi tekrarlayan ağırlı epididimo-orşit atakları, 1 (%16,6) tanesi skrotum cildinden akıntı şikayetleri ile, diğer 1 (%16,6) tanesi ise mesane tümörü operasyonu sonrasında verilen intrakaviter BCG tedavisinden 4 hafta sonra testiste ağırlı kitle nedeniyle kliniğimize başvurmuştu. Bu hastalara tekrarlayan farklı antibiyoterapiler verilmiş fakat sadece 3 (%50) tanesinde kısmı düzelme gözlenmişti. Hastaların hiçbirinde TBC hastalığı öyküsü ve/veya TBC ilacı kullanma öyküsü yoktu. Hastaların akciğer grafilerinde TBC hastalığına ait herhangi kanıt rastlanmadı. Hastalara preoperatif olarak yapılan rutin kan testleri, seroloji ve koagülasyon testlerinde anormal bir sonuca rastlanmadı. Tüm hastaların serolojik testlerinde HIV testi negatif olarak saptandı. Tüm hastalara preoperatif dönemde skrotal doppler USG çekilmişti. USG'lerdeki ortalama testis kitlesi boyutları 4,4 cm olarak saptanmıştı.

Testislerin histopatolojik incelemesinde geniş alanlarda kazeifikasyon nekrozu, lenfosit ve plazma hücreleri, langhans tipi dev hücreler, epiteloid hücreler ve granülomlar saptandı. Histopatolojik olarak TBC epididimo-orşit tanısı konan hastalardan balgam ve idrarda ARB ile kültür testleri yapıldı. Fakat ARB ve kültürler negatif olarak saptandı. Tüm hastalara böbrekleri değerlendirmek için üriner USG tetkiki yapıldı. Hiçbirisinde böbrek patolojisine rastlanmadı. Hastalar bu sonuçlarla değerlendirilmek üzere verem-savaş dispanserine yönlendirildi. Verem savaş dispanserinde intrakaviter BCG tedavisi sonrasında TBC epididimo-orşiti gelişen hastaya 6 ay süreyle rifampisin ve izoniazid tedavisi verildiği diğer hastalara ise 6 ay süreyle rifampisin, izoniazid, pirazinamid ve etambutol kombine tedavisi verildiği öğrenildi. Hastalardan alınan ve Löwenstein Jensen besiyerine ekilen kültür sonuçları ortalama 6 ay sonra çıktı ve 3 hastanın kültür sonuçlarında TBC basiline ürettiği gözlemlendi.

Tartışma

TBC epididimo-orşiti tanı konması çok zor olan ve nadir gözlenen bir enfeksiyon şeklidir. Genitoüriner TBC ekstrapulmoner TBC'lerin %30'unu oluşturur. Epididim ve testis tutulumu ise genitoüriner TBC'nin %15-20'si kadarını oluşturur (10,11). Genitoüriner sistemde ilk etkilenen organ genellikle böbreklerdir. TBC ilk olarak böbreği etkiledikten sonra buradan üreterler yardımı ile mesaneye iner. M. Tuberculosis basilimesaden prostat ve seminal veziküle oradan da retrograd yolla epididime ulaşabilir, ancak lenfatik ve hematogen yayılım da mümkündür (12). Testislerin enfeksiyonu epididimden direk yayılım sonucu olur (13).

İzole TBC epididimo-orşitleri genç yaşlarda gözükür. Yapılan 40 olguluk retrospektif bir çalışmaya göre izole TBC epididimo-orşit görülme median yaşı 32 olarak saptanmıştır (14). Bizim serimizde ise hastaların ortalama yaşı 52,4 idi.

TBC epididimo-orşitli olguların %70'inde TBC öyküsü bulunmaktadır. Başlangıç semptomu genellikle ağrılı skrotal şişliktir (%40). Bunu sırasıyla skrotal sinüs (%20), akut epididimo-orşit (%10), infertilite (%10) ve hematospermi (%5) takip eder (11,14). Bizim çalışmamızda ise 6 hastanın 5 tanesi ağrılı skrotal şişlik nedeniyle üroloji kliniğine başvuruyor ve hastalara epididimo-orşit tanısı konup tekrarlayan antibiyotikler veriliyordu. Bir hasta ise skrotal sinüs nedeniyle kliniğimize başvurmuştu.

TBC epididimo-orşit genellikle tek taraflıdır, nadir olarak %12,5 oranında iki taraflı olarak izlenmektedir (14). Bizim çalışmamızda ise hastaların hepsinde TBC epididimo-orşit tek taraflı idi.

TBC epididimitte idrarda ARB genellikle negatiftir, fistül gelişen olgularda pozitif saptanabilir. TBC'nin kesin tanısı TBC kültüründe üreme olması ya da özellikle histopatolojik örneklemeye ile konulur (15). Bizim çalışmamızda ise hastaların hepsinde idrarda ARB negatif iken 3 hastanın TBC kültüründe üremesi oldu.

Granülomatöz orşit, intravezikal BCG tedavisinin çoğunlukla geç dönemlerinde ortaya çıkabilen nadir bir komplikasyondur. Mesanenin karsinoma in situ ve yüzeysel kanserlerinin tedavisinde uygulanan intravezikal BCG tedavisi sonrası TBC orşit gelişmesi insidansı %0,4 oranında bildirilmiştir (8,9).

Akut fazda testiste enflamatuvar reaksiyon gelişebileceğinden akut epididimo-orşitten veya malignitelerden ayırımını yapmak güç olabilir (16,17). Testiste sertlik ve şişliğe neden olduğu için testis kanseri ile karışabilen granülomatöz orşitin tanısı genellikle orşiektomi sonrası konulmaktadır (18). Bizim bütün hastalarımızda TBC epididimo-orşiti tanısı koymada histopatolojik inceleme ilk yol göstericidir.

HIV enfeksiyonu veya immün sistemi olumsuz etkileyen faktörler (diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, immün sistem hastalıkları vb.) genitoüriner TBC riskinin artmasına neden olabilir (19).

Sonuç olarak; testiste görülen herhangi bir şişlik, büyüme, sertlik, ağrı veya hassasiyet aksi ispatlanana kadar testis kanseri kabul edilmelidir. Skrotal şişlik nedeniyle başvuran hastalarda TBC epididimo-orşit mutlaka akla gelmelidir. Tekrarlayan tedaviye yanıtız epididimo-orşit atakları olan hastalarda granülomatöz orşittanısı koyabilecek klinik bir metod mevcut değildir ve olguların çoğuna testis kanserini ekarte etmek için hala orşiektomi yapılmaktadır.

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, **Konsept:** Tarık Yonguç, İbrahim Halil Bozkurt, **Dizayn:** Tarık Yonguç, Serkan Yarimoğlu, Özgü Aydoğdu, **Veri Toplama veya İşleme:** Serkan Yarimoğlu, Volkan Şen, Tansu Değirmenci, Zafer Kozacioğlu, **Analiz veya Yorumlama:** Tarık Yonguç, Tansu Değirmenci, Özgü Aydoğdu, Bülent Günlüsoy, **Literatür Arama:** Volkan Şen, Zafer Kozacioğlu **Yazan:** Tarık Yonguç, Serkan Yarimoğlu, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir. **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Türkyılmaz R. Genitoüriner sistem tüberkülozu. İçinde: Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. Kocabaş A ed. 1. Basım. Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi; 1991:175-180.
2. Skoutelis A, Marangos M, Petsas T, et al. Serious complications of tuberculous epididymitis. *Infection* 2000;28:193-195.
3. Hopewell PC. Tuberculosis and other mycobacterial diseases. In: Masson RJ, Broaddus VC, Murray JE, Nadel JA, eds. *Textbook of Respiratory Medicine*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2005:979-1043.
4. Sylvester RJ, van der MEIJDEN AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002;168:1964-1970.
5. Herr HW, Schwalb DM, Zhang ZF, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: ten-year follow-up of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1995;13:1404-1408.
6. Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF, et al. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. *J Urol* 1997;158:62-67.
7. Herr HW, Badalament RA, Amato DA, et al. Superficial bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: a multivariate analysis of factors affecting tumor progression. *J Urol* 1989;141:22-29.
8. Lamm DL, Stogdill VD, Stogdill BJ, Crispen RG. Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in 1,278 patients with bladder cancer. *J Urol* 1986;135:272-274.
9. Yusuke H, Yoshinori H, Kenichi M, Akio H. Granulomatous balanoposthitis after intravesical Bacillus-Calmette-Guerin instillation therapy. *Int J Urol* 2006;13:1361-1363.
10. Yang DM, Yoon MH, Kim HS, et al. Comparison of tuberculous and pyogenic epididymal abscesses: clinical, gray-scale sonographic, and color Doppler sonographic features. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177:1131-1135.
11. Yonguc T, Bozkurt Hİ. Male Genital Tuberculosis. *J Mycobac Dis* 2014;5Yonguc T, Bozkurt IH. Male Genital Tuberculosis. *J Mycobac Dis* 2014; 4:169:1-3. doi: 10.4172/2161-1068.1000169.
12. Liu HY, Fu YT, Wu CJ, Sun GH. Tuberculous epididymitis: a case report and literature review. *Asian J Androl* 2005;7:329-332.
13. EAU guidelines for the management of genitourinary tuberculosis. Cek M, Lenk S, Naber KG, et al. *Eur Urol* 2005;48:353-362.
14. Viswaroop BS, Kekre N, Gopalakrishnan G. Isolated tuberculous epididymitis: a review of forty cases. *J Postgrad Med* 2005;51:109-111.
15. Beacock CJ, Lynch TH, Hughen MA. Fatal tuberculous meningitis complicating tuberculous epididymitis. *Br J Urol* 1991;67:328-329.
16. Koyama Y, Ligaya T, Saito S. Tuberculous epididymo-orchitis. *Urology* 1988;31:419-421.
17. Wolf JS Jr, McAninch JW. Tuberculous epididymo-orchitis. Diagnosis by fine needle aspiration. *J Urol* 1991;145:836-838.
18. Salvador R, Vilana R, Bargalló X, et al. Tuberculous epididymo-orchitis after intravesical BCG therapy for superficial bladder carcinoma: sonographic findings. *J Ultrasound Med* 2007;26:671-674.
19. Drudi FM, Laghi A, Iannicelli E, et al. Tuberculous epididymitis and orchitis: US patterns. *Eur radiol* 1997;7:1076-1078.



Renal Hücreli Karsinom Tedavisindeki Devrimin Moleküler Temelleri

Molecular Fundamentals of the Revolution in the Treatment of Renal Cell Carcinoma

Dr. Ece Konaç¹, Dr. Sinan Sözen²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Kanser gibi multifaktöriyel hastalıklarda hastaların çoğu başlangıçta hedeflenen tedaviye yanıt vermesine rağmen, sonrasında kazanılmış ilaç direnci geliştirebilmektedir. Özellikle kişinin genetik direncinin kazanılmış olan ilaç direnci ile olan yadsınamaz birlikteliği araştırılması gereken önemli bir alandır. Üniform malign bir fenotipe sahip olmayan renal hücreli karsinom (RHK), nefron kaynaklı çok çeşitli kanser gruplarını içeren yüksek heterojenite göstermektedir. RHK'nın en önemli bir diğer özelliği de radyoterapi ve/veya kemoterapiye dirençli olmasıdır. Günümüzde genomik tıpta giderek artan moleküler biyoloji araştırmaları sayesinde RHK'ları genetik ve epigenetik düzeylerde tanımlanmaya başlanmıştır. RHK'larında görülen tek nükleotid polimorfizmlerinden büyük kromozomal kusurlara kadar geniş bir yelpazede seyreden moleküler düzensizliklerin açığa çıkartılması mikro-array tabanlı genetik kopya sayısı analizi gibi yüksek verimli teknolojilerin, genom boyu ilişkilendirme çalışmalarında kullanımı ile mümkün görünmektedir. RHK'nın herbiri kendine özgü olan alt-tiplerinin tanımlanmasında ve böylece patogenezinin aydınlatılmasında gen ekspresyon imzalarına başvurulmaya da başlanmıştır. Moleküler düzeyde belirlenen anormallikler, sadece tümörün morfolojik özellikleri ile değil tümörün davranışı ve nihayetinde tedaviye verdiği yanıtla da paralellik gösterir. Dolayısıyla, RHK'da kişiye özgü tedavi farkındalığı oldukça önem arz etmektedir. Derlememizde, "RHK'da kişiselleştirilmiş tedaviye doğru ilk adım olarak genomik analiz ümit verici midir?" sorusundan yola çıkarak, RHK alt-tiplerine yönelik en güncel bilgilere dayanan potansiyel diagnostik, prognostik ve prediktif biyobelirteçleri ve gelecekteki terapötik yaklaşımlar üzerinde önemli etkilere sahip olabilecek translasyonel araştırmaları gözden geçirmeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Renal hücreli karsinom, moleküler biyolojik analiz, kişiye özgü tasarlanmış tedavi

Summary

In multifactorial diseases like cancer, although patients may respond to the initial treatment, they may later develop acquired resistance against the drugs used in the treatment. Particularly the undeniable coexistence of a patient's genetic resistance and acquired resistance remains an important field for future investigation. Renal cell carcinoma (RCC) which does not present a uniform malignant phenotype indicates high heterogeneity involving various cancer types that arise from the nephron. Another very important feature of RCC is that it is resistant to radiotherapy and/or chemotherapy. RCC can now be recognized on genetic and epigenetic level owing to growing number of molecular biology researches in the context of genomic medicine. Elicitation of the molecular dysregulations which exist in a wide range of disorders from single-nucleotide polymorphisms to major chromosomal defects observed in RCC can only be possible if high-throughput techniques like microarray-based genetic copy number analysis are utilized for genome-wide association studies. Gene expression signatures have also been referred to in identifying unique RCC sub-types, thus shedding light on pathogenesis. Abnormalities on molecular level are on a parallel course with not only the morphological features of the tumor but also its behavior and response to the treatment. Therefore, personalized treatment awareness in RCC is of paramount importance. In this study, in light of the question "Is genomic analysis promising as a first step towards personalized treatment?" we aimed to review potential diagnostic, prognostic and predictive biomarkers associated in recent literature with RCC sub-types as well as the translational research which could have important impacts on the future therapeutic approaches.

Key Words: Renal cell carcinoma, molecular biologic analysis, tailored drug therapy

Giriş

Renal hücreli karsinom (RHK) tedavisinde, sitokinlerden başka alternatifin olmadığı bir dönemden, solid tümör onkolojisinde hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin hızla arttığı bir çağa gelinmiştir. Bununla birlikte, en önemli paradigma RHK sınıflandırılmasında yaşanmaktadır (1). Tübülokistik RHK, edinsel kistik hastalıklarla ilişkili RHK, berrak hücreli tübülöpapiller RHK, MiT ailesi translokasyonlar (Xp11, t (6:11)) ve herediter leiomyomatöz-RHK sendromu ilişkili alt-tiplerin "Uluslararası Ürolojik Patoloji Grubu'nun, (ISUP)" 2013 yılındaki Vancouver modifikasyonunda gündeme getirilmesiyle birlikte Dünya Sağlık Örgütü (2004) RHK sınıflandırılmasında yenilenmeye gitmiştir (2). Üstelik, provizyonel olmakla birlikte, tiroid-benzeri folliküler RHK, süksinat dehidrogenaz B eksikliği ilişkili RHK ve anaplastik lenfoma kinaz translokasyonlu RHK alt-tiplerinden de bahsedilmiştir. Bu tümörlerin hepsindeki genetik değişimler türe özgüdür ve primer veya metastatik böbrek tümörlerinin ayrıntı tanısında biyobelirteç potansiyeline sahiptir. Yakın gelecekte, RHK genomik varyantları arasındaki diagnostik, prognostik ve prediktif moleküler biyobelirleyiciler, klinik bulgularla ilişkilendirildiği takdirde, kişiye özgü tasarlanmış tedavide sinyal yollarını hedefleyen yeni terapötik ajanların geliştirilmesini kaçınılmaz kılacaktır.

Renal Hücreli Karsinomun Moleküler Patogenezi

RHK'nın her bir alt-tipi, kendine özgü genetik profil içermektedir (3). Bu alt-tiplerden en sık görülen berrak hücreli RHK'ya; von Hippel-Lindau (*VHL*) tümör supressör kaybı, histon metiltransferaz *SETD2*, lizin (K)-spesifik demetilazlar (*KDM6A*, *KDM5C*) ve polibromo1 (*PBRM1*) genlerindeki değişiklikler eşlik etmektedir. Bu genlerin ortak özellikleri, hemen hepsinin kromatin yeniden-modelleme kompleksinde görevli olmalarıdır (4). *PBRM1*, berrak hücreli RHK'da *VHL* geninden sonra en sık mutasyona uğramış genidir ve yaklaşık %40 olguda görülür. Hakimi ve ark. (5), berrak hücreli RHK'lı 185 hastada, *PBRM1*, *SETD2* ve bu genin deubikütinazı olan BRCA ilişkili-protein 1 (*BAP1*) genlerinin tümörün evresi, derecesi ve invazivliği ile ilişkilendirmişlerdir. Ayrıca, olguların %8'inde bu üç gene ilave olarak *KDM5C* geninde mutasyon saptamışlardır. *BAP1* mutasyon prevalansı berrak hücreli RHK'da %6 (6) -%15 (7) arasında değişmektedir. Lokalize böbrek kanserli küratif cerrahi tedavi almış hastalarda, *BAP1* mutasyonu taşıyanlarda medyan sağkalım yaklaşık 4,6 yıldır. Bu süre, *PBRM1* mutasyonlu olanlarda ise 10,6 yıl olarak bulunmuştur (8). *BAP1* mutant tümörler, kötü prognozla ve metastatik tutulumla ilişkilidir (5,6). Berrak hücreli RHK'lı (n=145) bir başka çalışmada, *BAP1* ve *PBRM1* mutasyonunun her ikisini birden taşıyan hastaların genel sağkalımlarında, sadece *PBRM1* mutasyonu taşıyanlara göre anlamlı düzeyde azalma bulunmuştur. *PBRM1* mutasyonu taşıyan küçük tümörler (<4 cm) yüksek tümör evresi, *BAP1* mutasyonu taşıyanlar ise kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (8). Bu sonuç, farklı tümör tiplerine aracılık eden yüzlerce tümörün DNA, RNA, protein ve epigenetik mekanizmalarındaki bozuklukların moleküler profilini çıkararak ve analiz ederken gerekli teknolojiyi oluşturan, "Kanser Genom Atlası" (The Cancer Genome Atlas, TCGA) kohort çalışmaları ile valide edilmiştir (9). Berrak hücreli RHK'da, *VHL*

mutasyonu başlatıcı ve belirleyici en önemli faktörlerden biri olsa dahi, kaskadın sonundaki hipoksi ile uyarılan faktör (*HIF-1*) -1, -2 veya sadece *HIF-2* sinyal yollarından birinin seçilmesi tümörün patofizyolojisinde asıl belirleyicidir. Bir başka deyişle, *VHL* mutasyonu sonucunda farklı *HIF* sinyal yolları aktive olabilir ve terapötik yanıtı etkileyebilir (10,11). Wild-tip (yabani, mutasyona uğramamış) *VHL* içeren veya *VHL* mutant olup *HIF-1*/*HIF-2* ifadenmesine sahip berrak hücreli RHK'larda, Akt/mTOR ve ERK/MAPK sinyal yollarının aktif olduğu görülmüştür. *VHL* mutant ve/veya hipermetile ve sadece *HIF-2* ifadenmesine sahip olan berrak hücreli RHK'larda ise c-myc proto-onkogen yolunun aktive olarak proliferasyonu arttırdığı saptanmıştır (12). Histon H3 lizin metilasyonu gibi epigenetik modifikasyonların, berrak hücreli RHK'daki (n=101) etkinliği geniş-skala sekanslamasıyla (>3500 protein kodlayan gen) gösterilmiştir (13). Berrak hücreli RHK'lı (n=227) hastalara tüm ekzom sekanslaması yapılmış, SWI/SNF kromatin yeniden-modelleme kompleks genlerinden *PBRM1*'in %41 olguda erken sonlanan protein mutasyonundan sorumlu olduğu gösterilmiştir (14). Heterozigosit kaybı (LOH) çalışmalarına göre, *VHL*-bağımsız yolda *PBRM1* berrak hücreli RHK'da "gatekeeper (koruyucu) mutasyon" gibi davrandığından terapötik hedeflerden biridir (15). Berrak hücreli RHK'ını daha alt-tiplere sınıflandırmak için düşük-maliyetli, yüksek düzeyde tekrarlanabilir "ClearCode34" metodu geliştirilmiştir. Yeni nesil nanoteknolojik cihazlarla (nanosting) 34-gen ifadenme profiline bakılarak, tümörler cCA (iyi risk) ve cCB (kötü risk) olarak alt-tiplerine sınıflandırılmıştır. Yeni alt-tipler rekürensiz, kansere özgü ve genel sağkalım bakımından değerlendirildiğinde, cCA alt-tipinin avantajlı olduğu belirlendi. Bu metod, standard klinik ve patolojik değişkenlerin üzerine moleküler fenotiplendirme de ekleyerek tedavi planlamasının öngörüsünde kullanılmaya başlanmıştır (16).

Papiller RHK, böbrek hücreli karsinomların ikinci en yaygın alt-tipini temsil eder ve alta yatan moleküler profil farklıdır. Herediter papiller RHK (HPRHK, Tip 1), tirozin kinaz reseptörü olan mezenkimal-epitelyal transizyon (MET) proto-onkogenindeki, herediter leiomyomatozis RHK (HLRHK, Tip 2) ise fumarat hidroksilaz (FH) genindeki mutasyonlar ile karakterizedir. FH mutasyonları krebis döngüsünde yağ asit sentezini teşvik ederek "Warburg" etkisini doğurur. Gibney ve ark. (17) papiller RHK'da *MET* ifadenme düzeyinin berrak hücreli RHK alt-tipine göre yüksek olduğunu bildirmişlerdir. *MET* inhibisyonu, HPRHK tedavisinde çekici bir hedef olmakla birlikte, sadece büyüme-bağımlı *MET* aktivasyonlu tümörlerin bir kısmı için yararlıdır. Bundan dolayı, çoklu klinik çalışmalar, *MET*, epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) ve vasküler endotel büyüme faktör reseptörü (VEGFR) yollarının kombine inhibisyonunu hedefler (18).

Birt-Hogg-Dube (BHD) sendromu olarak da bilinen bir diğer herediter böbrek kanseri follikülün-kodlayıcı gen (FLCN) mutasyonu ile ilişkili kromofob RHK'dır. BHD sendromlu hastalarda, kromofob, berrak hücreli, onkositom ve hibrid onkositik kromofob gibi geniş spektrumlu renal tümör alt-tipleri gelişebilmektedir (19). Bir tümör supressör olan follikülün, rapamisininin memeli hedef (mTOR) yolunu etkiler. Papiller ve kromofob RHK'nın genetik mutasyonları farklı olmasına rağmen, her ikisi de temel metabolizma yollarının bozulması sonucu gelişir.

Yeni RHK alt-tiplerinin tanımlanmasındaki zorluklar affymetrix teknolojisi ve cDNA mikrodizin gibi yüksek-verimli platformlu

gen-ifadelenme profil haritaları ile aşılabilir. İleri genomik çalışmalar sonucunda yeni genetik değişimler belirlenerek kuşkusuz RHK'da kişiselleştirilmiş tedaviye doğru önemli bir adım atılacaktır (20).

Renal Hücreli Karsinomda Diagnostik, Prognostik ve Prediktif Biyobelirteçler

Garraway ve Lander (21) genomik tabanlı RHK transkripsiyonel (uluslararası çok merkezli) araştırmaları için rehber olabilecek kurallardan bahsetmiştir. Bunlardan en önemlisi, tümörün progresyonunda rol oynayan moleküler yolların çoğunlukla farklı genetik değişimlerden kaynaklandığıdır. Bundan dolayı, RHK için evrensel bir moleküler biyobelirteç rutin kullanımda mevcut değildir. Ancak, genom-boyu ilişkilendirme (GWAS) çalışmalarıyla, bazı SNP'lerin RHK'ya yakalanma riskini arttırdığı öngörülmüştür. Meta-analiz gen ifadelenme array (dizin) çalışmalarında yakınlık lokusları (2p21, 11q13,3, 12p11,23, vb.)

tespit edilmiştir (12,22,23). Berrak hücreli RHK'da gen kopya sayısı ve ifadelenme profilleri incelendiğinde 12 tanesi proto-onkogen potansiyelli, 22 gende aşırı ifadelenme saptanmıştır (24). Ayrıca, tam-genom analizi tedavi öngörüsünde kullanılmıştır.

Metastatik berrak hücreli RHK'lı 15 seçilmiş hasta (mTOR inhibitörü everolimus/temsirolimus tedavisi alan) Illumina HiSeq 2000 ile analiz edilmiş ve tedaviden daha fazla fayda görenlerin Tuberoskleroz 1 (TSC1) ve mTORC1 genlerinde ifadelenme değişimlerine sahip olduğu saptanmıştır (25). 2013 yılında, tüm genom metilasyonu, "Infinium İnsan Metilasyon 450K BeadChip" tekniği ile incelenerek epigenomik biyobelirteçler de keşfedilmeye başlanmıştır. Kromofob RHK ve onkositom olgularında ayırt edici 30 hipermetile ve 41 hipometile olmak üzere epigenomik biyobelirteç panelleri bulunmuştur (26). İnterlökin 6 (IL-6), RHK'da umut verici diagnostik biyobelirteç olarak yakın bir zaman önce literatürde yerini almıştır (27). En

Tablo 1. Renal hücre karsinomunda bazı diagnostik, prognostik ve prediktif biyobelirteçler

| Diagnostik biyobelirteçler | Bilinen etkisi | |
|--|---|--|
| CAIX | Renal kitlelerdeki malignansinin saptanması için 124I-girentuximab ile PET/CT'de %86.2 sensitivite, %85.96 spesifisite, %94.4 PPD ve %69.4 NPD (29) | |
| miR-378 | RHK'lu hastalarda artış (30) | |
| miR451 | RHK'lu hastalarda azalış (30) | |
| miR-378 ve miR-451 | Kompozit belirteç, %81 sensitivite, %83 spesifisite (30) | |
| miR-1233 | RHK'lu hastalarda artış (31) | |
| Hücre dışı serbest DNA | RASSF1A ve VHL total ve CpG metilasyon seviyeleri yüksek derecede diagnostik (32) | |
| Prognostik biyobelirteçler | Bilinen etkisi | |
| VHL | Fonksiyon kaybı mutasyonları kötü prognozla ilişkili (33) | |
| HIF-1 α | Artmış ekspresyon iyileşmiş kötüleşmiş genel sağkalım ile ilişkili (34) | |
| VEGF | Artmış ekspresyon kötü klinikopatolojik özelliklerle ilişkili (35) | |
| CAIX | Artmış ekspresyon kötü sağkalım ile ilişkili (36) | |
| miR-10b miR-139-5p miR-130b miR-199b-5p | Metastatik evrede kompozit belirteç %76 sensitivite ve %100 spesifisite (37) | |
| CRP | Artmış ekspresyon yüksek mortalite ile ilişkili (38) | |
| PD-L1/B7-H1 | Artmış ekspresyon kötü PFS, HSS ve OS ile ilişkili (39) | |
| Ki-67 | Artmış ekspresyon yüksek mortalite ile ilişkili (40) | |
| Survivin | Artmış ekspresyon yüksek derece ve evre ile ilişkili (41) | |
| c-Met | Artmış ekspresyon kötü HSS ile ilişkili (17) | |
| Prediktif biyobelirteçler | | |
| İlaç | Belirteç(ler) | Belirteç(ler) |
| Pazopanib | IL-8, Osteopontin, HGF ve TIMP-1 | Artmış ekspresyon kötü PFS ile ilişkili (42) |
| Sorafenib | Osteopontin ve VEGF | Artmış ekspresyon kötü PFS ile ilişkili (43) |
| Sorafenib | Osteopontin, VEGF, sCA9, ColIV, sVEGFR-2 ve TRAIL | İnterferon alfa ile kombinasyon tedavisine yanıtı öngörür (43) |
| Sunitinib | IL-6, bFGF ve HGF | Artmış ekspresyon progresyonu öngörür (44) |
| Bevacizumab | rs9582036 SNP ve VEGFR-1 | Kötü yanıtı öngörür (45) |
| Temsirolimus | LDH | Artmış ekspresyon iyileştirilmiş yanıtı öngörür (46) |
| DNA: Deoksiribonükleik asit, NPD: Negatif prediktif değer, PPD: Pozitif prediktif değer, HSS: Hastalığa-spesifik sağkalım, PFS: Progresyonsuz sağkalım, OS: Genel sağkalım, bFGF: Temel fibroblast büyüme faktörü, LDH: Laktat dehidrogenaz, PFS: Progresyonsuz sağkalım, TIMP-1: Metalloproteinaz doku inhibitörü-1 | | |

güncel ve umut verici potansiyele sahip diagnostik, prognostik ve prediktif RHK biyobelirteçleri Tablo 1’de özetlenmiştir. Bu belirteçler bulunurken hemen hepsinde RNA mikro-dizin, multiplex bead array, karşılaştırmalı genomik mikroarray, pyrosekanslama, SNP-tabanlı array, mikro-array tabanlı genetik kopya sayısı analizi, tüm genom dizileme ve ekzom dizileme gibi yüksek-verimli teknolojiler kullanılmıştır. Ancak, unutulmaması gereken nokta, bu tabloda verilen biyobelirteçlerin henüz klinikte rutin uygulama sahasına geçmemiş olduğudur. Biyobelirteçler, yüksek-riskli hastalarda maliyet-etkin tarama, küçük renal kitlelerdeki agresif kanser teşhisinde, post-op nüks öngörüsünde, metastatik olgularda uygun hedefli tedavilerin seçiminde klinik değerlendirmeye yardımcı olma potansiyelindedir (28).

Islak Laboratuvardan (Pre-Klinik) Kliniğe: Hedefe Yönelik Tedavide Moleküler Yolaklar

RHK; oksijen, demir, enerji ve besinsel metabolik sinyal yollarında disregülasyona neden olduğundan aynı zamanda bir hücre metabolizması hastalığıdır (47). RHK’da hedeflenen tedavi moleküler onkolojinin temel ilkesi olan karsinogenezdeki sinyal yollarının inhibisyonudur. Bu durum, *VHL/HIF* yolağını hedefleyen ajanların RHK’nın tedavisinde klinikte öncelikli kullanılmasına yol açmıştır. 2005 yılına kadar, interlökin-2 ve interferon- α ’ya dayalı “sitokin immünoterapi”, progresyonsuz sağkalım (PFS) 4,7 ve genel sağkalım (OS) 13 ay olmak üzere, ilerlemiş veya metastatik RHK için tek tedaviydi (15). RHK’nın moleküler biyolojisi son yıllarda daha iyi anlaşılmağa başlanmış ve böylece hedef alınabilecek birçok moleküler yolaklar belirlenmiştir. Bunlardan, VEGF/mTOR yollarını hedefleyen ajanlar FDA onayı almış ve bir kısmı da değerlendirilme aşamasındadır. Metastatik berrak hücreli RHK için etkin olan tedaviler, HIF-bağımlı anjiyogenez yolağının sadece bir bölümünü inhibe eder. Üstelik, farmakolojik açıdan uygun dozlarda, tümör hücreleri üzerinde kesin bir etkisi görülmemekte, hatta bazen tümörün olgun damarlar boyunca ilerlemesine ve alternatif yolların devreye girmesine sebep olabilir (48). Bundan dolayı, hedeflenen tedavinin etkinliğini değerlendirmek için uygun bir bitiş seçimi (PFS, OS, genel yanıt oranı, yan etkileri iyi yönetmek) halen tartışma konusu olmaya devam etmektedir.

RHK tedavisinde *VHL* geninin regülasyonunda rol aldığı anjiyogenez ile ilişkili büyüme faktörlerinin önemli olduğu gösterilmiştir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF) gibi sitokinler ve mTOR (rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi) gibi sinyal yolları RHK’da önemli yere sahiptirler (Şekil 1). RHK tedavisinde bu hedeflerin inhibisyonuna yönelik tedaviler günümüzde öne çıkmaktadır. VEGF-reseptör inhibitörleri (sunitinib, sorafenib, axitinib, pazopanib), tirozin kinaz reseptörünün intra-sitoplazmik bölgesine bağlanarak, sinyal blokajına yol açar. Son zamanlarda, multi-kinaz inhibitörü olarak bilinen ve tirozin kinazın yanı sıra birçok reseptörü de inhibe ederek etki eden “pazopanib” ilk basamak tedaviye eklenmiştir. Randomize faz 3 çalışmasında, pazopanib tedavisi almış hastalarda (plasebo grubu ile karşılaştırıldığında), PFS ve objektif yanıt oranı istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir (49). Faz 3 COMPARZ çalışmasında, birinci basamak tedavide

ve VEGF-hedefli tedaviden sonra ikinci basamak tedavide olmak üzere, sunitinib ile pazopanib karşılaştırıldığında, güvenilirlik ve kalite yaşam profilleri pazopanib lehine bulunmuştur (50). Geç rekürrensli RHK’lı hastalarda ise sorafenib, sunitinib ve pazopanib tedavileri arasında PFS açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir (51). Tirozin kinaz inhibitörlerinden başka, VEGF monoklonal, humanize antikorlardan olan bevacizumab, dolaşımdaki VEGF’ye yüksek afinite ile bağlanıp, tüm VEGF izoformları nötralize ederek, sinyal transdüksiyonunu önler. Yüksek doz interlökin 2 (IL-2) immünoterapi ve bevacizumab + interferon- α kombinasyonu, ilk sıra RHK tedavisinde önerilebilir (52).

mTORC inhibitörleri de RHK tedavisinde önemli bir diğer hedeflerdir. mTOR proteini sitoplazmada bulunan mTOR kompleks 1 (mTORC1) ve mTOR kompleks 2 (mTORC2) bileşenlerinden oluşur. Her iki kompleks de hücre metabolizması, büyümesi ve çoğalmasında kritik düzenleyicidir. mTOR inhibitörleri, mTOR’un seçici inhibitörü olup mTORC1’i inhibe eder. Temsirolimus veya everolimus ile tedavi sırasında arka plandaki mTORC2 aktivasyonu neticesinde ilaç direnci geliştiği bilinmektedir (53). Büyüme faktörleri, fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K), AKT/protein kinaz B yolları mTOR’nin aktivitesini düzenler (Şekil 1). Aktif mTOR, hem ribozomal protein ve ilerleme faktörlerinin translyasyonunu; hem de HIF ve hücre döngüsü düzenleyicilerin aktivasyonunu hızlandırır. Temsirolimus, FK-506 bağlayıcı protein (FKBP) ile bir kompleks oluşturarak mTORC1’i bloke eder. Everolimus, ikinci basamak tedavide 2009 yılından bu yana kullanılmaktadır. *HIF-1 α* , mTORC1 yerine bazen mTORC2 tarafından da düzenlenmektedir. mTORC2 aktivitesi ve AKT aktivasyonunda paradoksal bir artışa yol açan negatif geri beslenmeyi azaltmak için, PI3K/mTORC1/2 kompleks inhibitörleri geliştirilme çalışmaları hızla devam etmektedir (54). Axitinib ve tivozanib yeni jenerasyon VEGFR inhibitörüdür. Axitinib toksisite profilinin, diğer tirozin kinaz inhibitörlerinden daha iyi olduğu gösterilmiştir (55). RHK tedavisinde, mTOR allosterik inhibitörlerinin klinik aktivitesi PI3K/AKT/mTORC1 yukarı aktivasyonu ile sınırlı olabilir. Bu bağlamda, AKT’yi hedefleyen perifosine gibi yeni nesil moleküller geliştirilmiştir. Birbirinden bağımsız yapılan faz 2 çalışmalarında (perifosin 228 ve 231), VEGF-hedefli tedavileri başarısız olan ileri evre RHK hastalarında, AKT inhibitörü olan perifosin etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır (56). Ancak, ikinci nesil tedavi ajanlarından üstünlüğü saptanmamıştır. Bununla birlikte, diğer mevcut tedaviler ile perifosin kombinasyonu, RHK tedavisinde incelenmeye değer olabilir.

Tümör Heterojenliği Renal Hücreli Karsinomda Kişiselleştirilmiş Tedavi için Engel midir?

Tümör hücreleri bölündükçe genetik olarak farklılaşmaya eğilimlidir. Dolayısıyla, tümör heterojenliği moleküler onkolojinin en önemli sorunudur (57). Vogelstein ve ark. (58) tümörlerdeki genetik heterojeniteyi; intratümöral, intermetastatik, intrametastatik ve hastalar arasında olmak üzere dört grupta sınıflandırmıştır. Intratümöral heterojeniteye göre, bir tümörde, genetik olarak birbirinin aynısı (özdeş) iki hücre görmek mümkün değildir. Çünkü, her bölünmede hücreye yeni mutasyonlar eklenir. Intermetastatik heterojenite,

7. Peña-Llopis S, Vega-Rubín-de-Celis S, Liao A, et al. *BAP1* loss defines a new class of renal cell carcinoma. *Nat Genet* 2012;44:751-759.
8. Kapur P, Peña-Llopis S, Christie A, et al. Effects on survival of *BAP1* and *PBRM1* mutations in sporadic clear-cell renal-cell carcinoma: a retrospective analysis with independent validation. *Lancet Oncol* 2013;14:159-167.
9. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature* 2013;499:43-49.
10. Gordan JD, Lal P, Dondeti VR, et al. HIF-alpha effects on c-Myc distinguish two subtypes of sporadic *VHL*-deficient clear cell renal carcinoma. *Cancer Cell* 2008;14:435-446.
11. Rathmell WK, Godley PA. Recent updates in renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2010;22:250-256.
12. Dondeti VR, Wubbenhorst B, Lal P, et al. Integrative genomic analyses of sporadic clear cell renal cell carcinoma define disease subtypes and potential new therapeutic targets. *Cancer Res* 2012;72:112-121.
13. Dalgliesh GL, Furge K, Greenman C, et al. Systematic sequencing of renal carcinoma reveals inactivation of histone modifying genes. *Nature* 2010;463:360-363.
14. Varela I, Tarpey P, Raine K, et al. Exome sequencing identifies frequent mutation of the *SWI/SNF* complex gene *PBRM1* in renal carcinoma. *Nature* 2011;469:539-542.
15. Audenet F, Yates DR, Cancel-Tassin G, et al. Genetic pathways involved in carcinogenesis of clear cell renal cell carcinoma: genomics towards personalized medicine. *BJU Int* 2012;109:1864-1870.
16. Brooks SA, Brannon AR, Parker JS, et al. ClearCode34: A prognostic risk predictor for localized clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2014;66:77-84.
17. Gibney GT, Aziz SA, Camp RL, et al. c-Met is a prognostic marker and potential therapeutic target in clear cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2013;24:343-349.
18. Twardowski PW, Mack PC, Lara PN Jr. Papillary renal cell carcinoma: current progress and future directions. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12:74-79.
19. Linehan WM, Pinto PA, Bratslavsky G, et al. Hereditary kidney cancer: unique opportunity for disease-based therapy. *Cancer* 2009;115(10 Suppl):2252-2261.
20. Bielecka ZF, Czarnecka AM, Szczylik C. Genomic analysis as the first step toward personalized treatment in renal cell carcinoma. *Front Oncol* 2014;4:194.
21. Garraway LA, Lander ES. Lessons from the cancer genome. *Cell* 2013;153:17-37.
22. Wu X, Scelo G, Purdue MP, et al. A genome-wide association study identifies a novel susceptibility locus for renal cell carcinoma on 12p11.23. *Hum Mol Genet* 2012;21:456-462.
23. Brannon AR, Haake SM, Hacker KE, et al. Meta-analysis of clear cell renal cell carcinoma gene expression defines a variant subgroup and identifies gender influences on tumor biology. *Eur Urol* 2012;61:258-268.
24. Girgis AH, Iakovlev VV, Beheshti B, et al. Multilevel whole-genome analysis reveals candidate biomarkers in clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2012;72:5273-5284.
25. Voss MH, Hakimi AA, Pham CG, et al. Tumor genetic analyses of patients with metastatic renal cell carcinoma and extended benefit from mTOR inhibitor therapy. *Clin Cancer Res* 2014;20:1955-1964.
26. Slater AA, Alokail M, Gentle D, et al. DNA methylation profiling distinguishes histological subtypes of renal cell carcinoma. *Epigenetics* 2013;8:252-267.
27. Funakoshi T, Lee CH, Hsieh JJ. A systematic review of predictive and prognostic biomarkers for VEGF-targeted therapy in renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2014;40:533-547.
28. Ngo TC, Wood CG, Karam JA. Biomarkers of renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2014;32:243-251.
29. Divgi CR, Uzzo RG, Gatsonis C, et al. Positron emission tomography/computed tomography identification of clear cell renal cell carcinoma: results from the REDECT trial. *J Clin Oncol* 2013;31:187-194.
30. Redova M, Poprach A, Nekvindova J, et al. Circulating miR-378 and miR-451 in serum are potential biomarkers for renal cell carcinoma. *J Transl Med* 2012;10:55.
31. Wulfken LM, Moritz R, Ohlmann C, et al. MicroRNAs in renal cell carcinoma: diagnostic implications of serum miR-1233 levels. *PLoS One* 2011;6:25787.
32. de Martino M, Klätte T, Haitel A, Marberger M. Serum cell-free DNA in renal cell carcinoma: a diagnostic and prognostic marker. *Cancer* 2012;118:82-90.
33. Schraml P, Struckmann K, Hatz F, et al. *VHL* mutations and their correlation with tumour cell proliferation, microvessel density, and patient prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *J Pathol* 2002;196:186-193.
34. Klätte T, Seligson DB, Riggs SB, et al. Hypoxia-inducible factor 1 alpha in clear cell renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007;13:7388-7393.
35. Rioux-Leclercq N, Fergelot P, Zerrouki S, et al. Plasma level and tissue expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinoma: a prospective study of 50 cases. *Hum Pathol* 2007;38:1489-1495.
36. Bui MH, Visapaa H, Seligson D, et al. Prognostic value of carbonic anhydrase IX and Ki67 as predictors of survival for renal clear cell carcinoma. *J Urol* 2004;171:2461-2466.
37. Wu X, Weng L, Li X, et al. Identification of a 4-microRNA signature for clear cell renal cell carcinoma metastasis and prognosis. *PLoS One* 2012;7:35661.
38. Cross BW, Johnson TV, Derosa AB, et al. Preoperative erythrocyte sedimentation rate independently predicts overall survival in localized renal cell carcinoma following radical nephrectomy. *Int J Surg Oncol* 2012;2012:524981.
39. Thompson RH, Kuntz SM, Leibovich BC, et al. Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up. *Cancer Res* 2006;66:3381-3385.
40. Tollefson MK, Thompson RH, Sheinin Y, et al. Ki-67 and coagulative tumor necrosis are independent predictors of poor outcome for patients with clear cell renal cell carcinoma and not surrogates for each other. *Cancer* 2007;110:783-790.
41. Parker AS, Kosari F, Lohse CM, et al. High expression levels of survivin protein independently predict a poor outcome for patients who undergo surgery for clear cell renal cell carcinoma. *Cancer* 2006;107:37-45.
42. Tran HT, Liu Y, Zurita AJ, et al. Prognostic or predictive plasma cytokines and angiogenic factors for patients treated with Pazopanib for metastatic renal-cell cancer: a retrospective analysis of phase 2 and phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2012;13:827-837.
43. Zurita AJ, Jonasch E, Wang X, et al. A cytokine and angiogenic factor (CAF) analysis in plasma for selection of sorafenib therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2012;23:46-52.
44. Porta C, Paglino C, Imarisio I, et al. Changes in circulating pro-angiogenic cytokines, other than VEGF, before progression to sunitinib therapy in advanced renal cell carcinoma patients. *Oncology* 2013;84:115-122.
45. Lambrechts D, Claes B, Delmar P, et al. VEGF pathway genetic variants as biomarkers of treatment outcome with bevacizumab: an analysis of data from the AVITA and AVOREN randomised trials. *Lancet Oncol* 2012;13:724-733.
46. Armstrong AJ, George DJ, Halabi S. Serum lactate dehydrogenase predicts for overall survival benefit in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with inhibition of mammalian target of rapamycin. *J Clin Oncol* 2012;30:3402-3407.

47. Linehan WM, Srinivasan R, Schmidt LS. The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. *Nat Rev Urol* 2010;7:277-285.
48. Huang D, Ding Y, Li Y, et al. Sunitinib acts primarily on tumor endothelium rather than tumor cells to inhibit the growth of renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2010;70:1053-1062.
49. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061-1068.
50. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369:722-731.
51. Santoni M, Conti A, Porta C, et al. Sunitinib, pazopanib or sorafenib for the treatment of patients with late relapsing metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 2015;193:41-47.
52. Randall JM, Millard F, Kurzrock R. Molecular aberrations, targeted therapy, and renal cell carcinoma: current state-of-the-art. *Cancer Metastasis Rev* 2014;33:1109-1124.
53. Figlin RA, Kaufmann I, Brechbiel J. Targeting PI3K and mTORC2 in metastatic renal cell carcinoma: new strategies for overcoming resistance to VEGFR and mTORC1 inhibitors. *Int J Cancer* 2013;133:788-796.
54. Chiarini F, Evangelisti C, McCubrey JA, Martelli AM. Current treatment strategies for inhibiting mTOR in cancer. *Trends Pharmacol Sci* 2015;36:125-135.
55. Albiges L, Izzedine H, Ederhy S, et al. Axitinib in metastatic renal carcinomas: update of knowledge about side effects. *Bull Cancer* 2014;101:976-988.
56. Cho DC, Hutson TE, Samlowski W, et al. Two phase 2 trials of the novel Akt inhibitor perifosine in patients with advanced renal cell carcinoma after progression on vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Cancer* 2012;118:6055-6062.
57. Ricketts CJ, Linehan WM. Intratumoral heterogeneity in kidney cancer. *Nat Genet* 2014;46:214-215.
58. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al. Cancer genome landscapes. *Science* 2013;339:1546-1558.
59. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012;366:883-892.
60. Gámez-Pozo A, Antón-Aparicio LM, Bayona C, et al. MicroRNA expression profiling of peripheral blood samples predicts resistance to first-line sunitinib in advanced renal cell carcinoma patients. *Neoplasia* 2012;14:1144-1152.



Renal Hücreli Karsinomda Güncel Radyolojik Yaklaşım

The Current Radiological Approach to Renal Cell Carcinoma

Dr. Nuray Voyvoda¹, Dr. Bekir Voyvoda², Dr. Ömür Memik²

¹Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

²Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

Özet

Renal hücreli karsinom (RHK) böbreğin en sık görülen tümörüdür. Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ultrason (US) gibi görüntüleme tekniklerinin kullanımının yaygınlaşmasıyla RHK insidansı da artmaktadır. Radyolojik görüntüleme saptanmasında, evrelemede, tedavinin değerlendirilmesinde ve takipte temel rol oynar. Bu makaledeki temel amaç, RHK olgularında güncel radyolojik değerlendirmenin etkinliğinin gözden geçirilmesidir.

Anahtar Kelimeler: Renal hücreli karsinom, multidedektör bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, ultrasonografi

Summary

Renal cell carcinoma (RCC) is the most common tumor of the kidney. The incidence of RCC has been increasing with the dissemination of imaging techniques, including computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) and ultrasound. Radiologic imaging plays a central role in its detection, staging, treatment evaluation and follow-up. The main aim of this article was to review of efficiency of the current radiologic examination in RCC.

Key Words: Renal cell carcinoma, multidetector computed tomography, magnetic resonance imaging, ultrasonography

Giriş

Renal hücreli karsinom (RHK), erişkinlerde sekizinci sıklıkta görülen malignensidir. Klinik olarak flank ağrı, hematüri ya da palpable flank kitle şeklinde ortaya çıkabilir. Ultrason (US), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemlerinin kullanımlarının artması ile rastlantısal olarak saptanan tümörlerde de artış mevcuttur (1).

RHK erişkinde primer malign renal neoplazilerin %80-90'ını oluşturmaktadır (2). Heidelberg klasifikasyonuna göre farklı histolojik subtipi (berrak hücreli, papiller, kromofob, toplayıcı kanal ve sınıflandırılmayan olmak üzere 5 tip) olan bu tümörlerin tiplerine göre görüntüleme bulguları da değişiklik göstermektedir (3). Sıklıkla kapsüllü olan bu tümörler solid, kistik ya da mikst tip olabilirler. Yağ ya da kalsifikasyon içerebilir (4). Küçük, yavaş büyüyen ve insidental olarak saptanan tümörlerden metastaz ile tanı alan agresif tümörlere kadar değişiklik gösterirler. Radyolojik görüntülemede temel amaç, tümörün saptanması ve evrelemedir.

RHK ve onkositomlar görüntüleme yöntemi ile ayırt edilemeyebilir. Ancak anjiomyolipom, lenfoma, metastatik hastalık, renal anomaliler ve RHK'yı taklit eden diğer psödötümörlerden ayrımı önemlidir.

Tümör perinefritik yağ dokuya, ipsilateral adrenal beze, komşu kas yapılarına, daha az sıklıkla karaciğer, dalak, pankreas ve kolona direkt invazyon yoluyla yayılabilir. Nadiren renal toplayıcı sisteme invaze olabilir. RHK trombüsü, renal ven yoluyla inferior

vena kavaya, hepatic venlere ve sağ atriya uzanabilir (2).

RHK tanısı ile radikal nefrektomi yapılan olgularda, kontrilateral böbrekte asenkron tümör gelişme olasılığı %2'dir (5). Bu nedenle karşı böbrek de dikkatle incelenmelidir.

Hematojen yayılım lenfatik yayılımdan daha erken ve sık görülmekte olup akciğerler ve kemik en sık etkilenen organlardır. Hastanın hikayesi ve fizik muayene bulguları destekliyor ise beyin MR ve kemiğin sintigrafi ile metastaz açısından taranması önerilir (2).

Bilgisayarlı Tomografi

BT incelemesi, renal tümörlerin intraabdominal bileşenlerinin değerlendirilmesinde temel görüntüleme tekniğidir. Tüm BT incelemelerine, tümör içi yağ, kalsifikasyon ya da kanama ekartasyonu ve mevcut kitlenin atenüasyon değerinin değerlendirilebilmesi için kontrastsız inceleme ile başlanmalıdır. RHK'da kalsifikasyon, kontrastsız BT incelemelerinde %30'a varan oranlarda görülebilir. Periferde ince kalsifikasyon daha çok benign kistlerle, santral kalsifikasyon ise daha çok RHK'da görülmektedir (6).

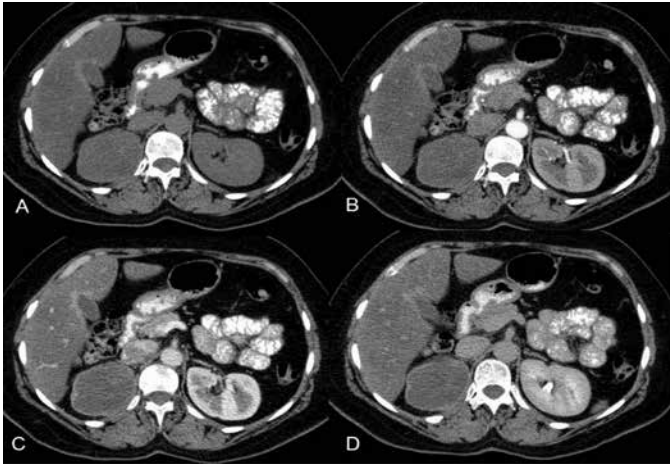
İntravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası, kortikomedüller fazda (25.-70. sn arasında), nefrografi fazında (80.-90. sn) ve ekskretuar fazda (180. sn) görüntüler alınmalıdır. Kortikomedüller fazda alınan görüntülerden oluşturulan 3 boyutlu reformat görüntüler, laporoskopik nefrektomi uygulayacak ürologlar için renal vaskülaritenin gösterilmesinde ya da erken dönemde

kontrastlanan kitlelerin saptanmasında yararlıdır. Ancak bu fazda heterojen nefrogram özelliği küçük renal kitleleri gizleyebilir. Ayrıca, hipovasküler tümörler de bu fazda gözden kaçabilir (7,8). Bu nedenlerle inceleme yapılacak cihaz tek dedektörlü bir cihaz ise kortikomedüller faz yerine nefrografi fazı tercih edilmelidir (Resim 1) (9).

Kitlelerin kontrastlanma miktarı, kontrastsız ve kontrastlı incelemelerde ilgilenilen bölgenin Region of interest (ROI), Hounsfield Unit (HU) değerlerinin ölçülmesi ve aradaki farkın hesaplanması ile belirlenmektedir. Eski çalışmalarda 10 HU artış kontrastlanma olarak kabul edilirken günümüzde HU değerinde 15-20 artış kontrastlanma olarak kabul edilmeye başlanmıştır (9,10,11,12). Geniş ROI belirlenmesi büyük ve homojen kitlelerde ölçüm sonuçlarını etkilememekle birlikte, küçük ya da heterojen (kistik, nekrotik, kompleks) kitlelerde yanıltıcı olabilir. Bu nedenle ROI'nin yanıltıcı olabileceği de akılda tutulmalıdır (9).

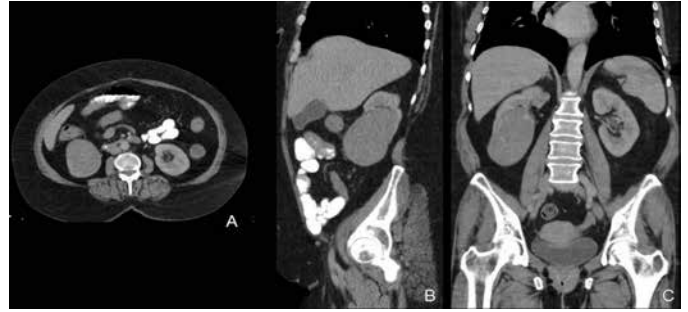
RHK'nın histopatolojik tiplerine göre farklı kontrastlanma özellikleri göstermektedir. Berrak hücreli karsinomda diğer histolojik tiplere göre daha heterojen ve yoğun kontrastlanma vardır. Kim ve ark.'nın (13) yaptığı çalışmaya göre, kortikomedüller fazda alınan görüntüde 84 HU değerinden fazla kontrastlanma görülmesi berrak hücreli karsinom tanısının diğer RHK subtiplerden ayırmakta %74 duyarlı, %100 özgül bir yöntemdir. Başka bir çalışmada ise papiller tümörlerin daha homojen yapıda olduğu ve özellikle 3 cm'den küçük olanlarında tümör kontrastlanmasının az olduğu belirtilmiştir (14). Kromofob tümörler, berrak hücreli tümörlere göre daha az vasküler olup, kontrastlanmaları periferik ağırlıklıdır.

Multiplanar reformat görüntüleri, 3 boyutlu hacimsel görüntüleme, maksimum intensite projeksiyon (MIP) görüntüleri, kitlenin komşu yapılar ile ilişkisinin ortaya çıkarılmasında faydalı ve cerraha yol göstericidir (Resim 2). Komşu yağ doku invazyonu, adrenal bez gibi komşu organ yayılımı, vasküler tutulum ve bunun yaygınlığı, hastanın damar sayısı, üreter sayısı, kollateral neovaskülarite ya da anatomik varyasyonlar başlangıç değerlendirmesinde tanımlanmalıdır (Resim 3).

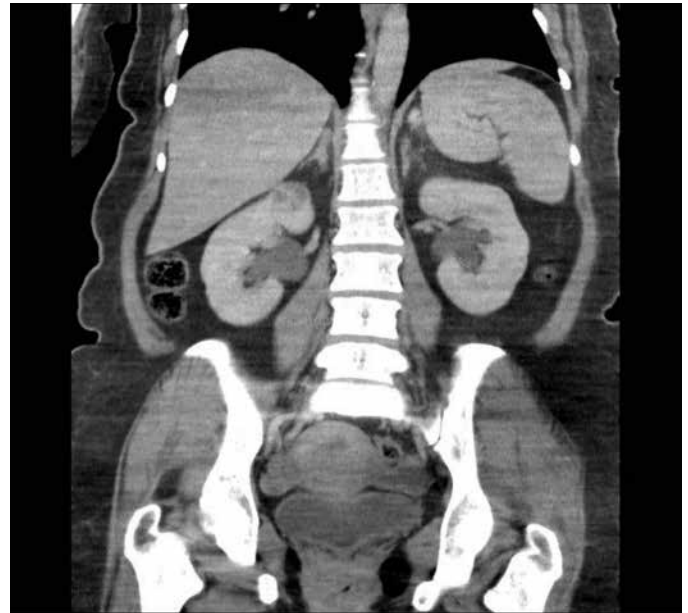


Resim 1. Sağ böbrek üst polde kitlesi bulunan ve berrak hücreli renal karsinom tanısı alan olguda kitlenin A) kontrastsız, B) iv kontrast madde enjeksiyonu sonrası alınan 30. sn-kortikomedüller, C) 60. sn-nefrografi ve D) 5. dakika-pyelogram fazında alınan görüntüleri mevcut

BT incelemesi parsiyel nefrektomi uygulanacak olgularda cerraha yol gösterici skorların belirlenmesini sağlar. RENAL nefrometri skoru (tümörün maksimum boyutu (R), egzofitik ya da endofitik yerleşimi (E), tümörün toplayıcı sistem ya da renal sinüse olan yakınlığı (N), anterior ya da posterior yerleşimi (A) ve polar hat ile olan lokalizasyon ilişkisi (L)) renal tümörün karmaşıklığının ve operasyon güçlüğüne ortaya konması için tanımlanan ilk objektif skorlama sistemidir. Preoperatif ve peroperatif bilgi veren bu skorlamaya göre tümörün karmaşıklığı basit, orta ve kompleks olarak tanımlanmış olup skor arttıkça parsiyel nefrektomi sırasındaki sıcak iskele süresinin ve postoperatif üriner fistül gelişim olasılığının arttığı gösterilmiştir (15,16). Renal tümör anatomisini tanımlayan Padua sınıflaması da benzer şekilde tümörün ön veya arka yüzde olması, longitudinal yerleşimi, tümörün böbrek sınırına göre yerleşimi, renal sinüs ile ilişkisi, toplayıcı sistem ile ilişkisi, böbrek içerisinde bulunan



Resim 2. Sağ böbrek orta kesim-alt polü kaplayan geniş kitlesi olan hastanın bilgisayarlı tomografi görüntüleri A) aksiyal, B) sagittal, C) koronal kesitler birlikte değerlendirildiğinde tümör yerleşimi ve ilişkisi daha net olarak izlenebilmektedir. Patolojik olarak undiferansiye renal hücreli karsinom tanısı almıştır



Resim 3. Sağ böbrek üst polde kortikal yerleşimli solid kitle izlenmekte olup parsiyel nefrektomi sonucu berrak hücreli renal hücreli karsinom tanısı almıştır. Perirenal alan homojen olarak izlenmektedir

tümör bileşeni ve maksimum tümör boyutu ile elde edilen bir başka skorlama sistemidir (17). Centrality (C) indeksi de böbreğin merkezi ve tümörün merkezi BT kesitlerinde yapılan ölçümlerle hesaplanarak cerrahi işlem zorluğunun öngörülebilirliği söylenmektedir (18). Kontrast madde verilerek gerçekleştirilen multidedektör BT incelemesinde belirlenen bu ölçümler, ilaç alerjisi olan olgularda MR ile de yapılabilir (15). BT'nin perinefritik yayılımı göstermede duyarlılığı %96, özgüllüğü %93, genel doğruluk %95 olarak belirten çalışmalar mevcut olmakla birlikte BT'de en yaygın evreleme hataları perinefritik invazyonun gösterilmesindedir (19). Perinefritik çizgilenmeler, ödem ya da enflamasyonda da görülebileceği için tümör yayılımının güvenilir bir bulgusu değildir (6). Perinefritik boşlukta kontrastlanan nodülün mevcudiyeti oldukça spesifik bir bulgu olmakla birlikte sensitivitesi sadece %46 olarak belirtilmiştir (20).

İpsilateral adrenal bez tutulumu %4,3 oranında tanımlanmıştır (21). BT incelemesinde normal olarak tanımlanan bir çalışmada negatif öngörü değeri %100 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada, bezde genişleme, oluşmasının ya da bezin tümörden ayrı olarak seçilememesinin malignitenin yayılımıyla ilişkili olabileceği ve bu hasta grubunda adrenektomi yapılması gerektiği söylenmiştir (22).

Tümörün renal vena yayılımı %20-35, inferior vena kavaya yayılımı ise %4-10 oranında bildirilmiştir (23,24). Güncel BT tetkiklerinin renal ven trombusünü saptamada duyarlılığı %85, özgüllüğü %98'dir (25). BT'de en iyi kontrastlı incelemede kortikomedüller fazda alınan görüntüde, renal ven içi kontrastın pik yaptığı dönemde görülür. En spesifik bulgusu ven içi dolma defektidir. Renal ven genişlemesi tek başına trombus varlığını kanıtlayan bir bulgu değildir (26). Yumuşak trombusün tümör trombusünden ayırt edilmesinde görüntüleme yöntemlerin bazı sınırlılıkları mevcuttur. Intravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası intravasküler dokuda kontrastlanma görülmesi ya da neovaskülarizasyon gösterilmesi tümör trombusünün kanıtı olarak kabul edilmektedir (2). Trombus ile primer tümörün direkt devamlılığı da tümör trombusünü düşündürmektedir (27). Inferior vena kava içerisindeki trombus ve bunun superior uzanımı aksiyal, koronal ve sagittal reformat görüntüler yardımı ile etkin olarak tanımlanabilmektedir (6).

Bölgesel lenf nodu tutulumu kötü prognoz göstergesi olduğu için tanımlanması önemlidir. Lenf nodu tutulumunun gösterilmesinde kısa aks için 1 cm eşik olarak kabul ederek BT'nin duyarlılığı %83, özgüllük %88, genel doğruluk %83-89 olarak raporlanmıştır (20,28). Bununla birlikte lenf nodu çapı 1 cm'den büyük olduğu halde reaktif özellikte olabileceği gibi 1 cm'den küçük olduğu halde metastatik de olabilir. Lenf nodunun kontrastlanma paterni de reaktif adenopati ile malign adenopati ayırımı açısından yararlı olabilir. Primer tümör hipervasküler ise metastatik lenf nodu da kontrast tutabilir (6). Studer ve ark. (29) BT'nin lenf nodu tutulumunu değerlendirmede yalancı pozitifliğini %58, yalancı negatifliğini %4 oranında bulmuşlardır. Bu nedenle nefrektomili hastada lenf nodu genişlemesi, ince iğne aspirasyon biyopsi ile teyit edilmediği sürece metastaz kabul edilmemelidir.

Operasyon sonrası takip incelemelerinde ya da sistematik tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de BT kullanılmaktadır. Lezyonların sayısı ve ölçülebilen lezyon boyutunun minimum çapı arasındaki farka göre tedaviye yanıt, tam yanıt, kısmi yanıt, stabil hastalık ve progresyon şeklinde tanımlanmaktadır

(30). Tedaviye yanıtta sadece boyut değil, atenüasyon açısından da değerlendirilmesi önerilmektedir. Kontrastsız BT incelemesinde atenüasyon değerindeki azalma tedaviye yanıt olarak düşünülmektedir (31). Tedaviye yanıtın takibinde, nekroz varlığı, intratümöral nodül, lenf nodu tutulumunda görülen değişiklikler ve yeni lezyon varlığı da değerlendirilmelidir. İncelemeye karaciğerin de dahil edilmesi, hipervasküler karaciğer metastazlarının gösterilmesinde önemlidir. Küçük boyutta (T1 evre) tümörde akciğer grafisi takipte yeterli iken büyük boyuttaki ya da lokal agresif primer kitle varlığında metastaz ihtimali daha yüksek olduğu için toraks BT ile takip yapılmalıdır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG; iyot içeren kontrast maddeye alerjisi olan kişilerde ve gebelerde BT yerine seçilmesi gereken yöntemdir. US ya da BT ile saptanan ancak karakterize edilemeyen lezyonlarda da MR tanıya yardımcıdır (32).

MRG'nin multiplanar görüntüleme yeteneği, özellikle tümörün inferior vena kavadan superiora yayılımının gösterilmesinde etkin olmakla birlikte 3 boyutlu reformat multidedektör BT görüntüleri ve MRG'nin tümör evrelemesindeki etkinliği benzerdir (4). Renal vende trombus gösterilmesinde duyarlılığı %86-94, özgüllüğü %75-100 ve inferior vena kavadaki trombusün saptanmasında doğruluğu %100'dür (33,34).

T2 ağırlıklı görüntüler, basit renal kistlerin diğer kitlelerden ayırımında yararlıdır. T2 ağırlıklı görüntüde ince duvarlı homojen hiperintens lezyon basit kisti destekler. Kist içerisinde septa ya da solid nodül kolayca seçilebilir (32). T1 ağırlıklı görüntülerde kist normal renal parankime göre hipointens olarak izlenir. Gadolinium şelatı kontrast madde enjeksiyonu sonrası prekontrast ve postkontrast görüntülerin karşılaştırılması lezyonun karakterizasyonunda faydalıdır (32). MR incelemesinde kontrastlanmanın varlığının anlaşılabilmesi için çıkarma (substruction) yöntemi ile kontrastlı (iv gadolinium uygulaması sonrası yağ baskılı T1 ağırlıklı) imajlardan, kontrastsız (yağ baskılı T1 ağırlıklı) imajların çıkarılması ve daha güvenilir veri elde edilmesi önerilmektedir (9).

Faz içi ve faz dışı gradient eko T1 ağırlıklı görüntüler de lezyon içeriğindeki yağın saptanmasında yararlıdır.

Difüzyon ağırlıklı görüntülerde yapılan çalışmalar, berrak hücreli kanserlerin ortalama ADC değerinin diğer subtiplerde yüksek olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte, belirgin farklılık olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu nedenle konvansiyonel MR sekansları ile birlikte değerlendirilmesi önerilir (35).

Ultrason

US, kitlenin kistik ve solid ayırımının yapılmasında ve kist içerisindeki septasyonların belirlenmesinde etkindir. BT'de hipovasküler solid tümör olan papiller tümörün kistten ayırımının sağlanmasında yardımcıdır.

US venöz trombusün varlığını ve uzanımı saptamada yararlıdır. Renkli Doppler US'nin renal ven trombusünü saptamada duyarlılığı %75, özgüllüğü %96'dır. Inferior vena kavadaki trombusün saptanmasında ise doğruluğu %100'dür (36).

Ancak ultrasonografinin retroperiton ve perinefritik dokunun değerlendirilmesinde etkinliği sınırlıdır.

Intraoperatif US, nefron koruyucu cerrahi yapılacak hastalarda, multifokal lezyonun ve intrarenal tümör anatomisinin belirlenmesinde etkindir.

Perkütan biyopsi, bilinen lenfoma ya da melanoma primeri olan olgularda metastaz ile ayırımın yapılamadığı durumlarda bir seçenek olabilir. Ayrıca ablasyon tedavisi uygulanacak olgularda işlem öncesi patolojik tanının konması için de uygulanabilir.

Pozitron Emisyon Tomografi - Bilgisayarlı Tomografi / Manyetik Rezonans Görüntüleme

F-18 florodeoksiglukozlu (FDG), pozitron emisyon tomografi (PET)-BT kanser hastalarında tümör metabolizmasının değerlendirilmesinde oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. F-18 FDG'nin vücuttan böbrekler aracılığıyla atılması, üriner sistem malignitelerinin değerlendirilmesinde PET için sınırlayıcı olmakla birlikte, beraberince BT görüntülerinin de kullanılması anatomik detayın artmasını ve yalancı pozitifliklerin azalmasını sağlamıştır. RHK tanısında PET-BT'nin rolü kısıtlı olmakla birlikte, evreleme-yeniden evrelemede özellikle uzak organ ve kemik metastazlarının gösterilmesinde, böbrek lojundaki kitlelerde nüksleri ayırt etmede, nüks ya da metastatik hastalıkta prognoz tayininde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde oldukça kullanışlı bir görüntüleme yöntemidir (37).

PET ve MR incelemesinin birlikteliği 2011 senesinden bu yana gündeme gelmiş olup PET-BT'ye göre renal kitlelerin saptanmasında katkı sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur (38).

Radyofrekans Ablasyon

Erken dönemde tanı almış RHK'larda altın standart yöntem tümörün tümüyle çıkarılması olmakla birlikte herediter tümör varlığında, insidental saptanan T1 evre tümörlerde, soliter böbrekte olan tümörlerde, bilateral primer renal tümör

varlığında, Von-Hippel-Lindau tanılı hastalarda, renal yetmezlik olgularında, transplante olgularda, cerrahiye alternatif bir yöntemdir. Genel kabul 4 cm'den küçük kitlelere uygulanması yönündedir. US, BT ya da MR eşliğinde gerçekleştirilebilir. US eşliğinde uygulanması eş zamanlı görüntüleme yöntemi olması, elektrotun lokalizasyonunun seçilebilmesi ve iyonize radyasyon içermemesi nedeniyle avantajlı olmakla birlikte, radyofrekans (RF) ablasyon işlemi sırasında tedavi edilen dokuda hiperekojen zon oluşması, kitlenin ve elektrotun US'de seçilebilirliğini güçleştirmektedir (Resim 4). BT hem küçük kitlelerin kolay görülebilir olması, hem de US'de görülmesini engelleyen hiperekoik zonun olmaması nedeniyle kolaylaştırıcıdır. Ayrıca RF işlemini sonlandırmadan kontrast madde verilerek tedaviye yanıtı da değerlendirilebilir.

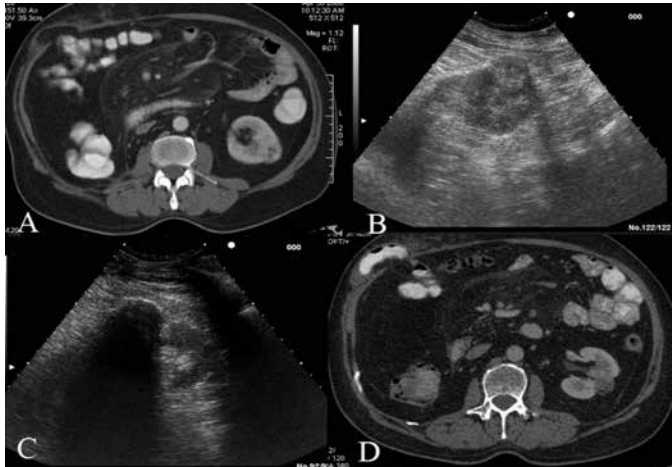
RF ablasyon tedavisi 5 cm'den büyük, santral ve hiler yerleşimli tümörlerde uygun bir tedavi yöntemi değildir. Tedavisi mümkün olmayan koagülopatiler ise kesin kontrendikasyon oluşturmaktadır (39,40).

Sonuç olarak; böbreğin sık görülen malignitesi olan RHK tanısında, evrelemesinde, tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde, cerrahi ya da sistemik tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde radyolojik yöntemler temel rol oynamaktadır.

Konsept: Nuray Voyvoda, Bekir Voyvoda, **Dizayn:** Nuray Voyvoda, Bekir Voyvoda, **Veri Toplama veya İşleme:** Nuray Voyvoda, Bekir Voyvoda, **Ömür Memik, Analiz veya Yorumlama:** Nuray Voyvoda, Bekir Voyvoda, **Ömür Memik, Literatür Arama:** Nuray Voyvoda, Bekir Voyvoda, **Ömür Memik Yazan:** Nuray Voyvoda, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Luciani LG, Cestari R, Tallarigo C. Incidental renal cell carcinoma: age and stage characterization and clinical implications: study of 1092 patients (1982-1997). *Urology* 2000;56:58-62.
2. Ng CS, Wood CG, Silverman PM, et al. Renal cell carcinoma: diagnosis, staging, and surveillance. *AJR* 2008;191:1220-1232.
3. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol* 1997;183:131-133.
4. Hilton S. Imaging of renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2000;27:150-159.
5. Zagoria RJ, Dyer RB. The small renal mass: detection, characterization, and management. *Abdom Imaging* 1998;23:256-265.
6. Sheth S, Scatarige JC, Horton KM, et al. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector ct and three-dimensional CT. *Radiographics* 2001;21:237-254.
7. Cohan RH, Sherman LS, Korobkin M, et al. Renal masses: assessment of corticomedullary- phase and nephrographic-phase CT scans. *Radiology* 1995;196:445-451.
8. Szolar DH, Kammerhuber F, Altziebler S, et al. Multiphasic helical CT of the kidney: increased conspicuity for detection and characterization of small (<3 cm) renal masses. *Radiology* 1997;202:211-217.
9. Israel GM, Bosniak MA. How I do it: Evaluating renal masses. *Radiology* 2005;236:441-450.
10. Bosniak MA, Rofsky NM. Problems in the detection and characterization of small renal masses. *Radiology* 1996;198:638-641.



Resim 4. Sol soliter böbrekli hasta. A) Kontrastlı aksiyal bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüsü, B) US incelemesinde sol böbrek orta kesim-alt polü yerleşimli, böbrek konturunda lobülasyona neden olan solid kitle mevcut, C) Kitleye RF işlemi sırasında yapılan US incelemesinde kitle yoğun akustik gölgelenme içerisinde seçilemiyor, D) İşlem sonrası 3. ay kontrol BT incelemesinde kitlede küçülme ve kontrastlanmasında azalma mevcut (Prof. Dr. Cem Yücel'in arşivinden, izniyle kullanılmıştır.)

11. Birnbaum BA, Maki DD, Chakraborty DP, et al. Renal cyst pseudoenhancement: evaluation with an anthropomorphic body CT phantom. *Radiology* 2002;225:83-90.
12. Zagoria RJ. Imaging of small renal masses: a medical success story. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:945-955.
13. Kim JK, Kim TK, Ahn HJ, et al. Differentiation of subtypes of renal cell carcinoma on helical CT scans. *AJR* 2002;178:1499-1506.
14. Herts BR, Coll DM, Novick AC, et al. Enhancement characteristics of papillary renal neoplasms revealed on triphasic helical CT of the kidneys. *AJR* 2002;178:367-372.
15. Parsons RB, Canter D, Kutikov A, Uzzo RG. RENAL nephrometry scoring system: the radiologist's perspective. *AJR Am Roentgenol* 2012;199:355-359.
16. Simhan J, Smaldone MC, Tsai KJ, et al. Objective measures of renal mass anatomic complexity predict rates of major complications following partial nephrectomy. *Eur Urol* 2011;60:724-730.
17. Ficarra V, Novara G, Secco S, et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2009;56:786-793.
18. Simmons MN, Ching CB, Samplaski MK, et al. Kidney tumor location measurement using the C index method. *J Urol* 2010;183:1708-1713.
19. Catalano C, Fraioli F, Laghi A, et al. High-resolution multidetector CT in the preoperative evaluation of patients with renal cell carcinoma. *AJR Am Roentgenol* 2003;180:1271-1277.
20. Johnson CD, Dunnick NR, Cohan RH, Illescas FF. Renal adenocarcinoma: CT staging of 100 tumors. *AJR Am J Roentgenol* 1987;148:59-63.
21. Sagalowsky AI, Kadesky KT, Ewalt DM, Kennedy TJ. Factors influencing adrenal metastasis in renal cell carcinoma. *J Urol* 1994;151:1181-1184.
22. Gill IS, McClennan BL, Kerbl K, et al. Adrenal involvement from renal cell carcinoma: predictive value of computerized tomography. *J Urol* 1994;152:1082-1085.
23. Davits RJ, Blom JH, Schroder FH. Surgical management of renal carcinoma with extensive involvement of the vena cava and right atrium. *Br J Urol* 1992;70:591-593.
24. Kallman DA, King BF, Hattery RR, et al. Renal vein and inferior vena cava tumor thrombus in renal cell carcinoma: CT, US, MRI and venacavography. *J Comput Assist Tomogr* 1992;16:240-247.
25. Welch TJ, LeRoy AJ. Helical and electron beam CT scanning in the evaluation of renal vein involvement in patients with renal cell carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1997;21:467-471.
26. Zeman RK, Cronan JJ, Rosenfield AT, et al. Renal cell carcinoma: dynamic thin-section CT assessment of vascular invasion and tumor vascularity. *Radiology* 1988; 167:393-396.
27. Zagoria RJ, Bechtold RE, Dyer RB. Staging of renal adenocarcinoma: role of various imaging procedures. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164:363-370.
28. Fein AB, Lee JK, Balfe DM, et al. Diagnosis and staging of renal cell carcinoma: a comparison of MR imaging and CT. *AJR* 1987;148:749-753
29. Studer UE, Scherz S, Scheidegger J, et al. Enlargement of regional lymph nodes in renal cell carcinoma is often not due to metastases. *J Urol* 1990;144:243-245.
30. Chapin BF, Delacroix SE, Wood CG. Renal cell carcinoma: what the surgeon and treating physician need to know. *AJR* 2011;196:1255-1262.
31. Smith AD, Shah SN, Rini BI, et al. Morphology, attenuation, size, and structure (MASS) criteria: assessing response and predicting clinical outcome in metastatic renal cell carcinoma on antiangiogenic targeted therapy. *AJR* 2010;194:1470-1478.
32. Pedrosa I, Sun MR, Spencer M, et al. MR imaging of renal masses: correlation with findings at surgery and pathologic analysis. *Radiographics* 2008;28:985-1003.
33. Hricak H, Thoeni RF, Carroll PR, et al. Detection and staging of renal neoplasms: a reassessment of MR imaging. *Radiology* 1988;166:643-649.
34. Roubidoux MA, Dunnick NR, Sostman HD, Leder RA. Renal carcinoma: detection of venous extension with gradient-echo MR imaging. *Radiology* 1992;182:269-272.
35. Gurel S, Narra V, Elsayes KM, et al. Subtypes of renal cell carcinoma: MRI and pathological features. *Diagn Interv Radiol* 2013;19:304-311.
36. Habboub HK, Abu-Yousef MM, Williams RD, et al. Accuracy of color Doppler sonography in assessing venous thrombus extension in renal cell carcinoma. *AJR Am Roentgenol* 1997;168 267-271.
37. Zukotynski K, Lewis A, O'Regan K, et al. PET/CT and renal pathology: a blind spot for radiologists? Part 1, primary pathology. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199:163-167.
38. Catalano OA, Rosen BR, Sahani DV, et al. Clinical Impact of PET/MR imaging in patients with cancer undergoing same-day PET/CT: initial experience in 134 patients a hypothesis-generating exploratory study. *Radiology* 2013;269:857-869.
39. Zagoria RJ. Imaging-guided radiofrequency ablation of renal masses. *Radiographics* 2004;24(Suppl 1):59-71.
40. Wah TM, Irving HC, Gregory W, et al. Radiofrequency ablation (RFA) of renal cell carcinoma (RCC): experience in 200 tumours. *BJU Int* 2014;113:416-428.



Nadir Görülen Renal Tümörler

Rare Renal Tumors

Dr. Evren Süer¹, Dr. Bilge Ayça Kırmızı²

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Nadir görülen böbrek tümörleri klinik pratiğimizde karşımıza çıkabilmekte ve yaklaşım açısından pek çok klinisyeni kararsız bırakabilmektedir. Bu derlemede daha sık olarak karşımıza çıkan nadir tümör tipleri değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Renal tümörler, sarkom, lenfoma

Summary

Rare renal tumors can be seen in our clinical practice and may lead a clinician to a indecisive state. In this review we evaluated the most common types of these rare tumors.

Key Words: Renal tumors, sarcoma, lymphoma

Giriş

Renal parankimde renal hücreli karsinom (RHK), onkositom gibi tümörlere göre çok daha nadir görülen, ancak karşılaşıldığında klinik ve patolojik olarak ayırıcı tanı problemlerine yol açabilecek tümörlerin bir kısmını tartışmak istedik.

Malign mezenkimal tümörler: Renal sarkomlar malign böbrek tümörlerinin %0,8-2,7'sini oluşturlar. En sık leiomyosarkomlar (%50-60'ı), sonrasında liposarkomlar (%10-15'i) ve daha nadir olarak diğer sarkomlar (sinovyal sarkom, rabdomyosarkom, fibrosarkom, karsinosarkom, malign fibröz histiositom, anjiosarkom) izlenir (1). Primer renal sarkom tanısı konmadan önce; a) vücudun başka bir yerindeki sarkomun renal metastaz olasılığı, b) retroperitoneal orijinin ekartasyonu ve renal orijinin konfirmasyonu ve c) sarkomatoid renal hücreli karsinomun ekartasyonu gerekmektedir. Genel olarak renal sarkomlar agresif, oldukça kötü prognozlu tümörlerdir (2). Genellikle psödokapsül içerirler, ancak bu gerçek bir bariyer değildir ve sıklıkla çevre dokulara infiltrasyon izlenir (1).

Leiomyosarkom: Primer renal neoplazi olarak nadir görülmele birlikte, renal sarkomların %50-60'ını oluşturacak şekilde en sık görülenidir. Sıklıkla 4.-6. dekatlarda, erişkinlerde görülür (1). Kadın ve erkeklerde eşit oranda izlenir. Beş yıllık yaşam oranı %29-36 olacak şekilde agresif tümörlerdir. Küçük boyut (5 cm'nin altı), düşük histolojik derece ve böbreğe sınırlı tümör iyi prognoz ile ilişkilidir. Renal kapsül, renal parankim, pelvik kaslar doku veya renal venden gelişebilir. Kapsül veya parankimde gelişen tümörler, radyolojik olarak diğer renal kortikal tümörlerden ayır edilemez. Pelvik tümörler, patolojik inceleme yapılarına kadar transizyonel hücreli karsinoma sanılabilir. Büyük, nekrotik, kirli

beyaz renkli tümörler şeklinde izlenir. Parankimde yerleşimli tümörler parankimi ortadan kaldırıp, renal kapsül ve renal sinüse infiltrat olabilir. Renal pelvik tümörler toplayıcı sistemi kaplayıp, pelvik yağ doku veya parankime infiltrasyon gösterebilir (3).

Liposarkom: Nadir tümörlerdir. Primer renal tümör olarak kabul edebilmek için öncelikle retroperitondan infiltrasyonun ekarte edilmesi gerekir. İyi diferansiye, iğsi hücreli, pleomorfik veya dediferansiye morfolojide görülebilir. Prognoz açısından tümörün komplet çıkarımı ve düşük histolojik grade önemlidir (4).

Malign fibröz histiositom (Pleomorfik undiferansiye sarkom): Literatürde 50'den az olgu ile çok nadir görülen tümörlerdir (5). Çoğu olguda pararenal ve retroperitoneal yayılım vardır. Renal kapsülden geliştikleri düşünülmektedir. Kanama, nekroz içeren büyük tümörlerdir. Renal ven ve vena cava'ya infiltrasyon gösterebilirler. Pleomorfik, iğsi, multinükleer dev tümör hücreleri ile karakterlidir (3).

Anjiosarkom: Primer anjiosarkomlar çok nadir görülen tümörlerdir. Literatürde 23 olgu bildirilmiştir. Ortalama yaş 58'tir. Renal kapsüle yakın, düzensiz sınırlı, hemorajik, süngerimsi kitle şeklinde izlenir (6).

Şeffaf hücreli sarkom: Kemik ve beyin metastazı gösteren, nadir görülen pediatrik renal sarkomdur. Malign pediatrik renal tümörlerin %3'ünü oluşturur. Tanı anında ortalama yaş 36 aydır. Sıklıkla kemiğe metastaz göstermesi nedeniyle, "çocukluk çağının kemiğe metastaz gösteren renal tümörü" olarak da isimlendirilir. Renal medullada, büyük (ortalama uzun çap 11 cm), yumuşak doku kitlesi şeklinde izlenir (3,7). Wilms tümör, konjenital mezoblastik nefroma ve rabdoid tümörden histolojik olarak ayrımı gerekmektedir (8).

Klinik: Sarkomlar erişkin hasta grubunda görülen malign böbrek tümörünün %1-2'sini oluşturmaktadır. Böbrekte görülen bu sarkomlar oldukça ölümcül olup, sarkomatid RHK ile ayrımı hem klinik hem patolojik olarak zordur (9). En sık görülen semptomlar hematüri, abdominal kitle ve ağrıdır. Bilgisayarlı tomografide (BT) kendini RHK'ya benzer olacak şekilde böbrek kaynaklı bir yumuşak doku olarak gösterir. Özellikle büyük ve invazif bir kitle olmasına rağmen lenfadenopati (LAP) olmaması sarkom açısından şüphe uyandırmalıdır (10). Kitle içerisinde yağ ve kemik olması da sarkom lehine değerlendirilmesi gereken bulgulardır. Sarkomlar hakkında bilinmesi gereken diğer bir bilgi ise tümörlerin kökeninin mezenkim olması nedeniyle epitelyal tümörlerin sahip olduğu bariyerlere sahip olmamalarıdır. Bu nedenle yayımları erken ve çabuktur. Bir psödokapsül ile sarılı olmalarına rağmen çoğunlukla tümör hücreleri bu kapsülü invaze eder, komşu dokulara yayılır. Bu nedenle bu hastalarda gerçekleştirilecek geniş rezeksiyon durumunda bile lokal rekürrenslerle sık karşılaşmaktadır (11).

Sarkomlarda prognostik değer taşıyan iki unsur tümör grade ve cerrahi sınırdır. Yüksek gradeli hastaların özellikle başta akciğer olmak üzere metastaz eğiliminde olduğu, düşük gradeli olanların ise daha yavaş bir seyir göstermelerine rağmen lokal rekürrens nedeniyle tekrarlayan işlemlere ihtiyaç duyulabileceği bilinmelidir. Cerrahi öncesi manyetik rezonans görüntüleme (MRG) özellikle çevre organ ve dokularla olan ilişkinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Hastanın tedavi olmak için ana seçeneği cerrahi sınırdaki tümör bırakılmadan, gerektiğinde ek cerrahi işlemlere de başvurulacak şekilde radikal nefrektomi operasyonudur. Kemoterapide (KT) kullanılan ajanlar doksorubisin ve ifosfamid'dir (12). Radyoterapi (RT) ile kombine olarak adjuvan dönemde kullanılabilir. Hastanın performans durumu el verdiği ölçüde multimodal tedavi tercih edilmektedir. Ancak bu tedavi seçeneklerine rağmen elde edilen sonuçlar başarılı değildir. Sirinivas ve ark. (10), Vogelzang ve ark. (13) primer sarkom serilerinde hastaların çoğunluğu kısa bir süre içinde progresyon nedeniyle kaybedilmiştir. Özellikle düşük gradeli olan hastalarda uzun dönem sağkalım elde edilmiştir. Anjiyobolizasyon cerrahi öncesi cerrahi iyileştirmek için kullanılabilir (14).

Mikst Mezenkimal ve Epitelyal Tümörler

Kistik nefroma ve mikst epitelyal ve stromal tümör: Bu iki tümör aynı antitenin morfolojik spektrumu gibi durmaktadır. Aynı yaş grubunda görülürler. Epitelyal ve stromal elemanlardan oluşan, bifazik benign tümörlerdir. Otuzlu yaşlardan sonra görülürler, kistik nefroma kadınlarda 8 kat daha sıktır. Mikst epitelyal ve stromal tümör ise hemen tümüyle kadınlarda görülür. Kitle lezyonu şeklinde görülürler ve diğer kistik neoplazilerden radyolojik ve makroskopik olarak ayırt edilemezler. Kistik nefroma iyi sınırlı, tümüyle kistik görünümde, solid alan içermeyen tümörlerdir (15). Genellikle hiler bölgede yerleşimlidir, ancak büyük tümörler kortekste de izlenebilir. Mikst epitelyal ve stromal tümör ise, iyi sınırlı, genellikle hiler bölge ve renal pelviste yerleşimli, değişken oranda solid ve kistik komponent içeren tümörlerdir (16). Büyük tümörler korteksi de tutabilir. Mikroskopik olarak bu tümörlerde fokal kabara çivisi şeklinde alanlar içeren, kübik epitel ile döşeli, değişken boyutta kistler ve over stroması benzeri stroma gözlenir. Stromada kas diferansiyasyonu ve kalın duvarlı damar yapıları izlenebilir (17).

Bu iki tümörün histopatolojik olarak, multiloküler kistik renal hücreli karsinom, tübülökistik karsinom, mezoblastik nefroma ve metanefrik adenomadan ayrımı yapılmalıdır (18).

Sinovyal sarkom: Nadiren epitelyal diferansiyasyon gösteren, spesifik kromozomal translokasyon t (X;18) (p11;q11) bulunduran, mezenkimal işi hücreli malign tümörlerdir. Primer renal sinovyal sarkomlar, yumuşak dokudaki tümörler gibi SYT-SSX gen füzyonu içerirler (19). Çok nadir tümörlerdir. Literatürde 50 kadar bildirilmiş olgu bulunmaktadır. Ortalama 35 yaş civarında görülürler. Çoğu tümör soliddir, kanama, nekroz ve kist oluşumu görülebilir. En sık akciğer olmak üzere, sıklıkla metastaz yaparlar. Prognozu kötü tümörlerdir. Bifazik, monofazik işi hücreli ve az diferansiye olmak üzere 3 histolojik varyantı bulunmaktadır. Sarkomatoid RHK, metastatik sarkom, primitif nöroektodermal tümör, blastemal Wilms tümörü ve sellüler mezoblastik nefromadan ayrılmalıdır (15,20).

Nöroendokrin Tümörler

Karsinoid tümör: İyi diferansiye nöroendokrin tümörlerdir. Çok nadir görülür. Literatürde yaklaşık 80 olgu bildirilmiştir. At nalı böbrek ile ilişkili görülmektedir. Genellikle 4.-6. dekatlarda görülür. Hastalar hematüri, yan ağrısı, kitle etkisine bağlı şikayetler ile gelir. Karsinoid sendrom semptomları genellikle görülmez. İyi sınırlı, lobüle tümörlerdir, kanama, kalsifikasyon, kistik değişiklikler görülebilir (3).

Nöroendokrin karsinoma (Küçük hücreli karsinoma): Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren, az diferansiye epitelyal tümörlerdir. Renal epitelyal malignitelerin %1'den azını oluşturur. Ortalama görülme yaşı 60'tır. Genellikle renal pelvise yakın, pelvikaliksel boşlukları çevreleyecek şekilde yerleşir. Yumuşak, nekrotik, kirli beyaz renkte kitle şeklinde görülür ve renal sinüs yağ dokusuna invazyon ve lenf nodu metastazı gösterirler (21,22).

Hematopoetik ve lenfoid tümörler: Genellikle sistemik hastalığın böbrek tutulumu şeklinde görülür. Çok nadiren primer odak olarak izlenir. Lenfoma, lösemi ve plazmasitom görülebilir. Böbrekte görülen lenfomalar ektranodal lenfomaların %5'inden azını oluşturur. Lenfomada böbrek tümüyle homojen, gri-kirli beyaz renkte tümör dokusundan oluşup böbrekte diffüz büyümeye yol açabilir, bilateral multifokal nodüller şeklinde izlenebilir veya tek kitle lezyonu şeklinde görülebilir. Mikroskopik olarak sıklıkla interstisyel büyüme paterni izlenir. Nodüler veya tümüyle intravasküler paternlerde de tümör infiltrasyonu gözlenebilir (8,15,23). Lösemi genellikle bilateral diffüz simetrik nefromegali şeklinde izlenir (8).

Hematolojik kanserlerin böbrek infiltrasyonu nadir olmayıp otopsi çalışmalarında oldukça sık bildirilmektedir. Ancak klinik olarak böbreği tutan bir lenfoma ve lösemi ile çok daha nadir karşılaşmaktadır. Üroloğun rolü bu hastalarda önemli olup ayrıca tanıda diğer tümörleri dışlamak ve gereksiz tedavilerden kaçınması gerekmektedir. Non-Hodgkin lenfomalar (NHL) Hodgkin hastalığına (HH) göre böbreği daha çok tutmakta ve histolojik olarak diffüz bir tutulum paterni göstermektedir (24). Primer lenfoma çok nadir olup bildirilen az sayıda olgu vardır (25). Bunun nedeni böbrek dokusunda lenfoid doku miktarının anlamlı olacak derecede düşük izlenmesidir. Böbrek lenfomalarının çoğu hematogen olarak yayılmakta, geri kalan sekonder retroperitoneal lenf nodlarından kaynaklanmaktadır. Makroskopik olarak böbrekte multinodüler bir tutulum

gerçekleştirmektedir. İleri aşamada tüm böbreği kaplayıp ciddi renal fonksiyon kaybına da yol açabilir. Radyolojik olarak BT ana tanı ve takip yöntemidir. BT’de çoklu kitle olabileceği gibi soliter tümör olarak görülüp RHK ile karışabilir. Bazı hastalarda böbrekte diffüz tutulum ve böbreği dışarıdan invaze eden bir kitle olarak da görülebilir (26). Böbrek lenfomasından şüphelenmemizi sağlayacak klinik bulgular büyük retroperitoneal LAP’lar, splenomegali ve böbrek ile ilişkisiz alanlarda tespit edilen LAP’lardır. Ayrıca RHK için belirlenmiş olan lenfatik alanın dışındaki lenf nodlarında mutlaka lenfoma açısından dikkat çekici olmalıdır. Daha önceden lenfoma tanısı olanlarda yeni tespit edilen bir kitle mutlaka RHK’dan önce lenfoma açısından değerlendirilmelidir (27). Löseminin renal tutulum yapması daha çok çocuk yaşlarda ve lenfositik lösemi tipleri için geçerlidir. Böbreği daha çok diffüz olarak tutar ve sitemik hastalığın ileri aşamasını temsil etmektedir.

Hastalar klinik olarak çoğunlukla semptom vermeyen, bazı hastalarda hematüri ve ağrı gibi lokal semptomların görülebileceği gibi ateş, halsizlik ve kilo kaybı gibi genel semptomlardan izlenebilir. Eğer lenfoma veya lösemi şüphesi varsa perkütan biyopsi yöntemine başvurarak tanı konulması önemlidir. Eğer yeterli doku elde edilemezse doku açık cerrahi aracıyla çıkarılıp frozen-section ile değerlendirilmelidir. Eğer her iki durumda da lösemi veya lenfoma şüphesi varsa böbrek mutlaka korunmalıdır. Bu hastalarda KT ve KT+RT ana tedavi olduğu için böbrek rezervinin korunması önemlidir. Ancak nadir olarak primer böbrek lenfomaları ve MALTOMA’larda nefrektomi tedavinin bir parçası olarak kullanılabilir (28). **Metastatik tümörler:** Malign renal tümörlerin %3’ünü oluşturmaktadır. Genellikle yaygın tümör yayılımının parçası olarak gözlenir. Renal tutulum genellikle bilateral ve multifokaldır. Sıklıkla damarlarda tümör embolileri görülür. Bazı olgularda tümör tek olabilir ve primer böbrek tümörünü taklit edebilir. En sık akciğer olmak üzere, kolon-rektum, mide, pankreas, uterus, deri (malign melanom) metastazları görülür (9).

Konsept: Evren Süer, **Dizayn:** Evren Süer, **Veri Toplama veya İşleme:** Evren Süer, Bilge Ayça Kırmızı, **Analiz veya Yorumlama:** Evren Süer, Bilge Ayça Kırmızı, **Literatür Arama:** Evren Süer, Bilge Ayça Kırmızı, **Yazan:** Evren Süer, Bilge Ayça Kırmızı, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Öztürk H, Prognostic features of renal sarcomas (Review). *Oncol Lett* 2015;9:1034-1038.
- Katabathina VS, Vikram R, Nagar AM, et al. Mesenchymal neoplasms of the kidney in adults: imaging spectrum with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2010;30:1525-1540.
- Tumours of the kidney. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesthernn IA, editörler. Lyon; IARC Press; 2004 :s.56, 63, 64, 76-79, 82.
- Shastri C, Kumar J, Jaiswal S, Mandhani A. Renal dedifferentiated liposarcoma with intra-caval tumor thrombus: A rare case. *Indian J Urol* 2012;28:208-210.
- Pathrose G, John NT, Manojkumar R . A rare case of malignant fibrous histiocytoma/ pleomorphic undifferentiated sarcoma of the kidney. *J Clin Diagn Res* 2015;9:27-29.
- Hiratsuka Y, Nishimura H, Kajiwara I, et al. Renal angiosarcoma: a case report. *Int J Urol* 1997; 4:90-93.
- Gooskens SL, Furtwangler R, Vujanic GM, et al. Clear cell sarcoma of the kidney: a review. *Eur J Cancer* 2012;28:2219-2226.
- Malkan AD, Loh A, Bahrami A, et al. An approach to renal masses in pediatrics. *Pediatrics* 2015;135:142-158.
- Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. *Am J Surg Pathol* 2004;28:435-441.
- Srinivas V, Sogani PC, Hajdu SI, Whitmore WF Jr. Sarcomas of the kidney. *J Urol* 1984;132:13-16.
- Sondak VK, Economou JS, Eilber FR. Soft tissue sarcomas of the extremity and retroperitoneum: advances in management. *Adv Surg* 1991;24:333-359.
- Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol* 1993;11:1276-1285.
- Vogelzang NJ, Fremgen AM, Guinan PD, et al. Primary renal sarcoma in adults. A natural history and management study by the american cancer society, illinois division. *Cancer* 1993;71:804-810.
- Shirkhoda A, Lewis E. Renal sarcoma and sarcomatoid renal cell carcinoma: CT and angiographic features. *Radiology* 1987;162:353-357.
- Amin MB, McKenney JK, Tickoo SK, et al. Kidney Tumors and Tumor-like Conditions. *Diagnostic Pathology Genitourinary*. 1st ed. Hammond EH, Osborn AG, editörler. Canada: Amirsys;2010; s. 186-194, 206, 228.
- Moch H. Cystic renal tumors: new entities and novel concepts. *Adv Anat Pathol* 2010;17:209-214.
- Sun BL, Abern M, Garzon S, Setty S . Cystic nephroma/mixed epithelial stromal tumor: a benign neoplasm with potential for recurrence. *Int J Surg Pathol* 2015;23:238-242.
- Montironi R, Mazzucchelli, Lopez-Beltran A, et al. Cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumour of the kidney: opposite ends of the spectrum of the same entity? *Eur Urol* 2008;54:1237-1246.
- Abbas M, Dämmrich ME, Braubach P, et al. Synovial sarcoma of the kidney in a young patient with a review of the literature. *Rare Tumors* 2014;6:5393-5395.
- Ozkan EE, Mertsoylu H, Ozardali HI. A case of renal synovial sarcoma treated with adjuvant ifosfamide and doxorubicin. *Intern Med* 2011;50:1575-1580.
- Teegavarapu PS, Rao P, Matrana M, et al. Neuroendocrine tumors of the kidney: a single institution experience. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12:422-427.
- Kuroda N, Imamura Y, Hamashima T, et al. Review of small cell carcinoma of the kidney with focus on clinical and pathobiological aspects. *Pol J Pathol* 2014;65:15-19.
- Ganeshan D, Iyer R, Devine C, et al. Imaging of primary and secondary renal lymphoma. *AJR Am Roentgenol* 2013;201:712-719.
- O’Riordan E, Reeve R, Houghton JB, et al. Primary bilateral T-cell renal lymphoma presenting with sudden loss of renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1487-1489.
- Pollack HM, Banner MP, Amendola MA. Other malignant neoplasms of the renal parenchyma. *Semin Roentgenol* 1987;22:260-274.
- Sheth S, Ali S, Fishman E. Imaging of renal lymphoma: patterns of disease with pathologic correlation. *Radiographics* 2006;26:1151-1168.
- Dimopoulos MA, Mouloupoulos LA, Costantinides C, et al. Primary renal lymphoma: a clinical and radiological study. *Urol* 1996;155:1865-1867.
- Garcia M, Konoplev S, Morosan C, et al. MALT lymphoma involving the kidney: a report of 10 cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol*. 2007;128:464-473.



Retroperitoneal Kitlelerde Tanı ve Tedavi

The Diagnosis and Treatment of Retroperitoneal Mass

Dr. Ümit Gül

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Özet

Retroperitoneal kitleler oldukça nadirdir. Primer malign, benign veya metastatik olabilirler. Ancak büyük çoğunluğu maligndir. Etiyolojisi açıklayan herhangi bir neden ortaya konulamamıştır. Bazı kolaylaştırıcı faktörler tanımlanmıştır. Histolojik tiplerine göre sınıflandırılırlar. Klinik bulgular karında kitle ve karın ağrısıdır. Tanısı ve tedavisi için yüksek hacimli referans merkezlerde multidisipliner yaklaşım ile hareket edilmesi idealdir. Mümkün olduğunca cerrahi olarak tedavi edilirler. Negatif cerrahi sınırlara ulaşmak önemlidir. Optimal tedavi yaklaşımları standardize edilememiştir. Antrasiklin kemoterapisi tedavide temel oluşturmakta olup radyoterapi ile kombine edilebilmektedir. Özellikle hedefe yönelik tedavilerle ilgili gelişmeler ümit vericidir.

Anahtar Kelimeler: Retroperitoneal tümörler, retroperitoneal liposarkom, tanı, tedavi

Summary

Retroperitoneal masses are extremely rare. They may be primary malignant, benign or metastatic. The majority of them are malignant. Possible causes that may reveal the etiology of these masses have not been clarified yet. However some predisposing factors have been identified. These masses are classified according to their histological types. Clinical signs are presence of abdominal mass and abdominal pain. A multidisciplinary approach for diagnosis and treatment in high-volume referral centers is ideal. Retroperitoneal masses are treated surgically as much as possible. It is important to achieve negative surgical margins. Optimal treatment approaches have not been standardized as of today. Anthracycline chemotherapy which may be combined with radiotherapy forms the basis of therapy. Developments related to targeted therapies are particularly promising.

Key Words: Retroperitoneal neoplasms, retroperitoneal liposarcoma, diagnosis, therapy

Retroperitoneal Kitlelerde Tanı ve Tedavi

Retroperiton (RP), preperitoneal ve ekstraperitoneal alanı kapsayan ve genişleyebilen bir boşluk olup çok sayıda hayati yapıları içerir. Retroperitoneal kitleler (RPK), primer malign, benign veya metastatik olabilirler. Yaklaşık %75'i maligndir (1,2). Çoğunlukla buradaki organlardan köken almazlar. Primer RPK mezenkimal doku tipi ile benzer olarak sınıflandırılır ve %80'den fazlası mezodermal kaynaklıdır. RPK'ler nadir lezyonlar olup sinsiye büyürler ve çok büyük lezyonlar olarak kendilerini gösterirler.

Görülme Sıklığı ve Etiyoloji

Yumuşak doku sarkomları (YDS) tüm yetişkin malign tümörlerinin %1'inden azını oluşturur (1). Avrupada görülme sıklığı 4-5 / 100,000/yıl dır. (3). Yüzde 10-15'i RP yerleşimli olup oldukça nadirdir (1,4). Genellikle histolojik tiplerine göre sınıflandırılırlar (5). En sık görülen tipi %20'lik görülme oranı ile liposarkom (LS) olup bunun da %50'den fazlası RP yerleşimlidir (6). RP yerleşimli tümörlerin geriye kalanını lipom (%15-20) gibi benign tümörler ile primer lenfoma veya germ hücreli tümörler oluşturmaktadır (7). YDS'lerinde hastanın prognozu, hastanın yaşı, kitlenin

yeri, derinliği, boyutu, cerrahi olarak çıkarılabilirliğine ek olarak histolojik tipi, derecesi, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığı ile ilişkilidir (8). **Retroperitoneal sarkomların (RPS) çoğu önemli boyutlara ulaştıklarında bile nadiren metastatiktir.** Hematojen yolla akciğer veya karaciğere metastaz yaparlar (1,2). Bu hastalarda genel sağ kalım kötü olup ortalama 13 aydır (8). **Çoğu YDS ve özellikle RPS'larda etiyojisi açıklayan neden ortaya konulamamıştır (8). Kolaylaştırıcı faktörler arasında kalıtsal değişiklikler, radyasyona veya kimyasal maddelere maruz kalma tanımlanmıştır.** YDS için spesifik ve nonspesifik kalıtsal değişikliklerin yaygın bilinen isimleri ve taşıdıkları genetik mutasyonlar arasında, Nörofibromatozis Tip 1 (NF1), Li-Fraumeni sendromu (TP53, hCHK2), FAP/Gardner sendromu (APC, MYH), Becwith-Wideman sendromu (NSD1, CDKN1C, H19), kalıtsal retinablastom (RB1), Werner sendromu (WRN), Nijmegen breakage sendromu (NBS1) bulunmaktadır (9,10,11). Bu kalıtsal değişikliklere sahip olan hastalar iyonize radyasyona maruz kaldıklarında daha fazla risk taşımaktadırlar (12). Genel popülasyonda ve özellikle çocuklarda (12,13) tekrarlanan bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları ve tedavi amaçlı yüksek doz iyonize radyasyona maruz kalma durumu

YDS gelişimi için daha yüksek risk artışı ile ilişkili bulunmuştur. Akciğer kanseri, lenfoma ve çocukluk çağı kanserlerinin tedavisi için iyonize radyasyona maruziyet sonrası YDS için tahmini görülme sıklığı %5'dir (14). Kimyasal maddelere maruz kalmak YDS gelişimine yol açmaktadır. Buna yol açan maddeler arasında fenoksi-asetik asid/herbisidler, thorium bromid/thorotrast, vinyl klorid, arsenik, asbestoz, androjenik anabolik steroidler, dioksin ve klorfenol bulunmaktadır (14).

Klinik Bulgular ve Tanı

RPS genellikle elli yaşların ortalarında (ortalama 56 yaş) klinik bulgu vermekle birlikte tüm yaş gruplarında (2-98 yaş) görülebilir (2,6,15). Cinsiyet dağılımında eşitlik olduğunu ifade eden yayınların (4,8) yanında büyük retrospektif serilerde erkek lehine fazlalık olduğunu destekleyenlerde bulunmaktadır (1,2,6,15). RPK'ler ciddi boyutlara ulaşmadan batin çevre genişliğinde artış, ele gelen kitle ve bası (gastrointestinal, ürolojik, nörolojik) bulguları göstermezler. **Temel klinik bulgular karında kitle ve karın ağrısıdır. Bulantı, kusma ve kilo kaybı da görülebilir.** Hastaların %30'unda nörolojik bulgularda saptanmıştır. Alt ekstremitte ödemi %17-20 oranında görülürken üriner sistem belirtileri şaşırtıcı şekilde az olup çoğu seride %3-55 arasındadır (16,17). İlk şikayetlerin başlaması ile tanı anına kadar geçen süre beş ayı bulabilir. RPS'ler muhtemelen insanlarda görülen en büyük boyuttaki tümörlerdendir (1). Lewis ve ark. (2) 500 hastalık seride tümör çapının hastaların %94'ünde 5 cm'yi, %60'ında 10 cm'yi aştığını bulmuşlardır. Hatta RPS hastalarının yaklaşık %20-50'sinde rezeksiyon zamanında 20 cm'yi aşan tümör çapından bahsedilmektedir (1,15). YDS'lerinin tanı ve tedavisinde yüksek hacimli referans merkezlerde multidisipliner yaklaşım ile hareket edilmesi ideal olandır (3). Tanısal görüntüleme lezyonun anatomik sınırlarını belirlemek, komşu organ bütünlüğünü ve fonksiyonlarını değerlendirmek için önemlidir. RPK değerlendirilmesinde farklı görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Konvansiyonel batin radyografisinde barsaklarda itilme ve barsak hava içeriğinin yer değiştirmesi veya tümöral oluşumun içindeki kalsifikasyonlar (teratom) gösterilebilir. Ultrasonografide (USG), batin çevresinin artmış olması ve şişmanlık gibi nedenlerle RPK'ların derinlemesine değerlendirilmesi kısıtlanmaktadır. Doppler USG ile vena cava inferior, iliak ve femoral damarların açıklığını ortaya koymada ve damar basısına bağlı kısmi ya da tam derin ven trombozu şüphesinde ilave bilgi verebilir. **Daha ziyade kesitsel görüntülemeler ile durum ortaya konulur. Bu nedenle RPK'ler batin ve pelvisin BT veya MR kullanılarak görüntülenmesi ile değerlendirilmektedir.** Bu değerlendirme ile kitlenin anatomik lokalizasyonu, boyutu, visseral ve nöro-vasküler yapılarla ilişkisi, muhtemel bası ve invazyon varlığı, akciğer, karaciğer, transperitoneal yayılımın varlığı belirlenebilir (4,18). Baskın yağ komponenti nedeniyle liposarkom BT ve MR ile tanımlanabilir (4). Genç hastalarda germ hücreli tümörlerin, primer RPK'lardan ayırt edilebilmesinde tam bir fizik muayene ve testislere yönelik görüntülemeler gereklidir. Evrelemenin yapılması için uzak metastaz varlığının araştırılmasında BT ile toraks ve batin taranmalıdır (4). ¹⁸Fluorodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET), RPK hakkında ek fonksiyonel ve biyolojik bilgiler sağlayabilir. Bir ihtimalle de düşük dereceli YDS ile yüksek dereceli YDS'yi ayırabilir (19). FDG-PET ayrıca YDS için uygulanan radikal cerrahi girişim sonrası rezidüel kitle veya nüks varlığının belirlenmesi,

tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve takibi ile hastanın tekrar evrelemesinin yapılmasında yardımcı olabilir.

Sınıflama, Derecelendirme ve Evreleme

RPS'lar kas, sinir ve lenfatik dokularla birlikte esas olarak fibröz ve adipöz yumuşak dokulardan köken alırlar. Bu dokular mezodermden gelişen primitif mezenkimden oluşurlar (20). RPS alt tiplerinin dağılımında baskın olan %75-80 görülme oranı ile liposarkom ve leiomyosarkomdur. RPS'nin sınıflamasında Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) yumuşak doku tümör sınıflaması kullanılır (Ek 1) (21). Tümörün histolojik tipleri ve alt tipleri 4 farklı kategoride ele alınıyor. Bunlar; benign, lokal agresiv, nadiren metastatik ve maligndir (21,22). LS, RPS'ler arasında %20-45 aralığındaki görülme oranı ile en sık saptanan alt tiptir. Genellikle kapsüllü olsada invaziv karakter gösterir. İyi farklılaşmış, farklılaşmamış, miksoid/round cell ve pleomorfik alt tiplerine ayrılmaktadır. İyi farklılaşmış, farklılaşmamış alt tipleri RP'de en sık görülenlerdir (6). Farklılaşmamış ve pleomorfik liposarkomlar yüksek dereceli ve daha saldırgan olup, iyi farklılaşmış ve miksoid/round cell alt tipleri ise düşük dereceli ve daha iyi prognozlu tümörler olarak kabul edilir (22). İyi farklılaşmış ve farklılaşmamış RP liposarkomlar farklı biyolojik davranışlara sahip olup iyi farklılaşmış liposarkomlar metastatik potansiyelleri olmamasına karşın (23), farklılaşmamış tip ise yaklaşık %20 oranında metastatik hastalık geliştirebilir (24). Tanı anında hematojen yolla metastaz nadir bir bulgu olup akciğerler başlıca uzak metastaz yeridir.

YDS için farklı evreleme sistemleri kullanılmakla beraber RPS için özgül bir evreleme sistemi bulunmamaktadır. Sarkomların prognostik sınıflaması için en sık kullanılan kanser evreleme sistemi 'American Joint Committee on Cancer/International Union against Cancer'dir (UICC/AJCC-7) (Tablo 1) (25).

Histolojik derece, yetişkin YDS'lerinde metastaz riski ve yaşam beklentisi için en önemli göstergedir. Dereceleme sisteminde temel amaç adjuvan kemoterapi için hasta seçimidir (26). 1980'lerden bu yana YDS için bir çok histolojik derecelendirilme sistemleri tarif edilmiştir. En sık kullanılanlar, 'The French Fédération Nationale des Centers de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) (27) ve National Cancer Institute (NCI) (28) derecelendirme sistemleridir (Tablo 2) (27).

Diğer tümörlerde olduğu gibi moleküler belirteçler, YDS/RPS'lerin da tedaviye yanıtın ve erken prognozun öngörülmesinde büyük umut taşımaktadır. YDS için günümüzde Microarray teknoloji moleküler profil analizi gerçekleştirilmiştir ve 67-gen ekspresyonu ile 'Complexity index in sarcomas (CINSARC)' olarak adlandırılan klinik olarak uygulanabilir prognostik belirteç tanımlanmıştır. Ancak tedaviye yanıtı öngörmede CINSARC'ın değeri henüz yeterince bilinmemektedir ve bağımsız prospektif verilerle yapılan çalışmalar devam etmektedir (26).

Histolojik kesitlerin mikroskopik incelemesi sarkomların morfolojik tanısında altın standarttır. Ancak morfolojik tanıyı desteklemek için yardımcı teknikler kullanılmaktadır. Bunlar; immunohistokimyasal, klasik sitogenetik, elektronmikroskopik ve moleküler genetik testlerdir. Birçok sarkom tiplerinde moleküler genetik testler güçlü yardımcı tekniklerdir. Genetik sapmalar, tek baz çift değişiklikleri, delesyonlar, amplifikasyonlar ve translokasyonları içerebilir. Çoğu moleküler teste fluorescence in situ hybridizasyon (FISH) yaklaşımı veya polimerase chain reaction (PCR) temel metodlardır. Sarkom için tekrarlayan genetik sapmaların bir kısmı Tablo 3'de verilmiştir (29).

Tedavi

Tedavi öncesi biyopsinin yeri tartışmalıdır. Tam olarak çıkarılabilecek kitleler için yaklaşımı değiştirecek ek bilgi vermemesi nedeniyle gereksiz olduğunu öne sürülmektedir. Ancak ilk yaklaşım olarak cerrahinin gereksiz olduğu (Ewing sarkomu) hastalar ile neoadjuvan tedavi uygulanacak (gastrointestinal veya germ hücreli tümörler ile lenfomalar gibi) hastalarda tedavi seçimini etkileyeceği için düşünülmelidir (30). Biyopsi alınırken BT rehberliğinde lezyonun merkezinden örneklemeye yapılması tercih edilir.

Cerrahi Yaklaşım

Metastatik olmayan RP liposarkom tedavisinde cerrahi esastır. Bu tümörler genellikle birden fazla organı tutabilmektedir. Bu nedenle cerrahi yaklaşım mümkün olduğunca etkilenmiş olan komşu organların da içine alındığı gözle görülebilen tam bir rezeksiyonu gerektirmektedir. Rezeksiyon gereken organların başında böbrek (%20) gelmekte olup en sık nefrektomi nedeni kitle tarafından tamamen sarılı olmasıdır. Hastada sarkomatozis, sinir kökü tutulumu, pelvis yan duvar tutulumu, malign asit, uzak metastaz varlığı rezeke edilemeyen durumlar olarak kabul edilme kriteridir (31). Bu tür operasyonların karmaşıklığına rağmen, bir standart yaklaşım tarif edilmemiştir. Referans merkezlere gelen hastalarda genellikle geride hastalığı olan, suboptimal cerrahi geçirmiş olgular görülmektedir. Standart, tekrarlanabilir cerrahi

yaklaşım için 2010 ve 2011 yıllarında uluslararası katılımı Avrupa ve Kuzey Amerikalı uzman sarkom cerrahları tarafından düzenlenen optimal tekniğin gösterildiği canlı sarkom ameliyatı eğitim sempozyumu 'E-Surge' de bir uzlaşmaya varıldı. İçerik daha sonra 'European Organization for Research and Treatment of Cancer' (EORTC)-'Soft Tissue and Bone Sarcoma Group' (STBSG) yerel alt komite üyeleri arasında da paylaşıldı (32). Tipik RPS cerrahi yaklaşımında en sık önerilen orta hat insizyondur. Gerekliğinde daha iyi damar kontrolü için kitle ile aynı tarafa doğru transvers/oblik olarak bazen de karşı tarafa flank insizyon ile genişletilebilir. Tümörlerin oldukça büyük ve soliter yapıda olması nedeniyle damar kontrolü kritik öneme sahiptir. Sağ üst RPK'lar için torakoabdominal insizyon tercih edilebilir. Bu şekilde vena kava inferiorun sağ atriuma kadar tam kontrolü mümkün olacaktır. Kitlenin olduğu tarafı bir rulo havlu ile desteklemek veya hastayı hafif yan pozisyona çevirmek görüşü rahatlatılabilir. **Cerrahi sonrası mortalite %2-7, morbidite %6-25 arasında görülür. Hemoraji, intraabdominal abse, enterokütanöz fistüller en sık görülen komplikasyonlardır.**

Toulmonde ve ark. (33) 2014 yılında yayımladıkları 586 hastalık çok merkezli çalışmalarında, olguların %76'sına makroskopik tam rezeksiyon uygulanmış. Beş yıllık genel sağ kalım %66 ve hastaliksız sağ kalım %46 bulunmuştur. Lokal rekürrens oranı %54 olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak hastaların referans merkezlere yönlendirilmesi ve parçalı rezeksiyondan kaçınılması vurgulanmaktadır.

| Tablo 1. Sarkom Evreleme Sistemi, American Joint Committee on Cancer/International Union against Cancer (UICC/AJCC-7, 2010) | | | | | |
|--|----------------------------------|--|----------|--|----------------------------|
| Tx | Primer tümör değerlendirilemiyor | | | | |
| T0 | Primer tümöre ait kanıt yok | | | | |
| T1 | Tümör ≤5 cm T1a T1b | Yüzeysel tümör (fasyal invazyon yok)* Derin tümör (Fasya invaze veya fasya altında) | | | |
| T2 | Tümör >5 cm T2a T2b | Yüzeysel tümör Derin tümör (Retroperitoneum=Daima derin)+ | | | |
| Nx | Lenf nod durumu bilinmiyor | | | | |
| N0 | Bölgesel lenf nodu yok | | | | |
| N1 | Bölgesel lenf nodu metastazı var | | | | |
| Mx | Uzak metastaz bilinmiyor | | | | |
| M0 | Uzak metastaz yok | | | | |
| M1 | Uzak metastaz var | | | | |
| G: Histopatolojik dereceleme | | | | | |
| TNM- 2 derece sistemi | | 3 derece sistemi | | 4 derece sistemi | |
| | | | | Gx | Derece değerlendirilemiyor |
| Düşük derece | Derece 1 | | G1 G2 | İyi diferansiye Orta diferansiye | |
| Yüksek derece | Derece 2 Derece 3 | | G3 G4 | Kötü diferansiye Undiferansiye | |
| Anatomik evreleme / Prognostik gruplar | | | | | |
| Evre 1a | T1a/ T1b | N0 | M0 | Düşük derece /G1-X [‡] | |
| Evre 1b | T2a/T2b | N0 | M0 | Düşük derece /G1-X [‡] | |
| Evre 2a | T1a/ T1b | N0 | M0 | Yüksek derece /G2-3 [‡] | |
| Evre 2b | T2a | N0 | M0 | Yüksek derece /G2 [‡] | |
| Evre 3 | T2b Herhangi T | N0 N1 | M0 M0 | Yüksek derece /G3 [‡] Herhangi derece /Herhangi G [‡] | |
| Evre 4 | Herhangi T | Herhangi N | M1 | Herhangi derece /Herhangi G [‡] | |
| *Yüzeysel tümör sadece yüzeysel fasyanın üzerinde lokalize olmaktadır, +Derin tümör sadece yüzeysel fasyanın altında lokalizedir. Ancak fasyaya yaklaşabilir, yüzeysel kısmına invaze olabilir. Bu şekilde fasyanın hem altının hem de yüzeysel kısmının tutulmasıyla fasyanın invazyonu gerçekleşebilir, †Kemik ve yumuşak doku sarkomlarında 2'li grade sistemi tercih edilir (Düşük grade/Yüksek grade) | | | | | |

Yaşam beklentisi düşük olup total rezeksiyon yapılması sağ kalım avantajı sağlamaktadır. Total rezeksiyon sonrası da nükslerde yeniden rezeksiyon uygulanabilmektedir. Rezeke edilemeyecek tümörlerde palyatif cerrahi her olgu için ayrı ayrı düşünülmelidir. Gastrointestinal obstruksiyon ve ağrı varlığı değerlendirilmesi gereken esas konulardır. Palyatif cerrahilerde mortalite %9 iken hastaların %29'unda komplikasyon gelişmiştir (34). Hastaların postoperatif takiplerinde 2-3 yıl boyunca, 3-6 aylık aralıklarla abdominal ve pelvik BT, akciğer röntgeni, kan biyokimyası ile değerlendirilmesi uygundur. Üç yıl geçtikten sonra bu aralıkların açılması düşünülebilir.

RPS'de agresif cerrahi rezeksiyon tedavinin temelini oluştursa da, yüksek rekürrens oranı ve sonuçta gelişen mortalite

adjuvan tedavi yaklaşımlarını gündeme getirmektedir. Adjuvan tedavi için radyoterapi, kemoterapi ve destek tedavisi uygulanmaktadır.

Radyasyon Tedavisi

RP sarkomun ideal rezeksiyonu sonrası lokal nüksün sık olması en önemli ölüm nedenini oluşturmaktadır. Bu nedenle özellikle yüksek dereceli tümörlerde adjuvan RT lokal kontrol için önemli bir tedavi seçeneğidir. RT, operasyon öncesi, operasyon esnasında ve operasyon sonrası dönemde uygulanabilir. Operasyon öncesi uygulama operasyon sonrası kitlenin çıkarıldığı alanı dolduracak olan ve radyasyona duyarlı

| Tümör farklılaşması | |
|--|---|
| Skor 1: | Normal yetişkin mezenkimal dokularına benzeyen sarkomlar |
| Skor 2: | Histolojik tipleri belli olan sarkomlar |
| Skor 3: | Embryonel ve farklılaşmamış sarkom, sinovyal sarkom ve farklılaşması belirsiz sarkomlar |
| Mitoz: | |
| Skor 1: | 0-9 mitoz / 10 bba* |
| Skor 2: | 10-19 mitoz / 10 bba* |
| Skor 3: | ≥20 mitoz / 10 bba* |
| Tümör nekroz | |
| Skor 0: | Nekroz yok |
| Skor 1: | <50% tümör nekrozu |
| Skor 2: | ≥50% tümör nekrozu |
| Histolojik derece (tümör farklılaşması + mitoz sayısı + tümör nekrozu) | |
| Derece 1 (düşük dereceli) | Toplam skor: 2 veya 3 |
| Derece 2 (orta dereceli) | Toplam skor: 4 ya da 5 |
| Derece 3 (yüksek dereceli) | Toplam skor: 6, 7 veya 8 |
| *bba: Büyük büyütme alanı | |

| Tümör | Sapma | Kapsadığı gen(ler) |
|---|--|--|
| Lipomatöz tümörler | | |
| Miksoid/round cell lipsarkom | t(12;16)(q13;p11) t(12;22)(q13;q12) | FUS-DD1T3 EWRA1-DD1T3 |
| Atipik lipomatöz tümör/iyi diferansiye liposarkom | Çok sayıda ring kromozomlar ve dev işaretli kromozomlar | MDM2, CDK4, HMG2, SAS, GL1 içeren 2q14-15 bölgesinin amplifikasyonu |
| Dediferansiye liposarkom | ALT/WDLPS ile aynı | ALT/WDLPS ile aynı |
| Pleomorfik liposarkom | Karmaşık değişiklikler | Bilinmiyor |
| Malign Round Cell Tümörler | | |
| Alveolar rabdomyosarkom | T(2;13)(q35;q14) T(1;13)(p36;q14) T(x;2)(q13;q35) | PAX3-FOX01 PAX7-FOX01 PAX3-AFX |
| Diğer sarkomlar | | |
| Sporadik ve ailesel gastrointestinal stromal tümörler | Kinaz mutasyonlarını aktive ederek | KIT veya PDGFRA |
| Anjiyomatoid fibröz histiyositom | t(12;22)(q13;q12) t(2;22)(q33;q12) t(12;16)(q13;p11) | ESWR1-ATF1 ESWR1-CREB1 FUS-ATF1 |

organların korunması açısından önemlidir. Ayrıca bu dönemde tedaviye uyum daha iyi olup bozulmamış, iyi kanlanan dokuda radyoterapinin biyolojik etkisi daha yüksektir. Bugüne kadar tek başına cerrahi ile kombine cerrahi ve RT'yi karşılaştıran randomize çalışma yayımlanmamıştır. Çalışmalar düşük sayılarla yapılan retrospektif serilerden oluşmaktadır. Sadece cerrahi uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında RT'nin kombine edildiği hastalarda daha iyi lokal kontrol görülmüştür. Çoğu yazar preoperatif RT'ye intraoperatif RT yada postoperatif brakiterapinin eklenmesini ilave fayda sağlamadığını bildirmektedir. Sadece küçük bir çalışmada cerrahi ve preoperatif RT ile cerrahi ve intraoperatif RT'nin uygulandığı kombine metotta genel sağ kalımda herhangi bir fark olmaksızın lokal kontrolde iyileşme bildirilmiştir (35).

Sistemik Tedavi

İlerlemiş yada metastatik olan YDS'nin palyatif tedavisinde kemoterapinin yeri vardır. Etkin ajanlar olarak antrasiklin (doksorubisin ve epirubisin) ve alkilleyici ajan ifosamid kullanılır (36). Dirençli hastalıkta ise son on yılda gemsitabin, dosetaksel, trabectedin ve pazopanib etkili ikinci veya üçüncü basamak seçenekleri oluşturmuştur (37). YDS'leri çok heterojen olup ilaç duyarlılıkları histolojik tip ve derecesine göre belirlenir. Benzer durum liposarkomlar içinde geçerlidir.

Jones ve ark. (38) 88 liposarkom hastasının (%43'ü RP'da) kemoterapiye cevabını araştırmışlar. Diğer bütün liposarkomlar ile karşılaştırıldığında mikroid liposarkomlarda anlamlı derecede yüksek yanıt oranı (%18'e karşı %48, p=0,012) bildiriyorlar. İyi farklılaşmış LS'de yanıt yok iken farklılaşmamış LS'lerde %25 yanıt görülmüş.

LS'lerde kemoterapi yanıt oranlarının zayıf olması nedeniyle yeni moleküler hedefe yönelik tedavilerin tanımlanması zorunlu hale getirmiştir. Son on yılda yapılan klinik çalışmalarla, liposarkomlar içinde potansiyel etkinliğe sahip olan YDS'lerinin tedavisi için çok sayıda yeni sistemik tedaviler tanımlanmıştır (2,39). Tedavinin etkinliği büyük ölçüde tümör alt tipine bağlıdır. Spesifik olmayan konvansiyonel sitotoksik kemoterapinin aksine bu yeni tedavilerin çoğunluğu belirli bir sarkom histolojisine özgü biyolojinin anlaşılması temeline dayanmaktadır ve birçoğunda genetik anomali veya moleküler yolak spesifik hedefdir. İyi farklılaşmış ve farklılaşmamış LS'lerde MDM2 ve CDK4 genlerinde artış ve MDM2 ve CDK4 proteinlerinin aşırı sentezi saptanmıştır (40). Özellikle rezeke edilemeyen ve ilerlemiş olan iyi farklılaşmış ve farklılaşmamış LS hastalarında MDM2 ve CDK4 hedefli tedaviler umut verici olabilir. Bu konuda yapılan çalışmalarda hedef mekanizmaları p53-MDM2 inhibisyonu ve CDK 4/6 inhibisyonu oluşturmaktadır (41,42). Ayrıca tüm LS türleri içinde tirozin kinaz, histon deasetilaz ve mikrotübül inhibitörlerinin hedef mekanizmayı oluşturduğu ajanlar üzerinde çalışmalar yapılmaktadır (43,44,45).

Sonuç olarak; RP liposarkom **nadir bir tümör olup histolojik olarak heterojen bir yapıya sahiptir. Uygun tedavinin planlanması için doğru derecelenimin ve evrelemenin yapılması gereklidir. Tanı ve tedavide yüksek hacimli referans merkezlerde multidisipliner yaklaşım ile hareket edilmesi idealdir. Uzun süreli hastaliksız sağkalım için tümörün tam rezeksiyonu en önemli fırsattır. Ameliyat öncesi RT lokal rekkürrens riskini azaltabilir. Sarkom oluşumunun altında yatan moleküler yolların ortaya konulmasına paralel olarak yeni geliştirilecek hedefe yönelik tedaviler sistemik tedavi seçeneklerine katkı sağlayacaktır. Bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları ümit vericidir.**

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Liles JS, Tzeng CW, Short JJ, et al. Retroperitoneal and intra-abdominal sarcoma. *Curr Probl Surg* 2009;46:445-503.
2. Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, Brennan MF. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg* 1998;228:355-365.
3. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23 (Suppl 7):92-99.
4. Thomas JM. Retroperitoneal sarcoma. *Br J Surg* 2007;94:1057-1058.
5. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, editors. World health organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press; 2002.
6. Dalal KM, Kattan MW, Antonescu CR, et al. Subtype specific prognostic nomogram for patients with primary liposarcoma of the retroperitoneum, extremity, or trunk. *Ann Surg* 2006;244:381-391.
7. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002;52:23-47.
8. Brennan MF. Management of Soft Tissue Sarcoma. 1 ed. NewYork: NY Springer; 2013;380.
9. Patil S, Chamberlain RS. Neoplasms associated with germline and somatic NF1 gene mutations. *Oncologist* 2012;17:101-116.
10. D'Orazio JA. Inherited cancer syndromes in children and young adults. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:195-228.
11. Lauper JM, Krause A, Vaughan TL, Monnat RJ Jr. Spectrum and risk of neoplasia in werner syndrome: a systematic review. *PLoS One* 2013;8:59709.
12. Berrington de Gonzalez A, Kutsenko A, Rajaraman P. Sarcoma risk after radiation exposure. *Clin Sarcoma Res* 2012;2:18.
13. Krille L, Zeeb H, Jahnen A, et al. Computed tomographies and cancer risk in children: a literature overview of CT practices, risk estimations and an epidemiologic cohort study proposal. *Radiat Environ Biophys* 2012;51:103-111.
14. Lahat G, Lazar A, Lev D. Sarcoma epidemiology and etiology: potential environmental and genetic factors. *Surg Clin North Am* 2008;88:451-481.
15. Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, et al. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol* 2009;27:31-37.
16. McGrath PC, Neifeld JP, Lawrence W Jr, et al. Improved survival following complete excision of retroperitoneal sarcomas. *Ann Surg* 1984;200:200-204.
17. Cohan RH, Baker ME, Cooper C, et al. Computed tomography of primary retroperitoneal malignancies. *J Comput Assist Tomogr* 1988;12:804-810.
18. Hughes TM, Spillane AJ. Imaging of soft tissue tumours. *Br J Surg* 2000;87:259-260.
19. Kitajima K, Kono A, Konishi J, et al. 18F-FDG-PET/CT findings of retroperitoneal tumors: a pictorial essay. *Jpn J Radiol* 2013;31:301-309.
20. Economou JS, Sondak VK, Eilber FR. General considerations. In: The soft tissue sarcomas, Eilber FR, ed. Orlando: Grune and Stratton; 1987:3.
21. Ghadah AS, Judith B, Jason H, et al. A Review of the WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Published in February 2013. Erişim adresi: <http://sarcomahelp.org/reviews/who-classification-sarcomas.html>.
22. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: International Agency for Research on Cancer Press 2002:427.
23. Weiss SW, Rao VK. Well-differentiated liposarcoma (atypical lipoma) of deep soft tissue of the extremities, retroperitoneum, and miscellaneous sites. A follow-up study of 92 cases with analysis of the incidence of "dedifferentiation". *Am J Surg Pathol* 1992;16:1051-1058.

24. Henricks WH, Chu YC, Goldblum JR, Weiss SW. Dedifferentiated liposarcoma: a clinicopathological analysis of 155 cases with a proposal for an expanded definition of dedifferentiation. *Am J Surg Pathol* 1997;21:271-281.
25. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. Soft tissue sarcoma. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York NY: Springer; 2010; s. 291-296.
26. Neuville A, Chibon F, Coindre JM. Grading of soft tissue sarcomas: from histological to molecular assessment. *Pathology* 2014;46:113-120.
27. Trojani M, Contesso G, Coindre JM, et al. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer* 1984;33:37-42.
28. Costa J, Wesley RA, Glatstein E, Rosenberg SA. The grading of soft tissue sarcomas. Results of a clinicohistopathologic correlation in a series of 163 cases. *Cancer* 1984;53:530-541.
29. National Comprehensive Cancer Network. Guidelines Version 1.2015, Soft Tissue Sarcoma. 2015:39-41.
30. Windham TC, Pisters PW. Retroperitoneal sarcomas. *Cancer Control* 2005;12:36-43.
31. Karakousis CP, Velez AF, Gerstenbluth R, Driscoll DL. Resectability and survival in retroperitoneal sarcomas. *Ann Surg Oncol* 1996;3:150-158.
32. Bonvalot S, Raut CP, Pollock RE, et al. Technical considerations in surgery for retroperitoneal sarcomas: position paper from E-Surge, a master class in sarcoma surgery, and EORTC-STBSG. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2981-2991.
33. Toulmonde M, Bonvalot S, Méeus P, et al. F. Retroperitoneal sarcomas: patterns of care at diagnosis, prognostic factors and focus on main histological subtypes: a multicenter analysis of the French Sarcoma Group. *Ann Oncol* 2014;25:735-742.
34. Yeh JJ, Singer S, Brennan MF, Jaques DP. Effectiveness of palliative procedures for intra-abdominal sarcomas. *Ann Surg Oncol* 2005;12:1084-1089.
35. Stucky CC, Wasif N, Ashman JB, et al. Excellent local control with preoperative radiation therapy, surgical resection, and intra-operative electron radiation therapy for retroperitoneal sarcoma. *J Surg Oncol* 2014;109:798-803.
36. Krikelis D, Judson I. Role of chemotherapy in the management of soft tissue sarcomas. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10:249-260.
37. Constantinidou A, Pollack S, Loggers E, et al. The evolution of systemic therapy in sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13:211-223.
38. Jones RL, Fisher C, Al-Muderis O, Judson IR. Differential sensitivity of liposarcoma subtypes to chemotherapy. *Eur J Cancer* 2005;41:2853-2860.
39. Hoffman A, Lazar AJ, Pollock RE, Lev D. New frontiers in the treatment of liposarcoma, a therapeutically resistant malignant cohort. *Drug Resist Updat* 2011;14:52-66.
40. Aleixo PB, Hartmann AA, Menezes IC, et al. Can MDM2 and CDK4 make the diagnosis of well differentiated/dedifferentiated liposarcoma? An immunohistochemical study on 129 soft tissue tumours. *J Clin Pathol* 2009;62:1127-1135.
41. Dickson MA, Tap WD, Keohan ML, et al. Phase II trial of the CDK4 inhibitor PD0332991 in patients with advanced CDK4-amplified well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma. *J Clin Oncol* 2013;31:2024-2028.
42. Ding Q, Zhang Z, Liu JJ, et al. Discovery of RG7388, a potent and selective p53-MDM2 inhibitor in clinical development. *J Med Chem* 2013;56:5979-5983.
43. Mahmood ST, Agresta S, Vigil CE, et al. Phase II study of sunitinib malate, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor in patients with relapsed or refractory soft tissue sarcomas. Focus on three prevalent histologies: leiomyosarcoma, liposarcoma and malignant fibrous histiocytoma. *Int J Cancer* 2011;129:1963-1969.
44. Cassier PA, Lefranc A, Amela EY, et al. A phase II trial of panobinostat in patients with advanced pretreated soft tissue sarcoma. A study from the French Sarcoma Group. *Br J Cancer* 2013;109:909-914.
45. Schöffski P, Ray-Coquard IL, Cioffi A, et al. Activity of eribulin mesylate in patients with soft-tissue sarcoma: a phase 2 study in four independent histological subtypes. *Lancet Oncol*. 2011;12:1045-1052.

| Ek 1. Yumuşak doku tümörleri DSÖ-2013 sınıflaması | |
|--|---|
| Adipocytic tumours | Fibroblastic / myofibroblastic tumours |
| Lipoma (B) Lipomatosis (B) Lipomatosis of nerve (B) Lipoblastoma (B) Angiolipoma (B) Myolipoma of soft tissue (B) Chondroid lipoma (B) Spindle cell / pleomorphic lipoma (B) Hibernoma (B) Atypical lipomatous tumour (LA) Dedifferentiated liposarcoma (M) Myxoid liposarcoma (M) Pleomorphic liposarcoma (M) | Nodular fasciitis (B) Proliferative fasciitis (B) Proliferative myositis (B) Myositis ossificans (B) Fibro-osseous pseudotumour of digits (B) Ischaemic fasciitis (B) Elastofibroma (B) Fibrous hamartoma of infancy (B) Fibromatosis colli (B) Juvenile hyaline fibromatosis (B) Inclusion body fibromatosis (B) Fibroma of tendon sheath (B) Desmoplastic fibroblastoma (B) Mammary-type myofibroblastoma Calcifying aponeurotic fibroma (B) Angiomyofibroblastoma (B) Cellular angiofibroma (B) Nuchal-type fibroma (B) Gardner fibroma (B) Calcifying fibrous tumour (B) Palmar/plantar fibromatosis (LA) Desmoid-type fibromatosis (LA) Lipofibromatosis (LA) Giant cell fibroblastoma (LA) Dermatofibrosarcoma protuberans (RM) Extrapleural solitary fibrous tumour (RM) Inflammatory myofibroblastic tumour (RM) Low-grade myofibroblastic sarcoma (RM) Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma (RM) Infantile fibrosarcoma (RM) Adult fibrosarcoma (M) Myxofibrosarcoma (M) Low-grade fibromyxoid sarcoma (M) Sclerosing epithelioid fibrosarcoma (M) |
| So-called fibrohistiocytic tumours | |
| Tenosynovial giant cell tumour, localized type (B) diffuse type (B) Deep benign fibrous histiocytoma (B) Plexiform fibrohistiocytic tumour (RM) Giant cell tumour of soft tissue (RM) | |
| Skeletal-muscle tumours | |
| Rhabdomyoma (B) Embryonal rhabdomyosarcoma (M) Alveolar rhabdomyosarcoma (M) Pleomorphic rhabdomyosarcoma (M) Spindle cell/sclerosing rhabdomyosarcoma (M) | |

| | |
|--|---|
| Ek 1. Devamı | |
| Smooth-muscle tumours | Chondro-osseous tumours |
| Leiomyoma of deep soft tissue (B) Leiomyosarcoma (M) Angioleiomyoma was reclassified under pericytic (perivascular) tumours (M) | Soft-tissue chondroma (B) Extraskeletal osteosarcoma (M) |
| Vascular tumours | Nerve sheath tumours |
| Haemangiomas (B) Epithelioid haemangioma (B) Angiomatosis (B) Lymphangioma (B) Kaposiform haemangioendothelioma (LA) Retiform haemangioendothelioma (RM) Papillary intralymphatic angioendothelioma (RM) Composite haemangioendothelioma (RM) Kaposi sarcoma (RM) Pseudomyogenic haemangioendothelioma (RM) Other intermediate vascular neoplasms Epithelioid haemangioendothelioma (M) Angiosarcoma of soft tissue (M) | Schwannoma (including variants) (B) Melanotic schwannoma (B) Neurofibroma (including variants) (B) Perineurioma (B) Granular cell tumour (B) Dermal nerve sheath myxoma (B) Solitary circumscribed neuroma (B) Ectopic meningioma/meningothelial hamartoma (B) Nasal glial heterotopia (B) Benign Triton tumour (B) Hybrid nerve sheath tumours (B) Malignant peripheral nerve sheath tumour (M) Malignant granular cell tumour (M) Ectomesenchymoma (M) |
| Tumours of uncertain differentiation | Gastrointestinal stromal tumours Undifferentiated/unclassified sarcomas |
| Acral fibromyxoma (B) Intramuscular myxoma (B) Juxta-articular myxoma (B) Deep ("aggressive") angiomyxoma (B) Pleomorphic hyalinizing angiectatic tumour of soft parts (B) Ectopic hamartomatous thymoma (B) Atypical fibroxanthoma (RM) Angiomatoid fibrous histiocytoma (RM) Ossifying fibromyxoid tumour (RM) Myoepithelioma/myoepithelial carcinoma/mixed tumour (RM) Haemosiderotic fibrolipomatous tumour (LA) Phosphaturic mesenchymal tumour (RM) Synovial sarcoma (M) Epithelioid sarcoma (M) Alveolar soft part sarcoma (M) Clear cell sarcoma of soft tissue (M) Extraskeletal myxoid chondrosarcoma (M) Malignant mesenchymoma (M) Desmoplastic small round cell tumour (M) Extrarenal rhabdoid tumour(M) Neoplasms with perivascular epithelioid cell differentiation (PEComa) (M) Intimal sarcoma (M) | |
| B: Benign, LA: Local aggressive, RM: Rarely metastasizing, M: Malignant | |



Renal Anjiyomiyolipom, Güncelleme

Renal Angiomyolipoma, Review

Dr. Emre Ulukaradağ, Dr. Ömür Memik, Dr. Tayyar Alp Özkan

Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

Özet

Anjiyomiyolipom (AML) perivasküler epitel hücre tümörleri olarak adlandırılan bir tümör ailesinin üyesidir. Renal AML, tüberoz skleroz (TSC) veya pulmoner lenfanjiyoleiomyomatozis (LAM) ile birlikte görülebildiği gibi, sporadik olarak her ikisi olmadan da ortaya çıkabilir. Renal AML otopside %0,3 ile %2,1 oranında saptanmaktadır. AML'lerin %80'i sporadiktir ve herhangi bir genetik sendromla ilişkileri yoktur. AML'lerin iki histolojik tipi bulunmaktadır; klasik ve epitelioid tip. Klasik AML'ler benign seyredirken epitelioid tip seyrek de olsa malign transformasyon gösterebilmektedir. Renal AML'lerde ana risk hamilelerde daha sıklıkla gözlenebilen, Wunderlich Sendromu olarak bilinen retroperitoneal kanamadır. Sporadik AML tanısı görüntüleme yöntemleri ultrason, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans ile konulabilmektedir. Görüntüleme yöntemleri ile AML tanısı konulamadığında iğne biyopsisi gerekebilir. Yapılabilecek müdahaleler nefron koruyucu cerrahi (NKC), selektif renal arter embolizasyonu, radyofrekans ablayonu ve total nefrektomiye içerir. Dört cm'den büyük çaplı renal AML'lerde damarlanması fazla olan veya eşlik eden 5 mm ve üzeri anevrizması olanlarda spontan kanama riski nedeni ile profilaktik cerrahi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Renal anjiyomiyolipom, tuberoskleroz, retroperitoneal kanama

Summary

Angiomyolipoma is a member of a family of tumors called perivascular epithelioid cell tumors. Renal angiomyolipoma (AML) should be occurred with tuberous sclerosis complex or pulmonary lymphangiomyomatosis or occurred as a sporadic AML. Renal AMLs are found in 0.3% to 2.1% of kidneys at autopsy. About 80% of AMLs are sporadic and not associated with any genetic syndrome. There are two histologic types of AMLs; classic and epithelioid. Classic AMLs are benign but epithelioid type occasionally undergoes malignant transformation. The main risk of renal AML is the rupture with massive retroperitoneal bleeding, called Wunderlich syndrome which may occur in pregnant frequently. The diagnosis of renal AML is generally made by imaging studies (usually ultrasound, computed tomography or magnetic resonance imaging (MRI)). If it is not possible to diagnose renal AML with imaging studies, percutaneous needle biopsy may be required. Potential interventions include nephron sparing surgery, selective renal artery embolisation, radiofrequency ablation and total nephrectomy. Prophylactic surgery is generally recommended in patients with AMLs larger than 4 cm diameter or those with high vascularity and/or an aneurysm measured ≥ 5 mm to prevent spontaneous hemorrhage.

Key Words: Renal angiomyolipoma, tuberosclerosis, retroperitoneal hemorrhage

Giriş

Anjiyomiyolipom (AML) perivasküler epitelioid hücre tümörlerinin epitelioid diferansiyasyonu olan tümör ailesinin alt grubudur (1). Perivasküler epitelioid hücre tümörleri kan damarları etrafındaki epitelioid hücrelerin klonal proliferasyonu ile ortaya çıkmaktadırlar (2). Renal AML, tüberoz skleroz (TSC) veya pulmoner lenfanjiyoleiomyomatozis (LAM) ile birlikte görülebildiği gibi, sporadik olarak her ikisi olmadan da ortaya çıkabilir. AML'lerin %80'i sporadiktir ve herhangi bir genetik sendromla ilişkileri yoktur. Ancak tanı konan renal AML'nin yaklaşık %10'unda TSC bulunduğu düşünülmektedir (3).

Epidemiyoloji

Renal AML otopside %0,3 ile %2,1 oranında saptanırken (4), görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler ve görüntüleme

sayılarının artışına paralel olarak genel popülasyonda insidental saptanma sıklığı giderek artmaktadır (3,4,5,6,7,8,9).

Fittschen ve ark.'nın (10) çalışmasında altmış binden fazla hasta abdominal ultrason (US) ile taranmış, AML prevalansı %0,44 (n=270/61389) saptanmıştır. Yapılan değerlendirmede AML'nin kadınlarda (%0,60) erkeklere göre (%0,28) daha sık görüldüğü ortaya konulmuştur. Hastaların %57'sinde sağ böbrek, %43'ünde sol böbrekte tutulum saptanmıştır.

Japonyada ultrasonografi (USG) kullanılarak yapılan bir prevalans çalışmasında AML'nin kadınlarda prevalansı %0,2 erkeklere %0,1 olarak saptanmıştır. Bu bulgular da Fittschen ve ark.'nın (10) çalışmasını destekler niteliktedir (8).

Potansiyel böbrek donörü olan 1948 hastanın bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntülediği bir çalışmada AML prevalansı %2,2 saptanırken ortalama tümör boyutu 5 mm olarak raporlanmıştır (9). US ile yapılmış çalışmalara göre prevalansın

çok daha yüksek izlenmesi ileri görüntüleme yöntemlerinin kullanılması ile daha küçük boyutlu tümörlerin saptanması sonucu olabilir.

Klinik Bulgular

Sporadik renal AML'nin en sık görüldüğü hasta grubu ortaya yaş kadınlarıdır. Tüm hasta gruplarında en ciddi komplikasyonları retroperitoneal kanama (Wunderlich sendromu), hematüri, böbrek fonksiyon bozukluğudur. Wunderlich sendromu klasik olarak hamilelik sırasında ortaya çıkar ve hastaların %20'sinde hemorajik şok gözlenebilir (3). Genellikle sporadik AML semptom vermez ve renal görüntüleme sırasında rastlantısal saptanan tek lezyon olarak izlenir.

Sporadik AML'den farklı olarak TSC ilişkili AML'de ise lezyonlar her iki böbrekte ve multipl olarak izlenir (11). Yavaş büyüyen sporadik AML genellikle renal fonksiyonlarda bozulmaya yol açmaz (5).

Histoloji

AML'lerin klasik tip ve epiteloid tip olmak üzere iki major histolojik tipi bulunmaktadır (5,6,12). Klasik tip daha sık gözlenmektedir (13).

Klasik tip; majör görünüm, internal elastik laminanın düzgün gelişimini engelleyen anormal kalın damar duvarları, çeşitli oranda düz kas benzeri hücre, adipoz dokudur. Primer olarak böbrekte bulunurken, dalak, karaciğer, uterus ve fallop tüplerinde de saptanmıştır (14). Tanımlanan her komponent değişik oranlarda izlenebileceği gibi bazı komponentler hiç görülmeyebilir de.

Epiteloid tip; bol eozinofilik ve granüler sitoplazmalı epiteloid komponent içermesi ile klasik tipten ayırt edilir (15). Epiteloid tip daha agresif seyredebilir, metastaz potansiyeli vardır ve cerrahi sonrası adjuvan terapi ile sonlandırılır (16). Renal hücreli karsinom (RHK) tanısı konulmuş hastaların aslında epiteloid AML olduğunu gösterir retrospektif çalışmalar bulunmaktadır (17). Epiteloid AML tanısı için tümörün epiteloid komponent oranı konusunda henüz bir fikir birliği yoktur (13,18).

Klasik tipin aksine epiteloid tip malign transformasyon gösterebilir ancak buna nadiren rastlanmaktadır. Malign transformasyon kendini lokal rekürrens veya uzak metastaz olarak gösterebilir. Tuberosklerozlu hastalarda malign transformasyon riski rölâtif olarak daha yüksektir (13,18,19).

Aydın ve ark.'nın 194 hastada AML'nin klinik ve histopatolojik özelliklerini bildirmişlerdir. Çalışmada hastaların %15'inde (n=29) AML'nin epiteloid komponenti saptanmış, bunun yanında hastaların 14'ünde nükleer aitipli, 7'sinde mitoz içeren anormal histolojik bulgular da gözlemlenmiştir. Bu hastalarda ortalama epiteloid komponent oranı %51 olarak raporlanmıştır. Epiteloid komponent varlığı TSC'li hastalarda (%27), sporadik AML (%7) olanlara göre daha yüksek oranda saptanmıştır. 5,1 yıllık ortalama takip sonuçları verilen çalışmada lokal rekürrens ya da uzak metastaz izlenmemiştir (13).

AML'nin histolojik bulgularının değerlendirildiği bu çalışmada TSC ilişkili AML'lerde sporadik AML'lerden farklı olarak 3 histolojik değişikliğin varlığı saptanmıştır. Saptanan bu değişiklikler; epiteloid-varyant AML'ler, epitelial renal kistler ve mikroskopik AML odaklarıdır (13).

Epiteloid komponent değerlendirme konusunda yapılmış bir diğer çalışmada 40 hastada epiteloid komponent oranı %5 ile %90 arasında raporlanmıştır. Takip verisi olan 24 hastanın %26'sında (n=9) ortalama 33 ayda lokal rekürrens veya distal metastaz saptandığı bildirilmiştir (19).

Epiteloid AML tanımlamasında 4 mikroskopik özellik önerilmektedir. Bunlar %70 ve üzeri oranda atipik epiteloid hücre varlığı, 10'luk büyütme alanında 2 veya daha fazla mitoz, atipik mitoz ve nekroz olarak sıralanır. Bu özelliklerden 3'ünün veya hepsinin birlikte bulunması malignensi için yüksek prediktif değer taşımaktadır. Tanımlanan bu model ile malign epiteloid AML gelişen hastalarının %78'i ve benign lezyonların %100'ü ayırt edilebilmektedir (19).

Intraglomerüler lezyonlar: Bu lezyonlar glomerüler damarlarda adipöz ve düz kas hücreleri içeren mikroskopik AML'lerdir.

Tanı

AML ayırıcı tanısında en önemli lezyonlar RHK, onkositom ve primer herhangi bir tümörün metastazıdır. Tanımlanan lezyonlar genellikle kendilerine özgü radyolojik bulgularla ayırt edilebilmektedir.

USG'de AML'nin klasik görüntüsü posterior akustik gölgelenmesi olan hiperekoik lezyonlar şeklindedir (3,5,7). Tüm renal tümörler arasında USG'de ekojenitesi en fazla olanlar AML'lerdir. AML tanısında en sık kullanılan görüntüleme yöntemi BT'dir. MR görüntülemesinde hem T1 hem T2 ağırlıklı sekanslarda yağ içeriğine bağlı hiperintens görünüm, yağ baskılanmış T1 imajlarda hipointens görünüm AML'lerin diğer lezyonlardan ayırımında yardımcıdır (7,20). AML'de yağ oranı azaldıkça BT veya US ile tanı güçleşir. Bu durumda MR görüntüleme kullanılabilir. MR'da T2 ağırlıklı imajlarda AML'de düz kas hipointens izlenirken RHK'de hiperintens izlenir. Ancak papiller RHK'ler de T2 ağırlıklı imajlarda hipointens olabilirken bu durum yağdan fakir AML'lerden ayırımında güçlük yaratmaktadır (20). Cerrahi rezeksiyon sonrası yapılan değerlendirmelerde AML'lerin yarısının yağdan fakir içeriğe sahip olduğu, bu nedenle AML'nin görüntüleme yöntemleri ile diğer renal lezyonlardan ayırımında güçlüğüne sebep olduğu bildirilmiştir (6,21). Görüntüleme yöntemleri ile AML'nin tanısı konulamıyorsa tanı için görüntüleme destekli perkütan iğne biyopsisi cerrahi eksplorasyon yerine alternatif olarak önerilebilir. Biyopsi için uygun iğne kullanıldığında yağ oranı düşük olan AML'lerin biyopsi sonrası kanama riski diğer renal tümörlerin kanama riskinden daha yüksek değildir (22).

Şüpheli durumlarda renal biyopsi doku spesifik immünohistokimyasal tekniklerle analiz edilebilir. Anjiyomiyolipomlardaki düz kas komponenti vimentin kas spesifik aktin gibi mezenşimal markırlar ile pozitif boyanmaktadır (3,23). Bazıları CD 177 için pozitif boyanabilirler. Sitokeratin gibi epitelial markırlar RHK'de sıklıkla görülebilirken, AML'lerde yoktur. AML düz kas morfolojisi sarkomatoid RHK veya leiomyosarkoma ile benzerlik göstermektedir ki bu da biyopsinin yorumlanmasını zorlaştırmaktadır (23). Düz kasa spesifik boyaların ve human melanoma black-45'in (HMB-45) geliştirilmesi perkütanöz biyopsinin güvenilirliğini arttırmıştır (3,23). HMB-45 immünreaktivitesi perivasküler epiteloid hücre tümörlerinin bir özelliği olup, aslında tüm AML'ler HMB-45 ile pozitif boyanırlar. Renal hücreli kanserler HMB-45 ile boyanmazlar. Ancak AML'lerin küçük bir kısmı özellikle epiteloid tip HMB-45 ile boyanmazlar (3).

Woo ve ark.'nın (24) çalışmasında ekzofitik yerleşimli renal AML (n=14) ile histopatolojik tanı almış perirenal liposarkom (n=16) hastalarının preoperatif BT'leri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Egzofitik renal AML'lerin boyutu liposarkomlara göre daha küçük saptanmıştır, radyolojik bulgulara ise renal parankimal defekt, multipl lineer damarlar, intratümoral damarlarda anevrizmal dilatasyonlar, renal parankimal vasküler pedikül, hemoraji, enkapsüle marjin ve diğer intrarenal yağlı lezyonlar gösterdiği rapor edilmiştir.

Tuberosklerozlu hastaların ayırımında AML'li hastalarda karakteristik deri lezyonları, multipl organlarda benign tümörler gibi TSC'nin diğer bulgularının varlığı değerlendirilmelidir. AML'li olguların sadece %10'unda TSC ile birliktelik saptansa da tüm hastalar tanı konulmamış ya da subklinik TSC açısından araştırılmalıdır. Sporadik renal AML, TSC ile birliktelik gösteren renal AML ile karşılaştırıldığında genellikle daha ileri yaşta ortaya çıkmakta, genellikle multipl değil tek olmakta, daha nadir spontan hemorajiye ve semptomlara yol açmakta, daha yavaş büyüme seyri göstermektedir (5,11).

Sporadik AML'lerin (n=46) klinik özelliklerinin TSC ilişkili AML (n=14) ile karşılaştırıldığı bir çalışmada sporadik AML'nin yaş ortalamasının (49'a karşı 26) daha yüksek olduğu, daha az oranda multipl ve bilateralite gösterdiği (%13'e karşı %100) bildirilmiştir (11).

Nelson ve ark. (5) daha yüksek sayılı bir hasta grubunda (n=366) da benzer sonuçlar elde etmiştir.

Sporadik AML'li hastaların (n=297) yaş ortalamasının daha yüksek olduğu (52'ye karşı 30), ortalama tümör boyutunun daha küçük olduğu (5,4 cm'e karşı 8,9 cm), multipl lezyon oranının daha az olduğu (%13'e karşı %97) ve akut hemoraji oranının daha düşük (%14'e karşı %44) olduğu bulunmuştur. Ortalama 3,3 yıllık takip süresinde sporadik AML'li hastalarda böbrek fonksiyon kaybı izlenmemiştir (5).

Tedavi

Sporadik AML'li hastalarda, TSC ilişkili AML'li hastalara göre nadiren aktif müdahale gerekmektedir. Oesterling ve ark. (25) 4 cm'den büyük çaplı renal AML'lerde damarlanması fazla olan veya eşlik eden 5 mm ve üzeri anevrizması olanlarda spontan kanama riski nedeni ile profilaktik cerrahi önermektedirler. Ancak 4-8 cm çaplı renal AML'ler için 6 ay aralar ile takip edilebileceği de öne sürülmüştür (26,27). Takip protokolü hasta ile ayrıntılı bir şekilde paylaşarak abdominal travmadan kaçınması ortaya çıkan herhangi bir semptom varlığında hastaneye başvurusu gerekliliği anlatılmalıdır. Cerrahi tedavi intramural nekroz ve/veya kalsifikasyon nedeni ile yüksek malignensi şüphesi olan hastalarda önerilebilir (28). Yapılabilecek müdahaleler nefron koruyucu cerrahi (NKC), selektif renal arter embolizasyonu, total nefrektomi ve radyofrekans ablasyonu içerir. Müdahale hastaya göre farklılık gösterebilir.

Cerrahiye aday olan 7-10 cm boyutlu tümörler ve multipl AML'li hastalarda total nefrektomi yerine NKC önemli bir seçenektir (29). Tümör yeri, boyutu, hemoraji veya üriner fistül riski gibi NKC'ye uygun olmayan tümörler için selektif renal arter embolizasyonu veya total nefrektomi uygun bir seçenek olabilir. AML tanısı ile transarteriyel embolizasyon yapılan 524 olgunun incelendiği bir çalışmada hastaların %35,9'unda kendini sınırlayan postembolizasyon sendromu gelişmiştir. Bu hasta grubunda embolizasyona bağlı mortalite gelişmemiştir. Embolizasyon sonrası ortalama 39 aylık takip süresinde tümör boyutunda

%38,3 azalma (ortalama 3,4 cm) saptanmıştır. Takip süresinde %20,9 hastada plansız embolizasyon tekrarı ya da cerrahi gerekmiştir. Tekrar işlem nedenleri; AML revaskülarizasyonu (%30), değişmeyen ya da artan tümör boyutu (%22,6), dirençli veya tekrarlayan semptomlar (%16,7) ve akut retroperitoneal hemoraji ortaya çıkmasıdır (%14,3) (30).

Çin'de yapılan sporadik AML'li 14 hastanın dahil edildiği bir çalışmada toplam 19 AML'ye USG kılavuzluğunda perkütan mikrodalga radyofrekans ablasyonu uygulanmış. On yedi lezyona tek seans 2 hastaya çift seans mikrodalga radyofrekans ablasyonu yapılmıştır. Takiplerde 15 lezyonda tam ablasyon sağlanmış, hiçbir hastada renal fonksiyon kaybı gözlenmemiştir (31). Bir çalışmada sporadik lenfanjiyomiyomatosisli ve TSC ilişkili AML'li hastalarda (n=94) sirolimus medikal tedavisinin etkinliği değerlendirilmiştir. İlk yılda AML'nin tedaviye cevap oranı %46,8 olarak saptanmıştır. Sirolimusa bağlı gözlenen en sık yan etkiler stomatit, solunum yolu enfeksiyonu, deri lezyonları ve hiperlipidemi olarak bildirilmiştir. Çalışmanın sonunda sirolimus tedavisi sırasında AML'nin tedaviye cevap verdiği ancak tedavi kesilmesi ile tümörün yeniden büyüme eğilimine geçtiği, genel olarak da sporadik lenfanjiyomiyomatosisli ya da TSC ilişkili AML'li hastalarda efektif ve güvenli bir tedavi olduğu kanaatine varılmıştır (32).

Takip

Asemptomatik, 4 cm'den küçük AML'lerde kanamaya yol açabilecek hızlı tümör büyümesini ekarte edebilmek için yıllık USG gibi tekrarlayan görüntüleme çalışmaları yeterlidir. Gebe veya östrojen tedavisi alanlarda daha sıkı takip gerekir.

Kadın seks hormonlarının AML büyümesini tetiklediğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Bu, sıklık ve boyuttaki artışı, hamilelik sırasındaki kanama komplikasyonunda artışı, hamilelik sırasında veya eksojen hormon terapisi sonrasında AML boyutunda artışı içermektedir (33). Hamilelerde AML boyut ve rüptür risk artışının nedeni AML'de östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonu olması, maternal dolaşımın artması ve hamileliğe bağlı intraabdominal basıncın artması olarak gösterilmiştir (34). Renal AML'si olan kadınların hamilelik ve östrojen alımının oluşturacağı potansiyel risk konusunda uyarılması ve bu durumlarda takip sıklığının artırılması gerekir. Östrojen teavisine başlayan kadınlarda US takibinin 6 ayda bir yapılması, eğer renal AML stabil seyrediyor ise sonrasında yıllık aralıklara kontrol önerilmektedir. Daha önce kanamış ya da 4 cm büyük olan doğurganlık çağındaki AML'li kadınlarda hamilelik öncesinde kitlenin cerrahi olarak çıkarılması önerilebilir (35).

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarına göre AML için en uygun yaklaşımın aktif izlem olacağı belirtilmiştir (Kanit Derecesi (KD): 3). Aktif izleme son verilecek ise selektif arteriyel embolizasyon ilk seçenek tedavi olarak önerilmektedir (KD: 3). Cerrahi tedavi tercih edilecek ise birçok hastanın NKC ile yönetilebileceği, bazı hastalarda komplet nefrektomi gerekliliği belirtilmiştir (KD: 3). Radyofrekans ablasyon bir diğer seçenek olarak kullanılabilir. Ayrıca m-TOR inhibitörleri (everolimus ve sirolimus) ile tümör hacmi azaltılıp, bu tedavi ile cerrahi ertelenebileceği belirtilmektedir (36).

Sonuç

Renal AML sıklıkla benign karakter gösteren perivasküler epitelioid hücre tümörleridir. Özellikle büyük boyutlu (>4 cm) olanlar benign olmalarına rağmen retroperitoneal veya toplayıcı sistem

içerisine kanama gibi komplikasyonlara yol açabilir. AML klasik ve epitelioid tip olmak üzere iki histolojik tipe ayrılırken, epitelioid AML malign transformasyon riski taşıması açısından önemlidir. Yağdan fakir olan AML'nin tanısının zor olması nedeniyle renal kitlelerin yönetiminde benign olan bu tümörün rezeke edilebileceği akılda tutulmalıdır. Güncel yaklaşımda veEAU kılavuzlarında önerilen ilk seçenek aktif izlem olmakla birlikte tedavi gerekliliğinde ilk seçeneğin selektif arter embolizasyonu olduğu, cerrahi seçeneğin en sona bırakılması ve mümkün olan her durumda NKC'nin tercih edilmesi gereklidir.

Konsept: Emre Ulukaradağ, **Dizayn:** Emre Ulukaradağ, Tayyar Alp Özkan, **Veri Toplama veya İşleme:** Emre Ulukaradağ, Ömür Memik, **Analiz veya Yorumlama:** Emre Ulukaradağ, Tayyar Alp Özkan, **Literatür Arama:** Emre Ulukaradağ, Ömür Memik, Tayyar Alp Özkan, **Yazan:** Emre Ulukaradağ, Tayyar Alp Özkan **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Hornick JL, Pan CC. PEComa. In: World Health Organization classification of tumours of soft tissue and bone, 4th, Fletcher CDM, Brodgi JA, Hogendoorn PCW, Mertens F, Editors. IARC, Lyon; 2013; s.230.
2. Martignoni G, Pea M, Reghellin D, et al. PEComas: the past, the present and the future. *Virchows Arch* 2008;452:119-132.
3. Bissler JJ, Kingswood JC. Renal angiomyolipomata. *Kidney Int* 2004;66:924-934.
4. Hajdu SI, Foote FW Jr. Angiomyolipoma of the kidney: report of 27 cases and review of the literature. *J Urol* 1969;102:396-401.
5. Nelson CP, Sanda MG. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 2002;168:1315-1325.
6. Lane BR, Aydin H, Danforth TL, et al. Clinical correlates of renal angiomyolipoma subtypes in 209 patients: classic, fat poor, tuberous sclerosis associated and epithelioid. *J Urol* 2008; 180:836-843.
7. Halpenny D, Snow A, McNeill G, Torreggiani WC. The radiological diagnosis and treatment of renal angiomyolipoma-current status. *Clin Radiol* 2010;65:99-108.
8. Fujii Y, Ajima J, Oka K, et al. Benign renal tumors detected among healthy adults by abdominal ultrasonography. *Eur Urol* 1995;27:124-127.
9. Rule AD, Sasiwimonphan K, Lieske JC, et al. Characteristics of renal cystic and solid lesions based on contrast-enhanced computed tomography of potential kidney donors. *Am J Kidney Dis* 2012;59:611-618.
10. Fittschen A, Wendlik I, Oeztuerk S, et al. Prevalence of sporadic renal angiomyolipoma: a retrospective analysis of 61,389 in- and out-patients. *Abdom Imaging* 2014;39:1009-1013.
11. Seyam RM, Bissada NK, Kattan SA, et al. Changing trends in presentation, diagnosis and management of renal angiomyolipoma: comparison of sporadic and tuberous sclerosis complex-associated forms. *Urology* 2008;72:1077-1082.
12. Martignoni G, Pea M, Rocca PC, Bonetti F. Renal pathology in the tuberous sclerosis complex. *Pathology* 2003;35:505-512.
13. Aydin H, Magi-Galluzzi C, Lane BR, et al. Renal angiomyolipoma: clinicopathologic study of 194 cases with emphasis on the epithelioid histology and tuberous sclerosis association. *Am J Surg Pathol* 2009;33:289-297.
14. Zapardiel I, Delafuente-Valero J, Bajo-Arenas JM. Renal angiomyolipoma during pregnancy: review of the literature. *Gynecol Obstet Invest* 2011;72:217-219.
15. Amin MB. Epithelioid angiomyolipoma. In: World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs, Eble J, Sauter G, Epstein J, Editors. IARC Press, Lyon; 2004; s.68.
16. He W, Cheville JC, Sadow PM, et al. Epithelioid angiomyolipoma of the kidney: pathological features and clinical outcome in a series of consecutively resected tumors. *Mod Pathol* 2013;26:1355-1364.
17. Pea M, Bonetti F, Martignoni G, et al. Apparent renal cell carcinomas in tuberous sclerosis are heterogeneous: the identification of malignant epithelioid angiomyolipoma. *Am J Surg Pathol* 1998;22:180-187.
18. Nese N, Martignoni G, Fletcher CD, et al. Pure epithelioid PEComas (so-called epithelioid angiomyolipoma) of the kidney: A clinicopathologic study of 41 cases: detailed assessment of morphology and risk stratification. *Am J Surg Pathol* 2011;35:161-176.
19. Brimo F, Robinson B, Guo C, et al. Renal epithelioid angiomyolipoma with atypia: a series of 40 cases with emphasis on clinicopathologic prognostic indicators of malignancy. *Am J Surg Pathol* 2010;34:715-722.
20. Kim JK, Kim SH, Jang YJ, et al. Renal angiomyolipoma with minimal fat: differentiation from other neoplasms at double-echo chemical shift FLASH MR imaging. *Radiology* 2006;239:174-180.
21. Simpfendorfer C, Herts BR, Motta-Ramirez GA, et al. Angiomyolipoma with minimal fat on MDCT: can counts of negative-attenuation pixels aid diagnosis? *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:438-443.
22. Silverman SG, Gan YU, Morteale KJ, et al. Renal masses in the adult patient: the role of percutaneous biopsy. *Radiology* 2006;240:6-22.
23. Bonzanini M, Pea M, Martignoni G, et al. Preoperative diagnosis of renal angiomyolipoma: fine needle aspiration cytology and immunocytochemical characterization. *Pathology* 1994;26:170-175.
24. Woo S, Kim SY, Cho JY, et al. Exophytic renal angiomyolipoma and perirenal liposarcoma: revisiting the role of CT for differential diagnosis. *Acta Radiol* 2015.
25. Oesterling JE, Fishman EK, Goldman SM, Marshall FF. The management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 1986;135:1121-1124.
26. Dickinson M, Ruckle H, Beagler M, Hadley HR. Renal angiomyolipoma: optimal treatment based on size and symptoms. *Clin Nephrol* 1998;49:281-286.
27. Harabayashi T, Shinohara N, Katano H, et al. Management of renal angiomyolipomas associated with tuberous sclerosis complex. *J Urol* 2004;171:102-105.
28. Sooriakumaran P, Gibbs P, Coughlin G, et al. Angiomyolipomata: challenges, solutions, and future prospects based on over 100 cases treated. *BJU Int* 2010;105:101-106.
29. Heidenreich A, Hegele A, Varga Z, et al. Nephron-sparing surgery for renal angiomyolipoma. *Eur Urol* 2002;41:267-273.
30. Murray TE, Doyle F, Lee M. Transarterial embolization of angiomyolipoma: a systematic review. *J Urol* 2015.
31. Han ZY, Liang P, Yu XL, et al. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation of sporadic renal angiomyolipoma: preliminary results. *Acta Radiol* 2015;56:56-62.
32. Peng ZF, Yang L, Wang TT, et al. Efficacy and safety of sirolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis: a systematic review. *J Urol* 2014;192:1424-1430.
33. Gould Rothberg BE, Grooms MC, Dharnidharka VR. Rapid growth of a kidney angiomyolipoma after initiation of oral contraceptive therapy. *Obstet Gynecol* 2006;108:734-736.
34. Preece P, Mees B, Norris B, et al. Surgical management of haemorrhaging renal angiomyolipoma in pregnancy. *Int J Surg Case Rep* 2015;7:89-92.
35. Lopater J, Hartung O, Bretelle F, Bastide C. Management of angiomyolipoma vena cava thrombus during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;117:440-443.
36. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol* 2015;67:913-924.



Lokal İleri Böbrek Hücreli Kanserlerde Lenf Nodu Diseksiyonu ve Adrenaektomi

Lymph Node Dissection and Adrenalectomy in Locally Advanced Renal Cell Carcinoma

Dr. Burak Çıtamak, Dr. Emrullah Söğütdelen, Dr. Bülent Akdoğan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Lokal ileri evre renal hücreli karsinomda (RHK), radikal nefrektomiyle (RN) eş zamanlı lenf nodu diseksiyonu (LND) tartışmalı bir konudur. Bu konuyu irdeleyen iki önemli çalışmadan randomize olanı LND'nin faydasını gösterememiş, randomize olmayanı ise genişletilmiş LND'nin sağkalım avantajına vurgu yapmıştır. Klinik olarak büyümüş lenf nodu varlığında LND, daha iyi evreleme ve lokal kontrol sağlayabilir. Hedefe yönelik ilaç çalışmaları LND'den fayda görecektir yüksek riskli hasta grubunu daha iyi tanımlamamıza yardımcı olacaktır. Sadece RN ile adrenaektomi ve RN'yi kıyaslayan randomize bir çalışma henüz yapılmamıştır. Büyük üst pol tümörleri, adrenal tutulumu öngörmede yardımcı olabilir. Buna rağmen kılavuzlar 2015 yılında bu konuda net bir öneri bildirmemektedir.

Anahtar Kelimeler: Lokal ileri renal hücreli karsinom, lenfadenektomi, adrenaektomi

Summary

In patients with locally advanced renal cell carcinoma (RCC), simultaneous lymph node dissection (LND) and radical nephrectomy (RN) is controversial. Of the two studies addressing this issue, one randomized study showed no benefit of LND and the other non-randomized one showed better survival for extended LND. In patients with clinically enlarged lymph nodes, LND could be useful for better staging and local control of the disease. Targeted drug therapy trials will probably help us to better define high-risk patients who can benefit from LND in near future. Until now, no randomized study compared RN alone vs. RN plus adrenalectomy yet. Large tumors and upper pole location may help to predict adrenal involvement. However, no clear recommendation is made in the guidelines in 2015.

Key Words: Locally advanced renal cell carcinoma, lymphadenectomy, adrenalectomy

Giriş

Lokal ileri renal hücreli kanserler (RHK) renal tümörlerin yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır (1,2). TNM sınıflanmasına göre lokal ileri renal hücreli kanser, renal tümörün majör venlere doğru uzanması, adrenal bezi invaze etmesi, peripelvik ve perirenal yağ dokusuna doğru yayılması ve Gerota fasyasını aşması olarak tanımlanır (3). Lokal ileri RHK'larda altın standart tedavi cerrahi olsa da, unrezektable tümörlerde embolizasyonun hematüriyi ve flank ağrısı kontrol etmede etkili olabilir. Ancak bu konuda yeterli çalışma olmadığı için henüz önerilmemektedir (4). Cerrahi sonrası ise VEGF-R veya m-TOR inhibitörlerinin kullanımı sağkalımı iyileştirmediği gösterilmiş, ancak adjuvan sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib ve everolimus gibi ajanların kullanımının kontrollü randomize klinik çalışmaları devam etmektedir (4). Lokal ileri RHK'da rutin olarak adrenaektomi ve lenf nodu diseksiyonunun (LND) yeri ise tartışmalıdır.

Lokal İleri Renal Hücreli Karsinomda Lenf Nodu Diseksiyonunun Yeri

Testis ve mesane tümörlerinde LND etkin bir tedavi yöntemi olmakla birlikte bu etkinliğin RHK'da etkinliği hala tartışmalıdır.

RHK'nın tüm evreleri için ortalama lenf nodu metastaz oranı %13-21 iken, düşük evrelerde bu oran %2-9 arasında değişmektedir. Ancak, T3a tümörlerde bu oran artarak %46'ya çıkmakta, ileri evre tümörler için ise %62-66 olmaktadır (5,6,7,8,9,10). RHK'da lenf nodu tutulumu kötü prognostik faktör olup lenf nodu metastazı olan hastalarda 5 yıllık sağkalımın %5-30, 10 yıllık sağkalımın %0-5 arasında olduğu bildirilmiştir (11).

EAU kılavuzunda LND sadece lokalize RHK'da evreleme amaçlı önermektedir (4). AUA kılavuzlarında ise lokal ileri RHK'de adrenaektomi ve LND'dan bahsedilmemektedir. EORTC'nin 30881 hasta üzerinde yaptığı kontrollü randomize çalışmada, lenfadenektominin RN yapılan hastalarda genel sağkalımı etkilemediği görülmüştür (5), ancak literatürde genişletilmiş LND'nin lokal ve olağandışı patolojilerde yarar sağladığını gösteren yayınlar mevcuttur (12,13,14).

LND tekniği ele alındığında kısıtlı hiler veya reyonel LND yapılanlarda metastaz oranı %5-9 arasında saptanırken (6,15), formal genişletilmiş LND uygulananlarda bu oranın %38'lere ulaştığı dikkat çekmektedir (16). Terrone ve ark. (10) yaptıkları çalışmada lenf nodu pozitifliğini belirleyen en önemli faktörün, çıkarılan lenf nodu sayısının olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada

pozitif lenf nodu oranının, 13'ten az veya 13 ve daha çok lenf nodu çıkarılan organa sınırlı hastalarda %3,4 ve %10,5, lokal ileri hastalarda ise %19,7 ve %32,2 olduğu bulunmuştur. pN+ tümör oranının çıkarılan lenf nodu sayısı arttıkça yükseleceği ve optimum evreleme için 12'den fazla lenf nodu çıkarılması gerektiği vurgulanmıştır. Başka bir çalışmada, lenf nodu pozitifliğinin T1M0 hastalarda %2 iken T3/4M0 olanlarda %20'lere ulaştığı belirtilmiştir (17).

Radikal Nefrektomi ve Genişletilmiş Lenf Nodu Diseksiyonu

RN'ye ek olarak genişletilmiş LND yapılması tartışmalıdır. Blom ve ark.'nın (5) bildirdiği EORTC çalışmasında hastalar RN veya RN ile birlikte standart olmayan LND kollarına randomize edilmişler ve genel sağkalım benzer bulunmuştur. Herrlinger ve ark. (18), Siminovitch ve ark. (15) çalışmalarında genişletilmiş LND'nin genel sağkalıma faydasını göstermiş, Peters ve ark. (19) bu farkı gösterememiştir. Ancak bu çalışmalarda bias varlığı unutulmamalıdır. RHK'ların büyük kısmı tanıda Evre 1'dir ve bu grupta LN+ hasta oranı %4'lere kadar. Bu sebeple bildirilen çalışmalarda hasta sayısı yetersizliği önemli bir sorundur. Hasta seçimi yanlıdır ve lenfadenektomi tekniği standardize edilmemiştir ve bu da sonuçları güvensiz kılmaktadır. European Urology dergisinde bildirilen bir sistematik derlemede, lokal ileri RHK'da sadece RN ve RN'ye ek olarak genişletilmiş LND yapılan hastalar karşılaştırılmış, 5 yıllık sağkalım LND grubunda %15 daha iyi bulunmuştur. Buna ek olarak 15 yıllık sağkalım genişletilmiş LND yapılan grupta daha iyi bulunmuştur. Aynı çalışmada perioperatif komplikasyon açısından da farklılık bulunmamıştır (20).

Radikal Nefrektomi ve Rejyonel Lenf Nodu Diseksiyonu

Siminovitch ve Sullivan, RN ve rejyonel LND yapılan hastalar sadece RN yapılan hastaları karşılaştırdıklarında 5 yıllık genel sağkalımın LND yapılanlarda daha iyi olduğunu göstermişlerdir (15,19,20,21). Capitanio ve ark. (22) ise çıkarılan lenf nodu sayısının, pT2a-b veya pT3c-T4 evrede, tümör çapı 10 cm'den büyük olanlarda, sarkomatoid farklılaşma gösterenlerde, kansere özgü sağkalımı belirleyen bağımsız faktör olduğunu göstermiştir. Çıkarılacak her lenf nodunun kansere özgü sağkalımı %3-19 arasında arttıracağına vurgu yapılmıştır.

LND yapılması, daha iyi sağkalıma sebep olabilir. Bu durum 2 şekilde açıklanır: Birincisi, LND yapılan hastalarda tümör içeren lenf nodlarının çıkarılması küratif olabilir (23). Blom ve ark. (5) cT3 hastalarda RN ve genişletilmiş LND yapıldığında pN+ oranını %6,3 olarak bulmuşlardır. Günümüzdeki görüntüleme yöntemleri lenf nodlarına olan mikrometastazları göstermede yetersiz olup, LND ile lokal ileri tümörlerde mevcut olabilecek mikrometastazlar ortadan kaldırılabilir (12). İkincisi ise metastazsız lenf nodlarının çıkarılması ile hastalığın lenfatik kanallarla yayılması önlenmektedir. T4 evre hastalarda genişletilmiş LND yapılması kanser spesifik mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (24).

Radikal Nefrektomi ve Adrenalektomi

RN veya RN ile birlikte adrenalektomiye karşılaştıran bir çalışma henüz yapılmamıştır. Metastatik olmayan hastalıkta adrenal beze invazyon %2-10 arasında iken metastatik hastalıkta bu

oran %23'e çıkmaktadır (25,26,27). İleri evre RHK'larda rutin adrenalektominin yapılmasında veriler yetersizdir ancak klinik şüphe varlığında veya görüntüleme adrenal bez invazyon şüphesi varsa adrenalektomi yaşam süresini uzatmaktadır (20). Doğrudan adrenal bez invazyonu sıklıkla üst pol tümörlerinde görülmektedir (25,28,29). "Kimlere adrenalektomi yapılmalıdır?" sorusunun cevabını vermek kolay değildir. Birçok çalışma bu konuda bir öngörünün yapılabileceğine işaret eder; ameliyat öncesi görüntüleme şüpheli adrenal bez invazyonu, üst pol yerleşimli 7 cm'den büyük tümörler ve renal venin adrenal ven seviyesindeki tutulumu hallerinde adrenalektomi planlanabilir (25,30,31,32,33). Tümör evresi yükseldikçe ipsilateral adrenal bez tutulumunun arttığı bir metaanalizle gösterilmiştir (25). Halbuki Su ve ark.'nın (34) bildirdiği başka bir metaanaliz RN'ye ek olarak yapılan adrenalektominin, sadece RN yapılanlara oranla genel sağkalıma etkisi olmadığına vurgu yapmıştır. Bu sebeple rutin ipsilateral adrenalektomi onkolojik yarar sağlamadığı ve genel sağkalımı uzatmadığı için önerilmemektedir (4,35).

Sonuç

RHK'da rutin lenf nodu diseksiyonu veya adrenalektomi şu anda önerilmemektedir. Lokal ileri evrede LND'nin sağkalıma katkısı net değildir. Doğru evreleme ve lokal kontrole faydası olacaktır. Klinik olarak ameliyat öncesi görüntüleme ile veya ameliyat sırasında palpasyon ile saptanan lenf nodları çıkarılmalıdır. RHK'nın heterojen yapısı her hastayı kendi özelinde değerlendirmeyi gerektirir. RHK'nın moleküler ve genetik yapısının daha iyi anlaşılmasıyla hedefe odaklanan tirozin kinaz inhibitörleri, VEGF antikorları ve m-TOR inhibitörleri üretilmiş ve metastatik hastalıkta bütün paradigmayı değiştirmiştir. Bu ilaçların yüksek riskli lokal ileri evrede kullanılmasıyla ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmaların neticesinde hedefe yönelik ilaçların daha erken evrelerde kullanılabilmesi, ileride LND'nin önemini arttırabilir ve daha sık LND yapılmasını sağlayabilir. Lokal ileri RHK'da klinik invazyon şüphesi olmadıkça adrenalektomi önerilmemektedir. İnvazyon riskini arttıran en önemli parametreler tümörün 7 cm'den büyük olması ve üst pol yerleşimidir. Şu anda net bir öneri yapılamamakla birlikte, adrenal koruyucu cerrahi yapılması yönünde bir eğilim olduğu söylenebilir (36).

Konsept: Burak Çıtamak, Emrullah Söğütülen, Bülent Akdoğan, **Dizayn:** Burak Çıtamak, Emrullah Söğütülen, Bülent Akdoğan, **Veri Toplama veya İşleme:** Burak Çıtamak, Emrullah Söğütülen, Bülent Akdoğan, **Analiz veya Yorumlama:** Burak Çıtamak, Emrullah Söğütülen, Bülent Akdoğan, **Literatür Arama:** Burak Çıtamak, Emrullah Söğütülen, Bülent Akdoğan, **Yazan:** Burak Çıtamak, Emrullah Söğütülen, Bülent Akdoğan, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Chittoria N, Rini BI. Renal cell carcinoma. Cleveland Clinic Center for Continuing Education Web.site.http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/nephrology/renal-cellcarcinoma.2012.

2. Ficarra V, Novara G, Iafrate M, et al. Proposal for reclassification of the TNM staging system in patients with locally advanced (pT3-4) renal cell carcinoma according to the cancer-related outcome. *Eur Urol* 2007;51:722-729.
3. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. ed. 7 New York, NY: Wiley; 2010.
4. Ljungberg B, Bensalah, K, Canfield S, et al. EAU Guidelines on renal cell carcinoma: 2014 Update. *Eur Urol* 2015;5:913-924.
5. Blom JH, Van Poppel H, Marechal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of european organization for research and treatment of cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol* 2009;55:28-34.
6. Minervini A, Lilas L, Morelli G, 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;88:169-172.
7. Paul R, Mordhorst J, Busch R, et al. Adrenal sparing surgery during radical nephrectomy in patients with renal cell cancer: a new algorithm. *J Urol* 2001;166:59-62.
8. Reynard J, Brewster S, Biers S. Oxford handbook of urology. ed. 2 Oxford, UK: Oxford University Press; 2009.
9. Studer UE, Scherz S, Scheidegger J, et al. Enlargement of regional lymph nodes in renal cell carcinoma is often not due to metastases. *J Urol* 1990;144:243-245.
10. Terrone C, Guercio S, De Luca S, et al. The number of lymph nodes examined and staging accuracy in renal cell carcinoma. *BJU Int* 2003;91:37-40.
11. Philips CK, Taneja SS. The role of lymphadenectomy in surgical management of renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2004;22:214-222.
12. Capitanio U, Becker F, Blute ML, et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;60:1212-1220.
13. Chapin BF, Delacroix Jr SE, Wood CG. The role of lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2011;16:186-194.
14. Crispen PL, Breau RH, Allmer C, et al. Lymph node dissection at the time of radical nephrectomy for high-risk clear cell renal cell carcinoma: indications and recommendations for surgical templates. *Eur Urol* 2011;59:18-23.
15. Siminovitch JP, Montie JE, Straffon RA. Lymphadenectomy in renal adenocarcinoma. *J Urol* 1982;127:1090-1091.
16. Sigel A, Chlepas S, Schrott G, Hermanek P. Surgery of the kidney tumor. *Chirurg* 1981;52:545-553.
17. Zisman A, Pantuck AJ, Beldegrun AS. Lymph node dissection in renal and adrenal tumors: biology and management. New York: Oxford University Press; 2003; s. 318.
18. Herrlinger A, Schrott KM, Schott G, Sigel A. What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma? *J Urol* 1991;146:1224-1227.
19. Peters PC, Brown GL. The role of lymphadenectomy in the management of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1980;7:705-709.
20. Bekema HJ, MacLennan S, Imamura M, et al. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2013;64:799-810.
21. Sullivan LD, Westmore DD, McLoughlin MG. Surgical management of renal cell carcinoma at the Vancouver General Hospital: 20-year review. *Can J Surg* 1979;22:427-431.
22. Capitanio U, Suardi N, Matloob R, et al. Extent of lymph node dissection at nephrectomy affects cancer specific survival and metastatic progression in specific subcategories of patients with renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int* 2014;114:210-215.
23. Delacroix SE J, Chapin BF, Chen JJ, et al. Can a durable disease-free survival be achieved with surgical resection in patients with pathological node positive renal cell carcinoma? *J Urol* 2011;186:1236-1241.
24. Capitanio U, Matloob R, Suardi N, et al. The extent of lymphadenectomy does affect cancer specific survival in pathologically confirmed T4 renal cell carcinoma. *Urologia* 2012;79:109-115.
25. O'Malley RL, Godoy G, Kanofsky JA, Taneja SS. The necessity of adrenalectomy at the time of radical nephrectomy: a systematic review. *J Urol* 2009;181:2009-2017.
26. Robey EL, Schellhammer PF. The adrenal gland and renal cell carcinoma: is ipsilateral adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? *J Urol* 1986;135:453-455.
27. Winter P, Miersch WD, Vogel J, Jaeger N. On the necessity of adrenalectomy combined with radical nephrectomy. *J Urol* 1990;144:842-843.
28. Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI. Adrenal metastases from renal cell carcinoma: role of ipsilateral adrenalectomy and definition of stage. *Urology* 1997;49:28-31.
29. Tsui KH, Shvarts O, Barbaric Z, et al. Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. *J Urol* 2000;163:437-441.
30. Kozak W, Höltl W, Pummer K, et al. Adrenalectomy: still a must in radical renal surgery? *Br J Urol* 1996;77:27-31.
31. Kuczyk M, Münch T, Machtens S, et al. The need for routine adrenalectomy during surgical treatment for renal cell cancer: the Hannover experience. *BJU Int* 2002;89:517-522.
32. Moudouni SM, En-Nia I, Patard JJ, et al. Real indications for adrenalectomy in renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36:273-277.
33. Yap SA, Alibhai SM, Abouassaly R, et al. Do we continue to unnecessarily perform ipsilateral adrenalectomy at the time of radical nephrectomy? a population based study. *J Urol* 2012;187:398-404.
34. Su JR, Zhu DJ, Liang W, Xie WL. Investigation on the indication of ipsilateral adrenalectomy in radical nephrectomy: a meta-analysis. *Chin Med J* 2012;125:3885-3890.
35. Weight CJ, Kim SP, Lohse CM, et al. Routine adrenalectomy in patients with locally advanced renal cell cancer does not offer oncologic benefit and places a significant portion of patients at risk for an asynchronous metastasis in a solitary adrenal gland. *Eur Urol* 2011;60:458-464.
36. Brookman-May S, Langenhuijsen JF, Volpe A, et al. Management of localized and locally advanced renal tumors. A contemporary review of current treatment options. *Minerva Med* 2013;104:237-259.



İleri Evre Böbrek Hücreli Kanserde Hedefe Yönelik Tedavi

Targeted Therapies in Advanced Renal Cell Cancer

Dr. Sinan Karaaslan

Anadolu Sağlık Merkezi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Kocaeli, Türkiye

Özet

Son 10 yılda metastatik böbrek hücreli kanser (mBHK) tedavisindeki gelişmeler ile hastalığın prognozunda şaşırtıcı iyileşmeler elde edilmiştir. Bu derlemede mBHK tedavisinde kullanılan tedavi ajanları etki mekanizmalarına göre sınıflandırılmış şekilde ele alınmaktadır. Onaylı olan tedavileri daha ayrıntılı incelerken halen araştırılmakta olan ajanlardan da bahsedilecektir. Son olarak da güncel tedavi seçimleri toplu olarak verilecektir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek hücreli karsinom, immünoterapi, tirozin kinaz inhibitörü, VEGF, mTOR

Summary

In the last ten years developments in treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC) provided unprecedented improvement in prognosis of this disease. In this review, treatment agents used in the treatment of mRCC were discussed by mechanisms of action. This review will provide an updated review of currently approved treatment options and newly studied agents will be mentioned. Finally current treatment choices are summarized.

Key Words: Renal cell carcinoma, immunotherapy, tyrosine kinase inhibitor, VEGF, mTOR

Giriş

Böbrek hücreli kanserler erkeklerde ve kadınlarda en sık görülen 10 kanser arasındadır ve noninvaziv görüntülemenin artması ile daha sık tespit edilmesi nedeniyle sıklığı her yıl artmaktadır. 2014 yılında Amerika'da bu hastalıkta 63920 yeni olgu ve 13860 ölüm olacağı hesaplanmıştır (1). Erken tanı ve son 10 yılda etkili tedavilerin gelişmesi ile ölüm hızı hafifçe azalmakla birlikte (2) tanı anında metastatik hastalığı olanlarda prognoz hala oldukça kötüdür.

Son 10 yılda metastatik böbrek hücreli kanser (mBHK) tedavisinde hedefe yönelik tedaviler hastalığın yönetimini belgin bir şekilde iyileştirmiştir. Vascular endothelial growth factor (VEGF) ve mamalian target of Rapamycin (mTOR) yolaklarını hedefleyen anti-anjiyojenik ajanlar büyük ölçüde berrak hücreli karsinom olmak üzere mBHK tedavisinde etkisini kanıtlamıştır. Eskiden beri tek başına veya kombine olarak kullanılan immünoterapi ajanları Interferon alfa (IFN α) ve interlökin-2 (IL2) etkinlik ve toksisite anlamında geride kalırken daha yakın zamanda sitotoksik T-lenfosit antijen-4 (CTLA-4) ve programlı ölüm-1 (PD-1) reseptörleri ve ligandları (PD-L1) gibi "checkpoint" hedefli inhibitörler ile yeniden gündeme gelen immünoterapi ile umut veren sonuçlar alınmıştır. Aynı zamanda hedefe yönelik tedaviler ile immünoterapi kombinasyonları da daha fazla ve uzun süreli etkinlik elde etme amacı ile kullanılmakta ve araştırılmaktadır (Tablo 1).

VEGF Yolağını Kullanan Tedaviler

Bu yolağı kullanan ajanlar içinde mBHK tedavisinde hakkında en fazla deneyimin olduğu reseptör tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) sunitinib, sorafenib ve pazopanib ile birlikte metastatik kolorektal kanserde kullanılması nedeniyle çok iyi bilinen bevacizumab ile yakın zamanda ikinci basamak mBHK tedavisinde onay almış bir TKI olan axitinib bulunmaktadır. VEGF yolağını kullanan ve henüz klinik araştırmaları devam eden Tivozanib, Cabozantinib, Dovitinib ve Lenvatinib mBHK tedavisinde çeşitli basamaklarda denenmektedir.

Bevacizumab: AVOREN çalışmasında TKI'lerinden farklı olarak bir VEGF monoklonal antikorunu olan Bevacizumab'ın IFN α ile kombinasyonu tek başına IFN α ile karşılaştırılmıştır (3). Bu çalışmada ortalama progresyonsuz sağkalım (PFS) Bevacizumab ile IFN α kolunda 10,5 ay, tek başına IFN α kolunda 5,4 ay (HR=0,63, p<0,001) bulunmuş; çalışma dizaynında crossover yapılabildiğinden genel sağkalım (OS) faydası istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmaya dayanarak Bevacizumab ile IFN α kombinasyonu birinci basamakta önerilmiştir. Bevacizumab tek ajan olarak TKI veya sitokin tedavisi başarısız olan hastalara önerilmektedir.

Sunitinib: VEGF reseptörü ve platelet-derived growth factor reseptörünü (PDGF-R) hedefleyen bir multi-target küçük moleküllü TKI olan Sunitinib mBHK tedavisinde ilk basamakta onay alan ilk TKI'dir. Motzer ve ark. (4) tarafından yapılan randomize faz 3 çalışmada Sunitinib ve IFN α birinci

basamakta karşılaştırılmıştır. Çalışmanın yapıldığı tarihte IFN α birinci basamak tedavide kullanılmaktaydı. Sunitinib, IFN α ile karşılaştırıldığında belirgin olarak artmış PFS (sırası ile 11 ay, 6 ay) ve objektif yanıt oranı (ORR) (sırası ile %34, %6) sağladı. Bu çalışma temel alınarak birinci basamak mBHK tedavisinde FDA tarafından onay almıştır. Uzun dönem takiplerde OS, Sunitinib kolunda 26,4 ay iken, IFN α kolunda 21,8 ay olmuştur (p=0,051) (5). IFN α , Everolimus ve Bevacizumab ile kombinasyonları ciddi toksisite profili nedeniyle sonlandırılmıştır (6,7,8).

Sorafenib: Sunitinib ile benzer şekilde VEGF, PDGF-R, c-Kit, and c-MET üzerinde inhibitör etki gösterir. Faz 3, randomize ve çift kör bir çalışma olan TARGET çalışmasında plasebo ile karşılaştırılmış sorafenib ile 5,5 aylık medyan PFS elde edilirken plasebo ile 2,8 ay bulunmuştur (9). Bu çalışmada da crossover yapılmış olmasına rağmen Sorafenib grubunda 17,8 aylık bir OS elde edilirken plasebo grubunda bu süre 14,3 ay olmuştur (p=0,0287). Birinci basamakta IFN α ile karşılaştırıldığı bir faz II çalışmada (10), Sorafenib kolunda 97 hastanın 65'inde (%67) progresyon ve medyan PFS 5,7 ay olurken, IFN α kolunda 92 hastanın 56'sında (%60) progresyon ve medyan PFS 5,6 ay olması çalışmanın erken sonlandırılmasına neden olmuştur. Günümüzde Sorafenib kılavuzlarda ikinci basamak tedavide kendisine yer bulmuştur.

Pazopanib: İkinci kuşak TKI olan Pazopanib nefrektomi sonrası adjuvan tedavi olarak ve sitokin tedavisi sonrası ikinci basamak olarak kullanıldığı bir faz 3 çalışma ile ortaya çıkmıştır (11,12). Bu çalışmada pazopanib ve plasebo grupları 2:1 oranlı olarak randomize edilmiş ve progresyonda crossover seçeneği sunulmuştur. Toplam 435 olgunun yarısı daha önce sitokin almış olan 290 tanesi Pazopanib grubuna, 145 tanesi de plasebo grubuna randomize edilmiştir. PFS, Pazopanib grubunda 9,2 ay iken plasebo grubunda 4,2 ay ölçülmüş (p<0,001). Al grup analizinde daha önce tedavi almamış hastalarda Pazopanib ile PFS 11,1 ay, plasebo ile 2,8 ay (p<0,001), Sitokin tedavisi sonrası Pazopanib grubunda ise PFS 7,4 ay, plasebo grubunda 4,2 ay (p<0,001) bulunmuş. COMPARZ çalışması (13), birinci basamak mBHK tedavisinde Pazopanib ile Sunitinib'i karşılaştırmış, çalışmaya daha önce tedavi almamış berrak hücre histolojili mBHK hastaları dahil edilmiştir. Bin yüz on hastanın dahil edildiği çalışmada 36 aylık takip sonrası ortalama PFS, Pazopanib grubunda 8,4 ay, Sunitinib grubunda 9,5 ay bulunmuş. OS ara analizinde Pazopanib ve Sunitinib için sırası

ile 28,4 ve 29,3 ay (p=0,275) tespit edilmiş. Yan etki profili ve hasta tercihi Pazopanib lehine olarak değerlendirilmiş. Bu çalışma ile birinci basamakta Pazopanib, Sunitinib'e göre non-inferior olarak değerlendirilmiş, ORR ve OS benzer bulunmuş. Daha az advers olay ve yaşam kalitesi (QoL) skoru, Pazopanib tedavisinin benzer etkinlik ve daha iyi QoL için önerilebilir olduğunu gösterse de her iki kolda tedaviyi bırakma oranları benzer bulunmuş.

Axitinib: Bir diğer ikinci kuşak TKI olan Axitinib, bir faz 3 çalışma olan AXIS çalışmasında Sorafenib ile birinci ve ikinci basamak mBHK tedavisinde karşılaştırılmıştır (14). İkinci basamak kolunda, birinci basamakta sitokin, Sunitinib, Temsirolimus, ve Bevacizumab sonrası progresyon gösteren hastalar çalışmaya alınmış. Primer sonlanım noktası PFS olan çalışmada Axitinib ile PFS 6,7 ay iken Sorafenib ile 4,7 ay bulunmuş (p<0,0001). Alt grup analizinde önceden Sunitinib almış hastalarda ortalama PFS, Axitinib ile 4,8 ay, Sorafenib ile 3,4 ay bulunmuş (p=0,011). Advers etki bakımından Axitinib, Sorafenib ile karşılaştırıldığında artmış hipertansiyon ve hipotiroidi ve daha az el-ayak sendromu ile birliktelik göstermiştir. Günümüzde TKI refrakter hastalarda Axitinib, standart ikinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (15).

mTOR Yolağını Kullanan Tedaviler

Bu yolağı kullanan ajanlar Temsirolimus ve Everolimus'tur.

Temsirolimus: Temsirolimus, birinci basamak mBHK tedavisinde kötü prognoz kriterleri taşıyan hastalarda bir faz 3 çalışmada kullanılmıştır (16). Kötü prognoz kriterleri, belirtilen kriterlerden 3 veya fazlasına tedavi öncesinde sahip olunması olarak değerlendirilmiştir:

- o LDH üst sınırdan 1,5 kat ve daha fazla olması
- o Hemoglobin normal değerden düşük olması
- o Düzeltilmiş kalsiyum değerinin 10 mg/dl'den fazla olması
- o Tanıdan itibaren tedaviye kadar geçen sürenin 1 yıldan az olması
- o Karnofsky performans durumunun %60-70 olması
- o Çoklu organ metastazları

Bu çalışmada BHK'nın tüm histolojik tipleri dahil edilmiş ve 3 kola ayrılmış: 1. IFN α , 2. Temsirolimus, 3. Temsirolimus + IFN α . Primer sonlanım noktası OS olarak belirlenmiş. OS; Temsirolimus kolunda 10,9 ay, IFN α kolunda 7,3 ay ve Temsirolimus + IFN α kolunda 8,4 ay olarak bulunmuş. Temsirolimus kolu IFN α kolu

Tablo 1. Metastatik böbrek hücreli kanser tedavisinde güncel tedavi seçimleri

| | 1. Basamak | 2. Basamak | Araştırma safhasındaki ajanlar |
|--------------------------|-------------------------------------|---|---|
| Tirozin Kinaz İnhibitörü | Sunitinib Sorafenib Pazopanib | Axitinib Sorafenib Sunitinib Pazopanib | Cabozantinib (NCT01835158NCT01865747) Dovitinib (NCT01223027) Lenvatinib (NCT01136733) |
| VEGF reseptör antikoru | Bevacizumab + IFN α | Bevacizumab | - |
| mTOR inhibitörü | Temsirolimus | Everolimus Temsirolimus | - |
| İmmünoterapi | HD-IL2 | HD-IL2 | Nivolumab (NCT01472081, NCT02210117) Ipilimumab (NCT00057889, NCT01472081) IMP321 (NCT00351949) IMA901 (NCT01265901) AGS-003 (NCT01582672) WX-G250 (NCT01826877) |

VEGF: Vascular endothelial growth factor, IFN α : Interferon alfa, mTOR: Mamalian target of rapamycin

ile karşılaştırıldığında $p=0,008$ iken, $IFN\alpha$ kolu kombinasyon kolu ile karşılaştırıldığında $p=0,70$ bulunmuş. Kötü prognoz kriterlerine sahip 65 yaş altı hastaların $IFN\alpha$ grubuna göre Temsirolimus'tan daha fazla faydalandığı gösterilmiş. Berrak hücreli histolojili hastalar da Temsirolimus'tan daha fazla fayda görmüşler. Orta dereceli prognostik riski olan ve 65 yaş üstü hastalar $IFN\alpha$ tedavisinden daha fazla faydalanmışlar. Bu çalışmanın sonuçlarına göre Temsirolimus kötü prognostik riske sahip mBHK hastalarında birinci basamakta kategori 1A olarak tavsiye edilmektedir. Önceden Sunitinib kullanmış hastalarda ikinci basamakta Temsirolimus'un Sorafenib ile karşılaştırıldığında PFS ve OS katkısı sağlamadığı gösterilmiştir (17). Bu çalışmalar mBHK tedavi algoritmasında VEGF hedefli tedavi ile mTOR inhibitörlerinin sıralamsının önemli olabileceğini göstermiştir.

Everolimus: Everolimus, VEGF TKI tedavisi sonrasında progresyon gösteren mBHK ikinci basamak tedavisinde çalışılmış potent bir mTOR inhibitörüdür (18). Motzer ve ark. (19) tarafından yapılan çift kör, plasebo kontrollü faz 3 çalışmada berrak hücre histolojisi olan daha önce 1 veya 2 basamak VEGF hedeflenmiş tedavi sonrası progresyon gösteren 410 hasta dahil edilmiş. Hastalar 2:1 oranında iki kola randomize edilmiş. Birinci kolda everolimus + en iyi destekleyici tedavi, ikinci kolda en iyi destekleyici tedavi uygulanmış. Progresyon durumunda Everolimus koluna geçişe izin verilmiş. On üç aylık takipte iki ara analiz yapılmış, ortalama PFS Everolimus kolunda 4 ay, plasebo kolunda 1,9 ay bulunmuş (Hazard ratio=0,30, log-rank $p<0,01$). Everolimus kolunda stomatit, enfeksiyon ve pnömonit gibi advers olaylar daha sık görülmüş. Bu sonuçlar ile Everolimus önceden VEGF TKI tedavisi almış hastalarda ikinci veya üçüncü basamak tedavide önerilmiştir (20).

İmmünoterapi

2005 öncesinde sitokinler ($IFN\alpha$ ve IL2) mBHK tedavisinde tek başına veya kombinasyon olarak kullanılan en etkili tedavi ajanlarıydı. Hastalar tarafından zor tolere edilen bu tedaviler daha az toksik ve daha etkili TKI tedavilerine yerlerini terk etseler de immünoterapinin mBHK üzerindeki etkinliğinin bilinmesi CTLA-4 inhibitörlerinin (Ipilimumab) ve PD-1/PD-L1 inhibitörlerinin (Nivolumab) klinik araştırmalarda kullanılmasının yolunu açmıştır (21,22). Lenfosit aktivasyon gen-3 (LAG-3) gibi başka önemli immünomodülatörleri hedefleyen IMP321 gibi ajanlar (23) ve insan lökosit antijeni (HLA) class 1 ve 2'ye bağlanarak T hücre aktivasyonu sağlayan IMA901 (24) gibi aşılarda çalışılmaktadır.

İnterferon alfa ($IFN\alpha$): Geniş bir retrospektif analize göre tek ajan olarak $IFN\alpha$ 13 aylık medyan OS sağlamıştır (25,26). $IFN\alpha$, seçilmiş hasta gruplarında efektif bir opsiyon ve klinik araştırmalarda karşılaştırılan standart tedavi olarak kullanılmaya devam edilmektedir (25). mBHK birinci basamak tedavisinde Bevacizumab ile kombinasyonu önerilen tedavi planları arasındadır.

Yüksek doz İnterlökin-2 (HD-IL2): 2005 yılı öncesinde HD-IL2 mBHK tedavisinde uzun süreli yanıt elde edilebilen tek tedavi seçeneğiydi. Halen de %5-7 hastada uzun süreli yanıt elde edilebilmektedir. İki yüz elli beş hastanın katıldığı bir çalışmada HD-IL2 ORR %14 ve bunların %5'inde tam yanıt bildirilmiştir (27). HD-IL2 tedavisi sonrasında uzun süreli takip sonucunda %20'ye yakın hastanın 5 yıldan fazla yaşadığı bildirilmiştir

(28). HD-IL2 tedavisinde en büyük güçlük yan etki yönetimi ile ilgilidir. Hipotansiyon, kapiller kaçış sendromu gibi advers etkiler ciddi olabileceğinden hasta seçimi çok önemlidir.

Sonuç olarak; konvansiyonel kemoterpilere yanıt vermeyen, geçmişte IL-2 ve $IFN\alpha$ gibi sınırlı etkinliği olan ve hastalar tarafından tolere edilmesi zor tedaviler ile fayda sağlanabilen mBHK, günümüzde VEGF ve mTOR hedefli tedaviler sayesinde yönetilebilir toksisite profilleri, daha iyi yanıt ve daha uzun sağkalım ile tedavi edilir hale gelmiştir. Malign melanom gibi immünoterapinin çok önemli olduğu bir hastalıkta başarı sağlamış olan "check point" inhibitörleri ile yapılan klinik araştırmalarda umut verici sonuçlar alınmaktadır. Yakın gelecekte hem immünoterapi hem de potansiyel olarak yeni tanımlanacak hedeflere yönelik tedaviler ile 10 yıl öncesinde ikinci basamak tedavi seçeneğinin olmadığı bir hastalıkta daha başarılı sonuçları tartışacağımızı umuyorum.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014;64:9-29.
2. Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. JAMA 2013;310:591-608.
3. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet 2007;370:2103-2111.
4. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:115-124.
5. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2009;27:3584-3590.
6. Motzer RJ, Hudes G, Wilding G, et al. Phase I trial of sunitinib malate plus interferon-alpha for patients with metastatic renal cell carcinoma. Clin Genitourin Cancer 2009;7:28-33.
7. Molina AM, Feldman DR, Voss MH, et al. Phase 1 trial of everolimus plus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. Cancer 2012;118:1868-1876.
8. Feldman DR, Baum MS, Ginsberg MS, et al. Phase I trial of bevacizumab plus escalated doses of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2009;27:1432-1439.
9. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:125-134.
10. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2009;27:1280-1289.
11. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2010;28:1061-1068.
12. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. Eur J Cancer 2013;49:1287-1296.
13. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2013;369:722-731.
14. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of

- axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1931-1939.
15. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1287-1294.
 16. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271-2281.
 17. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;32:760-767.
 18. Molina AM, Ginsberg MS, Motzer RJ. Long-term response with everolimus for metastatic renal cell carcinoma refractory to sunitinib. *Med Oncol* 2011;28:1527-1529.
 19. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449-456.
 20. Calvo E, Escudier B, Motzer RJ, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *Eur J Cancer* 2012;48:333-339.
 21. Yang JC, Hughes M, Kammula U, et al. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. *J Immunother* 2007;30:825-830.
 22. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DE, et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized, dose-ranging phase II trial. *J Clin Oncol* 2014;(Suppl 15):2014-5009.
 23. Brignone C, Escudier B, Grygar C, et al. A phase I pharmacokinetic and biological correlative study of IMP321, a novel MHC class II agonist, in patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2009;15:6225-6231.
 24. Reinhardt C, Zdrojowy R, Szczylik C, et al. Results of a randomized phase II study investigating multi-peptide vaccination with IMA901 in advanced renal cell carcinoma (RCC). in 2010 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2010;(Suppl 15):2010-4529.
 25. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:289-296.
 26. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1655-1659.
 27. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1995;13:688-696.
 28. Fyfe GA, Fisher RI, Rosenberg SA, et al. Long-term response data for 255 patients with metastatic renal cell carcinoma treated with high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1996;14:2410-2411.



Hedefe Yönelik Tedavi Çağında Sitoredüktif Nefrektomi

Cytoreductive Nephrectomy in the Targeted Treatment Era

Dr. Özgür Yayıoğlu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Araştırma ve Uygulama Merkezi, Üroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Özet

Amacımız metastatik renal hücreli karsinom (mRHK) tedavisinde sitoredüktif nefrektominin (SRN) hedefe yönelik tedavi çağında yerini mevcut literatür bilgileri ışığında değerlendirmektir. Güncel retrospektif çalışmalarda hedefe yönelik tedavi çağında SRN oranlarının azalmasına rağmen SRN'nin sağkalımda artış ile ilişkili olduğu görülmektedir. SRN için uygun hasta seçimi amacıyla bazı objektif kriterler ortaya konulmuştur. Devam eden prospektif randomize çalışmaların sonuçları hedefe yönelik tedavi çağında SRN'nin yerinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. Hedefe yönelik tedavi çağında SRN'nin yararını gösteren birinci derece kanıt bulunmamakta ancak mevcut veriler SRN'nin mRHK'nin multidisipliner tedavisi içinde önemli bir yer tutmaya devam ettiğini göstermektedir. Tüm hastaların SRN'den fayda görmemesi nedeniyle tedavinin kişiselleştirilmesi ve uygun hasta seçimi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Karsinom, renal hücreli, nefrektomi, sitoredüksiyon, hedefe yönelik moleküler tedavi

Summary

To evaluate the role of cytoreductive nephrectomy (CRN) in the treatment of metastatic renal cell carcinoma in targeted therapy era in the light of contemporary data reported in the literature. Recent findings reported in retrospective studies indicate that although the CRN rates are lower than before, the procedure is related with improved survival. Several objective criteria have been proposed for proper patient selection. Results of ongoing prospective studies will help to clarify the role of CRN in the targeted therapy era. Level one evidence is lacking for the role of CRN in the targeted treatment era. However, current data show that the procedure has an essential part in the multidisciplinary treatment of metastatic renal cell carcinoma. Individualization of the treatment decisions is important since not all patients benefit from the operation.

Key Words: Carcinoma, renal cell, nephrectomy, cytoreduction, targeted molecular therapy

Giriş

Metastatik böbrek hücreli karsinomda (mRHK) nefrektomi sitoredüktif nefrektomi (SRN) olarak adlandırılmaktadır. SRN'nin uygun hastalarda sistemik tedavinin etkinliğini arttırdığı immünoterapi çağında yapılan çalışmalarla kabul edilmiştir. Son on yıl içinde tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) ve "mammalian target of rapamycin" (mTOR) kinaz inhibitörleri kullanılarak uygulanan hedefe yönelik tedaviler sitokinlere göre önemli regresyon ve sağkalım avantajı sağlanmıştır. Bu dönemde SRN'nin sistemik tedavinin etkinliği üzerine etkisi ile ilgili kanıt düzeyi yüksek çalışmaların olmaması SRN'nin rolü ile ilgili soru işaretleri doğmasına neden olmuştur. Bu yazıda mevcut veriler ışığında mRHK'da SRN'nin güncel rolü incelenecektir.

mRHK hastalarında SRN değişik amaçlarla uygulanabilir. Bunlar arasında sağaltım, metastazlarda regresyon sağlanması, palyasyon ve sistemik tedavinin etkinliğinin artırılması olarak sayılabilir. SRN radikal nefrektomiye (RN) göre morbidite ve mortalitesi daha yüksek bir ameliyattır. Örneğin SRN ile RN retrospektif olarak karşılaştırıldığında erken mortalite, komplikasyon ve trasfüzyon oranları SRN için sırasıyla %2,4,

%26,5 ve %24,3, RN için ise sırasıyla %0,9, %18,9 ve %11,1 olarak belirlenmiş, SRN hastaları için erken mortalite ve komplikasyon riski RN'ye göre sırasıyla 2 kat ve 1,3 kat daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) (1). İleri yaş, komorbidite ve ikincil cerrahi girişimler bu riskleri daha da arttırmaktadır. Bu nedenle ancak sağkalıma faydası olması veya hayat kalitesinde iyileşmeye yol açması durumunda SRN yapılmalıdır. SRN'nin metastatik odaklarda regresyona yol açabildiği uzun zamandır bilinmekle beraber oldukça nadir görülen bir durumdur. SRN sonrası spontan regresyon %1'den düşük sıklıkta görülmekte diğer yandan SRN mortalitesinin %1 ile 5 arasında değişmektedir (2,3). Bu nedenle metastatik odaklarda regresyon sağlanması amacıyla SRN yapmak çok anlamlı görülmemektedir. mRHK'da etkin küratif sistemik tedavinin olmaması nedeniyle tek veya oligo-metastazları olan olgularda SRN ve metastatektomi ile sağaltım sağlanabilme olasılığı önemlidir. Bu tedaviden en çok izole akciğer metastazı olan hastalar fayda görmektedir. Beş yıllık sağkalım oranları izole akciğer metastazı için yaklaşık %40, kemik metastazı için ise yaklaşık %15 olarak bildirilmektedir. Viseral metastazı olan hastalarda ise bu oranlar daha da

düşmektedir (4). Palyatif amaçlı SRN ise özellikle ağrı, hematüri ve hematom gibi bulgu ve semptomları olan hastalarda önemli bir tedavi yöntemi olarak yerini korumaktadır.

SRN'nin en çok üzerinde durulan amacı ise sistemik tedavinin etkinliğin arttırılmasıdır. SRN'nin sistemik tedavinin etkinliğini nasıl arttırdığı tam olarak bilinmemektedir. Muhtemel mekanizmalar arasında lenfosit kapanının ortadan kaldırılması, primer tümöre bağlı immunosüpresyonun azaltılması, toplam tümörlü hücre yükünü azaltması, VEGF ve benzer büyüme faktörlerinde azalma ve SRN sonrası vücutta oluşan azotemi ve asidozun metastatik hücreler üzerine olumsuz etkisi düşünülmektedir (5). SRN kanserli hücre sayısını azaltarak ve ilerde metastazlara yol açacak odağı ortadan kaldırarak da faydalı olabilir. SRN primer tümöre bağlı ağrı, kanama, kitle etkisi gibi komplikasyonların oluşmasını da engelleyerek ve performans statüsü üzerine olumlu etki yapmaktadır.

İmmünoterapi çağında SRN'nin metastatik RHK (mRHK) tedavisindeki yeri 2001 yılında SWOG ve EORTC tarafından yayınlanan iki çalışma ile belirlenmiştir (6,7). SWOG çalışmasında 80 merkezden 241 olgu SRN ve takiben interferon alfa-2b veya sadece interferon alfa-2b kollarına randomize edilmiştir (6). Çalışmaya alınan hastalar bölgesel lenf düğümleri dışında en az bir metastazı olan hastalardır. Hastaların performans durumu 0 veya 1 olarak belirlenmiştir (1: aktivitede azalma). SRN ve interferon grubundaki 120 hastanın 17'sine çeşitli nedenlerle nefrektomi yapılamamıştır. SRN ve interferon grubunda medyan sağkalım 11,1 ay, sadece interferon grubunda ise 8,1 ay (p=0,05) bulunmuştur. EORTC çalışmasına ise 84 hasta aynı tedavi kollarına randomize edilmiştir (7). Performans statüsü 1 olan hastaların oranı SRN uygulanan grupta %52, SRN uygulanmayan grupta ise %60'dır. Medyan sağkalım SRN uygulanan grupta 17 ay, SRN uygulanmayan grupta ise 7 ay (p=0,03) olarak belirlenmiştir. Bu iki çalışmanın ortak analizinde medyan sağkalım SRN ve interferon grubunda 13,6 ay, sadece interferon grubunda ise 7,8 ay olduğu ve SRN yapılan olgularda ölüm riskinde %31 azalma olduğu bildirilmiştir (p=0,002) (8). Bu iki çalışma dikkatle incelendiğinde bazı zayıf yönleri olduğu görülmektedir (9). Merkezlerin yıllık hasta sayılarının çok az olması, EORTC çalışmasında toplam hasta sayısının istatistiksel anlamlılık için yetersiz olması, SRN yapılan grupta performans statüsünün diğer gruba göre daha iyi olması gibi birçok metodolojik soruna rağmen bu iki çalışma sonucu mRHK'da uygun hastalarda SRN standart tedavi haline gelmiştir. Bu çalışmaların yayınlanmasını takip eden yıllarda mRHK tedavisinde SRN oranları giderek artmış hedefe yönelik tedavi ajanlarının kullanıma girmesiyle beraber ise giderek azalmıştır. ABD'de Ulusal Kanser Veritabanı verilerine göre 2000 ile 2005 yılları arasında SRN prevalansının yılda %3 oranında arttığı, 2005 yılından itibaren ise yılda %3 oranında azaldığı bildirilmiştir (10). Bir diğer çalışmada mRHK hastalarında SRN oranının 2005 yılında %31,3 ile en yüksek seviyeye ulaştığı, takip eden yıllarda ise gittikçe azalarak 2010 yılında %14,8'e düştüğü bildirilmiştir (11).

SRN tekniği ile ilgili az sayıda yapılmış retrospektif çalışmalara dayanarak bazı yorumlar yapılabilir. SRN'de lenfadenektominin yeri ile ilgili mevcut veriler klinik lenf nodu metastazı olmayan hastalarda sağkalıma katkısı olmadığı, klinik lenf nodu olan hastalarda ise hem sağkalıma hem de immünoterapiye cevaba olumlu etkisinin olabileceği yönündedir (12). Laparoskopik

SRN'nin seçilmiş olgularda ve tecrübeli merkezlerde uygulanabilir olduğu ve açık SRN'ye göre sağkalım üzerine olumsuz bir etkisi olmadığı bildirilmekle beraber tümör boyutu, çevre dokulara invazyon, bölgesel lenf nodları, vena kavaya uzana trombus varlığı, hastanın genel durumu ve cerrahin tecrübesi, dikkate alınması gereken faktörlerdir (13,14). Sitoredüktif parsiyel nefrektomi (SRPN) sonuçlarını bildiren çalışmaların sonuçları uygun hastalarda SRPN'nin uygulanabilir ve böbrek fonksiyonlarını koruma açısından faydalı bir alternatif olduğu yönündedir (15,16,17).

Berrak hücre dışı tümörler SRN'den sağkalım açısından berrak hücreli tümörler kadar olmasa da fayda görebilmektedir (18,19). Öte yandan SRN yapılan olgularda yaklaşık %15 ile %20 arasında sarkomatoid özellikler saptanmaktadır. Sarkomatoid özelliklere sahip tümörler için prognoz genellikle kötüdür. Shuch ve ark. (20) 1989 ile 2006 yılları arasında SRN yaptıkları 417 hastanın 62'sinde (%14,9) histolojide sarkomatoid özellikler saptamıştır. Medyan sağkalım sarkomatoid özellikler olan ve olmayan grupta sırasıyla 4,6 ay ve 17,7 ay (p<0,001) olarak belirlenmiştir. Sarkomatoid özellikleri olmayan hastaların %61,3'ü SRN sonrası sistemik tedavi alabilirken, bu oran sarkomatoid özellikleri olan hastalar için %41,9 olarak belirlenmiştir (p=0,004). Bu veriler sarkomatoid özellikler taşıyan olguların SRN açısından uygun adaylar olmadığı yönündedir. Ancak sarkomatoid özelliklerin heterojen yapısı nedeniyle SRN öncesi biyopsilerde belirlenmesi her zaman mümkün olmayabilir. Abel ve ark. (21) SRN spesimenlerinde %20,5 oranında sarkomatoid özellikler saptamış ancak bunlardan sadece %11,5'i ameliyat öncesi perkütan biyopsilerde tanınabilmiştir.

SRN için uygun hasta seçimi amacıyla hastaların primer tümör yükü ile metastatik odaklardaki tümör yükü arasındaki oran, metastazların yeri, semptomatik olup olmamaları, hastaların performans statüsü (PS), yaş ve cerrahinin uygulandığı merkezin tecrübesi gibi özellikler araştırılmıştır. Üzerinde durulan bir kavram SRN ile çıkarılan tümör hacminin toplam (primer ve metastazlar) tümör yüküne oranıdır. SRN ile toplam tümör yükünün >%90'ından fazlasının çıkarıldığı hastalar ile %90'nından azının çıkarıldığı hastalarda medyan hastalığa özgü sağkalımın sırasıyla 11,6 ay ile 2,9 ay olarak bildirilmiştir (22). Aynı yönde bulgular SRN sonrası tirozin kinaz inhibitörleri ile sistemik tedavi alan hastalar için de bildirilmiştir (23). PS ve semptomatik metastazların varlığı ile ilgili Shuch ve ark. (24) 1989 ve 2006 yılları arasında SRN uyguladıkları 418 hastanın verilerini retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS hastaların 117'sinde 0, 274'ünde 1 ve 27'sinde 2/3 kategorisindedir. ECOG PS 2/3 olan hastaların sadece %37,5'inde SRN sonrası PS'de iyileşme olmuş, hastaların sadece %57,5'i SRN sonrası sistemik tedavi alabilmiş ve hiçbirinde sistemik tedaviye objektif cevap alınamamıştır. Tüm grupta hastalığa özgü sağkalım 15,6 ay iken bu süre ECOG PS 0, 1 ve 2/3 olgularda sırasıyla 26,7 ay, 13,8 ay ve 6,6 ay olarak belirlenmiştir (p<0,001). ECOG PS 2/3 olgular arasından semptomatik viseral metastazı olanlar için hastalığa özgü sağkalım 2,1 ay iken, semptomatik kemik metastazı olanlarda bu süre 17,7 ay olarak belirlenmiştir (p=0,006). Bu nedenle semptomatik viseral metastazı olan ECOG PS 2/3 olguların palyatif yöntemlerle tedavi edilmesi ve klinik çalışmalara dahil edilmesinin daha uygun olacağı sonucuna varılmıştır. SRN'nin yaş ile ilişkisi incelendiğinde

75 yaş altı ve üstü gruplarda medyan sağkalım açısından fark saptanmasa da (sırasıyla 13,7 ve 16,6 ay) peripoperatif ölüm oranı yine sırasıyla %1,1'e karşılık %21 ($p<0,01$) olarak belirlenmiştir (25). Bir diğer çalışmada perioperatif mortalite 75 yaş ve üzeri hastalarda ve 75 yaş altı hastalarda sırasıyla %4,5 ile %1,9 ($p<0,001$) olarak belirlenmiştir (26). Yetmiş beş yaş ve üzeri hastalarda perioperatif mortalite, kan transfüzyonu ve uzamış (8 gün veya daha fazla) hastanede yatış riski 75 yaş altı hastalara göre sırasıyla 2,2 kat, 1,5 kat ve 1,6 kat yüksek bulunmuştur. SRN sonrası enfeksiyöz, kardiyak, respiratuar, veya vasküler komplikasyonların ölümle sonuçlanma açısından riskli olduğu ve merkezin yatak sayısı ve hasta hacmi yüksek merkezlerde komplikasyonların ölümle sonuçlanma oranlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir (27). Uygun hasta seçimi, SRN sonrası sistemik tedavinin uygun sürede başlatılabilmesi açısından önemlidir. SRN morbiditesine bağlı olarak sistemik tedavinin gecikmesi veya hiç verilememesi önemli bir sorundur. Bir çalışmada SRN uygulanan 65 hastanın %28'inde SRN sonrası sistemik tedaviye 2 ay içinde başlanamadığı, bu duruma hastaların %33'ünde cerrahiye bağlı, %56'sında hastalık progresyonu ve %11'inde her iki nedenle sistemik tedaviye başlanamadığı belirlenmiştir (28). Bu konuda özellikle lokal tümör evresi T4 olan ve sarkomatoid özellikler olan hastaların riskli gruplar olduğu ve bu grup hastalarda tedaviye sistemik tedavi ile başlanarak, tedaviden cevap alınması durumunda SRN açısından değerlendirilmelerinin uygun olabileceğini belirtmiştir. Benzer bir çalışmada SRN uygulanan 141 olgunun %70'inin ameliyattan medyan 2,5 ay sonra sistemik tedavi aldığı, sistemik tedavi alamayan 43 hastanın ise %30'unda hastalık progresyonu, %21'inde izlem kararı verilmesi, %23'ünde hastanın tedaviyi kabul etmemesi, %19'unda perioperatif ölüm ve %7 bilinmeyen nedenler sistemik tedaviyi alamamasında etkili olmuştur (29). Metastatik odak sayısı, metastazlara bağlı semptomların varlığı, tanı anındaki performans statüsü, yüksek tümör derecesi ve sarkomatoid özelliklerin varlığı SRN sonrası ölüm ile ilişkili değişkenler olarak belirlenirken, sistemik tedavi alamama ile istatistiksel anlamlı ilişkisi olan tek değişken ECOG performans statüsü olarak bulunmuştur.

Hangi hastalar için SRN'nin uygun olduğunu belirlemek için oluşturulan bir konsensus panelinde SRN önerilen gruplar düşük cerrahi riski olan, primer tümöre bağlı semptomları olan, metastatik tümör yükü az ve akciğer ve kemikte sınırlı olan, veya metastatik tümör yükü fazla olmasına rağmen cerrahi riski düşük olan ve sistemik tedavi planlanan hastalar olarak sıralanmıştır (30). Yüksek cerrahi riski olan çok yaygın metastazları olup primer tümöre bağlı semptomları olmayan hastalarda ise SRN önerilmemiştir. Son yıllarda bazı yazarlar SRN için uygun hasta seçimi amacıyla bazı objektif kriterlerin ortaya konulmasını amaçlamıştır. Culp ve ark. (31) tarafından yüksek laktat dehidrojenaz düzeyi, düşük albümin düzeyi, tanı anında metastatik lezyonlara bağlı semptomların varlığı, karaciğer metastazi, retroperitoneal lenf nodları, supradiafragmatik lenf nodları ve T3 veya daha ileri tümör evresi genel sağkalımı olumsuz etkileyen 7 preoperatif değişken olarak saptanmış ve bu değişkenlerin 4'üne sahip olan hastaların SRN'den fayda görmeyeceği belirtilmiştir. Yine Culp ve ark. (32) SEER veritabanında hedefe yönelik tedavi çağında SRN yapılan 2478 hastanın verilerini retrospektif olarak incelemiştir. Toplum tabanlı bu çalışmada medyan hastalığa özgü sağkalım 21 ay

olarak belirlenmiş, RHK'ya özgü ölüm riskin arttıran bağımsız faktörler olarak tanı anında 60 yaş ve üstünde olmak, siyahi ırk, T3 ve üzeri lokal evre, Fuhrman derece 3 veya 4, primer tümör boyutunun 7 cm ve üzerinde olması, bölgesel lenf düğümleri, uzak lenf düğümleri ve sarkomatoid histoloji olarak belirlenmiştir. Bu faktörler hasta seçiminde faydalı olabilmekle beraber histopatolojik özelliklerin ameliyat öncesi doğru olarak belirlenebilmesindeki zorluklar ve veritabanında PS ile ilgili bilgi olmaması bu çalışmanın zayıf yönleridir. Heng ve ark. da hedefe yönelik tedavi çağında SRN'den fayda görecektir hastaların belirlenmesi amacıyla "International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database (IMDC)" veritabanında hedefe yönelik tedavi alan 1658 mRHK hastasının verilerini retrospektif olarak değerlendirmişlerdir (33). Hastaların 982'sine SRN uygulanmış, 676'sına ise uygulanmamıştır. Hemogloblin düşüklüğü, kalsiyum yüksekliği, nötrofil sayısında artış, trombositoz, PS ve tanı ile tedavi arasında 1 yıldan kısa zaman olması prognostik faktörler olarak belirlenmiştir. Hastalar bu prognostik faktörler temel alınarak iyi, orta ve kötü prognozlu gruplara ayrılmışlar. Ortalama genel sağkalım SRN yapılan ve yapılmayan olgularda sırasıyla 20,6 ay ve 9,5 ay olarak belirlenmiştir ($p<0,0001$). Bu çalışmada yaşam beklentisi 12 aydan kısa olan ve 4 veya daha fazla kötü prognostik faktörü olan hastaların SRN'den fayda görmediği sonucuna varılmıştır.

Son yıllarda hedefe yönelik tedavi uygulanan mRHK hastalarında SRN ile gittikçe artan sayıda retrospektif araştırma sonuçları yayınlanmaktadır. Kuzey Amerika'da birden fazla merkezde 2004 ile 2008 yılları arasında sunitinib, sorafenib veya bevacizumab ile tedavi edilmiş 314 mRHK verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir (34). Bu hastaların 201'ine SRN uygulanmış, 113'üne ise uygulanmamıştır. Genel olarak SRN yapılan hastaların daha genç, daha iyi performans statüsüne sahip ve daha fazla sayıda metastatik lezyona sahip olduğu görülmüştür. SRN sonrası sistemik tedaviye başlama süresi medyan 5 ay olarak belirlenmiştir. Medyan genel sağkalım SRN yapılan ve yapılmayan olgularda sırasıyla 19,8 ay ve 9,4 ay ($p<0,01$) olarak belirlenmiş. Hastalar Karnofsky PS ≥ 80 ve < 80 olarak alt gruplara ayrıldığında iyi PS olan grupta medyan genel sağkalım SRN yapılan ve yapılmayan olgularda sırasıyla 23,9 ay ile 14,5 ay ($p<0,01$), kötü PS olan grupta ise yine sırasıyla 10,1 ay ile 6 ay ($p=0,08$). Bu çalışmada SRN'nin genel sağkalımda artışla bağımsız ilişkili olduğu ancak kötü risk grubu ve kötü PS olan olgularda yararının sınırlı olduğu görülmüştür. SEER veritabanı retrospektif olarak incelendiğinde SRN yapılan hastaların medyan genel sağkalım sürelerinin hedefe yönelik tedavi çağı öncesinde 13 ay iken hedefe yönelik tedavi çağında 19 aya yükseldiğini, SRN yapılmayan hastalarda ise bu sürelerin 3 ay ve 4 ay olduğunu saptamıştır (35). Avrupa'dan bildirilen çok merkezli retrospektif bir çalışmada sunitinib ile tedavi edilen 186 mRHK hastasının verileri değerlendirilmiştir (36). Hastalardan 36'sında SRN yapılmamıştır. Bu çalışmada SRN bağımsız iyi prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalarda hedefe yönelik tedavi çağında SRN oranlarının azalmasına rağmen SRN'nin sağkalımda artış ile ilişkili olduğu görülmektedir. Ancak retrospektif çalışmalarda rastlantısal olmayan hasta seçiminin sağkalım üzerine etkisi göz ardı edilmemelidir.

Günümüzde mRHK'da SRN ve sistemik tedavinin sıralaması önemli bir tartışma konusudur. Önce SRN uygulanması metastatik lezyonların tedavisini geciktirebilmekte, bazı olgularda cerrahi

morbidite nedeniyle sistemik tedavi verilemeyebilmektedir. Hedefe yönelik tedavi ajanlarının sitokinlerden farklı olarak primer tümörde de boyut küçülmesini sağlayabilmektedir. Bu özellik tanı anında rezeksiyona uygun olmayan tümörün sistemik tedavi ile küçültülerek SRN'ye uygun hale getirilmesini gündeme getirmiştir. Sistemik tedavinin önce verilmesinin diğer avantajları metastatik lezyonların erkenden tedavisinin mümkün olması ve sadece sistemik tedaviye yanıt veren olgulara SRN uygulanmasıyla tedaviye yanıt vermeyecek hastaların gereksiz cerrahi morbiditeden kurtarılması olarak sayılabilir. Sistemik tedavinin önce verilmesinin dezavantajları olarak artmış cerrahi komplikasyonlar, yara iyileşmesi sorunları ve sistemik tedavi sırasında progresyon olan hastaların cerrahi şansını kaybetmeleri sayılabilir. Sistemik tedavi öncesi biyopsi spesimenleri ile sistemik tedavi sonrası SRN spesimenlerinin karşılaştırılabilmesi ise sistemik tedavinin histopatolojik etkilerinin araştırılabilmesine de fırsat vermektedir.

Primer tümörün sistemik tedavi ile küçültülmesi konusunda ilk zamanlar yayınlanan olgu sunumlarındaki etkileyici bulguların, daha sonra yayınlanan çalışmalarla, tüm hastalar için geçerli olmadığı anlaşılmıştır. Bex ve ark. (37) primer tümörü rezektabl olmadığı düşünülen 10 mRHK hastasında sunitinib tedavisi sonucu 6 hastada tümör boyutunun küçüldüğü, ve RECIST kriterlerine göre küçülme oranının medyan %14 olduğunu ve küçülmenin en belirgin olarak 2 ile 4 ay arasında gerçekleştiğini bildirmiştir. Bir başka retrospektif çalışmada medyan tümör boyutu 9,6 cm olan hastalarda tedavi sonrası medyan 62. günde tümör boyutunda değişiklik medyan -%7,1 ve -6,6 mm olarak belirlenmiş ve tümör boyutunda %30 veya daha büyük oranda küçülmenin çok nadir olduğu belirtilmiştir (38). Bu çalışmalar hedefe yönelik tedavi ile primer tümörde küçülme sağlanarak cerrahiye daha uygun hale getirilmesinin kural olmadığını göstermektedir. Hedefe yönelik tedavi gören hastalarda cerrahi teknik ve morbidite ile ilgili kaygılar vardır. Sunitinib tedavisi sonrası fibroz, cerrahi planların kaybolması, anormal damarsal oluşumların ortaya çıkması ve böbrek çevresinde yapışıklıklar gibi sebeplerle cerrahi teknikte güçlüklerle karşılaşılabilmesi bildirilmiştir (39,40). Ayrıca sunitinib sonrası SRN yapılan hastalarda uzamış idrar kaçağı görülebilmektedir (41). Diğer yandan MD Anderson Cancer Center'da SRN öncesi hedefe yönelik tedavi alan 70 hasta ile önce SRN yapılan 103 hasta cerrahi komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında genel komplikasyon ve Clavien sınıflamasına göre 3 ve üzeri derecede komplikasyon görülme oranları arasında anlamlı bir fark saptanmış (sırasıyla $p=0,237$ ve $p=0,625$), ancak SRN öncesi hedefe yönelik tedavi alan hastaların komplikasyonları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,001$) (42). Sistemik tedavi alan hastalarda SRN sırasında artmış komplikasyonların önlenmesi için bevacizumabın cerrahiden 4 hafta, diğer ajanların ise 1 gün önce kesilmesinin yeterli olduğu bildirilmiştir (43). SRN öncesi hedefe yönelik tedavi alan hastalarda gerek primer tümörün gerekse de metastatik odakların tedaviye yanıt vermesi iyi prognostik faktör gibi görülmektedir. Örneğin berrak hücreli mRHK olan ve SRN öncesi sunitinib alan hastalarda primer tümör boyutunda %10'dan daha fazla küçülme olan ve %10'dan az küçülme olan hastalarda 2 yıllık sağkalım olasılığı sırasıyla %78,8 ile %27,3 olarak belirlenmiştir ($p=0,01$) (44). MSKCC kriterlerine göre orta veya kötü risk grubu hastalarda hedefe yönelik tedavi sırasında metastatik odaklarda progresyon görülmesinin kötü sağkalımla ilişkili olduğu bildirilmiştir (45).

Yine aynı çalışmada SRN için sistemik tedaviye ara verildiği dönemde hastaların %36'sında progresyon görüldüğü ve cerrahi sonrası sistemik tedavinin tekrar başlanmasıyla bu hastaların %76'sında hastalıkta stabilizasyon veya gerileme sağlandığı bildirilmiştir. SRN öncesi hedefe yönelik tedaviye hastanın cevabı SRN için hasta seçiminde kullanılabilecek de henüz sistemik tedaviye ara verilerek SRN'nin yapılması için en uygun zamanın ne olduğu konusunda fikir birliği yoktur (46). Hedefe yönelik tedavi çağında SRN'nin faydası ve sistemik tedavi ile sıralamasının nasıl olması gerektiği konuları faz 3 randomize CARMENA ve SURTIME çalışmaları ile araştırılmaktadır. EORTC tarafından yürütülen SURTIME çalışmasında hastalar önce SRN ve daha sonra sunitinib alan kol ile önce sunitinib ve daha sonra SRN yapılan kola randomize edilmektedir. Fransa'da yürütülen CARMENA çalışmasında ise hastalar SRN ve daha sonra sunitinib tedavisi verilen kol ile sadece sunitinib verilen kola randomize edilmektedir (46).

Avrupa Üroloji Derneği RHK kılavuzunda SRN iyi performans statüsü olan, primer tümörü büyük ve metastaz yükü düşük hastalarda önerilmekte, kötü performans statüsü olan veya yüksek risk grubunda olan, küçük primer tümörü ve yüksek metastatik yükü olan ve/veya sarkomatoid tümörü olan hastalarda önerilmemektedir (47). Ayrıca SRN'nin interferon-alfa ile birlikte uygulanmasının iyi PS olan hastalarda sağkalımı iyileştirdiği belirtilmiştir. Az sayıda metastazı olan hastalarda eş zamanlı SRN ve metastatektomi ile sağkalımın iyileştirilebileceği veya sistemik tedavinin geciktirilebileceği belirtilmektedir. Bu konuda varılan sonuç ve yapılan önerilerin kanıt dereceleri düşüktür.

Sonuç olarak; hedefe yönelik tedavi çağında SRN'nin yararını gösteren birinci derece kanıt bulunmamaktadır. Bununla beraber mevcut veriler SRN'nin mRHK'nin multidisipliner tedavisi içinde hedefe yönelik tedavi çağında da önemli bir yer tutmaya devam ettiğini göstermektedir. Ancak tüm hastalar SRN'den fayda görmemektedir. Bu nedenle tedavinin kişiselleştirilmesi ve uygun hasta seçimi önemlidir. Uygun hasta seçimi ile yol gösterici ilgili bazı kriterler öne sürülmüştür. Bunlar arasında PS, cerrahi risk, metastatik yük, metastazların yeri, sayısı ve semptomları, histopatolojide sarkomatoid özellikler olması, hastane ve cerrahin tecrübesi ve hasta tercihi dikkate alınması gerekli etmenler arasında sayılabilir. Öncelikle SRN için uygun olmayan hastaların sistemik tedavi sonrası SRN açısından tekrar değerlendirilebilir. Diğer yandan ülkemizde mRHK sistemik tedavisinde ilk basamağın halen immünoterapi olduğu gerçeği SRN kararı verilirken göz önünde bulundurulmalıdır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, **Çatışması:** Yazar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Abdollah F, Sun M, Thuret R, et al. Mortality and morbidity after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: a population based study. *Ann Surg Oncol* 2011;18:2988-2996.
2. Bukowski RM. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma: the role of interleukin-2. *Cancer* 1997;80:1198-1220.

- Neill MG, Jewett MA. The once and future role of cytoreductive nephrectomy. *Urol Oncol* 2008;26:346-352.
- Bigot P, Lebdaï S, Ravaud A, et al. The role of surgery for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapies. *World J Urol* 2013;31:1383-1388.
- Polcari AJ, Gorbunov A, Milner JE, Flanigan RC. The role of cytoreductive nephrectomy in the era of molecular targeted therapy. *Int J Urol* 2009;16:227-233.
- Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Eng J Med* 2001;345:1655-1659.
- Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:966-970.
- Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171:1071-1076.
- Venner P. Cytoreductive nephrectomy: a treatment of the past. *Can Urol Assoc J* 2010;4:68-69.
- Tsao CK, Small AC, Moshier EL, et al. Trends in the use of cytoreductive nephrectomy in the United States. *Clin Genitourin Cancer* 2012;10:159-163.
- Psutka SP, Kim SP, Gross CP, et al. The impact of targeted therapy on management of metastatic renal cell carcinoma: trends in systemic therapy and cytoreductive nephrectomy utilization. *Urology* 2015;85:442-450.
- Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. *J Urol* 2003;169:2076-2083.
- Rabest JC, Kaouk J, Fergany A, et al. Laparoscopic versus open cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 2005;64:930-934.
- Matin SF, Madsen LT, Wood CG. Laparoscopic cytoreductive nephrectomy: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Urology* 2006;68:528-532.
- Krambeck AE, Leibovich BC, Lohse CM, et al. The role of nephron sparing surgery for metastatic (pM1) renal cell carcinoma. *J Urol* 2006;176:1990-1995.
- Hutterer GC, Patard JJ, Colombel M, et al. Cytoreductive nephron-sparing surgery does not appear to undermine disease-specific survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2007;110:2428-2433.
- Capitano U, Zini L, Perotte P, et al. Cytoreductive partial nephrectomy does not undermine cancer control in metastatic renal cell carcinoma: a population based study. *Urology* 2008;72:1090-1095.
- Kassouf W, Sanchez-Ortiz R, Tamboli P, et al. Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma with nonclear cell histology. *J Urol* 2007;178:1896-1900.
- Aizer AA, Arun Y, McKay RR, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic non-clear-cell renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int* 2014;113:67-74.
- Shuch B, Said J, La Rochelle JC, et al. Cytoreductive nephrectomy for kidney cancer with sarcomatoid histology – is up-front resection indicated and, if not, is it avoidable? *J Urol* 2009;182:2164-2171.
- Abel EJ, Culp SH, Matin SF, et al. Percutaneous biopsy of primary tumor in metastatic renal cell carcinoma to predict high risk pathological features: comparison with nephrectomy assessment. *J Urol* 2010;184:1877-1881.
- Pierorazio PM, McKiernan JM, McCann TR, et al. Outcome after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma is predicted by fractional percentage of tumor volume removed. *BJU Int* 2007;100:755-759.
- Spies PE, Fishman MN. Cytoreductive nephrectomy vs medical therapy as initial treatment: a rational approach to the sequence question in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Control* 2010;17:269-278.
- Shuch B, La Rochelle JC, Wu J, et al. Performance status and cytoreductive nephrectomy redefining management in patients with poor performance. *Cancer* 2008;113:1324-1331.
- Kader AK, Tamboli P, Luongo T, et al. Cytoreductive nephrectomy in the elderly patient: The M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol* 2007;177:855-861.
- Sun M, Abdollah F, Schmitges J, et al. Cytoreductive nephrectomy in the elderly; a population-based cohort from the USA. *BJU Int* 2011;109:1807-1812.
- Trinh QD, Bianchi M, Hansen J, et al. In-hospital mortality and failure to rescue after cytoreductive nephrectomy. *Eur Urol* 2013;63:1107-1114.
- O'Malley RL, Brewer KA, Hayn MH, et al. Impact of cytoreductive nephrectomy on eligibility for systemic treatment and effects on survival: are surgical complications or disease related factors responsible? *Urology* 2011;78:595-600.
- Kutikov A, Uzzo RG, Caraway A, et al. Use of systemic therapy and factors affecting survival for patients undergoing cytoreductive nephrectomy. *BJU Int* 2009;106:218-223.
- Halbert RJ, Figlin RA, Atkins MB, et al. Treatment of patients with metastatic renal cell cancer: a RAND appropriateness panel. *Cancer* 2006;107:2375-2383.
- Culp SH, Tannir NM, Abel EJ, et al. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? *Cancer* 2010;116:3378-3388.
- Culp SH, Karam JA, Wood CG. Population-based analysis of factors associated with survival in patients undergoing cytoreductive nephrectomy in targeted therapy era. *Urol Oncol* 2014;32:561-568.
- Heng DY, Wells JC, Rini BI, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International metastatic renal cell carcinoma database consortium. *Eur Urol* 2014;66:704-710.
- Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol* 2011;185:60-66.
- Conti SL, Thomas IC, Hagedorn JC, et al. Utilization of cytoreductive nephrectomy and patient survival in the targeted therapy era. *IJC* 2014;134:2245-2252.
- Bamias A, Tzannis K, Papatsoris A, et al. Prognostic significance of cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma treated with first-line sunitinib: a European multi-institutional study. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12:373-383.
- Bex A, van der Velt AA, Blank C, et al. Neoadjuvant sunitinib for surgically complex advanced renal cell cancer of doubtful resectability: initial experience with downsizing to reconsider cytoreductive surgery. *World J Urol* 2009;27:533-539.
- Abel EJ, Culp SH, Tannir NM, et al. Primary tumor response to targeted agents in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 2011;185:10-15.
- Shaw GL, Hussain M, Nair R, et al. Performing cytoreductive nephrectomy following targeted sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma: a surgical perspective. *Urol Int* 2012;89:83-88.
- Harshman LC, Yu RC, Allen GI, et al. Surgical outcomes and complications associated with presurgical tyrosine kinase inhibition for advanced renal cell carcinoma (RCC). *Urol Oncol* 2013;31:379-385.
- Stroup SP, Raheem OA, Palazzi KL, et al. Does timing of cytoreductive nephrectomy impact patient survival with metastatic renal cell carcinoma in the tyrosine kinase inhibitor era? A multi-institutional study. *Urology* 2013;81:805-811.
- Chapin BF, Delacroix SE Jr, Culp SH, et al. Safety of presurgical targeted therapy in the setting of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;60:964-971.
- Margulis V, Matin SF, Tannir N, et al. Surgical morbidity associated with administration of targeted molecular therapies before cytoreductive nephrectomy or resection of locally recurrent renal cell carcinoma. *J Urol* 2008;180:94-98.
- Bex A, Blank C, Meinhardt W, et al. A phase II study of presurgical sunitinib in patients with metastatic clear-cell renal carcinoma and the primary tumor in situ. *Urology* 2011;78:832-837.
- Powles T, Blank C, Chowdhury S, et al. The outcome of patients treated with sunitinib prior to planned nephrectomy in metastatic clear renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;60:448-454.
- Krabbe LM, Haddad AQ, Westerman ME, Margulis V. Surgical management of metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapies. *World J Urol* 2014;32:615-622.
- uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/ (26 Haziran 2015).



Parsiyel Nefrektomi Sonrası Renal İskeminin Böbrek Fonksiyonlarına Etkisi

Impact of Renal Ischemia on Renal Failure After Partial Nephrectomy

Dr. Yavuz Selim Süral¹, Dr. Ahmet Çağ Çal²

¹İzmir Ekonomi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Uzun dönem kansere özgü sağkalım sonuçlarının radikal nefrektomi (RN) ile benzer olduğunun saptanmasının ardından, parsiyel nefrektomi (PN) böbreğe sınırlı T1 tümörlerde altın standart cerrahi tedavi seçeneği haline geldi. Girişim sırasında böbrek fonksiyonlarına en az olumsuz etkinin sağlanması için gereken intraoperatif iskemi süresi belirsiz olmakla beraber, iskemi süresini optimize etmek böbrek fonksiyon kaybını önlemede kontrol edilebilir parametrelerden birisidir. Uzun dönem böbrek fonksiyon kaybını en aza indirmek için cerrahi sonrası korunan renal parankim miktarı ve kalitesi de önemlidir. Olabildiğince çok fonksiyonel renal parankimi koruyarak 25 dakikayı geçmeyen sıcak iskemi süresi önerilse de, zaman soğuk iskemiyile daha da uzatılabilir. Bu nedenle iskemi süresini azaltan cerrahi teknik seçimi böbrekte fonksiyon kaybını en aza indirecektir. Literatür eşliğinde PN sonrası renal iskeminin böbrek fonksiyonları üzerine etkisini incelemek derlemenin temel amacıdır.

Anahtar Kelimeler: Böbrek tümörleri, parsiyel nefrektomi, renal iskemi, böbrek fonksiyonu

Summary

Partial nephrectomy (PN) became the current gold standard treatment in renal localized T1 cancer following the demonstration of cancer-specific survival rates to be similar with those of radical nephrectomy (RN). The duration of intra-operative ischemia required to ensure the least negative impact on renal function during intervention is unclear. Optimization of the time of ischemic interval during surgery is one of the manageable parameters in the prevention of renal function loss. There is a strong association between the quality and quantity of renal tissue that is preserved after surgery and long-term renal function. Although available data suggest the benefit of not exceeding 25 minutes for warm ischemia by preservin renal parenchyma as much as possible, cold ischemia safely facilitates longer durations of ischemia. In this review, we aimed to discuss the renal ischemic impact of renal function after PN.

Key Words: Renal cell carcinoma, partial nephrectomy, renal ischemia, renal function

Giriş

Ultrason ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanıma girmesi, gittikçe artan sayıda küçük boyutta, düşük evre ve derecede böbrek tümörü tanısı konulmasını sağladı (1). Bu kitlelerinin %48-66 kadarı insidental olarak saptanan <4 cm böbrek tümörleri oluşturmaktadır.

Uzun dönem kansere özgü sağkalım sonuçlarının radikal nefrektomi (RN) uygulananlarla benzer olması, böbreğe sınırlı küçük T1 tümörlerin parsiyel nefrektomi (PN) ile tedavisini altın standart haline getirdi (2,3). Cerrahi sonrası vücutta daha fazla böbrek dokusu kaldığı için, kronik böbrek yetmezliği ve bu zeminde gelişen kardiyovasküler hastalık riskini azaltması, böylece genel sağkalımı arttırması PN uygulamalarının en önemli yararlarıdır (4,5).

Özellikle büyük ve invaziv tümörlerde vasküler klempleme cerrahın kansız bir alanda çalışarak görüşünü ve tümör rezeksiyonunu kolaylaştırırsa da, arteriyel kan akımının kesilmesi

sağlam böbrek parankiminde iskemik değişikliklere neden olabilir (6). İnsan böbreğinin iskemiye uzun süre dayanabileceği yönündeki görüşlere rağmen, iskemi, korunan sağlıklı böbrek dokusu ile beraber PN sonrası gelişebilecek renal yetmezlikte (RY) en önemli predisposan faktörlerden biridir (7,8).

Derlemenin amacı, PN sırasında uygulanan intraoperatif renal iskeminin böbrek fonksiyonları üzerine etkisini güncel literatür eşliğinde tanımlamaktır.

Renal Fonksiyon Ölçümü ve Renal İskeminin Patolojik Mekanizmaları

Geçmişte PN endikasyonları sadece soliter böbrek, bilateral böbrek tümörü ve bozulmuş böbrek fonksiyonu olguları ile sınırlı iken günümüzde diğer böbreği sorunsuz hastalarda da daha fazla tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir. Evre T1a böbrek tümörlerinde onkolojik etkinlik ve artmış genel sağkalım oranı elde edilmesinin yanı sıra, seçilmiş T1b tümörlerde de

düşük morbidite ile uzun dönem hastalısız sağkalıma ulaşıldı. Renal fonksiyonlar açısından PN, RN'den daha üstündür (9,10). PN uygulanan hastalarda akut RY (%3,6), son dönem RY (%2,5) gelişimi sınırlı düzeydedir (11). Özellikle cerrahi öncesi renal fonksiyon bozukluğu olanlar RY açısından daha çok risk altındadırlar.

Birçok çalışmada renal fonksiyonu değerlendirmek için ucuz, kolay bir yöntem olan serum kreatinin düzeyi (sKr) kullanılsa da, yaş, cinsiyet, kas kitlesi ve sağlam karşı taraf böbreğin varlığından etkilenmesi güvenilir değerlendirme yapılmasını engellemektedir. Cerrahi öncesi ve sonrası dönemde glomerüler filtrasyon hızının (GFR) 24 saatlik idrar toplanarak değerlendirilmesi veya kısa MDRD formülü ile hesaplanması renal fonksiyon hakkında çok daha sağlıklı bilgi verebilmektedir (12,13). Renal sintigrafi (^{99m}Tc-MAG-3) her iki böbreğin fonksiyonlarını ayrı ayrı ve doğru şekilde değerlendiren en güvenilir ölçüm aracıdır, fakat ulaşılabilirliğinin zor ve pahalı olması kullanımını azaltmaktadır (14).

Soliter böbrekte yapılan PN sonrası renal fonksiyon ölçümü, karşı taraf böbrek tarafından maskelenmediği için iskemiyinin etkisini değerlendirmede ideal model olarak ön plana çıkmaktadır. Fakat soliter böbreklerin iskemiye karşı gösterdikleri tolerans normal karşı taraf böbrek varlığına göre daha fazla olabilir (6). Akut iskemiyinin böbrekler üzerinde yarattığı hasar incelendiğinde üç faktör ön plana çıkmaktadır. Bunlar; vasküler düzeyde görülen vazokonstriksiyon ve epitel hücrelerinin tubulleri tıkamasına bağlı obstrüktif etkiyle GFR azalmasının yanı sıra, kan akımının yeniden sağlanmasıyla reaktif oksijen radikalleri, hiperkoagülasyon ve damar konjesyonu sonucu görülen reperfüzyon hasarıdır (15).

Renal İskemiyinin Böbrek Fonksiyonlarına Etkisi

Renal iskemiyinin böbrek fonksiyonları üzerine etkisinin araştırılması 1980'li yıllarda özellikle renal transplantasyon ve genişletilmiş nefrolitomi uygulaması sırasında renal fonksiyon kaybını en aza indirmek için yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Sıcak iskemi sırasında ≥ 30 dakika geçtikten sonra başlayan hücre dejenerasyonu, ≥ 60 dakika sonrası en üst seviyeye ulaşmaktadır (16). Bu verilere uygun olarak normotermik 30 dakika iskemi süresi cerrahlara önerilmeye başlandı. Daha uzun iskemi süresi bekleniyorsa, yüzeyi 15-20 °C dereceye düşürerek 60-70 dakika boyunca güvenle çalışılabileceği kanıtlanırsa da bozulan renal fonksiyonların haftalar hatta aylar içinde düzelebileceği unutulmamalıdır (16,17,18).

İlk yapılan çalışmalarda, damarlar klemplenmeden önce yapılan diüretik (mannitol, furasemid) infüzyonunun intrasellüler ödemi azalttığı, diürezisi artırdığı, revaskülarizasyon hasarını ve reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu azalttığı saptandı (19,20). Ayrıca arterial vazospazmı artırdığı için tekrarlayan damar klemplenmesinden kaçınılması gerektiği gösterildi (21).

Soliter böbrekli 537 hastanın açık PN ile tedavi edildiği seride, sıcak iskemi süresinin >20 dakika ve soğuk iskemi süresinin >35 dakika olması, akut-kronik RY ve geçici diyalize girme ihtiyacını anlamlı düzeyde artırmaktadır (22). Laporoskopik PN uygulanan 362 soliter böbrekli hastanın sKr ve GFR ölçülerek değerlendirildiği çalışmada ise, her bir dakikalık sıcak iskemi süresi uzamasında akut RY (OR=1,05) riskinde artış ve cerrahi sonrası GFR'de azalma saptandı. Bu verilere göre ideal sıcak iskemi süresi üst sınırı 25 dakika olmalıdır (23). Çalışmaya cerrahi

sonrası korunan renal parankim oranı da dahil edildiğinde, sıcak iskemi süresi >25 dakika, cerrahi öncesi GFR ve cerrahi sonrası korunan renal parankim oranı akut RY gelişimi için, cerrahi öncesi GFR ve sonrası korunan renal parankim oranı ise 4. evre kronik RY gelişimi için bağımsız değişkenler olarak belirlendi (24).

Normal işlev gösteren karşı böbrek varlığında PN uygulanan böbreğin fonksiyon kaybını ölçmek zor ve tartışmalıdır. Çoğu zaman etkilenmiş böbrekte GFR %30 oranının altına inmeden sKr düzeyi yükselmediği için, renal fonksiyon kaybını belirlemede renal sintigrafiyle birlikte GFR ölçümü en doğru sonucu verebilir (6).

Her iki böbreği normal fonksiyon gösteren ve PN ya da RN yapılan hastaların, PN'de iskemi süresi <30 dakika, iskemi süresi uzamış PN ve RN yapılanlar olarak üç gruba ayrılarak değerlendirildiği çalışmada, grupların cerrahi sonrası GFR <45 ml/dk 1,73 m² azalması sırasıyla %11, %19 ve %35 olarak belirlendi (25). Benzer şekilde cerrahi öncesi ve sonrası dönemde renal sintigrafi kullanılarak PN sonrası renal fonksiyon kaybını değerlendiren çalışmalarda da uzamış iskemi süresi ($>25-30$ dakika), cerrahi öncesi renal fonksiyon düzeyi ve cerrahi sonrası korunan renal parankim oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (26,27,28).

Laporoskopik PN uygulanan olgularda ise 3. aya kadar azalan renal fonksiyon düzeyi sonrasında stabil kalmaktadır ve uzamış sıcak iskemi süresi, renal fonksiyon kaybını etkileyen en önemli bağımsız öngörücüdür (29).

Parsiyel Nefrektomi Sonrası Renal Fonksiyon Kaybıyla İlişkili Faktörler

Yaş, eşlik eden sağlık sorunları, beden yapısı, geçirilmiş böbrek hastalıkları ve cerrahileri ameliyat öncesi renal fonksiyon düzeyine etki eden faktörlerdir. Özellikle cerrahi öncesi temel renal fonksiyon düzeyinin düşük olması, ameliyat sonrası akut RY gelişimi ve son dönem RY gelişimi açısından yüksek risk anlamı taşır (8,11,24). Bu nedenle, cerrahi öncesi hastanın renal fonksiyon düzeyinin değerlendirilerek operasyonun planlanması önemlidir.

PN sırasında iskemi süresinin mümkün olduğu kadar az tutulması gerektiği konusunda görüş birliği olsa da, ideal süreyi belirlemeye yönelik arayışlar güncelliğini korumaktadır. PN sırasında 20-25 dakika sıcak iskemi süresi akut ve kronik renal fonksiyon kaybını önlemede genel kabul gören eşik değerlerdir (11,22,23,27,28,30).

Soğuk iskemi uygulaması özellikle uzamış operasyon süresi beklentisi varsa daha çok tercih edilmektedir. Fakat uzamış soğuk iskemi sürelerinde de nefronların zarar görme olasılığı giderek artmaktadır (8,31). Kabul edilebilir soğuk iskemi süresinin 35-45 dakika arasında olması akut RY riskini ciddi derecede azaltabilir (6). Robotik ve laparoskopik PN sırasında renal arter ve üreter aracılığıyla soğuk perfüzyon uygulamaları yapılsa da rutin klinik kullanımı kısıtlıdır.

Sıcak ve soğuk iskemi süresi kadar uzun dönem cerrahi sonrası renal yetmezliği etkileyen diğer faktörlerin başında, geride korunan renal parankim oranı gelmektedir. Fakat özellikle uzamış iskemi süresi soliter böbrekli hastalarda, akut RY gelişimi ve geçici diyaliz ihtiyacı açısından en güçlü öngörücüdür (6).

PN sonrası korunan renal parankim oranı, böbrek fonksiyon kaybını öngörmeye önemli diğer bir bağımsız belirleyicidir. Korunmuş renal parankim miktarını saptamada cerrahi öncesi-

sonrası BT görüntülerinin karşılaştırılması ve özellikle cerrahin intraoperatif görsel ölçümü en sağlıklı bilgiyi vermektedir (8,31,32,33). Beklendiği gibi uzamış iskemi süresi ile rezeke edilen tümörün büyüklüğü arasında pozitif, korunan renal parankim volümü açısından ise negatif bir ilişki bulunmaktadır (8). Özellikle büyük, kompleks ve renal sinüs tutulumu olan tümörlerde cerrahi sonrasında korunan renal parankim oranı yetersiz olmaktadır. PN sırasında korunan renal parankim oranında %5 düzeyinde artışın, 4. evre kronik RY gelişiminde %17 oranında risk azalmasına sebep olduğu bilinmektedir (24). Bu nedenle cerraha düşen en önemli sorumluluk ise cerrahi sınır negatif olacak şekilde, tümörün titizlikle en az miktarda sağlam parankim ile çıkartılmasıdır (6). Operasyon sırasında intraoperatif ultrasonografi kullanımı ve renografi gibi teknikler ile optimum korunan renal parankim oranı artırılabilir (34,35). Hangi yöntemle PN yapılacağı da önemlidir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, laparoskopi sırasında uygulanan pnomoperitonyumun böbrekleri reperfüzyon ve iskemik hasarından koruyacağı saptandı (36). Ancak klinik deneyimler bu verileri desteklemekten uzaktır. Laporoskopik ve açık PN tekniklerinin karşılaştırıldığı çok merkezli çalışmada, sıcak iskemi süreleri LPN aleyhinde (30,7 dakika ve 20,1 dakika) olarak belirlendi (37). Uzamış iskemi süresinin de cerrahi sonrası azalmış GFR ve artmış geçici diyalize girme gereksinimiyle ilişkisi akıldan çıkarılmamalıdır (38). PN sırasında böbrekte oluşabilecek hasarın karşılaştırıldığı çalışmalarda laporoskopik ve robotik PN arasında klinik anlamlı farklar bulunamasa da, robotik PN öğrenme eğrisinin ve iskemi süresinin daha kısa olmasının, korunan renal parankim oranını artıracığı varsayılmaktadır (39,40,41). Sonuç olarak; PN sonrası renal fonksiyon kaybını etkileyen en önemli bağımsız faktörler cerrahi öncesi renal fonksiyon düzeyi ve sonrasında korunan renal parankim oranıdır. Sıcak iskemi süresi operasyon sonrası fonksiyonel renal parankim oranıyla bağlantılıdır ve böbrek fonksiyon kaybını önlemede değiştirilebilir parametrelerden birisidir. Özellikle sıcak iskemi süresinde 25 dakika kritik eşik değer olarak alınmalı, seçilmiş olgularda ve komplike yerleşimli büyük tümörlerde soğuk iskemi böbrek fonksiyon kaybını en aza indirmek için tercih edilmelidir. Uygulanacak cerrahi teknik, en kısa iskemi süresini sağlayan ve korunan renal parankim miktarını en fazla artıran yöntem olmalıdır.

Konsept: Yavuz Selim Süral, Ahmet Çağ Çal, **Dizayn:** Yavuz Selim Süral, Ahmet Çağ Çal, **Veri Toplama veya İşleme:** Yavuz Selim Süral, Ahmet Çağ Çal, **Analiz veya Yorumlama:** Yavuz Selim Süral, Ahmet Çağ Çal, **Literatür Arama:** Yavuz Selim Süral, Ahmet Çağ Çal, **Yazan:** Yavuz Selim Süral, Ahmet Çağ Çal, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir. **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir. **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. Scand J Surg 2004;93:88-96.
2. Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, et al. The natural history of incidentally detected small renal masses. Cancer 2004;100:738-745.

3. Campbell SC, Novick AC, Beldegrun A, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. J Urol 2009;182:1271-1279.
4. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004;351:1296-1305.
5. Weight CG, Larson BT, Fergany AF, et al. Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. J Urol 2010;183:1317-1323.
6. Volpe A, Blute ML, Ficarra V, et al. Renal ischemia and function after partial nephrectomy: A collaborative review of the literature. Eur Urol 2015;68:61-74.
7. Parekh DJ, Weinberg JM, Ercole B, et al. Tolerance of the human kidney to isolated controlled ischemia. J Am Soc Nephrol 2013;24:506-517.
8. Lane BR, Russo P, Uzzo RG, et al. Comparison of cold and warm ischemia during partial nephrectomy in 660 solitary kidneys reveals predominant role of nonmodifiable factors in determining ultimate renal function. J Urol 2011;185:421-427.
9. Huang WC, Levey AS, Serio AM, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. Lancet Oncol 2006;7:735-740.
10. Scosyrev E, Messing EM, Sylvester R, et al. Renal function after nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results from EORTC randomized trial 30904. Eur Urol 2014;65:372-377.
11. Lane BR, Babineau DC, Poggio ED, et al. Factors predicting renal functional outcome after partial nephrectomy. J Urol 2008;180:2363-2369.
12. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group. Ann Intern Med 1999;130:461-470.
13. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, et al. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:1003-1009.
14. Rehling M, Nielsen BV, Pedersen EB, et al. Renal and extrarenal clearance of 99mTc-MAG3: a comparison with 125I-OIH and 51Cr-EDTA in patients representing all levels of glomerular filtration rate. Eur J Nucl Med 1995;22:1379-1384.
15. Secin FP. Importance and limits of ischemia in renal partial surgery: experimental and clinical research. Adv Urol 2008;102:461.
16. Novick AC. Renal hypothermia: in vivo and ex vivo. Urol Clin North Am 1983;10:637-644.
17. Becker F, Van Poppel, Hakenberg W. Assessing the Impact of Ischaemia Time During Partial Nephrectomy. Eur Urol 2009;56:625-635.
18. Marberger M. Renal ischaemia: not a problem in laparoscopic partial nephrectomy? BJU Int 2007;99:3-4.
19. Harvey RB. Vascular resistance changes produced by hyperosmotic solutions. Am J Physiol 1960;199:31-34.
20. Ludens JH, Hook JB, Brody MJ, Williamson HE. Enhancement of renal blood flow by furosemide. J Pharmacol Exp Ther 1968;163:456-460.
21. Wilson DH, Barton BB, Parry WL, Hinshaw LB. Effects of intermittent versus continuous renal arterial occlusion on hemodynamics and function of the kidney. Invest Urol 1971;8:507-515.
22. Thompson RH, Frank I, Lohse CM, et al. The impact of ischemia time during open nephron sparing surgery on solitary kidneys: a multi institutional study. J Urol 2007;177:471-476.
23. Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, et al. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. Eur Urol 2010;58:340-345.
24. Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, et al. Renal function after partial nephrectomy: effect of warm ischemia relative to quantity and quality of preserved kidney. Urology 2012;79:356-360.
25. Lane BR, Fergany AF, Weight CJ, Campbell SC. Renal functional outcomes after partial nephrectomy with extended ischemic intervals are better than after radical nephrectomy. J Urol 2010;184:1286-1290.

26. Pouliot F, Pantuck A, Imbeault A, et al. Multivariate analysis of the factors involved in loss of renal differential function after laparoscopic partial nephrectomy: a role for warm ischemia time. *Can Urol Assoc J* 2011;5:89-95.
27. Porpiglia F, Fiori C, Bertolo R, et al. The effects of warm ischaemia time on renal function after laparoscopic partial nephrectomy in patients with normal contralateral kidney. *World J Urol* 2012;30:257-263.
28. Funahashi Y, Hattori R, Yamamoto T, et al. Ischemic renal damage after nephron-sparing surgery in patients with normal contralateral kidney. *Eur Urol* 2009;55:209-215.
29. Porpiglia F, Fiori C, Bertolo R, et al. Long-term functional evaluation of the treated kidney in a prospective series of patients who underwent laparoscopic partial nephrectomy for small renal tumors. *Eur Urol* 2012;62:130-135.
30. Patel AR, Eggener SE. Warm ischemia less than 30 minutes is not necessarily safe during partial nephrectomy: every minute matters. *Urol Oncol* 2011;29:826-828.
31. Mir MC, Campbell RA, Sharma N, et al. Parenchymal volume preservation and ischemia during partial nephrectomy: functional and volumetric analysis. *Urology* 2013;82:263-268.
32. Chan AA, Wood CG, Caicedo J, et al. Predictors of unilateral renal function after open and laparoscopic partial nephrectomy. *Urology* 2010;75:295-302.
33. Song C, Bang JK, Park HK, Ahn H. Factors influencing renal function reduction after partial nephrectomy. *J Urol* 2009;181:48-53.
34. Kaczmarek BF, Sukumar S, Petros F, et al. Robotic ultrasound probe for tumor identification in robotic partial nephrectomy: initial series and outcomes. *Int J Urol* 2013;20:172-176.
35. Bjurlin MA, Gan M, McClintock TR, et al. Near-infrared fluorescence imaging: emerging applications in robotic upper urinary tract surgery. *Eur Urol* 2014;65:793-801.
36. Toosy N, McMorris EL, Grace PA, Mathie RT. Ischaemic preconditioning protects the rat kidney from reperfusion injury. *BJU Int* 1999;84:489-494.
37. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007;178:41-46.
38. Lane BR, Novick AC, Babineau D, et al. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney. *J Urol* 2008;179:847-851.
39. Zhang X, Shen Z, Zhong S, et al. Comparison of peri-operative outcomes of robot-assisted vs laparoscopic partial nephrectomy: a meta-analysis. *BJU Int* 2013;112:1133-1142.
40. Aboumarzouk OM, Stein RJ, Eyraud R, et al. Robotic versus laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2012;62:1023-1033.
41. Mottrie A, De Naeyer G, Schatteman P, et al. Impact of the learning curve on perioperative outcomes in patients who underwent robotic partial nephrectomy for parenchymal renal tumours. *Eur Urol* 2010;58:127-132.



Üst Üriner Sistem Tümörlerine Yaklaşım: Radikal Nefroüretrektomi ve Nefron Koruyucu Endoskopik Tedavilerin Karşılaştırmalı Onkolojik Etkinlikleri

Management of Upper Urinary Tract Tumors: Comparative Oncological Evaluation of Radical Nephroureterectomy and Nephron Sparing Endoscopic Treatments

Dr. Ali Tekin, Dr. Alpaslan Yüksel

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

Özet

Üst üriner sistem tümörleri (ÜÜST) üroepitelyumun seyrek görülmekle birlikte nüks ve progresyon riski yüksek öldürücü kanserleridir. Mesaneden kaf eksizyonu ile birlikte radikal nefroüretrektomi (RNÜ) uygulaması altın standart tedavi olarak kabul edilmesine rağmen, son 10 yılda endoskopik cerrahide sağlanan gelişmelerin de katkısıyla nefron koruyucu endoskopik uygulamalara ilgi giderek artmıştır. Endoskopik tedavi uygulamaları soliter böbrek, renal yetmezlik ve komorbidite varlığı gibi mutlak endikasyonlara sahip hastalar dışında tecrübenin artmasıyla birlikte elektif endikasyonlara sahip düşük risk grubuna giren diğer hastalarda da uygulanabilmektedir. Ancak, az görülen bu tümörlere endoskopik nefron koruyucu yaklaşımların etkinliğine ilişkin literatür bilgisi randomize olmayan, geriye dönük ve kısıtlı hasta gruplarıyla yapılmış az sayıda çalışmaya dayanmaktadır. Bugün itibarıyla, ÜÜST'ye endoskopik yaklaşımların onkolojik başarı bakımından nefroüretrektomi ile karşılaştırılabilecek yeterli kanıtı dayalı bilgi henüz yeterli değildir. Bu derlemede, ÜÜST tedavisinde nefron koruyucu endoskopik uygulamalar ile RNU uygulamalarının rekürens, genel ve hastalığa özgü sonuçları açısından güncel literatür bilgileri gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Üst üriner sistem tümörleri, radikal nefrektomi, endoskopik girişim, meta-analiz

Summary

Upper tract urethelial carcinomas (UTUC) are fatal uroepithelial cancers which are rare but have high risks of recurrence and progression. Despite radical nephroureterectomy with bladder cuff excision has been accepted as the gold standard treatment, over the last 10 years there has been a growing interest in nephron sparing endoscopic procedures owing to recent advances in endourology. Beside patients with imperative indications such as solitary kidney, renal failure and comorbidities, endoscopic management has been extended to selected low risk patients with elective indications. However because of the rarity of these tumors there are only few retrospective, non-randomized studies with small patient groups in the literature which are insufficient to prove the oncological efficacy of endoscopic management of UTUCs. Herein we aimed to review the available literature data comparing nephron sparing procedures with radical nephroureterectomy regarding outcomes such as recurrence, overall and cancer specific survival.

Key Words: Upper tract urethelial carcinomas, radical nephrectomy, endoscopic procedures, meta-analysis

Giriş

Üst üriner sistem tümörleri (ÜÜST) 2/100,000 insidansa sahip oldukça nadir görülen kanserlerden biridir (1). ÜÜST üretelyal kanserlerin %5'inden azını oluşturmasına rağmen %90'lara varan rekürens oranları ve ortalama %30-60 arasında 5 yıllık sağ kalım şansı ile önemli bir kanser grubudur (2,3,4,5,6,7,8,9,10,11). ÜÜST'nin büyük çoğunluğu (%75) böbrek toplayıcı sisteminden gelişir. Sadece %25'i üreter kaynaklıdır (12,13). Hastaların %10-15'inde ÜÜST insidental olarak radyolojik incelemelerde saptanır. Tümör şüphesi olan olgularda üreteroskopik girişim ve biyopsi tanı açısından en güvenilir yol kabul edilir (14,15).

Preoperatif evrelemede klinisyen radyolojik görüntüleri, endoskopik bulguları ve biyopsiyle alınan patoloji sonucunu birlikte değerlendirip karar verir. Radikal nefroüretrektomi (RNÜ) ile birlikte mesane kaf eksizyonu tümör kontrolü açısından etkin bir tedavi olmasına rağmen böbrek kaybı ve beraberinde getirdiği morbidite olumsuz taraflarıdır. Genellikle tanı amacıyla kullanılan üreterorenoskopi ve perkütan nefroskopi gibi işlemler, artık bir süredir tedavi amacıyla da kullanılmaya başlanmış ve birçok ürolog tarafından nefron koruyucu yaklaşım olarak tercih edilmeye başlanmıştır (16).

Endüroloji ile ilgili teknolojik gelişmeler, ÜÜST tedavisinde tek böbrek, bilateral ÜÜST ve böbrek yetmezliği gibi zorunlu

endikasyonların yanında diğer böbreği normal olan uygun seçilmiş olgularda da endoskopik girişimleri alternatif haline getirmiştir. Nadir olmayarak ÜÜST'de prognozu daha iyi olan düşük malign potansiyelli papiller üreteral neoplazmların görülme olasılığı, nefron koruyucu cerrahinin önemini daha da artırmıştır (17). Avrupa Üroloji Derneği'nin (EAU) 2015 kılavuzlarında ÜÜST son yıllarda yapılan çalışmaların sonuçlarına dayanarak risk durumlarına göre yüksek ve düşük riskli kategorilere ayrılmış ve zorunlu endikasyonlar yanında, böbreği normal olan düşük risk grubuna giren hastalarda da nefron koruyucu tedavinin uygulanabileceği belirtilmiştir (Tablo 1). 2013 EAU kılavuzlarında RNU ve kaf eksizyonunun tüm ÜÜST tedavisinde altın standart tedavi olarak gösterilmişken 2015 EAU kılavuzunda sadece yüksek riskli tümörlerde altın standart olduğu belirtilmiştir (18).

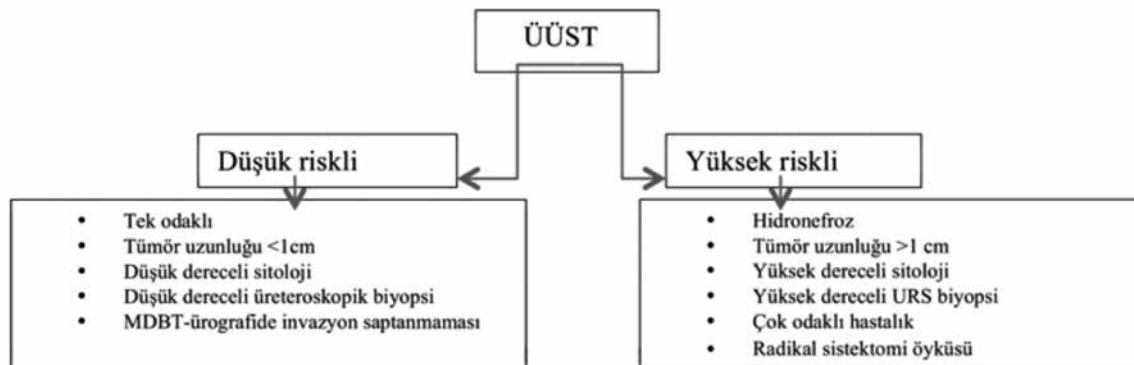
Endoskopik girişimler elektro-diyatermi veya lazerin kullanıldığı üreterorenoskopik ablasyon (özellikle fleksible üreteroskopi tercih edilmeli) ve perkütan nefroskopik rezeksiyondur. Bu nefron koruyucu endoskopik prosedürler (NKEP) bazı araştırmacılar tarafından etkin, daha az morbid ve ucuz yöntemler olarak sunulsa da onkolojik etkinlik açısından başarıları henüz net olarak ortaya koyulamamıştır. Bunun da sebebi ÜÜST'nin oldukça nadir görülmesi ve bununla ilgili literatürde yer alan çalışmaların geriye dönük ve kısıtlı sayıda hasta ile yapılmış olmalarıdır (16,19,20,21,22,23,24,25). Yakın takip edilen hastalarda rekürens oranları oldukça değişken olup %6-88 gibi geniş bire aralıkta rapor edilmiştir.

Literatürde endoskopik nefron koruyucu cerrahi ve RNU'yu karşılaştıran randomize ileriye dönük bir çalışma yoktur. Majör cerrahi risklerinden kaçınma ve renal fonksiyonları daha iyi koruma olanağı gibi avantajlar nedeniyle endoskopik nefron koruyucu girişimler son yıllarda popüler hale gelmiştir (26,27,28). Literatür verileri genellikle kısıtlı hasta gruplarıyla yapılmış az sayıda retrospektif çalışmalar mevcut olup bu çalışmaların verileri Tablo 2 ve Tablo 3'de özetlenmiştir. Literatürde RNU ile NKEP'i kıyaslayan az sayıda çalışmanın geriye dönük ve kısıtlı hasta sayısı ile yapılmış olması bu çalışmalardan elde edilen sonuçların kanıt derecesini ancak 3 seviyesine çıkarabilmektedir (16,19,21,22,23,24,25).

En güncel meta-analizlerden birinde Yakoubi ve ark. (28) ÜÜST tedavisinde RNU ile NKEP'i kıyaslayıcı özelliği bulunan, onkolojik etkinlik ve yaşam süresi açısından veri sunan literatürdeki sekiz çalışmanın sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Bu çalışmaların tümü randomize olmayan geriye dönük çalışmalar olup ÜÜST tanısı almış 1002 hastanın uygulanan tedavi yöntemine göre (RNU ve NKEP) iki gruba ayrılarak özellikle kansere özgü sağkalım ve genel sağkalım açısından değerlendirilerek elde edilmiştir (16,19,21,22,23,24,25). Kümülatif analiz sonuçlarına göre RNU ve NKEP uygulanan hastalarda genel sağkalım (GS) ve hastalığa özgü sağkalım (HÖS) açısından belirgin istatistiksel farklılık bulunamamıştır. Ancak bu analizde gruplar arasındaki yüksek heterojenitenin varlığı göz ardı edilmemelidir. Özellikle düşük hasta sayısı olan gruplarda dizayn farklılıkları, hasta özelliklerinin farklılığı ve takip süresindeki belirgin farklılık (18-58 ay) bu heterojenitenin artmasına sebep olmuştur. Buna ek olarak RNU uygulanmış grupta patolojik olarak invaziv tümör ($\geq pT2$) tanısı almış hasta sayısının çok yüksek olması (%47'ye karşı %18) seçim yanlılığına (bias) sebep olmuştur.

Tedavi sonrası nüks tanımlaması yapılan çalışmalarda oldukça değişkendir. Kimi yazarlar nüksü lokal, üst sistemde, retroperitonda, mesanede veya uzak metastaz şeklinde ayırmışken (21,22,23,24,25) bazı çalışmalarda ise lokalizasyon ayırımı yapılmamıştır. Yaokubi ve ark. (28) yüksek bias riski olması nedeniyle meta-analiz yaptıkları çalışmaları kendi içlerinde de karşılaştırmışlardır. Buna göre, lokal ve mesane nüksünün belirtildiği 6 çalışmanın verilerine bakıldığında lokal nüks oranı endoskopik NKEP grubunda RNU grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (%6-71'e karşılık %1-18). Çalışmalardan elde edilen bu oranların bir hayli değişken olduğu aşikardır. Gruplar mesane nüksü açısından kıyaslandığında oranların daha homojen ve uygulanan cerrahi prosedürden bağımsız olduğu ortaya çıkmaktadır. NKEP uygulanan grupta mesane nüksü %14-42, RNU uygulanan grupta ise %11-36 arasındadır. Endoskopik tedavinin başarısızlığı durumunda geciktirilmiş RNU uygulamasının GS ve HÖS açısından değerlendirildiğinde, erken RNU uygulamasından istatistiksel olarak farklı değildir (29). NKEP uygulanmış hastaların nüks ve progresyon oranlarının yüksekliği sebebiyle yakın takip edilmeleri gerekmektedir.

Tablo 1. Avrupa Üroloji Derneği 2015 kılavuzlarında önerilen üst üriner sistem tümörlerinde risk sınıflaması



ÜÜST: Üst üriner sistem tümörleri, MDBT: Multi dedektör bilgisayarlı tomografi, ÜRS: Üreterorenoskop

Tablo 2. Yakın zamanda üst üriner sistem tümörlerinde nefron koruyucu cerrahi prosedür sonuçları

| Çalışmalar | Yıl | Hasta sayısı | Böbrek koruyucu cerrahi | 5 yıllık genel sağkalım | 5 yıllık kansere özgü sağkalım | 5 yıllık renal fonksiyonların korunması | 5 yıllık nükssüz sağkalım |
|------------------------|------|--------------|---------------------------|------------------------------------|--------------------------------|---|--------------------------------|
| Simhan ve ark. (31) | 2014 | 320 | ÜRS | RNU uygulanan hastalardan daha iyi | RNU hastaları ile aynı | - | - |
| Cuttres ve ark. (30) | 2012 | 59 | ÜRS | %64 | %86 | %83 | - |
| Grasso ve ark. (23) | 2012 | 66 | ÜRS | - | %87 | - | - |
| Fajkovic ve ark. (24) | 2012 | 20 | ÜRS | %45 | %67 | %100 | Üst sistem: %25 Mesane: %15 |
| Raymundo ve ark. (22) | 2011 | 21 | ÜRS veya perkütan cerrahi | - | - | - | - |
| Gadzinski ve ark. (21) | 2010 | 34 | ÜRS | %75 | 100% | %61 | %19 |

ÜRS: Üreterorenoskopi, RNU: Radikal nefroüretrektomi

Tablo 3. Üst üriner sistem tümörlerinde radikal nefroüretrektomi uygulanmış çalışmaların sonuçları

| Çalışmalar | Yıl | Hasta sayısı | 5 yıllık genel sağkalım | 5 yıllık kansere özgü sağkalım | 5 yıllık nükssüz sağkalım |
|-----------------------|------|--------------|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Cuttres ve ark. (25) | 2012 | 70 | %75 | %92 | |
| Lucas ve ark. (20) | 2008 | 77 | %72 | %83 | Mesane: %10 |
| Fajkovic ve ark. (24) | 2012 | 178 | %76 | %91 | Üst sistem: %1 Mesane: %36 |
| Raymundo ve ark. (22) | 2011 | 99 | - | - | Üst sistem: %13 Mesane: %16 |
| Roupret ve ark. (16) | 2006 | 54 | - | - | Mesane: %15 |

Cuttres ve ark. (30) hasta sayısı ve özellikleri yanında kıyaslanabilirlik açısından birbiriyle uyumlu literatürdeki beş çalışmayı irdelemiştir. Nefron koruyucu endoskopik uygulamaların RNU ile kıyaslandığı beş çalışmada hasta grupları 21 ile 49 arasında değişen küçük serilerden oluşmakta ve takip süreleri ortalama 18-58 ay arasındadır. Bu çalışmalarda en önemli handikap endoskopik tedavi için daha küçük boyutlu (<2 cm), tek odaklı, düşük dereceli ve evreli tümörlerin seçilmiş olmasıdır. RNU uygulanmış grupta invaziv üretelyal kanserli hasta (\geq pT2) sayısının fazlalığı (%26-67 ye karşı %10-24) onkolojik etkinlik açısından dikkate alınması gereken bir durum olarak ortaya çıkmıştır (16,20,21,22). Bunun yanında, endoskopik tedavinin nüks veya progresyon nedeniyle yetersiz kaldığı %43'e varan oranlarda gecikmiş RNU yapılmak zorunda kalındığı bildirilmiştir (16,20,21,22). Düşük dereceli (grade 1) ÜÜST hastalarında beş yıllık HÖS oranlarına bakıldığında oranların her iki grupta birbirine yakın (%80-100 karşı %84-89) olmakla birlikte yüksek dereceli tümörlerde bu oran RNU lehinedir.

Toplum bazlı (SEER-Surveillance, Epidemiology and End Results) bir çalışmada Simhan ve ark. (31) ÜÜST tanısı almış 1277 hastayı tedavi şekillerine göre nefron koruyucu girişim ve RNU gruplarına ayırıp karşılaştırmışlardır. Diğer sebeplere bağlı ölüm

oranı RNU grubunda anlamlı olarak düşük bulunurken HÖS oranı açısından bir farklılık gösterilememiştir. Yazarlar bunun sebebi olarak NKEP uygulanmış grupta hastaların daha yaşlı olmasını ve buna bağlı komorbidite sebepli ölümlerin daha fazla görülmesini öne sürmüşlerdir.

Sonuç olarak; endoskopik tedavi uygulamaları soliter böbrek, renal yetmezlik ve komorbidite varlığı gibi mutlak endikasyonlara sahip hastalar dışında tecrübenin artmasıyla birlikte elektif endikasyonlara sahip seçilmiş hastalara kadar uzanmıştır. Endoskopik ablasyon düşük dereceli veya evreli hastalarda uygulanabilir bir alternatif olarak kabul edilmektedir. Ancak, beş yılda %30 civarında kanser progresyon veya rekürrens riskinin varlığı bilinmeli, yakın ve katı bir endoskopik takip protokolünün de gerekliliği baştan kabul edilmelidir (28). ÜÜST'lerinde erken dönemde yüksek nüks ve progresyon riski olması nedeniyle, tümör derecesi, sayısı, büyüklüğü ve lokalizasyonu gibi prognostik parametrelerin dikkatlice değerlendirilerek nefron koruyucu cerrahiye uygun hastanın belirlenmesi gerekmektedir. Bu tümörlerin nadir görülmesi nedeniyle literatürdeki randomize olmayan, geriye dönük ve kısıtlı hasta gruplarıyla yapılmış az sayıdaki mevcut çalışma, endoskopik uygulamaların ÜÜST tedavisinde onkolojik üstünlüğünü kanıtlamada henüz yeterli değildir.

Konsept: Ali Tekin, **Dizayn:** Ali Tekin, **Veri Toplama veya İşleme:** Alpaslan Yüksel, **Analiz veya Yorumlama:** Ali Tekin, **Literatür Arama:** Alpaslan Yüksel, **Yazan:** Ali Tekin, Alpaslan Yüksel, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Raman JD, Messer J, Sielatycki JA, Hollenbeak CS. Incidence and survival of patients with carcinoma of the ureter and renal pelvis in the USA, 1973-2005. *BJU Int* 2011;107:1059-1064.
2. Chen GL, Bagley DH. Ureteroscopic management of upper tract transitional cell carcinoma in patients with normal contralateral kidneys. *J Urol* 2000;164:1173-1176.
3. Daneshmand S, Quek ML, Huffman JL. Endoscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: long-term experience. *Cancer* 2003;98:55-60.
4. Keeley FX Jr, Bibbo M, Bagley DH. Ureteroscopic treatment and surveillance of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 1997;157:1560-1565.
5. Murphy DM, Zincke H, Furlow WL. Primary grade 1 transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *J Urol* 1980;123:629-631.
6. Lee BR, Jabbour ME, Marshall FF, et al. 13-year survival comparison of percutaneous and open nephroureterectomy approaches for management of transitional cell carcinoma of renal collecting system: equivalent outcomes. *J Endourol* 1999;13:289-294.
7. Rastinehad AR, Ost MC, Vanderbrink BA, et al. A 20-year experience with percutaneous resection of upper tract transitional carcinoma: is there an oncologic benefit with adjuvant bacillus calmette guérin therapy? *Urology* 2009;73:27-31.
8. Clark PE, Strem SB, Geisinger MA. 13-year experience with percutaneous management of upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 1999;161:772-775.
9. Vasavada SP, Strem SB, Novick AC. Definitive tumor resection and percutaneous bacille calmette-guérin for management of renal pelvic transitional cell carcinoma in solitary kidneys. *Urology* 1995;45:381-386.
10. Jabbour ME, Smith DA. Primary percutaneous approach to upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2000;27:739-750.
11. Van der Poel HG, Antonini N, Van Tinteren H, Horenblas S. Upper urinary tract cancer: location is correlated with prognosis. *Eur Urol* 2005;48:438-444.
12. Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI, et al. Prognostic factors, recurrence and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. *Urology* 1998;52:594-601.
13. Babaian RJ, Johnson DE. Primary carcinoma of the ureter. *J Urol* 1980;123:357-359.
14. Chen GL, El-Gabry, Bagley DH. Surveillance of upper urinary tract transitional cell carcinoma: the role of ureteroscopy, retrograde pyelography, cytology and urinalysis. *J Urol* 2000;164:1901-1904.
15. Liatsikos EN, Dinlenc CZ, Kapoor R, Smith AD. Transitional-cell carcinoma of the renal pelvis: ureteroscopic and percutaneous approach. *J Endourol* 2001;15:377-383.
16. Roupert M, Hupertan V, Traxer O, et al. Comparison of open nephroureterectomy and ureteroscopic and percutaneous management of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology* 2006;67:1181-1187.
17. Ercil H, Sener NC, Altunkol A, et al. Papillary ureteral neoplasm of low malignant potential in the upper urinary tract: endoscopic treatment. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12:451-454.
18. Roupert M, Babjuk M, Comperat E, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma: 2015 Update. *Eur Urol* (Epub ahead of print)
19. Lee BR, Jabbour ME, Marshall FF, et al. 13-year survival comparison of percutaneous and open nephroureterectomy approaches for management of transitional cell carcinoma of renal collecting system: equivalent outcomes. *J Endourol* 1999;13:289-294.
20. Lucas SM, Svatek RS, Olgin G, et al. Conservative management in selected patients with upper tract urothelial carcinoma compares favourably with early radical surgery. *BJU Int* 2008;102:172-176.
21. Gadzinski AJ, Roberts WW, Faerber GJ, Wolf JS Jr. Long-term outcomes of nephroureterectomy versus endoscopic management for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2010;183:2148-2153.
22. Raymundo EM, Lipkin ME, Banez LB, et al. Third prize: the role of endoscopic nephron-sparing surgery in the management of upper tract urothelial carcinoma. *J Endourol* 2011;25:377-384.
23. Grasso M, Fishman AI, Cohen J, Alexander B. Ureteroscopic and extirpative treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: a 15-year comprehensive review of 160 consecutive patients. *BJU Int* 2012;110:1618-1626.
24. Fajkovic H, Klatt T, Nagele U, et al. Results and outcomes after endoscopic treatment of upper urinary tract carcinoma: the Austrian experience. *World J Urol* 2012;31:37-44.
25. Cutress ML, Stewart GD, Tudor EC, et al. Endoscopic versus laparoscopic management of noninvasive upper tract urothelial carcinoma: 20-year single center experience. *J Urol* 2012;189:2054-2060.
26. Huang WC, Levey AS, Serio AM, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006;7:735-740.
27. Weight CJ, Larson BT, Fergany AF et al. Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. *J Urol* 2010;183:1317-1323.
28. Yakoubi R, Colin P, Seisen T, et al. Radical nephroureterectomy versus endoscopic procedures for the treatment of localised upper tract urothelial carcinoma: a meta-analysis and a systemic review of current evidence from comparative studies. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:1629-1634.
29. Gadzinski AJ, Roberts WW, Faerber GJ, et al. Long-term outcomes of immediate versus delayed nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *J Endourol* 2012;26:566-573.
30. Cutress ML, Stewart GD, Zakikhani P, et al. Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review. *BJU Int* 2012;110:614-628.
31. Simhan J, Smaldone MC, Egleston BL, et al. Nephron sparing management vs radical nephroureterectomy for low- or moderate grade, low stage upper tract urothelial carcinoma. *BJU Int* 2014;114:216-220.

Konu ile İlgili Sorular

1) Aşağıdakilerden hangisi Avrupa Üroloji Derneği 2015 kılavuzlarında yer alan düşük riskli üst üriner sistem tümörleri sınıflamasında yer almaz?

- Tek odaklı
 - Düşük dereceli sitoloji
 - Düşük dereceli üreteroskopik biyopsi
 - MDBT-ürografide invazyon saptanmaması
 - Tümör uzunluğu >1 cm
- 2) Üst üriner sistem tümörleriyle ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
- Üst üriner sistem tümörleri 2/100,000 insidansa sahip oldukça nadir görülen kanserlerden biridir.
 - Literatürde mevcut son yıllarda yapılan çalışmaların meta-analiz sonuçlarına göre RNU ve nefron koruyucu endoskopik prosedürler uygulanan hastalarda genel sağkalım ve hastalığa özgü sağkalım açısından belirgin istatistiksel farklılık bulunmamıştır.
 - Nefron koruyucu endoskopik prosedürler uygulanmış hastaların nüks ve progresyon oranlarının yüksekliği sebebiyle yakın takip edilmeleri gerekmektedir.
 - Literatürde endoskopik nefron koruyucu cerrahi ve RNU'yu karşılaştıran çok sayıda randomize ileriye dönük çalışmalar mevcuttur.
 - Üst üriner sistem tümörlerinin büyük çoğunluğu böbrek toplayıcı sisteminden gelişir

3) Aşağıdaki üst üriner sistem tümörleri ile ilgili durumlardan hangisinde nefron koruyucu endoskopik girişim uygulanabilir?

- Tek odakta tümörü bulunana hastaya
- Tümör uzunluğu >1 cm olan hastaya
- Yüksek dereceli sitolojiye sahip hastaya
- Biyopsi sonucunda yüksek dereceli tümör saptanan hastaya
- Radikal sistektomi öyküsü olan hastaya

Cevaplar: 1) e 2) d 3) a



Evre 1 Seminomda Tedavi Seçenekleri; Son Beş Yılda Değişiklikler

The Treatment Modalities in Stage 1 Seminoma; Alterations in Last Five Years

Dr. Barış Kuzgunbay

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Özet

Seminomlar genel olarak daha erken evrede tanı alırlar. Tanı konulduğunda hastaların %80-85'i klinik evre (KE) 1 olup gizli metastaz oranı %10-15, retroperitoneal tedavi sonrası sistemik nüks oranı ise %1-4 olarak bildirilmiştir. KE 1 seminom hastaların tedavisinde son 20 yıldır önemli değişiklikler meydana gelmiştir; 1990'lı yıllarda adjuvan tedavi olarak sadece köpek bacağı şeklinde radyoterapi önerilmekte iken 2010 yılından itibaren toplam 20 Gy olmak üzere para-aortik (PA) veya hokey sopası şeklinde adjuvan radyoterapi ve tek doz karboplatin bazlı adjuvan kemoterapiler gündeme gelmiştir. Daha sonra radyoterapinin ve platin bazlı kemoterapinin geç dönem kardiyovasküler toksisite ve sekonder malign neoplazm gelişme riski ile ilişkilendirilmesi, aktif izlem yapılan hastaların uzun dönem sonuçlarının bildirilmesi sonucunda aktif izlem popüler olmaya başlamıştır. KE 1 seminomu olan hastaları kapsayan geniş serili çalışmaların sonucunda adjuvan radyoterapi, kemoterapi veya aktif izlem seçeneklerinden hangisi olursa olsun %100'e varan kür oranlarının yakalanması tüm tedavi seçeneklerinin uygun olduğunu göstermektedir. Ancak hiç tedavi edilmeyerek aktif olarak izlenen hastalarda bile relaps oranının %15-20 arasında olması bu grup hastalarda %80-85 oranında aşırı tedavi uygulanma olasılığını göstermektedir. Sonuç olarak, radyoterapi ve kemoterapinin tarif edilen yan etkilerinin olması, aktif izlem ile takibi esnasında relaps gözlenmesi halinde bile hastalığın radyoterapi veya kemoterapi ile başarılı olarak tedavi edilebildiğinin gösterilmesi aktif izlemi kılavuzlarda ilk sıraya taşımakla birlikte nihai tedavi kararının, detaylı bilgilendirilmeyi takiben hastanın beklentilerinin de göz önünde tutularak hasta ile beraber verilmesi en uygun yaklaşım olarak görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Seminom, evre 1, tedavi

Summary

Seminomas are diagnosed generally in early period. Eighty-five percent of the patients were in clinical stage (CS) 1 at the time of diagnosis and occult metastasis rate was 10-15% and systemic relapse rate after retroperitoneal treatment was 1-4%. However, there have been significant alterations in treatment of stage 1 seminomas for 20 years; thus, dog-leg radiotherapy had been recommended as the only choice of adjuvant therapy in 1990s, totally 20 Gy adjuvant radiotherapy to para-aortic (PA) field or hockey stick field and single dose carboplatinium based chemotherapy have been recommended since 2010. Active surveillance has become popular after the relation between radiotherapy and platinum based chemotherapy with cardiovascular toxicity and seconder malignancy was proven and long term results of surveillance were reported. Achieving the cure rates of %100 in CS 1 seminoma patients with all kind of therapy modalities, adjuvant radiotherapy, chemotherapy or active surveillance, indicate that all kinds of therapies are appropriate. However, the relapse rate of 15-20% of the disease in the patients under surveillance without any treatment indicates the over-treatment risk of 80-85%. In conclusion, the identified side effects of the radiotherapy and chemotherapy, the report of successfully treatment of the disease even in the relapse under active surveillance carries the surveillance as the first choice in guidelines however it is seem that the best approach is to give the decision with the patient after detailed information by taking into consideration of the patients expectations.

Key Words: Seminoma, stage 1, treatment

Giriş

Testis kanseri, erkekte görülen tüm kanserlerin %1-1,5'ini oluşturmakta ve batı toplumlarında genel insidansı 100.000'de 3-10 olarak bildirilmektedir. Bununla beraber 15-35 yaş arasında en sık görülen kanser olması nedeni ile Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Kıta Avrupası'nda önemli bir halk sağlığı problemi olarak kabul görmektedir. Değişik histolojik alt tipleri olmakla beraber %90-95 sıklıkla germ hücreli

tümörler görülmekte olup üçüncü on yılda seminom dışı germ hücreli tümörler (SDGHT), dördüncü on yılda ise saf seminom tümörleri en sıklıkla görülmektedir (1). Seminomlar, SDGHT ile karşılaştırıldığında daha ılımlı ve doğal seyirli tümörlerdir. Seminomlar genel olarak daha erken evrede tanı alırlar. Hematojen yolla akciğer ve diğer organlara metastaz yapmadan önce beklendiği gibi lenfatik sistem boyunca retroperitoneal lenf nodlarına yayılım göstermeleri nedeni ile daha az agresif olma eğilimindedirler. Seminomlu hastaların %80-85'i klinik evre (KE)

1 hastalıktır; gizli metastaz oranı %10-15, retroperitoneal tedavi sonrası sistemik nüks oranı ise %1-4 olarak bildirilmiştir (2). KE 1 seminom, TNM sınıflamasına göre T1-4N0M0 tümördür, bir başka deyişle tümör testis ve epididimis içinde sınırlı kalmış, herhangi bir organa veya lenf noduna metastaz yapmamıştır. KE 1 seminomlar, kendi içinde 1A ve 1B olarak ayrılır. KE 1A; T1N0M0 olup tümör mikroskopik olarak lenfatik veya vasküler invazyon göstermemektedir. KE 1B; daha lokal invaziv primer tümör mevcut olmakla beraber metastaz göstermemektedir (2). KE 1 seminom hastaların tedavisinde son 20 yıldır önemli değişiklikler meydana gelmektedir. Şöyle ki: 1990'lı yıllarda KE 1 seminom hastalarında adjuvan tedavi olarak sadece, %95 başarı oranı ile retroperitoneal ve ipsilateral pelvisteki lenf nodlarına yönelik köpek bacağı şeklinde radyoterapi önerilmekte idi (3). 2010 yılından itibaren ise; toplam 20 Gy para-aortik (PA) veya hokey sopası şeklinde adjuvan radyoterapi ve tek doz karboplatin bazlı adjuvan kemoterapi A düzeyinde, aktif izlem de B düzeyinde öneri olarak kılavuzlarda yer bulmuştur (4). Ardından radyoterapinin ve platin bazlı kemoterapinin yapılan çalışmalarla geç dönem kardiyovasküler toksisite ve sekonder malign neoplazm gelişme riski ile ilişkilendirilmesi (5,6,7) ve aktif izlem yapılan hastaların uzun dönem sonuçlarının bildirilmesi sonucunda kılavuzlarda güncelleme yapılmıştır (8,9,10,11,12). Bu çalışmalarda, KE 1 seminom tanısı olan hastalarda 5 yıllık relapsız sağ kalım oranı ortalama %82, 5 yıl içerisinde relaps görülme oranı ise %15-20 arasında bulunmuştur. Bununla beraber, aktif izlem ile takip esnasında relaps görülen KE 1 seminom hastalarının %70'i, tekrar eden lezyonların boyutlarının küçük olması nedeni ile sadece kurtarma radyoterapisi ile tedavi edilmeye uygun hastalardır ki bunlardan tekrar eden olursa kemoterapi ile etkili olarak tedavi edilebilmektedir (13). Bu tedavi yönetimi ile aktif izlem yapılan KE 1 seminom hastalarında %97-100 arasında bildirilen genel sağ kalım oranlarına ulaşılabilmektedir (9,13). İşte bu verilere dayanarak; 2014 yılından itibaren European Association of Urology (EAU) kılavuzları KE 1 seminom hastalarında, hasta uyum gösteriyorsa ve şartlar uygunsa aktif izlemi A düzeyinde, tek veya iki kür karboplatin adjuvan kemoterapisini ise B düzeyinde önermekte,

adjuvan radyoterapiyi ise önermemektedir (1). The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzları da 2015 güncellemesi ile birlikte KE 1 seminom hastalarında aktif izlemi kategori 1 düzeyinde önerirken, karboplatin bazlı adjuvan kemoterapiyi ve adjuvan radyoterapiyi daha düşük kategorilerde önermektedir (14). Ayrıca, yapılan retrospektif bir çalışmada, primer tümör boyutunun 4 cm'den büyük ve rete testis invazyonunun olduğu KE 1 seminom hastalarında rekürrens oranı yaklaşık %20 bulunmuş olup bu iki durum relaps açısından kötü prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır (10). Prospektif çalışmalarda da her iki risk faktörünün yokluğunda aktif izleme takip edilen hastalarda rekürrens oranının %6 olduğu gösterilmiştir (11,12). Buradan yola çıkarak EAU kılavuzları KE 1 seminomda riske göre tedaviyi bir seçenek olarak sunmakta, bu risk faktörlerinin bulunmadığı düşük risk grubundaki hastalara herhangi bir adjuvan tedavi önermemekte buna karşın her iki risk faktörünün pozitif olduğu yüksek risk grubundaki hastalarda tek kür karboplatin tedavisini de aktif izlemin yanında bir seçenek olarak sunmaktadır. Oysa, NCCN kılavuzları 2010 yılında ASCO'da sunulan; 687 evre 1 seminom tanısı ile aktif izlem yapılan hastaların retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada rete testis invazyonu ve tümör boyutunun relapsı belirlemede istatistiksel olarak anlamsız olması nedeni ile KE 1 seminom hastalarında riske göre tedaviyi gerekli bulmamakta ve tüm hastalara öncelikle aktif izlemi önermektedir (14,15). Aktif izlemede duyulan en büyük çekince, orşiektomi sonrası 5 yıl boyunca retroperitoneal lenf nodlarının tekrarlayan görüntüleme yöntemleri ile yakın takibinin gerekli olmasıdır. Amerikan Food and Drug Administration (FDA) yaptığı bir karşılaştırmada, bir abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) ile alınan ortalama 10 mSv'lik efektif radyasyon dozunun, konvansiyonel olarak çekilen akciğer grafisi ile alınan efektif radyasyon dozundan yaklaşık 500 kat daha fazla olduğu, ayrıca bir insanın 3,3 yılda doğal çevreden alacağı efektif radyasyon dozuna denk olduğu bildirilmiştir. International Commission on Radiological Protection (ICRP), 5 yılda alınması gereken efektif radyasyon dozunun 100 mSv ile sınırlandırılması gerekliliğini vurgulamıştır. Alınan 10 mSv'lik efektif radyasyon dozunun 1000 insandan

| İşlem/Yıl | 1 | 2 | 3-5 | Daha sonra |
|--------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Fizik muayene | 4 | 4 | 2/yıl | 1/yıl |
| Tümör belirteçleri | 4 | 4 | 2/yıl | 1/yıl |
| PA akciğer grafisi | 4 | 4 | 2/yıl | 1/yıl |
| Abdominopelvik BT | 2 | 2 | Endikasyon varsa | Endikasyon varsa |
| Toraks BT | Endikasyon varsa | Endikasyon varsa | Endikasyon varsa | Endikasyon varsa |
| Beyin BT | Endikasyon varsa | Endikasyon varsa | Endikasyon varsa | Endikasyon varsa |

BT: Bilgisayarlı tomografi, PA: Para-aortik

| İşlem/Yıl | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|------------------------------|---|-------------|-------------|--------------|--------|
| Fizik Muayene ^{1,2} | Her 3-6 ay | Her 6-12 ay | Her 6-12 ay | Yıllık | Yıllık |
| Abdominopelvik BT | 3., 6. ve 12. ay | Her 6-12 ay | Her 6-12 ay | Her 12-24 ay | |
| PA akciğer grafisi | Klinik endikasyon varsa, semptomatik hastalarda Toraks BT | | | | |

¹ Serum Tümör Belirteçleri opsiyonel, ² Şüpheli fizik muayene bulgusu varsa testiküler ultrasonografi, BT: Bilgisayarlı tomografi, PA: Para-aortik

birinde kansere neden olabileceğinin de beklendiği bildirilmiştir (16). İşte bu bilimsel gerçekler, KE 1 testis kanseri hastalarında relaps yakalamak için kullanılması gereken BT görüntüleme sayısını güvenli bir şekilde minimuma indirilmesinin gerekliliğine işaret etmiştir. Buradan yola çıkarak EAU ve NCCN kılavuzları, 2014 yılından itibaren azaltılmış BT sayıları ile yeni takip protokolleri bildirmişlerdir (1,14). KE 1 seminom hastalarında aktif izlem esnasında takip edilmesi gereken EAU ve NCCN izlem protokoller Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir.

Medical Research Council (MRC) ve European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) çalışma gruplarının, KE 1 seminom hastalarında orşiektomi sonrası tek kür adjuvan karboplatin tedavisi ile adjuvan radyoterapiyi karşılaştırdıkları çalışmalarda; 4 yıllık takipte, tedavi sonrası rekürrens oranı, rekürrens kadar geçen süre ve sağ kalım oranları açısından tek kür karboplatin tedavisinin adjuvan radyoterapiyle benzerlik gösterdiği bildirilmiştir (17,18,19). Bu nedenle KE 1 seminomda tek doz karboplatin, aktif izleme ve radyoterapiye uygun bir alternatif olarak kabul edilmiştir (9,17,18,19). EAU 2010 kılavuzlarında A kategorisinden, NCCN kılavuzlarında ise 1. kategoriden öneri olarak yerini almıştır (4). Daha sonra platin bazı kemoterapiye bağlı erken-geç toksisitelerinin ve sekonder kanserlerin bildirilmesi, aktif izlemin uzun dönem sonuçlarının açıklanması üzerine 2014 yılında EAU kılavuzlarında B kategorisinden, NCCN kılavuzlarında ise 2. kategoriden öneri olarak yer değiştirmiştir (1,14). Ayrıca iki kür karboplatin tedavisinin relaps oranını daha da düşürüp %1-3 gibi seviyelere indirdiği bildirilse de daha ileri çalışmalara ve uzun dönem tecrübelerine ihtiyaç duyulmaktadır (11).

Seminom hücreleri aşırı derecede radyosensitiftir. Yapılan çalışmalarda, PA alan veya hokey sopası şeklinde (para-aortik ve ipsilateral iliak lenf nodları), uygun dozlarda (ortalama 20-24 Gy) uygulanan adjuvan radyoterapi ile relaps oranının %1-3'e kadar düştüğü, relapsların hepsinin radyoterapi alan bölgelerin dışında geliştiği (supradyafragmatik lenf nodları veya akciğerler) bildirilmiştir (20,21,22,23). Geleneksel köpek bacağı (dog-leg) alanı şeklinde yapılan radyoterapiye kıyasla PA alan şeklinde yapılan radyoterapi tedavisinde akut toksisite daha az, 18. ayın sonunda sperm sayısı daha fazla görülmekle beraber tam tersine iliak lenf nodlarında relaps oranı PA radyoterapide %2, köpek bacağı radyoterapide %0 olarak bildirilmiştir. Ayrıca PA radyoterapide sol renal hilar bölgede de başarısızlık yaşanabileceği bildirilmiştir. Bu nedenlerle PA radyoterapisinin primer tümörün tarafına göre ayarlanması gerekliliği vurgulanmaktadır. Fossa ve ark. (22) 1999 yılında, geniş serili randomize MRC çalışmasının sonuçlarına dayanarak KE 1 seminom hastalarında PA alana adjuvan radyoterapiyi standart tedavi olarak önermişlerdir (20,21). Bu tarihten sonra adjuvan radyoterapi, EAU ve NCCN kılavuzlarında KE 1 seminom hastalarında standart tedavi seçeneği olarak yerini bulmuştur. Adjuvan radyoterapide en büyük çekince radyasyona maruziyetin tetikleyeceği sekonder germ hücre dışı kanserlerin gelişme olasılığıdır (5,6,7). Radyasyona bağlı uzun dönem toksisite %<2, orta derece kronik gastrointestinal yan etkiler %5 ve akut gastrointestinal toksisiteler %60 oranında görülmektedir (20). İşte çekinceler ve potansiyel yan etkilerin varlığından dolayı EAU kılavuzları 2014 yılından itibaren, KE 1 seminom hastalarında adjuvan radyoterapiyi hiç önermemekte, NCCN kılavuzları ise 2015 yılından itibaren daha düşük kategoriden ikincil seçenek olarak önermektedir (1,14).

Yüksek retroperitoneal relaps oranları (%9,5) bildirilmesinden dolayı retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND), KE 1 seminom tedavisinde primer tedavi seçeneği olarak yer almamaktadır (1,24).

KE 1 seminomu olan hastaları kapsayan geniş serili çalışmaların sonucunda adjuvan radyoterapi, kemoterapi veya aktif izlem seçeneklerinden hangisi olursa olsun %100'e varan kür oranlarının yakalanması tüm tedavi seçeneklerinin uygun olduğunu, ancak hiç tedavi edilmeyen hastalarda bile relaps oranının %15-20 arasında olması bu grup hastalarda %80-85 oranında aşırı tedavi uygulanma olasılığını göstermektedir. Sonuç olarak, son yıllarda KE 1 seminom tedavisinde; radyoterapi ve kemoterapinin tarif edilen yan etkilerinin olması, aktif izlem ile takibi esnasında relaps gözlenmesi halinde bile hastalığın radyoterapi veya kemoterapi ile başarılı olarak tedavi edilebildiğinin gösterilmesi aktif izlemi kılavuzlarda ilk sıraya taşımakla birlikte, bekleme esnasında uygulanacak radyolojik görüntülerin sıklığı ve olası yan etkileri ile hastalığının tekrarlama endişesinin hastada yaratacağı anksiyete de göz önünde bulundurularak, tedavi kararının hasta ile birlikte verilmesi en uygun yaklaşım olacaktır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. Guidelines on testicular cancer. Eur Urology 2014;1:1-54.
2. Alan J Wein, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Neoplasm of the Testis. In: Campbell-Walsh Urology. 10th Edition. Philadelphia, SaunderElsevier, 2012; 837-870.
3. Alan J Wein, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Neoplasm of the Testis. In: Campbell-Walsh Urology. 6th Edition. Philadelphia, SaunderElsevier, 1992; 1222-1263.
4. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. Guidelines on testicular cancer. Eur Urology 2010;1:1-51.
5. Zagars GK, Ballo MT, Lee AK, Strom SS. Mortality after cure of testicular seminoma. J Clin Oncol 2004; 22:640-647.
6. Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. J Natl Cancer Inst 2005;97:1354-1365.
7. van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA, et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. J Clin Oncol 2007;25:4370-4378.
8. Groll RJ, Warde P, Jewett MA. A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. Crit Rev Oncol Hematol 2007;64:182-197.
9. Aparicio J, García del Muro X, Maroto P, et al. Multicenter study evaluating a dual policy of postorchidectomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. Ann Oncol 2003;14:867-872.
10. Shelley MD, Burgon K, Mason MD. Treatment of testicular germ-cell cancer: a cochrane evidence-based systematic review. Cancer Treat Rev 2002;28:237-253.
11. Aparicio J, Germà JR, García del Muro X, et al. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. J Clin Oncol 2005;23:8717-8723.
12. Chung P, Mayhew LA, Warde P, et al. Management of stage I seminomatous testicular cancer: a systematic review. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2010;22:6-16.
13. Tandstad T, Smaaland R, Solberg A, et al. Management of Seminomatous testicular cancer: a binational prospective population

- based study from the Swedish norwegian testicular cancer study group. *J Clin Oncol* 2011;29:719-725.
14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Testicular Cancer, Version 1.2015.
 15. Chung PW, Daugaard G, Tyldesley S, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed with surveillance: a validation study. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl):4535.
 16. Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Intern Med* 2009;169:2078-2086.
 17. Oliver RT, Mead GM, Rustin GJ, et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol* 2011;29:957-962.
 18. Oliver RT, Mason MD, Mead GM, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet* 2005;366:293-300.
 19. Mead GM, Fossa SD, Oliver RT, et al. Randomized trials in 2466 patients with stage I seminoma: patterns of relapse and follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:241-249.
 20. Fosså SD, Horwich A, Russell JM, et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: A Medical Research Council randomized trial. Medical Research Council Testicular Tumor Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17:1146.
 21. Jones WG, Fossa SD, Mead GM, et al. A randomized trial of two radiotherapy schedules in the adjuvant treatment of stage I seminoma (MRC TE 18). *Eur J Cancer* 2001;37(Suppl 6):157.
 22. Melchior D, Hammer P, Fimmers R, et al. Long term results and morbidity of paraaortic compared with paraaortic and iliac adjuvant radiation in clinical stage I seminoma. *Anticancer Res* 2001;21:2989-2993.
 23. Livsey JE, Taylor B, Mobarek N, et al. Patterns of relapse following radiotherapy for stage I seminoma of the testis: implications for follow-up. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2001;13:296-300.
 24. Warszawski N, Schmucking M. Relapses in early-stage testicular seminoma: radiation therapy versus retroperitoneal lymphadenectomy. *Scan J Urol Nephrol* 1997;31:335-359.



Testiküler Mikrolitiazis Güncelleme

Testicular Microlithiasis An Update

Dr. Oğuz Özden Cebeci, Dr. Levent Özcan

Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

Özet

Testiküler mikrolitiazis, skrotal ultrason ile görüntüleme sıklıkla saptanan radyolojik bir bulgudur. Genellikle klinik bulgu vermeden seyreder. Normal testiste görülebildiği gibi sıklıkla germ hücreli testis tümörü (GHTT)'ne de eşlik etmektedir. Ancak literatürde GHTT için risk faktörü olarak kabul edilmemektedir. GHTT için risk faktörü olmasa da hekim ve hastalarda kaygı yaratabilmektedir. Bu makalede testiküler mikrolitiazis tanı, tedavi ve takibi güncel literatür eşliğinde derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Testiküler mikrolitiazis, testis tümörü, takip

Summary

Testicular microlithiasis is a radiologic imaging finding often detected by a scrotal ultrasound. In general it does not present with a clinical sign or a symptom. It can be detected in a healthy testis and it can also accompany a testicular germ cell tumor (GCTs). However it is not considered as a risk factor for germ cell tumor. Although not a risk factor for germ cell tumor it may cause anxiety for both patients and physicians. In this manuscript we aim to review diagnosis, treatment and follow-up of testicular microlithiasis through current literature.

Key Words: Testicular microlithiasis, testicular tumor, follow up

Giriş

Testiküler mikrolitiazis (TM) skrotal ultrasonografi ile görüntüleme rastlantısal olarak saptanan radyolojik bir bulgudur. Genelde asemptomatik, uniform olarak dağılmış küçük hiperekojen alanlar olarak tanımlanmaktadır. Oluşum mekanizması henüz net değildir ve klinik olarak önemi anlaşılamamıştır. Literatürde nadir olmakla birlikte; TM ile germ hücreli testis tümörü (GHTT) ilişkisini bildiren olgu sunumları mevcuttur. Halen üroloji pratiğinde takip ve tedavisi ile ilgili net bir görüş birliği yoktur. Bu makalede TM'nin tanı ve takibi güncel literatür eşliğinde derlenmiştir.

Epidemiyoloji ve Patofizyoloji

TM'nin görülme sıklığı ırklar arasında farklılıklar göstermektedir. Yapılan bir retrospektif çalışmada yaşları 18 ile 35 yaş arası değişen 1504 erkek skrotal ultrasonografi ile değerlendirilmiş bu grupta beyazlarda %4,2, afrikalı-amerikalılarda %14,1, hispaniklerde %8,5, asyalılarda ise %5,6 sıklıkta TM saptandığı bildirilmiştir (1). Tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte erişkinlerde 1/2100, pre-pubertal dönemde 1/618 oranında gözlemlendiği ve bu oran kriptoorşidizmde 1/15'e kadar yükselmektedir (2). Yee ve ark. (3) ise çocuk ve ergenlerde %6 oranında saptandığını bildirmiştir.

Rastlantısal görülme sıklığı %0,-4,2 arasında bildirilmektedir (1,4). Ancak kriptoorşidizm, atrofik testis veya infertilite gibi patolojik durumlarda %18,1 gibi yüksek oranlarda da gözlemlenebilmektedir (5). TM'nin en sık birlikte görüldüğü

patolojiler psödohermafrodizm (6), kriptoorşidizm (7,8), infertilite ya da subfertilite (9,10), hipogonadizm, varikosel, testiküler torsiyon (11) kleinfelter sendromu ve down sendromu olarak sıralanabilir (6,7,12,13). Atrofik testis, kontralateral testiste GHTT gibi yüksek risk grubu hastalara yapılan testis biyopsilerinde, özellikle TM bilateral ve skrotal US'de heterojen parankim görünümü var ise karsinoma insitu (CIS) sıklığının arttığı ve GHTT'li hastalarda TM görülme sıklığının %6-46 arasında olduğu bildirilmiştir (14).

TM histolojik olarak seminifer tübül lümeninde ya da tübül bazal membranında 2 mm'den küçük, ekojen gölgesi olmayan hidroksiapatit bazlı kalsifikasyon birikimidir (15). İlk defa 1987 yılında Doherty ve ark. (16) tarafından skrotal ultrasonografide uniform yapılı testisin tamamına dağılmış çok sayıda küçük, parlak, hiperekojen alanlar olarak tanımlanmıştır. TM tek veya iki taraflı olarak saptanabilir. Skrotal US'de mikrokalsifikasyon beş odaktan az ise sınırlı TM, beş ve daha fazla odakta ise klasik TM olarak tanımlanmaktadır (15). Bu radyolojik görüntünün oluşum mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Seminifer tübüllerin bazal membranında oluşan hasar mikrokalsifikasyon oluşumunda rol oynayabilir (7). Bu konuda çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Bu konuda çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. TM gelişiminde; spermatik tübüllerin dejenerasyonu sonrası biriken hücresel artık materyallerin, sertoli hücresi fagositoz işlev bozukluğuna bağlı elimine edilememesi ve mikrokalsifikasyon odaklarının seminifer tübüllerin lümenindeki doku kalsifikasyonu olduğu kabul gözen hipotezler arasındadır. Altta yatan olası

genetik mutasyonların varlığı ile benzerlik gösteren bir başka hipotezde ise mikrokalsifikasyon odakları seminifer tübüllerin dışındadır ve testis gelişiminin başından itibaren oluşur (18,20).

Klinik Seyir ve Takip

Testis maligniteleri ile birlikte %50'ye varan oranda birlikte görülmesi nedeni ile takibi sırasında kanser için risk faktörü olabileceği düşüncesi nedeniyle klinik öneme sahiptir (21,22,23,24).

GHTT histopatolojisinde seminifer tübüllerde hyalinizasyon bulguları ve TM hipotezinde de öne sürüldüğü gibi kalsifikasyon odakları saptanmaktadır (25). Bu nedenle her iki klinik durumun birlikteliğini neden sonuç ilişkisi içerisinde açıklayan, TM'nin GHTT için risk faktörü olduğunu savunan çalışmalar bulunmaktadır (26,27). Ancak TM'nin GHTT için risk faktörü olduğuna dair yeterli kanıt oluşmadığını bildiren karşıt görüşte çalışmalar da bulunmaktadır (1,27,28,29,30).

Wang ve ark. (31) yaptıkları meta analizde 12 retrospektif çalışma ve 2 olgu sunumunu değerlendirmeye alınmıştır. Toplam 1493 TM tanılı hasta 34085 kişiden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırmış, TM grubunda GHTT görülme oranının kontrol grubundan, 12 kat daha fazla olduğu saptamışlardır.

Yapılan alt grup analizlerinde, gruplar yaşa göre ayrıldığında da bu sonucun desteklendiğini bildirmişlerdir. Yazarlar TM ile GHTT arasındaki ilişkinin halen net olarak saptanamamış olduğunu, TM'nin skrotal ultrasonografide rastlantısal olarak saptandığını ve gelişen cihaz teknolojisi ve TM ve GHTT arasındaki ilişkiye artan ilginin, sunulan TM'li olgu sayısının artmasında baş rolü oynadığını belirtmişlerdir.

Patel ve ark. (32) 442 TM olgusunu sundukları ortalama 28 aylık takip içeren retrospektif çalışmalarında 2 hastada (%0,5) GHTT saptandığını bildirmişler ve rutin ultrasonografik takibin gereksiz olduğu sonucuna varmışlardır.

Maissner ve ark. (33) TM'nin premalign lezyon olmadığını fakat GHTT'ye sıklıkla eşlik ettiğini bildirmişlerdir. Bilateral testis kanseri ya da kontralateral testis kanseri, bilateral TM, infertilite, kriptoorşidizm, atrofik testis saptanan yüksek riskli hastalarda testis biyopsisi yapılabileceğini, asemptomatik olan ve rastlantısal saptanan TM olgularında ise fizik muayene ile takibin yeterli olacağını bildirmişlerdir.

De Castro ve ark. (34) testiküler microlitiazisli hastalarda 5 yıllık takipte %98,4 oranında testiküler malignite gelişmediğini bu nedenle sıkı takip protokollerine gerek olmadığını vurgulamışlardır. İnfertil erkeklerde testis kanseri insidansı yüksek olduğu için, atrofik testisi olan hastalarda TM saptanırsa, yıllık skrotal ultrasonografi ya da testis biyopsisi önerilmektedir. Avrupa Üroloji Derneği kılavuzu 2012 güncellemesinde; skrotal ultrasonografide TM gözlenme oranını %0,6-9 olarak belirtilmiştir. TM ile infertilite arası ilişki net olmadığı, dejenerasyona uğrayan hücre kalıntılarının birikmesi ve sertoli hücrelerinin fagositoz fonksiyonunu tam olarak yerine getiremesi nedeni ile seminifer tübüllerin obstrüksiyonu sonrası infertilite gözlenebileceği bildirilmiştir. GHTT olgularında TM'nin eşlik etme olasılığı %6-46 arasındadır (20). Bu veriden yola çıkarak TM'nin testis kanseri gelişiminde premalign bir lezyon olabileceği hipotezi öne sürülebilir. Bu hipotezi destekleyen yeterli kanıt henüz yoktur. Bununla birlikte TM saptanan olgularda; infertilite, kriptoorşidizm ya da testis kanseri öyküsü varsa ya da testiküler atrofi saptanırsa testis biyopsisi yapılması ve yıllık skrotal ultrasonografi ile takip edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Ayrıca TM konusunda hastalar bilgilendirilmesi ve kendi kendine testis muayenesi öğretilip hastaların uygulamasının sağlanması gerektiği de önerilmektedir. Kılavuza göre serum testis kanseri belirteçleri ile TM arasında ilişki saptanamadığı için izole TM hastalarında serum belirteçleri ile takip yapılmasına gerek yoktur. Asemptomatik hastalarda ise yıllık fizik muayene ve kendi kendine testis muayenesi takip için yeterlidir (Tablo 1) (35).

Sonuç

Testiküler mikrolitiazis ürologların karşılaştığı radyolojik bir bulgudur. TM tanısı almış hastaların büyük kısmı asemptomatiktir. İnfertilite, atrofik testis, germ hücreli testis kanseri öyküsü ve kriptoorşidizm gibi risk faktörleri olmayan, rastlantısal saptanan olgular için düzenli fizik muayene ve kendi kendine testis muayenesi takip için yeterli olmaktadır. Riskli gruptaki hastalar ise daha yakın ve daha invaziv yöntemlerle takip edilmelidir.

Tablo 1. Avrupa Üroloji Derneği; testiküler mikrolitiazis için takip önerileri (A, Jungwirth, T. Diemer, G. R, Dohle ve ark. EAU guidelines of male infertility. - Update March 2014.)

| Öneriler | Kanıt derecesi |
|---|----------------|
| TM saptanan ve aşağıda belirtilen özel risk faktörleri olmayan, asemptomatik tüm hastalara; kendi kendine testis muayenesi öğretilerek uygulamaları sağlanmalıdır. Bu sayede gelişebilecek testis germ hücreli kanser için erken tanı konulması sağlanabilir. | B |
| İnfertilite ve bilateral testislerde TM, atrofik testis, inmemiş testis, germ hücreli testis tümörü öyküsü ya da karşı taraf testiste TM olması yüksek risk olarak kabul edilmelidir. Bu hastalara testis biyopsisi önerilmelidir. | B |
| TM tanısı ile takip edilen hastalarda; testis muayenesinde ya da skrotal ultrasonografide şüpheli testiküler kitle saptanırsa; skrotal ekplorasyon ve testis biyopsisi ya da orşiektomi yapılması düşünülmelidir. | B |
| İnfertilite, kriptoorşidizm, testiküler kanser ya da atrofik testis gibi özel risk faktörü olmayan, izole TM hastalarında; testis biyopsisi, takip için skrotal ultrasonografi, serum testis kanseri belirteçleri, abdominal ya da pelvik tomografi tetkiki yapılması gerekmez. | B |
| TM'li hastalarda germ hücreli testis kanseri mevcutsa, hipogonadizm ve seksüel disfonksiyon gelişme riski artmaktadır. Bu hastalar yakın takip edilmelidir. | B |
| TM: Testiküler mikrolitiazis | |

Konsept: Oğuz Özden Cebeci, **Dizayn:** Oğuz Özden Cebeci
Veri Toplama veya İşleme: Oğuz Özden Cebeci, Levent Özcan,
Analiz veya Yorumlama: Levent Özcan, **Literatür Arama:**
Oğuz Özden Cebeci, Levent Özcan, **Yazan:** Oğuz Özden
Cebeci, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından
değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile
ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal
Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal
destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Peterson AC, Bauman JM, Light DE, et al. The prevalence of testicular microlithiasis in an asymptomatic population of men 18 to 35 years old. *J Urol* 2001;166:2061-2064.
2. McEniff N, Doherty F, Katz J, et al. Yolk sac tumor of the testis discovered on a routine annual sonogram in a boy with testicular microlithiasis. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164:971-972.
3. Yee WS, Kim YS, Kim SJ, et al. Testicular microlithiasis: prevalence and clinical significance in a population referred for scrotal ultrasonography. *Korean J Urol* 2011;52:172-177.
4. Goede J, Hack WW, van der Voort-Doedens LM, et al. Prevalence of testicular microlithiasis in asymptomatic males 0 to 19 years old. *J Urol* 2009;182:1516-1520.
5. Middleton WD, Teefey SA, Santillan CS. Testicular microlithiasis: prospective analysis of prevalence and associated tumor. *Radiology* 2002;224:425-428.
6. Bieger RC, Passarge E, McAdams AJ. Testicular intratubular bodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1965;25:1340-1346.
7. Vegni-Talluri M, Bigliardi E, Vanni MG, Tota G. Testicular microliths: their origin and structure. *J Urol* 1980;124:105-107.
8. Weinberg AG, Currarino G, Stone IC Jr. Testicular microlithiasis. *Arch Pathol* 1973;95:312-314.
9. Schantz A, Milsten R. Testicular microlithiasis with sterility. *Fertil Steril* 1976;27:801-805.
10. Pierik FH, Dohle GR, van Muiswinkel JM, et al. Is routine scrotal ultrasound advantageous in infertile men? *J Urol* 1999;162:1618-1620.
11. Miller FN, Sidhu PS. Does testicular microlithiasis matter? A review. *Clin Radiol* 2002;57:883-890.
12. Goede J, Hack WW, van der Voort-Doedens LM, et al. Testicular microlithiasis in boys and young men with congenital or acquired undescended (ascending) testis. *J Urol* 2010;183:1539-1543.
13. Vachon L, Fareau GE, Wilson MG, Chan LS. Testicular microlithiasis in patients with Down syndrome. *J Pediatr* 2006;149:233-236.
14. van Casteren NJ, Dohle GR, Looijenga LH. Testicular microlithiasis is worrisome in a selected patient population. *Curr Opin Urol* 2008;18:436.
15. Janzen DL, Mathieson JR, Marsh JJ, et al. Testicular microlithiasis: sonographic and clinical features. *AJR Am J Roentgenol* 1992;158:1057-1060.
16. Doherty FJ, Mullins TL, Sant GR, et al. Testicular microlithiasis. A unique sonographic appearance. *J Ultrasound Med* 1987;6:389-392.
17. Aso C, Enriquez G, Fité M, et al. Gray-scale and color Doppler sonography of scrotal disorders in children: an update. *Radiographics* 2005;25:1197-1214.
18. Bushby LH, Miller FN, Rosairo S, et al. Scrotal calcification: ultrasound appearances, distribution and aetiology. *Br J Radiol* 2002;75:283-288.
19. Holm M, Lenz S, De Meyts ER, Skakkebaek NE. Microcalcifications and carcinoma in situ of the testis. *BJU Int* 2001;87:144-149.
20. Drut R, Drut RM. Testicular microlithiasis: histologic and immunohistochemical findings in 11 pediatric cases. *Pediatr Dev Pathol* 2002;5:544-550.
21. Backus ML, Mack LA, Middleton WD, et al. Testicular microlithiasis: imaging appearances and pathologic correlation. *Radiology* 1994;192:781-785.
22. Ganem JP, Workman KR, Shaban SF. Testicular microlithiasis is associated with testicular pathology. *Urology* 1999;53:209-213.
23. Miller RL, Wissman R, White S, Ragosin R. Testicular microlithiasis: a benign condition with a malignant association. *J Clin Ultrasound* 1996;24:197-202.
24. Lam DL, Gerscovich EO, Kuo MC, McGahan JP. Testicular microlithiasis: our experience of 10 years. *J Ultrasound Med* 2007;26:867-873.
25. Trias I, Algaba F, Hocsman H. Intratubular germ cell tumor. Relation with 'burned-out' tumor and testicular germinal neoplasia. *Eur Urol* 1991;19:81-84.
26. Cooper ML, Kaefer M, Fan R, et al. Testicular microlithiasis in children and associated testicular cancer. *Radiology* 2014;270:857-63.
27. Bach AM, Hann LE, Hadar O, et al. Testicular microlithiasis: what is its association with testicular cancer? *Radiology* 2001;220:70-75.
28. Peterson AC, Bauman JM, Light DE, et al. The prevalence of testicular microlithiasis in an asymptomatic population of men 18 to 35 years old. *J Urol* 2001;166:2061-2064.
29. Rashid HH, Cos LR, Weinberg E, Messing EM. Testicular microlithiasis: a review and its association with testicular cancer. *Urol Oncol* 2004;22:285-289.
30. Serter S, Gümüş B, Unlü M, et al. Prevalence of testicular microlithiasis in an asymptomatic population. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40:212-214.
31. Wang T, Liu L, Luo J, et al. Meta-Analysis of the relationship between testicular microlithiasis and incidence of testicular cancer. *Urol J* 2015;12:2057-2064.
32. Patel KV, Navaratne S, Bartlett E, et al. Testicular Microlithiasis: Is sonographic surveillance necessary? single centre 14 year experience in 442 patients with testicular microlithiasis. *Ultraschall Med* 2015.
33. Meissner A, Mamoulakis C, de la Rosette JJ, Pes MO. Clinical update on testicular microlithiasis. *Curr Opin Urol* 2009;19:615-618.
34. De Castro BJ, Peterson AC, Costabile RA. A 5-year followup study of asymptomatic men with testicular microlithiasis. *J Urol* 2008;179:1420-1423.
35. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, et al. European association of urology guidelines on male infertility: the 2012 Update. *Eur Urol* 2012;62:324-332.



Testis Koruyucu Cerrahi Endikasyonları

Testis Sparing Surgery Indications

Dr. Şahin Kabay¹, Dr. Burak İşler², Dr. Mehmet Sevim¹

¹Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye

²Dumlupınar Üniversitesi, Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Kütahya, Türkiye

Özet

Bu derleme de testis tümörlerinde testis koruyucu cerrahi'nin (TKC) güncel veriler eşliğindeki yerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Literatür verilerinin yetersizliği nedeniyle bu konudaki uzmanlar tarafından bildirilen seçilmiş kesin öneriler belirlenememiştir. Küçük testis tümörlerinde, senkron bilateral tümörlerde, metakron kontralateral tümörlerde, soliter testis tümörlerinde, aynı zamanda tümör volümü testis volümünün %30'undan küçük hastalarda ve preoperatif testosteron seviyeleri normal olanlarda TKC radikal orşiektomiye alternatif olarak düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Testis, testis tümörü, testis koruyucu cerrahi

Summary

The aim of this review was to overview the testis sparing surgery (TSS) with current information. Because of the few published data, certain recommendations by experts are scarce. In patients with small testicular tumors, synchronous bilateral tumors, metachronous contralateral tumors or tumor in solitary testis, TSS may be considered as an alternative to radical orchidectomy in whom tumor volume is <30% of the testis volume, and in whom preoperative testosterone levels are normal.

Key Words: Testis, testis tumor, testis sparing surgery

Giriş

Tüm kanser türleri ile karşılaştırıldığında testis kanseri daha az görülürken erkeklerde tüm kanserlerin yaklaşık %1'ini ürolojik tümörlerin ise %5'ini oluşturur. Testis tümörlerinin genel insidansı 100,000'de 3-10 olarak bildirilmektedir. Erişkin yaştaki testis kitlelerinin çoğu malign iken, çocuklardaki kitlelerin çoğu benignidir. Tümörlerin %90-95'i germinal dokudan kaynaklanır. Testisin seks kord/stromal tümörleri (TSST) daha nadir olarak görülür ve yetişkin testis tümörlerinin sadece %2-4'ünü oluştururlar. Leydig hücreli tümörler TSST'nin %75-80'nini oluştururken sertoli hücreli tümörlerden üç kat daha fazla görülürler. Testis tümörleri %2-3 oranında senkron yada metakron olarak bilateral görülmekle birlikte yaklaşık yarısında tek veya çift taraflı inmemiş testis hikayesi bulunmaktadır (1,2,3,4).

Testislerin yaşamsal bir organ olmaması, hormonal yerine koyma ve sperm bankası sayesinde inguinal orşiektomi standart tedavi olarak yapılmaktadır. Ancak günümüzde testis tümörü ön tanısıyla radikal orşiektomi yapılan olguların histopatolojik olarak ispatlanmış benign testis tümörlerinin yüksek oranlarının görülmesi ile birlikte frozen kesitlerden yüksek tanısallık elde edilmesi, hayat kalitesinin artırılması, geç başlayan hipogonadizmden kaçınmak için endokrin fonksiyonların korunması, erkek vücut imajının korunması gibi nedenlerle

orşiektominin yerine testis koruyucu cerrahinin (TKC) potansiyel avantajları olduğu hakkında artan bir ilgi vardır. TKC sayesinde hastaların yaklaşık %85'i testosteron replasmanına ihtiyaç duymadığı, %50'sinin ise fertilesinin bulunduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. TKC'nin bilateral testis tümörü ya da monorşik testiste değil, diğer testisin sağlam olduğu durumlarda da yapılabileceğine dair araştırmalar devam etmektedir. Çünkü sağlam testis travma, hastalık ya da koincidental testis tümörü nedeniyle zamanla kaybedilebilir (5,6). Bazı kanser türlerinde organ korumaya yönelik tedavi modaliteleri ve testis tümörünün onkolojik sonuçlarındaki düzeltilmeler, kansere bağlı yaşamın uzun olmasının getirdiği fonksiyonel sonuçlar testis tümörlerinde konservatif cerrahi girişimlerini gündeme getirmiştir (7). Tüm onkolojik olgularda olduğu gibi TKC yapılması düşünülen hastaların dikkatli seçilmesi gerekmektedir. Passarella ve ark. (8) benign testis tümörü olarak düşündükleri hastalara testislerini korumak amacıyla inguinal eksplorasyon ve şüpheli alanlardan eksizyonel biyopsi ile frozen incelemesi yapmışlardır. Frozen sonucu benign olarak değerlendirilen hastalara testis koruyucu cerrahi yapılırken, malign olarak belirtilen 2 hastaya orşiektomi yapılmıştır. Postoperatif yapılan histopatolojik değerlendirme sonucunda tüm hastaların frozen ile uyumlu olduğu saptanmıştır. Sadece frozen ile 2 hastada benign-malign ayırımı yapılmadığından orşiektomi yapılmış, bunların da histopatolojik değerlendirme sonrasında benign kitleler olduğu

anlaşılmıştır. Testis tümörünün multifokal olabilmesi nedeniyle TKC öncesi kitlenin lokalizasyonu ve tümörden uzak bölgedeki küçük kitleleri tespitinde USG yetersiz kalabileceğinden USG'ye ek olarak T1 ve T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) de yapılması önerilmektedir (9,10). Tümörün çapı, cerrahi sonrası kalacak fonksiyonel testis dokusu önemli olmakla birlikte tümör çapı ile ilgili kesin bir sınır belirlemek konusunda görüş birliği yoktur ancak normal testis büyüklüğüne sahip bir hastada, 20-25 mm tümör boyutu kabul edilebilir üst sınırı teşkil etmektedir. Ancak küçük ve atrofik testislerde bu çapların yeterli fonksiyonları sağlayacak testis dokusu kalmasına izin vermeyeceği de unutulmamalıdır (11,12,13). Testis tümörlerinin çoğunluğunu germ hücreli tümörlerin oluşturması, hastaların %70'inden fazlasının evre I olarak tespit edilmesi ve artan sağ kalım oranları konservatif tedavi seçeneklerini gündeme getirmiştir (7,14). Bu çalışmalardan birinde Seppelt (15) tarafından radikal orşiektomiden sonra metakron karşı testisteki seminoma TKC yapılmış daha sonra enfeksiyon nedeniyle postoperatif 6 hafta sonra testis çıkarılmış ve kalan parankimde tümör dokusunun olmadığı görülmüştür. Daha sonra Richie (16) tarafından bilateral seminomlu bir hastaya radikal orşiektomi ve karşı testise hemiorşiektomi yapılmış, adjuvant radyoterapi sonrasında 2,5 yıllık takipte hastaliksiz olarak takip edilmiştir. Bu yaklaşım yazar tarafından "unorthodox" olarak isimlendirilmiştir. Alman testis kanser çalışma grubu 2001 yılında seminom ve nonseminom bilateral ve soliter testisli tümörleri içeren TCK ile ilgili olgu serilerini yayınlanmış ve 2006 yılında sonuçlarını tekrar güncellenmişlerdir. Testis volümünün %75'inden daha az tümör volümlü olguların çalışmaya dahil edildiği 101 olgunun 80 aylık takiplerini yayınladıkları bu çalışmada kanser spesifik sağ kalım oranlarının çok iyi olduğunu (101 olgunun 100'ü) ve çok düşük rekürrens oranları (101 olgunun 6'sı) bildirilmiştir. Cerrahi sırasında yapılan biyopsilerde testiküler intraepitelyal neoplazi (TIN) saptanan olgulara (85 olgunun 80'i) 18 Gy adjuvant lokal radyoterapi verilmiş. Ortalama tümör büyüklüğü 15 mm olarak (5-30 mm) bildirilmiştir (13,17). GHT tanısı ile 11 hastaya yapılan TKC'nin sonuçlarının yayımlandığı çalışmada ortalama tümör büyüklüğü 17 mm olan hastalar 60 aylık takip edilmiş ve tüm hastaların hastaliksiz olarak yaşadığı sadece bir olguda lokal rekürrens olduğu ve adjuvant radyoterapi verildiği bildirilmiştir. TIN saptanan 8 hastaya lokal adjuvant radyoterapi verilmiş (11). GHT'lerde birlikte görülen TIN testisin epidermoid kistlerinde görülmez bu nedenle TKC yapılan hastalara lokal adjuvant radyoterapi vermeye gerek yoktur. Testisin epidermoid kistleri için yapılan TKC'nin yapıldığı çalışmada uzun dönem takiplerde hiçbir hastada lokal veya uzak rekürrens saptanmadığı bildirilmiştir (18).

Dermoid kist ve matür teratomlar nadir görülen tümörlerdir ve TKC ile ilgili çok az çalışma yayınlanmıştır (16,19,20).

Küçük asemptomatik tümörler sıklıkla germ hücreli tümörler gibi yorumlanarak inguinal orşiektomi yapılır. Son yıllarda nonpalpabl 2 cm'den küçük intraparankimal lezyonlar için histolojik tanı elde etmek için organ koruyucu cerrahini yapılması tavsiye edilmektedir. Özellikle jinekomaüstili ve/veya hormonal bozukluğu olan hastalar non-germ hücreli tümörler olarak düşünülmeli ve inguinal parsiyel orşiektomi yapılmalı, parsiyel orşiektomi sonrası malign histolojik bulgu tespit edilen stromal tümörlerde ve özellikle yaşlı hastalarda metastazı önlemek için inguinal orşiektomi ve retroperitoneal lenfadenektomi

yapılmalıdır. Leydig hücreli tümörlerle ilgili yapılan TKC ile ilgili olarak dört büyük seri literatürde görülmekte bu çalışmalara bakıldığında takip sürelerinin ortalama 4-8 yıl olduğunu ve sadece bir olguda lokal rekürrens haricinde lokal yada uzak rekürrens olmadığı bildirilmektedir (4,21,22,23,24,25).

Sertoli hücreli tümörlerde kesin histopatolojik sonuç alınana kadar özellikle küçük intraparankimal tümörlerde, jinekomaüstili hastalarda, hormonal bozukluğu olan hastalarda ultrasonografik olarak tipik kalsifikasyonlar görüldüğünde organ koruyucu cerrahi uygulanması önerilmektedir. Maligniteye ait bulgular mevcutsa özellikle yaşlı hastalarda orşiektomi yapılması önerilmektedir. Az sayıda sertoli hücreli tümörlere yapılmış TKC yayınlanmış ve bu hastaların takiplerinde rekürrens saptanmadığı bildirilmiştir (4,11,26,27,28).

Ultrasonografik taramalarda insidental, nonpalpable ve küçük testis tümörleri görülebilmektedir. Bu tümörlere yapılan TCK ile ilgili seri çalışmalarında palpable testis tümörlerine göre yaklaşık %80'inin benign histolojiye sahip olduğu bildirilmiştir. (5,26,27,28,29,30,31). Benzer şekilde Sheynkin ve ark. (31) nonpalpabl tümörlerde benign tümör prevalansının %75 olduğunu, ayrıca diğer iki çalışmada da 2 cm altındaki nonpalpabl kitlelerin büyük oranda benign oldukları bildirilmiştir (32,33). Gentile ve ark. (34) 15 küçük testis tümörü tanısı ile TCK yapıları tek merkezli çalışmalarında ortalama tümör boyutu 9,5±4,4 mm olarak tespit edilmiş, frozen incelemede 14 olgunun kesin patoloji sonucu ile uyumlu olduğu, 6 hastada tümör tespit edilmediği (enflemasyon, hematoma, abse vb.), 7 hastada benign kitle (adematoid, sertoli, leydig hücreli vb.) olduğu ve 2 hastada paratesticular düşük grade'li fibromiksoid liposarkoma ve seminoma olmak üzere malign tümör tespit edilmiştir. Ortalama 19 aylık takiplerinde herhangi bir rekürrens saptanmadığı bildirilmiştir.

European Association of Urology (EAU) kılavuzunda TKC'yi diğer testisin normal olduğu durumlarda önermemesine rağmen gerekli tüm önlemler alındıktan sonra özel durumlarda ve senkron bilateral tümör yada metakron kontralateral tümör ya da soliter testislerde tümör volümü testis volümünün %30'dan az, operasyon öncesi normal testosteron seviyesi olan hastalara yapılabileceğini önermektedir. Bu hastalarda yaklaşık %82 oranında TIN varlığı nedeniyle adjuvant radyoterapi (20 Gy) verilmesi önerilmektedir (4).

European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG) 2008 yılındaki görüşünde TKC'nin küçük primer tümörlerde orşiektomiye alternatif bir tedavi yöntemi olabileceğini ancak bu yaklaşımın hala deneysel olduğunu ve sınırlı klinik çalışmalar için yapılabileceğini önermektedir. Yine EAU gibi senkron bilateral tümör yada metakron kontralateral tümör yada soliter testislerde operasyon öncesi normal testosteron seviyesi olan hastalar için alternatif bir işlem olabileceği ve bu cerrahinin deneyimli merkezlerde yapılması ayrıca TIN varlığına dikkat çekilerek kalan testis dokusundaki TIN varlığının iyi değerlendirilmesi gerektiği ve tek taraflı testis tümörlerinde adjuvan radyoterapinin verilmesi gerekliliği vurgulanmıştır (35).

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2012 kılavuzunda TKC'den bahsetmemekte (36), testis kanseri ile ilgili American Society of Clinical Oncology (ASCO), American Urological Association (AUA) kılavuzları ise şimdiye kadar yayınlanmamıştır.

Sonuç olarak; karşı testisi normal bir bireyde testis koruyucu cerrahi önermek ve uygulamak için yeterli deneyim ve bunu

destekleyecek yeterli literatür verisi mevcut olmamasına rağmen çalışmaların sonuçlarından elde edilen veriler TKC'nin iyi seçilmiş olgularda alternatif bir yöntem olabileceğini göstermektedir. TKC günümüzde GHT için orşiektomiye alternatif olarak küçük iyi seçilmiş normal endokrin fonksiyonu olan hastalarda, elektif olarak seçilmiş küçük leydig hücreli tümörlerde, USG ile insidental olarak tespit edilmiş küçük nonpalpabl kesin malignitesi ortaya konamayan kitlelerde, bilateral testis tümöründe, soliter testis tümöründe düşünülebilir.

Konsept: Şahin Kabay, **Dizayn:** Şahin Kabay, **Veri Toplama veya İşleme:** Şahin Kabay, Burak İşler, **Analiz veya Yorumlama:** Şahin Kabay, Burak İşler, **Literatür Arama:** Şahin Kabay, Mehmet Sevim, **Yazan:** Şahin Kabay, Burak İşler, Mehmet Sevim, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Richie JP, Steele GS. Neoplasms of the Testis. In: Campbell Urology. 8th ed. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2002;2876.
2. Bokemeyer C, Schmoll HJ, Schöffski P, et al. Bilateral testicular tumours: prevalence and clinical implications. Eur J Cancer 1993;29:874-876.
3. Acar C, Gurocak S, Sozen S. Current Treatment of Testicular Sex Cord-stromal Tumors: Critical Review. Urology 2009;73;1165-1171.
4. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. European Association of Urology guidelines on testicular cancer. Limited update March 2015. http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2015/Full/Testis_Cancer.pdf.
5. Giannarini G, Dieckmann KP, Albers P, Heidenreich A, Pizzocaro G. Organ-sparing surgery for adult testicular tumours: a systematic review of the literature. Eur Urol 2010;57:780-790.
6. Arık AI, Uygur C. Testis koruyucu cerrahi. Üroonkoloji Bülteni 2004;2:6-8.
7. Oliver T. Conservative management of testicular germ-cell tumors. Nat Clin Pract 2007;4:550-560.
8. Passarella M, Usta MF, Bivalacqua TJ, Hellstrom WJ, Davis R. Testicular-sparing surgery: a reasonable option in selected patients with testicular lesions. BJU International 2003;91:337-340.
9. Kabay S, Yuçel M, Ozbek O, Olgun EG. Testicular Adenomatoid Tumour Treated with Local Excision on the Benignity Predicting Magnetic Resonance Imaging Findings Urologia Polska 2008;61:57-59.
10. Chandak P, Shah A, Taghizadeh A, Tiptaft R, Dasgupta P. Testis-sparing surgery for benign and malignant testicular tumours. Int J Clin Pract 2003;57:912-913.
11. Steiner H, Höttl L, Maneschg C, Berger AP, Rogatsch H, Bartsch G, Hobisch A. Frozen section analysis-guided organ-sparing approach in testicular tumors: technique, feasibility, and long-term results. Urology 2003;62:508-513.
12. Heidenreich A, Hoffmann R. Quality of life issues in the treatment of testicular cancer. World J Urol 1999;17:230-238.
13. Heidenreich A, Weissbach L, Höttl W, et al. German Testicular Cancer Study Group. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis. J Urol 2001;166:2161-215.
14. Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. J Urol 2003;170:5-11.
15. Seppelt U. Erukulation eines sukzessiven Zweittumors im Resthoden. Therapiewoche 1982;32:560-563.
16. Richie JP. Simultaneous bilateral tumors with unorthodox management. World J Urol 1984;2:74.
17. Heidenreich A, Albers P, Krege S. Management of bilateral testicular germ cell tumours- experience of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSCG) [abstract 299]. Eur Urol Suppl 2006;5:97.
18. Heidenreich A, Engelmann UH, Vietsch HV, Derschum W. Organ preserving surgery in testicular epidermoid cysts. J Urol 1995;153:1147-1150.
19. Viganò P, Picozzi SC, Manganini V, et al. A 7-year history of an intratesticular mass: patient description and review of the literature about dermoid cysts of the testis. Urol Int 2006;77:281-283.
20. Davidov MI, Malkov AD. Dermoid cyst of the testis. Urologia 2003;2:52-55.
21. Mosharafa AA, Foster RS, Bihle R, et al. Does retroperitoneal lymph node dissection have a curative role for patients with sex cord-stromal testicular tumors? Cancer 2003;98:753-757.
22. Carmignani L, Colombo R, Gadda F, et al. Conservative surgical therapy for Leydig cell tumor. J Urol 2007;178:507-511.
23. Giannarini G, Mgorovich A, Menchini F, et al. Long-term followup after elective testis sparing surgery for Leydig cell tumors: a single center experience. J Urol 2007;178:872-876.
24. Droupy S, Mawlawi H, Izard V, et al. Tumourectomy for the treatment of Leydig cell tumours of the testis (abstract 262). Eur Urol Suppl 2006;5:88.
25. Suardi N, Strada E, Colombo R, et al. Leydig cell tumour of the testis: presentation, therapy, long-term follow-up and the role of organsparing surgery in a single-institution experience. BJU Int 2009;103:197-200.
26. Hallak G, Cocuzza M, Sarkis AS, et al. Organ-sparing microsurgical resection of incidental testicular tumors plus microdissection for sperm extraction and cryopreservation in azoospermic patients: surgical aspects and technical refinements. Urology 2009;73:887-892.
27. Carmignani L, Gadda F, Gazzano G, et al. High incidence of benign testicular neoplasm diagnosed by ultrasound. J Urol 2003;170:1783-1786.
28. Nagata M, Kurimoto S, Takeuchi T, et al. Tiny nodule in the testicle: case report of a Sertoli cell tumor. Int J Urol 2004;11:61-62.
29. Hopps CV, Goldstein M. Ultrasound guided needle localization and microsurgical exploration for incidental nonpalpable testicular tumours. J Urol 2002;168:1084-1087.
30. Leroy X, Rigot JM, Aubert S, et al. Value of frozen section examination for the management of nonpalpable incidental testicular tumors. Eur Urol 2003;44:458-460.
31. Sheynkin YR, Sukkarieh T, Lipke M, et al. Management of nonpalpable testicular tumors. Urology 2004;63:1163-1167.
32. Connolly SS, D'Arcy FT, Bredin HC, et al. Value of frozen section analysis with suspected testicular malignancy. Urology 2006;67:162-5.
33. Carmignani L, Morabito A, Gadda F, et al. Prognostic parameters in adult impalpable ultrasonographic lesions of the testicle. J Urol 2005;174:1035-1038.
34. Gentile G, Brunocilla E, Franceschelli A, et al. Can testis-sparing surgery for small testicular masses be considered a valid alternative to radical orchiectomy? A prospective single-center study. Clin Genitourin Cancer 2013;11:522-526.
35. Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Germ Cell Cancer: A Report of the Second Meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): Part I. Eur Urol 2008;53:478-496.
36. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Testicular cancer, 2012. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.



Küçük Hücreli Prostat Kanseri: Nadir Görülen Bir Olgu Sunumu

Small Cell Carcinoma of the Prostate: A Rare Case Report

Dr. Giray Ergin¹, Dr. Engin Kaya², Dr. Serdar Yalçın², Dr. Mehmet Salih Devenci³, Dr. İbrahim Yaşar Özgök²

¹Ağrı Asker Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ağrı, Türkiye

²Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Prostat kanseri dünyada erkek popülasyonda en sık görülen kanserdir. Prostat neoplazilerinin yaklaşık %95'i adenokarsinomlardır. Küçük hücreli prostat kanserine ise nadir görülen ve oldukça agresif seyirli bir alt tipi olup yaklaşık olarak tüm prostat kanserlerinin %0,5-2'sini oluşturmaktadır. Primer olarak tek başına oluşabileceği gibi ileri evrelerdeki prostat adenokarsinomu ile birlikteliği de görülebilmektedir. Prostat adenokarsinomları ile birlikte görülen küçük hücreli tümörlerin en sık tipi fokal nöroendokrin farklılaşma şeklinde olanıdır. Küçük hücreli prostat kanserini tanı anında yüksek oranda metastatiklerdir. Prognozu adenokarsinomların tersine oldukça kötü olarak seyreden bir tümördür. Prostat adenokarsinomlarından farklı olarak bu tümörler androjen reseptörlerine sahip değildirler. Bu da bu tümörlerdeki hormonal tedaviye olan cevapsızlığı açıklamaktadır. Kliniğimize alt üriner sistem semptomları, halsizlik ve bel ağrısı şikayetleri ile başvuran 57 yaşında bir hastanın yapılan tetkikleri sonucunda prostat spesifik antijen (PSA) yüksekliği tespit edildi. PSA yüksekliği nedeni ile transrektal prostat biyopsisi yapılan ve biyopsi sonucu asiner adenokarsinoma komponentide mevcut olan (%30-40) prostat küçük hücreli kanserine tespit edilen bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, küçük hücreli tip, tedavi

Summary

Prostate cancer is the most common cancer in the male population in the world. In cancer-related deaths after lung cancer it ranks as second. Approximately 95% of prostate neoplasms are adenocarcinomas. Small cell carcinoma of the prostate is a rare and highly aggressive subtype. Subtype of small cell carcinoma of the prostate constitute about 0.5-2% of all prostate cancers. It can occur alone as primary while it can also occur in association with advanced adenocarcinoma. Most common type of small cell carcinoma of the prostate is neuroendocrine differentiation type which is associated with prostate adenocarcinomas. Cases of small cell carcinomas of the prostate are highly metastasis at diagnosis. The prognosis of small cell carcinomas of the prostate is very poor, unlike adenocarcinoma. These tumors do not have androgen receptors to unlike prostate adenocarcinomas. Therefore these tumors fail to respond to hormonal therapy. We presented a 57-year-old man who was admitted to our clinic with lower urinary tract symptoms, fatigue, and low back pain. There was an elevated prostate-specific antigen (PSA) level in the patient. Therefore, transrectal prostate biopsy was performed. As a result of the biopsy, small cell carcinoma of the prostate which was present in acinar adenocarcinoma component (30-40%) was detected.

Key Words: Prostate cancer, small cell, treatment

Giriş

Prostat kanseri dünyada erkek popülasyonda en sık görülen kanserdir. Kansere bağlı ölümlerde ise akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (1). Prostat kanserinin başlatan sebepler henüz tam olarak bilinmemekle beraber genetik faktörler, kronik enflamasyon ve enfeksiyon, yüksek yağlı diyet, sigara kullanımı, alkol kullanımı, obezite gibi faktörler suçlanmaktadır (2,3).

Prostat neoplazilerinin yaklaşık %95'i adenokarsinomlardır (4). Küçük hücreli prostat kanserine ise nadir görülen ve oldukça agresif seyirli bir alt tipi olup yaklaşık olarak tüm prostat kanserlerinin %0,5-2'sini oluşturmaktadır (5).

Bu olgu sunumumuzda kliniğimize alt üriner sistem semptomları,

halsizlik ve bel ağrısı şikayetleri ile başvuran ve yapılan tetkikleri sonucunda prostat spesifik antijen (PSA) yüksekliği tespit edilen bir hastada yapılan transrektal prostat biyopsisi sonucu asiner adenokarsinoma komponentide mevcut olan (%30-40) prostat küçük hücreli kanserine tespit edilen bir olguyu sunduk.

Olgu

Elli yedi yaşında erkek hasta yaklaşık 4 aydır artan sık idrara çıkma, idrar yaparken zorlanma, halsizlik, sırt ve bel ağrısı yakınmaları ile polikliniğimize başvurdu. Hastanın parmakla rektal muayenesinde, prostat +++ büyüklüğünde, sulkus silik ve sol lobun sert olduğu tespit edildi. PSA: 19,03 ng/ml, sPSA: 3,43 ng/dl olarak bulundu. Üriner ultrasonografi sonucunda

prostat volümü 76 cc ve parankim yapısı heterojen olduğu tespit edildi. Yapılan 12 kadran transrektal prostat iğne biyopsisi sonucu küçük hücreli karsinom olarak rapor edildi. Tümörün asiner adenokarsinoma komponentinin Gleason skoru 8 (4+4) olduğu ve sol kayıtlı örneklerin hepsinde tümöral oluşum tespit edildiği bildirildi. Patolojik inceleme sonucunda prostat iğne biyopsilerinden hazırlanan kesitlerde iki farklı histolojik özellikte tümör izlendi (Resim 1). Birinci tümör komponenti; kribriform yapılar oluşturan belirgin nükleollü, geniş sitoplazmalı hücrelerden oluşan, Gleason skoru 8 ile uyumlu prostat asiner adenokarsinomu idi. Diğer tümör ise; adalar oluşturan dar sitoplazmalı, hiperkromatik nükleuslu, yer yer ezilme artefaktı gösteren monoton hücrelerden oluşan prostatın küçük hücreli karsinomu idi. İmmünohistokimyasal olarak asiner adenokarsinoma hücrelerinde PSA (+), Kromogranin (-); küçük hücreli karsinoma hücreleri ise PSA (-), Kromogranin (+) olarak saptandı (Resim 2). Hastanın tam kan sayımı ve rutin biyokimyasal analizlerinde HGB: 16,4 g/dL, sedimentasyon: 25, ALP: 99 U/L, LDH: 228 U/L, ACTH: 40,8 pg/mL olarak saptandı. Torako-abdominopelvik tomografisinde özefagus distalinde diffüz duvar kalınlaşması izlenmiş olup sol böbrek orta polde subkapsüler 10 mm'lik hafifçe kontrastlandığı belirtilen 40 HU dansitede nodüler alan izlendi. Prostat sol lobda yaklaşık 33 mm boyutlarında düzensiz sınırlı solid kitle lezyonu, yine sol seminal vezikülde de yaklaşık 30 mm'lik benzer görünümüne bir lezyon daha izlendi. Kemik yapılarının değerlendirilmesinde T 11 ve T 12 vertebra korpusları orta bölümde hiperdens nodüler alanlar dikkati çekmektedir şeklinde raporlandı.

Yapılan manyetik rezonans görüntülemesinde T 7, T 11 ve T 12 vertebralarda kontrast madde enjeksiyonu sonrası kontrast tutan osteolitik metastazlar ile uyumlu görüntüler tespit edildi. Tüm vücut kemik sintigrafisinde, sağ 4. kosta, T 7-11-12 vertebralarda artmış fokal aktivite artışı tespit edildi. Ayrıca maksilla sağ tarafta da öncelikle diş patolojisine ait olduğu düşünülen fokal artmış aktivite tutulumu tespit edildi.

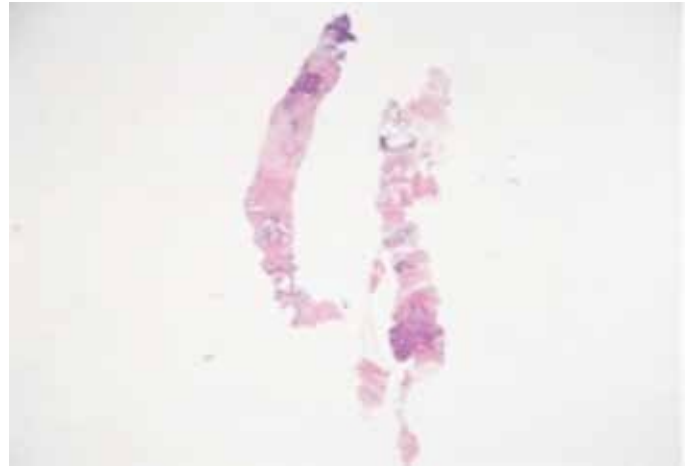
PET-CT görüntülemesinde (Flor-18), prostat glandı sol lobda ve anterior kesimde 2 odak tarzında artmış metabolik aktivite izlenmiştir. Sol seminal veziküle uyan alanda fokal artmış metabolik aktivite izlenmiştir. Sol presakral 13x14 mm boyutlu ve sol obturator en büyüğü 29x23 mm boyutlu olmak üzere birkaç adet lenf nodunda artmış metabolik aktivite izlenmiştir. C1 vertebra sağ posterior arkında, T 7, T 10, T 11, T 12 vertebra korpuslarında ve sağ 4. kot lateralinde fokal artmış metabolik aktivite izlenmiştir. Diğer vücut bölgelerinde herhangi bir patoloji saptanmamıştır. Şeklinde raporlandı.

Hastamızın bu süreçten sonraki tedavi planlaması için tıbbi onkoloji ve radyasyon onkolojisi klinikleri ile konsülte edildi ve öncelikle torakal vertebra kemik metastazlarına yönelik palyatif radyoterapi kararı alınarak 10x300 cGY palyatif radyoterapi verildi. Tıbbi onkoloji kliniği tarafından 6 kür kemoterapi uygulandı.

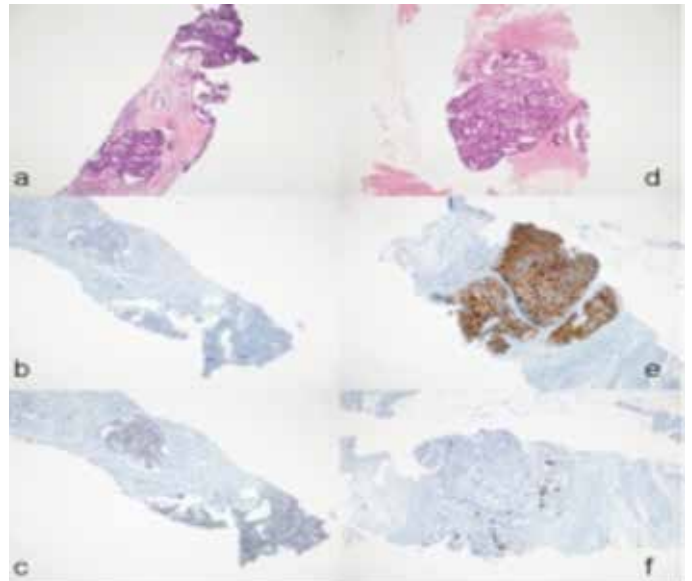
Tartışma

Küçük hücreli prostat kanseri prostatın nadir görülen ve oldukça agresif seyirli bir tümördür. Primer olarak tek başına oluşabileceği gibi ileri evrelerdeki prostat adenokarsinomu ile birlikteliği de görülebilmektedir (6). Prostat adenokarsinomları ile birlikte görülen küçük hücreli tümörlerin en sık tipi fokal nöroendokrin farklılaşma şeklinde olanıdır (5). Bizim olgumuzda tiplendirmesini

yapımasak da adenokarsinoma ile olan birlikteliği mevcut idi. Prostatın küçük hücreli karsinomu nöroendokrin bir tümördür. Tüm prostat malign tümörlerinin %0,5-2'sini oluşturmaktadır (5). Bu nöroendokrin hücreler sıklıkla serotonin ve daha nadir olarak kalsitonin, somatostatin ve HCG içermektedirler ve ancak özel boyama yöntemleri kullanılarak tespit edilebilirler. Bu hücreler en iyi kromogranin A, serotonin kullanılarak yapılan boyamalarda tespit edilmektedirler (5). Prostat adenokarsinomlarından farklı olarak bu tümörler androjen reseptörlerine sahip değildirler (6). Bu da bu tümörlerdeki hormonal tedaviye olan cevapsızlığı açıklamaktadır. Nöroendokrin bir tümör olan prostat küçük hücreli karsinomu nöroendokrin fonksiyon gösterebilecekleri gibi herhangi bir nöroendokrin fonksiyon göstermeden de görülebilmektedir (5).



Resim 1. Küçük hücreli karsinoma (sol üst) ve asiner adenokarsinoma (sağ alt) alanları izlenmektedir (HE x20)



Resim 2. a) Küçük hücreli karsinoma (HE x100), b) PSA (-) (IHK x100), c) Kromogranin (+) (IHK x100), d) Asiner adenokarsinoma (HE x100), e) PSA (+) (IHK x100), f) Kromogranin (-) (IHK x100) ait alanlar izlenmektedir

Küçük hücreli prostat kanseri, adenokarsinomların aksine oldukça agresif seyirlidirler. Cohen ve ark.'nın (7) çalışmalarına göre, adenokarsinomların 2 yıllık %97'lik sağ kalım oranının aksine 2 yıllık sağ kalım oranı %35 olduğunu ve bu tümörlerin hızlı metastaz yaptığını bildirmişlerdir.

Hastalar genellikle metastazlara bağlı kemik ağrısı, nörolojik semptomlar ve tümör basısına bağlı semptomlarla başvururlar. Ayrıca nöroendokrin yönden aktif tümörler miyastenik sendrom, uygunsuz ADH salınımı gibi paraneoplastik sendromlara sebep olabilmektedirler (6). Bizim olgumuzda alt üriner sistem boşaltım semptomlarına ek olarak kemik ağrısı, halsizlik yakınmaları ile kliniğimize başvurdu.

Hastaların ortalama %75'i tanı anında metastatik hastalığa sahiptirler. Metastazlar genellikle azalan sıklık sırasına göre lenf nodu, karaciğer, kemik, akciğer ve beyin şeklinde olabilmekte ayrıca nadiren de olsa omentum, sürrenal bez, yüz kemikleri, gibi metastazları olan olgularda bildirilmiştir (6). Olgumuzda da yapılan tüm vücut kemik sintigrafisi ve PET-CT sonucunda T 7, T 10, T 11, T 12 vertebra korpuslarında ve sağ 4. kot lateralinde, sol presakral 13x14 mm boyutlu ve sol obturator en büyüğü 29x23 mm boyutlu olmak üzere birkaç adet lenf nodunda fokal artmış metabolik aktivite izlenmiştir. Tüm vücut kemik sintigrafisinde bildirilen muhtemel dış patolojisine bağlanan sağ maksiler bölgedeki aktivite görünüm nadir olarak bildirilen maksiler kemik metastazı olarak kabul edilmedi ve takip altına alındı. Diğer vücut bölgelerinde herhangi bir metastaz tespit edilmedi.

Bu hastalarda prostat büyüklüğü ve metastatik hastalık varlığına ters olarak PSA değerleri tahmin edilen seviyelerde yükselmemektedir (8). Olgumuzda yükselen PSA değeri %30-40 oranındaki asiner adenokarsinoma komponentine bağlıdır.

Küçük hücreli prostat kanseri nöroendokrin bir tümördür ve androjen reseptörleri bulunmamaktadır. Bu nedenle hastalarda hormonal tedaviye cevap alınmaz (9). Bu hastalarda kabul edilmiş bir standart tedavi şekli olmasa da kemoterapi ve radyoterapi tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Kemoterapiye iyi cevap vermelerine rağmen sağ kalım oranları düşüktür (9,10). Kemoterapotik ilaç seçiminde sisplatin, etoposid en sık tercih edilen ajanlardır. Bunun yanında siklofosamid, doksorubisin ve vinkristin, gemstabin-dosetaksel-karboplatin rejimi de kullanılmaktadır (10,11,12).

Radyoterapi bu hastalarda metastatik hastalıkta semptomatik olarak veya lokalize hastalıkta kemoterapi ile kombine olarak kullanılmaktadır. Kemoterapi sonrası lokal olarak uygulanan bölgesel radyoterapi günümüzde hemen hemen benimsenmiş tedavi şekli olmuştur (8,9,13).

Hastamızın tedavi şekli öncelikle kemik metastazlarına uygulanan 10x300 Gy dozda semptomatik tedavi amaçlı radyoterapiyi takiben 6 kür karboplatin temelli kemoterapi olarak planlandı ve uygulandı.

Sonuç olarak; küçük hücreli prostat kanseri tanı anında yüksek oranda metastatik olan ve prognozu adenokarsinomların tersine oldukça kötü olan prostatın nadir görülen bir tümürüdür. Henüz standart bir tedavi şekli olmamasına rağmen kemoterapi,

lokalize hastalıkta kemoterapi radyoterapi kombine kullanımı ve yaygın metastatik hastalıkta semptomatik tedavi amaçlı kemoterapi ile birlikte metastatik lezyonlara uygulanacak radyoterapi günümüzde kabul edilen tedavi şeklidir.

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, **Dizayn:** Giray Ergin, **Veri Toplama veya İşleme:** Giray Ergin, Engin Kaya, Serdar Yalçın, Mehmet Salih Deveci, **Analiz veya Yorumlama:** İbrahim Yaşar Özgök, Mehmet Salih Deveci, **Literatür Arama:** Giray Ergin, **Yazan:** Giray Ergin, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Robert Abouassaly MIMT, Elizabeth A. Platz, Eric A. Klein: Epidemiology, Etiology, and Prevention of Prostate Cancer. In: Campbell-Walsh Urology. 10 ed. Edited by Wein AJ. Philadelphia: PA Elsevier Saunders; 2012.
2. Ahlbom A, Lichtenstein P, Malmstrom H, et al. Cancer in twins: genetic and nongenetic familial risk factors. J Natl Cancer Inst 1997;89:287-293.
3. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, et al. Human prostate cancer risk factors. Cancer 2004; 101(10 Suppl):2371-2490.
4. Epstein JI. Pathology of Prostatic Neoplasia. In: Campbell Walsh Urology. 10th ed. Edited by Wein AJ. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012.
5. di Sant'Agnese PA. Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the prostate. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. Cancer 1992;70(1 Suppl):254-268.
6. Tetu B, Ro JY, Ayala AG, et al. Small cell carcinoma of prostate associated with myasthenic (Eaton-Lambert) syndrome. Urology 1989;33:148-152.
7. Cohen RJ, Gleason G, Haffeejee Z, Afrika D. Prostatic carcinoma: histological and immunohistological factors affecting prognosis. Br J Urol 1990;66:405-410.
8. Sella A, Konichezky M, Flex D, et al. Low PSA metastatic androgen-independent prostate cancer. Eur Urol 2000;38:250-254.
9. Oesterling JE, Hauzeur CG, Farrow GM. Small cell anaplastic carcinoma of the prostate: a clinical, pathological and immunohistological study of 27 patients. J Urol 1992;147:804-807.
10. Amato RJ, Logothetis CJ, Hallinan R, et al. Chemotherapy for small cell carcinoma of prostatic origin. J Urol 1992;147:935-937.
11. Aoki H, Ishidoya S, Ito A, et al. Experience of the treatment with gemcitabine, docetaxel, and carboplatin (GDC) chemotherapy for patients with small-cell carcinoma of the prostate. Int J Urol 2006;13:1254-1258.
12. Papandreou CN, Daliani DD, Thall PF, et al. Results of a phase II study with doxorubicin, etoposide, and cisplatin in patients with fully characterized small-cell carcinoma of the prostate. J Clin Oncol 2002;20:3072-3080.
13. Rubenstein JH, Katin MJ, Mangano MM, et al. Small cell anaplastic carcinoma of the prostate: seven new cases, review of the literature, and discussion of a therapeutic strategy. Am J Clin Oncol 1997;20:376-380.



Inflammatory Pseudotumor of the Urinary Bladder Mimicking Bladder Cancer Secondary to Diverticulitis of the Sigmoid Colon

Sigmoid Kolon Divertikülüne Sekonder Gelişen Mesane Tümörünü Taklit Eden Mesanenin Enflamatuvar Psödotümörü

Tank Yonguç MD¹, Burak Arslan MD², İbrahim Halil Bozkurt MD¹, Salih Polat MD¹, Serkan Yarimoğlu MD¹, Süleyman Minareci MD¹

¹Bozyaka Training and Research Hospital, Clinic of Urology, İstanbul, Turkey

²Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Urology, İstanbul, Turkey

Summary

A case of inflammatory pseudotumor of the urinary bladder secondary to diverticulitis of the sigmoid colon without colovesical fistula was reported. The patient was admitted with suprapubic sensibility and dysuria. Computerized tomography (CT) strongly suggested a bladder tumor with invasion of the rectum. We performed partial cystectomy and partial colectomy. Histological examination revealed an inflammatory pseudotumor together with diverticulum of the sigmoid colon. This diverticulum may have ruptured to cause the inflammatory pseudotumor of the bladder.

Key Words: Inflammatory pseudotumor, bladder tumor, diverticulitis of the sigmoid colon

Özet

Sigmoid kolon divertikülüne sekonder gelişmiş henüz mesaneye fistüliye olmamış, mesanenin psödotümörü olgusu sunuldu. Hasta kliniğimize suprapubik hassasiyet ve dizüri ile başvurdu. Bilgisayarlı tomografide (BT) rektuma invazyon gösteren, mesane tümörünü düşündüren kitle tespit edildi. Hastaya parsiyel sistektomi, parsiyel kolektomi uygulandı. Histolojik değerlendirmede sigmoid kolon divertikülüyle birlikte enflamatuvar psödotümör histolojisi gözlemlendi. Biz bu divertikül rüptürünün mesanede inflamatuvar psödotümöre neden olduğu düşündük.

Anahtar Kelimeler: Enflamatuvar psödotümör, mesane tümörü, sigmoid kolon divertiküliti

Introduction

Pseudotumors of the bladder are uncommon and sometimes misdiagnosed as real tumor. We reported such a case caused by diverticulitis of the sigmoid colon without fistula which was suspected a colon or bladder cancer even after computed tomography and cystoscopy.

Case Report

Fifty-seven years old man patient was admitted to our clinic with suprapubic tenderness and dysuria. Urinary ultrasonography showed the lesion that extending to the bladder lumen from the left wall. Urinary cytology was negative. Cystoscopy detected a tumor with smooth surface at the same localization. Computerized tomography (CT) showed 40x14 mm size solid contrast enhancing mass which is containing air density on the bladder left lateral wall (Figure 1).

Colonoscopy demonstrated multiple diverticula orifices with inflammatory change on the mucosa. Exploration was planned to

confirm primer disease. We observed at the level of the inferior segment of the sigmoid colon strongly adherent to urinary bladder. After we subsequently performed partial cystectomy, partial colectomy and colostomy (Figure 2).

Pathological examination revealed no malignancy. It's reported as chronic inflammation in the suburothelial connective tissue and localised peritonitis due to perforation of diverticulum of sigmoid colon. Follow-up with CT scan 6 months postoperatively was normal and showed no evidence of recurrence.

Discussion

Inflammatory pseudotumor (IPT) of the genitourinary tract is a rare lesion (1) and first described by Roth (2) in 1980 in a female patient presenting with recurrent cystitis. Radiological imaging usually detect a bladder mass without metastasis (3,4). The etiology of this disease is not known. Lopez-Beltran et al. (5) have asserted that inflammatory pseudotumor is induced by proliferative cystitis because most reported cases showed

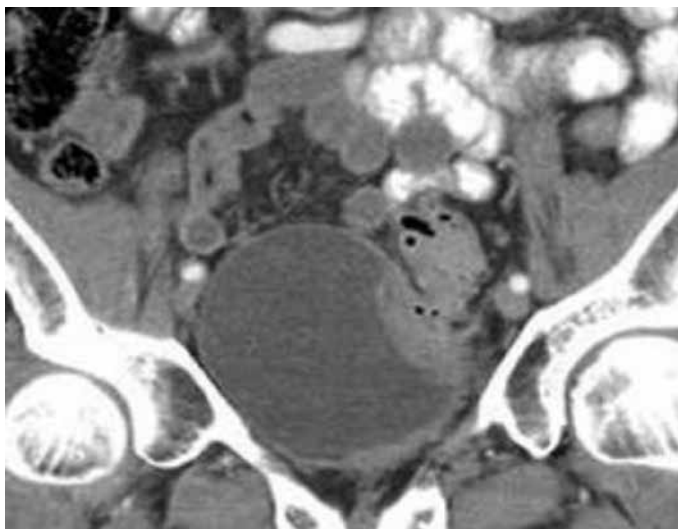


Figure 1. 40x14 mm size solid contrast enhancing mass which is containing air density on the bladder left lateral wall



Figure 2. Level of the inferior segment of the sigmoid colon strongly adherent to urinary bladder lateral wall

non-neoplastic proliferation of fibroblasts/myofibroblasts on a background of proliferating vessels. Interestingly, a diverticulum of the sigmoid colon was found in the middle of the pseudotumor in our case. In most cases, inflammatory pseudotumors are caused by chronic infection and/or inflammation of the bladder (3). In our case, probably that chronic inflammation due to perforation of the diverticulum might have induced the inflammatory pseudotumor of the bladder.

Hematuria is the most common presenting complaint, although dysuria, frequency, and suprapubic pain have also been reported (6).

Although IPT is benign nature tumor, treatment is very important. Possible pathologies must be revealed before

treatment because of proximity with sigmoid colon. Otherwise possible complications such as fistula may lead to sepsis. Transurethral resection or partial cystectomy has been reported as the treatment of choice. However, we suggest that transurethral resection should not be performed because of sepsis complication due to sigmoid colon fistula. In these cases we suggest that partial cystectomy is as optimal treatment with minimal morbidity. Complete local resection is sufficient for recurrence-free disease. Therefore should be avoided radical cystectomy IPT of urinary bladder due to diverticulitis of the sigmoid colon has been reported in the literature. It's thought recurrent inflammatory reaction stimulates undifferentiated stromal cells into forming granuloma. It's very difficult to discriminate between a true neoplasm and a postinflammatory pseudotumor. Open surgery should be performed instead of transurethral surgery because of complications in the treatment of inflammatory pseudotumor.

Informed Consent: Consent form was filled out by all participants, **Concept:** Tarik Yonguç, Burak Arslan, **Design:** Tarik Yonguç, Ibrahim Halil Bozkurt, Salih Polat, Burak Arslan, **Data Collection or Processing:** Salih Polat, Serkan, Yarimoğlu, **Analysis or Interpretation:** Tarik Yonguç, Süleyman Minareci, **Literature Search:** Salih Polat, Serkan Yarimoğlu, **Writing:** Tarik Yonguç, Salih Polat, Süleyman Minareci, **Peer-review:** Internal peer-reviewed, **Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors, **Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

References

1. Cerrud L, Pimentel E, De Gracia A, et al. *Rev Med Panama* 2002;27:34-36.
2. Roth JA. Reactive pseudosarcomatous response in urinary bladder. *Urology* 1980;16:635-637.
3. Jones EC, Clement PB, Young RH. Inflammatory pseudotumor of the urinary bladder. A clinicopathological, immunohistochemical, ultrastructural, and flow cytometric study of 13 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;17:264-274.
4. Dietrick DD, Kabalin JN, Daniels GF Jr, et al. Inflammatory pseudotumor of the bladder. *J Urol* 1992;148:141-144.
5. Lopez-Beltran A, Lopez-Ruiz J, Vicioso L. Inflammatory pseudotumor of the urinary bladder. A clinicopathological analysis of two cases. *Urol Int* 1995;55:173-176.
6. Iczkowski KA, Shanks JH, Gadaleanu V, et al. Inflammatory pseudotumor and sarcoma of urinary bladder: differential diagnosis and outcome in thirty-eight spindle cell neoplasms. *Mod Pathol* 2001; 14:1043-1051.
7. Choi SK, Choi YD, Cheon SH, et al. Inflammatory pseudotumor of the urinary bladder in a child. *Yonsei Med J* 2000;41:401-403.
8. Gugliada K, Nardi PM, Borenstein MS, Torno RB. Inflammatory pseudosarcoma (pseudotumor) of the bladder. *Radiology* 1991;179:66-68.



T1a Papiller Renal Hücreli Karsinomlu Bir Olguda Lenf Nodu Metastazı

T1a Papiller Renal Cell Carcinom Case with a Lymph Node Metastasis

Dr. Mete Özkıdık, Dr. Ömer Gülpınar, Dr. Evren Süer, Dr. Mehmet İlker Gökçe, Dr. Adil Hüseyinov, Dr. Sümer Baltacı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Papiller renal hücreli karsinomlar (RHK) tüm renal hücreli kanserlerin yaklaşık %10-15'ini oluşturur. Genellikle şeffaf hücreli karsinoma göre daha iyi prognozlu olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada sağ yan ağrısı şikayeti ile başvuran 45 yaşındaki bir erkek hasta sunulmaktadır. Çekilen bilgisayarlı tomografide (BT), sağ böbrek inferolateralde 2x1,8 cm ölçülen heterojen kontrastlanan kitle ve sağ renal ven ile vena cava inferior bileşkesinin posteriorunda 22x13 mm metastatik olduğu düşünülen lenf nodu tespit edildi. Lenf nodundan yapılan iğne biyopsisinin tanı için yetersiz materyal içermesi üzerine hastaya sağ parsiyel nefrektomi ve lenfadenektomi yapıldı. Patolojik inceleme sonucunda papiller renal hücreli karsinom Tip 2 saptanan hastanın lenf nodunda da metastaz olduğu bildirildi.

Anahtar Kelimeler: Papiller renal hücreli karsinom, lenf nodu metastazı, parsiyel nefrektomi

Summary

Papillary renal cell carcinomas represent approximately 10% to 15% of all renal cell carcinomas. In general they have better prognosis than clear cell carcinomas. In this case a 45 year old man who had right flank pain was reported. A 2x1.8 cm mass located in the right inferolateral kidney which was contrasted heterogeneously and a 22x13 mm lymph node posterior to the origin of right renal vein from inferior vena cava were detected on computerized tomography. A needle biopsy was done for the metastatic involvement of the lymph node but the result was inconclusive. Therefore right partial nephrectomy and lymphadenectomy was performed. The result of the pathologic examination for both specimens revealed papillary renal cell carcinoma Type 2 and metastasis was detected on the lymph node of the patient.

Key Words: Papillary renal cell carcinoma, lymph node metastasis, partial nephrectomy

Giriş

Papiller renal hücreli kanser (RHK), şeffaf hücreliden sonra en sık görülen böbrek malign neoplazi tipidir (1). RHK'lerin %10-15'ini teşkil eder. Son dönem böbrek yetmezliği olan ve akkiz renal kistik hastalığı olan olgularda daha fazla görülür (2). Papiller RHK diğer RHK tiplerine göre multifokaliteye daha yatkındır, multifokalitenin %40 oranına dahi çıktığı olgular mevcuttur. Tip 1 (kromofobik) ve Tip 2 (kromofilik) olmak üzere iki tipi mevcuttur. Papiller renal hücreli karsinomda lenf nodu tutulumu oranına ilişkin bazı çalışmalar olsa da bu konuda net bir veri bulunmamaktadır. Bu yazıda 45 yaşında, <4 cm bir papiller RHK'lı erkek hastada görülen lenf nodu metastazı olgusunu sunduk.

Olgu Sunumu

Kırk beş yaşında erkek hastanın son 3 aydır internitten sağ yan ağrısıyla kliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde herhangi bir özellik bulunmayıp fizik muayenesinde kostovertebral açığı hassasiyeti yoktu. Hastaya yapılan ultrasonografide (USG) sağ böbrek orta kesimde anterolateralde hipoeoik holo ile çevrili,

kortikal yerleşimli nodüler kitle lezyonu izlendi. Bunun üzerine çekilen kontrastlı bilgisayarlı tomografide (BT) sağ böbrek inferolateralinde ince bir korteksle çevrili 2x1,8 cm ölçülen heterojen kontrastlanan bir kitle ve sağ renal ven ile inferior vena cava bileşkesinin posteriorunda 22x13 mm'lik lenfadenopati izlendi. Ayrıca sağ iliak kanatta medullar alanda heterojen yapıda kitle ile uyumlu görünüm izlenmesi üzerine kemik sintigrafisi ve pozitron emisyon tomografisi (PET-BT) yapıldı. Kemikteki lezyonun metastazla uyumlu olmadığı ancak lenf nodunda PET-BT'de patolojik düzeyde aktivite tutulumu olduğu görüldü.

Hastanın klinik evresi T1aN1M0 olarak değerlendirildi. Ancak primer tümör boyutuna bakıldığında lenf nodunun reaktif olma olasılığı sebebiyle ve PET-BT'nin yalancı pozitif olma ihtimali dikkate alınarak hastaya BT eşliğinde lenf nodundan iğne biyopsisi yapıldı. Patolojik değerlendirme sonucunun malignite açısından non-diagnostik gelmesi üzerine hastaya açık parsiyel nefrektomi ve lenfadenektomi yapılması kararı alındı.

İntraoperatif değerlendirmede, sağ renal venin inferior vena cava ile birleştiği yerde yaklaşık 2 cm'lik lenf nodu palpe edildi. Tam olarak eksiz edilen lenf nodundan yapılan frozen incelemede

renal hücreli karsinom metastazı ile uyumlu olduğu belirtildi. Takiben gerota fasyası açılıp sağ böbrek alt polde bulunan yaklaşık 2 cm'lik endofitik sert kitle palpe edildi. İntraoperatif USG ile sınırları belirlendikten sonra soğuk iskemi yapılarak kitle yaklaşık 5 mm'lik sağlam parankim sınırı da korunacak şekilde eksize edildi. İskemi süresi 35 dakika süren olguda postoperatif herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Kan veya kan ürünleri transfüzyonu yapılmadı. Histopatolojik değerlendirme sonucunda hem primer tümör hem de lenf nodunda papiller renal hücreli karsinom Tip 2 saptandı. Hastanın postoperatif 3. ay ve 9. ayda çekilen kontrol BT'lerinde nüks saptanmadı.

Tartışma

Bu olgu sunumunda amacımız küçük boyutlu papiller RHK olgularında dahi lenf nodu metastazı olabileceğini vurgulamaktır. Papiller renal hücreli kanser genellikle şeffaf hücreli kansere göre daha iyi prognozlu olarak değerlendirilmektedir. Ancak bu bilgi tip 1 papiller renal hücreli karsinom için daha çok kabul görmekte (3), Tip 2 için bu hususta net bir veri bulunmamaktadır. Tip 2 papiller RHK, Tip 1 ile kıyaslandığında ise daha agresif seyir gösterdiği kabul edilmektedir (4).

Böbrekte kitle saptanan olgularda halen güncel yaklaşım kitlenin evresine göre parsiyel veya radikal nefrektomi ile ekzisyonudur. Lenfadenektomi ise rutin olarak önerilmemekte ancak preoperatif görüntüleme ile saptanan ya da intraoperatif değerlendirmede palpe edilen lenf nodu varlığında önerilmektedir (5). Ancak her iki halde de primer tümör boyutu küçükse lenf nodunun metastatik olma olasılığı azalmaktadır. Birçok klinik olarak tespit edilen lenf nodunun patolojik incelemesi reaktif olarak saptanmaktadır. Özellikle T1a böbrek tümörlerinde lenf nodu metastazı olasılığı çok düşük (~%2) olup lenfadenektominin rutinde yeri yoktur. Klinisyenin aklına gelmesi gereken diğer bir ihtimal ise bu tümörün nadir ama prognostik olarak olumsuz seyreden tümörlerden olabileceğidir. Özellikle küçük hücreli kanser, lenfoma gibi tümörlerin daha erken dönemden lenf nodunu tutabileceği akıldan çıkarılmamalıdır (6,7). Bu nedenle cerrahi öncesi biyopsi yardımı ile histopatolojik tanı konulmaya çalışıldı ancak elde edilen non-diagnostik sonuç nedeniyle parsiyel nefrektomi ve lenfadenektomi planlandı.

Yukarıda bahsedilen bilgiler şeffaf hücreli renal karsinom için doğru olsa da papiller renal karsinomun şeffaf hücreli ile

karşılaştırıldığında daha yüksek oranda lenf nodu metastazı yaptığını bildiren çalışmalar mevcuttur (8). Margulis ve ark. bu çalışmada papiller RHK olgularında lenf nodu tutulumunu %13 olarak bulmuşlardır (şeffaf hücreli RHK için %8). Lenf nodu tutulumu olan Papiller RHK olgularının N1 şeffaf hücreli RHK'e göre daha yavaş bir seyir gösterdiği ve hastalısız sağkalımın anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Sunduğumuz bu olgunun tümör boyutuna göre (T evre) düşük evreli olduğu halde lenf nodu metastazı göstermesi papiller renal hücreli kanser olgularındaki bu eğilime dikkat çekmesi açısından önem arz etmektedir. Bu konuda yapılacak daha çok hasta sayısını içeren çalışmalar daha net bilgi edinmemizi sağlayacaktır.

Konsept: Adil Hüseyinov, **Dizayn:** Ömer Gülpınar, **Veri Toplama veya İşleme:** Mehmet İlker Gökçe, **Analiz veya Yorumlama:** Sümer Baltacı, **Literatür Arama:** Evren Süer, **Yazan:** Mete Özkıdık, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Gontero P, Ceratti G, Guglielmetti S, et al. Prognostic factors in a prospective series of papillary renal cell carcinoma BJU Int 2008;102:697-702.
2. Chen K, Huang HH, Aydın H, et al. Renal cell carcinoma in patients with end-stage renal disease is associated with more favourable histological features and prognosis Scand J Urol 2015;49:200-204.
3. Amin MB, Corless CL, Renshaw AA, et al. Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases. Am J Surg Pathol 1997;21:621-635.
4. Leroy X, Zini L, Leteurtre E, et al. Morphologic subtyping of papillary renal cell carcinoma: correlation with prognosis and differential expression of MUC1 between the two subtypes. Mod Pathol 2002;15:1126-1130.
5. Babaian KN, Kim DY, Kenney PA, et al. Preoperative predictors of pathological lymph node metastasis in patients with renal cell carcinoma undergoing retroperitoneal lymph node dissection. J Urol 2015;193:1101-1107.
6. Kuroda N, Imamura Y, Hamashima T, et al. Review of small cell carcinoma of the kidney with focus on clinical and pathobiological aspects. Pol J Pathol 2014;65:15-9.