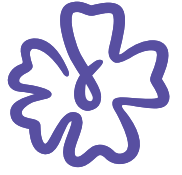


VOLUME: 12/2

MAYIS 2024

ISSN 2147-6160



TÜRKİYE
KANSERLE
SAVAŞ VAKFI

KANSER GÜNDEMİ

BÖBREK KANSERİ

www.kanservakfi.com



Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.
ayrıca www.kanservakfi.com adresinden
pdf formatında okuyabilirsiniz.



KANSER GÜNDEMİ
Volume 12/2, Mayıs 2024

BÖBREK KANSERİ

**Doç. Dr. Metin Aran
Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar
Anısına**

Kapak & Sayfa Tasarım

Ufuk Altınır

•

Basım Tarihi

Kasım 2024

•

Basım Yeri

Ufuk Matbaa

•

Yazışma Adresi

Türkiye Kanserele Savaş Vakfı

Nispetiye Mh. Yücel Sk. No. 6, 34340 Levent - İstanbul

Tel.: 0212 278 83 41 - 42 • Faks: 0212 325 11 18

www.kanservakfi.com • info@kanservakfi.com

www.facebook.com/TurkiyeKansereleSavasVakfi



KANSER GÜNDEMİ
TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI

© Copyright Tüm Hakları Saklıdır.

Kaynak Gösterilmeden Alıntı Yapılamaz.

Makalelerin Fikri Sorumluluğu Yazarlarına Aittir.

----- ∞ -----

T.K.S.V. Adına Sahibi

Dr. Metin Ertem

Editör

Dr. Sabri Ergüney

Sayı Editörü

Dr. Hakan Özveri

Dr. İlker Tımay

Bu Sayıdaki Yazarlar

Dr. Günal Özgür

T.C. Sağlık Bakanlığı, Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Dr. Yusuf Şenoğlu

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Murat Kars

T.C. Sağlık Bakanlığı, Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Dr. Kamil Çam

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Emine Bozkurtlar

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Dr. Muhammed Hasan Toper

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Dr. Selçuk Erdem

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı - Ürolojik Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Murat Gülşen

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Ender Özden

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Menekşe Turna

Anadolu Sağlık Merkezi Radyasyon Onkolojisi Bölümü

Dr. Hale Başak Çağlar

Anadolu Sağlık Merkezi Radyasyon Onkolojisi Bölümü

Dr. Eda Tanrıkulu Şimşek

Anadolu Sağlık Merkezi Medikal Onkoloji Bölümü

Dr. Iğın Akbıyık

Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dr. Yüksel Ürün

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Ankara Üniversitesi Kanser Araştırma Enstitüsü

Dr. Çağlayan Selenge Bedük Esen

Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği

Dr. Pervin Hürmüz

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Dr. Onur Can Özkan

*T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Çocuk Ürolojisi Kliniği*

Dr. Çağrı Akın Şekerci

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı

**Türkiye Kansere Savaş Vakfı
Bağış Hesapları**

----- ∞ -----

AKBANK T.A.Ş. Nispetiye Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR39 0004 6003 9688 8000 0520 00

T. Halk Bankası A.Ş. Levent Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR50 0001 2009 8600 0016 0000 04

İşbankası Levent Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR97 0006 4000 0011 0354 0404 06

ÖNSÖZ

Son Böbrek Kanseri sayımızın üzerinden 9 yıl geçmiş. Konunun güncellenme zamanının geldiğini düşünerek, o sayının yazarları arasında yer alan sayın Hakan Özveri ve İlker Tınay'dan bu güncellemenin editörlüğünü yapmalarını rica ettik. Önemli bir gecikmeyle de olsa, sayıyı yararlanıminıza sunuyoruz. Konuyla ilgili hekimlere yararlı olmasını diliyoruz.

Kanser Gündemi'ni, Metin Aran hocanın bizlere devrettiği meşale olarak, 12 yıl önce reaktive ettiğimizden bu yana, gecikmeler de olsa, yaşatmaya çalışıyoruz. Zorluklara rağmen, 12. yılı, yakında basılacak Over Kanserleri sayısıyla tamamlayacağız.

Yeni sayılarda buluşmak üzere, Onkoloji camiasına selam ve saygılar sunuyoruz.

Prof. Dr. Metin ERTEM
Türkiye Kansere Savaş Vakfı
Başkanı

Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY
Editör

SAYI EDİTÖRÜ ÖNSÖZ

Böbrek Kanseri son yıllarda tüm dünyada artan insidanda görülmesi nedeni ile giderek önem kazanmıştır. Özellikle COVID19 pandemisi sırasında akciğere yönelik yapılan görüntülemeler sırasında saptanan küçük böbrek kitleleri de bu yükselen tanı sayılarına katkıda bulunmuştur. Böbrek Kanserlerinin yüz güldürücü sağkalım oranları ile tedavi edilebilen bir kanser olması bu hastalığın farklı evrelerindeki yaklaşım metotlarının titizlikle uygulanmasını gerektirmektedir.

Günümüzde Böbrek Kanserlerinin tanı ve tedavisinde multidisipliner yaklaşım daha da önem kazanmıştır. Günlük pratikte Üroloji, Üro-Onkoloji, Medikal Onkoloji, Radyasyon Onkolojisi ve Tıbbi Patoloji bölümlerinin katkıları ile böbrek kanseri tanısı ile takip edilen hastanın güncel tıbbi gelişmeler ışığında değerlendirilmesini sağlamaktadır.

Kanser Gündeminin bu sayısında böbrek kanserinin tüm özellikleri, tanı ve tedavideki güncel gelişmeler, her biri kendi alanında uzman ve yetkin meslektaşlarımızın eşsiz katkıları ile derlenmiş ve sizlere sunulmuştur.

Tüm yazarlara yürekten sundukları emekleri ve ayırdıkları vakit için sonsuz teşekkürlerimizi sunuyor, okuyucularımıza yararlı bir sayı olmasını diliyoruz.

Dr. Hakan ÖZVERİ

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi

Dr. İlker TINAY

Haliç Üniversitesi Tıp Fakültesi

İÇİNDEKİLER

BÖBREK TÜMÖRLERİ - EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ	9
Uzm. Dr. Günal Özgür ⁽¹⁾ , Dr. Öğrt. Üyesi Yusuf Şenoğlu ⁽²⁾ (1) T.C. Sağlık Bakanlığı, Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği (2) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı	
BÖBREK TÜMÖRLERİNDE TANI VE EVRELENDİRME	13
Uzm. Dr. Murat Kars ⁽¹⁾ , Prof. Dr. Kamil Çam ⁽²⁾ (1) T.C. Sağlık Bakanlığı, Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği (2) Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı	
BÖBREK TÜMÖRLERİ PATOLOJİSİNDE 2024 GÜNCELLEMESİ	19
Doç. Dr. Emine Bozkurtlar, Dr. Öğrt. Üyesi Muhammed Hasan Toper Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı	
BÖBREK KANSERİNDE HEREDİTER SENDROMLAR VE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR	24
Doç. Dr. Selçuk Erdem İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı - Ürolojik Onkoloji Bilim Dalı	
KÜÇÜK RENAL KİTLELERİNDE MİNİMAL İNVAZİV YAKLAŞIMLAR	34
Dr. Öğretim Üyesi Murat Gülşen, Prof. Dr. Ender Özden Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı	
BÖBREK TÜMÖRLERİNİN LOKAL TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİ BİR SEÇENEK Mİ?	42
Uzm. Dr. Menekşe Turna, Prof. Dr. Hale Başak Çağlar Anadolu Sağlık Merkezi Radyasyon Onkolojisi Bölümü	
RENAL HÜCRELİ KANSERDE ADJUVAN TEDAVİ	46
Doç. Dr. Eda Tanrıkulu Şimşek Anadolu Sağlık Merkezi Medikal Onkoloji Bölümü	
METASTATİK BÖBREK KANSERİNİN SİSTEMİK TEDAVİSİNDE 2024'TEKİ YOL HARİTALARI	49
Uzm. Dr. İlgin Akbıyık ⁽¹⁾ , Prof. Dr. Yüksel Ürün ^(2,3) (1) Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı (3) Ankara Üniversitesi Kanser Araştırma Enstitüsü	
METASTATİK BÖBREK KANSERİNDE RADYOTERAPİNİN UYGULAMA ALANLARI 2024 GÜNCELLEMESİ	55
Dr. Çağlayan Selenge Bedük Esen ⁽¹⁾ , Dr. Pervin Hürmüz ⁽²⁾ (1) Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği (2) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı	
ÇOCUKLUK ÇAĞI BÖBREK TÜMÖRLERİ	62
Uzm. Dr. Onur Can Özkan ⁽¹⁾ , Doç. Dr. Çağrı Akın Şekerci ⁽²⁾ (1) T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Ürolojisi Kliniği (2) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı	
YAZIM KURALLARI	72



BÖBREK TÜMÖRLERİ - EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Dr. Günel Özgür⁽¹⁾, Dr. Yusuf Şenoğlu⁽²⁾

(1) T.C. Sağlık Bakanlığı, Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

(2) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Özet:

Günümüzde görüntüleme yöntemlerinin daha fazla kullanımı böbrek kitlelerinin saptanma sıklığını arttırmıştır ve böbrek tümörü olan hastaların yaklaşık %60'ı tesadüfen tanı almaktadır. Hastalığı önleyici önlemler; sigara, obezite, hipertansiyon gibi modifiye edilebilir risk faktörleri ile ilgili önlemlerin alınması ile sağlanabilir.

Abstract:

“Today, the increased use of imaging methods has raised the frequency of detecting kidney masses, and approximately 60% of patients with kidney tumors are diagnosed incidentally. Preventive measures for the disease can be achieved by addressing modifiable risk factors such as smoking, obesity, and hypertension.”

Giriş

Renal hücreli karsinom (RHK) böbreğin en önemli ve en sık görülen malign tümörüdür. RHK'ın histopatolojik alt tipleri mevcuttur. En sık olarak berrak hücreli RHK (%80) görülmektedir⁽¹⁾. Berrak hücreli dışı RHK'lar farklı genetik ve sitogenetik özelliklere sahiptir. Papiller (%13-20) ve kromofob (%5) RHK bu alt tiplerin en yaygın olanlarıdır⁽¹⁾. Geri kalan diğer alt tipler daha nadir görülür (<1%). Günümüzde görüntüleme yöntemlerinin daha fazla kullanımı böbrek kitlelerinin saptanma sıklığını arttırmıştır. Böbrek tümörü klasik triadı olarak bilinen hematüri, yan ağrısı ve flank bölgede ele gelen kitle üçlüsü modern tıpta artık nadiren (<%15) görülür⁽²⁾. Böbrek tümörü olan hastaların yaklaşık %60'ı tesadüfen tanı almaktadır⁽³⁾.

RHK genetik ve histopatolojik olarak heterojen özelliklere sahiptir. Ayrıca cinsiyet, yaş ve bölgesel farklılıklar göstermektedir. Bu özellikleri nedeniyle yıllar içerisindeki epidemiyolojik değişiminin bilinmesi ve önlenilebilir/modifiye edilebilir risk faktörlerinin anlaşılması önemlidir. Bu sayede hastalığı önleyici bölgesel önlemler ve sigara, obezite, hipertansiyon gibi modifiye edilebilir risk faktörleri ile ilgili önlemlerin alınması sağlanabilir.

Epidemiyoloji

Böbrek tümörleri erkeklerde 6. en sık, kadınlarda ise 9. en sık kanser türüdür⁽⁴⁾. Erkeklerde görülme sıklığı daha fazladır (4, 5). 2022 GLOBOCAN verilerine göre dünya genelinde kanserlerin %2.2'si böbrek kanseri olup yılda 434 bin (erkeklerde 277.574, kadınlarda 156.845) hastada saptanmıştır⁽⁵⁾. 40 yaş altında daha az görülen RHK'ın yaşla birlikte görülme sıklığı artar ve insidansı en yüksek 60-70 yaş arasındadır⁽⁶⁾. Ancak genç yaşlarda görülme sıklığında artış eğiliminde olduğu belirtilen çalışmalar da mevcuttur⁽⁷⁾.

Dünyada görülme sıklığı bölgeler arasında farklılıklar göstermektedir. Ülkelerin gelir düzeyine göre insidansda değişiklik mevcuttur⁽²⁾. İnsidans oranları Amerika ve Avrupa'da yüksek iken Afrika ve Asya'da düşük izlenmektedir⁽⁶⁾. Böbrek ve renal pelvis tümörleri görülme sıklığı gelişmiş ülkelerde son yıllarda artış göstermiştir ve 1975 yılından sonra ABD'de insidansı iki kattan fazla artmıştır⁽⁸⁾. Küresel olarak artış gösteren böbrek kanseri insidansında özellikle Avrupa ülkelerinde de belirgin bir artış mevcuttur. Erkek hastalar için 17'si Avrupa'da olmak üzere 24 ülkede, kadınlar için 13'ü Avrupa'da olmak üzere 19 ülkede böbrek kanseri

ri insidansında artış mevcuttur⁽⁷⁾. Ayrıca bu dönemde böbrek kanseri insidansının dünya genelinde erkekler için sadece Filipinler ve Avusturya'da, kadınlar için ise Bahreyn ve Çek Cumhuriyeti'nde azaldığı gözlenmiştir⁽⁷⁾.

Böbrek kanseri insidansında artış saptanmasında çeşitli sebepler vardır. Özellikle Avrupa ve Kuzey Amerika'da insidansın daha yüksek olmasının sebebi artan görüntülemelerde asemptomatik küçük böbrek kitlelerinin insidental saptanmasına bağlı olduğu varsayılmaktadır^(2,9). Ayrıca kentleşme ve batılı yaşam tarzının obezite, metabolik sendrom gibi RHK risk faktörlerinin prevalansında artışa neden olması bir diğer sebep olarak sayılabilir⁽⁷⁾. Böbrek kanseri insidansı yaklaşık yıllık %2-%3 artış göstermesine rağmen ölüm oranlarının yılda %1 ila %2 oranında azalma tespit edilmiştir⁽⁴⁾. Artan insidansa rağmen mortalite oranlarının azalması abdominal görüntülemelerde insidental tanı oranlarının artmasıyla, erken evrede tanı alan çok sayıda hastanın tedavisiyle ve son yıllarda sistemik hedefe yönelik tedavilerdeki ilerlemelerle açıklanmaktadır. 2022 verilerine göre dünya genelinde mortalitesi ise 155 bin (erkeklerde 100.209, kadınlarda 55.493) olarak belirlenmiştir⁽⁵⁾.

Risk Faktörleri

Böbrek tümörlerini genetik/herediter böbrek tümörleri ve sporadik böbrek tümörleri olarak değerlendirmekte fayda vardır. Böbrek kanserlerinin yaklaşık %6-9'u germline mutasyonlara sahiptir⁽¹⁾. RHK hastalarının %5'ini ise kalıtsal sendromlar oluşturmaktadır⁽¹⁰⁾. Von Hippel Lindau (VHL geni), herediter leiomyomatosis (HLRCC sendromu - FH geni), herediter papiller renal hücreli karsinom (MET geni) ve Birt-Hogg-Dubé (BHD sendromu - FLCN geni) gibi bazı otozomal dominant kalıtsal kanser sendromlarında artmış böbrek kanseri riski bulunmaktadır⁽²⁾. Son çalışmalarda erken evre hastalara göre ilerlemiş hastalarda germline mutasyonların daha sık olabileceği düşünülmektedir⁽¹⁰⁾. Kalıtsal RHK sendromlarında hastalarda daha genç yaşta, böbreklerde bilateral ve multisentrik tümörler meydana gelmektedir. Ayrıca bu hastalarda böbrek dışındaki organlarda sendrom ile ilişkili çeşitli belirtiler mevcuttur. Örneğin VHL sendromunda santral sinir sistemi hemanjiyoblastomları, HLRCC sendromunda kutanöz ve uterin leiomyomlar, BHD sendromunda akciğer kistleri ve spontan pnömotoraks meydana gelebilmektedir⁽²⁾. Özellikle genç tanı alan hastalarda veya bilateral ve multiple tümörleri olan hastalarda herediter RHK sendromları akılda tutulmalı ve hastalara genetik değerlendirme önerilmelidir.

RHK saptanan hastaların birinci derece akrabalarında 2.29 kat artmış risk bulunmaktadır⁽¹¹⁾. Erkeklerde ve yaşlı popülasyonda RHK daha sık görülmektedir⁽⁶⁾. Cinsiyete göre RHK gelişme riski erkeklerde kadınlara göre yaklaşık iki kat daha yüksektir⁽²⁾. Erkeklerde bu yüksek insidans oranları ülkeler arasında, yaş grupları arasında ve zaman içerisinde benzer şekilde seyretmiştir. 40 yaşın altında daha az görülmekte ve yaş arttıkça kademeli şekilde RHK riski artmaktadır⁽⁶⁾. İnsidansın en çok arttığı yaşlar da bölgeler arasında değişkenlik (örneğin Amerika :64, İngiltere: 74, Hindistan: 67, Çin ve İtalya: 82) göstermektedir⁽²⁾.

RHK etyolojisinde çeşitli modifiye edilebilir risk faktörleri de mevcuttur. Bu risk faktörlerinin hayat tarzı değişiklikleri ile ortadan kaldırılabileceği akılda tutulmalıdır. Sigara, obezite, hipertansiyon ve metabolik sendrom böbrek kanseri riskini arttırmaktadır^(2,9,12).

Sigara böbrek kanserinde en önemli risk faktörlerinden biridir. Sigara içmek böbrek kanseri riskini yaklaşık %40 oranında artırır⁽¹³⁾. Sigara içme yoğunluğu ve süresiyle doğru orantılı olarak RHK riski artmaktadır. Sigara hem erkekler hem de kadınlar için RHK etyolojisinde rol oynamaktadır ve doz bağımlı olarak (sigara/gün) artmış risk bulunmaktadır⁽¹⁴⁾. Renal hücreli kanser hastalarının yaklaşık yarısının (%50,2) önceden veya hala sigara içicisi olduğu saptanmıştır⁽¹⁵⁾. Diğer histolojik tiplerine göre kromofob tip RCC'nin sigara ile ilişkisi daha zayıftır⁽¹⁵⁾. Ayrıca sigara RHK'de sağkalımı da olumsuz etkilemektedir⁽⁷⁾. Sigara içen hastalarda RHK prognozu daha kötü seyretmekte ve tanıdan sonra sigarayı bırakan hastalarda bile daha iyi sağkalım sonuçları görülmektedir. Sigaranın RHK patogenezinde %50'ye kadar katkıda bulunduğu düşünülmektedir⁽²⁾. RHK karsinogenezindeki mekanizması tam olarak aydınlatılmamasına rağmen polisiklik aromatik hidrokarbonların, aromatik aminlerin, heterosiklik aromatik aminlerin ve N-nitrozaminlerin rol oynadığı düşünülmektedir.

Obezite her iki cinsiyet için böbrek kanseri için artmış risk oluşturmaktadır^(7,16). Bir metaanalizde hastalarda vücut kitle indeksindeki her 1 kg/m² artış için böbrek kanseri riskinde %6 artış olduğu görülmüştür⁽¹⁷⁾. Ayrıca böbrek kanseri riski normal kilolularla karşılaştırıldığında kilolu kişilerde %35 obez kişilerde ise %76 daha yüksek saptanmıştır⁽¹⁷⁾. Özellikle aile öyküsü olan hastalarda eşlik eden obezite veya hipergliseminin daha yüksek risk oluşturduğu belirtilmektedir⁽¹¹⁾. Böbrek kanseri insidansı için obezite iyi bilinen bir risk faktörü olmasına rağmen bazı çalışmalarda yüksek vücut kitle indeksine sahip hastalarda böbrek kanseri prognozunun daha ilımlı seyrettiği belirtilmiştir. Obezite paradoksu

diye adlandırılan bu durum bir metaanalizde değerlendirilmiştir⁽¹⁸⁾. Çalışmalar arasında heterojenite bulunmakla beraber vücut kitle indeksinin böbrek kanserinde sağkalım sonuçları üzerinde olumlu etkisi olduğunu göstermiştir. Kilolu ve obez hastalarda kanser spesifik sağkalımın, progresyonsuz sağkalımın ve genel sağkalımın daha iyi olduğu belirtilmiştir⁽¹⁸⁾.

Hipertansiyon da böbrek kanseri insidansında artış oluşturmaktadır⁽⁷⁾. Bir metaanalizde hipertansiyon öyküsü böbrek kanseri riskinde %67 artış ile ilişkilendirilmiştir⁽¹⁹⁾. Ayrıca kan basıncında meydana gelen her 10 mmHg basınç artışı %10-22 artmış böbrek kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir⁽¹⁹⁾. Bir metanalizde antihipertansif ilaçların (ACE inhibitörleri, ARB'ler, beta blokerler, kalsiyum kanal blokörleri, diüretikler) kullanımı ile RHK riski arasında pozitif doğrusal bir ilişki olduğu belirtilmiştir⁽²⁰⁾. Ancak bu sonuçlar ilaçların riskinden ziyade hipertansiyonun artan şiddetinin ve süresinin bir yansıması olarak ortaya çıkmış olabilir⁽²⁾.

Egzersiz ve RHK kanser arasındaki direkt ilişki ile ilgili kanıt düzeyi yüksek çalışmaların eksikliği olmakla beraber yaşam tarzındaki iyileşmeler genel kanser insidansında azalma ile ilişkilidir⁽²⁾. Boş zamanlarda yapılan fiziksel aktivitenin farklı 13 kanser ile birlikte böbrek kanser riskini azalttığı belirtilmektedir⁽²¹⁾. Fiziksel aktivitenin vücut kitle indeksinin kontrolü ve kan basıncını düzenlenmesi üzerindeki olumlu etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır. Fiziksel aktivitenin RHK insidansına olumlu etkisinin net olmadığını belirten az sayıda çalışma olmakla beraber bir çok çalışmada fiziksel aktivitenin RHK riskini azaltabileceği belirtilmektedir⁽²²⁾.

Alkol oral kavite, farinks, larinks, özefagus, karaciğer kanserleri ile ilişkilendirilmiş olsa da RHK üzerine

etkisi tartışmalıdır. İlimli alkol tüketiminin RHK riskini azaltabileceği belirtilmektedir⁽⁹⁾. Ancak alkolün etkisinin olmadığı belirtilen⁽¹²⁾ ve hatta artmış insidans ve mortalite ile ilişkili olabileceğini belirten çalışmalar da mevcuttur⁽⁷⁾.

Bir sistematik analizde insidental RCC saptanan hastalarda değiştirilebilir risk faktörleri ile ilgili 1996-2017 yılları arasında yapılan çalışmalar değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmede fiziksel aktivitenin (10/12 çalışma) ve alkolün (13/16 çalışma) riski azaltabileceği belirtilmektedir ancak sigaranın (13/14 çalışma), obezitenin (36/36 çalışma), hipertansiyonun (17/18 çalışma) ve diyabetin (23/27 çalışma) riski arttırdığı görülmüştür⁽²²⁾. Avrupa Üroloji Kılavuzları ise RHK için en etkili profilaksiyi sigara içiminden kaçınmak ve obezitenin azaltılması olarak belirtmektedir⁽⁹⁾.

Sonuç

RHK görülme sıklığı dünya üzerinde yıllar içerisinde artış göstermiştir. Abdominal görüntülemelerde meydana gelen artışla özellikle gelişmiş ülkelerde asemptomatik RHK hastalarının saptanması artmıştır. Daha çok sayıda erken evrede hastaya tanı konulması ve sistematik tedavilerde gelişmelerle RHK insidansında artış olmasına rağmen mortalite oranları yıllar içerisinde azalmıştır. RHK insidansı, bazı genetik mutasyonlarda, aile öyküsü varlığında, erkeklerde ve ileri yaşta daha yüksektir. Ayrıca sigara, obezite, hipertansiyon RHK riskini artırırken, fiziksel aktivitenin olumlu etkisi vardır. Modifiye edilebilir bu hayat tarzı değişikliklerinin bilinmesi ve uygulanması RHK insidansının azaltılmasında ve toplum sağlığının geliştirilmesinde önemlidir.

KAYNAKLAR

- (1) Young, M., et al., *Renal cell carcinoma*. *Lancet*, 2024. 404 (10451): p. 476-491.
- (2) Bukavina, L., et al., *Epidemiology of Renal Cell Carcinoma: 2022 Update*. *Eur Urol*, 2022. 82 (5): p. 529-542.
- (3) Vasudev, N.S., et al., *Challenges of early renal cancer detection: symptom patterns and incidental diagnosis rate in a multicentre prospective UK cohort of patients presenting with suspected renal cancer*. *BMJ Open*, 2020. 10 (5): p. e035938.
- (4) Siegel, R.L., A.N. Giaquinto, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2024*. *CA Cancer J Clin*, 2024. 74 (1): p. 12-49.
- (5) Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA Cancer J Clin*, 2024. 74 (3): p. 229-263.
- (6) Capitanio, U., et al., *Epidemiology of Renal Cell Carcinoma*. *Eur Urol*, 2019. 75 (1): p. 74-84.
- (7) Huang, J., et al., *A Global Trend Analysis of Kidney Cancer Incidence and Mortality and Their Associations with Smoking, Alcohol Consump-*

- tion, and Metabolic Syndrome. *Eur Urol Focus*, 2022. 8 (1): p. 200-209.
- (8) Padala, S.A., et al., *Epidemiology of Renal Cell Carcinoma*. *World J Oncol*, 2020. 11 (3): p. 79-87.
- (9) B. Ljungberg (Chair), A.B.C.-E., L. Albiges, J. Bedke, U. Capitanio, S. Dabestani, M. Hora, T. Klatter, T. Kuusk, and L.M. L. Lund, G. Pignot, T. Powles, M. Tran, A. Volpe Patient Representative: S. Bonn, R.H. Giles Guidelines Associates: Y. Abu-Ghanem, R. Campi, S. Fernández-Pello Montes, C. Palumbo Guidelines Office: N. Schouten, *EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma, in EAU Guidelines*. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3. 2024: EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <https://uroweb.org/guidelines>.
- (10) Carlo, M.J., et al., *Prevalence of Germline Mutations in Cancer Susceptibility Genes in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma*. *JAMA Oncol*, 2018. 4 (9): p. 1228-1235.
- (11) Lee, S.W., et al., *Familial Risk of Renal Cell Cancer and Interaction with Obesity and Hyperglycemia: A Population-Based Study*. *J Urol*, 2022. 208 (2): p. 251-258.
- (12) Macleod, L.C., et al., *Risk factors for renal cell carcinoma in the VITAL study*. *J Urol*, 2013. 190 (5): p. 1657-61.
- (13) Liu, X., et al., *Dose-response relationships between cigarette smoking and kidney cancer: A systematic review and meta-analysis*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019. 142: p. 86-93.
- (14) Hunt, J.D., et al., *Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies*. *Int J Cancer*, 2005. 114 (1): p. 101-8.
- (15) Gansler, T., et al., *Prevalence of Cigarette Smoking among Patients with Different Histologic Types of Kidney Cancer*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2020. 29 (7): p. 1406-1412.
- (16) Lauby-Secretan, B., et al., *Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group*. *N Engl J Med*, 2016. 375 (8): p. 794-8.
- (17) Liu, X., et al., *The association between BMI and kidney cancer risk: An updated dose-response meta-analysis in accordance with PRISMA guideline*. *Medicine*, 2018. 97 (44): p. e12860.
- (18) Kim, L.H., et al., *A Systematic Review and Meta-Analysis of the Significance of Body Mass Index on Kidney Cancer Outcomes*. *J Urol*, 2021. 205 (2): p. 346-355.
- (19) Hidayat, K., et al., *Blood pressure and kidney cancer risk: meta-analysis of prospective studies*. *J Hypertens*, 2017. 35 (7): p. 1333-1344.
- (20) Xie, Y., et al., *Antihypertensive medications are associated with the risk of kidney and bladder cancer: a systematic review and meta-analysis*. *Aging (Albany NY)*, 2020. 12 (2): p. 1545-1562.
- (21) Moore, S.C., et al., *Association of Leisure-Time Physical Activity With Risk of 26 Types of Cancer in 1.44 Million Adults*. *JAMA Intern Med*, 2016. 176 (6): p. 816-25.
- (22) Al-Bayati, O., et al., *Systematic review of modifiable risk factors for kidney cancer*. *Urol Oncol*, 2019. 37 (6): p. 359-371.



BÖBREK TÜMÖRLERİNDE TANI VE EVRELENDİRME

Dr. Murat Kars⁽¹⁾, Dr. Kamil Çam⁽²⁾

(1) T.C. Sağlık Bakanlığı, Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

(2) Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Özet:

Günümüzde böbrek tümörlerinin evrelelendirmesinde yaygın olarak TNM sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. Bu bölüm yazılırken pek çok farklı histolojik tip ve alt tipi bulunan böbrek tümörleri için genel olarak en yaygın histoloji olan renal hücreli karsinom (RHK) terimi kullanılmış olup; tanı ve evlelendirmedeki esaslarz özetlenmiştir.

Abstract:

“Today, the TNM classification system is commonly used for staging kidney tumors. While writing this section, the term renal cell carcinoma (RCC), the most common histology, is generally used for kidney tumors with various histologic types and subtypes; the principles of diagnosis and staging are summarized.”

Giriş

Tüm yetişkin malign neoplazmlarının %2 ile %3'ünü oluşturan böbrek tümörleri, sık görülen ürolojik kanserler arasında en öldürücü olanıdır⁽¹⁾. Batın radyolojik incelemeleri özellikle ultrasonografi tetkiki yaygınlaşana kadar böbrek kanserleri ileri evrede tanı alırdı. Hastalar ya metastaza bağlı semptomlar (akciğer metastazına bağlı nefes darlığı ve efüzyonun eşlik ettiği pnömoni benzeri tablo, kemik metastazlarına bağlı ağrı veya patolojik fraktür, kilo kaybı ve düşüklük gibi), ya lokal ileri hastalıktaki bulgular (ağrı, kitle ve hematurisi) ya da paraneoplastik sendrom ilişkili şikayetler (sebebi bilinmeyen ateş tablosu, hiperkalsemi semptomları vb) araştırılırken tanı konurdu. Dolayısıyla çok uzun yıllarca ayırıcı tanıyı yaptıkları için böbrek tümörleri “dahiliyeci tümörü” olarak bilinmiştir. Ancak, artık hastaların çoğunluğu check-up programlarında da yer alan ultrasonografi tetkiki ile asemptomatik erken evrelerde tanı almakta ve bir radyoloji raporu ile üroloji uzmanına gelmektedirler. Kesin tanı için de kontrastlı kesitsel batın görüntülemesi altın standart olduğundan artık böbrek kanserlerini “radyolog tümörü” olarak nitelenmek yanlış olmayacaktır. Yine de her ne kadar günümüzde böbrek tümörleri çoğunlukla erken evrelerde

herhangi bir semptom vermeden başka nedenlerle yapılan görüntülemeler sırasında rastlantısal olarak tanı alsa da hala önemli oranda hasta ileri evrede semptomlarla gelebilmektedir. Bu bağlamda özellikle ciddi sistemik belirtilere ve morbiditeye sebep olabilmeleri açısından paraneoplastik sendromların gerek ürologlar gerekse de birinci basamak hekimleri dahil tüm uzmanlık branşları tarafından tanınmaları büyük önem arz etmektedir. Klinik açıdan şüphelenildiğinde en yaygın olarak kullanılan radyolojik yöntemler ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemedir. Böbrekte saptanan bir patolojinin değerlendirilmesinde tanıyı kesinleştirmek için bazen bu görüntüleme metodlarından bir ya da daha fazlasını kullanmak gerekebilir. Yine de tanı konusunda şüpheye kalınan durumlarda radyolog ile iletişim halinde olmak incelemenin etkinliğini artırarak doğru tanıya ulaşmayı kolaylaştıracaktır. Günümüzde böbrek tümörlerinin evrelelendirmesinde yaygın olarak TNM sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. Bu bölüm yazılırken pek çok farklı histolojik tip ve alt tipi bulunan böbrek tümörleri için genel olarak en yaygın histoloji olan renal hücreli karsinom (RHK) terimi kullanılmış olup; tanı ve evlelendirmedeki esaslarz özetlenmiştir.

Tanı

Semptomlar ve Bulgular

Böbreklerin anatomik olarak retroperitoneal lokalizasyonu nedeniyle pek çok renal kitle lokal ileri evreye ulaşmaya kadar asemptomatik olarak kalır ve palpe edilemez. Çeşitli abdominal rahatsızlıkların ve spesifik olmayan şikayetlerin değerlendirmesi sırasında görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımına bağlı olarak günümüzde böbrek tümörlerinin yarısından fazlası artık insidental olarak saptanmaktadır⁽²⁾. Böbrek tümörlerinin klasik triadı olan flank ağrısı, makroskopik hematüri ve abdominal palpable kitle daha nadir (%6-10) olarak görülmektedir ve agresif histoloji, ilerlemiş hastalık ve daha kötü onkolojik sonuçlarla ilişkilidir. Bundan dolayı da “too late triad (çok geç üçlü)” olarak da adlandırılmaktadır⁽³⁾.

Renal hücreli karsinomla (RHK) ilişkili semptomlar büyüyen kitlenin kendisine, hemorajiye, paraneoplastik sendromlara ya da metastatik hastalığa bağlı olarak ortaya çıkmaktadır⁽⁴⁾. Flank ağrısı genellikle bir kanamaya ya da toplayıcı sistemdeki bir pıhtı obstrüksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkar (ki bu durumda pıhtı koliği şeklinde şiddetli ağrı oluşabilir); ancak, ağrı lokal olarak ilerlemiş invazif hastalığa bağlı olarak da görülebilir. İlerlemiş hastalığa bağlı olarak kilo kaybı, ateş, gece terlemesi gibi konstitüsyonel semptomlar hastayı hekime getiren ilk şikayetler olabilir. Palpable servikal lenf nodu, varikozel ve venöz tutulumla bağlı olarak bilateral alt ekstremitede ödeme gibi fizik muayene bulguları saptanabilir. Dolayısıyla özellikle yeni saptanan sağ varikozel vakalarında venöz obstrüksiyona sebep olabilecek retroperitoneal kitle veya böbrek tümörü akılda bulundurulmalıdır. Hemen hemen her üroloji hekimi meslek hayatı boyunca sağ varikozel ile ilk tanı alan tümör trombüslü RHK vakası deneyimlemiştir. Daha nadir olarak kemik ağrısı, patolojik fraktür veya inatçı öksürük (psödopnömoni tablosu) gibi doğrudan metastatik hastalıkla ilişkili semptomlar da görülebilir. RHK'un daha az karşılaşılan ancak önemli bir görünümü de spontan ve ani gelişen perirenal kanamadır. Yaygın hemoraji alta yatan bir böbrek kitlesini gizleyebileceğinden dolayı, görüntüleme yöntemlerinin değerlendirilmesinde dikkatli ve şüpheli olunmalıdır. Yapılan bir çalışmada nedeni belirsiz perirenal hematomu olan hastaların %50'den fazlasında gizli böbrek tümörü, çoğunlukla da AML (anjioyolipom) veya RHK olduğu gösterilmiştir⁽⁵⁾.

Paraneoplastik sendromlar semptomatik RHK'ü olan hastaların yaklaşık %30'unda bulunur ve çoğunlukla metastatik hastalıkla ilişkilidir⁽⁶⁾. Aslında RHK; yol açtığı çok sayıdaki sistemik belirti ve bulgulardan dolayı daha önceleri “dahiliyeci tümörü” olarak da ad-

landırılmıştır. Günümüzde insidental saptanma sıklığı göz önüne alındığında, “radyolog tümörü” RHK için daha uygun bir isimlendirmedir⁽⁷⁾. Paraneoplastik sendromlar sıklık sırasına göre; sedimentasyon yüksekliği, hipertansiyon, anemi, kaşeksi, kilo kaybı, ateş, karaciğerde metastatik kitle olmaksızın karaciğer fonksiyon bozukluğu (Stauffer sendromu), hiperkalsemi, polisitemi olarak sayılabilir. RHK ile ilişkili daha az yaygın ancak farklı paraneoplastik sendromlar arasında Cushing sendromu, hiperglisemi, galaktore, nöromiyopati, pıhtılaşma bozuklukları ve serebellar ataksi bulunur. Genel olarak, RHK ile ilişkili paraneoplastik sendromların tedavisi, cerrahi eksizyon veya sistemik antineoplastik tedaviyi gerektirir ve hiperkalsemi dışında medikal tedavilerin yararı gösterilememiştir. Hiperkalsemi paraneoplastik fenomenen ya da osteolitik kemik metastazlarından kaynaklanabilir ve tedavisinde hidrasyon sonrası furosemid ile diürez uygulanır. Ayrıca bifosfanatlar, kortikosteroid veya kalsitonin de kullanılabilir. Dolayısı ile RHK ile ilişkili ortaya çıkabilen ve bazen de ilk bulgu olarak karşımıza çıkan paraneoplastik sendrom bulguları ve yönetimi sadece ürologlar ve aile hekimleri değil tüm branş hekimlerince bilinmelidir.

Laboratuvar Bulguları

Genellikle kullanılan laboratuvar parametreleri serum kreatinin düzeyi, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, karaciğer fonksiyon testleri, alkalen fosfataz, laktat dehidrogenaz (LDH), serum düzeltilmiş kalsiyum düzeyi, koagülasyon testleri ve idrar tahlilidir. Toplayıcı sisteme bitişik veya invaze eden santral böbrek kitleleri için, ürotelyal kanser olasılığını dışlamak amacıyla idrar sitolojisi ve muhtemelen endoskopik değerlendirme düşünülmelidir.

Serum kreatininin düzeyinde artış veya GFR'de önemli ölçüde azalma olması, tek böbrekli hastada tümör veya iki böbrekte birden eş zamanlı tümör bulunması gibi durumlarda böbrek sintigrafisi ile separe böbrek fonksiyonu, uygun cerrahi yaklaşımın belirlenmesine yardımcı olması açısından ayrı ayrı araştırılmıştır⁽⁸⁾.

Radyolojik Değerlendirme

Yukarıda da bahsedildiği üzere günümüzde böbrek tümörlerinin çoğu, büyük oranda başka bir sağlık sorunu veya check-up nedeniyle yapılan radyolojik değerlendirme sırasında tanı alır. Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) böbreklerin anatomik değerlendirmesi ve böbrek kitlelerinin teşhisi için en yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Bu yöntemler

ile böbrek kitlelerinin solid-kistik ayrımı yanı sıra benign-malign ayrımı da yapılabilir. Yine primer malign böbrek tümörlerinde tümörün lokal yayılımı ve uzak metastazların değerlendirilmesinde de bu yöntemler yaygın olarak kullanılır.

Böbrek kitlelerinin değerlendirmesinde kullanılan ilk basamak modalite genellikle USG olmaktadır. Non-invazif, nispeten ucuz ve oldukça kolay ulaşılabilen bir görüntüleme yöntemidir ve kistik-solid böbrek kitlesi ayrımını yapabilir. Basit böbrek kistleri için kesin kriterler tanımlanmış olup, USG ile solid-kistik ayrımı net olarak yapılamadığı durumlarda mutlaka multifazik kesitsel bir görüntüleme yöntemi ile ileri değerlendirme yapılması gerekir⁽⁹⁾. Deneyimli bir radyolog kitlenin RHK ile ilişkili olabileceği şeklindeki bir yorumda çoğunlukla bulunabilmektedir.

BT ve MRG kesitsel görüntüleme amacıyla en yaygın olarak kullanılan radyolojik görüntüleme modaliteleridir. Uygun çekildiklerinde çok büyük oranda tanı koydukları için tanıda altın standart yöntem olarak kabul edilmektedirler. Oldukça vasküler olan renal parankimal tümörlerdeki kontrastlanmayı göstermek için BT çekimleri mutlaka önce kontrastsız olarak gerçekleştirilmeli, sonrasında erken arteriyel, parankimal ve eksresyon fazı gibi farklı kontrast fazlarında çekimler yapılmalıdır. BT görüntülemesinde böbrek kitlelerindeki kontrastlanma, kontrast madde verilmeden önce ve verildikten sonra Hounsfield ünitesi (HU) değerlerinin karşılaştırılmasıyla belirlenir. 15 ila 20 Hounsfield ünitesinden (HU) daha büyük bir kontrastlanma artışı, RHK'ü gösterir, ancak bu benign histolojiyi kesin olarak dışlayamaz⁽¹⁰⁾. BT veya MRG; RHK'un teşhisini tama yakın oranda kesin bir doğruluk ile sağlar, ancak onkositomayı ve yağdan fakir AML'yi malign böbrek neoplazmlarından güvenilir bir şekilde ayırt edemezler^(11,12). Abdominal BT kontralateral böbreğin işlevi ve morfolojisi, primer tümörün yayılımı, venöz tutulum, bölgesel lenf nodlarının tutulumu, adrenal glandın ve diğer batin içi organların durumu hakkında oldukça yararlı bilgiler sağlar. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) 45mL/dak/1.73m²'nin altında olan hastalarda kontrastlı BT çekimi sırasında dikkatli olunmalı ve işlem sırasında hidrasyona dikkat edilmelidir. Diyaliz sınırında şiddetli kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda intravenöz kontrast uygulamasından kaçınılmalı ve mümkünse alternatif görüntüleme yapılmalıdır. Böbrek vasküler damarlanması hakkında detaylı bilgiye ihtiyaç duyulan seçilmiş vakalarda abdominal kontrastlı BT anjiyografi yarar sağlayabilir. MRG, renal kitlelerin karakterizasyonu için alternatif standart

görüntüleme yöntemidir⁽¹³⁾. İntravenöz BT kontrast ajanına alerjisi olan hastalarda ve böbrek yetmezliği olmayan gebeliklerde endikedir. Radyasyona maruz kalmadan dinamik kontrast tutulumunun değerlendirilmesine olanak sağlar. MR'da intravenöz gadolinyumlu kontrast ile %20'den fazla kontrastlanma artışı RHK'ı düşündürür ve özellikle 2 cm'den küçük kitlelerde yararlı olabilir⁽¹⁴⁾. MRG ayrıca, lokal olarak ilerlemiş RHK'lu birçok hastada doku planlarını ayırt etmek ve vasküler tutulumun yaygınlığını belirlemek için de yararlıdır. İnfior vena kava (IVC) tümör trombusünün boyutu BT'de yeterince iyi seçilemiyorsa, venöz tutulum hakkında ek bilgi sağlayabilir⁽¹⁵⁾. Ayrıca kompleks böbrek kistlerinin (Bosniak IIF-III) tanısı için de MRG tercih edilebilir. Bu vakalarda düşük duyarlılık (%36) ve özgüllük (%76) nedeniyle BT'nin tanı değeri sınırlıdır. MRG, kontrast tutulumunu değerlendirme açısından daha yüksek bir duyarlılık (%71) ve özgüllüğe (%91) sahiptir⁽¹⁶⁾. Gadolinyumlu MRG ile ilgili önemli bir endişe, nadir görülen ancak potansiyel olarak ciddi bir komplikasyon olan nefrojenik sistemik fibrozis (NSF)'tir. NSF en sık diyaliz hastalarında, evre 4 ve 5 kronik böbrek hastalarında (KBH), ciddi akut böbrek hasarında ve/veya çoklu dozlarda gadolinyum bazlı kontrast madde alan hastalarda görülür⁽¹⁷⁾. Bu nedenle gadolinyum bazlı kontrast yalnızca eGFR'si 30 mL/dak/1,73 m²'den büyük olan hastalarda kullanılmalıdır. Daha yeni makrolitik gadolinyumlu ajanlar, NSF riskini önemli ölçüde azaltmış gibi görünmektedir ve muhtemelen yakın gelecekte diyaliz hastalarında veya ciddi KBH'ı olan hastalarda kontrastlı MRG kullanımına olanak tanıyacaktır.

Renal arteriyografi ve inferior venakavagrafi seçilmiş RHK hastalarının değerlendirilmesinde sınırlı bir role sahiptir. Böbrek fonksiyonlarında bozulma belirtisi olan hastalarda, tedavi kararına yardımcı olmak adına renal sintigrafi ile böbrek fonksiyonu değerlendirmesi yapılabilir⁽¹⁸⁾.

Primer evrelemede F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET)'in yeri yoktur ve önerilmemektedir⁽¹⁹⁾. Ancak, rutin uygulamada ülkemizde de primer odağı araştırma veya akciğer nodüllerinin niteliğini aydınlatma veya metastazların yaygınlığının anlaşılması gibi amaçlarla F-18 FDG-PET'in yaygın olarak kullanıldığı görülmektedir. Öte yandan bir RHK alt tiplerinin ayırt edilmesine yönelik olarak prostat spesifik membran antijeni (PSMA) pozitron emisyon tomografisi (PET)-BT, 99TC sestamibi SPE-CT/BT ve 89Zr-DFO-Girentuximab PET-BT gibi yeni görüntüleme yöntemleri ile ilgili olarak çalışmalar de-

vam etmektedir. Ancak şu an için mevcut kanıtların düzeyi rutin kullanımlarını destekleyecek düzeyde değildir^(20,21).

Primer tanı ve lokal evreleme dışında uzak metastazların değerlendirilmesinde de radyolojik yöntemlerden yararlanır. Akciğer tutulumunu değerlendirmek için thoraks BT genellikle yeterli olmaktadır⁽²²⁾. Tanı anında kemik metastazlarının büyük çoğunluğu semptomatik olduğundan dolayı rutin kemik taramasına gerek yoktur. Bununla birlikte, spesifik klinik veya laboratuvar belirti ve semptomların varlığında (kemik arası veya epilepsi atağı, bilinç bulanıklığı gibi beyin metastazını düşündüren nörolojik şikayetlerin varlığında) kemik taraması, beyin BT/MRG kullanılabilir⁽²³⁾. Öte yandan klinik şüphe halinde kemik metastazlarını araştırmada MRG kullanılabilmesi gibi aslında F-18 FDG-PET'in daha yaygın tercih edildiği klinik pratikte görülmektedir.

Renal Tümör Biyopsisi

Perkütan renal tümör biyopsisi, radyolojik olarak tanı konamayan belirsiz renal kitlelerin histolojik tanısının konmasını sağlar. Ayrıca küçük renal kitleye sahip aktif izlem adayı olan hastalarda, ablatif tedavilerden önce histolojik tanı koymak amacıyla ve metastatik hastalık durumunda sistemik tedavi öncesi histolojik tanı elde etmek için uygulanabilir⁽²⁴⁾. Kistik renal kitlelerde tanısal doğruluğunun düşük olmasından dolayı önerilmez. Genellikle lokal anestezi altında iğne kor biyopsisi şeklinde uygulanır. USG veya BT kılavuzluğunda 18-gauge iğne ile koaksiyal kanül kullanılarak uygulanan kor biyopsi işlemi tanı için yeterli dokunun elde edilmesini sağlar ve düşük morbiditeye sahiptir. Potansiyel tümör ekim riskinden kaçınmak için işlem mutlaka koaksiyal teknik ile gerçekleştirilmelidir⁽²⁵⁾. Eskiden uygulanan ince iğne aspirasyon biyopsi işlemlerinde tümör ekimi ve tanı için yetersiz doku olasılığı söz konusu olduğundan artık tercih edilmemektedir. Deneyimli merkezlerde yapılan kor biyopsileri yüksek tanısal doğruluğa, duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Toplam 5228 hastayı içeren bir sistemik derleme ve meta-analizde malignite tanısı için tanısal kor biyopsilerin duyarlılığı %99,1 ve özgüllüğü %99,7 olarak saptanmıştır⁽²⁶⁾. Bununla birlikte, kor biyopsilerin %0-22'sinde (meta-analizlerde %8) tanı konamamıştır. Biyopsinin tanısal olmadığı ve radyolojik bulguların kanser şüphesi taşıdığı durumlarda tekrar biyopsi ya da cerrahi eksplorasyon düşünülmelidir⁽²⁷⁾.

Genetik Değerlendirme

Kalıtısal böbrek kanserleri tüm böbrek kanseri vakalarının yaklaşık %5-8 kadarını oluşturur. Ancak yakın tarihteki bir çalışmada tüm metastatik böbrek kanseri hastalarının yaklaşık %38 kadarında germ-line mutasyonlarının olduğu saptanmış ve bu nedenle sayının muhtemelen daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir⁽²⁸⁾. Birçok faktör, kalıtısal böbrek kanseri sendromlarının artan riski ile ilişkilidir. Örneğin aile öyküsü olmadan bile 46 yaş ve öncesinde bir tümör saptanması, multifokal veya bilateral tümör varlığı, birinci veya ikinci derece yakınlarında RHK tanısı ve bilinen patojenik varyanta sahip yakın kan bağı olan bir akrabanın varlığı durumunda, kalıtısal kanser saptanma riski önemli ölçüde artmaktadır. Buna benzer kalıtısal böbrek kanseri düşündürülen durumlarda genetik konsültasyonu her zaman akla gelmeli ve hasta uygun bir merkeze referans edilmelidir⁽²⁹⁾. Özellikle genç; aile öyküsü olan; sinir sistemi/retinal angiomları, pankreas kistleri gibi tanıları bulunan ve/veya mutiple bilateral böbrek kitleleri olan tüm hastalarda von Hippel-Lindau Sendromu mutlaka düşünülmelidir.

Evrelendirme

1990'lara kadar RHK için en sık kullanılan evreleme sistemi Robson Sistemi idi ve bu şema halen birçok üroloğun hafızasında yer almaktadır. Ancak bu sınıflandırma sisteminin; lenfatik tutulumu olan tümörler (kötü prognostik bulgu) ile venöz tutulumu olan tümörleri (çoğu agresif cerrahi yaklaşım ile tedavi edilebilir) aynı Evre-3 grubuna dahil etme gibi pek çok eksik yönleri bulunmaktaydı⁽³⁰⁾. Bu sistemde venöz tutulumun yaygınlığının belirlenememiş olması ve özellikle önemli bir prognostik parametre olan tümör boyutunun dahil edilmemiş olması da ayrıca belirsizliğe yol açmıştı. Bu gerekçelerle günümüzde RHK için önerilen ve yaygın olarak kullanılan evreleme sistemi, 2016 yılında yayınlanan AJCC TNM sınıflandırma sisteminin 8. baskısıdır⁽³¹⁾. Tümör boyutu, venöz tutulum, renal kapsül invazyonu, adrenal tutulum, lenf nodu ve uzak metastaz TNM sınıflandırma sistemine dahil edilmiştir (**Tablo 1**). Ancak yine de bazı belirsizlikler bu sistemde de halen devam etmektedir. Örneğin; renal sinüs invazyonu perinefrik yağ invazyonuna göre daha kötü bir prognoza sahip olabilir, ancak yine de mevcut sistemde aynı pT3a evre grubuna dahildir. Ayrıca, nefron koruyucu cerrahi yaklaşım için T1 tümörlerin 4 cm'lik bir kestirim değeri kullanılarak alt sınıflandırılması optimal olmayabilir. Zira nefron koruyucu yaklaşım günümüzde çok daha büyük tümörler için de geçerli bir yöntemdir. Dolayısıyla T2 tümörler için artık boyut sınıflandırmasının

klirik değeri de sorgulanmaktadır. Bu sebeplerle klinik açıdan daha yol gösterici nitelikte, güncel gelişmeleri kapsayan bir güncelleme TNM sınıflaması için beklenmektedir.

Öte yandan, TNM sınıflaması klinik karar vermede tek kriter olarak değerlendirilmemelidir. Tümörün evresinin yanı sıra mutlaka hastanın genel sağlık durumu, eşlik eden hastalıkları ve tercihleri en uygun tedavinin seçilmesinde temel öneme sahiptir.

Tablo 1: 2017 TNM sınıflandırma sistemi

T - Primer Tümör
TX Primer tümör değerlendirilemez
T0 Primer tümör kanıtı yok
T1 Tümör en büyük boyutu ≤ 7 cm veya daha küçük, böbrekle sınırlı
T1a Tümör ≤ 4 cm ya da daha küçük
T1b Tümör > 4 cm ama ≤ 7 cm
T2 Tümör en büyük boyutu > 7 cm, böbrekle sınırlı
T2a Tümör > 7 cm ama ≤ 10 cm
T2b Tümörler > 10 cm, böbrekle sınırlı
T3 Tümör majör venlere veya perinefrik dokulara uzanıyor ancak ipsilateral adrenal bez ve Gerota fasyasının ötesine değil
T3a Tümör renal vene veya onun segmental dallarına yayılıyor veya pelvikalisial sistemi invaze ediyor veya perirenal ve/veya renal sinüs yağını invaze ediyor, ancak Gerota fasyasının ötesine geçmiyor*
T3b Tümör, diyaframın altındaki vena kavaya büyük ölçüde uzanıyor.
T3c Tümör diyaframın üzerinde vena kavaya büyük ölçüde uzanır veya vena kava duvarını invaze ediyor
T4 Tümörün, Gerota fasyasının ötesine yayılması (ipsilateral adrenal beze komşu uzanım dahil)
N - Bölgesel Lenf Nodları
NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1 Bölgesel lenf nod(lar)ındaki metastaz
M - Uzak Metastaz
M0 Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastaz
pTNM Evre Gruplaması
Evre I T1 N0 M0
Evre II T2 N0 M0
Evre III T3 N0 M0
T1, T2, T3 N1 M0
Evre IV T4 Herhangi N M0
Herhangi T Herhangi N M1

TNM sınıflandırması hakkında özel sorular için bir yardım masası şu adreste mevcuttur: <http://www.uicc.org/tnm>.

* American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8th Edn. 2017'e göre uyarlanmıştır.

KAYNAKLAR

- (1) Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: pp. 7-30.
- (2) Beisland C: Incidental detection of renal cell carcinoma. *Scand J Urol* 2017; 51: pp. 178-184.
- (3) Patard, J.J., et al. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2003. 44: 226.
- (4) Hu SL, Chang A, Perazella MA, et. al.: The nephrologist's tumor: basic biology and management of renal cell carcinoma. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: pp. 2227-2237.
- (5) Xie Y, Yang B, Jiang G, et. al.: Spontaneous perirenal hemorrhage in hemodialysis patient treated with selective embolization: a case series and review of the literature. *Hemodial Int* 2017;
- (6) Sacco, E., et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. *Urol Int*, 2009. 83:1.
- (7) Decastro GJ, McKiernan JM: Epidemiology, clinical staging, and presentation of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2008; 35: pp. 581-592. Vi
- (8) Huang, W.C., et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*, 2006. 7: 735.

- (9) Campbell S, Uzuo RG, Allaf ME, et. al.: Renal mass and localized renal cancer: AUA Guideline. *J Urol* 2017; 198: pp. 520-529.
- (10) Berland LL, Silverman SG, Gore RM, et. al.: Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. *J Am Coll Radiol* 2010; 7: pp. 754-773.
- (11) Choudhary, S., et al. Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other renal neoplasms. *Clin Radiol*, 2009. 64: 517.
- (12) Hindman, N., et al. Angiomyolipoma with minimal fat: can it be differentiated from clear cell renal cell carcinoma by using standard MR techniques? *Radiology*, 2012. 265: 468.
- (13) Donat SM, Diaz M, Bishoff JT, et. al.: Follow-up for clinically localized renal neoplasms: AUA guideline. *J Urol* 2013; 190: pp. 407-416.
- (14) Rofsky NM, Weinreb JC, Bosniak MA, et. al.: Renal lesion characterization with gadolinium-enhanced MR imaging: efficacy and safety in patients with renal insufficiency. *Radiology* 1991; 180: pp. 85-89.
- (15) Hallscheidt, P.J., et al. Preoperative staging of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus using multidetector CT and MRI: prospective study with histopathological correlation. *J Comput Assist Tomogr*, 2005. 29: 64.
- (16) Defortescu, G., et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasonography and magnetic resonance imaging for the assessment of complex renal cysts: A prospective study. *Int J Urol*, 2017. 24: 184.
- (17) Bach AM, Zhang J: Contemporary radiologic imaging of renal cortical tumors. *Urol Clin North Am* 2008; 35: pp. 593-604. Vi
- (18) Huang, W.C., et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*, 2006. 7: 735.
- (19) Vogel, C., et al. Imaging in Suspected Renal-Cell Carcinoma: Systematic Review. *Clin Genitourin Cancer*, 2019. 17: e345.
- (20) Basile, G., et al. The Role of (99m)Tc-Sestamibi Single-photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography in the Diagnostic Pathway for Renal Masses: A Systematic Review and Metaanalysis. *Eur Urol*, 2023.
- (21) Shuch, B.M., et al. Results from phase 3 study of 89Zr-DFO-girentuximab for PET/CT imaging of clear cell renal cell carcinoma (ZIRCON). *Journal of Clinical Oncology*, 2023. 41: LBA602.
- (22) Sheth, S., et al. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector ct and three-dimensional CT. *Radiographics*, 2001. 21 Spec No: S237.
- (23) Henriksson, C., et al. Skeletal metastases in 102 patients evaluated before surgery for renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol*, 1992. 26: 363.
- (24) Richard, P.O., et al. Renal Tumor Biopsy for Small Renal Masses: A Single-center 13-year Experience. *Eur Urol*, 2015. 68: 1007.
- (25) Marconi, L., et al. Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy. *Eur Urol*, 2016. 69: 660.
- (26) Marconi, L., et al. Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy. *Eur Urol*, 2016. 69: 660.
- (27) Leveridge, M.J., et al. Outcomes of small renal mass needle core biopsy, nondiagnostic percutaneous biopsy, and the role of repeat biopsy. *Eur Urol*, 2011. 60: 578.
- (28) Mucci, L.A., et al. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. *JAMA*, 2016. 315: 68.
- (29) Shuch, B., et al. Defining early-onset kidney cancer: implications for germline and somatic mutation testing and clinical management. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 431.
- (30) Gershman B, Moreira DM, Thompson RH, et. al.: Renal cell carcinoma with isolated lymph node involvement: long-term natural history and predictors of oncologic outcomes following surgical resection. *Eur Urol* 2017; 72: pp. 300-306.
- (31) Brierley, J.D., et al. TNM Classification of Malignant Tumours 8th Edition. 2016. 8th Edition.



BÖBREK TÜMÖRLERİ PATOLOJİSİNDE 2024 GÜNCELLEMESİ

Dr. Emine Bozkurtlar^(*), Dr. Muhammed Hasan Toper^(*)

(*) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Özet:

2022 yılında yayınlanan 5. Edisyon DSÖ Üriner ve Erkek Genital Sistem Tümörleri Sınıflaması'nda böbrek tümörleri bölümünün büyük kısmında günlük rutin pratiği etkileyen köklü değişiklikler oldu⁽¹⁾. Bu derlemede, 2016 yılındaki edisyon ile karşılaştırılmalı değişiklikler ele alınmıştır.

Abstract:

There have been radical changes in the 5th Edition WHO Classification of Tumors of the Urinary and Male Genital Systems, published in 2022, affecting daily routine practice. This review discusses comparative changes with the 2016 edition.

DSÖ 2022 böbrek tümörleri sınıflamasındaki en önemli değişikliklerin özeti⁽²⁾

Renal tümör antitesi	DSÖ 2022'de anahtar noktalar
Papiller renal hücreli karsinom (PRHK)	TIP 1 ve tip 2 alt tiplmesi kaldırıldı. Morfolojik spektrumu genişledi, yeni paternler eklendi: Bifazik PRHK, ters nükleer polariteli PRHK, Warthin benzeri PRHK.
Berrak hücreli papiller renal hücreli tümör	Benign davranış göstermesi nedeniyle "karsinom" "tümör" kelimesine dönüştü.
TFE3 rearanjmanlı RHK ve TFEB değişikliği gösteren RHK	Eskiden "renal hücreli karsinomun MIT ailesi" iken, şimdi TFE3 rearanjmanlı RHK ve TFEB değişikliği gösteren RHK olarak iki ayrı tipe ayrıldı.
Fumarat hidrataz eksik renal hücreli karsinom (FH eksik RHK)	"FH eksik RHK", "Hereditör leiomyomatosis ilişkili RHK" yerine tercih edilen isimlendirmedir.
SMARCB1 (INI1) eksik renal medüller karsinom	Eskiden "medüller karsinom" olarak isimlendirilmekteydi.
Eozinofilik solid ve kistik renal hücreli karsinom	Yeni antite
ALK rearanjmanlı renal hücreli karsinom	Yeni antite
ELOC (eskiden TCEB1) mutasyonlu renal hücreli karsinom	Yeni antite
Düşük dereceli onkositik tümör	Gelişmekte olan-geçici antite
Eozinofilik vakuoler tümör	Gelişmekte olan-geçici antite
Düşük malignite potansiyelli onkositik renal neoplaziler (başka şekilde sınıflanamayan)	Onkositom ile kromofob renal hücreli karsinom arasında özellikler gösteren, tam da başka bir antiteye oturmayan eozinofilik-onkositik tümörlerdir.

Bir önceki (2016) DSÖ Renal Tümörler Sınıflamasında Var Olan Antitelerdeki Değişiklikler

Papiller Renal Hücreli Karsinom (PRHK)^(1,2,3)

Papiller renal hücreli karsinomun tip 1 ve 2 şeklinde olan geleneksel sınıflaması artık kullanılmamaktadır. Tip 1 PRHK artık klasik PRHK olarak isimlendirilmektedir. Papiller renal hücreli karsinomda klasik morfolojinin yanı sıra solid fenotip, skuamoid alveolar hücrelerle bifazik patern, Warthin tümörüne benzer şekilde belirgin inflamasyonun eşlik ettiği eozinofilik hücreler veya berrak hücreli renal hücreli karsinoma benzer vakuoler hücreler izlenebilir. Eskiden Tip 2 PRHK tanısı altında yer alan pek çok tümör artık başkaca başlıklar altında yer almaktadır (sporadik fumarat hidrataz eksik renal hücreli karsinom, ALK rearanjmanlı renal hücreli karsinom, eozinofilik solid ve kistik renal hücreli karsinom gibi).

Berrak Hücreli Papiller Renal Hücreli Tümör (BHRPHT)

Tek tip yavaş klinik seyri sebebiyle isimlendirmede "karsinom" kelimesinden vazgeçilmiş, yerine "tümör" kullanılmasına karar verilmiştir. BHRPHT çekirdekleri lümene doğru yerleşen lineer dizilenen tübülopapiller

ve kistik yapıda berrak hücrelerden oluşan düşük evreli düşük dereceli bir tümördür. Tümör keratin 7 ve CAIX ekprese eder. Sıklıkla yüksek molekül ağırlıklı keratin ile de pozitifken, CD10 negatiftir. Ayrıca rekürren sitogenetik bozuklukları veya VHL geni değişikliklerini göstermez^(2,3,4).

Kromofob Renal Hücreli Karsinom (KRHK)

KRHK trabeküler, alveolar, papiller, mikrokistik veya kistik yapılar gibi klasik olmayan morfolojiler ile de karşımıza çıkabilir, ama tüm bu fenotipler tipik olarak keratin 7 ve CKİT ekspresyonu gösterirler. Ayrıca karakteristik kromozomal monozomileri vardır. İyi prognoza sahiptirler^(2,3).

Tanıya Yönelik Öneriler

Düşük malignite potansiyelli multiloküler sistik neoplazi, berrak hücreli papiller renal hücreli tümör ve onkositom kesin tanıları sınırlı örnekleme ve malign benzerleriyle örtüşen özellikleri nedeniyle iğne biyopsi örneklemelerinde verilmemelidir.

Moleküler olarak tanımlanan renal tümörlerde yeni kategoride TFE-3 rearanjmanlı renal hücreli karsinom, TFEB değişikliği gösteren renal hücreli karsinom, Fumarat Hidratat (FH) eksik renal hücreli karsinom, Süksinat dehidrogenaz (SDH) eksik renal hücreli karsinom, SMARCB1 eksik renal medüller karsinom ve yeni antiteler olan ELOC (eskiden TCEB1) mutasyonu gösteren renal hücreli karsinom, ALK rearanjmanlı renal hücreli karsinom bulunmaktadır. Bu tümörlerin heterojen grubu sıklıkla diğer renal tümörlerle belirgin morfolojik örtüşmeler gösterir. Kesin tanı için YND (yeni nesil dizileme-NGS “next gene sequencing”), RNAsekanslama, FISH (floresan in situ hibridizasyon) veya RT-PCR (“real time polimerase chain reaction”) gibi moleküler çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır⁽⁵⁾.

TFE-3 Rearanjmanlı Renal Hücreli Karsinom

Eskiden “MÜTF ailesi Xp11 transloke renal hücreli karsinom” şeklinde isimlendiriliyordu.

Mikst papiller ve solid yapıda, psammoma cisimcikleri ve berrak veya eozinofilik sitoplazmalı daha genç yalarda hastalarda görülen heterojen tümörlerdir. Nükleer olarak TFE3 ve değişen oranlarda melanositik belirteçler ve katepsin K ekprese ederler. TFE3 rearanjmanında 20’den fazla farklı gen partneri ile oluşan füzyon subtipleri değişken tümör morfolojileri, immünprofil ve klinik davranış ortaya koyarlar^(6,7).

TFEB Değişikliği Gösteren Renal Hücreli Karsinom

Tümör t(6; 11) üzerindeki TFEB’nin translokasyonuna veya amplifikasyonuna sahiptir. TFEB rearanjmanlı renal hücreli karsinom (RHK) t(6; 11) (p21; q12) translokasyonu sonucu TFEB-MALAT1 gen füzyonu görülür. TFEB translokasyonlu RHK bazal membran maddesi etrafında kümelenen büyük berrak hücreli veya daha küçük hücreli yuvalarla karakterize düşük dereceli yavaş seyirli bifazik bir neoplazidir. TFEB amplifiye renal hücreli karsinom (RHK) 6p21 amplifikasyonu gösterir. TFEB amplifiye RHK büyük oranda onkositik ve papiller morfolojide sıklıkla yüksek dereceli ve yüksek evreli daha yaşlı hastalarda görülen tümörlerdir. Her iki subtip kural olarak nükleer TFEB ekspresyonu göstermelerinin yanı sıra katepsin K ve melanositik belirteçlerle de boyanırlar^(7,8).

Fumarat Hidratat (FH) Eksik Renal Hücreli Karsinom

Eskiden herediter leiomyomatozis ilişkili renal hücreli karsinom olarak isimlendiriliyordu.

Papiller, solid, tübülökistik ve kribriform morfolojileri gösteren mikst yapıda, kiraz kırmızısı inklüzyon-benzeri makronükleollü yüksek dereceli hücrelerden oluşan agresif tümörlerdir. “Germline” (olguların çoğu) veya somatik FH gen mutasyonundan FH protein kaybının ve/veya 2-süksinosistein (2SS) kazanımının immün boyamalarla gösterilmesi ile şüphenebilir^(9,10).

Süksinat Dehidrogenaz (SDH) Eksik Renal Hücreli Karsinom

Kabarcıklı inklüzyonlarıyla eozinofilik hücrelerden oluşan solid morfolojide nadir tümörlerdir. Tümörde SDHB protein ekspresyonunun kaybı ve SDH gen kompleksinde “germline” mutasyon izlenir.

SMARCB1 Eksik Renal Medüller Karsinom

Eskiden renal medüller karsinom olarak isimlendiriliyordu.

Özellikle orak hücre taşıyıcılığı (hemoglobinopati) ve Afrika kökenli hastaları etkileyen son derece agresif medulla merkezli adenokarsinomlardır. Dezmozplastik zeminde kordlar, yuvalar, tübüller ve kribriform yapılar yapan mitoz oranı yüksek hızlı büyüyen infiltratif tümör lokal olarak ilerlemiş veya metastatik hastalık olarak kliniğe başvurur. SMARCB1 (INI1,SNF5,BAF47) protein ekspresyon kaybı kromozom translokasyonu veya delesyonu ile 22q11.23 üzerindeki SMARCB1 inaktivasyonunu yansıtır^(11,12).

2022 DSÖ Renal Tümörler Sınıflamasında Yeni Alan Antiteler

ELOC (Eskiden TCEB1) Mutasyonu Gösteren Renal Hücreli Karsinom: Yeni Bir Antite

Solid ve papiller büyüme paternine sahip ve birbiri üzerinden geçen-çaprazlayan fibrovasküler bantlar ve septalar nedeniyle nodüler görünümü olan nadir yavaş seyirli berrak hücreli tümördür. Morfolojik olarak konvansiyonel berrak hücreli ve tüberoskleroz ilişkili renal hücreli karsinoma benzemektedir. Kural olarak keratin 7 ile pozitif boyanır ve yüksek molekül ağırlıklı keratin ile fokal immünoekspresyon gösterebilirler. 8. kromozom üzerindeki TCE1'in (ELOC) bi allelik inaktivasyonuna bağlı gelişirler^(13,14). TCE1 (ELOC) sağlam VHL ve mTOR yolu genleri ile VHL kompleksinin elongin C'sini kodlar.

ALK rearanjmanlı renal hücreli karsinom: Yeni bir antite

ALK protein ekspresyonuna sebep olan 2p23'teki anaplastik lenfoma kinaz genindeki füzyona bağlı gelişen ve ileri derecede heterojen eozinofilik tümörlerin çok nadir görülen bir grubudur. Sitoplazmik vakuolizasyon; müsün üreten solid, papiller ve kribriform yapı; metanefrik benzeri, rabdoid veya iğsi hücreli morfoloji gösterebilir^(15, 16).

Eozinofilik solid ve kistik renal hücreli karsinom: Yeni bir antite

"Diğer renal tümörler" kategorisinde yer alan yeni ayrı bir antitedir.

Aslen tüberoskleroz kompleks hastalarında tanımlanmıştır ancak TSC1 veya TSC2 mutasyonlarına bağlı sporadik olarak da görülebilir. Yavaş seyirli genel olarak kadınları etkileyen bir tümördür. Literatürde çok az sayıda metastatik olgu yayını bulunmaktadır. Kaba bazofilik granülarite ve geniş eozinofilik sitoplazmalı neoplastik hücreler solid ve kistik yapılanma gösterirler. Keratin 20 ve katepsin K pozitif olan tümör, keratin 7 ve CKİT ile ekspresyon göstermez^(17, 18, 19).

2022 DSÖ Renal Tümörler Sınıflamasında Gelişmekte Olan/Geçici Antiteler

Bu kısımda anlatılan tümör tipleri henüz sınıflandırmanın bir parçası olmamakla birlikte DSÖ (WHO) son baskısında tartışılan/adı geçen tümörlerdir.

Tiroid-Benzeri Foliküler Karsinom

Oval-yuvarlak çekirdekli dar sitoplazmalı küboidal hücrelerin döşediği ve eozinofilik kolloid benzeri madde ile dolu sıkı paketlenmiş folikül-benzeri kistlerin oluşturduğu nadir böbrek tümörüdür. Tümörde PAX8,

keratin 19 ve keratin 7 pozitifken, TTF1 ve tiroglobulin negatiftir. Rekürren EWSR1: : PATZ1 füzyonu saptanır.

Diğer Onkositik Tümörler (Onkositik Tümör, Başka Şekilde Sınıflanamayan "NOS")

Onkositom veya kromofob renal hücreli karsinomun eozinofilik varyantı veya diğer spesifik antiteler için tanı kriterlerini doldurmayan heterojen tümör gruplarıdır⁽²⁰⁾.

Hibrid Onkositik Kromofob Tümör (HOKT) onkositom ile kromofob renal hücreli karsinom arasında sınırdaki-ortadaki özellikler gösteren yavaş seyirli onkositik bir neoplazidir. Soliter ve sporadik olabilir. Ancak Birt-Hogg-Dubé sendromunda dama tahtası mozaik paterninde ve FLCN'de mutasyon gösteren sıklıkla multifokal ve bilateral tümörler olarak saptanırlar⁽²¹⁾.

Eozinofilik Vakuoler Tümör (EVT) tipik olarak soliter ve sporadik bir tümördür. EVT belirgin çekirdekçik, eozinofilik sitoplazma, sitoplazmik vakuolizasyon, solid büyüme paterni, büzülmüş tübüller ve büyük kalın duvarlı damarlar ile karakterizedir. Neoplastik hücreler CKİT, CD10 ve katepsin K ile pozitifdir. Keratin 7 negatif ya da nadir-dağınık hücrede pozitifdir. mTOR yoluyla genlerinde mutasyonlar izlenir⁽²²⁾.

Düşük Dereceli Onkositik Tümör (DOT) düşük dereceli çekirdekli solid bir neoplazidir. Kesit yüzü kahve-bej renkli küçük tümörlerdir. Solid ve sıkı yuvalar halinde büyüme paterni gösterirler ancak fokal tübüller, tübüloretiküler ve trabeküler büyüme paterni de izlenebilir. Karakteristik olarak sıklıkla keskin sınırlı ödematöz alanlarla saçılmış düzensiz dağılan hücreler görülür. Neoplastik hücreler keratin 7 ile ekspresyon gösterirken, CKİT ile ekspresyon göstermez. mTOR yoluyla genlerinde mutasyonlar izlenir⁽²³⁾.

Bifazik Hiyalinizan Psammomatöz Renal Hücreli Karsinom nadir bir bifazik tümördür. Büyük hücreler tübüller, papillalar ve asiner yapılar oluştururken, küçük hücreler hiyalinize bazal membran maddesi etrafında glomeruloid ve yuva paterninde kümelenirler. Tümör çok sayıda psammoma cisimciği içeren sklerotik stroma sahiptir. Bi-allelik NF2 kaybı gösterir⁽²⁴⁾.

Ters Polariteli Papiller Renal Neoplazi

Daha önceleri papiller renal hücreli karsinomun bir alt tipi olarak değerlendiriliyordu.

Düşük dereceli çekirdekleri ters polarite gösteren ve dallanan papiller yapılar izlenen eozinofilik tümörün neoplastik hücreleri GATA3 ile pozitifken, vimentin ile negatiftir. Neoplastik hücreler AMACR ile değişken boyanmalar gösterebilir⁽²⁵⁾. Rekürren KRAS mutasyonları vardır ve trizomi 7/17 kaybı saptanır⁽²⁶⁾.

KAYNAKLAR

- (1) Board WCoTE. *WHO Classification of Tumours Urinary and Male Genital Tumours*. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2022.
- (2) Alaghebandan R, Siadat F, Trpkov K. What's new in the WHO 2022 classification of kidney tumours? *Pathologica*. 2022 Feb; 115 (1): 8-22. doi: 10.32074/1591-951X-818. Epub 2023 Jan 16. PMID: 36645398; PMCID: PMC10342217.
- (3) Tretiakova M. What's new in kidney tumor pathology 2022: WHO 5th edition updates. *J Pathol Transl Med*. 2022 Nov; 56 (6): 383-384. doi: 10.4132/jptm.2022.08.16. Epub 2022 Sep 8. PMID: 36069072; PMCID: PMC9682217.
- (4) Cheville J, Helenon O, Hes O, et al.. Clear cell papillary renal cell tumor. In: Board WCoTE, editor. *Urinary and Male Genital Tumours*. 5th ed., vol. 8. Lyon (France): IARC Press; 2022, pp. 61-62.
- (5) Cancer Genome Atlas Research Network; Linehan WM, Spellman PT, Ricketts CJ, Creighton CJ, Fei SS, et al. *Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal-Cell Carcinoma*. *N Engl J Med*. 2016 Jan 14; 374 (2): 135-45. doi: 10.1056/NEJMoa1505917. Epub 2015 Nov 4. PMID: 26536169; PMCID: PMC4775252.
- (6) Skala SL, Xiao H, Udager AM, Dhanasekaran SM, Shukla S, et al. Detection of 6 TFEB-amplified renal cell carcinomas and 25 renal cell carcinomas with MITF translocations: systematic morphologic analysis of 85 cases evaluated by clinical TFE3 and TFEB FISH assays. *Mod Pathol*. 2018 Jan; 31(1): 179-197. doi: 10.1038/modpathol.2017.99. Epub 2017 Aug 25. PMID: 28840857.
- (7) Argani P, Martignoni G, Mehra R, et al.. TFE3-rearranged renal cell carcinomas. In: Board WCoTE, editor. *Urinary and Male Genital Tumours*. 5th ed., vol. 8. Lyon (France): IARC Press; 2022, pp. 72-73.
- (8) Argani P, Martignoni G, Rao Q. TFEB-altered renal cell carcinomas. In: Board WCoTE, editor. *Urinary and Male Genital Tumours*. 5th ed., vol. 8. Lyon (France): IARC Press; 2022, pp. 74-75.
- (9) Hes O, Gill A, Gupta S, et al.. Fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma. In: Board WCoTE, editor. *Urinary and Male Genital Tumours*. 5th ed., vol. 8. Lyon (France): IARC Press; 2022, pp. 78-79.
- (10) Trpkov K, Hes O, Agaimy A, Bonert M, Martinek P, et al. Fumarate Hydratase-deficient Renal Cell Carcinoma Is Strongly Correlated With Fumarate Hydratase Mutation and Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma Syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2016 Jul; 40 (7): 865-75. doi: 10.1097/PAS.0000000000000617. PMID: 26900816.
- (11) Argani P, Agaimy A, Colombo P, et al.. SMARCB1-deficient renal medullary carcinoma. In: Board WCoTE, editor. *Urinary and Male Genital Tumours*. 5th ed., vol. 8. Lyon (France): IARC Press; 2022, pp. 84-6.
- (12) Calderaro J, Moroch J, Pierron G, Pedeutour F, Grison C, et al. SMARCB1/INI1 inactivation in renal medullary carcinoma. *Histopathology*. 2012 Sep; 61 (3): 428-35. doi: 10.1111/j.1365-2559.2012.04228.x. Epub 2012 Jun 11. PMID: 22686875.
- (13) Shah RB, Stohr BA, Tu ZJ, Gao Y, Przybycin CG, et al. "Renal Cell Carcinoma With Leiomyomatous Stroma" Harbor Somatic Mutations of TSC1, TSC2, MTOR, and/or ELOC (TCEB1): Clinicopathologic and Molecular Characterization of 18 Sporadic Tumors Supports a Distinct Entity. *Am J Surg Pathol*. 2020 May; 44 (5): 571-581. doi: 10.1097/PAS.0000000000001422. PMID: 31850909.
- (14) Argani P, Martignoni G, McKenney J, et al.. ELOC (formerly TCEB1)-mutated renal cell carcinoma. In: Board WCoTE, ed. *Urinary and Male Genital Tumours*. 5th ed., vol. 8. Lyon (France): IARC Press; 2022, pp. 76-77.
- (15) Kuroda N, Trpkov K, Gao Y, Tretiakova M, Liu YJ, et al. ALK rearranged renal cell carcinoma (ALK-RCC): a multi-institutional study of twelve cases with identification of novel partner genes CLIP1, KIF5B and KIAA1217. *Mod Pathol*. 2020 Dec; 33 (12): 2564-2579. doi: 10.1038/s41379-020-0578-0. Epub 2020 May 28. PMID: 32467651.
- (16) Argani P, Inamura K, Williamson S. ALK-rearranged renal cell carcinomas. In: Board WCoTE, editor. *Urinary and Male Genital Tumours*. 5th

ed., vol. 8. Lyon (France): IARC Press; 2022, pp. 82-83.

- (17) Tjota M, Chen H, Parilla M, Wanjari P, Segal J, Antic T. Eosinophilic Renal Cell Tumors With a TSC and MTOR Gene Mutations Are Morphologically and Immunohistochemically Heterogeneous: Clinicopathologic and Molecular Study. *Am J Surg Pathol*. 2020 Jul; 44 (7): 943-954. doi: 10.1097/PAS.0000000000001457. PMID: 32091432.
- (18) McKenney JK, Przybycin CG, Trpkov K, Magi-Galluzzi C. Eosinophilic solid and cystic renal cell carcinomas have metastatic potential. *Histopathology*. 2018 May; 72 (6): 1066-1067. doi: 10.1111/his.13457. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29265482.
- (19) Tretiakova MS. Eosinophilic solid and cystic renal cell carcinoma mimicking epithelioid angiomylipoma: series of 4 primary tumors and 2 metastases. *Hum Pathol*. 2018 Oct; 80: 65-75. doi: 10.1016/j.humpath.2018.05.023. Epub 2018 Jun 6. PMID: 29885406.
- (20) Hartmann A, Gill A, He H, et al.. Other oncocytic tumours of the kidney. In: Board WCoTE, editor. *Urinary and Male Genital Tumours*. 5th ed., vol. 8. Lyon (France): IARC Press; 2022, pp. 56-58.
- (21) Ruiz-Cordero R, Rao P, Li L, Qi Y, Atherton D, et al. Hybrid oncocytic/chromophobe renal tumors are molecularly distinct from oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. *Mod Pathol*. 2019 Nov; 32 (11): 1698-1707. doi: 10.1038/s41379-019-0304-y. Epub 2019 Jun 23. PMID: 31231128.
- (22) Farcaş M, Gatalica Z, Trpkov K, Swensen J, Zhou M, et al.. Eosinophilic vacuolated tumor (EVT) of kidney demonstrates sporadic TSC/MTOR mutations: next-generation sequencing multi-institutional study of 19 cases. *Mod Pathol*. 2022 Mar; 35 (3): 344-351. doi: 10.1038/s41379-021-00923-6. Epub 2021 Sep 14. Erratum in: *Mod Pathol*. 2021 Dec; 34(12): 2243. doi: 10.1038/s41379-021-00941-4. Erratum in: *Mod Pathol*. 2022 Feb; 35 (2): 289. doi: 10.1038/s41379-021-00967-8. PMID: 34521993.
- (23) Williamson SR, Hes O, Trpkov K, Aggarwal A, Satapathy A, et al. Low-grade oncocytic tumour of the kidney is characterised by genetic alterations of TSC1, TSC2, MTOR or PIK3CA and consistent GATA3 positivity. *Histopathology*. 2023 Jan; 82 (2): 296-304. doi: 10.1111/his.14816. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36208048.
- (24) Argani P, Reuter VE, Eble JN, Vlatkovic L, Yaskiv O, et al. Biphasic Hyalinizing Psammomatous Renal Cell Carcinoma (BHP RCC): A Distinctive Neoplasm Associated With Somatic NF2 Mutations. *Am J Surg Pathol*. 2020 Jul; 44 (7): 901-916. doi: 10.1097/PAS.0000000000001467. PMID: 32217839; PMCID: PMC7350624.
- (25) Al-Obaidy KI, Eble JN, Cheng L, Williamson SR, Sakr WA, Gupta N, Idrees MT, Grignon DJ. Papillary Renal Neoplasm With Reverse Polarity: A Morphologic, Immunohistochemical, and Molecular Study. *Am J Surg Pathol*. 2019 Aug; 43 (8): 1099-1111. doi: 10.1097/PAS.0000000000001288. PMID: 31135486.
- (26) Al-Obaidy KI, Saleeb RM, Trpkov K, Williamson SR, Sangoi AR, et al. Recurrent KRAS mutations are early events in the development of papillary renal neoplasm with reverse polarity. *Mod Pathol*. 2022 Sep; 35 (9): 1279-1286. doi: 10.1038/s41379-022-01018-6. Epub 2022 Feb 12. PMID: 35152262.



BÖBREK KANSERİNDE HEREDİTER SENDROMLAR VE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Dr. Selçuk Erdem^(*)

(*) İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ürolojik Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Hereditör böbrek kanseri sendromları, üroonkoloji alanında genetik temelli kanser sendromları hakkında en fazla kanıtın olduğu hastalık grubudur. Bu sendromlara yol açan genetik mekanizmaları bilmek, prognoz ve tedavi yaklaşımını belirlemede yol gösterici olurken, tanımlanmış yollardaki moleküllere karşı hedefe yönelik tedaviler geliştirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Böbrek tümürlü bir hastada altta yatan bir genetik bozukluk olup olmadığını araştırmak için klinik pratikte kullanılabilir yaş 46 yıl olarak kabul edilirken, genetik test ve danışmanlık sendromik aileleri ve riskli bireyleri tespit etmek bakımından olmazsa olmazdır. Bu sendromlar multidisipliner bir ekiple deneyimli kurumlarda tedavi ve takip edilmelidir. Tedavide güncel yaklaşım; böbrek kanseri iyi prognozlu olan sendromlarda presemptomatik izlem ve indeks lezyonun 3 cm'e ulaşması durumunda nefron koruyucu cerrahi uygulanması iken, daha kötü prognozlu olan sendromlarda izlem yapmadan cerrahi tedavi uygulamaktır. Anjiyomyolipomlar ise 4 cm üstünde embolizasyon, hedefe yönelik tedavi veya cerrahi ile tedavi edilmelidir.

Abstract:

Hereditary kidney cancer syndromes have the most common evidence on the genetic based cancer syndrome in urooncology field. The awareness of the genetic mechanisms related with these syndromes play role on increased knowledge on prognosis, guidance of treatment approach and providing molecule targeted therapies. The age at which clinical suspicion for genetically based kidney cancer is 46 years, and genetic testing and counselling is essential to detect families with this syndrome and individuals at risk for kidney cancer. These syndromes should be managed in an experienced tertiary center with a multidisciplinary team condition. The current treatment approach includes presymptomatic surveillance for favourable prognostic kidney tumor till to tumor size becoming up to 3 cm, and nephron sparing surgery when tumor size reaches 3 cm, while immediate surgical treatment without surveillance in worse prognostic kidney cancer. Preoperative embolization, targeted treatment or surgery should be recommended for angiomyolipoma with tumor size more than 4 cm.

Giriş

Böbrek Kanseri, geniş bir histopatolojik yelpazeyi kapsamakta olup, tek bir tip hastalık olarak ele alınmaması gerekmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2022 yılında güncellediği ve 5. baskısını yayınladığı böbrek tümörü sınıflamasında 22 histopatolojik alt tip tanımlanmıştır⁽¹⁾. Güncellenen bu sınıflamadaki en

önemli yenilik; 'moleküler olarak tanımlanan renal kansinomlar' alt başlığının açılmasıdır. Bu başlık altında toplanan histopatolojik alt tiplerin ortak özelliği genetik mutasyonlar ile ilişkili olan ve moleküler yolları çok iyi tanımlanmış tümörler olmasıdır. Yeni geliştirilen bu sınıflama ile böbrek kanserinde bireyselleştirilmiş tedavi yöntemlerinin daha etkin kullanılabilmesi hedeflenmektedir.

Yeni tanımlanan moleküler temelli bu histopatolojik alt tiplerin yanında, böbrek kanserinin çok iyi bilinen histolojik alt tiplerinin eşlik ettiği daha önce tanımlanmış 'Hereditör (ailesel) Böbrek Kanseri Sendromları' bulunmaktadır⁽²⁾. Ailesel geçişli böbrek kanseri olmasının yanında eşlik eden birçok farklı organ tutulumu bilindiği takdirde bu sendromları tanımak ve uygun tedavi yaklaşımlarını uygulamak, başta ürologlar olmak üzere üroonkoloji ile ilgilenen herhangi bir disiplin için oldukça önemli olacaktır.

Bu bölümde; Hereditör Böbrek Kanseri Sendromları hakkında genel bilgiler ve güncel tedavi yaklaşımları kanıtla dayalı tıp zemininde okuyuculara aktarılacaktır.

Hereditör Böbrek Kanseri'ne Genel Bakış

Girişte değinildiği gibi, böbrek kanseri tek bir histopatolojik alt tipten oluşmamaktadır. Herbir histopatolojik alt tip; farklı genetik ve moleküler yollardan köken alan, farklı klinik davranış gösteren ve tedavi yanıtı farklı olan ayrı birer hastalık olarak ele alınmalıdır⁽³⁾. Hereditör böbrek kanserleri, kapsadığı her histolojik alt tip için genotip-fenotip korelasyonun en iyi ortaya çıktığı hastalıklar olması nedeniyle bu sendromlarda çok iyi tanımlanmış moleküler yollar üzerinden hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlaması bakımından tüm böbrek kanserlerinin yönetimine tecrübe aktarımının yapılabildiği öncü rol oynamaktadır.

Bununla birlikte, bu sendromlarda böbrek kanseri dışındaki bulguların yönetimi multidisipliner bakış açısının kazanımı açısından önem arz etmektedir.

Hereditör böbrek kanserleri ile ilgili bir başka husus ise genetik aktarımlı olan bu sendromlara sahip aile bireylerinin tanı, tedavi ve hatta araştırma konusundaki katılımcı tutumlarının bu sendromlar hakkında yüksek bilimsel kanıtlar oluşmasını sağlamasıdır.

Hereditör Böbrek Kanseri'nin Genel Klinik Özellikleri

Klinik pratikte karşılaşılan böbrek tümörlerinin hereditör olup olmadığını anlamamıza yardımcı olacak bazı ipuçları bulunmaktadır. Bunların başında, iyi bir anamnez ile elde edilen ailede böbrek tümörü varlığı gelmektedir. Fizik muayenede inspeksiyon ile bu hastaların başta cilt olmak üzere böbrek tümörü dışındaki bulguları tespit edilebilmektedir.

Klinik pratikte sık karşılaşılan sporadik böbrek kitelleri genellikle geç başlangıçlı (ortalama 6. dekad), tek taraf böbrekte (unilateral) ve tek odaklı (unifokal) görülmekteyken; *hereditör böbrek kanserleri genellikle erken başlangıçlı (3. veya 4. dekad), her iki böbrekte*

(bilateral) ve çok odaklı (multifokal) ortaya çıkmaktadır⁽²⁾. Farkındalığı yüksek olan ailelerde riskli bireylerin çocukluk döneminden itibaren erken takibe alındığı olgularda böbrek kitelleri tek taraflı ve tek odaklı yakalanabilme şansına sahiptir.

Hereditör böbrek kanserlerinde, tümörün erken yaşta görülmesi oldukça önemli bir klinik durumdur. Bu konu ile ilgili olarak, 608 hereditör böbrek tümörü ile SEER veritabanından elde edilen 106624 sporadik böbrek tümörü vakasının karşılaştırıldığı Amerika Birleşik Devletleri merkezli bir çalışmada, Shuch ve ark.ları hereditör böbrek kanseri için ortalama başlangıç yaşını 39 yıl olarak bulurken, sporadik böbrek kanserleri için 63 yıl olarak bulmuşlardır⁽⁴⁾. Araştırmacılar, yaptıkları ileri istatistiksel analiz ile, genetik temelli böbrek tümörü yüksek şüphesi için kestirim yaşını 46 yıl olarak bulmuşlardır.

Yukarıdaki temel ve güncel bilgiler ışığında, Amerikan Üroloji Derneği (AUA) Renal Kitle ve Lokalize Renal Kanser Klavuzu 9. Maddesi'nde *'46 yaş altındaki renal maligniteli her hastaya ve multifokal veya bilateral renal kiteli veya kişisel veya aile hikayesinde ailesel renal neoplastik sendrom anamnezi olan hastalara genetik danışmanlık önerilmelidir.'* ifadesiyle klinik pratikte genetik temelli böbrek kanserlerine yaklaşımın nasıl olması gerektiğini belirlemiştir⁽⁵⁾.

Böbrek Kanseri ve Genetik

Böbrek kanseri genetiğinin bilinmesi yukarıda değinildiği gibi ilişkili moleküler yolların çok iyi tanımlanması aracılığıyla hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlamasının yanında prognozun belirlenmesi, riskli bireylerin tespit edilmesi ve böbrek tümörü dışı bulguların birlikte yönetildiği multidisipliner tedavi algoritmeleri belirlemek açısından oldukça önemlidir.

Böbrek kanseri gelişiminde sorumlu olan ya da bu potansiyele sahip birçok genetik mutasyon tanımlanmış olmakla birlikte bunlar arasından hereditör böbrek kanseri sendromları ile ilişkili genler en iyi bilinenleridir.

Aşağıdaki **Tablo 1'de** Hereditör Böbrek Kanseri Sendromları ile ilişkili genler ve bu gen mutasyonları ile ilişkili böbrek kanseri histolojik alt tipleri özetlenmiştir.

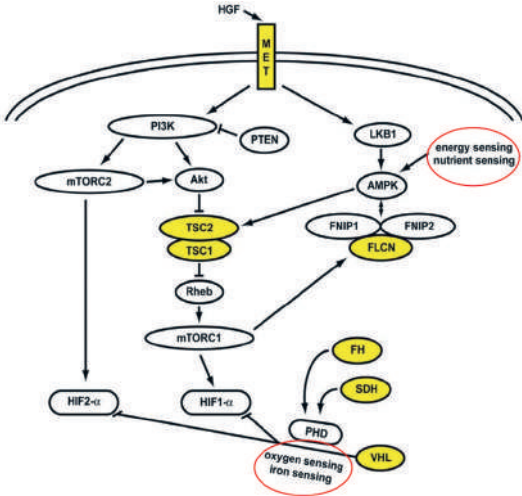
Hereditör böbrek kanserlerinde mutasyona uğramış genler farklı olsa da aralarında önemli ortak özellikler bulunmaktadır. *Bu ortak özellik; bahsi geçen genlerin hücre içi enerji, beslenme ve oksijen metabolizmasında rol oynayan moleküllerin ekspresyonlarından sorumlu olmasıdır.* Bu nedenle; böbrek kanserlerinin

hüresel atipi veya metaplazi zemininde morfolojik değişimler gösteren tümörlerden farklı olarak **'aşırı metabolizma hastalığı'** şeklinde kabul edilebileceği hipotez edilmiştir⁽²⁾.

Tablo 1. Hereditör Böbrek Kanseri'nde görülen histolojik alt tipler ve bu sendromlar ile ilişkili genler

Sendrom	Histolojik Alt Tip	İlişkili Gen
von Hippel-Lindau (VHL)	Berrak hücreli	Von Hippel Lindau (VHL) geni
Hereditör Papiller Böbrek Kanseri (HPBK)	Tip 1 Papiller	MET geni
Birt-Hogg-Dubé (BHD)	Kromofob	Folliculin (FLCN) geni
Hereditör Leiomyomatozis Böbrek Kanseri	Tip 2 Papiller	Fumarat hidrataz (FH) geni
SDH ilişkili böbrek kanseri	Berrak Hücreli Onkositom	Süksinat dehidrogenaz (SDHB, SDHC ve SDHD) genleri
Tuberosklerozis (TS)	Anjiomyolipom	TSC1 ve TSC2 genleri

Şekil 1. hereditör böbrek kanserlerinde ilişkili genlerin hücre içi metabolizmalardaki görevlerini betimlemektedir.



Şekil 1. Genetik böbrek kanserleri ile ilişkili genler hücre içi enerji ve oksijen metabolizmasında rol almaktadır. (Linehan WM, Srinivasan R, Schmidt LS. The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. Nat Rev Urol. 2010 May; 7 (5): 277-85.)

1. Von-Hippel Lindau (VHL) Sendromu

Von-Hippel Lindau (VHL) Sendromu, hereditör böbrek kanserleri arasında en sık görülenidir. İlk defa 1904 yılında Von-Hippel ardından 1926 yılında Lindau isimli oftalmologlar tarafından öncelikle bir göz hastalığı olarak tanımlanmıştır^(6,7). Takip eden yıllarda, diğer organ tutulumlarının gösterilmesi ile göze sınırlı bir hastalıktan öte bir sendrom olduğu anlaşılmış ve 1964 yılında Melmon ve Rosen tarafından ilk defa bugün bildiğimiz 'Von-Hippel Lindau Sendromu' tanımı kul-

lanılmıştır⁽⁸⁾. VHL Sendromu ile ilgili bir diğer önemli keşif ise 1993 yılında Latif ve ark'larının VHL geninin tam lokalizasyonunun tanımlaması olmuştur⁽⁹⁾.

En sık görülmesinin yanında, daha önce tanımlanmadığı için literatürdeki kanıt sayısının fazla olması ve genetik ve moleküler yolların çok detaylı gösterilmiş olması özellikleriyle VHL Sendromu'nun tanı, tedavi ve takip protokolleri diğer tüm hereditör böbrek kanseri sendromları için referans olma özelliği taşımaktadır. Bu nedenle, bu bölümde VHL Sendromu hakkındaki kanıtlar daha detaylı aktarıldıktan sonra diğer hereditör böbrek kanserleri hakkındaki bilgiler paylaşılacaktır.

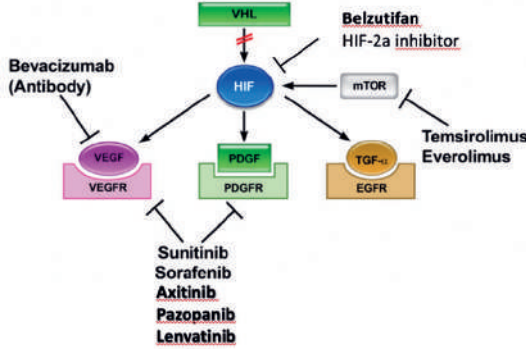
1a. VHL Sendromu Genetik ve Moleküler Yolları

VHL geni, Latif ve ark.'ları tarafından 1993 yılında 3.kromozomun kısa kolunda '3p25 ve 3p26' lokasyonunda gösterilmiştir⁽⁹⁾. Kısaca özetlenecek olursa; VHL geninin kodladığı VHL Protein kompleksi hücre içi oksijen metabolizmasının kontrolünde kavşak bir rol oynamaktadır⁽²⁾. VHL Proteininin kontrol ettiği hipoksi ile indüklenen faktör (HIF) molekülleri oksijenin hücre içine girişini kolaylaştırarak hücrenin hipoksik koşullara adaptasyonunu sağlamaktadır⁽³⁾. Normoksi koşullarında VHL geni HIF proteinlerini yıkarak oksijen ve glukozun hücre içine girişini kontrol ederken, hipoksi koşullarında HIF molekülleri yıkılmadan ortamda birikir ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), trombositin elde edilen büyüme faktörü (PDGF) ve Glut-1 moleküllerinin sayısını artırarak hücre içine oksijen ve glukoz girişini artırır. Bu fizyolojik süreç, **VHL geninin mutasyonu sonucu eksprese edilen mutant VHL proteini ile patolojik bir duruma dönüşür. VHL gen mutasyonunda, bu kez normoksi koşullarında HIF molekülleri yıkılmadan ortamda birikerek VEGF, PDGF ve Glut-1 molekülleri ile hücre içine ihtiyaç fazlası oksijen ve glukoz girişini artırarak aşırı metabolizmaya yol açar.** Bu durum, **'böbrek kanserinde psödohipoksi (yalancı hipoksi)'** fenomeni ile açıklanmaktadır⁽¹⁰⁾. İhtiyaç fazlası oksijen ve glukozun hücre içine girişi aşırı metabolizmayı tetikleyerek kontrolsüz hücre büyümesini ve renal hücreli kanser gelişimini başlatır⁽²⁾. Bu kavşaktaki, bir diğer molekül olan memelide rapamisin hedefi (mTOR) proteini, HIF üretimini kontrol etmek suretiyle bu metabolizmada rol almaktadır.

Günümüzde, yukarıda tanımlanan bu genler ile ilişkili moleküllere karşı geliştirilen hedefe yönelik tedaviler temel olarak berrak hücreli histolojik alt tipte olmak üzere klinik pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu tedaviler; sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib ve lenvatinib gibi tirozin kinaz inhibitörlerini, temsi-

rolimus ve everolimus gibi mTOR inhibitörlerini, bevacizumab gibi monoklonal VEGF antikorunu ve yeni HIF-2a inhibitörü Belzutifanı içermektedir^(2,11).

Bu moleküller ve ilgili hedefe yönelik tedaviler **Şekil 2'de** gösterilmiştir.



Şekil 2. VHL-HIF moleküler yolağında geliştirilen hedefe yönelik tedaviler (Linehan WM, Srinivasan R, Schmidt LS. The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. Nat Rev Urol. 2010 May; 7 (5): 277-85.)

VHL gen mutasyonu; Hereditör VHL Sendromu'nda otozomal dominant kalıtım ile bir sonraki kuşaklara aktarılmaktadır. VHL ekspresyonundan sorumlu gen alellerinden birinin otozomal dominant aktarıldığı bu yüksek riskli bireylerde diğer allelin ortalama 3. veya 4. dekatta kazanılmış bir mutasyonu sonucu semptomatik fenotip ekspresyon, yani böbrek hücreli karsinom gelişimi olmaktadır.

VHL gen mutasyonu; sadece VHL Sendromlu bireylerde görülmeyip, aynı zamanda sporadik berrak hücreli böbrek hücreli karsinom vakalarında da saptanabilmektedir⁽¹²⁾. Bu olgularda, VHL Sendromlu bireylerden farklı olarak her iki gen allelindeki mutasyon yaşam boyu kazanılmaktadır. Bu durum, ailesel olmayan sporadik VHL Sendromlu bireylerin daha geç yaşta (5. veya 6. dekatta) semptomatik olması ile sonuçlanmaktadır.

Hereditör ve sporadik VHL Sendromlu böbrek kanseri vakalarındaki genetik mutasyonların farklı zaman sekanslarındaki genotip-fenotip ekspresyonu, genetik zeminli kanser sendromları için tanımlanmış 'Knudson'ın Çift Vuruş Hipotezi' ile açıklanmaktadır⁽¹³⁾.

1b. Von Hippel-Lindau Sendromu'nda Böbrek Kanseri

VHL Sendromu'nda görülen böbrek kanseri berrak hücreli histolojik alt tiptir. Genetik böbrek kanserlerinin ortak özelliği olan her iki böbrekte, çok odaklı ve tedavilere rağmen nüks edebilme özellikleri bu send-

romda da görülmektedir. VHL Sendromlu hastalarda % 35-75 aralığında böbrek kanseri veya böbrek kisti görülme sıklığı vardır^(2,14). Bu hastalarda, böbrek kanseri sendromun diğer bulgularına göre en geç ortaya çıkan klinik bulgu olmakla birlikte, sporadik böbrek kanserlerine göre ortaya çıkışı erken yaşta olup; ortalama 39 yıldır⁽¹⁴⁾. Bu bölüm yazarının da araştırmacılarından olduğu Avrupa Üroloji Derneği Genç Akademik Ürologlar Böbrek Tümörü Çalışma Grubu'nun çok merkezli bir çalışmada incelenen 96 VHL Sendromlu olgunun ortalama yaşı 38 yıl olarak bulunmuştur⁽¹⁵⁾. VHL Sendromu'nda böbrek kanserinin yıllık büyüme oranı 0.37 cm/yıl olup, bu sayı sporadik böbrek kanserlerinde görülen 0.43 cm/yıl oranından yavaştır⁽¹⁶⁾. Öte yandan VHL Sendromlu bireylerin böbrek kanseri büyüme oranları yaşa göre incelendiğinde; 42 yaş altındaki genç bireylerde büyüme hızının (0.52 cm/yıl), 60 yaş üstündeki yaşlı bireylerden (0.32 cm/yıl) daha hızlı olduğu gösterilmiştir.

1c. Von Hippel-Lindau Sendromu'nda Böbrek Kanseri Dışı Bulgular

Böbrek kanseri sendromlarında diğer organ tutulumlarını bilmek, bu sendromları tanımak adına oldukça önemlidir. VHL Sendromu'nda böbrek dışı tutulumlar merkezi sinir sistemi ve diğer organlar olmak üzere ikiye gruba sınıflandırılabilir⁽¹⁴⁾. Merkezi sinir sistemi tutulumları görülme sıklığına göre şu şekilde sıralanabilir; Kraniospinal hemanjioblastomlar (%60-80, en sık beyincik), retinal hemanjioblastomlar (%25-60) ve kulak içi endolenfatik sak tumor (%10-15). Merkezi Sinir Sistemi dışı diğer organ tutulumları da sıklığa göre şu şekildedir; pankreatik kistler (%35-75), epididim veya tuba-ovarian kistadenomlar (25-60) ve sürenal feokromositoma (%10-25).

Böbrek kanseri dışı tutulumların ortalama görülme yaşı en erken 22 yıl en geç 36 yıl aralığında değişmekle birlikte, tümü böbrek hücreli kanserden önce ortaya çıkmaktadır.

1d. Von Hippel-Lindau Sendromu'nda Genetik Danışmanlık ve Preseptomatik İzlem

VHL Sendromu; %80 oranında ailesel (hereditör) ve %20 oranında sporadik görülmektedir. Hereditör formda otozomal dominant olarak bir sonraki kuşaklara kalıtsal aktarım yapılırken, sporadik VHL Sendromunda de-novo mutasyonlar görülmektedir⁽¹⁷⁾. Sendrom, genetik bir mutasyon zemininde ortaya çıktığı için genetik danışmanlık oldukça önemlidir. Klinik bulgularla VHL Sendromu'ndan şüphelenilen bir olgu genetik test için Tıbbi Genetik birimlerine yönlendirildikten sonra

genetik mutasyon tespit edildiği takdirde bu olgu 'indeks birey' olarak tanımlanır. Ardından, indeks bireyin dikey ve yatay birinci derecede akrabaları genetik ve klinik olarak tanımlandıktan sonra indeks birey merkeze alınarak bir 'aile soyağacı' çıkarılır. Bu soyağacındaki riskli bireyler, yakın takibe alınır. Bu bireylerin nasıl takip edileceği hususunda uluslararası üroloji klavuzlarına geçen yüksek düzeyli öneriler olmamakla birlikte, deneyimli araştırmacıların fikir birliği ile oluşturulan ve klinik pratikte kabul gören takip protokolleri vardır⁽¹⁷⁾. ***Bu protokollere göre, VHL Sendromlu asemptomatik riskli aile bireyleri 16 yaşından itibaren yıllık ultrason ve 2 yılda bir -tercihen kontrastlı- manyetik rezonans görüntüleme ile böbrek kistleri ve böbrek kanseri açısından takip edilmelidir.***

Genetik danışmanlığın klinik pratikteki önemini gösteren Danimarka merkezli bir çalışma; genetik test öncesi (1990'dan önce) dönemde VHL Sendromu'nda ortanca yaşam beklentisinin 45 yıl olduğunu, genetik test ve danışmanlık döneminde (1990 sonrası) ortanca yaşam beklentisinin 64 yıla çıktığını göstermiştir⁽¹⁸⁾. Genetik danışmanlık, sendromik ailelerin tanınması ile riskli bireylerin tespiti ve onların yakın takibi ve zamanında tedavi verilmesi kaskadı (Preseptomatik İzlem) ile beklenen yaşam süresinde artış sağlamaktadır. Bununla birlikte, VHL sendromu iyi bilinen diğer genetik kanser sendromları ile karşılaştırıldığında (Ör: Nörofibromatozis-1, Nörofibromatozis-2, Ailesel Adenomyomatozis Poli ve Gorlin Sendromları) halen ortalama yaşam beklentisi en düşük genetik kanser sendromu olarak öne çıkmaktadır⁽¹⁹⁾.

Genetik Danışmanlık ve takip eden Preseptomatik İzlem, multidisipliner çalışma anlayışının en üst düzeyde olduğu kurum ve kişilerce yapılabilecek bir protokoldür⁽²⁰⁾. Bu nedenle; çoklu organ tutulumlarını organ bazında ayrı ayrı ve farklı kurumlarda değerlendirmek yerine, bu hastaların tek bir merkezde multidisipliner çalışabilecek kurumlara yönlendirilmesi en doğru yaklaşım olacaktır.

1e. Von Hippel-Lindau Sendromu'nda Böbrek Kanserlerinin Yönetimi

Genetik test ve preseptomatik izlem protokolünün uygulanmadığı 1990'dan önce, VHL Sendromu'ndaki bilateral ve multifokal tümörlere yaklaşım 'bilateral nefrektomi + renal replasman tedavileri' şeklinde idi⁽²¹⁻²³⁾. Bu yaklaşımda amaç, hastanın kanser yükünü azaltırken kaybolan böbrek fonksiyonlarının diyaliz veya böbrek transplantasyonu ile sağlanması idi. İki taraflı nefrektomi ve renal transplantasyon yapılan VHL

Sendromu olan 32 hastalık bir çalışmada hastaların 5 yıllık yaşam beklentisinin %65 olduğu bildirilmiştir⁽²⁴⁾. Kısaca, bu hastalarda oldukça maliyetli ve morbid cerrahi tedaviler uygulanmasına rağmen ortalama yaşam süresi hedeflenen sürenin altında kalmaktı idi. Bu algoritimde hastalar onkolojik sağkalıma ulaşsa da yaşam kalitesi ve kanser dışı genel sağkalım düşük idi⁽²⁵⁾.

VHL Sendromu'nda genetik danışmanlığın uygulanmaya başladığı yıllarda üroloji pratiğinde nefron koruyucu cerrahinin de yaygınlaşmaya başlaması, bu hastaların tedavi yaklaşımında dramatik değişimi beraberinde getirmiştir. Riskli bireylerin yakın takibi böbrek kanserlerinin çoğunlukla nefron koruyucu cerrahiye elverişli erken evrelerde tespitini beraberinde getirmiştir. (Preseptomatik İzlem) Nefron koruyucu cerrahi ile onkolojik sağkalım sağlanırken, renal fonksiyonlar korunarak genel yaşam kalitesinin de yüksek tutulması hedefine ulaşılması amaçlanmıştır⁽²⁶⁾. Öte yandan, preseptomatik izlem altındaki bu hastalara ne zaman nefron koruyucu cerrahi yapılması gerektiği önemli bir soru olarak ortaya çıkmıştır. Bu sorunun cevabı, Duffey ve ark.ları tarafından 2004 yılında yapılan bir çalışmada verilmiş ve bu çalışmanın sonuçları halen bugünkü tedavi yaklaşımının da belirleyicisi olmuştur⁽²⁷⁾. Bu çalışmada araştırmacılar, toplam 248 VHL Sendromlu böbrek kanseri olgusunu iki gruba ayırarak incelemiştir. Birinci grupta (n: 124) indeks böbrek kitlesi 3 cm boyuta ulaşana kadar preseptomatik izlem yapıp kitle 3 cm'e ulaşınca nefron koruyucu yapılan hastalar yer alırken, ikinci grup (n: 124) indeks tümörü tanı anında 3 cm üstü olup direkt cerrahi uygulanan hastalardan oluşmakta idi. Bu çalışmanın 3 ana çıktısı bulunmaktaydı: 1) Araştırmacılar, ilk gruptaki hastaların %97 oranında nefron koruyucu girişimler ile tedavi edilirken, ikinci grup için bu oranın %69'da kaldığını istatistiksel anlamlılıkla (p<0.0001) göstermiştir. 2) Renal transplantasyon ihtiyacı ilk grupta %0 iken ikinci grupta %7 idi. (p: 0.02) 3) Uzun dönem takibi yapılan hastalardan ilk gruptaki 108 hastanın hiçbirinde metastaz görülmezken, ikinci gruptaki 73 hastanın 20'sinde (%27) metastaz görülmüştür. İndeks tümör boyutu 3 cm üstü olan ikinci gruptaki hastalarda tümör boyutu arttıkça metastaz riskinin giderek arttığı bulunmuştur.

Bu çalışma, hem VHL Sendromu'nda hem de diğer genetik böbrek kanseri sendromlarından uygun olanlarında '3 cm kuralı'nı literatüre ve klinik pratiğe kazandırmıştır. ***Günümüzde, VHL Sendromlu bireylerde seçkin tedavi yaklaşımı 'preseptomatik takiplerde indeks tümör boyutu 3 cm'e ulaşincaya kadar aktif izlem, preseptomatik takiplerde veya tanı anında in-***

deks lezyon 3 cm ve üstü olduğunda nefron koruyucu cerrahi uygulanması' şeklindedir.

VHL Sendromu'nda Nefron Koruyucu Cerrahi

Cerrahi teknik olarak, tümör enükleasyonu uygulanabilen her vakada ilk önerilen yöntemdir. Enükleasyona uygun olmayan vakalarda kama rezeksiyon ile geleneksel parsiyel nefrektomi yapılmalıdır. **VHL Sendromlu bireylerde indeks tümör 3 cm'e ulaşıldığında yapılacak nefron koruyucu cerrahi sırasında teknik olarak uygun her tümör ve kist boyut ve sayıdan bağımsız bir şekilde eksize edilmelidir.** Bu nedenle, tüm tümörler enükleasyon veya rezeksiyon ile tedavi edilirken, tüm kistler duvarında bulunan berrak hücreli RCC'lerin potansiyel malign karakterinden ötürü eksize edilmeli ve kist tabanı fulgüre edilmelidir. Derin parankimal ya da tamamen endofitik olan tümörler, sağlam parankim hacmine zarar vermemek adına tedavi edilmeden bırakılabilmektedir⁽²⁸⁾. Bu hastalarda tek bir seansta en az 20 tümörün rezeke edildiği toplam 30 hastaya yapılan 34 parsiyel nefrektomi vakasının bildirildiği bir çalışmada yaklaşık 5 yıllık takipte kansere özgü ve genel sağkalım %100; kansersiz sağkalım %97 olarak raporlanmıştır. Bu hastaların hiçbirisinde renal transplantasyon uygulanmazken 1 hastanın hemodiyaliz tedavisi ile takip edildiği bildirilmiştir⁽²⁹⁾.

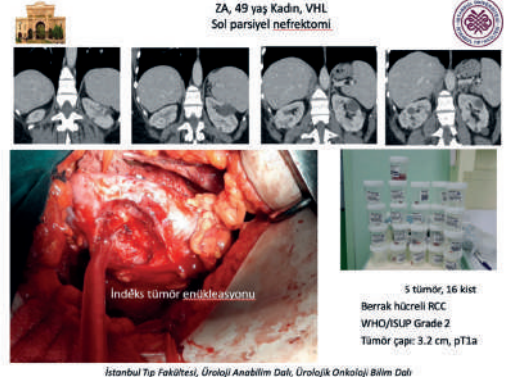
Aynı böbrekte kanserin nüks etmesi bu hastalarda sıkça karşılaşılan bir durumdur. Yakın takiplerde saptanan nüksler nefron koruyucu cerrahiye elverişli olduğu takdirde yapılabildiği kadar nefron koruyucu cerrahi ile devam edilmelidir. Bu konuda yapılan çalışmalar hem iki taraflı hem de soliter böbrekli hastalarda tekrarlanan parsiyel nefrektomi operasyonlarının uygulanabilirliğini göstermiştir^(30, 31). Öte yandan, bir maliyet analizi çalışmasında tekrar eden nefron koruyucu cerrahilerin, radikal nefrektomi yapıp hemodiyaliz ile takip edilen hastalara göre yaşam boyu daha uygun maliyet avantajı sağladığı gösterilmiştir⁽³²⁾.

Şekil 3'te, bu bölüm yazarının VHL Sendromlu bir hastada uyguladığı ve aynı seansta 5 tümörün ve 16 kistin eksize edildiği nefron koruyucu cerrahi operasyonundan bir resim gösterilmektedir.

Gerek yaş gerekse artmış ko-morbidite nedeniyle opere olamayan hastalarda kriyoterapi veya HIFU gibi ablasyon teknikleri de bu hastalara nefron koruyucu girişimler olarak seçilmiş vakalarda başarıyla uygulanabilmektedir⁽²⁷⁾.

Tezrar eden nefron koruyucu operasyon veya ablasyon tedavilerine rağmen sık nüks eden ve sağlam parankimin kalmayacağı öngörülen veya venöz tromboz

ve pelvikaliksiyel/renal sintüs invazyonu gösteren lokal ileri vakalarda hasta ile paylaşılmış bir karar alınarak radikal nefrektomi uygulanmalıdır.



Şekil 3

Cerrahi Öncesi Multidisipliner Hazırlık

Her cerrahi işlem öncesi detaylı hazırlık yapılması morbidite ve mortaliteyi azaltan önemli etmenlerin başında gelirken, çoklu organ tutulumu olduğu bu genetik böbrek kanseri sendromlarında daha fazla önem taşımaktadır⁽²⁶⁾. Bu hastalarda yapılacak cerrahi öncesi anestezi ekibi merkezi sinir sistem hemanjioblastomları açısından nöroloji ve nöroşirurji ile, feokromositoma açısından endokrinoloji ile detaylı konsültasyonlar yapılmalıdır. Bunun yanında renal fonksiyonların nefroloji ile değerlendirilmesi, çıkarılabilecek kitle ve kist sayısı ile lokalizasyonu deneyimli üroradyoloji ile görüşülmesi gerekmektedir. Genetik böbrek kanserlerinin hedefe yönelik tedavilerden daha fazla fayda görebilmesi bu hastalarda neoadjuvan tedavilerin medikal onkoloji ile değerlendirilmesini öne çıkarmaktadır.

Cerrahi endikasyonu verilen hastada, iki taraflı böbrek tutulumunda önce hangi taraftan başlanacağına karar vermede sintigrafik değerlendirmeler, tümörün büyüklüğü ve kompleksitesi ile cerrahi ekibin tercih ve deneyimi rol oynamaktadır.

1f. VHL Sendromu'nda Belzutifan Tedavisi

Belzutifan, VHL-HIF yolağında HIF-2a molekülünü hedefleyen bir hedefe yönelik tedavidir. VHL Sendromlu bireylerde tedavi edici amaçlı kullanımı Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA tarafından onaylanmıştır. Bu onay, böbrek tümör çapı 3 cm altında olan 61 VHL hastası ile yapılan faz 2 tek kollu prospektif bir çalışmanın sonuçlarına göre verilmiştir⁽¹¹⁾. Bu çalışmada, 22 aylık takip sonunda hastaların %49'unda parsiyel yanıt alınırken, %98.4'ünde hastalık progresse olamadan stabil kalmıştır. Böbrek tümörlerinin yanında pankreas

kistlerinin %77'si ve santral sinir sistemi hemanjioblastomlarının %30'u tedaviye yanıt vermiştir. Yan etki nedeniyle hastaların %11.5'i tedaviyi bırakırken, 24 hafta sonra tedaviye devam %52 oranında bildirilmiştir.

Bu sonuçlara göre yüksek etkinlik ve düşük yan etki profili ile Belzutifan, VHL Sendromlu hastaların tedavisine çok değerli katkı sunacak gibi görünmektedir. Bununla birlikte, henüz ülkemizde ruhsatlandırılmadığı için klinik pratikte kullanılmamaktadır.

2. Herediter Papiller Böbrek Kanseri (HPBK) Sendromu

Bu sendromda, 7. kromozomdaki hepatosit büyüme faktörü için hücre yüzey reseptörü ekspresyonundan sorumlu MET geninde mutasyon görülmektedir⁽²⁾. Bu mutasyon sonucunda, tip 1 papiller histolojik alt tip böbrek hücreli karsinom görülmektedir. Bu mutasyonun otozomal dominant aktarıldığı ailesel sendrom herediter papiller böbrek kanseri sendromu olarak adlandırılır ve bu sendromda böbrek tümörü dışı organ tutulumu bildirilmemiştir⁽²⁶⁾.

Bu sendromda görülen papiller böbrek hücreli kanserler, '3 cm kuralı' protokolü ile takip ve tedaviye uygun olan genelde yavaş ve iyi seyirli böbrek tümörleridir.

Mutasyonu bu sendrom ile sonuçlanan MET geninin moleküler yolağı üzerinden bir tirozin kinaz inhibitörü olan Kabozantinib hedefe yönelik tedavisi geliştirilmiştir.

3. Birt-Hogg-Dubé (BHD) Sendromu

Bu sendromda, 17. kromozom kısa kolunda kodlanan Folikülün geninin mutasyonu görülmektedir. Folikülün, HIF üretiminin kontrolünü sağlayan mTOR yolağında inhibitör olarak rol oynamaktadır ve mutasyonunda ortamda HIF molekülü birikmektedir.

Birt-Hogg-Dubé Sendromu'nda görülen böbrek tümörleri kromofob hücreli böbrek hücreli karsinom, hibrid onkositik tümör ve onkositom olup, genellikle iyi prognozlu tümörlerdir^(2,33). *Bu sendromda da iyi prognozlu bu tümörler '3 cm kuralı' protokolüne uygun tedavi ve takip olanağı sunmaktadır.*

Bu hastalarda böbrek tümörü dışındaki bulgular folikülom gibi benign deri tümörleri ile pulmoner kistler ve akciğer hamartomlarıdır⁽³³⁾.

4. Herediter Leiomyomatozis ve Böbrek Hücreli Kanseri (HLRCC) Sendromu

Krebs Siklusu, hücre içi mitokondride besinlerden oksidatif fosforilasyon ile ATP enerjisi elde edilen bir biyokimyasal döngüdür⁽³⁴⁾. Bu döngü içinde fumaratın

malata dönüşümünü sağlayan fumarat hidrataz enzimini kodlayan genin mutasyonu sonucu bu sendrom gelişir. Bu sendromda görülen böbrek kanseri, daha önce tip 2 papiller histolojik alt tip olarak tanımlanan çok kötü prognozlu ve agresif bir böbrek kanseridir⁽³⁵⁾. Bu histolojik alt tip, günümüzde, WHO 2022 Böbrek Tümörü Sınıflaması'nda moleküler böbrek tümörleri başlığında 'Fumarat Hidrataz mutasyonu böbrek kanseri' olarak ayrı bir tanı şeklinde ele alınmaktadır⁽¹⁾.

Oldukça agresif ve kötü prognozlu olan bu histolojik alt tipin tedavisinde '3 cm kuralı' uygulanmaz. Erken parankimal infiltrasyon ve uzak metastaz riskinin yüksek olduğu bu hastalarda boyuttan bağımsız şekilde anamnez ve görüntülemelerde bu tümörden şüphelenildiğinde beklenmeksizin geniş parankim rezeksiyonu ile parsiyel nefrektomi yapılmalıdır.

Bu sendromda herediter olgularda klinik şüphe, eşlik eden deri ve uterus leiomyomatozislerin görülmesidir.

5. Herediter Süksinat Dehidrogenaz Eksikliği Böbrek Kanseri Sendromu

Süksinat Dehidrogenaz (SDH) enzimi de, enerji üretiminin sağlandığı Krebs Siklusu enzimidir⁽³⁴⁾. Bu genin SDH B, C ve D alt tipleri vardır ve bu alt tiplerin herbiri ile ilişkili ayrı böbrek kanseri histolojik alt tipi ilişkilendirilmiştir^(36,37). SDH-B gen mutasyonunda onkositom görülürken, SDH-C ve SDH-D gen mutasyonunda kötü prognozlu ve agresif seyirli berrak hücreli böbrek hücreli karsinom görülmektedir. Süksinat Dehidrogenaz mutasyonu ilişkili böbrek kanseri de WHO 2022 Böbrek Kanseri Sınıflamasında moleküler böbrek tümörleri başlığında ayrı bir tanı olarak değerlendirilmektedir⁽¹⁾.

SDH-C ve SDH-D gen mutasyonlarında görülen agresif ve kötü prognozlu berrak hücreli böbrek kanserinde '3 cm kuralı' uygulanmadan, boyuttan bağımsız ve bekletilmeksizin geniş parankim eksizyonu ile parsiyel nefrektomi yapılamazdır.

Herediter sendromlarda paraganglioma ve feokromositoma eşlik eder ve sporadik vakalardan bu şekilde ayrılabilir.

6. Herediter Tuberoskleroz

Bu sendrom, Tuberoskleroz-1 (TSC1) ve Tuberoskleroz-2 (TSC2) genlerinin mutasyonu sonucu oluşmaktadır⁽²⁾. Bu iki genin kodladığı Hamartin (TSC1) ve Tuberin (TSC2) genleri normal koşullarda mTOR proteinini inhibe ederek HIF üretimini azaltır. Bu benler mutasyona uğradığında mTOR inhibe olamaz ve ortamda HIF birikimiyle renal tümörogenez indüklenir⁽³⁸⁾.

Hereditör formu otozomal dominant kalıtım göstererek bir sonraki kuşağa aktarılır.

Tuberoskleroz sendromunda en sık benign böbrek tümörü olan anjiyomyolipom görülmektedir. Çok nadiren berrak hücreli böbrek hücreli karsinom görülebilir. Böbrek dışı bulgular ise kutanöz anjiyofibrom ve pulmoner lenfanjiomatozistir⁽³⁹⁾.

Anjiomyolipom benign bir tümör olması nedeniyle, tuberosklerozda böbrek tümörü yönetimi diğer sendromlardan farklıdır. Bu hastalarda tedavideki temel iki hedef mortaliteye yol açacak kanamayı önlemek ve nefrektomi yapmadan renal fonksiyonları korumaktır. Anjiomyolipom boyutu 4 cm'e ulaşmaya kadar takip edildikten sonra hastalara nefron koruyucu cerrahi önerilebilir. Kitlenin boyutunun artmış olduğu durumlarda (genelde 7 cm ve üstü) operasyon öncesi anjiyoembolizasyon uygulanarak hem boyutta azalma beklenir hem de vasküler beslenme azaltılarak intraoperatif kanama riski en aza indirilir. Bunun yanında, bir mTOR inhibitörü olan Everolimus ile 6 aylık tedavi sonrasında Tuberoskleroz Sendromlu hastaların anjiomyolipom boyutunda ortalama % 50 oranında azalma görüldüğü randomize plasebo kontrollü çift kör çalışma ile gösterilmiştir⁽⁴⁰⁾. Uygun olan hastalarda anjiyoembolizasyon öncesi daha az invaziv tedavi olarak önerilmelidir. Dev anjiomyolipomu olan ve yaşamı tehdit edebilecek acil

kanama ile gelen hastalarda ise radikal nefrektomi en uygun seçenektir.

Sonuç

Hereditör böbrek kanseri sendromları, üroonkoloji alanında genetik temelli kanser sendromları hakkında en fazla kanıtın olduğu hastalık grubudur. Bu sendromlara yol açan genetik mekanizmaları bilmek, prognoz ve tedavi yaklaşımını belirlemede yol gösterici olurken, tanımlanmış yolaklardaki moleküllere karşı hedefe yönelik tedaviler geliştirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Böbrek tümürlü bir hastada altta yatan bir genetik bozukluk olup olmadığını araştırmak için klinik pratikte kullanılacak yaş 46 yıl olarak kabul edilirken, genetik test ve danışmanlık sendromik aileleri ve riskli bireyleri tespit etmek bakımından olmazsa olmazdır. Bu sendromlar multidisipliner bir ekiple deneyimli kurumlarda tedavi ve takip edilmelidir. Tedavide güncel yaklaşım; böbrek kanseri iyi prognozlu olan sendromlarda presemptomatik izlem ve indeks lezyonun 3 cm'e ulaşması durumunda nefron koruyucu cerrahi uygulanması iken, daha kötü prognozlu olan sendromlarda izlem yapmadan cerrahi tedavi uygulamaktır. Anjiomyolipomlar ise 4 cm üstünde embolizasyon, Everolimus veya cerrahi ile tedavi edilmelidir.

KAYNAKLAR

- (1) Moch H, Amin MB, Berney DM, Compérat EM, Gill AJ, Hartmann A et al. The 2022 World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol.* 2022 Nov; 82 (5): 458-468.
- (2) Linehan WM, Srinivasan R, Schmidt LS. The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. *Nat Rev Urol.* 2010 May; 7 (5): 277-85.
- (3) Linehan WM, Bratslavsky G, Pinto PA, Schmidt LS, Neckers L, Bottaro DP et al. Molecular diagnosis and therapy of kidney cancer. *Annu Rev Med.* 2010; 61: 329-43.
- (4) Shuch B, Vourganti S, Ricketts CJ, Middleton L, Peterson J, Merino MJ, et al. Defining early-onset kidney cancer: implications for germline and somatic mutation testing and clinical management. *J Clin Oncol.* 2014 Feb 10; 32 (5): 431-7.
- (5) Campbell S, Uzzo RG, Allaf ME, Bass EB, Cadeddu JA, Chang A et al. Renal Mass and Localized Renal Cancer: AUA Guideline. *J Urol.* 2017 Sep; 198 (3): 520-529.
- (6) von Hippel E. Über eine sehr seltene Erkrankung der netzhaut. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1904; 59: 83-106
- (7) Lindau A Studien ber kleinbirncysten bau: pathogenese und beziehungen zur angiomatosis retinae. *Acta Radiol Microbiol Scandinavica 1 (Suppl):* 1926; 1-128
- (8) Melmon and Rosen, 1964 Melmon KL, Rosen SW. 1964. Lindau's disease. Review of the literature and study of a large kindred. *Am J Med* 36: 595-617
- (9) Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, Orcutt M et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science.* 1993 May 28; 260 (5112): 1317-20.
- (10) Bratslavsky G, Sudarshan S, Neckers L, Linehan WM. Pseudohypoxic pathways in renal cell car-

- cinoma. *Clin Cancer Res*. 2007 Aug 15; 13 (16): 4667-71.
- (11) Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, Rathmell WK, Narayan VK, Maughan BL et al. Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease. *N Engl J Med*. 2021 Nov 25; 385 (22): 2036-2046.
 - (12) Nickerson ML, Jaeger E, Shi Y, Durocher JA, Mahurkar S, Zaridze D et al. Improved identification of von Hippel-Lindau gene alterations in clear cell renal tumors. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4726-34
 - (13) AG Knudson Jr Mutation and Cancer: Statistical Study of Retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1971 Apr; 68 (4): 820-3.
 - (14) Schunemann V, Huntoon K, Lonser RR. Personalized Medicine for Nervous System Manifestations of von Hippel-Lindau Disease. *Front Surg*. 2016 Jun 30; 3: 39.
 - (15) Capitanio U, Rosiello G, Erdem S, Rowe I, Kara O, Roussel E, et al.; Kidney Cancer Working Group of the Young Academic Urologists (YAU) Working Party of the European Association of Urology (EAU). Clinical, surgical, pathological and follow-up features of kidney cancer patients with Von Hippel-Lindau syndrome: novel insights from a large consortium. *World J Urol*. 2021 Aug; 39 (8): 2969-2975.
 - (16) Ball MW, An JY, Gomella PT, Gautam R, Ricketts CJ, Vocke CD, et al. Growth Rates of Genetically Defined Renal Tumors: Implications for Active Surveillance and Intervention. *J Clin Oncol*. 2020 Apr 10; 38 (11): 1146-1153.
 - (17) Nielsen SM, Rhodes L, Blanco I, Chung WK, Eng C, Maher ER et al. Von Hippel-Lindau Disease: Genetics and Role of Genetic Counseling in a Multiple Neoplasia Syndrome. *J Clin Oncol*. 2016 Jun 20; 34 (18): 2172-81.
 - (18) Binderup ML, Jensen AM, Budtz-Jørgensen E, Bisgaard ML. Survival and causes of death in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Med Genet*. 2017 Jan; 54 (1): 11-18.
 - (19) Wilding A, Ingham SL, Lalloo F, Clancy T, Huson SM, Moran A et al. Life expectancy in hereditary cancer predisposing diseases: an observational study. *J Med Genet*. 2012 Apr; 49 (4): 264-9.
 - (20) Larcher A, Rowe I, Belladelli F, Fallara G, Raggi D, Necchi A, Montorsi F et al. Von Hippel-Lindau disease-associated renal cell carcinoma: a call to action. *Curr Opin Urol*. 2022 Jan 1; 32 (1): 31-39.
 - (21) Fetner CD, Barilla DE, Scott T, Ballard J, Peters P. Bilateral renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau syndrome: treatment with staged bilateral nephrectomy and hemodialysis. *J Urol*. 1977 Apr; 117 (4): 534-6.
 - (22) Black J, Rotellar C, Rakowski TA, Winchester JF. Bilateral nephrectomy and dialysis as an option for patients with bilateral renal cancer. *Nephron*. 1988; 49 (2): 150-3.
 - (23) Jochimsen PR, Braunstein PM, Najarian JS. Renal allotransplantation for bilateral renal tumors. *JAMA*. 1969 Dec 1; 210 (9): 1721-4.
 - (24) Goldfarb DA, Neumann HP, Penn I, Novick AC. Results of renal transplantation in patients with renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease. *Transplantation*. 1997 Dec 27; 64 (12): 1726-9.
 - (25) Walther MM, Lubensky IA, Venzon D, Zbar B, Linehan WM. Prevalence of microscopic lesions in grossly normal renal parenchyma from patients with von Hippel-Lindau disease, sporadic renal cell carcinoma and no renal disease: clinical implications. *J Urol*. 1995 Dec; 154 (6): 2010-4; discussion 2014-5.
 - (26) Metwalli AR, Linehan WM. Nephron-sparing surgery for multifocal and hereditary renal tumors. *Curr Opin Urol*. 2014 Sep; 24 (5): 466-73.
 - (27) Duffey BG, Choyke PL, Glenn G, Grubb RL, Venzon D, Linehan WM et al. The relationship between renal tumor size and metastases in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Urol*. 2004 Jul; 172 (1): 63-5.
 - (28) Herring JC, Enquist EG, Chernoff A, Linehan WM, Choyke PL, Walther MM. Parenchymal sparing surgery in patients with hereditary renal cell carcinoma: 10-year experience. *J Urol*. 2001 Mar; 165 (3): 777-81.
 - (29) Fadahunsi AT, Sanford T, Linehan WM, Pinto PA, Bratslavsky G. Feasibility and outcomes of partial nephrectomy for resection of at least 20 tumors in a single renal unit. *J Urol*. 2011 Jan; 185 (1): 49-53.
 - (30) Johnson A, Sudarshan S, Liu J, Linehan WM, Pinto PA, Bratslavsky G. Feasibility and out-

- comes of repeat partial nephrectomy. *J Urol.* 2008 Jul; 180 (1): 89-93; discussion 93.
- (31) Liu NW, Khurana K, Sudarshan S, Pinto PA, Linehan WM, Bratslavsky G. Repeat partial nephrectomy on the solitary kidney: surgical, functional and oncological outcomes. *J Urol.* 2010 May; 183 (5): 1719-24.
- (32) Agochukwu NQ, Metwalli AR, Kutikov A, Pinto PA, Linehan WM, Bratslavsky G. Economic burden of repeat renal surgery on solitary kidney--do the ends justify the means? A cost analysis. *J Urol.* 2012 Nov; 188 (5): 1695-700.
- (33) Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA, Hewitt SM, Zbar B, Linehan WM, et al. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol* 2002 Dec; 26 (12): 1542-52.
- (34) Ryan DG, Murphy MP, Frezza C, Prag HA, Chouchani ET, O'Neill LA et al. Coupling Krebs cycle metabolites to signalling in immunity and cancer. *Nat Metab.* 2019 Jan; 1: 16-33.
- (35) Isaacs JS, Jung YJ, Mole DR, Lee S, Torres-Cabala C, Chung YL, et al. HIF overexpression correlates with biallelic loss of fumarate hydratase in renal cancer: novel role of fumarate in regulation of HIF stability. *Cancer Cell* 2005 Aug; 8 (2): 143-53
- (36) Vanharanta S, Buchta M, McWhinney SR, Virta SK, Peçzkowska M, Morrison CD et al. Early-onset renal cell carcinoma as a novel extra-paraganglial component of SDHB-associated heritable paraganglioma. *Am J Hum Genet.* 2004 Jan; 74 (1): 153-9.
- (37) Ricketts C, Woodward ER, Killick P, Morris MR, Astuti D, Latif F et al. Germline SDHB mutations and familial renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Sep 3; 100 (17): 1260-2.
- (38) Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med.* 2006 Sep 28; 355 (13): 1345-56.
- (39) Bjornsson J, Short MP, Kwiatkowski DJ, Henske EP. Tuberous sclerosis-associated renal cell carcinoma. Clinical, pathological, and genetic features. *Am J Pathol.* 1996 Oct; 149 (4): 1201-8.
- (40) Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymph-angiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013 Mar 9; 381 (9869): 817-24.



KÜÇÜK RENAL KİTLELERDE MİNİMAL İNVAZİV YAKLAŞIMLAR

Dr. Murat Gülşen^(*), Dr. Ender Özden^(*)

^(*) Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Özet:

Bu derlemede, küçük böbrek kitlelerinin artan insidansı ile yönetiminde kullanılan minimal invaziv cerrahi yaklaşımlar incelenmiştir. Aktif izlem, böbrek fonksiyonlarını en az etkileyen yöntem olmakla birlikte, onkolojik kontrol sağlamaz. Termal ablasyon, cerrahiye uygun olmayan ancak aktif izleme de alınamayan hastalarda, uygun yerleşimli kitlelerde kullanılabilir. Parsiyel nefrektomi, en iyi onkolojik kontrolü sağlarken, böbrek fonksiyonlarını radikal nefrektomiye göre daha iyi korur. Laparoskopik ve robot yardımlı minimal invaziv yaklaşımlar, kısa yatış süresi, azalmış kanama ve postoperatif ağrı ile açık cerrahiye göre avantaj sağlamaktadır. Bu çalışmada, minimal invaziv tekniklerin kullanımı ve kılavuz önerileri ele alınmıştır.

Abstract:

This review discusses minimally invasive surgical techniques utilized for the treatment of small renal masses, which are on increasing incidence. Active surveillance is the least harmful approach for renal function; however, it does not ensure oncological management. Thermal ablation is applicable for patients who are not candidates for surgery and are also unfit for active surveillance based on the appropriate mass localization. Partial nephrectomy provides superior oncological control while maintaining kidney function more effectively than radical nephrectomy. Laparoscopic and robot-assisted minimally invasive techniques offer benefits compared to open surgery, including shorter hospitalizations, less blood loss, and postoperative pain.

1. Giriş

Böbrek kanseri, hem erkeklerde hem de kadınlarda en sık teşhis edilen ilk on kanser arasında yer almaktadır. 2023 yılı tahminlerine göre ABD’de yaklaşık 82.000 yeni böbrek kanseri vakası teşhis edilmiş ve bu hastalıktan dolayı 15.000 ölüm meydana gelmiştir⁽¹⁾.

Tarihsel olarak, renal kortikal neoplazmaların tanısı, klasik üçlü semptomlarla birlikte gelmiştir: yan ağrısı, palpe edilen kitle ve hematüri⁽²⁾. Ancak, karın görünümündeki artış, asemptomatik böbrek tümörlerinin daha sık tespit edilmesine yol açmıştır⁽³⁾. Bu durum, yeni tespit edilen renal kortikal neoplazmaların evrelemesinde gerilemeye neden olmuş, kitlelerin %70’inden fazlası küçük ve organla sınırlı kalmış, bunlar arasında

çapı 4 cm’ye kadar olan kontrast tutan renal kortikal neoplazmalar olan küçük böbrek kitleleri (KBK) yer almıştır⁽⁴⁾. KBK yönetiminde bir zamanla değişimi yaşanmıştır⁽²⁾. Başlangıçta radikal nefrektomi sonrası diyalize bağımlı olacak hastalar için uygulanan parsiyel nefrektomi, giderek tümörü bu yöntemeye uygun olan diğer hastalarda da uygulanmaya başlanmıştır. Son 25 yıl içinde bilgi ve teknolojiye büyük ilerlemelerle birlikte mevcut uygulamalar dramatik bir şekilde değişmiştir. KBK için radikal nefrektomi, yıllar içinde parsiyel nefrektomi, termal ablasyon ve aktif izlem (Aİ) gibi organ koruyucu seçeneklerle yer değiştirmiştir⁽⁵⁾.⁽⁶⁾ Son yirmi yılda, KBK için nefron koruyucu tedavi seçenekleri parsiyel nefrektominin kullanımının 2008 civarında radikal nefrektomiye geride bırakmasıyla art-

miştir⁽⁷⁾. Kriyocerrahi, mikrodalga, radyofrekans ve diğer ablyasyon türlerini içeren perkütan termal ablyasyon, hedeflenen lezyon alanında nekroz oluşturmak için ısı veya dondurma kullanan minimal invaziv tekniklerdir.

Bu derlemede KBK'nin yönetiminde kullanılan minimal invaziv cerrahi yöntemler ve güncel kılavuz önerileri ile ilgili güncel literatür hakkında bilgi vermeyi amaçladık.

2. Epidemiyoloji

KBK'lerin %20-30'u benign olup, bunlar arasında onkositoma, anjiomiyolipom, papiller adenom ve metastaz yapmayan diğer birçok tümör bulunur. Görüntüleme yöntemleri, KBK'lerin değerlendirilmesinde çok önemli bir rol oynasa da benign, indolen (yavaş seyirli) ve agresif malign tümörler arasında kesin bir ayırım yapamaz⁽⁸⁾. Tüm KBK'lar aynı değildir. Bunların %80'i malign tümörleri, yaklaşık %20'si ise genellikle onkositoma, yağdan fakir anjiomiyolipoma (AML) ve papiller adenom gibi benign lezyonları temsil eder⁽⁹⁾. Malign tümörlerin büyük bir kısmı (%60-70) düşük grade olup, nadiren metastaz yapar; bu tümörler genellikle yavaş ilerleyen lezyonlar olarak adlandırılır. Ancak, %20-30'u potansiyel olarak agresif tümörlerdir ve bu grubun %15-35'i yüksek grade, %10-40'ı lokal olarak ilerlemiş, %3-12'si ise senkron metastazlara sahiptir⁽¹⁰⁾. 2020 yılında yayınlanan bir MUSIC-KIDNEY çalışması, cerrahi olarak çıkarılan kitlelerin %11'inin benign olduğunu bildirmiştir ki bu oran önceki raporlara göre oldukça düşüktür⁽¹¹⁾.

3. Küçük Renal Kitleler İçin Güncel Kılavuz Önerileri

Böbrek kanseri için önerilerde bulunan kılavuzlar arasında Avrupa Üroloji Derneği (EAU)⁽¹²⁾, Amerikan Üroloji Derneği (AUA)^(5, 6), National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁽¹³⁾ ve Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO)⁽⁸⁾ yer alır. AUA ve NCCN kılavuzlarına göre, başlangıç değerlendirmesi kapsamlı bir metabolik panel, tam kan sayımı, idrar tahlili, çoklu evreli batın görüntüleme ve evreleme için akciğer görüntülemesini içermelidir. 2023'te Amerikan Radyoloji Koleji, RHK evrelemesi için akciğer röntgeni yerine toraks BT kullanımını önermiştir, çünkü BT, pulmoner ve intratorasik nodal metastazların tespitinde daha yüksek hassasiyete sahiptir⁽¹⁴⁾.

EAU, AUA ve ASCO kılavuzları, KBK'li hastalarda kronik böbrek hastalığına (KBH) ilerleme riskini en az indirmek için cerrahi tedavi olarak parsiyel nefrektomi önermektedir. Radikal nefrektomi ise yalnızca belirli kriterlere uyan hastalar için düşünülmelidir. AUA'ya

göre, parsiyel nefrektominin zor olduğu, diğer böbreğin sağlıklı olduğu ve böbrek fonksiyonlarının iyi olduğu durumlarda radikal nefrektomi uygulanabilir. Ablatif teknikler ise seçilmiş hastalarda alternatif bir seçenek olarak görülmektedir.

Aİ ise tüm kılavuzlarda belirli hastalar için bir seçenek olarak önerilmektedir. AUA, müdahale riskinin onkolojik faydaları aştığı, risk-fayda analizinin belirsiz olduğu ve böbrek kitlesi 2 cm'den küçük olan hastalarda Aİ'yi önermektedir. EAU kılavuzları ise kırılğan ve ek hastalıkları olan hastalar için Aİ'yi tavsiye etmektedir. NCCN, yaşam beklentisi düşük veya yaygın ek hastalıkları olan hastalarda Aİ'yi önermektedir. ASCO, cerrahi komplikasyon riski yüksek olan veya yaşam beklentisi 5 yıldan az olan hastalar için mutlak Aİ endikasyonu olduğunu belirtmektedir. Aİ uygulanan hastalar, başlangıçta 3-6 ayda bir abdomen görüntülemesi ile takip edilmeli ve tümör büyümesi izlenmelidir.

Tedavi sonrası izleme ise ablyasyon tedavisi alan hastalarda 6 ay içinde batın görüntülemesi yapılmasını, ardından yıllık takiplerin sürdürülmesini önermektedir. Cerrahi tedavi sonrasında ise, hastalar 3-12 ay içinde bazal görüntülemesi yapılmalı ve ardından yıllık olarak laboratuvar testleri ile karın ve akciğer görüntülemesi yapılmalıdır.

Günlük ürolojik uygulamalar kılavuzların kapsamından farklı olabilir. Bilinçli karar verme sürecinin altında hasta tercihleri ve hastaya özgü durumlar tarafından şekillendirilmesi en doğru olanıdır. Hasta görüşleri tedavi kararlarında önemli bir rol oynasa da, hastaların kaygıları ve tanı veya tedavi seçeneklerine duydukları düşük güven, bu süreci zorlaştırabilir ve her hasta bu sürece eşit derecede katılamayabilir⁽¹⁵⁾. Böbrek kitlesi tanısı konmuş hastalarla yapılan küresel ankette, hastaların %43'ünün tanılarını tam olarak anlamadığı ve %29'unun tedavi kararlarına hiç katılmadığı, tamamen hekimlerine güvendiği ortaya çıkmıştır⁽¹⁶⁾.

AUA üyeleri arasında yapılan bir ankette, ürologlar radikal nefrektomi ile parsiyel nefrektomi arasındaki tercihi belirlerken tümör boyutu, derinliği ve yerleşimini dikkate almıştır. Akademik hastanelerde görev yapan ve uzmanlık eğitimi almış ürologlar, radikal nefrektomi seçme olasılığı daha düşük olan grupta yer almıştır; bu da parsiyel nefrektomi yapma konusunda daha fazla güven duyduklarını ve böbrek fonksiyonlarını korumanın önemini daha fazla vurguladıklarını göstermektedir⁽¹⁷⁾.

4. Tamda Dikkat Edilmesi Gerekenler

KBK'ların başlangıç değerlendirmesi için kontrastlı BT veya MRI tercih edilmektedir. Böbrek ultrasonog-

rafisi ise kistik ile solid böbrek kitlelerini ayırt etmek ve Aİ sırasında tümör boyutunu izlemek için kullanılabilir⁽¹⁴⁾.

Kontrastlı BT, böbrek kitlelerinin değerlendirilmesinde, RHK evrelemesinde ve belirsiz böbrek kitlelerinin yeniden değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan yöntemdir. Standart protokol üç fazdan oluşur: kontrastsız, kortikomedüller ve geç faz. Kontrastsız fazda 70 Hounsfield biriminin (HU) üzerindeki lezyonlar, benign hiperdens kistler olarak tanımlanırken, -10 ila -20 HU arasında olanlar AML olarak sınıflandırılır⁽¹⁸⁾. Bununla birlikte, yağdan fakir AML varyantları bu özelliği göstermeyebilir⁽¹⁹⁾. BT, 2cm'den küçük KBK'leri %90 hassasiyetle RHK tespit ederken, 2 cm'den büyük böbrek kitlelerinde neredeyse %100 tespitini sağlar.

Renal kitle biyopsisi (RKB), böbrek kitlelerinin tanısını doğrulamak ve tedavi yönetimine yön vermek amacıyla kullanılan bir tanı aracıdır. AUA, NCCN ve EAU kılavuzları, biyopsi sonuçlarının tedavi kararlarını etkileyeceği hastalarda RKB'nin düşünülmesi gerektiğini belirtmektedir. Ancak, biyopsi sonuçlarına bakılmaksızın cerrahi müdahaleyi tercih eden genç ve sağlıklı hastalarda ya da sadece konservatif yönetim yapılabilecek komorbid yaşlı hastalarda RKB önerilmemelidir. RKB, özellikle malignite varlığını doğrulamak için fokal ablyasyon tedavisi öncesinde şiddetle tavsiye edilir, çünkü 3 cm'den küçük kitlelerde malign olmayan bir etiyojoli olasılığı %20-40 arasındadır.

RENAL nefrometri skoru⁽²⁰⁾, solid böbrek kitlelerinin karmaşıklığını beş temel özelliğe göre değerlendiren bir sistemdir. "RENAL" kısaltması şu özellikleri temsil eder:

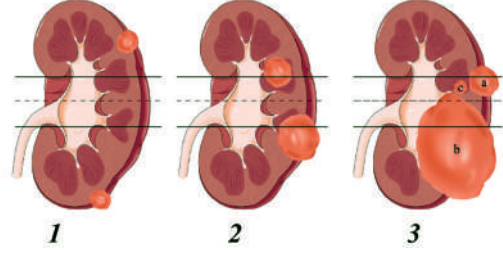
- **R (Radius):** Tümörün maksimum çapı,
- **E (Exophytic or Endophytic):** Tümörün böbrek dışına taşması (eksofitik) veya böbrek içinde kalması (endofitik),
- **N (Nearness):** Tümörün en derin kısmının böbrek sinüsündeki toplayıcı sisteme yakınlığı,
- **A (Anterior or Posterior):** Tümörün ön veya arka tarafta yerleşimi,
- **L (Location):** Tümörün böbreğin kutup çizgisine (polar line) göre konumu.

Bu skor sistemi, böbrek tümörlerinin cerrahi müdahale gereksinimlerini ve zorluk derecesini belirlemede yardımcı olur.

RENAL skorunun klinik sonuçlarla önemli ilişkileri olduğu gösterilmiştir. Yüksek RENAL skorları, daha uzun sıcak iskemi süresi, komplikasyonların artışı,

daha agresif patolojik özellikler ve daha yüksek tümör dereceleriyle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, RENAL skoru ile progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım arasında negatif bir ilişki bulunmuştur⁽²¹⁾.

Şekil 1. R.E.N.A.L. Nefrometri Skoru⁽²⁰⁾



5. Tedavi Yöntemleri

KBK'leri için kullanılabilecek tedavi yöntemlerinin genel özeti, avantaj, dezavantaj ve endikasyonları tablo 1'de özetlenmiştir⁽²²⁾.

Aktif İzlem

AUA kılavuzları, cerrahi riskin onkolojik faydaların üzerinde olduğu hastalarda, özellikle sınırlı yaşam beklentisi olan ve/veya yüksek cerrahi riske sahip komorbid hastalarda Aİ yöntemini önermektedir⁽⁵⁾. Ayrıca, 2 cm veya daha küçük KBK'ler için Aİ, düşük onkolojik riskler nedeniyle makul bir tedavi stratejisi olarak kabul edilmektedir. KBK'lerin boyutunda veya klinik özelliklerinde meydana gelen değişiklikler, klinisyenler ve hastaların Aİ gecikmiş müdahaleye geçişine neden olabilir.

70 yaş üzeri, KBK olan yaşlı hastalar, ek hastalıkları olsun ya da olmasın, cerrahinin artan morbiditeye yol açabileceği göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir. Hipertansiyon, diyabetes mellitus ve morbid obezite gibi komorbiditeleri olan hastalarda KBH gelişme riski anlamlı derecede artmaktadır. Bu nedenle, bu hasta grubunda nefron koruyucu tedavi yaklaşımlarının öncelikli olarak değerlendirilmesi daha uygun olacaktır. Ayrıca, kardiyovasküler riski yüksek olan ve yaşam beklentisi bir yılın altında olan hastalarda da benzer şekilde cerrahi dışı tedavi seçenekleri dikkate alınmalıdır. Özellikle, yavaş büyüyen tümörleri ve ek hastalıkları olan yaşlı hastalarda Aİ, risk-fayda analizi ve kanser spesifik ölüm riskinin düşük olması göz önünde bulundurularak önerilen bir strateji haline gelmiştir⁽²³⁾. Bu yaklaşım, hastanın genel durumunu ve tedaviye bağlı olası komplikasyonları minimize etmeyi hedeflemektedir⁽²⁴⁾.

Tablo 1. Küçük böbrek kitlelerinin yönetimine yönelik yaklaşımların avantajları, dezavantajları ve endikasyonları⁽²²⁾

Yaklaşım	Avantajlar	Dezavantajlar	Endikasyonlar
Aktif İzlem	En az invaziv ve en çok nefron korunan stratejidir. Çoğu küçük tümörün metastaz olasılığı düşüktür ve takip görüntülemeleri ile güvenli bir şekilde yönetilebilir.	Tümör yerinde kalır ve tedavi edilmez. Tümörün malign ya da benign olup olmadığı (biyopsi yapılmazsa) bilinmez.	Küçük tümörler, Sınırlı yaşam beklentisi, Cerrahiye uygun olmayan hastalar.
Ablasyon	Radikal nefrektomiye göre daha fazla nefron korunur. Ameliyathane dışında (perkütan olarak) yapılır. 3 cm'den küçük tümörler için, parsiyel nefrektomi ve radikal nefrektomi ile karşılaştırılabilir metastaz riski vardır.	Kanserin %10'a kadar yetersiz tedavi edilme olasılığı vardır (%90 başarı). Patolojik tanı tümör tamamıyla rezeke edilmediği için doğru olmayabilir.	O böbrekte daha önceki tümör cerrahisi. Cerrahi için uygun olmayan veya aktif izlem istemeyen hastalar.
Minimal invaziv parsiyel nefrektomi	Lokal kanser kontrolü (> %97). Sıcak iske mi 20-25 dakika sınırlı tutulduğunda böbrek fonksiyonları korunur. Minimal invaziv cerrahidir (ağrı az, morbidite ve iyileşme süresi açık parsiyel nefrektomiye göre daha kısadır.)	Yüksek kompleksitedeki tümörler ve deneyimi sınırlı cerrahlar için artan komplikasyon riski. Pozitif cerrahi sınırlar ve lokal nüks riski.	<5 cm'lik kitleler için en yaygın cerrahi. Düşük ve orta kompleksitede (ve seçilmiş yüksek kompleksitede) tümörler için en iyisi.
Açık parsiyel nefrektomi	Lokal kanser kontrolü (> %97). Böbrek fonksiyon korunumu minimal invaziv yaklaşımla benzer	Yüksek morbidite (artmış hastane yatışı, daha uzun iyileşme, yan tarafta kalıcı herniasyon riski). Radikal nefrektomiden daha yüksek komplikasyon oranı.	Orta- ve yüksek karmaşıklıkta tümörlere sahip hastalar.
Radikal nefrektomi	Lokal kanser kontrolü (> %97). Lokalize tümörler için etkili ve tekrarlanabilir cerrahidir. Robotik veya laparoskopik tekniklerle minimal invaziv cerrahi, ağrı, morbidite ve iyileşme süresini azaltmıştır.	7 cm'ye kadar olan tümörler parsiyel nefrektomi ile tedavi edilebilir. Tüm böbreğin çıkarılması durumunda böbrek fonksiyonları %35-50 azalır.	Orta ila büyük tümörler (10-12 cm'ye kadar). Yüksek tümör kompleksitesi. Radikal nefrektomiden sonra GFR'nin > 45 olması.

Ablatif Yöntemler

Termal ablasyon, yaklaşık 30 yıldır bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır⁽²⁵⁾. Artan deneyim ve teknolojideki gelişmeler, bu süre zarfında komplikasyon oranlarını azaltmıştır. Perkütan termal ablasyon, radyofrekans ablasyonu ve kriyoablasyonu içeren yöntemler, 3 cm'den küçük solid KBK'larda nefron koruyucu yaklaşımlar olarak kabul edilmektedir. AUA, EAU ve NCCN kılavuzlarında, termal ablasyon, böbrek yetmezliği olan veya bu riski taşıyan, çoklu komorbiditesi olan yaşlı hastalarda Aİ ile birlikte bir seçenek olarak önerilmektedir^(6, 12, 13). Radyofrekans ablasyonu ve kriyoablasyon, 3 cm'den büyük böbrek kitleleri için önerilmemektedir, çünkü daha büyük lezyonlarda tedavi sonrası tümör kalma olasılığı artmaktadır.

KBK olan hastalar, perkütan termal ablasyon tedavisinin etkinliği ve zararları hakkında mevcut verilerin cerrahiye kıyasla daha fazla belirsizlik içerdiği konusunda bilgilendirilmelidir. Bu nedenle, tedavi seçimi her hastanın tümör özellikleri, komorbiditeleri, tercihleri ve hastane volümü gibi koşullar göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir. Özellikle, tedavi olarak perkütan termal ablasyonu tercih eden hastalarda, histolojik doğrulama sağlamak ve takip stratejisini şekillendirmeye yardımcı olmak amacıyla termal ablasyon öncesinde veya sırasında mutlaka RKB yapılmalıdır⁽²⁶⁾.

Cerrahi Yöntemler

Parsiyel nefrektomi, özellikle KBK'leri olan hastalarda yüksek onkolojik ve böbrek fonksiyon sonuçları ile ilişkilendirilen etkili bir cerrahi prosedürdür^(5, 12, 13, 26). Aynı zamanda çıkarılan tümörle ilgili tam patolojik bilgi sağlayarak, termal ablasyonun tekrarlayan seanslarıyla zaman zaman ortaya çıkabilecek onkolojik belirsizliği en aza indirir. Parsiyel nefrektomi, hastaların küçük bir kısmında ürolojik komplikasyonlarla ilişkilendirilebilir, ancak bu komplikasyonların çoğu konservatif yöntemlerle başarıyla yönetilebilir. The Delayed Intervention and Surveillance for Small Renal Masses (DISSRM) veri tabanında cerrahi müdahale yapılan KBK'lerin %77'si parsiyel nefrektomi ile tedavi edilmiş⁽²⁷⁾. Ancak, Amerikan Cerrahlar Koleji'nin Kanser Komisyonu ve Amerikan Kanser Derneği tarafından oluşturulmuş olan NCDB (National Cancer Database) veri tabanında yapılan çalışmada bu oran sadece %57 olarak bildirilmiş⁽²⁸⁾. Parsiyel nefrektominin başlıca amaçlarından biri böbrek fonksiyonlarını korumaktır ve özellikle tek böbreği olan, bilateral veya multifokal hastalığı bulunan ya da önceden var olan KBH veya proteinürisi olan hastalar için son derece önemlidir. Bu hastalarda böbrek fonksiyonunun korunması, uzun vadeli sağkalım ve yaşam kalitesi açısından kritik bir rol oynar⁽²⁹⁾.

Parsiyel nefrektomide cerrahi teknikler arasında açık, laparoskopik ve robot yardımcı yaklaşımlar yer almaktadır. Kılavuzlar, teknik seçiminde cerrahın tecrübesine bırakılmasını önermekte ve onkolojik sonuçlar açısından teknikler arasında bir fark izlenmemektedir. Ancak günümüzde, özellikle robotik platformların yaygınlaşmasıyla minimal invaziv yaklaşımlar giderek daha fazla tercih edilmektedir. Laparoskopik ve robot yardımcı yaklaşımlar, açık teknikle karşılaştırıldığında daha kısa hastanede yatış süresi, daha az kan kaybı, postoperatif ağrının azalması ve normal hayata daha hızlı dönüş ile öne çıkmaktadır⁽¹²⁾.

Parsiyel nefrektominin sonuçlarını etkileyen önemli faktörlerden biri hastane volümüdür. 8.753 hastayı kapsayan bir analizde, parsiyel nefrektomi morbiditesi ile hastane hacmi arasında ters, doğrusal olmayan bir ilişki gözlenmiş ve yıllık 35-40 vakada bir plato seviyesine ulaşılmıştır⁽³⁰⁾. Fransa'da 1.222 RAPN hastasını içeren bir çalışmada, hastane hacminin, cerrah hacmi gibi diğer değişkenler ayarlandıktan sonra bile Trifecta başarısının (komplikasyon olamamsı, sıcak iskele süresinin <25 dakika ve negatif cerrahi sınırların sağlandığı) ana belirleyicisi olduğu gösterilmiştir⁽³¹⁾. RECORD-2 adlı prospektif çalışmada ise, yıllık 60'tan fazla PN yapılan hastanelerin, pozitif cerrahi sınırların bağımsız bir öngörücüsü olduğu ortaya konmuştur⁽³²⁾.

Güncel literatür, parsiyel nefrektomi sonrası fonksiyonel sonuçların en önemli belirleyicisinin korunan vaskülerize böbrek parankimi olduğunu göstermektedir⁽³³⁾. Tümör eksizyonu ve rekonstrüksiyon sırasında bu parametrenin optimize edilmesine yönelik çabalar, onkolojik sonuçlar tehlikeye atılmadığı sürece öncelikli olarak ele alınmalıdır. Kısacası nefron kitlesinin korunması, böbrek fonksiyonlarının sürdürülmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Rezeksiyon, enükleorezeksiyon ve enükleasyon, başlıca üç rezeksiyon tekniğidir. Rezeksiyon tekniği, tümörün yerleşimi ve şekli, toplayıcı sistem ve damarlarla olan ilişkisi ile cerrahın deneyimine bağlı olarak belirlenir. Tümörün bu anatomik yapılarla ilişkisi, cerrahi stratejinin seçiminde önemli bir rol oynar ve cerrahi sonuçları doğrudan etkileyebilir.

Tümör enükleasyonu (ya da nefron koruyucu cerrahi sırasında minimal cerrahi sınırla tümörün künt çıkarılması) kavramı, birden fazla tümör nedeniyle yaşam boyu birçok cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyan ailesel RHK hastalarında renal parankimi koruma amacıyla geliştirilmiştir⁽³⁴⁾. Bu teknik, böbrek dokusunu en üst düzeyde koruyarak, tekrar eden cerrahiler için uygun bir strateji sunmaktadır. Enükleasyonu, daha sonra

sporadik RHK popülasyonunda değerlendirilmiş ve yapılan birçok çalışmada, geleneksel parsiyel nefrektomi ile benzer onkolojik sonuçlar bildirilmiştir⁽³⁵⁾. Geleneksel PN'de, tümörün çevresindeki normal böbrek parankiminin ince bir sınırı kasıtlı olarak çıkarılırken, enükleasyonda bu sınır minimumda tutulur. Ancak, enükleasyon ve geleneksel parsiyel nefrektomi karşılaştıran çalışmaların çoğu retrospektif olup, standart bir patolojik inceleme uygulanmamıştır. Ayrıca, bu çalışmalarda enükleasyonun seçimi genellikle düzgün yüzeyle, homojen ve kapsüllü görünüm gibi pozitif görüntüleme özelliklerine dayanmaktadır⁽³⁶⁾. Enükleasyon, tümör psödokapsülü boyunca keskin olmayan bir diseksiyon ile gerçekleştirilir ve bu yapı birçok böbrek kanserinde mevcut olsa da, hepsinde bulunmaz. Psödokapsül mevcut olduğunda, vakaların üçte birinde invaziv kanser içerebilir ve bunun prognoz üzerindeki etkisi net değildir⁽³⁷⁾. Bu endişeler göz önüne alındığında, başarılı enükleasyonun yapılabilirliğini değerlendirmek için tümörün preoperatif radyolojik görüntüleme yöntemleriyle büyüme paterni ve normal parankim ile olan sınırı dikkatlice incelenmelidir.

Parsiyel nefrektomide, güvenli rezeksiyonu kaliteli rekonstrüksiyon takip etmelidir. Minimal invaziv parsiyel nefrektomi sırasında kullanılan renorafı teknikleri, çeşitli nedenlerle gelişim göstermiştir. İlk laparoskopik parsiyel nefrektomi serilerinde, renorafinin amacı, doğru hemostaz ve toplayıcı sistemin kapatılmasıyla komplikasyonları en aza indirmektir. Günümüzde ise "nefron koruyucu renorafı" konsepti, vaskülerize olmuş parankim hacmini en üst düzeye çıkarmayı ve böylece nihai böbrek fonksiyonunu korumayı hedeflemektedir. Bu yaklaşım, yalnızca kanamanın durdurulmasını değil, aynı zamanda böbreğin işlevsel dokusunu koruma açısından da önem taşır⁽³⁸⁾. Renorafı, medüller ve kortikal olmak üzere iki kat şeklinde yapılabileceği gibi, tek kat olarak da uygulanabilir. Sütürizasyon tekniklerinin değerlendirildiği bir sistematik incelemede, tek ve çift kat renorafı arasında komplikasyonlar açısından bir fark olmadığı, ancak tek kat kapatmanın böbrek fonksiyonunun korunması açısından daha avantajlı olduğu vurgulanmıştır. Aynı derlemede, aralıklı ve devamlı sütür kullanımı arasında komplikasyon açısından fark bulunmadığı, ancak operasyon süresinin aralıklı sütür grubunda daha uzun olduğu bildirilmiştir⁽³⁹⁾. Sütür materyali olarak medüller renorafide dikenli veya monofilaman sütürler kullanılabilir. Dikenli sütürler, renorafı süresini kısaltsa da, özellikle kompleks kitlelerde dokuda oluşturdukları gerilim ve yırtılmaları önlemek amacıyla monofilaman sütürler kullanılmaktadır. Mono-

filaman sütürler, her iki uçtan gerilebilmesi sayesinde geniş tabanlı vakalarda avantaj sağlamaktadır.

AUA kılavuzları, sıcak iskemi süresinin 20-25 dakika ile sınırlandırılmasının faydalı olduğunu belirtmektedir⁽⁵⁾. Sıcak iskemi süresi önemli olsa da, daha önce bahsedildiği gibi tümörün tam rezeksiyonu ve renorafi, öncelik verilmesi gereken unsurlardır. Sıfır iskemi tekniği (off-clamp), fonksiyonel sonuçları iyileştirebilir; ancak bu her zaman uygun olmayabilir ve parsiyel nefrektomi sırasında görüş alanının azalmasına yol açabilir⁽⁴⁰⁾. Off-clamp parsiyel nefrektomi uygulanan hastalarda, on-clamp parsiyel nefrektomi yapılanlara kıyasla uzun dönem tahmini GFR (ortalama fark = 7 mL/dak/1.73 m²) daha yüksek bulunmuştur. İskemi tekniklerinin karşılaştırıldığı bir meta-analizde, sıfır iskeminin sıcak iskemiye kıyasla daha yüksek pozitif cerrahi sınır oranları (%5.6'ya karşı %3.8, P < 0.01) ve

lokal nüks (%3.1'e karşı %1.8, P = 0.13) ile ilişkili olduğunu göstermiştir(41).

6. Sonuç

Son yıllarda KBK'lerin yönetiminde minimal invaziv yaklaşımlar önemli ilerlemeler kaydetmiştir. Robotik parsiyel nefrektomi, laparoskopik cerrahi ve termal ablayon gibi nefron koruyucu yöntemler, hastaların uzun vadeli böbrek fonksiyonlarını korurken onkolojik açıdan güvenli tedavi seçenekleri sunmaktadır. Aktif izlem de özellikle düşük riskli hastalarda başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Minimal invaziv cerrahi tekniklerin giderek artan kullanımı ile birlikte, her hastaya özel tedavi planları oluşturulmakta ve komplikasyon oranları azaltılmaktadır. Bu gelişmeler ışığında, minimal invaziv yaklaşımlar KBK'lerin yönetiminde önemli bir rol oynamaya devam etmektedir.

KAYNAKLAR

- (1) Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023; 73: 17-48.
- (2) Chen DY, Uzzo RG. Evaluation and management of the renal mass. *Med Clin North Am.* 2011; 95: 179-189.
- (3) Parsons JK, Schoenberg MS, Carter HB. Incidental renal tumors: casting doubt on the efficacy of early intervention. *Urology.* 2001; 57: 1013-1015.
- (4) Withington J, Neves JB, Barod R. Surgical and minimally invasive therapies for the management of the small renal mass. *Curr Urol Rep.* 2017; 18: 61.
- (5) Campbell SC. Renal mass and localized renal cancer: evaluation, management, and follow-up: AUA guideline: part I. *J Urol.* 2021; 206: 199-208.
- (6) Campbell SC. Renal mass and localized renal cancer: evaluation, management, and follow-up: AUA guideline: part II. *J Urol.* 2021; 206: 209-218.
- (7) Tan HJ, Filson CP, Litwin MS. Contemporary, age-based trends in the incidence and management of patients with early-stage kidney cancer. *Urol Oncol.* 2015; 33: 21 19-21 26.
- (8) Finelli A. Management of small renal masses: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 668-680.
- (9) Corcoran AT, Russo P, Lowrance WT, et al. A review of contemporary data on surgically resected renal masses--benign or malignant? *Urology.* 2013; 81 (4): 707-713. doi: 10.1016/j.urology.2013.01.009
- (10) Kates M, Korets R, Sadeghi N, Pierorazio PM, McKiernan JM. Predictors of locally advanced and metastatic disease in patients with small renal masses. *BJU Int.* 2012; 109 (10): 1463-1467. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10553.x
- (11) Peabody H. Development of a novel scoring system quantifies opportunities to reduce surgery for benign renal neoplasms: a retrospective quality improvement analysis within the MUSIC-KIDNEY collaborative. *J Urol.* 2020; 204: 1160-1165.
- (12) Ljungberg B. European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2022 update. *Eur Urol.* 2022; 82: 399-410.
- (13) Motzer RJ. Kidney cancer, version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2022; 20: 71-90.
- (14) Expert Panel on Urological Imaging, et al. ACR appropriateness criteria® staging of renal cell carcinoma: 2022 update. *J Am Coll Radiol.* 2023; 20: 246-264.

- (15) Beyer K, Barod R, Fox L, Hemelrijck M, Kinsella N. The current evidence for factors that influence treatment decision making in localized kidney cancer: a mixed methods systematic review. *J Urol*. 2021; 206: 827-839.
- (16) Giles R. Patient-reported experience of diagnosis, management, and burden of renal cell carcinomas: results from a global patient survey in 43 countries. *Eur Urol Open Sci*. 2022; 37: 3-6.
- (17) Breau RH, Crispen PL, Jenkins SM, Blute ML, Leibovich BC. Treatment of patients with small renal masses: a survey of the American Urological Association. *J Urol*. 2011; 185: 407-413.
- (18) Kay FU, Pedrosa I. Imaging of solid renal masses. *Radiol Clin North Am*. 2017; 55: 243-258.
- (19) Davenport MS. Diagnosis of renal angiomyolipoma with Hounsfield unit thresholds: effect of size of region of interest and nephrographic phase imaging. *Radiology*. 2011; 260: 158-165.
- (20) Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol*. 2009; 182: 844-853.
- (21) Veccia A. Predictive value of nephrometry scores in nephron-sparing surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2020; 6: 490-504.
- (22) Wang Y, Butaney M, Wilder S, Ghani K, Rogers CG, Lane BR. The evolving management of small renal masses. *Nat Rev Urol*. 2024; 21 (7): 406-421. doi: 10.1038/s41585-023-00848-6
- (23) Celtik KE. Active surveillance for incidental renal mass in the octogenarian. *World J Urol*. 2017; 35: 1089-1094.
- (24) Kim SP. National treatment trends among older patients with T1-localized renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2017; 35: 113 15-21.
- (25) Aminsharifi A, Rosette J, Polascik TJ. Focal therapy of prostate and kidney cancer. *Curr Opin Urol*. 2018; 28: 491-492.
- (26) Richard PO, Violette PD, Bhindi B, et al. Canadian Urological Association guideline: Management of small renal masses - Full-text. *Can Urol Assoc J J Assoc Urol Can*. 2022; 16 (2): E61-E75. doi: 10.5489/cuaj.7763
- (27) Cheung DC. A matched analysis of active surveillance versus nephrectomy for T1a small renal masses. *Eur Urol Oncol*. 2023; 6: 535-539.
- (28) Doolittle J. Evolving trends for selected treatments of T1a renal cell carcinoma. *Urology*. 2019; 132: 136-142.
- (29) Volpe A. Renal ischemia and function after partial nephrectomy: a collaborative review of the literature. *Eur Urol*. 2015; 68: 61-74.
- (30) Arora S, Keeley J, Pucheril D, Menon M, Rogers CG. What is the hospital volume threshold to optimize inpatient complication rate after partial nephrectomy? *Urol Oncol*. 2018; 36 (7): 339.e17-339.e23. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.04.009
- (31) Xia L, Pulido JE, Chelluri RR, et al. Hospital volume and outcomes of robot-assisted partial nephrectomy. *BJU Int*. 2018; 121 (6): 900-907. doi: 10.1111/bju.14099
- (32) Schiavina R, Mari A, Bianchi L, et al. Predicting positive surgical margins in partial nephrectomy: A prospective multicentre observational study (the RECORd 2 project). *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2020; 46 (7): 1353-1359. doi: 10.1016/j.ejso.2020.01.022
- (33) Wu J, Suk-Ouichai C, Dong W, et al. Vascularized Parenchymal Mass Preserved with Partial Nephrectomy: Functional Impact and Predictive Factors. *Eur Urol Oncol*. 2019; 2 (1): 97-103. doi: 10.1016/j.euo.2018.06.009
- (34) Walther MM, Thompson N, Linehan W. Enucleation procedures in patients with multiple hereditary renal tumors. *World J Urol*. 1995; 13 (4): 248-250. doi: 10.1007/BF00182972
- (35) Minervini A. Impact of resection technique on perioperative outcomes and surgical margins after partial nephrectomy for localized renal masses: a prospective multicenter study. *J Urol*. 2020; 203: 496-504.
- (36) Lu Q, Ji C, Zhao X, et al. Histopathologic analysis of tumor bed and peritumoral pseudocapsule after in vitro tumor enucleation on radical nephrectomy specimen for clinical T1b renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2017; 35 (10): 603.e15-603.e20. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.05.017
- (37) Jacob JM, Williamson SR, Gondim DD, et al. Characteristics of the Peritumoral Pseudocapsule Vary Predictably With Histologic Subtype of T1 Renal Neoplasms. *Urology*. 2015; 86 (5): 956-961. doi: 10.1016/j.urology.2015.06.015
- (38) Porpiglia F, Bertolo R, Amparore D, Fiori C. Nephron-sparing Suture of Renal Parenchyma

- After Partial Nephrectomy: Which Technique to Go For? Some Best Practices. Eur Urol Focus. 2019; 5 (4): 600-603. doi: 10.1016/j.euf.2017.08.006*
- (39) Bertolo R, Campi R, Mir MC, et al. Systematic Review and Pooled Analysis of the Impact of Renorrhaphy Techniques on Renal Functional Outcome After Partial Nephrectomy. *Eur Urol Oncol. 2019; 2 (5): 572-575. doi: 10.1016/j.euo.2018.11.008*
- (40) Cacciamani GE. Impact of renal hilar control on outcomes of robotic partial nephrectomy: systematic review and cumulative meta-analysis. *Eur Urol Focus. 2019; 5: 619-635.*
- (41) Greco F. Ischemia techniques in nephron-sparing surgery: a systematic review and meta-analysis of surgical, oncological, and functional outcomes. *Eur Urol. 2019; 75: 477-491.*



BÖBREK TÜMÖRLERİNİN LOKAL TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİ BİR SEÇENEK Mİ?

Dr. Menekşe Turna^(*), Dr. Hale Başak Çağlar^(*)

(*) Anadolu Sağlık Merkezi Radyasyon Onkolojisi Bölümü

Özet:

Son yıllarda radyoterapideki teknolojik ilerlemeler, Stereotaktik Vücut Radyoterapisi (SBRT) ile yüksek doz tedavilerin bir veya birkaç fraksiyonda yüksek doğrulukla uygulanabilmesini mümkün kılmaktadır. Primer böbrek tümörlerinde standart olan cerrahinin uygun olmadığı durumlarda SBRT, alternatif bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir. Yapılan araştırmalar, SBRT'nin yüksek lokal kontrol ve semptom palyasyonu sağlarken düşük yan etki profili sunabileceğini ortaya koymaktadır. SBRT'nin non-invaziv olması, büyük tümörlerde bile etkinliğini sürdürmesi ve lezyonların böbrek lokalizasyonundan bağımsız olarak uygulanabilmesi, diğer ablasyon yöntemlerine kıyasla avantajları olarak öne çıkmaktadır. Ancak daha geniş hasta gruplarını içeren uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Abstract:

In recent years, technological advancements in radiotherapy have enabled the high-precision application of high-dose treatments in one or a few fractions through Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT). SBRT may be considered as an alternative treatment option in cases where standard surgical intervention is not feasible for primary renal tumors. Research indicates that SBRT can provide high local control and symptom palliation with a low incidence of adverse effects. The non-invasive nature of SBRT, its ability to maintain efficacy even in the context of large tumors, and its independence from the renal lesion's localization, highlight its advantages compared to other ablative methods. However, further long-term studies involving larger patient cohorts are necessary.

Lokalize böbrek tümörlerinin tedavisinde cerrahi standart tedavi yaklaşımıdır^(1, 2, 3). Ancak cerrahinin mümkün olmadığı durumlarda, stereotaktik radyoterapi (SBRT), radyofrekans ablasyon, mikrodalga ablasyon ve kriyoablasyon gibi alternatif ablatif tedavi yöntemleri kullanılabilir^(1, 2, 3).

SBRT, yüksek dozda radyasyonun bir ya da birkaç fraksiyonda uygulandığı gelişmiş bir radyoterapi yöntemidir. Teknolojideki ilerlemeler, günlük görüntü kılavuzluğu (IGRT), hareket takibi ve online adaptif tedavi stratejileri, günümüz modern SBRT'sini mümkün kılmaktadır. Böbrek tümörlerinin tedavisinde SBRT, yenilikçi bir nefron koruyucu tedavi alternatifidir.

Diğer ablatif tedavi yöntemleri ile kıyaslandığında, SBRT'nin temel farkı, invaziv olmayan bir prosedür olması ve hem daha büyük hem de santral lokalizasyonlu tümörlerde güvenli ve etkili bir şekilde uygulanabilmesidir. Ayrıca, tümör trombüsünün tedavisinde de kullanılmaktadır⁽⁴⁾.

Uluslararası kılavuzlara göre, ESMO cerrahi dışı tedavi seçeneklerini cerrahi açıdan yüksek riskli ve fragil hastalarda, tek böbrekli, böbrek fonksiyonları bozuk, herediter renal hücreli karsinom (RCC) ya da çoklu bilateral tümör varlığında veya cerrahiye istemeyen hastalarda önermektedir⁽¹⁾. NCCN kılavuzu, evre I hastalıkta seçili hastalarda ablatif tekniklerin uygulanabileceğini belirtirken, SBRT'yi özellikle medikal inoperabl

hastalık varlığında önermektedir⁽²⁾. EAU kılavuzunda ise SBRT alternatif tedaviler başlığı altında değerlendirilmektedir⁽³⁾.

SBRT ile ilgili yapılan çalışmalara baktığımızda, 2019 yılına kadar çoğunun tek merkezli, retrospektif veya kısa takip süreli prospektif çalışmalardan oluştuğu görülmektedir⁽⁵⁾. Bu çalışmalarda primer böbrek tümörlerinde SBRT uygulamalarının fizibilitesi, güvenliği ve etkinliği değerlendirilmiştir. International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney (IROCK) grubunun yaptığı çok merkezli havuz analizinde ortalama 2,6 yıllık takip süresinde toplam 223 hasta incelenmiştir. Ortalama maksimum tümör çapı 43,6 mm (6-27,7 mm) dir. 2 yıllık lokal kontrol, kanser spesifik sağkalım ve progresyonsuz sağkalım sırasıyla %97,8, %95,7 ve %77,4; 4 yıllık ise %97,8, %91,9 ve %65,4 olarak bulunmuştur. Çok değişkenli analizlerde, büyük tümör hacmi ve multi-fraksiyone SBRT, daha kötü progresyonsuz sağkalım (PFS) ve kanser spesifik sağkalım (CSS) ile ilişkili bulunmuştur (risk oranı 1,16 [P <.01] ve 1,13 [P =.02], sırasıyla) ve daha kötü kanser spesifik sağkalım (risk oranı 1,28 [P <.01] ve 1,33 [P =.01]) gözlenmiştir. Tedaviye bağlı Grade 3-4 toksisite oranı %1,3 olarak belirlenmiştir⁽⁵⁾.

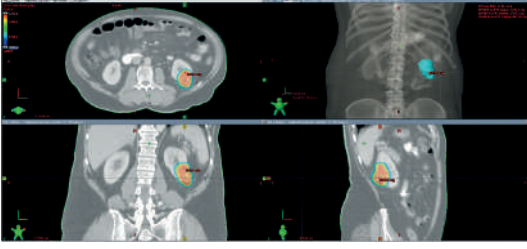
IROCK grubunun 2022 yılında yaptığı metaanalizde, böbrek SBRT'nin 5 yıllık uzun dönem sonuçları sunulmuştur⁽⁶⁾. 190 hastanın dahil edildiği analizde ortalama yaş 73,6 idi. Hastaların %75'i sevk eden üroloğun inoperabl olarak kabul ettiği hastalardı. Ortalama tümör çapı 4 cm idi. Hastaların %29'unda tek böbrek bulunmaktaydı. Hastaların %83'ünde SBRT öncesi biyopsi ile patolojik confirmasyon yapılmış olup %85'i berrak hücreli subtiptedir. 5 yıllık lokal başarısızlık oranı %5,5'tir. Başlangıç böbrek fonksiyonları ortalama baseline eGFR 60-0 mL/min per 1.73 m² olan bu renal disfonksiyonlu grupta, 5 yılda ortalama 14.2 mL/min per 1.73 m² gibi klinik olarak kabul edilebilir bir azalma görülmüştür. Tek fraksiyon SBRT, multi-fraksiyona göre daha iyi lokal kontrol ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkili bulunmuştur⁽⁶⁾.

Hannan ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı tek merkezli Faz II çalışmada toplam 17 hasta değerlendirilmiştir⁽⁷⁾. 1 yıllık lokal kontrol radyolojik olarak %94; RECIST kriterlerine göre %100 olarak bulunmuştur. Post-SBRT 1. yılda yapılan biyopsi örneklerinde yoğun hyalinizasyon ve fibrozis ile azalmış viable tümör hücreleri görülmüştür. Tedavi öncesi alınan biyopsi örnekleriyle kıyaslandığında, post-SBRT biyopsilerdeki median ki-67 skorlarının %4'ten %1'e gerilediği bildirilmiştir. Grade 2 ve üzeri yan etki gözlenmemiştir⁽⁷⁾.

Faz II çok merkezli, non-randomize TROG 15.03 FASTRACK II çalışması, patolojik olarak konfirme soliter RCC'de SBRT'nin etkinliğini ve yan etkilerini değerlendirmek üzere tasarlanmıştır⁽⁸⁾. Medikal inoperabl veya teknik olarak yüksek riskli toplam 70 hastada ortalama tümör hacmi 4,6 cm (IQR 3,7-5,5) idi. 1 yıllık lokal kontrol %100, kanser spesifik sağkalım %100 idi. Genel sağkalım 1 yılda %100, 3 yılda %82 olarak rapor edilmiştir. Grade 3 yan etki oranı %10 olarak bildirilmiştir (geçici abdominal veya yan ağrısı, bulantı ve kusma). Grade 4 toksisite gözlenmemiştir. 1 hastada post-SBRT diyaliz ihtiyacı gelişmiştir. Başlangıç eGFR değeri 61,1 mL/min per 1.73 m² (95% CI 56,5 ila 65,6) olup, tedavi başlangıcından itibaren 12 ayda -10,8 mL/min per 1.73 m² (-13,1 ila -8,5), 24 ayda -14,6 mL/min per 1.73 m² (-17,1 ila -12,1) olarak değişmiş ve sonrasında plato çizmiştir⁽⁸⁾.

İleri evre böbrek tümörlerinde inferior vena kava-da trombüs varlığı gelişebilmekte ve bu durum kötü prognoza işaret etmektedir. Bu durumun çoğu zaman tek küratif tedavisi komplike bir cerrahidir. SBRT, bu hastalarda semptomların hafifletilmesi, cerrahi sonrası rekürrens veya ameliyat edilemez hastalık durumunda ya da cerrahi öncesi neoadjuvan olarak kullanılabilir⁽⁹⁾. Tümör trombüslü RCC hastalarında SBRT'nin etkinliğini değerlendiren retrospektif bir analizde 15 hastada radyolojik yanıt oranı %58, semptom palyasyonu %100 olarak bildirilmiştir⁽⁴⁾.

Tüm bu veriler ışığında, International Society of Stereotactic Radiosurgery (ISRS), 2024 yılında primer böbrek tümörlerinin SBRT'si ile ilgili bir metaanaliz ve kılavuz yayımlamıştır⁽¹⁰⁾. SBRT için ideal adaylar, tıbbi olarak ameliyat edilemeyen, cerrahiye uygun olmayan veya postoperatif diyaliz olasılığı yüksek olan ya da tek böbrekli hastalardır. SBRT öncesi biyopsi önerilmektedir. Biyolojik efektif dozun alfa/beta değeri 10 alındığı zaman 72 Gy ve üzerindeki dozlarda lokal kontrol oranlarının benzer olduğu bulunmuştur. Tek fraksiyonda 26 Gy, 3 fraksiyonda 36-60 Gy, 4 fraksiyonda 48 Gy ve 5 fraksiyonda 40 Gy en sık uygulanan tedavi şemalarıdır. Bu şemaların hepsi, tümör içerisinde daha yüksek dozların elde edildiği heterojen doz dağılımlı SBRT planlarıdır (Şekil). Doz artırımının yapıldığı Faz I çalışmada, 3 fraksiyonda dozun 48 Gy'den 60 Gy'ye çıkarılmasının katkısı gösterilememiştir⁽¹¹⁾. Tek fraksiyonda 25-26 Gy, 5 cm'den küçük tümörler için standart tedavi yaklaşımıdır. Üç fraksiyonda 42-48 Gy ya da 5 fraksiyonda 40 Gy, organ toleranslarını korumak için alternatif olarak kullanılabilir. 5 fraksiyonluk tedavilerin lokal kontrol oranları, 1-3 fraksiyona göre daha düşüktür.



Şekil 1: Sol böbreğin alt polünde yerleşmiş ve 4 cm'den büyük olan renal hücreli karsinom tanısı almış hastaya SBRT uygulanırken kullanılan tedavi planının örnek görüntüleri. FASTRACK II çalışmasının protokolüne uygun olarak, toplamda 42 Gy doz 3 fraksiyonda reçete edilmiştir.

RF ablasyon genellikle 4 cm ve daha küçük böbrek tümörlerinde inoperabl hastalarda kullanılmaktadır. Kriyoablasyon ise daha büyük tümörler için tercih edilebilir. Lezyon boyutu büyüdükçe lokal başarısızlık oranı artmaktadır⁽³⁾. RF ve kriyoablasyonun aksine, SBRT için tümörün böbrekteki lokalizasyonu veya renal pelvise yakınlığı kısıtlılık teşkil etmez. RENAL nefrometri skoru SBRT için bir parametre değildir. Almanya'da yapılmış bir propensiti skor maç çalışmasında, aynı enstitüde parsiyel nefrektomi ve SBRT uygulanan 70 hasta karşılaştırılmış ve her iki grup içinde lokal kontrol %98 olarak bulunmuş, genel sağkalım ve kanser spesifik sağkalımda benzer sonuçlar elde edilmiştir⁽¹²⁾. Kanada'da yapılan bir maliyet analizinde SBRT, RFA kadar maliyet etkin bulunmuştur⁽¹³⁾. RADSTER çalışması, SBRT ve termal ablasyonu randomize olarak karşılaştırmaktadır ve sonuçları beklenmektedir (NCT03811665).

SBRT sonrası yan etkiler böbrekle ilişkili ve böbrekle ilişkili olmayan olarak iki gruba ayrılabilir. Non-renal toksisite oranları Siva ve arkadaşlarının yaptığı bir analizde Grade 1-2 %21.4; grade 3 ve üzeri toksisite %3.8 olarak belirtilmiştir. Akut dönemde grade 1 hal-

sizlik; geç dönemde grade 1 göğüs duvarı ağrısı en sık görülen yan etkilerdir. SBRT sonrası renal toksisite, dikkat edilmesi gereken en önemli husustur. SBRT sonrası diyalize girme oranı literatüre göre son derece az olsa da renal fonksiyonlarda azalma görülebilmektedir. GFR'deki azalma genellikle ilk iki yıl içerisinde görülüp daha sonra bir plato izlemektedir⁽⁸⁾. Karşı böbrekte kompensatuar bir GFR artışı olmaktadır⁽⁸⁾.

IROCK konsensusunda belirtildiği üzere, tedavi sonrası takip BT (renal fonksiyonlar izin veriyorsa kontrast ile) veya MR ile yapılabilir⁽⁶⁾. Primer böbrek tümörleri, SBRT sonrası yıllar içinde küçülebilir⁽¹⁴⁾. Bu sebeple, yanıt değerlendirme için kullanılan RECIST kriterleri SBRT sonrası problematik olabilir. Klasik olarak RFA sonrası görülen kontrast tutulumu rekürrensi işaret ederken, SBRT sonrası hastalık kontrol altında iken bile kontrast tutulumu paterni gösterebilmektedir⁽⁶⁾. SBRT sonrası biyopsilerde tümör hücreleri görülebilir, ancak bunların klinik önemi bilinmemektedir. 24 hastada 25 böbrek tümörünün SBRT sonrası yanıt değerlendirmesini araştıran bir çalışmada, yanıt öngörmede volümetrik ölçümlerin lineer ölçümlerden daha erken bilgi vereceği tespit edilmiştir⁽¹⁵⁾. Yine bu çalışmada hastaların %20'sinde tedavi sonrası erken dönemde geçici büyüme gözlenmiştir. Bu T1b ve üzeri tümörlerde daha belirgindir (8% vs 33%; P = .16). Bu muhtemelen radyoterapi sonrası gelişen inflamasyonla ilişkilendirilmektedir⁽¹⁵⁾. Bu sebeple, FASTRACK II çalışma protokolünde, post RT ile görüntüleme tedavi sonrası 6 ayda CT ile yapılmaktadır⁽⁸⁾.

Özetle, böbrek SBRT, invaziv olmayan, güvenli ve etkili bir tedavi alternatifi olarak, cerrahiye uygun olmayan ya da cerrahi istemeyen hastalar için tedavi seçeneği sunmaktadır. Ancak daha geniş hasta gruplarını içeren uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- (1) Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, Grünwald V, Gillissen S, Horwich A; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019 May 1; 30 (5): 706-720. doi: 10.1093/annonc/mdz056. PMID: 30788497.
- (2) NCCN Guideline Kidney Cancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
- (3) Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bedke J, Capitanio U, Dabestani S, Fernández-Pello S, Giles RH, Hofmann F, Hora M, Klatte T, Kuusk T, Lam TB, Marconi L, Powles T, Tahbaz R, Volpe A, Bex A. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. *Eur Urol.* 2022 Oct; 82 (4): 399-410. doi: 10.1016/j.eururo.2022.03.006. Epub 2022 Mar 26. PMID: 35346519.
- (4) Freifeld Y, Pedrosa I, McLaughlin M, Correa RM, Louie AV, Maldonado JA, Tang C, Kadow B, Kutikov A, Uzzo RG, Porta C, Bucknell NW, Siva S,

- Brugarolas J, Margulis V, Timmerman R, Hannan R. Stereotactic ablative radiation therapy for renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. Urol Oncol. 2022 Apr; 40 (4): 166.e9-166.e13. doi: 10.1016/j.urolonc.2021.12.018. Epub 2022 Feb 8. PMID: 35144866; PMCID: PMC9843697.*
- (5) *Siva S, Louie AV, Warner A, Muacevic A, Gandhidasan S, Ponsky L, Ellis R, Kaplan I, Mahadevan A, Chu W, Swaminath A, Onishi H, Teh B, Correa RJ, Lo SS, Staehler M. Pooled analysis of stereotactic ablative radiotherapy for primary renal cell carcinoma: A report from the International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney (IROCK). Cancer. 2018 Mar 1; 124 (5): 934-942. doi: 10.1002/cncr.31156. Epub 2017 Dec 20. PMID: 29266183.*
- (6) *Siva S, Ali M, Correa RJM, Muacevic A, Ponsky L, Ellis RJ, Lo SS, Onishi H, Swaminath A, McLaughlin M, Morgan SC, Cury FL, Teh BS, Mahadevan A, Kaplan ID, Chu W, Grubb W, Hannan R, Staehler M, Warner A, Louie AV. 5-year outcomes after stereotactic ablative body radiotherapy for primary renal cell carcinoma: an individual patient data meta-analysis from IROCK (the International Radiosurgery Consortium of the Kidney). Lancet Oncol. 2022 Dec; 23 (12): 1508-1516. doi: 10.1016/S1470-2045 (22) 00656-8. Epub 2022 Nov 16. PMID: 36400098.*
- (7) *Hannan R, McLaughlin MF, Pop LM, Pedrosa I, Kapur P, Garant A, Ahn C, Christie A, Zhu J, Wang T, Robles L, Durakoglugil D, Woldu S, Margulis V, Gahan J, Brugarolas J, Timmerman R, Cadeddu J. Phase 2 Trial of Stereotactic Ablative Radiotherapy for Patients with Primary Renal Cancer. Eur Urol. 2023 Sep; 84 (3): 275-286. doi: 10.1016/j.eururo.2023.02.016. Epub 2023 Mar 8. PMID: 36898872; PMCID: PMC10440291.*
- (8) *Siva S, Bressel M, Sidhom M, Sridharan S, Vanneste BGL, Davey R, Montgomery R, Ruben J, Foroudi F, Higgs B, Lin C, Raman A, Hardcastle N, Hofman MS, De Abreu Lourenco R, Shaw M, Mancuso P, Moon D, Wong LM, Lawrentschuk N, Wood S, Brook NR, Kron T, Martin J, Pryor D; FASTRACK II Investigator Group. Stereotactic ablative body radiotherapy for primary kidney cancer (TROG 15.03 FASTRACK II): a non-randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2024 Mar; 25 (3): 308-316. doi: 10.1016/S1470-2045 (24) 00020-2. PMID: 38423047.*
- (9) *Christensen M, Hannan R. The Emerging Role of Radiation Therapy in Renal Cell Carcinoma. Cancers (Basel). 2022 Sep 27; 14 (19): 4693. doi: 10.3390/cancers14194693. PMID: 36230615; PMCID: PMC9564246.*
- (10) *Siva S, Louie AV, Kotecha R, Barber MN, Ali M, Zhang Z, Guckenberger M, Kim MS, Scorsetti M, Tree AC, Slotman BJ, Sahgal A, Lo SS. Stereotactic body radiotherapy for primary renal cell carcinoma: a systematic review and practice guideline from the International Society of Stereotactic Radiosurgery (ISRS). Lancet Oncol. 2024 Jan; 25 (1): e18-e28. doi: 10.1016/S1470-2045 (23) 00513-2. PMID: 38181809.*
- (11) *Grubb WR, Ponsky L, Lo SS, et al. Final results of a dose escalation protocol of stereotactic body radiotherapy for poor surgical candidates with localized renal cell carcinoma. Radiother Oncol 2021; 155: 138-43.*
- (12) *Staehler M, Schuler T, Spek A, et al. Propensity score-matched analysis of single fraction robotic radiosurgery versus open partial nephrectomy in renal cell carcinoma: oncological outcomes. Curreus 2022; 14: e21623.*
- (13) *Donovan EK, Xie F, Louie AV, et al. Cost effectiveness analysis of radiofrequency ablation (RFA) versus stereotactic body radiotherapy (SBRT) for early stage renal cell carcinoma (RCC). Clin Genitourin Cancer 2022; 20: e353-61.*
- (14) *Funayama S, Onishi H, Kuriyama K, et al. Renal Cancer is Not Radioresistant: Slowly but Continuing Shrinkage of the Tumor After Stereotactic Body Radiation Therapy. Technology in Cancer Research & Treatment. 2019; 18. doi: 10.1177/1533033818822329.*
- (15) *Schep DG, Vansantvoort J, Dayes I, Lukka H, Quan K, Kapoor A, Chow T, Chu W, Swaminath A. Evaluation of Volumetric Response Assessment From SABR for Renal Cell Carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2024 Jul 1; 119 (3): 832-837. doi: 10.1016/j.ijrobp.2023.12.005. Epub 2023 Dec 12. PMID: 38092258.*



RENAL HÜCRELİ KANSERDE ADJUVAN TEDAVİ

Dr. Eda Tanrıkulu Şimşek^(*)

(*) Anadolu Sağlık Merkezi Medikal Onkoloji Bölümü

Özet:

Renal hücreli kanser (RHK), böbrek parankiminden kaynaklanan ve böbrek malignitelerinin yaklaşık %90'ını oluşturan bir tümör grubudur. Tanı anında genellikle sessiz seyreden bu hastalık, metastatik hale geldiğinde kötü prognoz ile ilişkilidir. Lokalize RHK'li hastalarda nefrektomi, tedavinin temel taşıdır; ancak cerrahi tedavi sonrası hastaların yaklaşık %20-40'ında rekürrens gözlenir. Bu bağlamda, nüks riskini azaltmaya yönelik adjuvan sistemik tedavi yaklaşımları yüksek riskli hastalarda rekürrensi önlemek için incelenmiştir. Bu makalede, RHK'de adjuvan tedaviye yönelik güncel veriler özetlenmiştir.

Abstract:

Renal cell carcinoma (RCC) is a group of tumors originating from the renal parenchyma and accounting for approximately 90% of renal malignancies. This disease, which is usually indolent at the time of diagnosis, is associated with a poor prognosis when it becomes metastatic. Nephrectomy is the cornerstone of treatment in patients with localized RCC; however, recurrence is observed in approximately 20-40% of patients after surgical treatment. In this context, adjuvant systemic treatment approaches aimed at reducing the risk of recurrence have been investigated to prevent recurrence in high-risk patients. This article summarizes current data on adjuvant therapy in RCC.

Yüksek Riskli RHK: Tanım ve Prognostik

Faktörler

Operel renal hücreli kanser (RHK) hastalarında çeşitli faktörlerin varlığında nüks riski artmaktadır. Bu faktörler hastalığın evresi, tümörün biyolojik özellikleri ve hastanın genel sağlık durumu ile ilişkilidir. Nüks riskini artıran bazı önemli özellikler şunlardır:

1. Tümör Evresi ve Derecesi

• **Evre:** Evre 3 ve evre 4 hastalık, nüks riskinin daha yüksek olduğu evrelerdir. Evre 2 hastalarda da yüksek riskli alt gruplar bulunabilir, ancak evre 3 ve 4 daha yüksek nüks riski ile ilişkilidir.

• **Tümör Boyutu:** Büyük tümörler (örneğin, T3 veya T4 evrelerinde) nüks riskini artırabilir. Özellikle 7 cm'den büyük tümörler, daha yüksek risk grubuna girer.

• **Histolojik Derece (Grade):** Yüksek grade (grade 3 veya 4) tümörler, daha agresif hastalık ve yüksek nüks riski ile ilişkilidir.

2. Sarkomatoid Komponent

• **Sarkomatoid Komponent:** Sarkomatoid diferansiyasyon içeren tümörler, genellikle daha agresif bir seyir gösterir ve daha yüksek nüks riski taşır.

3. Lenf Nodu Tutulumu

• **Regional Lenf Nodu Metastazı (N1):** Bölgesel lenf nodlarına metastaz yapmış hastalar, yüksek nüks riski taşır.

4. Metastatik Hastalık Geçmişi

• **Metastatik Hastalık:** Daha önce metastatik hastalık geçirmiş ve metastatik lezyonları tamamen çıkarılmış hastalarda, nüks riski genellikle daha yüksektir. Metastatik hastalığın cerrahi sonrası yeniden ortaya çıkma olasılığı vardır.

5. Genetik ve Moleküler Özellikler

• **Genetik Mutasyonlar:** VHL (von Hippel-Lindau) genindeki mutasyonlar ve diğer genetik değişiklikler, hastalığın agresifliğini ve nüks riskini etkileyebilir. Genetik risk faktörleri, bireysel hastalık prognozunu belirlemede önemli bir rol oynar.

• **Moleküler Profil:** Tümörün moleküler profili, nüks riskini etkileyen bir diğer faktördür. Örneğin, yüksek PD-L1 ekspresyonu veya belirli mutasyonlar nüks riskini artırabilir.

6. Cerrahi ve Postoperatif Faktörler

• **Tam Rezeksiyon:** Tümörün tam olarak çıkarılması veya cerrahi sınırların pozitif olması, nüks riskini artırabilir.

• **Cerrahi Sırasında Komplikasyonlar:** Cerrahi komplikasyonlar ve postoperatif iyileşme sürecindeki sorunlar, hastalığın nüks riskini etkileyebilir.

7. Klinik ve Demografik Özellikler

• **Yaş ve Cinsiyet:** Daha yaşlı hastalar ve erkeklerde bazı çalışmalarda daha yüksek nüks riski gösterilmiştir.

• **Genel Sağlık Durumu:** Ko-morbiditeler ve genel sağlık durumu, nüks riskini etkileyebilir. Örneğin, diyabet, hipertansiyon gibi sağlık sorunları hastalığın seyirinde etkili olabilir.

Bu faktörler, hastanın tedavi planını şekillendirmede ve nüks riskini azaltma stratejilerini belirlemede önemli rol oynar.

ÖNEMLİ ADJUVAN SİSTEMİK

TEDAVİ ÇALIŞMALARI:

İmmünoterapi

Pembrolizumab:

KEYNOTE-564 çalışması, RHK'de adjuvan pembrolizumabın etkinliğini değerlendiren faz 3, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Çalışmaya, küratif nefrektomi sonrası yüksek rekürrens riski taşıyan 994 hasta dahil edilmiştir. Hasta popülasyonu şu gruplardan oluşmaktadır:

• **Evre II (T2, yüksek riskli):** Tümör boyutu ≥ 7 cm olan ve grade 3-4 olarak sınıflandırılan ya da sarkomatoid komponent içeren hastalar

• **Evre III (T3-T4 veya N1):** Böbrek dışına çıkan veya bölgesel lenf nodu tutulumu olan hastalar.

• **Metastatik hastalık sonrası opere edilmiş hastalar (M1 NED):** Cerrahi olarak metastatik lezyonların tamamen çıkarıldığı hastalar.

Hastalar, 1: 1 oranında pembrolizumab (200 mg, 21 günde bir) veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Tedavi süresi 1 yıl (17 siklus) olarak planlanmıştır. Çalışmada pembrolizumab kolunda hastaliksız sağkalımda (DFS) %32 oranında iyileşme gözlenmiştir (HR 0.68; %95 CI: 0.53-0.87; $p=0.002$)⁽¹⁾. Pembrolizumab, genel sağkalımı (OS) %48 oranında uzatmıştır (HR 0.52; %95 CI: 0.31-0.86)⁽¹⁾. Evre II ve III hastaların subgrup analizlerinde, her iki evrede anlamlı DFS katkısı elde edilmiştir. Sarkomatoid komponent içeren hastalar, immünoterapinin faydasını en fazla gören alt gruplardan biri olmuştur. Ayrıca, PD-L1 pozitif tümörlerde tedavi etkinliği daha belirgin olmasına rağmen, PD-L1 negatif hastalar da tedaviden fayda görmüştür⁽¹⁾.

Pembrolizumab, genel olarak tolere edilebilir bir tedavi olarak değerlendirilmiştir. Grade 3-4 immün ilişkili yan etkiler, hipotiroidizm, hepatit ve kolit gibi yan etkiler dahil olmak üzere gözlemlenmiştir. Yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakma oranı %20 olmuştur⁽¹⁾.

Nivolumab ve İpilimumab

İmmünoterapiler arasında pembrolizumab dışında nivolumab ve ipilimumab kombinasyonu da özellikle metastatik RHK tedavisinde dikkat çekmektedir. İleri evre RHK tedavisinde kombinasyon tedavisi olarak kullanılan nivolumab (PD-1 inhibitörü) ve ipilimumab (CTLA-4 inhibitörü) adjuvan tedavi kombinasyonunun ve nivolumabın tek ilaç olarak etkinliği Checkmate 914 çalışmasında değerlendirilmiştir. CheckMate 914 çalışması faz 3 randomize, prospektif, 2 kısımlı bir çalışmadır. Çalışmanın A kısmında nivolumab ve ipilimumab kombinasyonunun, B kısmından tek ilaç nivolumabın etkinliği plasebo ile kıyaslanmıştır. Hem A kısmında hem de B kısmında plaseboya kıyasla DFS katkısı görülmüştür⁽²⁾.

Tirozin Kinaz İnhibitörleri (TKI)

RHK'de hedefe yönelik tedaviler, özellikle VEGF yolu inhibitörleri, yıllardır tedavi stratejilerinde önemli bir yer tutmaktadır. Tirozin kinaz inhibitörleri (TKI), VEGF ve diğer büyüme faktörlerinin sinyal yollarını inhibe ederek tümör büyümesini engellemektedir.

Sunitinib: Sunitinib, metastatik RHK tedavisinde uzun süredir kullanılan bir TKI'dir. S-TRAC çalışması, sunitinibin adjuvan tedavi olarak kullanımını değerlendiren faz 3, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Çalışmada, yüksek riskli RHK hastalarında sunitinibin hastaliksız sağkalımı anlamlı olarak uzattığı gösterilmiştir (DFS: HR 0.76; %95 CI: 0.59-0.98; $p=0.03$)⁽³⁾. Ancak, bu çalışmada genel sağkalım (OS) avantajı gösterilememiştir.

Pazopanib: Pazopanib, bir diğer TKI olup, RHK'de adjuvan tedavi olarak araştırılmıştır. Ancak pazopanibin adjuvan tedavi olarak DFS veya OS üzerine belirgin bir etkisi olmadığı gösterilmiştir⁽⁴⁾. Bu nedenle pazopanib, adjuvan tedavi seçenekleri arasında önerilmemektedir.

Sonuç:

İmmünoterapiler ve tirozin kinaz inhibitörleri (TKI), renal hücreli kanser tedavisinde adjuvan stratejiler değerlendirilmiştir. Bugün için elimizdeki veriler değerlendirildiğinde yüksek riskli oepre RHK hastalarının

adjuvan sistemik tedavisinde önerilen tedavi pembrolizumabtır.

Ancak pembrolizumab tedavisine rağmen rekürrens gelişen hastalar hala mevcuttur. Aksine hastaların bir kısmı gereksiz yere adjuvan tedavi alıyor olabilir. Adjuvan tedaviden yarar sağlayacak hasatların belirlenmesinde daha kesin prediktif belirteçlere ihtiyaç vardır. Öte yandan immunoterapi dışı tedavi stratejilere geliştirilerek nüks oranlarının düşürülmesi hedeflenmelidir.

KAYNAKLAR

- (1) Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Adjuvant Pembrolizumab After Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021; 385 (8): 683-694.
- (2) Robert J. Motzer et al. Adjuvant nivolumab monotherapy vs placebo for localized renal cell carcinoma at high risk of relapse after nephrectomy: Results from Part B of the randomized, phase 3 CheckMate 914 trial.. *JCO* 42, LBA358-LBA358 (2024)
- (3) Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med.* 2016 Dec 8; 375 (23): 2246-2254.
- (4) Motzer RJ, Russo P, Haas N, et al. Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma: Final Overall Survival Analysis of the Phase 3 PROTECT Trial. *Eur Urol.* 2021 Mar; 79 (3): 334-338.



METASTATİK BÖBREK KANSERİNİN SİSTEMİK TEDAVİSİNDE 2024'TEKİ YOL HARİTALARI

Dr. Ilgın Akbıyık⁽¹⁾, Dr. Yüksel Ürün^(2, 3)

(1) Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi

(2) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

(3) Ankara Üniversitesi Kanser araştırma Enstitüsü

Özet:

Metastatik böbrek kanseri, insidansında gözlenen artış ile önemli bir halk sağlığı sorunu olarak öne çıkmaktadır. Son yıllarda geliştirilen yeni moleküller, klinik pratiğimizi değiştirmekte ve hastaların yaşam sürelerini uzatan yeni tedavi seçenekleri sunmaktadır. Özellikle tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) ve immün kontrol noktası inhibitörleri gibi hedefe yönelik tedaviler, metastatik böbrek kanserinde önemli bir yer edinmiştir. Bu derlemede, metastatik böbrek kanserinin mevcut tedavi yaklaşımları, yeni gelişmeler ve gelecekteki tedavi stratejileri ele alınmıştır. Yeni moleküller ve immünojenik değişikliklerin keşfiyle birlikte, böbrek kanseri tedavisinde daha kişiselleştirilmiş yaklaşımlar benimsenmesi beklenmektedir. 2024 ve sonrasında, klinik araştırmaların ışığında böbrek kanseri tedavisinde önemli değişiklikler yaşanacağı öngörülmektedir.

Abstract:

Metastatic kidney cancer, with its increasing incidence, remains a significant public health concern. Recent advancements in the development of novel molecules have transformed clinical practice and extended patient survival. Targeted therapies, such as tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and immune checkpoint inhibitors, have become pivotal in managing metastatic kidney cancer. This review comprehensively discusses the current treatment approaches, recent advancements, and future strategies in metastatic kidney cancer. As ongoing discoveries in molecular and immunological alterations continue, more personalized treatment approaches for kidney cancer are anticipated. The upcoming years, especially 2024, are expected to bring significant changes in kidney cancer treatment, guided by ongoing clinical research.

1. Giriş

Böbrek kanseri, Dünya Sağlık Örgütü'nün 2022 verilerine göre dünyada 4,4/100.000 insidansla tüm kanserler arasında 16., ülkemizde ise 5,3/100.000 insidansla 14. sırada yer almaktadır. Böbrek kanseri insidansı dünyada genel olarak artma eğilimindedir⁽¹⁾. Sporadik böbrek kanserinin en önemli risk faktörleri arasında obezite ve sigara kullanımının bulunması, bu artış eğilimini açıklayabilir. Bununla birlikte renal hücreli karsinom (RHK), von Hippel-Lindau (VHL), Birt-Hogg-Dube, ailesel papiller RHK ve ailesel leiomyoma RHK sendromu gibi genetik geçişli durumlarla da

birliktelik gösterir⁽²⁾. Renal hücreli karsinomların yaklaşık %80'i, histolojik olarak berrak hücreli RHK alt tipindedir. Berrak hücreli dışı renal hücreli karsinomlar arasında en sık görülen alt tip ise papiller RHK'dir⁽³⁾.

2. Güncel Durum

a. Tirozin Kinaz İnhibitörleri ve Everolimus

Klasik sitotoksik kemoterapiye dirençli bir tümör olan böbrek kanserinin tedavisinde çok uzun bir süre tedavi seçeneklerimiz interferon alfa ve seçilmiş hastalarda yüksek doz interlökin-2 ile sınırlıydı. 2007 yılında

oral yoldan kullanılan bir tirozin kinaz inhibitörü (TKI) olan sunitinin etkinliğinin interferon alfa ile karşılaştırıldığı çalışmanın başarılı olmasının ardından, RHK tedavisinde yeni bir sayfa açılmıştır⁽⁴⁾. Sunitinin ardından pazopanib, sorafenib, aksitinib, lenvatinib gibi birçok benzer molekül de berrak hücreli RHK'da çeşitli klinik çalışmalarla etkinliklerini göstermişlerdir. 2008 yılında bir mammalian target of rapamycin (mTOR) yolağı inhibitörü olan everolimus da daha önce tedavi almış berrak hücreli RHK hastalarında plaseboya karşı üstünlük göstererek tedavi yelpazesindeki yerini almıştır⁽⁵⁾.

Böbrek kanseri tedavisinde TKI döneminin açılmasının ardından, bu hastalardaki prognostik ve prediktif belirteçlerin ortaya konması için çalışmalar yapılmıştır. 2009 yılında Heng ve ark. tarafından yapılan çalışma ile, bu hasta grubundaki prognostik faktörler ortaya konmuştur. Hastaların performans durumu, ilk RHK tanısından sistemik tedaviye kadar geçen süre, hastanın hemoglobin ve kalsiyum düzeyleri, mutlak nötrofil sayısı ve trombosit sayısı bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Hastadaki risk faktörlerinin sayısına göre hastalar düşük, orta ve yüksek risk grubu olarak sınıflandırıldığında, bu grupların sağ kalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark gözlenmiştir. 2013 yılında da validasyonu yapılan bu risk sınıflaması, IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium - Uluslararası Metastatik RHK Veritabanı Konsorsiyumu) modeli adıyla hem klinik pratikte hem de araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (**Tablo-1 ve Tablo-2**)^(6,7).

Tablo-1. IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium - Uluslararası Metastatik RHK Veritabanı Konsorsiyumu) Risk Modeli - Risk Faktörleri

Risk Faktörleri		
Karnofsky performans durumu	🚶	< 80%
Tanıdan tedaviye kadar geçen süre	📅	< 1 yıl
Hemoglobin	🩸	< Laboratuvar referans aralığının alt sınırı
Düzeltilmiş serum kalsiyum	🔧	> Laboratuvar referans aralığının üst sınırı
Mutlak nötrofil sayısı	🩺	> Laboratuvar referans aralığının üst sınırı
Trombosit sayısı	🩺	> Laboratuvar referans aralığının üst sınırı

Tablo-2. IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium - Uluslararası Metastatik RHK Veritabanı Konsorsiyumu) Risk Modeli - Risk Grupları

Risk grubu	Bulunan risk faktörü sayısı	Ortanca sağ kalım süresi (ay)
Düşük risk grubu	0	43,2
Orta risk grubu	1-2	22,5
Yüksek risk grubu	3-6	7,8

b. İmmünoterapi

Tarihsel olarak yüksek doz interlökin-2 ve interferon alfa ile tedavi edilen RHK, yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu gösteren bir tümördür⁽⁸⁾. Bu nedenle, immünoterapilerin kanser tedavisinde yer almaya başlamasıyla birlikte, böbrek kanserinin tedavisinde immün kontrol noktası inhibitörlerinin etkinliği de çeşitli çalışmalarla değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların en önemlilerinden biri, 2015 yılında yayınlanan, klinik pratiğe de katkıda bulunan CheckMate 025 çalışmasıdır. Bu çalışmada daha önce tirozin kinaz inhibitörü tedavisi almış hastalarda bir PD-1 (programmed cell death protein 1 - programlanmış hücre ölümü proteini 1) inhibitörü olan nivolumab ve everolimusun etkinliği karşılaştırılmış, nivolumabın everolimustan daha iyi bir ortanca genel sağ kalım sağladığı gözlenmiştir⁽⁹⁾. Bu sonuçlarla nivolumab, tirozin kinaz inhibitörü tedavisi sonrası ikinci basamak tedavi olarak uygun hastalara önerilmeye başlanmıştır.

c. Kombinasyon Tedavileri

İmmünoterapinin böbrek kanserindeki etkinliğinin gösterilmesinin ardından, daha iyi bir etkinlik ve tedavi başarısı elde etmek adına kombinasyon tedavileri gündeme gelmiştir. İlk olarak 2018 yılında IMDC orta ve yüksek risk grubundaki hastalarda nivolumab ve bir CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 - sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen 4) inhibitörü olan ipilimumab kombinasyonunun etkinliğini sunitininib ile karşılaştıran CheckMate 214 çalışmasının sonuçları yayınlandı. Burada immünoterapi kombinasyon tedavisi, sunitininib tedavisi ile benzer bir ortanca progresyonsuz sağ kalım süresi göstermekle birlikte, genel sağ kalım ve genel yanıt oranına sunitininibe göre istatistiksel olarak anlamlı bir katkı sağlamıştır⁽¹⁰⁾. Bu sonuçlarla ilk kez RHK tedavisinde bir ilaç kombinasyonu klinik pratiğe girmiştir.

Hem renal hücreli kanser üzerinde monoterapi olarak etkinliği olan, hem de VEGF (vascular endothelial growth factor - vasküler endotelial büyüme faktörü) inhibisyonunun tümör mikro çevresine potansiyel etkisi sayesinde sinerjistik bir etki göstermesi beklenen, immün kontrol noktası inhibitörleri ve tirozin kinaz inhibitörlerinin kombinasyon çalışmalarının sonuçları da bu gelişmeyi takip etmiştir. Aksitinib-pembrolizumab, kabozantinib-nivolumab, lenvatinib-pembrolizumab, aksitinib-avelumab, aksitinib-toripalimab kombinasyonları faz III klinik çalışmalarının sonuçları ile çeşitli kanıt düzeylerinde önerilerle uluslararası kılavuzlarda yer almıştır. Yukarıda bahsedilen tüm kombinasyon çalışmalarının en güncel verileri ve önemli sonuçları **Tablo-3'te** gösterilmiştir⁽¹⁰⁻²¹⁾.

Tablo-3. Kombinasyon Tedavisi Çalışmalarının Önemli Sonuçları

	CheckMate 214		KEYNOTE-426		CheckMate 9ER		CLEAR		JAVELIN Renal 101		RENOTORCH	
	İpi/Nivo	SUN	Pembro/Aks	SUN	Nivo/ Kabo	SUN	Pembro/Lenva	SUN	Ave/Aks	SUN	Tori/Aks	SUN
Primer sonlanım	GS, PS, GYO		GS, PS		PS		PS		GS, PS		PS	
Ortanca takip, ay			67,2		42,5		49,8		73,7		14,6	
Ortanca PS, ay	12,4	12,3	15,7	11,1	16,6	8,4	23,9	9,2	13,9	8,5	18,0	9,8
HR (95% GA)	0,88 (0,75-1,03)		0,69 (0,59-0,81)		0,59 (0,49-0,71)		0,47 (0,38-0,57)		0,66 (0,57-0,77)		0,65 (0,49-0,86)	
Ortanca GS, ay	52,7	37,8	47,2	40,8	49,5	35,5	53,7	54,3	44,8	38,9	NR	26,8
HR (95% GA)	0,72 (0,62-0,83)		0,84 (0,71-0,99)		0,70 (0,56-0,87)		0,79 (0,63-0,99)		0,88 (0,75-1,04)		0,61 (0,40-0,92)	
GYO, %	39	32	60	40	56	28	71	37	60	32	57	31
TYO, %	12	3	12	4	13	5	18	5	6	4	5	4
	48	64	75,8	70,6	67	55	82,4	71,8	71,2	71,5	71,2	67,1
>G3 Yan etki, %	GI, hepatik, cilt, endokrin, pulmoner		Diyare, HT, kilo kaybı, yorgunluk		Diyare, HT, PPE, hipotiroidi, yorgunluk		Diyare, HT, PPE, yorgunluk, hipotiroidi		Diyare, HT, yorgunluk, bulantı, PPE,		Proteinüri, diyare, HT, hipotiroidizm, AST artışı	

Kısaltmalar: İpi: İpilimumab, Nivo: Nivolumab, SUN: Sunitinib, Pembro: Pembrolizumab, Aks: Aksitinib, Kabo: Kabozantinib, Lenva: Lenvatinib, Ave: Avelumab, Tori: Toripalimab, GS: Genel sağ kalım, PS: Progresyonsuz sağ kalım, GYO: Genel yanıt oranı, HR: Hazard ratio (Risk oranı), GA: Güven aralığı, NR: Not reached (Ulaşılamadı) TYO: Tam yanıt oranı, G3: Grade 3 (Derece 3)

d. HIF2-alfa İnhibisyonu

Renal hücreli kanser patogenezinde VHL genindeki değişiklikler önemli rol oynamaktadır. Bu gendeki mutasyonlar sonucu VHL proteinin etkinliğinin azalması, bir transkripsiyon faktörü olan HIF (hypoxia-inducible factor - hipoksi ile indüklenen faktör) proteinin yıkımını azaltır. HIF transkripsiyon faktörünün devamlı aktivasyonu, vaskülarizasyon ve anjiyogenezle ilgili mediyatörlerinin üretimini artırır. Bu durum hem VHL sendromu ilişkili hem de sporadik RHK'nin gelişiminde rol oynar. Bir HIF-2alfa inhibitörü olan belzutifan, 2021 yılında yayınlanan faz II çalışması ile VHL-ilişkili RHK'da etkinliğini göstermiştir⁽²²⁾. Bu gelişmeyi takiben, tüm berrak hücreli RHK hastalarının değerlendirildiği bir faz I çalışmada antitümöral etkinliğinin ve kabul edilebilir yan etki profilinin gösterilmesinin ardından, daha önce tedavi almış metastatik RHK hastalarında bir tedavi seçeneği olarak uluslararası kılavuzlarda kendisine yer edinmiştir⁽²³⁾. Belzutifanın lenvatinib ile kombine edildiği LITESPARK-011 ve lenvatinib/pembrolizumab ile kombine edildiği LITESPARK-012 faz III çalışmalarından sağlanacak etkinlik ve güvenlik verileri, bu ajanın RHK tedavisindeki yeri konusunda pratiğimizi değiştirme potansiyeline sahiptir.

3. Berrak Hücreli Dışı Renal Hücreli Karsinom

RHK'nin yaklaşık %20'sini oluşturan berrak hücreli dışı renal hücreli karsinomlarda, alt grupların oldukça nadir olması nedeniyle klinik çalışmalar ve dolayısıyla gelişmeler daha yavaş ilerlemektedir. Uluslararası kılavuzlarda metastatik berrak hücreli dışı RHK'da birinci sıra tedavi olarak kabozantinib ve sunitinib gib tirozin kinaz inhibitörleri önerilirken, immünoterapiler ve kombinasyon tedavileri de daha düşük kanıt düzeyiyle

yer almaktadır. Bu hastaların klinik çalışmalara yönlendirilmeleri ise kuvvetle önerilmektedir^(3,24).

4. Yanıt Bekleyen Sorular

Berrak hücreli renal hücreli karsinom, halen pratikte tek bir hastalık olarak değerlendirilip tedavi edilmesine rağmen, önemli klinik ve biyolojik çeşitlilik barındırmaktadır. Anjiyogenezle, T-effektör hücre yanıtıyla ve myeloid inflamasyonla ilişkili genlerin değişikliklerini farklı oranlarda taşıyan tümörlerde genel prognoz ve farklı tedavi modalitelerine yanıtın birbirinden farklı olabileceğini gösteren veriler mevcuttur⁽²⁵⁾. Bu konuda önemli çalışmalardan biri Motzer ve ark. tarafından yapılan ve 2020 yılında Cancer Cell dergisinde yayınlanan çalışmadır. Bu çalışmada, faz III IMmotion151 randomize kontrollü çalışması kapsamında iki kola ayrılarak atezolizumab/bevasizumab kombinasyonu veya sunitinib tedavisi almış olan 823 ileri evre berrak hücreli RHK hastasının tümör örnekleri değerlendirilmiştir. Hastalar gen ekspresyon profillerine göre anjiyogenik/stromal, anjiyogenik, kompleman/ Ω -oksidasyon, T-effektör/proliferatif, proliferatif, stromal/proliferatif, snoRNA (small nucleolar RNA - küçük nükleolar ribonükleik asit) olmak üzere yedi kümeye ayrılmıştır. Hastalar IMDC risk modeline göre gruplandırıldığında, düşük risk grubunda anjiyogenik/stromal ve anjiyogenik gen imzası taşıyan hastaların, yüksek risk grubunda ise T-effektör/proliferatif, proliferatif, stromal/proliferatif gen imzası taşıyan hastaların yoğunlukta olduğu görülmüştür. Klinik sonuçlara bakıldığında ise, tümörü anjiyogenik özellikler taşıyan hastaların prognozu daha iyiyken, proliferatif/stromal biyolojideki hastaların progresyonsuz sağ kalımının daha kötü olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, atezolizumab/bevasizumab tedavi ile sunitinib tedavisi bu alt kümelerle karşılaştırıldı-

ğında, kombinasyon tedavisi ile ilk üç kümede herhangi bir katkı sağlanmazken, T-effektör/proliferatif ve proliferatif gen imzaları taşıyan hastaların kombinasyon tedavisi ile daha iyi yanıt ve progresyonsuz sağ kalım sağladığı gözlenmiştir⁽²⁶⁾.

Bu çalışmada ortaya konan gen imzaları, dolayısıyla kümeler, KEYNOTE-426 ve JAVELIN Renal 101 kohortlarında da değerlendirilmiştir. KEYNOTE-426 çalışması kohortunda T-hücre inflame gen imzası taşıyan tümörlerde pembrolizumab/aksitinib kombinasyonu ile, anjiyogenez gen imzası taşıyan tümörlerde ise sunitinib ile klinik sonuçlar arasında kuvvetli bir ilişki gözlenmiştir⁽²⁷⁾. JAVELIN Renal 101 kohortunda ise, tanımlanan moleküler kümeler IMmotion151 kohortundakilerle uyumlu olmakla birlikte, tüm kümelerde klinik sonuçlar avelumab/aksitinib kombinasyonu lehine olarak gerçekleşmiştir⁽²⁸⁾. Bu moleküler kümelere göre hastaların ipilimumab/nivolumab veya nivolumab/kabozantinib tedavi kollarına atanacağı ve tedavi yanıtlarının değerlendirileceği faz II OPTIC RCC çalışması hasta alınımına devam etmektedir⁽²⁹⁾.

2016 yılında yayınlanan bir faz II çalışmada ise, IMDC risk modeline göre 0 ve 1 risk faktörü taşıyan hasta grubunda, tedavisiz aktif izlemde, sistemik tedaviye başlama süresi ortanca 22 ay olarak gerçekleşmiştir⁽³⁰⁾. Bu veriler, daha yavaş seyirli ve tedavi toksitesinin ertelenebileceği bir hasta grubu da olduğu konusunda bize ipucu vermektedir.

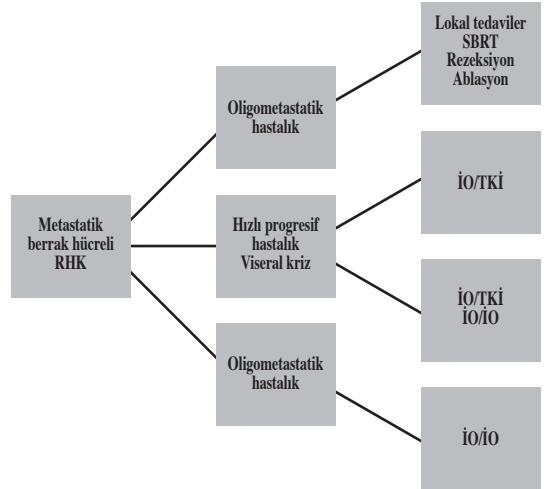
Elimizdeki tüm bu verilerle birlikte, berrak hücreli RHK'da klinik, genetik, moleküler ve immünojenik özellikler göz önüne alınarak yapılacak prognostik ve prediktif bir sınıflandırmaya halen büyük ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- (1) Cancer WHO-IAJRo. Global Cancer Observatory Available: <https://gco.iarc.fr/en>. Accessed 27.05.2024.
- (2) McNamara MA, Zhang T, Harrison MR, et al. Cancer of the Kidney. *Abeloff's Clinical Oncology*; Elsevier 2020; 1361-1381. e1364.
- (3) Powles T, Albiges L, Bex A, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2024.
- (4) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007; 356 (2): 115-124.

5. Eve Götürülecek Mesajlar

- RHK insidansı dünyada artış eğilimindedir.
- Son yıllarda, berrak hücreli RHK tedavisinde önemli gelişmeler meydana gelmiştir.
- Berrak hücreli RHK için uluslararası kılavuzlarda önerilen standart tedavi, immünoterapi/immünoterapi veya immünoterapi/tirozin kinaz inhibitörü kombinasyonlarıdır (**Şekil 1**).
- Tedavinin seçimi, sadeleştirilmesi veya yoğunlaştırılması açısından klinik, moleküler ve immünojenik faktörler göz önüne alınarak yapılacak prediktif bir sınıflandırma için bilimsel çalışmalar devam etmektedir.



Şekil-1. Metastatik Berrak Hücreli Renal Hücreli Kanserde Güncel Birinci Basamak Tedavi Algoritması

Kısaltmalar: RHK: renal hücreli karsinom, SBRT: stereotaktik body radiotherapy - stereotaktik vücut radyoterapisi, iO: immünoterapi, TKI, tirozin kinaz inhibitörü

- (5) 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 (9637): 449-456.
- (6) Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (34): 5794-5799.
- (7) Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma

- Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol.* 2013; 14 (2): 141-148.
- (8) Braun DA, Bakouny Z, Hirsch L, et al. Beyond conventional immune-checkpoint inhibition - novel immunotherapies for renal cell carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021; 18 (4): 199-214.
- (9) Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015; 373 (19): 1803-1813.
- (10) Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018; 378 (14): 1277-1290.
- (11) Tannir NM, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) vs sunitinib (SUN) for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC): Long-term follow-up data from the phase 3 CheckMate 214 trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2024; 42 (4_suppl): 363-363.
- (12) Albiges L, Tannir NM, Burotto M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open.* 2020; 5 (6): e001079.
- (13) Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021; 384 (14): 1289-1300.
- (14) Motzer RJ, Porta C, Eto M, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab Versus Sunitinib in First-Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: Final Prespecified Overall Survival Analysis of CLEAR, a Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2024; 42 (11): 1222-1228.
- (15) Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma: 5-year analysis of KEYNOTE-426. *Journal of Clinical Oncology.* 2023; 41 (17_suppl): LBA4501-LBA4501.
- (16) Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019; 380 (12): 1116-1127.
- (17) Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021; 384 (9): 829-841.
- (18) Powles T, Burotto M, Escudier B, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended follow-up from the phase III randomised CheckMate 9ER trial. *ESMO Open.* 2024; 9 (5): 102994.
- (19) Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019; 380 (12): 1103-1115.
- (20) Motzer RJ, Penkov K, Uemura H, et al. Avelumab + axitinib vs sunitinib in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC): Final overall survival (OS) analysis from the JAVELIN Renal 101 phase 3 trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2024; 42 (16_suppl): 4508-4508.
- (21) Yan XQ, Ye MJ, Zou Q, et al. Toripalimab plus axitinib versus sunitinib as first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: RENOTORCH, a randomized, open-label, phase III study. *Ann Oncol.* 2024; 35 (2): 190-199.
- (22) Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, et al. Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease. *N Engl J Med.* 2021; 385 (22): 2036-2046.
- (23) Jonasch E, Bauer TM, Papadopoulos KP, et al. Phase I LITESPARK-001 study of belzutifan for advanced solid tumors: Extended 41-month follow-up in the clear cell renal cell carcinoma cohort. *Eur J Cancer.* 2024; 196: 113434.
- (24) National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney Cancer (Version 4.2024), 2024 Available: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.
- (25) McDermott DF, Huseni MA, Atkins MB, et al. Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma. *Nat Med.* 2018; 24 (6): 749-757.
- (26) Motzer RJ, Banchereau R, Hamidi H, et al. Molecular Subsets in Renal Cancer Determine Outcome to Checkpoint and Angiogenesis Blockade. *Cancer Cell.* 2020; 38 (6): 803-817 e804.

- (27) Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Biomarker analysis of the phase 3 KEYNOTE-426 study of pembrolizumab (P) plus axitinib (A) versus sunitinib (S) for advanced renal cell carcinoma (RCC). *Journal of Clinical Oncology*. 2024; 42 (16_suppl): 4505-4505.
- (28) Saliby RM, Labaki C, Jammihal TR, et al. Impact of renal cell carcinoma molecular subtypes on immunotherapy and targeted therapy outcomes. *Cancer Cell*. 2024; 42 (5): 732-735.
- (29) Chen Y-W, Beckermann K, Haake SM, et al. Optimal treatment by invoking biologic clusters in renal cell carcinoma (OPTIC RCC). *Journal of Clinical Oncology*. 2023; 41 (6_suppl): TPS742-TPS742.
- (30) Rini BI, Dorff TB, Elson P, et al. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17 (9): 1317-1324.



METASTATİK BÖBREK KANSERİNDE RADYOTERAPİNİN UYGULAMA ALANLARI 2024 GÜNCELLEMESİ

Dr. Çağlayan Selenge Bedük Esen⁽¹⁾, Dr. Pervin Hürmüz⁽²⁾

(1) Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği

(2) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Özet:

Geleneksel olarak böbrek tümörlerinin radyorezistan olduğu bilinmekle birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalarda stereotaktik ablatif beden radyoterapisinin (SABR) erken evre renal hücreli karsinom (RHK) tanılı hastalarda mükemmel lokal kontrol (LK) oranları bildirilmiştir. Metastatik RHK tanılı hastalarda uzun yıllardır palyatif radyoterapi (RT) uygulanmaktadır ancak uygun hastalarda fraksiyon dozu yüksek olan SABR uygulanması önerilmektedir. Sınırlı sayıda metastazı olan oligometastatik olgularda, SABR'in tek başına veya sistemik tedavi ile birlikte uygulanmasının güvenilir ve etkin olduğu, oligoprogresif hastalarda ise SABR'in tedaviye eklenmesiyle aynı sistemik tedaviye devamın sağlandığı gösterilmiştir. Polimetastatik cerrahiye uygun olmayan/cerrahiye reddeden hastalarda ise primer tümöre sitoredüktif SABR umut vadecidir ve prospektif çalışmaların sonuçları beklenmektedir. Bu derlemede, metastatik RHK'da RT'nin palyatif ve küratif amaçlı uygulamalarından bahsedilecektir.

Abstract:

It is traditionally known that kidney tumors were radioresistant, however, stereotactic ablative body radiotherapy (SABR) was recently shown to be associated with excellent local control rates in early-stage renal cell carcinoma (RCC). Palliative radiotherapy (RT) has been widely used in patients diagnosed with metastatic RCC, but SABR, in which high doses per fraction were used, is recommended in a subgroup of selected patients. SABR alone or in combination with systemic treatment is an effective and tolerable method. Furthermore, the addition of SABR to systemic treatment may provide to continue the same systemic agents in oligoprogressive disease. The results of studies investigating the effectiveness of cytoreductive SABR in polymetastatic patients who are not eligible for surgery or decline surgery are promising and the results of prospective trials are expected. Both palliative and curative role of RT in patients with metastatic RCC will be discussed in this review.

Giriş

Dünya genelinde böbrek tümörleri erkeklerde tüm kanserlerin %5'ini, kadınlarda ise %3'ünü oluşturmaktadır⁽¹⁾. Renal korteksten köken alan renal hücreli karsinomlar (RHK) böbrek tümörlerinin %85'inden fazlasını oluşturmaktadır. RHK klinik semptomaya yol açmadığı için hastaların yaklaşık %30'u metastatik hastalık ile başvurmakta olup, lokalize hastalık ile tanı alan

hastaların ise yaklaşık %40'ı tedavi sürecinde metastaz geliştirmektedir. Metastatik olguların prognozu kötü olup, 5-yıllık sağkalım oranları yaklaşık %12'dir⁽²⁾. Son yıllarda, immunoterapötik ajanlar, tirozin kinaz inhibitörleri ve bunların kombinasyonundan oluşan sistemik tedavilerin klinikte yaygın olarak kullanılmaya başlanmasıyla birlikte metastatik RHK'un prognozu iyileşmektedir. Geleneksel olarak böbrek tümörlerinin

radyezistan olduğu bilinmekle birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalarda stereotaktik ablatif beden radyoterapisi ile (SABR) erken evre RHK tanılı hastalarda %90'ın üzerinde lokal kontrol (LK) oranları bildirilmiştir^(3, 4). Bu çalışmalar ışığında, seçilmiş cerrahiye uygun olmayan olgularda SABR uygulanmaktadır. Benzer şekilde, tarihsel olarak RHK'ın radyezistan olduğu düşünüldüğü için metastatik RHK'li olgularda radyoterapi (RT) yalnızca palyasyon amacıyla uygulanmaktayken, son yıllarda metastatik RHK tanılı hastalar ile yapılan çalışmalarda yüksek LK oranları elde edilmesiyle birlikte metastaza yönelik SABR sık olarak uygulanmaya başlanmıştır^(5, 6). Bu derlemede, metastatik RHK'da RT'nin palyatif ve küratif amaçlı uygulamalarından bahsedilecektir.

Metastatik Böbrek Kanseriinde Palyatif Radyoterapi

RT sıklıkla metastatik RHK tanılı hastalarda semptomatik rahatlama sağlamak amacıyla uygulanmaktadır. RHK tanılı olgularda metastazlar sırasıyla en sık akciğer, kemik, lenf nodu, karaciğer, beyin ve adrenal bezde görülmektedir⁽⁷⁾. Metastatik olgularda palyatif RT metastazların yerleşim yerine göre değişmekle birlikte ağrı, kanama, nörolojik ve solunum ile ilgili semptomların palyasyonu amacıyla uygulanmaktadır. RHK metastazlarına yönelik palyatif RT 'de uygun doz ve fraksiyonasyon şeması halen tartışmalıdır. Lee ve ark. tarafından kemik metastazlarına 10 fraksiyonda 30 Gy uyguladıkları bir çalışmada, hastaların %83'ünde ağrı palyasyonu sağlandığı ve ortanca ağrı palyasyonu süresinin 3 ay olduğu bildirildi⁽⁸⁾. Kwon ve ark. ekstrakraniyal metastazlara uygulanan 10 fraksiyonda 30 Gy ile 4 fraksiyonda 20 Gy palyatif RT'nin benzer (%79 ve %71, p=0.3) olduğunu bildirdiler⁽⁹⁾. Yapılan çalışmalarda tek fraksiyon palyatif doz rejimi olarak 8 Gy'in, multifraksiyone şema olarak ise 5 fraksiyonda 20 Gy ile 10 fraksiyonda 30 Gy'in ağrı palyasyonunda en etkili şemalar olduğu gösterilmiş olup, bu doz şemaları arasında ağrı palyasyonu etkinliği açısından fark saptanmamıştır⁽¹⁰⁾. American Society for Radiation Oncology (ASTRO) da 2024 yılında yayınladığı kılavuzunda ağrı palyasyonu için yukarıda belirtilen doz şemalarını önermektedir⁽¹⁰⁾.

Sahgal ve ark. tarafından ağırlı spinal metastazlara yönelik 2 fraksiyonda 24 Gy SABR ile 5 fraksiyonda 20 Gy palyatif RT'yi karşılaştırdıkları ve hastaların %8.7'sini RHK tanılı olguların oluşturduğu faz II/III randomize çalışmada, tam yanıt oranlarının SABR kolunda daha yüksek olduğunu ve bu yanıtın 6.ayda da devam ettiğini bildirmişlerdir⁽¹¹⁾. Hastaların %7'sini

RHK tanılı olguların oluşturduğu tek fraksiyonda 24 Gy SABR ile 10 fraksiyonda 30 Gy palyatif RT'nin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise, SABR kolunda daha yüksek 6-aylık ağrı cevabının bulunduğu bildirilmiştir⁽¹²⁾. RHK ve malign melanoma gibi radyezistan kanserleri de dahil eden faz 3 randomize NRG Oncology/RTOG 0631 çalışmasında da 1-3 metastazı olan olgularda vertebral metastazlara yönelik tek fraksiyonda 16-18 Gy SABR ile tek fraksiyonda 8 Gy palyatif RT karşılaştırılmış ve SABR kolunda 3 aylık ağrı cevabının daha iyi olduğu, hiçbir hastada spinal kord kompresyonunun gelişmediği raporlanmıştır⁽¹³⁾. Bu çalışmalar ışığında metastatik RHK tanılı hastalarda palyatif RT'nin etkin olduğu, palyasyon dozu olarak tek fraksiyonda 8 Gy, 5 fraksiyonda 20 Gy ve 10 fraksiyonda 30 Gy tedavilerin etkin olduğu ancak uygun hastalarda mümkünse fraksiyon dozu yüksek olan SABR uygulanması önerilmektedir.

Metastatik Böbrek Kanseriinde Metastaza Yönelik Radyoterapi

Oligometastatik Hastalık

Metastatik RHK yavaş seyirli hastalıktan hızlı progresyona kadar ilerleyen geniş spektrumlu bir hastalıktır. İmmünoterapi kombinasyonları ve tirozin kinaz inhibitörlerinin bu olgularda sağkalım avantajı gösterilmiştir⁽¹⁴⁾. Sistemik tedavilerdeki bu gelişmelere rağmen, az sayıda hastada uzun süreli klinik yanıt görülmekte, özellikle hastalık yükü az olan olgularda sistemik tedavinin etkinliğinin artırılması için yeni stratejiler aranmaktadır. RT'deki teknolojik gelişmeler ile birlikte, ultrahipofraksiyone şemalar (>6 Gy) uygulanarak tümör dokusuna yüksek doz uygularken çevredeki kritik organların en az zarar görmesi sağlanmaktadır. Özellikle, tüm metastazların küratif tedavi edilebildiği, sınırlı sayıda metastaz olan olguların tanımlandığı oligometastatik RHK'da SABR'ın metastazektomiye benzer şekilde uzun süreli LK sağladığı bildirilmiştir^(15, 16). Oligometastatik meme, kolorektal, akciğer ve prostat kanserli hastaları dahil eden faz 2 SABR-COMET çalışmasında SABR'ın standart bakıma kıyasla progresyonsuz sağkalım (PS) ve genel sağkalım (GS)'de belirgin olarak daha üstün olduğu gösterildikten sonra oligometastazlara SABR uygulanması standart tedavi haline gelmeye başlamıştır⁽¹⁷⁾. Yakın zamanda yayımlanmış oligometastatik hastalarda metastaza yönelik SABR'ın rolünü araştıran bir meta-analiz sonucuna göre ise, metastaza yönelik tedavinin güvenilir ve mükemmel LK sonuçlarıyla ilişkili olduğu saptanmıştır⁽¹⁸⁾.

Metastatik RHK'li olgularda yapılan 28 çalışmanın derlendiği SABR-ORCA meta-analizinde 1-y GS ve

LK oranları sırasıyla %89.1 ve %86.8, tedaviye bağlı grad 3-4 toksisite oranları %0.7 olarak bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. Bu çalışmada, oligometastatik, oligoprogresif ve poli-metastatik hastaların bir arada değerlendirilmiş olması, SABR'in tek başına veya sistemik tedavi ile birlikte verilmiş olması gibi çalışmada heterojeniteye sebep olan faktörlerin olması çalışmanın en önemli kısıtlılığı olarak gösterilmektedir. Buna karşılık, bu çalışma biyolojik efektif dozun (BED) >100 Gy olması durumunda sistemik tedavi olmaksızın tek başına SABR'in metastatik RHK'lu olgularda uzun dönem %90 üzeri LK sağladığının gösterilmesi açısından önemli bir çalışmadır⁽¹⁹⁾. SABR'in metastatik RHK'li olgularda sistemik tedaviyi geciktirmek için etkili bir tedavi seçeneği olduğu da bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. Önal ve ark. tarafından yapılan yalnızca kemik metastazı olan oligometastatik RHK'li 54 hastanın incelendiği çok merkezli bir çalışmada ise, tüm metastazlara SABR uygulandıktan sonra ortanca GS ve PS sırasıyla 43.1 ay ve 15.3 ay olup 1- ve 2-y LK oranları sırasıyla %94.9 ve %92'dir⁽²⁰⁾. Aynı çalışmada, LK oranları mükemmel olmasına karşın, hastaların yaklaşık yarısında SABR'dan 13 ay sonra uzak nüks geliştiği gözlenmiştir.

NCCN kılavuzları da, oligometastatik hastalıkta metastazlara yönelik metastazektomi veya SABR gibi ablatif tedavileri ve sonrasında Keynote-564 çalışmasındaki GS avantajına istinaden nefrektomi sonrası 1 yıl içerisinde uygulanacak olan adjuvan pembrolizumab tedavisini standart tedavi olarak önermektedir⁽²¹⁾. Franzese ve ark. tarafından 129 oligometastatik RHK'li hastanın risk değerlendirme analizinde, beyin metastazı olan olguların 3-y GS oranlarının %9.7 ile en kötü, <65 yaş ve ekstrakraniyal metastazı olan olguların ise 3-y GS oranlarının %82.66 ile en iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir⁽²²⁾. Benzer şekilde, yaş, eş zamanlı akciğer metastazlarının olması ve kısa hastalısız sürenin sağkalımı etkileyen bağımsız faktörler olduğu literatürde gösterilmiştir⁽²³⁾. Bu bilgiler ışığında, tanıdan itibaren 12 aydan uzun metastazsız süre geçiren, <65 yaş ve ekstrakraniyal metastazı olan olgular yalnız SABR için en uygun hasta grubunu oluşturmaktadır⁽²⁴⁾. Kötü risk faktörleri olan veya oligoprogresif hastalığı olan olgularda sistemik tedaviye SABR eklenmesi önerilmektedir. Sistemik tedaviye SABR eklenmesinin etkinliği ve hangi hastalarda öncelikli olarak uygulanması gerektiği ile ilgili halen yürümekte olan OligoRARE, SABR-COMET 3 ve SABR-COMET 10 çalışmalarının sonuçları beklenmektedir.

Yapılan çalışmalarda beyin metastazı olan olgular metastatik RHK'li hastalar içerisinde en kötü prognoza

sahip grubu oluşturmaktadır⁽²²⁾. Asemptomatik beyin metastazı gelişen hastalarda progresyon sonrası tek ajan nivolumab tedavisinin test edildiği GETUG-AFU 26 NIVOREN faz 2 çalışmasında, hastaların yarısı nivolumab öncesi beyine RT/SRS uygulanmış hastalar olup, 2 yıllık izlemde beyine lokal tedavi almayan olgularda objektif yanıt oranı %12 olarak raporlanmış ve hastaların %72'sinde beyine yönelik tedavi (RT veya cerrahi) ihtiyacı doğmuştur⁽²⁵⁾. Bu grupta en iyi objektif yanıt tek ve 1 cm altı metastazı olan olgularda saptanmıştır⁽²⁵⁾. Aynı çalışmada hastaların %12'sinde > grad 3 ilaca bağlı yan etkiler görülmüştür. Daha sonra beyin metastazı olan hastalarda nivolumaba ipilimumabın eklendiği CheckMate 920 çalışmasında ise, ilaca bağlı yan etkilerin hastaların %54'ünde, tedaviye devam edemeye neden olacak grad 3 ve 4 toksisitenin sırasıyla hastaların %36 ve %32'sinde görüldüğü ve objektif yanıt oranlarının %32 olduğu gösterilmiştir⁽²⁶⁾. Bu çalışmalar, beyin metastazı olan hastalarda toksisiteyi arttırmadan lokal tedavinin önemini vurgulamaktadır.

Oligoprogresif Hastalık

Oligoprogresif hastalık, sistemik tedavi altında 5 veya daha az bölgede progresyon gelişirken diğer hastalık bölgelerinde iyi yanıt alınmış olması durumu olarak tanımlanmaktadır⁽²⁷⁾. Oligoprogresif hastalığın biyolojisi halen tam olarak anlaşılmasa da altta yatan rezistan klonlardan progresyon geliştiği öne sürülmektedir⁽²⁸⁾. Her progresyonda sistemik tedavinin değiştirilmesi hem toksisite oranlarını arttırmakta hem de ekonomik yük getirmektedir. Bu nedenle sistemik tedavinin değiştirilmesinin ertelenmesi amacıyla progresyon görülen metastazlara yönelik SABR uygulamak günümüzde önerilen tedavi yöntemidir. Meyer ve ark. 188 metastatik RHK'lu olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında SABR ile ortanca sistemik tedavisiz geçirilen süre 14.2 ay ve 22 aylık izlemde hastaların %27.5'unun hastalısız olduğunu raporlamışlardır⁽²⁹⁾. Tang ve ark. tarafından oligometastatik RHK'li olgularda sistemik tedaviyi ertelemek için hipofraksiyone RT uyguladıkları faz 2 bir çalışmada ise, 1-y PS ve sistemik tedavisiz sağkalım sırasıyla %64 ve %82 olup grad 3-4 toksisite %10 oranında görülmüştür⁽³⁰⁾. Bu çalışma da bize, metastaza yönelik definitif RT'nin yüksek >grad 3 toksisite ve ekonomik yük ile ilişkili olan sistemik tedaviye geçişi geciktirdiğini göstermektedir. Cheung ve ark. tarafından tirozin kinaz inhibitörü altında progresyon gelişen hastaların değerlendirildiği prospektif bir çalışmada ise, SABR ile 1-y LK %93 ve PS 9.3 ay olup, SABR ile sonraki basamak sistemik tedaviye geçiş 1 yıldan uzun süre ertelenmiştir⁽³¹⁾. Progresyon öncesi

uzun süre aynı sistemik tedaviyle devam edilmesinin ve oligoprogresyonda <5 metastaz olmasının PS'ı predikte eden faktörler olduğu ve bu olguların SABR'den daha fazla fayda görebileceği literatürde bildirilmiştir^(31, 32). Önal ve ark. tarafından yapılan 70 ekstrakraniyal metastatik RHK'li olgunun değerlendirildiği çalışmada, berrak hücreli alt tipin GS için, düşük BED değerinde SABR uygulamanın PS için kötü prognostik faktör olduğu ve hastaların yaklaşık %27.2'sinin SABR'dan ortalama 15.2 ay sonra ikinci basamak sistemik tedaviye geçiş ihtiyacı olduğu gösterilmiştir⁽³³⁾. Halen yürütmekte olan GETUG-STORM-01 faz 2 randomize çalışması tirozin kinaz inhibitörü veya immünoterapi uygulanan oligoprogresif hastalarda sistemik tedaviye ek olarak tüm progresif lezyonlara SABR uygulanmasının onkolojik sonuçlar üzerine etkisini test etmektedir.

Bununla birlikte SABR ile sistemik ajanların kombinasyonu makrometastazları tedavi ederken mikrometastazları da eradike etmek için rutin pratikte uygulanmaktadır. RAPPORT faz 1/2 çalışmasında tek fraksiyonda 20 Gy veya 3 fraksiyonda 30 Gy SABR uygulandıktan sonra, olgulara 200 mg pembrolizumab 3 haftada 1 olmak üzere 8 hafta boyunca uygulanmıştır⁽³⁴⁾. Bu çalışmada 2-y LK oranı %92 olup, 1- ve 2-y PS sırasıyla %60 ve %45, 2-y GS sırasıyla %90 ve %75 olarak bulunmuştur. Ayrıca grad 3 toksisite oranı %13 olarak bulunmuş ve hiçbir hastada grad 4-5 toksisite görülmemiştir. Bu çalışmada belirtilen 15.6 aylık PS süresinin yalnızca nivolumab uygulanan hastalarda elde edilen Keynote-427 çalışması sonuçlarına göre (ortalama PS 7.1 ay) daha üstün bulunmuştur⁽³⁵⁾.

Sitoredüktif SABR

Sitoredüktif nefrektomi (SN) yıllardır Interferon alfa-2b ile kıyaslandığında GS avantajı göstermesiyle birlikte tümör yükünün azaltılması ve yeni metastaz oluşumunun engellenmesi amacıyla metastatik RHK tanılı tüm olgularda uygulanmaktaydı^(36, 37). Ancak CARME-NA ve SURTIME çalışmaları ile birlikte SN nispeten düşük volümlü hastalığı olan ve iyi prognostik faktörlere sahip hastalarda uygulanmaya başlanmıştır^(38, 39). SN'nin morbiditeye sebep olması ve sistemik tedaviyi geciktirmesi nedeniyle, sitoredüktif SABR SN'ye alternatif olabilecek noninvaziv bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Primer böbrek tümörüne yönelik cerrahiye uygun olmayan hastalarda SABR uygulanmasının etkin ve güvenilir bir yöntem olduğu 1-y LK oranlarını %100 ve grad 3 toksisite oranlarını %10 olarak bildiren FASTRACK-II çalışması ile ispatlanmıştır⁽³⁾. Sitoredüktif SABR ile ilgili çok az sayıda data bulunmasına karşın, International Metastatic Renal-Cell Carcinoma

Database Consortium (IMDC) sınıflamasına göre çoğunlukla orta ve kötü prognozlu 12 hasta ile yapılan faz 1 bir çalışmada olgulara 5 fraksiyonda 25-35 Gy sitoredüktif SABR uygulanmış olup, 2 hastada yorgunluk ve 1 hastada kemik ağrısı olmak üzere kabul edilebilir toksisite oranları, 5.3 ayda %17.3 tümör çapında gerileme ve böbrek fonksiyonlarının korunduğu bildirilmiştir⁽⁴⁰⁾. Sitoredüktif SABR'ın etkinliğini araştıran halen yürütmekte olan çalışmalar mevcuttur. Faz 2 CYTOSH-RINK (NCT04090710) çalışması metastatik RHK'li hastaları ipilimumab + nivolumab tedavisine ek olarak <2 cm primer tümöre 5 fraksiyonda 30-40 Gy SABR uygulanmasının PS üzerine etkisini araştıran bir çalışmadır⁽⁴¹⁾. Faz 2 randomize SAMURAI çalışması ise, immünoterapi ± tirozin kinaz inhibitörü alan ve cerrahiye uygun olmayan/cerrahiye reddeden orta veya kötü IMDC risk grubuna dahil olan 240 metastatik RHK'li olguda primer tümöre yönelik 3 fraksiyonda toplam 42 Gy SABR uygulamasının radyolojik PS ve nefrektomi oranları üzerine etkisini araştırmaktadır⁽⁴²⁾. NAPS-TER çalışmasında ise, metastatik olgularda SN öncesi pembrolizumab ile birlikte primer tümöre neoadjuvan SABR uygulamasının sonuçları araştırılmaktadır⁽⁴³⁾. Bu çalışmada, 25 metastatik RHK'li hasta primer tümöre 3 fraksiyonda 42 Gy SABR + pembrolizumab ve yalnızca pembrolizumab kollarına randomize edilip SABR sonrası 9. Haftada hastalara SN uygulanacak ve patolojik yanıt oranları ile tümör mikroçevresi incelenecektir. Henüz sitoredüktif SABR bu olgularda standart tedavi olmasa da, kısıtlı sayıda çalışmanın sonuçlarına göre cerrahiye uygun olmayan veya cerrahiye istemeyen olgularda sitoredüktif SABR'ın etkili olabileceği gösterilmiş olup bu konuda kesin sonuca varabilmek için yürüten çalışmaların sonuçları beklenmektedir.

Sonuç olarak, RT'deki teknolojik gelişmelerle birlikte noninvaziv, hedefe yönelik ablatif bir tedavi seçeneği SABR'ın kullanım alanı artmaktadır. Yapılan çalışmalar metastatik RHK'li olgularda SABR'ın çeşitli senaryolarda güvenilir ve etkili bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir. Oligometastatik hastalarda metastaza uygulanan SABR sonrası LK oranları %90'ın üzerindedir. Metastaza yönelik SABR uygulanması oligoprogresif hastalarda sistemik tedavi süresini yaklaşık 16 ay uzatmaktadır. Ayrıca, polimetastatik cerrahiye uygun olmayan veya cerrahiye reddeden hastalarda primer tümöre yönelik sitoredüktif SABR noninvaziv, güvenilir ve etkin bir tedavi seçeneği olması açısından umut vadediticidir.

KAYNAKLAR

- (1) Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. *Cancer statistics, 2023*. *CA Cancer J Clin*. 2023; 73: 17-48.
- (2) Baston C, Parosanu AI, Stanciu IM, Nitipir C. *Metastatic Kidney Cancer: Does the Location of the Metastases Matter? Moving towards Personalized Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma*. *Biomedicines*. 2024; 12.
- (3) Siva S, Bressel M, Sidhom M, Sridharan S, Vanneste BGL, Davey R, et al. *Stereotactic ablative body radiotherapy for primary kidney cancer (TROG 15.03 FASTRACK II): a non-randomised phase 2 trial*. *Lancet Oncol*. 2024; 25: 308-16.
- (4) Jonasch E, Gao J, Rathmell WK. *Renal cell carcinoma*. *BMJ*. 2014; 349: g4797.
- (5) Wersall PJ, Blomgren H, Lax I, Kalkner KM, Linder C, Lundell G, et al. *Extracranial stereotactic radiotherapy for primary and metastatic renal cell carcinoma*. *Radiother Oncol*. 2005; 77: 88-95.
- (6) Wang CJ, Christie A, Lin MH, Jung M, Weix D, Huelsmann L, et al. *Safety and Efficacy of Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Renal Cell Carcinoma Extracranial Metastases*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017; 98: 91-100.
- (7) Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, et al. *Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis*. *Ann Oncol*. 2012; 23: 973-80.
- (8) Lee J, Hodgson D, Chow E, Bezjak A, Catton P, Tsuji D, et al. *A phase II trial of palliative radiotherapy for metastatic renal cell carcinoma*. *Cancer*. 2005; 104: 1894-900.
- (9) Young Suk Kwon EH, Maggie Stein, Alana Christie, Aurelie Garant, Andrew Zhuang Wang, Daniel X. Yang, Allen Yen, Mihailo Miljanic, Kevin Dale Courtney, Hans J. Hammers, Tian Zhang, Waddah Arafat, Qian Qin, Suzanne Cole, James Brugarolas, Robert D. Timmerman, Raquibul Hannan. *Extracranial palliative radiotherapy for metastatic renal cell carcinoma*. *Journal of Clinical Oncology*. 2023; 41.
- (10) Alcorn S, Cortes AA, Bradfield L, Brennan M, Dennis K, Diaz DA, et al. *External Beam Radiation Therapy for Palliation of Symptomatic Bone Metastases: An ASTRO Clinical Practice Guideline*. *Pract Radiat Oncol*. 2024.
- (11) Sahgal A, Myrehaug SD, Siva S, Masucci GL, Maralani PJ, Brundage M, et al. *Stereotactic body radiotherapy versus conventional external beam radiotherapy in patients with painful spinal metastases: an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 2/3 trial*. *Lancet Oncol*. 2021; 22: 1023-33.
- (12) Sprave T, Verma V, Forster R, Schlamp I, Bruckner T, Bostel T, et al. *Randomized phase II trial evaluating pain response in patients with spinal metastases following stereotactic body radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy*. *Radiother Oncol*. 2018; 128: 274-82.
- (13) Ryu S, Deshmukh S, Timmerman RD, Movsas B, Gerszten P, Yin FF, et al. *Stereotactic Radiosurgery vs Conventional Radiotherapy for Localized Vertebral Metastases of the Spine: Phase 3 Results of NRG Oncology/RTOG 0631 Randomized Clinical Trial*. *JAMA Oncol*. 2023; 9: 800-7.
- (14) Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Aren Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. *Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma*. *N Engl J Med*. 2018; 378: 1277-90.
- (15) Stenman M, Sinclair G, Paavola P, Wersall P, Harmenberg U, Lindskog M. *Overall survival after stereotactic radiotherapy or surgical metastasectomy in oligometastatic renal cell carcinoma patients treated at two Swedish centres 2005-2014*. *Radiother Oncol*. 2018; 127: 501-6.
- (16) Hellman S, Weichselbaum RR. *Oligometastases*. *J Clin Oncol*. 1995; 13: 8-10.
- (17) Harrow S, Palma DA, Olson R, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. *Stereotactic Radiation for the Comprehensive Treatment of Oligometastases (SABR-COMET): Extended Long-Term Outcomes*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022; 114: 611-6.
- (18) Lehrer EJ, Singh R, Wang M, Chinchilli VM, Trifiletti DM, Ost P, et al. *Safety and Survival Rates Associated With Ablative Stereotactic Radiotherapy for Patients With Oligometastatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis*. *JAMA Oncol*. 2021; 7: 92-106.
- (19) Zaorsky NG, Lehrer EJ, Kothari G, Louie AV, Siva S. *Stereotactic ablative radiation therapy for oligometastatic renal cell carcinoma (SABR*

- ORCA): a meta-analysis of 28 studies. *Eur Urol Oncol.* 2019; 2: 515-23.
- (20) Onal C, Guler OC, Hurmuz P, Yavas G, Tilki B, Oymak E, et al. Bone-only oligometastatic renal cell carcinoma patients treated with stereotactic body radiotherapy: a multi-institutional study. *Strahlenther Onkol.* 2022; 198: 940-8.
- (21) Robert J. Motzer EJ, Neeraj Agarwal, Ajjai Alva, Hilary Bagshaw, Michael Baine, Kathryn Beckermann, Maria I. Carlo, Toni K. Choueiri, Brian A. Costello, Ithaar H. Derweesh, Arpita Desai, Yasser Ged, Saby George, John L. Gore, Andrew Gunn, Naomi Haas, Michael Johnson, Payal Kapur, Jennifer King, Christos Kyriakopoulos, Elaine T. Lam, Primo N. Lara, Clayton Lau, Bryan Lewis, David C. Madoff, Brandon Manley, M. Dror Michaelson, Amir Mortazavi, Lee Ponsky, Sundhar Ramalingam, Brian Shuch, Zachary L. Smith, Jeffrey Sosman, Randy F. Sweis, Matthew Zibelman. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Kidney Cancer Version 4.2024 — May 30, 2024. Version 4.2024 — May 30, 2024 ed2024.*
- (22) Franzese C, Navarria P, Bellu L, Marzo MA, Clerici E, Badalamenti M, et al. Risk-group Classification by Recursive Partitioning Analysis of Patients Affected by Oligometastatic Renal Cancer Treated with Stereotactic Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2022; 34: 379-85.
- (23) Klausner G, Troussier I, Biau J, Jacob J, Schernberg A, Canova CH, et al. Stereotactic Radiation Therapy for Renal Cell Carcinoma Brain Metastases in the Tyrosine Kinase Inhibitors Era: Outcomes of 120 Patients. *Clin Genitourin Cancer.* 2019; 17: 191-200.
- (24) Le Guevelou J, Sargos P, Siva S, Ploussard G, Ost P, Gillessen S, et al. The Emerging Role of Extracranial Stereotactic Ablative Radiotherapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review. *Eur Urol Focus.* 2023; 9: 114-24.
- (25) Flippot R, Dalban C, Laguerre B, Borchiellini D, Gravis G, Negrier S, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Brain Metastases From Renal Cell Carcinoma: Results of the GETUG-AFU 26 NIVOREN Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2019; 37: 2008-16.
- (26) Enamekhoo H, Olsen MR, Carthon BC, Drakaki A, Percent IJ, Molina AM, et al. Safety and efficacy of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced renal cell carcinoma with brain metastases: CheckMate 920. *Cancer.* 2022; 128: 966-74.
- (27) Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, Hoyer M, Iyengar P, Kindts I, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol.* 2020; 148: 157-66.
- (28) Foster CC, Pitroda SP, Weichselbaum RR. Definition, Biology, and History of Oligometastatic and Oligoprogresive Disease. *Cancer J.* 2020; 26: 96-9.
- (29) Meyer E, Pasquier D, Bernadou G, Calais G, Maroun P, Bossi A, et al. Stereotactic radiation therapy in the strategy of treatment of metastatic renal cell carcinoma: A study of the Getug group. *Eur J Cancer.* 2018; 98: 38-47.
- (30) Tang C, Msaouel P, Hara K, Choi H, Le V, Shah AY, et al. Definitive radiotherapy in lieu of systemic therapy for oligometastatic renal cell carcinoma: a single-arm, single-centre, feasibility, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22: 1732-9.
- (31) Cheung P, Patel S, North SA, Sahgal A, Chu W, Soliman H, et al. Stereotactic Radiotherapy for Oligoprogresion in Metastatic Renal Cell Cancer Patients Receiving Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy: A Phase 2 Prospective Multicenter Study. *Eur Urol.* 2021; 80: 693-700.
- (32) Hannan R, Christensen M, Hammers H, Christie A, Paulman B, Lin D, et al. Phase II Trial of Stereotactic Ablative Radiation for Oligoprogresive Metastatic Kidney Cancer. *Eur Urol Oncol.* 2022; 5: 216-24.
- (33) Onal C, Hurmuz P, Guler OC, Yavas G, Tilki B, Oymak E, et al. The role of stereotactic body radiotherapy in switching systemic therapy for patients with extracranial oligometastatic renal cell carcinoma. *Clin Transl Oncol.* 2022; 24: 1533-41.
- (34) Siva S, Bressel M, Wood ST, Shaw MG, Loi S, Sandhu SK, et al. Stereotactic Radiotherapy and Short-course Pembrolizumab for Oligometastatic Renal Cell Carcinoma-The RAPPORT Trial. *Eur Urol.* 2022; 81: 364-72.

- (35) McDermott DF, Lee JL, Bjarnason GA, Larkin JMG, Gafanov RA, Kochenderfer MD, et al. Open-Label, Single-Arm Phase II Study of Pembrolizumab Monotherapy as First-Line Therapy in Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2021; 39: 1020-8.
- (36) Onishi T, Machida T, Masuda F, Kurauchi H, Mori Y, Suzuki M, et al. Nephrectomy in renal carcinoma with distant metastasis. *Br J Urol.* 1989; 63: 600-4.
- (37) Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, 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: 1655-9.
- (38) Mejean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval JB, Bensalah K, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018; 379: 417-27.
- (39) Bex A, Mulders P, Jewett M, Wagstaff J, van Thienen JV, Blank CU, et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019; 5: 164-70.
- (40) Correa RJM, Ahmad B, Warner A, Johnson C, MacKenzie MJ, Pautler SE, et al. A prospective phase I dose-escalation trial of stereotactic ablative radiotherapy (SABR) as an alternative to cytoreductive nephrectomy for inoperable patients with metastatic renal cell carcinoma. *Radiat Oncol.* 2018; 13: 47.
- (41) Aly-Khan A, Lalani AS, Gregory Russell Pond, Scott Carlyle Morgan, Arun Azad, William Chu, Eric Winkvist, Anil Kapoor, Michael Bonert, Jonathan L. Bramson, Michael G. Surette, Christina M. Canil, Shankar Siva, Georg A. Bjarnason, Mark Norman Levine, Jim Wright, Sebastien J. Hotte. Phase II trial of cytoreductive stereotactic hypofractionated radiotherapy with combination ipilimumab/nivolumab for metastatic kidney cancer (CYTOSHRINK). *Journal of Clinical Oncology.* 2022; 40.
- (42) William A. Hall TK, Bradley Alexander McGregor, Pedro C. Barata, Himanshu Nagar, Chad Tang, Shankar Siva, Todd Matthew Morgan, Joshua Michael Lang, Sophia C. Kamran, Carri Glide-Hurst, Karthik Sundaram, Sharyn I. Katz, Felix Y Feng, Rana R. McKay. NRG-GU012: randomized phase II stereotactic ablative radiation therapy (SABR) for patients with metastatic unresected renal cell carcinoma (RCC) receiving immunotherapy (SAMURAI). *Journal of Clinical Oncology.* 2023; 41.
- (43) Ali M, Wood S, Pryor D, Moon D, Bressel M, Azad AA, et al. NeoAdjuvant pembrolizumab and STereotactic radiotherapy prior to nephrectomy for renal cell carcinoma (NAPSTER): A phase II randomised clinical trial. *Contemp Clin Trials Commun.* 2023; 33: 101145.



ÇOCUKLUK ÇAĞI BÖBREK TÜMÖRLERİ

Dr. Onur Can Özkan⁽¹⁾, Dr. Çağrı Akın Şekerci⁽²⁾

(1) T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Ürolojisi Kliniği
(2) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı

Özet:

Böbrek tümörleri tüm çocukluk çağı tümörlerinin % 6'sını oluşturmaktadır. Ülkemizde Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2009 istatistiklerine göre böbrek tümörleri 0-15 yaş erkek çocuklarında % 4,7 ve kız çocuklarında ise % 5,1 oranında görülmüştür. Wilms tümörü çocukluk çağının en sık görülen primer böbrek tümörüdür ve yaklaşık %85'ini oluşturur. Bu derlemede böbrek parankiminden köken alan primer tümörler mevcut literatür eşliğinde değerlendirilmiştir.

Abstract:

"Kidney tumors constitute 6% of all childhood tumors. According to the 2009 statistics from the Turkey Unified Database, kidney tumors were observed in 4.7% of boys and 5.1% of girls aged 0-15 in our country. Wilms' tumor is the most common primary kidney tumor in childhood, accounting for approximately 85% of cases. In this review, primary tumors originating from the renal parenchyma will be evaluated in light of the current literature."

Giriş

Böbrek tümörleri tüm çocukluk çağı tümörlerinin %6'sını oluşturmaktadır. Türkiye'de 2002-2008 yılları arasındaki 11902 kayıtlı çocukluk çağı kanser olgusunun 655'ini böbrek tümörleri oluşturmaktadır. Ülkemizde Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2009 istatistiklerine göre böbrek tümörleri 0-15 yaş erkek çocuklarında %4,7, kız çocuklarında ise %5,1 oranında görülmüştür. Wilms tümörü çocukluk çağının en sık görülen primer böbrek tümörüdür ve yaklaşık %85'ini oluşturur (**Tablo 1**). Bu derlemede böbrek parankiminden köken alan primer tümörler mevcut literatür eşliğinde değerlendirilmiştir.

Tablo 1. Çocukluk çağı böbrek tümörleri⁽¹⁾

Böbrek Tümörleri	Sıklığı (%)
Wilms tümörü (Nefroblastom)	%85
Mezoblastik nefroma	%5
Şeffaf hücreli sarkom	%4
Renal hücreli karsinom	%
Malin Rabdoid tümör	%2
Diğer	%2

1. Wilms Tümörü

Epidemiyoloji

Wilms tümörü (WT) veya nefroblastom en sık rastlanan çocukluk çağı böbrek malin tümörüdür⁽²⁾. WT, immatür böbrek kalıntılarından gelişen embriyonal bir tümör olup, tüm çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %6-%7'sini oluşturur. Çocukluk çağındaki en yaygın böbrek tümörü olup, Amerika Birleşik Devletleri'nde 15 yaş altındaki tüm renal tümörlerinin %95'ini oluşturur^(3, 4). İnsidansı Amerika Birleşik Devletleri'nde milyonda 8'dir⁽⁵⁾. Vaka sayısının %80'inden fazlası 5 yaşından önce teşhis edilirken, ortalama tanı yaşı 3,5 yıldır⁽²⁾. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu'nun (TPOG) Ulusal WT çalışmasına dâhil olan 16 yaş altındaki 131 hastanın incelenmesinde ortalama yaş 3 yıl bulunmuştur. İki taraflı görülme sıklığı yaklaşık %5'dir⁽⁶⁾. Hem tek taraflı hem de iki taraflı olgular erkek çocuklarında kız çocuklarına göre daha erken yaşta görülür.

Genetik ve Etiyoloji:

WT'li hastaların yaklaşık %10 - 15'i doğumsal anomaliler ve sendromlar ile doğarken, %1-2'sinde ailesel tip izlenir. WT tanısı alan bireylerde en yaygın bildiri-

len germline genetik ve epigenetik varyantların WT1 ve 11p15.5 lokusunu içerdiği bildirilmiştir⁽²⁾. WT'nin gelişiminde rol oynayan birçok gen tanımlanmıştır. Bunlardan bazıları IGF-2 (11p15 kromozomu), WTX (Xq11 kromozomu), WT1 (11p13 kromozomu), CTNBN1 (3p21 kromozomu), TP53 (17p13 kromozomu) olarak belirtilebilir⁽²⁾.

En sık görülen konjenital anomaliler sırasıyla aniridi, kriptoorşidizm, hemihipertrofi veya genitoüriner bozukluklardır. WAGR, Danny-Darsh (D-D), Beckwith-Wiedemann (B-W) sendromları Wilms tümörünün en sık eşlik ettiği sendromlardır.

WAGR sendromunda (WT, aniridi, genitoüriner bozukluklar, mental retardasyon) 11.p13 bölgesinde kromozom anomalisi mevcuttur. 1990 yılında DNA haritalanması ile bu bölgede WT baskılayıcı geni WT-1 tanımlanmıştır^(7,8). WT-1 geninin normal böbrek ve gonadal gelişim için transkripsiyon faktörlerini kodlamakla görevli olduğu anlaşılmıştır. WT1 geni, nefrogenzde üreterik tomurcuğunun büyümesi için gereklidir⁽²⁾.

D-D sendromu (WT, renal mezengial skleroz ve erkek psödohermafroditizm) ise 11.p13 kromozom bölgesinde spesifik başka bir mutasyon sonucu ortaya çıkar. Bu hastalar çoğunlukla son dönem böbrek yetmezliğine giderler.

B-W sendromunda (makroglossi, nefromegali, hepatomegali, hemihipertrofi) %4-10 oranında WT birlikteliği görülebilir. Bu sendromda 11.p15 kromozom bölgesinde mutasyon saptanmış ve WT-2 geni olarak isimlendirilmiştir⁽⁹⁾.

Ailesel WT tüm olgularının %1-2'sini oluşturur. WT'li hastaların aileleri incelendiğinde otozomal dominant geçişin olduğu gösterilmiştir⁽¹⁰⁾. FWT1 (17q12-q21) ve FWT2 (19q 13.3-13.4) genleri ailesel WT ile ilişkili bulunmuştur⁽¹¹⁾. Ailevi vakalar daha erken yaşta başlamakta ve bu hastalarda bilateral hastalık sıklığı artmaktadır⁽²⁾.

İmünoloji

Çok sayıda malin tümörde fazla miktarda ekspres edilen WT-1 antijeni lösemi ve bazı solid tümörlerinin immunoterapisinde önemli bir hedeftir. Progenitör ve kök hücrelerde ise düşük düzeylerde transkriptte edilir⁽¹²⁾. Akut myeloid lösemide yüksek WT-1 düzeyleri kötü prognozla ilişkili olup, WT-1 RNA transkripsiyonu ölçümü kemoterapi ve transplantasyon uygulanacak hastalarda rezidüel hastalık saptanmasında duyarlı bir moleküler belirteç olarak kabul edilir⁽¹³⁾. WT-1 peptidi ile geliştirilen aşılarda lösemi ve myelodisplazi gibi malinitelerin tedavisinde deneme aşamasındadır. Aynı

zamanda allogenik kök hücre transplantasyonu sonrası WT-1'e özgü T hücrelerinin hastalarda tespit edilmesi düşük lösemi nüksü ile ilişkili bulunmuştur⁽¹⁴⁾. Meme kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda ise WT-1'e özgü T hücreleri tümörün drene olduğu lenf nodlarında saptanmasına rağmen periferik kanda belirlenmemiştir. Bu durumun tümörün selektif göçüne bağlı olabileceği düşünülmüştür⁽¹⁵⁾. WT1'in, hem tümör anjiyogenezini hem de prostat kanseri hücre migrasyonunu teşvik etme potansiyeli ile prostat kanserinin metastatik hastalığa ilerlemesini sağlayabilecek genleri düzenlediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Prostat kanserinde de WT1'i hedefleyen tedaviler ile metastatik yayılımı azaltılabileceği ve genel sağkalımın artırılacağı ile ilgili raporlar mevcuttur⁽¹⁶⁾.

Patoloji

WT klasik olarak epitel, blastem ve stromal hücrelerden oluşan bir tümördür. Bununla beraber sıklıkla bir veya iki birleşen daha baskın bulunabilir⁽¹⁷⁾. WT genellikle komşu normal renal parankimini sıkıştırarak bir psödokapsül oluşturur. Bu intrarenal psödokapsül, WT'nin diğer renal tümörlerden ayrımında yardımcı olabilir⁽²⁾.

WT'li çocukların %25-40'ında normal böbrek dokularında embriyonel hücreler mevcuttur. WT öncülü lezyonlar olan bu dokular nefrojenik kalıntı "rest" (NR) olarak isimlendirilir. Diffüz ya da multiple olan nefrojenik kalıntılara nefroblastomatozis denir⁽¹⁸⁾. Nefrojenik kalıntılar perilobar nefrojenik kalıntılar (PLNRs) ve intralobar nefrojenik kalıntılar (ILNRs) şeklinde ikiye ayrılır⁽¹⁸⁾. PLNRs B-W sendromlu çocuklarda bulunurken, ILNRs D-D ya da WAGR sendromlu çocuklarda sıklıkla bulunur. Bir böbrekte nefroblastomatozis izlenmesi diğer böbrekte WT olma sıklığını artırır. Ulusal Wilms Tümörü Çalışma Grubu (NWTSG) patoloji merkezine bildirilen 52 diffüz hiperplastik PLNRs vakasının 23'ünde, ortalama 30 ay gibi bir sürede WT geliştiği bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. 1 yaşın altında WT tümörü tanısı konulmuş çocuklarda özellikle PLNRs varlığı karşı böbrekte malignite riskini artırır.

Anaplazi, tanı anında 2 yaşından küçük hastalarda nadiren görülmektedir (yaklaşık %2). Ancak 5 yaşından büyük çocuklarda bu oran yaklaşık %13'e yükselir^(20,21). Anaplazi, kemoterapiye direnç ile ilişkilidir. Anaplazi varlığının, evre I hastalıkta bile (tümör böbrekle sınırlı olsa bile) kötü prognoz taşıdığı gösterilmiştir⁽²²⁾.

Belirti ve Bulgular

Aileler sıklıkla karında kitle nedeniyle hastaneye başvururlar. Karın ağrısı (%30), hematüri (%12-25)

eşlik eden diğer belirtilerdir. Tümör kapsülünün altında kanama olan bazı çocuklarda karında hızla büyüyen kitle, anemi, hipertansiyon, ateş, anoreksi, kilo kaybı gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Akciğerler en sık metastaz alanları olmasına rağmen, solunum yolu belirtileri nadiren görülür.

Daha az olasılıkla, asemptomatik bir karın kitlesi, ebeveynler veya birinci basamak hekimi tarafından fark edilir. Tümörlerin küçük bir yüzdesi tarama ile teşhis edilmektedir. Asemptomatik tanı konan bireylerde, evre I ve II tümörlerin oranı (%72.7), semptomatik olanlarla kıyaslandığında (%52.9) daha yüksektir⁽²⁾.

Fizik muayenede çocukların %90'nından fazlasında karında düzgün sınırlı ele gelen kitle mevcuttur. Nadiren kitle karının karşı yarısına geçebilir. Kitlenin renal vene ve inferior vena kavaya yayılımı ile varikosel, hepatomegali, asit, konjestif kalp yetmezliği görülebilir. Aniridi, hemihipertrofi ve genital anomaliler eşlik edebilir.

Temel İnceleme ve Görüntüleme

Tam idrar incelemesi, kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, serum kalsiyumu ve kanama değerleri kontrol edilmelidir. WT'li çocuklarda %8 oranında eşlik eden von Willebrand hastalığına dikkat edilmelidir.

Karında kitle ile başvuran çocuklarda ilk uygulanması gereken görüntüleme tekniği ultrasondur (USG). USG kitlenin solid yapısını gösterir. BT ve MR ise lezyonun yayılımı, karşı böbreğin durumu ile ilgili bilgi verir. Lenf nodlarının değerlendirilmesinde bu yaş grubunda iyi huylu lenfadenopatilerin sık olmasından dolayı yalancı pozitiflik oranı yüksektir. Operasyon öncesi akciğer metastazı değerlendirmek amacıyla toraks BT çekilmelidir.

Görüntüleme yalancı pozitiflik ve negatiflik oranlarının yüksek olması nedeniyle WT tanı ve evrelemede cerrahi bulgular önemli yer tutmaktadır.

Ayrırcı tanıda nöroblastom, polikistik böbrek hastalığı, Wilms tümörü dışı böbrek tümörleri, mezoblastik nefroma, rabdomiyosarkom göz önünde bulundurulmalıdır.

Tarama

Yüksek riskli (B-W, D-D, WAGR, Ailesel WT, Fanconi anemisi) çocuklarda ve tek taraflı WT'lerde nefrektomi sonrası 3-4 ay aralıklara yapılacak seri USG takipleri önerilmektedir⁽²³⁾. Erken tanının hasta sağ kalımını artırdığına dair hiçbir çalışma bulunmamaktadır⁽²⁾. Tarama sırasında ortaya çıkan tümörlerin genellikler

düşük evreli olacağı öngörülmektedir. Riskli çocuklarda çift taraflı tümör olasılığı nedeniyle erken tanı nefron koruyucu cerrahi olanağı sağlayabilir. Takip, WT tanısı koyulduktan sonraki 5 yıl, yüksek riskli olan çocuklarda ise 7 yıl boyunca devam etmelidir⁽²⁴⁾.

Evreleme

WT evrelemede genetik, histolojik ve biyolojik belirteçler kullanılmadan sadece anatomik yayılım dikkate alınır. İki ana evreleme sistemi halen kullanılmaktadır.

Çocuk Onkoloji Grubu (COG, eski ismi NWTS): Kemoterapi öncesinde cerrahi sonuçlara göre yapılan bir evreleme sistemidir⁽²⁵⁾.

Uluslararası Pediatrik Onkoloji Cemiyeti (SIOP): Kemoterapi sonrası yapılan cerrahi sonuçlara göre yapılan evrelemedir⁽²⁵⁾.

Tablo 2. Wilms tümörü evrelemesi (SIOP, COG)⁽²⁶⁾

Evre	SIOP (Kemoterapi Sonrası)	COG (Kemoterapi Öncesi)
1	Tümör böbreğe sınırlı, tamamen rezeke	Tümör böbreğe sınırlı, tamamen
2	edilmiş, Renal sinüs damar tutulumu yok, intrarenal damar tutulumu olabilir Kapsül dışı yayılım var ancak tümör	rezeke edilmiş, renal kapsül korunmuş, öncesinde biyopsi yapılmamış, rezidü tümör yok. Renal sinüs damar tutulumu yok. Örneklenen lenf nodları negatifdir Kapsül dışı yayılım var ancak tümör
3	tamamen çıkartılmış, bölgesel lenf nodu invazyonu, böbrek dışı damar veya ureter invazyonu var Cerrahi sonrası rezidü kitle, hematojen	tamamen çıkartılmış, renal sinüs yayılımı olabilir, damarlarda trombus veya invazyon olabilir. Örneklenen lenf nodları negatifdir. Batına sınırlı, hematojen olmayan
4	metastaz yok, Pre veya peri-operatif tümör rüptürü, preoperatif biyopsi, peritoneal tutulum, tümör trombusü Hematojen metastaz (akciğer, karaciğer,	metastaz, rezidü tümör, lenf nodu tutulumu, periton tutulumu, cerrahi sınır pozitifliği, batın içi veya pelvisteki lenf nodları pozitif Hematojen metastaz (akciğer, karaciğer,
5	kemik, beyin), abdominal ve/veya pelvis dışı lenf nodu metastazı İki taraflı tutulum	kemik, beyin), abdominal ve/veya pelvis dışı lenf nodu metastazı İki taraflı tutulum

Prognostik Faktörler

Wilms tümürlü hastalarda en önemli kötü prognoz bulgusu histopatolojik bulgulardan anaplazi varlığıdır⁽²⁷⁾. Her iki evreleme sistemine göre de evre 1 ve 2 tümörler evre 3 ve üzerine göre daha iyi seyirlidir. NWTS-5 çalışmasında kromozom 16q ve 1p'deki heterozigosite kaybı (LOH) olan evre 1 ve 2 anaplastik histoloji görülmeyen hastaların prognozunun diğer düşük evreli tümörleri olan hastalardan kötü olduğu gösterilmiştir^(28, 29). Yine daha ileri yaşlardaki hastalar olumsuz prognoza sahiptir⁽²⁾.

Tedavi

Cerrahi

WT'nin tedavisinde ve evrelemesinde cerrahi büyük önemli rol oynar. Başlangıç tedavisi transperitoneal yaklaşımla radikal nefrektomidir. Renal venin kesilmesinden önce trombüs kontrolü için mutlaka palpasyonu gerekir⁽³⁰⁾. Radyoterapi ve uygun kemoterapi rejimi belirlemek için doğru evreleme şarttır. Cerrahi sırasında biyopsi alınması tümör yayılımı açısından önerilmektedir. Eksplorasyonda lokal tümör yayılımı, karaciğer ve lenf nodu metastazı, peritoneal tutulum, karşı böbreğin durumu değerlendirilmelidir. Lenf nodu örneklemeleri kritiktir. NWTS çalışmalarında preoperatif görüntüleme ile lenf nodu diseksiyonu sonrası patoloji raporlarını karşılaştırılmış ve %31 yanlış, negatiflik ve %18 yanlış, pozitiflik görülmüştür⁽²⁷⁾.

Wilms tümörü olgularının yaklaşık %6'sında inferior vena cava tutulumu vardır ve bu durum klinik olarak asemptomatik olabilir^(31,32).

Lokal tümör rekürrensi için risk faktörleri tümör yayılımı, anaplastik histoloji, rezidüel tümör dokusu ve lenf nodu diseksiyonu yapılmamasıdır. Abdominal rekürrens sonrası 2 yıllık yaşam süresi %43 olması nedeniyle komple tümör rezeksiyonu tedavide son derece önemlidir⁽³³⁾.

NWTS grubunda primer nefrektomi yapılan hastalarda %11 oranında cerrahi komplikasyon izlenmiştir⁽³³⁾. En sık komplikasyonlar kanama ve ileustur. SIOP grubunda ise kemoterapi sonrası yapılan nefrektomide daha düşük komplikasyon oranları belirlenmiştir⁽³⁴⁾. Cerrahi komplikasyon riskini artıran faktörler arasında daha yüksek tümör evresi, 10 cm'den büyük tümör boyutu, yanlış preoperatif tanı, torakoabdominal insizyon, vena cava'ya tümör uzantısı ve diğer visseral organların rezeksiyonu bulunmaktadır⁽²⁾.

WT için nefrektomi sırasında diğer bir önemli nokta, tümörün operasyon alanına ekilmeden tamamen çıkarılmasıdır. Tümöre operasyon boyunca nazikçe yaklaşılması, tümör ekilimini önlemek için gereklidir. COG çalışmasında, primer nefrektomi geçiren hastaların %9,7'sinde intraoperatif tümör ekilimi rapor edilmiştir⁽³⁵⁾. Tümör ekilimi lokal abdominal nüks oranını artırıcı etkiye sahiptir⁽³⁶⁾.

WT için laparoskopik veya robotik nefrektomi ile ilgili literatürde birkaç çalışma bulunmaktadır. Bu cerrahiler genellikle neoadjuvan kemoterapi sonrasında yapılır ve tümör boyutu küçüldükten sonra daha uygulanabilir hale gelir⁽³⁷⁻⁴⁰⁾. Kemoterapi sonrası açık nefrektomide, tümör ekilim riskinin daha az olduğu gösterilmiştir⁽⁴¹⁾. Kemoterapi öncesi laparoskopik nef-

rektomi ile ilgili raporlar vardır, ancak artan tümör ekilimi, rezidü hastalık veya cerrahi komplikasyon riski olup olmadığını belirlemek için daha fazla vaka yapılması gerekecektir^(42,43).

Kemoterapi ve Radyoterapi

COG grubu ve SIOP grubu evre 1-4 hastalıkta kemoterapi zamanlaması açısından farklı protokoller izlenmektedir. NWTS primer cerrahi rezeksiyonu öncesinde kemoterapi önermekten, SIOP öncelikle kemoterapi uygulayıp cerrahi rezeksiyon ve evrelemeyi 4 hafta sonraya bırakmaktadır. Hem SIOP hem de COG, 6 aydan küçük bebeklerin, tümörlerinin cerrahiye uygun olduğu müddetçe primer nefrektomi ile tedavi edilmesini önerilmektedir⁽⁴⁴⁾.

NWTS Protokolleri

NWTS protokollerinde kullanılacak kemoterapi ajanları ve tedavi süresi cerrahi yapıldıktan sonra tümör histolojisi ve evreye göre şekillenmektedir. Evre 3-4 hastalarda radyoterapi kullanılmaktadır (**Tablo-3**). NWTS protokollerinin kemoterapi öncesi Wilms tümörü tanısı konulabilmesi, doğru cerrahi ve patolojik evreleme yapılabilmesi, histolojik tipe göre etkili kemoterapi ajanının seçilebilmesi, kemoterapi sonrası tümör histolojisinde değişiklik olmaması, düşük riskli grupta kemoterapiden kaçınılabilmeye olasılığı avantajları gibi görünmektedir⁽⁴⁵⁾.

Tablo 3. WT evre ve histopatolojiye göre tedavi planı (NWTS-V)

Evre	Nefrektomi	Radyoterapi	Kemoterapi	Süre (ay)
1-2 iyi histoloji	Evet	Hayır	Aktinomisin, vinkristin	18
Evre 1 Kötü histoloji - diffüz anaplazi	Evet	Hayır	Aktinomisin, vinkristin	18
Evre 3, 4 iyi histoloji	Evet	Evet	Aktinomisin, vinkristin, doksorubisin	24
Evre 2, 3, 4 Kötü histoloji - fokal anaplazi	Evet	Evet	Aktinomisin, vinkristin, doksorubisin	24
Evre 2, 3, 4 Kötü histoloji - diffüz anaplazi	Evet	Evet	Aktinomisin, vinkristin, doksorubisin, siklofosomid, etoposid	30

SIOP Protokolleri

SIOP çalışmaları 1971-2000 yılları arasında devam etmiştir. Lokalize tüm hastalara neoadjuvan 4 hafta vinkristin ve daktinomisin kemoterapileri verilmiştir. Eğer abdomen dışında metastaz mevcutsa tedaviye epirubisin de eklenerek tedavi 6 haftaya uzatılır⁽⁴⁶⁾. SIOP protokollerinin ise preoperatif tümörün küçülmesi, evresinin düşmesi, cerrahinin kolaylaşması tümör rüptür riskinin azalması, nefron koruyucu cerrahi şansının artması, tümörün kemoterapiye yanıtı hakkında bilgi edinilmesi gibi avantajları vardır⁽³⁴⁾.

İki Taraflı WT'nin Tedavisi

Çift taraflı WT'ler çocuklarda yaklaşık %6 oranında görülür⁽⁴⁷⁾. Önceki NWTs ve SIOP protokollerinde çift taraflı WT'lerin tedavisinde radikal nefrektomi, diyaliz ve böbrek transplantasyonu yer almaktaydı ancak sonuçları yüz güldürücü değildir⁽⁴⁸⁾. Günümüzde SIOP protokollerinde tüm çift taraflı WT'lerde biyopsi yapılmadan operasyon öncesi kemoterapi önerilmektedir. NWTs-4 çalışmasında operasyon öncesi kemoterapi yapılarak çift taraflı WT hastalarında böbrek parankiminin korunabileceği gösterilmiştir⁽⁴⁹⁾. Bilateral Wilms tümörü tedavi edilen tüm hastalar uzun dönem takip gerektirmektedir. SIOP, tedaviden 4 yıl sonra bile bilateral WT olan hastalarda geç nükslerin meydana gelebileceğini ve uzun dönem takip gerekeceğini belirtmiştir⁽⁵⁰⁾.

Prognoz

Günümüzde uygulanan tedavilerle iyi histolojik tipte ve düşük evreli çocuklarda %90'a ulaşan sağkalım oranları yakalanmıştır⁽⁵¹⁾. Çift taraflı tümörü olan hastalarda sağkalım %70-80 düzeyindedir⁽⁵²⁾. Anaplastik tipte WT olan hastalarda sağkalım oranları daha düşüktür, evrelere göre sağkalım oranları sırasıyla %83, %83, %65 ve %33'dür. Kötü histolojik tipli olgularda rekürrens oranı %15-50 arasındadır. Relapslar sıklıkla ilk iki yılda ortaya çıkar. Kurtarma tedavileriyle bu hastalara 5 yıllık ortalama sağkalım %40-80 arasındadır⁽⁵³⁾.

Tedavinin Geç Etkileri

Çocukluk çağı kanserleri için 5 yıllık sağ kalım oranı, son yıllarda %80'in üzerine çıkmıştır. Hayatta kalanlar, sayısız kronik sağlık sorunları, hastaneye yatışlar ve sağlık sorunları nedeniyle azalmış fertilité riski ile karşı karşıyadır⁽⁵⁴⁾. WT hayatta kalan hastaları için, tedavi tamamlandıktan 25 yıl sonra, tüm kronik sağlık sorunları için %65'lik bir kümülatif insidans bildirilmiştir⁽⁵⁵⁾. Bu oran, daha uzun takip süreleriyle artmaya devam etmektedir⁽⁵⁴⁾.

NWTSG Geç Etkiler Çalışması, hayatta kalanların, orijinal tanılarında sonra uzun yıllar boyunca genel nüfusa kıyasla daha yüksek ölüm riski taşıdığını göstermiştir⁽⁵⁶⁾. 1990'larda tedavi edilen çocukluk kanseri hayatta kalanlarının, 1970'lerin başında tedavi edilenlere kıyasla ölüm oranlarının azaldığı raporlanmıştır⁽⁵⁷⁾.

Gonadal radyasyon, erkeklerde hipogonadizm ve geçici azospermiye neden olabilir⁽⁵⁸⁾. Hasarın şiddeti, radyasyon dozuna bağlıdır. Leydig hücreleri, germ hücrelerine göre daha radyorezistandır, ancak daha yüksek radyasyon dozları hasara yol açabilir ve testosteron üretiminin yetersiz olmasına neden olabilir. Bu durum gerçekleşirse cinsel olgunlaşmada gecikmelere

yol açabilir. Kemoterapötik ajanlar da testis fonksiyonunu olumsuz etkileyebilir⁽⁵⁹⁾. Pelvik radyasyon ve alkileyici ajanlara maruz kalma, kadın WT hayatta kalanlarında over yetmezliği ve erken menopoz için risk faktörleridir⁽⁶⁰⁾.

WT tedavi edilen çocuklarda ikincil malignitelerin artan insidansı gözlemlenmiştir. Tanı sonrası 10 yılda %1'lik bir kümülatif insidans vardır ve daha sonraki yıllarda artış göstermektedir⁽⁶¹⁻⁶³⁾. Önceki radyasyon tedavisi, en büyük risk faktörlerinden biridir ve tümörlerin çoğu radyasyon alanında meydana gelir^(61, 63, 64). Lösemi insidansı, Wilms tümörü tedavisinden sonraki ilk 5 yıl içinde en yüksektir. Solid tümörlerin insidansı, daha uzun takip süreleri ile artış göstermektedir⁽⁶⁵⁾.

Doksorubisin ile tedavi edilen hastalarda kalp yetmezliği sıklığı %4,4'tür. Risk, hastanın tüm akciğer veya sol flank bölgeye radyoterapi alınması durumunda artmaktadır. WT tanısından 30 yıl sonra ölüm oranının en yaygın ikincil nedeninin kalp sorunları olduğu bildirilmiştir⁽⁶⁶⁾.

2. WT Dışı Böbrek Tümörleri

WT dışı böbrek tümörleri tüm çocukluk çağı kanserlerinin %1'den azını oluşturur⁽⁶⁷⁾. Böbreğin şeffaf hücreli sarkomu, malin rabdoid tümör, konjenital mezoblastik nefroma, renal hücreli karsinom, multiloküler kistik nefroma, anjiomyolipom, teratom, hemanjiom şeklinde sınıflandırılabilir. Tümünü birincil böbrek tümörlerinin %10'dan azını oluştururlar. Çocuklarda görülme sıklığı 1 yaş civarı en üst seviyeye ulaşır.

Konjenital Mezoblastik Nefroma

Yeni doğanda en sık rastlanan böbrek tümörüdür. Ortalama tanı yaşı 3,5 aydır. Antenatal ultrason ile tanı konan en yaygın renal tümördür⁽⁶⁸⁾. Düz kas ya da fibroblastları taklit eden iğsi hücrelerden oluşur. Metastaz nadirdir. Genellikle radikal nefrektomi ile tedavi için yeterlidir.

Malign Rabdoid Tümör

Malign rabdoid tümörleri böbrek tümörlerinin yaklaşık %2'sini oluşturur, agresif ve kötü prognozlu. Hastaların çoğunluğu 3 yaş altındadır. Erkeklerde 1,5 kat fazladır. Özellikle beyin olmak üzere böbrek dışı bölgelerde görülebilir. Hastaların %15'inde beyin tümörleri eşlik eder. Böbrek ya da böbrek dışı yer alan tümörlerin ortak özelliği 22q11 kromozomunda yerleşimli INI1 genindeki mutasyon ve delesyonlardır. Patolojik olarak bol asidofilik sitoplazma, fibrilli inklüzyon cisimlerinden oluşan, geniş nükleusa sahip birbirine benzeyen büyük hücrelerden oluşur. Erken yaşta

tanı konulması (ortalama yaş <16 ay), kemoterapiye dirençli oluşu ve yüksek mortalitesi tipik özelliklerindedir⁽⁶⁹⁾. Palpabl kitle, yan ağrısı, makroskopik hematuri ile belirti verir. Tanı anında genellikle boyut olarak WT'den daha küçüktür.

Renal Hücreli Karsinom

Renal hücreli karsinom (RCC), yaşamın ikinci on yılında en yaygın renal malignitedir⁽²⁾. Renal hücreli karsinom (RHK) çocukluk çağı böbrek tümörlerinin %2-5'ini oluşturur, tüm RHK'larında %22'si 21 yaş altı hastalarda görülür⁽⁷⁰⁾. Von Hippel Lindau sendromu ile birlikte bulunabilir. BT görüntülemesinde düzgün olmayan sınırlı, kanama, nekroz, kalsifikasyon odakları içerebilen solid intrarenal kitle olarak izlenir ancak WT'den ayırt edilemeyebilir. En yaygın başvuru nedeni abdominal kitle olup, hematüri Wilms tümöründen daha yaygındır⁽⁷¹⁾. Tanı anında çoğunlukla lokalize olmakla beraber, bölgesel lenf nodlarına, karaciğere, akciğere ve beyine metastaz yapabilir^(1, 72, 73). Papiller tip %20-50 oranında bulunur. Çocukluk çağı RHK'larında %30 oranında genetik translokasyon bulunur. En sık translokasyon 10. kromozom p11.2 lokasyonundaki TFE 3 gen mutasyonudur. Tedavi radikal nefrektomi, lenf nodu diseksiyonudur. Kemoterapi ve radyoterapiye dirençlidir. 5 yıllık sağ kalım lokalize tümörlerde %96, lenf nodu pozitif hastalarda %75, uzak metastazlı hastalarda %25-33'dür⁽⁷⁰⁾.

Çocuklarda daha sık görülen bir diğer RCC türü, orak hücre hemoglobinopatili hastalarda görülen renal medüller karsinomdur⁽⁷⁴⁾. Ortanca yaş, 13 yıldır, ancak çok daha küçük çocuklarda da bulunabilir. Son derece ölümcül bir tümördür⁽²⁾.

Berrak Hücreli Sarkom

Primer böbrek tümörlerinin %3'ünü oluşturur. Kemikçe metastaz yapabilir. Genellikle 3 - 5 yaş arası erkek çocuklarda görülür. Wilms tümöründen farklı olarak beyin ve kemik metastazları eşlik edebilir, çift taraflı tutulum ve doğumsal anomaliler rapor edilmemiştir⁽⁷⁵⁾.

WT'lere göre tedaviden sonra nüks oranı yüksek ve sağkalım düşüktür. Metastazlar en sık olarak akciğer ve kemikleredir. Beyin metastazlarının da sık görülmesi (%15) önemli bir özelliğidir. Evrenin düşük olması, tanı yaşının erken olması, doksorubisine yanıt iyi prognostik faktörlerdir⁽⁷⁶⁾. Evre I dışındaki çocuklarda nefrektomi sonrasında diffüz anaplazi gösteren olgularda WT protokollerine benzer kemoterapi ve radyoterapi uygulanması önerilir. 4 yıllık sağkalım oranı %75'dir. Berrak Hücreli Sarkom hastalarının uzun dönem takibi gereklidir çünkü nükslerin %30'u tanıdan 3 yıldan fazla bir süre sonra meydana gelmiş ve bazıları 10 yıla kadar olan sürede gerçekleşmiştir⁽²⁾.

Soliter Multiloküler Kist ve Kistik Nefroblastom

Soliter multiloküler kist böbreğin nadir benin tümörlerindedir. Erkek çocuklarda daha sık görülür ve genellikle tek taraflıdır. Böbreğin nadir tümörlerinden bir diğeri de kistik nefroblastomdur. En sık yaşamın ilk iki yılında görülür⁽⁷⁷⁾. Her iki tümör radyolojik olarak ayırt edilemez, her ikisinin de septalarında blastamel hücreleri ve nefrojenik rest izlenebilir. Her iki tümör de nefrektomi ile tedavi edilir. Parsiyel nefrektomi yapılan olgularda yetersiz rezeksiyon sonrası rekürrens izlenebilir⁽⁷⁸⁾.

Anjiomyolipom

Anjiomyolipom çocuklarda nadir görülen böbreğin hemartomoz tümördür. Tubero sklerozlu (TS) hastalarda %80 oranında görülür ve bu hastalarda sıklıkla çift taraflıdır. Basit kistler, polikistik böbrek hastalığı, renal hücreli karsinom eşlik edebilir. 4 cm büyük lezyonlar masif kanama riski oluşturur. Büyüyen lezyonları olan çocuklar için birinci basamak tedavi mTOR inhibitörü ile yapılabilir, embolizasyon veya cerrahi ikinci basamak tedavi seçenekleridir⁽²⁾. TS'li hastalarda çift taraflı ve yeni lezyonlar gelişme riski nedeniyle nefron koruyucu cerrahi veya embolizasyon önerilen tedavidir⁽⁷⁵⁾.

KAYNAKLAR

- (1) Spreafico, F. and F.F. Bellani, *Wilms'tumor: past, present and (possibly) future. Expert Rev Anti-cancer Ther*, 2006. 6 (2): p. 249-58.
- (2) Michael L. Ritchey, N.G.C., Robert C. Shamberger, *Pediatric Urologic Oncology / Renal and Adrenal / Wilms Tumor. Twelfth ed. Campbell-Walsh-Wein Urology, ed. R.R.D. Alan W. Partin, Louis R. Kavoussi. 2020.*
- (3) Ali, A.N., et al., *A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program comparison of adult and pediatric Wilms'tumor. Cancer*, 2012. 118 (9): p. 2541-51.
- (4) Howlader N, N.A., Krapcho M, et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010. 2013; Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/.*
- (5) Breslow, N., et al., *Epidemiology of Wilms tumor. Medical and pediatric oncology*, 1993. 21 (3): p. 172-181.
- (6) Scott, R.H., et al., *Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumour. Journal of medical genetics*, 2006. 43 (9): p. 705-715.
- (7) Bonetta, L., et al., *Wilms tumor locus on 11p13 defined by multiple CpG island-associated transcripts. Science*, 1990. 250 (4983): p. 994-997.
- (8) Call, K.M., et al., *Isolation and characterization of a zinc finger polypeptide gene at the human chromosome 11 Wilms'tumor locus. Cell*, 1990. 60 (3): p. 509-520.
- (9) DeBaun, M.R. and M.A. Tucker, *Risk of cancer during the first four years of life in children from The Beckwith-Wiedemann Syndrome Registry. The Journal of pediatrics*, 1998. 132 (3): p. 398-400.
- (10) Knudson, A.G. and L.C. Strons, *Mutation and cancer: a model for Wilms'tumor of the kidney. Journal of the National Cancer Institute*, 1972. 48 (2): p. 313-324.
- (11) McDonald, J.M., et al., *Linkage of familial Wilms'tumor predisposition to chromosome 19 and a two-locus model for the etiology of familial tumors. Cancer research*, 1998. 58 (7): p. 1387-1390.
- (12) Tamaki, H., et al., *Increased expression of the Wilms tumor gene (WT1) at relapse in acute leukemia. Blood*, 1996. 88(11): p. 4396.
- (13) Cilloni, D., et al., *Real-time quantitative polymerase chain reaction detection of minimal residual disease by standardized WT1 assay to enhance risk stratification in acute myeloid leukemia: a European LeukemiaNet study. Journal of Clinical Oncology*, 2009. 27 (31): p. 5195-5201.
- (14) Rezvani, K., et al., *Graft-versus-leukemia effects associated with detectable Wilms tumor-1-specific T lymphocytes after allogeneic stem-cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia. Blood*, 2007. 110 (6): p. 1924-1932.
- (15) Gillmore, R., et al., *Detection of Wilms'tumor antigen-specific CTL in tumor-draining lymph nodes of patients with early breast cancer. Clinical Cancer Research*, 2006. 12 (1): p. 34-42.
- (16) Gail C. Fraizer, K.E., Sony Pandey, Adina Brett-Morris, Anton Bazarov, Sarah Nock, Nirmala Ghimirey, and Steven J. Kuerbitz, *Functional Role of WT1 in Prostate Cancer. Wilms Tumor. 2016, Brisbane*
- (17) Huff, V., *Wilms tumor genetics. American journal of medical genetics*, 1998. 79 (4): p. 260-267.
- (18) Beckwith, J.B., N.B. Kiviat, and J.F. Bonadio, *Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms'tumor. Fetal & Pediatric Pathology*, 1990. 10 (1-2): p. 1-36.
- (19) Perlman, E.J., et al., *Hyperplastic perilobar nephroblastomatosis: long-term survival of 52 patients. Pediatr Blood Cancer*, 2006. 46 (2): p. 203-21.
- (20) Bonadio, J.F., et al., *Anaplastic Wilms'tumor: clinical and pathologic studies. J Clin Oncol*, 1985. 3 (4): p. 513-20.
- (21) Green, D.M., et al., *Treatment of children with stages II to IV anaplastic Wilms'tumor: a report from the National Wilms'Tumor Study Group. J Clin Oncol*, 1994. 12 (10): p. 2126-31.
- (22) Dome, J.S., et al., *Treatment of anaplastic histology Wilms'tumor: results from the fifth National Wilms'Tumor Study. J Clin Oncol*, 2006. 24 (15): p. 2352-8.
- (23) Choyke, P.L., et al., *Screening for Wilms tumor in children with Beckwith-Wiedemann syndrome or idiopathic hemihypertrophy. Medical and pediatric oncology*, 1999. 32 (3): p. 196-200.

- (24) Scott, R.H., et al., Surveillance for Wilms tumour in at-risk children: pragmatic recommendations for best practice. *Archives of disease in childhood*, 2006. 91 (12): p. 995-999.
- (25) Vujanić, G.M. and B. Sandstedt, The pathology of Wilms'tumour (nephroblastoma): the International Society of Paediatric Oncology approach. *Journal of clinical pathology*, 2010. 63 (2): p. 102-109.
- (26) Dome, J.S., E.J. Perlman, and N. Graf. Risk stratification for wilms tumor: current approach and future directions. in *American Society of Clinical Oncology educational book/ASCO. American Society of Clinical Oncology. Meeting. 2013.*
- (27) Zuppan, C.W., J.B. Beckwith, and D.W. Luckey, Anaplasia in unilateral Wilms'tumor: a report from the National Wilms'Tumor Study pathology center. *Human pathology*, 1988. 19 (10): p. 1199-1209.
- (28) Grundy, P.E., et al., Loss of heterozygosity for chromosomes 1p and 16q is an adverse prognostic factor in favorable-histology Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Journal of clinical oncology*, 2005. 23 (29): p. 7312-7321.
- (29) Messahel, B., et al., Allele loss at 16q defines poorer prognosis Wilms tumour irrespective of treatment approach in the UKW1-3 clinical trials: A Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG) study. *European Journal of Cancer*, 2009. 45 (5): p. 819-826.
- (30) Davidoff, A.M., Wilms tumor. *Current opinion in pediatrics*, 2009. 21 (3): p. 357.
- (31) Ritchey, M.L., et al., Intracaval and atrial involvement with nephroblastoma: review of National Wilms Tumor Study-3. *J Urol*, 1988. 140 (5 Pt 2): p. 1113-8.
- (32) Ritchey, M.L., et al., Surgical complications after primary nephrectomy for Wilms'tumor: report from the National Wilms'Tumor Study Group. *J Am Coll Surg*, 2001. 192 (1): p. 63-8; quiz 146.
- (33) Shamberger, R.C., et al., Surgery-related factors and local recurrence of Wilms tumor in National Wilms Tumor Study 4. *Annals of surgery*, 1999. 229 (2): p. 292.
- (34) Godzinski, J., et al., Rarity of surgical complications after postchemotherapy nephrectomy for nephroblastoma. *Experience of the International Society of Paediatric Oncology-Trial and Study "SIOP-9". International Society of Paediatric Oncology Nephroblastoma Trial and Study Committee. European journal of pediatric surgery: official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery...(et al)= Zeitschrift fur Kinderchirurgie*, 1998. 8 (2): p. 83-86.
- (35) Gow, K.W., et al., Primary nephrectomy and intraoperative tumor spill: report from the Children's Oncology Group (COG) renal tumors committee. *J Pediatr Surg*, 2013. 48 (1): p. 34-8.
- (36) Shamberger, R.C., et al., Surgery-related factors and local recurrence of Wilms tumor in National Wilms Tumor Study 4. *Ann Surg*, 1999. 229 (2): p. 292-7.
- (37) Duarte, R.J., et al., Wilms tumor: a retrospective study of 32 patients using videolaparoscopic and open approaches. *Urology*, 2014. 84 (1): p. 191-5.
- (38) Romao, R.L., et al., Comparison between laparoscopic and open radical nephrectomy for the treatment of primary renal tumors in children: single-center experience over a 5-year period. *J Pediatr Urol*, 2014. 10 (3): p. 488-94.
- (39) Warmann, S.W., et al., Minimally invasive nephrectomy for Wilms tumors in children - data from SIOP 2001. *J Pediatr Surg*, 2014. 49 (11): p. 1544-8.
- (40) Varlet, F., et al., Laparoscopic treatment of renal cancer in children: a multicentric study and review of oncologic and surgical complications. *J Pediatr Urol*, 2014. 10 (3): p. 500-5.
- (41) Powis, M., et al., Surgical complications after immediate nephrectomy versus preoperative chemotherapy in non-metastatic Wilms'tumour: findings from the 1991-2001 United Kingdom Children's Cancer Study Group UKW3 Trial. *J Pediatr Surg*, 2013. 48 (11): p. 2181-6.
- (42) Barber, T.D., et al., Prechemotherapy laparoscopic nephrectomy for Wilms'tumor. *J Pediatr Urol*, 2009. 5 (5): p. 416-9.
- (43) Cost, N.G., et al., Prechemotherapy robotic-assisted laparoscopic radical nephrectomy for an adolescent with Wilms tumor. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2015. 37 (2): p. e125-7.
- (44) van den Heuvel-Eibrink, M.M., et al., Position paper: Rationale for the treatment of Wilms tu-

- mour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nat Rev Urol*, 2017. 14 (12): p. 743-752.
- (45) Gleason, J.M., et al., Innovations in the management of Wilms'tumor. *Therapeutic advances in urology*, 2014: p. 1756287214528023.
- (46) Bhatnagar, S., Management of Wilms'tumor: NWTS vs SIOP. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*, 2009. 14 (1): p. 6.
- (47) Kubiak, R., et al., Renal function and outcome following salvage surgery for bilateral Wilms'tumor. *Journal of pediatric surgery*, 2004. 39 (11): p. 1667-1672.
- (48) Fuchs, J., et al., Nephron-sparing surgery in synchronous bilateral Wilms'tumors. *Journal of pediatric surgery*, 1999. 34 (10): p. 1505-1509.
- (49) Hamilton, T.E., et al., The management of synchronous bilateral Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Annals of surgery*, 2011. 253 (5): p. 1004.
- (50) Coppes, M.J., et al., Bilateral Wilms'tumor: long-term survival and some epidemiological features. *J Clin Oncol*, 1989. 7 (3): p. 310-5.
- (51) Green, D.M., The treatment of stages I-IV favorable histology Wilms'tumor. *Journal of clinical oncology*, 2004. 22 (8): p. 1366-1372.
- (52) Ali, A.N., et al., A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program comparison of adult and pediatric Wilms'tumor. *Cancer*, 2012. 118 (9): p. 2541-2551.
- (53) Dome, J.S., et al., Treatment of anaplastic histology Wilms'tumor: results from the fifth National Wilms'Tumor Study. *Journal of clinical oncology*, 2006. 24 (15): p. 2352-2358.
- (54) Phillips, S.M., et al., Survivors of childhood cancer in the United States: prevalence and burden of morbidity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2015. 24 (4): p. 653-63.
- (55) Termuhlen, A.M., et al., Twenty-five year follow-up of childhood Wilms tumor: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer*, 2011. 57 (7): p. 1210-6.
- (56) Cotton, C.A., et al., Early and late mortality after diagnosis of wilms tumor. *J Clin Oncol*, 2009. 27(8): p. 1304-9.
- (57) Armstrong, G.T., Y. Yasui, and L.L. Robison, Reduction in Late Mortality after Childhood Cancer. *N Engl J Med*, 2016. 375 (3): p. 290-2.
- (58) Kinsella, T.J., et al., Long-term follow-up of testicular function following radiation therapy for early-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*, 1989. 7 (6): p. 718-24.
- (59) Mustieles, C., et al., Male gonadal function after chemotherapy in survivors of childhood malignancy. *Med Pediatr Oncol*, 1995. 24 (6): p. 347-51.
- (60) Green, D.M., et al., Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*, 2009. 27 (14): p. 2374-81.
- (61) Breslow, N.E., et al., Second malignant neoplasms in survivors of Wilms'tumor: a report from the National Wilms'Tumor Study. *J Natl Cancer Inst*, 1988. 80 (8): p. 592-5.
- (62) Breslow, N.E., et al., Secondary malignant neoplasms after Wilms tumor: an international collaborative study. *Int J Cancer*, 2010. 127 (3): p. 657-66.
- (63) Taylor, A.J., et al., Second primary neoplasms in survivors of Wilms'tumour--a population-based cohort study from the British Childhood Cancer Survivor Study. *Int J Cancer*, 2008. 122 (9): p. 2085-93.
- (64) Bassal, M., et al., Risk of selected subsequent carcinomas in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*, 2006. 24 (3): p. 476-83.
- (65) Lee, J.S., et al., Second malignant neoplasms among children, adolescents and young adults with Wilms tumor. *Pediatr Blood Cancer*, 2015. 62 (7): p. 1259-64.
- (66) Wong, K.F., et al., Risk of Adverse Health and Social Outcomes Up to 50 Years After Wilms Tumor: The British Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*, 2016. 34 (15): p. 1772-9.
- (67) Grovas, A., et al., The National Cancer Data Base report on patterns of childhood cancers in the United States. *Cancer*, 1997. 80 (12): p. 2321-2332.
- (68) Leclair, M.D., et al., The outcome of prenatally diagnosed renal tumors. *J Urol*, 2005. 173 (1): p. 186-9.
- (69) D'Angio, G.J., et al., Position paper: imaging methods for primary renal tumors of childhood:

- costs versus benefits. Medical and pediatric oncology, 1993. 21 (3): p. 205-212.*
- (70) Ahmed, H.U., et al., *Part I: Primary malignant non-Wilms' renal tumours in children. The lancet oncology, 2007. 8 (8): p. 730-737.*
- (71) Broecker, B., *Renal cell carcinoma in children. Urology, 1991. 38 (1): p. 54-6.*
- (72) Spreafico, F. and F.F. Bellani, *Wilms'tumor: past, present and (possibly) future. 2006.*
- (73) Selle, B., et al., *Population-based study of renal cell carcinoma in children in Germany, 1980-2005: more frequently localized tumors and underlying disorders compared with adult counterparts. Cancer, 2006. 107 (12): p. 2906-14.*
- (74) Swartz, M.A., et al., *Renal medullary carcinoma: clinical, pathologic, immunohistochemical, and genetic analysis with pathogenetic implications. Urology, 2002. 60 (6): p. 1083-9.*
- (75) Wein, A., et al., *Campbell-Walsh Urology Tenth Edition. 2011.*
- (76) Argani, P., et al., *Primary renal synovial sarcoma: molecular and morphologic delineation of an entity previously included among embryonal sarcomas of the kidney. The American journal of surgical pathology, 2000. 24 (8): p. 1087-1096.*
- (77) Luthle, T., et al., *Treatment of cystic nephroma and cystic partially differentiated nephroblastoma-a report from the SIOP/GPOH study group. The Journal of urology, 2007. 177 (1): p. 294-296.*
- (78) Blakely, M.L., et al., *Outcome of children with cystic partially differentiated nephroblastoma treated with or without chemotherapy. Journal of pediatric surgery, 2003. 38 (6): p. 897-900.*



YAZIM KURALLARI

Kanser Gündemi, Türkiye Kanserele Savaş Vakfı'nın yayın organı olup, 4 ayda bir, yılda 3 kez (Ocak, Mayıs, Eylül) yayınlanır.

Sayılar tematiktir ve konu ile ilgili derlemelerden oluşur. TKSv Bilim Kurulu tarafından her sayı için bir konu ve sayı editörü saptanır.

Sayı editörü, sayının bölüm başlıkları ve yazarlarını belirler ve Bilim Kurulu'na sunar.

Derginin yayım dili Türkçedir. Yazıların TDK'nin Türkçe Sözlüğü'ne ve Yeni Yazım Kılavuzu'na uygun olması gerekir. Teknik terimler, Türk Tıp Terminolojisi'nde kullanılan şekli, metinde adı geçen ilaçlar ise farmakolojik adlarıyla Türkçe olarak yazılmalıdır.

Yazılar, 100 kelimeyi aşmayacak birer Türkçe ve İngilizce özet içermelidir.

Dergide, sayı editörlerinin belirledikleri dışında sunulması istenen makaleler, Bilimsel Kurul ve sayı editörü tarafından uygun görülürse, değerlendirmeye alınır.

Gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayınlanmamış olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş ve özeti yayınlanmış çalışmalar, bu husus belirtilmek üzere kabul edilir.

Yazılar 4000 kelimeyi aşmamalı, sayfanın sağ ve sol yanlarından ikişer santimetre boşluk bırakarak, 11 punto "Times New Roman" yazı karakterinde, tek satır aralıkla ve her sayfa 200 kelimeyi aşmadan tam blok olarak yazılmalıdır.

Şekil, tablo, fotoğraf ve grafikler, metin içinde ilgili yerlere yerleştirilmeli, metin içinde atıfları yapılmalı ve

gerekiyorsa, altyazıları altlarında bulunmalıdır. Başka herhangi bir yayım içinde kullanılmış bulunan şekil, tablo, fotoğraf ve grafiklerde kaynak belirtilmeli, gerekli telif izinleri yazarlar tarafından alınmış olmalıdır.

Resimler, makale haricinde ayrıca, photoshop dosyası olarak (tiff, jpeg veya eps formatında), genişliği en az 7 cm olacak şekilde ve 300 dpi çözünürlükle gönderilmelidir.

Kaynaklar, makale içinde yapılan atıf sırasına göre dizilmelidir.

Kaynak sayısı, 60'ı aşmamalıdır.

Türkçe yayınların da kaynak gösterilmesi önerilir.

Referanslar (kaynaklar), aşağıda gösterilen şekilde belirtilmelidir.

KİTAP

Konu yazarı: konu başlığı, In (Eds), kitap ismi, baskı, şehir, basımevi, yıl, sayfa.

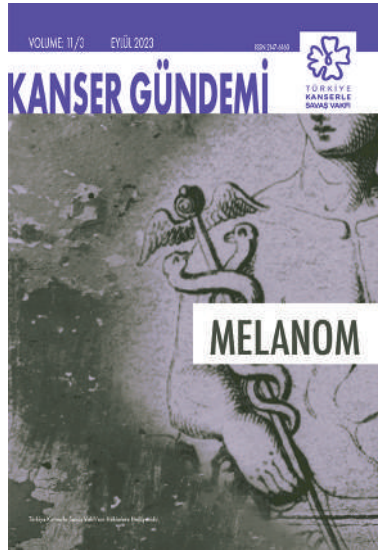
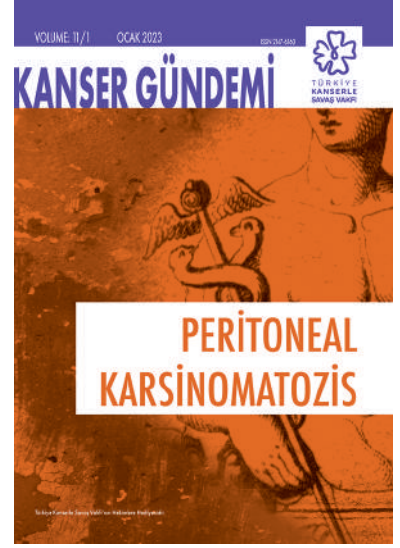
ÇEVİRİ KİTAP

Konu yazarı: konu başlığı (TR), çeviri ed, kitap ismi (TR), şehir (TR), Basımevi (TR), yıl, sayfa.

MAKALE

Konu yazarı: makale başlığı, dergi adı, yıl, volume, sayfa.

www.kanservakfi.com



*Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.
ayrıca www.kanservakfi.com adresinden
pdf formatında okuyabilirsiniz.*

www.kanservakfi.com



TÜRKİYE
KANSERLE
SAVAŞ VAKFI



www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi