

VOLUME: 3/2

HAZİRAN 2015

ISSN 0094 - 0143



TÜRKİYE
KANSERLE
SAVAŞ VAKFI

KANSER GÜNDEMİ

Böbrek Kanseri

www.kanservakfi.com



TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI ONKOLOJİ ÖDÜLLERİ 2015

Onkoloji alanında çalışmalarını ile öne çıkan bilim insanlarımıza ve genç araştırmacıların yapacakları çalışmalara destek olmak için teşvik ödülleri verilecektir.

Bilim Ödülü : 30.000 TL
Araştırma Teşvik Ödülü : 30.000 TL

Bilgi ve başvuru için: www.kanservakfi.com



KANSER GÜNDEMİ
Volume: 3/2, Haziran 2015

BÖBREK KANSERİ

Doç. Dr. Metin Aran
Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar
ve
Prof. Dr. Kadri Kahraman
Anısına

Kapak Tasarım

Sedef Ertem

•

Sayfa Tasarım

Ufuk Altınır

•

Basım Tarihi

Haziran 2015

•

Basım Yeri

Ufuk Matbaa

Tel.: 0212 577 77 71 • Faks: 0212 577 77 71



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. Ferruh Şimşek

Dr. Kamil Çam

Bu Sayıdaki Yazarlar

Dr. Fehmi Narter

T.C. Sağlık Bakanlığı Kartal Lütüf Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Dr. Ayşe Özer

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

Dr. Hakan Özveri

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Murat Tuğrul Eren

Acıbadem Sağlık Grubu, İstanbul

Dr. Oktay Üçer

Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Talha Müezzinoğlu

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Nalan Neşe

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Dr. Özgür Yayıoğlu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Ümit Gül

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Dr. İyimser Üre

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anabilim Dalı

Dr. Sinan Sözen

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Yılören Tanıdır

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Fuat Kızılay

Turgutlu Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği

Dr. Çağ Çal

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Utku Oflazoğlu

Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Aziz Karaoğlu

Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Klinik Onkoloji Anabilim Dalı

Dr. Polat Türker

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Levent Türkeri

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Süleyman Ataus

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Dr. İlker Tınay

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Asgar Garayev

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Barış Kuzgunbay

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Volkan İzol

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Caner Baran

Adana Dr. Aşım Tüfekçe Devlet Hastanesi Üroloji Servisi

Dr. Şeyda Erdoğan

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Dr. Çağrı Akın Şekerci

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

Dr. Cem Akbal

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

Yazışma Adresi

Türkiye Kanserle 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

ÖNSÖZ

Kanser Gündemi Dergisi'nin bu sayısı "Böbrek Kanseri" konusuna ayrılmış bulunuyor. Türkiye Kanseri Savaş Vakfı'nın yayın organı olan bu dergide böbrek kanserlerinin ele alınmış olması aslında oldukça anlamlı, zira son yıllarda böbrek kanseri insidansının giderek arttığı düşünüldüğünde, yakın gelecekte bu kanserlerin çok daha öncelikli bir kanser türü olacağı şüphesiz.

Böbrek kanseri ürolojik kanserler içerisinde her zaman ayrı bir yere sahip. Çok önceleri hastalar lokal kitleye bağlı (ağrı, kitle, hematüri gibi) yakınmalarla veya metastazlara bağlı (akciğer metastazları sonucu solunum sıkıntısı gibi) semptomlarla veya paraneoplastik sendrom tablosunda başvururken; şimdi büyük çoğunlukla rastlantısal olarak erken evrelerde genellikle de rutin ultrasonografi tetkikleri ile tanı almakta. Ayrıca günümüzde kontrastlı görüntüleme yöntemleri gibi daha detaylı incelemelerin gelişmesi ve altın standart haline gelip tanıda yer almasıyla, daha erken ve daha çok tümörün saptanabilmesi olası. Bir bakış açısıyla böbrek kanserleri eskiden "dahiliyecisi" tümörü iken; şimdi "radyolog" tümörü niteliğini kazanmış gibi görünüyor. Bu konuda değişmeyen gerçek eskiden beri kür olanağının sadece cerrahi tedavi ile mümkün olması. Bu da Ürolojinin hala takımın ana unsurlarından biri olarak kalmasına yol açıyor. Kaldı ki ilerleyen teknolojiye koşut olarak cerrahi yöntemlerdeki baş döndürücü değişimler, laparoskopik cerrahinin, derken robotların gündeme hızla oturması, radikal nefrektomi yerine daha çok nefron koruyucu tekniklerin uygulanıyor olması cerrahi tedavinin şeklini değiştiriyor. Böbrek tümörleri uzun yıllardır radiorezistan-kemorezistan bir kanser türü olarak biliniyor. Bugün için ise ileri evre hastalıkta çok sayıda yeni sistemik ajanlar gündeme gelmiştir. Bunda böbrek kanserlerinin moleküler mekanizmalarının anlaşılmasının etkisi büyüktür. Nitekim böbrek kanserlerinde moleküler mekanizmaların anlaşılmasıyla ileri evre hastalıkta çok sayıda yeni ajanlar gündeme geldi ve "hedefe yönelik tedavilerin" en yaygın olarak kullanıldığı kanserlerden biri oldu. Böbrek tümörü tanı ve tedavisinde katedilen yol genetik-moleküler çalışmalar ile kanser patofizyolojisinin aydınlatılmasının, klinik tedavi uygulamalarına olanak sağladığına çok güzel bir örnektir.

Bu özel sayıda böbrek kanserlerini her yönüyle tartışacağız. Konular ve yazarlar Anabilim Dalımız ve Üroonkoloji Derneği Yönetim Kurulu'nun önerileri doğrultusunda belirlendi. İçindekiler kısmında göreceğiniz üzere alanlarında yetkin ve deneyimli, son derece üstün akademik nitelikler barındıran bir yazar kadrosu bizlerden desteklerini esirgemedi. Hepsine ilgi ve değerli katkıları için teşekkür ederiz.

Bu derginin ürolojik kanserlerle ilgilenen tüm meslektaşlarımız için önemli bir kaynak oluşturacağı inancını taşı-maktayız.

Saygılarımızla.

Prof. Dr. Ferruh ŞİMŞEK
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı
Sayı Editörü

Prof. Dr. Kamil ÇAM
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı
Sayı Editörü

Türkiye Kanseri 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

İÇİNDEKİLER

Böbrek Kanserlerinin Oluşumundaki Moleküler Faktörler: Hedefe Yönelik Tedavinin Temeli Nedir?	9
Doç. Dr. Fehmi Nahter <i>T.C. Sağlık Bakanlığı Kartal Lütfü Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği</i>	
Prof. Dr. Ayşe Özer <i>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı</i>	
Böbrek Kanserlerinin Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri: İnsidans Neden Giderek Artıyor?	21
Doç. Dr. Hakan Özveri <i>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı</i>	
Uzm. Dr. Murat Tuğrul Eren <i>Acıbadem Sağlık Grubu, İstanbul</i>	
Böbrek Tümörlerinde Tanı ve Evrelendirme	27
Yrd. Doç. Dr. Oktay Üçer <i>Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı</i>	
Prof. Dr. Talha Müezzinoğlu <i>Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı</i>	
Böbrek Tümörleri Patolojisinde Son Durum	34
Doç. Dr. Nalan Neşe <i>Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı</i>	
Küçük Böbrek Kitlelerinde Biyopsi ve Aktif İzlemin Yeri	41
Prof. Dr. Özgür Yayıcıoğlu <i>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı</i>	
Doç. Dr. Ümit Gül <i>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı</i>	
Böbrek Kanserlerinde Ablatif Tedavilerin Uzun Dönem Onkolojik Sonuçlar Işığında Karşılaştırmalı Değerlendirmesi	46
Yrd. Doç. Dr. İyimser Üre <i>Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anabilim Dalı</i>	
Prof. Dr. Sinan Sözen <i>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı</i>	
Nefron Koruyucu Cerrahide Güncel Durum	54
Yrd. Doç. Dr. Yılören Tanıdır <i>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı</i>	
Radikal Nefrektomiye Güncel Bakış: Laparoskopik, Robotik Yaklaşımların Katkıları	59
Uzm. Dr. Fuat Kızılay <i>Turgutlu Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği</i>	
Prof. Dr. Çağ Çal <i>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı</i>	

Metastatik Böbrek Kanserlerinde Hedefe Yönelik Tedavinin Çok Yönlü Değerlendirmesi	63
Uzm. Dr. Utku Oflazoğlu <i>Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı</i>	
Prof. Dr. Aziz Karaoğlu <i>Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Klinik Onkoloji Anabilim Dalı</i>	
Böbrek Kanserlerinde Adjuvan/Neoadjuvan Tedavide Güncel Durum	71
Doç. Dr. Polat Türker <i>Namik Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı</i>	
Prof. Dr. Levent Türkeri <i>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı</i>	
Metastatik Böbrek Kanserlerinde Hedefe Yönelik Tedavi Çağında Sitoredüktif Nefrektominin Yeri	76
Prof. Dr. Süleyman Ataus <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı</i>	
Böbrek Kanserlerinde İmmünoterapinin Güncel Durumu	83
Yrd. Doç. Dr. İlker Tınay <i>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı</i>	
Dr. Asgar Garayev <i>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı</i>	
Böbrek Kanserinde Evrelere Göre İzlem Protokolleri	87
Doç. Dr. Barış Kuzgunbay <i>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı</i>	
Böbrek Kanserlerinde Acil Durumlar	91
Doç. Dr. Volkan İzol <i>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı</i>	
Dr. Caner Baran <i>Adana Dr. Aşım Tüfekçi Devlet Hastanesi Üroloji Servisi</i>	
Renal Hücreli Karsinom Dışı Benign ve Malign Böbrek Tümörlerine Genel Bir Bakış	93
Prof. Dr. Şeyda Erdoğan <i>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı</i>	
Çocukluk Çağı Böbrek Tümörleri	98
Uzm. Dr. Çağrı Akın Şekerci <i>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı</i>	
Prof. Dr. Cem Akbal <i>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı</i>	
Yazım Kuralları	105
T.K.S.V. Yurtiçi/Yurtdışı Eğitim Burslarının Esasları	106



BÖBREK KANSERLERİNİN OLUŞUMUNDAKİ MOLEKÜLER FAKTÖRLER: HEDEFE YÖNELİK TEDAVİNİN TEMELİ NEDİR?

Dr. Fehmi Narter⁽¹⁾, Dr. Ayşe Özer⁽²⁾

(1) Doç. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

(2) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Giriş

Böbrek kanseri (RCC) erişkin kanserlerinin yaklaşık %3,8'ini oluşturup, heterojen tümör biyolojisi olan bir kanserdir. RCC patofizyolojisine dayanılarak hücrel metabolizma bozukluğu olarak da nitelendirilmektedir. Değişik histolojik varyantları patoloğlar tarafınca tanımlanmış olup, geç bulgu vermesi ve rutin tarama testlerinin olmaması çoğu zaman tanı konulduğunda ileri evre böbrek kanseri ile karşılaşılmasına sebep olmaktadır. Gerek tanı konulmasındaki gecikme, gerekse tümörün saldırgan ve öngörülemez biyolojik davranışları çoğu kanseri saptandığı esnada en iyi tedavi metodu olan cerrahi olasılığının ötesine taşımaktadır. Alternatif kemo-terapi, radyoterapi gibi metotlara karşı gösterilen dirençten dolayı tedavide fayda sağlanamaması hedefe yönelik tedavi denilen, kanserin gelişiminde rol alan moleküler mekanizmalar üzerinden etki eden, yeni tedavi yöntemlerinin gelişmesine olanak sağlamıştır. Bugün için bu tedavi yöntemlerinin en sık kullanıldığı alan ileri evre böbrek kanserlerinin tedavileridir. Ailevi böbrek kanserleri vakaları incelenerek sorumlu bazı genler saptanabilmiş, günümüzdeki araştırmalar bu genler ve ilgili moleküler mekanizmaların üzerine odaklanmıştır. Biz de bu derlememizde böbrek kanserinin gelişiminde rol alan bu genler ve moleküler mekanizmalar (metabolik, genetik ve epigenetik) ile bunların sağladığı hedefe yönelik tedavileri özetlemeye çalıştık. Bu tedavilerin etkinliklerine ve yan etkilerine ise değinilmemiştir.

RCC histolojik olarak %75 berrak hücreli (adenokarsinom), %12 papiller (tip 1,2), %4 kromofob, %4 onkositoma, %1 toplayıcı kanal kanserleri olarak sınıflandırılır. RCC %6-25 birden çok odakta, %4 oranında ise iki taraflı olabilir ⁽¹⁾. Böbrek kanseri ile ilişkili genetik durumlara örnek von Hippel-Lindau (VHL) has-

talığı, herediter papiller böbrek kanseri (HPRC), herediter leiomyomatöz böbrek kanseri (HLRCC), Birt-Hugg-Dube Sendromu (BHD), tuberoz skleroz kompleksi (TSC) verilebilir. VHL hastalığında RCC %35-40 oranında görülür, daha genç yaşta rastlanır ve %75 iki taraflı, %87 birden çok odakta saptanır. Bu gibi genetik yatkınlıklara ilave sigara, obezite, diüretik kullanımı, petrol ve kimyasal çözücüler, kadmiyum, kurşun, asbest, iyonize radyasyon, yüksek proteinli diyet, hipertansiyon, HIV enfeksiyonu, böbrek transplantasyonu etiyojide suçlanmıştır. Kalıtsal RCC'lerdeki sorumlu genlere sporadik vakalarda da rastlanabilmiştir. Kalıtsal böbrek kanserleri Tablo-1'de özetlenmiştir.

Moleküler Patofizyolojik Yolaklar

VHL geni çift vurulu bir tümör baskılayıcı genidir. Otozomal dominant bir geçişle, 3p kromozomunda 14.2, 21 ve 25 lokasyonlarında delesyon, mutasyon veya metilasyon olabilir. Bu tümör baskılayıcı genin her iki aleldeki inaktivasyonu tüm kalıtsal RCC'lerde ve sporadik RCC'lerin %50'sinde saptanmıştır. HIF-1 (hipoksi uyarılabilir faktör) hipoksiye hücre yanıtı düzenleyen, oksijen duyarlı transkripsiyon aktivatör faktörüdür ve heterodimer (α,β) yapıdadır ^(2,3). HIF-1 α geni ise kromozom 14q'da yer alır. VHL genindeki genetik değişiklik hipoksiye hücrel yanıtta önemli rolü olan protein-VHL (pVHL) düzeyini etkiler. Mutant pVHL geni hücrel hipoksiye benzer biçimde HIF dimerizasyonu ve stabilizasyonunu sağlar. pVHL yapısı elongin B ve C, Cullin 2, RING-box protein (Rbx1), ubiquitin E3 protein-ligaz ile kompleks oluşturur ⁽⁴⁾. Bu kompleks ubiquitinasyon için substratları seçer. Normoksik şartlarda pVHL kompleksi hipoksi uyarılabilir faktör (HIF- α) ile poliubiquitinize haldedir ve proteozomal degradasyona

uğrar⁽⁵⁾. Düşük demir seviyesi veya hipoksik şartlarda ise w-VHL (doğal) kompleksi HIF'i degrade (prolilhidroksilasyonu) edemez, HIF-1 α artar, stabilize olur, çirkeğe geçer, transkripsiyon ile kanserdeki önemli hedef genler (birçok büyüme ve transkripsiyon faktörü) aktive olur⁽³⁾. Normal oksijenizasyonda ise HIF-1 α oksijen bağımlı prolil hidroksilaz ile hidroksile olur ve bozular, degradasyon sonrası pVHL'nin β kısmı ile bağlanır. Bu HIF-1 α 'nın ubiquitinasyon ve yıkımını sağlar. HIF-1/2'nin VHL'ye bağlanması 2-oksoglutarat, ferröz demir ve prolil hidroksilazla düzenlenir. Bu prolil hidroksilasyonu mitokondri kaynaklı reaktif oksijen türleri (ROS) ile olur. HIF-2 α dereglasyonu pVHL defektif tümörlerde itici güçtür. p-VHL, HIF regülasyonu ile ekstrasellüler matriksin (ECM) regülasyonunu, apoptozu, enerji metabolizmasını, glikolizi, glukoz taşınmasını, pH düzenlenmesini, anjiogenezi, eritropoezi, demir metabolizmasını, hücre proliferasyonunu, sitoskeletal stabiliteyi, kemotaksisi, sinyal iletimini, hücre döngüsü kontrolü ve farklılaşmasını düzenler.

VEGF-R yolağı; VHL gen kaybı büyüme faktörlerinin (VEGF, PDGF, TGF- α) yukarı düzenlenmesine sebep olur ve bunlar da VEGF-R, PDGF-R ve EGF-R reseptörlerine bağlanarak etki ederler. Bunların her biri birer tirozin kinaz reseptörüdür. Gerek anjiogenik büyüme faktörleri, gerekse dolaylı yoldan konak immün hücrelerinin salgıladığı aracı moleküller damarlanmayı artırır. HIF yolağının uyarılmasıyla VEGF-R1 (yeni kapiller organizasyonu) ve VEGF-R2 (endotelial hücre proliferasyonu, migrasyon, vasküler geçirgenlik) tirozin kinaz reseptörleri uyarılır^(6,7). VEGF'in immüno-supresif etkisi gösterilmiştir, baskılanması ise antitümöral bağışıklığı güçlendirir⁽⁸⁻¹⁰⁾.

m-TOR (mammaliantarget of rapamycin) yolağı; Bu yolağın sinyal iletimi HIF-1 α seviyesini artırır⁽¹¹⁾. m-TOR inhibitörleri antiproliferatif, anjiogenezi baskılayan ve otofajiye etkileri ile RCC'de kullanılmıştır⁽¹²⁾. m-TOR yoğun serin/treonin kinaz içeren, kuarterner kompleks yapıda, apoptozis, hücre büyümesi, tümör proliferasyonunu, hücre katabolizma ve anabolizmasını kontrol ederek etkileyen anahtar bir mediyatördür⁽¹²⁾. m-TOR, m-TOR düzenleyici ilişkili protein ile kompleks oluşturur ve m-TORC1 ve m-TORC2 üzerinden etkisini yapar. Rapamisin m-TOR yolağının inhibitörüdür. VEGF-R, PDGF-R, EGF-R, IGF-R ve fosfatidilinositol-3 kinaz/Akt (PI3K/Akt) uyarıları ile m-TOR aktive edilir^(13,14). Vasküler büyüme faktörleri ve aktive PI3K/Akt/m-TOR kanserde önemlidir. RCC'de epigenetik susma ile PTEN geninin aşağı düzenlendiği de gösterilmiştir⁽¹⁵⁾. m-TOR inhibitörleri PI3K/Akt/m-TOR sinyal yolağının baskılanması ile anjiogenezi üze-

lerinden tümör büyümesini hedef alınır⁽¹⁶⁾. m-TOR yolağı HIF-1 α 'nın etkisini genişletir⁽¹⁷⁾. m-TOR inhibitörleri böbrek kanser hücrelerinden çok endotelial ve perisit hücreleri etkileyerek düzenlerler.

NF- κ B yolağı; çeşitli hücre sel fonksiyonlarda etkili bir transkripsiyon faktörler ailesidir. Proliferasyon, anjiogenezi, apoptozun baskılanması, doku invazyonu, ilaç direnci, hücre döngüsü ile ilişkilidir⁽¹⁸⁾. VHL kaybı ile NF- κ B aktivasyonu, HIF- α birikimine sebep olur⁽¹⁹⁾. pVHL adaptör bir protein olarak NF- κ B'ı azaltır.

NOx yolağı; Reaktif oksijen türleri (ROS) hipoksi bağımlı veya bağımsız HIF-1 α 'yı düzenler. NAD(P)H oksidaz sistemi en önemli ROS kaynağıdır. Bununla üretilen ROS'lar malign büyümede sinyal iletimine katılır. VHL yoksun hücrelerde NOx4 protein seviyesi ve NAD(P)H bağımlı süperoksid üretimi artmıştır. VHL yoksun hücreleri VHL ile tekrar tanıtırılması NADPH-bağımlı süperoksid yapımını aşağı düzenler⁽²⁰⁾. Bu da bize böbrek kanserini bir metabolik kanser olduğu fikrini vermektedir.

Tirozin kinaz yolağı; Tirozin kinaz reseptörleri (RTK) transmembran proteinler süper ailesidir. Ekstrasellüler büyüme faktörlerinden hücre içine sinyali iletilirler^(21,22). TAM alt ailesi Axl, Tyro3 ve Mer reseptörlerini kapsar^(23,24). Axl neovaskülerizasyonla ilişkilidir. Gas6 büyüme duraklatıcı özgün gen olarak Axl üzerinden VEGFR kaynaklı anjiogenik programı baskılar⁽²⁵⁻³⁰⁾. Axl'in Gas6-bağımlı aktivasyonu, fosforilasyonu ile reseptör aşağı regülasyonuna, azalmış hücre yaşamasına ve göç kapasitesine sebep olur⁽³¹⁾.

Mitojen-aktivasyonlu protein kinaz yolağı (MAPK); Birçok yolağın kesişim noktasında hayati önemde bir enzimdir. Hücrenin hayatta kalmasını, farklılaşmasını, proliferasyonunu düzenler. Fosforilize MAPK'lara örnek ekstrasellüler sinyal düzenleyici protein kinaz (ERK), c-JUN-NH2 kinaz (JNK) ve p38 MAPK (P38) verilebilir^(32,33). MAPK yolağının aktivasyonu RCC'de gösterilmiştir⁽³⁴⁾. ERK'nin sürekli aktivasyonu anjiogenezi için gereklidir^(35,36).

HSP70 yolağı; MHC bölgesinde bulunur, inflamasyon ve strese yanıtta yer alan en az yedi geni içeren sınıf IV bölgesidir^(37,38). HSP 70-1 ve HSP 70-2 intronsuz genleri 641 aminoasitli proteini kodlar. HSP 70-2 kanser patogenezi rol oynar, hücre döngüsü gibi düzenleyici işlemlerde immünojenik tümör ilişkili peptidler için bir şaperon molekülü gibi etki eden, antitümör bağışıklığı düzenleyen bir yapıdır. HSP 70-2 şaperon mutasyonu tümör hücrelerinde baskın etki yapar, RCC ile ilişkisi araştırılmaktadır⁽³⁹⁾.

Tedavide Hedefler

1) *HIF*; DNA bağlayan transkripsiyon faktörlerinin steroid hormon reseptörleri hariç, ilaç benzeri ufak moleküller ile baskılanması zordur. İndirekt HIF aktivitesini aşağı düzenleyen moleküller tanımlanmıştır. HIF'in çok hızlı metabolik döngüsü, mevcut inhibitörlerin HIF-1 α 'ya HIF-2 α 'den daha özgün olmaları kullanım kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

2) *m-TOR*; Rapamisin benzeri m-TOR inhibitörleri HIF'i aşağı regüle eder. VEGF inhibitörlerinden sonra ikincil seçenek olarak RCC'de kullanılmaktadır. Mutant VHL geni olan RCC'ler doğal tip VHL geni içeren RCC'lere nazaran bu tedaviye daha duyarlıdır. İki kısıtlılığın birincisi m-TOR TORC2'ye nazaran TORC1'de daha yüksek rapamisin selektifdir. TORC1 kaybı HIF-1 α 'yı, TORC2 kaybı ise HIF-2 α 'yı etkiler (40). ATP-kompetitif m-TOR inhibitörleri rapamisin analoglarına (rapalog) nazaran TORC1 ve TORC2'nin her ikisini de daha iyi baskılar. İkincil kısıtlılık ise TORC1'in inhibisyonu negatif geri besleme ile kesilebilir, normalde özgün reseptör tirozin kinazlarla sinyalin baskılanmasına katkı verir. Sonuçta rapaloglar reseptör tirozin kinaz iletilisini paradoksal artırılabilir, bu artış en azından teoride PI3K ve/veya TORC2'nin dual inhibisyonu ile kesilebilir.

3) *VEGF (Vascular endothelial growth factor)*; RCC anjiogenezin çok olduğu bir kanserdir. VEGF burada ana hedefdir. Bevacizumab direkt anti VEGF etkili anti-kor iken, kinaz bağımlı reseptörlere (KDR-sunitinib, so-rafenib, pazopanib) etki eden ajanlar da vardır. %70 RCC'nin VEGF inhibitörleri ile kitlesinin küçüldüğü saptanmıştır. İkinci kuşak VEGF inhibitörlerinde artmış etkinlik ve özgünlükle birlikte endotelial ve kardiyak disfonksiyon yan etkileri azaltılabilmektedir. Bu tedavi böbrek kanserinin tarihini değiştirirse de küratif değildir. Zamanla RCC direnç geliştirmektedir. Bu dirençte artmış interlökin-8 (IL-8) ekspresyonu gösterilmiştir ve bu anjiyogenik bir faktördür (41,42). Sonuçta IL-8 polimorfizmi VEGF inhibitörlerinin tedavi etkinliği ile ilişkili bulunmuştur (43). VHL'in mutasyonel durumunun, VEGF inhibitörleri ile yapılan tedavilerin seyrini yansıtan bir öngörücü belirteç olarak kullanılması tartışmalıdır (44-47).

4) *PDGF (Platelet-derived growth factor)*; Yeni filizlenen damarların VEGF'e daha az duyarlı olduğu gösterilmiştir. Etrafındaki perisitler ile HIF- duyarlı büyüme faktörü PDGF-B etken olabilir (48-50). PDGF reseptörünü bloklayan KDR inhibitörlerinin anjiogenezi baskılamada daha etkin olabileceği tahmin edilse de, PDGFR inhibitörü olan imatinibinin tek başına veya bevacizu-

mab ile birlikte RCC'de etkinliği gösterilememiştir (51-53).

5) *TIE2*; Tirozin kinaz reseptörü olan TIE2 endotelial hücrelerin VEGF'e yanıtını etkiler. TIE2 iki liganının (angiopoietin1 ve 2) kontrolü altındadır (54). Angiopoietin 1 TIE2'ye agonist olarak etki eder, kan damarlarını stabilize eder. Angiopoietin 2 ise antagonist olarak etkir, damarları destabilize eder, VEGF gibi sinyale yanıt olarak filizlenmeye hazırlar. VEGF geri çekilmesine hücrelerin aşırı duyarlılığı TIE2 aktivite kaybı sağlar. pVHL ile angiopoietinlerin düzenlenmesindeki bulgular çelişkilidir, ama fikir olarak VEGF antagonistlerinin etkisi TIE2 inhibisyonu ile artırılabilir (55,56).

6) *HGF (hepatocyte growth factor/scatter factor) ve c-MET*; pVHL hasarlı RCC'de, *c-Met* ligandı HGF'e aşırı duyarlı hale gelir, tümörün proliferasyonu ve invazyon yeteneğini artırır (57). Bu bir HIF hedef genidir. Sinyalin aşağı akışı *c-Met* ile olur. HGF ve *c-Met* kromozom 7'de yer alır. *c-Met* anjiogenezde önemlidir ve *c-MET* sinyalinin baskılanması tedavide hedeflenmektedir. Bunun tek başına veya VEGF ile blokajı herediter papiller kanserlerde denenmektedir. Bu kanserlerde germline *c-Met* mutasyonları gösterilmiştir (58). *c-Met* ve VHL sinyal yolları kesişir. pVHL ilişkili HIF fonksiyonunda hipoksik ortamdaki HIF stabilizasyonu ve VHL fonksiyon kaybı ile *c-MET* aşırı ekspresyonu sinerjistik etkilidir. KIT proto-onkogeni, besinle uyarılan HGF-MET sinyali yoluyla serin-treonin protein kinaz 11 (STK11 veya LKB1) fosforilasyonunun uyarılmasıyla RAS-ERK yolağından MET genini LKB1-AMPK-mTOR besin ve enerji duyarlı yolağına dahil eder. Foretinib, MET ve VEGF reseptör kinaz inhibitörüdür.

7) *TGF- α ve EGFR (Transforming growth factor ve Epithelial growth factor receptor)*; Böbrek kanserlerinde HIF-duyarlı büyüme faktörü TGF- α ve reseptörü EGFR aşırı üretilmektedir (59,60). Bu büyüme faktörünün veya reseptörünün baskılanmasının prelinik modellerde tümör büyümesini baskılamıştır (61). Yine de ufak molekül EGFR inhibitörleri düş kırıklığı olmuştur. Sadece bir çalışmada olası yararı gösterilmiştir (62). ATP-kompetitif EGFR inhibitörleri (erlotinib) EGFR nokta mutasyonlu kanserlerde (tümör reseptör aşırı ekspresyonu ile gelişir) etkinlikten uzaktır. Anti-EGFR antikorları kolorektal kanserlerde olduğu gibi daha etkili olacaktır (EGFR mutasyonları oldukça nadirdir). Monoterapi olarak benzer ilaçlar ABX-EGF ve C225 (cetuximab) düş kırıklığı yaratmıştır (63,64). EGFR blokajının başarısızlığı *c-Met*'e bağlanmıştır. *c-Met* aktivasyonu EGFR inhibitörlerine direnci de sağlar (65-67). EGFR inhibitör antikorları ile *c-Met* inhibitörleri RCC'de tedavide denenmektedir.

8) *Siklin D1* ve *Cdk6* (*cyclin dependent kinase*); Böbrek epiteliyal hücrelerinde pVHL kaybı ve artmış HIF seviyesi siklin D1 aşırı üretimi ile ilişkilidir (68,69). Siklin D1, cdk4 veya cdk6'ya bağlanır, fosforilasyon ile hücre proliferasyonu sürer, bu Rb (retinoblastom) tümör baskılayıcı gen proteini ile inhibe olur. Cdk6 kromozom 7'de yer alır, RCC'de amplifiye olduğu gösterilmiştir. Kromozom 9p delesyonlarında cdk4/6 inhibitör p16 (diğer adı Ink4A)'ı hedef alınır (70). Buna rağmen pRB mutasyonları RCC'de nadiren gösterilebilmiştir, ileride cdk4 ve cdk6 inhibisyonu tümörün duyarlılığını artırabilir.

9) *IL-6* (*İnterlökin-6*); RCC'de aşırı eksprese olur, bazı RCC hastalarındaki açıklanamayan ateşi açıklar (71). p-VHL IL-6'yı düzenler (68). IL-6 bir otokrin faktör olarak RCC proliferasyonunu JAK-STAT yolağının aktivasyonu ile etkiler (72). Anti-IL-6 antikor ile nötralizasyon bir çalışmada RCC'yı stabilize edebilmiştir (73).

10) *İmmünoterapi*; İmmün hücresel aktivasyon ve sonuçta oluşan antitümöral sitotoksikite tedavide yeni ufuklar açabilir. Bu alandaki iki önemli mekanizmadan biri sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen 4 (CTLA4)'i inhibe edilmesidir. Dendritik hücreler ile T hücreler arası etkileşimi kontrol eder (ipilimumab, tremelimumab gibi). İkinci önemli kontrol nokta ise *programmed cell death 1* (PD-1) reseptör inhibisyonudur. Özellikle tümör yüzeyi ile T-hücre etkileşiminde gösterilmiştir.

Böbrek kanserlerinde aşı çalışmaları da devam etmektedir. Peptid aşılardan IMA901 ve AGS-003 (dendritik hücreler, kişiselleştirilmiş immünoterapi) bu konuda en umut veren çalışmalardır.

11) *Fumarat hidroksilaz* mitokondri matriksinde trikarboksilik asid (Krebs) döngüsünün parçası olarak fumaratın malata hidrasyonunu katalizler. FH aktivite kaybı ile fumarat ve prekürsörü süksinat artar. Sitoplazmada süksinat artışı HIF-1 α 'yı stabilize edip, transkripsiyonu sağlar. FH geni hasarlandığında oksidatif fosforilasyon bozulur ve glukoz bağımlı kanser gelişir. Bu yalancı hipoksik durumun ve hasarlı apoptozisin mitokondriyal disfonksiyon ile ilgili olduğu gösterilmiştir. *Süksinat dehidrojenaz* (SDH) bir diğer Krebs döngüsü enzimidir ve ailesel tümörlerin gelişiminde önemlidir (Ailesel paraganglioma/feokromasitoma), mitokondriyal kompleks II genlerinde (SDHB, SDHC, SDHD) germline mutasyonlar vardır. Bu enerji üretimi için glukoz transportuna bağlı FH veya SDH yetersizliğinde yeni tedavi hedeflerini oluşturmaktadır. VHL gibi FH ve SDH mutasyonları HIF'i stabilize eder (proliferatif hidrosilaz domain'ini inaktive eder); tümör büyümesi, neo-

vaskülarizasyon, invazyon ve metastazdan sorumlu transkripsiyonel genlerin aktivasyonu olur. Damarlanmayı hedef alan tedavilere ilave metabolizmayı hedefleyen metotlar saldırgan kanserlerde ek fayda sağlayabilir(74).

12) *Follikulin* (FLCN), FNIP1 ile etkileşerek, 5'AMP-aktive protein kinaz (AMPK) ile düzenlenen enerji ve besin ilişkili yolağı etkiler. Mammalian target of rapamycin (mTOR)'ı negatif düzenleyen bir enerji sensörüdür. Bu protein kinaz hücre büyümesi, proliferasyon, motilite ve transkripsiyonu düzenler. Follikulin fonksiyonları normal iken, FLCN-FNIP1-FNIP2 kompleksi AMPK'ya bağlanır, FLCN rapamisin-duyarlı kinaz (mTORC1) ile fosforilize edilir. Follikulin yetersizse, AKT, mTORC1, mTORC2 aktive edilir ve bu uyarı tümörogenezi uyarır. Bu da bize follikulin'in hücre sağ kalım yolağının aktivasyonundaki potansiyel düzenleyici rolünü gösterir.

13) *TSC1-TSC2*, ufak G-protein Rheb üzerinden GTPaz-aktive eden protein gibi etki ederler, ras-ailesi GTPaz mTORC1'u aktive eder. TSC1-TSC2'in GTPaz aktivitesi Rheb kompleksinde mTOR aktivitesinin baskılanması ile sonuçlanır. Baskılama yetersizliği aktive mTORC1 ile translasyonunun artışı sonucu HIF birikimine yol açar. Sonuçta HIF aşırı ekspresyonu mTOR yolağının yukarı regülasyonu ile tetiklenir. Tümör baskılayıcı genler olan TSC1, TSC2 ve FLCN'de inaktive edici mutasyonlar buna destek verir ve HIF'in sonraki akış genlerini hedef alan sinyal yollarının onkojenik aktivasyonu da buna katkı sağlar. Sirolimus anjiomyolipomalarda mTOR sinyal yolağının inhibisyonu yoluyla regresyonu sağlar. Ancak ilginçtir ki kesilince tekrar yeniden büyüme olmuştur.

14) *Laktat Dehidrojenaz A* (LDH-A) ve *Monokarboksilat Taşıyıcıları*; HIF oksidasyon ve fosforilasyonu azaltır, glikoliz oranını artırır. Pirüvatın laktata çevrilmesi HIF duyarlı gen ürünü olan LDH A ile katalize edilir ve intrasellüler pH sürekliliği HIF-duyarlı monokarboksilat taşıyıcı MCT4'in yukarı regülasyonu ile sağlanır (75). Preklinik çalışmalarda LDH A veya MCT4 blokajları p-VHL hasarlı tümörlerde antitümör etki sağlayabilir (76).

15) *CA9* (*Karbonik anhidraz 9*); Karbonik anhidraz ailesinin transmembranöz bir üyesidir. Karbondioksit, bikarbonat ve protona reversibl hidrasyonunu katalizler. Bu asidik mikroçevreye rağmen tümör hücrelerinin nötral pH'sını sağlar. CA9 sağlıklı böbrek dokusunda eksprese edilmezken, RCC'de eksprese edilir ve hipoksi üzerinden HIF-1 α birikimine ve VHL geninin inaktivasyonuna sebep olur. Metastatik RCC'de CA9 ekspres-

yonu artmış ve prognostik anlamlılığı gösterilmiştir. CA9 inhibitörleri ile tedavi ümit vaat etmektedir. Bazı çalışmalarda serum CA9 seviyesi tümörün tanısı ve tümörün boyutu ile ilişkili bulunmuştur.

Metabolik yollar

RCC'de oksido-reduktaz aktivite, amin katabolizması, amin ve eksoz biyosentezi, yağ asid metabolizması, ekskresyon ve sekresyon, hormonlara yanıt, iyon transport genlerinin ekspresyonu azalır. İmmün yanıt, yara iyileşmesi, anjiogenez, hücre proliferasyonu, oksijen seviyesine yanıt, kemotaksis, hücre adezyonu ve motilite, T-hücre aktivasyonla ilgili transkripsiyon genleri ise uyarılır. Oksijen, demir, enerji ve besin duyarlı metabolik yolların disregülasyonları RCC'nin hücre metabolizma hastalığı olduğunu düşündürmektedir. Pentoz fosfat yolu (PPP) yolu oksidatif fazında, glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD), G6P'ı okside eder nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) ve riboz-5-fosfat (R5P) oluşturur, bunlar kanser hücrelerince çok kullanılırlar. NADPH indirgeyici ajan olup, redüktif detoksifikasyon oksidatif strese karşı korur. R5P ise nükleotid sentezinde önemli olup, malign hücre proliferasyonunda önemlidir. PPP'nin non-oksidatif fazında glikolizis (gliseraldehid-3-fosfat [GAP] ve fruktoz-6-fosfat [F6P]), geri dönüşümlü R5P'e çevrilir. Hücrenin nükleotid üretimine ihtiyacı varsa PPP'nin oksidatif yolu baskılanır ve glikolitik araçlar PPP'nin non-oksidatif fazında R5P'i oluşturulur. Hipoksida anaerobik glikolizistریفosfat oluşturur, pirüvat son ürün olan laktata indirgenir⁽⁷⁴⁾.

Kanser hücrelerinin hızlı proliferasyonu hücre zarının yapı taşlarına (fosfolipidler ve kolesterol) ihtiyaç duyar. Birçok kanserde yağ asidi sentezi aktif metabolik işlemdir. Kanser hücreleri eksojen lipidi, endojen lipid sentezinde kullanır, de-novo sentezini tercih ederler. Anahtar enzimlerin aktivitesinin ekspresyonları tedavi hedefleri olabilir. Yağ asidi sentezinin ilk aşaması malonil-CoA oluşumudur. Asetil-CoA birikimi ve CO₂, asetilCoA karboksilaz ile katalizlenir, yağ asid sentezinin en önemli regülasyon bölgesidir. Sitozolik yağ asid sentezinde asetil-açıl taşıyıcı protein (ACP) ve malonil-ACP birikir, asetoasetil-ACP oluşur. Elongasyonun her aşamasında tekrarlayan asetil-ACP kondansasyonu olur, β -keto grup tam satüre karbon zincirine indirgenir (ketoreduktaz, dehidrataz, enolreduktaz). NADPH yağ asidi sentezinde elektron verici olarak rol alır (PPP yolunda). Artmış yağ asidi sentezi yağ birikimine ve RCC'nin makroskopik lipojenik sarımsı görünüşünü sağlar.

Oksijen varsa glikolizis ile glukoz metabolize edilir. Onkojenik aerobik glikolizis RCC'de pseudohipoksiye yanıt oluşur (normal oksijende hipoksi yanıtın aktivas-

yonu). HIF-1 (HRE bölgesi), glukoztransporter 1 (Glut1) genlerini kontrol eder, hücre zarından glukozun taşıyıcısıdır. Glikolitik yolağın diğer bazı anahtar enzimlerinin transkripsiyonunda HIF ile uyarılır.

Laktat dehidrojenazın enzimatik aktivitesi piruvatı laktata çevirir. Laktat hücre dışına taşıyıcı ile nakledilir (monokarboksilat transporter 4 - MCT4). LDH ve MCT4, HIF ile düzenlenir. Laktat üretimi bazı onkogenleri uyarır ve yarattığı asidik ortamla kanser hücrelerini immün sistemden korur. Laktat, HIF-1 α birikimi ile uyarılır ve bu RCC'de glikolizi düzenler. FH geninin inaktivasyonu, TCA döngüsünün anahtar enzimiyle fumaratın malata çevrilmesini katalizler. HIF birikimi ile artmış LDH aktivitesi ve glikolizis düzenlenir, oksidatif fosforilasyon inhibe olur.

Piruvat dehidrojenazkinaz 1 (PDK-1), piruvat dehidrojenaz enzimini fosforilize ederek aktivitesini inhibe eder. Piruvatde hidrogenaz piruvatın asetil-CoA'ya dönüşümünü katalizler, oksidatif fosforilasyon için ürün oluşur. RCC'de oksidatif fosforilasyon, PDK-1 HIF için hedef olduğundan inhibe olur. RCC'de glikolizis uyarılmıştır ve *Akt*'in yönettiği sinyal yolağı ile oksidatif fosforilasyon azalır. PI3K/Akt sinyal yolağı RCC'de aktiftir. *Akt* geninin aşırı aktivasyonu onkojenik aerobik glikolizisi ayarlar. Glukoz taşıyıcılarının membran translokasyonu ve ekspresyonunu uyarır, heksokinaz ekspresyonu ve aktivitesini artırır, fosfofruktokinaz 1 (PFK-1) aktive olur. PFK-1 normalde yüksek regüle, glikolizisin ilk geri dönüşümsüz reaksiyonunun katalize edilmesini düzenler. *Akt* aşırı aktivitesi mammalian target of rapamycin (mTOR) aktivitesini uyarır, artmış HIF-1'in glikolitik etkileriyle ilişkilidir⁽⁷⁴⁾.

RCC enerjisi mitokondriyal oksidatif fosforilasyona nazaran primer aerobik glikolizle sağlar. ATP üretimi için anaerobik glikolizis (her molglukoz) oksidatif fosforilasyona nazaran 18 kere daha az etkindir. RCC bol ATP kaynağını aerobik glikolizis ile hızlı ve kısıtlanmadan sağlar.

RCC'de pentoz fosfat yolağı (PPP) ve NADPH artar. Apoptosis, oksidatif stres ve radyasyona karşı direnci sağlar. PPP yolu hızlı proliferasyon için büyük önem taşır. Nükleotid sentezi için ihtiyaç olan riboz, PPP ile sağlanır. Bu sistemde aktivasyon atıran iki anahtar enzim; G6PD, Transketolaz enzimidir. RCC'de transketolaz-like 1 (TLKL1) protein geni aşırı eksprese olur. Transketolaz aktivitesi dengeyi anaerobik glikoliz ise kaydırır ve hipoksik koşullarda büyümeyi uyarır, bunlar antianjiogjenik tedaviye dirençli hücrelerdir.

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) kanser hücrelerine karşı apoptozu aktive ederek etkili olabilir. NADPH glu-

tasyon reduktazın kofaktörüdür, bu glutasyon disülfidi glutatyona indirger. Glutasyon hiperoksidi suya indirger ve hücrelerde düşük bir oksidatif stres seviyesi oluşur. PPP'de NADPH/NADP üretim oranı hızlı çoğalan tümör hücrelerinde yüksektir. PPP'de NADPH üretimi, G6PDH aktivite artışının hücrelerde oksidatif strese karşı atmış korunması ile ilişkilidir.

RCC'de hücrel lipid birikir. Kolesterol ve yağ asitlerinin aşırı sentezi kanser hücrelerinde aşırı aktif PPP'nin yaptığı yüksek NADPH'ın üretimi çökmeyi sağlar. Lipogenezde, yağ asidisentaz (FAS), yağ asitlerinin de-novo biyosentezinde anahtar enzimdir. FAS onkogeninin aşırı ekspresyonu tümör saldırganlığı ve kısa kansere özgü sağ kalımla ilişkili bulunmuştur. FAS inhibitörü C75, G2/M fazında hücre döngüsünün durması ve apoptozun uyarılması ile tedavi alternatifi olabilir. Bu yolaktaki diğer enzimlerden asetil-CoA karboksilaz (ACC), asetil-CoA'nın malonil-CoA'ya karboksilasyonunu katalizler. Metformin, 5'-AMP-aktive protein kinaz (AMPK)'ı uyarır. AMPK, ACC1'i fosforilize ederek baskılar, yağ asidi sentezini önler. RCC hücreleri artmış kolesterol içerir (35 kat normal böbrekten fazla). RCC hücreleri artmış asetil-CoA kolesterol asetil transferaz (ACAT) ile koruma altındadır. Bu enzim kolesterol esterlerinin oluşumunu katalizler. ACAT'ın özgün inhibisyonu gliomaların tedavilerinde denenmektedir. Aktinin ACAT ekspresyonunda negatif regülasyon etkisi vardır. Serum adiponektin yetersizliği ile RCC'nin saldırganlığı ilişkili bulunmuştur (74).

Epigenetik

Epigenetik DNA dizisindeki değişikliklerden kaynaklanmayan, ama aynı zamanda kalıtsal olan değişiklikler için kullanılan genel bir terim ve bunları, etki düzenekleriyle ve fizyopatolojik süreçlerle ilişkilerini inceleyen bilim dalıdır. Epigenetik olaylar arasında DNA metillenmesi ve histon değişiklikleri en çok bilinen ve incelenenleridir. Epigenetik değişikliklerin en sık inceleneni DNA metillenmesidir. Omurgalılarda DNA metillenmesi neredeyse yalnızca sitozin-guanin (CpG) ikili nükleotidlerinde görülmekte olup gen ifadesinin baskılanmasına yol açmaktadır. Genomdaki CpG'lerin çoğunluğu metillenmiş durumdadır. Memelilerde DNA metillenmesi hücrenin değişik birçok işlevi ve patolojisiyle ilişkili olarak kabul edilmektedir. Metillenmenin yer aldığı fizyolojik olaylar arasında karsinogenez de gelmektedir. Metillenmiş sitozinler düzenleyici proteinlerin işlevini olumlu ya da olumsuz yönde etkileyebilir (77).

Böbrek kanserleri oluşumunda etkili olan genlerle yapılan epigenetik çalışmalarda DNA metillenmesi taramaları sonucunda farklı işlevlere sahip genlerin

hastalıkla ilişkili olduğu ayrıca birçok genin de DNA metillenmesi değişikliklerinden etkilenmeye aday genler olduğu gösterilmiştir. Bunlar arasında Apoptotik proteaz etkinleştirici faktör APAF1, prostoglandin endoperoksidaz sentaz 2 (PTGS2), MDR1, östrojen reseptörü 1 (ER1) geni, Wnt engelleyici faktör (Wnt inhibitory factor, WIF), Junction plakoglobulin (JUP), metalopeptidaz inhibitörü TIMP1 böbrek kanserlerinde %70'in üzerinde oranda metillenmiş olarak bildirilmiştir.

Erken renal kanser tanısı koymaya yönelik olarak metillenme değişikliklerinin tarandığı bir çalışmada APC, RAR β 2, RASSF1A promotör metillenmelerinin renal kanserlerin saptanmasında %90'ın üzerinde duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir. Klinik özellikler ve prognozla ilişki açısından yapılan aşırı metillenme taramalarında APAF1 ve DAPK1, GREM1 RCC'nin daha ağır formlarıyla ilişkilendirilmiş, APF1, DAPK1, JUP, PTEN, UCHL1, BNC1, COL14A1 ve SFRP1 metillenmeleri daha düşük sağ kalım oranıyla ilişkili bulunmuştur (78).

DNA metillenmesinin gen ifadesinin baskılanmasına yol açtığı bilindiğinden, DNA metillenmesinden sorumlu DNA metil transferaz inhibitörleri (DNMTi) kanser hücre kültürlerinde ve bazı klinik çalışmalarda kemoterapötiklerle birlikte kullanılarak, etkileri değerlendirilmektedir. RCC hücre soyları üzerinde vinblastin veya paklitaksel ile denenen 5-aza-2-deoksisisitidin adlı DNMTi molekülünün her iki kombinasyonda da sinerjistik etkiye yol açtığı bildirilmiştir.

RCC tanısında histon değişiklikleriyle ilişki henüz kapsamlı bir çalışma ve net olarak ortaya konabilmiş bir sonuç olmamasına rağmen, prognoz açısından yapılan değerlendirmelerde, parafinli örneklerden elde edilen immünohistokimya sonuçlarına dayanılarak, belli histon değişikliklerinin anlamlı olabileceği bildirilmiştir.

RCC'de birçok miRNA değişikliği bildirilmiş olup bunlar arasında miR-16, -18a, -20a, -21, -34a ve b, -92a, 155, 185, -210, -224, let-7i'nin artmış, buna karşın miR-125b, -141, -133b, 200b, -506, -508-3p, -509-5p, -510, -514 düzeyleri azalmış olarak saptanmıştır. miRNA'ların RCC'lerin sınıflandırılmasında kullanılabileceğine ilişkin veriler proksimal ve distal nefron kaynaklı tümörlerin bu şekilde ayırt edilebileceğini bildirmektedir. Ayrıca, bazı miRNA'ların tümörün fiziksel ve hastalığın klinik özellikleriyle ilişkili olduğu bildirilmiş, bu şekilde miRNA profillerinin prognoz açısından değerli olabileceği öne sürülmüştür. miR-155 ve miR-21 ifadesiyle tümör büyüklüğü, miR-210 ile lenf nodu tutulumu ve Fuhrman evrelemesi, clear cell RCC'lerde miR-32 artışı, miR-210, -21, -let-7i ve -18a ile düşük sağ kalım, miR-106b ile metastaz arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (78).

Tablo 1: Kalımsal böbrek kanserlerinin özellikleri.

KALITIMSAL BÖBREK KASERLERİ	VHL	HPRC	HLRCC	Birt-Hogg-Dubé Sendromu-BHD	TSC
Kalıtım	OD	OD	OD	OD	OD
Gen ve kodladığı ürün	VHL geni	Tip 1 MET, Tip 2 FH? Reseptör tirozin kinaz	FH;Fumarat hidrataz	FLCN geni, Follikulin	TSC1 Hamartin TSC2 Tuberin
Lokasyon	3p14.2,21,25	7q31-34	1q42-44	17p11.2	TSC1 (9q34) TSC2 (16p13.3)
Türü	Tümör baskılayıcı gen	Protoonkogen GF reseptörü	Tümör baskılayıcı gen	Tümör baskılayıcı gen	TSC genleri erken dönemde renal prekürsör hücrelerin farklılaşmasını ve proliferasyonunu düzenler
Tümör	Bilateral, Multifokal	Bilateral, Multifokal	Soliter, Agresif	Multipl, Bilateral	Multipl, bilateral benign, kistler
Ek patolojiler	KC, pankreas, testis kist ve tümörleri, feokromositoma, iç kulağın endolenfatik kese tümörü, epididim ve geniş ligaman kist adenomları, retinal hemanjioblastomlar MSS hemanjiomları	Proksimal tübül orjinli	Cilt ve uterin leiomyomları,	Boyun, saç folliküllerinde ufak papüller lezyonlar ve hamartomlar, pulmoner kist, spontan pnömotoraks	Genodermatozis multipl hamartomatoz lezyonlar (cilt, retina, beyin, AC, böbrekler).
Etki	VHL geni ve HIF VEGF TGF- β AMPK- mTOR	MET-HGF/SF VEGF TGF- β mTOR	MET-HGF/SF VEGF TGF- β mTOR	AMPK- mTOR	5'AMP-aktive protein kinaz (AMPK)- mTOR besin ve enerji duyarlı yolak
Tümör tipi	Berrak hücreli	Papiller	Papiller Tip2	Kromofob, Onkositoma	Anjiomyolipom
İlaç	Sunitinib, Sorafenib, Bevacizumab, Temsirolimus, Everolimus, Axitinib	Tip1 Foretinib Tip2 Anti-VEGF	Anti-VEGF	Rapamisin	Sirolimus (Rapamisin analogu)

Tedavi

Sunitinib; Birden çok tirozin kinaz bölgesindeki ATP bağlayıcı site ile etkileşir, otofosforilasyonu önler, multipl tirozin kinaz inhibitörleri (MKI) objektif yanıt oranı %31 ve ortalama progresyonsuz sağ kalım 11 aydır^(79,80). PDGFR, VEGFR, kit ve FLT3'ü hedef alan multi kinaz inhibitördür.

Sorafenib; Bir diğer MKI olup sitokin tedavileri sonrası yetersizlikte ikincil sıra tedavidir⁽⁸¹⁾. PDGFR,

VEGFR, kit ve FLT3'ü hedef alan multi kinaz inhibitördür. İlk onay alan antianjiogenik ajandır.

Temsirolimus; m-TOR inhibitörüdür, histolojiden bağımsız kötü risk metastatik RCC'de uygulanır^(82,83). Serin/treonin kinaz'ı hedef alır.

Bevacizumab; Rekombinant monoklonal VEGF antikorudur. İyi ve orta risk metastatik RCC'de tercih edilir^(84,85). Interferon- α ile beraber birincil sıra tedaviler arasındadır.

Everolimus; Oral m-TOR inhibitörüdür. Sorafenib ve/veya sunitinib tedavilerinin yetersizliği sonrası verilir⁽⁸⁶⁾.

AG-013736; VEGFR-1,-2,-3, PDGFR-B ve c-kit'i hedef alan tirozin kinaz inhibitörüdür.

PTK787/ZK 222584; VEGFR, VEGFR-2 ve PDGFR inhibitörüdür.

Yüksek doz İnterlökin-2; Eskiden beri ileri evre RCC'de denenilen sitokin tedavi (immünoterapi) olup, etkisini T-lenfositleri aktive ederek yapar.

Interferon- α ; Bir diğer sitokin olup, yan etkileri sebebiyle yaşam kalitesini oldukça bozar.

Pazopanip; Ufak molekül yapısında tirozin kinaz inhibitörüdür. VEGFR1/2/3 ve PDGFR- α/β 'yi inhibe eder.

Axitinib; Ufak moleküller grubunda bir diğer VEGFR özgün tirozin kinaz inhibitörüdür. VEGFR1/2/3 ve PDGFR- α/β 'yi inhibe eder.

Capasitabin, doksorubisin ve gemsitabin; Konvansiyonel sitotoksik ajanlar olarak kullanılmışlardır.

Sirolimus; m-TOR inhibitörüdür. Özellikle Tuberoskleroz kompleksli hasta grubunda denenmektedir.

Vorinostat; Histon deasetilaz inhibitörüdür. Epigenetik çalışmaların bir ürünüdür.

Lapatinib; Ufak molekül grubunda olup dual EGFR/Erb-2 inhibitörüdür.

Bortezomib; Bir diğer çeşit tedavi grubunun üyesi olup proteozom inhibitörüdür.

Erlotinib; Epidermal büyüme faktör reseptör inhibitörüdür. Özellikle papiller RCC'de ARQ197 ile (c-MET tirozin kinazı hedefleyen non-ATP kompetitif inhibitördür) kullanımı denenmektedir.

Tivozanib, cediranib, lenvatinib, nintedanib, regorafenib, ramucirumab, aflibercept araştırılan diğer ajanlardır. Cabozantinib adlı ajan ise hem anti-VEGFR özelliği olan hem de *met* ve *ret* onkogenlerini hedef alan bir ajandır.

Tümör ilişkili damarların sağladığı Angiopoetin 1'i hedef alan AMG 386 peptikor (Bir peptid Fc füzyonu) angiopoetin 1 ve angiopoetin 2 ile TIE2 (tirozin kinaz

ile immünglobulin benzeri ve EGF-benzeri domainler) arasındaki etkileşimi baskılar.

Fosfoinositid-3 kinaz (PI3K) veya AKT (m-TOR kaynağından) ya da PI3K/m-TOR'un her ikisine de etkili inhibitörler (BEZ235,GDC-0980, MK2206) üzerinde çalışılmaktadır⁽⁸⁷⁾.

Kombinasyon şeklinde kullanımları konusunda çalışmalar devam etmektedir, ancak beraber kullanımların da artan yan etki riskleri kombine kullanımları kısıtlamaktadır.

Sonuç

Sonuç olarak RCC'de genelde metabolizma ve transport genleri aşağı regüle, sinyal iletim ve hücre iletişim genleri ise yukarı regüle olur. Tüm genleri kontrol etmese de VHL-HIF yolağının hedeflenmesi tümör regresyonu sağlar. HIF'in transkripsiyonal aktivitesine ilave kendi kendine translasyonel aktivitenin hedeflenmesi ile tüm genler kontrol edilerek daha etkili tedavi sağlanabilir. HIF akışının hedeflenmesi (VEGF reseptörü) veya m-TOR C1 baskılanması HIF1 α 'nın translasyonel kontrolünü sağlayabilir. Akış genleri henüz net olmasa da ilave olarak HIF2- α yolağının da hedeflenmesi ile daha başarılı olabilir. RCC'de VEGF gibi büyüme faktörlerine bağlanan tirozin kinaz reseptörleri (EGFR, VEGF1 gibi) hücre proliferasyonunun ve sinyal iletiminin aktivasyonunda önemli olduğundan, tedavide ana hedeflerden biri olarak bu reseptörlerin ufak molekül inhibitörleri (TKIs) ile hedef alınmasıdır. Ancak ciddi yan etkileri kısıtlılıklarıdır. Diğer alternatif tedavi ise otofajiyi hedeflemelidir (besin ve enerji kesilmesi). Bu yolla w-VHL'li (doğal) hücre etkilenmezken, yan etki azaltılarak etkinlik artışı sağlanabilecektir. Bu yolla hücre metabolizmasının (demir, enerji, besin, oksijen) hedeflenmesi yeni ufuklar açabilir.

Moleküler çalışmalar tanıda, benign/malign ayrımında, prognostik belirteç olarak, tedavi seçeneğinde, moleküler hedefli ilaçların gelişimi için önemlidir. Moleküler belirteçler ileride lokal spesifik tedaviler için de önemli olacaktır. Bu konudaki gen dizim çalışmaları, geniş gen serilerinin beraber ekspresyonuna odaklanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Russo P. Renal cell carcinoma: presentation, staging and surgical treatment. *Semin Oncol* 2000; 27: 160-76.
2. Kaelin WG. Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 673-82
3. Semenza GL. HIF-1 and mechanisms of hypoxia sensing. *Curr Opin Cell Biol* 2001; 13: 167-71.
4. Kaelin WG. von Hippel-Lindau disease. *Annu Rev Pathol: Mech Dis* 2007; 2: 145-173.
5. Jaakkola P, Mole DR, Tian YM, et al. Targeting of HIF- α targeted to the von Hippel Lindau ubiquitylation complex by O₂ regulated prolyl hydroxylation. *Science* 2001; 292: 468-72.
6. De Vries C, Escobedo JS, Ueno H, et al. The fms-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor. *Science* 1992; 255: 989-91.
7. Millauer B, Witzmann-Voos S, Schnürch H, et al. High affinity VEGF binding and developmental expression suggests flk-1 as a major regulator of vasculogenesis and angiogenesis. *Cell* 1993; 72: 835-46.
8. Gabrilovich D, Ishida T, Nadaf S, Ohm J, Carbone D. Antibodies to vascular endothelial growth factor enhance the efficacy of cancer immunotherapy by improving endogenous dendritic cell function. *Clin. Cancer Res* 1999; 5: 2963-2970.
9. Gabrilovich D, Ishida T, Ovama T, et al. Vascular endothelial growth factor inhibits the development of dendritic cells and dramatically affects the differentiation of multiple hematopoietic lineages in vivo. *Blood* 1998; 92: 4150-4166.
10. Finke J, Rini B, Ireland J, et al. Sunitinib reverses type-1 immune suppression and decreases T-regulatory cells in renal carcinoma patients. *Cancer Res* 2008; 14: 6674-6682.
11. Cho D, Signoretti S, Regan M, Mier JW, Atkins MB. The role of mammalian target of rapamycin inhibitors in the treatment of advanced renal cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: S758-S763.
12. Le Tourneau C, Faivre S, Raymond E. mTORC1 inhibitors: is temsirolimus in renal cancer telling us how they really work? *Br J Cancer* 2008; 99: 1197-203.
13. Faivre S, Kraeme G, Ramond E. Current development of mTOR inhibitors as anticancer agents. *Nat. Rev. Drug Discov* 2006; 5: 671-88.
14. Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by anti-angiogenesis involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2002; 8: 128-35.
15. Brenner W, Farber G, Herget T, et al. Loss of tumor suppressor protein PTEN during renal angiogenesis. *Int J Cancer* 2002; 99:53-7.
16. Hamada K, Sasaki T, Koni PA, et al. The PTEN/PI3K pathway governs normal vascular development and tumor angiogenesis. *Genes Dev* 2005; 19: 2054-65.
17. Arsham AM, Plas DR, Thompson CB, Simon MC. Phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling is neither required for hypoxic stabilization of HIF1 α nor sufficient for HIF-1 dependent target gene transcription. *J Biol Chem* 2002; 277:15162-70.
18. Baldwin AS. Control of oncogenesis and cancer therapy resistance by the transcription factor NF- κ B. *J Clin Invest* 2001; 107: 241-6.
19. An J, Rettig MB. Mechanism of von HippelLindau. Protein-Mediated Suppression of Nuclear Factor kappa B Activity. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 7546-56.
20. Block K, Gorin Y, Hoover P, et al. NAD(P)H oxidases regulate HIF-2 α protein expression. *J Biol Chem* 2007; 282: 8019-26.
21. Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2000; 103: 211-25.
22. Robinson DR, Wu YM, Lin SF. The protein tyrosine kinase family of the human genome. *Oncogene* 2000; 19: 5548-57.
23. Hafizi S, Dahlback B. Signalling and functional diversity within the Axl subfamily of receptor tyrosine kinases. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006; 17: 295-304.
24. Linger RM, Keating AK, Earp HS, Graham DK. TAM receptor tyrosine kinases: biologic functions, signaling, and potential therapeutic targeting in human cancer. *Adv Cancer Res* 2008; 100: 35-83.
25. Hafizi S, Dahlback B. Gas6 and protein S. Vitamin K-dependent ligands for the Axl receptor tyrosine kinase subfamily. *Febs J* 2006; 273: 5231-44.
26. Bellido-Martin L, de Frutos PG. Vitamin K dependent actions of Gas6. *Vitam Horm* 2008; 78: 185-209.
27. Manfioletti G, Brancolini C, Avanzi G, Schneider C. The protein encoded by a growth arrestspecific gene

- (gas6) is a new member of the vitamin K-dependent proteins related to protein S, a negative coregulator in the blood coagulation cascade. *Mol Cell Biol* 1993; 13: 4976-85.
28. Holland SJ, Powell MJ, Franci C, et al. Multiple roles for the receptor tyrosine kinase axl in tumor formation. *Cancer Res* 2005; 65: 9294-303.
 29. Bellosta P, Costa M, Lin DA, Basilico C. The receptor tyrosine kinase ARK mediates cell aggregation by homophilic binding. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 614-25.
 30. Gallicchio M, Mitola S, Valdembrì D, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor receptor 2 mediated endothelial cell activation by Axl tyrosine kinase receptor. *Blood* 2005; 105: 197-06.
 31. Gustafsson A, Boström AK, Ljungberg B, Axelson H, Dahlbäck B. Gas6 and the receptor tyrosine kinase Axl in clear cell renal cell carcinoma. *PLoS One* 2009 Oct 30; 4:e7575.
 32. Chang L, Karin M. Mammalian MAP kinase signaling cascades. *Nature* 2001; 410: 37-40.
 33. Johnson GL, Lapadat R. Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK and p38 protein kinases. *Science* 2002; 298:1911-2.
 34. Oka H, Chatani Y, Hoshino R, et al. Constitutive activation of mitogen activated protein (MAP) kinases in human renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1995; 55: 4182-7.
 35. Dong G, Chen Z, Li ZY, Yeh NT, Bancroft CC, Van Waes C. Hepatocyte growth factor/scatter factor-induced activation of MEK and PI3K signal pathways contributes to expression of proangiogenic cytokines interleukin-8 and vascular endothelial growth factor in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2001; 61: 5911-8.
 36. Eliceiri BP, Klemke R, Stromblad S, Cheresh DA. Integrin $\alpha_5\beta_3$ requirement for sustained mitogen-activated protein kinase activity during angiogenesis. *J Cell Biol* 1998; 140: 1255-63.
 37. Milner CM, Campbell RD. Structure and expression of the three MHC-linked HSP70 genes. *Immunogenetics* 1990; 32: 242-51.
 38. Gruen JR, Weissman SM. Evolving views of the major histocompatibility complex. *Blood* 1997; 90: 4252.
 39. Gaudin C, Kremer F, Angevin E, Scott V, Triebel F. A hsp70-2 mutation recognized by CTL on a human renal cell carcinoma *J Immunol* 1999; 162: 1730-8.
 40. Toschi A, Lee E, Gadir N, Ohh M, Foster DA. Differential dependence of HIF1 alpha and HIF2alpha on mTORC1 and mTORC2. *J Biol Chem* 2008; 283: 34495-34499.
 41. Huang D, Ding Y, Zhou M, et al. Interleukin-8 mediates resistance to antiangiogenic agent sunitinib in renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2010; 70(3):1063-1071
 42. Mizukami Y, Jo WS, Duerr EM, et al. Induction of interleukin-8 preserves the angiogenic response in HIF-1alpha-deficient colon cancer cells. *Nat Med* 2005; 11(9):992-997
 43. Hanrahan EO, Lin HY, Kim ES, et al. Distinct patterns of cytokine and angiogenic factor modulation and markers of benefit for vandetanib and/or chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(2):193-201.
 44. Pena C, Lathia C, Shan M, Escudier B, Bukowski RM. Biomarkers predicting outcome in patients with advanced renal cell carcinoma: results from sorafenib phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *Clin Cancer Res* 2010; 16(19):4853-4863.
 45. Choueiri TK, Vaziri SA, Jaeger E, et al. Von Hippel-Lindau gene status and response to vascular endothelial growth factor targeted therapy for metastatic clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2008; 180(3):860-865, discussion 865-866
 46. Gossage L, Eisen T. Alterations in VHL as potential biomarkers in renal-cell carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7(5):277-288.
 47. Cowey CL, Rathmell WK. VHL gene mutations in renal cell carcinoma: role as a biomarker of disease outcome and drug efficacy. *Curr Oncol Rep* 2009; 11(2):94-101.
 48. Rafty LA, Khachigian LM. Von Hippel-Lindau tumor suppressor protein represses platelet-derived growth factor B-chain gene expression via the Sp1 binding element in the proximal PDGF-B promoter. *J Cell Biochem* 2002; 85(3):490-495.
 49. Kourembanas S, Hannan RL, Faller DV. Oxygen tension regulates the expression of the platelet-derived growth factor-B chain gene in human endothelial cells. *J Clin Invest* 1990; 86: 670-674.
 50. Yoshida D, Kim K, Noha M, Teramoto A. Hypoxia inducible factor 1-alpha regulates of platelet derived growth factor-B in human glioblastoma cells. *J Neurooncol* 2006; 76(1):13-21.

51. Polite BN, Desai AA, Manchen B, Stadler WM. Combination therapy of imatinib mesylate and interferon-alpha demonstrates minimal activity and significant toxicity in metastatic renal cell carcinoma: results of a single-institution phase II trial. *Clin Genitourin Cancer* 2006; 4(4):275–280.
52. Vuky J, Isacson C, Fotoohi M, et al. Phase II trial of imatinib (Gleevec) in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Invest New Drugs* 2006; 24(1):85–88
53. Hainsworth JD, Spigel DR, Sosman JA, et al. Treatment of advanced renal cell carcinoma with the combination bevacizumab/erlotinib/imatinib: a phase I/II trial. *Clin Genitourin Cancer* 2007; 5(7):427–432.
54. Huang H, Bhat A, Woodnutt G, Lappe R. Targeting the ANGPT-TIE2 pathway in malignancy. *Nat Rev Cancer* 2010; 10(8):575–585.
55. Yamakawa M, Liu LX, Belanger AJ, et al. Expression of angiopoietins in renal epithelial and clear cell carcinoma cells: regulation by hypoxia and participation in angiogenesis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 287(4):F649–657.
56. Currie MJ, Gunningham SP, Turner K, et al. Expression of the angiopoietins and their receptor Tie2 in human renal clear cell carcinomas; regulation by the von Hippel-Lindau gene and hypoxia. *J Pathol* 2002; 198(4):502–510.
57. Koochekpour S, Jeffers M, Wang P, et al. The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene inhibits hepatocyte growth factor/scatter factor-induced invasion and branching morphogenesis in renal carcinoma cells. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 5902–5912.
58. Lopez-Beltran A, Carrasco JC, Cheng L, Scarpelli M, Kirkali Z, Montironi R. 2009 update on the classification of renal epithelial tumors in adults. *Int J Urol* 2009;16(5):432–443.
59. Lager D, Slagel D, Palechek P. The expression of epidermal growth factor receptor and transforming growth factor alpha in renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 1994; 7: 544–548.
60. Merseburger AS, Hennenlotter J, Simon P, et al. Membranous expression and prognostic implications of epidermal growth factor receptor protein in human renal cell cancer. *Anticancer Res* 2005; 25(3B):1901–1907.
61. Smith K, Gunaratnam L, Morley M, Franovic A, Mekhail K, Lee S. Silencing of epidermal growth factor receptor suppresses hypoxia-inducible factor-2-driven VHL-/- renal cancer. *Cancer Res* 2005; 65(12):5221–5230.
62. Ravaud A, Hawkins R, Gardner JP, et al. Lapatinib versus hormone therapy in patients with advanced renal cell carcinoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 2008; 26(14):2285–2291.
63. Motzer RJ, Amato R, Todd M, et al. Phase II trial of anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 in patients with advanced renal cell carcinoma. *Invest New Drugs* 2003; 21(1):99–101.
64. Rowinsky EK, Schwartz GH, Gollob JA, et al. Safety, pharmacokinetics, and activity of ABX-EGF, a fully human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(15):3003–3015.
65. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007; 316(5827):1039–1043.
66. Bean J, Brennan C, Shih JY, et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(52):20932–20937.
67. Stommel JM, Kimmelman AC, Ying H, et al. Coactivation of receptor tyrosine kinases affects the response of tumor cells to targeted therapies. *Science* 2007; 318(5848):287–290.
68. Zatyka M, da Silva NF, Clifford SC, et al. Identification of cyclin D1 and other novel targets for the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene by expression array analysis and investigation of cyclin D1 genotype as a modifier in von Hippel-Lindau disease. *Cancer Res* 2002; 62(13):3803–3811.
69. Bindra RS, Vasselli JR, Stearman R, Linehan WM, Klausner RD. VHL-mediated hypoxia regulation of cyclin D1 in renal carcinoma cells. *Cancer Res* 2002; 62(11):3014–3019.
70. Cairns P, Tokino K, Eby Y, Sidransky D. Localization of tumor suppressor loci on chromosome 9 in primary human renal cell carcinomas. *Cancer Res* 1995; 55(2):224–227.
71. Costes V, Liautaud J, Picot MC, et al. Expression of the interleukin 6 receptor in primary renal cell carcinoma. *J Clin Pathol* 1997; 50(10):835–840.
72. Horiguchi A, Oya M, Marumo K, Murai M. STAT3, but not ERKs, mediates the IL-6-induced proliferation

- tion of renal cancer cells, ACHN and 769P. *Kidney Int* 2002; 61(3):926–938.
73. Rossi JF, Negrier S, James ND, et al. A phase III study of siltuximab (CNTO 328), an anti-interleukin-6 monoclonal antibody, in metastatic renal cell cancer. *Br J Cancer* 2010; 103(8):1154–1162.
 74. Pinthus JH, Whelan KF, Gallino D, Lu J, Rothschild N. Metabolic features of clear-cell renal cell carcinoma: mechanisms and clinical implications. *Can Urol Assoc J* 2011; 5(4):274–82.
 75. Ullah MS, Davies AJ, Halestrap AP. The plasma membrane lactate transporter MCT4, but not MCT1, is up-regulated by hypoxia through a HIF-1alpha-dependent mechanism. *J Biol Chem* 2006; 281(14):9030–9037.
 76. Le A, Cooper CR, Gouw AM, et al. Inhibition of lactate dehydrogenase A induces oxidative stress and inhibits tumor progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(5):2037–2042.
 77. Erzik C, Akkiprik M, Narter F, Özer A. Kanserin Moleküler Temeli. In: Türkeri L, Özer A, Narter F. *Moleküler Üroloji. 1. Baskı, Üroonkoloji Derneği*, 2012: 315-340.
 78. Vieira-Coimbra M, Henrique R, Jeronimo C. New insights on chromatin modifiers and histone post-translational modifications in renal cell tumours. *Eur J Clin Inves* 2015; 45 (1): 16-24.
 79. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon-alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115-24.
 80. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon-alfa (IFN- α) as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): updated results and analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 2007; 25 [meeting abstracts suppl]: 5024.
 81. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125-34.
 82. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271-81.
 83. Figlin RA, de Souza P, McDermott D, et al. Analysis of PTEN and HIF-1alpha and correlation with efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus versus interferonalpha. *Cancer* 2009; 115: 3651-60.
 84. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 427-34.
 85. Melichar B, Koralewski P, Ravaud A, et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon alpha2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008; 19: 1470-6.
 86. Seront E, Machiels JP. Targeted therapies in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Recent Pat Anticancer Drug Discov* 2009; 4: 146-56.
 87. Dutcher JP. Recent developments in the treatment of renal cell carcinoma. *Ther Adv Urol* 2013; 5(6): 338-353.



BÖBREK KANSERLERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ: İNSİDANS NEDEN GİDEREK ARTIYOR?

Dr. Hakan Özveri⁽¹⁾, Dr. Murat Tuğrul Eren⁽²⁾

(1) Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

(2) Acıbadem Sağlık Grubu

Giriş

Renal Hücreli Karsinom (RHK), böbrek kanserlerinin en sık görülen histolojik tipi olup ayrıca da en agresif seyreden kanserdir. Tüm böbrek kanserlerinin yaklaşık %70-80'i RHK'dur⁽¹⁾. RHK'ların %30'unun tanı anında metastatik olduğu ve tanı anında organa sınırlı olanların yaklaşık %30'unun da lokal tedavi sonrası metastatik hale geldiği bilinmektedir⁽²⁾. Bu oranlar RHK'un ne kadar önemli bir hastalık olduğunu ortaya koymaktadır.

RHK, erişkin malinitelerinin %2'ini oluşturmaktadır⁽³⁾. Dünya genelinde yaklaşık yıllık 270.000 yeni RHK tanısı ve 116.000 mortalite rapor edilmektedir⁽⁴⁾. Tek başına Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), 2010 yılında 58.000 yeni tanı ve yaklaşık aynı yıl içerisinde hastalığa bağlı 13.000 ölüm rapor edilmiştir⁽³⁻⁵⁾. Avrupa Birliği ülkelerinde ise 65.000 yeni vaka ve 25.000 den fazla ölüm rapor edildiği görülmektedir⁽⁶⁾. Bu rakamlar RHK tanısı alan hastaların en az %20-40'mın hastalık nedeni ile kaybedildiğine işaret etmektedir.

RHK, son yıllarda moleküler tıp alanında görülen ilerlemelerle birlikte hedefe yönelik kanser tedavilerinde prototip bir solid organ malinitesi haline gelmiştir. Bu gelişmeler sayesinde metastatik RHK larda sağkalım artışı görülmektedir. Ancak diğer taraftan RHK'larda kanseri oluşturan moleküler süreçleri anlamaktan hala uzak olduğumuz bir gerçektir. Bu nedenle hastalığın etyopatogenezi ile ilgili yapılan araştırmalar moleküler süreçlerin anlaşılmasına da önemli katkılar sağlayacaktır.

İrk, Coğrafi Bölge, Cinsiyet

Epidemiyolojik açıdan bakıldığında RHK'da, cinsiyet, ırk ve coğrafi bölge bakımından farklılıklar olduğu görülmektedir. RHK erkek cinsiyette kadına göre yak-

laşık 2 kat daha sık görülmektedir. Avrupa'da en sık insidans Doğu Avrupa ülkelerindedir; diğer yandan Portekiz, İspanya gibi ülkelerde ise en düşüktür. Bu dağılımın nedenleri net olarak bilinmemektedir. Avrupa'da RHK'un insidansı erkekte 14.5/100000 ve kadında 6.9/100000 olarak bildirilmiştir⁽⁶⁾.

Mortalite oranlarına bakıldığında RHK'da son birkaç dekatta bir düşüş trendi görülmektedir. Yapılan son bir analizde 1990-1994 yıllarında 4.8/100000 olan mortalite oranı 2000-2004 yıllarında 4.1/100000 olarak rapor edilmiştir⁽⁶⁾. Bu düşüş, küçük RHK'ların daha erken ve genellikle insidental olarak tanı almasına bağlanmaktadır. Mortalitedeki bu azalma, RHK tedavisi sonrası sağ kalım oranlarına da artış olarak yansımaktadır⁽⁷⁻⁹⁾.

Demografik Faktörler

RHK insidansı yaşla birlikte artış göstermektedir. En yüksek insidans oranları 6.ve 7.dekatlarda görülmektedir. RHK'ların yaklaşık %80'i 40-69 yaş aralığındadır⁽¹⁰⁾. Pek çok ülkede ortalama yaşam beklentisinde gözlenen artış nedeniyle RHK'nın tanı koyma yaşı 7 ve 8.dekatlara doğru kaymaktadır. RHK Asya'da, Avrupa ve Kuzey Amerika'ya göre daha az sıklıkta görülen bir kanserdir. ABD'de yaşayan Asya toplumunda da riskin daha düşük olduğu rapor edilmiştir⁽²⁾. Afrika kıtasına bakıldığında insidansın düşük olduğu, diğer yandan ABD'de yaşayan Afrika kökenli Amerikalılarda ise beyaz Amerikalılara göre insidansın yüksek olduğu bildirilmiştir^(2,10,11).

Sigara ve Diğer Toksik Maddeler

Sigara kullanımının RHK gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir⁽¹²⁾. Devamlı içiciler ile hiç

sigara içmemişler kıyaslandığında erkekte %54 (RR 1.54, %95 CI 1.42-1.68), kadında %22 (RR 1.22 %95 CI, 1.09-1.36) bir risk artışı olduğu rapor edilmiştir (12). Aynı çalışmada sigarayı bırakalı 10 seneden fazla olanlar ile 1-10 sene arasında süre geçenler karşılaştırıldığında, daha uzun süreli bırakmış olanlarda riskin daha fazla azaldığı bildirilmektedir. Pasif içiciliğin RHK'da etkisi ise, eldeki sınırlı data nedeni ile net değildir.

90'lı yıllarda mesleki maruziyet bakımından çeşitli toksik maddelerin RHK'la olan ilişkisi araştırılmıştır. Kadmiyum, çelik, gaz/petrol endüstrilerinde artmış riskler rapor edilmiştir (13-14). Pestisit maruziyeti, bir vaka-kontrol çalışmasında RHK gelişimi bakımından artırıcı bir faktör olarak bildirilmiştir. Asya'da tarım sektöründe çalışan işçilerde daha yüksek bir risk olduğu rapor edilmiştir (15).

Obezite

RHK endometriyum ve özofagus kanserlerinden sonra vücut-kitle indeksi (VKİ) ile ilişkisi gösterilen 3.kanserdir. Aşırı kilo-RHK ilişkisini araştıran kuvvetli bir meta-analizde bu ilişki net olarak ortaya konulmuştur (16). Yapılan çalışmalarda ABD'de tespit edilen RHK'ların %40'ının ve Avrupa'da tanı konulan RHK'ların %30'unun aşırı kilo ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (17).

Literatürde aşırı kilo artışı ile beraber RHK riskinde artış olduğunu gösteren çeşitli vaka kontrol ve kohort çalışmaları bulunmaktadır. Prospektif çalışmaları inceleyen bir meta-analizde, VKİ her 5 kg/m² lik artışta, erkekte 1.24 kadında ise 1.34 kat bir risk artışı ortaya konulmuştur (18). Bu risk artışı korkutucu bir faktör olarak karşımıza çıkarken, kansere özgü sağ kalım bakımından ele alındığında, organa sınırlı kanserlerde, aşırı kilolu olma yapılan çalışmalardan sağ kalımı iyileştirici bir faktör olarak saptanmıştır (19). Bu durum literatürde "Obesity Paradox-Obesite Paradoksu" olarak tanımlanmıştır ve üzerinde halen çalışmaların devam ettiği bir konu olarak tartışılmaya devam etmektedir. Sağ kalım üzerindeki bu iyileştirici etki ileri evre RHK'larda gösterilememiştir. Bir diğer çalışmada da RHK nedeni ile radikal nefrektomi geçiren ve VKİ>30 kg/m² olanlarda kansere özgü sağ kalımda artma saptanmıştır (20). 2014 yılında yapılan yeni bir çalışmada da benzer bulgular saptanmış ve 220 berrak hücreli RHK(bhRHK) tanısıyla tedavi ve takip edilen 220 hastanın klinopatolojik incelemelerinde, VKİ yüksekliği olan hastalarda, bhRHK genel sağ kalımının daha iyi olduğu rapor edilmiştir (21).

Obezite ile RHK ilişkisini açıklamak için değişik patofizyolojik mekanizmalar ileri sürülmüştür. Öngörülen bazı mekanizmalar kronik doku hipoksisi, değişikliğe

uğramış hormonal çevre ve artmış inflamatuvar yanıt (22).

Bu mekanizmalardan bir diğeri RHK'da artmış lipid peroksidasyonu ve buna bağlı oluşan karsinogenezdir (23). Bir diğer teori de, obezitenin enflamasyon ve insülin direnci üzerinden etkili olduğuyla ilgilidir (24).

Beslenme Tarzı ve Alışkanlıklar

Literatürde yağ ve protein tüketimiyle RHK gelişimi arasındaki ilişkiyi gösteren bir net bir çalışma olmadığı rapor edilmiştir (25). Vitamin ve diğer destek ürünlerinin de içinde, RHK insidansında artış yarattığına dair bir sonuç bildirilmemiştir (6). Sadece 2009 yılında rapor edilen bir vaka-kontrol çalışmasında, vitamin D reseptör polimorfizminin-RHK gelişiminde olası bir rolü olabileceği bildirilmiş ancak bu durumun beslenme ile olan ilişkisi de net olarak ortaya konulamamıştır (26).

Beslenme alışkanlıkları ile ilgili yapılan geniş çaplı çalışmalarda meyve ve sebze tüketiminin etkileri araştırılmış; bir çalışmada ters ilişki rapor edilirken (27), iki çalışmada bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir (28-29). Kahve tüketiminin ve günlük alınan sıvı miktarının RHK gelişimi bakımından bir risk ilişkisi ortaya konamamıştır (30). Orta derecede alkol tüketimi ise RHK gelişimi bakımından anlamlı derecede risk artışına neden olan bir alışkanlık olarak rapor edilmiştir (30). Et tüketimi-RHK ilişkisi de literatürde yapılan bir meta-analizde değerlendirilmiş ve fazla et tüketiminin; ki burada sadece kırmızı et değil, kümes hayvanları ve tüm işlenmiş etler de kastedilmektedir; artmış RHK riski ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (31). Bu çalışmada 1966-2006 yılları arasında yapılan 13 vaka kontrol çalışması verileri incelenmiş ve bütün et tüketimleri birlikte değerlendirildiğinde %27, sadece kırmızı et tüketimi incelendiğinde ise %30 oranında bir risk artışı olduğu rapor edilmiştir. Et tüketiminin kısıtlanmasının RHK gelişimini azaltıcı bir öneri olduğu ifade edilmiştir. Bu çarpıcı meta-analize rağmen Lee ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise bu kez 13 prospektif çalışma verisi değerlendirilmiş ve kırmızı et, kümes hayvanları, işlenmiş et ve deniz ürünlerinin tüketilmesinin RHK ilişkili olmadığı belirtilmiştir (32).

Hipertansiyon

Hipertansiyon RHK gelişimi ilişkisi literatürde çeşitli çalışmalarda irdelenmiş ve yüksek kan basıncı (≥ 160 mmHg) ile düşük kan basıncı (< 120 mmHg) olanlar karşılaştırıldığında kan basıncı yüksek olanlarda RHK gelişimi bakımından 2.4 kat risk artışı rapor edilmiştir (33). Bir ABD çalışmasında Colt ve ark. tarafından beyaz ırkta hipertansiyonlu hastalarda RHK gelişim riskinin 2

kat (CI:1.5-2.4), Afrika-Amerika kökenli siyahi ırkta ise 2.8 kat (CI: 2.1-2.8) artış gösterdiği rapor edilmiştir ⁽³⁴⁾. Benzer bulgular bir Çin çalışmasında da konfirme edilmiştir ⁽³⁵⁾. Hipertansiyonun RHK gelişiminde risk artırıcı etkisinin, her iki hastalıkta etkili olan anjiyogenetik faktörler ve büyüme faktörleri üzerinden yürüyen ortak süreçler olabileceği öne sürülmektedir. Hipertansiyonla ilgili diğer ilginç araştırma ise, hipertansiyon tedavisinde kullanılan ve proksimal tübül üzerinde etkili bazı anti-hipertansif ilaçların RHK gelişimi üzerine etkili olabileceğini rapor eden çalışmalar ⁽³⁶⁾. Ancak daha sonra Fryzek ve ark. tarafından yapılan kapsamlı bir çalışmada diüretik kullanımına bağlı risk artışının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ifade edilmiştir ⁽³⁷⁾. Bu nedenle halihazırda kabul edilmiş ve üzerinde görüş birliğine varılmış net bir korelasyon bulunmamaktadır. Anti-hipertansif tedavi ile riskin düşürülüp düşürülemediği konusu da araştırılmış ve Chow ve ark. riskin azaltılabileceği yönünde görüş bildirmişlerdir ⁽³⁸⁾.

Fizik Aktivite

RHK gelişiminde fiziksel aktivitenin etkisi araştırılmış ve mesleki olarak yaşamı boyunca fiziksel aktivite içerisinde olanlarda riskin azaldığı rapor edilmiştir ⁽³⁹⁾.

Meslek

Kimyasal ve aynı zamanda karsinogenezde etkili olabilecek toksik maddelere mesleki olarak maruz kalanlarda RHK gelişim risklerini araştıran çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Yakın zamanda geniş ölçekli bir Doğu Avrupa vaka-kontrol çalışmasında özellikle tarım, hayvancılık(bakım ve yetiştirme) sektörlerinde çalışan işçilerde RHK gelişmesi bakımından artmış anlamlı istatistik risk rapor edilmiştir ⁽⁴⁰⁾. Aynı çalışmada mesleki olarak çalışılan iş kolunda geçirilen sürenin uzun olmasının RHK gelişim riskini arttırdığı da belirtilmektedir. RHK riski bakımından bulgular çok kuvvetli ve net olmasa da yazıcılar, mekanikerler ve tamirat ustaları, metal işçileri, ağır vasıta şoförleri, demiryolu işçileri, uçak mekanikerleri, kuru temizleme sektöründe çalışanlar, petrol, demir ve çelik sektörlerinde çalışanların,

RHK gelişimi bakımından mesleki olarak artmış bir karsinogenez riski içinde oldukları çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir ⁽⁴¹⁻⁴⁷⁾. Diğer taraftan meslek ile RHK alt tipi arasında ilişkiyi araştıran net bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Yapılan bir başka çalışmada metal yüzeylerdeki yağ temizlemede kullanılan ve endüstriyel bir çözeltili olan trikloretilen (TKE) maruziyetinin RHK gelişme riskini anlamlı oranda arttırdığı (8 kat) rapor edilmiştir ⁽⁴⁸⁻⁴⁹⁾. Wells ve ark. 2009 yılında uzun süreli TKE maruziyeti sonrası Von Hippel Lindau (VHL) gen mutasyonu ve takibinde bilateral RHK rapor etmişler; TKE'in RHK patofizyolojisinde VHL'nin tümör süprerese edici etkisinin bozulması ile önemli bir rol oynadığını öne sürmüşlerdir ⁽⁵⁰⁾. Bütün bu çalışmalara rağmen TKE maruziyetinin RHK gelişimindeki etki mekanizması net değildir. Bu VHL gen mutasyonunda artışa neden olmadığını belirten çalışmalar da literatürde bulunmaktadır ⁽⁵¹⁾.

Kan yağları-Kan Glukoz Düzeyi

Serumda trigliserid düzeyinin yüksekliği ile RHK ilişkisi literatürde İsveç AMORIS (The Swedish Apolipoprotein Mortality Risk) çalışmasında incelenmiş ve yüksek trigliserid düzeyi RHK gelişimi için bir risk faktörü olarak rapor edilmiştir ⁽⁵²⁾. Aynı çalışmada total kolesterol ve kan glukoz düzeyleriyle RHK gelişim ilişkisi net olarak ortaya konulamamıştır.

Sonuç

RHK, gelişen görüntüleme yöntemlerinin de etkisiyle daha sık ve daha erken evrede saptanmaktadır. Makalede anlatılan ve RHK gelişiminde etkili faktörlerle mücadele edilmesi, RHK gelişim sıklığında azalma sağlayabilir. Sigara ve tüm tütün ürünleri ile mücadele, obezite ve hipertansiyonun azaltılmasına yönelik koruyucu yaklaşımlar, hiç şüphesiz ki bu agresif hastalığın azaltılmasına yardım edecektir. Mesleki maruziyet çalışmalarını ile RHK karsinogenezinde etkili olduğu düşünülen toksik maddelerin maruziyetinin azaltılması da, iş güvenliği uygulamalarının etkin ve bilinçli bir şekilde iş yerlerinde kontrolüyle sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Algaba F, Akaza H, Lopez-Beltran A et al. Current pathology keys of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;60:634-43.
2. Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma(mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev* 2008;34:193-205.
3. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. *Cancer Statistics, 2010*. *CA Cancer J Clin* 2011;60:277-300.
4. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2008;127:2893-917.
5. Nepple KG, Yang L, Grubb 3rd RL, Strobe SA. Population based analysis of the increasing incidence of kidney cancer in the United States: evaluation of age specific trends from 1975 to 2006. *J Urol* 2012;187:32-8.
6. Lungberg BC, Campbell SC, Choi HY et al. Etiology and epidemiology. In Kırkalı Z, Mulders P, editors. *Kidney Cancer*. Paris, France: International Consultation on Urological Diseases-European Association of Urology; 2011.
7. Chow WH, Linehan WM, Devesa SS. Re: Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:569-70, author reply 570-1.
8. Karakiewicz PI, Trinh Q-D, Bhojani N. et al. Renal cell carcinoma with nodal metastases in the absence of distant metastatic disease: prognostic indicators of disease-specific survival. *Eur Urol* 2011;59:863-7.
9. Mason RJ, Abdolell M, Trottier G, et al. Growth kinetics of renal masses: analysis of a prospective cohort of patients undergoing active surveillance. *Eur Urol* 2011;59:863-7.
10. Pascual D, Borque A. Epidemiology of kidney cancer. *Adv Urol* 2008;782381.
11. Athar U, Gentile TC. Treatment options for metastatic renal cell carcinoma. *Can J Urol* 2008;15:3954-66.
12. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombert M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581-92.
13. Mandel JS, McLaughlin JK, Schkehofer B, et al. International renal cell cancer study.IV.Occupation. *Int J Cancer* 1995;61:601-5.
14. Boffetta P, Dosemeci M, Gidley G, Bath H, Moradi T, Silverman D. Occupational exposure to diesel engine emissions and risk of cancer in Swedish men and women. *Cancer Causes Control* 2001;12:365-774.
15. Karami S, Boffetta P, Rothman N, et al. Renal cell carcinoma, occupational pesticide exposure and modification by glutathione S-transferase polymorphisms. *Carcinogenesis* 2008;29:1567-71.
16. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008 Feb 16; 371(9612):569-78.
17. Asma G, Soumaya K, Raya M, Amel EG, Nadia K, Amine D, et al. Role of adipokines in the tumor-immune system conflict. *Oncoimmunology*. 2014; 3: e27810.
18. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni Jr JF. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999;281:1628-31.
19. Waalkes S, Merseburger AS, Kramer MW, Herrmann TR, Wegener G, Rustemeier J, Hofmann R, Schrader M, Kuczyk MA, Schrader AJ. Obesity is associated with improved survival in patients with organ-confined clear-cell kidney cancer. *Cancer Causes Control*. 2010;21:1905-1910.
20. Rogde AJ, Gudbrandsdottir G, Hjelle KM, Sand KE, Bostad L, Beisland C. Obesity is associated with an improved cancer-specific survival, but an increased rate of postoperative complications after surgery for renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol*. 2012;46:348-357.
21. Mano R, Hakimi AA, Zabor E, Bury MA, Donati OF, Karlo CA, Bazzi WM, Furberg H, Russo P. Association between visceral and subcutaneous adiposity and clinicopathological outcomes in non-metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Can Urol Assoc J*. 2014 Sep;8(9-10):E675-80.
22. Roberts DL, Dive C, Renehan AG. Review: Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annu Rev Med*. 2010; 61:301-16.
23. Gago-Dominguez M, Castela JE, Yuan JM, et al. Lipid peroxidation: a novel and unifying concept of

- the etiology of renal cell carcinoma (United States). Cancer Causes Control* 2002;13:287-293.
24. Osório-Costa F, Rocha GZ, Dias MM, et al. Epidemiological and molecular mechanisms aspects linking obesity and cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009;53:213-226.
 25. Lee JE, Spiegelman D, Hunter DJ, et al. Fat, protein, and meat consumption and renal cell cancer risk: apooled analysis of 13 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1965-706.
 26. Karami S, Brennan P, Rosenberg PS, et al. Analysis of SNPs and haplotypes in vitamin D pathway genes and renal cancer risk. *PLoS One* 2009;4:e7013.
 27. Grieb SM, Theis RP, Burr D, Benardot D Siddiqui T, Asal NR. Food groups and renal cell carcinoma: results from a case-control study. *J Am Diet Assoc* 2009;109:656-67.
 28. Weikert S, Boeing H, Pischon T, et al. Fruits and vegetables and renal cell carcinoma: findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2006;118:3133-9.
 29. George SM, Park Y, Leitzmann MF, et al. Fruit and vegetable intake and risk of cancer: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2009;89:347-53.
 30. Protzel C, Maruschke M, Hakenberg OW. Epidemiology, aetiology, and pathogenesis of renal cell carcinoma: *Eur Urol Supp.* 2012;11(3):52-59.
 31. Faramawi MF, Johnson Ei Fry MW, Sall M, Zhou Yi. Consumption of different types of meat and the risk of renal cancer: meta analysis of case control studies. *Cancer Causes Control* 2007;18(2):125-33.
 32. Lee JE, Spiegelman D, Hunter DJ, et al. Fat, protein, and meat consumption and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1695-1706.
 33. Weikert S, Boeing H, Pischon T, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 2008;167:438-446.
 34. Colt JS, Schwartz K, Graubard BI, Davis F, Ruterbusch J, DiGaetano R, Purdue M, Rothman N, Wacholder S, Chow WH. Hypertension and risk of renal cell carcinoma among white and black Americans. *Epidemiology.* 2011;22:797-804.
 35. Wang G, Hou J, Ma L, Xie J, Yin J, Xu D, Chang W, Tan X, Su T, Zhang H, Cao G. Risk factor for clear cell renal cell carcinoma in Chinese population: a case-control study. *Cancer Epidemiol.* 2012;36:177-182.
 36. McLaughlin JK, Chow WH, Mandel JS, et al. International renal cell cancer study VIII. Role of diuretics, other anti-hypertensive medications and hypertension. *Int J Cancer* 1995;63:216-221.
 37. Fryzek JP, Poulsen AH, Johnsen SP, et al. A cohort study of antihypertensive treatments and risk of renal cell cancer. *Br J Cancer* 2005;92:1302-1306.
 38. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF Jr, et al. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* 2000;343:1305-1311.
 39. McLaughlin JK, Lipworth L. Epidemiologic aspects of renal cell cancer. *Semin Oncol* 2000;27:115-123.
 40. Heck JE, Charbotel B, Moore LE, Karami S, Zaridze DG, Matveev V, Janout V, Kollárová H, Foretova L, Bencko V, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Mates D, Ferro G, Chow WH, Rothman N, Stewart P, Brennan P, Boffetta P. Occupation and renal cell cancer in Central and Eastern Europe. *Occup Environ Med.* 2010;67:47-53.
 41. Parent ME, Hua Y, Siemiatycki J. Occupational risk factors for renal cell carcinoma in Montreal. *Am J Ind Med.* 2000;38:609-618.
 42. McLaughlin JK, Malker HS, Stone BJ, Weiner JA, Malker BK, Ericsson JL, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Occupational risks for renal cancer in Sweden. *Br J Ind Med.* 1987;44:119-123.
 43. Mattioli S, Truffelli D, Baldasseroni A, Risi A, Marchesini B, Giacomini C, Bacchini P, Violante FS, Buiatti E. Occupational risk factors for renal cell cancer: a case-control study in northern Italy. *J Occup Environ Med.* 2002;44:1028-1036.
 44. Zhang Y, Cantor KP, Lynch CF, Zheng T. A population-based case-control study of occupation and renal cell carcinoma risk in Iowa. *J Occup Environ Med.* 2004;46:235-240.
 45. Mellempgaard A, Engholm G, McLaughlin JK, Olsen JH. Occupational risk factors for renal-cell carcinoma in Denmark. *Scand J Work Environ Health.* 1994;20:160-165.
 46. Brownson RC. A case-control study of renal cell carcinoma in relation to occupation, smoking, and alcohol consumption. *Arch Environ Health.* 1988;43:238-241.
 47. Asal NR, Geyer JR, Risser DR, Lee ET, Kadamani S, Cherg N. Risk factors in renal cell carcinoma. II. Medical history, occupation, multivariate analysis.

- sis, and conclusions. *Cancer Detect Prev.* 1988;13:263–279.
48. Karami S, Lan Q, Rothman N, Stewart PA, Lee KM, Vermeulen R, et al. Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer risk: a meta-analysis. *Occup Environ Med.* 2012;69(12):858–867.
49. Chiu WA, Jinot J, Scott CS, Makris SL, Cooper GS, Dzubow RC, et al. Human health effects of trichloroethylene: key findings and scientific issues. *Environ Health Perspect.* 2013;121(3):303–311.
50. Wells GM, Schroth W, Brauch H, Ross EA. Bilateral renal-cell carcinoma associated with an acquired VHL mutation and long-term trichloroethylene exposure. *Clin Nephrol.* 2009 Jun;71(6):708-13.
51. Charbotel B, Gad S, Caiola D, et al. Trichloroethylene exposure and somatic mutations of the VHL gene in patients with renal cell carcinoma. *J Occup Med Toxicol* 2007; 2-13.
52. Van Hemelrijck M, Garmo H, Hammar N, Jungner I, Walldius G, Lambe M, Holmberg L. The interplay between lipid profiles, glucose, BMI and risk of kidney cancer in the Swedish AMORIS study. *Int J Cancer.* 2012 May 1; 130(9):2118-28.



BÖBREK TÜMÖRLERİNDE TANI VE EVRELENDİRME

Dr. Oktay Üçer^(*), Dr. Talha Müezzinoğlu^(*)

(*) Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Giriş

Renal hücreli karsinom (RHK) erkeklerde en sık yedinci, kadınlarda ise dokuzuncu sırada yer alarak tüm erişkin tümörlerin %2-3'ünü oluşturmaktadır⁽¹⁾. Son zamanlarda ultrason ve bilgisayarlı tomografinin (BT) daha sık kullanılması RHK tanısında artışa neden olmuştur. Bu durum insidental ve daha küçük renal kitlelerin erken tanısının artmasında oldukça etkilidir. Dolayısıyla RHK tanısı için klasik klinik triad olan abdominal kitle, flank ağrı ve makroskopik hematüri ile gelen hasta günümüzde nadiren görülmektedir⁽²⁾. Erken tanıdaki tüm bu gelişmelere rağmen halen RHK tanısı konulan hastaların %20-30'u tanı anında metastatik hastalığa sahiptir⁽³⁾. Ayrıca nefrektomi uygulanan hastalarında yaklaşık %20'sinde takip sırasında nüks ya da metastaz saptanmaktadır⁽⁴⁾. Tüm bu verilere rağmen RHK sıklığının genel popülasyonda düşük olmasından dolayı bu kanser için tarama testlerinin pratik olmadığı düşünülmektedir⁽²⁾. Dolayısıyla tarama protokolü olmayan bu kanser için prognostik faktörler uzun süredir araştırılmaktadır. RHK'nın agresifliğini, rekürrens ve ölüm oranlarını öngörmek çok önemli olduğundan hem klinik hem de moleküler düzeyde prognostik faktörler

önem arz etmektedir⁽⁵⁾. Bu derlemenin amacı RHK'nın tanısı ve evrelemesinin güncel durumunu, ayrıca hastalığın seyirinde kullanılabilecek prognostik faktörleri literatür eşliğinde tartışmaktır.

Tanı

Semptomlar, fizik muayene ve laboratuvar bulguları

Renal hücreli karsinomun çoğunluğu ileri evreye ulaşana kadar asemptomatik kalır. Hastaların büyük bir kısmı semptomlarla değil başka abdominal şikayetler için yapılan görüntüleme yöntemleri sırasında tesadüfen bulunur. Günümüzde ultrason, BT ve manyetik rezonansın (MR) yaygın kullanımı nedeniyle insidental RHK sıklığı tüm RHK tanısı alan hastaların %50'sini oluşturmaktadır⁽⁶⁾. Klasik triad olan abdominal kitle, flank ağrı ve makroskopik hematüri ile başvuran hasta sıklığı sadece %6-10 civarındadır ve bu hastalar genellikle agresif histoloji ve ileri evre hastalığa sahiptir⁽⁷⁾. RHK'da görülen diğer semptomlar ise metastaza (kemik ağrısı, öksürük) ya da paraneoplastik sendroma (kilo kaybı, açıklanamayan ateş) bağlı semptomlardır. Paraneoplastik sendrom semptomatik RHK hastalarının yaklaşık %30'unda bulunmaktadır⁽⁸⁾(Tablo 1).

Tablo 1. Renal hücreli karsinomdaki en sık paraneoplastik sendromlar

Endokrin	Endokrin olmayan
Hiperkalsemi	Amiloyidozis
Hipertansiyon	Anemi
Polisitemi	Nöromyopati
Metastatik olmayan karaciğer bozukluğu	Vaskülopati
Galaktore	Nefropati
Cushing sendromu	Koagülopati
Glikoz metabolizmasında değişiklikler	Prostaglandin yüksekliği

Renal hücreli karsinom tanısında fizik muayenenin yeri çok sınırlıdır ve mutlaka radyolojik değerlendirilmeye ihtiyaç duyulur. Ele gelen abdominal kitle ve servikal lenfadenopati, bilateral alt ekstremitte ödemi gibi durumlarda ileri tetkik yapılmalıdır ⁽⁹⁾.

En yaygın kullanılan laboratuvar testleri kreatinin, glomerular filtrasyon hızı, hemogram, sedimentasyon, karaciğer fonksiyon testleri, alkalik fosfataz, laktat dehidrogenaz, kalsiyum, koagülasyon testleri ve idrar analizidir. Eğer kitlenin toplayıcı sistem ile ilişkisi olduğu düşünülüyorsa idrar sitolojisi önerilmektedir ⁽⁹⁾.

Radyolojik değerlendirme

Böbrekteki kitlelerin büyük çoğunluğu başka patolojik durumlar için yapılan ultrason, BT ya da MR sırasında tesadüfen saptanırlar ve kistik ya da solid ayrımı rahatlıkla yapılabilir. Bu yöntemler arasında renal kitlenin karakterini iyi göstermesi nedeniyle en yaygın olarak BT kullanılır. Amerikan Radyoloji Derneği de özellikle şüpheli kitlelerde en önemli tetkikin BT olduğunu belirtmektedir ⁽¹⁰⁾. BT’de kontrast madde tutulumunun varlığı kitlenin malignite yönünde değerlendirilmesi için en önemli bir bulgudur ⁽¹¹⁾. Kontrast madde verilmeden önce ve sonrasında nefrogram fazında BT çekilmelidir. Çünkü RHK’da tipik olarak kontrast madde tutulumu normal böbrek parankimindeki tutulum ile farklılık gösterir ve bu farklılık en iyi nefrogram fazında değerlendirilir ⁽¹²⁾. Kontrast madde alerjisine ya da renal yetmezliğe bağlı kontrast madde kullanılamayan hastalarda MR da RHK tanısında oldukça etkilidir. Ayrıca MR lokal tümör invazyonu ya da renal ven trombüsü düşünülen hastalarda da ilave bilgi sağlayabilir ⁽⁸⁾. BT ve MR’ın tüm bu avantajlarına rağmen, onkositom ve anjiomyolipomun RHK’dan ayrımını tam olarak yapamayabilir.

Tedavide parsiyel nefrektomi planlanan bazı hastalarda böbrek vasküler yapısının daha iyi değerlendirilmesi için BT anjiyografi oldukça yararlıdır. Kontrast madde kullanılamayacak hastalarda ise MR anjiyografi kullanılabilir, ancak BT anjiyografi kadar etkili değildir ⁽¹³⁾. Böbrek fonksiyonlarının bozuk olan ya da bozulma riski olan (hipertansiyon, diyabet, taş hastalığı ya da polikistik böbrek gibi) hastalarda renal sintigrafi de operasyon öncesi ve sonrası takipte göz önünde bulundurulmalıdır. Pozitron emilisyom tomografisi ise RHK tanı ve evrelemesi için zaman zaman kullanılsa da standart bir yöntem değildir ⁽¹⁴⁾.

Metastaz taraması ve tam bir evreleme yapılabilmesi için abdominal ve toraks BT ya da MR mutlaka yapılmalıdır. Akciğerlerin değerlendirmesi için en duyarlı

olan yöntem BT’dir. Klinik veya laboratuvar bulguları yoksa kemik ve beyin metastazı için tarama yapılmasına gerek yoktur ⁽⁸⁾.

Böbrek tümör biyopsisi

Tedavi planını değiştirmeyeceğinden ve tanı kolay konulduğundan böbrek tümörleri için genellikle biyopsiye gereksinim duyulmazdı. Ancak son zamanlarda küçük tümörlerde ablatif tedavi ve izlemin ayrıca, metastatik hastalıklarda da hedefe yönelik tedavilerin popüler olması nedeniyle böbrek biyopsi endikasyonları artmıştır. Böbrek tümör biyopsisinin güncel endikasyonları ⁽¹⁵⁾;

Şüpheli böbrek metastazı, lenfoma ya da kitlesi çıkarılamayacak yaygın metastazı olan RHK hastaları (cerrahi yapılmayacağından tanı amaçlı)

İzlem veya kitle ablasyonu planlanan küçük tümörlerde ya da radofrekans ablasyon planlanan tümörlerde

Diğer görüntüleme yöntemleriyle tam tanı konulamayan böbrek kitlelerinde

Metastatik hastalığı olanlarda hedefe yönelik farmakolojik tedavilerden en uygununa karar vermek için.

Böbrek tümör biyopsisindeki amaç kanseri, histopatolojik tipini ve derecesini belirlemektir. Biyopsi genellikle lokal anestezi altında ince iğne aspirasyon ya da iğne kor biyopsisi yöntemi ile ultrason veya BT eşliğinde yapılır. Düşük komplikasyon oranları ve yeterli doku alımı sağladığından en uygun iğne seçeneği 18-gauge’dır. Ayrıca tümör ekimini engellemek için biyopsinin koaksiyal kılavuz ya da kanül içinden yapılması gerekmektedir. En sık komplikasyonları subkapsüler ya da perinefrik hematoma ve hematuridir. Klinik olarak anlamlı kanama çok nadirdir (%0.0-1.4) ve genellikle spontan olarak kendini sınırlar ⁽¹⁶⁾.

Evreleme

Renal hücreli karsinom evrelemesinde en yaygın kullanılan sınıflama TNM sınıflamasıdır. Her ne kadar bazı tartışmalı kısımları olsa dahi günümüzde kılavuzların önerdiği sınıflama en son versiyonu olan 2009 TNM sınıflamasıdır (Tablo 2) ⁽¹⁷⁾.

Tablo 2. 2009 TNM sınıflaması

T-Primer Tümör			
TX	Primer tümör değerlendirilemedi		
T0	Primer tümör için kanıt yok		
T1	Tümörün en büyük çapı ≤ 7cm, böbrekte sınırlı		
	T1a	Tümörün en büyük çapı ≤ 4 cm, böbrekte sınırlı	
	T1b	Tümör > 4 cm, ancak en büyük çapı ≤ 7cm	
T2	Tümörün en büyük çapı > 7 cm, böbrekte sınırlı		
	T2a	Tümör > 7 cm, ancak en büyük çapı ≤ 10 cm	
	T2b	Tümörler > 10 cm, böbrekte sınırlı	
T3	Tümör büyük damarların içine ya da adrenal bez veya çevre dokulara direkt yayılmış, ancak aynı taraftaki adrenal bezin içine ya da gerota fasyasının dışına uzanmamış.		
	T3a	Tümör renal ven ya da onun segmental dallarına (kas içeren) uzanmış ya da tümör perirenal ve/veya renal sinüs (peripelvik) yağ dokusunu invaze etmiş ancak gerota fasyasının dışına çıkmamış.	
	T3b	Tümör diyafragmanın altındaki vena kava içine uzanmış	
	T3c	Tümör diyafragmanın üstündeki vena kava içine uzanmış ya da vena çavanın duvarını invaze etmiş	
T4	Tümör gerota fasyasının dışına uzanmış (aynı taraftaki adrenal bezin içine uzanım gösteren)		
N-Bölgesel lenf nodları			
NX	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi		
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok		
N1	Tek bölgesel lenf nodunda metastaz var		
N2	Birden fazla bölgesel lenf nodunda metastaz var		
M-Uzak metastaz			
M0	Uzak metastaz yok		
M1	Uzak metastaz var		
TNM evre gruplandırması			
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Evre IV	T4	Herhangi bir N	M0
	Herhangi bir T	N2	M0
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Prognostik Faktörler

Anatomik faktörler

Renal hücreli karsinom için belirlenmiş anatomik prognostik risk faktörleri TNM sınıflamasının temelini oluşturmaktadır. Bu risk faktörlerinden tümör boyutu TNM sınıflamasının anahtar komponentidir ve tümör evrelemesini belirleyen en önemli prognostik faktördür⁽¹⁸⁾. Farklı çaplardaki tümörlerin cerrahi sonrası uzun süreli takip sonuçlarını karşılaştıran çok sayıda çalışmada tümör boyutunun prognozu ciddi anlamda etkilediği görülmektedir⁽¹⁹⁾. Ancak bu çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde halen TNM'yi oluşturan çapların netlik kazanmadığı ve tartışıldığı dikkat çekmektedir. Diğer önemli olan anatomik prognostik faktörler ise; perinefrik/renal sinüs yağ tutulumu, adrenal bez invazyonu, venöz tümör trombusu, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığıdır. Böbrek tümörlerinin anatomik özelliklerini (tümör boyutu, ekzofitik veya endofitik yerleşimi, toplayıcı sistem ve renal sinüse yakınlığı, ön veya arka lokalizasyonda olması gibi)

değerlendiren bazı sistemler geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanlar PADUA (Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical Classification) sınıflaması, R.E.N.A.L. nefrometri skoru ve C-İndeksdir⁽²⁰⁻²²⁾. Bu sistemler ile böbrek tümörlerinin tanımlanmasının standart hale gelmesi ve daha objektif bir anatomik sınıflama yapılması amaçlanmaktadır. Özellikle parsiyel nefrektomi ya da ablatif tedavi planlanan hastalarda bu anatomik sınıflamaların yapılması potansiyel morbiditeyi objektif olarak öngörmemizi sağlamaktadır⁽¹⁶⁾.

Klinik faktörler

Klinik prognostik faktörler ile ilgili yapılan çalışmalar bazı faktörlerin RHK prognozunu bağımsız olarak etkilediğini bildirmektedir. Bu faktörlerden biri olan trombosit sayısı hem metastatik hem de lokalize hastalıkta RHK için bağımsız bir prognostik faktördür⁽²³⁾. Diğer faktörler ise kötü performans durumu, anemi, kaşeksi ve lokalize semptomlardır^(24,25).

Histolojik faktörler

Farklı derecelendirme sistemleri kullanılmış olmasına rağmen neredeyse tüm çalışmalar histopatolojik derecelendirmenin RHK için bağımsız bir prognostik faktör olduğunu göstermektedir⁽¹⁹⁾. Günümüzde, RHK için en yaygın kullanılan histopatolojik derecelendirme sistemi Fuhrman nükleer derecelendirme sistemidir ve derecenin artması kötü prognozla ilişkilidir⁽²⁶⁾.

Dünya sağlık örgütünün (WHO) sınıflamasına göre RHK'nın 3 büyük histolojik alt tipi bulunmaktadır; konvansiyonel tip (berrak hücreli) %80-90'ını, papiller tip %10-15'ini ve kromofob tipte %4-5'ini oluşturmaktadır⁽²⁷⁾. Prognostik faktör olarak alt histolojik tipleri iyiden kötüye doğru sıraladığımızda sıralama, kromofob, papiller ve berrak hücreli tip şeklinde olmaktadır⁽²⁸⁾. Ancak hastalar evrelerine göre ayrı ayrı değerlendirilince bu farklılığın ortadan kalktığı görülmektedir^(29,30). Papiller tip RHK'nın iki alt tipi arasında da prognozu etkilemesi açısından fark bulunmaktadır. Tip 1 ile karşılaştırıldığında Tip 2 papiller RHK daha kötü prognozla birliktedir⁽³¹⁾. Ayrıca berrak hücreli olmayan RHK'nın sistemik immünoterapiye cevabı da kötüdür.

reaktif protein (CRP), osteopontin ve CD44 gibi çok sayıda moleküler belirteç RHK'da prognostik faktör olarak araştırılmıştır. Ancak bunların hiçbirinin güncel prognostik sistemlerin prediktif doğruluğuna bir katkısı olmadığı görülmektedir. Dolayısıyla rutin pratikte kullanımını da önerilmemektedir⁽¹⁶⁾.

PROGNOSTİK SİSTEMLER VE NOMOGRAMLAR

Renal hücreli karsinom üzerine etkili anatomik, klinik ve histolojik prognostik faktörlerden oluşturulan ve valide edilen nomogramlar ve prognostik sistemler bulunmaktadır⁽¹⁹⁾. Bu sistemler tek başına TNM veya Fuhrman derecelendirmesine göre daha etkilidir⁽¹⁶⁾. Lokalize ve ileri evre hastalıklar için ayrı prognostik sistemler bulunmaktadır. Lokalize RHK'da en sık kullanılan SSIGN (Stage size, grade, necrosis) skoru⁽³²⁾ ve UISS'dir⁽³³⁾ (University of California Los Angeles Integrated Staging System) (Tablo 3 ve 4). Nefrektomi yapılabilecek hastalarda SSIGN UISS'ye göre prognozu öngörmeye daha üstündür. Ancak SSGIN sadece lokal evre hastalarda kullanılırken UISS'ym hem lokalize hem de metastatik hastalıkta kullanılabiliriz⁽⁸⁾.

Tablo 3. SSIGN (Stage size, grade, necrosis) skoru

Özellik		Skor
Primer tümörün patolojik evresi (TNM 2002)	pT1a	0
	pT1b	2
	pT2	3
	pT3a-4	4
	pNX veya pN0	0
Bölgesel lenf nodu durumu (TNM 2002)	pN1 veya pN2	2
Tümör çapı	< 10 cm	0
	≥ 10 cm	1
Nükleer derecesi	1 veya 2	0
	3	1
	4	3
Histolojik tümör nekrozu	Yok	0
	Var	1
Skor	Grup	5 yıllık metastazsız sağkalım (%)
0-2	Düşük risk	97.1
3-5	Orta risk	73.8
≥ 6	Yüksek risk	31.2

Diğer kötü prognozla ilişkili histopatolojik durumlar ise; sarkomatoid özellikler göstermesi, tümör nekrozunun varlığı ya da büyüklüğü, toplayıcı sistem ve mikrovasküler invazyondur.

Moleküler faktörler

Karbonik anhidraz IX (CaIX), vaskler endotelial büyüme faktörü (VEGF), hipoksi-uyarıcı faktör (HIF), Ki67, fosfotaz-tensin homolog (PTEN), E-cadherin, C-

İleri evre RHK için prognostik modeller ise ilk olarak immünoterapinin bu hastalarda standart tedavi olduğu zamanlarda geliştirildi. O dönemde MSKCC (The Memorial Sloane Kettering Cancer Centre) ya da Motzer skoru standart yöntemdi. Sonrasında hedefe yönelik tedavilerin popüler hale gelmesiyle MSKCC bu tedaviler için valide edildi ve Heng ya da IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) kriterleri olarak güncelleştirildi⁽³⁴⁾. Bu kriterler ve risk grupları Tablo 5'de verildi.

Tablo 4. University of California Los Angeles Integrated Staging System (UISS) risk grupları

<i>Hasta grupları</i>	Risk	<i>Prognostik grup</i>			
		T evresi	Fuhrman derecesi	ECOG durumu	5 yıllık hastalıksız sağkalım (%)
Lokalize hastalık(N0,M0)	Düşük	1	1-2	0	91.1
		1	1-2	1 veya daha fazla	80.4
		1	3-4	Herhangibiri	
	Yüksek	2	Herhangibiri	Herhangibiri	
		3	1	Herhangibiri	
		3	2-4	Herhangibiri	
Metastatik hastalık	Düşük	3	2-4	1 veya daha fazla	54.7
		4	Herhangibiri	Herhangibiri	
		N1M0	Herhangibiri	Herhangibiri	32
	Orta	N2M0/1	1-2	0	
		N2M0/1	1-2	1 veya daha fazla	19.5
			3	0, 1 veya daha fazla	
Yüksek		4	0		
	N2M0/1	4	1 veya daha fazla	0	

Tablo 5. Heng kriterleri ve risk grupları

<i>Kriterler</i>			
1.	Karnofsky performans durumu < %80		
2.	Hemoglobin < normal sınırlar		
3.	Tanıdan tedaviye kadar geçen süre < 1 yıl		
4.	Düzeltilmiş kalsiyumun üst sınırının üzerinde olması		
5.	Trombositlerin üst sınırın üzerinde olması		
6.	Nötrofilin üst sınırın üzerinde olması		
<i>Kriter sayısı</i>	<i>Risk grubu</i>	<i>Ortalama tüm sağkalım (ay)</i>	<i>2 yıllık tüm sağkalım (%)</i>
0	İyi	43	75
1-2	Orta	27	53
3-6	Kötü	8.8	7

Sonuç

Görüntüleme yöntemlerin daha yaygın kullanılması günümüzde RHK tanısının erken evrede konulmasına olanak sağlamaktadır. Dolayısıyla daha küçük boyutta saptanan kitleler için izlem ya da ablatif tedaviler popüler hale gelmiştir. Bu tür hastaların da böbrek biyopsisi için endikasyon oluşturması böbrek biyopsi yapılma sıklığını artırmıştır. RHK'da TNM evreleme sistemini de oluşturan anatomik, histolojik ve klinik prognostik faktörlerden oluşturulan prognostik modeller ve nomogramlar kullanılmasına rağmen, moleküler belirteçler için şu an pratikte kullanılacak düzeyde kanıt bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet* 2009; 373: 1119-32.
2. Garcia-Roig M, Ortiz N, Lokeshwar V. Molecular marker for predicting treatment response in advanced renal cell carcinoma: does the promise fulfill clinical need? *Curr Urol Rep.* 2014; 15(1): 375.
3. Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev* 2008;34:193–205
4. Athar U, Gentile TC. Treatment options for metastatic renal cell carcinoma: a review. *Can J Urol* 2008;15:3954–66.
5. Sun M, Thuret R, Abdollah F et al. Age-adjusted incidence, mortality, and survival rates of stage-specific renal cell carcinoma in North America: a trend analysis. *Eur Urol* 2011;59:135–41.
6. Novara G, Ficarra V, Antonelli A et al. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? *Eur Urol* 2010; 58(4): 588-95.
7. Patard JJ, Leray E, Rodriguez A et al. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2003 Aug;44(2):226-32
8. Escudier B, Porta C, Schmidinger M et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2014; 25 (Supplement 3): iii49–iii56
9. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol.* 2010; 58(3): 398-406.
10. Ramamurthy NK, Moosavi B, McInnes MD, Flood TA, Schieda N. Multiparametric MRI of solid renal masses: pearls and pitfalls. *Clin Radiol* 2015; 70(3): 304-16.
11. Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology* 2005; 236(2): 441-50.
12. Israel GM, Bosniak MA. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics* 2008; 28(5): 1325-38.
13. Hora M, Stránský P, Trávníček I et al. Three-tesla MRI biphasic angiography: a method for preoperative assessment of the vascular supply in renal tumours: a surgical perspective. *World J Urol.* 2013; 31(5): 1171-6.
14. Park JW, Jo MK, Lee HM. Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009; 103(5): 615-9.
15. Volpe A, Finelli A, Gill IS et al. Rationale for percutaneous biopsy and histologic characterisation of renal tumours. *Eur Urol* 2012; 62(3): 491-504.
16. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: 2014 Update. *Eur Urol* 2015 Jan 20.[Epub ahead of print]
17. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009: pp. 255-257.
18. Targonski PV, Frank W, Stuhldreher D, Guinan PD. Value of tumor size in predicting survival from Renal cell carcinoma among tumors, nodes and metastases stage 1 and stage 2 patients. *J Urol* 1994; 152: 1389–92.
19. Lam JS, Klatte T, Kim HL et al. Prognostic factors and selection for clinical studies of patients with kidney cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 65(3): 235-62.
20. Ficarra V, Novara G, Secco S, et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2009; 56(5): 786-93.
21. 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 Sep;182(3):844-53.
22. Simmons MN, Ching CB, Samplaski MK, et al. Kidney tumor location measurement using the C index method. *J Urol* 2010 May;183(5):1708-13.
23. Bensalah K, Leray E, Fergelot P et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol* 2006; 175: 859-63.
24. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003; 170(5): 1742-6.
25. Patard JJ, Leray E, Cindolo L, et al. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. *J Urol* 2004; 172(3): 858-62.

26. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6:655-63.
27. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al (eds). In: *Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours*. Lyons: IARC Press, 2004, p. 7
28. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histological subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(5): 612-24.
29. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic value of histological subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005; 23(12): 2763-71.
30. Capitanio U, Cloutier V, Zini L, et al. A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU Int* 2009; 103(11): 1496-500.
31. Delahunt B, Eble JN, McCreddie MR et al. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol* 2001;32:590-5.
32. Leibovich BC, Blute M, Cheville JC et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003; 97: 1663-1671.
33. Patard JJ, Kim HL, Lam JS et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3316-3322.
34. 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: 5794-5799.



BÖBREK TÜMÖRLERİ PATOLOJİSİNDE SON DURUM

Dr. Nalan Neşe⁽¹⁾

(1) Celal Bayar Üniversitesi, Patoloji Anabilim Dalı

Giriş

Böbrek tümörleri makroskopik ve mikroskopik olarak heterojenliğiyle oldukça renkli, aynı zamanda sınıflaması ve dolayısıyla da bazen tanı koyması zor tümörlerdir. İmmunohistokimyasal (İHK) ve moleküler belirteçlerin gün geçtikçe zenginleşmesiyle bu zorluğun kısmen de olsa azaldığından bahsedilebilir.

Böbrek tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2004 sınıflaması⁽¹⁾ (Tablo 1) 2012 yılında Vancouver'da International Society of Urothologists (ISUP) tarafından yapılan toplantı sonucunda tüm yönleriyle ele alınmış ve bugüne kadar yapılan çalışmalar doğrultusunda bazı değişiklik önerileri bildirilmiştir^(2,3).

Böbrek tümörlerinin sınıflamasındaki değişiklikler

Sınıflamada değişikliğe gitme gereksiniminin nedeni DSÖ, 2004 böbrek tümörleri sınıflamasından bu yana literatürde pek çok yeni tümör tipinin tanımlanmış olmasıdır. Bu yeni tiplerinin bir kısmı ISUP, Vancouver, 2012 sınıflamasına alınmış, bir kısmı ise yeni çalışmalarla ve olgularla desteklenmeye gereksinim olduğu düşünüldüğünden geçici antiteler olarak değerlendirilmiştir⁽²⁾ (Tablo 2).

Yeni tanımlanan antitelerden biri olan tubulokistik renal hücreli karsinom (RHK), düşük dereceli kollektör tüp karsinomu olarak anılmaktadır⁽⁴⁾. Ancak ultrastrüktürel olarak proksimal kıvrımlı tüpler ve distal tüplerden kaynaklandığı gösterilmiştir⁽⁵⁾. Kollektör tüp karsinomlarından farklı olarak oldukça iyi sınırlı olan bu tümörler belirgin kistik değişiklik gösterirler^(5,6). Histopatolojik olarak hyalinize stromada geniş eozinofilik sitoplazmalı, kabara çivisi ("hobnail") görünümüne sahip, iri, yuvarlak nükleuslu, belirgin nükleollü yüksek dereceli hücrelerin döşediği küçük/orta boy tubullerle karakterlidir. İHK olarak sitokeratin 7 (SK7), SK19 ve yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (YMA-SK), CD10 ve β -metilaçil

KoA rasemaz (AMACR) pozitifdir. RHK'lerin genel belirleyicileri olan Pax-2 ve karbonik anhidraz IX (CAIX) olguların yarısından azında pozitifdir. Her ne kadar morfolojik benzerlik ve nadiren birliktelik görüle ve moleküler genetik çalışmalar çelişkili olsa da bu tümörlerin kollektör tüp karsinomundansa papiller RHK'ler ile ilişkili oldukları düşünülmektedir⁽⁵⁾. Genellikle erken evrede saptanan tümörlerdir⁽⁷⁾.

Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan özellikle uzun süreli diyaliz alan kişilerde (>10 yıl) görülen bazı özel tümör tipleri tanımlanmıştır. Bunlardan akkiz kistik değişiklik ilişkili RHK (AKH- RHK) bu olgulardaki en sık görülen tümör tipidir⁽⁸⁾. Bu tümörler oldukça yüksek oranlarda multifokalite (>%50) ve bilateralite (>%20) gösterirler. Histopatolojik olarak eozinofilik, bazen vakuollü sitoplazmalı, yuvarlak nükleuslu, belirgin nükleollü hücrelerin oluşturduğu ince elek benzer patern karakteristik görüntüdür^(9,10). Tubuler ya da papiller yapılar, kistik bezler ya da kist duvarında gelişen nodüller ve solid alanlar da görülebilir. Her olguda olmasa da bez lümenlerinde karakteristik okzalit kristalleri içerirler. Kanama ve nekroz sıktır. Zeminde non-neoplastik böbrek parankiminde unilokuler ya da bazen multilokuler küçük kistik hal almış tubuler yapılar ile karakterli akkiz kistik hastalık ilişkili bulguların olması ayırıcı tanıda önemlidir. Tümöral bezlerin sitopatolojik özellikleri çevredeki benign kistik tubuler yapılarınkilerle benzerdir. Bu tümörler AMACR pozitif, SK7 negatif ya da fokal pozitifdir⁽⁸⁻¹¹⁾. Ancak tanıya spesifik bir İHK panel göstermez, morfolojik ve klinik ayırıcı tanı yapılır. Moleküler değişiklikleri de klasik RHK tiplerinin herhangi birinin özelliklerini taşımamakla birlikte daha çok kromozom kazanımları görülür. Bunlar arasında kromozom 3 kazanımı en sık saptanandır⁽⁸⁻¹²⁾. Bu hastalar zaten izlemde olduklarından erken tanı alırlar, bu nedenle iyi prognoz gösterirler.

Tablo 1. Böbrek tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü, 2004 sınıflaması

Renal hücreli tümörler Berrak hücreli RHK Multiloküler kistik RHK Papiller RHK Kromofob RHK Bellini kolektör tüplerinin karsinomu Renal medüller karsinom Xp11 translokasyon karsinomu Nöroblastom ile birliktelik gösteren karsinom Müsinöz tubuler ve içsi hücreli karsinom RHK, sınıflandırılmayan Papiller adenom Onkositom	Mezenkimal tümörler- Erişkin Leiomyom Leiomyosarkom Hemanjiom Lenfanjiom Anjiosarkom Rabdomyosarkom Osteosarkom Anjiomyoliom Malign fibröz histiositom Schwannom Hemanjioperisitom Soliter fibröz tümör Jukstaglomerüler hücreli tümör Renomedüller interstisyel hücreli tümör
	Mikst mezenkimal ve epiteliyal tümörler Kistik nefrom Mikst epiteliyal stromal tümör Sinovyal sarkom
Metanefrik tümörler Metanefrik adenom Metanefrik adenofibrom Metanefrik stromal tümör	Nöroendokrin tümörler Karsinoid tümör Nöroendokrin karsinom Primitif nöroektodermal tümör Paragangliom Nöroblastom Feokromasitoma
Nefroblastik tümörler Nefrojenik kalıntılar Nefroblastom	
Mezenkimal tümörler- Çocuk Berrak hücreli sarkom Rabdoid tümör Konjenital mezoblastik nefrom İnfantın ossifiyan renal tümörü	Hematopoetik ve lenfoid tümörler Germ hücreli tümörler Teratom Koryokarsinom
	Metastatik tümörler

Tablo 2. Böbrek tümörlerinde Vancouver, ISUP, 2012 sınıflaması ile getirilen yenilikler

Renal hücreli tümörler Berrak hücreli RHK - Düşük malignite potansiyelli multiloküler kistik berrak hücreli RHK Papiller RHK - Tip1 - Tip 2 - Spesifiye edilemeyen tip Kromofob RHK - Hibrid onkositik/kromofob tümör MiT ailesi translokasyon RHK - Xp11 translokasyon karsinomu - t(6,11) RHK Tubulokistik RHK Akkiz kistik hastalık ilişkili RHK Berrak hücreli (tubulo) papiller RHK Hereditör leiomyomatozis RHK sendromu ilişkili RHK	Mezenkimal tümörler –Erişkin Sinovyal sarkom Anjiomyolipom - Epitelioid anjiomyolipom
	Mikst mezenkimal ve epiteliyal tümörler Kistik nefrom Mikst epiteliyal stromal tümör Sinovyal sarkom
	Geçici antiteler Tiroid benzeri folliküler RHK Süksinik dehidrogenaz B eksikliği ilişkili RHK ALK translokasyonu RHK

Berrak hücreli (tubulo) papiller RHK'ler ise hem patoloğlar hem ürologlar için adı nedeniyle karmaşıklıkla neden olmuştur. Gerçekte bir papiller karsinom olup hücre sitoplazmaları berrak olduğu için bu isim verilmiştir. SDBH olan kişilerde tanımlanmış, daha sonraları SDBH olmayanlarda da görülebildiği bildirilmiştir⁽⁸⁾. Genellikle küçük boyutlu solid ya da kistik tümörlerdir

⁽¹³⁾. Sakin nükleuslu hücrelerle döşeli papiller, tubuler yapılar, kistik alanlar ile karakterlidir^(8,13,14). Nükleuslar bazalde değil de yüzeye yakın yerleşirler. Papiller yapılar çok sıkı paketlenmiş olduğundan bazen seçilemeyebilir. Papiller RHK'lerde sık görülen özellikler olan köpüklü makrofajlar, nekroz ya da vasküler invazyon bu tümörlerde pek görülmez. Tanı için İHK inceleme koşul olup,

tipik olarak SK7, CA-IX, YMA-SK pozitif, CD10 ve AMACR negatiftir. Bu karma özellikleriyle papiller RHK ve berrak hücreli RHK arasında özellikler sergilemekle birlikte bu tümörler klasik berrak hücreli RHK'lerin 3p delesyonu ya da VHL geni mutasyonu gibi moleküler özelliklerini ya da papiller RHK'ler için karakteristik olan kromozom 7 ya da 17 kazanımlarını taşımazlar^(14,15). Hem papiller hem de berrak hücreli RHK'lerden daha iyi prognozlu seyrettiği bildirilen bu tümörler bahsedilen nedenlerle ayrı bir antite olarak sınıflandırılmışlardır.

Xp11.2 translokasyon karsinomu, DSÖ, 2004 sınıflamasında yer alan, MiT transkripsiyon faktörleri ailesinden TFE3 transkripsiyon geni füzyonlarına neden olan mutasyonlar ile karakterli ve çoğunlukla çocukluk ve genç erişkinlikte görülen bir tümör tipidir^(1,16). Son yıllarda az sayıda olgu da olsa (30 dolayında) yine aynı aileden başka bir transkripsiyon faktörü olan TFEB mutasyonları ile karakterli t(6;11) RHK'ler bildirilmiştir⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Bu tümörler için histopatolojik olarak küçük ve büyük iki ayrı hücre tipiyle karakterli bifazik patern tanıtıcı görünümüdür. Bu tümörler Xp11.2 translokasyon karsinomlarıyla benzer şekilde epiteliyal belirleyicilerle negatif, melanositik belirleyicilerle (Melan A, HMB-45) pozitiflerdir.

Bu yeni tümör tipleri dışında son yıllarda yayınlanan bazı tümör tiplerinin ise ayrı bir tip olarak tanımlanması için daha fazla olgu sayısına ve bu antitelerle ilgili daha geniş veriye gereksinim olduğu düşünülmektedir. Bunlar arasında yer alan tiroid benzeri folliküler RHK az sayıda olgu sunumları olarak bildirilmiş olup tiroidin iyi diferansiye folliküler karsinomuna benzer iyi prognozlu olduğu söylenen bir tümördür⁽²⁰⁻²¹⁾. Süksinat dehidrogenaz B germline mutasyonu ilişkili renal tümörler de bildirilmiştir⁽²²⁻²⁴⁾. Bu moleküler anormalliğe sahip kişilerde feokromasitoma, paragangliom, gastrointestinal stromal tümörler yanı sıra yaklaşık %14 oranında renal tümörler ile karakterli bir sendrom oluşur. Son olarak ALK translokasyonunun da RHK'lerde görülebileceği oldukça az sayıda olguda bildirilmiş olmakla birlikte intrasitoplazmik lümen oluşumu ve iğsi ve poligonol hücrelerle karakterli farklı morfolojisi, ayrı bir antite olabileceğini düşündürmektedir^(25,26).

Yeni tümör tiplerinin tanımlanması dışında sınıflamada bir değişiklik de multilokuler kistik RHK'nin ayrı bir antite olmaktan çıkarılıp, berrak hücreli RHK başlığı altına alınması ve adının "düşük malignite potansiyelli multilokuler kistik RHK" olarak uzatılmasıdır. Bu yer değişikliği ve adındaki anlamlı uzatma, bu tümörlerde izlenen kistleri döşeyen epitelin berrak hücrelerden oluşması ve duvarlarında küçük berrak hücre topluluklarının

izlenmesi yanı sıra şimdiye kadar bu tümörlerin rekürens ya da metastaz yaptığına ilişkin bir bulgunun saptanmaması, mükemmel klinik davranışlarının tümörün adında yansıtılması gerektiği düşüncelerine dayanmaktadır^(1,2).

Ayrıca fumarat hidrataraz germline mutasyonu ile karakterli otozomal dominant bir sendrom olan Herediter leiomyomatozis RHK sendromu ilişkili RHK, daha önceden herediter RHK'lar arasında sınıflanırken tip 2 papiller RHK morfolojisine sahip agresif seyirli bir tümör olduğu düşünüldüğünden ayrı bir tip olarak sınıflandırılması önerilmiştir^(1,2).

Vancouver, ISUP, 2012 toplantısı sonucunda önceleri patologlar arasında fikir birliği olmayan papiller RHK'lerin tiplendirmesi konusunda, tip 1 ve tip 2 papiller RHK'lerin farklı nükleer özellikler, klinik gidiş ve moleküler değişikliklere sahip olmaları sebebiyle bu ayırımın yapılması gerekliliği vurgulanmıştır^(1,2).

Önemli sorunlardan birisi de birbiriyle her açıdan ilişkili onkositik tümör spektrumunun iki ucunda yer alan kromofob tip RHK ve onkositomların ayırıcı tanısıdır. Bu iki antite arasında kalınan olgu sayısı hiç de az değildir ve bu tümörlerin yorumlanması ve adlandırılması patologlar arasında farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle bu grup tümörler, kromofob RHK başlığı altında davranışı belirsiz olan "hibrid onkositik/kromofob tümör" tanısı verilmesi önerilmiştir^(2,27). Bugüne kadar yapılmış çalışmalarda halen net ayırttırıcı bir histopatolojik bulgu ya da İHK belirteç bulunamamıştır. Ancak geniş bir panel ile olguların en azından bir kısmında tanıya gidilebilmektedir. Öne çıkan İHK belirteçler arasında yer alan SK7, MOC31, EpCam, caveolin1 kromofob RHK'de pozitif, onkositomda negatiftir⁽²⁸⁻³¹⁾.

RHK'ler dışında böbreğin diğer tümörleriyle ilgili de bazı değişiklikler önerilmiştir. Anjiomyolipomların epitelioid varyantı ayrı bir antite olarak tanımlanmıştır^(2,32,33). Anjiomyolipomlar, adındaki üç komponent yanı sıra değişen oranlarda perivasküler epitelioid hücreler (PEC) içerdiklerinden PECOMA grubu tümörlerdendir. Klasik AML'ler tamamen benign tümörlerdir, ancak epitelioid hücrelerden zengin olguların rekürens ya da metastaz yapabildiği bilinmektedir⁽¹⁾. Ancak hangi olguların malign seyredeceği tam bilinmemekle birlikte bu antitenin yalnızca benign ve malign olarak sınıflanamayacağı, düşük/orta/yüksek malign davranış riskli olarak gruplanması gerektiği görüşü kabul görmektedir. Malign davranışı belirleyen histopatolojik bulgular arasında epitelioid hücre oranı, mitoz, nekroz, karsinom benzeri morfoloji ve tuberoskleroz eşliği bulunmaktadır.

Son olarak sinovyal sarkom, DSÖ, 2004 sınıflamasında mikst epitelyal stromal tümörler grubu içerisinde yer alırken epitelyal komponentin arada kalan olağan sıklığı böbrek tüpleri olduğu bilindiğinden mezenkimal tümörler grubunda yer alması önerilmektedir ^(1,2,34).

Renal hücreli karsinom derecelemesi ve histopatolojik prognostik göstergelerdeki gelişmeler

Böbrek tümörlerinde dünyada en yaygın kullanılan dereceleme sistemi Fuhrman nükleer dereceleme sistemidir. Bu sistem klasik berrak hücreli ve papiller RHK tiplerine uygun bir dereceleme sistemi iken kromofob tip RHK'ler için yanlış yüksek derece verilmesine neden olacağı için Fuhrman ya da başka bir dereceleme yapılması önerilmez ^(1,2,3). Nükleus boyutu, hiperkromazi, pleomorfizm ve nükleolar belirginliğe dayanan Fuhrman nükleer derecelemesi pratik uygulamada zamanla nükleolar dereceleme sistemine dönüşmüştür. Gerçekten de yalnızca nükleol belirginliğine dayanan derecelemenin prognozla ilişkisi kanıtlanmıştır ^(35,36).

Böbrek tümörlerinde sarkomatoid dediferansiyasyon ya da rabdoid değişiklik kötü prognozla ilişkilidir ^(1,3,37-40). Sarkomatoid RHK, en sık berrak hücreli RHK'lerde görülmekle birlikte tüm diğer tiplere eşlik edebilir. Bir tümöre sarkomatoid tip RHK tanısı verebilmek için gerekli minimum sarkomatoid komponent oranı konusunda literatürde çelişkili bilgiler bulunmaktadır. Her ne kadar sarkomatoid komponent arttıkça prognozun kötüleştiği bildirilmekle birlikte oran ne olursa olsun böyle bir komponent varlığı tanı için yeterlidir görüşü benimsenmektedir. Aynı durum rabdoid diferansiyasyon için de geçerlidir.

Tümör nekrozu böbrek tümörlerinde olguların yaklaşık 1/3'ünde görülmektedir ⁽¹⁾. Berrak hücreli RHK'lerde nekrozun hem tek değişkenli hem multi-değişkenli çalışmalarla prognozu etkilediği gösterilmiştir ^(41,42). Nekrozun yaygınlığının yüzde olarak belirtilmesi

önerilmektedir. Ancak diğer tümör tipleri için nekrozun gelişim mekanizmalarının farklı olduğu düşünüldüğü için prognostik ilişki net olarak ortaya konamamıştır ⁽⁴³⁾.

Böbrek tümörlerinin patolojik evrelemesindeki yenilikler

American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM evreleme sistemi 7. baskıya göre pT2, pT2a (>7 cm ve ≤10 cm) ve pT2b (>10 cm) olarak ayrılmıştır ⁽⁴⁴⁾. Önceki evreleme sisteminde (AJCC, 6. baskı) pT3b olarak değerlendirilen renal venin muskuler dallarında invazyon, renal sinüs yağ doku invazyonu ile birlikte pT3a'ya taşınmıştır. Yine bir başka değişiklik de ipsilateral adrenal bez invazyonunun pT3a değil pT4 olarak değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir.

RHK'ler hem çok vaskülerize ve hem de vasküler invazyona eğilimli tümörlerdir. Renal venin muskuler dallarında invazyon yanı sıra tümör içerisindeki küçük damarlarda da invazyon sıkça görülmektedir. Literatürde bu invazyon paterninin kötü prognozla ilişkisi olduğunu bildiren çalışmalar bulunmakla birlikte prognozu etkilemediğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır ^(45,46). Bu nedenle şimdilik mikrovasküler invazyonun patoloji raporlarında belirtilmesi koşul değildir ⁽³⁾.

Sonuç

Ürogenital sistem tümörleri içinde prostat ve mesane tümörlerinden az, testis tümörlerinden sık görülen böbrek tümörleri çok farklı histopatolojik görünüme sahiptir ve tümörler arası ve bir tümör içinde heterojen alanlar içerebilmektedir. Bu nedenle de sınıflanamayan RHK oranı azımsanmayacak ölçüdedir. İHK, moleküler ve sitogenetik çalışmalarının hedefi histopatolojik olarak daha spesifik subtiplere bölünemeyen bu gruptaki tümörleri prognoz ve tedavileri de farklı olabilecek yeni tanımlara doğru olabildiğince ayırt etmektir.

KAYNAKLAR

1. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. Lyon, France: IARC; 2004.
2. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, Hes O, Moch H, Montironi R, Tickoo SK, Zhou M, Argani P; ISUP Renal Tumor Panel. *The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia*. *Am J Surg Pathol*. 2013 Oct;37(10):1469-89.
3. Delahunt B, Chevillet JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, Egevad L, Algaba F, Moch H, Grignon DJ, Montironi R, Srigley JR; Members of the ISUP Renal Tumor Panel. *The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters*. *Am J Surg Pathol*. 2013 Oct;37(10):1490-504.
4. MacLennan GT, Farrow GM, Bostwick DG. *Low-grade collecting duct carcinoma of the kidney: report of 13 cases of low-grade mucinous tubulocystic renal carcinoma of possible collecting duct origin*. *Urology*. 1997;50:679-684.
5. Amin MB, MacLennan GT, Gupta R, et al. *Tubulocystic carcinoma of the kidney; clinicopathologic analysis of 31 cases of a distinctive rare subtype of renal cell carcinoma*. *Am J Surg Pathol*. 2009;33:384-392.
6. Yang XJ, Zhou M, Hes O, et al. *Tubulocystic carcinoma of the kidney; clinicopathologic and molecular characterization*. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:177-187.
7. Moses KA, DeCaro JJ, Osunkoya AO, et al. *Tubulocystic carcinoma of the kidney: a case report of natural history and long-term follow-up*. *ScientificWorldJournal*. 2010;10:586-589.
8. Tickoo SK, dePeralta-Venturina MN, Harik LR, et al. *Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia*. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:141-153.
9. Nouh MA, Kuroda N, Yamashita M, et al. *Renal cell carcinoma in patients with end-stage renal disease: relationship between histological type and duration of dialysis*. *BJU Int*. 2010;105:620-627.
10. Bhatnagar R, Alexiev BA. *Renal-cell carcinomas in end-stage kidneys: a clinicopathological study with emphasis on clear-cell papillary renal-cell carcinoma and acquired cystic kidney disease-associated carcinoma*. *Int J Surg Pathol*. 2012;20:19-28.
11. Kuroda N, Yamashita M, Kakehi Y, et al. *Acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma: an immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization study*. *Med Mol Morphol*. 2011;44:228-232.
12. Kuroda N, Shiotsu T, Hes O, et al. *Acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma with gain of chromosomes 3, 7, and 16, gain of chromosome X, and loss of chromosome Y*. *Med Mol Morphol*. 2010;43:231-234.
13. Aydin H, Chen L, Cheng L, et al. *Clear cell tubulopapillary renal cell carcinoma: a study of 36 distinctive low-grade epithelial tumors of the kidney*. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:1608-1621.
14. Gobbo S, Eble JN, Grignon DJ, et al. *Clear cell papillary renal cell carcinoma: a distinct histopathologic and molecular genetic entity*. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:1239-1245.
15. Adam J, Couturier J, Molinie V, et al. *Clear-cell papillary renal cell carcinoma: 24 cases of a distinct low-grade renal tumour and a comparative genomic hybridization array study of seven cases*. *Histopathology*. 2011;58:1064-1071.
16. Argani P, Antonescu CR, Couturier J, et al. *PRCC-TFE3 renal carcinomas: Morphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of an entity associated with the t(X;1)(p11.2;q21)*. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:1553-1566.
17. Argani P, Hawkins A, Griffin CA, et al. *A distinctive pediatric renal neoplasm characterized by epithelioid morphology, basement membrane production, focal HMB45 immunoreactivity, and t(6;11)(p21.1;q12) chromosome translocation*. *Am J Pathol*. 2001;158:2089-2096.
18. Camparo P, Vasiliu V, Molinie V, et al. *Renal translocation carcinomas: clinicopathologic, immunohistochemical, and gene expression profiling analysis of 31 cases with a review of the literature*. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:656-670.
19. Smith N, Illei P, Gonzalez N, et al. *t(6;11) renal cell carcinoma (RCC): report of six new genetically-confirmed cases and expanded Immunohistochemical (IHC) profile*. *Mod Pathol*. 2013;26(S2):250A.

20. Jung SJ, Chung JI, Park SH, et al. Thyroid follicular carcinomalike tumor of kidney. *Am J Surg Pathol.* 2006;30:411–415.
21. Amin MB, Gupta R, Ondrej HO, et al. Primary thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: report of 6 cases of a histologically distinctive adult renal epithelial neoplasm. *Am J Surg Pathol.* 2009;33:393–400.
22. Gill AJ, Pachter NS, Chou A, et al. Renal tumors associated with germline SDHB mutation show distinctive morphology. *Am J Surg Pathol.* 2011;35:1578–1585.
23. Van Nederven FH, Gaal J, Favier J, et al. An immunohistochemical procedure to detect patients with paraganglioma and pheochromocytoma with germline SDHB, SDHC, or SDHD gene mutations: a retrospective and prospective analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10:764–771.
24. Barletta JA, Hornick JL. Succinate dehydrogenase-deficient tumors: diagnostic advances and clinical implications. *Adv Anat Pathol.* 2012;19:193–203.
25. Debelenko LV, Raimondi SC, Daw N, et al. Renal cell carcinoma with novel VCL-ALK fusion: new representative of ALK-associated tumor spectrum. *Mod Pathol.* 2011;24:430–442.
26. Sukov WR, Hodge JC, Lohse CM, et al. ALK alterations in adult renal cell carcinoma: frequency, clinicopathologic features and outcome in a large series of consecutively treated patients. *Mod Pathol.* 2012;25:1516–1525.
27. Gobbo S, Eble JN, Delahunt B, et al. Sporadic hybrid oncocyctic/chromophobe tumor of the kidney: a clinicopathologic, histomorphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular cytogenetic study of 14 cases. Renal cell neoplasms of oncocyctosis have distinct morphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profile. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:620–626.
28. Skinnider BF, Amin MB. An immunohistochemical approach to the differential diagnosis of renal neoplasms. *Semin Diagn Pathol.* 2005;22:51–68.
29. Shen SS, Truong LD, Scarpelli M, et al. Role of immunohistochemistry in diagnosing renal neoplasms. When is it useful? *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136:410–417.
30. Truong LD, Shen SS. Immunohistochemical diagnosis of renal neoplasms. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135:92–109.
31. Garcia E, Li M. Caveolin-1 immunohistochemical analysis in differentiating chromophobe renal cell carcinoma from renal oncocyctoma. *Am J Clin Pathol.* 2006;125:392–398.
32. Brimo F, Robinson B, Guo C, et al. Renal epithelioid angiomyolipoma with atypia: a series of 40 cases with emphasis on clinicopathologic prognostic indicators of malignancy. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:715–722.
33. Nese N, Martignoni G, Fletcher CD, et al. Pure epithelioid PEComas (so-called epithelioid angiomyolipoma) of the kidney: a clinicopathologic study of 41 cases: detailed assessment of morphology and risk stratification. *Am J Surg Pathol.* 2011;35:161–176.
34. Argani P, Faria PA, Epstein JI, et al. Primary renal synovial sarcoma: molecular and morphologic delineation of an entity previously included among embryonal sarcomas of the kidney. *Am J Surg Pathol.* 2000;24:1087–1096.
35. Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MRE, et al. Nucleolar grade but not Fuhrman grade is applicable to papillary renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2006;30:1091–1096.
36. Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, et al. Grading of clear cell renal cell carcinoma should be based on nucleolar prominence. *Am J Surg Pathol.* 2011;135:1134–1139.
37. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma. An examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:435–441.
38. de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma. A study of 101 cases. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:275–284.
39. Gokden N, Nappi O, Swanson PE, et al. Renal cell carcinoma with rhabdoid features. *Am J Surg Pathol.* 2000;24:1329–1338.
40. Kuroiwa K, Kinoshita Y, Shiratsuchi H, et al. Renal cell carcinoma with rhabdoid features: an aggressive neoplasm. *Histopathology.* 2002;41:538–548.
41. Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, et al. Histologic tumor necrosis is an independent prognostic indicator for clear cell and papillary renal cell carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2012;137:283–289.
42. Ficarra V, Martignoni G, Lohse C, et al. External validation of the Mayo Clinic Stage, Size, Grade and

- Necrosis (SSIGN) score to predict cancer specific survival using a European series of conventional renal cell carcinoma. J Urol. 2006;175:1235–1239.*
43. Isbarn H, Patard JJ, Lughezzani G, et al. Limited prognostic value of tumor necrosis in patients with renal cell carcinoma. *Urology. 2010;75:1378–1384.*
44. Edge SB, Byrd DR, Carducci M, et al. *AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer; 2009.*
45. Sevinc M, Kirkali Z, Yorukoglu K, et al. Prognostic significance of microvascular invasion in localized renal cell carcinoma. *Eur Urol. 2000;38:728–733.*
46. Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, et al. Prognostic value of the Leibovich prognosis score supplemented by vascular invasion for clear cell renal cell carcinoma. *J Urol. 2012;187:834–839.*



KÜÇÜK BÖBREK KİTLELERİNDE BİYOPSİ VE AKTİF İZLEMİN YERİ

Dr. Özgür Yayıoğlu^(*), Dr. Ümit Gül^(*)

(*) *Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı*

Giriş

Küçük böbrek kitleleri (KBK) 4 cm veya daha küçük, kontrast tutan solid veya Bosniak Sınıflamasına göre Bosniak III / IV komplike kistik kitleler olarak tanımlanır⁽¹⁾. Gelişmiş ülkelerde son 30 yılda renal hücreli karsinom (RHK) görülme sıklığında, büyük olasılıkla görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımına bağlı olarak, yıllık yaklaşık %2-4 arasında artış saptanmaktadır⁽²⁾. Günümüzde tanı konulan olguların yaklaşık %50-70 kadarı şikayeti olmayan, rastlantısal tanı konulmuş olgulardan ve %30-39'u KBK'lerinden oluşmaktadır⁽²⁾. Metastatik olmayan RHK'da standart tedavi radikal veya parsiyel nefrektomidir. Son yıllarda KBK'lerinin tanı konulan olgular arasında daha fazla yer almasına rağmen genel mortalite oranlarında anlamlı bir düşüş saptanamamıştır^(2,3). Ayrıca cerrahi rezeksiyon yapılan KBK'leri arasında %19.9 ile %40 arası oranlarda benin patolojiler saptanabilmektedir⁽⁴⁾. Dolayısıyla günümüzde, herhangi bir şikayeti olmayan, rastlantısal olarak tanı konulmuş, KBK'si olan, ileri yaşta ve buna bağlı komorbiditelere sahip, üstelikte yaklaşık üçte bir oranında benin kitleye sahip olma olasılığı olan bir hasta grubu ile daha fazla karşılaşmaktadır. Bu gruptaki hastaların tamamına ameliyat öncesi histolojik tanı olmadan parsiyel veya radikal nefrektomi (eksizyonel biyopsi) yapılması şeklinde bir uygulamanın "fazla tedavi" olduğu endişesi oluşmaktadır. Bu nedenlerle KBK'lerinde biyopsi ve aktif izlemi de kapsayan minimal invazif tedavi yöntemleri gündeme gelmiştir^(5,6). Avrupa Üroloji Birliği kılavuzunda KBK'si olan ve ileri yaş ve veya komorbidite nedeniyle sınırlı yaşam beklentisi olan hastalarda aktif izlem önerilebilecek bir yöntem olarak belirtilmekte, ayrıca ablasyon tedavilerinden ve aktif izlemeden önce iğne biyopsisi yapılması önerilmektedir. (C Grubu öneri)⁽⁷⁾.

Biyopsi

Böbrek tümörlerinde klasik biyopsi indikasyonları böbrek dışı kanserlerden gelişmiş metastaz veya lenfoma şüphesi, renal abse şüphesi ve sitoredüktif nefrektomi yapılmamış metastatik olgularda histolojik tanının belirlenmesi olarak sayılabilir⁽⁸⁾. Günümüzde bu indikasyonlara minimal invazif tedavi veya aktif izlem planlanan küçük böbrek tümörlü olgular da eklenmiştir⁽⁸⁻¹⁰⁾. Ayrıca minimal invazif tedavi sonrası takipte de biyopsi gerekebilmektedir. KBK'lerinde herhangi bir tedavi planlanmadan önce mutlaka biyopsi yapılmasını öneren merkezler de vardır^(11,12). Güncel biyopsi uygulaması bilgisayarlı tomografi veya ultrasonografi ile görüntüleme eşliğinde perkütan yolla ve yerleştirilen koaksiyal kılıf içinden ilerletilen biyopsi iğnesi ile en az 2 parça alınarak uygulanır. Büyük tümörlerde ortadaki nekrotik alanlardan uzak, tümörün periferine yakın kısımlarına yönelmek önemlidir⁽¹³⁾. Kistik kitlelerde yine kılıf içinden ilerletilmek kaydıyla, ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılır. Böbrek tümörlerinde biyopsi kontrendikasyonları düzeltilmemiş kanama diyatezi varlığı ve radyolojik görüntülemeye transizyonel hücreli karsinom şüphesi olmasıdır. Güncel teknik ile yapılan biyopsilerde transfüzyon gerektiren kanama ve komşu organ yaralanması gibi ciddi komplikasyon oranları %1'den, toplam komplikasyon oranları ise %5'den düşük olarak bildirilmektedir^(9,14). Böbrek biyopsisi sonrası mortalite bildirilmemiştir. Komplikasyonlar arasında üzerinde önemle durulan bir konu tümör ekilmesi riskidir. Ancak son 20 yıl içinde güncel teknik ve koaksiyal kılıf kullanılarak gerçekleştirilen biyopsi sonrası tümör ekilmesi bildirilmemiştir. Biyopsi traktında tümör ekilmesi ile ilgili son yıllarda yayınlanan 2 olgu sunumunda işlemin koaksiyal kılıf kullanılmadan yapıldığı görülmektedir⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

KBK biyopsi çalışmalarının sonuçlarının değerlendirilmesinde bazı güçlükler bulunmaktadır. Yayınlanmış çalışmaların çoğu seçilmiş olgulardan oluşan retrospektif seriler olup, biyopside genellikle standart bir teknik kullanılmamış ve hastaların büyük kısmında nefrektomi yapılmamış olduğu için biyopsi patolojileri ile cerrahi patoloji sonuçları karşılaştırılmamıştır. Biyopsi sonuçlarıyla ilgili 2001 yılı öncesi ve sonrasında yayınlanan çalışmalar karşılaştırıldığında, başarısız biyopsi oranlarının %8,9'dan %5,2'ye, tanı konulamayan biyopsi oranlarının %5,5'ten %3,8'e, yalancı negatiflik oranlarının %4,4'ten %0,6'ya ve yalancı pozitiflik oranlarının %1,2'den %0'a düştüğü, ayrıca doğru tanı konulabilen olgu oranının histolojik tanı için %88,9'dan %96'ya çıktığı görülmektedir⁽⁹⁾. Güncel serilerde KBK için biyopsi doğruluk oranları %90 ile %100 arasında, yalancı negatiflik oranları ise %3 ile %0 arasında bildirilmektedir^(11,18,19).

KBK biyopsilerinin histopatolojik değerlendirilmesinde bazı güçlükler bulunmaktadır. Özellikle eozinofilik sitoplazması olan böbrek tümörlerinin ayırımının yapılması sırasında bazı teknik güçlükler yaşanabilir. Bu tümörler arasında granüler sitoplazmalı konvansiyonel RHK, onkositik papiller RHK, kromofob RHK'nin eozinofilik varyantı ve onkositom sayılabilir ve ayırıcı tanılarındaki immünohistokimyasal yöntemler ve mümkün olan merkezlerde moleküler yöntemler kullanılmaktadır⁽²⁰⁾. Histopatolojik incelemede yaşanan bir diğer güçlük ise biyopsi ile alınan parçalarda Fuhrman nükleer derecesinin doğru olarak belirlenebilmesinde yaşanabilmektedir. Perkütan biyopsi yapılan ve daha sonra parsiyel veya radikal nefrektomi uygulanan 81 olguda, biyopsinin histolojik alt tiplerin belirlenmesinde doğruluk oranının %88 olduğu bildirilmiştir⁽¹⁸⁾. Bu oran berrak hücreli RHK'da %97, papiller karsinomda %90, kromofob karsinomda %0 ve onkositomda %50 olarak belirlenmiştir. Biyopsi ve nefrektomi patolojileri nükleer derece açısından karşılaştırıldığında biyopsi ile son histojik derecelerin %43 oranında örtüştüğü görülmüştür. Biyopsi ile nükleer derece %55 olguda son patolojiye göre daha düşük belirlenmiş ve %10 olguda son patoloji derecesi biyopsi derecesinden 2 derece yükselmiştir. Biyopsi nadiren (%1) son patolojiye göre daha yüksek derece bildirmiştir. Biyopside derecelendirmenin düşük ve yüksek derece olarak 2 kategoride verilmesi durumunda ise biyopsi derecesi ile son patoloji arasında uyumun %93 oranında olduğunu bildirilmiştir⁽¹⁹⁾.

Küçük böbrek tümürlü olgularda biyopsinin başarısız olması veya tanı konulamaması hastada RHK olmadığı anlamına gelmez. İlk biyopside tanı konulamayan olgulara tekrar biyopsi yapıldığında %66,7-%83,3 oranında

histopatolojik tanı konulabilmiştir^(21,22). Bunlar arasında tanı %80 olguda kanser, %20 olguda ise onkositom olarak bildirilmiştir.

Aktif İzlem

BHK oldukça değişken prognoza sahip heterojen bir hastalıktır. KBK'nin doğal seyri ile ilgili yayınlanan retrospektif çalışmalar genellikle çeşitli nedenlerle tedavi almayan veya alamayan hastaların takipleri ile elde edilen verilere dayanmaktadır. Bu çalışmalarda hasta seçimi standart olmadığı gibi hastaların tümünde histolojik tanı da bulunmamaktadır. Kontrast tutan böbrek kitlelerinin doğal seyrinin bildirildiği 10 çalışmanın meta-analizinde ortalama boyutu 2,6 cm olan 234 tümörün ortalama 34 aylık takibinde ortalama büyüme hızı 0,28 cm/yıl olarak bildirilmiştir⁽²³⁾. Bu çalışmada yer alan olguların sadece %48'sinde histolojik tanı olup, histolojik tanısı olan olguların %92'sinin malin tümör olduğu belirtilmiştir. Malin olduğu bilinen tümörler ile diğerleri karşılaştırıldığında tanı anındaki boyutlarının birbirinden farklı olmadığı, ancak malin tümörlerin yılda 0,4 cm büyürken, diğerlerinin yılda 0,2 cm büyüdüğü görülmüştür. Tanı anındaki tümör boyutu ile büyüme arasında bir ilişki saptanmamıştır. Malin histolojiye sahip tümörlerin de önemli bir kısmının boyutlarında bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Bu çalışmada 3 hastada (%1) metastaz gelişmiş ve tümör boyutunda artış olmayan hiçbir hastada metastaz gelişmemiştir.

Aktif izlem tanı konulmasını takiben tümör boyutunun görüntüleme yöntemleri ile izlenmesi ve bu takip sırasında klinik progresyon gösteren olgulara geç girişim yapılması, şeklinde tarif edilmektedir⁽²⁴⁾. Aktif izlem sırasında tümör boyutunda artış ve tümöre bağlı klinik semptomların gelişmesi progresyon olarak tanımlanır. Hastanın genel sağlık durumunun düzelerek cerrahi tedaviye uygun hale gelmesi, ankiyete ve hasta tercihi diğer izlem sonlandırılma nedenleridir. Lane ve arkadaşları 7 cm veya daha küçük (T1) BHK nedeniyle tedavi görmüş 75 yaşında veya daha yaşlı 537 hastanın verilerini retrospektif olarak değerlendirmiştir⁽²⁵⁾. Hastaların %20'si aktif izlem, %53'ü, nefron koruyucu girişimler, %27'si ise nefrektomi ile tedavi edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda nefrektomi yapılmasının diğer tedavi yöntemlerine göre hastalara bir sağkalım avantajı sağlamadığı, hastaların çoğunlukla kardiyovasküler nedenlerle öldüğü ve nefrektominin böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı hızlandırdığı bildirilmiştir. Ancak günümüzde KBK'lerinde cerrahi rezeksiyon ile aktif izlemi karşılaştıran prospektif randomize bir çalışma olmadığı gibi, aktif izlem sırasında hangi kitlelerin progresyon gösterip, hangilerinin klinik önemsiz bir se-

yr izleyeceğini öngöreceğ güvenilir bir belirteç henüz yoktur.

KBK'lerinde aktif izlem sonuçlarını bildiren retrospektif çalışmaların birlikte değerlendirildiği bir yazıda 259 hasta ve 284 KBK ortalama $33,5 \pm 22,6$ ay izlenmiş ve tümör boyutunun yılda ortalama $0,31 \pm 0,8$ cm büyüdüğü belirlenmiştir⁽²⁶⁾. Altmışbeş KBK (%22,9) izlem sırasında büyümemiştir. Olgu serilerinin sonuçlarının da eklenmesiyle oluşan 880 hastalık grupta 18 (%0,2) hastada izlem sırasında metastaz gelişmiştir. Metastaz gelişen tüm olgularda tümör boyutunda büyüme saptanmıştır. Metastaz gelişen tümörlerin başlangıç boyutlarının metastaz gelişmeyenlere göre daha büyük olduğu (sırasıyla $4,1 \pm 2,1$ cm ve $2,3 \pm 1,3$ cm, $p < 0,001$) ve takip sırasında daha hızlı büyüdüğü (sırasıyla $0,8 \pm 0,7$ cm/yıl ve $0,3 \pm 0,4$ cm/yıl, $p < 0,001$) belirlenmiştir. KBK nedeniyle aktif izlem uygulanan hastalarda kitlenin büyüme hareketlerinin incelendiği, Kanada'dan 3 merkezin katıldığı prospektif çalışmada 82 hastaya ait 84 KBK medyan 36 ay takip edilmiş, tüm tümörler için medyan büyüme hızı $0,25$ cm/yıl olarak belirlenmiştir⁽²⁷⁾. Olguların %10,7'sinde kitle boyutunda artış olmuştur. Tanı anında $2,45$ cm'den küçük ve $2,45$ cm veya büyük olan tümörler karşılaştırıldığında ortalama büyüme hızlarının sırasıyla $0,13$ cm/yıl ve $0,4$ cm/yıl olduğu görülmüştür. Takip süresince sadece 1 olguda (%1,2) metastaz gelişmiştir ve bu hastada metastaz saptandığında tümör boyutunda da büyüme olduğu görülmüştür.

A.B.D'de 3 merkezin katıldığı prospektif randomize olmayan çalışmada KBK'lerinde birincil girişim yapılan hastalar ile aktif izlem ve geç tedavi yapılan hastalar karşılaştırılmıştır⁽²⁸⁾. Bu çalışmada 4 cm veya daha küçük KBK'si olan 497 hastanın 274'ü (%55) birincil girişim tercih etmiş, 223 hasta (%45) ise aktif izlem tedavisini tercih etmiştir. Tüm olgular için medyan takip süresi 2,1 yıldır. Tüm olgular çalışmanın başında aksiyel görüntüleme (BT veya MR) ile değerlendirilmiş, aktif izlem sırasında ise ilk iki yıl her 6 ay, daha sonra ise yılda bir ultrasonografik görüntüleme ile takip edilmiştir. Gerekli görülen durumlarda hastalarda tekrar aksiyel görüntüleme yapılmıştır. Aktif izlem kolunda 21 hastaya (%9) geç tedavi uygulanmıştır. Aktif izlem uygulanan hastalar daha yaşlı, daha kötü performans skoru ve kardiovasküler morbiditesi olan, tümör boyutu daha küçük hastalardır. Beş yılda genel sağkalım oranları birincil girişim ve aktif izlem kollarında sırasıyla %98 ve %96, hastalığa özgü sağkalım ise yine sırasıyla %99 ve %100 olarak bulunmuştur. Aktif izlem grubunda hiçbir hastada takip sırasında metastaz gelişmemiştir. Bu çalışma aktif izlem ve gerekli görülen durumlarda geç tedavinin, iyi seçil-

miş olgularda güvenli bir seçenek olabileceğini gösteren, randomize olmasa da ilk prospektif çok merkezli çalışmadır.

Aktif izlem serileri değerlendirildiğinde tümörün kistik veya solid olması, hasta yaşı ve histolojik özelliklerinin büyüme hızı ile ilişkili olmadığı görülmektedir. İzlem sırasında büyüme olmasının mutlaka malinite anlamına gelmediği gibi, büyüme olmamasının da tümörün benin olduğu anlamına gelmediği akıld tutulmalıdır. Ancak aktif izlem sırasında metastaz gelişen hastalarda genellikle tümör boyutunda artış görülmektedir. Aktif izlem yapılacak hastalarda biyopsi yapılmalı ve histolojik tanı konulmalıdır. Aktif izlem genç, sağlıklı hastalarda, biyopside sarkomatoid özellikleri olan, yüksek dereceli RHK, toplayıcı kanal karsinomu veya sınıflanamayan RHK olgularında, görüntüleme $>T3a$ evreli tümörlerde ve semptomatik hastalarda önerilmemelidir.

Aktif izlem yapılacak olan hastalarda ne sıklıkla ve hangi görüntüleme yöntemlerinin kullanılması gerektiği, takipte tümör çapının mı yoksa hacminin mi kullanılması gerektiği, takip sırasında tekrar biyopsinin rolü, cerrahi tedavi kararı vermek için eşik tümör boyutu, büyüme hızı ve doubling zamanının önemi gibi konuların henüz cevabı yoktur. Progresyonu öngöreceğ bir belirteç de bilinmemektedir. Aktif izlemin bir tedavi yöntemi olarak seçilmesi durumunda, takipte gelişecek metastaz riskinin hasta ve hekim tarafından göze alınması ve metastatik hastalıkta sağaltım sağlayacak bir tedavi yöntemi olmadığının hasta tarafından iyi anlaşılması gereklidir.

Sonuç

Son yıllarda KBK görülme sıklığında artış, bu olgularda minimal invazif tedavi yöntemlerinin gündeme gelmesi, ve benin kitlelerde doku tanısı olmadan cerrahi rezeksiyon yapılmasının fazla tedavi olduğu gerçeği de göz önünde bulundurulduğunda, önümüzdeki dönemde KBK'lerinde tedavi öncesi biyopsi uygulamasının daha da yaygın hale gelmesi beklenebilir. Güncel teknik ile uygulanan biyopsi komplikasyonlarının oldukça düşük, biyopsi doğruluğunun ise yüksek olması, KBK'lerinde perkütan iğne biyopsisinin rolünün artmasında önemli bir faktör olarak rol oynamıştır. Histopatolojik tanı yöntemlerindeki gelişmeler biyopsi sonuçlarının doğruluk oranlarını daha da arttırmaktadır. İlk biyopsinin başarısız olduğu ve tanı konulamayan olgularda tekrar biyopsi yapılmalıdır.

KBK görülme sıklığında artış, özellikle cerrahi riski yüksek ileri yaşlı olgularda aktif izlemin alternatif bir

minimal invazif tedavi yöntemi olarak ortaya çıkmasına neden olmuştur. Aktif izlem yaşam beklentisi sınırlı, cerrahi müdahalenin riskli olduğu hastalarda uygulanmalıdır. Aktif izlemin standart tedavi olmadığı ve seçil-

mesi durumunda metastaz gelişim riskinin hasta ve doktor tarafından göze alındığı hasta tarafından anlaşılmalıdır. Aktif izlem öncesi tüm olgularda biyopsi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Klunke DA, Egleston BL, Uzzo RG. Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma-a meta analysis and review. *J Urol* 2008;179:1227-1234.
2. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, et al. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1331-1334.
3. Hock LM, Lynch J, Balaji KC. Increasing incidence of all stages of kidney cancer in the last 2 decades in the United States: an analysis of surveillance, epidemiology and end results program data. *J Urol*. 2002;167:57-60..
4. Frank I, Blute ML, Cheville JC, et al. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. *J Urol* 2003;170:2217-2220.
5. Remzi M, Javadli E, Özsoy M. Management of small renal masses: a review. *World J Urol* 2010;28:275-281.
6. Huang WC, Taneja SS. Evolving treatment paradigms for renal cancer. *Urol Clin N Am* 2012;39:13-14.
7. <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>
8. Klatte T. The contemporary role of renal tumor biopsy. *Eur Urol* 2012;62:505-506.
9. Lane BR, Samplaski MK, Herts BR, et al. Renal mass biopsy-a renaissance? *J Urol* 2008;179:20-27.
10. Strobe SA, Wolf Jr JS. Biopsy of the small renal mass: time to shift the clinical paradigm? *Urol Oncol* 2008;26:337-338.
11. Halverson SJ, Kunju LP, Bhalla R, et al. Accuracy of determining small renal mass management with risk stratified biopsies: confirmation by final pathology. 2013;189:441-446.
12. Ordon M, Landman J. Renal mass biopsy: "just do it". *J Urol* 2013;190:1638-1640.
13. Wang R, Wolf JS Jr, Wood DP Jr, et al. Accuracy of percutaneous core biopsy in management of small renal masses. *Urology* 2009;73:586-590.
14. Lim A, O'Neil B, Heilbrun ME, et al. The contemporary role of renal mass biopsy in the management of small renal tumors. *Front Oncol* 2012;2:1-9.
15. Giorgadze T, Qureshi F, Aulicino M, Jacques SM. Retroperitoneal recurrence of a stage 1 renal cell carcinoma four years following core biopsy and fine needle aspiration: possible needle tract seeding. *Diagn Cytopathol* 2013;41:470-472.
16. Mullins JK, Rodriguez R. Renal cell carcinoma seeding of a percutaneous biopsy tract. *Can Urol Assoc J* 2013;7:3-4.
17. Yalcioğlu O. Letter to the editor on: retroperitoneal recurrence of a stage 1 renal cell carcinoma 4 years following core biopsy and fine needle aspiration: possible needle tract seeding. *Diagn Cytopathol* 2013;41:473.
18. Blumenfeld AJ, Guru K, Fuchs GJ, et al. Percutaneous biopsy of renal cell carcinoma underestimates nuclear grade. *Urology* 2010;76:610-613.
19. Millet I, Curros F, Serre I, et al. Can renal biopsy accurately predict histological subtype and Fuhrman grade of renal cell carcinoma? *J Urol* 2012;188:1690-1694.
20. Lhermitte B, de Leval L. Interpretation of needle biopsies of the kidney for investigation of renal masses. *Virchows Arch* 2012;461:13-26.
21. Salem S, Ponsky LE, Abouassaly R, et al. Image-guided biopsy of small renal masses in the era of ablative therapies. *Int J Urol* 2013;20:580-584.
22. Leveridge MJ, Finelli A, Kachura JR, et al. Outcomes of small renal mass needle core biopsy, nondiagnostic percutaneous biopsy, and the role of repeat biopsy. *Eur Urol* 2011;60:578-584.
23. C Chawla SN, Crispin PL, Hanlon AL, Greenberg RE, Chen DY, Uzzo RG. The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature. *J Urol*. 2006;175:425-31.
24. Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, Haider MAS, Kondylis FI, Jewett MAS. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer* 2004;100:738-45.
25. Lane BR, Abouassaly R, Gao T, et al. Active treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older. *Cancer*. 2010;116:3119-26.

26. Smaldone MC, Kutikov A, Egleston BL, et al. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: a systematic review and pooled analysis. *Cancer*. 2012;118:997-1006.
27. Mason RJ, Abdoell M, Trottier G, et al. Growth kinetics of renal masses: analysis of a prospective cohort of patients undergoing active surveillance. *Eur Urol*. 2011;59:863-7.
28. Pierorazio PM, Johnson MH, Ball MW, et al. Five-year Analysis of a Multi-institutional prospective clinical trial of delayed intervention and surveillance for small renal masses: The DISSRM Registry. *Eur Urol*. 2015 doi: 10.1016/j.eururo.2015.02.001. (baskıda)



BÖBREK KANSERLERİNDE ABLATİF TEDAVİLERİN UZUN DÖNEM ONKOLOJİK SONUÇLAR IŞIĞINDA KARŞILAŞTIRMALI DEĞERLENDİRMESİ

Dr. İyimser Üre⁽¹⁾, Dr. Sinan Sözen⁽²⁾

(1) Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

(2) Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Giriş

Görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ve toplum farkındalığının artmasıyla birlikte böbrek tümörleri küçük boyutlarda ve insidental olarak saptanır olmuştur. Böbrek tümörlerinin tedavisinde radikal nefrektomi kullanılırken 1990'ların başında parsiyel nefrektomi ile benzer onkolojik sonuçların elde edildiği görülmüştür⁽¹⁾. Daha sonra laparoskopik cerrahi uygulanmaya başlanmış ve açık cerrahiye göre daha kısa hospitalizasyon, daha az analjezik kullanımı ve çabuk iyileşme gibi avantajları da beraberinde getirmiştir⁽²⁾. Böylece laparoskopik parsiyel nefrektomi yöntemi küçük böbrek tümörlerinin tedavisinde seçilmiş hasta grubunda bir çok klinikte uygulanır olmuştur. Ancak bu yöntem kolay değildir ve intrakorporeal sütür uygulanması gibi bazı deneyim gerektiren unsurlar içerdiğinden bazı kliniklerde kullanımı sınırlanmıştır⁽³⁾.

Laparoskopinin fizyolojik etkileri de göz önünde bulundurulduğunda özellikle bu yöntemin uygulanmasının sakıncalı olduğu hasta gruplarında ablatif yöntemler kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde uygulanan ve bir radyoloji ünitesinde bile gerçekleştirilebilmesi sayesinde yaygınlaşmıştır. Aynı zamanda hilar klemplemeye ihtiyaç olmaması nedeniyle renal hasar en aza inmiştir ve laparoskopik parsiyel nefrektomiye alternatif hale gelmiştir⁽⁴⁾.

Bir çok ablatif yöntem geliştirilmiş olup, kriyoablasyon (KA), radyofrekans ablasyon (RFA), yüksek yoğunluk odaklı ultrason (YYOU) ve mikrodalga ablasyon (MDA), bunların arasında sayılabilir⁽⁵⁾. Ancak bu yöntemlerden sadece KA ve

RFA yaygın olarak kabul görmüş ve dünya genelinde kullanılmaya başlanmıştır. Ancak bu iki yöntemden hangisinin üstün olduğuna dair yeterli veri bulunmamaktadır. Literatürde randomize klinik çalışmaların olmaması ve onkolojik sonuçların henüz kısa ve orta dönemi kapsamaması buna neden olmaktadır.

Biz bu yazıda böbrek tümörlerinde ablatif yöntemlerle ilgili son 2-3 yılda ortaya çıkan güncel bilgileri ve yayınlanan güncel serileri özetlemeyi ve aktarmayı amaçladık.

Kriyoablasyon

Kriyoablasyon son 4 dekattır cilt, meme, karaciğer, beyin ve kemik tümörlerinin tedavisinde kullanılan bir yöntemdir⁽⁶⁾. Kriyoablasyon esnasında doku dondurma ve ısıtma olaylarına maruz kalarak faz değiştirir. Bu ani faz değişimleri hücre organelleri ve zarı üzerinde yıkıcı etki oluşturur ve hücre ölümü gerçekleşir⁽⁷⁾. Yapılan araştırmalarda ısınma ve donma işlemlerinin, intraselüler buz kristallerinin oluşmasına, mikrovasküler ve hücre zarında hasara ve nihayet hipotonik hücre yıkıma yol açtığı gösterilmiştir. Hücre ölümünün tam olarak gerçekleşmesi için doku sıcaklığının -40, -50°C'a kadar düşürülmesi gerektiği gösterilmiştir⁽⁸⁾.

Hem RFA hem de KA perkütan veya laparoskopik yöntemlerle uygulanabilmektedir. Ancak günümüzde kriyoablasyon daha çok laparoskopik uygulanırken radyofrekans ablasyon ise perkütan uygulanmaktadır⁽⁹⁾. Argon sistemleriyle birlikte kullanılabilen daha ince problemlerin geliştirilmesiyle birlikte KA'nın da perkütan uygulamaları yaygınlaşmaya başlamıştır⁽¹⁰⁾. Genel

olarak anteriorda lokalize tümörler perkütan yaklaşım için özellikle bağırsakla olan yakın komşuluğu nedeniyle sakınca arz etse de günümüz pratiğinde KA uygulamasında engel teşkil etmemektedir ⁽¹¹⁾.

Günümüzde, KA'nın endikasyonu kontralateral böbreği normal 4 cm'den küçük böbrek tümörlü yaşlı ve ko-morbiditesi yüksek hastalar ile bilateral veya birden fazla tümörü olan hastalar olarak kabul edilmektedir. İntrarenal tümörler, 4 cm'den büyük tümörler, hiler tümörler ve kistik tümörler rölatif kontrendikasyonları oluştururken, tedavi edilemeyen koagülopati kesin kontrendikasyonudur ⁽¹²⁾.

Nefron koruyucu tekniklerin gelişmesinin nedeni operasyon sonrasında rezidü renal fonksiyonun mümkün olduğunca korunmasını sağlamaktır. Bu bağlamda hangi tekniğin nefronu daha çok koruduğu konusu günümüzde ablatif yöntemlerin kıyaslanmasında da en önemli kriterlerden biri haline gelmiştir. Wehrenberg-Klee ve ark. ⁽¹³⁾ kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda uygulanan KA ve RFA serilerini yayınlamış ve her iki ablasyon yönteminin de böbrek fonksiyonlarını etkilemediğini ortaya koymuşlardır.

Chapman ve ark. ⁽¹⁴⁾ ise kontrastlı dinamik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemi ile böbrek perfüzyonunu değerlendirerek ablasyon alanındaki değişimleri saptamayı amaçlamışlardır. KA uygulanan 18 hastanın işlem öncesi ve işlemden 1 ay sonra dinamik MRG çalışmaları yapılmış ve ablasyon bölgesinde %88 oranında perfüzyon azalması olduğu tespit edilmiştir. Bu yöntemin KA etkinliğinin değerlendirilmesi açısından faydalı olacağını belirtmişlerdir.

KA uygulanacak hastanın seçiminde en önemli faktörlerden biri tümörün lokalizasyonudur. Santral ve hiler yerleşimli tümörlerin ablasyonunda topalayıcı sistem veya vasküler yaralanmadan endişe edilir. Rosenberg ve ark. ⁽¹⁵⁾ yayınladıkları güncel bir çalışmada yaş ortalaması 64 olan 107 hastanın 129 böbrek tümörüne bilgisayarlı tomografi (BT) kılavuzluğunda KA uygulamışlar ve oluşan buz topunun lokalizasyonunu ve etkilediği bölgeyi radyografik olarak göstermişlerdir. Renal sinüse dayanan ve sinüsü kaplayan buz topu oluşumlarında tümörü santral olarak nitelendirmişler (67 hasta) ve bu hastalarda oluşan topalayıcı sistem veya vasküler yaralanmaları santral olmayanlar ile kıyaslamışlardır. Ancak her iki grupta da topalayıcı sistem yaralanması görülmemiştir ve bir hastada tedavi gerektiren kanama olmuş ancak bu hasta da santral olmayan gruptadır. Schmit ve ark. ⁽¹⁶⁾ tümör lokalizasyonu ve boyutunu R.E.N.A.L. nefrometri skoru

ile gruplandırmışlar ve bu gruplara göre ablatif tedavi sonrası oluşan komplikasyonları değerlendirmişlerdir. 627 hastanın 751 böbrek tümörünün 430'u KA ile ve 321'i ise RFA ile tedavi edilmiştir. Ort. R.E.N.A.L. nefrometri skoru KA grubunda 7,2 iken RFA grubunda 6,1 olarak saptanmış ($p<0,001$). Lokal tedavinin başarısız olduğu hastaların ortalama nefrometri skoru daha yüksek olarak saptanmış (sırasıyla 7,6 ve 6,7; $p<0,001$). Aynı şekilde majör komplikasyon gerçekleşen hastaların da nefrometri skorları daha yüksek olarak saptanmış (sırasıyla 8,1 ve 6,8; $p<0,001$). İlk çalışma bize BT kılavuzluğunda yapılan ablasyonun topalayıcı sisteme yakın tümörlerde bile güvenle uygulanabileceğini söylerken ikinci çalışma tümör lokalizasyonu ve boyutunun işlem güvenliğini önemli ölçüde etkilediğini göstermektedir.

Anterior yerleşimli tümörler günümüzde daha çok laparoskopik yaklaşımla tedavi edilme eğilimindedir ⁽¹⁷⁾. Bu sayede olası bir komşu organın da tümör ile birlikte ablate edilme olasılığından sakınma amaçlanmaktadır. Schmit ve ark. anterior tümörü olan hastaların KA verilerini incelemiş ve 35 hastanın anterior yerleşimli ortalama boyutu 2,9 cm olan 38 tümörüne uygulanan perkütan KA verilerini paylaşmışlardır ⁽¹⁸⁾. Tüm hastalara KA başarı ile uygulanmış, sadece 1 (%3) hastada majör komplikasyon gelişmiştir. Ort. 18 aylık takipte herhangi bir lokal rekürrense rastlanılmamıştır. Bu çalışmada anterior tümörlere de perkütan KA yönteminin güvenle uygulanabileceği mesajı verilmekle birlikte vaka sayısının az olduğu ve takip süresinin kısa olduğunu göz önünde bulundurmak gerekmektedir.

Ablatif yöntemlerin zor uygulandığı bir diğer grup da endofitik böbrek tümörleridir. Park ve ark. ⁽¹⁹⁾ endofitik tümörü, tümör hacminin %40'ından azının böbrek sınırlarının dışarısına doğru uzandığı lezyonlar olarak tanımlamışlar ve 39 hastadaki 45 endofitik tümöre laparoskopik KA uygulamışlardır. Ort. tümör boyutu 2,8 cm'dir. Herhangi bir majör komplikasyon, nefrektomiye geçme veya topalayıcı sistem hasarı saptanmamıştır. Sadece 1 (%6,7) hastada tümör rekürrensi görülmüştür. Bu çalışma da endofitik tümörlerde laparoskopik KA'nın güvenle uygulanabileceğini göstermektedir.

Long ve ark. ⁽²⁰⁾ cerrahi ve perkütan KA verilerini kıyaslayan 42 seri üzerinde bir meta-analiz gerçekleştirmişlerdir. Bu meta-analizde 1447 KA olgusunun verileri incelenmiştir. Her iki yaklaşım arasında yaş, tümör boyutu, takip süresi ve rezidü tümör oranları açısından fark saptanmamıştır. Rekürren tümör oranlarında da iki grup arasında istatistiksel fark yoktur. Metastaz sayıları ise iki grupta da kıyaslanamayacak

kadar düşük saptanmıştır. 1966 – 2010 yılları arasındaki çalışmalarından elde edilen bu veriler bize KA uygulanırken seçilecek yaklaşımın tedavi başarısını ve onkolojik sonuçları etkilemediğini göstermektedir.

Literatüre yansıyan farklı yöntemleri kıyaslayan en güncel makalede, günümüzde sıklıkla kullanılan bir yöntem olan robotik parsiyel nefrektomi (RPN) serileri Guillotreau ve ark. tarafından laparoskopik KA serileri ile karşılaştırılmıştır ⁽²¹⁾. Bu amaçla 446 adet küçük böbrek tümörü olan 436 hastanın 210'una RPN ve 226'sına laparoskopik KA uygulamışlardır. RPN grubunda operasyon süresi, hospitalizasyon süresi, tahmini kan kaybı ve morbidite oranı daha yüksek olarak saptanmıştır. İki grupta sırasıyla ort. 4,8 ve 44,5 aylık takipte lokal rekürrens oranı sırasıyla %0 ve %11 olarak saptanmıştır. Ancak RPN kolundaki hastaların ortalama takip süresinin oldukça kısa olduğunu belirtmek gerekir.

Tüm bu çalışmalar bize kriyoablasyonun gitgide yaygınlaştığını ve elde edilen olumlu onkolojik sonuçlar neticesinde güvenle uygulanmaya başlandığını göstermektedir. Öyle ki, daha önce ablatif yöntemlerin uygulanmasının zor ve sakıncalı olacağı düşünülen anterior ve endofitik tümörlerde bile bazı serilerde güvenle uygulanmıştır. Ancak bu çalışmaların sayısının artması ve takip sürelerinin uzaması ile daha güvenilir sonuçlar elde edilecektir. Kriyoablasyon ile ilgili güncel serilerin belli başlıları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Radyofrekans Ablasyon

Radyofrekans ablasyon, elektrik enerjisinin radyofrekans sınırları içerisinde ısı enerjisine dönüştürülmesi prensibine dayanan bir işlemdir ⁽³²⁾. Hasta, jeneratör, topraklama ayakları ve seri bağlanmış elektrotların kapalı devre akım oluşturması sonucu gerçekleşir ⁽³³⁾. Akımın uygulanması ile birlikte elektrot çevresindeki dokuda iyonlar harekete geçer ve bu da bir ısı artışı oluşturarak dokuda termal hasar meydana getirir. Oluşan hasarın boyutu, dokuda oluşan sıcaklığın miktarına ve ısıtma süresine bağlıdır. Tümör dokusu üzerinde yeterli ablasyonun oluşturulması için tüm dokunun hücre ölümü için eşik değer olan 50-60°C sıcaklığa ulaşması gerekmektedir ⁽³³⁾.

Günümüzde, RFA'nın endikasyonu yaşlı ve komorbiditesi yüksek hastalar, bilateral veya birden fazla tümörü olan hastalar (Von-Hippel Lindau hastalığı) ve böbrek tümörü olan soliter böbrekli hastalar olarak kabul edilmektedir. Santral ve hiler yerleşimli tümörler ile 5 cm'den büyük tümörler bu tedavi yöntemi için

uygun değildir. Tedavi edilemeyen koagülopati ise kesin kontrendikasyondur ⁽¹²⁾.

Termal ablasyon için KA mı yoksa RFA mı kullanılması gerektiği konusu uzun süredir klinisyenler için tartışma konusu olmuştur. Erdeljan ve ark. ⁽³⁴⁾ bu iki yöntemi kıyasladıkları çalışmalarında 23 hastaya KA 7 hastaya RFA uygulamışlar ve ortalama 48 aylık takip sürecinde elde ettikleri verileri paylaşmışlardır. Ort. tümör boyutunun 2,7 cm olduğu çalışmada kansersiz sağkalım oranını %96 olarak saptamışlar ve her iki yöntem arasında onkolojik sonuçlarda anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Benzer bir çalışmada Atwell ve ark. ⁽²³⁾ 3 cm'den küçük tümöre sahip olan 222 hastadaki 256 tümörün 189'unu KA ile tedavi etmişlerdir. KA kolundaki hastaların tümör boyutunun RFA grubuna göre daha büyük olduğunu belirtmişlerdir (2,3 cm'e karşılık 1,9 cm; $p<0,001$). Ayrıca KA'nın RFA'ya göre santral tümörlere daha çok uygulandığını tespit etmişlerdir (%41'e karşılık %7, $p<0,001$). Komplikasyon oranı açısından iki yöntem arasında fark olmadığını belirtmişlerdir. 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları kıyaslandığında iki yöntem arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Her iki çalışma da hem KA hem RFA yöntemlerinin onkolojik olarak güvenilir olduğunu ve bu iki yöntem açısından onkolojik sonuçlarda bir fark olmadığını gösteren güncel çalışmalarlardır.

Renal hücreli kanserin herediter formu olan von Hippel Lindau (VHL) hastalığı böbrekte bilateral ve multipl olabilen tümörlerle karakterize bir hastalıktır. Bu tip hastalarda mükerrer cerrahi gereksinimi morbidite ve mortaliteyi arttırdığından tekrarlanabilir, kolay uygulanabilir olması ve böbrek fonksiyonlarını cerrahi kadar etkilememesi nedeniyle RFA bu tip hasta grubunda günümüzde sıkça göz önünde bulundurulmuş bir tedavi yöntemidir ⁽³⁵⁾. Park ve ark. ⁽³⁶⁾ VHL nedeniyle daha önce radikal nefrektomi veya mükerrer nefron koruyucu cerrahi geçirmiş 6 hastadaki 14 tümöre toplam 12 seansta 23 ablasyon uygulamışlardır. Hiç bir hastada ablasyon bölgesinde rezidü veya rekürrens tümöre rastlanmazken takip sürecinde 2 hastada 1 cm'den küçük 3 yeni tümör gelişimi saptamışlardır. Ablasyon öncesine göre serum kreatinin seviyesi ort. %6,4 artmış ve tahmini GFR %12,8 azalmıştır ($p<0,05$). Benzer bir çalışmada Iwamoto ve ark. ⁽³⁷⁾ VHL hastalığı olan 7 olgudaki 12 tümöre toplam 9 seans RFA uygulamış ve tüm hastalarda teknik başarı sağlamışlardır. Ort. 22 aylık takip süreçlerinde tümör progresyonu gözlemezken tahmini GFR değeri ort. %7,6 azalmıştır ($p<0,03$). Her iki çalışma da bize göstermiştir ki; VHL hastalarının tedavisinde RFA, onkolojik açıdan güvenilirdir ve ablasyon tedavileri sonrası oluşan renal fonksiyon kaybı

tolere edilebilir düzeylerde dir. Mükerrer tedavi gerektiren bu hastalıkta bu bulguların tedavi seçimi açısından oldukça önemli olduğu kanaatindeyiz.

RFA ile ilgili güncel literatürde tartışılan bir diğer konu da farklı teknik yöntemler kullanılarak ablasyon etkinliğini arttırmak yönündedir. Takaki ve ark. (38) yaptıkları çalışmada RFA etkinliğini arttırmak ve rezidü tümör oranını azaltmak amacıyla çok elektrotlu değişken akımlı RFA yöntemini 33 hasta üzerinde uygulamışlardır. Bu yöntemde 3 elektrotlu RFA probu ile tümör ablate edilmekte ve akım elektrotlar arasında dönüşümlü olarak gezerek daha geniş bir ablasyon alanı elde edilmektedir. 3 (%9) hastada 2. dereceden yan etki görülmüş, 31 hastada 1, 2 hastada ise 2 seansta tam ablasyon sağlanmıştır. İşlemden 1 yıl sonra değerlendirilen ort. GFR değerleri sadece tek böbrekli olan 6 hastada anlamlı derecede düşmüştür. Ort. 20 aylık takiplerinde herhangi bir lokal progresyon gözlemlenmemişlerdir. Bu çalışma bize RFA'nın çok elektrotlu değişken akımlı yöntemle uygulandığında başarıya ulaşmak için gereken seans sayısında azalma sağlayabileceğini düşündürmekle beraber hasta sayısının ve takip süresinin daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bir başka güncel teknik çalışmada bipolar ve multipolar RFA yöntemleri kıyaslanmıştır. Sommer ve ark. (39) 9 hastadaki 12 tümörü bipolar (tek aplikatörlü) yöntemle, 11 hastadaki 14 tümörü ise multipolar (çift aplikatörlü) yöntemle tedavi etmişlerdir. Multipolar yöntemin uygulandığı grupta ort. tümör boyutu diğer yönteme nazaran daha büyüktür (27 mm'e karşılık 19,4 mm; $p < 0,01$). Bu farkın, cerrahın büyük tümörlerde multipolar yöntemi seçmesinden kaynaklandığını yorumlamışlardır. Koagülasyon hacminin yine ultipolar grupta daha büyük olduğunu gözlemlenmişlerdir (14,3 cm³'e karşılık 8,1 cm³; $p < 0,05$). Multipolar grupta toplam aktarılan enerjinin daha fazla olduğu ve birim hacim başına uygulanan ablasyon süresinin daha kısa olduğu da gözlemlenmiştir. Bu çalışmada da, multipolar enerji kullanılarak daha kısa sürede daha geniş alanların ablate edilebileceği gösterilmiştir. Nispeten tümör çapı daha büyük olgularda multipolar RFA seçeneğinin tercih edilebileceğini düşündüren bir çalışmadır.

Güncel olarak literatüre giren cerrahi yöntemlerin kıyaslandığı çalışmalara bakıldığında; Sung ve ark. (40) RFA uyguladıkları 40 ve açık parsiyel nefrektomi (APN) uyguladıkları 110 hastanın verilerini kıyaslamışlardır. Bu çalışma dizayn edilirken her iki grupta da tümör boyutunun ve lokalizasyonunun yakın tutulması amaçlanmıştır. RFA grubunda ort. tümör boyutu 24,4 mm iken APN grubunda bu değer, 22,3

mm'dir ($p:0,962$). Tahmini GFR değerlerindeki azalma RFA grubunda 2,3 mL/dk/1,73 m² ve APN grubunda 7,4 mL/dk/1,73 m²'dir ($p:0,013$). 3 yıllık rekürrensiz sağkalım oranları RFA grubunda %94,7 ve APN grubunda %98,9'dur ($p:0,266$). Bu çalışma orta vadede RFA'nın onkolojik anlamda APN'ye denk olduğunu ayrıca renal fonksiyonların korunması açısından APN'den üstün olduğunu göstermektedir. Ancak uzun vadeli onkolojik sonuçların da değerlendirilmesi gerekmektedir. RFA'nın parsiyel nefrektomi (PN) ile kıyaslandığı ve uzun dönem sonuçların verildiği bir çalışmada Olweny ve ark. (41) her iki grupta 37'şer hastanın ort. 6,5 yıllık takip verilerini değerlendirmişler ve RFA ve PN grupları için 5 yıllık genel sağkalımın % 97.2'ye karşılık %100 ($p:0,31$), kansere spesifik sağkalımın %97.2'e karşılık %100 ($p:0,31$), hastaliksız sağkalımın %89.2'e karşılık %89.2 ($p:0,78$), lokal rekürrensiz sağkalımın %91.7'e karşılık %94.6 ($p:0,96$) ve metastazsız sağkalımın %97.2'e karşılık %91.8 ($p:0,35$) olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışma da RFA ile PN arasında onkolojik açıdan birbirine yakın sonuçlar sunmuştur.

Sonuç olarak, RFA da KA gibi teknik olarak giderek gelişen ve bu gelişmelerle birlikte etkinliği artan ve onkolojik sonuçlarının cerrahiye yaklaştığı bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu yöntem için de daha net yorumlar yapabilmek için daha uzun takip süreli çalışmaların yayınlanmasını beklemek gerekmektedir. RFA ile ilgili güncel seriler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Diğer Yöntemler

YYOU, tümörde ultrasonik dalgaların odaklanarak termal ablasyon oluşturması esasına dayanan bir yöntemdir. İdeal olarak perkütan uygulanmasına rağmen çevre dokuların oluşturduğu akustik gölgeler ve böbrek mobilitesi nedeniyle perkütan yaklaşım istenen sonuçları vermemektedir. Laparoskopik yaklaşımla ultrasonik prob dokuya direkt bakı altında yerleştirilebilir (54). Klinger ve ark. (55) 2008 yılında YYOU ile ilgili yayınladıkları serilerinde küçük böbrek tümörü olan 8 hastayı bu yöntemle tedavi etmiş, komplikasyon gerçekleşmemiş ve 4 hastada tam tedavi sağlamışlardır. Bir başka çalışmada perkütan YYOU yapılan 15 hastadan 5'ine ek ablatif veya cerrahi tedavi gerekliliği ortaya çıkmıştır. Diğer 10 olgu ort. 36 boyunca takip edilmiş ve herhangi bir progresyon izlenmemiştir (56).

Termal ablasyonda kullanılan bir diğer yöntem de mikrodalga'dır. Castle ve ark. (57) ort. boyutu 3,6 cm olan 10 böbrek tümörüne MDA uygulamışlardır. Hastaların ort. yaşı 69,8'dir. Rekürrens oranları %38, intraoperatif

ve postoperatif komplikasyon oranları ise sırasıyla %20 ve %40'tır.

Her iki yöntem de KA ve RFA'ya göre onkolojik başarılarının geride kalması ve komplikasyon oranlarının nispeten daha fazla olması nedeniyle sık tercih edilen yöntemler değildir. Ancak bu yöntemler teknik gelişmeler ışığında gelecek vaat eden yöntemler arasında sayılabilir.

Sonuç

Küçük böbrek tümörlerinin insidental olarak tanı koyulma sıklıklarının artmasıyla birlikte bu tümörlerin tedavisinde yeni yöntemler ortaya çıkmıştır. Bu

KAYNAKLAR

1. El Dib R, Touma NJ and Kapoor A: Cryoablation vs radiofrequency ablation for the treatment of renal cell carcinoma: a meta-analysis of case series studies. *BJU Int.* 2012; 110: 510–516.
2. Beasley KA, Al Omar M, Shaikh A, et al: Laparoscopic versus open partial nephrectomy. *Urology* 2004; 64: 458–461.
3. Gill IS, Desai MM, Kaouk JH, et al: Laparoscopic partial nephrectomy for renal tumor: duplicating open surgical techniques. *J. Urol.* 2002; 167: 469–467; discussion 475–476.
4. Raman JD, Raj GV, Lucas SM, et al: Renal functional outcomes for tumours in a solitary kidney managed by ablative or extirpative techniques. *BJU Int.* 2010; 105: 496–500.
5. Van Poppel H, Becker F, Cadeddu JA, et al: Treatment of localised renal cell carcinoma. *Eur. Urol.* 2011; 60: 662–672.
6. Venkatesan AM, Wood BJ and Gervais DA: Percutaneous ablation in the kidney. *Radiology* 2011; 261: 375–391.
7. Goel RK and Kaouk JH: Probe ablative treatment for small renal masses: cryoablation vs. radio frequency ablation. *Curr. Opin. Urol.* 2008; 18: 467–473.
8. Hoffmann NE and Bischof JC: The cryobiology of cryosurgical injury. *Urology* 2002; 60: 40–49.
9. Kutikov A, Kunkle DA and Uzzo RG: Focal therapy for kidney cancer: a systematic review. *Curr. Opin. Urol.* 2009; 19: 148–153.
10. Tatli S, Acar M, Tuncali K, et al: Percutaneous cryoablation techniques and clinical applications. *Diagn. Interv. Radiol. Ank. Turk.* 2010; 16: 90–95.
11. Finley DS, Beck S, Box G, et al: Percutaneous and laparoscopic cryoablation of small renal masses. *J. Urol.* 2008; 180: 492–498; discussion 498.
12. Sözen S and Acar C: Renal kitlelerde fokal ablatif tedaviler ve ülkemizdeki durum. *Üroonkoloji Bül.* 2010; 50–54.
13. Wehrenberg-Klee E, Clark TWI, Malkowicz SB, et al: Impact on renal function of percutaneous thermal ablation of renal masses in patients with pre-existing chronic kidney disease. *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR* 2012; 23: 41–45.
14. Chapman SJ, Wah TM, Sourbron SP, et al: The effects of cryoablation on renal cell carcinoma perfusion and glomerular filtration rate measured using dynamic contrast-enhanced MRI: A feasibility study. *Clin. Radiol.* 2013.
15. Rosenberg MD, Kim CY, Tsivian M, et al: Percutaneous cryoablation of renal lesions with radiographic ice ball involvement of the renal sinus: analysis of hemorrhagic and collecting system complications. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2011; 196: 935–939.
16. Schmit GD, Thompson RH, Kurup AN, et al: Usefulness of R.E.N.A.L. nephrometry scoring system for predicting outcomes and complications of percutaneous ablation of 751 renal tumors. *J. Urol.* 2013; 189: 30–35.
17. Barry L, Ahmad I, Pokrovska T, et al: Current management options for the small renal mass in a solitary kidney. *Scott. Med. J.* 2012; 57: 157–162.
18. Schmit GD, Atwell TD, Leibovich BC, et al: Percutaneous cryoablation of anterior renal masses: technique, efficacy, and safety. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2010; 195: 1418–1422.

19. Park SH, Kang SH, Ko YH, et al: Cryoablation for endophytic renal cell carcinoma: intermediate-term oncologic efficacy and safety. *Korean J. Urol.* 2010; 51: 518–524.
20. Long CJ, Kutikov A, Canter DJ, et al: Percutaneous vs surgical cryoablation of the small renal mass: is efficacy compromised? *BJU Int.* 2011; 107: 1376–1380.
21. Guillotreau J, Haber G-P, Autorino R, et al: Robotic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal mass. *Eur. Urol.* 2012; 61: 899–904.
22. Larcher A, Fossati N, Mistretta F, et al: Long-term oncologic outcomes of laparoscopic renal cryoablation as primary treatment for small renal masses. *Urol. Oncol.* 2015; 33: 22.e1–9.
23. Atwell TD, Schmit GD, Boorjian SA, et al: Percutaneous ablation of renal masses measuring 3.0 cm and smaller: comparative local control and complications after radiofrequency ablation and cryoablation. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2013; 200: 461–466.
24. Duffey B, Nguyen V, Lund E, et al: Intermediate-term outcomes after renal cryoablation: results of a multi-institutional study. *J. Endourol. Endourol. Soc.* 2012; 26: 15–20.
25. Kim EH, Tanagho YS, Bhayani SB, et al: Percutaneous cryoablation of renal masses: Washington University experience of treating 129 tumours. *BJU Int.* 2013; 111: 872–879.
26. Tanagho YS, Roytman TM, Bhayani SB, et al: Laparoscopic cryoablation of renal masses: single-center long-term experience. *Urology* 2012; 80: 307–314.
27. Schmit GD, Thompson RH, Kurup AN, et al: Percutaneous cryoablation of solitary sporadic renal cell carcinomas. *BJU Int.* 2012; 110: E526–531.
28. Vricella GJ, Haaga JR, Adler BL, et al: Percutaneous cryoablation of renal masses: impact of patient selection and treatment parameters on outcomes. *Urology* 2011; 77: 649–654.
29. Beemster PWT, Barwari K, Mamoulakis C, et al: Laparoscopic renal cryoablation using ultrathin 17-gauge cryoprobe: mid-term oncological and functional results. *BJU Int.* 2011; 108: 577–582.
30. Guazzoni G, Cestari A, Buffi N, et al: Oncologic results of laparoscopic renal cryoablation for clinical T1a tumors: 8 years of experience in a single institution. *Urology* 2010; 76: 624–629.
31. Ko YH, Choi H, Kang SG, et al: Efficacy of laparoscopic renal cryoablation as an alternative treatment for small renal mass in patients with poor operability: experience from the Korean single center. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A* 2010; 20: 339–345.
32. Parikh AA, Curley SA, Fornage BD, et al: Radiofrequency ablation of hepatic metastases. *Semin. Oncol.* 2002; 29: 168–182.
33. Rhim H, Goldberg SN, Dodd GD 3rd, et al: Essential techniques for successful radio-frequency thermal ablation of malignant hepatic tumors. *Radiogr. Rev. Publ. Radiol. Soc. N. Am. Inc* 2001; 21 Spec No: S17–35; discussion S36–39.
34. Erdeljan P, Dhar M, Wignall G, et al: Thermal ablation of small renal masses: intermediate outcomes from a Canadian center. *Can. J. Urol.* 2011; 18: 5903–5907.
35. Park BK, Kim CK, Park SY, et al: Percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinomas in patients with von Hippel Lindau disease: indications, techniques, complications, and outcomes. *Acta Radiol.* 2013; 54: 418–427.
36. Park SY, Park BK, Kim CK, et al: Percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinomas in patients with von Hippel Lindau disease previously undergoing a radical nephrectomy or repeated nephron-sparing surgery. *Acta Radiol. Stockh. Swed.* 1987 2011; 52: 680–685.
37. Iwamoto Y, Kanda H, Yamakado K, et al: Management of renal tumors in Von Hippel-Lindau disease by percutaneous CT fluoroscopic guided radiofrequency ablation: preliminary results. *Fam. Cancer* 2011; 10: 529–534.
38. Takaki H, Nakatsuka A, Uraki J, et al: Renal cell carcinoma: radiofrequency ablation with a multiple-electrode switching system—a phase II clinical study. *Radiology* 2013; 267: 285–292.
39. Sommer CM, Lemm G, Hohenstein E, et al: Bipolar versus multipolar radiofrequency (RF) ablation for the treatment of renal cell carcinoma: differences in technical and clinical parameters. *Int. J. Hyperth. Off. J. Eur. Soc. Hyperthermic Oncol. North Am. Hyperth. Group* 2013; 29: 21–29.
40. Sung HH, Park BK, Kim CK, et al: Comparison of percutaneous radiofrequency ablation and open partial nephrectomy for the treatment of size- and location-matched renal masses. *Int. J. Hyperth. Off.*

- J. Eur. Soc. Hyperthermic Oncol. North Am. Hyperth. Group* 2012; 28: 227–234.
41. Olweny EO, Park SK, Tan YK, et al: Radiofrequency ablation versus partial nephrectomy in patients with solitary clinical T1a renal cell carcinoma: comparable oncologic outcomes at a minimum of 5 years of follow-up. *Eur. Urol.* 2012; 61: 1156–1161.
 42. Lorber G, Glamore M, Doshi M, et al: Long-term oncologic outcomes following radiofrequency ablation with real-time temperature monitoring for T1a renal cell cancer. *Urol. Oncol.* 2014; 32: 1017–1023.
 43. Karam JA, Ahrar K, Vikram R, et al: Radiofrequency ablation of renal tumours with clinical, radiographical and pathological results. *BJU Int.* 2013; 111: 997–1005.
 44. Psutka SP, Feldman AS, McDougal WS, et al: Long-term oncologic outcomes after radiofrequency ablation for T1 renal cell carcinoma. *Eur. Urol.* 2013; 63: 486–492.
 45. Sommer CM, Lemm G, Hohenstein E, et al: CT-guided bipolar and multipolar radiofrequency ablation (RF ablation) of renal cell carcinoma: specific technical aspects and clinical results. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2013; 36: 731–737.
 46. Tan YK, Best SL, Olweny E, et al: Radiofrequency ablation of incidental benign small renal mass: outcomes and follow-up protocol. *Urology* 2012; 79: 827–830.
 47. Nitta Y, Tanaka T, Morimoto K, et al: Intermediate oncological outcomes of percutaneous radiofrequency ablation for small renal tumors: initial experience. *Anticancer Res.* 2012; 32: 615–618.
 48. Zhao X, Wang W, Zhang S, et al: Improved outcome of percutaneous radiofrequency ablation in renal cell carcinoma: a retrospective study of intraoperative contrast-enhanced ultrasonography in 73 patients. *Abdom. Imaging* 2012; 37: 885–891.
 49. Zhang S, Zhao X, Ji C, et al: Radiofrequency ablation of synchronous bilateral renal cell carcinoma. *Int. J. Urol. Off. J. Jpn. Urol. Assoc.* 2012; 19: 241–247.
 50. Grasso RF, Luppi G, Faiella E, et al: Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma in patients with a solitary kidney: a retrospective analysis of our experience. *Radiol. Med. (Torino)* 2012; 117: 606–615.
 51. Kim JH, Kim TH, Kim SD, et al: Radiofrequency ablation of renal tumors: our experience. *Korean J. Urol.* 2011; 52: 531–537.
 52. Zagoria RJ, Pettus JA, Rogers M, et al: Long-term outcomes after percutaneous radiofrequency ablation for renal cell carcinoma. *Urology* 2011; 77: 1393–1397.
 53. Ji C, Li X, Zhang S, et al: Laparoscopic radiofrequency ablation of renal tumors: 32-month mean follow-up results of 106 patients. *Urology* 2011; 77: 798–802.
 54. Marberger M: Ablation of renal tumours with extracorporeal highintensity focused ultrasound. *BJU Int.* 2007; 99: 1273–1276.
 55. Klingler HC, Susani M, Seip R, et al: A novel approach to energy ablative therapy of small renal tumours: laparoscopic high-intensity focused ultrasound. *Eur. Urol.* 2008; 53: 810–816; discussion 817–818.
 56. Ritchie RW, Leslie T, Phillips R, et al: Extracorporeal high intensity focused ultrasound for renal tumours: a 3-year follow-up. *BJU Int.* 2010; 106: 1004–1009.
 57. Castle SM, Salas N and Leveillee RJ: Initial experience using microwave ablation therapy for renal tumor treatment: 18-month follow-up. *Urology* 2011; 77: 792–797.

Tablo 1. Kriyoablasyon serileri

Yazarlar	Tedavi yaklaşımı	Yaş (Ort.)	Hasta sayısı/Tümör Sayısı	Ek Özellik	Tümör boyutu (cm)	Ort. Takip süresi	Hastaliksız Sağkalım (%)	Komplikasyon oranı (%)
Larcher ve ark. 2015 ⁽²²⁾	Laparoskopik	64	174/174	Uzun dönem sonuçlar	2,1	48 ay	81 (10 yıl)	27
Atwell ve ark. 2013 ⁽²³⁾	Perkütan	68,2	163/189	<3 cm tümörler	2,3	1,8 yıl	95,6 (5 yıllık)	4,5
Duffey ve ark. 2012 ⁽²⁴⁾	Perkütan	-	116/116	Çok Merkezli	2,76	27,4 ay	77 (5 yıllık)	19,8
Kim ve ark. 2012 ⁽²⁵⁾	Perkütan	72,6	124/129	-	2,7	30,2 ay	85 (3 yıllık)	9
Tanagho ve ark. 2012 ⁽²⁶⁾	Laparoskopik	67	62/64	Uzun Dönem Sonuçlar	2,52	76 ay	80 (6 yıllık)	9,7
Schmit ve ark. 2012 ⁽²⁷⁾	Perkütan	72	116/116	Soliter tümörler	3,4	-	98 (21 aylık)	4 (T1a) 15 (T1b) 33 (T2)
Vricella ve ark. 2011 ⁽²⁸⁾	Perkütan	69	52/54	-	2,5	21 ay	96,2 (21 aylık)	12
Beemster ve ark. 2010 ⁽²⁹⁾	Laparoskopik	68,9	92/100	Ultra İnce Problar ile	2,5	30,2 ay	91,8 (3 yıllık)	-
Guazzoni ve ark. 2010 ⁽³⁰⁾	Laparoskopik	62,3	123/131	T1a tümörler	2,14	46,04 ay	100 (61 ay)	20,3
Ko ve ark. 2010 ⁽³¹⁾	Laparoskopik	63,3	39/45	ASA 3 ve üstü hastalar	2,5	23,5 ay	97,4 (23 aylık)	100

Tablo 2. Radyofrekans ablasyon serileri

Yazarlar	Tedavi yaklaşımı	Yaş (Ort.)	Hasta sayısı/Tümör Sayısı	Ek Özellik	Tümör boyutu (cm)	Ort. Takip süresi (ay)	Hastaliksız Sağkalım (%)	Komplikasyon oranı (%)
Lorber ve ark. 2014 ⁽⁴²⁾	Laparoskopik Perkütan	67,8	50/53	Uzun dönem sonuçlar	2,3	65,6	90,6 (5 yıl)	26,4
Karam ve ark. 2013 ⁽⁴³⁾	Perkütan	66,5	150/150	-	2,6	40,1	98 (40 ay)	-
Psutka ve ark. 2012 ⁽⁴⁴⁾	Perkütan	73	274/311	Uzun dönem sonuçlar	3	6,43 yıl	87,6 (5 yıl)	-
Sommer ve ark. 2012 ⁽⁴⁵⁾	Perkütan	74,2	28/28	Bipolar / Multipolar	2,5	15,2	93 (14 ay)	4
Tan ve ark. 2012 ⁽⁴⁶⁾	Laparoskopik Perkütan	67	41/47	Benign tümörler	2	45	-	5
Nitta ve ark. 2012 ⁽⁴⁷⁾	Perkütan	73,3	22/24	-	2,4	18	85 (2 yıl)	12
Zhao ve ark. 2011 ⁽⁴⁸⁾	Perkütan	57,9	73/73	-	3,4	22,7	100 (22 ay)	0
Zhang ve ark. 2012 ⁽⁴⁹⁾	Laparoskopik Açık Perkütan	62,3	12/29	Bilateral tümörler	4,5	33	100 (33 ay)	0
Grasso ve ark. 2011 ⁽⁵⁰⁾	Perkütan	59,7	7/17	Soliter böbrek	2,1	12	100 (12 ay)	0
Kim ve ark. 2011 ⁽⁵¹⁾	Perkütan Laparoskopik	58,6	49/49	-	2,4	31,7	94 (31 ay)	47
Zagoria ve ark. 2010 ⁽⁵²⁾	Perkütan	72	41/48	Uzun dönem sonuçlar	2,6	56	83 (5 yıllık)	8
Ji ve ark. 2010 ⁽⁵³⁾	Laparoskopik	58,1	106/106	-	2,9	32	97,8 (32 ay)	1,9



NEFRON KORUYUCU CERRAHİDE GÜNCEL DURUM

Dr. Yılören Tanıdır⁽¹⁾

(1) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Giriş

Renal hücreli karsinomun (RHK) küretaif tedavisi halen cerrahidir. Bu durumda tüm böbrek dokusunun ve fasyasının bir bütün olarak çıkarıldığı radikal nefrektomi uzun yıllar boyunca, uygulanan cerrahi teknik olarak kabul görmüştür. Günümüzde ileri modern görüntüleme teknikleri preoperatif evrelendirmeyi daha başarılı kılmıştır. Ayrıca cerrahi teknikteki ilerleme de nefron koruyucu cerrahinin yapılabilmesini mümkün kılmıştır. İlk deneyimler tek böbrekli, bilateral kitlesi olan veya böbrek fonksiyonları bozuk olup mümkün olduğunca parankimin korunması gerektiği seçilmiş hastalarda başlasa da eş onkolojik sonuçlar vermesi nedeniyle radikal nefrektomiye karşın çok iyi bir alternatif olarak kendisini kanıtlamıştır. Öyle ki 4 cm' den küçük böbrek tümörlerinde karşı böbreği normal olan hastalar için dahi ilk seçenek haline gelmiştir⁽¹⁻³⁾.

Radikal nefrektomi geçirmiş olan T1a evreli RHK hastalarının gerek genel sağkalım açısından gerekse böbrek fonksiyonları açısından parsiyel nefrektomi yapılanlara göre daha kötü seyrettiği serilerde gösterilmiştir^(4,5).

Özellikle EORTC tarafından düzenlenen 30904 numaralı randomize faz 3 çalışma düşük evreli böbrek tümörlerinin tedavisinde parsiyel nefrektomi (PN) ve radikal nefrektomi (RN) yöntemleri arasında benzer onkolojik sonuçların elde edildiğini göstermiştir⁽⁶⁾. Bu erken sonlandırılan çalışmada karşı böbreği normal olan 5 cm' den küçük T1-T2 N0M0 toplam 541 hasta RN (n=273) ve NKC (n=268) arasında randomize edilip opere edildikten sonra ortalama 9,3 yıllık takip edildiler. Toplam gözlenen 117 ölümden 12 tanesi – RN (n=4) ve NKC (n=8) – renal hücreli kanserle bağlantılı bulundu. Toplam 21 hastada - RN (n=9) ve NKC (n=12) – progresyon olduğu gözlemlendi. Aynı hasta grubunun tahmini glomerüler filtrasyon hızlarının (GFR) değerlendirildiği

başka bir çalışmada NKC' ye göre RN' de böbrek disfonksiyonunun orta seviyede (tahmini GFR<60 ml/dk/1,73 m²) %21, ileri seviyede seviyede (tahmini GFR<30 ml/dk/1,73 m²) %10 ve yetmezlik seviyesinde (tahmini GFR<15 ml/dk/1,73 m²) %-0,1 daha fazla gözüktüğü tespit edilmiştir⁽⁷⁾.

Nefron Koruyucu Cerrahide Hangisi Tercih Edilmeli: Açık, Robotik, Laparoskopik?

Parsiyel nefrektomi açık, laparoskopik, robotik teknikleriyle yapılabilir. Bu 3 cerrahinin özellikle tercih sebebi olacağı yerler söz konusudur.

Gill ve ark. laparoskopik parsiyel nefrektomi (n=771) ve açık parsiyel nefrektomi (n=1029) deneyimlerini kıyasladıkları çalışmada laparoskopik cerrahide ortalama kan kaybının daha az (300'e karşı 376 ml), operasyon süresinin daha kısa (201 dakikaya karşı 266 dakika) ve yatış süresinin daha kısa (3,3 güne karşı 5,8 gün) olduğunu bildirmişlerdir⁽⁸⁾. Ancak yine laparoskopik grupta daha küçük tümörlerin, daha periferik ve ekzofitik yerleşimli tümörlerin ve daha iyi performans skoru olan hastaların seçildiğini belirtmişlerdir. Buna rağmen sıcak iskemii süresinin (30,7 dakikaya karşı 20,1 dakika), operasyon sonrası komplikasyon oranları (%18,6'ya karşı %13,7) ve ek girişim gerekliliğinin (%6,9'a karşı %3,5) laparoskopik grupta daha fazla olduğunu belirtmişlerdir⁽⁸⁾. Konu ile ilgili en deneyimli ellerde bile laparoskopik parsiyel nefrektominin sıkıntılı bir yöntem olduğu belirgindir. Bu nedenle laparoskopik yöntemde renal iskeminin kısa tutulması için tümörün parankimden diseksiyonu, renal onarım ve hemostaz işlemlerinin daha kısa süreceği vakalar tercih edilmektedir.

Laparoskopik parsiyel nefrektomide tümör yerleşimi ve büyüklüğü açısından periferik ve/veya ekzofitik yerleşimli toplayıcı sistemden uzak inferolateral yerleşimli

4 cm'den küçük tümörler hedef kitle olarak tercih edilmiştir⁽⁹⁾.

Wu ve ark. robotik (n=757) ve açık parsiyel nefrektomileri (n=2661) kıyasladıkları meta analiz çalışmalarında robotik cerrahinin uzun ameliyat süresine karşın düşük perioperatif komplikasyon oranları (%19,3' e karşı %29,5), kısa yatış süresi ve düşük kan kaybı (106,83 ml' ye karşı 176,4 ml) ile daha avantajlı olduğunu belirtmişlerdir⁽¹⁰⁾. Transfüzyon oranı, radikal nefrektomiye dönme oranı, iskemi süresi ve tahmini GFR değişikliği, marjin pozitifliği ve maliyet açısından her iki tekniginde benzer olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmanın en büyük probleminin ise randomize olmayan çalışmalarla değerlendirmenin yapılmış olmasının göstermişlerdir⁽¹⁰⁾.

Tablo 1: R.E.N.A.L. nefrometri sisteminde tümör yerleşiminin anterior veya posterior olması bir puan katmaz. Diğer başlıklar için puanlamanın nasıl verildiği gösterilmiştir.

Kitlenin	1 puan	2 puan	3 puan
Çap	≤4 cm	4-7 cm	≥7 cm
Büyüme paterni	≥%50 egzofitik	≤%50 egzofitik	Tümüyle endofitik
Toplayıcı sisteme veya sinüse yakınlık	≥7 mm	4-7 mm	≤4 mm
Polar çizgiye göre	Geçmiyor	≤%50 i geçiyor	≥%50 geçiyor

Nefrometri Skorlama Sistemleri

Günümüzde radyolojik tekniklerin yaygınlaşması ile böbrek tümörlerini insidental olarak daha düşük boyutlarda ve erken evrelerde tanımaya başladık. Bu hastalar için ideal olan nefron koruyucu cerrahi tekniklerinin de postoperatif dönemde dönemdeki beklentilerini, özellikle kalan böbrek dokusunun rezervini öngörebilmek için geliştirilmiş çeşitli skor sistemleri vardır. Çeşitli yayınlar tümör boyutunun toplayıcı sisteme açılma ihtimalini, lokal komplikasyon ihtimalini ve postoperatif glomerüler filtrasyon hızını öngörebildiğini belirtmektedirler^(9,11). Bu nedenle de birçok sistem genellikle lezyonun böbrekteki yerleşimini ve boyutunu göz önüne alırlar. Ancak skorlama sistemlerinden çok fazla bir şey beklemek doğru olmayabilir; çünkü günümüzde bir renal kitleyi tarif eden standardize edilmiş bir metodun olmaması yanlış sonuçlara ulaştırabilir. Değişik deneyim, beceri ve tecrübeye sahip, değişik merkezlerde çalışan cerrahlar için her tümörün rezeksiyonu aynı zorluk derecesinde olmamaktadır. Görevlerini tam olarak yerine getirebilmeleri için bir skor sisteminin ameliyatın karmaşıklığını göstermeli, kullanıcılar arası güvenilirliği yüksek olmalı ve ayrıca ürologlar tarafından önemi kabul edilerek geniş kullanım imkanı bulmalıdır. Bu açıdan bakıldığında 4 sistemi gözden geçireceğiz. Tüm bu

sistemler geçerliliklerini farklı çalışmalarda ispat etmiş, gözlemciler arası güvenilirlikleri yüksek olan yöntemler olarak literatürde yerlerini almışlardır.

R.E.N.A.L. Nefrometri Sistemi

Tümör çapının maksimum çapını (**R**adius), egzofitik yada endofitik büyüme paternini (**E**xophytic), tümörün en derin kısmının toplayıcı sisteme veya sinüse yakınlığı (**N**earness to collecting system), tümörün anterior veya posterior yerleşimli olması (**A**nterior/posterior) ve polar çizgiye göre rölatif yerleşim noktasını (**L**ocation) kullanarak tarif edilmiş olan bu sistem 2009 yılında Kutikov ve Uzzo tarafından kullanıma sunuldu; akronik okunuş ise bu başlıkların İngilizce baş harflerini kullanarak oluşturuldu⁽⁹⁾. Her başlık için 1-3 arası puandan verildi. Puanlamanın detayı tablo 1' de verilmiştir. Yazarlar bu skorlama sistemine göre 4-6 puan ile 7-9 puan arasındaki parsiyel cerrahi için 10-12 arasındakilerin ise radikal nefrektomiye daha uygun olduklarını serileri ile gösterdiler.

P.A.D.U.A. Nefrometri Sistemi

Anatomik sınıflama için preoperatif bulguların ve boyutların kullanıldığı bu nefrometri sistemi ilk olarak 2009 yılında Ficarra ve ark. tarafından kullanıma sunuldu⁽¹²⁾. Akronik okunuş ise şu cümledeki İngilizce baş harflerini kullanarak oluşturuldu: "**P**reoperative **A**spects and **D**imensions **U**sed for **A**natomical classification". Bu değerlendirme için bilgisayarlı tomografi (BT) yada magnetik rezonans görüntüleme (MRG) gerekmektedir. Kitleler 6 parametreden puan alırlar: 1- Anterior yada posterior yüzde bulunmaları, 2- Uzun akstaki yerleşimleri (böbreğin sinüs çizgisine göre yerleşimleri >%50 çizgiyi geçen üst, <%50 çizgiyi geçen alt ve arasında olan orta diye gruplanır), 3- Kenar yerleşimi (lateral veya medial), 4- Sinüs ile ilişkisi (haricinde veya lokalize/yaygın), 4- Toplayıcı sistemle ilişkisi (var/yok), 5- Böbreğin boyutuna göre tümörün boyutu (>%50 egzofitik, <%50 egzofitik, endofitik) 6- Maksimum çapı (4cm, 4,1-7 cm ve >7 cm). Bu parametrelerden bir numaralı başlığa 1-2 diğerlerine ise 1-3 arası puan verilmektedir. Bu skorlamanın RENAL' skorlamadan 2 tane farkı vardır. Bunlardan birincisi böbreğin sinüs çizgisine göre yapılan değerlendirme, ikincisi ise böbrek sinüsü ile ilişkinin toplayıcı sistemle ilişkisine göre ayrı bir başlık altında değerlendirilmesidir. Skorun 6-7' ye oranla

8-9 arasında olması 14 kat, en az 10 puan olması 30 kat daha fazla nefron koruyucu cerrahi sonrası komplikasyon riski getirmektedir ⁽¹²⁾.

C-İndeks Nefrometri Sistemi

Bu nefrometri sistemi ilk olarak 2010 yılında Simons ve ark. tarafından kullanıma sunuldu ⁽¹³⁾. Bu yöntem diğerleri nefrometri skorumaya göre morfolojik değerlendirme için standart kesitsel, iki boyutlu BT değerlendirmesi gerektirmesi açısından farklılık göstermektedir. Sistem şunları değerlendirmeye alır: "y" hilar merkezden 90 derecelik vertikal aks üzerinde tümörün maksimum çapına kadar olan uzaklığı santimetre cinsinden yükseklik değeri olarak; "x" santral hilar aksial referans noktasından tümör merkezine olan santimetre cinsinden düşey uzunluğu; "c" böbrek merkezinden tümör merkezine olan uzaklığı, x ve y tarafından oluşturulan üçgenin hipotenüsü hesaplayarak; son olarak "r" tümör yarı çapı tümör çapının "d" ikiye bölünmesi ile bulunur. Tüm bu hesaplamalardan sonra C indeksi denir c/r oranı bulunur. Bu oran tümörün böbrek merkezine olan uzaklığının hesaplanması sağlar. Bu indeks ne kadar büyükse santrale uzaklıkta o denli fazla olacaktır, bu tarzdeki cerrahilerde komplikasyon oranları daha da düşük olacaktır. İlk seride bu oran 0,7 ile 9,6 arasında hesaplanmıştır. Özellikle 2 den ufak C indeksi değerinde doğrudan sıcak iske mi süresinin, ameliyat süresinin, kan kaybının C indeksi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Ayrıca gözlemciler arası değişkenliğin %7 olması yöntemin kolay ve gözlemciden nispeten bağımsız olduğunu göstermektedir ⁽¹³⁾.

Cerrahi Komplikasyon Skoru (RoSCo)

Roscigno ve ark. yakın zamanda parsiyel nefrektomi operasyonun perioperatif komplikasyonlarının yalnız tümör bağımlı değil ayrıca hasta bağımlı da olduğunu ileri sürerek geliştirdikleri cerrahi komplikasyon skoru İngilizce terminolojisi ile "Risk of surgical complication (RoSCo) score", P.A.D.U.A. ile R.E.N.A.L. skorlarını, vücut kitle indeksiyle Charlston Komorbidite İndeksine birleştirerek yeni bir algoritma oluşturdular ⁽¹⁴⁾. Buradan elde edilen RoSCo skorunun (%68), P.A.D.U.A skoruna (%64) ve R.E.N.A.L. skoruna (%60) göre cerrahi komplikasyonunun çok daha iyi bir bağımsız göstergesi olduğunu gösterdiler ⁽¹⁴⁾.

Nefron Koruyucu Cerrahide İske mi

Parsiyel nefrektomide renal arter veya arterlerinin klemplenmesi ile kan akımına kesmek özellikle büyük ve derin parankimal invazyon gösteren anatomik olarak komplike kitlelerde tercih edilmektedir. Bu şekilde daha

iyi görüşün olduğu kansız bir saha oluşturulmakta ve kitlenin rezeksiyonu ile parankimal defektin onarımına imkan sağlanmaktadır. Ancak oluşturulan bu etkinin uzun dönemde sağlıklı parankimde de iskemik problemler oluşturabileceği ile ilgili bir korku vardır ve bu konu tartışmalıdır.

İske mi sonrası böbrek hasarı 3 mekanizmaya bağlanmıştır. Vasküler mekanizma geçici vazokonstriksiyona ve endotel hücrelerinin anormal yanıtına, obstrüksiyon mekanizması ölen tubuler epitel hücrelerinin ve membran debrislerinin oluşturduğu tübüler obstrüksiyon sonrası glomerüllerin filtratın tübüler lümeninden kapiller alana ve dolaşıma çıkarak etkin GFR' de düşüşe neden olmasına, reperfüzyon hasarı ise dolaşımın tekrardan sağlanması ile oluşan reaktif oksijen türlerinin, hücresel yeni düzenlemelerin, hiperkoagülasyonun ve mikrovasküler konjesyonla kompresyon gibi kan akımı etkileyen birçok farklı mekanizmanın akvite olmasına bağlı olarak gözlenirler ^(15,16).

İnsanda sıcak iske mi sonrası histolojik değişiklikler 20. dakikada proksimal tübülde başlayıp 30. dakikada hücresel yıkımla devam edip 60. dakikada nefron seviyesinde tam hücresel yıkımla sonuçlanır. Ayrıca daha önce çeşitli nedenlerle hasar almış böbreklerde bu iske mi seviyelerinin daha da düşük olduğu gösterilmiştir ⁽¹⁷⁾. Bu nedenle 30 dakikayı geçecek iskemilerde iske miyi uzatmak için yüzeyin soğutulması medüller ısının 15-20 C° olduğu seviyelere inilerek güvenli şekilde iske minin 60-70 dakikalara kadar uzatılabildiği gösterildi ^(18,19). Yine Novick iskemik hasarın 20 dakikalık iske mi sonrası birkaç saatte, 30 dakikalık iske mi sonrası birkaç günde, 60 dakikalık iske mi sonrası birkaç haftada düzelebileceğini, kısacası soğuk iske mi altındaki hasarın uzama süresi ile daha geç düzelebileceğini gösterdi ⁽¹⁸⁾. Yine erken dönemli çalışmalar vasküler klempleme öncesi mannitol ve furosemid gibi diüretiklerin infüzyonunun revaskülizasyonun etkilerini, serbest radikal etkilerini, hücresel ve intrasellüler şişmeyi azaltarak iskemiden korunabildiğini gösterdi ^(20,21). Ayrıca aralıklı renal arter klemplenmesiyle arteriyel vasospazm ve böbrek hasarının önüne geçilebileceği gösterildi ⁽²²⁾.

Tüm bu sayılan etkilere ve bulgulara rağmen tartışmaların sürmesindeki en önemli neden, insan böbreğinin kontrollü iske miye karşı yanıtının yapılandırılmış ve fonksiyonel olarak değerlendirildiği açık parsiyel nefrektomi serisinde Parekh ve arkadaşlarının %82,5 oranında 30 dakikayı geçen iske mi süreleriyle elde ettiği sonuçlardır ⁽²³⁾. Bu çalışmada sistatin C ve serum kreatinin seviyeleriyle fonksiyonel; ışık ve elektron mikroskopu, immünofloresan analiz ve biyo-belirteçlerle fonksiyonel değerlendirmeler yapılmıştır. Yaklaşık 61

dakikaya kadar minimal ya da hiç hasar gözlenmediğini belirtmişlerdir. Bu beklenenin çok daha üzerinde başarılı bir yanıt olmuş ve kafaları karıştırmıştır⁽²³⁾. Bu çalışmanın en önemli eksikliği sonuçların kısa dönemli olmasıdır.

İskeminin etkilerini ortadan kaldırmak için erken klemp kaldırma, iskemisiz cerrahi ve selektif iskemi gibi değişik cerrahi yöntemler geliştirilmiştir. Tüm bu yöntemler öncelikle laparoskopik yöntemleri tercih eden cerrahlar tarafından geliştirilmiştir. Erken klemp kaldırma tümörün çıkarılıp santralde böbreğin medüllasını ilk sütürün konmasını takiben yapılmaktadır. Gill bu sayede iskemi süresini 31,9 dakikadan 14,4 dakikaya indirebildiğini ve postoperatif 90. gündeki GFR' deki düşüşün %18' den %11' e kadar indirilebildiğini bildirmiştir⁽²⁴⁾. Thompson ve ark. parsiyel nefrektomi yapmış soliter böbrekli hastalarda klemp (ortalama 21 dakika) (n=362) ve klempsiz (n=96) sonuçlarında iskemik grupta artmış akut böbrek hasarı ve artmış yeni tanı son dönem böbrek yetmezliği bulduklarını bildirmişlerdir⁽²⁵⁾. Benzer sonuç Kopp ve ark. tarafından bilateral böbrekleri olan hastalarda gösterildi (%24,4' e karşı %12,5)⁽²⁶⁾. Ayrıca klempsiz hasalarda ortalama kan kaybının yüksek olmasına karşın (300 ml'ye karşı 200 ml) benzer komplikasyon oranlarının olduğunu da belirttiler

⁽²⁶⁾. Yine benzer bir değerlendirme robotik yardımcı serilerde çok merkezli bir çalışma olarak yapıldı (n=886). Bu çalışmada klempsiz serinin daha kısa operasyon süresinin, daha yüksek kan kaybının ve daha az GFR düşüşlerinin olduğu gösterildi⁽²⁷⁾.

Sonuç

Gelişen görüntüleme yöntemleri ve toplum bilinci böbrek tümörlerinin insidental olarak erken evrede tanınmasını sağlamıştır. Özellikle soliter böbrekli, bilateral böbrek tümörlü, bozuk böbrek fonksiyonları olan hastalarda ilk tercih olan parsiyel nefrektomi zamanla benzer onkolojik sonuçlar sunması nedeniyle 7 cm altındaki tümörlerde tercih edilebilir. Bununla birlikte hangi nefron koruyucu yöntemin seçileceğine dair tartışmalar vardır. Laparoskopik robotik yöntemlerin yanısıra sıfır iskemik, selektif arteriyel klempleme, erken klemp açma gibi tekniklerin çıkmış olması cerrahi sonuçlarını daha iyiye taşımamanın dışında literatür bilgisini kıyaslamayı da zorlaştırmaktadır. Ancak nefrometri skorlamalarında gösterdiği gibi santral yerleşmiş, hilusa ve/veya toplayıcı sisteme yakın, büyük kitlelerin cerrahisi tüm teknik gelişmelere rağmen zordur ve standart açık parsiyel nefrektomi bu gibi durumlarda en iyi tercih olarak gözükmektedir.

KAYNAKLAR

- 1 Campbell SC, Novick AC, Beldegrun A, et al. Guideline for Management of the Clinical T1 Renal Mass. *J Urol*. 2009;182:1271-9.
- 2 Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, et al. Eau Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2010 Update. *Eur Urol*. 2010;58:398-406.
- 3 Margreiter M, and Marberger M. Current Status of Open Partial Nephrectomy. *Curr Opin Urol*. 2010;20:361-4.
- 4 Miller DC, Schonlau M, Litwin MS, et al. Renal and Cardiovascular Morbidity after Partial or Radical Nephrectomy. *Cancer*. 2008;112:511-20.
- 5 Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, et al. Radical Nephrectomy for Pt1a Renal Masses May Be Associated with Decreased Overall Survival Compared with Partial Nephrectomy. *J Urol*. 2008;179:468-71; discussion 72-3.
- 6 Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A Prospective, Randomised Eortc Intergroup Phase 3 Study Comparing the Oncologic Outcome of Elective Nephron-Sparing Surgery and Radical Nephrectomy for Low-Stage Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2011;59:543-52.
- 7 Scosyrev E, Messing EM, Sylvester R, Campbell S, and Van Poppel H. Renal Function after Nephron-Sparing Surgery Versus Radical Nephrectomy: Results from Eortc Randomized Trial 30904. *Eur Urol*. 2014;65:372-7.
- 8 Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, et al. Comparison of 1,800 Laparoscopic and Open Partial Nephrectomies for Single Renal Tumors. *J Urol*. 2007;178:41-6.
- 9 Kutikov A, and 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;182:844-53.
- 10 Wu Z, Li M, Liu B, et al. Robotic Versus Open Partial Nephrectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014;9:e94878.
- 11 Pahernik S, Roos F, Rohrig B, Wiesner C, and Thuroff JW. Elective Nephron Sparing Surgery for Renal Cell Carcinoma Larger Than 4 Cm. *J Urol*. 2008;179:71-4; discussion 74.
- 12 Ficarra V, Novara G, Secco S, et al. Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical (Padua) Classification of Renal Tumours in Patients

- Who Are Candidates for Nephron-Sparing Surgery. Eur Urol.* 2009;56:786-93.
- 13 Simmons MN, Ching CB, Samplaski MK, Park CH, and Gill IS. *Kidney Tumor Location Measurement Using the C Index Method. J Urol.* 2010;183:1708-13.
- 14 Roscigno M, Ceresoli F, Naspro R, et al. *Predictive Accuracy of Nephrometric Scores Can Be Improved by Adding Clinical Patient Characteristics: A Novel Algorithm Combining Anatomic Tumour Complexity, Body Mass Index, and Charlson Comorbidity Index to Depict Perioperative Complications after Nephron-Sparing Surgery. Eur Urol.* 2014;65:259-62.
- 15 Abuelo JG. *Normotensive Ischemic Acute Renal Failure. N Engl J Med.* 2007;357:797-805.
- 16 Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E, and Van Biesen W. *Urinary and Serum Biomarkers for the Diagnosis of Acute Kidney Injury: An in-Depth Review of the Literature. Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:254-73.
- 17 Marberger M, and Dreikorn K, *Renal Preservation. Vol. 8 (Williams & Wilkins, 1983).*
- 18 Novick AC. *Renal Hypothermia: In Vivo and Ex Vivo. Urol Clin North Am.* 1983;10:637-44.
- 19 Marberger M. *Renal Ischaemia: Not a Problem in Laparoscopic Partial Nephrectomy? BJU Int.* 2007;99:3-4.
- 20 Harvey RB. *Vascular Resistance Changes Produced by Hyperosmotic Solutions. Am J Physiol.* 1960;199:31-4.
- 21 Ludens JH, Hook JB, Brody MJ, and Williamson HE. *Enhancement of Renal Blood Flow by Furosemide. J Pharmacol Exp Ther.* 1968;163:456-60.
- 22 Wilson DH, Barton BB, Parry WL, and Hinshaw LB. *Effects of Intermittent Versus Continuous Renal Arterial Occlusion on Hemodynamics and Function of the Kidney. Invest Urol.* 1971;8:507-15.
- 23 Parekh DJ, Weinberg JM, Ercole B, et al. *Tolerance of the Human Kidney to Isolated Controlled Ischemia. J Am Soc Nephrol.* 2013;24:506-17.
- 24 Gill IS, Kamoi K, Aron M, and Desai MM. *800 Laparoscopic Partial Nephrectomies: A Single Surgeon Series. J Urol.* 2010;183:34-41.
- 25 Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, et al. *Comparison of Warm Ischemia Versus No Ischemia During Partial Nephrectomy on a Solitary Kidney. Eur Urol.* 2010;58:331-6.
- 26 Kopp RP, Mehrazin R, Palazzi K, et al. *Factors Affecting Renal Function after Open Partial Nephrectomy-a Comparison of Clampless and Clamped Warm Ischemic Technique. Urology.* 2012;80:865-70.
- 27 Kaczmarek BF, Tanagho YS, Hillyer SP, et al. *Off-Clamp Robot-Assisted Partial Nephrectomy Preserves Renal Function: A Multi-Institutional Propensity Score Analysis. Eur Urol.* 2013;64:988-93.



RADİKAL NEFREKTOMİYE GÜNCEL BAKIŞ: LAPAROSKOPİK, ROBOTİK YAKLAŞIMLARIN KATKILARI

Dr. Fuat Kızılay⁽¹⁾, Dr. Çağ Çal⁽²⁾

(1) Turgutlu Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği

(2) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Giriş

Böbrek tümörü dünya genelinde en sık tanı konulan onkolojik hastalıklardan birisidir⁽¹⁾. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2015 yılında renal pelvis tümörü ve böbrek hücreli kanserinin (BHK) tüm malign hastalıklar arasında kadınlarda %3 ve erkeklerde %5 oranında görülmesi beklenmektedir⁽²⁾.

BHK görülme sıklığındaki artışa çok kesitli görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımının da etkisi olabilir. Bu nedenle günümüzde birçok kanser erken evrelerde tanı almakta⁽³⁾ ve yeni tedavi seçenekleri uygulanabilmektedir⁽⁴⁾.

Küçük böbrek kitlelerinin büyük çoğunluğu sessizdir ve yavaş büyürler⁽⁵⁾ bununla birlikte hangi olgularda metastatik kanser gelişeceğini öngörebilecek güvenilir bir metod bulunmamaktadır. Son on yılda birçok sistemik tedavi aracının kullanıma girmesine karşın metastatik BHK olgularında tam tedavi başarısı yetersizdir⁽⁶⁾.

Laparoskopik Radikal Nefrektominin Yeri

Klinik lokalize BHK olguları (nefron koruyucu cerrahi endikasyonu olmayan klinik T1-2 tümörler) için gelişmiş merkezlerde altın standart tedavi laparoskopik radikal nefrektomidir⁽⁷⁾.

Laparoskopik veya açık radikal nefrektomi (ARN) ile elde edilen onkolojik sonuçlar birbirine yakındır. Laparoskopik radikal nefrektomi (LRN) ile açık yöntemden daha kısa hastanede kalış süresi ve daha az analjezik kullanımı sağlanabilir⁽⁸⁾. LRN ile iyileşme süresinin de daha kısa olduğu bilinmektedir. Bu iki cerrahi yöntem arasında kan transfüzyonu oranları açısından fark yokken LRN ile perioperatif kan kaybı ciddi oranda azdır⁽⁸⁻¹⁰⁾.

LRN ile retroperitoneal ve transperitoneal olarak benzer onkolojik sonuçlara ulaşmak mümkündür^(11,12) ve yaşam kalitesi skorları da benzerdir.

El yardımcı ve standart LRN ile 5 yıllık genel sağkalım, kanser özgü sağkalım ve nüks olmadan sağkalım oranları benzerdir⁽¹³⁾. Cerrahi süresinin el yardımcı teknikte ciddi oranda kısa olmasına karşın hastanede kalış ve zorlu fizik aktivitelere dönüş zamanları standart laparoskopik yöntemle daha kısadır.

Robot Yardımlı Radikal Nefrektomi

Büyük çaplı böbrek tümörleri için yıllardır altın standart yaklaşım olan ARN uzun dönem onkolojik sonuçları açısından da oldukça güvenilirdir. Bununla birlikte ilk laparoskopik nefrektominin gerçekleştirilmesiyle⁽¹⁴⁾ nefrektomi planlanan çoğu olguda minimal invaziv yöntemler tercih edilmeye başlandı.

BHK için robot yardımcı radikal nefrektomi (RYRN) 2000 yılından sonra kullanılmaya başlandı⁽¹⁵⁾. RYRN tekniğinde renal fossaya transperitoneal olarak ulaşılabilmesi gibi yöntemin kısıtlı çalışma alanında sağladığı hassas diseksiyon tekniği retroperitoneal yaklaşımı kolaylaştırabilir.

Robotik cerrahi rekonstrüktif girişimlerde ablatif uygulamalardan daha fazla yarar sağlayabilir. Bu nedenle üst ürener sisteme yönelik rekonstrüktif cerrahide bu teknolojiyi kullanma eğilimi daha fazladır⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Radikal nefrektomi uygulamasında robot yardımının potansiyel avantajları üç boyutlu (3D) büyütülmüş yüksek çözünürlüklü görüntü, dikkatli diseksiyonu ve renal hilumun ligasyonunu kolaylaştıran *EndoWrist* enstrümanların hareketidir. RYRN, yüksek maliyeti, uzun hazırlık süresi, taktik geribildirim yokluğu ve deneyimli

laparoskopik asistan gerekliliği gibi dezavantajlara sahiptir⁽¹⁹⁾. Bununla birlikte RYRN, parsiyel nefrektomi gibi daha kompleks renal cerrahi tekniklerin öğrenme sürecinde kullanılabilir⁽²⁰⁾.

RYRN kabul edilebilir sürelerde, düşük kan kaybı ve açığa dönüş oranlarıyla etkin bir yöntemdir. Kanama en fazla açık cerrahiye geçme nedenidir⁽²¹⁾.

RYRN yönteminin radikal nefrektomide standart laparoskopik yaklaşıma göre üstünlükleri:

1. Dördüncü robotik kol böbreğin yukarı doğru retraksiyonuna izin vererek hiler damarların çift elle diseksiyonuna olanak sağlayabilir. Ayrıca bu kolun etkin kullanımı, aspirasyon, irrigasyon ve robotik enstrümanların değişimi gibi hastabaşı asistanın yaptığı laparoskopik işlerin karmaşasını ve operasyon zamanını azaltır, konsol cerrahının rahat hareket etmesini sağlar.

2. Eklemlili “*Hemolock*” aplikatörün ideal açılarla kullanımı, konvansiyonel laparoskopide kullanılan “*Hemolock-klip atıcı*” ile daha zor olabilen böbrek damarlarının kontrolünü kolaylaştıracaktır.

3. “*Endowrist*” teknoloji açık nefrektomiye benzer şekilde böbrek damarlarının kolay ligasyonuna olanak tanır.

4. RN endikasyonu robot kullanımı, robotik parsiyel nefrektomi gibi daha zorlu prosedürler için eğitim platformu yaratabilir⁽²⁰⁾.

Bu avantajlarına rağmen robotik yöntem klasik LRN/AN’ye göre daha iyi sonuçlar sağlamaktadır ve LRN ile karşılaştırmalı çalışmalarda sonuçlarda ciddi farklılık yoktur ancak operasyon süresini uzatmaktadır⁽²²⁻²⁴⁾.

RYRN için önemli oranda yüksek maliyetler söz konusudur. Doğrudan masraflar (enstrümanlar, hemşirelik ücretleri, ameliyathane ve yoğun bakım süresi vb.) laparoskopiyeye göre ortalama 1300\$ daha fazladır. RYRN’nin hasta morbiditesinde iyileşme sağlamaksızın tıbbi harcamalarda artışa neden olduğu konusunda görüş birliği vardır.

RYRN ve AN karşılaştırıldığında AN için daha kısa operasyon süresi, daha fazla kan kaybı, daha fazla postoperatif analjezik ihtiyacı ve daha uzun hastanede kalış süresi görülmektedir⁽²²⁾.

RN prosedüründe klinik lokalize BHK için robot kullanımını teknik bir aşırı tedavi gibi gözükmemekte, bu nedenle basit veya radikal nefrektomi uygulamalarında standart laparoskopiyeye önerilmektedir (öneri derecesi C)⁽²⁵⁾.

Farklı Laparoskopik Uygulamalar

RYRN’de laparoskopinin teknik zorluklarını aşabilmek için farklı yöntemler kullanılabilir:

A. *R-LESS (Robotik-laparoendoskopik tek port cerrahisi) alanı:*

Robotik platform, standart laparoskopik yaklaşımda görülebilecek triangulasyon eksikliği, enstrümanların çarpışması ve sınırlı operasyon sahası gibi teknik zorlukları aşmak için faydalı olabilir. R-LESS narkotik analjezik gereksinimi ve hastanede kalış süresini azaltabilir⁽²⁶⁾.

B. *İVK trombüsünün eşlik ettiği BHK alanında:*

Bu olguların önemli bir bölümü açık teknik ile opere edilmektedir. Serilerin çoğunda nefrektomi laparoskopik olarak gerçekleştirilmekte, trombektomi açık insizyon^(27,28) veya el yardımıyla⁽²⁹⁾ gerçekleştirilmektedir.

Vena kava trombüsü olgularında vena kavanın tam klemlenmesiyle robotik intrakorporeal robotik teknik kullanılabilir⁽³⁰⁾.

Sonuç

Klinik lokalize BHK için robotik cerrahi uygulanabilir, güvenli ve onkolojik olarak etkin bir cerrahi tedavidir. Ancak güncel literatüre göre, robotik yöntemin standart laparoskopiyeye göre belirgin bir üstünlüğü yoktur ve standart laparoskopiyeye hala altın standart olarak önerilmektedir. Bu nedenle, RYRN “teknik bir aşırı tedavi” olarak değerlendirilebilir.

Ürolojide robotun kullanımı oldukça popüler ve dinamik bir süreç olup robotik cerrahiyle ilgili gelişen teknoloji ve tecrübe beraberinde ilerlemeler getirecektir. Vena kava trombüsünün eşlik ettiği renal tümör gibi bazı seçilmiş hastalarda açık cerrahinin hala önemli bir yöntem olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Abel EJ, Culp SH, Meissner M, Matin SF, Tamboli P, Wood CG. Identifying the risk of disease progression after surgery for localized renal cell carcinoma. *BJU Int*. Nov 2010;106(9):1277-83.
2. Rebecca L. Siegel, MPH1*; Kimberly D. Miller, MPH2; AhmedinJemal, DVM, PhD3 *Cancer Statistics, 2015 CA Cancer J Clin* 2015;65:5-29.
3. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*. Mar 1969;101(3):297-301.
4. Russo P, Huang W. The medical and oncological rationale for partial nephrectomy for the treatment of T1 renal cortical tumors. *Urol Clin North Am*. Nov 2008;35(4):635-43; vii.
5. Herr HW. A history of partial nephrectomy for renal tumors. *J Urol*. Mar 2005;173(3):705-8.
6. Van Poppel H, Becker F, Cadeddu JA, Gill IS, Janetschek G, Jewett MA, et al. Treatment of localised renal cell carcinoma. *Eur Urol*. Oct 2011;60(4):662-72.
7. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Patard JJ, Mulders PF, Sinescu IC: EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol* 2010, 58(3):398-406.
8. Husillos A, Herranz-Amo F, Subirá D, et al. [Collecting duct renal cell carcinoma]. *Actas Urol Esp* 2011 Jun;35(6):368-71.
9. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, et al. The ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013 Oct;37(10):1469-1489.
10. Staehler M, Sauter M, Helck A, et al. Nephron-sparing resection of angiomyolipoma after sirolimus pretreatment in patients with tuberous sclerosis. *Int Urol Nephrol* 2012 Dec;44(6):1657-61.
11. Hora M, Urge T, Trávníček I, et al. MiT translocation renal cell carcinomas: two subgroups of tumors with translocations involving 6p21 [t (6; 11)] and Xp11.2 [t (X;1 or X or 17)]. *Springerplus* 2014 May;3:245.
12. Choudhary S, et al. Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other renal neoplasms. *Clin Radiol*, 2009. 64(5): p. 517-22.
13. Yang XJ, Tan MH, Kim HL, et al. A molecular classification of papillary renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2005 Jul;65(13):5628-37.
14. Clayman RV, Kavoussi LR and Soper NJ (1991) Laparoscopic nephrectomy: initial case report *J Urol* 146(2) 278-82.
15. Klingler DW, Hemstreet GP, Balaji KC: Feasibility of robotic radical nephrectomy—initial results of single-institution pilot study. *Urology* 2005, 65(6):1086-1089.
16. Murphy D and Dasgupta P (2007) Robotic approaches to renal cancer. *Curr Opin Urol* 17 327-30.
17. Hoznek A, Hubert J, Antiphon P, et al (2004) Robotic renal surgery *Urol Clin North Am* 31 731-6.
18. Kumar R, Hemal AK and Menon M (2005) Robotic renal and adrenal surgery: present and future *BJU Int* 96 244-9.
19. Nazemi T, Galich A, Sterrett S, et al (2006) Radical nephrectomy performed by open, laparoscopy with or without handassistance or robotic methods by the same surgeon produces comparable perioperative results *Int Braz J Urol* 32 15-22.
20. Rogers C, Laungani R and Krane LS: Robotic nephrectomy for the treatment of benign and malignant disease *BJU Int* 2008,102(11) 1660-5.
21. Dogra PN, Abrol N, Singh P, Gupta NP: Outcomes following robotic radical nephrectomy: a single-center experience. *Urol Int* 2012, 89:78-82.
22. Nazemi T, Galich A, Sterrett S, Klingler D, Smith L, Balaji KC: Radical nephrectomy performed by open, laparoscopy with or without hand-assistance or robotic methods by the same surgeon produces comparable perioperative results. *Int Braz J Urol* 2006, 32:15-22.
23. Boger M, Lucas SM, Popp SC, Gardner TA, Sundaram CP: Comparison of robot-assisted nephrectomy with laparoscopic and hand-assisted laparoscopic nephrectomy. *JLS* 2010, 14:374-380.
24. Hemal AK, Kumar A: A prospective comparison of laparoscopic and robotic radical nephrectomy for T1-2N0M0 renal cell carcinoma. *World J Urol* 2009, 27:89-94.
25. Merseburger AS, Herrmann TR, Shariat SF, Kyriazis I, Nagele U, Traxer O, Liatsikos EN: EAU guidelines on robotic and single-site surgery in urology. *Eur Urol* 2013, 64(2):277-291.

26. White MA, Autorino R, Spana G, Laydner H, Hillyer SP, Khanna R, Yang B, Altunrende F, Isac W, Stein RJ, Haber GP, Kaouk JH: *Robotic laparoendoscopic single-site radical nephrectomy: surgical technique and comparative outcomes. Eur Urol* 2011, 59(5):815–822.
27. Disanto V, Pansadoro V, Portoghese F, Scalese GA, Romano M: *Retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma with infrahepatic vena caval thrombus. Eur Urol* 2005, 47(3):352–356.
28. Varkarakis IM, Bhayani SB, Allaf ME, Inagaki T, Gonzalgo ML, Jarrett TW: *Laparoscopic-assisted nephrectomy with inferior vena cava tumor thrombectomy: preliminary results. Urology* 2004, 64(5):925–929.
29. Martin GL, Castle EP, Martin AD, Desai PJ, Lallas CD, Ferrigni RG, Andrews PE: *Outcomes of laparoscopic radical nephrectomy in the setting of vena caval and renal vein thrombus: seven-year experience. J Endourol* 2008, 22(8):1681–1685.
30. Lee JY, Mucksavage P: *Robotic radical nephrectomy with vena caval tumor thrombectomy: experience of novice robotic surgeons. Korean J Urol* 2012, 53(12):879–882.



BÖBREK KANSERLERİNDE HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLERİN ÇOK YÖNLÜ DEĞERLENDİRMESİ

Dr. Utku Oflazoğlu^(*), Dr. Aziz Karaoğlu^(*)

(*) Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Giriş

Cerrahi rezeksiyon lokalize renal hücreli kanser (RHK) için tek küratif tedavi yöntemi olmakla beraber çoğu hastalık cerrahi sonrası nüks etmekte ve nihayetinde metastatik hastalık gelişmektedir. Bazı immüno-terapi uygulamaları ile uzun süreli remisyon sağlanabilen nadir olgular tanımlanmış olmakla beraber, nüks veya metastatik RHK tedavilerinde uzun dönem prognoz halen kötüdür. RHK'nın moleküler patolojisinin daha iyi anlaşılması ile son dekad içinde hedefe yönelik tedavi stratejileri sağkalımda belirgin iyileşme sağlamıştır. Geliştirilmekte olan yeni immüno-terapötik stratejiler de RHK'nın tedavisinde umut vaat etmektedir.

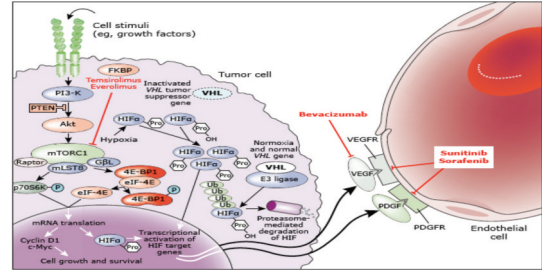
Moleküler Patogenez

Epitelyal Böbrek tümörlerinin yaklaşık % 70'ini berrak hücreli karsinom oluşturur. Diğer önemli alt tipleri papiller (kromofilik), kromofob, toplayıcı kanal, medüller karsinom ve onkositomları içerir. RHK alt tipleri içinde moleküler etyolojisi ve patolojisi en iyi anlaşılan tip berrak hücreli karsinomdur. VEGF, tümör anjiyojenezindeki en önemli büyüme faktörü olup RHK dahil olmak üzere bir çok kanser tipinde büyüme ve progresyonda önemli bir rol oynamaktadır. VEGF reseptörüyle başlayan VEGF yolağının pek çok aşamasının aydınlatılması ile anjiyojenez inhibisyonuyla sonuçlanacak hedefler tanımlanmıştır. Bir diğer alternatif yolak ise fosfoinozitol 3 fosfat (PI3K) ve AKT üzerinden devam eden mTOR yolağıdır. Bu yolun inhibisyonu da tümör hücresinde protein dönüşümünü, anjiyojenez ve proliferasyonu inhibe etmektedir⁽¹⁾ (Şekil 1).

Böbrek Kanselerinde Hedefe Yönelik Tedaviler

İleri evre RHK'da son yıllarda önemli gelişmeler olmasına karşılık, hedefe yönelik ajanlarla sağlanan yanıtlar uzun süreli değildir ve metastatik RHK'lı hastaların çoğunda progresyon gelişerek bu hastalıktan

ölürler. Tedavi genellikle VEGF ve mTOR yolak inhibitörlerinden oluşmaktadır ve kemoterapi sadece bazı berrak hücreli olmayan RHK'larda kullanılmaktadır. İlerlemiş RHK'da güncel tedavileri: immüno-terapi ajanları (interferon ve İL-2), VEGF yolak inhibitörleri (sunitinib, pazopanib, aksitinib, sorafenib, bevasizumab) ve mTOR yolak inhibitörleri (temsirolimus, everolimus) oluşturmaktadır.



Şekil 1: RHK da biyolojik yollar ve tedavi hedefleri

I- Berrak Hücreli Karsinomda Tedavi Seçenekleri

1-İmmüno-terapi:

Anti-tümör aktivitesi olan interferon ve İL-2 berrak hücreli RHK'da kullanılabilir iki immüno-terapi ajanını oluşturmaktadır. IFN-a ve İL-2'nin etki mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen sıçanlarda anti-tümör immün indüksiyon yaparak, aktive T lenfositler ve doğal öldürücü (NK) hücreler aracılığıyla tümör hücrelerinin doğrudan öldürülmelerini sağladıkları gösterilmiştir. İnterferonun ilave olarak antianjiyojenik etkisi de vardır.

İnterferon alfa

Metastatik RHK'da IFN monoterapi, birkaç büyük çalışmada değerlendirilmiştir. Objektif yanıt oranı (*Objective Response Rate*: ORR) %15 ve progresyona kadar geçen süre 4 ay olarak bulunmuştur. Günlük 5-10 mil-

yon ünite arasındaki dozlar aktif bulunmuştur. 644 hastanın değerlendirildiği Cochrane meta-analizinde sağkalımdaki iyileşme 3,5 ay olarak rapor edilmiştir⁽¹⁾. Toksikite olarak %9 iştahsızlık, %59 halsizlik, %12 bulantı, %38 ağız kuruluğu, %12 titreme, %8 mide yanması görüldüğü rapor edilmiştir.² İnterferon ülkemizde sosyal güvenlik kurumu (SGK)'nın, yayınladığı Sağlık Uygulama Tebliğine (SUT) göre 1. sırada ödemesi yapılan ajandır. Fakat tek başına interferon; düşük yanıt oranı, yanıt süresinin kısalığı ve daha etkili ajanların geliştirilmiş olması nedenleriyle NCCN kılavuzu ve Avrupa Üroloji Derneği kılavuzunda önerilmemektedir^(3,4). Metastatik RHK tedavisinde, interferon monoterapisinin hedefe yönelik ajanlardan daha zayıf etkinlikte olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir.

İnterlökin -2 (İL-2)

İnterlökin-2 hastaların % 10'unda dramatik ve uzun süreli yanıtlar sağlayabilen oldukça önemli bir ajandır fakat ciddi toksisiteye sahiptir. Fyfe ve ark.nın, 259 olguya yüksek doz İL-2 uyguladıkları bir faz II çalışmada 53 hastada (% 20) objektif yanıtın saptandığı bildirilmiştir. Yanıt alınan olguların 23'ünde tam yanıt, 20'sinde parsiyel yanıt elde edilmiştir⁽⁵⁾. Benzer sonuçlar 212 olgu içeren başka bir çalışmada da teyit edilmiştir. Çalışmada ortalama yanıt % 20 iken, tam yanıt elde edilen hastalarda (%8) 10 yılın üzerinde bir genel sağkalım (*Overall Survival: OS*) saptandığı bildirilmiştir⁽⁶⁾. İmmünoterapi uygulamalarının en önemli özelliği olan, yanıt veren olgularda yanıtın uzun süreli olabilmesidir. RHK hastalarında da İL-2 ile yanıt alınabilen olgularda yanıtın uzun süreli olabilmesi dikkat çekici olmuştur. Fakat yüksek doz İL-2 tedavisi, çoklu organ sistemlerini etkileyen önemli toksisiteler ile ilişkilidir^(5,6). Yüksek doz İL-2 tedavisi % 4'lere kadar ulaşan tedavi-ilişkili mortaliteye neden olabilmektedir. Doz ilişkili yüksek mortalite ve morbidite riski İL-2'nin pratikte yaygın kullanıma engel olmuştur. İL-2 tedavileri ile kapiller sızıntı sendromu görülmesi sıktır. İL-2 tedavilerinde hipotansiyon, kardiyak aritmiler, metabolik asidoz, ateş, bulantı, kusma, nefes darlığı, ödem, oligüri, böbrek yetmezliği, nörotoksikite ve dermatolojik toksisiteler önemli yan etkileri oluşturmaktadır^(5,6).

İmmünkontrol noktası inhibitörleri:

Kanser tedavisinde immünkontrol noktası inhibitörleri, son dönemlerin en çok araştırılan ve umut vaat eden ajanları olmuştur. Sitotoksik T lenfositlerin kanser hücrelerine etkilemesini engelleyen *programmed cell death protein 1* (PD-1)'e karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikor olan nivolumabın, 168 berrak hücreli RHK'lı has-

taya anti-VEGF ajanlar sonrası uygulandığı bir faz II çalışmada, ORR %20, ortanca progresyonsuz sağkalım (*Progression Free Survival: PFS*) 4.2 ay, ortanca OS 25 ay olarak saptanmıştır⁽⁷⁾. Çalışmada en sık görülen toksik etki halsizlik (%35) olmuştur. Tedavi ilişkili derece 3-4 yan etkilerin %11 olguda görüldüğü rapor edilmiştir. Faz III çalışmaları devam eden bu ajan ve diğer immünoterapi ajanları, böbrek kanserlerinin tedavisinde devrim niteliğinde gelişmelere kapı aralaması beklenmektedir.

2- Vasküler Endotelial Growth Faktör (VEGF) Yolak İnhibitörleri :

Renal Hücreli karsinom tedavisinde en sık kullanılan ajanlar VEGF yolağını inhibe eden ilaçlardır. Bu bağlamda mevcut ilaçlar arasında VEGF monoklonal antikor olan bevasizumab ve tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) olan sunitinib, pazopanib, aksitinib, sorafenib bulunmaktadır.

Bevasizumab

Dolaşımdaki VEGF'e bağlanarak VEGF'in reseptörüyle etkileşimini önleyen bir monoklonal antikordur. Yayınlanmış iki faz 3 çalışmada bevasizumab ve interferon kombinasyonunun interferon ve plasebo kombinasyonuna göre PFS'yi iyileştirdiği saptandı. Hiç tedavi almamış RHK tanılı 649 hastanın randomize edildiği AVOREN çalışmasında; bevasizumab (10 mg/kg 14 günde bir, progresyona kadar) ve interferon (9 milyon ünite haftada 3 kez ve 1 yıl süresince) kombinasyon kolu ile interferon ve plasebo kombinasyon kolu karşılaştırılmıştır^(8,9). Bevasizumab kolunda ORR, plasebo kolundan istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (%31'e karşı %13, p=0.0001). Çalışmada PFS bevasizumab kolunda plasebo kolundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterirken (10,2 aya karşı 5,5 ay, p<0.001, HR 0.63), OS'nin kollar arasında istatistiksel farklılık göstermediği (23,3 aya karşı 21,3 ay, p=0.33, HR 0.86) bildirilmiştir. OS yararının gösterilememesinin nedeni hastaların %60'ının ikinci sıra etkin tedaviler almış olmasıdır^(9,10). Bevasizumab kolunda derece 3-4 yan etkiler olarak; %9 hipertansiyon, %17 iştahsızlık, %35 halsizlik ve %13 proteinüri bildirilmiştir.

Bir diğer faz 3 çalışma olan 732 hastanın randomize edildiği CALGB 90206 çalışması da AVOREN çalışmasına benzer şekilde planlanmıştır. Bu çalışmada bevasizumab lehine olumlu sonuçlar saptanmış ve AVOREN çalışmasındaki sonuçlar teyit edilmiştir^(11,12). ORR (%25,5'e karşı %13,1, p=0.0001) ve PFS (8,5 aya karşı 5,2 ay, p<0.0001, HR 0.71) sonuçları bevasizumab kolunda üstün olarak saptandığı bildirilmiştir. CALGB

çalışmasında da progrese olan olgular etkin tedaviler almaması nedeniyle, OS bevasizumab lehine olmakla beraber istatistiksel anlamlılığa (18.3 aya karşı 17.4 ay, $p=0.09$, HR 0.86) ulaşmamıştır⁽¹²⁾.

Bevasizumabın mTOR inhibitörü olan temsirolimus ile kombinasyonunun, bevasizumab ve interferon kombinasyonu ile karşılaştırıldığı INTORACT çalışmasında; bevasizumab-temsirolimus kombinasyonunun üstün olmadığı saptandı⁽¹³⁾. Bunun yanında bevasizumab ve temsirolimus kombinasyon kolunda daha fazla yan etki görüldüğü rapor edilmiştir. Bevasizumab tedavilerinde en sık görülen yan etki hipertansiyondur^(13,14). Toksikite açısından derece 3 toksisiteler temsirolimus/bevasizumab kolunda daha sık olup mukozal inflamasyon, stomatit, hipofosfatemi, hiperglisemi ve hiperkolesterolemi bu kolda daha sık saptanmıştır. Nötropeni ise bevasizumab-interferon kolunda daha sık bulunmuştur^(5,6).

Sunitinib

Sunitinib VEGF reseptör inhibisyonu yanı sıra PDGF ve c-kit inhibisyonu da yapmaktadır. Önceden sistemik tedavi almamış iyi veya orta prognozlu metastatik berrak hücreli RHK'lı olan 750 olgunun alındığı bir faz III çalışmada sunitinibin yararı gösterilmiştir⁽¹⁵⁾. Çalışmada olgular sunitinib (50 mg/gün 4 hafta, sonrasında 2 hafta ara) ve interferon (9 milyon ünite haftada 3 kez) kollarına randomize edilmiştir. Çalışmada ORR (%31'ye karşı % 6, $p<0.001$), PFS (11 aya karşı 5 ay, $p<0.001$, HR 0.54) ve OS (26.4 ay karşı 21.8 ay, $p<0.001$, HR 0.82) parametrelerinde sunitinib lehine üstünlük saptanmıştır⁽¹⁶⁾. Sunitinib kolunda tüm derecelerde yan etkiler; nötropeni % 2, diare %53, halsizlik %51, bulantı %44, stomatit %25, hipertansiyon %20, sarımsı gri renkte cilt renk değişimi %16, saç renk değişimi %14 olarak bildirilmiştir. Fakat derece 3-4 yan etkiler az görülmüş ve ishal %5, kusma %4, hipertansiyon %8, el-yak sendromu %5, nötropeni %12 olarak rapor edilmiştir. Çok nadiren intestinal perforasyon, interstisyel akciğer hastalığı, toksik dermolizis gibi hayatı tehdit eden ciddi toksisiteler de görülebildiği rapor edilmiştir.¹⁵ Bu nedenle sunitinib alan olgularla tedavi öncesi görüşmede, olası yan etkiler anlatılmalı ve cilt ve saç renginde değişim olabileceği belirtilmelidir. Ayrıca sunitinib tedavisi alan olgular yakından izlenerek gerektiğinde doz azaltımı yapılmalıdır. Çalışmada sunitinib kolunda % 38 doz azaltımı gerekmiştir⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Bu amaca yönelik olarak pek çok alternatif dozlam şemaları geliştirilmiş olmakla birlikte, en sık 37.5 mg/gün kesintisiz kullanım yaygın kabul görmüştür. Sunitinibin 37,5 mg sürekli kullanımının, 50 mg gün 4/2 hafta uygulamayla karşılaştırıldığı randomize faz II çalışmada kollar arasında progresyona kadar geçen zaman (7.1 aya karşı 9.9

ay, $p=0.09$, HR 0.77) ve OS parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmediği (23.1 aya karşı 23.5 ay, $p=0.6$, HR 1.09) bildirilmiştir⁽¹⁸⁾.

Sunitinibin geriatrik yaş grubunda etkinlik ve güvenilirliği araştırılmıştır. 70 yaş altı ile 70 yaş üstü metastatik RHK'lı hastalarda sunitinib karşılaştırılmıştır. Geriatrik yaş grubundaki olgularda gerek PFS (11 aya karşı 10 ay, $p=0.26$, HR 0.89) gerek OS (26 aya karşı 24 ay, $p=0.54$, HR 0.93)'da etkinlik açısından istatistiksel bir farklılık saptanmadığı bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. Toksikite yaşlı olgularda hafifçe daha fazla iken; halsizlik, öksürük, periferik ödem, anemi, iştah azalması, trombositopeni ve el-ayak sendromunun geriatrik olgularda sık görülen yan etkiler arasında olduğu bildirilmiştir.

Pazopanib

Oral multi-kinaz inhibitörü olan pazopanib, VEGF reseptörleri, PDGF reseptörleri ve c-kit inhibisyonu yaparak etkisini göstermektedir⁽¹⁹⁾. Günlük 800 mg Pazopanib ile plasebonun kıyaslandığı 400 metastatik RHK tanılı hastanın alındığı bir faz 3 çalışmada, PFS yararı (9 aya karşı 4 ay, $p<0.0001$) net olarak gösterilmiştir. Çalışmada ortanca yanıt süresi 1 yıldan uzun olmuştur. Çalışmada, plasebo kolundaki olguların bu ajandan yararlanmasını sağlamak için ara analiz sonrası pazopanib koluna geçişlere izin verildiği için kollar arasında OS farkı (23 aya karşı 21 ay, HR 0.91) saptanmamıştır⁽²⁰⁾. Pazopanib kolunda saptanan tüm derecelerden yan etkiler: AST ve/veya ALT yükselmesi %53, diare %52, hipertansiyon %40, saç renk değişikliği %38, nötropeni %34, bulantı %26, iştahsızlık %22, total bilirubin yüksekliği %36 olarak rapor edilmiştir. Fakat ciddi yan etki az görülmüştür ve derece 3-4 toksisite olarak: %3 diare, %4 hipertansiyon, <%1 saç ve cilt renk değişikliği, <%1 bulantı, %2 kusma, %2 iştahsızlık rapor edilmiştir⁽²⁰⁾.

Metastatik RHK'da 1. sıra TKİ olarak yaygın olarak kullanılan iki ajanın etkinlik ve güvenilirliği randomize prospektif faz III çalışmada karşılaştırılmıştır. Bir faz III *non-inferiority* çalışması olarak dizayn edilen COMPARZ çalışmasında sunitinib ve pazopanib kollarına toplam 1100 olgu alınmıştır. Birincil sonlanım noktası olan PFS pazopanib kolunda ve sunitinib kolunda benzer olarak (sırasıyla 8.4 aya karşı 9.5 ay, HR 1.05), saptanmış, pazopanibin sunitinibten düşük etkinlikte olmadığı bildirilmiştir. Yine OS oranları da her iki kol arasında istatistiksel farklılık (28.4 aya karşı 29.3 ay, $p=0.28$, HR 0.91) göstermiyordu⁽²¹⁾. Sunitinib kolunda halsizlik %63, el-ayak sendromu %50 ve trombositopeni %78 oranı ile daha yüksek saptanırken; pazopanib ile tedavi edilen kolda ALT yüksekliği %60 oranı ile daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları; 1. sıra TKİ seçiminde, ajanların etkinlik ve yan etki profilleri-

nin hasta ile ayrıntılı olarak tartışıldıktan sonra verilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır ⁽²¹⁾.

Sorafenib

Sorafenib multipl TKİ küçük bir molekül olup; VEGF reseptör 2, FLT-3, PDGFR, FGFR-1, c-raf ve b-raf inhibisyonu yapmaktadır. Sorafenibin önceden tedavi almamış 1. sıra tedavide etkinlik güvenilirliğini araştıran faz 2 çalışma verileri vardır. Bu çalışmada önceden tedavi edilmemiş metastatik RHK'lı hastalar sorafenib 2x400 mg/gün ve interferon (3x9 milyon ünite/hafta) kollarına randomize edilmiştir ⁽²²⁾. Progresyon durumunda çapraz geçişe izin verilmiştir. Bu çalışma sonucunda; tümör küçülmesi saptanan hastalardaki yaşam kalitesi sorafenib lehine olmakla beraber PFS'de (5.7 aya karşı 5.6 ay, p=0.50, HR 1.14) istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır. ²² Çalışmada sorafenib 2x400 mg alan olgulardan % 66'sında progresyon sonrası sorafenib dozu 2x600 mg/güne çıkılarak tedaviye devam edilmiştir. Ortaça progresyona kadar geçen zamanın sorafenib dozu artırımı yapılan grupta ilave 3.6 ay olduğu ve plasebo kolundan sorafenib 2x400 mg'a geçilen olgularda ise 5.6 ay olduğu bildirilmiştir ⁽²²⁾. Doz artırımı kolunda toksisite belirgin artış görülmemiştir. Bu sonuçlar sorafenib kullanan olgularda progresyon sonrası dozun 2x600 mg'a artırılmasının bir alternatif olabileceğini düşündürmektedir.

Önceden tedavi edilmiş hasta grubunda sorafenibin etkinliğini saptamak amacıyla yapılmış bir faz 3 çalışma olan TARGET çalışmasında; sitokin tedavisi sonrası progresyon izlenen 903 metastatik RHK olgusu sorafenib 2x400 mg/gün ve plasebo kollarına randomize edilmiştir. PFS sorafenib kolu lehine daha yüksek olarak saptanmıştır (5.5 aya karşı 2.8 ay, p<0.01, HR 0.44). Progresyon durumunda çapraz geçiş olması nedeniyle anlamlı bir OS farkı saptanmadığı (17.8 aya karşı 15.2 ay, p=0.14, HR 0.88) bildirilmiştir ^(23,24). Diyare, raş, zayıflık ve el-ayak sendromu sıklıkla görülen sorafenib yan etkileridir. Hipertansiyon ve kardiyak iskemi nadiren ciddi boyutlarda olup plasebo kolundan daha sık görüldüğü rapor edilmiştir. Çalışmanın alt grup analizinde 70 yaş üstü ve altı olgularda sorafenib etkinlik güvenilirliği araştırılmış ve geriatric olgularda etkinlik ve güvenirliliği 70 yaş altı olgulara benzer olduğu gösterilmiştir ⁽²⁵⁾.

Aksitinib

Aksitinib VEGF reseptör 1,2,3 inhibitörü olan oral bir TKİ ajandır. Metastatik birinci sırada 288 hastanın alındığı randomize çok merkezli bir faz III çalışmada 2x5 mg/gün aksitinib, 2x400 mg/gün sorafenible karşılaştırılmıştır. Hem PFS (10 aya karşı 6.5 ay, p=0.038,

HR 0.7) hem ORR (%32 ye karşı %15, p=0,0006) aksitinib lehine yüksek olarak saptanmıştır ⁽²⁶⁾. Aksitinibin ikinci sırada sorafenible karşılaştırıldığı faz III AXIS çalışmasında 700 olgu, 2x400 mg/gün sorafenib veya 2x5 mg/gün aksitinib kollarına randomize edilmiştir. Çalışmada aksitinib kolundaki olgularda derece 2'yi geçmeyen hipertansiyon ve diğer toksisite durumunda aksitinib dozu aşamalı olarak 2x7 mg ve 2x10 mg/gün'e doz artırımı da planlanmıştır. Çalışmada birincil sonlanım noktası olan PFS (6.7 aya karşı 4.7 ay, p<0.0001, HR 0.66), 20 haftadan daha uzun süreyle stabil hastalık oranı (%27' e karşı %20,) ve ORR (%19'a karşı %9, p=0.0001) aksitinib lehine saptanmıştır ⁽²⁷⁾. OS farkı ise bulunmamıştır (20 aya karşı 19 ay, p= 0.37, HR 0.96). Derece 3 ve üzeri toksisite olarak aksitinib kolunda % 17 hipertansiyon, % 11 diyare, %10 halsizlik görülürken sorafenib kolunda %17 el ayak sendromu, %12 hipertansiyon, %8 diyare olarak saptandığı rapor edilmiştir ⁽²⁷⁾.

Aksitinib doz artırımı (2x7 mg/gün ve sonra 2x10 mg/gün) yapılan olgularda ORR ve PFS'nin arttığı belirlenmiştir. Landmark analizinde, özellikle doz artırımında ilk iki haftada diyastolik kan basıncının 90 mmHg üzerinde olması durumunda ORR (%65'e karşı %50) ve PFS'nin (23 aya karşı 14 ay, p=0.001) daha iyi olduğu saptanmıştır ⁽²⁸⁾. Diyastolik kan basıncının 90 mmHg üzerinde olması, sistolik kan basıncının 140 mmHg üzerinde olması OS için bağımsız öngördürücü parametre olduğu bildirilmiştir. Aksitinib ikinci sırada kullanımında uygun olgularda doz artırımı yapılarak etkinlik artırılabilir. Etkinlik ve yan etki takibinin bu olgularda dikkatle yapılması gereklidir.

3- Mammalian Target of Rapamycin (mTOR)

Yolak İnhibitörleri:

Fosfoinozitol 3 fosfat (PI3K) ve AKT üzerinden sinyal oluşturan mTOR yolağını inhibe eden ilaçlar ilerlemiş ya da metastatik RHK'da özellikle kötü prognozlu risk grubundaki hastalarda önemli klinik aktiviteye sahiptirler. Bu amaçla klinik kullanımda olan temsirolimus ve everolimus adlı iki ilaç mevcuttur. Bu ajanların birinci sırada kullanıldığı çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bu nedenle 1. sırada kullanımda yer bulamamışlardır.

Temsirolimus

Temsirolimus mTOR kinazın kompetitif inhibitörü olup, parenteral yolla uygulanan bir ajandır. İmmünoterapiye uygun olmayan kötü performans durumunda olan metastatik RHK'da birinci sırada kullanılması önerilmekle beraber diğer VEGF inhibitörleri de bu bağlamda

kullanılabilir. Randomize prospektif faz III bir çalışma olan Global ARCC çalışmasında, kötü prognozlu, sitokin tedavisine uygun olmayan 626 olgu birinci sıra tedavide: temsirolimus, interferon ve temsirolimus + interferon kombinasyon kollarına randomize edilmiştir. Çalışmada ortanca OS (10.9 aya karşı 7.3 ay, $p=0.008$, HR 0.73), PFS (3.8 aya karşı 1.9 ay) temsirolimus monoterapi kolunda daha iyi olduğu saptanmıştır. Kullanılan ilaç dozları farklılığı nedeniyle kombinasyon kolunun interferon monoterapisine üstünlüğü saptanamamıştır⁽²⁹⁾. İnterferon kolunda asteni daha sık saptanırken, döküntü, periferik ödem, hiperglisemi, hiperlipidemi gibi yan etkilerin temsirolimus kolunda daha sık saptandığı bildirilmiştir. Temsirolimusun ikinci sırada VEGF-TKİ sonrası kullanıldığı sorafenible karşılaştırıldığı bir faz 3 çalışmada PFS farkı saptanmazken (4.3 aya karşı 3.9 ay, $p=0.19$, HR 0.87) OS (12.3 aya karşı 16.6 ay, $p=0.01$, HR 1.31) temsirolimus kolunda daha düşük saptandığı rapor edilmiştir⁽³⁰⁾.

Everolimus

Everolimus FK-bağlayan protein-2 (FKBP-2)'ye bağlanarak mTOR yolağının inhibisyonunu sağlar ve oral yolla kullanılabilir⁽³¹⁾. Faz III prospektif çok merkezli bir çalışma olan RECORD 1 çalışmasında metastatik RHK'lı 416 olgu, everolimus 1x10 mg/gün veya plasebo kollarına randomize edilmiştir. Çalışmada PFS'nin everolimus lehine istatistiksel olarak farklılık gösterdiği (4.9 aya karşı 1.9 ay, $p<0.0001$, HR, 0.32) bildirilmiştir. Everolimus kolunda %16 hiperglisemi, %13 anemi, %10 enfeksiyon, %7 dispne, %6 fosfat düzeyinde düşme, %5 halsizlik, %4 stomatit görüldüğü rapor edilmiştir. Çalışmada çapraz geçişe izin verildiği için OS farkı (14.8 aya karşı 14.0 ay, $p=0.23$, HR 0.87) saptanmamıştır⁽³²⁾.

Açık etiketli bir randomize faz II çalışma olan RECORD 3 çalışmasında ise birinci sırada everolimusun daha tolerabl olduğu fakat sunitinibe göre etkinliğinin daha az olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle everolimus, metastatik RHK'lı olgularda ikinci sıra tedavide endikasyon almıştır. Çalışmada birinci basamakta everolimus kullanımı ile en sık görülen yan etkilerin %53 stomatit %45 halsizlik ve %38 ishal olduğu rapor edilmiştir⁽³³⁾. Diğer derece 1-2 yan etkileri halsizlik, raş, anemi, bulantı, kusma ve hiperglisemi oluşturmaktadır. Everolimus ve diğer mTOR inhibitörleri kullanımı esnasında, nadir görülen ama erken dönemde tanı konularak uygun tedavisi yapılmaz ise fatal olabilen pnömonitis riski de mevcuttur.

II- Berrak Hücreli Olmayan Karsinomda Tedavi Seçenekleri

Metastatik RHK da yapılmış birçok çalışma olmasına rağmen, bugüne kadar çalışmaların çoğuna berrak hücreli RHK hastaları alınmıştır. Bu grupta papiller, kromofob, toplayıcı kanal, sınıflandırılmamış RHK, translokasyon karsinomlar ve medüller karsinom alt tipleri bulunmaktadır. Nadir görülmeleri nedeniyle berrak hücreli olmayan RHK'lar ile ilgili veri yetersizliği vardır. Bu hastalarda literatür bilgilerimiz daha çok az sayıda olgu içeren ve çoğu retrospektif vaka serilerine dayanmaktadır. Lokal ve lokal ileri berrak hücreli olmayan RHK'larda da tek küratif tedavi seçeneği cerrahidir. Metastatik hastalıklarda tedavilere yanıt oranları ve sağkalm oranları düşüktür. Bu grup hastalarda etkin tedavi yöntemlerine gereksinim vardır.

Metastatik berrak hücreli olmayan RHK'larda immünoterapi veya kemoterapiden ziyade ilk sırada yine hedefe yönelik tedaviler kullanılmaktadır. Berrak hücreli olmayan RHK tanılı 10 hastalık retrospektif bir çalışmada İL-2 tedavisine yanıt alınmamış ve OS 1 yıldan kısa olmuştur⁽³⁴⁾. 64 hastalık retrospektif ayrı bir seride sistemik tedaviye yanıt oranı %5 ve OS 9,4 ay olarak saptandığı bildirilmiştir⁽³⁵⁾. Sarkomatoid tip, toplayıcı kanal veya renal medüller karsinom tümörleri kemoterapiye yanıt verebilir. Sarkomatoid alt tipli 38 hastanın alındığı ECOG 8802 çalışmasında, doksorubisin ve gemsitabin kombinasyon kemoterapisi ile ORR %16, medyan PFS 3,5 ay ve OS 8,8 ay olarak saptanmıştır⁽³⁶⁾.

Güncel olarak berrak hücreli olmayan karsinomda ilk sırada VEGF inhibitörlerini kullanmak ve progresyon durumunda mTOR inhibitörü kullanmak genel yaklaşım olarak kabul edilmiştir. Bir faz 2 çalışma olan RECORD-3 çalışmasının alt grup analizinde berrak hücreli olmayan RHK'li hastalarda (66 hasta) önce sunitinib ile başlanıp progresyon durumunda everolimusa geçilen kolda daha uzun bir PFS (7.23 aya karşı 5.09 ay; HR 1.54) olduğu bildirilmiştir⁽³⁷⁾. 73 hastanın değerlendirildiği ESPN çalışmasında, metastatik berrak hücreli olmayan karsinom tanılı olgulara birinci sırada sunitinib verildiğinde daha iyi yanıt oranı (%12 ye karşı %0) ve istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan daha iyi PFS (6 ay karşı 4 ay) bildirilmiştir⁽³⁸⁾.

Papiller RHK tanılı 41 hastanın retrospektif analizinde de birinci sırada sunitinib yada sorafenib kullanıldığında sadece 2 hastada objektif yanıt (%4,8) görüldüğü ve PFS'nin 7,8 ay olduğu saptanmıştır⁽³⁹⁾. Birinci sırada sunitinib verilen 27 papiller RHK tanılı hastanın değerlendirildiği tek kollu bir çalışmada ortanca

PFS 1,6 ay saptanırken,⁽³⁹⁾ 66 hastalık papiller RHK tanı hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada ise sunitinib PFS 6 ay saptanmıştır⁽³⁸⁾. MET ve VEGF inhibisyonu yapan Foretinib değerlendirildiği papiller RHK tanı 76 hastalık faz 2 çalışmada ORR %13,5, ortanca PFS 9 ay saptanmıştır⁽⁴⁰⁾. Derece 3-4 toksisite % 51 hipertansiyon, %19 hipofosfatemisi, %10 diyare ile sınırlıydı. Papiller RCC tanı 41 hastada, bevasizumab ve erlotinib kombinasyonunun değerlendirildiği küçük bir çalışmada ise ORR %30 olarak rapor edilmiştir^(41,42).

Sarkomotoid RHK'lı 230 hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada olguların %93'ünde VEGF inhibitörü kullanılmış ve ORR %21, PFS 5,3 ay ve OS 11,3 ay olarak bildirilmiştir⁽⁴³⁾. Sarkomotoid RHK'lı küçük bir faz 2 çalışma da 35 hastaya sunitinib ve gemsitabin kombinasyonu uygulanmış ORR %30 ve OS 11 ay olarak bulunmuştur⁽⁴⁴⁾. 53 hastalık kromofob alt tipli RHK tanı hastada sunitinib veya sorafenib kullanılmış ve TKİ tedavisi ile ORR'nin %23 ve PFS'nin 10,6 ay olarak saptandığı bildirilmiştir⁽⁴⁵⁾.

KAYNAKLAR

1. Su D, Stamatakis L, Singer EA, et al. Renal cell carcinoma: molecular biology and targeted therapy. *Curr Opin Oncol*. 2014 May;26(3):321-7.
2. Coppin C, Porzolt F, Awa A, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; :CD001425.
3. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
4. <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma>
5. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1995; 13:688.
6. Klapper JA, Downey SG, Smith FO, et al. High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma : a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006. *Cancer* 2008; 113:293.
7. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF et al. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2014 Dec 1. pii: JCO.2014.59.0703. [Epub ahead of print]
8. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370:2103.
9. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVO-REN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010; 28:2144.
10. Bracarda S, Bellmunt J, Melichar B, et al. Overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma initially treated with bevacizumab plus interferon- α 2a and subsequent therapy with tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis of the phase III AVOREN trial. *BJU Int* 2011; 107:214.
11. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008; 26:5422.
12. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010; 28:2137.
13. McDermott DF, Manola J, Pins M, et al. The BEST trial (E2804): a randomized phase II study of VEGF, RAF kinase, and mTOR combination targeted therapy (CTT) with bevacizumab (bev), sorafenib (sor), and temsirolimus (tem) in advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol*. 2013;31(suppl 6): abstr 345.

14. Rini BI, Bellmunt J, Clancy J, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferon alfa and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: INTORACT trial. *J Clin Oncol* 2014; 32:752.
15. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:115.
16. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:3584.
17. Patil S, Figlin RA, Hutson TE, et al. Prognostic factors for progression-free and overall survival with sunitinib targeted therapy and with cytokine as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2011; 22:295.
18. Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2012; 30:1371.
19. Hutson TE, Bukowski RM, Rini BI, et al. Efficacy and safety of sunitinib in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2014; 110:1125.
20. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:1061.
21. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013; 369:722.
22. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:1280.
23. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:125.
24. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:3312.
25. Eisen T, Oudard S, Szczylik C, et al. Sorafenib for older patients with renal cell carcinoma: subset analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1454.
26. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Dec;14(13):1287-94.
27. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378:1931.
28. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:552.
29. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:2271.
30. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014 Mar 10;32(8):760-7.
31. Sánchez-Fructuoso AI. Everolimus: an update on the mechanism of action, pharmacokinetics and recent clinical trials. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008 Jun;4(6):807-19.
32. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*. 2010 Sep 15;116(18):4256-65.
33. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, et al. Record-3: Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus (EVE) and second-line sunitinib (SUN) versus first-line SUN and second-line EVE in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 4504).
34. Upton MP, Parker RA, Youmans A, et al. Histologic predictors of renal cell carcinoma response to interleukin-2-based therapy. *J Immunother* 2005; 28:488
35. Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, et al. Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *J Clin Oncol* 2002; 20:2376.
36. Haas NB, Lin X, Manola J, et al. A phase II trial of doxorubicin and gemcitabine in renal cell carcinoma.

- noma with sarcomatoid features: ECOG 8802. Med Oncol 2012; 29:761.*
37. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, et al. Record-3: Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus (EVE) and second-line sunitinib (SUN) versus first-line SUN and second-line EVE in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). ASCO Meeting Abstracts 2013; 31:4504.
 38. Tannir NM, Plimack E, Ng C, et al. A phase 2 trial of sunitinib in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2012; 62:1013.
 39. Ravaud A, Oudard S, Fromont MD, et al. First line sunitinib in type I and II papillary renal cell carcinoma (PRCC): SUPAP- A phase II study of the French Genito-Urinary Group (GETUG) and the Group of Early Phase Trials (GEP). *Ann Oncol* 2012; 23:Abstr 707PD.
 40. Choueiri TK, Vaishampayan U, Rosenberg JE, et al. Phase II and biomarker study of the dual MET/VEGFR2 inhibitor foretinib in patients with papillary renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2013; 31:181.
 41. Stamatakis L, Singer EA, Siddiqui MM, et al. Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in patients with advanced hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) or sporadic papillary renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2011:Abstr 2753.
 42. Srinivasan R, Su, D, Stamatakis L. et al. Mechanism based targeted therapy for hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer and sporadic papillary renal cell carcinoma: interim results from a phase 2 study of bevacizumab and erlotinib (abstract 5). EORTC-NCI-AACR Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics (2014).
 43. Golshayan AR, George S, Heng DY, et al. Metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *J Clin Oncol* 2009; 27:235.
 44. Michaelson MD, McDermott DF, Atkins MB, et al. Combination of antiangiogenic therapy and cytotoxic chemotherapy for sarcomatoid renal cell carcinoma. ASCO Meeting Abstracts 2013; 31:4512.
 45. Choueiri TK, Plantade A, Elson P, et al. Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26:127
 46. Maroja Silvino MC, Venchiarutti Moniz CM, et al. Renal medullary carcinoma response to chemotherapy: a referral center experience in Brazil. *Rare Tumors* 2013; 5:e44.
 47. Choueiri TK, Lim ZD, Hirsch MS, et al. Vascular endothelial growth factor-targeted therapy for the treatment of adult metastatic Xp11.2 translocation renal cell carcinoma. *Cancer* 2010; 116:5219.
 48. Koh Y, Lim HY, Ahn JH, et al. Phase II trial of everolimus for the treatment of nonclear-cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2013; 24:1026.
 49. Vos MH, Bastos DA, Karlos CA, et al. Treatment outcome with mTOR inhibitors for metastatic renal cell carcinoma with nonclear and sarcomatoid histologies. *Ann Oncol* 2014; 25:663.



BÖBREK KANSERLERİNDE ADJUVAN/NEOAJUVAN TEDAVİDE GÜNCEL DURUM

Dr. Polat Türker⁽¹⁾, Dr. Levent Türkeri⁽²⁾

(1) Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

(2) Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Giriş

Renal hücreli kanser (RHK) tüm kanserlerin %2-3'ünü oluşturmaktadır ⁽¹⁾. 2012 yılında Avrupa Birliği ülkelerinde yaklaşık 84.400 yeni RHK olgusu ve 34.700 böbrek kanseri ile ilişkili ölüm saptanmıştır ⁽²⁾. Ülkemizde 2009 yılı verilerine göre en sık görülen kanserler içinde erkeklerde 8. sırada yer almaktadır ⁽³⁾.

Günümüzde erken evre (I-III) RHK'lerin primer tedavisi cerrahidir. Cerrahi erken evredeki hastalıkta kür sağlamakla beraber evre ilerledikçe cerrahi tedavi sonrası rekürrens oranı artmakta ve ek tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Tanı anında RHK olgularının %30'u metastatik olup, lokalize tümör tanısı ile cerrahi tedavi alan hastaların %20-30'unda nüks izlenmektedir ⁽⁴⁾.

10 yıl öncesine kadar kadar ileri evre RHK tedavisi; nefrektomi ve sistemik tedavi olarak IFN- γ 2b veya IL-2'yi içeren immunoterapilerden oluşmaktaydı. Bu tedavilerin etkinliği düşük, bunun yanında toksisitesi yüksektir. Kemoterapinin ise RHK hastalarının çoğunluğu için etkisiz olduğu gösterilmiştir. RHK olgularının çoğunluğunda, von Hippel-Lindau (VHL) tümör baskılayıcı geninin delesyonu veya epigenetik supresyonunun keşfedilmesi ile hedefe yönelik ajanların bu hastalıktaki etkinliği araştırılmaya başlanmıştır. VHL gen mutasyonu olan tümörlerde hipoksi ile ilişkili transkripsiyon faktörünün (HIF) seviyeleri artmakta ve sonuç olarak anjiyogenez, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi moleküllerin üretimi ile artmaktadır.

Son 8 yıl içinde metastatik RHK tedavisinde umut verici yeni ilaçlar kullanıma girmiş ve metastatik RHK'da yaklaşık 1 yıl olan genel sağkalım süresini 2 yıl üzerine taşımışlardır ⁽⁵⁾. Bu ilaçların çoğu vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) ⁽⁶⁻⁸⁾ doğrudan

(örn: bevacizumab) veya receptörünü bloke ederek (örn: Tirozin Kinaz İnhibitörleri=TKİ) ⁽⁹⁻¹²⁾ neoplastik anjiyogenez baskılamak, mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitörleri; metastatik RHK patogenezinde kritik öneme sahip, hücre yaşamında, proliferasyonunda, metabolizmasında ve anjiyogenezde rol alan transkripsiyon faktörlerini hedef almaktadır ⁽¹³⁾.

Günümüzde piyasada 7 adet hedefe yönelik tedavi ajanı mevcuttur. Bunlar; **1. Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİs): çok hedefli TKİs:** sorafenib (Nexavar®), sunitinib (Sutent®), pazopanib (Votrient®) ve axitinib (Inlyta®); **VEGF monoklonal antikor:** bevasizumab (Avastin®) (IFN- α ile birlikte kullanılıyor) **2. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitörleri:** temsirolimus (Torisel®) ve everolimus (Afinitor®) olarak iki grupta sıralanabilir. Oral alınan bu ajanların kullanımının relatif olarak kolay olması çeşitli nedenlerle cerrahiye uygun olmayan hasta grubunda dahi kullanılabilmelerini sağlamış, ileri evre hastalıkta tek başına IFN ve IL-2 kullanımı çok sınırlı hale gelmiştir.

Neoadjuvan Tedavi

Neoadjuvan tedavinin amacı bir taraftan tümör boyutunu veya evresini azaltmak ve buna bağlı olarak opere edilemeyen tümörleri cerrahiye uygun hale getirmek ya da organ koruyucu cerrahiye mümkün kılmak, diğer taraftan hastalığın sistemik kontrolünü artırarak sağkalımı uzatmaktır. Lokal ileri evre tümörü olan hastalarda neoadjuvan tedavi sonrası boyutları azalan tümöral kitlelerde, açık cerrahi yerine minimal invazif yöntemleri kullanabilme, radikal nefrektomi yerine parsiyel nefrektomi yapma imkanı doğmaktadır. Buna bağlı olarak uzun dönem böbrek fonksiyonlarının daha iyi korunması mümkün olabilmektedir ⁽¹⁴⁾.

Diğer yandan metastatik RHK olgularında rezeksiyonu mümkün olmayan tümörlerde cerrahi rezeksiyon imkanının sağlanması, metastatik odakların da cerrahi ile eksize edilebilecek boyutlara gelmesi beklenen etkilerdir⁽¹⁵⁾. Bunlara ek olarak tümörün tedaviye cevabı baştan belirlenebilmektedir⁽¹⁶⁾. Neoadjuvan tedavinin bir diğer teorik etkisi ise mikrometastatik hastalığın erken evrede ve henüz başka mutasyonlar geçirilmeden yok edilebilmesidir⁽¹⁷⁾.

Tümör hücre histolojisi çeşitli hedefe yönelik tedavilerin seçimi ve etkinliğinde önemli olduğu için mevcut kılavuzlar daha önce tanı almamış kitlelerde tedavi öncesi renal biyopsiyi önermektedirler^(18, 19). Bir diğer nokta ise tedavinin ne kadar süreceğidir. Çoğu yayında bu süre 60-90 gündür⁽²⁰⁻²²⁾. Ayrıca mevcut veriler göstermektedir ki kitle boyutlarında azalma olacak ise bu ilk 60 gün içerisinde olmakta ve bu cevap hastalığın prognozu hakkında bir öngörü sağlamaktadır⁽²³⁾. Abel ve ark, metastatik hastalıkta primer tümörü yerinde bırakılan ve hedefe yönelik tedavi başlanan olgularda ilk 60 gün içerisinde böbrek kitlesindeki küçülmenin sağkalım ile ilişkisini retrospektif olarak incelenmişlerdir⁽²⁴⁾. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; ≥ 10 azalma göstermeyen olgularda ortalama genel sağkalım oranı 10.3 ay iken ≥ 10 azalma gösteren olgular için bu süre 30.2 ay olarak bildirilmektedir.

Neoadjuvan tedavinin cerrahi üzerindeki pozitif etkisi özellikle küçük renal kitlelerde (<7 cm) daha belirgin ortaya çıkmaktadır^(14-16, 25). Çoğunluğu neoadjuvan sunitinib olmak üzere tedavi olarak TKIs tedavisi almış olgularda ortalama kitle küçülme oranları tumor boyutu <5cm olgularda %32, 5-7 cm %11 (bu olguların %38'i 2.3 -4.7cm aralığına inerek abaltif teknikler veya nefron koruyucu cerrahi uygulanabilir konuma gelmişlerdir), 7-10 cm olgularda %18 ve >10 cm olgularda %10 olarak bildirilmektedir⁽²⁵⁾. Yakın tarihli MD Anderson Kanseri Merkezi'nden bildirilen bir çalışmada klinik T3a evresindeki nonmetastatik olgularda 12 haftalık neoadjuvan akitinib tedavisi sonrası cevap oranı %45.8 ve tümör çapındaki azalma %28.3 olarak tespit edilmiştir⁽²⁶⁾. Öncesinde cerrahisi zor olan ya da mümkün olmayan olgularda sunitinib neoadjuvan tedavisi sonrası 3/10, 4/19 ve 13/28 olguda cerrahi uygulanabildiği 3 farklı çalışmada rapor edilmiştir^(22, 27, 28). Yine 2 farklı çalışmada neoadjuvan tedavi sonrası radikal nefrektomi kararının parsiyel nefrektomi olarak değiştirildiği bildirilmektedir^(21, 29).

Metastatik Hastalıkta Cerrahinin Yeri (Sitoredüktif cerrahi)

RHK tedavisinde uygulanan tümör cerrahisi eğer tümör odakların tamamı çıkarılabilirse küratif olmaktadır.

Metastatik RHK hastalarının çoğu için sitoredüktif tedavi sağkalımı uzatmakla beraber küratif olmayıp, beraberinde sistemik tedaviler de gerekmektedir. İki randomize çalışmanın ele alındığı bir metaanalizde sitoredüktif nefrektomi + immunoterapi tedavisi alan hastalar sadece immunoterapi alanlar ile karşılaştırılmış ve uzun dönem sağkalım oranları sitoredüktif nefrektomi yapılan hastalarda daha uzun bulunmuştur⁽³⁰⁾. Hedefe yönelik tedaviler ve sitoredüktif cerrahinin beraber etkinliğini araştıran karşılaştırmalı ve prospektif çalışmalar henüz sonuçlanmamıştır. Retrospektif çalışmalarda sorafenib, sunitinib ve bevasizumab tedavilerinin cerrahi rezeksiyon öncesi kullanımı morbiditeyi arttırmayan güvenli tedaviler olarak bulunmuştur⁽³¹⁻³³⁾. Bu çalışmalarda sözü geçen tedavilerin klinik etkinlikleri konusunda bazı kanıtlar olsa da hala faz II-III çalışmaların sonuçları beklenmektedir. Şu anda 2 adet faz III çalışma bu sorulara cevap aramaktadır. CARMENA çalışması (NCT00930033) metastatik RHK olgularında sitoredüktif nefrektomi sonrası TKI tedavisi ile tek başına TKI tedavisinin etkinliğini karşılaştırmaktadır⁽³⁴⁾. EORTC- 30073 (NCT01099423) çalışmasında ise metastatik RHK olguları nefrektomi sonrası sunitinib veya 3 kür sunitinib sonrası nefrektomi ardından sunitinib ile devam kollarına randomize edilerek erken ya da geç nefrektominin önemli olup olmadığı araştırılmaktadır⁽³⁴⁾.

Adjuvan Tedavi

Sitokin tedavisi, kemoterapi ve tümör aşı tedavisi ile geçmişte yapılmış randomize kontrollü çalışmalarda lokal rekürrens veya uzak metastaz gösteren olgularda adjuvant tedavinin etkinliği gösterilememiştir⁽³⁵⁾.

RHK'de cerrahi sonrası hedefe yönelik adjuvan tedavilere başlamadan önce rekürrens riskini belirlemek üzere geliştirilmiş retrospektif valide edilmiş iki prognostik nomogram mevcuttur. Amaç rekürrens riski yüksek hastalar adjuvan tedaviden faydalanırken düşük riskli hastaların gereksiz tedavilerden kaçınmalarını sağlamaktır. Mayo Klinik skorlamasında tümör 1997 TNM evresi, boyutu, diferansiyasyon derecesi ve histolojik nekroz varlığı kanser spesifik mortalite tahmininde kullanılmaktadır⁽³⁶⁾. Diğer skorlama sistemi olan UCLA skorlama sisteminde (UISS) 1997 TNM sınıflaması, ECOG performans durumu kullanılarak hastalar iyi, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılmışlardır^(37, 38).

Günümüzde adjuvan sunitinib, sorafenib, pazopanib, akitinib ve everolimus tedavilerinin etkinliğini araştıran 4 randomize kontrollü çalışma halen devam etmektedir.

SORCE çalışması (NCT00492258) orta ve yüksek riskli RHK hasta grubunda (Leibovich risk skoru 3-11) cerrahi sonrası Sorafenib tedavisinin etkinliğini araştıran çok merkezli, randomize, çift kör bir çalışmadır^(34, 39). Cerrahi sonrası bu hastalarda hiçbir rezidüel tümör kalmaması alınma kriterlerinden biridir. Çalışmaya Temmuz 2007- Nisan 2013 tarihleri arasında 1711 hasta dahil edilmiştir. Sorafenib ve plasebo tedavileri Nisan 2016'ya kadar devam edecek olup, sonuçların 2017 yılında alınması beklenmektedir.

S-TRAC çalışması (NCT00375674) cerrahi sonrası UISS kriterlerine göre rekürrens riski yüksek olan hastalarda sunitinib ve plasebo etkinliklerini karşılaştıran çok merkezli, randomize, çift kör, faz III bir çalışmadır⁽³⁴⁾. Primer sonlanım noktası hastaliksız sağkalım olan çalışmanın Haziran 2017'de sonlanması beklenmektedir.

ASSURE çalışması (NCT00326898) sorafenib, sunitinib ve plasebo etkinliklerini çok merkezli, randomize, çift kör olarak 1332 hasta üzerinde karşılaştırmayı planlamaktadır⁽³⁴⁾. pT1b-T4 tümörlü hastalar veya cerrahi olarak tamamı çıkarılmış lenf nodu pozitif hastalar, yüksek ve çok yüksek riskli gruplar olarak tanımlanmıştır. Primer sonlanım noktası hastaliksız sağkalım ve ikincil sonlanım noktası genel sağkalım olup, çalışmanın 2016 yılında tamamlanması planlanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. *European Network of Cancer Registries Eurocim version 40 European incidence database V23, 730 entity dictionary (2001), Lyon, 2001*
2. *Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. Apr; 49:1374-403*
3. http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2009kanseraporu.pdf
4. *Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. Lancet 2009;373:1119-32*
5. *Escudier B, Eisen T, Porta C, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. Oct; 23 Suppl 7:vii65-71*
6. *Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. J Clin Oncol. 2003 Aug 15; 21:3127-32*
7. *Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet. 2007 Dec 22; 370:2103-11*
8. *Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. J Clin Oncol. 2008 Nov 20; 26:5422-8*
9. *Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007 Jan 11; 356:115-24*
10. *Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2009 Mar 10; 27:1280-9*
11. *Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol. Feb 20; 28:1061-8*
12. *Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal*

EVEREST çalışmasında, (SWOG-S0931 (NCT01120249)) everolimus tedavisinin 1 yıl süre ile adjuvan kullanımının hastaliksız ve genel sağkalım üzerindeki etkisinin saptanması planlanmaktadır⁽³⁴⁾. Çalışmanın bitiş tarihi 2021 olarak belirlenmiştir.

Sonuç

Metastatik RHK olgularında hedefe yönelik tedaviler ile elde edilen umut verici sonuçlar bir plato düzeyine ulaşmış olup bu ajanların farklı sıralama ve düzeylerde kullanımı ilgi konusudur. Lokalize RHK olgularının tedavisinde hedefe yönelik tedavileri adjuvan veya neoadjuvan düzeyde kullanımını destekleyen 1. seviye kanıt henüz yoktur. Devam eden 4 büyük randomize adjuvan klinik çalışma bu ajanların lokalize hastalığındaki etkinliklerini bize gösterecektir. Hedefe yönelik tedaviler döneminde nefrektominin metastatik hastalığındaki yerini tekrar sorgulayan 2 randomize çalışma bu ajanların neoadjuvan düzeydeki etkinliklerini anlamamızı sağlayacaktır. Benzeri çok merkezli randomize çalışmalar, risk altındaki hastaların belirlenmesi, tedavi süresinin saptanması, optimal tedavi kombinasyonlarının seçilmesi ve takip ve bu ajanların olası toksisiteyi konusunda bilgilere ışık tutacaktır.

- cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer*. Apr: 49:1287-96
13. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature* 2013;499: 43-9
 14. Bex A, Kroon BK, de Bruijn R. Is there a role for neoadjuvant targeted therapy to downsize primary tumors for organ sparing strategies in renal cell carcinoma? *Int J Surg Oncol*. 2012:250479
 15. Nathan PD, Vinayan A, Stott D, Juttla J, Goh V. CT response assessment combining reduction in both size and arterial phase density correlates with time to progression in metastatic renal cancer patients treated with targeted therapies. *Cancer Biol Ther*. Jan: 9:15-9
 16. Powles T, Kayani I, Blank C, et al. The safety and efficacy of sunitinib before planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. *Ann Oncol*. May: 22:1041-7
 17. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med*. Mar 8: 366:883-92
 18. Volpe A, Finelli A, Gill IS, et al. Rationale for percutaneous biopsy and histologic characterisation of renal tumours. *Eur Urol*. Sep: 62:491-504
 19. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol*. Sep: 58:398-406
 20. Powles T, Blank C, Chowdhury S, et al. The outcome of patients treated with sunitinib prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. *Eur Urol*. Sep: 60:448-54
 21. Silberstein JL, Millard F, Mehrazin R, et al. Feasibility and efficacy of neoadjuvant sunitinib before nephron-sparing surgery. *BJU Int*. Nov: 106:1270-6
 22. Thomas AA, Rini BI, Stephenson AJ, et al. Surgical resection of renal cell carcinoma after targeted therapy. *J Urol*. 2009 Sep: 182:881-6
 23. Abel EJ, Culp SH, Tannir NM, et al. Primary tumor response to targeted agents in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol*. Jan: 59:10-5
 24. Abel EJ, Culp SH, Tannir NM, Tamboli P, Matin SF, Wood CG. Early primary tumor size reduction is an independent predictor of improved overall survival in metastatic renal cell carcinoma patients treated with sunitinib. *Eur Urol*. Dec: 60:1273-9
 25. Kroon BK, de Bruijn R, Prevo W, Horenblas S, Powles T, Bex A. Probability of downsizing primary tumors of renal cell carcinoma by targeted therapies is related to size at presentation. *Urology*. 2013 Jan: 81:111-5
 26. Karam JA, Devine CE, Urbauer DL, et al. Phase 2 trial of neoadjuvant axitinib in patients with locally advanced nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol*. Nov: 66:874-80
 27. Bex A, van der Veldt AA, Blank C, et al. Neoadjuvant sunitinib for surgically complex advanced renal cell cancer of doubtful resectability: initial experience with downsizing to reconsider cytoreductive surgery. *World J Urol*. 2009 Aug: 27:533-9
 28. Rini BI, Garcia J, Elson P, et al. The effect of sunitinib on primary renal cell carcinoma and facilitation of subsequent surgery. *J Urol*. May: 187:1548-54
 29. Shuch B, Riggs SB, LaRochelle JC, et al. Neoadjuvant targeted therapy and advanced kidney cancer: observations and implications for a new treatment paradigm. *BJU Int*. 2008 Sep: 102:692-6
 30. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol*. 2004 Mar: 171:1071-6
 31. Thomas AA, Rini BI, Lane BR, et al. Response of the primary tumor to neoadjuvant sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol*. 2009 Feb: 181:518-23; discussion 23
 32. Wood CG, Margulis V. Neoadjuvant (presurgical) therapy for renal cell carcinoma: a new treatment paradigm for locally advanced and metastatic disease. *Cancer*. 2009 May 15: 115:2355-60
 33. Jonasch E, Wood CG, Matin SF, et al. Phase II presurgical feasibility study of bevacizumab in untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 1: 27:4076-81
 34. US National Institute of Health. [cited; Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT>
 35. Massari F, Bria E, Maines F, et al. Adjuvant treatment for resected renal cell carcinoma: are all strategies equally negative? Potential implications for trial design with targeted agents. *Clin Genitourin Cancer*. Dec: 11:471-6
 36. Frank I, Blute ML, Chevillet JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage,

- size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol.* 2002 Dec; 168:2395-400
37. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol.* 2001 Mar 15; 19:1649-57
38. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002 Dec 1; 20:4559-66
39. The Medical Research Council Clinical Trials Unit. [cited; Available from: http://www.ctu.mrc.ac.uk/our_research/research_areas/cancer/studies/so_rcel]



HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ ÇAĞINDA SİTOREDÜKTİF NEFREKTOMİNİN YERİ

Dr. Süleyman Ataus⁽¹⁾

(1) İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Giriş

Böbrek hücreli karsinom yeni tanı alan kanserlerin yaklaşık olarak %3'ünü oluşturmaktadır. Son yıllarda cerrahi ve medikal tedavide önemli gelişmelere rağmen hala mortalitesi yüksektir ve hastaların %40'ı hastalık nedeniyle kaybedilmektedir⁽¹⁾. Tamı sırasında %30 hasta metastatik evrededir. Ayrıca yine tanı sırasında lokal ya da lokal ileri evrede olanların da yaklaşık 1/3 ünde metastaz gelişmesi beklenmektedir⁽²⁾. Tarihsel olarak bakıldığında sitotoksik tedavilerin etkisizliği ve radyoterapiye karşı dirençli olması nedeniyle metastatik evrede prognoz kötüdür. Median sağkalım 6-10 ay, 2 yıllık sağkalım oranı %10-20 arasındadır⁽³⁾. Aslında metastatik böbrek hücreli karsinom (mBHK) da gayet heterojen bir gruptur. Hastanın performans durumu, LDH, hemoglobin ve kalsiyum düzeyleri, daha önce nefrektomi yapıp yapılmaması gibi çok sayıda klinik ve laboratuvar prognostik faktörlere bağlı olarak sağkalım oldukça değişkenlik gösterebilir⁽⁴⁾.

Yakın zamana kadar metastatik hastalıkta en etkin sistemik tedavi şekli 'sitokin temelli immunoterapi'ydi. Altubinin üzerinde olguyu içeren, 53 randomize çalışma ile yapılan bir metanalizde bu grup hastalarda tam ya da kısmi yanıt oranının sadece %13 düzeyinde olduğu gösterilmiştir; yani aslında immunoterapi ile hastaların gayet az bir kısmında tedaviye yanıt alınabilmekteydi⁽⁵⁾.

Radikal nefrektomi mBHK da tedavinin bir parçası olarak kullanılmamıştır. Sitoredüktif (SN) ya da debulking nefrektomi önceleri ağrı, kanama, paraneoplastik sendromların kontrolü ya da komşu organlarda oluşan baskının neden olduğu semptomları gidermek için palyatif amaçlı yaygın olarak uygulama alanı bulmuştur. Palyatif amaçla nefrektomi yapılan hastalarda metastatik odaklarda %4'lere kadar gerileme saptanmıştır⁽⁶⁾. Bu spontan regresyonunun nedeni kesin olarak

bilinmemekle birlikte tümör büyümesini indükleyen büyüme faktörlerinin ya da immunosüpresif sitokinlerin kaynağının nefrektomi ile birlikte çıkarıldığı tezi öne sürülmüştür⁽⁷⁾. İkibinlerin hemen başında iki ayrı prospektif randomize çalışmada immunoterapi öncesi nefrektomi yapılan hastalarda sağkalım avantajının ortaya konmasından sonra mBHK da SN yaygın bir şekilde uygulanmıştır^(8,9). Sonraki yıllarda hastalığın moleküler biyolojisinin daha iyi anlaşılması etkin hedefe yönelik tedavilerin (HYT) geliştirilmesine yol açmış ve bunlar mBHK da ilk seçenek tedavi olarak endikasyon almışlardır⁽¹⁰⁾. Bu durum HYT çağında SN'nin rolünün yeniden değerlendirilmesi gereksinimini yaratmıştır. Bu derlemede retrospektif ve prospektif literatürlerle mBHK da SN rasyoneli, prognostik faktörler ve hasta seçimi gözden geçirilecektir.

Sitoredüktif Nefrektomi Tarihsel Gelişim

İleri evre BHK cerrahinin yeri geçtiğimiz birkaç dekattır sorgulanmaktadır. Metastatik hastalıkta nefrektominin rolü başlangıcından günümüze kadar değişikliğe uğramıştır. Örneğin Dekernion 1970 lerde metastatik hastalıkta nefrektominin sağkalıma çok az bir etkisinin olduğunu bildirmiştir⁽¹¹⁾. Radikal nefrektomi sonrası metastatik odaklarda spontan gerileme bildirilmekle birlikte genellikle vakaların %2'sinden azında görülmektedir⁽¹²⁾. SN'nin tarihsel endikasyonları ağrı başta olmak üzere semptomların palyasyonu, kanama ve paraneoplastik sendromun kontrolüdür. mBHK da immunoterapi öncesi nefrektomi yapılmasının olumlu prognostik etkisi çok sayıda retrospektif çalışma ile gösterilmiştir^(13,14,15). Bu çalışmalardan birinde Motzer ve arkadaşları tarafından 20 yıllık süreçte kemoterapi ve immunoterapi ile tedavi edilen 670 hastanın verileri çokdeğişkenli analiz ile değerlendirilmiştir. Düşük Karnofsky performans durumu (<%80), tedavi öncesi nefrektomi yapılmaması, LDH'nin

1.5 kat artması, düşük hemoglobin düzeyi ve serum kalsiyum seviyesinin 10 mg/dL den daha yüksek olması sağkalımı azaltan prognostik faktörler olarak bulunmuştur. (13) Hastaların yaklaşık %70'i cerrahi sonrası immunoterapiyi tolere edebilmiş, tam yanıt oranı %5 ve kısmi yanıt oranı %11 olmuştur (16).

İmmunotreapi Çağında Sitoredüktif Nefrektomi Randomize Prospektif Çalışmalar

İmmunoterapi öncesi radikal nefrekrominin sağkalıma etkisi, retrospektif araştırmalarda minimal olarak gösterilmiş olsa da nihayet 2001 yılında 2 ayrı prospektif randomize çalışma ile istatistiksel olarak kanıtlanmıştır (17,18). The Southwest Oncology Group (SWOG) ve European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) mBHK'li hastaları nefrektomi sonrası interferon alfa (IFN-a) ya da IFN-a monoterapi kollarına randomize etmişlerdir. Her iki çalışmada da çalışmaya alınma kriterleri; histolojik tanı, primer tümörün cerrahi olarak çıkarılabilir olması ve ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) perfor-

ileşmesine yol açar. Mosharafa ve ark. 32 hastalık serilerinde cerrahi öncesine göre hastaların %72'sinde performans durumunun düzeldiğini ya da değişmediğini bildirmişlerdir (20). Ameliyat öncesi performans durumu 2 olan 4 hasta, SN sonrası 0 ya da 1 olmuşlardır. SN'nin potansiyel avantajlarından biri de primer tümör kitlesinin çıkarılmasıyla tümör hacminin küçülerek metastatik sürece katılacak kanserli hücrelerin azaltılması; başka bir deyişle ileride oluşacak metastazların önlenmesidir (18,21).

mBHK'da primer tümörün immunoterapiye nadiren yanıt verdiği gayet iyi tanımlanmıştır. Wagner ve ark tarafından, SN ye aday olmayan 51 hastada IL-2 tedavisi sonrası genel yanıt oranının yalnızca %6 olduğu ve hiçbir hastada böbrekteki kitlede yanıt alınmadığı bildirilmiştir (22). SWOG ve EORTC çalışmalarında da randomize edilen her iki kolda immunoterapiye yanıt oranları benzerdir (Tablo 1).

Tablo 1: İmmunoterapi ve sitoredüktif nefrektomi +İmmunoterapi prospektif randomize kontrollü çalışmalar

Araştırma	Hasta no	Median sağkalım (ay)			Tedaviye yanıt (%)			IFN alamayan (%)	Operatif mortalite (%)
		IFN	IFN+SN	P	IFN	IFN+SN	P		
SWOG	246	8.1	11.1	0.05	3.3	3.6	NS	NR	1(0.8)
EORTC	85	7	17	0.03	12	19	0.38	NR	1(2.4)
Kombine	311	7.8	13.6	0.002	5.7	6.9	0.60	9(5.6)	2 (1.4)

mans durumunun 0 veya 1 olmasıdır. Her iki çalışmada da sağkalım SN sonrası immunoterapi grubunda istatistiksel olarak daha iyi bulunmuştur. Bu çalışmaların birlikte yapılan analizinde median sağkalım SN+IFN-a grubunda 13.6 ay, yalnızca IFN-a alan grupta 7.8 ay; net sağkalım yararı 5.8 ay olarak bildirilmiştir. Genel olarak nefrektomi yapılan hastaların yalnızca %6 sı IFN-a alamamış ve perioperatif mortalite %1.4 olmuştur. Genel sağkalımdaki bu düzelmeye karşın her iki grup arasında immunoterapiye yanıt açısından bir fark yoktur (19).

Sitoredüktif Nefrektomi Gerekçesi (Rasyoneli), Avantaj ve Dezavantajları

mBHK'lu hastalarda sistemik tedavi öncesi SN yapmanın çok sayıda teorik avantajından sözedilebilir. Uzun yıllardır bilindiği gibi SN primer tümöre bağlı oluşan ağrı ve hematüri gibi semptomlarda palyasyon sağlar. Kitle hacminin azaltılması hastaların performans durumlarını düzeltebilir; bu da prognozunu iy-

SN sonrası sağkalım avantajı yaratan mekanizmalar henüz tam olarak açıklanmamıştır. Rini ve Campbell tarafından kitle küçültücü (debulking) nefrektominin olası immunolojik ve anjiyojenik yararları gözden geçirilmiştir (23). Böbrekteki kitlenin çıkarılmasından sonra metastatik odaklarda özellikle akciğer lezyonlarında spontan regresyon görülmesinden bu yana pek çok yazar tarafından primer kitlenin immunosupresif özellikleri olduğu öne sürülmüştür (24). Tümör hücreleri T-hücre reseptörlerinin işlevini bozarak dolaşımdaki immun hücrelerin aktivitesine engel olabilirler (25). BHK un tümör infiltre eden lenfositlerin apoptozisini indüklediğini gösteren bulgular da vardır (26,27). Ayrıca böbrek kanser hücreleri tarafından aktif olarak immun yanıtı baskılayan inhibe edici sitokinlerin yapıldığı gösterilmiştir (28,29). SN'nin etkisi ile ilgili bir başka teori tümörün anjiyojenik özellikleri ile ilgilidir (23). BHK'lu hastalarda çok sayıda anjiyojenik büyüme faktörünün yanı sıra, vasküler endothelial growth faktörün serum

düzeylerinde artma olduğu saptanmıştır (30,31). Primer tümörün çıkarılması sistemik dolaşımdaki anjiyolitik faktörlerin azalmasına; bu da metastatic büyüme oranlarının dengelenmesine ve metastatik odaklara karşı immun direncin sağlanmasına katkıda bulunabilir. SWOG ve EORTC çalışmaları mBHK da SN nin lokal tümör komplikasyonlarını, genel tümör kitlesini önemli oranda azaltabildiğini, ve potansiyel olarak sistemik immun tedavi yanıtını düzelterek genel sağkalımı uzattığını öne sürmüşlerdir. Buna karşın bazı otörler ise SN'nin önemli morbiditesi ve ciddi potansiyel komplikasyonları olduğunu özellikle metastaz varlığının açık nefrektomi sonrası mortalite için bağımsız bir etken olduğunu belirtmişlerdir. Örneğin inatçı, kontrol edilemeyen hematüri varlığında nefrektomi yerine daha az invazif ve morbid anjiyoembolizasyon gibi yöntemlerin tercih edilebileceğini savunmuşlardır.

Bazı araştırmalar SN sonrası hastaların %60'ına kadar sistemik tedavi alamadığını bildirmişlerdir (32,33). SWOG ve EORTC araştırmalarında her iki kolda da hastaların %20-25'inde hızlı progresyon gelişmiş ve 4 ay içinde kaybedilmişlerdir.

Prognostik Faktörler ve Hasta Seçimi

Hasta seçiminde esas olan uygulanacak tedaviden hangi hastanın yarar sağlayacağını öngörebilirken, gereksiz tedaviden (overtreatment) kaçınmaktır. İmmunoterapi çağında hasta seçiminde kullanılan, yaygın olarak kabul gören ve onaylanmış bir nomogram sistemi bulunmamaktadır. Ancak günümüze kadar pek çok araştırmacı tarafından SN için uygun hasta seçiminde yol gösterebilecek çok sayıda parametre tanımlanmıştır. Mayo kliniğin 727 hastalık geniş radikal nefrektomi serisi Leibovich ve ark tarafından değerlendirilmiştir (34). Bu çalışmadaki vakalar metastatik ya da radikal nefrektomi sonrası metastaz gelişen hastalardır. Karaciğer ya da kemikte metastaz olması, farklı ve eşzamanlı metastatik lezyonlar, RN sırasında metastaz olması, nefrektomiden sonra 2 yıl içinde metastaz gelişmesi, tümör trombüsünün bulunması, Fuhrman grade 4 olması ve tümör nekrozu sağkalımı belirleyen parametreler olmuştur. Aynı araştırmacının oluşturduğu bir algoritmada SN ve IL-2 sonrası sağkalımı belirleyen parametreler lenf nodu tutulumunun olması, metastatik lezyonların lokalizasyonları, sarkomatoid histoloji ve yüksek TSH düzeyidir (35). SN ve immunoterapi sonrası lenf nodu metastazı başka araştırmacılar tarafından da kötü bir prognostik faktör olarak bildirilmiştir (36,37). Benzer şekilde kemik metastazının olması da kötü prognozu belirleyen bağımsız bir parametre olarak çok sayıda otör tarafından rapor edilmiştir (34, 38,39). Yine çok sayıda çalış-

macının görüş birliği içinde olduğu başka bir olumsuz faktör ECOG performans durumunun 2'den daha az olmasıdır (40,41). Performans durumu kötü olan hastalarda sağkalım sınırlanabilir ve bu hastaların çoğu SN sonrası sistemik tedavi alamayabilir.

Yukarıda adı geçen parametrelerle çok sayıda öngörü modelleri ve nomogramlar geliştirilmeye çalışılmıştır (40,42,43). Bunlardan en yaygın olarak kullanılanlardan biri MSKCC risk sınıflandırması olarak da bilinen Motzer ve ark. nın risk öngörü sınıflandırmasıdır (44). Bu modelde 5 ayrı klinik ve laboratuvar parametresi kullanılarak mBHK'li hastalar iyi, orta ve kötü risk gruplarına ayrılmışlardır. Kullanılan parametreler; Karnofsky performans durumunun %80 den az olması, daha önce nefrektomi yapılmaması, LDH'nin normalin 1.5 kat üzerinde, hemoglobinin alt sınırın altında ve düzeltilmiş kalsiyum düzeyinin >10 mg/dl olmasıdır. Hastalar hiçbir prognostik faktör olmadığında iyi; 1-2 risk faktörü varsa orta ve 3 ya da daha çok olduğunda kötü risk grubu olarak tanımlandığında; tahmini sağkalım sırasıyla 20, 10 ve 4 ay olarak bildirilmiştir. Daha sonra geliştirilen modifiye MSKCC risk sınıflandırılmasında nefrektomi yapılmaması kriteri, tanıdan sistemik tedaviye kadar geçen zaman olarak değiştirilmiştir (45). Ancak bu risk gruplandırmaları immunoterapi döneminde oluşturulduğundan HYT çağında uygulanabilirlikleri bazı araştırmacılar tarafından sorgulanmıştır. Heng ve ark. daha önce hiçbir tedavi almamış 645 hastadan oluşan çalışmalarında modifiye MSKCC risk sınıflandırmasında kullanılan parametrelerin HYT çağında geçerliliğini araştırmışlardır (46). Modifiye MSKCC risk sınıflandırmasında kullanılan düşük hemoglobin, yüksek düzeltilmiş kalsiyum düzeyi, düşük Karnofsky performans durumu ve tanıdan sistemik tedaviye kadar geçen zaman parametrelerinin HYT çağında da risk öngörüsünün kullanılmasında yararlı olduğu sonucuna varmışlardır. Ayrıca nötrofil ve trombosit sayısının düşüklüğünün de önemli prognostik kriterler olduğunu eklemiştirler. Yakın zamanda bu bulguların eksternal validasyonunu yaparak her 3 risk grubu için sağkalım sürelerini iyiden kötüye doğru; 43.2, 22.5 ve 7.8 ay olarak bildirmişlerdir (47). Buradan çıkarılan sonuç, Heng kriterlerine göre iyi ve orta prognostik grubun nefrektomiden yarar sağlarken kötü risk grubunda SN'nin büyük bir olasılıkla fark yaratmadığıdır. Heng kriterlerindeki bazı eksiklikleri gidermek ve SN de hasta seçimini iyileştirmek amacıyla Culpand ve ark. SN yapılan 577 ve yalnızca sistemik tedavi yapılan 110 hastada sağkalımları kıyaslayarak ameliyat öncesi prediktif faktörleri değerlendirmişlerdir (48). LDH yüksekliği, albumin düşüklüğü, metastatik odakların semptomatik olması, karaciğer metastazının bulunması, retroperitoneal ve supradiafragmatik lenfadenopati, klinik

evrenin T3 ya da daha yüksek olması SN sonrası sağkalımı belirleyen faktörlerdir. Yazarlar 4 veya daha fazla risk faktörü bulunan hastaların olasılıkla SN den yarar görmeyeceklerini bildirmişlerdir.

Randomize çalışmalarda BHK dışı tümörler genellikle değerlendirme dışı bırakılmalarına rağmen cerrahi spesimende BHK dışı bulguların özellikle sarkomatoid farklılaşmanın olmasının sağkalımı kötüleştirdiği bilinmektedir (49,50). Son olarak bir prognostik faktör olarak immunoterapi döneminde tanımlanan cerrahi ile çıkarılan tümör kitlesinin oranına ilişkin çalışmalar bulunmaktadır. Çıkarılan tümör kitlesinin oranın %90 dan daha fazla olmasının progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımı iyileştirdiği bildirilmiştir (51,52).

Tablo 2: Sistemik tedavi ve sitoredüktif nefrektomi sonrası prognozu belirleyen faktörler

SN ve sitokin tedavisi	SN ve hedefe yönelik tedavi
Hastanın performans durumu	Hastanın performans durumu
Metastatik semptomlar	Metastatic odak sayısı
Metastazların yeri ve yükü	Tamdan sistemik ted geçen zaman
Cerrahi olarak çıkarılan tm yüzdesi	Düzeltilmiş ca düzeyi
Tamdan sistemik ted geçen zaman	Serum hemogloblin
Lenf nodu metastazi	Serum LDH
Histolojik tip	Serum nötrofil sayısı
Sarkomatoid farklılaşma	Serum trombosit sayısı
Düzeltilmiş ca düzeyi	Serum trombositi sayısı
Serum hemogloblin	
Serum LDH	
Serum nötrofil sayısı	
Serum trombosit sayısı	
Serum TSH	

Hedefe Yönelik Tedaviler Sonrası Sitoredüktif Nefrektomi

İkibindört yılında sunitinib ve diğer hedefe yönelik ilaçların mBHK tedavisinde sağkalım farkı yaratarak onaylanmasından sonra immunoterapi son derece azalmıştır. HYT çağında SN'nin endikasyonu ve zamanlaması sorgulanırken, Tsao ve ark. araştırmasından çıkan sonuçlara göre immunoterapi çağında mBHK lu hastaların %50 sine uygulanan SN, %38 oranına düşmüştür (53).

Sunitinib mBHK'lu hastalarda kullanılan ilk tirozin kinaz inhibitörüdür. IFN-a ile karşılaştırıldığında yüksek yanıt oranı (%47 vs 12), uzun progresyonsuz sağkalım (11 vs 5 ay) ve daha iyi genel sağkalım (26.4 vs 21.8 ay) sağlamaktadır (54). Bu çalışmadaki vakaların ECOG performans durumu 0-1 ve beyin metastazı da bulunmadığından çalışma grubu immunoterapi çalışmaları ile karşılaştırılabilir. Ayrıca Sunitinib ve diğer HYT ajanlarının mBHK tedavi endikasyonu almasına neden olan çalışmalarda tedavinin herhangi bir aşamasında yüksek oranda SN yapılmıştır (Sunitinib %90, pazopanib %89, bevacizumab %85, temsirolimus %67) (55,56,57,58). HYT, SN yapılmayan olgularda da hala etkindir ve immunoterapinin tersine etkisi, yalnızca metastatik odaklarda değil primer tümör üzerinde de görülmektedir (59).

HYT immunoterapi ile kıyaslandığında sözü edilen bu üstünlükleri HYT çağında SN nin hala yararlı olup olmadığı ve zamanlamasının tartışılmasına yol açmıştır. SN'nin en çok uygulandığı 2004 yılı sonrası yapılan nefrektomilerde belli oranda bir düşüş olduğu bildirilmiştir (60). Halbuki mevcut data retrospektif olmakla beraber SN'nin HYT çağında da sağkalım avantajı sağladığını göstermektedir (25). Choueiri ve ark 314 hastalık retrospektif serilerinde 201 hastaya SN sonrası HYT, 113 hastaya yalnızca HYT yapmışlardır. Genel sağkalım SN yapılan hastalarda anlamlı olarak daha iyidir (19.8 vs 9.4 ay, $p < 0.01$) (61). Ancak burada SN yapılan olgular daha genç ve performans durumları daha iyidir. Hastalar iyi, orta ve kötü risk gruplarına ayrılarak yeniden değerlendirildiklerinde SN için hasta seçiminin önemi ortaya çıkmaktadır. İyi risk grubunda SN yararı artarken kötü risk grubunda sınırlıdır. Daha önce de belirtildiği gibi retrospektif çalışmalarda en çok eleştirilen nokta hasta seçim sorunudur (bias) ve HYT çağında SN'nin gerçek yeri için şu anda devam eden prospektif çalışmaların sonuçları beklenmektedir.

Sitoredüktif Nefrektomi ve Neoadjuvan Tedavi

SN öncesi hangi HYT ajanının ne kadar süre ile kullanılacağı konusunda görüşbirliği yoktur. Cerrahi öncesi HYT ajanlarının etkinliğinin karşılaştırıldığı bir retrospektif araştırmada sunitinib ve sorafenib primer tümör boyutlarını küçültmede en etkin ilaçlar bevacizumab etkisiz bulunmuştur (62). Ancak bu konuda daha geniş hasta serilerine gereksinim olduğu unutulmamalıdır. Daha yeni ajanlar olan axitinib ve pazopanib neoadjuvan olarak henüz değerlendirilmemişlerdir. Henüz açıklığa kavuşmayan konulardan biri de neoadjuvan hedefe yönelik tedavi sonrası ne zaman SN yapılacağıdır. İlaç tedavisine yanıt veren bir hastada tedaviye yanıtından bağımsız belli bir zamanda SN yapıp yapılmayacağı ya da maksimum yanıtı kadar tedaviye devam edilip edilmeyeceği de bilinmemektedir. Cerrahinin en uygun zamanının belirlenmesi için de araştırmalara ihtiyaç vardır. Neoadjuvan HYT'nin potansiyel yararları metastatik hastalığın erken tedavisi, primer tümör boyutlarını küçültmesi, tedaviye yanıtın cerrahi için uygun hasta seçiminde kullanılması olarak sıralanabilir. Dezavantajları ise cerrahi öncesi ilacın kesildiği dönemde progresyon ve ilaçların kendilerine özgü yan etkileri, özellikle yara iyileşmesini olumsuz etkilemeleridir. Ayrıca ilaç uygulaması cerrahinin gecikmesine neden olabilir ve primer tümör kitlesinin çıkarılmasında gecikmenin hastalığın doğal seyrini nasıl değiştirdiği bilinmemektedir. Belki de bu gecikme hastalığın progresyonuna ve hastanın artık cerrahi için şansını kaybetmesine neden olabilir.

KAYNAKLAR

- 1 Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. *Cancer Statistics, Ca Cancer J Clin.* 2014, 64:9–29.
- 2 Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, et al. *Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. J Urol.* 2005, 173:1853–1862.
- 3 Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, et al. *Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. Urol Clin N Am.* 2003, 30:843–852.
- 4 Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, et al. *Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. J Urol.* 2005, 17:1853–62.
- 5 Coppin C, Porzolt F, Awa A, et al. *Immunotherapy for advanced renal cell carcinoma. Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 25: CD001425.
- 6 J. E. Montie, B. H. Stewart, R. A. Starffon et al. "The role of adjuvant nephrectomy in patients with mRCC," *J Urol.* 1977, 117, 272–275.
- 7 B. I. Rini, S. C. Campbell, and B. Escudier, "Renal cell carcinoma," *The Lancet.* 2009, 373, 9669, 1119–1132.
- 8 R. C. Flanigan, S. E. Salmon, B. A. Blumenstein et al. "Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer," *New Eng J M.* 2001, 345, 23, 1655–1659.
- 9 G. H. J. Mickisch, A. Garin, H. van Poppel, et al. "Radical nephrectomy plus interferon-alfa based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial," *Lancet.* 2001, 358, 9286, 966–970.
- 10 Haas NB, Uzzo RG. *Tyrosine kinase inhibitors and anti-angiogenic therapies in kidney cancer. Curr Treat Options Oncol.* 2007, 8: 211–26.
- 11 Dekernion JB, Ramming KP, Smith RB. *The natural history of metastatic renal cell carcinoma: A computer analysis. J Urol.* 1978, 120: 148–152.
- 12 Walther MM, Yang JC, Pass HI et al. *Cytoreductive surgery before high dose interleukin-2 based therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Urol.* 1997, 158: 1675.
- 13 Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J et al. *Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol.* 1999, 17: 2530–2540.
- 14 Motzer RJ, Russo P. *Systemic therapy for renal cell carcinoma. J Urol.* 2000, 163: 408–417.
- 15 Mani S, Todd MB, Katz K, Poo WJ. *Prognostic factors for survival in patients with metastatic renal cancer treated with biological response modifiers. J Urol.* 1995, 154: 35–40.
- 16 Flanigan RC. *Debulking nephrectomy in metastatic renal cancer. Clin Cancer Res.* 2004, 10 (18 Pt 2): 6335–41.
- 17 Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA et al. *Nephrectomy followed by interferon alpha-2b compared with interferon alpha-2b alone for metastatic renal cell cancer. N Engl J Med.* 2001, 345: 1655–9.
- 18 Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: A randomised trial. Lancet.* 2001, 358: 966–970.
- 19 Flanigan RC. *Debulking nephrectomy in metastatic renal cancer. Clin. Cancer Res.* 2004, 10 (18 Pt 2): 6335–6341.
- 20 Mosharafa A, Koch M, Shalhav A, et al. *Nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: Indiana University experience. Urology.* 2003, 62:636–640.
- 21 Wunderlich H, Steiner T, Kosmehl H, et al. *Increased transforming growth factor b-1 plasma level in patients with renal cell carcinoma: a tumor-specific marker? Urol Int.* 1998, 60:205–207.
- 22 Wagner JR, Walther MM, Linehan WM, et al. *Interleukin-2 based immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma with the kidney in place. J Urol.* 1999, 162:43–45.
- 23 Rini BI, Campbell SC. *The evolving role of surgery for advanced renal cell carcinoma in the era of molecular targeted therapy. J Urol.* 2007, 177: 1978–1984.
- 24 Freed SZ. *Nephrectomy for renal cell carcinoma with metastases. Urology.* 1977, 9: 613–616.
- 25 Finke JH, Zea AH, Stanly J et al. *Loss of T-cell receptor zeta chain and p56lck in T cells infiltrating human renal cell carcinoma. Cancer Res.* 1993, 53: 5613–5616.

- 26 Uzzo RG, Rayman P, Kolenko V et al. Mechanisms of apoptosis in T cells from patients with renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 1999, 5: 1219–1229.
- 27 Finke JH, Rayman P, George R et al. Tumor-induced sensitivity to apoptosis in T cells from patients with renal cell carcinoma: Role of nuclear factor-kappaB suppression. *Clin. Cancer Res.* 2001, 7 (Suppl): 940-946.
- 28 Lahn M, Fisch P, Kohler G et al. Pro-inflammatory and T cell inhibitory cytokines are secreted at high levels in tumor cell cultures of human renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 1999; 35: 70.
- 29 Rayman P, Wesa AK, Richmond AL et al. Effect of renal cell carcinomas on the development of type 1 T-cell responses. *Clin Cancer Res.* 2004, 10: 6360S.
- 30 Dosquet C, Coudert MC, Lepage E, et al. Are angiogenic factors, cytokines, and soluble adhesion molecules prognostic factors in patients with renal cell carcinoma? *Clin Cancer Res.* 1997, 3: 2451.
- 31 Yagasaki H, Kawata N, Takimoto Y, Nemoto N. Histopathological analysis of angiogenic factors in renal cell carcinoma. *Int J Urol.* 2003, 10: 220.
- 32 Matin SF, Madsen LT, Wood CG. Laparoscopic cytoreductive nephrectomy: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Urology.* 2006, 68 :528–532.
- 33 Pautler SE, Choyke PL, Phillips JL. Laparoscopic cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: a feasibility study. *J Urol.* 2001, 165 (5 Suppl):185A.
- 34 Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, et al. A scoring algorithm to predict survival for patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *J Urol.* 2005, 174:1759–1763.
- 35 Leibovich BC, Han K, Bui MH, et al. Scoring algorithm to predict survival after nephrectomy and immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Oncology.* 2003, 98:2566–2575.
- 36 Vaselli JR, Yang JC, Linehan WM, et al. Lack of retroperitoneal lymphadenopathy predicts survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol.* 2001, 166:68–72.
- 37 Pantuck A, Zisman A, Dorey F, et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: impact on survival and benefits of immunotherapy. *Cancer.* 2003, 97:2995.
- 38 Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1999; 17:2530–2540
- 39 Maldazys JD, deKernion JB. Prognostic factors in metastatic renal cell carcinoma. *J Urol.* 1986; 136:376–379.
- 40 Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated system. *J Clin Oncol.* 2001; 19:1649.
- 41 Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging system. *J Urol.* 2000; 163:1090–1095.
- 42 Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, et al. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol.* 2001; 166:63–67.
- 43 Frank I, Blute ML, Cheville JC, et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol* 2002; 168:2395–2400.
- 44 Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1999, 17:2530–2540.
- 45 Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2001, 20:289–296.
- 46 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, 27:5794–5799.
- 47 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 populationbased study. *Lancet Oncol.* 2013, 14:141–148.
- 48 Culp SH, Tannir NM, Abel EJ, et al. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? *Cancer.* 2010, 116:3378–3388.
- 49 Shuch B, Said J, La Rochelle JC, et al. Cytoreductive nephrectomy for kidney cancer with sarcomatoid histology—is up-front resection indicated and, if not, is it avoidable? *J Urol.* 2009, 182:2164–2171.

- 50 Kassouf W, Sanchez-Ortiz R, Tamboli P, et al. Cyto-reductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma with nonclear cell histology. *J Urol*.2007,178:1896–1900.
- 51 Ierorazio PM, McKiernan JM, McCann TR, et al. Outcome after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma is predicted by fractional percentage of tumour volume removed. *BJU Int*.2007, 100:755–759.
- 52 Barbastefano J, Garcia JA, Elson P, et al. Association of percentage of tumour burden removed with debulking nephrectomy and progression-free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *BJU Int*. 2010, 106:1266–1269.
- 53 Tsao CK, Small AC, Kates M, et al. Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy in the United States: a SEER analysis. *World J Urol*.2013, 31:1535–1539.
- 54 Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009, 27:3584–3590.
- 55 Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356:115–124.
- 56 Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*.2010 28: 1061–1068.
- 57 Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol*.2008, 26:5422–5428.
- 58 Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*.2007, 356:2271–2281.
- 59 Abel EJ, Culp SH, Tannir NM, et al. Primary tumor response to targeted agents in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol*.2011, 59:10–15.
- 60 Conti SL, Thomas IC, Hagedorn JC, et al. Utilization of cytoreductive nephrectomy and patient survival in the targeted therapy era. *Int J Cancer*.2014, 134(9):2245–2252.
- 61 Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol*. 2011, 185:60–66.
- 62 Abel EJ, Culp SH, Tannir NM, et al. Early primary tumor size reduction is an independent predictor of improved overall survival in metastatic renal cell carcinoma patients treated with sunitinib. *Eur Urol*.2011, 60:1273–1279.



BÖBREK KANSERLERİNDE İMMÜNÖTERAPİNİN GÜNCEL DURUMU

Dr. İlker Tinay^(*), Dr. Asgar Garayev^(*)

(*) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Giriş

Günlük pratikte “Böbrek kanseri” olarak nitelendirilen hastalık, çoğunlukla patolojik inceleme sonucunda renal hücreli karsinom (RHK) tanısı alan malign tümörlere karşılık gelmektedir. RHK en sık (%90) rastlanan malign böbrek tümörüdür ve tüm erişkin malignitelerinin de yaklaşık %2-3’ünden sorumludur⁽¹⁾. Tanı anında hastaların yaklaşık 1/3’ünde metastatik hastalık saptanırken, lokalize hastalık nedeniyle cerrahi rezeksiyon uygulanan hastaların %20-30’da da takiplerde metastatik hastalık gelişmektedir⁽²⁾.

Metastatik RHK tedavisindeki ilk immünoterapi uygulamaları iki temel tecrübe sonucunda denenmiştir: 1) Kemoterapi ve radyoterapi gibi geleneksel tedavi yöntemlerinin olumsuz sonuç vermesi ve 2) RHK’un immün cevabı tetiklediğine dair gözlemler⁽³⁾. Tüm kanserler arasında, lokalize hastalıkta spontan regresyon vakalarının en sık RHK’da bildirilmesi ve metastatik hastalıkta sitoredüktif radikal nefrektomi sonrası metastazlarda saptanan regresyonlar, tümörün aktif kontrolünde immün mekanizmalarının rol oynadığını düşündürmüştür⁽⁴⁾.

Günümüzde tümör ile konağın bağışıklık sistemi elemanları arasındaki etkileşimlerin daha detaylı incelenmesi, metastatik RHK tedavisinde yeni immünoterapi yaklaşımlarının geliştirilmesine yönelik çalışmalara ışık tutmaktadır. Bu derlemede, RHK tedavisinde güncel rehberlerde önerilen immünoterapi uygulamaları ve klinik kullanım için geliştirilen immünoterapi yaklaşımları hakkında bilgi vermek amaçlanmıştır.

Güncel Sitokin Bazlı İmmünoterapi Uygulamaları

Metastatik RHK tedavisinde 2005 yılının sonlarında klinik uygulamaya giren hedefe yönelik tedavilerin ge-

liştirilmesi öncesinde, interferon-alfa (INF-a) ve interlokin-2 (IL-2) sitokinleri ile gerçekleştirilen immünoterapi sınırlı cevap oranlarına (%5-27) rağmen standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmekteydi⁽²⁾.

Güncel rehberlerde (EAU ve NCCN), sitokin bazlı immünoterapi uygulamaları sadece berrak hücreli (BH) histolojik alt tip için tanımlanmıştır ve bu tedavilere yönelik öneriler şu şekildedir:

i) İyi/orta riskli metastatik BH-RHK tedavisinde **INF-a**, “**bevacizumab**” (vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEBF) hedefleyen insan monoklonal antikor) ile birlikte ilk basamak tedavi seçenekleri arasında (EAU ve NCCN rehberleri)^(1,2).

Bevacizumab ile INF-a’nın birlikte kullanımının sadece INF-a kullanımı ile değerlendirildiği randomize çalışmaların sonuçlarında, kombine tedavi ile objektif cevap oranları %25,5 ile 30,6 arasında bildirilmiştir ve sadece INF-a tedavisine göre (%12,4-13,1) anlamlı fark izlenmiştir^(5,6).

ii) **Yüksek-doza IL-2** tedavisi, performans durumu çok iyi olan ve normal organ işlevlerine sahip metastatik BH-RHK hastalarının ilk basamak tedavi seçenekleri arasında (NCCN rehberi)⁽²⁾.

Yüksek toksisitesi nedeniyle sadece yoğun bakım olanaklarına sahip merkezlerde uygulanması önerilen **yüksek doza IL-2 tedavisi**, metastatik BH-RHK tedavisinde uygulanan tüm tedaviler arasında sınırlı sayıda hastada **kalıcı tam cevap alınan tek tedavi** olma özelliğini korumaktadır. Amerika Birleşik Devletleri’ndeki Ulusal Kanser Enstitüsü’nün yaptığı 20 yıllık analiz sonuçlarında, yüksek doza IL-2 ile tedavi edilen hastaların %9’unda tam cevap izlenmiş ve bu hastaların %70’i hastalık tekrarı olmadan 4 yıldan daha fazla hayatta kalmışlardır⁽⁷⁾. Bu tedaviden fayda görecektir hasta grubunu belirlemek için yapılan biyo-belirteç çalışmalarında, sa-

dece tümör içinde yüksek CA-9 ekspresyonu saptanması olumlu tedavi cevabı açısından anlamlı olarak rapor edilmiştir ⁽⁸⁾. Birinci basamak tedavi olarak başka tedaviler uygulanan hastalarda yüksek doz IL-2 tedavisine daha düşük cevap oranlarının saptanması, bu tedavinin ilk basamak tedavi olarak tercih edilmesini destekleyen bir bulgudur ⁽⁹⁾.

1. İmmünoinhibitör Etkili “Programmed Death-1 (PD-1)/ PD-Ligand 1” Yolağı

“Programmed Death-1” (PD-1) reseptörü, aktive olmuş T hücrelerinin yüzeyinde bulunan ve immün cevabı düzenleyen moleküllerden biridir ⁽¹⁰⁾. Antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunan ligandı (PD-L1) ile etkileşimi sonucunda immün cevap negatif yönde düzenlenmektedir. Yakın tarihli çalışmalarda PD-L1’in çeşitli tümör hücrelerinin (böbrek ve akciğer kanseri, malign melanom vs.) yüzeyinde de eksprese olduğu, bu sayede immüno-inhibitör etki gösteren bu yolağın birleşenlerinin üretiminin tetiklendiği ve sonuçta anti-tümör özellikle T-hücrelerinin sitotoksik aktivitesinin, çoğalmasının ve sitokin üretiminin baskılandığı tezi öne sürülmüştür ^(11, 12).

Berrak hücreli RHK tanısı alan hastalarda yapılan çalışmalarda, tümör dokusunda PD-L1 ekspresyonu ve tümör infiltre eden lenfositlerde de yüksek PD-1 pozitifliği saptanan hastalarda tümöre ait bulguların (tümör boyutu, Fuhrmann derecesi, tümör nekrozu, sarkomatoid farklılaşma) daha kötü izlendiği ve bu hastaların kansere özgü ölüm oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir ⁽¹³⁻¹⁵⁾. Berrak hücreli olmayan RHK patolojisine sahip hastaların değerlendirildiği çalışmada da benzer sonuçlar rapor edilmiştir ⁽¹⁶⁾.

Bu bulguların ışığında PD-1/PD-1 ligand etkileşiminin engellenmesi yoluyla, tümöre karşı immün cevabı desteklemeye yönelik yeni ilaçlar geliştirilmekte ve farklı tümör tiplerinde denenmektedir. RHK tedavisinde elde edilen tecrübeler şu şekildedir:

a. PD-1 Blokajı (Nivolumab - anti-PD-1 IgG4 reseptör insan monoklonal antikor): Yapılan faz 1 çalışmalarda, hastaların %17-29’unda objektif cevap alınmış ve sadece tirozin kinaz inhibitörlerine dirençli metastatik BH-RHK hastaların dahil edildiği faz 2 çalışmasında da %20-22 objektif cevap ve %32-40 stabil hastalık izlenmiştir ^(17, 18).

b. PD-L1 Blokajı: BMS-936559/MDX-1105 (PD-L1 IgG4 ligand insan monoklonal antikor) ve MPDL3280A (PD-L1 IgG1 ligand insan monoklonal antikor) ile yapılan faz 1 çalışmalarda, sırasıyla objektif cevap oranı %17 ve %15 olarak saptanırken, 24 haftalık takipte sırasıyla %41 ve %32 hastada da stabil hastalık rapor edilmiştir ⁽¹⁹⁾.

2. RHK Tümör Aşıları

Aşılar temel olarak tümör antijenlerini bağışıklık sistemine sunarak, tümör antijenlerinin tanınmasını sağlamak ve anti-tümör immün cevabı (tümöre özgü T-hücresi gelişimini) tetiklemek amacıyla geliştirilmiştir. RHK tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen aşılarda yapılan çalışmalarda dikkati çeken sonuçlar şu şekildedir:

a. Radikal nefrektomi sonrası otolog tümör hücreli aşısı kullanılan randomize çalışmada yüksek riskli metastatik olmayan hastalarda 5 progresyonsuz sağkalımda anlamlı artış (%77.4 karşı %67.8) izlenmiştir ⁽²⁰⁾.

b. RHK’da denenmiş dendritik hücre bazlı aşılardan üzerine yapılan meta-analizde, bu yaklaşımın %12,7’lik objektif cevap ve %48’lik klinik yarar oranı sağladığı bildirilmiştir ⁽²¹⁾.

Kombine İmmünoterapi Uygulamaları

Tedavi amacıyla kullanılan immünoterapi uygulamaları bağışıklık sisteminin farklı elemanlarını hedef almaktadır ve elde edilen ümit vaat edici sonuçlar kombine uygulamaların denemesini gündeme getirmiştir. Özellikle PD-1 blokörleri ile VEBF’ne yönelik tedavilerin kombinasyonuna ait çalışmaların ilk sonuçları yakın tarihli kongrelerde sunulmuştur ve bu yaklaşım ümit vaat etmektedir ⁽²²⁾. RHK hastalarında otolog dendritik hücre aşısı ile birlikte INF-a ve yüksek doz IL-2 tedavisinin kombine edildiği faz 2 çalışmasında, genel objektif cevap oranı %50 olarak bildirilmiştir ⁽²³⁾. Bu çalışmaların olumlu sonuçları, aşı uygulamaları ile birlikte bağışıklık sisteminin diğer kontrol noktalarına yönelik geliştirilen tedavilerin kombinasyonlarının deneneceği çalışmaların geliştirilmesini sağlayacaktır. Teorik olarak böyle bir kombinasyonun sonucunda bağışıklık sisteminde meydana gelecek “hafıza hücreleri”, güncel tedavilerle ulaşamadığımız uzun süreli ve kalıcı etkilerin sağlanması potansiyeline sahiptir.

Sonuç

Bağışıklık sistemi ile ilişkisi açısından özel bir kanser tipi olan RHK tedavisinde, tümör ile konağın bağışıklık sistemi elemanları arasındaki etkileşimlerin daha iyi anlaşılması sayesinde yeni immünoterapi yaklaşımları geliştirilmektedir. Şu anda ileri metastatik hastalık evresinde denenen ve olumlu sonuçları bildirilen bu tedavilerden teorik olarak asıl fayda görecektir hastalık evresi, hastalığın sınırlı olduğu ve hastanın bağışıklık sisteminin başka tedaviler ve tümöre bağlı immün faktörlerle baskılanmadığı erken evre RHK olarak gözükmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ljungberg, B., K. Bensalah, S. Canfield, et al., *EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: 2014 Update*. *Eur Urol*, 2015.
2. Stewart, S.B., R.H. Thompson, S.P. Psutka, et al., *Evaluation of the national comprehensive cancer network and american urological association renal cell carcinoma surveillance guidelines*. *J Clin Oncol*, 2014. 32(36): p. 4059-65.
3. Inman, B.A., M.R. Harrison, and D.J. George, *Novel immunotherapeutic strategies in development for renal cell carcinoma*. *Eur Urol*, 2013. 63(5): p. 881-9.
4. Elhilali, M.M., M. Gleave, Y. Fradet, et al., *Placebo-associated remissions in a multicentre, randomized, double-blind trial of interferon gamma-1b for the treatment of metastatic renal cell carcinoma*. *The Canadian Urologic Oncology Group*. *BJU Int*, 2000. 86(6): p. 613-8.
5. Escudier, B., J. Bellmunt, S. Negrier, et al., *Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVO-REN): final analysis of overall survival*. *J Clin Oncol*, 2010. 28(13): p. 2144-50.
6. Rini, B.I., S. Halabi, J.E. Rosenberg, et al., *Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206*. *J Clin Oncol*, 2010. 28(13): p. 2137-43.
7. Klapper, J.A., S.G. Downey, F.O. Smith, et al., *High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006*. *Cancer*, 2008. 113(2): p. 293-301.
8. Atkins, M., M. Regan, D. McDermott, et al., *Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of interleukin 2 therapy for renal cancer*. *Clin Cancer Res*, 2005. 11(10): p. 3714-21.
9. Hanzly, M., A. Aboumohamed, N. Yarlagadda, et al., *High-dose interleukin-2 therapy for metastatic renal cell carcinoma: a contemporary experience*. *Urology*, 2014. 83(5): p. 1129-34.
10. Keir, M.E., M.J. Butte, G.J. Freeman, and A.H. Sharpe, *PD-1 and its ligands in tolerance and immunity*. *Annu Rev Immunol*, 2008. 26: p. 677-704.
11. Thompson, R.H., H. Dong, and E.D. Kwon, *Implications of B7-H1 expression in clear cell carcinoma of the kidney for prognostication and therapy*. *Clin Cancer Res*, 2007. 13(2 Pt 2): p. 709s-715s.
12. Konishi, J., K. Yamazaki, M. Azuma, I. Kinoshita, H. Dosaka-Akita, and M. Nishimura, *B7-H1 expression on non-small cell lung cancer cells and its relationship with tumor-infiltrating lymphocytes and their PD-1 expression*. *Clin Cancer Res*, 2004. 10(15): p. 5094-100.
13. Thompson, R.H., M.D. Gillett, J.C. Cheville, et al., *Costimulatory B7-H1 in renal cell carcinoma patients: indicator of tumor aggressiveness and potential therapeutic target*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004. 101(49): p. 17174-17179.
14. Thompson, R.H., S.M. Kuntz, B.C. Leibovich, et al., *Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up*. *Cancer Res*, 2006. 66(7): p. 3381-5.
15. Krambeck, A.E., R.H. Thompson, H. Dong, et al., *B7-H4 expression in renal cell carcinoma and tumor vasculature: associations with cancer progression and survival*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2006. 103(27): p. 10391-10396.
16. Choueiri, T.K., A.P. Fay, K.P. Gray, et al., *PD-L1 expression in nonclear-cell renal cell carcinoma*. *Ann Oncol*, 2014. 25(11): p. 2178-84.
17. Brahmer, J.R., C.G. Drake, I. Wollner, et al., *Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates*. *Journal of Clinical Oncology*, 2010. 28(19): p. 3167-3175.
18. Motzer, R.J., B.I. Rini, D.F. McDermott, et al., *Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial*. *J Clin Oncol*, 2014.
19. Harshman, L.C., C.G. Drake, and T.K. Choueiri, *PD-1 blockade in renal cell carcinoma: to equilibrium and beyond*. *Cancer Immunol Res*, 2014. 2(12): p. 1132-41.
20. Jocham, D., A. Richter, L. Hoffmann, et al., *Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III*,

- randomised controlled trial. Lancet, 2004. 363(9409): p. 594-9.*
21. Draube, A., N. Klein-Gonzalez, S. Mattheus, et al., *Dendritic cell based tumor vaccination in prostate and renal cell cancer: a systematic review and meta-analysis. PLoS One, 2011. 6(4): p. e18801.*
 22. Amin A, P.E., Infante JR, Ernstoff MS, Rini BI, McDermott DF, et al, Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) in combination with sunitinib or pazopanib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). in *J Clin Oncol. 2014. p. abstr 5010.*
 23. Schwaab, T., A. Schwarzer, B. Wolf, et al., *Clinical and immunologic effects of intranodal autologous tumor lysate-dendritic cell vaccine with Aldesleukin (Interleukin 2) and IFN- α 2a therapy in metastatic renal cell carcinoma patients. Clin Cancer Res, 2009. 15(15): p. 4986-92.*



BÖBREK KANSERİNDE EVRELERE GÖRE İZLEM PROTOKOLLERİ

Dr. Barış Kuzgunbay⁽¹⁾

(1) Başkent Üniversitesi Adana Araştırma ve Uygulama Hastanesi

Giriş

Renal Hücreli Karsinom (RHK), ürolojik kanserler arasında en ölümcül olanıdır. Tanı anında hastaların %20-30'u metastatik olarak saptanmakta ve bunların %40'tan fazlası sonunda bu hastalıktan ölmektedir⁽¹⁾. Lokalize hastalıkta cerrahi temel tedavi olarak kabul edilmekle beraber nefrektomi sonrası, lokal rekürrens ve sistemik metastaz oranı tümör evre ve derecesine bağlı olarak %20-40 arasında değişmektedir⁽²⁾. Cerrahi sonrası metastaz ortaya çıkmış hastaların 5 yıllık sağ kalım oranları eğer tedavi edilmezlerse %3-9 arasında bildirilirken son zamanlarda antivasküler endotelial büyüme faktörleri antikorları, tirozin kinaz inhibitörleri (sunitinib, sorafenib) ve mTOR inhibitörleri (temsirolimus) gibi hedefe yönelik tedavilerin yaygın klinik kullanımları ve izole organ metastazlarında başarılı metastazektomi olgularının bildirilmesi ile bu oran %40-60'lara kadar çıkmıştır⁽³⁻⁸⁾.

RHK'de, rekürrens oranının yüksek oluşu ve cerrahi sonrası ortaya çıkan lokal rekürrens ve/veya uzak metastazların tedavi edilmesinin sağ kalıma olumlu etkisinin gösterilmesi nefrektomi sonrası hastaların düzenli olarak takip edilmesinin gerekliliğine işaret etmektedir. Bu gereklilikle beraber, literatürde RHK'un nefrektomi sonrası takip protokolüne ışık tutacak randomize klinik çalışmalar bulunmamaktadır. Protokoller genellikle gözlemsel çalışmalara ve olgu serilerine dayanarak belirlenmiştir.

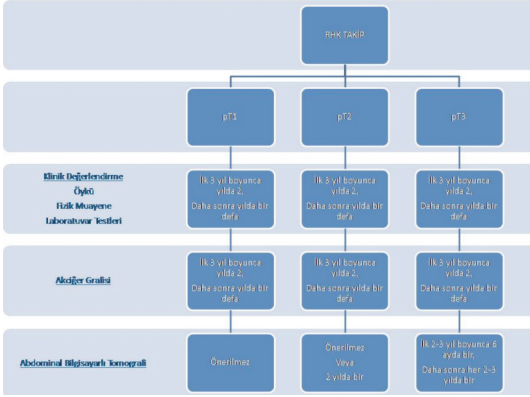
Yapılan çalışmalar, RHK'da 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranlarının tümörün patolojik evresi ile çok yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. International Union Against Cancer and American Joint Committee on Cancer' grubunun yaptığı geniş çaplı araştırmada, RHK bağlı 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranları T evresine göre ayrı ayrı hesaplanmış ve sırasıyla evre I için %91, evre II için %74, evre III için %67 ve evre IV için

%32 olarak bildirilmiştir⁽⁹⁾. Bu sonuçlar literatürdeki benzer çalışmalarla da uyumluluk göstermektedir. Buradan yola çıkarak araştırmacılar RHK takip protokollerinin tümörün patolojik evresine göre farklılık göstermesi gerektiğini, düşük evreli tümörlerin daha aralıklı, yüksek evreli tümörlerin takibinin daha yakın yapılmasının uygun olacağını savunmuşlardır⁽¹⁰⁻¹⁷⁾. Bu araştırmacıların yaptıkları çalışmalar göre, RHK rekürrens riskinin ilk 3 yılda daha fazla olmak üzere ilk 5 yılda daha fazla olduğunu bildirmişlerdir; ilk yıl için %43, ikinci yıl için %70, üçüncü yıl için %80 ve beşinci yıl için %93 olarak bulunmuştur⁽¹³⁾. Ayrıca T evresi arttıkça RHK rekürrens insidansının arttığı, rekürrens gelişme süresinin de kıaldığı bildirilmiştir; T1 tümörler için rekürrens insidansı %7 ve ortalama gelişme süresi 38 ay, T2 tümörler için insidans %26 ve ortalama gelişme süresi 32 ay, T3 tümörler için insidans %39 ve ortalama gelişme süresi 17 ay olarak bulunmuştur⁽¹²⁾. Bu nedenlerle araştırmacılar, RHK sonrası hastaların ilk 3 yıl daha sık olmakla beraber en az 5 yıl boyunca takip edilmesi gerektiği konusunda fikir birliğine varmışlardır. Araştırmacıların çoğu ilk değerlendirmenin, operasyon sonrası 4-6 hafta içerisinde; cerrahi komplikasyonları tespit edebilmek için fizik muayeneyi, kalan böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için serum kreatinin ve peroperatif kan kaybının yerine konulup konulmadığının değerlendirilmesi için de hemoglobinin değerlerini içerecek şekilde yapılması gerektiğini savunmuşlardır. 2007 yılında Skolarikos ve arkadaşları, nefrektomi sonrası RHK hastalarının takibinde kullanılmak üzere literatürde evre temelli takip protokollerine dayanarak bir algoritma hazırlamışlardır (Şekil 1)⁽¹⁸⁾. Parsiyel nefrektomi sonrası evreye göre sağ kalım oranları radikal nefrektomi ile çok yakın olduğunu gösteren çalışmalar olduğundan dolayı nefron koruyucu cerrahi yapılan hastaların radikal nefrektomi yapılan hastalarla

aynı şekilde takip edilmesinin uygun olacağını da vurgulamışlardır (18, 19, 20).

Von Hippel Lindau, Tüberosklerozis veya Hereditör Papiller RHK gibi hereditör hastalıklarla birlikte görülen RHK hastalarının takibi de farklılıklar göstermektedir. Bu tür hereditör RHK 'lar sporadik türlerin aksine genellikle multisentrik, bilateral ve erken yaşta ortaya çıkmakla beraber hayat boyunca yüksek oranda rekürrens riskine sahiptirler. Hereditör RHK 'da tümör boyutu 3cm.'nin altında iken metastaz potansiyeli çok düşük olduğundan dolayı en büyük tümör boyutu 3cm'ye ulaştıktan sonra nefrektomi yapılmaktadır. Dolayısıyla, bu hastaların takibi tümörün histolojisi, yeri ve multisentrik olmasından çok tümörün boyutuna göre yapılmalıdır. Sonuç olarak, agresif fenotip gösteren tümörler daha sık (her 3-6 ay), agresif olmayan, hafif fenotip gösteren tümörler daha uzun aralıklarla (2-3 yılda bir) görüntüleme yöntemleri ile takip edilmelidirler (21, 22).

Şekil 1: Radikal veya parsiyel nefrektomi sonrası renal hücreli kanser (RHK) hastalarının takibi için literatürdeki evre temelli takip protokollerine göre hazırlanmış algoritma. BT: Bilgisayarlı Tomografi

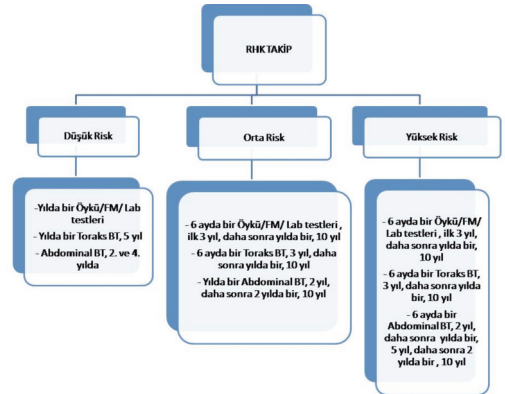


Son dönem böbrek yetmezliğinde görülen RHK 'lerin takibi de literatürde çelişki göstermektedir. Diyaliz programında yaşayan hastaların nefrektomi sonrası sağ kalımlarını belirleyen en önemli faktör komorbid hastalıkları olduğu için takiplerin maliyeti, lokal rekürrens veya uzak metastazın saptanmasında elde edilecek faydadan daha ağır olabilir. Bununla beraber, böbrek nakli adayları olan hastalarda takip mutlaka gereklidir. Semptomatik RHK 'lerde nefrektomiden 2 yıl sonra böbrek

nakli önerilirken, insidental yakalanan RHK hastalarında böyle bir kısıtlama yoktur. Son dönem böbrek yetmezliğinde görülen RHK 'lerin takibinde de, USG'den daha hassas olması nedeni ile Bilgisayarlı Tomografi (BT)'nin kullanılması önerilmektedir (23, 24).

Los Angeles California Üniversitesi'nde 2005 yılında yapılan bir çalışmada, nefrektomi sonrası RHK'nin takibinde sağ kalım ve rekürrens açısından sadece T evresine göre değerlendirmeden daha iyi olduğu düşünülen, 1997 TNM evresi, Fuhrman grade ve ECOG performans durumunu içine alan birleşik bir sınıflama sistemi tarif edilmiştir (25). Bu sisteme göre hastalar düşük, orta ve yüksek olmak üzere 3 ayrı risk grubu altında sınıflandırılmıştır (Tablo 1). Buna göre; lokalize RHK hastalarının risk gruplarına göre 5 yıllık sağ kalım oranları düşük risk için %92, orta risk için %67 ve yüksek risk için %44 olarak bulunmuştur. Metastatik RHK için ise 3 yıllık sağ kalım oranları düşük risk için %37, orta risk için %23 ve yüksek risk için %12 olarak bulunmuştur. Bu sınıflamaya göre düşük, orta ve yüksek riskli hastaların takip protokollerinin birbirinden farklı olması gerektiği, düşük riskli hastaların daha aralıklı, yüksek riskli hastaların ise daha sıkı takip edilmesi gerektiği vurgulanmış ve bu doğrultuda bir algoritma hazırlanmıştır (25). (Şekil 2).

Şekil 2: Los Angeles California Üniversitesi birleşik sınıflama sistemine göre hazırlanmış, lokalize renal hücreli kanser hastaları için nefrektomi sonrası takip protokolü



Tablo 1: Los Angeles California Üniversitesi'nin lokalize renal hücreli kanser hastaları için geliştirdiği birleşik sınıflama sistemi

T Evresi	1		2		3		4	
Fuhrman Grade	1-2		3-4		1-4		1-4	
ECOG PS [®]	0	≥1	Herhangi	≥1	Herhangi	0	≥1	Herhangi
Risk Grubu	Düşük		Orta				Yüksek	

Sonuç

Sonuç olarak, RHK takibinde kullanılan kanıta dayalı protokoller gözlemsel ve retrospektif çalışmalardan esinlenerek hazırlanmıştır. Ancak hastaları daha isabetli takip edebilmek için, moleküler belirteçler, histolojik varyantlar, hedefe yönelik tedaviler gibi prognostik fak-

törleri içine alan, PET BT, MR gibi görüntüleme yöntemlerinin de incelendiği geniş kapsamlı prospektif randomize çalışmalara ve bu çalışmaların sonuçları temel alınarak hazırlanacak protokollere ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. *Cancer statistics, 2005*. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:10-30.
2. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Belldegrun AS. *Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease*. *Urol Clin North Am*. 2003;30:843-852.
3. Negrier S, Escudier B, Gomez F, et al. *Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Francais d' Immunotherapie*. *Ann Oncol* 2002;13:1460-8.
4. Shamash J, Steele JP, Wilson P, et al. *IPM chemotherapy in cytokine refractory renal cell cancer*. *Br J Cancer* 2003;88: 1516-21.
5. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. *A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer*. *N Engl J Med* 2003;349:427-34.
6. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. *Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma*. *JAMA* 2006;295: 2516-24.
7. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. *A phase 3, randomized, 3-arm study of temsirolimus (TEMSR) or interferon alpha (IFN) or the combination of TEMSR + IFN in the treatment of first-line, poor-risk patients with advanced renal cell carcinoma (adv RCC)*. 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. *J Clin Oncol* 2006;24(18S):LBA4.
8. Piltz S, Meimarakis G, Wichmann MW, et al. *Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases*. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1082-7.
9. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, et al. *Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria*. *J Urol*. 2000;163: 1090-1095; quiz 1295.
10. Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI. *A new protocol for the follow up of renal cell carcinoma based on pathological stage*. *J Urol* 1995;154:28-31.
11. Hafez KS, Novick AC, Campbell SC. *Patterns of tumor recurrence and guidelines for follow up after nephron sparing surgery for sporadic renal cell carcinoma*. *J Urol* 1997;157:2067-70.
12. Levy DA, Slaton JW, Swanson DA, et al. *Stage specific guidelines for surveillance after radical nephrectomy for local renal cell carcinoma*. *J Urol* 1998;159:1163-7.
13. Ljungberg B, Alamdari FI, Rasmuson T, et al. *Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy*. *BJU Int* 1999;84:405-11.
14. Stephenson AJ, Chetner MP, Rourke K, et al. *Guidelines for the surveillance of localized renal cell carcinoma based on the patterns of relapse after nephrectomy*. *J Urol* 2004;172: 58-62.
15. Gofrit ON, Shapiro A, Kovalski N, et al. *Renal cell carcinoma: evaluation of the 1997 TNM system and recommendations for follow-up after surgery*. *Eur Urol* 2001;39:669-75.
16. Mickisch G, Carballido J, Hellsten S, et al., for the European Association of Urology. *Guidelines on renal cell cancer*. *Eur Urol* 2001;40:252-5.
17. Uzzo RG, Novick AC. *Surveillance strategies following surgery for renal cell carcinoma*. In: Belldegrun A, Ritchie AWS, Figlin RA, editors. *Renal and adrenal tumors: biology and management*. New York: Oxford University Press; 2003. p. 324-30.
18. Skolarikos A, Alivizatos G, Laguna P, de la Rosette J. *A review on follow-up strategies for renal cell carcinoma after nephrectomy*. *Eur Urol*. 2007 Jun;51(6):1490-500.
19. Becker F, Siemer S, Hack M, et al. *Excellent long-term cancer control with elective nephron-sparing surgery for selected renal cell carcinomas measuring more than 4 cm*. *Eur Urol* 2006;49:1058-64.
20. Carini M, Minervini A, Lapini A, et al. *Simple enucleation for the treatment of renal cell carcinoma between 4 and 7 cm in greatest dimension: progression and long-term survival*. *J Urol* 2006;175:2022-6.

21. Duffey BG, Choyke PL, Glenn G, et al. The relationship between renal tumor size and metastases in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Urol* 2004;172:63–5.
22. Walther MM, Choyke PL, Glenn G, et al. Renal cancer in families with hereditary renal cancer: prospective analysis of a tumor size threshold for renal parenchymal sparing surgery. *J Urol* 1999; 161:1475–9.
23. Farivar-Mohseni H, Perlmutter AE, Wilson S, et al. Renal cell carcinoma and end stage renal disease. *J Urol* 2006;175:2018–21.
24. Penn I. Tumors after renal and cardiac transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7:431–5.
25. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, et al. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *J Urol* 2005;174:466–72.



BÖBREK KANSERLERİNDE ACİL DURUMLAR

Dr. Volkan İzol⁽¹⁾, Dr. Caner Baran⁽²⁾

(1) Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

(2) Adana Dr. Aşkın Tüfekçe Devlet Hastanesi Üroloji Servisi

Giriş

Böbrek kanserleri, lokal tümör büyümesi, metastazlar, inferior vena kava obstrüksiyonu ve paraneoplastik sendromların klinik bulguları ile başvurabilirler⁽¹⁾. Günümüzde bir çok böbrek kitlesi genellikle tesadüfi olarak saptanırken, ileri inceleme ile kanser tanısını arırlar. Böbrek tümürlü hastalarda gelişebilecek acil durumlar, böbrek tümörünün kendisine bağlı gelişen acil durumlar ile tümör nedeniyle uygulanan tedaviye bağlı gelişen acil durumlar olarak sıralanabilir. Muallaoğlu ve ark. tarafından yapılan çalışmada acil servise başvuran kanserli hastalar içerisinde böbrek tümürlü hasta oranı %1,2 olarak bulunmuştur⁽²⁾. Bir diğer çalışmada acil servise başvuran renal hücreli kanser hastalarının maliyeti renal hücreli kanser tanısı olmayan hastalara oranla 4,6 kat yüksek bulunmuştur⁽³⁾. Bu sonuçlar, böbrek kanserlerinde gelişebilecek acil durumların bilinmesinin gerekliliğini göstermektedir.

Tümör Nedeni ile Gelişen Acil Durumlar

Böbrek tümöründe klasik triad; yan ağrısı gros hematüri ve palpable abdominal kitle olarak kabul edilir ve bu şikayetlere sahip hastalar acil olarak başvurabilirler. Bu durumda tanı fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile konulabilir. Bununla birlikte tümörün spontan rüptürüne bağlı kanamalar ise gerçekten acil müdahale gerektiren durumlardır. Spontan rüptürlerde alta yatan patoloji genellikle renal karsinomdur⁽⁴⁾. Wunderlich sendromu olarak bilinen ve masif retroperitoneal hemoraji ve şok ile seyreden kanamalarda ise etken anjiyomiyolipomlardır⁽⁵⁾. Tümöre bağlı gelişen retroperitoneal kanamalarda, hücresel patolojiden bağımsız olarak, beklemek veya sadece hematomu boşaltarak daha sonra detaylı klinik ve radyolojik inceleme yapmak gerekli olabilir⁽⁶⁾. Ancak cerrahi müdahale zorunluluksa ve nefrektomi kararı alınmışsa onkolojik prensiplere uyulması zorunludur⁽⁷⁾.

Tümörün lokal bası etkisi ile komşu organlarda oluşabilecek disfonksiyonlar acil durumlar oluşturabilir. Literatürde bu durumla ilgili çalışmalara genellikle vaka sunumu şeklinde olmasına rağmen, hastalara genellikle acil müdahale gerekmektedir. D'Ellia ve ark. renal hücreli karsinomlu olguda gelişen portal ven trombozu bildirmişler ve tedavide antikoagülan tedavi ile birlikte radikal nefrektomi önermişlerdir⁽⁸⁾.

Böbrek tümörlerinde gelişen metabolik aciller genellikle paraneoplastik sendromların sonucu olarak karşımızda çıkmaktadır. Hastaların yaklaşık %20'sinde başlangıçta paraneoplastik semptomlar mevcutken hastalık sürecinde bu oran %40'a kadar çıkabilmektedir⁽⁹⁾. Hiperkalsemi ve hipertansiyon, paraneoplastik sendromlar içerisinde acil müdahale gerektirecek durumlar arasında sayılabilir.

Böbrek kanserlerinde gelişen hiperkalsemi, tümörün humoral etkisine bağlı olarak gelişmekte ve klinik olarak birçok organ ve sistemi etkileyen semptomlar şeklinde görülebilmektedir. Hiperkalsemi semptomları yorgunluk, uyku hali, bulantı, konfüzyon, güçsüzlük ve konstipasyon olarak sıralanabilir. Fizik muayene azalmış derin tendon refleksi ve bilinç bulanıklığı görülür. Elektrokardiogramda PR ve QT mesafesinde artma, bradikardi ve asistoliye uzanan bulgular mevcuttur. Hiperkalsemi medikal tedaviye iyi yanıt verir. Volüm replasmanı ve loop diuretikler acil tedavide ilk seçenek olarak kullanılır. İdame tedavide bifosfonatlar etkili olarak kullanılabilir. Non metastatik hiperkalsemide ise en etkili tedavi nefrektomidir⁽¹⁰⁾.

Böbrek kanserine bağlı acil olarak kabul edilebilecek bir diğer durum hipertansiyondur. Hipertansiyon insidansı yaklaşık %20'dir, ancak vakaların %40'ında hipertansiyon görülebilir. Bununla birlikte vakaların %85'i nefrektomi uygulaması sonrası normotansif hale dönmektedir⁽¹¹⁾.

Tedaviye Bağlı Acil Durumlar

Böbrek kanserlerinin cerrahi tedavisinde radikal ya da parsiyel nefrektomi teknikleri ile bunların açık, laparoskopik veya robotik yöntemleri kullanılabilir. Her teknik ve yaklaşım biçiminin farklı oranlarda erken ve geç komplikasyonları olmakla birlikte Patel ve ark. tarafından yapılan çalışmada ürolojik cerrahi prosedürler içerisinde, nefrektomi, morbidite gelişme oranı açısından %21 ile sistektomiden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Aynı çalışmada nefrektomi sonrası re-operasyon oranını %2.9 ve ölüm oranını %1.13 olarak bildirilmiştir (12). Bu oranlar böbrek kanseri nedeni ile opere edilen hastalarda post-operatif dönemde gelişebilecek acil durumlar hakkında dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

Böbrek kanserlerinin tedavisinde birinci seçenek parsiyel/radikal nefrektomi olsa da nüks/metastaz gelişen hastalarda kullanılan ilaçlarda, son yıllarda ilerleme sağlanmış, bununla birlikte kullanılan ilaçların faz 3 ve faz 4 çalışmaları ile oluşan yan etki ve acil durumlar litera-

türde bildirilmeye başlanmıştır. Hoshino ve ark. renal hücreli kanser nedeni ile tirozin kinaz inhibitörü olan sunitinib kullanan iki hastada barsak perforasyonu vakası bildirmişler, Qi ve ark. yaptıkları çalışmada solid tümör nedeni ile tirozin kinaz inhibitörü kullanan hastalarda gastrointestinal perforasyon oranını %1.3 olarak rapor etmişlerdir (13,14). Bununla birlikte bu ilaçları kullanan hastalarda birçok farklı acil yan etkiler gelişebileceği akıld tutulmalıdır.

Sonuç

Günümüzde böbrek kanseri tanısının büyük bir kısmı rastlantısal olarak konulmakta ve tümörler erken evrelerde teşhis edilmektedir. Bu nedenle genellikle ileri evre hastalarda gelişen acil durumlara daha az sıklıkta rastlanılmaktadır. Bununla birlikte gelişen acil durumların uygun tanı ve tedavisi yapılmadığı takdirde ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabileceğinden, böbrek tümörlerinde gelişebilecek acil durumların iyi bilinmesi, tanı ve tedaviyi daha kolay hale getirecektir.

KAYNAKLAR

1. Steven C, Campbell RL. Malignant Renal Tumors. In: Cambell-Walsh Urology. Edited by A. J. Wein. United States of America: Elsevier. 2010:1413-1474.
2. Sadik M, Ozlem K, Huseyin M, et al. Attributes of cancer patients admitted to the emergency department in one year. *World J Emerg Med*, 2014; 5: 85-90.
3. Hollenbeak CS, Nikkel LE, Schaefer EW, et al. Determinants of medicare all-cause costs among elderly patients with renal cell carcinoma. *J Manag Care Pharm*, 2011;17: 610-20.
4. Chan KW, Chan KL. Spontaneous rupture of renal tumours presenting as surgical emergency. *Br J Urol*, 1993; 71: 253-5.
5. Margulis SFM, Christopher G. Benign Renal Tumors. In: Cambell-Walsh Urology. Edited by A. J. Wein. United States of America: Elsevier, pp. 2010: 1492-1505.
6. Zhang JQ, Fielding JR, Zou KH. Etiology of spontaneous perirenal hemorrhage: a meta-analysis. *J Urol*, 2002;167: 1593-6.
7. Coşkuner ER, Özkan B, Yalçın V. Spontaneous Retroperitoneal Hemorrhage Due to Chromophobic Type Renal Cell Carcinoma Requiring Emergency Action: Case Report. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 2012; 32: 1163-6,
8. D'Elia C, Cerruto MA, Molinari A. et al.: Portal vein thrombosis with renal cell carcinoma: a case report. *Urol Int*, 2014; 93: 241-3.
9. Vankayala DS, Vaishampayan U. Renal Cell Carcinoma: Clinical Presentation, Staging, and Prognostic Factors. In: *Kidney Cancer Principles and Practice*. Edited by E. J. Primo N. Lara Jr. Berlin Heidelberg Springer-Verlag. 2012: 69-88,
10. Ganesh S, Palapattu BK, Jacop R. Paraneoplastic syndromes in Urologic Malignancy: The Many Faces of Renal Cell Carcinoma. *Rev Urol*, 2002; 4: 163-70.
11. Kirchner FK, Braren V, Smith C. et al. Renal carcinoma discovered incidentally by arteriography during evaluation for hypertension. *J Urol*, 1976;115: 643-8.
12. Patel HD, Ball MW, Cohen JE. et al. Morbidity of urologic surgical procedures: an analysis of rates, risk factors, and outcomes. *Urology*, 2015; 85: 552-560.
13. Qi WX, Sun YJ, Tang LN. et al. Risk of gastrointestinal perforation in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2014; 89: 394-403.
14. Hoshino Y, Hasegawa H, Ishii Y. et al. Two cases of bowel perforation associated with sunitinib treatment for renal cell carcinoma. *Int J Clin Oncol*, 2012;17: 412-6.



RENAL HÜCRELİ KARSİNOM DIŞI BENİGN VE MALİGN BÖBREK TÜMÖRLERİNE GENEL BİR BAKIŞ

Dr. Şeyda Erdoğan⁽¹⁾

(1) Çukurova Üniversitesi Tıp Fakóltesi Patoloji Anabilim Dalı

Giriş

Böbrek tümörü ilk kez 1813 yılında olgu sunumu şeklinde bildirilmiştir. Geçen 200 sene içinde bir çok tümör sınıflandırması yapılmış ve her yeni sınıflandırma ile birlikte yeni tümör tipleri tanımlanmıştır⁽¹⁾. Erişkinlerde görölen böbrek tümörlerinin yaklaşık %90'nı renal hücreli kanser oluŐurmaktadır. Renal hücreli karsinomun dışında kalan tümörler oldukça çeŐitlidir. Doğru tedavi ve hastanın yönetimi için bu grubun renal hücreli karsinomdan ayırt edilmesi gereklidir. Bu makalede, renal hücreli karsinom ile karıŐan benign lezyonlardan ve karıŐılaŐabileceđimiz nadir tümörlerinden kısaca bahsedilecektir.

Renal Kortikal Adenom

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2004 sınıflamasında, çapı 5 mm'nin altında olan, düşük gradeli papiller lezyonlar, kortikal adenom olarak isimlendirilmiştir. Otopsielerde görölme sıklıkları %22'dir. Korteksde tübülo-papiller yapılar sergileyen, dar sitoplazmalı, nadiren eozinofilik hücrelerden oluŐmuŐ, küçük, iyi sınırlı ancak kapsülsüz lezyonlardır⁽¹⁾. Yapılan çalışmalarda, 5 mm'nin altındaki küçük lezyonlarda kromozom 7 ve 17'de trizomiler gösterilmiştir. Lezyonun apı arttıkça diğer kromozomlarda da trizomi ve tetrazomiler gösterilmiştir. Bu sonuçlar, papiller adenomların boyutu arttıkça kromozomal değişiklikler kazanıp, papiller karsinoma dönüŐme olasılıklarının olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, 5 mm'den küçük lezyonlar adenom olarak kabul edilmiştir. Bir grup patologda 5-10 mm arası tümörleri "düşük agresivite gösteren" olarak değerlendirmektedir. Papiller adenomların %47'si papiller karsinom, %16'sı Şeffaf hücreli renal hücreli karsinom, %8'i kromofob renal hücreli karsinom, %2,5'i onkositomla ilişkilidir. Son evre skleroze böbrek (%5) ve kistik

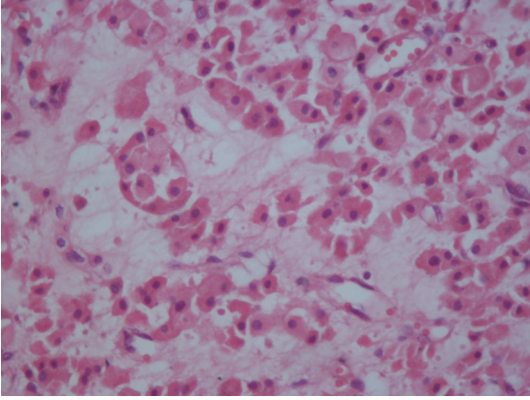
hastalıklarla (%18) birlikte olanlar muhtemelen farklı bir patogeneze sahiptirler⁽¹⁻³⁾.

Onkositom

Böbreğin benign epitelyal neoplazmadır. Mitokondri-lerden zengin, eozinofilik sitoplazmaya sahip bu lezyonların interkale hücrelerden kaynaklandığı düşünölmektedir. 1942 yılında Zippel tarafından ilk kez tanımlanan onkositom, tüm böbrek tüp epitelinden kaynaklanan neoplazmların yaklaşık %5'ini oluŐurmaktadır. Ortalama görölme yaşı 62'dir ve erkeklerde daha sıklıkla görölür^(1,4). Makroskopik olarak, solid, çapı 0.3 cm'den 26 cm'ye kadar değişen boyutlarda ve iyi sınırlıdır. Kesit yüzü kıvılcık-kahve rengindedir ve merkezinde skar dokusunun olması tipiktir. Perirenal yağ dokuya ve nadiren büyük damarlara gross invazyon görölebilmektedir. Onkositomların yaklaşık %13'ü multifokal ve bilateraldir. Olguların %32'ne papiller adenom, anjiomyolipom ve renal hücreli karsinom eşlik edebilir. Mikroskopik olarak onkositomlar, yoğun eozinofilik granöler sitoplazmalı, yuvarlak, düzgün nükleuslu, hiposellöler hiyalinize stromaya dađılmıŐ yuvarlak, poligonal hücrelerden oluşurlar (Şekil 1). Tümör yapısal olarak organoid, adalar şeklinde, tübülokistik veya karıŐık Őekillerde görölebilir. Atipik mitoz görölmez ancak küçük nekroz odakları bulunabilir. Nadiren (%11-20) perinefritik yağ dokuya uzanım ve damar invazyonu yapabilirler. Olguların %15'de skar dokusunun etrafında Şeffaf hücre değişiklikleri bulunabilir ancak diğer alanlarda tipik onkositom hücrelerinin bulunması ayırıcı tanıda önemlidir. Şeffaf hücreli veya iğsi hücreli alanların olması, belirgin papiller yapılanma, bariz nekroz odakları, kayda değer mitoz ve atipik mitozun varlığında onkositom tanısından uzaklaŐılmalıdır⁽¹⁻⁵⁾. Onkositomu, Şeffaf hücreli karsinomun ve kromofob hücreli karsino-

mun eozinofilik varyantları gibi diğer eozinofilik sitoplazmalı böbrek tümörlerinden ayırt etmek zor olabilmektedir. İmmünohistokimyasal ayırıcılar bu tip olgularda yardımcıdır. Onkositomlarda EMA, düşük moleküler ağırlıklı keratinler pozitif, vimentin negatiftir. Kromofob hücreli renal hücreli karsinomdan ayıran en önemli araç ise CK 7'dir. Onkositoma dağınık, seyrek kuvvetli pozitif boyanma görülürken, kromofob hücreli renal hücreli karsinomda diffüz, kuvvetli boyanma mevcuttur. Histokimyasal olarak Hale Kolloidal Demir ile boyanma olmaması da diğer bir ayırt edici bulgudur (1,4,6).

Şekil 1. Onkositoma: Granüler eozinofilik sitoplazmalı, uniform, yuvarlak nükleuslu tipik onkositik hücreler (Hematoksilen-EozinX400)



Metanefrik Tümörler

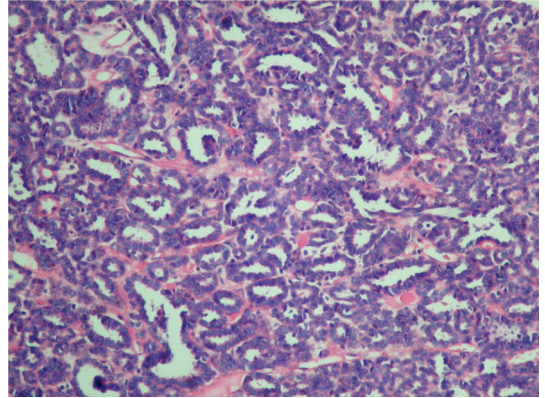
Metanefrik blastemden köken alırlar ve histolojilerine göre 3 tipden oluşurlar; Adenom, Adenofibrom ve Stromal Tümör.

Metanefrik Adenom

Metanefrik tümörlerin içinde en sık görülendir ve erişkinlerde böbrek tümörlerinin arasındaki sıklığı yaklaşık %0.2'dir. İlk 1992 yılında Brisigotti ve ark. tarafından bildirilmiştir. Kadınlarda daha siktir ve görülme yaşı 50-60'dır (7,8). Olguların %50'si klinik bulgu vermeyebilir. Böbrek tümörlerinin içinde polisitemi (%10) en fazla metanefrik adenoma eşlik etmektedir. İyi sınırlı, kapsülsüz tümörler olup çapları 0.3-20 cm. arasında değişmektedir. Mikroskopik olarak, hücreden zengin, sıkıca bir araya gelmiş küçük monoton yuvarlak asiniler, uzun dallanan, açılan tübüller ve glomeruloid yapılar oluşturan papillalardan oluşmaktadırlar. Arada stroma yoktur ancak ödem ve hyalinize matriks bulunabilir. Psammom cisimcikler siktir. Tümör hücreleri soluk sitoplazma, küçük, düzgülü nükleusa sahiptirler ve nükleol belirginlikleri yoktur (Şekil 2). Mitoz, nekroz ve blaste-

mal hücre içermezler (7-9). Damar invazyonu varsa metanefrik adenom tanısından uzaklaşmalıdır. Ayırıcı tanıda solid papiller renal hücreli karsinom ve epitel komponenti baskın Wilms' tümörü (nefroblastom) bulunmaktadır. Histopatolojik bulgular yanında immünohistokimyasal belirteçlerle tanı desteklenebilir. Metanefrik adenomda tipik olarak WT-1, CD57 pozitif, EMA, CK7 ve AMACR negatiftir. Papiller renal hücreli karsinomda ise EMA, CK7 ve AMACR pozitifdir. Wilms' tümöründe de WT-1 pozitifliği görülür ancak CD57 negatifliği ile metanefrik adenomdan ayırt edilebilir. Benign lezyonlardır ancak ameliyat öncesi malign tümörlerden ayırt etmek zordur. Nefrektomi veya kitلة rezeksiyon sonrasında iyi prognoza sahiptirler. Literatürde lenf nodu ve kemik metastazı yapmış üç olgu bildirilmiştir (1,7,8,9).

Şekil 2. Metanefrik adenom: Sıkıca bir araya gelmiş, embriyonel epitelle döşeli tübüller (Hematoksilen-EozinX400)



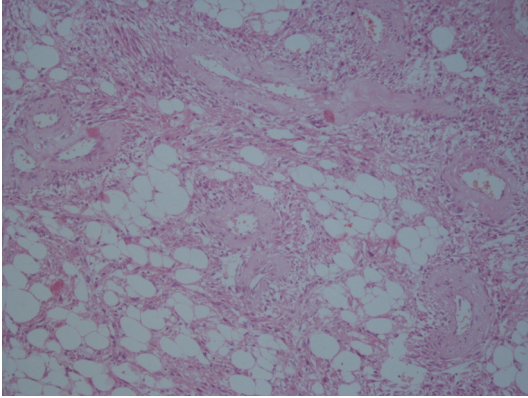
Mezenkimal Tümörler (Erişkinlerde görülen)

Anjiomyolipom

Böbreğin, değişen oranlarda kan damarları, düz kas hücreleri ve yağ dokusu içeren benign tümördür. Tüm böbrek tümörlerinin arasında görülme sıklığı %0,7-2 arasındadır. Diğer böbrek tümörlerinin aksine kadınlarda 2 kat fazla görülür ve ortalama görülme yaşı 41'dir. Von-Reclinghausen hastalığı, von Hippel-Lindau sendromu ve Otozomal Dominant (erişkin tip) polikistik böbrek hastalığı ile birlikte görülebilir. Tuberosklerozlu olguların %80'de anjiomyolipom (AML) görülmektedir. Böbrek içinde yerleşmiş olanlar tipik olarak parankimin bir bölümünde yerleşmektedir (1-3). Bir bölümü ise böbrek kapsülünden kaynaklanıp, perirenal yağ dokuya doğru büyümektedir. Çapları 3-20 cm. arasında değişmektedir. Soliter lezyonlar olup %20'si multipledir. Şeffaf hücreli renal hücreli karsinom ve onkositoma gibi diğer böbrek tümörleriyle birlikte görülebilmektedir. Gross olarak, sınırlı ancak kapsülsüzdürler, lobüler, sarı

renkte ve içindeki kas komponentinin miktarına bağlı olarak da sert ve gri renge sahiptirler. Kitle içine kanama sık görülen bir bulgudur. Mikroskopik olarak AML, kan damarları, düz kas dokusu ve yağ dokusunun karışımı şeklindedir. Damarlar tipik olarak elastik tabaka içermez. Düz kas komponentinin kan damarlarının kas duvarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Kas hücreleri, kan damarlarına dikey olarak saç şeklinde uzantılar yapabilir (Şekil 3). İmmünohistokimyasal olarak melanositik belirteçler (HMB45, HMB50, CD63, tirozinaz, Mart1/melanA, mikroftalmi transkripsiyon faktör), SMA pozitif, epitelyal belirleyiciler ise negatiftir. Nadiren 4 cm.nin üstünde ki lezyonlarda ve gebelikte retroperitona kanama görülebilir ^(1,2,10).

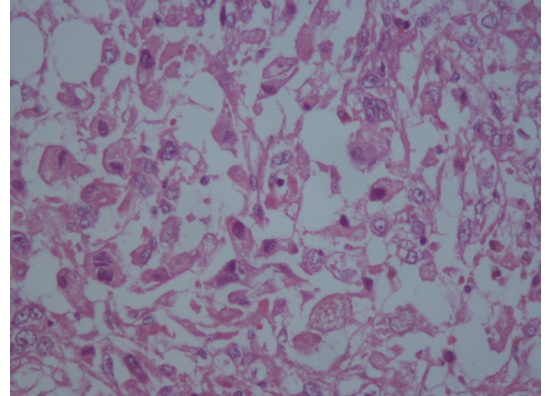
Şekil 3. Anjiomyoliom: Kalın duvarlı kan damarları, matür yağ dokusu ve düz kas hücrelerinin bir arada görüldüğü lezyon (Hematoksilen-EozinX400)



Epiteloid Anjiomyolipom (EAML)

AML'lerin %8'ni oluştururlar. Daha genç hasta grubunda (32-38 yaş) görülür ve tüberosklerozlu hastalarda görülme sıklığı AML'ye göre daha yüksektir. Mikroskopik olarak solid adalar veya geniş alveolar patern sergilerler. Sitolojik olarak 2 tip hücre bulunur; 1). Şeffaf, ince granüler sitoplazmalı, küçük, monomorfik nükleuslu 2) Yoğun sitoplazmalı, eozinofilik, epiteloid, büyük nükleus, belirgin nükleoluslu ameboid hücreler (Şekil 4). Epiteloid görünümde olan bu ikinci grup hücreler, belirgin atipi ve mitoz içererek sarkom veya karsinom tanısına yol açabilirler ^(1,2,11,12). Bazı olgularda klasik AML alanları görülebilir. İmmünohistokimyasal olarak bunlarda da melanositik belirleyiciler pozitifdir. Olguların üçte birinde lenf nodu, karaciğer, akciğer ve vertebraya metastazlar bildirmiştir. Yapılan çalışmalarda, malignite kriterleri net olarak tanımlanmamıştır. Ancak nekroz, mitoz, nükleer anaplazi, böbrek dışına yayılım kuvvetle malign davranışı düşündürmelidir ^(1,2,3,4,12).

Şekil 4. Epiteloid Anjiomyolipom: Poligonal, eozinofilik sitoplazmalı epiteloid hücreler (Hematoksilen-EozinX400)



Leiomyosarkom

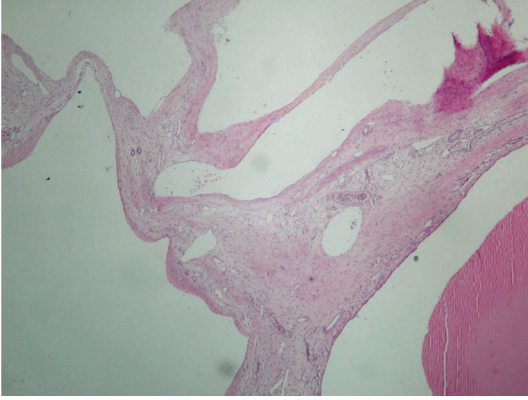
Böbreğin primer sarkomları son derece nadirdir ve aralarında en sık görülen leiomyosarkomdur. Genellikle böbreğin periferinde yerleşir ve kapsülün, renal pelvisin düz kas içeren duvarından kaynaklandıkları düşünülmektedir. Makroskopik olarak, sert, nodüler, soluk gri renkte kesit yüzüne sahiptirler. Nekroz sıktır. Mikroskopik özellikleri diğer bölgelerde gelişen leiomyosarkomlarla benzerdir. Artmış hücresellik, pleomorfizm, sık mitotik aktivite görülebilir. Tümör hücreleri immünohistokimyasal olarak uygulanan kas belirteci olan SMA ile pozitifdir ⁽¹⁾. Mikroskopik olarak sarkomatoid karsinom ve AML'dan ayırt edilmelidir. Sarkomatoid karsinom, epitelyal komponentin görülmesi ve epitelyal belirteçlerin pozitif olması ile ayırt edilebilir. AML ise fokal alanlarda da olsa damar ve yağ dokusunun bulunması ve immünohistokimyasal olarak HMB45 pozitifliği ile leiomyosarkomdan ayrılır ^(1,4). Bu tip lezyonlarda, mikroskopik inceleme için tümörden çok sayıda örnek alınması ayrıntılı tanı için çok önemlidir.

Mikst Epitelyal ve Mezenkimal Tümörler Kistik Nefroma/Mikst Epitelyal Stromal Tümör

Her ikisi de benign, bifazik, epitelyal ve stromal komponentleri olan lezyonlardır. DSÖ'nün 2004 sınıflandırmasında mikst epitelyal ve mezenkimal tümörler başlığı altında iki farklı antite olarak yer almışlardır. Ancak yapılan bir çok çalışmada klinik, patolojik ve immünohistokimyasal bulgularının ortak olması nedeniyle aynı lezyonun farklı tipleri olarak vurgulanmışlardır ⁽¹⁻³⁾. 2012 yılında yapılan Vancouver konsensus toplantısında, bu iki lezyonun aynı lezyon olduğu büyük çoğunluk tarafından kabul edilmiştir ⁽¹²⁾. Kistik Nefroma (KN) ve mikst Epitelyal Stromal Tümör (MEST), orta yaş grubunda ki kadınlarda sık görülen benign lezyonlardır ve tedavileri cerrahi eksizyondur. KN, solid kom-

ponent içermeyen, bütünüyle kistik bir lezyondur ancak MEST, solid adaları olan epitelyal ve stromal elemanlara sahip kistik bir lezyondur. KN'nın epitelyal komponentleri düz, alçak kuboidal veya hobnail epitelle döşeli, ince fibröz septalara sahip, değişik çaplarda kistlerden oluşmaktadır (Şekil 5). Arada overyan tipde stroma bulunmaktadır. MEST'de ise epitelyal ve stromal komponentler daha kompleks, kalın, kistik septalara ve solid alanlara sahiptirler. Her iki lezyonda da epitelyal alanda PAX-2, PAX-8 pozitifliği, stromal komponent de ise ER ve PR pozitifliği görülmektedir. Az sayıda vaka ile yapılan bir çalışmada da iki lezyonda benzer gen ekspresyon profili bildirilmiştir^(12,13).

Şekil 5. Kistik Nefroma: Değişik boyutlarda, basık, kuboidal epitelle döşeli kistik yapılar ve overyan tipde stroma (Hematoxilen-EozinX200).



KAYNAKLAR

1. Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ. Kidney tumors in adults. In; Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ (Editors). Tumors of the kidney, bladder and related urinary structures. 4. Baskı, Washington DC: American Registry of Pathology, 2004:101-240.
2. Algaba F. Renal adenomas; Pathological differential diagnosis with malignant tumors. *Advances in Urology*.2008; 1-4.
3. Maclennan GT, Cheng L. Neoplasms of the kidney. In Bostwick DG, Cheng L (Editors). *Urologic Surgical Pathology*. Mosby, 2. Baskı, Elsevier, 2008; 79-149.
4. Kuroda N, Tanaka A. Recent classification of renal epithelial tumors. *Med Mol Morphol*. 2014;47:68-75.
5. Reuter VE, Davis CJ, Moch H. Oncocytoma. In Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Editors). *World Health Organization Classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organ*. Lyon:IARC Press, 2004:42-43.
6. Kuroda N, Tanaka A, Ohe C, Nagashima Y. Recent advances of immunohistochemistry for diagnosis of renal tumors. *Pathology International*. 2013;63:381-390.
7. Lai Y, Chen D, Xua X et al. Metanephric adenoma: A report of two cases and review of the literature. *Molecular and Clinical Oncology*. 2013; 1:1087-1089.
8. Padilha MM, Billis A, Allende D, Zhou M, Magi-Galluzzi C. Metanephric adenoma and solid variant of papillary renal cell carcinoma: common and distinctive features. *Histopatology*.2013; 62:941-953.
9. Raman SP, Hruban H, Fishman EK. Beyond renal cell carcinoma:rare and unusual renal masses. *Abdom Imaging*.2012; 37:873-884.

Metastatik tümörler

Diğer sistem tümörleri nadiren böbreklere metastaz yapabilir. Otopsi serilerinde görülme sıklığı %7.2'dir. Nadiren primer semptom olarak ortaya çıkabilir. En sık metastaz yapan primer tümörler akciğer, meme, cilt (malign melanoma), karşı taraf böbrek, gastrointestinal sistem, over ve testis den kaynaklanırlar. Böbrekte görülen bir tümör eğer primer olarak sınıflandırılmıyorsa, metastaz mutlaka ekarte edilmelidir^(1,4).

Sonuç

Böbrek yerleşimli bir kitleye yaklaşıırken, renal hücreli karsinom tanısına ulaşamadığımız durumlarda, nadir görülen diğer tümörler de ayırıcı tanıya alınmalıdır. Bu tip olgularda, doğru tanı ve takibinde doğru tedavi için, klinik, radyolojik ve patolojik korelasyon gereklidir.

10. Martignoni G, Amin MB. Angiomyolipoma. In Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Editors). *World Health Organization Classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organ.* Lyon: IARC Press, 2004:65-67.
11. Jayaprakash, PG, Mathews S, Azariah MB, Babu G. Pure epitheloid perivascular epitheloid cell tumor (epitheloid angiomyolipoma) of kidney: Case report and literature review. *Journal of Cancer Research and Therapeutics.* 2014;10:404-406.
12. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver classification of renal neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2013, 37:1469-1489.
13. Sun BL, Abern M, Garzon S, Setty S. Cystic Nephroma/Mixed Epithelial Stromal Tumor: A benign neoplasm with potential for recurrence. *International Journal of Surgical Pathology.* 2014,1-5.



ÇOCUKLUK ÇAĞI BÖBREK TÜMÖRLERİ

Dr. Çağrı Akın Şekerci^(*), Dr. Cem Akbal^(*)

(*) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı

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 parenkiminden köken alan primer tümörler mevcut literatür eşliğinde değerlendirilecektir.

Tablo 1. Çocukluk çağı böbrek tümörleri (1)

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

1. Wilms Tümörü

Epidemiyoloji

Wilms tümörü (WT) en sık rastlanan çocukluk çağı genitorüriner sistem malin tümörüdür⁽²⁾. İnsidansı Amerika Birleşik Devletleri'nde milyonda 7'dir⁽³⁾. Olgularının %98'i 7 yaş altında olup, insidansı 2 ile 3 yaş arasında en yüksektir. 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⁽⁴⁾. 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'u doğumsal anomaliler ve sendromlar ile doğarken, %1-2'sinde ailesel tip izlenir. 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^(5,6). WT-1 geninin normal böbrek ve gonadal gelişim için transkripsiyon faktörlerini kodlamakla görevli olduğu anlaşılmıştır.

D-D sendromu (WT, renal mezengial skleroz ve erkekte psidohermafroditizm) 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⁽⁷⁾.

Ailesel WT tüm olgularının %1-2'sini oluşturur. WT'li hastaların aileleri incelendiğinde otozomal dominant geçişin olduğu gösterilmiştir⁽⁸⁾. FWT1 (17q12-q21) ve FWT2 (19q 13.3-13.4) genleri ailesel WT ile ilişkili bulunmuştur⁽⁹⁾.

İmmünoloji

Çok sayıda malin tümörde fazla miktarda ekspres edilen WT-1 antijeni lösemi ve bazı solid tümörlerinin immünoterapisinde önemli bir hedefdir. Progenitör ve kök hücrelerde ise düşük düzeylerde transkriptte edilir⁽¹⁰⁾. 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⁽¹¹⁾. WT-1 peptidi ile geliştirilen aşılar lösemi ve myelodisplazi gibi malignitelerin tedavisinde deneme aşamasındadır. Aynı zamanda allogenetik kök hücre transplantasyonu sonrası WT-1'e özgü T hücrelerinin hastalarda tespit edilmesi düşük lösemi nüksü ile ilişkili bulunmuştur⁽¹²⁾. Meme kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda ise WT-1'e özgü T hücreleri tümörün drene olduğu lenf nodlarında saptanmasına rağmen periferik kanda belirlenememiştir. Bu durumun tümörün selektif göçüne bağlı olabileceği düşünülmüştür⁽¹³⁾.

Patoloji

WT klasik olarak epitel, blastem ve stromal hücrelerden oluşan bir tümördür. Bununla beraber sıklıkla bir veya iki birleşen daha baskın bulunabilir⁽¹⁴⁾.

WT'li çocukların % 25-40'ında normal böbrek dokularında embriyonel hücreler mevcuttur. WT öncülü lezyonlar olan bu dokular nefrojenik kalıntı "rest" olarak isimlendirilir. Diffüz ya da multiple olan nefrojenik kalıntılara nefroblastomatozis denir⁽¹⁵⁾. Nefrojenik kalıntılar perilobar nefrojenik kalıntılar (PLNRs) ve intralobar nefrojenik kalıntılar (ILNRs) şeklinde ikiye ayrılır⁽¹⁵⁾. 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. 1 yaşın altında WT tümörü tanısı konulmuş çocuklarda özellikle PLNRs varlığı karşı böbrekte malinite riskini artırır.

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 ve ateş gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Akciğerler en sık metastaz alanları olmasına rağmen, solunum yolu belirtileri nadiren görülür.

Fizik muayenede çocukların %90'ından fazlasında karında düzgün sınırlı ele gelen kitle mevcuttur. Nadiren kitle karın karşı yarısına geçebilir. Kitlenin renal vene

ve inferior vena kavaya yayılımı ile varikozel, 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 tanısı ve evrelemesinde cerrahi bulgular önemli yer tutmaktadır.

Ayrıncı 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 aralıklarla yapılacak seri USG takipleri önerilmektedir⁽¹⁶⁾. Tarama sırasında ortaya çıkan tümörlerin genellikle 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⁽¹⁷⁾.

Evreleme

WT evrelemesinde 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⁽¹⁸⁾.

Uluslararası Pediatrik Onkoloji Cemiyeti (SIOP): Kemoterapi sonrası yapılan cerrahi sonuçlara göre yapılan evrelemedir⁽¹⁸⁾.

Tablo 2. Wilms tümörü evrelemesi (SIOP,COG) (19)

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

Prognostik Faktörler

Wilms tümürlü hastalarda en önemli kötü prognoz bulgusu anaplazi varlığıdır⁽²⁰⁾. Her iki evreleme sisteminde 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^(21,22).

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⁽²³⁾. Radyoterapi ve uygun kemoterapi rejimi belirlemek için doğru evreleme şarttır. Cerrahi sırasında biyopsi alınması tümör yayılımı açısından önerilmemektedir. Eksplorasyonda lokal tümör yayılımı, karaciğer ve lenf nodu metastazi, 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⁽²⁰⁾.

Lokal tümör rekürrensi için risk faktörleri tümör yayılımı, anaplastik histoji, rezidüel tümör dokusu ve lenf nodu diseksiyonu yapılmamasıdır. Abdominal rekürrens sonrası 2 yıllık yaşam süresi % 43 olması nedeniyle komple tümör rezeksiyon tedavide son derece önemlidir⁽²⁴⁾.

NWTS grubunda primer nefrektomi yapılan hastalarda % 11 oranında cerrahi komplikasyon izlenmiştir⁽²⁴⁾. En sık komplikasyonlar kanama ve ileustur. SIOP grubunda ise kemoterapi sonrası yapılan nefrektomide daha düşük komplikasyon oranları belirlenmiştir⁽²⁵⁾.

Kemoterapi ve Radyoterapi

COG gurubu ve SIOP gurubu evre 1-4 hastalıkta kemoterapi zamanlaması açısından farklı protokoller izlenmektedir. NWTS primer cerrahi rezeksiyonu öncesinde kemoterapi önermekteyken, SIOP öncelikle kemoterapi uygulayıp cerrahi rezeksiyon ve evrelemeyi 4 hafta sonraya bırakmaktadır.

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 kaçınılabilme olasılığı avantajları gibi görülmektedir⁽²⁶⁾.

SIOP Protokolleri

SIOP çalışmaları 1971-2000 yılları arasında devam etmiştir. Tüm hastalara neoadjuvan 4 hafta vinkristin ve daktinomisin kemoterapileri verilmiştir. Eğer abdomen dışında metastaz mevcutsa tedaviye adriamisin de eklen-

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,do ksorubisin	24
Evre 2,3,4 Kötü histoloji - fokal anaplazi	Evet	Evet	Aktinomisin,vinkristin,do ksorubisin	24
Evre 2,3,4 Kötü histoloji - diffüz anaplazi	Evet	Evet	Aktinomisin,vinkristin,do ksorubisin,siklofosomid, etoposid	30

nerek tedavi 6 haftaya uzatılır ⁽²⁷⁾. 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 ⁽²⁵⁾.

İki Taraflı WT'nin Tedavisi

Çift taraflı WT'ler çocuklarda yaklaşık % 6 oranında görülür ⁽²⁸⁾. Önceki NWTS ve SIOP protokollerinde çift taraflı WT'lerin tedavisinde radikal nefrektomi, diyaliz ve böbrek transplantasyonu yer almaktaydı ancak sonuçları yüz güldürücü değildir ⁽²⁹⁾. Günümüzde SIOP protokollerinde tüm çift taraflı WT'lerde biyopsi yapılmadan operasyon öncesi kemoterapi önerilmektedir. NWTS-4 çalışmasında operasyon öncesi kemoterapi yapılarak çift taraflı Wilms tümörlü hastalarda böbrek parankiminin korunabileceği gösterilmiştir ⁽³⁰⁾.

Prognoz

Günümüzde uygulanan tedavilerle iyi histolojik tipte ve düşük evreli çocuklarda %90'a ulaşan sağkalım oranları yakalanmıştır ⁽³¹⁾. Çift taraflı tümörü olan hastalarda sağkalım %70-80 düzeyindedir ⁽³²⁾. 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 ⁽³³⁾.

2. WT Dışı Böbrek Tümörleri

WT dışı böbrek tümörleri tüm çocukluk çağı kanserlerinin %1'den azını oluşturur ⁽³⁴⁾. Böbreğin şeffah hü-

reli sarkomu, malin rabdoid tümör, konjenital mezoblastik nefroma, renal hücreli karsinom, multiloküler kistik nefroma, anjiomyolipom, teratom, hemanjiom şeklide sınıflandırılabilir. Tümü 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. Düz kas ya da fibroblastları taklit eden iğsi hücrelerden oluşur. Metastaz nadirdir. Genellikle radikal nefrektomi ile tedavi için yeterlidir.

Malin Rabdoid Tümör

Malign rabdoid tümörleri böbrek tümörlerinin yaklaşık %2'sini oluşturur, agresif ve kötü prognozudur. 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, kemoterapiye dirençli oluşu ve yüksek mortalitesi tipik özelliklerindedir ⁽³⁵⁾. Palpabl kitle, yan ağrısı, makroskopik hematuri ile belirti verir. Tanı anında genellikle boyut olarak WT'den daha büyüktür.

Renal Hücreli Karsinom

Renal hücreli karsinom (RHK) çocukluk çağı böbrek tümörlerinin % 2-5 'ini oluşturur, tüm RHK 'larında %22' si 21 yaş altı hastalarda görülür ⁽³⁶⁾. Von Hipper

Lindau sendromu ile birlikte bulunabilir. BT görüntülemesinde düzgün olmayan sınırlı, kanama, nekroz, kalifikasyon odakları içerebilen solid intrarenal kitle olarak izlenir ancak WT'den ayırt edilemeyebilir. Tanı anında çoğunlukla lokalize olmakla beraber, bölgesel lenf nodlarına, karaciğere, akciğere ve beyine metastaz yapabilir^(1, 37). 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⁽³⁶⁾.

Berrak Hücreli Sarkom

Primer böbrek tümörlerinin % 4 '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⁽²⁾. WT'lere göre tedaviden sonra nüks oranı yüksek ve sağ kalım düşüktür. Metastazlar en sık olarak akciğer ve kemikleredir. Beyin metastazlarının da sık görülmesi (%15) önemli bir özelliğidir. Evrenin düşük olması, tanının erken olması, doksorubisine yanıt iyi prognostik

KAYNAKLAR

1. Spreafico, F. and F.F. Bellani, *Wilms' tumor: past, present and (possibly) future*. 2006.
2. Wein, A., et al., *Campbell-Walsh Urology Tenth Edition*. 2011.
3. Breslow, N., et al., *Epidemiology of Wilms tumor. Medical and pediatric oncology*, 1993. 21(3): p. 172-181.
4. Scott, R.H., et al., *Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumour. Journal of medical genetics*, 2006. 43(9): p. 705-715.
5. Bonetta, L., et al., *Wilms tumor locus on 11p13 defined by multiple CpG island-associated transcripts. Science*, 1990. 250(4983): p. 994-997.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Tamaki, H., et al., *Increased expression of the Wilms tumor gene (WT1) at relapse in acute leukemia. Blood*, 1996. 88(11): p. 4396.
11. 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.
12. 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.

faktörlerdir⁽³⁸⁾. Evre I dışındaki çocuklarda nefrektomi sonrasında diffüz anaplazi gösteren olgularda WT protokollerine benzer kemoterapi ve radyoterapi uygulanması önerilir. 4 yıllık sağ kalım oranı %75'dir.

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⁽³⁹⁾. Her iki tümörün septalarında blastamel hücreleri ve nefrojenik rest izlenebilir. Her iki tümör de nefrektomi ile tedavi edilir. Parsiyel nefrektomi yapılan olgularda yetersiz rezeksiyon sonrası rekürrens izlenebilir⁽⁴⁰⁾.

Anjiomyolipom

Anjiomyolipom çocuklarda nadir görülen böbreğin hemartomoz tümörüdür. 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. TS'li hastalarda çift taraflı ve yeni lezyonlar gelişme riski nedeniyle nefron koruyucu cerrahi veya embolizasyon önerilen tedavidir⁽²⁾.

13. 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.
14. Huff, V., *Wilms tumor genetics. American journal of medical genetics*, 1998. 79(4): p. 260-267.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Vujančić, 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.
19. 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.*
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Davidoff, A.M., *Wilms tumor. Current opinion in pediatrics*, 2009. 21(3): p. 357.
24. 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.
25. 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.
26. Gleason, J.M., et al., *Innovations in the management of Wilms' tumor. Therapeutic advances in urology*, 2014: p. 1756287214528023.
27. Bhatnagar, S., *Management of Wilms' tumor: NWTS vs SIOP. Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*, 2009. 14(1): p. 6.
28. 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.
29. Fuchs, J., et al., *Nephron-sparing surgery in synchronous bilateral Wilms' tumors. Journal of pediatric surgery*, 1999. 34(10): p. 1505-1509.
30. 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.
31. Green, D.M., *The treatment of stages I-IV favorable histology Wilms' tumor. Journal of clinical oncology*, 2004. 22(8): p. 1366-1372.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Ahmed, H.U., et al., *Part I: Primary malignant non-Wilms' renal tumours in children. The lancet oncology*, 2007. 8(8): p. 730-737.

37. Selle, B., et al., *Population-based study of renal cell carcinoma in children in Germany, 1980–2005. Cancer*, 2006. 107(12): p. 2906-2914.
38. 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.
39. Luithle, 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.
40. 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.



Yazım Kuralları

Kanser Gündemi Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın yayın organı olup, 3 ayda bir, yılda 4 kez (Ocak, Nisan, Temmuz, Ekim) 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 yayın dili Türkçe'dir. Yazıların Türk Dil Kurumunun 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 sunulacak makaleler, Bilimsel Kurul ve sayı editörü tarafından uygun görülürse, değerlendirmeye alınır.

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

Yazılar 4.000 kelimeyi aşmamalı; sayfanın sağ ve sol yanlarından üçer santimetre boşluk bırakarak, 11 punto, "Times New Roman" yazı karakterinde, iki satır aralıklı ve her bir sayfa 200 kelimeyi aşmadan yazılmalıdır.

Şekil, tablo, fotoğraf ve grafikler, metin içinde ilgili yerlere yerleştirilmeli; metin içinde atıfları yapılmalı; ve gerekiyorsa, altyazıları altlarında bulunmalıdır. Başka herhangi bir yayın içinde kullanılmış bulunan şekil, tablo, fotoğraf ve grafiklerde kaynak belirtilmeli, gerekli telif izinleri yazarlar tarafından alınmış olmalıdır.

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



T.K.S.V. Yurtiçi /Yurtdışı Eğitim Burslarının Esasları

Vakfın, amacını gerçekleştirmek için yapacağı faaliyetler arasında; yurtiçi /yurtdışı eleman eğitimi için burslar verilmesi yer almaktadır. Bu amaçla Vakıf, her yıl belirleyeceği sayıda adaya kanserle savaşta ülkemizdeki sağlık merkezlerinin bilgi seviyelerini yükseltmeye yönelik yurtiçi / yurtdışı karşılıksız eğitim bursu verir.

Bursun Kapsamı

Burslar; onkoloji alanında gerçekleştirilecek çalışmalara yönelik olacaktır.

Burs Duyurusu

Burslar, her yıl Mart ayında T.K.S.V.'nin web sitesinde ilan edilir ve ilgili Dernek, Vakıf, Kamu Kurumu v.b. ile duyurulur.

Bursun Süresi

Bursun süresi ve miktarını Yönetim Kurulu belirler.Aday, başvurusunda ne kadar süreye ihtiyacı olduğunu belirtir. Burs süresi azami, sunulmuş araştırma projesi varsa bir yıl, yoksa altı aydır.

Adaylarda Başvuru İçin Aranacak Nitelikler

- T.C. vatandaşı olmak ve 40 yaşından gün almamış bulunmak,
- Onkoloji ile ilgili bir branşta (radyasyon onkolojisi,radyasyon fiziği, medikal onkoloji, onkoloji ile ilgili cerrahi branşlar ve temel bilim dalları) uzman veya uzmanlık öğrencisi olmak.
- İyi derecede yabancı dil bilmek.

Adaylardan İstenecek Belgeler

- Ayrıntılı özgeçmiş (C.V.)
- Resimli Nüfus Cüzdanı örneği (Muhtarlıktan)
- İkametgah (Muhtarlıktan)
- Noter tasdikli lisans ve/veya lisansüstü diploma sureti.

- Yabancı dil seviyesini gösterir belge (KPDS,ÜDS, YDS, TOEFL, v.s.)
- Çalıştığı kurum amirinden (Bölüm Başkanı, Anabilim Dalı Başkanı, Enstitü Müdürü, Eğitim Sorumlusu gibi) ve bölümdışı iki uzmandan uygunluk yazısı.
- Yurtiçi / yurtdışı gideceği kurumdan kabul yazısı
- Yapmış olduğu çalışmaların listesi.
- Araştırma projesi kapsamında gidiliyor ise, dahil olunacak çalışma projesinin ayrıntılı dosyası.
- Banka Hesap (TL) Cüzdan asıllı ve fotokopisi.

Projelerin Değerlendirilmesi

Araştırma projeleri, Vakıf yönetiminin tayin edeceği, ilgili uzmanlık alanlarından 3 kişiden oluşan jüri tarafından değerlendirilir. Söz konusu jürinin kararlarına hukuki itiraz olamaz.

Bursiyerlerin Yükümlülükleri

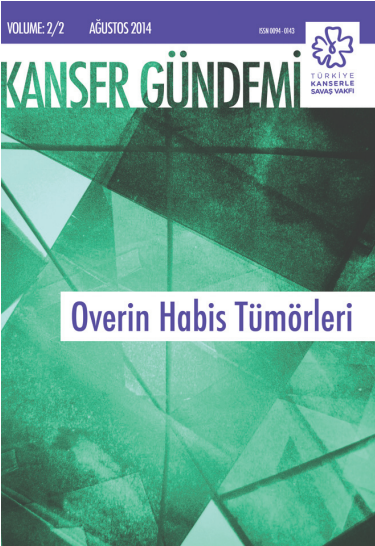
Bursiyer, yapmış olduğu çalışmaları burs süresince Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın tespit etmiş olduğu danışmana 3 aylık raporlar halinde bildirir. Çalışmanın yapıldığı kurum yetkilisi de, 3 ayda bir T.K.S.V.'na gelişme raporu gönderir.

Bursiyer, burs dönemi sonunda çalışmayı tamamladığı kurum yetkilisinden alacağı belgeyi T.K.S.V.'na teslim eder ve 2 ay içinde çalışma sonuçlarını ayrıntılı bir rapor halinde danışmanına ve Vakıf'a bildirir.Söz konusu koşulları yerine getirmeyen veya belirlenen sürede çalışmayı bitirmeyen bursiyer, kendisiyle yapılan sözleşmede belirlenen yaptırımlara tabi olur.

Bursiyer, çalışmanın bilimsel ortamlarda her sunumunda (makale, konferans, tebliğ, kitap v.b.)

T.K.S.V.'nı destekleyici (sponsor) olarak belirtmekle yükümlüdür.

www.kanservakfi.com



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

www.kanservakfi.com



TÜRKİYE
KANSERLE
SAVAŞ VAKFI