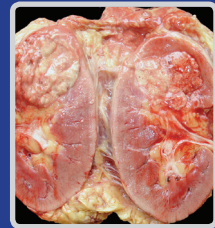
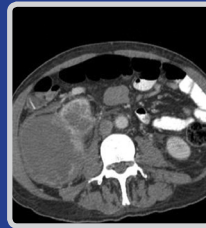
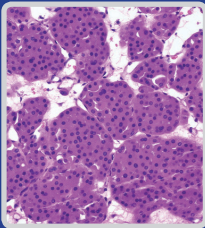




# Böbrek Kanseri Güncelleme

Editör

**Prof. Dr. Asif YILDIRIM**



**TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 4**



# Böbrek Kanseri Güncelleme

Editör

**Asif YILDIRIM**

İstanbul Medeniyet Üniversitesi  
Üroloji Anabilim Dalı

Editör Yardımcıları

**Öner Şanlı**

**Ferhat Ateş**

**Fatih Uruç**

**Mehmet Murat Rifaioğlu**

**TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 4**

© 2016 Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology

Tüm hakları saklıdır.

BÖBREK KANSERİ GÜNCELLEME

Editör: Asıf YILDIRIM

**ISBN: 978-975-00112-8-3**

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 4

<i>Yayımcı</i>	: Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology Prof. Nurettin Ökten Sokak, Lale Palas Apt., 18/2 34382 Şişli - İstanbul
<i>Yayımcı Sertifika No</i>	: 20594
<i>Baskı / Cilt</i>	: No-bel Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti. Ömerli mevki İhsangazi Cd. Tunaboyu sk. No. 3 Arnavutköy – Hadımköy–İstanbul
<i>Matbaa Sertifika No</i>	: 12565
<i>Sayfa Tasarımı - Düzenleme</i>	: Nobel Tıp Kitabevleri
<i>Baskı Tarihi</i>	: Mayıs 2016 - İstanbul



**Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology**

Prof. Nurettin Ökten Sok. 18/2 Şişli / İstanbul

Tel/Phone : +90 212 232 46 89

Faks/Fax : +90 212 233 98 04

[www.uroturk.org.tr](http://www.uroturk.org.tr)

# Sunuş

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden 'Böbrek Kanseri Güncelleme' kitabını üyelerimiz ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin kullanımına sunmaktan büyük mutluluk duymaktayız. Tıpta/ürolojide üretilen bilginin yayılanma süresi beş yıl olup güncel bilginin meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerine kısa sürede ve evrensel bilgi ışığında ulaştırılması önem kazanmaktadır.

Türk Üroloji Akademisi, Endoürolojide "Üriner Sistem Taş Hastalıklarının Tedavisi", Nöroürolojide "Kadın ve Erkekde İnkontinans: Tanı ve Tedavi", Üroonkolojide, "Mesane Kanseri Güncelleme", TÜAK/Türkiye ESRU "Asistan El Kitabı" ve 2016 EAU Güncelleme Kılavuzunu kullanıma sunmuştur. Endoürolojide "Robotik Cerrahi Güncelleme", "Ürolojide Lazer Kullanımı", "Uretra Darlığı Tedavi Güncelleme" Androlojide "Erkek Sağlığı", "Cerrahi Sanatı El Kitabı", Pediatrik Ürolojide "Pediatrik Üroloji Güncelleme", Nöroürolojide "Ürodinami El Kitabı", Üroonkolojide "Prostat Kanseri Güncelleme" ve "Testis Kanseri Güncelleme" kitaplarını da en kısa sürede kullanıma sunacaktır.

Böbrek Kanseri Güncelleme kitabı Prof. Dr. Asif Yıldırım editörlüğünde hazırlanmış olup 24 bölümden oluşmaktadır. Kitaba katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken kitabın meslektaşlarımıza/ Tıpta Uzmanlık Öğrencilerine katkısına olan inancımızın tam olduğunu vurgulamak isteriz.

Yayıncılıkta ilk kitapları/dergileri hazırlamak zor; bu yayınları devam ettirmek ise daha da zordur. TÜAK tarafından başlatılan ve koordine edilen bu yayınların gelecekte elektronik versiyonlarının da oluşturulması ve kullanıma sunulması dileğiyle meslektaşlarımıza/Tıpta Uzmanlık öğrencilerine saygılar sunarız.

**Dr. Ateş Kadioğlu**

Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

**Dr. Bülent Semerci**

Türk Üroloji Derneği Başkanı



# Önsöz

Değerli meslektaşlarım ve Tıpta uzmanlık öğrencileri;

Türk Üroloji Akademisi Üroonkoloji Çalışma Grubu eğitim programı kapsamında üroloji uzmanlarına ve tıpta uzmanlık öğrencilerine böbrek kanseri konusunda güncel bilgileri içeren bu kitabı sunmaktayız. Günümüzde teknolojinin ve ilaç araştırmalarının büyük hız kazandığı bu dönemde yeni bilgilerin kısa süre içerisinde literatürde daha fazla yer alması bize böbrek kanseri konusunda yeni bir kitabın yazılması konusundaki büyük ihtiyacı hissettirmiştir.

Güncel üroloji pratiğinde renal kitleli hastalarla sıklıkla karşılaşmaktadır. Son 5 sene içerisinde randomize klinik çalışmalar neticesinde böbrek kanseri sistemik tedavisinde birçok yeni sistemik ajanlar geliştirilmiştir. Diğer taraftan robotik cerrahide ve lokal ablatif tedavilerde hasta yönetimini etkileyecek pozitif ilerlemeler kaydedilmiştir. Böbrek kanserinde hem medikal hem de cerrahi tedavilerdeki bu gelişmeleri tek bir kaynaktan takip etmek ve bu bilgileri içeren literatüre tek tek ulaşabilmek kolay olmamaktadır. Bu nedenle konusunda uzman, güncel gelişmelere hakim klinisyenler tarafından bu eser ortaya konmuştur.

Bu eserde böbrek kanserinin genetiği, patolojisi, cerrahi tedavisi, sistemik tedavisi, ablatif tedaviler ve gelecek vaat eden gelişmeler güncel literatür verileri ile beraber konvansiyonel bilgi birikimini de kapsayacak şekilde sunulmuştur. Hem üroonkoloji ile özel olarak ilgilenen, hem de genel üroloji pratiği yapan tüm hekimlerin bu kaynağı referans alabileceği kanaatindeyim.

Bu kitabın yazılmasında emeği geçen herkese şükran borçluyum. Özellikle bu eserin basımında ve meslektaşlarımıza sunulmasında katkı sağlayan Türk Üroloji Derneği'ne içten teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Asif Yıldırım**



# İçindekiler

## Bölüm 1

**Böbrek Tümörlerinde Genetik ve Histopatoloji Konularının Güncellemesi** . . . . . 1  
Dilek Telci • Yasemin Özlük • Öner Şanlı

## Bölüm 2

**Böbrek Kanseri Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi: Yeni Gelişmeler** . . . . . 15  
Ferhat Ateş • Furkan Dursun

## Bölüm 3

**Böbrek Tümörü Patolojisi: Yeni Gelişmeler.** . . . . . 23  
Ebru Zemheri • Tülay Zenginkinet

## Bölüm 4

**Böbrek Tümörlerinde Prognostik Faktörler ve Öngörü Modelleri** . . . . . 47  
Faruk Yencilek • Hakan Koyuncu

## Bölüm 5

**Genetik Geçişli Böbrek Tümörleri.** . . . . . 61  
Halil Lütfi Canat • Turhan Çaşkurlu

## Bölüm 6

**Böbrek Tümörlerinde Görüntüleme** . . . . . 67  
Merve Gülbiz Dağoğlu Kartal • Barış Bakır • Rüştü Türkay

## Bölüm 7

**Benign Böbrek Tümörleri** . . . . . 79  
Kerem Han Gözükarı • Mehmet Murat Rifaioğlu

## Bölüm 8

**Kistik Renal Neoplazmlar – Yeni gelişmeler** . . . . . 91  
Selçuk Şahin • Volkan Tuğcu

## Bölüm 9

**Renal Biyopsi ve Aktif İzlem** . . . . . 101  
Erol Erşekerici • Mustafa Sofikerim



**Bölüm 10**

**Radikal Nefrektomide Nelere Dikkat Ediyorum?** . . . . .111  
Tarık Esen • Ömer Acar

**Bölüm 11**

**Minimal İnvaziv Parsiyel Nefrektomide Yeni Gelişmeler** . . . . .121  
Ömer Aytaç • Fatih Atuğ

**Bölüm 12**

**Parsiyel Nefrektomide Sıcak İskeminin Renal Fonksiyonlara Etkisi** . . . . .131  
Selçuk Erdem • Tzevat Tefik • Öner Şanlı

**Bölüm 13**

**Son Dönem Böbrek Yetmezliğı ve Renal Neoplazm** . . . . .145  
Fatih Uruç • Aytaç Şahin

**Bölüm 14**

**Böbrek Tümörlerinde Ablatif Tedaviler-Yeni Gelişmeler** . . . . .151  
Murat Bağcıoğlu • Emre Huri

**Bölüm 15**

**Böbrek Tümörlerinde Lenfadenektomi** . . . . .163  
Turgay Turan • Asif Yıldırım

**Bölüm 16**

**Venöz Trombüslü Böbrek Tümörüne Yaklaşım** . . . . .169  
Evren Süer • Kadir Türkölmez

**Bölüm 17**

**Metastatik Böbrek Hücreli Karsinomda Cerrahi Tedavi** . . . . .175  
Selçuk Erdem • Öner Şanlı

**Bölüm 18**

**Böbrek Tümörlerinde Radyoterapi** . . . . .187  
Şefik İğdem • Gül Alço

**Bölüm 19**

**Metastatik Böbrek Hücreli Karsinomda Cerrahi Tedavi** . . . . .191  
Mert Başaran • Serkan Keskin

**Bölüm 20**

**Böbrek Tümörlerinde Hedefe Yönelik Tedavi** . . . . .197  
Ramazan Gökhan Atış • Asif Yıldırım

**Bölüm 21****Pediyatrik Böbrek Tümörleri** . . . . .205

Murat Uçar • Selçuk Yücel

**Bölüm 22****Renal Hücreli Kansere Dışarı Diğer Malign Böbrek Tümörleri** . . . . .219

Gökhan Faydacı

**Bölüm 23****Böbrek Tümörlerinde Postoperatif İzlem Protokolleri** . . . . .225

Rahim Horuz

**Bölüm 24****Böbrek Tümöründe Gelecek Vaat Eden Tedaviler** . . . . .231

Faruk Özgör • Murat Şahan • Murat Binbay

**Dizin** . . . . .237



# Yazarlar\*

**Dr. Ömer Acar**

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Üroloji Anabilim Dalı

**Dr. Gül Alço**

İstanbul Bilim Üniversitesi,  
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

**Doç. Dr. Ferhat Ateş**

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi,  
Üroloji Kliniği

**Doç. Dr. Ramazan Gökhan Atış**

İstanbul Medeniyet Üniversitesi  
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Üroloji Kliniği

**Prof. Dr. Fatih Atuş**

İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji Anabilim Dalı

**Yrd. Doç. Dr. Ömer Aytaç**

İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji Anabilim Dalı

**Yrd. Doç. Dr. Murat Bağcıoğlu**

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Üroloji Anabilim Dalı

**Doç. Dr. Barış Bakır**

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,  
Radyoloji Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Mert Başaran**

İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü  
Tıbbi Onkoloji Bölümü

**Doç. Dr. Murat Binbay**

SB Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Üroloji Kliniği

**Dr. Halil Lütfi Canat**

SB Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Üroloji Kliniği

**Prof. Dr. Turhan Çaşkurlu**

İstanbul Medeniyet Üniversitesi,  
Üroloji Anabilim Dalı

**Dr. Merve Gülbiz Dağoğlu Kartal**

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,  
Radyoloji Anabilim Dalı

**Dr. Furkan Dursun**

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi,  
Üroloji Kliniği

**Dr. Selçuk Erdem**

SB İskilip Devlet Hastanesi,  
Üroloji Kliniği

**Dr. Erol Erşekerci**

Finike Devlet Hastanesi,  
Üroloji Kliniği

**Prof. Dr. Tarık Esen**

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Üroloji Anabilim Dalı  
VKV Amerikan Hastanesi, Üroloji Bölümü

**Doç. Dr. Gökhan Faydacı**

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Üroloji Kliniği

\*Soyadı Sıralamasına Göre

**Yrd. Doç. Dr. Kerem Han Gözükara**

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Üroloji Anabilim Dalı

**Doç. Dr. Rahim Horuz**

Medipol Üniversitesi, Üroloji Anabilim Dalı

**Doç. Dr. Emre Huri**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Üroloji Anabilim Dalı

**Doç. Dr. Şefik İğdem**

İstanbul Bilim Üniversitesi,  
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

**Doç. Dr. Serkan Keskin**

Memorial Şişli Hastanesi,  
Tıbbi Onkoloji Bölümü

**Doç. Dr. Hakan Koyuncu**

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji Anabilim Dalı

**Dr. Faruk Özgör**

SB Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Üroloji Kliniği

**Doç. Dr. Yasemin Özlük**

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,  
Patoloji Anabilim Dalı

**Doç. Dr. Mehmet Murat Rifaioğlu**

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Üroloji Anabilim Dalı

**Doç. Dr. Mustafa Sofikerim**

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Üroloji Anabilim Dalı

**Dr. Evren Süer**

Ankara Üniversitesi,  
Üroloji Anabilim Dalı

**Dr. Murat Şahan**

SB Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Üroloji Kliniği

**Dr. Aytaç Şahin**

SB Fatih Sultan Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Üroloji Kliniği

**Dr. Selçuk Şahin**

SB Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

**Doç. Dr. Öner Şanlı**

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,  
Üroloji Anabilim Dalı

**Dr. Tzevat Tefik**

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,  
Üroloji Anabilim Dalı

**Doç. Dr. Dilek Telci**

Yeditepe Üniversitesi,  
Biyomedikal Mühendisliği ve Genetik  
Anabilim Dalı

**Doç. Dr. Volkan Tuğcu**

SB Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

**Dr. Turgay Turan**

İstanbul Medeniyet Üniversitesi  
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Üroloji Kliniği

**Dr. Rüştü Türkay**

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Radyoloji Kliniği

**Prof. Dr. Kadir Türkölmez**

Ankara Üniversitesi,  
Üroloji Anabilim Dalı

**Dr. Murat Uçar**

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Ürolojisi

**Dr. Fatih Uruç**

SB Fatih Sultan Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Üroloji Kliniği

**Prof. Dr. Faruk Yencilek**

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Asif Yıldırım**

İstanbul Medeniyet Üniversitesi  
Üroloji Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Selçuk Yücel**

Acıbadem Üniversitesi  
Üroloji Anabilim Dalı

**Doç. Dr. Ebru Zemheri**

SB Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Patoloji Kliniği

**Dr. Tülay Zenginkinet**

İstanbul Medeniyet Üniversitesi  
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Patoloji Kliniği



# Böbrek Tümörlerinde Genetik ve Histopatoloji Konularının Güncellemesi

# 1

Dilek Telci • Yasemin Özlük • Öner Şanlı

Böbrek hücreli kanser (BHK) tüm kanserlerin %2-3'ünü oluşturmaktadır olup, mortalitesi 100.000'de 1,4 olarak bildirilmektedir. (1) BHK böbrekte görülen en sık solid lezyon olup, tüm böbrek malignitelerinin %90'ını oluşturmaktadır. Hastalığın insidansı son iki dekad boyunca her yıl %2 oranında artış göstermiştir. (2) BHK içerisinde pek çok spesifik genetik ve histopatolojik özellikler barındıran alt tipler bulunmaktadır. Son dönemde BHK konusunda; özellikle genetik alanında yapılan çalışmalar hastalığın daha iyi anlaşılmasına ve böylece yeni ilaçların geliştirilmesine neden olmuştur. Bunun yanında son dönemde histopatoloji konusunda da ürologların bilmesi gereken bazı değişiklikler ve yeni tanımlamalar yapılmıştır. Bu kitap bölümünün amacı genetik ve histopatoloji konusundaki güncel bilgileri okuyucularla paylaşmaktır.

## A. Böbrek tümörleri genetiğinin güncellemesi

Böbrek hücreli kanser tek tip bir hastalıktan ziyade; farklı genlerin mutasyonu ile kendine öz-

gün histoloji ve klinik seyir içerisinde izleyen bir kaç farklı kanser türünün böbrek içerisinde gelişmesi ile tanımlanan bir hastalıktır. BHK kendiliğinden oluşan sporadik özellik gösterebileceği gibi germ hattı mutasyonları bulunan kişilerde kalıtsal olarak da gelişebilir. (3) Ancak, genetik bağlantı analiz çalışmaları kalıtsal BHK sendromlarının böbreklerde oluşan kanserin %2-3'ünü oluşturduğunu göstermiştir. (4)

Kalıtsal ve sporadik BHK tiplerinde yapılan epigenetik ve gen mutasyon analizleri sonucunda gen ifadesinin epigenetik düzenlenmesinden sorumlu 5 tane histon modifikasyon geni ile hücre metabolizmasının düzenlenmesinde görev alan 12 tane genin BHK gelişiminde rol oynadığı saptanmıştır (5,6). Histon H3 lizin 36 metil transferaz *SETD2*, histon H3 lizin 4 demetliaz *KDM5C* ve histon H3 lizin 27 demetliaz *KDM6A* inaktivasyon mutasyonları ile SWI/SNF kromatin modelleme kompleks üyesi *PRMB1* (*polybromo 1*) ve *BAP1* (BRCA-ilişkili protein 1) deubikutinazında görülen trunküsyon mutasyonların birbirinden farklı birçok genin ifade paternini değiştirerek BHK tümör formasyonu



indüklediği tespit edilmiştir (7,8). Son yıllarda yürütülen yoğun çalışmalara rağmen, bu histon modifikasyon genlerinde meydana gelen mutasyonların fonksiyonel sonuçları ile BHK oluşumu üzerine moleküler etkisi henüz mekanistik olarak açıklanamamıştır (6). Ancak, germ hattı *BAP1* gen mutasyonlarının erken başlangıçlı (early onset), bilateral ve multifokal BHK tanılı ailelerde etken mutasyon olduğunu ve düşük genel sağkalım ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (9,10). Diğer bir ilerleme de, *SETD2* proteininin DNA çift zincir kırıklarının tamiri ve p53-aracılı kontrol noktası aktivasyonunda görev aldığı tespit edilmesi ve bu nedenle *SETD2* histon metilasyonunun genomik kararlılığı sağlaması ve tümör oluşturacak mutasyonların tamirindeki önemini ortaya koyulması ile gerçekleşmiştir. (11)

Besin, oksijen, demir yoksunluğu durumunda metabolik cevabın ve enerjinin düzenlenmesinde rol oynayan *VHL* (Von Hippel-Lindau), *TSC1* (tüberoz skleroz kompleksi 1), *TSC2* (tüberoz skleroz kompleksi 2), *PTEN* (fosfotaz ve tensin homoloğu), *c-MET* (mezenkimal epitelial tranzisyon faktörü), *FH* (fumarat hidrataz), *FLCN* (folikülün), *HRPT2* (hiperparatiroidizm 2), *SDH* (sukinat dehidrojenaz), *TFE3* (transkripsiyon faktörü E3) ve *TFEB* (transkripsiyon faktörü EB) genlerinde görülen mutasyonlar kalıtsal ve sporadik HK türlerinde saptanmış ve sonraki bölümlerde berrak hücreli, papiller BHK ve kromofob BHK alt sınıflarında tartışılmıştır.

### 1. Berrak Hücreli BHK (bhBHK)

Berrak hücreli BHK'in en sık rastlanan formu sporadik olmakla beraber, olguların %5'inden az bir kısmından kalıtsal gen mutasyonları sorumludur. Kalıtsal bhBHK hastalarının böbrek ve ekstrarenal neoplastik olguları üzerinde yapılan ekzom sekanslama çalışmaları, bhBHK tümörlerinde en çok inaktivasyon mutasyonuna *VHL* geninde rastlandığını gös-

termiştir (12,13). Mikro dizi ve gelecek nesil dizileme çalışmaları ile kurulan TCGA (Kanser Genom Atlası) ve ICGC (Uluslararası Kanser Genom Konsorsiyum) veri tabanları *TSC1*, *TSC2*, ve *PTEN* tümör baskılayıcı genlerini susturan mutasyonların sporadik ve kalıtsal bhBHK oluşumunu indükledikleri tespit edilmiştir (5,7) (Tablo 1).

*VHL* hastalığı 1:36,000 ila 1:45,000 görüme frekansı ile en sık rastlanan kalıtsal BHK sendromudur (14). *VHL* geni (3p25.3) elongin B, elongin C ve küllin 2 proteinleri ile bir araya gelerek ubiquitin ligaz yıkım kompleksi oluşturan E3 tipi pVHL ubiquitin ligaz enzimini kodlar (15,16). *VHL* yıkım kompleksi; oksijen, 2-oksoglutarat, askorbat ve Fe<sup>+2</sup> ko-faktörlüğünde prolin hidrosilaz (PH) enzimi tarafından hidrosillenmiş HIF-1 $\alpha$  ve HIF-2 $\alpha$  transkripsiyon faktörlerini ubiquitinliyerek proteozomlarda yıkımına neden olur (17,18). Hipoksik durumlarda PH enzimi HIF- $\alpha$  transkripsiyon faktörlerini hidrosilemediğinden bu faktörler *VHL* yıkım kompleksi tarafından tanınmaz ve çekirdek içerisine geçerek hipoksiye duyarlı genleri (HD) aktive eder (19). HIF- $\alpha$  tarafından aktive olan genlerin arasında anjiyogenez cevabını tetikleyen VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü), PDGF (trombosit kaynaklı büyüme faktörü) olduğu gibi glukoz metabolizmasında önem taşıyan GLUT1 ve 4 (glukoz transport proteini 1 ve 4), heksokinaz 1 ve 2 ve gliseraldehid-3-fosfat dehidrojenaz enzimleri bulunmaktadır (20,21). *VHL* tümör baskılayıcı geninin, Von Hippel Lindau sendromu ile ilişkili kalıtsal bhBHK'de intajenik, delesyon ve kesim kusurları yüzünden fonksiyonunu yitirdiği, sporadik tip bhBHK'de ise bu mutasyonlara ek olarak metilasyon ile susturulduğu tespit edilmiştir (22,23). bhBHK tümörlerinin %90'ında mevcut bulunan *VHL* geni etkisizleşmesi, normoksik durumlarda bile HIF-1 $\alpha$  ve HIF-2 $\alpha$ 'nın yıkıma uğramadan HD genlerini aktive ederek psödohipoksik cevabı-

TABLO 1. Kalıtsal Renal hücreli kanserler (RHK), berrak hücreli RHK (bhRHK), papiller RHK (pRHK), kromofob RHK (kRHK)

Gen	Kro.	Protein	Kanser Sendromu / Genetik Kalıtım	Tümör Tipi	Ekstrarenal organ manifestasyonları	Ref.
<i>VHL</i>	3p25	VHL	Von Hippel-Lindau Otozomal Baskın	Çoklu, bilateral bhRHK, renal kistler	sss/retinal hemanjiyoblastom, feokromositoma, NET, iç kulak tümörü, spermatosel, pankreatik ve parametrial kistler	D12
<i>TSC1</i> <i>TSC2</i>	9q34 16p13	Hamartin Tuberin	Tüberoz skleroz Otozomal Baskın	Çoklu, bilateral renal AML, lenfanjiyoleiomyomatosis, pRHK, ender bhRHK,	Anjiyofibroma, subungual fibroma, kardiyak rabdomyom, adenomatöz tipte ince bağırsak polipleri, pulmoner/renal kistler, kortikal tüber, dev hücreli astrofitom.	D27, D29, D28
<i>PTEN</i>	19q23.3	PTEN	Cowden Sendromu Otozomal Baskın	Lokalize tek taraflı bhRHK, bilateral pRHK, kRHK	Makroefali, göğüs kanseri, üterin kanser, GI hamartom	D35
<i>FHIT</i> <i>TRC8</i>	3p13-14	FHIT TRC8	Yapısal Kromozom 3 translokasyonları	Çoklu, bilateral bhRHK	-	D41
<i>c-MET</i>	7p31	HGF-R	Kalıtıl papiller RHK Otozomal Baskın	Çoklu, bilateral pRHK (Tip-1)	-	D44
<i>FH</i>	1q42	FH	HLRHK Otozomal Baskın	pRHK (Tip-2)	kutanöz ve üterin leiomyom / leiomyosarkom	D47
<i>HRPT2</i>	1q25	Parafibromin	Hiperparatroidizm- Çene Tümörü Sendromu Otozomal Baskın	Karışık epitelyal –stromal tümörler, pRCC	Paratiroid bezi tümörü, fibro-osseöz maksilla/mandibula tümörleri	D53, D54
<i>FLCN</i>	17p11	Folliculin	Birt-Hogg-Dubé syndrome Otozomal Baskın	Çoklu kRHK, onkositik adenom, pRHK	Fibrofilliküloma, pulmoner kist, spontan pnömotoraks	D58, D59
<i>TFE3</i> <i>TFEB</i>	Xp11 6p21	TFE3 TFEB	MİT ailesi translokasyonlu RHK	Özgün tip RHK	Perivasküler epitelsi hücreni renal neoplazmi, melanoma	<b>D63</b>
<i>SDHB</i> <i>SDHC</i> <i>SDHD</i>	1p36 1q23.3 11q23	SHDB SHDC SDHD	Süksinat dehidrogenaz mutasyonlu ailesel RHK Otozomal Baskın	bilateral özgün tip RHK	Paragangliyom, kontralateral onkositom, feokromositom, karotis cisimi tümörü	D66, D67

Santral sinir sistemi (SSS), Nöroendokrin tümör (NET), Herediter Leiomyomatöz Renal Hücreli Karsinom (HLRHK), Angiomyolipoma (AML).

nı oluşturur (24). bhBHK tümörlerinde HIF-1 $\alpha$  ve HIF-2 $\alpha$ 'nin stabilize olarak birikmesi MAPK (mitojen-aktivasyonlu protein kinaz) ve PI3K (fosfatidilinositol-3-kinaz)-AKT-mTOR (Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi) yollarının aktivasyonu ile sonuçlanır (25).

mTOR yolağı PI3K-AKT-mTOR ayağında bulunan, hücre büyüme faktörleri tarafından indüklenen ve hücre büyümesi, çoğalması, migrasyonu, yaşaması ve anjiyogenez gibi hücre için önem arz eden olayların merkezinde yer alan bir hücre-içi sinyal yolağıdır (3). mTOR yollarının aktif olması HIF- $\alpha$  transkripsiyon faktörlerinin üzerinde olumlu geri bildirim yolağını harekete geçirerek PI3K-AKT-mTOR sinyal iletimi sonrası bu transkripsiyon faktörlerinin ifadelerinde artışa neden olur (26). mTOR serin/ treonin kinazı, mTORC1 ve mTORC2 olarak adlandırılan iki ayrı komplekste kalatizatör enzim kinazı olarak görev yapmaktadır. mTORC1 kompleksinin aktivasyonu için GTP yüklü Rheb GTPazının mTORC1 kompleksine bağlanarak mTOR kinaz aktivitesini uyarması gerekir. mTORC1 kompleksinin protein sentenizi uyarıcı etkisi ökaryotik translasyon inışatör faktör eIF4E'yi ve p70 ribosomal S6 kinase 1 (S6K1)'i aktive etmesine dayanır (27). mTORC1'in negatif regülatörü olarak görev yapan TSC1 (hamartin) ve TSC2 (tuberin) GTPaz-aktive edici TSC1/2 protein kompleksini oluşturarak Rheb üzerindeki GTP'yi GDP'ye çevirir ve böylelikle mTORC1'i inaktive eder (28). Büyüme hormonlarının indüklemesi sonucu PI3K hücre zarında bulunan PIP2'yi (fosfatidilinositol 4,5-bisfosfat) PIP3'e (tidilinositol 3,4,5-tirifosfat) çevirir. PIP3 oluşumu PDK1 (fosfatidilinositol bağımlı kinaz 1) ve AKT kinazlarının aktive olarak hücre çepe-rine koşullanmalarına neden olur. Aktive olan AKT kinazı TSC1/2 kompleksini fosfatlayarak inhibe eder ve böylelikle mTORC1'in GTP yüklü Rheb tarafından aktive olmasına sebebiyet verir (D24, D26).

Tüberoz skleroz sendromlu hastalarda, germ hatlarında mutasyona uğrayan *TSC1* yada *TSC2* sonucunda %80 benign renal AML gözlenirken, BHK tümör oluşumu %3 olarak belirlenmiştir (Tablo 1) (29,30). *TSC1* ve *TSC2* eksikliğinde gelişen tümörlerde eIF4E, S6K1 kinazı ve diğer mTOR alt yolak aktörlerinin aktive olduğu tespit edilmiş ve olumlu geri bildirim yolağı dolayısı ile HIF- $\alpha$  transkripsiyon faktörlerinin ifadelerinde artış gözlemlenmiştir. (31, 32, 33)

mTOR yolağı upregülasyonu ve HIF- $\alpha$  transkripsiyon faktörlerinin akümülyasyonuna neden olarak BHK gelişimi ile sonuçlanan bir diğer sendrom ise; Cowden sendromudur (CS). Otozomal baskın kalıtmımlı CS'nun görülme sıklığı 200,000'de 1 olarak belirlenmiş ve hastaların %70'inin germ hatlarında PTEN mutasyonu tespit edilmiştir (34). PTEN lipid fosfataz aktivitesi ile PI3K aktivasyonu sonucunda oluşan PIP3'ü PIP2'ye geri çevirerek PI3K-AKT-mTOR sinyal iletimini negatif olarak regüle eder. Mutasyon dolayısı ile PTEN'in fonksiyonunu kayborduğu tümörlerde PIP3 seviyesi sabit kalarak AKT'nin sürekli aktive olmasına ve dolayısı ile TSC1/2 protein kompleksinin fosforlanarak inaktif kalmasına sebebiyet verir (35). CS hastalarında BHK gelişme olasılığı sağlıklı insanlara oranlı 30 kat daha fazla olarak tespit edilmesine rağmen CS'li hastalarda BHK insidansı %4,1 oranında seyretmektedir (36,37).

TCGA araştırma ağı çalışması sonucunda ileri derecede düşük sağkalım profili ile betimlenen bhBHK tümörlerinde; trikarboksilik asit döngüsü (TKA) genleri, PTEN ve mTOR negatif regülatörü AMPK (5'-AMP-aktivasyonlu protein kinaz) seviyelerinde düşüşün, glutamin transportör, pentoz fosfat yolağı genleri ve asetil-KoA karboksilaz protein seviyelerinde gözlemlenen artış ile dengelendiği metabolik bir kayma tespit edilmiştir (8). Bu bulgular VHL-defektli bhBHK hücre hatlarının glutamine-

bağımlı redüktif karboksilasyon yolu ile lipit biyosentezinin öne çıkarmasını destekler niteliktedir (38). Glutamin transportör proteinlerindeki artış, hücre içerisine artan miktarlarda alınan glutaminin öncelikle glutaminaz enzimi tarafından glutamata ve sonra glutamatın glutamat dehidrogenaz enzimi ile  $\alpha$ -ketoglutarata çevrilmesine neden olur. Oluşan  $\alpha$ -ketoglutarat TKA enzimleri tarafından sitrata, sitrat ise ATP sitrat liyaz enzimi tarafından parçalanarak glikoz sentezinde kullanılacak oksaloasetat ve lipit sentezinde kullanılacak asetil-KoA'ya dönüşür. Öte yandan pVHL yokluğunda biriken HIF- $\alpha$  sellüler metabolizmayı piruvatın TKA siklüsüne girmesine engel olarak Warburg etkisi doğrultusunda TKA/oksidatif fosforilasyondan uzaklaştırır (6,39). HIF- $\alpha$  laktat dehidrogenaz enzim seviyesini artırarak piruvatın laktata dönüşmesine neden olurken aynı zamanda piruvatın TKA substratı asetil-KoA'ya dönüşmesini piruvat dehidrogenaz enzim aktivitesini bloke ederek sağlar (40, 41). Böylelikle kanser hücreleri ATP üretimi için glikoliz metabolizmasını kullanırken, AMPK protein seviyesinin düşmesinden dolayı aktive olan asetil-KoA karboksilaz enzimi sayesinde redüktif karboksilasyon yolu ile biriken asetil-KoA'yı lipit sentezine yönlendirir (42). BHK tümörlerinde enerji metabolizmasının Warburg etkisi doğrultusunda yeniden yönlendirilmesi glutaminaz, AMPK ve laktat dehidrogenazı hedefleyen yeni kemoterapötik ilaçların BHK tedavisinde kullanılmasını gündeme getirmiştir (6).

Yapısal Kromozom 3 translokasyonları dolayısı ile bhHK gelişimine yakınlık gösteren birden çok aile tespit edilmiştir. Bu ailelerde kromozom 3'ün kırılma noktası olarak *FHIT* (frajil histidin triad) belirlenmiş olup kromozom p14 lokasyonu ile kromozom 8'in q24 pozisyonundaki *TRC8* geninin translokasyona uğradığı bhHK aileleri de mevcuttur. (43) Yapısal kromozom 3 değişikliklerinin BHK gelişimine yat-

kınlığı arttırmasının ardında, kromozomun 3p kolunda *VHL*, *PBRM1*, *BAP1* ve *SETD2* gibi genlerin bulunması ve translokasyon sonucunda bu genlerin ifadesini yitirmesinin yattığı düşünülmektedir (5).

## 2. Papiller BHK

Sporadik ve kalıtsal olarak BHK olgularında ikinci sırada yer alan pBHK tip I ve tip II olarak iki alt başlıkta incelenebilir. Kalıtsal pBHK otozomal baskın özellikte olup, hastalarda germ hattı c-MET aktivasyon mutasyonlarının varlığı bilateral multifokal tip I pBHK'e yakınlığı yükseltir (44). *MET* kromozom 7'nin uzun kolunda koşullanmış olup hepatosit büyüme faktör reseptör (HBFR) proteinini kodlar (45,46). Tip I pBHK'de *MET* gen amplifikasyonu, kromozom 7 trizomisi; ya da HBFR tirozin kinaz domaininde gerçekleşen aktivasyon mutasyonları PI3K aktive ederek hücreye glukoz, amino asit ve diğer yapı maddelerinin alımını artırırken, PI3K-AKT ve PI3K-MAPK yollarını da aktive ederek hücre büyümesi ve çoğalmasını teşvik eder (4,45,47). HBFR aktivasyonu ayrıca AMPK kinazının negatif regülatörü LKB1 (karaciğer kinazı B1) kinazını aktive ederek AMPK'nin mTOR yolağı üzerindeki baskılayıcı etkisini ortadan kaldırır ve böylelikle mTOR yolağının aktivasyonu sağlar (48). *MET* mutasyonlarının sporadik ve kalıtsal pBHK tip1 gelişiminde önemini anlattığı ile HBFR inhibitörlerinin test edildiği çok merkezli ilaç çalışmalarına başlanmıştır.

Kalıtsal Tip II pBHK ender sıklıkta görülen, saldırgan ve ölümcül bir böbrek kanseri türü olarak *FH* geninin inaktive olduğu germ hattı mutasyonu ile karakterize edilir. pBHK'nin kalıtsal bu tipi, otozomal baskın geçişli olup kutanöz ve uterin leiomyom / leiomyosarkom gelişimi ve yüksek metastaz potansiyelli ölümcül pBHK ile tanımlanır (49). *FH* geni TKA siklusunda yer alan ve fumaratı malata çevrilmesinden sorumlu fumarat hidrataz enzimini kodlar. *FH*

defeksiyonuna sahip hücreler Warburg fenotipine sahip olup; oksidatif fosforilasyon sekteye uğradığı için ATP üretimi ve hücre canlılığın temini glikoliz ile temin edilir (50). FH enzimi yokluğunda biriken fumarat HIF- $\alpha$ 'yı hidroksileyen PH enziminin inhibasyonuna sebebiyet vererek HIF- $\alpha$  birikimine dolayısı ile de HD genlerinin aktivasyonuna neden olur (51). İfadesi artan GLUT1/4 transport proteinleri ile hücreye glikoz alımı artarken VEGF ve böylece PDGF salınımı ile tümör etrafındaki vaskülarizasyon temin edilirken; aynı zamanda aktive olan PI3K-AKT-mTOR yolağı ile hücre büyümesi ve çoğalması temin edilir (52). FH yokluğunda rastlanan bir diğer olgu da; AMPK seviyelerinin düşerek hücrelerin redüktif karboksilasyon yolu ile lipid biosentezini arttırmaları ve yüksek glikoliz sonucunda ortaya çıkan oksidatif stres ile baş edebilmek için anti-oksidan yolları aktive etmeleridir (53,54).

Hyperparathyroidism 2 (*HRPT2*) tümör baskılayıcı geninin (1q25) germ hatlarında inaktivasyon mutasyonuna uğramasının ender olarak sınıflandırılan otozomal baskın hiperparatiroidizm- Çene tümörü Sendromuna (HPT-ÇT) yol açtığı bilinmektedir (55,56). *HRPT2* geninin kodladığı parafibromin,  $\beta$ -katenin ile protein kompleksi oluşturarak c-myc proto-onkogeninin inhibe ederek hücre çoğalmasını durdur (57). HPT-ÇT hastalarının %15'inde polikistik böbrek, renal hamartomları, geç-başlangıçlı Wilms' tümörleri, renal kortikal adenom ve pBHK tümörü gelişimi gözlemlenmiştir (58).

### 3. Kromofob ve özgün tip BHK'ler

kBHK böbrek kanserlerinin %5'ini oluşturur ve kromozom 1q, 6p, 13q ve 21q meydana gelen heterozigosite kaybı (LOH) kBHK gelişiminde önemli rol oynar (59). Ancak, germ hatlarında *FLCN* mutasyonuna sahip Birt-Hogg-Dubé (BHD) sendromu hastalarında da kBHK gelişimi

gözlemlenmiştir (Tablo 1). BHD hastalarında aynı zamanda onkositik adenom, pBHK ve bhBHK tümör gelişiminde yatkınlık saptanmıştır (60,61). *FLCN* geni kromozom 17p11 lokusunda bulunan ve tümör baskılayıcı protein folliculini kodlayan gen mTOR yolağının negatif regülatörü olarak tanımlanmıştır. Folliculin defekti; AMPK-mTOR yolağında deregülasyona ve HIF- $\alpha$  yolağının aktive olmasına sebep olarak hücrelerin Warburg fenotipi üstelenmesi ile sonuçlanır (62). *FLCN* geninin fonksiyonunu yitirdiği durumlarda MiT transkripsiyon faktörü üyelerinden TFE3'ün de nükleer lokalizasyonunun arttığı tespit edilmiştir. (63) TFE3'ün aşırı ifade edildiği durumlar, Xp11.2 translokasyonu sonucu gelişen agresif tip alveolar/papiller histolojiye sahip özgün tip BHK kanserlerinde de mevcuttur. (64,65) Xp11 translokasyonu ile ilişkili BHK tümör gelişiminin kadınlarda erkeklere oranla daha sık görüldüğü ve yaşlı bireylerde kötü prognozla tanımlandığı yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir. TFE3'ün tümör oluşumu üzerine etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, mTOR yolağı aktivasyonu ve HIF- $\alpha$  birikimi TFE3 ifade artışı ile paralel olarak artış göstermiştir (65). TFE3 ile örtüşen fonksiyona sahip diğer bir MiT ailesi üyesi TFEB'inde kromozom translokasyonu yüzünden aşırı ifade edilmesi BHK gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (66). TFEB ve TFE3 transkripsiyon faktörleri heterodimer oluşturarak aynı hedef genleri aktive etmesi BHK gelişiminde benzer yolların uyarıldığı kanısını doğurmuştur (52). MiT ailesi translokasyonlu BHK tümörleri aynı anda hem pBHK hem de bhBHK ile benzerlik gösteren osteositoma benzeri bir morfoloji göstermesinden dolayı sınıflandırılmamış ve özgün bir tip BHK olarak tanımlanmıştır (65).

Süksinat dehidrogenaz enzim genleri *SDHB*, *SDHC* ve *SDHD* çekirdekte kodlanarak mitokondride bir araya getirilir ve fumaratın süksinata çevrilmesinde görev alan süksinat

dehidrogenaz enzim kompleksini oluşturur (67). Bu genlerde germ hattı mutasyonları ailesel paragangliyom ve feokromositoma gelişimine yol açacağı gibi kendine özgün morfolojiye sahip ailesel BHK oluşumunu da tetiklediği gözlemlenmiştir (68). Süksinat dehidrogenaz enzim bozukluğu TKA siklüsünü bloke eder ve biriken süksinat PH enzim inaktivasyonuna neden olarak HIF $\alpha$  birikimine bağlı psödohipoksik cevabın gelişmesini tetikler (69). Süksinat dehidrogenaz mutasyonlu BHK tümörleri glikolize bağımlı hücre çoğalmasını ve canlılığını mTOR yoluyla üzerinden idame ettiren fenotipte oldukları için; vaskülarizasyonu hedefleyen kemoterapötik tedavileri yaklaşımı ile kontrol altına alınabilirler.

## B. Böbrek tümörlerinin histopatolojisinin güncellemesi

Böbrek hücreli tümörler yapısal, genetik ve klinik davranış özellikleri bakımından farklılıklar barındıran geniş morfolojik spektruma sahip tümörlerdir. Yıllar içinde farklı sınıflamalar literatürde yer almış bunların bazıları genetik,

**TABLO 2.** WHO 2004 – Böbrek hücreli tümör sınıflaması

Berrak hücreli böbrek hücreli karsinom
Multiloküler berrak hücreli böbrek hücreli karsinom
Papiller böbrek hücreli karsinom
Kromofob böbrek hücreli karsinom
Toplayıcı duktus karsinomu
Renal medüller karsinom
Xp11 translokasyon karsinomu
Nöroblastom ilişkili karsinom
Müsinöz tubuler ve iğsi hücreli karsinom
Böbrek hücreli karsinom, sınıflanamayan
Papiller adenom
Onkositom

**TABLO 3.** ISUP Vancouver 2012 – Böbrek hücreli tümör sınıflaması

Papiller adenom
Onkositom
Berrak hücreli böbrek hücreli karsinom
• Düşük malignite potansiyelli multiloküler berrak hücreli böbrek hücreli neoplazi
Papiller böbrek hücreli karsinom
Kromofob böbrek hücreli karsinom
• Hibrid onkositik kromofob tümör
Toplayıcı duktus karsinomu
Renal medüller karsinom
MiT ailesi translokasyon böbrek hücreli karsinomları
• Xp11 translokasyon karsinomu
• t(6;11) böbrek hücreli karsinom
Nöroblastom ilişkili karsinom
Müsinöz tubuler ve iğsi hücreli karsinom
Tubulokistik böbrek hücreli karsinom
Kazanılmış kistik hastalık ilişkili böbrek hücreli karsinom
Berrak hücreli (tubulo) papiller böbrek hücreli karsinom
Herediter leiomyomatozis böbrek hücreli karsinom sendromu ilişkili böbrek hücreli karsinom
Böbrek hücreli karsinom, sınıflanamayan

bazıları ise morfolojik temellere dayanmıştır. Genetik çalışmaların yaygınlaşması ile Dünya Sağlık Örgütü'nün 2004 sınıflaması (Tablo 2) ve 2012 ISUP (International Society of Urological Pathology) Vancouver sınıflaması (Tablo 3) ile yeni tümör tiplerinin eklenmesiyle böbrek hücreli tümör spektrumu genişlemiştir. (70,71) Burada 2012'de sınıflamaya eklenen ve önerilen (Tablo 4) yeni tümörler özetlenecektir. Önerilen böbrek hücreli tümörler henüz yeterli klinik veri toplanmadığından sınıflamaya dâhil edilmemiştir. 2012 Vancouver konsensusunda tartışılan, böbrek hücreli tümörler dışındaki böbrek tümörleri bu yazının kapsamı dışındadır.

**TABLO 4.** ISUP Vancouver 2012 – Yeni önerilen böbrek hücreli tümörler (Srigley et al, Delahunt et al)**Tiroid benzeri foliküler böbrek hücreli karsinom**

- 29-83 yaşlarında, kadınlarda sık
- İyi sınırlı solid, tiroid parenkimine benzer görünüm
- Tiroid foliküllerine benzer yapılanma, belirgin nükleoller
- Genellikle iyi seyirli; lenf nodu ve akciğer metastazları da bildirilmiş

**Süksinat dehidrogenaz (SDH) B eksikliği ilişkili böbrek hücreli karsinom**

- *SDHB* geninde mutasyon ile karakterize
- Nadiren *SDHC*, *SDHD* mutasyonları bildirilmiş
- Solid, kırmızı-kahverenkli tümörler
- Vakuollü sitoplazmalı, eozinofilik hücrelerden oluşur
- Dev mitokondri ile ortaya çıkan sitoplazmik inklüzyonlar karakteristik
- Tanı koydurucu immünohistokimyasal belirteç mevcut; *SDHB* ekspresyonu kaybı tanısız
- Genellikle iyi seyirli; metastatik vakalar da tanımlanmış
- *SDHB* dışı *SDH* subtipleri ile ilişkili böbrek hücreli karsinomlar nadir, araştırma aşamasında

**ALK translokasyonu ilişkili böbrek hücreli karsinom**

- Vinculin (VCL) ve ALK geni arasında füzyon sonucu; *TPM3-ALK* ve *EML4-ALK* füzyonu da tanımlanmış
- Bazı vakalarda orak hücreli anemi ile ilişki bildirilmiş
- Büyük poligonal veya içsi hücrelerden oluşur
- İri veziküller nükleuslar, vakuollü eozinofilik sitoplazmalar içerir
- Düşük Ki67 proliferasyonu ve INI-1 ekspresyon kaybı karakteristik (Ki67 proliferasyonu yüksek olan orak hücreli anemi ile ilişkili renal medüller karsinomdan farkı)
- ALK geni kaynaklı olması crizotinib gibi hedefe yönelik tedavi seçeneğini sunması bakımından önemli olabilir

Vancouver 2012 sınıflamasına eklenen böbrek hücreli tümörlerin belli başlı özellikleri şu şekilde özetlenebilir:

### 1. MiT (mikroftalmi transkripsiyon faktörü) ailesi translokasyon böbrek hücreli karsinomları

Karakteristik histomorfolojik bulguları bulunan Xp11 translokasyon karsinomu 2004'ten beri sınıflamada yer almaktadır. Bu grup tümörler arasında TFE3 geninin farklı genlerle translokasyonu (ASPL, PRCC, Non-O, PSF, CLTC) sonucu ortaya çıkan tümörler bulunmaktadır. (72) Son yıllarda t(6;11)(p21;q12) sonucu meydana gelen TFEB füzyon geni ile ilişkili böbrek hücreli karsinom tipi tanımlanmıştır. Translokasyon karsinomları çocuk ve genç erişkinlerde görülür. Tanı anında genellikle ileri evre tümörler

olup, morfolojik ve immünohistokimyasal olarak patolojik tanısı konulabilen tümörlerdir. (73)

### 2. Kazanılmış kistik hastalık ilişkili böbrek hücreli karsinom:

Son dönem böbrek hastalığında görülen en sık böbrek hücreli karsinom tipidir. (74) Kistik son dönem böbreklerinde kistleri döşeyen hücrelerde görülen papiller epitelyal proliferasyonların bu tümörlerin öncü lezyonları olduğu düşünülmektedir. Bu kistler için "atipik kist" veya "epitelyal proliferasyon içeren kist" terimi önerilmektedir. (71) Bu zeminde gelişen böbrek hücreli karsinomlar sıklıkla multifokal olup, kapsül ile çevrilidirler. Karakteristik morfolojik özellikleri, düzensiz intrasitoplazmik mikrokistler ve intrasitoplazmik oksalat kristalleri içermeleridir. (74) Son dönem böbreklerde görülen

diğer klasik böbrek hücreli karsinom tiplerine göre, kazanılmış kistik hastalık ilişkili böbrek hücreli karsinomların daha agresif seyirli oldukları gösterilmişse de erken saptanmaları göz önüne alındığında prognozlarının iyi olduğu söylenebilir. Bu tümörler üzerine prognostik veriler sınırlıdır.

### 3. Berrak hücreli (tubulo) papiller böbrek hücreli karsinom

Papiller yapılanma gösteren ancak papiller yapıları döşeyen hücrelerin berrak sitoplazmalı hücreler olması ile tanımlanan tümörlerdir. Asiner, kistik ve tubuler formları da tanımlanmıştır. Geniş serilerde %4,1 sıklığında bildirilmiştir. (75) Çekirdeklerin bazal membrandan uzak yerleşimi ve klasik papiller tip böbrek hücreli karsinomlarda görülen köpüksü histiyositleri ve kalsifikasyonları içermemeleri önemli morfolojik özelliklerindedir. Bu tümörler iyi seyirli tümörler olup, düşük nükleer derecelidirler. Tüm böbrek içine sınırlıdır ve renal sinüs invazyonu gösterebilir bile ekstrarenal metastazlar bildirilmemiştir. (76)

### 4. Herediter leiomyomatozis-böbrek hücreli karsinom sendromu ilişkili böbrek hücreli karsinom:

Renal neoplaziler ve uterin-kutanöz leiomyomlar ile ilişkili bu sendrom, "*Fumarate hydratase*" (FH) geninde parsiyel veya komplet delesyon sonucu ortaya çıkar. (77) FH geninin fonksiyonunun durması oksidatif forforilasyonu bozarak HIF-1 geni üzerinden VEGF ve GLUT1 genlerinin ekspresyonunu artırır. Otozomal dominant kalıtılan bir sendromdur. Bu hastalarda 100'ün üzerinde kutanöz leiomyomlar ortaya çıkar. Kadınlarda %90'ın üzerinde, erken yaşta ve multiple uterin leiomyomlar görülür. (78) Karakteristik morfolojik özellikleri, dikkat çekici düzeyde nükleomegali ve belirgin nü-

leoller, perinükleoler berraklaşma nedeni ile ortaya çıkan nükleus içi halo olarak özetlenebilir. (79) Bu özellikler uterin leiomyomlarda da görülürken kutanöz leiomyomlarda görülmez. (80) Bu sendromda böbrek hücreli karsinom gelişme oranı %2-50 oranında olup (78,81), bu zeminde görülen böbrek hücreli karsinomlar kötü prognozludur. (82) Bu sendromu taşıyan ailelerde 20 yaşından itibaren böbrek tümörlerinin taranması önerilmektedir. (83)

### 5. Tubulokistik böbrek hücreli karsinom:

İyi sınırlı, gri-beyaz renkli, multiloküler kistik tümörlerdir. Kistler nedeni ile süngerimsi, balonlu ambalaj kâğıdına benzetilirler. Ortalama görüme yaşı 60 yaş olup, belirgin olarak erkek cinsiyet baskınlığı gösterirler. Bosniak tip 3 veya 4 kompleks kist özelliğinde radyolojik olarak tesadüfi saptanan asemptomatik tümörlerdir. Nadiren hematüri ve karın ağrısı ile başvururlar. (84,85) Yüksek nükleer dereceli hücreler ile döşeli tubul ve kistlerden oluşur. Çoğu iyi seyirli, böbreğe sınırlı olmakla birlikte daha agresif, hatta metastatik tümörler de bildirilmiştir. (85,86)

Vancouver 2012 sınıflamasında, yukarıda bahsi geçen yeni eklenen tümörler dışında sınıflamada zaten yer alan tümörler ile ilgili güncellemeler de yer almıştır. Bu güncellemelerden şu iki başlık ön plana çıkmaktadır:

**a. Düşük malignite potansiyelli multiloküler berrak hücreli böbrek hücreli neoplazi (WHO 2004: multiloküler kistik böbrek hücreli karsinom):** WHO 2004 sınıflamasında tümüyle kistik olup, kist epitelinde ve septumlarında düşük nükleer dereceli berrak sitoplazmalı hücreler içeren tümörler olarak tanımlanmış bu tümörler, 2012 konsensus toplantısında düşük malignite potansiyelli böbrek hücreli neoplazi olarak adlandırılmıştır. Bu isim deği-



şikliğinin sebebi bu tümörlerin prognozunun çok iyi olmasıdır. Çok sayıda çalışmada 200'den fazla hastada 5 yıl ve daha uzun takiplerde nüks veya metastaz bildirilmemiştir (71).

**b. Hibrid onkositik kromofob tümör:** Renal onkositom ve kromofob tip böbrek hücreli karsinoma ait morfolojik özellikleri birarada bulunduran tümörlerdir. Sporadik görülebilecekleri gibi renal onkositozis/onkositomatozis zemininde veya Birt-Hogg-Dubé Sendromu ile ilişkili olarak da görülebilirler. İyi sınırlı, kapsül içermeyen tümörlerdir. Nekroz beklenmez. Klinik zemini ne olursa olsun bu tümörler iyi seyirlidir. Morfolojik benzerlikler bulunsa da ilişkili olduğu klinik tabloya göre genetik özellikler farklılıklar göstermektedir (71).

## Referanslar

- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Clin J Clin* 2011; 61: 69-90.
- Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg* 2004; 93: 88-96.
- Linehan WM, Srinivasan R, Schmidt LS. The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. *Nat Rev Urol* 2010; 7: 277-85.
- Algaba F. Renal cell carcinoma: pathologic and molecular assessment of targets. *Renal Cell Carcinoma*, Editor: Bukowski RM, Figlin RA, Motzer RJ. New York, Springer, 2015; 15-38.
- Keefe SM, W. Rathmell K, Nathanson KL. Genomic Assessment of Renal Cancer, Editör: Bukowski RM, Figlin RA, Motzer RJ. New York, Springer, 2015; 39-55.
- Srinivasan R, Ricketts CJ, Sourbier C, Linehan WM. New strategies in renal cell carcinoma: targeting the genetic and metabolic basis of disease. *Clin Cancer Res* 2015 21:10-7.
- Dalgliesh GL, Furge K, Greenman C, Chen L, Bignell G, Butler A, et al. Systematic sequencing of renal carcinoma reveals inactivation of histone modifying genes. *Nature* 2010; 463: 360-3.
- Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature* 2013; 499: 43-9.
- Farley MN, Schmidt LS, Mester JL, Pena-Llopis S, Pavia-Jimenez A, Christie A, et al. A novel germline mutation in BAP1 predisposes to familial clear cell renal cell carcinoma. *Mol Cancer Res* 2013; 11:1061-71.
- Popova T, Hebert L, Jacquemin V, Gad S, Caux-Moncoutier V, Duboisd'Enghien C, et al. Germline BAP1 mutations predispose to renal cell carcinoma. *Am J Hum Genet* 2013; 92: 974-80.
- Pfister SX, Ahrabi S, Zalmas LP, Sarkar S, Aymard F, Bachrati CZ, et al. SETD2-dependent histone H3K36 trimethylation is required for homologous recombination repair and genome stability. *Cell Rep* 2014; 7:2006-18.
- Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Larkin J, Endesfelder D, Gronroos E, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012; 366: 883-92.
- Gerlinger M, Horswell S, Larkin J, Rowan AJ, Salm MP, Varela I, et al. Genomic architecture and evolution of clear cell renal cell carcinomas defined by multiregion sequencing. *Nat Genet* 2014; 46:225-33.
- Maher ER, Kaelin WG. von Hippel-Lindau disease. *Medicine*. 1997; 76:381-91.
- Latif F, Tory K, Gnarr JR, Yao M, Duh F-M, Orcutt ML, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993; 260: 1317-20.
- Lonergan KM, Iliopoulos O, Ohh M, Kamura T, Conaway RC, Conaway JW, Kaelin WG Jr. Regulation of hypoxia-inducible mRNAs by the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein requires binding to complexes containing elongins B/C and Cul2. *Mol Cell Biol*. 1998; 18: 732-41.
- Duan DR, Pause A, Burgess WH, Aso T, Chen DY, Garrett KP, et al. Inhibition of transcription elongation by the VHL tumor suppressor protein. *Science* 1995; 269: 1402-6.
- Jaakkola P, Mole DR, Tian YM, Wilson MI, Gielbert J, Gaskell SJ, et al. Targeting of HIF-alpha to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O2-regulated prolyl hydroxylation. *Science* 2001; 292: 468-72.
- Semenza GL. Regulation of cancer cell metabolism by hypoxia-inducible factor 1. *Semin Cancer Biol* 2009; 19: 12-6.
- Semenza GL. HIF-1: upstream and downstream of cancer metabolism. *Curr Opin Genet Devel* 2010; 20: 51-6.
- Marín-Hernández A, Gallardo-Pérez JC, Ralph SJ, Rodríguez-Enríquez S, Moreno-Sánchez R. HIF-1alpha modulates energy metabolism in cancer cells by inducing over-expression of specific glycolytic isoforms. *Mini Rev Med Chem*. 2009; 9:1084-101.
- Gnarr JR, Tory K, Weng Y, Schmidt LS, Wei MH, Li H, et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nature Genetics* 1994; 7: 85-90.
- Shuin T, Kondo K, Torigoe S, Kishida T, Kubota Y, Hosaka M, et al. Frequent somatic mutations and loss

- of heterozygosity of the von Hippel-lindau tumor suppressor gene in primary human renal cell carcinomas. *Cancer Res* 1994; 54: 2852–5.
24. Nickerson ML, Jaeger E, Shi Y, Durocher JA, Mahurkar S, Zaridze D, et al. Improved identification of von Hippel-Lindau gene alterations in clear cell renal tumors. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4726–34.
  25. Keith B, Johnson RS, Simon MC. HIF1 $\alpha$  and HIF2 $\alpha$ : sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression. *Nat Rev Cancer* 2011; 15: 9–22.
  26. Banumathy G, Cairns P. Signaling pathways in renal cell carcinoma. *Cancer Biol Ther* 2010; 10:658-64.
  27. Ma D, Bai X, Zou H, Lai Y, Jiang Y. Rheb GTPase controls apoptosis by regulating interaction of FKBP38 with Bcl-2 and Bcl-XL. *J Biol Chem* 2010; 285, 8621-7.
  28. Tee AR, Manning BD, Roux PP, Cantley LC, Blenis J. Tuberous sclerosis complex gene products, Tuberin and Hamartin, control mTOR signaling by acting as a GTPase-activating protein complex toward Rheb. *Curr Biol*. 2003; 13:1259-68.
  29. Sampson JR, Patel A, Mee AD. Multifocal renal cell carcinoma in sibs from a chromosome 9 linked (TSC1) tuberous sclerosis family. *J Med Genet* 1995; 32: 848–50.
  30. Yang P, Cornejo KM, Sadow PM, Cheng L, Wang M, Xiao Y, Jiang Z, Oliva E, Jozwiak S, Nussbaum RL, Feldman AS, Paul E, Thiele EA, Yu JJ, Henske EP, Kwiatkowski DJ, Young RH, Wu CL. Renal cell carcinoma in tuberous sclerosis complex. *Am J Surg Pathol*. 2014; 38: 895-909.
  31. Bjornsson J, Short MP, Kwiatkowski DJ, Henske EP. Tuberous sclerosis-associated renal cell carcinoma. Clinical, pathological, and genetic features. *Am J Pathol* 1996; 149: 1–8.
  32. Liu MY, Poellinger L, Walker CL. Up-regulation of hypoxia-inducible factor 2 $\alpha$  in renal cell carcinoma associated with loss of Tsc-2 tumor suppressor gene. *Cancer Res* 2003; 63: 2675-80.
  33. Brugarolas JB, Vazquez F, Reddy A, Sellers WR, Kaelin Jr WG. TSC2 regulates VEGF through mTOR-dependent and -independent pathways. *Cancer Cell* 2003; 4: 147–58.
  34. Nelen MR, Kremer H, Konings IB, et al. Novel PTEN mutations in patients with Cowden disease: absence of clear genotype-phenotype correlations. *Eur J Hum Genet*. 1999; 7: 26.
  35. Mester JL, Zhou M, Prescott N, et al. Papillary renal cell carcinoma is associated with PTEN hamartoma tumor syndrome. *Urology*. 2012; 79: 1187.
  36. Hollander MC, Blumenthal GM, Dennis PA. PTEN loss in the continuum of common cancers, rare syndromes and mouse models. *Nat Rev Cancer*. 2011; 11: 289-301.
  37. Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, Komiya T, Middleton LA, Kauffman EC, Merino MJ, Metwalli AR, Dennis P, Linehan WM. Germline PTEN mutation Cowden syndrome: an underappreciated form of hereditary kidney cancer. *J Urol*. 2013; 190: 1990-8.
  38. Gameiro PA, Yang J, Metelo AM, Perez-Carro R, Baker R, Wang Z, et al. In vivo HIF-mediated reductive carboxylation is regulated by citrate levels and sensitizes VHL-deficient cells to glutamine deprivation. *Cell Metab* 2013; 17: 372–85.
  39. Moch H. An overview of renal cell cancer: pathology and genetics. *Semin Cancer Biol*. 2013; 23: 3-9.
  40. Kim JW, Tchernyshyov I, Semenza GL, Dang CV. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metab* 2006; 3: 177–85.
  41. Papandreou I, Cairns RA, Fontana L, Lim AL, Denko NC. HIF-1 mediates adaptation to hypoxia by actively downregulating mitochondrial oxygen consumption. *Cell Metab* 2006; 3: 187–97.
  42. Ha J, Daniel S, Broyles SS, Kim KH. Critical phosphorylation sites for acetyl-CoA carboxylase activity. *J Biol Chem*. 1994; 269: 22162-8.
  43. van Kessel AG, Wijnhoven H, Bodmer D, Eleveld M, Kiemeny L, Mulders P, Weterman M, Ligtenberg M, Smeets D, Smits A. Renal cell cancer: chromosome 3 translocations as risk factors. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91:1159-60.
  44. Giubellino A, Linehan WM, Bottaro DP. Targeting the Met signaling pathway in renal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009; 9: 785–93.
  45. Schmidt L, Duh FM, Chen F, et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat. Genet*. 1997; 16: 68–73.
  46. Lubensky IA, Schmidt LS, Zhuang Z, Weirich G, Pack S, Zambrano N, et al. Hereditary and sporadic papillary renal carcinomas with c-met mutations share a distinct morphological phenotype. *Am J Pathol* 1999; 155: 517–26.
  47. Zhuang Z, Park WS, Pack S, et al. Trisomy 7-harboring non-random duplication of the mutant MET allele in hereditary papillary renal carcinomas. *Nat. Genet*. 1998; 20: 66–69.
  48. Shackelford DB, Shaw RJ. The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumour suppression. *Nat Rev Cancer*. 2009; 9: 563-75.
  49. Grubb RL III, Franks ME, Toro J, Middleton L, Choyke L, Fowler S, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a syndrome associated with an aggressive form of inherited renal cancer. *J Urol* 2007; 177: 2074–80.
  50. Yang Y, Valera V, Sourbier C, et al. A novel fumarate hydratase deficient HLRCC kidney cancer cell line, UOK268: a model of the Warburg effect in cancer. *Cancer Genet* 2012; 205: 377–90.

51. Sudarshan S, Sourbier C, Kong HS, Block K, Romero VV, Yang Y, et al. Fumarate hydratase deficiency in renal cancer induces glycolytic addiction and HIF-1[alpha] stabilization by glucose dependent generation of reactive oxygen species. *Mol Cell Biol* 2009; 15: 4080–90.
52. Linehan WM, Rouault TA. Molecular pathways: fumarate hydratase-deficient kidney cancer—targeting the Warburg effect in cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 3345–52.
53. Tong WH, Sourbier C, Kovtunovych G, Jeong SY, Vira M, Ghosh M, et al. The glycolytic shift in fumarate-hydratase-deficient kidney cancer lowers AMPK levels, increases anabolic propensities and lowers cellular iron levels. *Cancer Cell* 2011; 20: 315–27.
54. Ooi A, Wong JC, Petillo D, et al. An antioxidant response phenotype shared between hereditary and sporadic type 2 papillary renal cell carcinoma. *Cancer Cell* 2011; 20: 511–23.
55. Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nat Genet.* 2002; 32: 676–680.
56. Tan MH, Teh BT. Renal neoplasia in the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Curr Mol Med* 2004; 4:895-7.
57. Lin L, Zhang JH, Panicker LM, Simonds WF. The parafibromin tumor suppressor protein inhibits cell proliferation by repression of the c-myc proto-oncogene. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 17420–5.
58. Verine J, Pluvinage A, Bousquet G, Lehmann-Che J, de Bazelaire C, Soufir N, Mongiat-Artus P. Hereditary renal cancer syndromes: an update of a systematic review. *Eur Urol* 2010; 58: 701-10.
59. Ricketts JCJ, Maher ER. *Renal Cell Carcinoma: Overview*, Editor: Nargund VH, Raghavan D, Sandler HM. London, Springer, 2015; 337-344.
60. Birt AR, Hogg GR, Dube WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol* 1977; 113:1674–7.
61. Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA, Hewitt SM, Zbar B, Linehan WM, et al. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:1542–52.
62. Yan M, Gingras MC, Dunlop EA, Nouët Y, Dupuy F, Jalali Z, Possik E, Coull BJ, Kharitidi D, Dydensborg AB, Faubert B, Kamps M, Sabourin S, Preston RS, Davies DM, Roughead T, Chotard L, van Steensel MA, Jones R, Tee AR, Pause A. The tumorsuppressor folliculin regulates AMPK-dependent metabolic transformation. *J Clin Invest* 2014; 124: 2640-50.
63. Hong SB, Oh H, Valera VA, Baba M, Schmidt LS, Linehan WM. Inactivation of the FLCN tumor suppressor gene induces TFE3 transcriptional activity by increasing its nuclear localization. *PLoS ONE* 2010; 5: e15793.
64. Sidhar SK, Clark J, Gill S, Hamoudi R, Crew J, Gwilliam R, et al. The t(X;1)(p11.2;q21.2) translocation in papillary renal cell carcinoma fuses a novel gene PRCC to the TFE3 transcription factor gene. *Human Molecular Genetics* 1996; 5: 1333–8.
65. Argani P. MIT family translocation renal cell carcinoma. *Semin Diagn Pathol.* 2015 32:103-13.
66. Davis IJ, Hsi BL, Arroyo JD, Vargas SO, Yeh YA, Motyckova G, et al. Cloning of an Alpha-TFEB fusion in renal tumors harboring the t(6;11)(p21;q13) chromosome translocation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2003; 100: 6051–6.
67. Gottlieb E, Tomlinson IP. Mitochondrial tumour suppressors: a genetic and biochemical update. *Nat Rev Cancer.* 2005; 5: 857–66.
68. Williamson SR, Eble JN, Amin MB, Gupta NS, Smith SC, Sholl LM, Montironi R, Hirsch MS, Hornick JL. Succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma:detailed characterization of 11 tumors defining a unique subtype of renal cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2015; 28: 80-94.
69. Ricketts CJ, Shuch B, Vocke CD, Metwalli AR, Bratslavsky G, Middleton L, Yang Y, Wei MH, Pautler SE, Peterson J, Stolle CA, Zbar B, Merino MJ, Schmidt LS, Pinto PA, Srinivasan R, Pacak K, Linehan WM. Succinate dehydrogenase kidney cancer: an aggressive example of the Warburg effect in cancer. *J Urol.* 2012; 188: 2063-71.
70. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, et al., eds. *World Health Organization Classification of Tumours.* Lyon: IARC; 2004
71. 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: 1469–89.
72. Argani P, Olgac S, Tickoo SK, et al. Xp11 translocation renal cell carcinoma in adults: expanded clinical, pathologic, and genetic spectrum. *Am J Surg Pathol.* 2007 31: 1149–60.
73. Argani P. MIT family translocation renal cell carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 2015; 32: 103-13.
74. 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: 141–53.
75. Zhou H, Zheng S, Truong, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma is the fourth most common histologic type of renal cell carcinoma in 290 conse-

- cutive nephrectomies for renal cell carcinoma. *Hum Pathol.* 2014; 45: 59–64.
76. Delahunt B, Srigley JR. The evolving classification of renal neoplasia. *Semin Diagn Pathol* 2015; 32: 90–102.
  77. Launonen V, Vierimaa O, Kiuru M, et al. Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98: 3387–92.
  78. Linehan WM, Rouault TA. Molecular Pathways: Fumarate hydratase-deficient kidney cancer—targeting the Warburg effect in cancer. *Clin Can Res.* 2013; 19: 3345–52.
  79. Merino MJ, Torres-Cabala C, Pinto PA, et al. The morphologic spectrum of kidney tumors in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2007; 31: 1578–85.
  80. Sanz-Ortega J, Vocke C, Stratton P, Linehan WM, Merino MJ. Morphologic and molecular characteristics of uterine leiomyomas in hereditary leiomyomatosis and renal cancer (HLRCC) syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2013; 37: 74–80.
  81. van Spaendonck-Zwarts KY, Badeloe S, Oosting SF, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer presenting as metastatic kidney cancer at 18 years of age: implications for surveillance. *Fam Cancer.* 2012; 11: 123–29.
  82. Chen Y-B, Brannon AR, Toubaji A, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome-associated renal cancer. Recognition of the syndrome by pathologic features and the utility of detecting aberrant succination by immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol.* 2014; 38: 627–37.
  83. Smit DL, Mensenkamp AR, Badeloe S, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families referred for fumarate hydratase germline mutation analysis. *Clin Genet.* 2011; 79: 49–59.
  84. Hora M, Ürge T, Eret V, et al. Tubulocystic renal carcinoma: a clinical perspective. *World J Urol.* 2011; 29: 349–54.
  85. Teramoto S, Niwakawa M, Muraoka K, et al. Tubulocystic carcinoma of the kidney. *Jap J Urol.* 2011; 102: 696–700.
  86. Al-Hussain TO, Cheng L, Zhang S, Epstein JI. Tubulocystic carcinoma of the kidney with poorly differentiated foci: a series of 3 cases with fluorescence in situ hybridization analysis. *Human Pathol.* 2013; 44: 1406–11.



# Böbrek Kanseri Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi: Yeni Gelişmeler

## 2

Ferhat Ateş • Furkan Dursun

Son yıllarda kanser görülme sıklığı giderek artmaktadır ancak ölüm hızları artmamaktadır. Veri toplanması ve değerlendirme süreçlerinin zaman almasından dolayı istatistik sonuçları en az iki yıl geriden gelebilmektedir. Uluslararası kanser araştırma ajansı istatistikleri (GLOBOCAN) en son 2012 yılı verileri yayınlanmıştır. Ülkemizde de hali hazırda 2012, 2013, 2014 verileri toplanmış olup, bu kitabın hazırlanması sürecinde istatistikler henüz yayınlanmamıştır. Eylül 2015 'te 2012 yılı, Şubat 2016'da 2013 yılı ve Eylül 2016'da 2014 yılı istatistikleri yayınlanması planlanmıştır (1).

Yeni tahminlere göre Dünya'da yeni tanı alan kanserli hasta sayısı ve kanserden kaynaklanan ölümler bir önceki tahminlere göre artmıştır. GLOBOCAN 2012 verilerine göre 2012 yılında Dünya'da toplam 14,1 milyon yeni kanser vakası gelişmiş ve 8,2 milyon kansere bağlı ölüm olmuştur. Dünya'da en çok tanı konulan kanserler akciğer (%13,0), meme (%11,9) ve kolon (%9,7) iken kanserden ölümlerin ise en çok akciğer (%19,4), karaciğer (%9,1) ve mideden (%8,8) gerçekleştiği belirtilmiştir. Böbrek kan-

seri ilk beş sıra içinde yer almamaktadır ve daha nadir görülmektedir (2).

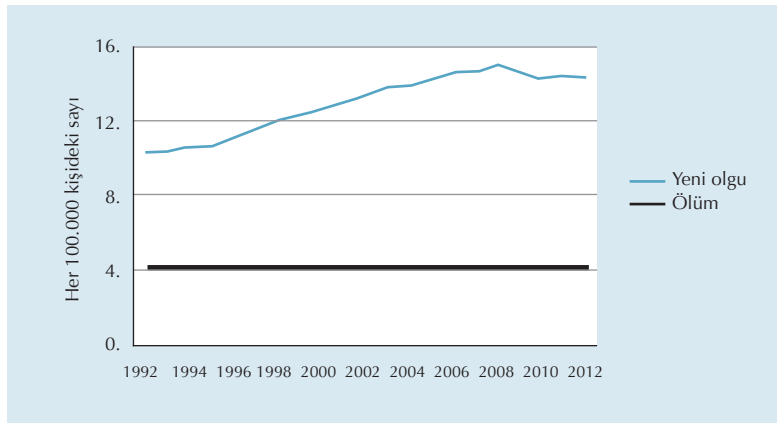
Böbrek kanserleri nispeten sık görülen ve ölüm oranları yüksek olan önemli ürolojik tümörlerden biridir. Erişkin tümörlerin yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır (3). Ürogenital kanserler içinde üçüncü sıklıkla görülmektedir, ilk sırada prostat ikinci sırada da mesane kanseri yer alır. (3,4) Erkek/kadın oranı yaklaşık 3/2'dir (4).

Böbrek kanseri, tüm kanserlerin %2-3'ünü oluşturur ve en sık batılı ülkelerde görülür. Genellikle, son 20 yılda hem Dünya'da hem de Avrupa'da yılda yaklaşık %2 artış göstermiştir. Avrupa Birliği'nde 2012 yılında yaklaşık 84000 yeni RCC olgusu ve 34700 böbrek kanseriyle ilişkili ölüm görülmüştür (5). Avrupa'da RCC nedeniyle genel ölüm oranı 1990'lı yılların başına kadar artarken, sonraki yıllarda sabitlenmiş veya azalmıştır (6). İskandinav ülkelerinde 1980'li yıllarda ve Fransa, Almanya, Avusturya, Hollanda ve İtalya'da 1990'lı yıllarda ölüm oranı azalmıştır. Ancak bazı Avrupa ülkelerinde (Hırvatistan, Estonya, Yunanistan, İrlanda, Slo-

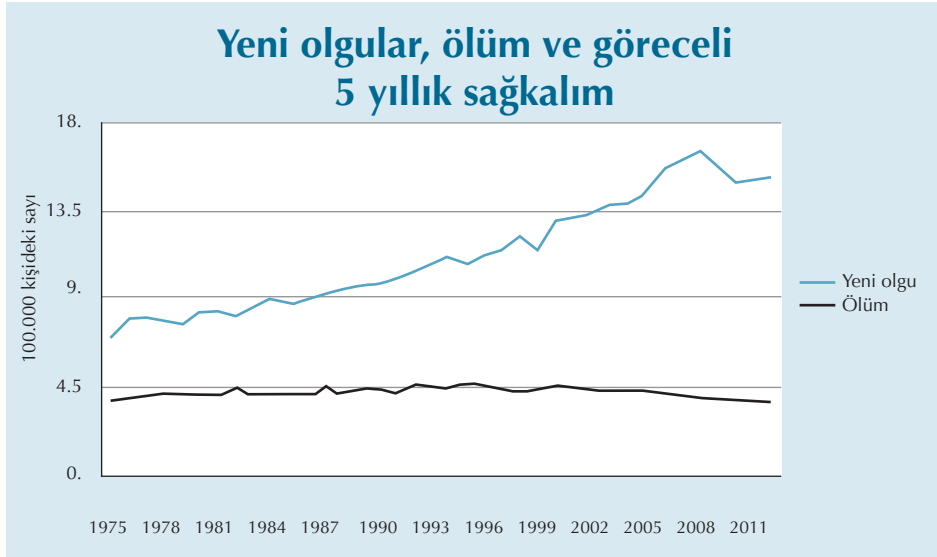
vakya) mortalite oranları hala artış göstermektedir (7). Böbreğin en sık görülen solid tümörü RCC'dir ve tüm böbrek kanserlerinin %90'ını oluşturur. Özel histopatolojik ve genetik karakterleri olan farklı RCC alt tipleri mevcuttur (8). Erkek kadın oranı 1.5/1'dir, pik insidans 60-70 yaşlarında görülür. Etiyolojik faktörler, sigara içimi, obezite gibi yaşam tarzı değişikliklerini ve hipertansiyonu içerir (9), Birinci derece akrabalarda böbrek kanseri olması ile RCC riski artar. RCC riski artışı veya azalması ile ilgili birçok diğer faktör öne sürülmüş ise de, doğrulanmış değildir. Bunlar özel beslenme alışkanlıkları, ve spesifik karsinojenlere çevresel maruziyeti içerir fakat literatür bu konuda tartışmalıdır (10). Orta derecede alkol alımının koruyucu etkisi olduğu bilgisi doğrulanmamıştır (11). En etkin profilaksi sigara içiminin bırakılması veya içmekten kaçınmak ve obezitenin azaltılmasıdır. Günümüzde RCC'lerin %50'den fazlası diğer tıbbi nedenlerle yapılan abdominal ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi ile insidental olarak saptanır. Bu da batin görüntülemesinde en büyük çapı 4 cm ve daha küçük olan kontrast tutan küçük renal kitlelerin insidansında artışa yol açar (12).

SEER veritabanı sonuçlarına göre, böbrek ve renal pelvis kanserleri için her yıl 100.000 kişide 15,6 yeni kanser olgusuna tanı konmaktadır. Bu kanserden ölüm oranı ise yılda 100.000'de 3,9'dur. Bu oranlara 2008-2012 yıllarına ait verilerden ulaşılmıştır. Yaklaşık olarak erkek ve kadın tüm insanların yaşam boyu böbrek veya renal pelvis kanserine yakalanma riski %1,6 olarak hesaplanmıştır ve bu oranlar da 2010-2012 verilerine dayanmaktadır. ABD'de 2012 yılı içinde 375.925 kişinin böbrek ve renal pelvis kanseri ile yaşadığı tahmin edilmiştir. ABD'li zencilerde beyazlardan daha sık görülür ve prognoz daha kötüdür. Avrupa ülkeleri için yıllık yeni hasta sayısı 30.000 civarındadır. Özellikle Kuzey Amerika, Avustralya/Yeni Zelanda, Avrupa'nın batı, doğu ve kuzey ülkelerinde sık görülmektedir. Afrika, Asya (Japonya hariç) ve Pasifik bölgelerinde insidans düşüktür (13).

2015'te beklene yeni olgu sayısı	61.560
Tüm yeni kanser olguları (%)	3.7
2015'te beklenen ölüm sayısı	14.080
Tüm kanserden ölümler arasında (%)	2.4
5 yıllık sağkalım oranı (2005-11, %)	73.2



**Tablo.** Her 100.000 kişide yeni olgu ve böbrek kanserinden ölüm oranlarının yıllara göre değişimi.



Yıllar	1975	1980	1985	1990	1995	1999	2003	2007
5 yıllık göreceli sağkalım (%)	52.1	54.3	55.2	59.8	61.4	62.4	68.9	74.9

Son on yılda istatistik modeller kullanılarak yapılan incelemelere göre yeni böbrek ve renal pelvis kanseri olgu sayısında her yıl %1,4'lük artış olduğu hesaplanmıştır. Ölüm oranları ise 2002-2012 yılları arasında önemli oranda değişmemiştir. Beş yıllık sağkalım oranları ise 1975'te %52,1 iken 2007'de %74,9'a çıkmış ve sürekli artmaktadır. SEER veritabanı bilgilerine göre 2005-2011 yılları arasında ortalama 5 yıllık sağkalım %73,2 olarak hesaplanmıştır. Böbrek ve renal pelvis kanserlerinin %64,5'ine lokal evrede tanı konmaktadır ve lokalize böbrek kanserinin 5 yıllık sağ kalımı %92,1 ve metastatik olanlarda ise %11,8'dir (13).

### Türkiye'de kanser istatistikleri

Türkiye'de kanser görülme sıklığı, Dünya'nın gelişmekte olan ülkeleriyle benzerlik göster-

mektedir. Erkeklerde en sık görülen kanserler akciğer ve prostat iken, tütünlü ilişkili diğer kanserler de önemini korumaktadır. En son verilerimize göre ülkemizde her yıl yaklaşık 97 bin erkek ve 62 bin kadın ve toplamda 159 bin kişi kansere yakalanmaktadır. Erkeklerde en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları incelendiğinde prostat kanseri 2., mesane kanseri 4. ve böbrek kanseri 10. sırada yer almaktadır. Kadınlarda ise ilk 10 sırada üriner sistem kanserleri yer almamıştır (14).

### Dünya kanser istatistiklerinde Türkiye'nin durumu

Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan GLOBOCAN 2012 verilerine göre Türkiye'nin durumu (deri dışında kalan kanserlerin yaşa göre standardize edilmiş hızları (14).



	Erkek*	Kadın*
Dünya	205,4	165,3
IARC'a üye 24 ülke	236,4	192,5
AB (28 ülke)	314,9	243,2
ABD	347	297,4
Türkiye**	245,7	157,5

\*Yaşa göre standardize edilmiş hız 100.000 kişide

\*\*Türkiye birleşik veri tabanı

Türkiye'de 2011 yılı verilerine göre yaşa göre standardize edilmiş hızlara bakıldığında erkeklerde % 6,9 ve kadınlarda % 3,5 böbrek kanseri insidansı saptanmıştır. Bu verilere göre erkeklerde 8. sırada iken kadınlarda ilk 10'da yer almamaktadır. 2011 yılı verilerine göre tüm yaş gruplarında Türkiye'de en sık görülen kanserler arasında böbrek kanseri %2,6 ile erkeklerde 8. sırada yer alırken, kadınlarda ilk 10 sırada bulunmamaktadır. Çocuk yaş gurubunda ise erkeklerde %5 ile 6. sırada, kızlarda ise %6 ile 5. sırada yer almaktadır (14).

2007-2011 yılları arasında böbrek kanseri insidansında yıllara ve cinsiyete göre değişimler:

	2007	2008	2009	2010	2011
Erkek	5,2	5,8	6,3	5,5	6,9
Kadın	3,2	3,0	3,5	3,0	3,5

## Risk Faktörleri

Diğer pek çok kanser türünde olduğu gibi böbrek kanserinin nedeni de henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Böbrek kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda bazı faktörlerin risk oluşturabileceği gösterilmiştir. Yüksek tansiyon (hipertansiyon), aşırı kilolu olmak, uzun süre diyaliz tedavisi görüyor olmak gibi faktörlerin böbrek kanserli hastalarda görülebildiği bildirilmiştir. Böbrek kanseri riski sigara içenlerde içmeyenlere göre iki kat fazladır. Sigara

bırakılması ile risk zamanla azalır. Ayrıca ailede böbrek kanserli bir akrabanın olması böbrek kanserine yakalanma riskini artırmaktadır. Mesleki risk faktörü olarak çelik endüstrisi, kurşun endüstrisi, petrol ve gemi sanayi (asbest) çalışanlarında böbrek kanseri riski artmaktadır. Son olarak yüksek yağ ve kalorili diyet riski artırmaktadır (15).

## Sigara

Sigara kullanımının böbrek kanseriyle yakını ilişkisi olduğu bilinmektedir. Yapılan nispeten eski bir metaanalizde sigara kullanımının böbrek kanserinde etiyolojik bir faktör olarak rol aldığı gösterilmiştir. Sigara içilen ortamda bulunmanın yani pasif içiciliğin de riski arttırdığı bilinmektedir. Günde içilen sigara miktarı ile kanser riski artışı ilişkilidir. Sigaranın böbrek ve mesane kanseri ile ilişkisini ve sigarayı bırakmanın riski azaltıcı etkisini inceleyen, 2015 yılında yayınlanmış, Ağustos 2013 tarihli meta-analizde ise, tütün kullanımının RCC gelişiminde ve ilerlemesinde rolü olduğu, sigarayı bırakmanın RCC gelişmesi riskini ve ölüm riskini azalttığı belirlenmiştir. RCC insidansındaki görece risk herhangi bir zamanda sigara içmiş veya içmekte olanlarda 1,27, aktif içicilerde 1,29 ve bırakmış olanlarda 1,14 kat, hastalıktan ölme riski ise sırayla 1,20, 1,32 ve 1,01 kat olarak belirlenmiştir. Sigara bırakıldığında böbrek kanseri olma riski ancak 10 yılın üzerindeki sürelerde zamana bağlı olarak azalma gösterir (16).

## Obezite

Avrupa Birliği'nde toplumun yarısının enerji alımı ve harcanması arasındaki dengesizliğe bağlı olarak aşırı kilolu veya obez olduğu tahmin edilmektedir. Aşırı vücut yağı ile dokuz kanser türü arasında %4-38 arasında değişen oranlarda ilişki saptanmıştır, bunlardan birisi de böbrek kanseridir. Aynı zamanda kilo vermenin kanser insidansını azalttığı da gösterilmiştir.

Özellikle kadınlarda daha belirgin olmak üzere böbrek kanseri ile obezite arasındaki ilişki gösterilmiştir. Obezitenin ciddiyeti ile kanser riski de orantılıdır. Obeziteyle beraber D vitamini düzeyinde azalma olmasının böbrek kanseri gelişiminde rolü olabileceği iddia edilmiştir (17).

### Fiziksel aktivite

Böbrek kanseri etiyojisinde fiziksel aktivitenin az olmasının yer aldığı düşünülmektedir. Riski azaltmak için fiziksel aktiviteyi arttırmanın yararları da gösterilmiştir. Obezitenin önlenmesi yoluyla riski azaltması olasıdır.

Fiziksel aktivite ve kanser ilişkisini inceleyen Avrupa çok merkezli çalışmasında düşük düzeyli aktivite ile meme ve kolon kanseri riskinin arttığı, fiziksel aktiviteyi arttırarak riskin azaltılabileceği gösterilmiş ancak akciğer, pankreas, over, prostat, böbrek ve mide kanseri için risk belirlenmemiştir. Bu ilişkinin altında yatan potansiyel etiyolojik yolağın insülin direnci, büyüme faktörleri, adipositokinler, steroid hormonlar ve bağışıklık sistemi olduğu düşünülmektedir ancak kesin olarak tanımlanmış değildir (18).

### Hipertansiyon

Hipertansiyon ve böbrek kanseri gelişimi arasında pozitif bir ilişki olduğu bilinmektedir. Hipertansiyonla birlikte böbrek kanserine bağlı mortalite de artmaktadır. Hipertansiyon ile böbrek kanseri ilişkisinin hipertansiyonun kendisine mi yoksa kullanılan ilaçlara mı bağlı olduğu konusu ise tartışmalıdır (19).

### Radyasyon ve Kemoterapi

Çocukluk çağı kanserleri nedeniyle yapılan kemoterapi ve radyoterapinin sonraki yıllarda ikincil kanser gelişimi açısından risk oluşturduğu, ortalama 27 yıllık takip sonrası 4350 hasta

üzerinde Fransa ve İngiltere'de yapılan bir araştırmada incelenmiş ve ilk kanser tanısından 40 yıl sonra böbrek kanseri insidansı % 0,62 olarak belirlenmiş, normal popülasyona göre 13,3 kat yüksek olduğu saptanmıştır. Süre arttıkça insidansın da arttığı belirlenmiş, genel topluma göre böbrek kanseri insidansı 5,7 kat yüksek olarak belirlenmiştir. İkincil kanser gelişimi ile radyasyon dozu arasında da ilişki belirlenmiştir. Böbreğe verilen doz 10-19 Gy arasında ise risk 66,3 kat arttığı, daha yüksek dozlarda ise 14,5 kat arttığı belirlenmiştir. Kemoterapinin de riski 5,5 kat arttırdığı gösterilmiş ancak hangi ilaçla ilişkili olduğu belirlenmemiştir.

Ankilozan spondilit ve serviks kanseri nedeniyle radyoterapi alan hastalarda ikincil kanser olarak böbrek kanseri gelişme riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (11). Kemik tüberkülozu ve ankilozan spondilit nedeniyle radyum 224 tedavisi alanlarda da böbrek kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (20).

### Mesleki faktörler

Çelik endüstrisi, petrol, kadmiyum, kurşun endüstrisi çalışanları ve asbestoza maruz kalanlarda böbrek kanseri riski artmaktadır. Kadınlardaki rolü net olarak bilinmezken, erkeklerde mesleki nedenlerle asbest, polisiklik hidrokarbonlar (asfalt ve yangın söndürücü sektöründe çalışma), organik çözücüler (benzidin, benzen, herbisitler ve vinil klorid) ve petrol ürünlerine maruziyetin böbrek kanseri risk artışı ile ilişkisi gösterilmiştir.

ABD'de böbrek kanserinden ölüm ile trikloretilene (TCE) maruziyet arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmada, 2005-2010 yılları arasında böbrek kanseri nedeniyle ölenler ile kontrol grubu arasında lineer regresyon modeli ile inceleme yapılarak, çevresel TCE maruziyeti ile böbrek kanserinden ölüm arasında ilişki belirlenmiştir. Kadınlarda da doza bağımlı ilişki saptanmıştır. Sigara içimi, eğitim seviyesi, gelir

seviyesi, hipertansiyon ve obezite de insidans ve mortalite için anlamlı belirleyiciler olarak saptanmıştır (21).

### Organ nakli

Özellikle böbrek nakli yapılanlarda muhtemelen kullanılan immün baskılayıcı tedavilerle de ilişkili olarak böbrek kanserine yakalanma riski olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle böbrek nakli yapılan hastaların mutlaka yakın izlemi önerilir.

Böbrek transplantasyonu sonrası kullanılan sirolimus ile böbrek kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen meta-analizde 39.000 üzerinde hastanın sonuçlarına göre sirolimus kullanımının prostat kanserine yakalanma riskini arttıran (görece risk 1,85) böbrek kanserine yakalanma insidansını azalttığı (görece risk 0,40) göstermiştir (22).

### İlaçlar

Sigara ve ağrı kesici ilaçların uygunsuz kullanımı böbrek hücreli kanser riskini etkileyebilir. RCC için risk faktörleri sigara içmek, ağrı kesici kötüye kullanımı yani uzun süreli ve önerilen dozun üzerinde kullanmak, genetik yatkınlık, örneğin von Hippel-Lindau hastalığı veya herediter papiller renal hücreli kansere sahip olmak şeklinde sıralanabilir (23).

Böbrek kanseri gelişiminde değişik ilaçların rolü olabilir. Analjeziklerin böbrek kanseriyle ilişkisi tartışmalıdır. Fenasetin içeren ilaçların renal pelviste ürotelyal kansere neden olabileceği bilinmektedir ancak renal parankimal tümörlerle ilişkileri zayıftır. Diüretik kullanan kadınlarda böbrek kanseri riski 5 kat artmaktadır. Deneysel çalışmalarda hidroklorotiyazid ve furosemidin adenokansere neden olduğu gösterilmiştir. Östrojenlerin böbrek kanserine neden olduğuna dair laboratuvar çalışmaları olmasına rağmen epidemiyolojik çalışmalar bu bilgiyi desteklememektedir (19).

Oral kontraseptif kullanımı ile böbrek kanseri ilişkisini inceleyen 2014 yılına ait meta-analizde 12 çalışma, 4206 kanser ve 638677 kişi incelenmiş, oral kontraseptif kullanımlarda daha az RCC görüldüğü bulunmuştur, (görece risk 0,89) Uzun süreli oral kontraseptif kullanımında riskin daha da azaldığı (görece risk 0,80) tespit edilmiştir. Dozla ilişkili incelemede ise oral kontraseptif kullanılan her yıl RCC riskinin %2 azaldığı görülmüştür (24).

### Beslenme ve böbrek kanseri ilişkisi

Böbrek kanseri görülme sıklığı, farklı beslenme alışkanlıkları olan toplumlarda ve coğrafyalarda farklılıklar göstermektedir. Et ve süt ürünleri fazla tüketilmesi böbrek kanseri riskini artırmaktadır (25). Hamburger, sosis gibi gıdalarla sığır, domuz ve kuzu etini fazla tüketenlerde risk 1,5 kat artmaktadır. Deneysel çalışmalar kırmızı etin kanserle ilişkisi olan heterosiklik aminlerin artışına yol açtığını göstermektedir. Ayrıca bu gıdaların fazla tüketilmesi yüksek protein ve yağ alımına neden olarak; böbrek kanseri için bir risk olan kronik böbrek hastalıklarına yatkınlığı artırmaktadır. Meyve ve sebze tüketiminin fazla olması böbrek kanseri riskini azalmaktadır (25). Özellikle C ve E vitaminleriyle kalsiyum ve demir preparatlarının koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda farklı sonuçlar olmasına rağmen; kahve, çay, alkol ve diğer içeceklerin fazla tüketilmesiyle böbrek kanseri arasında kesin bir ilişki bulunmamıştır (19).

Diyetle alınan akrilamid ile kanser ilişkisini inceleyen meta-analizde birçok kanser türü ile arasında ilişki saptanamazken sadece böbrek kanseri ile arasında zayıf bir ilişki belirlenmiştir, görece risk 1,20 bulunmuştur ve sınırdadır (26).

### Genetik faktörler

Böbrek kanserlerinde ailesel ve sporadik formlar bulunmaktadır. Ailesinde böbrek kanseri

öyküsü olanlarda dört kata kadar RCC gelişme riski artmaktadır. Genetik faktörlerle ilişkili ailesel formlarda her iki böbrekte ve birden çok odakta görülebilir. VonHippel Lindau (VHL) ve tüberoskleroz gibi gen mutasyonları olan hastalıklarda böbrek kanseri gelişme riskinin yüksek olduğu bilinmektedir (27). VHL sendromu böbrek, beyin, spinal kord, göz sürrenal bez, pankreas, iç kulak ve epididimde multiple tümörlerle seyreden bir hastalıktır. Özellikle genç yaşlarda berrak hücreli RCC görülmektedir. Hastaların %40'ında böbreklerde iki taraflı kist ya da tümör görülür. VHL sendromundan sorumlu tümör baskılayıcı gen 3. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunur. Tüberoskleroz ise cilt lezyonları, nöbetler, mental retardasyon, böbrek karaciğer ve pankreasta kistlerle karakterize bir hastalıktır. Bu hastalarda RCC riski yüksektir.

RCC'nin diğer genetik formu herediter papiller RCC'dir. Burada 7 kromozomun MET protoonkogeninde germinal mutasyon söz konusudur. Sporadik papiller RCC'nin bazılarında bu genin somatik mutasyonu bildirilmiştir (28).

Böbrek kanserinin gelişiminde genetik poliformizmin de rolü vardır. Değişik kimyasal maddelere maruz kalındığında sitokrom p450 gibi oksidatif enzimler aktiveleşir. Kodon 119'da bulunan T/T ve G/T ile kodon 432'deki G/G ve C/G böbrek kanserli hastalarda normal bireylerden yüksektir (29). Ayrıca DNA onarıcı genlerden XRCC1 399Gln polimorfizminin böbrek kanseri için bir risk taşıdığı da bildirilmektedir (30).

Normal böbrek ile RCC dokularındaki mikroRNA ekspresyonunu inceleyen çalışmaların metaanalizinden çıkarılan sonuca göre, miRNA'nın RCC için prognostik bir belirteç olduğu sonucuna varılmıştır. RCC'li dokularda miR-21 ve miR-210'da artış; miR-141, miR-200c ve miR-429'da azalma gösterilmiştir. Yapılacak daha ileri çalışmalarla miRNA'ların prognostik ve tanısal araç olarak kullanılabilmesi mümkündür (31).

## Etiyoloji ve risk faktörleri

- Sigara
- Obezite
- Düşük Fiziksel aktivite
- Hipertansiyon
- İlaçlar
- Beslenme
- Mesleki faktörler (asbest, polisiklik aromatik hidrokarbonlar vb)
- Radyasyon
- Böbrek hastalıkları (diyaliz, böbrek kistleri, enfeksiyonlar)
- Organ nakilleri (immünesupresif ilaç kullanımı)
- Genetik faktörler (VHL, tüberoskleroz, polimorfizm, 3p kromozom anormallikleri)

## Kaynaklar

1. <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri/1672-2012-2013-2014-kanser-istatistikleri.html#sthash.WNs3QGzZ.dpuf>
2. <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri/860-yeni-dunya-kanser-istatistikleri-yayinlandi.html>
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin.* 2006; 56: 106-30.
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Lobal cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55: 74-108.
5. J. Ferlay, E. Steliarova-Foucher, J. Lortet-Tieulent, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013; 49: 1374-403.
6. F. Levi, J. Ferlay, C. Galeone, et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int.* 2008; 101: 949-58.
7. G. Kovacs, M. Akhtar, B.J. Beckwith, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol.* 1997; 183: 131-3.
8. T. Pischon, P.H. Lahmann, H. Boeing, et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 2006; 118: 728-38.
9. C.R. Daniel, A.J. Cross, B.I. Graubard, et al. Large prospective investigation of meat intake, related mutagens, and risk of renal cell carcinoma. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95: 155-62.
10. R. Bellocco, E. Pasquali, M. Rota, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2012; 23: 2235-44.

11. Gill IS, Aron M, Gervais DA, Jewett MA. Clinical practice. Small renal mass. *N Engl J Med*. 2010; 362: 624-34.
12. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, Kuczyk MA, Lam T, Marconi L, Merseburger AS, Mulders P, Powles T, Staehler M, Volpe A, Bex A. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol*. 2015; 67: 913-24.
13. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>
14. <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri/922-2009-kanser-insidanslari.html#sthash.kpNQ0gRT.dpuf>
15. <http://kanser.gov.tr/kanser/kanser-turleri/42-kanser/ar-ge-bilimsel-calismalar/42-b%C3%B6brek-kanseri.html>
16. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol*. 2015. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.042. [Epub ahead of print]
17. Anderson AS, Key TJ, Norat T, Scoccianti C, Cecchini M, Berrino F, Boutron-Ruault MC, Espina C, Leitzmann M, Powers H, Wiseman M, Romieu I. European code against cancer 4th edition: Obesity, body fatness and cancer. *Cancer Epidemiol*. 2015. doi: 10.1016/j.canep.2015.01.017. [Epub ahead of print]
18. Leitzman M, Powers H, Anderson A S, Scoccianti C, Berrino F, Boutron-Ruault MC, Cecchini M, Espina M, Key TJ, Norat T, Wiseman M, Romieu I. European Code against Cancer 4th edition: Physical activity and cancer. *Cancer Epidemiology* Available online 15 July 2015 doi:10.1016/j.canep.2015.03.009
19. Boz M. Editör Özen H, Türkeri L. Renal hücreli karsinom epidemiyolojisi, etiyojisi ve risk faktörleri. *Uroonkoloji kitabı Cilt 2*, 909-12.
20. de Vathaire F, Scwhartz B, El-Fayech C, Allodji RS, Escudier B, Hawkins M, Diallo I, Haddy N. Risk of a Second Kidney Carcinoma Following Childhood Cancer: Role of Chemotherapy and Radiation Dose to Kidneys. *J Urol*. 2015. doi: 10.1016/j.juro.2015.06.092. [Epub ahead of print]
21. Alanee S, Clemons J, Zahnd W, Sadowski D, Dynda D. Trichloroethylene Is Associated with Kidney Cancer Mortality: A Population-based Analysis. *Anticancer Res*. 2015 ; 35: 4009-13.
22. Yanik EL, Siddiqui K, Engels EA. Sirolimus effects on cancer incidence after kidney transplantation: a meta-analysis. *Cancer Med*. 2015. doi: 10.1002/cam4.487. [Epub ahead of print]
23. [http://www.cancer.gov/types/kidney/patient/kidney-treatment-pdq#link/stoc\\_h2\\_0](http://www.cancer.gov/types/kidney/patient/kidney-treatment-pdq#link/stoc_h2_0)
24. Liu H, Wang XC, Hu GH, Huang TB, Xu YF. Oral contraceptive use and kidney cancer risk among women: evidence from a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7: 3954-63.
25. Hu J, Mao Y, White K, et al. Diet and vitamin or mineral supplements and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Cancer Causes Control* 2003; 14: 705-14.
26. Pelucchi C, Bosetti C, Galeone C, La Vecchia C. Dietary acrylamide and cancer risk: an updated meta-analysis. *Int J Cancer*. 2015; 136: 2912-22.
27. Kırkali Z, Öbek C. Clinical aspects of renal cell carcinoma. *EAU update series* 2003; 89: 1221-7.
28. Zambrano NR, Lubensky IA, Merino MJ, et al. Histopathology and molecular genetics of renal tumors. Towards unification of a classification system. *J Urol* 1999; 162: 1246-58.
29. Sasaki M, Tanaka Y, Okino ST, et al. Polymorphisms of the CYP1B1 gene as risk factors for human renal cell cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 2015-19.
30. Hirata H, Hinoda Y, Matsuyama H, et al. Polymorphisms of DNA repair genes are associated with renal cell carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006; 342: 1058-62.
31. Tang K, Xu H. Prognostic value of meta-signature miRNAs in renal cell carcinoma: an integrated miRNA expression profiling analysis. *Sci Rep*. 2015 May 14; 5: 10272. doi: 10.1038/srep10272.

# Böbrek Tümörü Patolojisi: Yeni Gelişmeler

## 3

Ebru Zemheri • Tülay Zenginkinet

### **Böbreğin Benign Epitelyal Tümörleri**

#### **1. Papiller Adenoma**

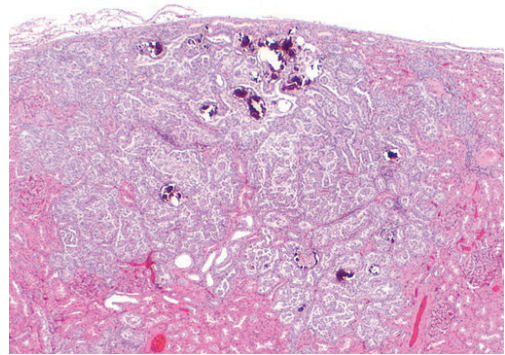
Genellikle insidentaldir. Hemodiyaliz gören, ak-kiz kistik hastalığı olan, kronik pyelonefrit geçiren hastalarda sıktır (1, 2).

**Makroskopi:** Korteks yerleşimli, 5 mm'den küçük, yumuşak, iyi sınırlı, sarı gri renkli lezyonlar izlenir (1, 2).

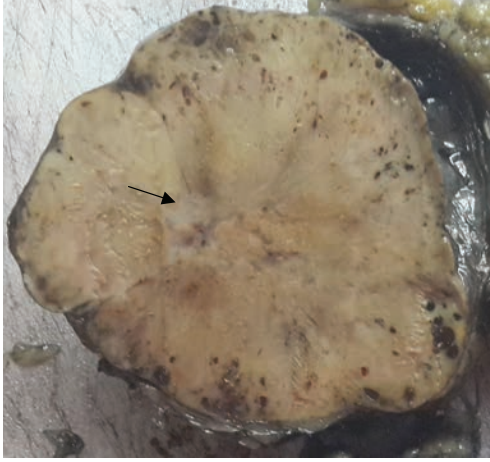
**Mikroskopi:** Kapsülsüz, ancak iyi sınırlıdır. Tipik olarak oval-yuvarlak, düşük dereceli nükleuslara sahip (Fuhrman nükleer grade 1-2 ye benzer) hücreler ile döşeli tubuler, papiller ve tubulopapiller yapılar izlenir. Mitoz nadirdir. Psammomatöz kalsifikasyon ve köpüksü histiositler görülebilir (Resim 1). Berrak hücre değişikliği izlenmez (1, 2).

**İmmünohistokimya:** Sitokeratin (CK) 7, AMACR pozitif, WT1 negatiftir.

Düşük dereceli papiller renal karsinom, papiller adenomdan ayıramayabilir. 5mm çap kriteri bu iki tümörü ayırmak için önemlidir. Metanefrik adenomla da karışabilir. Metanefrik adenomda tümör çapı 5mm'den büyüktür, küçük dar sitoplazmalı hücrelerle döşeli sıkıca paketlenmiş küçük asiner yapılardan oluşur ve WT1 pozitif, CK7, AMACR negatiftir (1,2).



**Resim 1.** Papiller adenoma: Tubulopapiller yapılar ve psammomatöz kalsifikasyon.

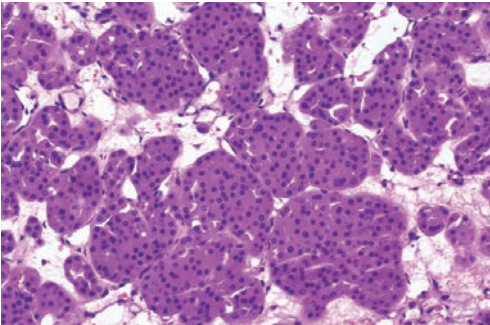


**Resim 2.** Onkositom: Mahogany-kahverenkli tümör, santral, irregüler skar (ok).

## 2. Renal Onkositoma

Erişkin böbrek tümörlerinin %5-10'unu oluşturur ve genellikle asemptomatiktir. Bilgisayarlı tomografi veya MRI gibi görüntüleme yöntemleri ile santral skar içeren tümör izlenir (3, 4).

**Makroskopi:** İyi sınırlı, kortikal yerleşim gösteren mahogany-kahverenkli homojen tümör özelliğindedir ve vakaların %40'ında santral, irregüler skar izlenir (Resim 2). Fokal hemoraji izlenebilir ancak nekroz, damar invazyonu iz-



**Resim 3.** Onkositom: Eosinofilik sitoplazmalı, yuvarlak nükleuslu hücrelerin oluşturduğu organoid patern.

lenmez. %2-3 oranında bilateralite bildirilmiştir (3, 4).

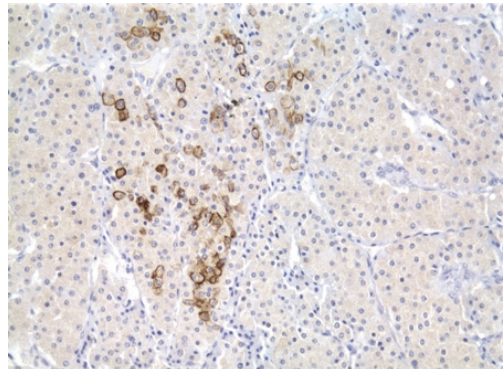
**Mikroskopi:** Hücreler ince granüler eosinofilik sitoplazmalı, yuvarlak nükleuslu, belli belirsiz nükleollüdür. Mitoz yoktur. Fokal pleomorfizm izlenebilir. Klasik, organoid, tubulokistik paterde olabilir (Resim 3). Perirenal yağ dokuya fokal yayılım prognozu etkilemez. Santral skar alanına yakın alanlarda sitoplazmik berraklaşma izlenebilir. Perirenal yağ dokuya makroskopik yayılım, makroskopik damar invazyonu, papiller yapı, sarkomatöz veya iğsi hücre alanları, atipik mitoz, koloidal iron boyama ile pozitiflik onkositomda görülmez (3,4).

**İmmünohistokimya:** CK7 yama tarzında pozitif (Resim 4), vimentin, koloidal iron negatiftir (4).

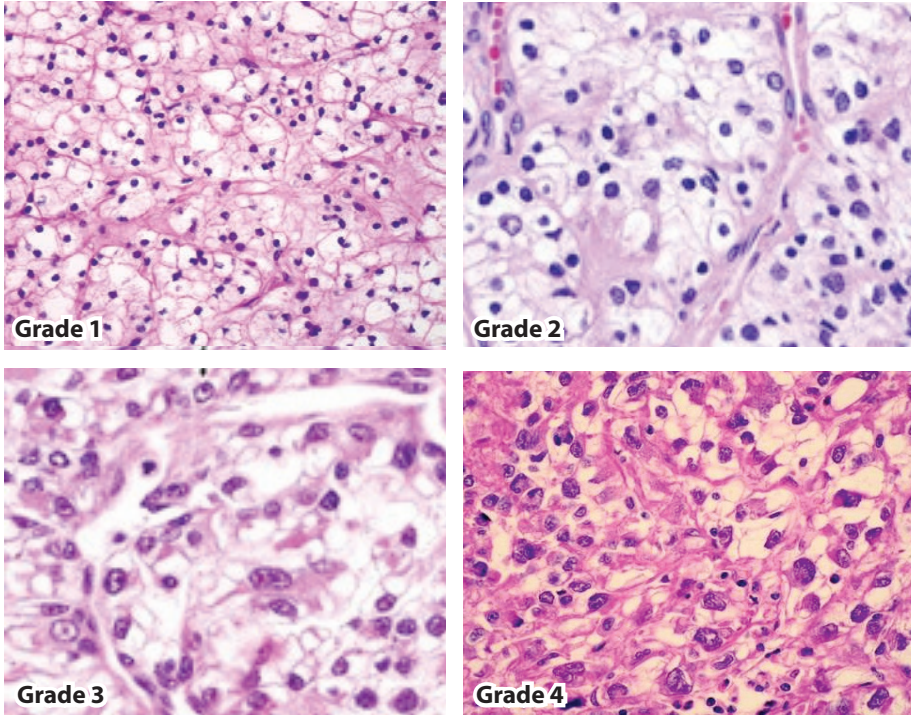
Ayırıcı tanıda eosinofilik sitoplazmalı berrak hücreli böbrek hücreli ve kromofob böbrek hücreli karsinomun eosinofilik varyantı bulunur. Birt-Hogg-Dube sendromunda onkositom ve kromofob böbrek hücreli karsinom birlikteliği bildirilmiştir. (3,4)

## Böbrek Hücreli Karsinom

Böbrek tümörleri tüm tümörlerin %2 sini oluşturur.(5) Böbrek hücreli karsinomlarda (BHK) nükleer grade en önemli prognostik faktördür.



**Resim 4.** CK7 ile yama şeklinde pozitiflik.



**Resim 5.** Fuhrman Gradeleme Sistemi.

(5) BHK'lerde Fuhrman'ın nükleer gradeleme sistemi kullanılmaktadır (6, 7).

Buna göre (Resim 5):

**Grade 1:** küçük uniform nükleus (10 µm), nükleol belli belirsiz veya yok

**Grade 2:** hafif irregüler nükleus (15 µm), büyük büyütmede (x400) seçilebilen nükleol

**Grade 3:** belirgin irregüler nükleus (20 µm), küçük büyütmede (x100) seçilebilen nükleol

**Grade 4:** grade 3'e benzer ek olarak bizar, multiloblu nükleus ve kaba kromatin

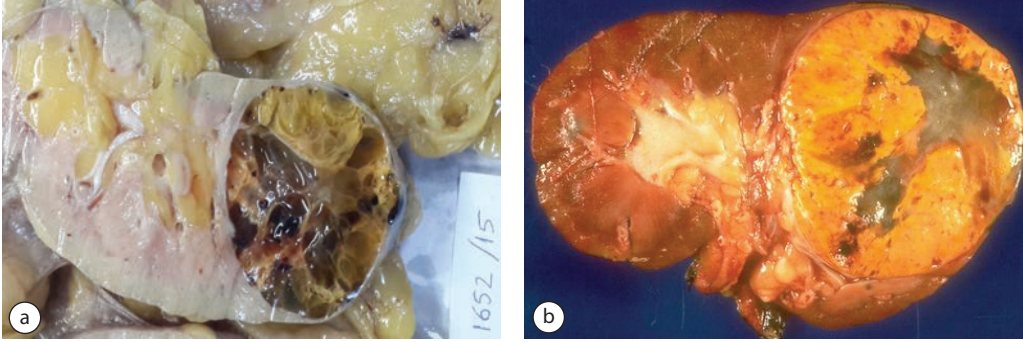
### 1. Berrak Hücreli Böbrek Hücreli Karsinom (BhBHK)

Tüm BHK'ların %60-70 ini oluşturur. Proksimal tüp epitelienden köken aldığı bilinmektedir. Çocukluk çağı dahil heryaş grubunda, en sık 40 yaşlarında ve erkeklerde görülür (8).

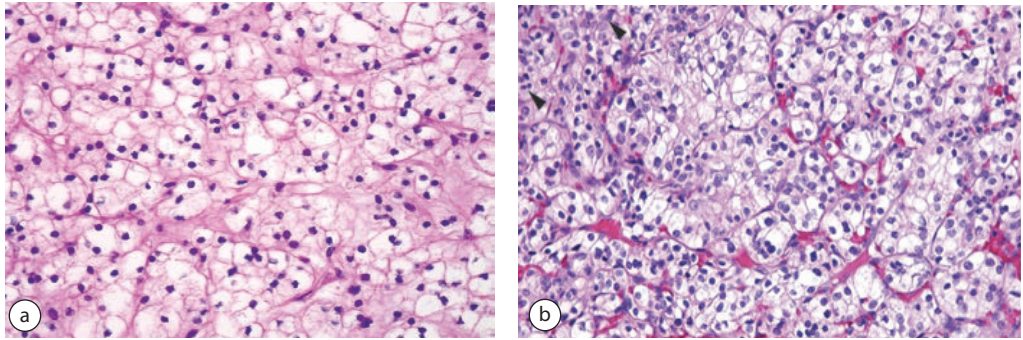
**Makroskopi:** Ortalama çap 7 cm dir. Genelde tek taraflı, tek odaklıdır. Hereditör karsinomlar bilateral ve çok odaklı olabilir. Kesit yüzü karakteristik olarak açık altın sarısı rengindedir. Fokal alanlarda gri-beyaz fibrozis ve hemoraji alanları izlenebilir. Tümör çevre böbrek dokusundan fibröz psödokapsül ile ayrılır. Kistik alanlar, nekroz, kalsifikasyon eşlik edebilir (Resim 6) (5).

**Mikroskopi:** Tabaka, yuva, alveolar, asiner, mikrokistik ve makrokistik yapılar izlenir. Fokal küçük papiller yapılar olabilir (5). Hücreler belirgin sitoplazmik membrana sahip, sitoplazmik lipid ve glikojen kaybına bağlı berrak görünümüne sahiptir (Resim 7). Bazı vakalarda özellikle hemoraji ve nekroz alanları çevresinde ve yüksek gradeli tümörlerde granüler eosinofilik sitoplazma görülebilir (5). Sarkomatoid diferansiyasyon,





**Resim 6.** BHBK: Böbrek dokusundan fibröz kapsül ile ayrılan altın sarısı renginde tümör a) kistik alanlardan zengin b) solid gelişim gösteren.



**Resim 7.** a) Belirgin sitoplazmik membrana sahip, berrak sitoplazmalı hücrelerin oluşturduğu solid alanlar. b) Yüksek gradeli tümörde granüler eosinofilik sitoplazma (ok)

rabdoid morfoloji, heterotopik kemik oluşumu, hyalin globüller, multinükleer hücreler görülebilir (5, 9).

**İmmünohistokimya:** Vimentin, AE1/AE3, RCC Ma, CD10, PAX2, PAX8 ve karbonik anhidraz-IX pozitif, HMWCK, CK7, CK20, MUC1, parvalbumin, AMACR, kidney-specific cadherin, and CD117 çoğu vakada negatiftir (5).

Vakaların %90'ından fazlasında 3. kromozom kısa kolunda genetik materyal kaybı ve

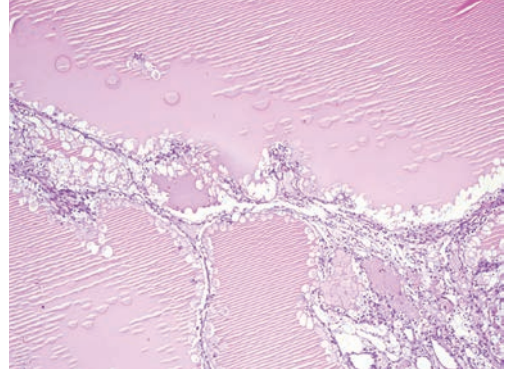
VHL geninde mutasyon ile karakterli karakteristik sitogenetik anomaliler vardır. (10) Vakaların %35-45'inde ise bilateral multifokal BHK saptanır (11).

## 2. Multiloküler Kistik Böbrek Hücreli Karsinom (MkBHK)

2004 WHO sınıflamasına göre bu tümör için belirlenen kriterler: fibröz psödokapsül, tamamen kistler ve septalardan oluşması, solid alan olmaması, septalarda sadece berrak si-



**Resim 8.** MkbHK: Tamamen farklı çaplardaki kistlerden oluşan tümör.



**Resim 9.** Tek tabakalı, berrak sitoplazmalı, nodül oluşturmayan hücreler ile döşeli kistlik yapılar.

toplazmalı epitel hücreleri olmasıdır (2). Tüm BHK ların %1-5 ini oluşturur. 20-76 yaşlarda, erkeklerde sıktır. Görüntüleme ile fokal kalsifikasyon alanları içeren kompleks kistik yapı izlenir (5).

**Makroskopi:** 0,5-13 cm çaplarında, tek taraflı, fibröz kapsüllü, tamamen kistik tümör izlenir (Resim 8). Nadiren multifokal ve bilateral olabilir. Kistler değişken çaplarda olup berrak veya hemorajik sıvı içerir. Nekroz ve makroskopik olarak solid alan yoktur (12).

**Mikroskopi:** Kistler tek tabakalı, nadiren çok katlı, berrak veya açık eosinofilik sitoplazmalı, küçük koyu nükleuslu hücreler ile döşelidir (Resim 9). Bu hücreler nodül yapmaz ve bu konvansiyonel berrak hücreli BHK'dan ayırırda önemlidir. Nadiren septada kalsifikasyon, metaplastik kemik görülebilir (13).

Vakaların %90 ında DNA diploid olup, BbBHK da olduğu gibi VHL gen mutasyonu saptanmıştır. Bazı araştırmalar düşük dereceli BbBHK ile MkbHK arasında 3p delesyonu açısından fark olmadığını ve MkbHK un BbBHK un bir alt tipi olduğunu desteklemiştir. (14)

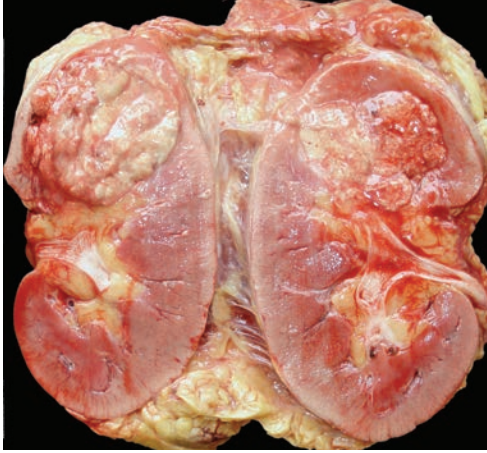
**İmmünohistokimya:** Her iki tümörde CA IX, cytokeratin CAM 5.2, CD10, and EMA pozitiftir. Farklı olarak CK7 MkbHK da pozitif ken BbBHK da fokal pozitif veya negatiftir (5).

### 3. Papiller Böbrek Hücreli Karsinom (PBHK)

Böbrek kansinomlarının ikinci en sık tipidir. Karakteristik sitogenetik, makroskopik ve histolojik görünümü vardır.(15) Vakaların çoğu sporodiktir. Ancak 7q31 de MET onkogen mutasyonu ve multiple bilateral papiller böbrek tümörlerinin eşlik ettiği herediter tipleri de vardır (16). Aile hikâyesi olmayan PBHK olgularının %13'ünde MET mutasyonu saptanmıştır. (17) PBHK 52-66 yaşlarında, erkeklerde sıktır.

**Makroskopi:** İyi sınırlı, kalın fibröz kapsüllü ve %90'ı renal parenkimde sınırlıdır (resim 10). Ailesel vakalarda multiple odaklar görülebilir. (5)

**Mikroskopi:** Papiller ve tubuler yapılar izlenir. Papiller yapılar genelde tek sıralı bazen psödostratifiye görünümde hücrelerle örtülüdür. Papiller yapılar toplayıcı kanal kansinomunda da görülebildiğinden ve bazen PBHK yaygın



**Resim 10.** PBHK: İyi sınırlı, kalın fibröz kapsüllü, böbrek parenkiminde sınırlı tümör.

tubul yapısından oluştuğundan papiller yapılar PBHK için spesifik değildir. Papiller yapılar fibrovasküler kor ve değişken derecede makrofaj içerir ve kolayca seçilebilen özellikte olabileceği gibi, kompakt, sıkıca paketlenmiş solid alanlar şeklinde veya trabeküler görünümde olabilir (18, 19).

PBHK tip 1 ve tip2 olmak üzere iki morfolojik gruba ayrılır. Her iki tipte eşlik eden akut-

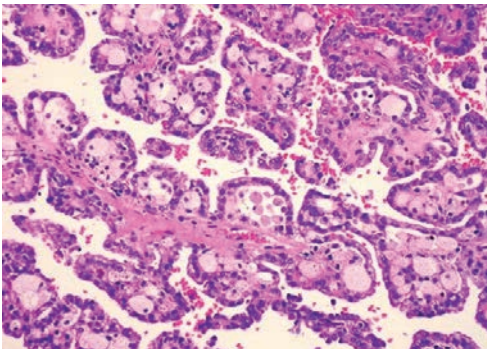
kronik inflamasyon, yaygın nekroz, hemoraji, psammom cismi, kolesterol yarıkları, yabancı cisim dev hücreleri, distrofik kalsifikasyon izlenebilir ve moleküler açıdan da farklı özellikler taşır (20).

Tip1'de tek veya iki sıralı, düşük dereceli atipi gösteren küçük, oval-yuvarlak nüveli, belirsiz nükleuslu, açık-berrak sitoplazmalı hücreler ile örtülü papiller ve tubuler yapılar izlenir. Köpüklü makrofajlar sıklıkla eşlik eder. Ailesel PBHK da bu morfoloji karakteristiktir (Resim 11 ) (20).

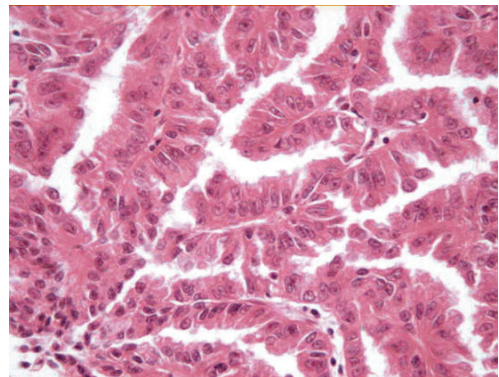
Tip2'de büyük nükleus, belirgin nükleol, değişken psödostratifikasyon izlenir. Sitoplazma bol, eosinofiliktir. Makrofajlar papilladan ziyade nekroz alanları çevresinde olma eğilimindedir (Resim 12) (20).

Tip1 PBHK daha iyi gidişli olduğundan subtip verilmesi gereklidir. Bazı papiller tümörlerde nükleer özellikler tip1, sitoplazmik özellikler Tip2 şeklinde görülebilir veya her iki tip karışık bulunabilir (21).

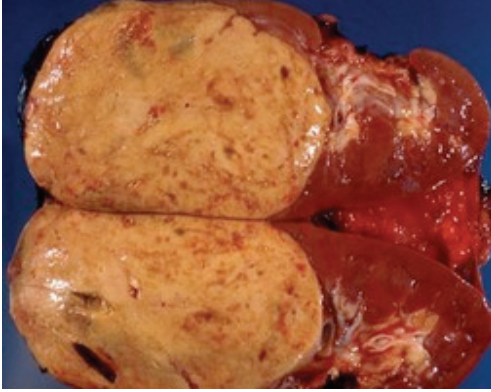
**İmmünohistokimya:** Papiller yapı BhBHK ve translokasyon karsinomunda da görülebilir. BhBHK, CAIX ve CD10 ile diffüz membranöz pozitif, AMACR ve CK7 negatiftir. PBHK CK 7 ve



**Resim 11.** PBKH Tip1: Düşük dereceli atipi gösteren küçük, oval-yuvarlak nükleuslu, belirsiz nükleollü hücreler ile örtülü papiller ve tubuler yapılar, eşlik eden köpüklü makrofajlar



**Resim 12.** PBKH Tip2: Büyük nükleus, belirgin nükleol, psödostratifikasyon epitel ile örtülü papiller yapılar.



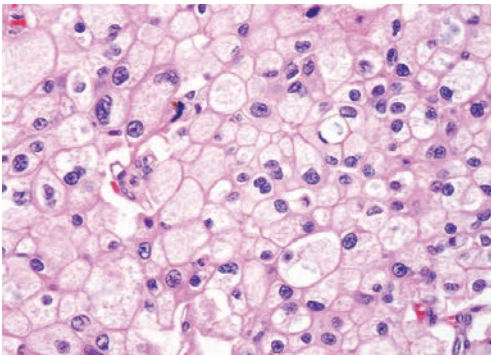
**Resim 13.** KBHK: İyi sınırlı, solid, homojen, açık kahverengi tümör.

AMACR ile diffüz, CD 10 ile yama tarzında veya luminal pozitifdir. Her iki tümör TFE3 negatiftir (5).

Beş yıllık sağ kalım %49'dur. Yüksek nükleer grade, evre, vasküler invazyon, köpüklü makrofajların yokluğu, DNA anoplidi, artmış Ki-67 indeksi, sarkomatoid diferansiyasyon sağkalımı düşüren etkenlerdir (22).

#### 4. Kromofob Böbrek Hücreli Karsinom (KBHK)

KBHK toplayıcı sistemin intercalated hücrelerinden köken alır. Vakaların çoğu sporodiktir.

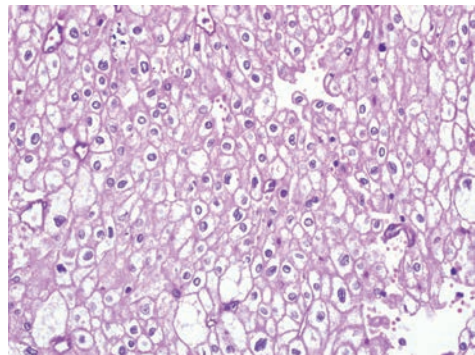


**Resim 14.** Bitki benzeri hücre sınırları olan, "rasinoid" nükleuslu hücrelerden oluşan klasik tip KBHK.

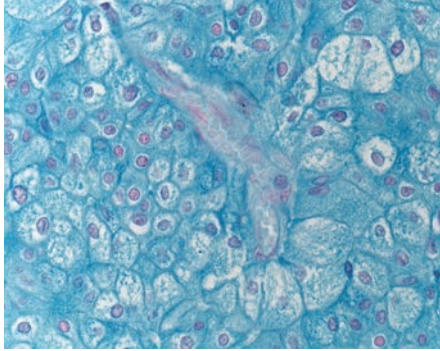
Ancak Birt-Hogg-Dubé sendromuna eşlik eden herediter olgularda bildirilmiştir. (23) Böbreğin epitelyal tümörlerinin %4,9 unu oluşturur. Görülme yaşı 23-86 olup, erkek ve kadınlar eşit olarak etkilenir (5).

**Makroskopi:** Sporodik KBHK tipik olarak soliterdir. İyi sınırlı 1,5-25 cm çapındadır (24). Kesiti solid, homojen, genelde açık kahverengi-bej renktedir (resim 13). Hemoraji ve nekroz nadirdir. Santral skar genellikle yoktur (5).

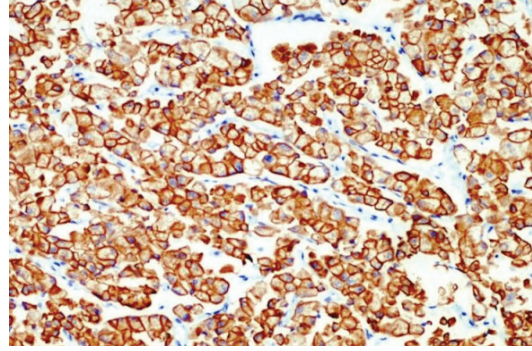
**Mikroskopi:** Solid tabakalar, tubulokistik yapı izlenir. Tümör orta çaplı damarlar ve ince/ kalın fibröz septalarla ayrılır (25). İki tip tümör hücresi izlenir. İlki bitki benzeri hücre sınırları olan büyük poligonal özellikte ki kromofob hücrelerdir. Bu hücreler sıkça vasküler yapılarla yakın alanlarda izlenir (Resim 14). Diğeri daha küçük, dar granüler eosinofilik sitoplazmalı hücrelerdir. Bazen tümör bu eosinofilik hücrelerden oluşur ve eosinofilik tip olarak tanımlanır (resim 15) (26). Nükleus her iki tip hücrede hiperkromatik, irregüler düzensiz kontürlü özellikte olup binükleasyon sıklığıdır. Binükleasyon, koilosite benzeyen perinükleer halolu "rasinoid" nükleus daha çok eosinofilik hücrelerde mevcut olup tanısıl önemi vardır. Sarkomatoid



**Resim 15.** Eosinofilik sitoplazma, "rasinoid nükleus" diffüz gelişim gösteren eosinofilik tip KBHK



**Resim 16.** "Hale kolloidal iron" boyası ile sitoplazmik boyanma.



**Resim 17.** CK7 ile yaygın sitoplazmik boyanma.

transformasyon, osteosarkom benzeri alanlar, rabdoid diferansiyasyon, yaygın kalsifikasyon ve osifikasyon görülebilir (5).

Ultrastrüktürel olarak kromofob hücreler çok sayıda mikrovezikül, az sayıda küçük mitokondri içerirken, eosinofilik hücreler daha az mikrovezikül ve çok sayıda mitokondri içerir (26). Mikroveziküllerin sayısı "Hale kolloidal iron" boyanmanın yoğunluğu ile korelasyon gösterir ve KBHK Hale kolloidal iron ile sitoplazmik pozitifdir (Resim 16) (5).

KBHK da genetik olarak kromozom Y, 1, 2, 6, 10, 13, 17 ve 21 de multiple kayıplar saptanmıştır (26).

**İmmünohistokimya:** CK7 yaygın pozitif (resim 17), EMA ve parvalbumin pozitif ve vimentin, CK20 ve AMACR negatifdir (5).

Onkositom ve KBHK'un eosinofilik varyantının ayrımı güçtür. Binükleasyon, koilosite

benzeyen perinükleer halolu "rasinoid" nükleus KBHK lehine, pleomorfizimin eşlik ettiği dejeneratif nükleer atipi onkositom lehinedir (45). Hale kolloidal iron boyanması, KBHK'da diffüz pozitif iken onkositomların %11'inde pozitifdir (27). Ultrastrüktürel olarak bu iki tümör benzer bulgular içerir (28). KBHK ve onkositom ayrımı için önerilen immünohistokimyasal boyalar ve genetik çalışma tablo 1 de özetlenmiştir (29).

KBHK ve BHBHK un granüler eosinofilik sitoplazmalı tip ayrımı da güçlükler yaratabilmektedir. Son çalışmalarda bu iki tümör ayrımı için önerilen immünohistokimyasal boyamalar tablo 2'de özetlenmiştir (30).

KBHK da prognoz BHBHK'dan daha iyidir. Beş yıllık hastalısız sağ kalım BHBHK, PBHK, KBHK da sırasıyla %72, %91 ve %88'dir. KBHK un tipik ve eosinofilik varyantları arasında klinik gidiş açısından fark yoktur (5).

**TABLO 1.** Onkositom/ Kromofob böbrek hücreli karsinom ayrımı

	CK7	Parvalbumin	PAX2	CK20	S100A1	CD15	Kromozom 2, 6, 10, 17 de kayıp
Onkositom	Negatif veya fokal pozitif	pozitif 47%	pozitif	Sıkça pozitif	Pozitif	Pozitif	Yok
KBHK	pozitif	Pozitif	Sıkça Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Var

**TABLO 2.** Kromofob böbrek hücreli karsinom/berrak hücreli böbrek hücreli karsinom ayrımı

	CK7	RCC	CD10	Vimentin	CD117	Parvalbumin	E-cadherin
BHBHK	negatif	pozitif	pozitif	pozitif	negatif	negatif	negatif
KBHK	pozitif	negatif	negatif	negatif	pozitif	pozitif	pozitif

### 5. Hibrid Onkositik Kromofob Tümör (HOKT)

Onkositom ve KBHK birlikte görüldüğünde HOKT adı verilir. Bu tümörler renal onkositozis, Birt-Hogg-Dubé sendromlu olgularda ve sporadik olgularda izlenebilir (31). HOKT, tipik onkositoma benzeyen hücreler ile KBHK'a benzeyen hücrelerin birinden diğerine kademeli olarak değişmesi veya birbirine bitişik ayrı tümör hücre yuvaları halinde bulunması, veya tamamıyla karışık halde bulunması olarak tanımlanır (5, 32, 33).

### 6. Bellini'nin Toplayıcı Kanal Karsinomu (TKK)

Toplayıcı kanal karsinomu Bellini'nin toplayıcı kanallarından köken alır. Tüm böbrek tümörlerinin %1'den azını oluşturur, görülme yaşı 6-87'dir ve erkeklerde sıktır (5, 34). Görüntüleme yöntemleri ile solid kitle olarak izlenir, tanı anında osteoblastik tipte kemik metastazı sıktır (35).

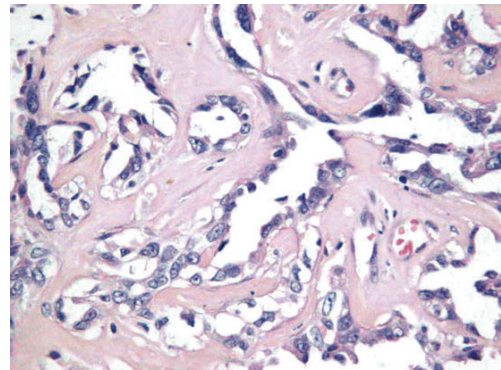
**Makroskopi:** Küçük TKK genellikle santral ve medullar piramide lokalize iken büyük tümörler medulladan kortekse yayılım gösterir. Tümör çapı 1-16 cm'dir. Kesiti gri-beyaz, sert görünümde olup nekroz alanları izlenebilir. Diğer BHK aksine tümör sınırları belirsizdir ve böbrek içinde metastatik tümör nodülleri izlenebilir. Vakaların çoğunda adrenal gland, perirenal yağ doku, renal sinüs, renal pelvis, Gerato fasiya, renal ven ve lenf nodu tutulumu izlenir (5).

**Mikroskopi:** Kord benzeri alanların eşlik ettiği tubulopapiller yapılardan oluşur. Tübüller malign hücreler ile döşelidir ve tek veya anostomoz yapan kompleks yapılar oluşturur. Tümör sınırları belirsizdir ve eşlik eden kronik inflamasyon ve desmoplazi dikkat çekicidir. Tümör hücreleri eosinofilik sitoplazmalı, yüksek dereceli atipiye sahip nükleuslu ve belirgin nükleolüdüdür (Resim 18) (5).

**İmmünohistokimya:** Tümör sitoplazmaları ve stromada müsin izlenebilir. Tümör hücreleri vimentin, PAX8 and UEA-1 ile pozitifdir. CK7, HMWCK (34βE12), PAX2 ve CK20 %50 vakada pozitifdir (36).

Ayırıcı tanıda yüksek gradeli ürotelyal karsinom bulunur. Yüksek dereceli ürotelyal karsinom PAX8-/p63+, TKK ise PAX8+/p63- dir (37).

Prognoz kötü olup, olguların çoğu 2 yıl içinde ölür (38).



**Resim 18.** TKK: Anastomoz yapan tubuler yapılar oluşturan belirgin nükleollü yüksek dereceli atipiye sahip hücrelerden oluşan tümör.

## 7. Renal Medullar Karsinom

Renal medüller karsinom nadir, çok agresif bir tümördür. Terminal toplayıcı kanal ve onun papiller epitelinin köken aldığına inanılır. Sıklıkla orak hücreli hemoglobinopatisi olan hastalarda görülür ve bu hastalarda kronik iskemik hasar sorumlu tutulur (39). Yüzden fazla hasta bildirilmiştir, yaş aralığı 5-58 dir ve erkeklerde siktir. Vakaların %85'i HbAS, %9'u HbSC, %4'ü HbSS olup, %2 olguda orak hücreli hemoglobinopati saptanmamıştır (5).

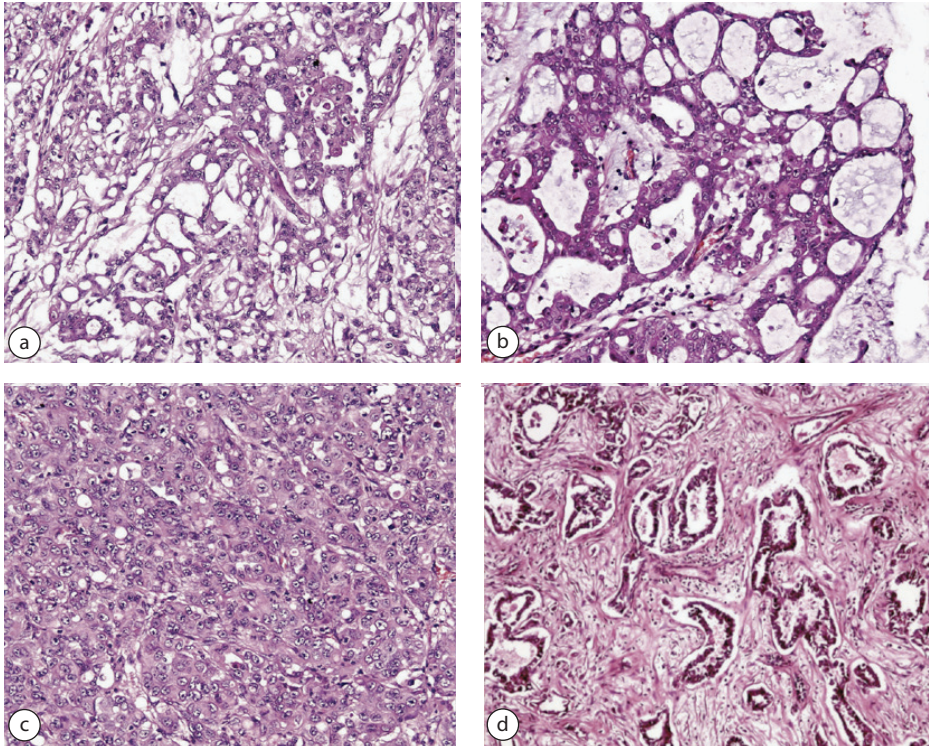
**Makroskopi:** Renal medüllada yerleşen, sınırları düzensiz, lobule görünümde, sert-elastik esmer-beyaz renkli, hemoraji ve nekroz alanları içeren tümör izlenir. Tümör çapı 1,8-13cm'dir.

Perinefrik ve sinüs yağ dokusunun içinde sıkça satelit nodüller izlenir (40).

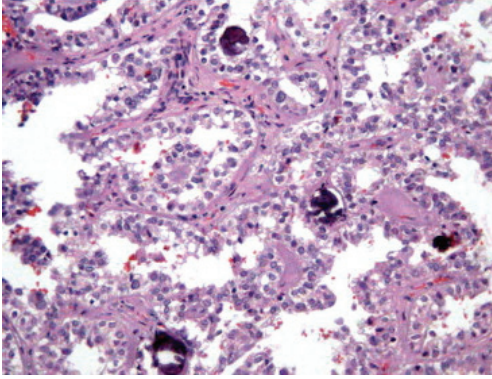
**Mikroskopi:** Farklı alanlar izlenir. En yaygın görülen yolksak tümörüne benzeyen retiküler veya mikrokistik alanlar olup, adenoid kistik karsinom benzeri alanlar, tübül yapıları, diffüz ve solid alanlar da izlenebilir. Tümör hücreleri pleomorfik, büyük nükleuslu, belirgin nükleolü ve eosinofilik sitoplazmalıdır (Resim 19). Eşlik eden nötrofil, yoğun inflamasyon siktir (5).

**İmmünohistokimya:** Değişen derecelerde CK, CEA ve EMA pozitifdir. Vimentin %100 pozitifdir (41).

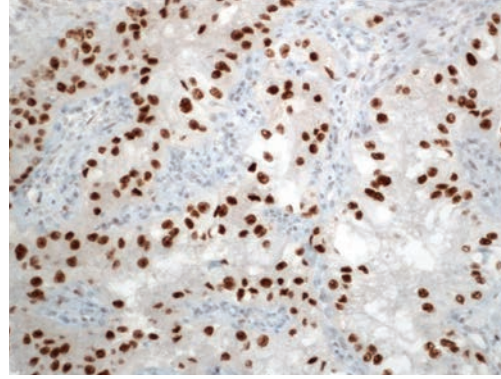
Prognoz kötüdür ve lenf nodu, akciğer, karaciğer, adrenal bez metastazı yaygındır (42).



**Resim 19.** Renal medüller karsinomda farklı patenler. a) adenoid kistik karsinom benzeri. b) yolksak tümörü benzeri. c) solid alanlar d) tübül yapıları.



**Resim 20.** Berrak ve eosinofilik hücreler ile örtülü papiller yapılar, psammom cisimleri.



**Resim 21.** TFE3 ile nükleer pozitiflik.

## 8. MİTF Ailesel Translokasyon Böbrek Hücreli Karsinomu

-XP11.2/TFE3 Translokasyonunun Eşlik Ettiği Böbrek Hücreli Karsinom

Çocuk ve genç adultlarda görülür. TFE3 genindeki Xp11.2 nolu kromozomunda translokasyon izlenir.

**Makroskopi:** Soliter, esmer-sarı renkli hemorajji, nekroz içeren tümör izlenir.

**Mikroskopi:** Berrak ve eosinofilik hücreler ile örtülü papiller yapılar, yuvalar izlenir (Resim 20). Histoloji kromozomal translokasyona göre değişebilir. ASPL-TFE3 translokasyonunda yuva paterni, eosinofilik sitoplazma, psammom cisimleri, hyalin nodüller baskın iken, PRCC-TFE3'de kompakt patern, dar sitoplazma, seyrek psammom cismi ve hyalin nodüller izlenir (43).

**İmmünohistokimya:** TFE3 nükleer pozitif (resim 21), katepsin K pozitiftir. EMA ve diğer epitelyal belirleyiciler genellikle negatiftir. CD10, RCC pozitiftir.

Ayırıcı tanıda BhBHK, PBHK bulunur. Her iki tümörde TFE3 negatiftir (44).

-t(6;11)(p21;q12)/TFEB Translokasyonunun Eşlik Ettiği Böbrek Hücreli Karsinom

Çocuk ve genç adultlarda görülür. Kromozom 6p21 ve 11q12 arasında rearrangement vardır.

**Makroskopi:** İy sınırlı, homojen, esmer-sarı-kahverenkli satellit nodüller içeren tümör izlenir. Mikroskopik olarak geniş eosinofilik, granuler sitoplazmalı, poligonal epitelioid hücrelerin oluşturduğu solid yuvalar, nadiren tubuler ve mikropapiller yapılar izlenir (Resim 22a).

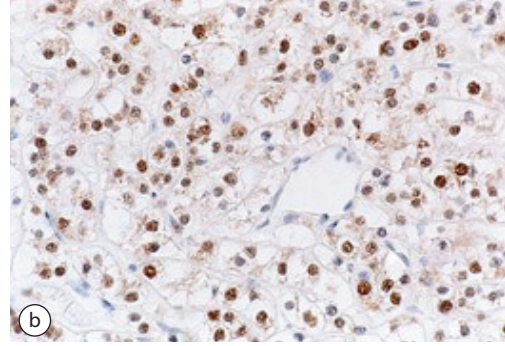
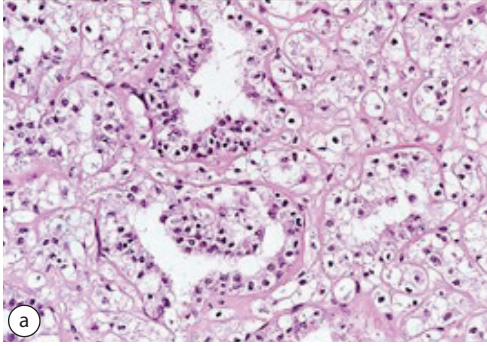
**İmmünohistokimya:** TFEB nükleer pozitif (Resim 22b), katepsin K pozitiftir, TFE3 negatiftir. HMB45, Melan A fokal pozitiftir. Epitelyal belirleyiciler negatiftir.

Ayırıcı tanıda BhBHK, PBHK bulunur. Her iki tümörde TFEB negatiftir (45, 46).

## 9. Nöroblastom İlişkili Karsinom

Kanser nedeniyle tedavi edilen çocukların %13'ünde sekonder malignensi gelişebilir. 1970 yılından beri nöroblastom nedeni ile tedavi gören hastalarda, ilk 2 yıl içinde, BHK geliştiği gözlenmiştir (47).





**Resim 22.** a) Geniş eosinofilik, granüler sitoplazmalı, poligonal hücrelerden oluşan tubul yapıları ve solid alanlar. b) TFEB ile nükleer pozitiflik.

**Makroskopi:** 14 vaka unilateral, 8 vaka bilateral izlenmiştir. Tümör çapı 1-8 cm arasındadır.

**Mikroskopi:** Solid, yuvalar veya papiller yapılar izlenir. Nadiren psammom cisimleri izlenir. Tümör hücreleri, keskin sınırlı hücre membranına, eosinofilik granüler sitoplazmaya ve orta çaplı, irregüler nükleuslu, belirgin nükleollüdür. Mitoz nadirdir.

**İmmünohistokimya:** EMA, CAM5.2 yaygın pozitif, vimentin yama tarzında pozitifdir (5, 47).

Postnöroblastom BHK'nun radyoterapi veya kemoterapiye sekonder geliştiği düşünülmekle beraber, tedavi almamış olgularda da

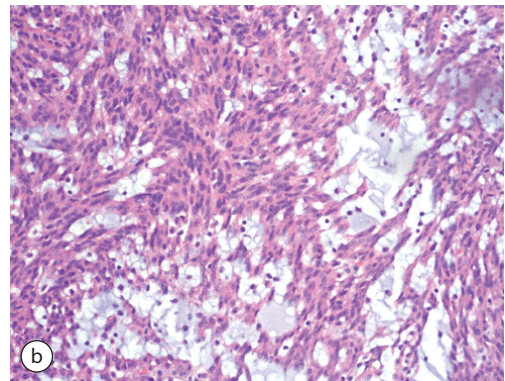
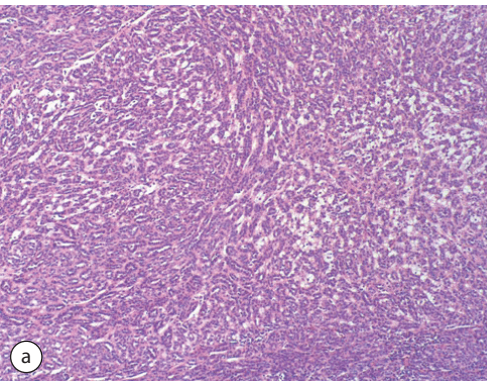
görülmesi bu tümörün ailesel kanser sendromları ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

### 10. Müsinöz Tübüler ve İğsi Hücreli Karsinom

Yaklaşık 80 vaka bildirilmiştir. 13-82 yaşları arasında görülür ve tümör çapı 2,2-12 cm arasında değişmektedir.

**Makroskopi:** İyi sınırlı, gri-beyaz, esmer veya sarı renklidir. Minimal hemoraji ve nekroz olabilir.

**Mikroskopi:** Bazofilik ekstraselüler müsin (Alcian blue pH 2.5 ile pozitif) ile ayrılmış sıkıca



**Resim 23.** Müsinöz tübüler ve iğsi hücreli karsinom: a) Sıkıca paketlenmiş küçük tübül b) İğsi hücreler, ekstraselüler müsin birikimi.

paketlenmiş küçük uzamış tübül yapıları ve fokal içsi hücreler izlenir (Resim 23). Tübüller dar sitoplazmalı, düşük derecede atipi gösteren, nükleolleri belli/belirsiz yuvarlak nükleuslu alçak küboidal hücreler ile döşelidir (5). Fokal alanlarda köpüklü makrofajlar, papiller yapılar, berrak hücre ve onkositik hücre değişiklikleri, psammom cisimleri izlenebilir (48).

**İmmünohistokimya:** EMA, AE1/AE3, CK7, CK19, 34βE12 ve AMACR pozitifdir (49).

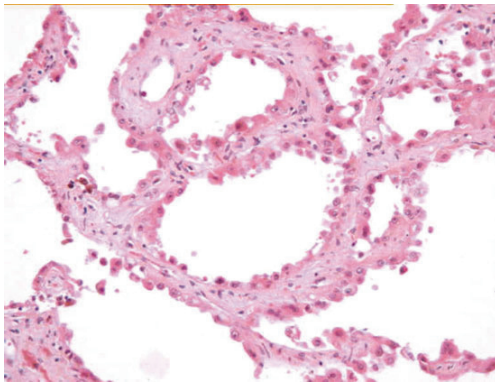
Tümör genellikle tanı konulduğunda erken evre olarak tespit edilir ve iyi bir gidiş gösterir.

## 11. Tubulokistik Karsinom

Oldukça nadir bir tümör olup 70'den az vaka bildirilmiştir.

**Makroskopi:** Çap 0,7-17cm, iyi sınırlı kistik özellikte olup hemoraji ve nekroz içermez.

**Mikroskopi:** Septa ile ayrılmış değişken çapta kist ve tübül yapısından oluşur. Tübüller tek sıralı alçak kolumnar, eosinofilik sitoplazmalı, hobnail görünümünde hücreler ile döşelidir



**Resim 24.** Tubulokistik karsinom: Tek sıralı, eosinofilik sitoplazmalı, hobnail görünümünde hücreler ile döşeli tübül yapıları.

(Resim 24). Nükleus yuvarlak, grade1-2 görünümündedir (5).

**İmmünohistokimya:** Proksimal tübül belirteçleri (CD10, AMACR) ve distal nefron belirteçleri (parvalbumin, 34βE12, CK19) ile değişen oranlarda pozitifdir (5).

Bu tümörler genellikle sessiz gidişli, metastaz potansiyeli düşük tümörlerdir (5).

## 12. Akkiz Kistik Hastalık İlişkili Böbrek Hücreli Karsinom (AKBH)

Akkiz kistik böbrek hastalığı olanların %3-7'sinde karsinom gelişmektedir. Hastalar sıklıkla genç, erkeklerdir. Tümör multisentrik ve bilateral olma eğilimindedir. İleri evre böbrek yetmezliği olan hastalarda immün baskılanma, inflamasyon, aşırı serbest radikal oluşumu, oksalat kristal birikiminin tümör gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir (5, 50).

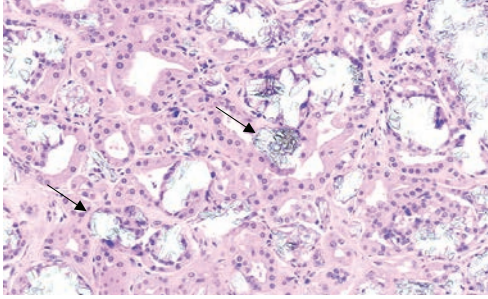
Vakaların %40'ında BHBHK, PBHK, KBHK izlenirken, geri kalan vakalarda AKBH ilişkili BHK ve berrak hücreli PBHK tipik olarak görülür. Son evre böbrek yetmezliği ve AKBH olan olgularda intratümöral kalsiyum oksalat birikimi izlenir (50).

**Makroskopi:** 1-8cm çaplarında multifokal, bilateral, iyi sınırlı fokal hemoraji ve nekroz içeren fokal kalsifiye kapsülü olan tümör izlenir.

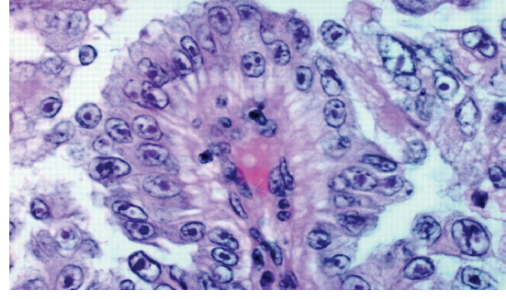
**Mikroskopi:** Solid, papiller, asiner, kribriform ve tubulokistik alanlar izlenir. Hücreler büyük oval-yuvarlak nükleuslu, belirgin nükleollü, granüler eosinofilik sitoplazmalıdır. %80 vakeda kalsiyum oksalat kristalleri izlenir (Resim 25) (50).

**İmmünohistokimya:** AE1/AE3, CD10, RCC Ma ve AMACR pozitifdir.

Prognoz iyidir.



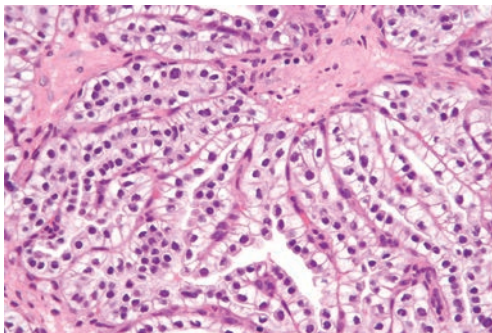
**Resim 25.** AKBH: Kalsiyum oksalat kristallerinin (ok) eşlik ettiği tübüler yapılarından oluşan tümör.



**Resim 27.** Büyük nükleus, belirgin inklüzyon benzeri nükleol içeren epitel ile döşeli papiller yapı.

### 13. Berrak Hücreli Papiller (tübülopapiller) Böbrek Hücreli Karsinom

Nadir bir tümördür. Ortalama görülme yaşı 60, ortalama tümör çapı 2cm'dir. İyi sınırlı, ince fibroz kapsüllü, kistik özelliktedir. Nekroz, hemoraji izlenmez. Solid alanlar esmer, açık sarı renktedir. Mikroskopide fokal dallanan, künt uçlu papiller yapılar vardır. BHBHK'a benzeyen tübül yapıları izlenebilir. Sekretuar endometriyumdaki gibi, nükleuslar hücrenin apikal yüzünde yerleşimli olup berrak sitoplazmalı ve düşük nükleer gradelidir (Resim 26). Tümör CK7 ve CA



**Resim 26.** Berrak sitoplazmalı, nükleusları hücrenin apikal yüzünde yerleşmiş (sekretuar endometriyum benzeri) hücreler ile döşeli tübül yapıları.

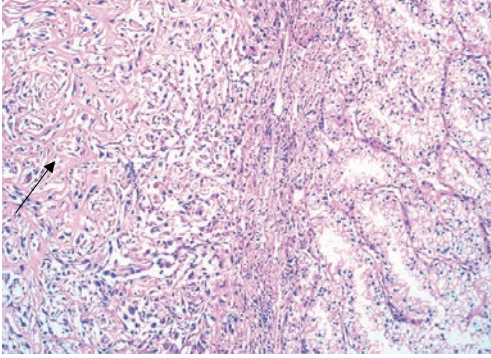
IX pozitif, AMACR ve CD10 negatiftir. 3p kromozomu veya *VHL* geninde patoloji yoktur. Evre 1 tümörlerdir (51).

### 14. Hereditary Leiomyomatozis İlişkili Böbrek Hücreli Karsinom (HLBHK)

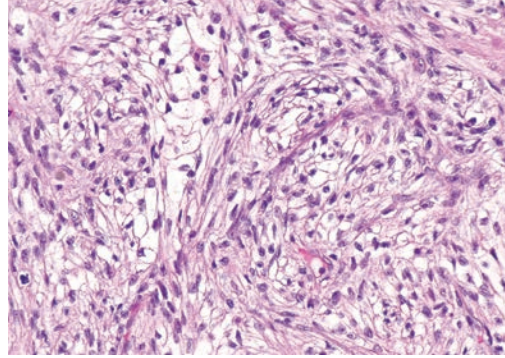
Hereditary leiomyomatozis ve BHK sendromu kromozom 1q42 de kodlanan fumarat hidrataz genindeki mutasyon ile karakterize agresif bir tümördür. Bu hastalarda yaygın kutanöz ve uterin leiomyomlar vardır. Tümör 2,3-20 cmdir. Genelde tek ve unilateraldir. Mikroskopik olarak papiller, tubulopapiller yapılar izlenir. Papiller alanlar tip2 PBHK'a benzer. Büyük nükleus, belirgin inklüzyon benzeri arginofilik veya eosinofilik nükleol, perinükleer halo karakteristiktir (Resim 27). İleri evrede tespit edilirler ve sendromik hastalarda tümör küçük olsa da agresif eksizyon önerilir (52).

### 15. Sınıflandırılmayan Böbrek Hücreli Karsinom

Tüm BHK'ların %0,7-5,7 sini oluşturur. Kabul edilen BHK tiplerine uymayan özellikler taşıyan tümörler bu kategoride sınıflanır. Bu tümörler, tanımlanan tiplerin birleşimi veya tanımlanamayan hücre tiplerinin karışımı veya epitelyal



**Resim 28.** BHBHK zemininde gelişen sarkomatoid karsinom (ok).



**Resim 29.** Tamamı sarkomatoid özellikte böbrek hücreli karsinom

eleman içermeyen tamamen sarkomatoid görünümde tümörler şeklinde izlenebilir. Bu tümörler daha büyük olup, ileri evrede tespit edilir ve yüksek grade, nekroz ve mikrovasküler invazyon gibi kötü prognostik faktörlere sahip olma eğilimindedir (53).

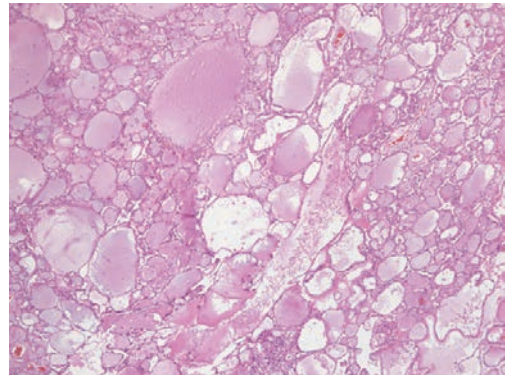
### 16. Sarkomatoid Böbrek Hücreli Karsinom

BHBHK, PBHK, KBHK, TTK ve renal medüller karsinomda sarkomatoid morfoloji görülebilir (Resim 28) (5). Bu morfolojinin epitelyal hücrelerin epitelyal özelliklerini kaybetmesi, mezenkimal özellikler kazanması yani epitelyal-mezenkimal değişim ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (54).

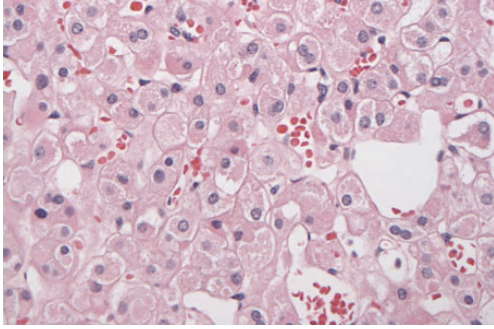
Böbreğin sarkomatoid karsinomunun de-novo geliştiğine dair kanıt yoktur. Tamamı ile sarkomatoid özellikteki bir tümörün varlığı karsinomun tamamının değişime uğraması ve karsinomatöz komponenti ortadan kaldırması ile açıklanabilir (Resim 29). Böbrek karsinomlarının %3 tamamen sarkomatoid özellikte izlenebilir. Sarkomatoid karsinomun prognozu kötüdür (54).

### 17. Tiroid Folikül Benzeri Böbrek Hücreli Karsinom

2006 yılında tanımlanan nadir tümördür. Boyutları 4-11,8 cm çapta, iyi sınırlı, esmer, kahverengi veya koyu kahverenkli. Hemoraji ve nekroz izlenmez. Mikroskopide kolloid benzeri materyal içeren foliküler yapılar izlenir (Resim 30). Troglobulin ve TTF-1 negatiftir. Prognoz iyidir. Bu hastalarda tiroid foliküler karsinom metastazı mutlaka ekarte edilmelidir (5).



**Resim 30.** Kolloid benzeri materyal içeren foliküler yapıları içeren böbrek hücreli karsinom



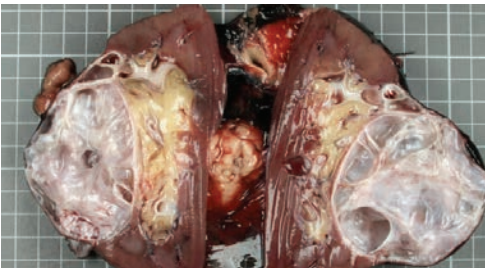
**Resim 31.** Köpüklü eosinofilik sitoplazmalı, belirgin sitoplazmik membrana sahip hücrelerden oluşan kompakt yuvalar.

### 18. Suksinik Dehidrojenaz B (SDHB) Yetmezliği İlişkili Böbrek Hücreli Karsinom

SDHB'nin germline mutasyonu feokromasi-toma-paraganglioma sendromu tip 4'e neden olmaktadır. Bu sendromu olan hastalarda farklı bir böbrek tümörü izlenir. Sıklıkla kistik olup, köpüklü eosinofilik sitoplazmalı, belirgin sitoplazmik membranı olan küboidal hücrelerin oluşturduğu kompakt yuvalar ve küçük tübüllerden oluşur (Resim 31). PAX8 pozitif olup, immünohistokimyasal olarak SDHB negatiftir (5).

### 19. ALK-translokasyon Böbrek Hücreli Karsinom

Son zamanlarda orak hücreli anemisi olan çocuklarda ve orak hücreli anemisi olmayan



**Resim 32.** Kortekste yerleşen seröz sıvı ile dolu multikistik lezyon.

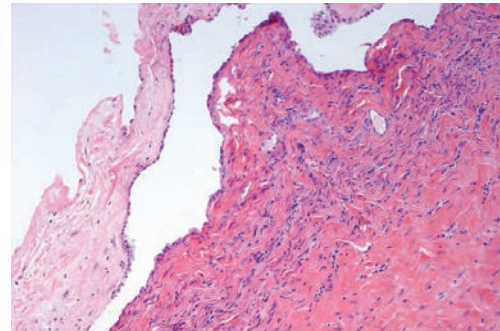
erişkinlerde anaplastik lenfoma kinaz (ALK) gen füzyonu gösteren BHK tanımlanmıştır. Bu vakalar yarım düzine olup vakaların az olması nedeni ile tipik patolojik, prognostik özellikleri tarif edilememektedir (55).

### Mikst mezenkimal ve epitelyal tümörler

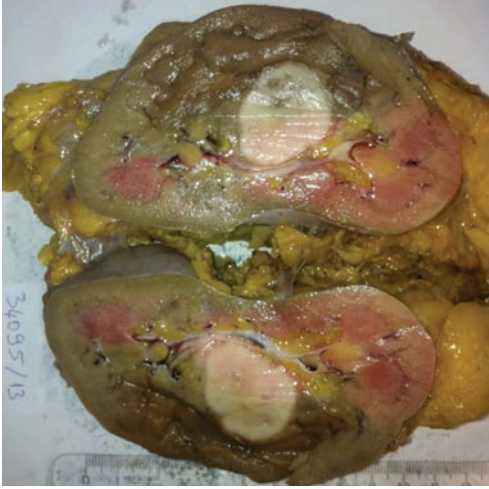
#### 1. Kistik Nefroma

Nadir, benign tümördür. Kadınlarda sık, 30 yaş altında nadirdir. İyi sınırlı, tek taraflı, ortalama 6 cm çapında, kortikal yerleşimli, kesitinde seröz sıvı ile dolu kistlerle karakterizedir (Resim 32) (5).

Mikroskopide küboidal veya hobnail özelliğe ki epitel ile döşeli kistler izlenir. Nodüler bir proliferasyon izlenmez. Stroma kollojenize, iğsi hücrelerden oluşur ve fokal alanlarda over stromasına benzer özellikler gösterebilir (Resim 33). Epitel CK7 pozitif, HMWCK fokal pozitif, CK20 negatiftir. Stromal hücreler vimentin, düz kas aktini ve desmin pozitif, WT1, inhibin, HMB45 negatiftir. Over benzeri stroma östrojen ve progesteron ile sıklıkla pozitifdir (56). Yeterli cerrahi eksizyon ile kür sağlanır.



**Resim 33.** Küboidal epitel ile döşeli kistler, kist septasında over stromasına benzer iğsi hücre proliferasyonu.



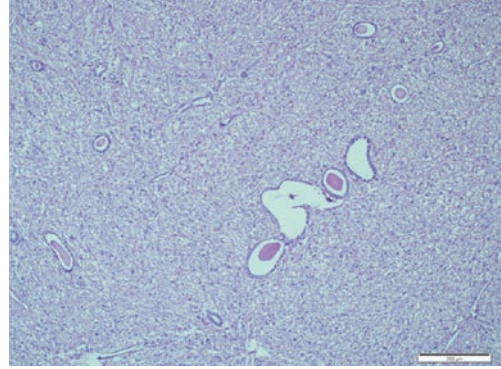
**Resim 34.** MEST: Medülla yerleşimli iyi sınırlı solid tümör.

## 2. Mikst epitelyal ve stromal tümörler (MEST)

MEST terimi 2004 WHO sınıflamasında tanımlanmıştır. Kadınlarda sık, ortalama yaş 46'dır. Makroskopide tek taraflı, iyi sınırlı, ortalama 6 cm çapında, solid-kistik alanlar içeren özelliktedir (Resim 34) (5, 57). Mikroskopide düz kaslardan oluşan kapsül, stromal ve epitelyal alanlardan oluşan bifazik tümör izlenir (Resim 35). Stromal ve epitelyal hücreler klonal ve neoplastik olup aynı öncül hücreden gelişir (57).

Stromal komponent hiposelüler alanlar (kollojenize, miksoid, düz kasa benzer fasiküler yapıda) veya hücresel alanlar (fibrosarkom veya snovyal sarkom benzeri) şeklindedir. Epitelyal komponent dağınık veya sırt sırta vermiş tübül yapılarından oluşur. Hücreler kuboidal, kolumnar, hobnail yapıda olup atipi, mitoz izlenmez (57).

İğsi hücreler; vimentin, düz kas aktini, desmin ile değişken, epitel sitokeratinler ve bazen vimentin ile pozitifdir. S100, HMB45, CD34 negatifdir (57).



**Resim 35.** Stromal ve epitelyal alanlardan oluşan bifazik tümör.

Ayrırcı tanıda erişkinde görülen kongenital mezoblastik nefrom, erişkinin blastemal komponent içermeyen nefroblastomu, sarkomatoid BHK ve kistik nefrom bulunur (5, 57). MEST'de her iki komponentde malign transformasyon bildirilmiştir (5).

Makroskopide tek taraflı, iyi sınırlı, ortalama 6 cm çapında, solid-kistik alanlar içeren özelliktedir (Resim 34) (5,57). Mikroskopide düz kaslardan oluşan kapsül, stromal ve epitelyal alanlardan oluşan bifazik tümör izlenir (Resim 35). Stromal ve epitelyal hücreler klonal ve neoplastik olup aynı öncül hücreden gelişir (57).

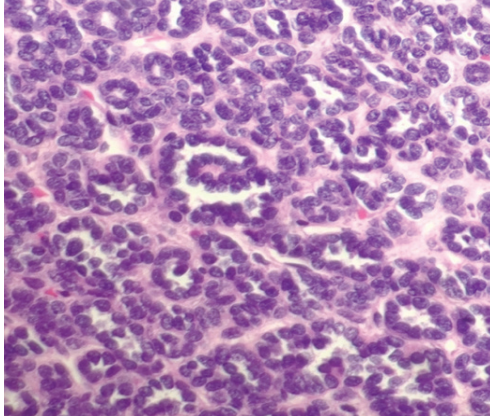
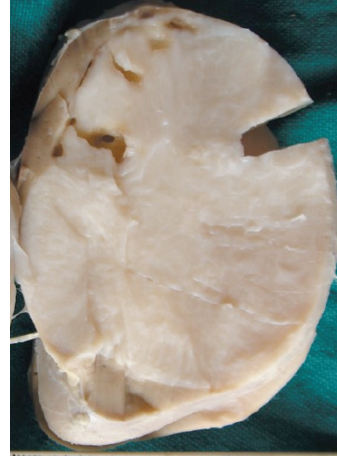
## Metanefrik Tümörler

### 1. Metanefrik Adenoma

Nadir bir tümör olup kadın/erkek 2/1 dir. En sık 5. dekatta görülür. Hastaların %15'inde polisitemi görülebilir (5). Makroskopide tek taraflı, iyi sınırlı, kapsülsüz, 1-15cm çapında tümörlerdir. Kesiti solid, nadiren kistik dejenere, esmer-gri renklidir (58). Mikroskopide aselüler bir stromada küçük sıkıca paketlenmiş asini yapıları, papiller yapılar izlenir (Resim 36). Nadiren blastem benzeri alanlar izlenir. Tümör hücreleri küçük, uniform, yuvarlak-oval nükleuslu, dar

**TABLO 3.** Metanefrik adenomun immünohistokimyasal ayırıcı tanısı

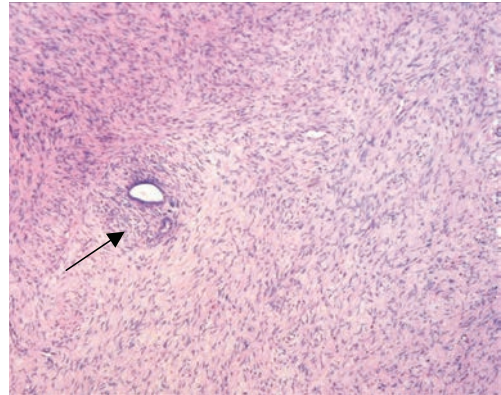
	CK7	CD57	AMACR	WT1
Metanefrik adenoma	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif
Wilms tümörü	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif
Papillary BHK, solid	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif

**Resim 36.** Aselüler stromada küçük sıkıca paketlenmiş, uniform hücreler ile döşeli asini yapıları.**Resim 37.** Böbrek dokusunun tamamını kaplayan solid esmer renkte tümör.

sitoplazmalıdır ve mitoz nadirdir (5). Ayırıcı tanıda immünohistokimyasal inceleme önemlidir (Tablo 3) (59).

## 2. Metanefrik Stromal Tümör

Metanefrik stromal tümör tamamı ile stromal komponentden oluşan nadir, benign tümördür. Ortalama görülme yaşı 2'dir. Esmer, lobüle görünümüne sahip ortalama 5cm çap gösteren medüller yerleşimli tümördür (Resim 37). Mikroskopide hiperkromatik nükleuslu iğsi, yıldızlı hücrelerin gerçek tübüleri ve damarları "soğan kabuğu" şeklinde sarmaladığı izlenir (Resim 38) (60). Glia ve kartilaj gibi heterolog elemanlar içerebilir. Hücreler CD34 yama tarzında pozitif, CK, S100, desmin negatiftir. Ayırıcı tanıda kongenital mezoblastik nefrom, böbreğin iğsi berak hücreli sarkomu bulunur (60).

**Resim 38.** İğsi, yıldızlı hücre proliferasyonu ve gerçek tübüleri soğan kabuğu şeklinde sarmaladığı alanlar (ok).



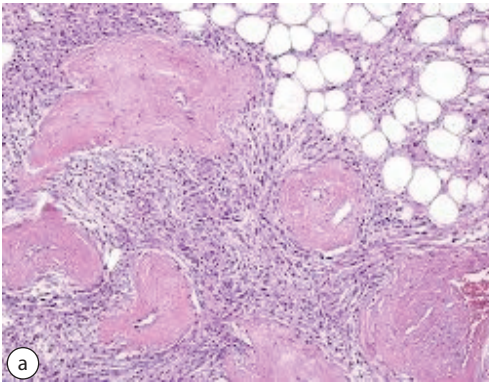
**Resim 39.** Anjiomyolipoma: İyi sınırlı, kesiti gri-beyaz solid tümör.

## Erişkinin Mezenkimal tümörleri

### 1. Benign Tümörler

#### A. Anjiomyolipom

Genellikle sporodiktir ve %20 olguda eşlik eden tuberoskleroz izlenirken, tuberoskleroz



saptanan hastaların çoğunda anjiomyolipom izlenir. Sporodik olguların tümörleri daha büyük olup hematurî ve abdominal ağrı eşlik eder (5).

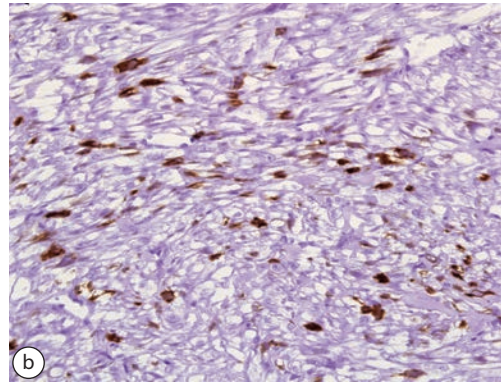
**Makroskopi:** Sporodik olgular tek ve unilateral, tuberosklerozlu olgular multiple ve bilateral olma eğilimindedir. Tümör iyi sınırlı, kapsülsüz, kesiti gri-beyaz solid görünümde olup, nekroz nadir, hemoraji yaygındır (Resim 39).

**Mikroskopi:** Kas, matür yağ doku, kalın hyalinize kan damarlarının değişen oranlardaki karışımından oluşur (Resim 40a). Nükleer pleomorfizm ve mitoz görülebilir. Kas hücreleri epitelioid görünümde olabilir.

**İmmünohistokimya:** Melanositik belirleyiciler (HMB45 ve Melan A) pozitifdir (Resim 40b). Kas hücreleri SMA pozitif, epitelyal belirleyiciler negatiftir. Tümör nadiren renal ven ve rejyonel lenf nodlarında izlenebilir. Bu malign transformasyonu göstermez. Ayırıcı tanıda böbreğin iğsi hücreli tümörleri bulunur (61, 62).

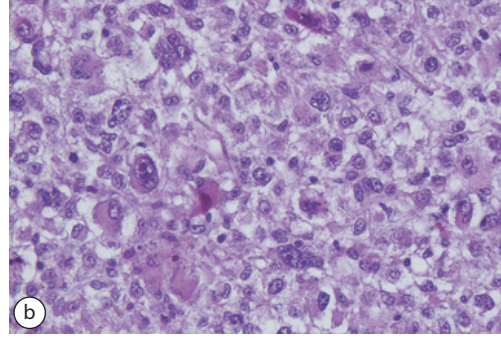
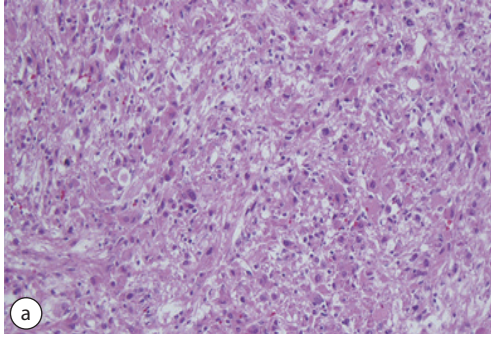
#### B. Epitelioid Anjiomyolipoma

Düşük malign potansiyelli mezenkimal tümördür. Yağ dokunun yokluğu radyolojik olarak



**Resim 40.** a) Kalın hyalinize kan damarları, matür yağ doku, bazıları epitelioid görünümlü kas dokudan oluşan tümör. b) Epitelioid görünümlü hücrelerde HMB45 ile pozitiflik.





**Resim 41.** Epiteloid angiomyolipoma: a) İğsi hücreler, b) eosinofilik sitoplazmalı poligonal hücreler, ganglion benzeri hücreler.

renal hücreli karsinom ile karışmasına yol açar. Tuberoz skleroza eşlik edebilir.

**Makroskopi:** Kesitte hemoraji alanları içeren solid tümör izlenir. Nekroz olabilir.

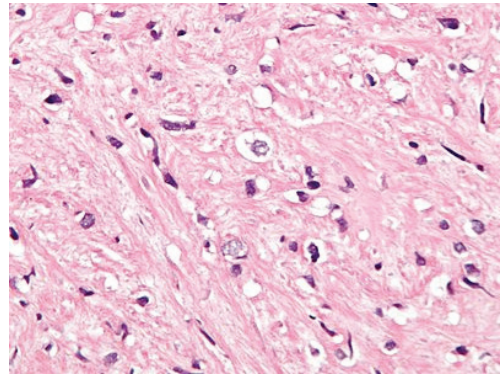
**Mikroskopi:** İğsi hücreler ve eosinofilik sitoplazmalı poligonal hücreler izlenir. Az sayıda ganglion benzeri veya multinükleer hücreler izlenebilir (Resim 41). Nükleer atipi ve mitoz, lenfovasküler invazyon, renal ven invazyonu, hilar ve perinefrik yağ doku tutulumu izlenebilir.

**İmmünohistokimya:** Melanositik belirleyiciler pozitifdir. Kas hücreleri SMA ve aktin ile pozitif, epitelyal belirleyiciler negatiftir (63, 64).

İleri yaş, büyük tümör boyutu, epiteloid komponentin fazla olması, belirgin ve yaygın atipi, yüksek mitoz, atipik mitoz, nekroz, lenfovasküler invazyon, renal ven invazyonu klinik olarak malign gidişi gösterebilir. Metastaz lenf nodu, akciğer ve mezenterde izlenir (63, 64).

### C. Renomedüller İnterstisyel Hücreli Tümör/Medüller Fibrom

Genellikle asemptomatiktir.



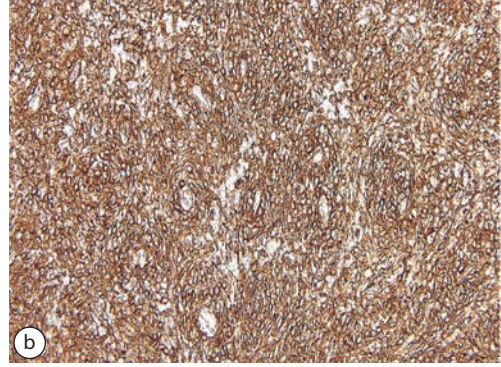
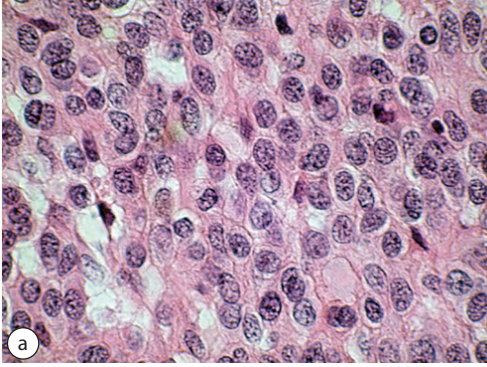
**Resim 42.** Medüller fibroma: Gevşek stromada gelişigüzel dağılım gösteren iğsi hücreler.

**Makroskopi:** İyi sınırlı, gri-beyaz, medülla yerleşimli genellikle 5 mm den küçük nodül izlenir.

**Mikroskopi:** Gelişigüzel dağılım gösteren benign görünümlü iğsi hücreler, gevşek veya miksoid stromadan oluşur (Resim 42). Tipik olarak medüller tübüleri sarar. Mitoz ve atipi yoktur. Ayırıcı tanıda leiomyom bulunur (65).

### D. Jukstaglomerular Hücreli Tümör/ Renin Sekrete Eden Tümör

Glomerül hilusundaki afferent arteriole bitişik jukstaglomerular aparatın modifiye düz kas



**Resim 43.** a) Poligonal oval nükleuslu hücrelerden oluşan diffüz gelişim ve b) CD34 boyama ile yaygın pozitiflik.

hücrelerinden köken alan nadir bir tümördür. Otuz yaşından daha erken görülür ve hastaların tümünde hipertansiyon vardır. Yükselmiş renin düzeyi, hipokaleminin eşlik ettiği artmış aldosteron düzeyi tipiktir.

**Makroskopi:** Tek taraflı, soliter, iyi sınırlı kortikal yerleşimli kesiti solid nadiren kistik tümör izlenir.

**Mikroskopi:** Solid, trabeküller veya glomeruloid pattern gösteren poligonal-iğsi/oval nükleuslu hücreler, gevşek miksoid stroma, dağınık lenfoid hücreler, hemanjioperistoma benzeri damar yapısı izlenir. Mitoz nadirdir. Tümöral hücreler SMA, MSA, CD31, CD34, renin pozitifdir (Resim 43). Sitokeratin, demsin, S-100, HMB45 negatiftir. Cerrahi rezeksiyon yeterlidir. Rekürrens ve metastaz bildirilmemiştir (66).

## 2. Malign Tümörler

Böbreğin malign mezenkimal tümörleri leiomyosarkom, anjiosarkom, malign fibröz histiositom, hemanjioperistom, snovyal sarkom olup çok nadir görülür (5).

## Metastatik Tümörler

Böbreğe metastaz %7 oranında görülmekte olup, akciğer, meme, melanoma, gastrointestinal sistem tümörleri, over, testis sırasıyla metastaz yapan odaklardır (5).

## Kaynaklar

1. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (eds): Pathology and Genetics: Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, IARC Press, 2004.
2. Wang KL, Weinrach DM, Luan C, et al: Renal papillary adenoma: a putative precursor of papillary renal cell carcinoma. Hum Pathol. 2007; 38: 239-46.
3. Petersson F, Gatalica Z, Grossmann P, et al: Sporadic hybrid oncocytic/chromophobe tumor of the kidney: a clinicopathologic, histomorphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular cytogenetic study of 14 cases. Virchows Arch. 2010; 456: 355-65.
4. Kuroda N, Tanaka A, Ohe C, et al: Review of renal oncocytosis (multiple oncocytic lesions) with focus on clinical and pathobiological aspects. Histol Histopathol. 2012; 27:1407-12.
5. Bostwick DG, Cheng L. Urologic Surgical Pathology. Third edition. Philadelphia, Elsevier Inc, Saunders 2014; 74-157
6. Lohse CM, Cheville JC: A review of prognostic pathologic features and algorithms for patients treated surgically for renal cell carcinoma. Clin Lab Med. 2005; 25: 433-64.

7. Fuhrman S, Lasky LC, Limas L. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 655-63.
8. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43-66.
9. Delahunt B: Sarcomatoid renal carcinoma: the final common dedifferentiation pathway of renal epithelial malignancies. *Pathology*. 1999; 31: 185-90.
10. Kovacs G, Szucs S, De Riese W, et al: Specific chromosome aberration in human renal cell carcinoma. *Int J Cancer*. 1987; 40: 171-8.
11. Linehan WM, Walther MM, Zbar B: The genetic basis of cancer of the kidney. *J Urol*. 2003; 170: 2163-72.
12. Suzigan S, Lopez-Beltran A, Montironi R, et al: Multilocular cystic renal cell carcinoma: a report of 45 cases of a kidney tumor of low malignant potential. *Am J Clin Pathol*. 2006; 125: 217-22.
13. Eble JN, Bonsib SM: Extensively cystic renal neoplasms: cystic nephroma, cystic partially differentiated nephroblastoma, multilocular cystic renal cell carcinoma, and cystic hamartoma of renal pelvis. *Semin Diagn Pathol*. 1998; 15: 2-20.
14. Von Teichman A, Comperat E, Behnke S, et al: VHL mutations and dysregulation of pVHL- and PTEN-controlled pathways in multilocular cystic renal cell carcinoma. *Mod Pathol*. 2011; 24: 571-8.
15. Lohse CM, Chevillon JC: A review of prognostic pathologic features and algorithms for patients treated surgically for renal cell carcinoma. *Clin Lab Med*. 2005; 25: 433-64.
16. Zbar B, Tory K, Merino M, et al: Hereditary papillary renal cell carcinoma. *J Urol*. 1994; 151: 561-6.
17. Lubensky IA, Schmidt L, Zhuang Z, et al: Hereditary and sporadic papillary renal carcinomas with c-met mutations share a distinct morphological phenotype. *Am J Pathol*. 1999; 155: 517-26.
18. Kattar MM, Grignon DJ, Wallis T, et al: Clinicopathologic and interphase cytogenetic analysis of papillary (chromophilic) renal cell carcinoma. *Mod Pathol*. 1997; 10: 1143-50.
19. Amin MB, Corless CL, Renshaw AA, et al: Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases. *Am J Surg Pathol*. 1997; 21: 621-35.
20. Delahunt B, Eble JN, McCredie 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.
21. Lefevre M, Couturier J, Sibony M, et al: Adult papillary renal tumor with oncocytic cells: clinicopathologic, immunohistochemical, and cytogenetic features of 10 cases. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29: 1576-81.
22. Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MR, et al: Nucleolar grade but not Fuhrman grade is applicable to papillary renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30: 1091-6.
23. Zbar B, Alvord WG, Glenn G, et al: Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt-Hogg-Dube syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002; 11: 393-400.
24. Taki A, Nakatani Y, Misugi K, et al: Chromophobe renal cell carcinoma: an immunohistochemical study of 21 Japanese cases. *Mod Pathol*. 1999; 12: 310-7.
25. Abrahams NA, MacLennan GT, Khoury JD, et al: Chromophobe renal cell carcinoma: a comparative study of histological, immunohistochemical and ultrastructural features using high throughput tissue microarray. *Histopathology*. 2004; 45: 593-602.
26. Thoenes W, Storkel S, Rumpelt HJ, et al: Chromophobe cell renal carcinoma and its variants: a report on 32 cases. *J Pathol*. 1988; 155: 277-87.
27. Tickoo SK, Amin MB, Zarbo RJ: Colloidal iron staining in renal epithelial neoplasms, including chromophobe renal cell carcinoma: emphasis on technique and patterns of staining. *Am J Surg Pathol*. 1998; 22: 419-24.
28. Latham B, Dickersin GR, Oliva E: Subtypes of chromophobe cell renal carcinoma: an ultrastructural and histochemical study of 13 cases. *Am J Surg Pathol*. 1999; 23: 530-5.
29. Brunelli M, Eble JN, Zhang S, et al: Eosinophilic and classic chromophobe renal cell carcinomas have similar frequent losses of multiple chromosomes from among chromosomes 1, 2, 6, 10, and 17, and this pattern of genetic abnormality is not present in renal oncocytoma. *Mod Pathol*. 2005; 18: 161-9.
30. Zhou M, Roma A, Magi-Galluzzi C. The usefulness of immunohistochemical markers in the differential diagnosis of renal neoplasms. *Clin Lab Med* 2005; 25: 247-57.
31. Katz DS, Gharagozloo AM, Peebles TR, et al: Renal oncocytomatosis. *Am J Kidney Dis*. 1996; 27: 579-82.
32. Israeli RS, Wise GJ, Bansal S, et al: Bilateral renal oncocytomatosis in a patient with renal failure. *Urology*. 1995; 46: 873-5.
33. Petersson F, Gatalica Z, Grossmann P, et al: Sporadic hybrid oncocytic/chromophobe tumor of the kidney: a clinicopathologic, histomorphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular cytogenetic study of 14 cases. *Virchows Arch*. 2010; 456: 355-65.
34. Srigley JR, Eble JN: Collecting duct carcinoma of kidney. *Semin Diagn Pathol*. 1998; 15: 54-67.
35. Peyromaure M, Thiounn N, Scotte F, et al: Collecting duct carcinoma of the kidney: a clinicopathological study of 9 cases. *J Urol*. 2003; 170: 1138-40.

36. Gupta R, Billis A, Shah RB, et al: Carcinoma of the collecting ducts of Bellini and renal medullary carcinoma: clinicopathologic analysis of 52 cases of rare aggressive subtypes of renal cell carcinoma with a focus on their interrelationship. *Am J Surg Pathol.* 2012; 36: 1265-78.
37. Albadine R, Schultz L, Illei P, et al: PAX8 (+)/p63 (-) immunostaining pattern in renal collecting duct carcinoma (CDC): a useful immunoprofile in the differential diagnosis of CDC versus urothelial carcinoma of upper urinary tract. *Am J Surg Pathol.* 2010; 34: 965-9.
38. Tokuda N, Naito S, Matsuzaki O, et al: Collecting duct (Bellini duct) renal cell carcinoma: a nationwide survey in Japan. *J Urol.* 2006; 176: 40-3.
39. Kalyanpur A, Schwartz DS, Fields JM, et al: Renal medulla carcinoma in a white adolescent. *AJR Am J Roentgenol.* 1997; 169: 1037-8.
40. Selby DM, Simon C, Foley JP, et al: Renal medullary carcinoma: can early diagnosis lead to long-term survival? *J Urol.* 2000; 163: 1238.
41. Liu Q, Galli S, Srinivasan R, et al: Renal medullary carcinoma: molecular, immunohistochemistry, and morphologic correlation. *Am J Surg Pathol.* 2013; 37: 368-74.
42. Simpson L, He X, Pins M, et al: Renal medullary carcinoma and ABL gene amplification. *J Urol.* 2005; 173: 1883-8.
43. Argani P, Olgac S, Tickoo SK, et al: Xp11 translocation renal cell carcinoma in adults: expanded clinical, pathologic, and genetic spectrum. *Am J Surg Pathol.* 2007; 31: 1149-60.
44. Rao Q, Williamson SR, Zhang S, et al: TFE3 break-apart FISH has a higher sensitivity for Xp11.2 translocation-associated renal cell carcinoma compared with TFE3 or cathepsin K immunohistochemical staining alone: expanding the morphologic spectrum. *Am J Surg Pathol.* 2013; 37: 804-15.
45. Kuroda N, Tanaka A, Sasaki N, et al: Review of renal carcinoma with t(6;11)(p21;q12) with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histopathol.* 2013; 28: 685-90.
46. Rao Q, Liu B, Cheng L, et al: Renal cell carcinomas with t(6;11)(p21;q12): a clinicopathologic study emphasizing unusual morphology, novel alpha-TFEB gene fusion point, immunobiomarkers, and ultrastructural features, as well as detection of the gene fusion by fluorescence in situ hybridization. *Am J Surg Pathol.* 2012; 36: 1327-38.
47. Hedgepeth RC, Zhou M, Ross J: Rapid development of metastatic Xp11 translocation renal cell carcinoma in a girl treated for neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009; 31: 602-4.
48. Fine SW, Argani P, DeMarzo AM, et al: Expanding the histologic spectrum of mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30: 1554-60.
49. Aubert S, Duchene F, Augusto D, et al: Low-grade tubular myxoid renal tumors: a clinicopathological study of 3 cases. *Int J Surg Pathol.* 2004; 12: 179-83.
50. Dry SM, Renshaw AA: Extensive calcium oxalate crystal deposition in papillary renal cell carcinoma: report of two cases. *Arch Pathol Lab Med.* 1998; 122: 260-1.
51. Williamson SR, Eble JN, Cheng L, et al: Clear cell papillary renal cell carcinoma: differential diagnosis and extended immunohistochemical profile. *Mod Pathol.* 2013; 26: 697-708.
52. Launonen V, Vierimaa O, Kiuru M, et al: Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001; 98: 3387-92.
53. Lopez-Beltran A, Kirkali Z, Montironi R, et al: Unclassified renal cell carcinoma: a report of 56 cases. *BJU Int.* 2012; 110: 786-93.
54. Jones TD, Eble JN, Wang M, et al: Clonal divergence and genetic heterogeneity in clear cell renal cell carcinomas with sarcomatoid transformation. *Cancer.* 2005; 104: 1195-203.
55. 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: 430-42.
56. Mukhopadhyay S, Valente AL, de la Roza G: Cystic nephroma: a histologic and immunohistochemical study of 10 cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2004; 128: 1404-11.
57. Michal M, Hes O, Bisceglia M, et al: Mixed epithelial and stromal tumors of the kidney: a report of 22 cases. *Virchows Arch.* 2004; 445: 359-67.
58. Hes O, Curik R, Malatkova V, et al: Metanephric adenoma and papillary carcinoma with sarcomatoid dedifferentiation of kidney: a case report. *Pathol Res Pract.* 2003; 199: 629-32.
59. Olgac S, Hutchinson B, Tickoo SK, et al: Alpha-methylacyl-CoA racemase as a marker in the differential diagnosis of metanephric adenoma. *Mod Pathol.* 2006; 19: 218-24.
60. Argani P: Metanephric neoplasms: the hyperdifferentiated, benign end of the Wilms tumor spectrum? *Clin Lab Med.* 2005; 25: 379-92.
61. Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, et al: Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int.* 2006; 70: 1777-82.
62. Roma AA, Magi-Galluzzi C, Zhou M: Differential expression of melanocytic markers in myoid, lipomatous, and vascular components of renal angiomyolipomas. *Arch Pathol Lab Med.* 2007; 131: 122-5.
63. 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: 715-22.
64. He W, Cheville JC, Sadow PM, et al: Epithelioid angiomyolipoma of the kidney: pathological features and clinical outcome in a series of consecutively resected tumors. *Mod Pathol.* 2013; 26: 1355-64.
65. Tamboli P, Ro JY, Amin MB, et al: Benign tumors and tumor-like lesions of the adult kidney. Part II: Benign mesenchymal and mixed neoplasms, and tumor-like lesions. *Adv Anat Pathol.* 2000; 7: 47-66.
66. Martin SA, Mynderse LA, Lager DJ, Cheville JC: Juxtaglomerular cell tumor: a clinicopathologic study of four cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol.* 2001; 116: 854-63.

# Böbrek Tümörlerinde Prognostik Faktörler ve Öngörü Modelleri

# 4

Faruk Yencilek • Hakan Koyuncu

## Giriş

Böbrek tümörleri histolojisi, klinik seyri ve tedaviye verdiği yanıt açısından farklılık gösterebilen karmaşık bir hastalık grubudur (1). Böbrek tümörlerinin %90-95'ini böbrek parankiminden kaynaklanan böbrek hücreli karsinom (BHK) oluşturmaktadır (2). BHK, tüm ürolojik tümörlerin %3'ünü oluşturmaktadır ve tüm ürolojik kanserler içerisinde %40 ölüm oranı ile en mortal üriner sistem kaynaklı tümördür (3).

BHK'un doğal seyri değişkendir (4). Tanı sırasında hastaların yaklaşık %20-30'u metastatiktir ve metastatik olmayanların %20-40'ı da takip sırasında metastaz geliştirir (5). Erken tanı ile organa sınırlı BHK'larda (evre T1, T2 ve N0) cerrahi tedavi sonrası 5 yıllık sağkalım oranları organa sınırlı hastalık için %85 olarak bildirilmektedir (6, 7). Bununla birlikte,  $\leq 4$  cm böbrek tümörlerinin %4,2 ile %7,1 oranında ilk tanıda sessiz metastaz potansiyeli olduğu ve hastalık spesifik mortalite açısından yüksek riskli olduğu bildirilmektedir (8). İlaveten, lenf nodu metastazı olan %40 civarında hastanın da

nefrektomi sonrası 5 yıllık sağkalım oranı bildirilmektedir (9).

Böbrek tümörlerinde prognozun önceden belirlenebilmesi konusunda en önemli sorunlar, tümörün doğal seyrinin karmaşık olması ve hastadan hastaya önemli farklılıklar göstermesidir. Ayrıca tanımlanmış birçok prognostik değişken bulunması ve bu değişkenlerin kendi aralarında olan etkileşimi olarak sayılabilir.

Hastalıkların prognozunun öngörülebilmesi için birçok yöntem kullanılmakla birlikte günümüzde en çok tercih edilen ve güvenilir olan o ülke verileri ile valide edilmiş olan nomogramlardır (10). BHK için de saptanmış prognostik faktörler ve öngörü modelleri mevcuttur.

## Böbrek Tümörlerinde Prognostik Faktörler

BHK için tanı anında prognoz öngörüsünün ve buna uygun tedavi planının oluşturulması önem arz etmektedir. Tüm solid tümörlere uyarlanan UICC (Union for International Cancer Control) ve AJCC (American Joint Committee

on Cancer) tarafından oluşturulan TNM (tümör, nod, metastaz) evreleme sistemi tek başına bu öngörüğü sağlayamamaktadır. Farklı merkezler çok faktörlü öngörü modelleri geliştirmiştir. Bu modeller bilinen prognostik faktörlerin kullanılması ile geliştirilmektedir.

Böbrek tümörlerinde prognostik faktörler tümörle ilgili faktörler (anatomik, histolojik), hasta ile ilgili olan faktörler (klinik, laboratuvar), moleküler faktörler ve mekanizmaya özgü faktörler olarak sınıflandırılmaktadır.

## Tümörle İlgili Faktörler

### Anatomik Faktörler

Anatomik faktör aslen tümörün evresidir. Tümör boyutu, venöz invazyon, renal kapsül tutulumu, adrenal bez ile ilişkisi, lenf nodu tutulumu ve uzak metastazı değerlendiren TNM evrelendirme sistemi bu amaçla kullanılmaktadır. Ancak TNM evrelendirme sistemindeki lokal evreyi belirleyen tümör boyutu, venöz ve adrenal bez tutulumu ve perirenal yayılım gibi faktörlerin prognostik değerleri halen tartışmalıdır. Klinik evre T1 tümörlerden patolojik evreleri T1 olan ve T3a'ya ilerleyen hastalarda prognoz benzer olduğu bildirilmiştir (11). Tümör boyutlarına göre T3a hastaların farklı prognoza sahip oldukları ve T2 hastalıkta hastalısız sağkalımın T3a'dan daha kötü olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (12,13). Perirenal yayılımın yeri de prognostik olması anlamında tartışmalıdır. Böbrek sinüs tutulu-

munun diğer perirenal bölge yayılımına göre daha kötü prognostik öneme sahip olduğunu söyleyen çalışmalar olsa da benzer olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (14,15). Adrenal tutulumu ile ilgili olarak da perirenal tutulum ile benzer prognostik öneme sahip olduğunu belirten çalışmalar olsa da kötü prognostik faktör olduğu görüşü daha hakimdir (16,17). Hastaların tanı konulduğunda yaklaşık 1/3'ünde lenf nodu tutulumu mevcuttur. İlave lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda sağkalıma etkisini farklı bildiren çalışmalar mevcuttur (18). Toplayıcı sistem tutulumunun da TNM sisteminde yer almamasına rağmen kötü prognostik bir faktör olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (19, 20).

### Histolojik Faktörler

Histolojik faktörler, Fuhrman derecesi (Tablo 1), BHK subtip, sarkomatöz değişiklikler, mikrovasküler invazyon, tümör nekrozu ve toplayıcı sistem tutulumunu içermektedir. Fuhrman derecesi en sık kullanılan derecelendirme sistemidir (21). Fuhrman derecelendirmesinde karşıt görüşler olsa da bağımsız prognostik faktör olarak kabul görmüştür (22). Tek değişkenli bir analizde, kromofob BHK'un (kBHK) papiller BHK'una (pBHK) göre ve papiller BHK'un da şeffaf hücreli BHK'una (şBHK) göre daha iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (23-24). Ancak BHK tipi tümör evresi ile birlikte değerlendirildiğinde prognostik önemini yitirmektedir (21, 24).

**TABLO 1.** BHK'da Fuhrman Derecelendirme Sistemi

Derece	Çekirdek Boyutu	Çekirdek Şekli	Nükleol
1	<10 µm	Yuvarlak, düzenli	Belirsiz
2	15 µm	Düzensiz	Küçük
3	20 µm	Düzensiz	Belirgin
4	>20 µm	Garip şekilli, pleomorfik	Tek veya çok sayıda, belirgin

TABLO 2. BHK tiplerinin karakteristikleri

Tip	BHK yüzdesi	Tanıda ileri hastalık (T3-4, N+, M+)	Fuhrman derece 3 veya 4	KSS (risk oranı)
şBHK	%80-90	%28	%28.5	
pBHK	%6-15	%17.6	%28.8	0.64-0.85
kBHK	%2-5	%16.9	%32.7	0.24-0.56

TABLO 3. Cerrahi olarak tedavi edilen BHK tiplerinde KSS

Sağkalım süresi	5 yıl (%)	10 yıl (%)	15 yıl (%)	20 yıl (%)
şBHK	71 (69-73)	62 (60-64)	56 (53-58)	52 (49-55)
pBHK	91 (88-94)	86 (82-89)	85 (81-89)	83 (78-88)
kBHK	88 (83-94)	86 (80-92)	84 (77-91)	81 (72-90)

Tablo 2'de BHK tipleri arasında tümör evre, derece ve kanser spesifik sağkalım (KSS) farklılıkları gösterilmektedir (25, 26). Tüm BHK tiplerinde evre ve histopatolojik derece ilerledikçe prognoz kötüleşmektedir. Böbrek tümörlerinde insidental tanı oranının artması ve tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanımının artması nedeniyle tüm BHK tipleri için total sağkalım %49 olarak bildirilmektedir (27). Sarkomatöz değişiklikler tüm BHK tiplerinde görülebilirler, eşit oranda yüksek derecelidirler ve çok agresif tümör özelliği kazandırır (28).

Kohort bir çalışmada, 1970 ile 2003 yılları arasındaki radikal ya da parsiyel nefrektomi uygulanan tek taraflı, sporadik şeffaf hücreli, papiller ve kromofob BHK'ları için uzun dönem sağkalım sonuçları tablo 3'de gösterilmektedir (29).

pBHK'un iki alt tipinde farklı sonuçlar gözlenmiştir (30). Tip 1 düşük dereceli, kromofilik sitoplazmalı ve iyi prognozludur. Tip 2 sıklıkla yüksek dereceli, eozinofilik sitoplazmalı ve metastaz yapmaya meyillidir. Xp 11.2 translokasyonu BHK kötü prognozludur. Ancak bu translokasyon insidansı nadirdir (31). BHK tip sınıflaması genetik ve sitogenetik analizlerle mutlaka konfirme edilmelidir (32,33).

## Hastayla İlgili Faktörler

Hasta ile ilgili prognostik faktörleri hastanın klinik durumu ve laboratuvar bulguları oluşturur. Tanı esnasında hastanın genel sağlık durumu, lokal veya sistemik semptomlarının olup olmadığı ve laboratuvar sonuçları ile ilgilidir. Tanı konulduğunda asemptomatik olan hastalarda prognoz daha iyi olduğu gösterilmiştir.

TABLO 4. ECOG PS

Skor	Hastanın Performans Durumu
0	Tamamen aktif, hastalık öncesi performansına kısıtlamasız sahip
1	Yorucu fizik aktivitesi kısıtlı ancak hareketli, hafif ev ve ofis işi görebilir
2	Kendine bakabilir ancak iş/aktivite yapamaz, zamanının %50'sinde fazlasında ayakta
3	Kendine bakabilme kabiliyeti kısıtlı, zamanının %50'sinden fazlasında yatağa bağımlı
4	Kendine bakamaz, tamamen yatağa bağımlı
5	Ölü



tir. Genel sağlık durumu Eastern Cooperative Oncology Group Performans Durumu (ECOG PS) (Tablo 4) veya Karnofsky Performans Skalası gibi skorlama sistemleri ile belirtilmektedir. Günümüz literatüründe laboratuvar bulguları arasında hiperkalsemi, anemi, trombositoz, ESR yüksekliği, serum alkalen fosfataz ve LDH yüksekliği prognostik açıdan önem taşıyan faktörler olarak belirtilse de en önemli parametreler Avrupa Üroloji Kılavuzu 2015'de anemi ve trombosit sayısı olarak bildirilmiştir.

**Trombositoz:** Vasküler endotelial growth faktör hedefli ilaç kullanan metastatik BHK hastalarında total sağkalımı öngörebilen güvenilir olmayan bir belirteç olarak görülmektedir (34).

### Moleküler Faktörler

BHK üzerine yapılan çalışmaların ana amacı hastalığa özgü sağkalım öngörüsünde kullanılacak moleküler ve genetik prognostik faktörlerin ortaya konulmasıdır. Bu amaçla birçok moleküler belirteç çalışılmıştır. Moleküler faktörler, hipoksi ile indüklenen moleküller (CaIX, VEGF, IGF-1), proliferasyon belirteçleri (Ki-67, PCNA, PTEN), hücre döngüsü belirteçleri (p53, bcl-2, siklin A, p27), hücre adhezyon molekülleri (E-cadherin, α-cadherin, cadherin-6) ve diğer (vimentin, CD 44, CA 125) başlıkları altında incelenmektedir (35,36).

**Von Hippel-Lindau geni:** VHL geni tümör süpresör genidir ve kromozom 3'de yerleşiktir. VHL gen yokluğu sıklıkla ailesel BHK'da görülmektedir ancak sporadik şBHK'lerin %70'inde saptanmaktadır (37). VHL proteinlerinin yokluğu hipoksi ile indüklenen faktör 1α (HIF-1α) yıkımını bozulacaktır. VHL gen mutasyon ya da hipermetilasyonu evre 1-3 BHK'lerde düşük mortalite ve uzun progresyonsuz sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (37). Buna rağmen, VHL gen mutasyonları olanlarla olmayanlar

arasında sağkalım oranları arasında bir fark olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (38). Araştırmacılar BHK anjogenez ve proliferasyonunun direkt olarak VHL gen değişikliklerinden etkilenmediği ve ancak VHL gen kayıplarının BHK progresyonunu etkilediği görüşündedirler.

**HIF-1α:** Artmış HIF-1α ekspresyonu şBHK'nde şeffaf hücreli olmayanlara göre daha fazla rastlanmaktadır (39). HIF-1α'nın prognostik önemi sadece şBHK için anlamlı bulunmuştur (40). Artmış HIF-1α düzeyinin sağkalım ile ilişkisi olmadığını söyleyen çalışmalar olsa da negatif etkilediği yönünde çalışmalar mevcuttur (41, 42). Artmış HIF-1α ekspresyonunun hedefe yönelik cevabı artırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (43).

### Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

**(VEGF):** VEGF dimerik yapıda bir glikoprotein olup platelet kökenli büyüme faktörü ailesindedir. VEGF normal ve patolojik koşullarda tümör anjogenezini etkilemektedir. Tümörlerde anjiogenez VEGF ile indüklenmektedir. şBHK'de artmış VEGF ekspresyonunun tümör boyutu ve evresi, fuhrman derecesi, tümör nekrozu, mikrovasküler invazyon ve progresyon oranı ile korelasyon gösterdiği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (44-46).

**Karbonik Anhidraz IX (CAIX):** CAIX, geniş bir tümör grubunda neoplastik büyüme, agresif tümör fenotipi ve kötü prognozla ilişkilendirilmiş, HIF-1α ile regüle edilen bir transmembran proteindir (47-49). CAIX'ın hipoksik ortamda hücre içi ve dışı pH seviyelerini regüle ettiği düşünülmektedir. BHK'ların %80'inden fazlasında eksprese edildiği ve sıklıkla da şBHK'lerinde ekspresyonunun arttığı saptanmıştır. Birçok çalışmada, yüksek CAIX ekspresyonun lokal ve metastatik BHK'da iyi prognozu işaret ettiği gösterilmiştir (50-53).

**Ribozomal Protein S6 (pS6):** ŞBHK'larda artmış ekspresyonu saptanmıştır ve mTOR yolağını aktive ettiği saptanmıştır. Lokal ve metastatik BHK'da sağkalım ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir (54). Yüksek pS6 düzeyi olan hastalarda mTOR inhibitörlerine cevabın daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (55).

**Fosfataz ve Tensin Homolog (PTEN):** Tümör süpresör gen PTEN geni tarafından kodlanan bir proteindir. mTOR yolağı ile ilişkilidir (56). PTEN mutasyonları nadir görülmektedir. PTEN kaybı karsinogenez esnasında görülmektedir ve kötü prognozla ilişkilidir (56). Yüksek PTEN ekspresyonunun sağkalımı artırdığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (54).

**Survivin:** Survivin apoptotik gen ailesi inhibitörüdür. Normal erişkin dokularda ölçülemeyecek seviyededir ancak artmış ekspresyonu birçok kanser tipinde gözlenmektedir (57,58). Tüm BHK varyantlarında artmış ekspresyonu gözlenebilmektedir (59). Yüksek survivin ekspresyonu, kötü diferansiyasyon, agresif davranış, düşük sağkalım ve lokal BHK'da hastalık progresyonu ile ilişkilendirilmiştir (60).

**p53:** p53 proteini transkripsiyonda görevli DNA bağlayıcı bir moleküldür. DNA hasarı oluştuğunda apoptozisi indükleyen, hücre büyümesini ve proliferasyonunda önemli bir role sahiptir (61). p53 artmış ekspresyonu daha sıklıkla pBHK'da görülmektedir (62). p53 artmış ekspresyonu lokalize BHK'da metastazsız sağkalım ile ilişkilendirilmiştir ancak kanıt düzeyi zayıftır (62).

**C reaktif protein (CRP):** CRP'nin prognostik önemi birçok araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir. Metastaz için bir prediktör olduğu ve lokal BHK'da nefrektomi sonrası total mortalite ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (63, 64).

**Ki-67:** Ki-67, ŞBHK'da agresif fenotiple ilişkilendirilmiş hücre proliferasyon belirteçidir (65-67). Artmış Ki-67 ekspresyonu yüksek rekürrens oranı ve düşük sağkalımla ilişkili bulunmuştur (68-70). Ki-67 ve CAIX kombinasyonunun kanser spesifik mortalite açısından nükleer derecelendirmeye göre daha üstün olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (67).

**Vimentin A:** Vimentin sitoplazmik bir filamenttir. ŞBHK'da diğer tip BHK'lara göre ekspresyonu sık görülür (71-72). Artmış ekspresyonu kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (73).

### Mekanizmaya Özgü Faktörler

Bunlar hedefe yönelik tedavi çağında üzerinde durulan ve tedavinin etki mekanizmasıyla ilişkili faktörlerdir. Bu faktörler arasında sunitinib tedavisine hipertansif yanıt, tümördeki neoangiyojenin bir göstergesi olarak BT'de kontrast tutulumu sayılabilir. Bu faktörlerin prognostik önemi önümüzdeki dönemde yapılacak çalışmalarla ortaya konulacaktır. Avrupa Üroloji Kılavuzu 2015'te bu faktörler ayrı olarak ele alınmamaktadır.

### Böbrek Tümörlerinde Prognostik Modeller ve Nomogramlar

Böbrek tümörleri için geliştirilen öngörü modelleri lokal hastalık ve metastatik hastalık için geliştirilen modeller olarak ikiye ayrılır. Lokal hastalık için geliştirilen modeller nefrektomi öncesi ve sonrası modeller olarak iki alt grupta incelenebilir. Nefrektomi öncesi modellerde hasta ve tümöre ait klinik ve radyolojik değişkenler kullanılır. Bu modeller neoadjuvan tedavi kararında, tedavi şeklini belirlemede kullanılabilir. Ayrıca patolojik evre ve derecenin belirlenemediği olgularda ve klinik çalışmalarda hasta seçimi amacıyla da kullanılabilirler. Nefrektomi sonrası modellerde ise klinik

değişkenlerle beraber patolojik değişkenler de hesaplamalara dahil edilir. Nefrektomi sonrası kullanılan modeller, operasyon sonrası prognozun öngörüsü ve hastanın bilgilendirilmesi, takip sıklığının planlanması, adjuvan tedavi kararı ve klinik çalışmalarda hasta seçiminde kullanılabilirler. Metastatik hastalık için geliştirilen modellerde ise klinik, radyolojik ve anatomik değişkenlere ek olarak nefrektomi yapıp yapılmadığı ve hastanın genel durumu göz önüne alınmaktadır. Bu modeller de prognozun öngörülmesi, hastanın bilgilendirilmesi, uygun sistemik tedavinin planlanması ve klinik çalışmalarda hasta seçimi amacıyla kullanılmaktadır.

## Lokal Böbrek Tümörlerinde Prognoz Öngörü Modelleri

### Nefrektomi öncesi modeller

İlk model Johns Hopkins Üniversitesinde geliştirilen modeldir (74). Bu model böbrek tümürlü hastaları nüks açısından yüksek ve düşük risk gruplarına ayıran bir algoritmadır. Kullanılan klinik değişkenler başvuru anında hastanın semptomatik olup olmaması ve radyolojik tümör boyutudur. Semptomatik hastalar 1, semptomatik olmayanlar ise 0 puan alır ve bu puan 1.55 katsayısı ile çarpılır. Radyolojik tümör boyutu ise cm olarak ölçülür ve 0.19 katsayısı ile çarpılır. Bu iki rakamın toplanması sonucunda elde edilen nüks riski değeri 3 veya daha düşük ise o hasta düşük risk grubunda, 3'den büyük ise yüksek risk grubunda yer alır. Raj ve ark. tarafından 12 yıllık takipte metastaz geliştirme olasılığını veren nomogram geliştirilmiştir. Burada hastanın cinsiyeti, tanı anındaki hastalık durumu, radyolojik görüntüleme lenf nodu tutulumu, nekroz varlığı ve tümör boyutu kullanılan parametrelerdir (75). Karakiewicz ve ark. ise metastatik olan ve olmayan hastalarda da kullanılabilen BHK'a özgü 1, 2, 5 ve 10 yıllık kanser spesifik sağkalım öngörüsü için kullanılabilecek bir nomogram tariflemiştir.

Bu nomogramda TNM evresi, tümör boyutu, histolojik subtip, yaş, cinsiyet ve tanı anındaki semptomlar kullanılmıştır ve prognostik kesinliği %86 olarak bildirilmiştir (7, 76).

Nefrektomi öncesi bazı modeller, nefrektomi sonrası patolojideki malign potansiyelin önceden öngörülmesini amaçlamaktadır. Kutikov ve ark. tarafından geliştirilen ve R.E.N.A.L nefrometri skoru olarak tanımlanan modelde, radyolojik olarak görüntülenen renal kitlenin malign özellik taşıyıp taşımadığının, radyolojik özelliklerin sayısal olarak skorlanması ile belirlenmesi amaçlanır. Tümörün boyutu, lokalizasyonu ve derinliği için sayısal değerler verilir (77). Burada R (Radius) renal kitlenin en uzun çapı (cm), E (Exophytic/endophytic) kitlenin böbrek içine ya da dışına doğru gelişme durumu, N (Nearness) kitlenin toplayıcı sistem veya renal sinüse olan yakınlığı (mm), A (Anterior/posterior) kitlenin böbrek ön veya arka kısmında bulunması, L (Location) böbrek kutbu ile kitlenin ilişkisi olup ayrıca tümör ana renal arter ya da vene dokunuyor ise 'h' son eki eklenir. R.E.N. değerleri için 1, 2 ve 3 puanlaması yapılır, ön ve arkada olmasına göre a/p/x (hiçbiri) ve renal arter ve ven ile ilişkisinin olup olmamasına göre h eklenir. Böbrek tümörü için belirlenen sayısal değerlerin toplanması ile Nefrometri skoru bulunur. Skor 4-6 arası ise düşük, 7-9 arası değer için orta, 10-12 arası değerlerde yüksek karmaşıklıktan söz edilmektedir. Daha sonra nefrometri skoru geliştirilerek nomogram aracılığı ile kitlenin, malign ve yüksek gradeli olup olmadığının riski değerlendirilmektedir.

Parsiyel nefrektomiye uygun olan 7 cm ve daha küçük boyuttaki tümörlerin malign olma olasılığı ve operasyon sonrası dönemdeki saldırganlığının öngörülmesi amacıyla Cleveland klinikte bir nomogram geliştirilmiştir. Kullanılan parametreler hastanın yaşı, cinsiyeti, tanı anında semptom varlığı, sigara öyküsü ve tümör boyutudur (78).

Nefrektomi sonrası rekürensisi öngörmek adına Cindolo ve ark. tarafından tanı anı semptomları ve preoperative tümör boyutu parametrelerinin kullanıldığı bir nomogram da bildirilmiştir. Bu nomogramın prognostik kesinliği de %67 ile %75 arasında bildirilmiştir (79).

### Nefrektomi sonrası modeller

İlk model 2001 yılında Kattan ve ark. tarafından geliştirilen Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC-Kattan) modelidir (80). Bu model böbrek tümöründe nüksüz sağkalım öngörüsünü amaçlayan bir nomogramdır. Kullanılan prognostik değişkenler 1997 TNM sınıflamasına göre patolojik T evresi, tümör boyutu, tümörün histolojisi (kromofob/ papiller/ berrak hücreli) ve başvuru anındaki semptomlardır (insidental/lokal/sistemik). Fuhrman nükleer derecelendirme sisteminin modele alınmaması en önemli dezavantajdır. Bu nomogramın prognostik öngörü kesinliği %61 ile %81 aralığında bildirilmektedir. Aynı merkez daha sonra sadece şBHK'lerinde nüksüz sağkalım öngörüsünü amaçlayan bir nomogram daha geliştirmiştir (81). Bu modelde kullanılan değişkenler ise 2002 TNM sınıflamasına göre patolojik T evresi, tümör boyutu, Fuhrman derecesi, nekroz, mikrovasküler invazyon ve tanı anı semptomlarıdır. pT3c-pT4 hastalar, lenf nodu tutulumu olanlar, uzak metastazı olanlar, bilateral tümörler ve herediter tümörler modelden çıkarılmıştır.

University of California Los Angeles'daki (UCLA) araştırmacılar tarafından geliştirilen öngörü modeli ise UCLA Integrated Staging System (UISS) olarak adlandırılmaktadır (82). Bu model BHK'da sağkalım öngörüsünü belirlemeyi amaçlamaktadır ve karar kutularından oluşan bir algoritmadır. Modelde 1997 TNM sınıflamasına göre patolojik T evresi, Fuhrman derecesi ve ECOG performans statüsü kullanılmaktadır ve sonuçlara göre sağ kalım sonuç

beklentisi hesaplanmaktadır. En önemli tarafı da metastatik olan ve olmayan hastalar için öngörü verebilmesidir.

Mayo kliniğinde geliştirilen öngörü modeli 'Mayo Clinic Stage, Size, Grade and Necrosis Score' (SSIGN) olarak adlandırılmaktadır (83). SSIGN modeli şBHK'de sağkalım öngörüsünü amaçlayan bir algoritmadır. Kullanılan prognostik değişkenler 1997 TNM sınıflamasına göre patolojik T, N, M evreleri, patolojik tümör boyutu, derece ve nekroz olup olmamasıdır. Mayo klinik grubu daha sonra hastalısız sağkalım süresi uzadıkça kansere bağlı sağkalım süresinin de artması nedeniyle SSIGN modelinde nefrektomi sonrası geçen süreyi de hesaba katacak bir değişiklik yapmış ve bu yeni modelle dinamik SSIGN (D-SSIGN) adını vermiştir (84). Böylece nefrektomi sonrası geçen sürede değişen riskler hesaba alınarak takip protokolünde düzenlemeler yapılabilmektedir.

### Metastatik BHK'da Prognoz Öngörü Modelleri

Motzer ve ark. metastatik hastalık için MSKCC'de üç ayrı model geliştirmiştir (85-87). Bu modellerden ilk ikisi metastatik BHK'da sağkalım öngörüsünü hedefleyen ve hastaları risk gruplarına ayıran algoritmalarıdır. Birinci modelde kullanılan prognostik faktörler; Karnofsky performans skalasının %80'in altında olması, laktat dehidrogenaz düzeyinin normalin 1,5 kat üzerinde olması, hemoglobin düzeyinin normalin altında olması, düzeltilmiş serum kalsiyumunun 10 mg/dL'den büyük olması ve nefrektomi yapılmamış olmasıdır. İkinci modelde ise nefrektomi yapılmamış olması yerine tanı ile interferon alfa tedavisi arasında geçen sürenin 1 yıldan az olması kullanılır. Üçüncü model ise metastatik böbrek tümürlü hastalarda sunitinib kullanımının progresyonsuz sağkalıma etkisinin öngörüsü için geliştirilmiş nomogramdır. Bu modelde kullanılan prognos-

tik faktörler; hastanın tedavi almadan önceki düzeltilmiş kalsiyum seviyesi, metastatik bölge sayısı, hemoglobin düzeyi, önceki nefrektomi varlığı, akciğer ve karaciğerde metastaz varlığı, trombositoz, ECOG-PS, tanı ile tedavi arasında geçen zaman, serum alkalin fosfat ve laktat dehidrogenaz düzeyidir.

Mayo Klinik tarafından geliştirilen modelde metastatik şBHK tanısıyla sistemik tedavi ve nefrektomi yapılan hastalarda sağkalım öngörüsünü amaçlayan algoritmadır (86). Bu modelde kullanılan parametreler; konstitüsyonel semptomlar, kemik metastazi, karaciğer metastazi, multipl metastaz, nefrektomi ile metastaz gelişmesi arasında geçen süre, tam rezeksiyon yapılabildiği olması, tümör trombus seviyesi, nükleer derece ve koagülatif tümör nekrozudur.

Karakiewicz ve ark. tarafından postoperatif dönemde 1, 2, 5 ve 10 yıllık kanser spesifik sağkalımı öngörmek amaçlı T evresi, M evresi, yaş, cinsiyet, tümör boyutu ve semptomların parametre olarak kullanıldığı bir nomogram geliştirmiştir. Bu nomogramın prognostik kesinliği %84 ile %88 arasında bildirilmiştir (87).

Diğer bir model UCLA tarafından geliştirilen Survival After Nephrectomy and Immunotherapy (SANI Score) dir (88). Bir algoritma olan bu model, metastatik böbrek tümörü nedeniyle nefrektomi ve interlökin-2 tedavisi almış hastaları sağkalım açısından risk gruplarına ayırmaktadır. Burada kullanılan prognostik faktörler; lenf nodu tutulumu, konstitüsyonel semptomlar, metastazların yeri (tek kemik veya akciğer), sarkomatoid gelişim olması ve TSH değerinin 2 mIU/L'den yüksek olmasıdır.

Prognostik modellerin doğruluğunu arttırmak için klinik ve histolojik değişkenlere ek olarak son yıllarda moleküler faktörler de modellere eklenmektedir. UCLA'den Kim ve ark. daha önce bu merkezde geliştirilen UISS modeline güncel moleküler prognostik fak-

törleri ekleyerek yeni bir model oluşturmuştur (89). Bu şekilde geliştirilen UCLA Integrated Staging System metastatik böbrek tümöründe sağkalım öngörüsünü amaçlayan bir nomogramdır. Bu modelde 1997 TNM sınıflamasına göre patolojik T Evresi, ECOG PS, CA9, Vimetin, P53 ve PTEN kullanılmaktadır. Parker ve ark. ise şBHK'da kullanılmak üzere B7-H1, survivin ve Ki-67 immünohistokimyasal belirteçlerden oluşan ve BioScore olarak adlandırdıkları bir panel tarif etmiştir (90). Bu panelde yüksek BioScore'u olan hastaların BHK'a bağlı ölüm olasılıkları daha yüksektir. Araştırmacılar, BioScore panelinin mevcut prognostik modellerle beraber kullanılmasının modellerin öngörü gücünü arttırılabileceğini ifade etmişlerdir.

Yakın zamanda preoperatif ve postoperatif Karakiewicz, Kattan ve Cindolo nomogramlarının öngörüsünü kesinlik gücünü karşılaştıran bir meta-analiz yayınlanmıştır. Bu meta-analizin sonuçlarına göre preoperatif Karakiewicz ve postoperatif Karakiewicz nomogramlarının kanser spesifik sağkalımı öngörmeye en iyi prediktif yeteneğe sahip olduğu, postoperatif Karakiewicz nomogramının da hastalıklı sağkalımı öngörmeye Cindolo ve Kattan Nomogramlarına göre daha iyi prediktif yeteneğe sahip olduğu bildirilmiştir. Kattan ve Cindolo nomogramlarının ise kanser spesifik ve hastalıklı sağkalımı öngörmeye orta prediktif kesinliğe sahip olduğu belirtilmiştir (91).

Avrupa Üroloji Kılavuzu 2015'de önerilen öngörü kesinliği en yüksek olan nomogramlar ve içerdiği parametreler tablo 5'de verilmiştir.

## Sonuç

Böbrek tümörü için bilinen prognostik faktörler ve bu faktörlerin kullanılması ile oluşturulmuş farklı öngörü modelleri mevcuttur. Seçilecek modelin o ülkede valide edilmiş olması önemlidir. Mevcut prognostik modeller yeni moleküler ve genetik belirteçlerin eklenmesi ile

TABLO 5. Lokal ve metastatik BHK'da kullanılan prognostik modeller

Prognostik Modeller	Değişkenler												
	TNM evresi	ECOG PS	Karnofsky PS	BHK'a bağlı semptom	Fuhrman derecesi	Tümör nekrozu	Tümör boyutu	Tanı ve tedavi arası süre	LDH	Ca	Hb	Nötrofil sayısı	Trombosit sayısı
UISS	X	X			X								
SSIGN	X				X	X							
Postoperatif Karakiewicz's prognostik model	X			X	X		X						
Lokal BHK													
MSKCC prognostik model			X					X	X	X			
Heng Modeli			X					X	X	X	X	X	X

ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group performance status; MSKCC=Memorial Sloan Kettering Cancer Center; SSIGN=Stage Size Grade Necrosis; UISS=University of California Los Angeles integrated staging system.

geliştirilmeye başlanmıştır. Ayrıca bu modeller mekanizmaya özgü faktörlerin netleşmesi ile daha da zenginleşecektir. Prognostik modeller hedefe yönelik tedavilere alınacak yanıtın öngörüsü için kullanıma girmiştir ve yeni modellerin geliştirilmesi konusunda araştırmalar yapılmaktadır.

## Kaynaklar

1. Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61: 212-36.
2. Chow WH, Dong LM, Devesa SS, et al. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol.* 2010; 7: 245-57.
3. Campbell SC, Novic A.C, Bukowski RM. Renal tumors. In: Wein A.J, Kavoussi LR, Novic A.C, et al. *Campbell Walsh Urology.* 9th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007. sayfa. 1567-1637.
4. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010; 60: 277-300.
5. Waalkes S, Becker F, Schrader AJ, et al. Is there a need to further subclassify pT2 renal cell cancers as implemented by the revised 7th TNM version? *Eur Urol.* 2011; 59: 258-63.
6. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 1996; 335: 865-75.
7. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK-H, et al. Multiinstitutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 1316-22.
8. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, et al. Tumor size is a determinant of the rate of stage T1 renal cell cancer synchronous metastasis. *J Urol.* 2009; 182: 1287-93.
9. 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.* 2007; 51: 1616-24.
10. Escudier B, Choueiri TK, Oudard S, et al. Prognostic factors of metastatic renal cell carcinoma after failure of immunotherapy: new paradigm from a large phase III trial with shark cartilage extract AE 941. *J Urol.* 2007; 178: 1901-5.
11. Roberts WW, Bhayani SB, Allaf ME, et al. Pathological stage does not alter the prognosis for renal lesions determined to be stage T1 by computerized tomography. *J Urol.* 2005; 173: 713-5.
12. Murphy AM, Gilbert SM, Katz AE, et al. Reevaluation of the tumor-node-metastasis staging of locally advanced renal cortical tumors: absolute size (T2) is more significant than renal capsular invasion (T3a). *BJU Int.* 2005; 95: 27-30.
13. Lam JS, Klatte T, Patard JJ, et al. Prognostic relevance of tumor size in T3a renal cell carcinoma: a multicentre experience. *Eur Urol.* 2007; 52: 155-162.
14. Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, et al. Is renal sinus fat invasion the same as perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma? *J Urol.* 2005; 174: 1218-21.
15. Margulis V, Tamboli P, Matin SF, et al. Location of extrarenal tumor extension does not impact survival of patients with pT3a renal cell carcinoma. *J Urol.* 2007; 178: 1878-82.
16. Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, et al. Should direct ipsilateral adrenal invasion from renal cell carcinoma be classified as pT3a? *J Urol.* 2005; 173: 918-21.
17. Downs TM, Schultzel M, Shi H, et al. Renal cell carcinoma: risk assessment and prognostic factors for newly diagnosed patients. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009; 70: 59-70.
18. Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, et al. Cancer specific survival for patients with pT3 renal cell carcinoma-can the 2002 primary tumor classification be improved? *J Urol.* 2005; 173: 716-9.
19. Uzzo RG, Cherullo EE, Myles J, et al. Renal cell carcinoma invading the urinary collecting system: implications for staging. *J Urol.* 2002; 167: 2392-96.
20. Terrone C, Cracco C, Guercio S, et al. Prognostic value of the involvement of the urinary collecting system in renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2004; 46: 472-6.
21. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1982; 6: 655-63.
22. Lang H, Lindner V, de Fromont M, et al. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma: assessment of 241 patients with > 15-year follow-up. *Cancer.* 2005; 103: 625-9.
23. 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: 612-24.
24. 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: 2763-71.
25. 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: 1496-500.
26. Wahlgren T, Harmenberg U, Sandström P, et al. Treatment and overall survival in renal cell carcinoma:

- a Swedish population-based study (2000-2008). *Br J Cancer*. 2013; 108: 1541-9.
27. Lang H, Lindner V, de Fromont M, et al. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma: assessment of 241 patients with > 15-year follow-up. *Cancer*. 2005; 103: 625-9.
  28. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A et al. EAU Guidelines on renal cell carcinoma, 2015; pp: 16-7.
  29. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol*. 2010; 183: 1309-15.
  30. Delahunt B, Eble JN, McCredie 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.
  31. Klatte T, Streubel B, Wrba F, et al. Renal cell carcinoma associated with transcription factor E3 expression and Xp11.2 translocation: incidence, characteristics, and prognosis. *Am J Clin Pathol*. 2012; 137: 761-8.
  32. Linehan WM, Vasselli J, Srinivasan R, et al. Genetic basis of cancer of the kidney: disease specific approaches to therapy. *Clin Cancer Res*. 2004; 10: 6282-9.
  33. Furge KA, Tan MH, Dykema K, et al. Identification of deregulated oncogenic pathways in renal cell carcinoma: an integrated oncogenomic approach based on gene expression profiling. *Oncogene*. 2007; 26: 1346-50.
  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: 5794-9.
  35. Ficara V, Galfano A, Novara G, et al. Risk stratification and prognostification of renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2008; 26: 115-25.
  36. Tunuguntla HSGR, Jorda M. Diagnostic and prognostic molecular markers in renal cell carcinoma. *J Urol*. 2008; 179:2096-102.
  37. Yao M, Yoshida M, Kishida T, et al. VHL tumor suppressor gene alterations associated with good prognosis in sporadic clear-cell renal carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94: 1569-75.
  38. Schraml P, Struckmann K, Hatz F, et al. VHL mutations and their correlation with tumour cell proliferation, microvessel density, and patient prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *J Pathol*. 2002; 196: 186-93.
  39. Wiesener MS, Munchhagen PM, Berger I, et al. Constitutive activation of hypoxia-inducible genes related to overexpression of hypoxia-inducible factor-1alpha in clear cell renal carcinomas. *Cancer Res*. 2001; 61: 5215-22.
  40. Lidgren A, Hedberg Y, Grankvist K, et al. The expression of hypoxia-inducible factor 1alpha is a favorable independent prognostic factor in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2005; 11: 1129-35.
  41. Lidgren A, Hedberg Y, Grankvist K, et al. Hypoxia-inducible factor 1a expression in renal cell carcinoma analyzed by tissue microarray. *Eur Urol*. 2006; 50: 1272-7.
  42. Klatte T, Seligson DB, Riggs SB, et al. Hypoxia-inducible factor 1 alpha in clear cell renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2007; 13: 7388-93.
  43. Patel P, Chadalavada R, Ishill N, et al. Hypoxia-inducible factor (HIF) 1a and 2a levels in cell lines and human tumor predicts response to sunitinib in renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol*. 2008; 26(Suppl).
  44. Paradis V, Lagha NB, Zeimoura L, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinomas. *Virchows Arch*. 2000; 436: 351-6.
  45. Rioux-Leclercq N, Fergelot P, Zerrouki S, et al. Plasma level and tissue expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinoma: a prospective study of 50 cases. *Hum Pathol*. 2007; 38: 1489-95.
  46. Yildiz E, Gokce G, Kilcarslan H, et al. Prognostic value of the expression of Ki-67, CD44 and vascular endothelial growth factor, and microvessel invasion, in renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2004; 93: 1087-93.
  47. Driessen A, Landuyt W, Pastorekova S, et al. Expression of carbonic anhydrase IX (CA IX), a hypoxia-related protein, rather than vascular-endothelial growth factor (VEGF), a pro-angiogenic factor, correlates with an extremely poor prognosis in esophageal and gastric adenocarcinomas. *Ann Surg*. 2006; 243: 334-40.
  48. Maseide K, Kandel R, Bell R, et al. Carbonic anhydrase IX as a marker for poor prognosis in soft tissue sarcoma. *Clin Cancer Res*. 2004; 10: 4464.
  49. Dorai T, Sawczuk IS, Pastorek J, et al. Role of carbonic anhydrases in the progression of renal cell carcinoma subtypes: proposal of a unified hypothesis. *Cancer Invest*. 2006; 24: 754-79.
  50. Phuoc NB, Ehara H, Gotoh T, et al. Prognostic value of the coexpression of carbonic anhydrase IX and vascular endothelial growth factor in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Oncol Rep*. 2008; 20: 525-30.
  51. Bui MHT, Seligson D, Han K-r, et al. Carbonic anhydrase IX is an independent predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma: implications for prognosis and therapy. *Clin Cancer Res*. 2003; 9: 802-11.



52. Patard J-J, Fergelot P, Karakiewicz PI, et al. Low CAIX expression and absence of VHL gene mutation are associated with tumor aggressiveness and poor survival of clear cell renal cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2008; 123: 395-400.
53. Atkins M, Regan M, McDermott D, et al. Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of interleukin 2 therapy for renal cancer. *Clin Cancer Res*. 2005; 11: 3714-21.
54. Pantuck AJ, Seligson DB, Klatte T, et al. Prognostic relevance of the mTOR pathway in renal cell carcinoma: implications for molecular patient selection for targeted therapy. *Cancer*. 2007; 109: 2257-67.
55. Tanaka C, O'Reilly T, Kovarik J, et al. Identifying optimal biologic doses of everolimus (RAD001) in patients with cancer based on the modeling of preclinical and clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic data. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 1596.
56. Brenner W, Faerber G, Herget T, et al. Loss of tumor suppressor protein PTEN during renal carcinogenesis. *Int J Cancer* 2002; 99: 53-7.
57. Altieri DC. Survivin, versatile modulation of cell division and apoptosis in cancer. *Oncogene*. 2003; 22: 8581-9.
58. Shariat SF, Karakiewicz PI, Godoy G, et al. Survivin as a prognostic marker for urothelial carcinoma of the bladder: a multicenter external validation study. *Clin Cancer Res*. 2009; 15: 7012-9.
59. Zamparese R, Pannone G, Santoro A, et al. Survivin expression in renal cell carcinoma. *Cancer Invest*. 2008; 26: 929-35.
60. Parker AS, Kosari F, Lohse CM, et al. High expression levels of survivin protein independently predict a poor outcome for patients who undergo surgery for clear cell renal cell carcinoma. *Cancer*. 2006; 107: 37-45.
61. Lane DP, Benichou S. p53: oncogene or anti-oncogene? *Genes Dev*. 1990; 4: 1-8.
62. Zigeuner R, Ratschek M, Rehak P, et al. Value of p53 as a prognostic marker in histologic subtypes of renal cell carcinoma: a systematic analysis of primary and metastatic tumor tissue. *Urology*. 2004; 63: 651-5.
63. Johnson TV, Abbasi A, Owen-Smith A, et al. Absolute preoperative C-Reactive protein predicts metastasis and mortality in the first year following potentially curative nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*. 2010; 183: 480-5.
64. Karakiewicz PI, Hutterer GC, Trinh Q-D, et al. C-reactive protein is an informative predictor of renal cell carcinoma-specific mortality: a European study of 313 patients. *Cancer*. 2007; 110: 1241-7.
65. Lam JS, Shvarts O, Said JW, et al. Clinicopathologic and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of patients with renal cell carcinoma. *Cancer*. 2005; 103: 2517-25.
66. Dudderidge TJ, Stoeber K, Loddo M, et al. Mcm2, Geminin, and Ki67 define proliferative state and are prognostic markers in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2005; 11: 2510-7.
67. Bui MHT, Visapaa H, Seligson D, et al. Prognostic value of carbonic anhydrase IX and Ki67 as predictors of survival for renal clear cell carcinoma. *J Urol*. 2004; 171: 2461-6.
68. Parker AS, Leibovich BC, Lohse CM, et al. Development and evaluation of BioScore: a biomarker panel to enhance prognostic algorithms for clear cell renal cell carcinoma. *Cancer*. 2009; 115: 2092-103.
69. Tollefson MK, Thompson RH, Sheinin Y, et al. Ki-67 and coagulative tumor necrosis are independent predictors of poor outcome for patients with clear cell renal cell carcinoma and not surrogates for each other. *Cancer* 2007; 110: 783-90.
70. Hofmockel G, Tsatalpas P, Müller H, et al. Significance of conventional and new prognostic factors for locally confined renal cell carcinoma. *Cancer*. 1995; 76: 296-306.
71. Liu L, Qian J, Singh H, et al. Immunohistochemical analysis of chromophobe renal cell carcinoma, renal oncocytoma, and clear cell carcinoma: an optimal and practical panel for differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2007; 131: 1290-7.
72. Khoury JD, Abrahams NA, Levin HS, et al. The utility of epithelial membrane antigen and vimentin in the diagnosis of chromophobe renal cell carcinoma. *Ann Diagn Pathol*. 2002; 6: 154-8.
73. Moch H, Schraml P, Bubendorf L, et al. High-throughput tissue microarray analysis to evaluate genes uncovered by cDNA microarray screening in renal cell carcinoma. *Am J Pathol* 1999; 154: 981-6.
74. Yaycioglu O, Roberts WW, Chan T, et al. Prognostic assessment of nonmetastatic renal cell carcinoma: a clinically based model. *Urology*. 2001; 58: 141-5.
75. Raj GV, Thompson RH, Leibovich BC, et al. Preoperative nomogram predicting 12-year probability of metastatic renal cancer. *J Urol*. 2008; 179: 2146-51.
76. Cindolo L, Chiodini P, Brookman-May S, et al. Assessing the accuracy and generalizability of the preoperative and postoperative Karakiewicz nomograms for renal cell carcinoma. Results from a multicentre European and US study. *BJU Int* 2013; 112: 578-84.
77. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol*. 2009; 182: 844-53.

78. Lane BR, Babineau D, Kattan MW, et al. A preoperative prognostic nomogram for solid enhancing renal tumors 7 cm or less amenable to partial nephrectomy. *J Urol*. 2007; 178: 429-34.
79. Cindolo L, De La Taille A, Messina G, et al. A preoperative clinical prognostic model for non-metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2003; 92: 901-5.
80. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, et al. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol*. 2001; 166: 63-67.
81. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*. 2005; 173: 48-51.
82. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 1649-57.
83. 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: 2395-400.
84. Thompson RH, Leibovich BC, Lohse CM, et al. Dynamic outcome prediction in patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy: the D-SSIGN score. *J Urol*. 2007; 177:477-80.
85. 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: 2530-40.
86. 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; 174:1759-63.
87. Karakiewicz PI, Suardi N, Capitano U, et al. Conditional survival predictions after nephrectomy for renal renal cell carcinoma. *J Urol*. 2009; 182: 2607-12.
88. Leibovich BC, Han K, Bui MH, et al. Scoring algorithm to predict survival after nephrectomy and immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer*. 2003; 98: 2566-75.
89. Kim HL, Seligson D, Liu X, et al. Using protein expressions to predict survival in clear cell renal carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004; 10: 5464-71.
90. Parker AS, Leibovich BC, Lohse CM, et al. Development and evaluation of BioScore: a biomarker panel to enhance prognostic algorithms for clear cell renal cell carcinoma. *Cancer*. 2009; 15;115: 2092-103.
91. Russo GI, Di Rosa A, Favilla V, et al. Accuracy capabilities comparisons between Karakiewicz, Kattan and Cindolo nomograms in predicting outcomes for renal cancer carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Can Urol Assoc J*. 2015; 9: 359-66.



# Genetik Geçişli Böbrek Tümlörleri

# 5

Halil Lütfi Canat • Turhan Çaşkurlu

Yetişkin tümlörlerinin %3'ünü oluşturan renal hücreli karsinom (RCC) kalıtsal veya sporadik formda oluşmaktadır. Tüm RCC'ler içinde kalıtsal olanların oranı yaklaşık %5'dir (1). Bu bölümde böbrek tümlörlerinin kalıtsal formu üzerinde durulacaktır.

İlk olarak 1979 yılında 3. kromozomun kısa koluyla 8. kromozomun uzun kolu arasında karşılıklı translokasyonların olduğu ve tutarlı bir soygeçiş tanımlamış; sonrasında RCC'nin moleküler genetiği ile ilgili ilerlemeler başlamış ve supresör genler, onkogenler ve ailesel sendromlar tanımlanmıştır (2). Bu hastalığın ailesel formlarına neden olan germline mutasyonlara sahip olan genlerin tanımlanması, en az sporadik RCC'ler kadar önemlidir ve genetik ilerlemeler sayesinde belli vakaların tedavisinde yıllar içinde yararlı gelişmeler sağlanmıştır.

Çok sayıda genetik mekanizma RCC'ye yakınlığa neden olmaktadır. Hipoksik gen cevabı ile düzenlenen von Hippel-Lindau (VHL) proteini normal şartlarda hipoksi ile uyarılabilir faktörleri (HIF) bağlar. Hipoksik durumlarda ve VHL geni mutasyonlarında bu protein işlev

göremez ve HIF birikimi oluşur. Bu da vasküler endotelial growth faktör (VEGF), glukoz transporter-1, platelet derive growth faktör, transforming growth faktor ve eritropoetin eks-presyonunu aktive ederek RCC gelişimine katkı sağlar (3). VHL genine ek olarak MET, FLCN, FH, SDHB, PTEN, BAP1, TFE3, TFEB, TFC ve MiTF genlerini içeren MiT subfamily transkripsiyon faktörleri, PBRM1, CDKN2B de genetik geçişli RCC'ler ile ilişkili bulunmuştur (4-11). Özellikle 3. kromozomu içeren yapısal translokasyonlar genetik geçişli RCC'ye neden olmaktadır. Ancak non-sendromik genetik geçişli RCC'li hastaların ancak %20'sinden daha az bir kısmı, bilinen ailesel RCC genlerinde saptanabilir mutasyona sahiptir (5,12). Bu nedenle genetik geçişli RCC'ye neden olan genler üzerindeki çalışmalar halen devam etmektedir.

Farklı genlerdeki mutasyonlar, farklı RCC tiplerine yakınlık oluşturmaktadır. Örneğin; VHL ve SDHB: Berrak hücreli RCC'ye, FLCN: Kromofob ve berrak hücreli RCC'ye, MET: Papiller Tip1 RCC'ye, FH: Papiller tip 2 RCC'ye ve 3. kromozom translokasyonları da berrak hücreli RCC'ye yakınlık oluşturmaktadır (13).

**TABLO 1.** Genetik geçişli renal hücreli kanser sendromları

Sendrom	Mutasyon	Tümör tipi	Diğer tutulumlar
Von Hippel - Lindau	VHL geni (3p25-26)	Berrak hücreli RCC	Hemanjioblastomlar, Retinal anjiom, Feokromositoma
Hereditör papiller RCC	c-MET protoonkogeni (7q31)	Tip 1 papiller RCC	
Familiyal Leiomyomatozis ve RCC	Fumarat hidrataz (1q42)	Tip 2 papiller RCC	Cilt leiomyomları, Uterin leiomyomlar
Birt-Hogg-Dube	BHD1 geni (17p11.2)	Kromofob, berrak hücreli, papiller RCC, Onkositom,	Fibrofolikülomlar, akciğer kistleri, Spontan pnömotoraks
Tuberoz skleroz		Berrak hücreli, Papiller, Kromofob RCC, Onkositom	Anjiyofibromlar, kardiyak rabdomiyom, renal kistler, intrakranial nodüller

VHL tümör supresör geni berrak hücreli RCC'nin %80'inde inaktive olması ile ilk örnek olmuştur ve buradaki mutasyon VHL hastalığını ortaya çıkarmıştır (14). Bundan sonraki bölümlerde Tablo 1 de verilen genetik geçişli RCC'ler ayrı ayrı ele alınacaktır.

### Von Hippel-Lindau Hastalığı

Berrak hücreli RCC'nin en sık görülen genetik geçişli formu VHL hastalığıdır. İnsidansı 1/36,000 ile 1/53,000 arasında olan otozomal dominant geçişli bir hastalıktır (15). Kromozom 3p25-26 üzerinde yer alan bu gen, hem sporadik hem de kalıtsal RCC formlarında tümör süpresör geni rolü oynamaktadır. Bu genin üç eksonu vardır ve 213 aminoasitli bir proteini kodlar. Diğer birçok tümör süpresör genleri gibi hastalığın gelişmesi için genin her iki alleli de mutasyona uğramalı veya inaktive olmalıdır.

VHL proteini; elongin B,C, RBX1 ve cullin-2 ile kompleks oluşturarak, angiogenez ve proliferasyonu provoke eden HIF 1 alfa ve HIF 2 alfa moleküllerine bağlanır ve bu moleküllerin proteozomal yıkımını sağlar. HIF proteinleri hücrenin hipoksi, açlık ve diğer stres durum-

larında düzenleyici rol oynayan önemli moleküllerdir. VHL genindeki mutasyon sonucu HIF proteinleri düzensiz salınımına uğrar ve hücre içinde toplanır. Bu da VEGF, primer angiogenik büyüme faktörü, tümör büyüme faktörü-alfa, platelet derive growth faktör, glukoz transporter -1, eritropoetin, karbonik anhidraz IX gibi moleküllerin upregülasyonuna ve dolayısıyla RCC'nin ilerlemesine ve neovaskülaritesine katkıda bulunur (16).

RCC, VHL hastalığında görülen en sık üçüncü patolojidir. RCC ve ilişkili renal kistler bu hastaların yaklaşık %60'ında vardır. Sıklıkla 3., 4. ve 5. dekatlarda görülür, multifokal ve bilateraldir. Tablo 2'de hastalığın başlıca özellikleri verilmiştir (16).

Hastalığın iki tipi bulunmaktadır. Tip 1 düşük riskli feokromositoma, Tip 2 yüksek riskli feokromositoma ile ilişkilidir. Tip 2 kendi içinde 3 gruba ayrılır. Tip 2a'da düşük riskli RCC, Tip 2b'de yüksek riskli RCC, Tip 2c'de ise sadece artan riskli feokromositoma yer alır (17). Bu tümörlerin çoğunun hipervasküler olması nedeniyle morbiditeye neden olma olasılıkları yüksektir. Özellikle santral sinir sistemindeki hemanjioblastomlar paraliye neden olurken retinal anjiomlar kör-

TABLO 2. VHL klinik görünümleri

Organ/Sistem	Lezyon	İnsidans (%)
Göz	Retinal anjiom	49-59
Santral sinir sistemi	Hemanjioblastom	42-72
Böbrek	Berrak hücreli RCC Böbrek kistleri	24-70 22-59
Adrenal bez	Feokromositoma	18
Pankreas	Adacık hücre tümörü Pankreatik kist	12 21-72
Epididim	Kistadenom	10-26
Kulak	Endolenfatik sac tümörü	10

lülke sonuçlanabilir. VHL hastalığının diğer sık görülen patolojileri; pankreatik kistler, epididimde papiller kistadenom ve iç kulak tümörleridir. Santral sinir sistemi tutulumuna yönelik tedaviler geliştiği için bu hastalığın günümüzde en sık ölüm sebebi RCC'dir (16).

Hastalığın tanısı karakteristik klinik özellikleri ile konabilir. Ya 1 adet indeks tümör (hemanjioblastom, feokromositoma, RCC) ve pozitif aile hikâyesi ya da pozitif aile hikâyesi olmadan 2 veya daha fazla santral sinir sistemi hemanjioblastomu veya 1 santral sinir sistemi hemanjioblastomu ile birlikte 1 viseral tutulum olması tanı için yeterlidir. Sıklıkla tercih edilen görüntüleme yöntemi manyetik rezonans görüntüleme (MRI)'dir. Böbrek kistleri sıklıkla T2 ağırlıklı görüntülerde tasvir edilmiştir. Kompleks kistler genellikle içeriğine bağlı olarak değişken sinyal yoğunlukları göstermektedir. Solid tümörleri ve RCC'yi saptamada abdominal organların gadolinyumlu multifazik incelemesi gereklidir (18).

VHL hastalığında RCC'nin uygun tedavisi nefron koruyucu cerrahi veya perkütan fokal ablasyon yöntemleridir (19). Üç cm'nin altındaki lezyonlarda perkütan ablasyon ile lokal kontrol sağlanabilirken daha büyük tümörlerde bu yöntem suboptimaldir. Cerrahi sırasında olabildiğince çok sayıda tümör çıkarılmalıdır. Çünkü reoperasyonlar böbrek yetmezliği için bir risk

oluşturur. Bu nedenle eğer mümkünse nefron koruyucu cerrahi non-iskemik yolla yapılmalıdır (18). Radikal nefrektomi uygulanabilecek son prosedür olmalıdır ve çok büyük tümörlerde tercih edilmelidir.

VHL hastalığı ile ilişkili RCC tedavisinde anti-angiogenik ilaçlar, üzerinde en çok çalışılan terapötik ajanlardır. Bu çalışmalarda sorafenib, sunitinib, bevacizumab (interferon-alfa ile birlikte), temsirolimus, everolimus, pazopanib, andaxitinib gibi ilerlemiş RCC için onay alan ajanlar kullanılmıştır (20,21). Jonasch ve ark'nın yaptığı çalışmada sunitinib ile %33 parsiyel cevap alınırken %67 stabil hastalık, %10 progresyon izlenmiştir (22). Sonuç olarak bu ajanların VHL hastalığı ile ilişkili RCC'de rolü tam olarak netleşmemiştir.

### Familiyal Papiller Renal Hücreli Karsinom

Papiller RCC %10-15 insidansla en yaygın ikinci RCC tipidir. Kromozom 7 ve 17'de trizomi, kromozom 1, 12, 16, 20 ve Y'de anormalliklerle karakterize olup otozomal dominant geçişlidir. VHL hastalığının aksine diğer organ sistemlerinde tümör gösterilememiştir (23). Histomorfolojik özellikleri ile iki farklı alt-tipi vardır. Tip 1 c-MET proto-onkogen (7q31) mutasyonu ile tip 2 fumarat hidrataz (FH) (1q42) gen mutasyonu

ile ilişkili bulunmuştur ancak bu sendromda sıklıkla tip 1 papiller RCC saptanmıştır (24).

Küçük, hipovasküler lezyonların yaygın olması nedeniyle görüntüme yöntemlerinden bilgisayarlı tomografi daha duyarlıdır (23). Tedavide 3 cm'nin üzerindeki tümörlere parsiyel nefrektomi önerilirken daha küçük tümörlere izlem önerilmektedir (25). Sağkalım analizinde Tip 2 papiller RCC daha kötü klinik sonuçlar göstermiştir (26).

### Herediter Leiomyomatozis ve Renal Hücreli Karsinom

Herediter leiomyomatozis ve RCC, kromozom 1q42-44 deki FH gen mutasyonu sonucu oluşan otozomal dominant geçişli bir sendromdur. Launonen tarafından ilk kez 2001 yılında tanımlanan hastalık yaygın kutanöz ve uterin leiomyomlar ve tip 2 papiller RCC komponentlerinden oluşmaktadır (27).

Renal tümörler diğer genetik geçişli RCC'lerden farklı olarak sıklıkla soliter, unilaterale ve oldukça agresiftir. Prognozu oldukça kötü olan bu hastalıkla ilgili yakın zamanda yayınlanan 9 hastalık bir seride 5 hasta tümörle ilişkili nedenlerden dolayı 8-44 ay içinde ölmüştür, 3 hasta hastalıkla birlikte yaşamaya devam ederken sadece bir hasta tümörsüz kalmıştır (28).

Bu hastalığın olduğu ailelerin RCC nedeniyle 20 yaşından itibaren taranması gerektiği önerilmektedir (29). Ancak daha sonra yayınlanan başka bir makale nedeniyle 10 yaşından sonra her 6 ayda bir ultrasonografi, 16-18 yaşından sonra 6 ayda bir dönüşümlü olarak MRI ve ultrasonografi yapılması gerektiği bildirilmiştir (30).

Diğer genetik geçişli RCC sendromlarının tedavilerinin aksine, tümör büyüme 3 cm'ye gelene kadar aktif izlem önerilmiyor. Çünkü bu tümörlerin 1 cm'nin altında bile metastaz yapma eğilimi bulunuyor. Tedavide kriyoablasyon ve radyofrekansablasyon önerilmiyor (31).

### Birt-Hogg-Dube Sendromu

Birt-Hogg-Dube Sendromu; kutanöz fibrofolikülomlar, akciğer kistleri, spontan pnomotorakslar ve distal nefrondan kaynaklanan çeşitli renal tümörlerden oluşan bir sendromdur. Renal tümörler için tüm penetrans oranı %20-40 olup tümörler sıklıkla bilateral ve multifokaldır (32).

Kromozom 17p12q11.2 deki genin ürün olan follikülin (FLCN)'in mutasyonu sonucu oluşan sendrom; kromofob RCC, hibrid onkositik renal tümörler ve renal onkositomları içeren renal tümörlere neden olur (33). Renal neoplazmlar bu sendromlu hastaların %12-34'ünde gelişirken ortalama tanı zamanı 46-52 yaşdır. Ancak 20 yaşından daha erken de görüldüğü rapor edilmiştir (34).

Diğer genetik geçişli renal kanser sendromlarının aksine multipl histolojili tümörlerden oluşur. En sık görülen histolojik tümör tipi hibrid onkositik tümördür (%50). Kromofob RCC gelişme oranı %35, berrak hücreli RCC gelişme oranı %9, renal onkositom gelişme oranı %5 olarak rapor edilmiştir (35, 36).

Güncel tedavisi cerrahidir. Ancak, FLCN yolunun daha iyi anlaşılması ile hedefe yönelik sistemik tedaviler bu hastalığın tedavisinde umut vaat etmektedir (34).

### Tuberoz Skleroz Kompleksi

Tuberoz skleroz kompleksi (TSC) cilt, beyin ve viseral organlarda multipl benign tümörlerle prezente olan otozomal dominant geçişli bir sendromdur. Büyüme geriliği, davranışsal bozukluklar, akciğer ve böbrek hastalıkları ile ilişkilidir. TSC'de renal tutulum oranı %80-85'dir ve sıklıkla multifokal ve bilateraldir. Renal lezyonların çoğu anjiomyolipom iken RCC %1-3 oranında rapor edilmiştir (37). En yaygın histolojiler berrak hücreli, papiller ve kromofob RCC'dir (38). TSC vakalarının çoğunda kromozom 9q34'de kodlanan hamartin ve kromozom 16p13'de kodlanan tuberin genlerinde mutasyon bulunmuştur (39).

Hedefe yönelik tedavilerden Sirolimus'la yapılan bir çalışmada 5 hastada anjiomiyolipom volümünün yaklaşık %30 oranda azaldığı gösterilmiştir (40).

## MiT Family Translokasyon Renal Hücreli Karsinom

MiT subfamily transkripsiyon faktörleri MiTF, TFE3, TFEB ve TFEC genlerini içermektedir. Kromozom Xp11.2'deki translokasyon ve TFE3 genini içeren çeşitli füzyon paternleri ile ilişkili RCC, 2004 WHO renal tümör sınıflandırmasına dahil edilmiştir (41). Daha sonra t(6;11)'de alfa-TFEB gen füzyonu tanımlanmış (42) ve Vancouver Renal Tumor Consensus panelinde, Xp11 ve t(6:11) RCC'nin Microphthalmia Transcription Factor (MiT) Family Translocation RCC kategorisi altında sınıflandırılmasına karar verilmiştir (43). Yapılan kısıtlı sayıda çalışmada Xp11 translokasyon RCC, histolojik olarak berrak hücreli RCC'ye benzetilmektedir (9).

Yukarıda bahsedilenlerden başkadiğer nadir görülen genetik geçişli RCC sendromları; germline süksinat dehidrojenaz mutasyonlu malign herediter paraganglioma-feokromositoma sendromu, herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromu, hiperparatiroidizm-jaw tümör sendromu, PTEN hamartom sendromu, yapısal kromozom 3 translokasyon ve familial non-sendromik berrak hücreli RCC'lerdir (44).

## Kaynaklar

- Pavlovich CP, Schmidt LS. Searching for the hereditary causes of renal-cell carcinoma. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4: 381-93.
- Kavoussi LR, Partin AW, Novick AC, Peters CA. Familial renal cell carcinoma and molecular genetics. *Campbell-Walsh Urology*, Tenth edition. Philadelphia, Saunders/Elsevier, 2012; 1422.
- Shen C, Kaelin WG. The VHL/HIF axis in clear cell renal carcinoma. *Semin Cancer Biol*. 2013; 23: 18-25.
- Maher ER. Genetics of familial renal cancers. *Nephron Experimental nephrology*. 2011; 118: 21-6.
- Ricketts C, Woodward ER, Killick P, Morris MR, As-tuti D, Latif F, Maher ER. Germline SDHB mutations and familial renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100: 1260-2.
- Mester JL, Zhou M, Prescott N, Eng C. Papillary renal cell carcinoma is associated with PTEN hamartoma tumor syndrome. *Urology*. 2012; 79: 1187.e1-7.
- Farley MN, Schmidt LS, Mester JL, Pena-Llopis S, Pavia-Jimenez A, Christie A, et al. Germline BAP1 mutation predisposes to familial clear-cell renal cell carcinoma. *Molecular Cancer Research*. 2013; 11: 1061-71.
- Popova T, Hebert L, Jacquemin V, Gad S, Caux-Moncoutier V, Dubois-d'Enghien C et al. Germline BAP1 mutations predispose to renal cell carcinomas. *Am J Hum Genet*. 2013; 92: 974-80.
- Argani P. MiT family translocation renal cell carcinoma. *Semin Diagn Pathol*. 2015; 32: 103-13.
- Benusiglio PR, Couvé S, Gilbert-Dussardier B, Deveaux S, Le Jeune H, Da Costa M, et al. A germline mutation in PBRM1 predisposes to renal cell carcinoma. *J Med Genet*. 2015; 52: 426-30.
- Jafri M, Wake NC, Ascher DB, Pires DE, Gentle D, Morris MR, et al. Germline Mutations in the CDKN2B Tumor Suppressor Gene Predispose to Renal Cell Carcinoma. *Cancer Discov*. 2015; 5: 723-9.
- Woodward ER, Ricketts C, Killick P, Gad S, Morris MR, Kavalier F, et al. Familial NonVHL Clear Cell (Conventional); Renal Cell Carcinoma: Clinical Features, Segregation Analysis, and Mutation Analysis of FLCN. *Clinical Cancer Research*. 2008; 14: 5925-30.
- Linehan WM, Ricketts CJ. The metabolic basis of kidney cancer. *Semin Cancer Biol* 2013; 23: 46-55.
- Richard S, Gardie B, Couvé S, Gad S. Von Hippel-Lindau: how a rare disease illuminates cancer biology. *Semin Cancer Biol*. 2013; 23: 26-37.
- Bamps S, Calenbergh FV, Vleeschouwer SD, Loon JV, Sciot R, Legius E et al. What the neurosurgeon should know about hemangioblastoma, both sporadic and in von Hippel-Lindau disease: A literature review. *Surg Neurol Int*. 2013; 4: 145.
- Kavoussi LR, Partin AW, Novick AC, Peters CA. von Hippel-Lindau Disease, and genetics of clear cell renal cell carcinoma. *Campbell-Walsh Urology*, Tenth edition. Philadelphia, Saunders/Elsevier, 2012; 1423-4.
- Hoffman MA, Ohh M, Yang H, Klco JM, Ivan M, Kaelin WG Jr. Von Hippel-Lindau protein mutants linked to type 2C VHL disease preserve the ability to downregulate HIF. *Hum Mol Genet*. 2001; 10: 1019-27.
- Schmid S, Gillissen S, Binet I, Brändle M, Engeler D, Greiner J, et al. Management of von hippel-lindau disease: an interdisciplinary review. *Oncol Res Treat*. 2014; 37: 761-71.
- Joly D, Mejean A, Correas JM, Timsit MO, Verkarre V, Deveaux S, et al. Progress in nephron sparing therapy for renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease. *J Urol*. 2011; 185: 2056-60.



20. Pirrotta MT, Bernardeschi P, Fiorentini G. Targeted-therapy in advanced renal cell carcinoma. *Curr Med Chem*. 2011; 18: 1651-7.
21. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 1061-8.
22. Jonasch E, McCutcheon IE, Waguespack SG, Wen S, Davis DW, Smith LA, et al. Pilot trial of sunitinib therapy in patients with von Hippel-Lindau disease. *Ann Oncol*. 2011; 22: 2661-6.
23. Kavoussi LR, Partin AW, Novick AC, Peters CA. Familial papillary renal cell carcinoma and genetics of papillary renal cell carcinoma. *Campbell-Walsh Urology, Tenth edition*. Philadelphia, Saunders/Elsevier, 2012; 1425.
24. Su D, Singer EA, Srinivasan R. Molecular pathways in renal cell carcinoma: recent advances in genetics and molecular biology. *Curr Opin Oncol*. 2015; 27: 217-23.
25. Herring JC, Enquist EG, Chernoff A, Linehan WM, Choyke PL, Walther MM. Parenchymal sparing surgery in patients with hereditary renal cell carcinoma: 10-year experience. *J Urol*. 2001; 165: 777-81.
26. Pignot G, Elie C, Conquy S, Vieillefond A, Flam T, Zerbib M, et al. Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification. *Urology*. 2007; 69: 230-5.
27. Kavoussi LR, Partin AW, Novick AC, Peters CA. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma. *Campbell-Walsh Urology, Tenth edition*. Philadelphia, Saunders/Elsevier, 2012; 1426.
28. Chen Y-B, Brannon AR, Toubaji A, Dudas ME, Won HH, Al-Ahmadie HA, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome-associated renal cancer. Recognition of the syndrome by pathologic features and the utility of detecting aberrant succination by immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol*. 2014; 38: 627-37.
29. Smit DL, Mensenkamp AR, Badeloe S, Breuning MH, Simon ME, van Spaendonck KY, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families referred for fumarate hydratase germline mutation analysis. *Clin Genet*. 2011; 79: 49-59.
30. van Spaendonck-Zwarts KY, Badeloe S, Oosting SF, Hovenga S, Semmelink HJ, van Moorselaar RJ, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer presenting as metastatic kidney cancer at 18 years of age: implications for surveillance. *Fam Cancer*. 2012; 11: 123-29.
31. Schmidt LS, Linehan WM. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014 Jun 20; 7: 253-60.
32. Kavoussi LR, Partin AW, Novick AC, Peters CA. Birt-Hogg-Dube syndrome. *Campbell-Walsh Urology, Tenth edition*. Philadelphia, Saunders/Elsevier, 2012; 1426-27.
33. Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, Matrosova V, Glenn G, Turner ML, et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Cell*. 2002; 2: 157-64.
34. Schmidt LS, Linehan WM. Molecular genetics and clinical features of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Nat Rev Urol*. 2015; 12: 558-69.
35. Pavlovich CP, Grubb RL, Hurley K, Glenn GM, Toro J, Schmidt LS, et al. Evaluation and management of renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *J Urol*. 2005; 173: 1482-6.
36. Adamy A, Lowrance WT, Yee DS, Chong KT, Bernstein M, Tickoo SK, et al. Renal oncocytosis: management and clinical outcomes. *J Urol*. 2011; 185: 795-801.
37. Lane BR, Aydin H, Danforth TL, Zhou M, Remer EM, Novick AC, et al. Clinical correlates of renal angiomyolipoma subtypes in 209 patients: classic, fat poor, tuberous sclerosis associated and epithelioid. *Journal of Urology*. 2008; 180: 836-43.
38. Przybycin CG, Magi-Galluzzi C, McKenney JK. Hereditary syndromes with associated renal neoplasia: a practical guide to histologic recognition in renal tumor resection specimens. *Adv Anat Pathol*. 2013; 20: 245-63.
39. Cheadle JP, Reeve MP, Sampson JR, Kwiatkowski DJ. Molecular genetic advances in tuberous sclerosis. *Hum Genet*. 2000; 107: 97-114.
40. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis. *NEJM*. 2008; 358: 140-51.
41. Argani P, Olgac S, Tickoo SK, Goldfischer M, Moch H, Chan DY et al. Xp11 translocation renal cell carcinoma in adults: expanded clinical, pathologic, and genetic spectrum. *Am J Surg Pathol*. 2007; 31: 1149-60.
42. Smith NE, Illei PB, Allaf M, Gonzalez N, Morris K, Hicks J, et al. t(6; 11) renal cell carcinoma (RCC). *Am J Surg Pathol*. 2014; 38: 604-14.
43. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 2013; 37: 1469-89.
44. Przybycin CG, Magi-Galluzzi C, McKenney JK. Hereditary syndromes with associated renal neoplasia: a practical guide to histologic recognition in renal tumor resection specimens. *Adv Anat Pathol*. 2013; 20: 245-63.

# Böbrek Tümörlerinde Görüntüleme

# 6

Merve Gülbiz Dağoğlu Kartal • Barış Bakır • Rüştü Türkay

Günümüzde görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artması, rastlantısal olarak saptanan renal kitle oranlarını da arttırmıştır. Bu durum bir yılda renal hücreli karsinom (RHK)saptanma insidansını %2 arttırmış ancak küçük lezyon boyutu nedeniyle hastalığın daha sık ancak daha erken evrelerde tanı almasını sağlamıştır (1-3). Ancak unutulmamalıdır ki rastlantısal olarak saptanan renal kitlelerin büyük çoğunluğunu benign lezyonlar oluşturmaktadır. Bu durum, saptanan lezyonların karakterizasyonunun yüksek doğruluk oranlarında ve girişimsel olmayan yöntemlerle yapılmasını gerektirmektedir. Bu nedenle görüntüleme yöntemlerinin lezyon karakterizasyonundaki önemi gün geçtikçe artmaktadır. Oysa ki RHK görüntülemesi ile ilgili temel sorun bu lezyonun küçük homojen solid bir lezyondan kompleks kistik bir lezyona kadar çok farklı formlarda karşımıza çıkabiliyor olmasıdır. Görüntüleme alanındaki gelişmelerin temel amaçlarından biri saptanan renal bir lezyonda malign-benign ayrımının yüksek doğruluk oranlarıyla yapılabilmesini sağlamaktır.

Bunun yanında RHK prognozu lezyonun alt tipine, hastalığın evresine, Fuhrman dere-

cesine bağlı olduğu bilinmektedir. Bu verilerin yüksek doğruluk oranlarıyla ortaya konulması cerrahi planlamanın en uygun şekilde yapılmasını sağlayacaktır. Ayrıca adjuvan tedavi alacak olan hastalarda bu tedaviye cevabın takip edilebilmesi hatta tedaviye cevabın planlama döneminde öngörülebilmesi hastalara zaman kaybetmeden doğru müdahalenin yapılmasını olanak verecektir. Dolayısıyla lezyon RSK tanısı aldıktan sonra görüntülemenin ikinci hedefi prognozu etkileyecek faktörleri ortaya koyabilmek, evrelemeyi doğru yapmak ve adjuvan tedaviye cevabı takip etmektir.

Ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) günümüzde renal kitlelerin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerdir. Bu görüntüleme yöntemlerin güçlü yanlarını ve sınırlılıklarını bilmek bu kaynakların yerinde kullanılmasını ve hasta yönetiminin düzenlenmesini kolaylaştıracaktır. Ayrıca özellikle MRG'de kullanılan tekniklerin gelişmesi anatomik tanımlama dışında malign tümörlerin histolojik yapısı hakkında da girişimsel bir yöntem ihtiyacı duymadan bilgi verebilmektedir.

## Ultrasonografi

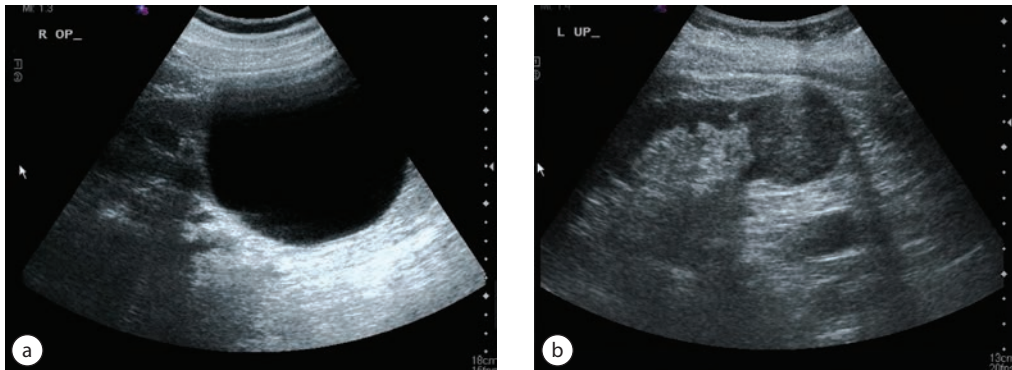
US tetkikinin en önemli avantajları diğer tetkiklere nispeten ucuz, kolay ulaşılabilir olması ve radyasyon içermemesidir. Bu nedenle US, renal hastalıkların ve renal kitlelerin değerlendirilmesinde ilk basamak görüntüleme metodudur. Aynı zamanda lezyonların boyut açısından takip edilmesinde de sıklıkla kullanılır.

US'nin önemli bir üstünlüğü de solid-kistik ayırımının yapılabilmesidir. Bu radyolojik olarak önemli bir konudur. Çünkü komplike olmamış kistler BT incelemesinde suya ait dansitede, başka bir deyişle hipodens olarak izlenirler. Ancak komplike olmuş hemorajik kistik lezyonlar BT tetkikinde yüksek dansiteli (hiperdens) olarak izlenir. Solid kitleler de BT'de hiperdens görüneceğinden bu lezyonların iç yapısının değerlendirilmesinde ve solid ya da komplike kist ayırımının yapılmasında US kullanılmaktadır (Şekil 1 a,b).

Kistik lezyonlar internal septasyonlar, kalsifikasyonlar ve mural nodüllerin varlığı açısından değerlendirilir. Bu özellikler maligniteyi telkin etmektedir. Dolayısıyla bu özelliklere sahip lezyonlar kesin tanı için uygun protokollü BT ya da MRG ile tetkik edilmelidir.

Yakın zamanda yapılan çalışmalar US'de kontrast kullanımının lezyon varlığının belirlenmesinde ve karakterizasyonun yapılmasında katkı sağladığını göstermektedir (4). Ancak bu ilaçlar henüz ülkemizde onaylanmamıştır. US'nin en önemli sınırlılığı BT ile kıyaslandığında küçük boyutlu lezyonlar için doğruluk oranlarının düşük olmasıdır. Bunun en önemli nedenlerinden biri RHK'un US'de normal renal parankimle karşılaştırıldığında hipoekojenden hiperekojene kadar değişen ekojenitelerde pek çok farklı şekilde izlenir. Solid hiperekojenik RCC'nin görüntüleme bulguları benign anjiyomyolipomla benzerlik gösterir. Bunların yanında, US operatör bağımlı bir tetkiktir, bu da takip altında tutulan lezyonların ölçümlerinde ve değerlendirilmesinde gözlemciler arasında farklılığa neden olabilir.

RHK tanısı alan hastalarda Doppler US ile incelemenin temel nedeni IVC ve renal ven invazyonu açısından hastayı değerlendirmektir. Ayrıca yakın zamanlı yapılan bazı çalışmalar ise Doppler US'nin lezyon kanlanmasıyla ilgili verilerinin RHK alt tipi hakkında bilgi verebileceğini göstermektedir. Berrak hücreli tip yoğun hipervasküleritesi, papiller tip ise hipovasküler ol-



**Şekil 1.** a, b. İki farklı hastada böbrek alt polünde yerleşimli kistik (a) ve patoloji sonucu onkositom olarak değerlendirilen solid (b) lezyon izlenmektedir. Her iki lezyonun iç yapıları arasındaki farklılık US incelemede net olarak ayırd edilebilmektedir (Dr. Artür Salmaslıoğlu'na aittir.)

ması nedeniyle diğer alt tiplerden ayrılabilen biridir. Bu bilgi özellikle lokal ablatif tedavilerin arttığı günümüzde işlem sırasında kanama ihtimali açısından önemlidir. Çalışma sayısı sınırlı olmakla birlikte Doppler US ölçümlerinin, kanlanma yapısının (periferik\santral, heterojen\homojen) berrak hücreli alt tipin diğerlerinden anlamlı olarak farklı olduğunu göstermiştir (5).

US'nin evreleme amaçlı kullanımı sınırlıdır. Çünkü inferior vena kava (IVK), renal ven ve retroperitoneal lenf nodları barsak gazını süperpoze olması nedeniyle her zaman tam olarak vizualize edilememektedir.

### Bilgisayarlı Tomografi

BT günümüzde böbrek kitlelerinde karakterizasyon ve malign kitlelerde evreleme amaçlı tercih edilen yöntemdir. Tümörün sınırlarını, ekstrarenal yayılım olup olmadığını, venöz invazyonu, bölgesel lenf nodlarında büyümeyi ve adrenal bezlerin, karaciğerin durumunu değerlendirmede yarar sağlamaktadır.

BT'nin küçük renal kitlelerin saptanmasında hassasiyeti %90 üzerindedir (6). Günümüzde BT teknolojisindeki gelişmelerle çok kesitli BT (ÇKBT) yaygın olarak kullanılmaya başlanmış olup bu cihazlarla çok ince kesit kalınlığında çok hızlı görüntüler elde olunmaktadır. Bu sayede de aksiyel planda elde olunan görüntüler üzerinden oldukça yüksek çözünürlüklü koronal ve sagittal planlarda reformat görüntüler elde edilebilmektedir.

ÇKBT ile renal kitle değerlendirilmesi için böbrek protokollü çekim yapılmaktadır. Bu protokol içerisinde önce kontrastsız görüntüler elde olunur. Sonrasında intravenöz kontrast madde (ivkm) uygulanmasının ardından birkaç faz kontrastlı görüntüler elde olunmalıdır. Bunlar kortikomedüller faz, nefrografik faz ve ürografik fazdan oluşur. Bu görüntüler için çekimin ivkm sonrası sırasıyla 40. ve 90. saniye ile 7. dakikada yapılması gerekmektedir. Parankimin

tamamı kontrastlandığından, renal lezyon varlığının saptanmasında ve kontrastlanmasının olup olmadığının anlaşılması için kullanılan en uygun faz nefrografik fazdır. Kortikomedüller faz aynı zamanda anjiyografi fazıdır ve ameliyat öncesi arter yapısı ve varyasyon varlığı hakkında, ürografik fazlar ise kitlenin toplayıcı sisteme yakınlığı ya da toplayıcı sisteme invazyon olup olmadığı gibi diğer konular hakkında değerli bilgiler verir. ÇKBT tetkikin en önemli dezavantajı multifazik görüntüleme yapılması nedeniyle iyonizan radyasyon dozunun yüksek olmasıdır.

BT tetkikinde renal lezyonların değerlendirilmesinde lezyonların malign olma ihtimalinin yüksek olduğunu gösteren en önemli bulgu kontrastlanmasıdır. BT tetkikinde kontrastlanma ivkm sonrası elde olunan görüntülerde lezyon dansitesinin kontrast öncesi elde olunan görüntülere göre 15-20 Hounsfield Ünitesi (HU) kadar artış göstermesi olarak tanımlanır. Kontrast öncesi ve sonrası serilerde dansitesi 10 HU'nin altında olacak şekilde farklılık gösteren lezyonlar kontrastlanıyor olarak kabul edilmez ve bu görünüme psödokontrastlanma denir. Yine kontrast öncesi ve sonrası serilerde 10-20 HU arasında bir artış izlenen lezyonlar şüpheli olarak değerlendirilmelidir ve böyle lezyonların manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirilmesi önerilmektedir.

Papiller RHK gibi hipovasküler malign kitlelerin BT görüntüleri, nefrografik fazda az miktarda kontrast tutmaları nedeniyle komplike olmuş renal kistlerle karışabilir. Böyle bir lezyon için ayırıcı tanıda MRG fayda sağlayacaktır. Bazı çalışmalar papiller RHK'un az miktarda kontrastlanmasının onun diğer alt tiplerinden ayır edilebilmesinde kullanılabileceğini önermişlerdir. Bir çalışma kortikomedüller fazda lezyonda 100 HU'nun altında bir dansite ölçülmesinin papiller RHK lehine olduğunu ve bu bulgunun papiller tipi diğer alt tiplerden ayırmada %95,7 hassasiyet oranlarına ulaştığını göstermektedir

(7). Ayrıca homojen kontrastlanma da papiller tip RHK'da diğerlerine göre daha sık görülen bir özelliktir (8).

Kistik lezyonlar için ise tariflenmiş olan Bosniak sınıflaması görüntüleme özellikleri ile klinik yönetimini değiştirmektedir. Bu sınıflama sistemi ilk olarak BT bulguları üzerinde tanımlanmış olsa da MRG'ye de uyarlanmaktadır. Bu sınıflamaya göre Tip I basit kistleri, tip II komplike benign kistleri, tip IV kistik renal neoplazmları ya da kistik RHK'ü içermektedir. Bu lezyonların tanımlanması ve yönetimi oldukça nettir. Şöyle ki tip I ve tip II lezyonlar benign'dir ve ileri tetkik gerektirmezler. Tip IV lezyonlar yüksek oranda malign'dir ve cerrahi gerektirirler. Tip III lezyonlar kistik RHK lezyonlarında görülebilen bir takım özellikleri barındırır. Bu nedenle malignensi şüphesi bulunmaktadır ve cerrahi gerektirirler. Diğerlerine göre daha yeni tanımlanmış olan tip IIF lezyonlar orta derecede komplike kistik lezyonlardır. Düşük de olsa malignansi riski nedeniyle stabiliteyi göstermek ve maligniteyi ekarte edebilmek için takip gerektirirler.

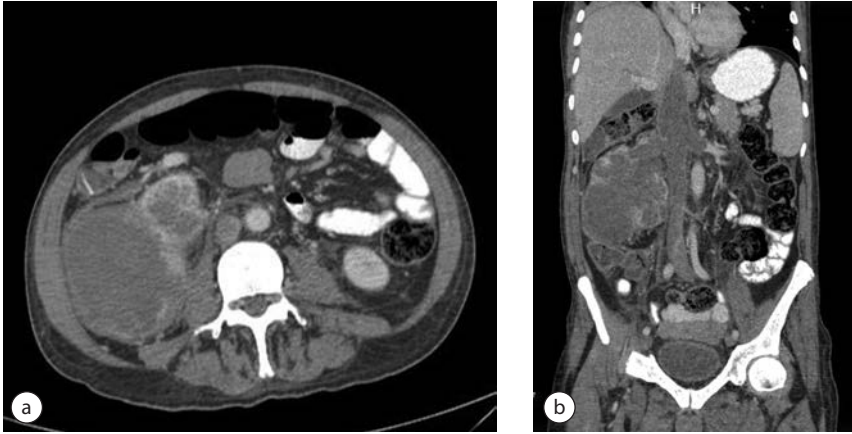
BT renal lezyonların değerlendirilmesinde altın standart yöntemdir. Ancak bir takım dezavantajları mevcuttur. BT 1 cm altındaki lezyonların iç yapısını değerlendirilmesinde yetersizdir. İşlem sırasında kullanılan iyotlu kontrast maddeye karşı alerjik reaksiyonlar gelişebilmektedir ve bu ajanlar nefrotoksiktir. Ayrıca iyonizan radyasyona maruz kalınması özellikle takip BT çekilmesi gereken hastalarda önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

BT teknolojisindeki en yeni gelişme kuşkusuz dual enerjili BT (DEBT)'nin yenilenerek hayata geçirilmesi olmuştur. Bu yöntemde görüntüler üreticilere göre farklılık gösteren teknik yaklaşımlarla elde olunur. Dual dedektör ya da tek dedektörde tüp voltajının iki değer arasında hızlıca değiştirilmesi ya da çift tüp- çift detektör gibi yöntemler kullanılmaktadır. DEBT daha düşük radyasyon dozlarıyla görüntü elde etmek açısından ümit vaat etmektedir.

Dual enerji ile tek bir taramada iki farklı enerji seviyesinde aynı anda görüntü elde edilir. Yapılar farklı enerji seviyesinde farklı miktarda ışın abzorbe edeceğinden abzorpsiyon miktarındaki değişikliklerle görüntüleneni maddenin yapı taşları hakkında bilgi edinilebilir. Bu durum özellikle iyot gibi yüksek atom ağırlıklı maddelerde daha belirgin olarak izlenecektir. İyotun dansitesi örneğin 80kV ile elde olunmuş bir görüntüde 140kV ile elde olunmuş olandan çok daha yüksek olacaktır. Bu farklılık nedeniyle iyota ait dansite daha sonra elde olunan ham görüntülerden çıkartılarak sanal kontrastsız görüntüler elde edilebilir. Sanal olarak oluşturulan kontrastsız görüntülerle kontrastsız görüntü elde etmek için ek bir çekim yapılmayacağından lezyon karakterizasyonunda bir değişiklik olmadan hastaya verilen radyasyon dozunun %35-47 azaltılabileceği gösterilmiştir (9,10). Tek fazlı kontrast sonrası DEBT görüntüleri ve sanal oluşturulan kontrastsız görüntüler beraber değerlendirildiğinde malign lezyonların tanısında doğruluk oranı %94.6, iki fazlı kontrast sonrası çekimler sanal kontrastsız görüntülerle değerlendirildiğinde ise bu oran %96 olarak bildirilmiştir (9). DEBT ile renal kitle karakterizasyonu açısından yapılan çalışmalar ümit vericidir ancak bu teknoloji henüz çok yenidir ve kullanımı yeterince yaygınlaşmamıştır.

Renal kitle karakterizasyonunun yanısıra BT evreleme ve ameliyat öncesi değerlendirme adına çok kıymetli bilgiler sunmaktadır. Görüntülerin çok fazlı olarak elde olunabilmesi ve her planda reformat görüntü oluşturulabilmesi detaylı anatomik bilgiye ulaşılmasını sağlamaktadır. Ayrıca renal arter sayısı, lezyonun besleyici arterleri ve vasküler invazyon varlığı ile ilgili bilgi edinilir (Şekil 2 a,b). Ürografik fazda görüntüler elde olunması tümörün hilusa ya da toplayıcı sisteme uzanım hakkında önemli bilgiler verebilmektedir.

Lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesi boyut ölçümüne bağlıdır. Bu nedenle normal



**Şekil 2. a,b:** Aksiyal plan BT görüntüsünde (a) sağ böbrekte kitle lezyon, renal ven ve inferior vena kavayı tamamen dolduran trombüse ait dolum defekti izlenmektedir. Aynı hastanın koronal reformat görüntüsünde (b) sağ böbrekteki kitle ve vasküler uzanımı daha belirgin olarak izlenmektedir.

boyutlu bir lenf nodunda metastazı belirlemede hassas bir yöntem değildir. Ancak uzak intraabdominal metastazlar ve toraksta metastatik hastalık varlığı BT ile değerlendirilmelidir.

### Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG renal kitlelerin karakterizasyonunda önemli bir problem çözücü görüntüleme yöntemidir. BT gibi MRG de renal lezyonların değerlendirilmesinde doğruluk oranı yüksek anatomik bilgi verir. Ancak BT'den farklı olarak ileri MRG teknikleri sayesinde bu yöntem, dokunun yapısı ve fonksiyonu hakkında iyonizan radyasyon içermeden bilgi sağlayabilir. MRG, ayrıca iyotlu kontrast maddelere allerjisi olan hastalar için iyi bir alternatif yöntemdir. Böbreklere yönelik görüntüleme daha çok 1,5 ve 3Tesla (T) cihazlar kullanılmaktadır.

MRG cihazında ve yazılımında meydana gelen gelişmelerle böbreklerden geçen kesitler tek bir nefes tutumunda alınabilir hale gelmiştir ve toplam tetkik süresi yaklaşık 30 dakikadır. Hasta rahat nefes aldığı sırada çekim yapmaya olanak sağlayacak teknikler üzerinde çalışılmaktadır.

Renal kitlelere yönelik olarak elde olunan MRG tetkikinde uygulanan protokol birkaç sekans çermektedir. T2 ağırlıklı (A), mikroskopik yağ varlığını ortaya koyan T1A in faz\out of faz görüntüler, kontrast öncesi ve sonrası yağ baskılı T1A görüntüler elde olunmaktadır. Gadolinium şelatları içeren kontrast madde kullanılmakta olup kontrast verildikten sonra kortikomedüller, nefrografik ve urografik fazlar elde olunmaktadır. Gadolinyumlu bileşikler MRG çekimleri için kullanıldıkları dozda nefrotoksik olarak kabul edilmemekle birlikte ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda uygulandığında (GFH<30ml/min/1,73m<sup>2</sup>) nefrojenik sistemik fibrozisle ilişkili olduğu gösterilmiştir (11-13).

MRG ile renal lezyon değerlendirilmesinde en önemli özelliklerden birisi lezyonun kontrast tutup tutmadığıdır. Bu inceleme sinyal intensitesindeki değişikliklerin numerik olarak ölçülmesiyle yapılabileceği gibi kontrastsız görüntülerin kontrastlı görüntülerden çıkartılmasıyla elde olunan görüntülerle değerlendirilebilir. Bu görüntüler özellikle hafif kontrastlanan küçük çaplı lezyonların değer-

lendirilmesinde ve örneğin kanamış kistler gibi kontrast öncesi T1A serilerde hiperintens olan lezyonlarda kontrastlanmayı tespit etmek için oldukça faydalıdır.

MRG aynı zamanda kistik lezyonlara ait iç yapı, septa varlığı ve septaların kontrastlanmaları gibi özelliklerin değerlendirilmesinde BT ile karşılaştırıldığında daha hassas bir yöntemdir. MRG kistlerin değerlendirilmesinde daha üstü bir yöntemdir. Yapılan bir çalışmada Bosniak sınıflaması MRG'ye uyarlandığında vakaların %10'unda BT incelemesine göre daha üst bir tip olarak sınıflandığı belirlenmiştir (14). Ancak kistik kitlelerin MRG veya BT ile değerlendirilmesinde klinik olarak anlamlı bir farklılık henüz net olarak ortaya konulmamıştır.

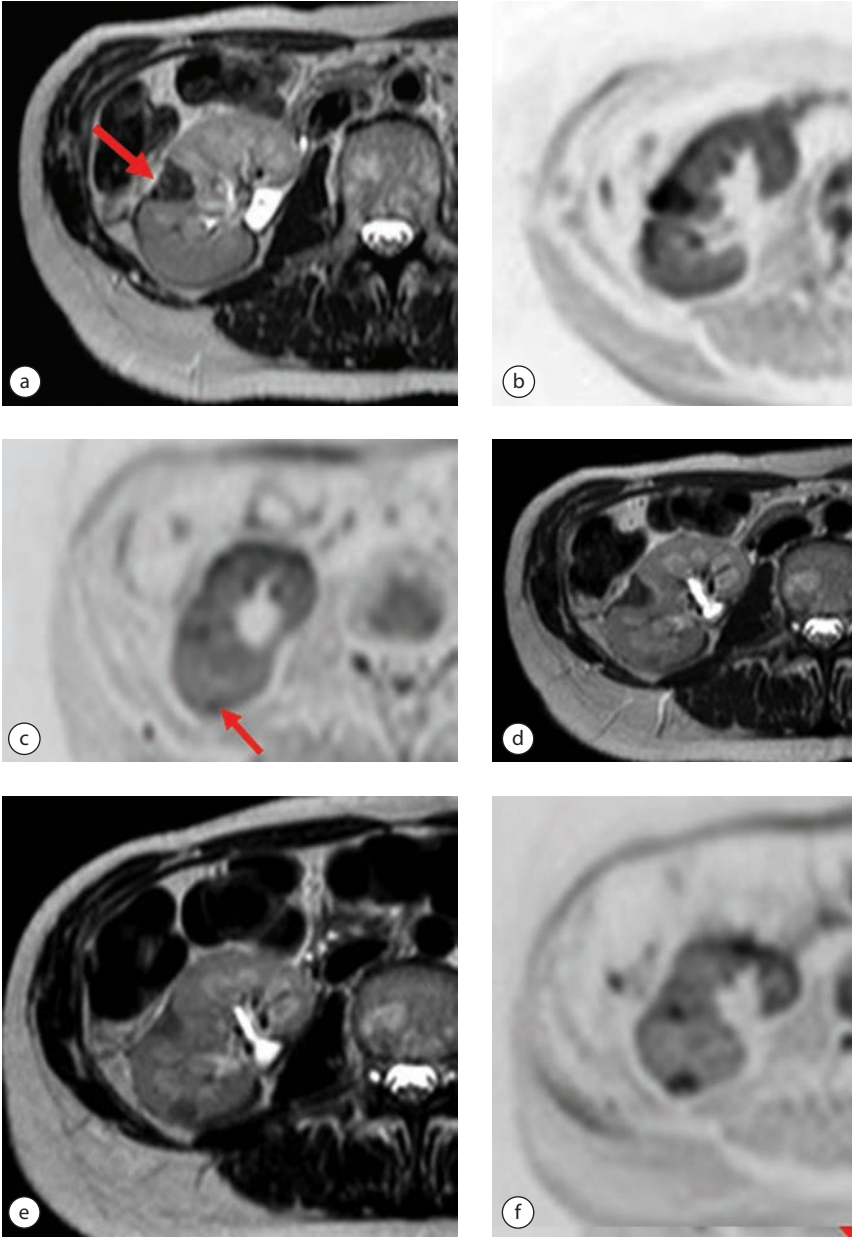
MRG makroskopik ve mikroskopik yağ içeriğinin belirlenmesinde oldukça yararlı bir yöntem olup bu neden anjiyomyolipom tanısının konulmasında etkili bir yöntemdir. T1A out of faz sekanlarda makroskopik yağ çini mürekkebine benzer şekilde siyah bir sınır oluşturmaktadır. Yapılan bir çalışmada bu bulgu anjiyomyolipomların %100'ünde anjiyomyolipom dışı renal lezyonların ise %4'ünde izlendiği bildirilmiştir (15). Mikroskopik yağ ise out of faz sekanlarda in faza göre sinyal kaybı gösteren alanlar olarak izlenir ve yağdan fakir anjiyomyolipomlarda dahi tanı koydurabilir. Bununla birlikte RCC'nin berrak hücreli alttipinde de intrasitoplazmik yağ izlenebilir (Şekil 3 a,b). Dolayısıyla makroskopik yağın gösterilemediği lezyonlarda anjiyomyolipoma tanısı dikkatli konulmalıdır.

Renal kitle karakterizasyonunun yanısıra MRG evreleme ve ameliyat öncesi değerlendirme adına ÇKBT ile benzer doğruluk oranlarına sahiptir. T evresi açısından, tümörün böbrek kapsülünü dışına çıkıp çıkmadığı MRG ile BT'de olduğundan daha iyi değerlendirilebilir çünkü perirenal yağ invazyonu ve komşu yapıları ile aradaki yağ planları MRG ile daha iyi gösterile-

bilir. Renal ven veya IVK'da trombüs en doğru olarak kontrast sonrası T1A sekanslarda düşük sinyalli dolum defekti olarak izlenir. MRG'nin renal ven ve IVK içerisinde tümör tespit etmede negatif öngörü değeri 100%'dür (16). Belirlenen dolum defektinde kontrast madde sonrası elde olunan görüntülerde kontrastlanma izlenmesi trombüsten ziyade tümörün damar içine uzanım olarak düşünülür. MRG'nin vasküler invazyon saptamadaki hassasiyeti BT'ye göre daha yüksek olarak gösterilmekle birlikte bu çalışmalar ÇKBT yaygınlaşmadan önce yapılmıştır ve ÇKBT kullanımıyla bu tetkik için de doğruluk oranlarının arttığı düşünülmektedir. Ancak halen IVK'nın proksimal kesimlerinin değerlendirilmesinde MRG'nin daha üstün olduğu bilinmektedir (17).

Lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesi MRG'de de BT'de olduğu gibi boyut ölçümüne bağlıdır ve hassas değildir.

Teknolojideki yakın zamanlı gelişmelerle diffüzyon ağırlık görüntüleme (DAG) ve perfüzyon görüntüleme gibi daha yeni fonksiyonel MRG teknikleri renal lezyon saptanmasında, karakterizasyonunda, RHK alt tipleri ve nükleer derecesinin tespitinde ümit vaat etmektedir. DAG su moleküllerinin Brownian hareketleri sonucu oluşur ve su molekülleri içindeki protonların hareketlerinde kısıtlılık içinde buldukları çevreye bağlıdır ve bu görüntüleme yöntemiyle gerek kalitatif gerekse de kantitatif olarak değerlendirilebilirler. Tümör gibi selüleritesi yüksek olan yapılarda su protonlarının hareketi kısıtlanmaktadır. Bu durum DAG'de yüksek sinyal olarak izlenir. DAG ile elde olunan verilen kantitatif analizi apparent difüzyon coefficient (ADC) haritalamasıyla mümkün olur. Diffüzyon kısıtlayan lezyonlar DAG'de yüksek sinyalli olarak izlenirken ADC haritalamasında hipointens olarak izlenir. Buna karşılık kist gibi minimal ya da hiç selüleritesi olmayan ortamlarda suya ait protonlar daha yüksek mobilite



**Şekil 2. a-f:** RHK tanısıyla radyofrekans ablasyon yapılmış olan hastanın 6. ay kontrol görüntülerinde T2 ağırlıklı (a) ve diffüzyon ağırlıklı görüntüde (DAG) (b) ablasyon alanı izlenmektedir (kırmızı ok). Ek lezyon saptanmamıştır. 6 ay sonra elde olunan kontrol görüntülerde DAG'de (c) böbrek alt polünde milimetrik yeni gelişmiş bir lezyon olduğu görülüyor (kırmızı ok). Ancak lezyonun T2A (d) görüntüde net seçilemediği izleniyor. Lezyon burada gösterilmeyen diğer sekanslarda da izlenmemiştir. 3 ay sonra elde olunan kontrol görüntülerde lezyonu hem T2A (e) görüntüde net olarak izlendiği hem de DAG'de (f) öncekine göre belirgin boyut artışı gösterdiği görülüyor.



gösterirler ve DAG'de düşük sinyalli olarak izlenirler.

DAG kullanılarak elde edilen ilk sonuçlar bu görüntülerin gadolinyum içeren kontrast maddelerin kontraendike olduğu ya da kontrastlanma hakkında net bir değerlendirme yapılmadığı durumlarda özellikle faydalı olduğunu göstermiştir. Bu görüntüler öncelikle lezyonu saptamada fayda sağlamaktadır (Şekil 3 a,b) Bir çalışmada malign lezyonların benign olanlara göre daha düşük ADC değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir (18). Yakın zamanlı bir meta-analizde ise RHK'un onkositom ve diğer benign lezyonlarla karşılaştırıldığında ADC haritalamada düşük değerler gösterdiği bildirilmiştir (19). DAG'nin T1A serilerde hiperintens izlenen renal lezyonların karakterizasyonunda hassasiyeti %71, özgüllüğü ise %91 olarak bildirilmiştir. Aynı zamandan bu lezyonların karakterizasyonunda doğruluk oranının kontrastlı MRG protokolüne DAG eklendiğinde arttığı gösterilmiştir (20).

DAG'nin RHK alt tipleri arasında da ayrımı yapabileceğine dair veri de bulunmaktadır. Buna göre hem papiller tip, hem de kromofob tip RHK berrak hücreliye göre hem 1,5T, hem de 3T sistemlerde daha düşük ADC değerlerine sahiptir (18,21). Ancak ADC için bir eşik değer kullanılması MRG protokollerindeki değişen parametreler ve üreticiden üreticiye farklılık gösteren MRG sistemlerindeki değişiklikler nedeniyle çok yararlı olmayacaktır. ADC değerleri yüksek dereceli berrak hücreli RHK'un düşük dereceli olanlardan ayrımı için de değerlendirilmiş ve yüksek dereceli olanlarda daha düşük olarak izlenmiştir (22).

DAG'in kistik renal neoplazmlar ile benign kistlerin ayrımındaki etkinliği de araştırılmış ve kistik renal neoplazmlarda ADC değerlerinin kistik lezyonlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır (18, 20). Yapılan bir çalışmada Bosniak tip III ve tip IV lezyonlarda Bosniak tip I olanlara

göre daha düşük ADC değerleri saptanmış ancak tip IIF ve tip III lezyonlar ile tip IV lezyonlar arasında belirgin farklılık saptanmamıştır (18). Ancak DAG değerlendirilirken benign lezyonlardan bir kısmının diffüzyon kısıtlılığı gösterebileceği ve bu şekilde malign lezyonları taklit edebileceği unutulmamalıdır. Örneğin hem belirgin yağ içeren ya da yağdan fakir anjiyomiyolipom DAG'de belirgin hiperintens olarak izlenebilir ve papiller tip RHK'da görülen ADC değerlerine sahip olabilir (23). Belirgin şekilde yağ içeren klasik tipte bir anjiyomiyolipom için yağ içeriğini ortaya koymak ayırıcı tanı için fayda sağlar. Benzer şekilde kronik süreçli hemorajik kistlerde difüzyon kısıtlılığı izlenebilir (24). T1A serilerde izlenen hiperintensite, lezyonun kontrastlanmaması, çeper kalsifikasyonu ayırıcı tanıda faydalıdır. Ayrıca piyelonefrit, abse gibi infeksiyöz süreçler de diffüzyon kısıtlılığı gösteri ancak klinik bilgi ve laboratuvar bulguları tanı koydurucu olacaktır (25).

Fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinin bir özelliği kemoterapi cevabının belirlenmesinde yardımcı bir rol üstlenebilme ihtimalleridir. Yaygın olarak kabul gören RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterleri sadece boyut ölçütüne dayandığından sınırlılıkları olan bir yöntemdir. Böbrek dışı malignensiler için kemoterapi gören hastalarda tedaviye cevapla beraber ADC değerlerinde değişiklikler olduğu saptanmıştır (26,27). Böbreğe ait malignensilerde de benzer çalışmalar devam etmektedir (17).

Günümüz teknolojisinde DAG'ye ait en önemli sınırlılık çözünürlüğü ve sinyal-gürültü oranı düşük ve artefaktlara açık bir sekans olmasıdır. Ancak bu teknik özellikle gadolinyum içeren kontrast madde verilmeksizin veri elde etmek açısından oldukça ümit vaat eden ve üzerinde çalışılan bir konudur.

Son zamanlarda üzerinde daha etkin olarak çalışılmakta olan perfüzyon görüntüleme

de ileri görüntüleme tekniklerinden birisidir. Kontrastlı MRG tetkiki içerisinde kortikomedüller, nefrografik ve ürografik faz elde olunur. Bu görüntüler kontrastlanmayı kalitatif değerlendirmek için kullanılabilir ancak tümör vasküleritesi ve perfüzyonunu kantitatif değerlendirmek için yüksek çözünürlüklü görüntülere ihtiyaç vardır. Bu görüntüler üzerine yapılan sinyal ölçümleriyle zamana göre sinyal intensitesindeki değişiklikler bir eğriyle gösterilir ve çeşitli modellemelerle perfüzyon ölçümleri elde olunur.

Perfüzyon görüntülerin değerlendirilmesinde yarı-kantitatif ya da kantitatif yöntemler kullanılabilir. Bu şekilde tümörün vasküleritesi ve biyolojik davranışı konusunda girişimsel olmayan bir yolla bilgi sahibi olunabilir. Bu lezyon karakterizasyonu açısından da önemli ipuçları vermektedir.

Renal lezyonların kontrastlanma dinamiğinin kantitatif olarak değerlendire tüm çalışmalarda berrak hücreli RHK'un kortikomedüller fazda renal kortekse göre daha yoğun kontrast tuttuğu, buna karşılık nefrografik fazda kontrast bıraktığı gösterilmiştir. Buna karşılık paptiller RHK her iki fazda da renal kortekse göre daha az kontrast tutmakta ve yavaş yavaş artan bir kontrastlanma paterni göstermektedir (28). Dinamik kontrastlı görüntüler, her ikisi de T2A görüntülerde hipointens olarak izlenen yağdan fakir anjiyomiyolipom ile papiller RHK ayırıcı tanısında da fayda sağlamaktadır. Çünkü kontrastlı serilerde papiller RHK anjiyomiyolipoma göre çok daha yavaş kontrastlanır. Anjiyomiyolipomlar ise hızlı arteriyal pik göstermektedir (29). Onkositom ile kromofob ve berrak hücreli RHK ayırıcı tanısında geç kontrastlanmanın yüksek özgünlük değerlerine sahip olduğunu gösteren bir çalışma bulunmaktadır (30). Konuyla ilgili yapılan diğer bir çalışma bu bulguyu desteklemektedir (31).

Lezyon karakterizasyonu ile birlikte perfüzyon görüntülerin tedaviye yanıt değerlendirilmesinde de önemli bir rol oynayabileceğine dair bulgular yeni çalışmalarda gösterilmeye başlanmıştır (32). Anti-anjiyojenik tedavi alan hastalarda tedavinin etkisi tümör boyutundaki değişikliklerle takip edilmektedir. Oysa tümör boyutundaki değişikliklerden önce tümör perfüzyonuyla ilgili değişiklikler meydana gelir. Erken yanıt değerlendirilmesinde perfüzyon görüntülemenin faydalı olacağı düşünülmektedir. Özellikle tedavi öncesi görüntülerde kandan tümör intersitisyumuna geçen gadolinyum sabititesinin tedaviye iyi cevap açısından güçlü bir gösterge olabileceği ve daha uzun tümörsüz sağkalım ile ilişkili olabileceği önerilmektedir (33).

Ancak literatürde yapılan çalışmalar perfüzyon görüntülerin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler, farmakokinetik modellemelerin ve teknik olarak görüntüleme parametrelerinin farklı olması nedeniyle sonuçların karşılaştırılmasını ve elde edilen verilerin beraber değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Ayrıca perfüzyon görüntülerden elde olunan ham verinin değerlendirilmesi ve işlenmesi önemli bir zaman ve işgücü gerektirmektedir. Bu zamanı kısaltmak için yeni yazılımlar ve teknikler üzerinde çalışılmaktadır.

Sonuç olarak görüntüleme RHK şüphesi ya da kesinleşmiş tanısı olan hastalarda hayati bir önem taşımaktadır. BT ve MRG renal lezyonların tespitinde, karakterizasyonunda, cerrahi planlamada ve tedavi sonrası takipte kullanılmaktadır. Gelişen teknolojiyle her iki görüntüleme yönteminde de ileri teknikler oluşturulmaktadır ve bu yöntemlerin pek çoğu girişimsel olmayan şekilde tanı ve tedavinin belirlenmesinde ümit vaat etmektedir. Bunların rutin kullanıma geçirilmesi ve hızla veri toplanması her şeyden önce klinisyen ve radyoloğun uyum

İNİNDE BELİRLENEN PROTOKOLLERLE ÇALIŞMASIYLA SAĞLANACAKTIR.

## Kaynaklar

- Gill IS, Aron M, Gervais DA, Jewett MA. Clinical practice. Small renal mass. *N Engl J Med*. 2010; 362: 624-34.
- Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol*. 2010; 7: 245-57.
- Reis LAG, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb DG, Howlader N, Horner MJ, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2008.
- Park BK, Kim B, Kim SH, Ko K, Lee HM, Choi HY. Assessment of cystic renal masses based on Bosniak classification: comparison of CT and contrast-enhanced US. *Eur J Radiol*. 2007; 61: 310-4.
- Sureka B, Lal A, Khandelwal N, Joshi K, Singh SK, Agarwal MM, Mittal A. Dynamic computed tomography and Doppler findings in different subtypes of renal cell carcinoma with their histopathological correlation. *J Cancer Res Ther*. 2014; 10: 552-7.
- Jamis-Dow CA, Choyke PL, Jennings SB, Linehan WM, Thakore KN, Walther MM. Small (< or 5 3-cm) renal masses: detection with CT versus US and pathologic correlation. *Radiology*. 1996; 198: 785-8.
- Ruppert-Kohlmayr AJ, Uggowitz M, Meissnitzer T, Ruppert G. Differentiation of renal clear cell carcinoma and renal papillary carcinoma using quantitative CT enhancement parameters. *AJR Am J Roentgenol*. 2004; 183: 1387-91.
- Zhang J, Lefkowitz RA, Ishill NM, Wang L, Moskowitz CS, Russo P, Eisenberg H, Hricak H. Solid renal cortical tumors: differentiation with CT. *Radiology*. 2007; 244: 494-504.
- Graser A, Becker CR, Staehler M, Clevert DA, Macari M, Arndt N, Nikolaou K, Sommer W, Stief C, Reiser MF, Johnson TR. Single phase dual-energy CT allows for characterization of renal masses as benign or malignant. *Invest Radiol*. 2010; 45: 399-405.
- Graser A, Johnson TR, Hecht EM, Becker CR, Leidcker C, Staehler M, Stief CG, Hildebrandt H, Godoy MC, Finn ME, Stepansky F, Reiser MF, Macari M. Dual-energy CT in patients suspected of having renal masses: can virtual nonenhanced images replace true nonenhanced images? *Radiology*. 2009; 252: 433-40.
- Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, Wentland AL, Garrett AL, Garrett RW, Djamali A. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology*. 2007; 243: 148-57.
- Grobner T. Gadolinium—a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 1104-8.
- Kuo P, Kanal E, Abu-Alfa AK, Cowper SE. Gadolinium-based MR contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *Radiology*. 2007; 242: 647-9.
- Israel GM, Hindman N, Bosniak MA. Evaluation of cystic renal masses: comparison of CT and MR imaging by using the Bosniak classification system. *Radiology*. 2004; 231: 365-71.
- Israel GM, Hindman N, Hecht E, et al. The use of opposed-phase chemical shift MRI in the diagnosis of renal angiomyolipomas. *AJR Am J Roentgenol*. 2005; 184: 1868-72.
- Choyke PL, Walther MM, Wagner JR, Rayford W, Lyne JC, Linehan WM. Renal cancer: preoperative evaluation with dual phase three-dimensional MR angiography. *Radiology*. 1997; 205: 767-71.
- Kang SK, Chandarana H. Contemporary imaging of the renal mass. *Urol Clin North Am*. 2012; 39: 161-70.
- Taouli B, Thakur RK, Mannelli L, Babb JS, Kim S, Hecht EM, Lee VS, Israel GM. Renal lesions: characterization with diffusion-weighted imaging versus contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2009; 251: 398-407.
- Lassel EA, Rao R, Schwenke C, Schoenberg SO, Michael HJ. Diffusion-weighted imaging of focal renal lesions: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2014; 24: 241e9.
- Kim S, Jain M, Harris AB, Lee VS, Babb JS, Sigmund EE, Rueff LE, Taouli B. T1 hyperintense renal lesions: characterization with diffusion-weighted MR imaging versus contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2009; 251: 796-807.
- Wang H, Cheng L, Zhang X, Wang D, Guo A, Gao Y, Ye H. Renal cell carcinoma: diffusion-weighted MR imaging for subtype differentiation at 3.0 T. *Radiology*. 2010; 257: 135-43.
- Rosenkrantz AB, Niver BE, Fitzgerald EF, Babb JS, Chandarana H, Melamed J. Utility of the apparent diffusion coefficient for distinguishing clear cell renal cell carcinoma of low and high nuclear grade. *AJR Am J Roentgenol*. 2010; 195: 344-51.
- Agnello F, Roy C, Bazille G, Galia M, Midiri M, Charles T, Lang H. Small solid renal masses: characterization by diffusion-weighted MRI at 3 T. *Clin Radiol*. 2013; 68: 301-8.
- Siegelman ES, Oliver ER. MR imaging of endometriosis: ten imaging pearls. *Radiographics*. 2012; 32: 1675-91.
- Verswijvel G, Vandecaveye V, Gelin G, Vandevenne J, Grieten M, Horvath M, Oyen R, Palmers Y. Diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of renal infarction: preliminary results. *JBRBTR*. 2002; 85: 100-3.

26. Padhani AR, Koh DM. Diffusion MR imaging formonitoring of treatment response. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2011; 19: 181–209.
27. Kamel IR, Reyes DK, Liapi E, Bluemke DA, Geschwind JF. Functional MR imaging assessment of tumor response after 90Ymicrosphere treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2007; 18: 49–56.
28. Ramamurthy NK, Moosavi B, McInnes MD, Flood TA, Schieda N. Multiparametric MRI of solid renal masses: pearls and pitfalls. *Clin Radiol.* 2015; 70: 304–16.
29. Jinzaki M, Silverman SG, Akita H, Nagashima Y, Mikami S, Oya M. Renal angiomyolipoma: aradiological classification and update on recent developments in diagnosis and management. *Abdom Imaging.* 2014; 39: 588–604.
30. Cornelis F, Tricaud E, Lasserre AS, Petitpierre F, Bernhard JC, Le Bras Y, Yacoub M, Bouzgarrou M, Ravaud A, Grenier N. Routinely performed multiparametric magnetic resonance imaging helps to differentiate common subtypes of renal tumours. *Eur Radiol.* 2014; 24: 1068e80.
31. Rosenkrantz AB, Hindman N, Fitzgerald EF, Niver BE, Melamed J, Babb JS. MRI features of renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 195: 421–7.
32. Notohamiprodjo M, Sourbron S, Staehler M, Michaely HJ, Attenberger UI, Schmidt GP, Boehm H, Horng A, Glaser C, Stief C, Reiser MF, Herrmann KA. Measuring perfusion and permeability in renal cell carcinoma with dynamic contrast-enhanced MRI: a pilot study. *J Magn Reson Imaging.* 2010; 31: 490–501.
33. Flaherty KT, Rosen MA, Heitjan DF, Gallagher ML, Schwartz B, Schnall MD, O'Dwyer PJ. Pilot study of DCE-MRI to predict progression-free survival with sorafenib therapy in renal cell carcinoma. *Cancer Biol Ther.* 2008; 7: 496–501.



# Benign Böbrek Tümlörleri

# 7

Kerem Han Gözügara • Mehmet Murat Rifaioğlu

Günümüzde görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımı, rastlantısal böbrek kitlelerinin sayısını önemli oranda artırmıştır. Bununla birlikte benign böbrek kitlelerinin görülme sıklığı da artmıştır.

Benign böbrek kitleleri, böbrekteki lezyonların oldukça geniş ve heterojen bir grubunu oluştururlar. Bunları sınıflayacak olursak: böbrek kistleri, anjiyomyolipom, onkositom, adenom, kistik nefroma, mixed epitelyal/stromal tümlörler, reninoma (jukstaglomerüler hücreli tümlör), leiomyom, fibrom, hemanjiyom, renal arter anevrizması, arteriovenöz malformasyon ve psödotümlörlerdir. Bu değişik karakter ya da yapıdaki lezyonlara tedavi yaklaşımları da izlem, minimal invazif tedavi yöntemleri, nefron koruyucu cerrahi tedaviler ve radikal nefrektomiye kadar değişebilen geniş bir yelpazeden oluşmaktadır.

Böbrekte görülen tümlörlerin benign olma olasılığını arttıran, kitle boyutunun küçük olması, kadın cinsiyet ve ileri yaşı gibi bir takım klinik özelliklerin hiçbirisi kesin tanı için güvenilir değildir. Böbrek biyopsisi ve görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelerle bu benign lez-

yonlara tedavi yaklaşımları da gelişmektedir. Ancak tüm bu gelişmelere rağmen günümüzde halen benign böbrek kitlelerine kesin tanı büyük oranda cerrahi girişimler sonucunda konulabilmektedir. Bu bölümde sık görülen benign lezyonlar incelenip, böbrek kistleri bir sonra ki bölümde anlatılacaktır.

## ANJİYOMYOLİPOMLAR (AML)

### EPİDEMİYOLOJİ

AML, böbreğin en sık izlenen, korteks veya medullasından gelişebilen mezenkimal benign tümlörleridir (1). Rutin otopsilerde böbrekte, kadınlarda 4 kat daha fazla (muhtemelen anjiyomyolipomatöz lezyonlardaki östrojen(E2) ve progesteron (PG) reseptörlerinin fazla üretimine sekonder)olarak %0,3-2,1 sıklıkta görülür ve insidansı gelişmekte ve yaygınlaşmakta olan görüntüleme seçenekleriyle daha da artış göstermektedir (2, 3). Perivasküler epitelioid hücrelerde (perivasküler epytheloid cell, PEC) farklılaşma görülen PEComa tümlör ailesinin bir üyesi olan AML'de temel patoloji kan damarlarının etrafında bulunan hücrelerin monoklonal

proliferasyonudur (4). Kalın cidarlı, konglomere anevrizmatik vasküler yapılar ve çeşitli yoğunlukta yağ dokusu ve düz kas komponentlerinden oluşmuş AML, yumuşak ve çevre dokudan iyi ayırt edilebilen fakat kapsüle olmayan beyaz-sarı renkten pembeye içeriğine göre rengi farklı olabilen çeşitli boyutlarda makroskopik görünümüne sahiptir.

Klinik olarak AML'ları sporadik veya sendromik (Tüberoskleroz kompleksi veya pulmoner lenfanjiomyomatozis ile beraber) patolojik olarak ise klasik ve epiteloid olarak ikiye ayırabiliriz (5).

AML'un sıklığının arttığı bir özel durum ise tuberokleroz kompleksi (TSK) ve sporadik pulmoner lenfanjiomyomatozis (pLAM) varlığıdır. TSK varlığında klinik olarak görülebilen renal AML varlığı oranı %10'dur (6). Ama TSK'de renal AML'larda daha sık olarak böbrekte birden fazla odakta veya bilateral böbreklerde, daha büyük çaplarda lezyonlar izlenebilmektedir. Dolayısı ile AML saptanan olgularda bu iki özel durum sorgulanmalıdır.

## KLİNİK ÖZELLİKLER

Sporadik renal AML genelde orta yaş kadında görülür. En çok morbidite nontravmatik subkapsuler, perirenal ya da retroperitoneal hemoraji (Wunderlich sendromu), hematüri ve sağlam dokuyu sıkıştırarak böbrek fonksiyonlarında azalma ve abdominal ve lomber ağrı şeklinde ortaya çıkar (7, 8). Renal AML'larda kanama riski %25-50 olarak bildirilmiştir (9). Kadınlarda kümülatif kanama risk erkeklerin 2 katından fazladır (%18'e karşın %8, sırasıyla) (10, 11).

Sporadik AML çok yavaş büyüme paterni gösterdiği (0,088 cm/yıl) için çoğu vakada hastalar asemptomatiktir ve genelde insidental olarak bulunur (12). Sporadik AML'lar spontan perirenal hemorajiye en sık neden olan renal neoplazidir. İkinci sırada renal hücreli kanser gelmektedir. Kanama için majör risk faktörleri

tümör çapı, anjiojenik içeriğin miktarı ve TSK olup olmadığıdır (13). Bununla beraber anevrizmatik lezyonların varlığı da tümör boyutuyla alakalı olup kanama için risk faktörüdür (11).

Sporadik AML vakaları soliter yapılarıdır. Bu özelliğiyle daha sıklıkla multiple ve bilateral görülen TSK-alakalı AML'lardan ayrılır.

AML'larda izlenebilen bir diğer klinik tablo da AML'un sağlıklı böbrek dokusunu invaze etmesi ve renal yetmezliğe neden olabilmesidir. Böbrek yetmezliği ve böbrek nakli ihtiyacı AML'lu olgularda çok nadirdir ve hemen daima TSK'li olgularda görülmektedir (14, 15).

## HİSTOLOJİ

Klasik ve epiteloid olarak iki temel tipi vardır. En çok rastlanan sporadik tip AML'lardaklasik tip izlenir. Epiteloid tip ise daha çok TSK ile alakalı vakalarda daha sık izlenmektedir (16). Yapılan çalışmalarla TSK ile alakalı AML'larda 5 farklı yapıda damar gelişimi olduğu ve buradaki benin vasküler dokudan neoplazi gelişebileceği gösterilmiştir (17).

### Klasik Tip

En belirgin özellikleri olarak yağ doku, içsi ve düz kas hücreleri ve iyi gelişmemiş elastik internal laminanın varlığı kalın duvarlı anormal damarlar içermektedir.

Klasik tip AML'larbenin karakterdedirler. Fakat perirenal alana veya nadiren toplayıca kanala, renal vene, inferior vena kava veya sağ atriya uzanım gösterecek şekilde lokal invazif olabilirler. Burada diğer organlarda görülme, lenf nodu invazyonu, dalak tutulumu gibi metastaz olarak yorumlanmamalı, multisentrik olabileceği düşünülmelidir (18).

### Epiteloid Tip

Klasik tipten farklılaşan epiteloid tipte bol granuler ve eozinofilik stoplazmalı epiteloid hücre

komponenti vardır (19). Epiteloid varyantlar klasik renal AML tipin aksine malin değişim gösterebilir. TSK olanlarda bu risk artmaktadır.

- Epiteloid hücre oranının >%70,
- 10'luk büyütme altında 2 veya daha fazla mitotik figür görülmesi,
- Atipik mitotik figürler olması,
- Nekroz

görülmesi malignite açısından prediktif faktörlerdir ve  $\geq 3$  faktör olması malignitenin ön-görülme gücünü arttırmaktadır (20).

## GÖRÜNTÜLEME

Ultrasonografi (USG)'de düzgün sınırlı gölgeleme veren yüksek ekojenik lezyonlar şeklinde görüntülenir. AML, bilgisayarlı tomografi (BT)'de kesitsel görüntüleme ile güvenilir bir şekilde tanı konulan tek renal tümördür. Renal lezyon içinde yağ dokusu varlığı (-20 HU veya daha az) ayırt edicidir (21).

BT anjiyografide vakaların %50'sinde anevrizmal dilatasyonlar izlenmektedir (11). AML'daki yağ miktarının az olması BT'de tanıyı koymada zorluğa neden olmaktadır (22).

## TANI

Genelde tanı USG, BT veya Manyetik Rezonans görüntüleme (MRI) tümörün içinde yağın görülmesiyle konur ama kesin tanı için görüntü eşliğinde biyopsi yapılarak doku tanısı gereklidir (23). Yağ dokusunun az olduğu radyolojik verilerin yetersiz veya şüpheli olduğu durumlarda da biyopsi yapılmalıdır (24). Kanama riski diğer renal kitlelerin biyopsilerindeki risk kadardır. Biyopsi endikasyonları ilgili bölümde anlatılacaktır.

## AYIRICI TANI

Ayrıcı tanıda ilk düşünülmesi gereken böbreğin renal hücreli kanseri (RHK), onkositoma, mye-

lolipoma ve liposarkomlardır. Bunlar genelde radyolojik özellikleri ile birbirinden ayırt edilebilmektedirler (25). Buna alternatif olarak benin AML vakalarındaki yavaş büyüme oranları, üç farklı komponentin varlığı, hızlı büyüme gösteren RHK'den ayırmayı kolaylaştırır. Ayırıcı tanımlama yaparken sporadik vakaları TSK'nedahil olanlardan da ayırt etmek son derece önemlidir. Bu hastalarda TSK tanısı 11 major 6 minor özellikten 2 major ya da 1 major ve 2den fazla minor kriterin bulunmasıyla konulur (26).

### Major kriterler;

1. Hipomelantik maküller (> 5mm den geniş en az 3 adet)
2. Anjiyofibromlar (en az 3 adet) ya da fibröz sefalik plak
3. Ungual fibromlar (en az 2 adet)
4. Shagreen yama şeklinde lezyonlar
5. Multiple retinal hamartomlar
6. Kortikal displazi (serebral beyaz maddede radyal uzanımlı çizgiler ve tüberler)
7. Subepandimal nodüller
8. Subepandimal dev hücreli astrositomlar
9. Kardiyak rabdomyoma
10. Lenfanjiyoleiomyomatozis (LAM)
11. AML (en az iki adet)

### Minör kriterler;

1. Konfeti cilt lezyonları
2. Dişlerde enamel oyukları (üçten fazla)
3. Ağız içi fibromlar (en az iki)
4. Retinal akromik yama lezyonlar
5. Multiple böbrek kistleri
6. Böbrek dışı hamartomlar

TSK'li AML'lara göre sporadik AML olguların daha geç yaşlarda, daha çok sporadik izlenen, yavaş büyüme gösteren ve kanamaya veya semptom vermeye daha az yatkın oldukları görülmüştür (27, 28). Ayrıca yapılan çalışmalar TSK içinde yer alan AML olgularında sporadik olgulara göre malin farklılaşma riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir.



Yine TSK'li AML vakalarında sporadik vakalara göre girişimsel işlem sıklığı daha fazladır. 4 cm'den büyük yoğun damarlanma gösteren, anevrizması >5 mm olan lezyonlara sahip hastalarda kanamanın engellenmesi için profilaktik cerrahi uygulanabilir (29).

Bazı otörler ise yapılabiliriyorsa 6 aylık takiplerle, lezyon ve hasta stabilse 4-8 cm boyutlarında lezyonların takip edilebileceğini belirtmektedirler (30, 31). Cerrahi tümör içerisinde kalsifikasyon veya nekroz emareleri görülmesi halinde ve malignite şüphesi nedeniyle gerçekleştirilmelidir (32).

Bu noktada kadınlara ayrı bir paragraf açmak gerekir. Birçok çalışmada dişi cinsiyet faktörü renal AML büyümesini arttırmaktadır. Buna sıklık ve boyut artışı da dahildir. Gebelikte beraber lezyonlarda hızlı büyüme ve hemorajik komplikasyon sıklığı da artmaktadır (33).

## TEDAVİ

AML'lu hastalarda tedavinin amacı, öncelikli olarak hastanın iyilik halinin bozulmadan, kanama riskini yükseltmeden böbrek fonksiyonlarının korunması olmalıdır. Modern AML yönetimi özellikle TSK ile beraber izlenen AML lezyonlarında, tekrarlamaya eğilimi nedeniyle, nefron koruyucu olmalıdır. Tam nefrektomi sadece nefron koruyucu cerrahiye engel teşkil edebilecek çok büyük, santral veya endofitik yerleşimli tümörlerde ve böbrek fonksiyonlarının göz ardı edilebileceği durumlarda uygulanmalıdır.

Tedavi seçenekleri;

- Gözlem
- Ablatif tedaviler (Radyofrekans ablasyon (RFA), kriyoterapi, mikrodalga terapi)
- Selektif arteriyel embolizasyon (SAE)
- Nefron koruyucu cerrahi (NKC)
- Nefrektomi (Parsiyel, Komplet)

## Gözlem

Lezyon <4 cm ve asemptomatik ise yada lezyon daha büyük fakat stabil ise/büyüme paterini yok/çok yavaş ise gözlem ilk yaklaşım olabilir (30). Bu eşik değer ilk olarak Osterling ve ark. tarafından ortaya konulmuş ve halen geçerliliğini devam ettirmektedir (29). TSK'li AML'larda gözlemden çok girişimsel tedavinin uygulanmasının bir nedeni de belirtilen boyut eşik değerinin birçok olguda aşıyor olmasıdır.

Küçük boyutlu, anevrizmal alanları olmayan, damar yoğunluğu az lezyonlarda yılda 1 defa takip önerilirken, daha büyük boyutlu fakat stabil lezyonlarda önerilen takip sıklığı yılda ikiye çıkmaktadır.

## Radyofrekans Ablasyon (RFA)

Perkutanöz RFA, 1-3 cm arası solid renal kiteller ve yağ dokudan fakir AML'larda etkin olarak kullanılabilen başarılı bir tedavidir. SAE tedavisine alternatif olarak düşünülebilirimiz bu yöntemle AML'larda 4 cm boyutunda kitlelerde de başarılı sonuçlar alınmıştır (34, 35). Soliter böbrekli hastalardaki renal kitlelerin tedavisinde denenmiş ve başarılı onkolojik ve renal fonksiyonel sonuçlar elde edilmiştir (36, 37). İşlem laparoskopik direk bakıyla ya da perkütan BT eşliğinde uygulanabilmektedir. İşlem uzun hastane yatışını gerektirmemekte ve hasta gününbirlik taburcu olabilmektedir. Fakat halen uzun dönem karşılaştırmalı çalışmaların yokluğu RFA tedavisini kuvvetle önerilebilir bir tedavi konumuna getirememektedir.

Diğer bir ablasyon şekli olan *kriyoablasyon*, laparoskopik veya perkütan uygulanabilen, kısa dönem başarısı ve kitle hacim kaybı oranları RFA'dan daha iyi olan, orta dönem onkolojik başarısı cerrahi tedavilerle aynı olan minimal invaziv yöntemdir (38).

### Mikrodalga Ablasyon (MWA)

Birçok tümörünün tedavisinde sıkça kullanılabilir hale gelen mikrodalgayla ablasyon tedavisiyle yapılan çalışmalar, elde edilen yeterli fonksiyonel ve onkolojik sonuçları da gün yüzüne çıkarılmaktadır. Elde edilen bu yüz güldürücü sonuçların yanında cerrahi morbiditenin azalması da zamanla bu yöntemlerin daha geniş kullanım alanı bulacağına habercisidir.

MWA'nun RFA'a göre birçok teorik avantajı vardır. Daha az doku elektrik geçirgenliğine bağlıdır ve daha nadir elektrik uygulama kısıtlamaları vardır (39).

### Selektif Arteriyel Embolizasyon (SAE)

SAE her ne kadar tüm boyutlarda kullanılabilen bir yöntem olsa da aslen tümör boyutu ve lokalizasyonu itibarıyla cerrahi uygulanamayacak hastalarda en sık kullanılan yöntemdir. Ayrıca akut gelişen kanamalı, büyük kiteli vakalarda daha fazla invazif işleme gerek kalmadan hayat kurtarıcı ilk tedavi olarak da tercih edilebilmektedir (40). Hipertrofik besleyici damarların varlığı bu işlemi kolaylaştırmaktadır.

İşlem sırasında iyodize yağ ve/veya saf alkol, Gianturko koili, polivinil alkol-sabun tozu kullanılabilen ajanlardan bazılarıdır. Kullanılan bu maddelerin moleküler büyüklüğü ve niteliği başarı şansını etkileyebilmektedir (41). Nadir olmayan potansiyel problemler arasında inkomplet embolizasyon, postembolizasyon sendromu, akut respiratuvar distres, abse oluşumu, semptomların tekrarı veya AML büyümesi vardır. Postembolizasyon sendromu, embolizasyon vakası sonrası %80'lere varan oranlarda görülebilen, 2-5 gün içerisinde yatışan bulantıyla beraber eşlik eden flank ağrı, ateş ve lökositozun görüldüğü geçici bir durumdur (42). %80'lerin üzerinde başarıları olan SAE'da AML'da yağ oranının yüksek olması bu başarı oranlarını

aşağıya çekmektedir (35). SAE'un en iyi yönlereinden biri de koil kullanımı sonrası daha zor da olsa işlemin başarısızlık halinde tekrar edilebilir olmasıdır. SAE şu an modern nefron koruyucu girişimlerde tüm tedavi modaliteleri arasında en aktif kullanıma ve gelişime açık yöntemdir.

### Nefron Koruyucu Cerrahi (NKC)

NKC, solid küçük renal kitlesi olan hastalarda giderek artan uygulama alanı bulmaktadır. Teknik olarak başarı oranları mükemmelere yakındır. Morbidite ve mortalite oranları ise çok düşük oranlarda kalmaktadır. Genel komplikasyon oranları %12 ve lokal rekürrens oranları %3 civarındadır (43).

Radikal nefrektomi ile karşılaştırıldığında NKC organa sınırlı hastalıkta eşdeğer lokal hastalık kontrolü ve 5 yıllık iyileşme oranları sunabilmektedir (44). Elektif şartlarda yapılan cerrahilerin değerlendirildiği çalışmaların on yıllık postoperatif takiplerde %99'lara varan lokal rekürrenssizlik ve %98'lere varan metastazsızlık oranları elde edilebilmektedir (45).

Rejyonel hipotermi ve ince disseksiyon uygulanan cerrahi tekniklerle intraoperatif ve postoperatif morbidite azalmıştır. Ekzofitik ve demarkasyon hattı veren tümörlerde NKC veya parsiyel nefrektomi uygulanabilir.

Ameliyat öncesi onkolojik ajanları kullanılarak komplikasyon oranları düşürülmeye çalışılmıştır. Bu amaçla neoadjuvan *Sirolimus* kullanımı ile tümör boyutlarının düşürülmesi ve cerrahinin kolaylaştırılması hedeflenmiştir (46, 47).

### Tam Nefrektomi

Komplet nefrektomi parsiyel nefrektominin uygulanmadığı, postoperatif dönemde fistül riskinin belirlediği durumlarda, uzun dönem SAE başarısızlığında, hemorajinin olduğu ve diğer yöntemlerin başarısız olduğu hallerde ve ma-

lignite şüphesi olan durumlarda uygulanabilir. Tam nefrektomi yaparken hastanın geride kalacak böbreğinin fonksiyonlarını devam ettirebilecek kapasitede olması önem arz etmektedir.

### Çıkartılamayacak veya Metastatik durumda olan Malign EAML'larda yönetim

Sporadik AML'larda TSC2 mutasyonu gösterilmişken TSK içinde izlenen AML'lu olgularda, TSC1 ve TSC2 mutasyonları hamartin ve tuberinin defektif üretilmesine neden olur (48, 49). Normalde hamartin-tuberin kompleksi mTOR aracılıklı hücrel sinyalizasyonu inhibe eder. TSK'li hastalarda bu etki bozulduğu zaman mTOR aktivitesi artar. TSK'li renal AML'u olan hastalarda mTOR aktivitesinin artmasının bir göstergesi olarak hedefin fosforilasyonunda artış mevcuttur (50). Tedavinin bu açıdan düzenlenmesi dolayısı ile kaçınılmazdır. Yapılan randomize olmayan çalışmalarda Sirolimus'un (mTOR inhibitörü) daha tedavinin ilk birkaç ayında tümör hacminde %95'e yakın azalma sağladığı gösterilmiştir (51). SAE ile karşılaştırılan çalışmalarda mTOR inhibitörleriyle daha iyi yanıt alındığı gösterilmiştir (52). Amenore, enfeksiyon riski gibi mTOR inhibitör kullanımı sonrası oluşabilecek yan etkilere karşı dikkatli olmak gerekmektedir.

### Gebelik ve AML

Genel popülasyonda AML'un kadın/erkek oranı 4.5:1'dir (53). E2 ve PG'un vaskülariteyi arttırıcı etkilerine ek olarak gebelik süresince vücutta hemen her noktada çoğalmış olan E2 ve PG reseptörleri de AML sıklığında ve boyutunda artışa neden olmaktadır (54). Bunun yanında annede artan kan dolaşımı ve karın içi basıncıdaki artış da AML lezyonlarının büyümesini kolaylaştırır.

Annenin genel durumunu bozmaya devam ettiğine dair kanıtın olmadığı, fetal stresin sap-

tanmadığı durumlarda konservatif yaklaşım seçilebilir. Erken gebelik haftalarında girişim gerekiyorsa embolizasyon önerilebilir. İleri dönem gebeliklerde doğuma engel olmayacaksa ve gerekiyorsa nefrektomi düşünülebilir. Çalışmaların artmasıyla beraber verilerin klinik görüşten daha iyi kanıt düzeyine sahip önerilerle bu özellikli durum daha iyi yönetilebilir hale gelecektir.

### AML ve inferior Vena Cava Trombozu

AML lezyonlarıyla beraber renal ven, inferior vena cava (IVC) veya lenf nodu tutulumu nadir görülür. IVC tutulumu obstrüksiyona bağlı fatal olabilirken genel itibariyle asemptomatik seyir daha çok izlenir. AML'un IVC veya lenf nodu tutulumu malinensi adına yorumlanmaktan çok lokal agresif davranış olarak algılanmalıdır. Genelde AML'a yaklaşım konservatif yönde olsa da asemptomatik AML vakalarında IVC tutulumu cerrahi girişim gerektirmektedir (55).

### ONKOSİTOM

Renal onkositomlar (RO) tüm böbrek kitlelerinin %3-7'sini oluştururlar (56). Sıklıkla altıncı dekatta görülmektedirler. Çoğu vakada benin solid lezyonlar olarak tanımlanırlar. %1 oranında olsa da malignleşme riskleri vardır. Çalışmalarda %10-32'lere varan oranlarda RHK'lerle beraber bulunabilmektedir (57). Nadiren bilateral ya da multifokal olarak saptanabilirler (58).

Onkositomlar; beraberlerinde taşıdıkları kromozom 1 veya kromozom Y kaybı ile 11q13'ü içeren dengeli translokasyonları veya çeşitli genetik mutasyonlarına göre üç grupta sınıflandırılabilir (59). Ayrıca RO'lar ailesel geçiş (FRO Sendromu) de gösterebilirler (60). Bunun dışında sendromik olarak, otozomal dominant kalıtım gösteren Birt-Hogg-Dube sendromunda kromofob RHK'lerle beraber onkositomlar görülmektedirler.

RO'lar kortikal duktal yapılardan gelişirler. %20 oranında yağ dokusu ve %5 oranında lenfovasküler yapı içerirler (61). Histolojik olarak metanefrik adenomlar gibi sınırları belirgin, sıklıkla kapsüllü yapıdadırlar. BT veya MRI ile de gösterilebilen santral skar alanı vardır (57). Bu skar alanı RHK'lerdeki santral nekrotik alanlarla karıştırılabilmektedir. Genelde RO'lar Hemotoksilen Eozin (HE) boyama ile RHK'lerden ayırt edilebilmektedir. Ama RHK'lerin bir varyantı olan eozinofilik ve kromofobik RHK'ler (chRHK) de HE ile boyanabilir (62). Bu durumlarda *Hale'in kolloidal demir boyaması* yapılmaktadır. RHK'ler kuvvetli boyanırken RO'ların zayıf boyandığı ya da hiç boyanmadığı görülür. Liu ve ark. yaptıkları çalışmada, onkositomların ve RHK'lerin immunohistokimyasal boyanma özelliklerini kullanarak cRHK (şeffaf hücreli) ile onkositom ve chRHK'lerin ayrımının; cRHK'lerin Vimentin ve GSTa ile pozitif ve CD 117 ile negatif boyanmasına karşın onkositomların ve chRHK'lerin Vimentin ve GSTa ile negatif ve CD 117 ile pozitif boyanmasıyla immunohistokimyasal olarak yapılabildiğini göstermişlerdir (63). Bu ayırım yapıldıktan sonra ise onkositomlarla chRHK'lerin ayrımının *Hale'in kolloidal demir*, CK 7 ve EpCAM ile onkositomların hiç boyanma göstermemesine karşın chRHK'lerin *Hale'in kolloidal demiri* ve CK 7 ile pozitif boyanması ve EpCAM ile negatif boyanması ile yapılacağını göstermişlerdir. Bu yöntemin %100 duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir.

Radyolojik olarak onkositomların RHK'lerden ayrımının yapılabilmesi zordur. BT ve MRI, kitlenin çapının azalmasıyla beraber tanı koydurucu değerini yitirmektedir. Bununla beraber son çalışmalarla, kontrastlı BT incelemelerde RHK'lerde, kontrastın, lezyon içerisinden sağlıklı kortikal dokuya nazaran oluşan anormal arteriovenöz şantlar nedeniyle daha hızlı yıkandığı ve sinyal zayıflamasının daha hızlı olduğu buna karşı onkositomlarda ise sin-

yal zayıflamasının daha yavaş olduğu gösterilmiştir (64). Klinik, çoğu küçük renal kitlelerde olduğu gibi genelde asemptomatiktir (65). Kitle komşuluğu veya boyutları gibi nedenlerle semptomatik hale gelince hasta sıklıkla ele gelen kitle, hematüri, yan ağrısı şikâyetleri ile doktora başvurur.

Görüntüleme yöntemlerindeki yetersizlik, böbrek kor biyopsilerinin *tanı konamamış böbrek kitlelerinde* tanıya katkısının az olması ve RHK'lerin onksitomlarla beraber görülme olasılığı cerrahları daha ihtiyatlı davranmaya ve cerrahi uygulamaya zorlamaktadır (66, 67).

RHK'lerde standart tedavi cerrahi rezeksiyon iken T1a (<4 cm) kitlelerde yaklaşım net değildir. Malinite potansiyelinin azalan lezyon çapıyla beraber düştüğüve T1a kitlelerde lezyonların %20-30'u benin karakterde olduğu izlenmektedir. Genel olarak benin bir karakter gösteren RO'larda minimal invazif yöntemlerle veya aktif takiple elde edilen hastalısız sağ kalım değerlerinin ve onkolojik sonuçlarının iyi olması, cerrahi sonrası kalan tek böbrekte %5'lere varan tümör görülebilme olasılığı ve tek böbrekle yaşama sıkıntısı düşünülürse RO'larda radikal cerrahinin aşırı tedavi olarak algılanması kaçınılmazdır.

## METANEFRIK ADENOM

Metanefrik adenom (MA), yetişkin böbrek neoplazilerinin %0,2'sini oluşturur. Genelde çok iyi prognoza sahip olsalar da malinleşme potansiyelleri olduğu gösterilmiştir (68). Dolayısı ile uygun tedaviyi belirlemek ve takipleri yapabilmek için bu kitlelerin alt tiplerini ve kliniğe yansımalarını bilmek gerekir.

MA'lar genelde diğer küçük böbrek kitleleri gibi rastlantısal olarak bulunurlar. Klasik adenomlardan farklı olarak 20 cm'ye kadar büyüyebilirler. Kadın cinsiyetinin baskın olarak izlendiği MA'larda görülme yaşı 4- 6. dekad arasında artış gösterir (69).

Wilm's tümörünün benin bir eşdeğeri olarak kabul edilen MA'ların embriyolojik renal dokulardan ya da metanefrik blastemden köken aldığı düşünülmektedir. Her ne kadar Wilm's tümörüne ve renal hücreli kansere (RHK) benzetilse de *genetik olarak* BRAF mutasyonu ve 2p delesyonu ile belirgin farklılık gösterir (70).

Makroskopik olarak homojen yüzeyle, sarımsı beyaz bir renkte, kapsüllü ve sınırları belirgindir. %20'sinde kalsifikasyon izlenebilmektedir. Tiroit bezi ve akciğer kaynaklı metastatik lezyonlarla ve RHK ile çok benzeyen morfolojisi nedeniyle karışabileceğinden *radyolojik olarak* ayırıcı tanı yapılması zordur.

USG'de nonspesifik olarak hipo-veya hiper-ekojenik; doppler USG'de hipovasküler olarak izlenebilir ve ayırt edici değildir (71). BT'de ise hiper-yada izoattenüe, orta derecede kontrast tutulumu gösteren kitleler olarak izlenebilmektedir (71). Tam olarak aydınlatılmamakla beraber, küçük böbrek kitlelerinde altın standart olan MRI görüntüleme MA'lar T1 ağırlıklı kesitlerde izo- veya hipointens ve T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens görülmektedir (72).

Radyolojik olarak ayırıcı tanısı zorken histolojik olarak renal epitelyal veya stromal hücrelerden gelişir. Yuvarlak çekirdekli, düzensiz küçük nükleollü ve dar sitoplazmalı oluşu, WT-1, CD57, MIB-1 Vimentin ve EMA ile kuvvetli CK7 ile fokal olarak zayıf boyanması (ki bir kuraldır) ile kolayca ayırt edilebilir (73).

MA'lar genelde benin karakterli olmakla beraber malin karakterde başka bir neoplaziyle beraber olduklarında metastaz potansiyelleri artmaktadır (74).

Klinik olarak birbirinden farklı ateş, şilüri, hematüri, yan ağrısı, ele gelen abdominal kitle gibi alakasız şikâyetlerle belirti verebilir. Polistemi, MA'larla beraber görülebilen paraneoplastik sendromlardandır (69). Laboratuvar testlerinin tanıda yardımı yoktur. Kesin tanı klinik ve radyolojik kriterlerin yokluğu nedeniyle patolojik olarak konabilmektedir.

Bu tarz böbreğin küçük tümörlerinde genelde tedavi şekli cerrahi girişimdir. Fakat hastanın beraberindeki kontrendikasyonlar ve minimal invazif girişimlerdeki ilerlemeler nedeniyle son zamanlarda koruyucu tedaviler ve/veya aktif takip de kabul görmeye başlamıştır (73). Bu tümörlerin bir kısmının malin potansiyele sahip olduğu düşünülürse aktif takip sık ve dikkatli yapılmalıdır. Fakat bu tümörün tanımlandığı 1979'dan beri literatürde bildirilen yaklaşık 200 civarında vaka olması, bunlara dayalı kaliteli çalışmaların yokluğu nedeniyle MA tanı, tedavi ve takip yönetimi hakkında klinik tecrübeler dışında fikir yürütememekteyiz. Bundan dolayıdır ki bu zamana kadar çoğu çalışmada genel tedavi tercihi lezyonun RHK'den net ayırt edilmemesi nedeniyle radikal nefrektomi olmuştur (75). Kontrollü randomize prospektif klinik çalışmalar bu açığı kapatacaktır.

## LEİOMYOM

Otopsi materyallerinde %5'lere varan sıklıkta rastlanan leiomyom (LM) aslında sanıldığı kadar aksine nadir değildir (76). Genelde asemptomatik ve rastlantısal saptanan LM semptomatik olursa en çok ele gelen kitle, yan ağrısı ve hematüri şeklinde bulgular vermektedir. En sık köken aldığı bölge renal kapsül iken (%37) teorik olarak düz kas hücrelerinin olduğu renal pelvis, damar duvarı düz kas hücreleri gibi çok çeşitli alanlardan da gelişebilir (77). Üriner sistemde ise en sık olarak mesanede izlenirler. Sıklıkla yetişkin yaşta görülebilirler. Çocuklarda şu ana kadar 10 vaka bildirilmiştir (78).

Renal kapsülden gelişen LM sıklıkla egzofitik kitleler olarak izlenirler. Geçmişte "renal kapsülom" olarak anılırken daha sonra bu tanımlamadan kapsülden geliştiği gösterilen başka tümörlerin varlığı nedeniyle vazgeçilmiştir.

Küçük boyutlardan itibaren çevreden ayırt edilebilen iyi sınırlı ortasında nekroz veya hemoraji alanları barındırmayan yumuşak doku dansitesinde lezyonlardır.

Mikroskopik değerlendirme evresine kadar LM ayırıcı tanısı net olarak yapılamasa da küçük boyutlu, egzofitik, iyi sınırlı, çevre dokuya infiltrasyon olmayan, rastlantısal fark edilen kitlelerde LM mutlaka düşünülmelidir.

İmmunohistokimyasal incelemelerde düz kas hücreleri aktinle kuvvetli boyanırken vimentin (+) sitokeratin (-) boyanma gösterir.

Saptanan renal kitlelerin %20'sini oluşturan lokalize T1 evre renal tümörlerde kitlelerin görüntüleme yöntemleriyle elde edilen atipik özellikleri ve küçük boyutları tanı konmasını zorlaştırmaktadır. Bu kitleler diğer böbrek tümörlerine göre daha az agresiflik göstermeleri daha az invazif girişi gerektirmektedir. Son dönemde yeterli tanının elde edilebilmesi için renal kitle biyopsilerine başvurulmaktadır ve bu yöntemlerle çok düşük yanlış (-) sonuçlar elde edilmektedir (79).

Genel olarak küçük renal kitlelerde altın standart yaklaşım parsiyel nefrektomidir. Bu açıdan LM'dan kuvvetli şüphe varsa ve kitlenin boyutu, lokalizasyonu parsiyel için uygunsuz parsiyel nefrektomi önerilir. Fakat son zamanlarda bilhassa cerrahi için risk taşıyan LM'lu hastalarda ve genel anlamda küçük renal kitlelerde alternatif tedavi modalitesi olarak ablatif tedavilere artan bir eğilim oluşmuş ve bu işlemler sonucunda cerrahi ve onkolojik sonuçlar açısından belirgin başarı yakalanmıştır (80).

## Kaynaklar

- Jinzaki M, Silverman SG, Akita H, Nagashima Y, Mikami S, Oya M: Renal angiomyolipoma: a radiological classification and update on recent developments in diagnosis and management. *Abdom Imaging* 2014; 39:588-604.
- Hajdu SI, Foote FW, Jr.: Angiomyolipoma of the kidney: report of 27 cases and review of the literature. *The Journal of urology* 1969; 102:396-401.
- Henske EP, Ao X, Short MP, Greenberg R, Neumann HP, Kwiatkowski DJ, Russo I: Frequent progesterone receptor immunoreactivity in tuberous sclerosis-associated renal angiomyolipomas. *Mod Pathol* 1998; 11:665-8.
- Martignoni G, Pea M, Reghellin D, Zamboni G, Bonetti F: Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) in the genitourinary tract. *Adv Anat Pathol* 2007; 14:36-41.
- Eble JNea: World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs In: IARC 2004; Lyon; 2004: 943-5.
- Bissler JJ, Kingswood JC: Renal angiomyolipomata. *Kidney international* 2004; 66:924-34.
- Katabathina VS, Katre R, Prasad SR, Surabhi VR, Shanbhogue AK, Sunnapwar A: Wunderlich syndrome: cross-sectional imaging review. *J Comput Assist Tomogr* 2011; 35:425-33.
- Kurokawa K, Ebihara K, Sugiyama S, Suzuki Y, Kusaba T, Nakazato Y, Kobayashi M, Yamanaka H: Spontaneous rupture of renal angiomyolipoma. *Hinyokika Kyo* 1991; 37:377-80.
- Kessler OJ, Gillon G, Neuman M, Engelstein D, Winkler H, Baniel J: Management of renal angiomyolipoma: analysis of 15 cases. *European urology* 1998; 33:572-5.
- Webb DW, Kabala J, Osborne JP: A population study of renal disease in patients with tuberous sclerosis. *Br J Urol* 1994; 74:151-4.
- Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, Kobayashi S, Yanagawa M, Takeda K: Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. *Radiology* 2002; 225:78-82.
- Mues AC, Palacios JM, Haramis G, Casazza C, Badani K, Gupta M, McKiernan J, Benson MC, Landman J: Contemporary experience in the management of angiomyolipoma. *J Endourol* 2010; 24:1883-6.
- Ramon J, Rimon U, Garniek A, Golan G, Bensaïd P, Kitrey ND, Nadu A, Dotan ZA: Renal angiomyolipoma: long-term results following selective arterial embolization. *European urology* 2009; 55:1155-61.
- Clarke A, Hancock E, Kingswood C, Osborne JP: End-stage renal failure in adults with the tuberous sclerosis complex. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1999; 14:988-91.
- Schillinger F, Montagnac R: Chronic renal failure and its treatment in tuberous sclerosis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1996; 11:481-5.
- Aydin H, Magi-Galluzzi C, Lane BR, Sercia L, Lopez JI, Rini BI, Zhou M: Renal angiomyolipoma: clinicopathologic study of 194 cases with emphasis on the epithelioid histology and tuberous sclerosis association. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:289-97.
- Karbowiczek M, Yu J, Henske EP: Renal angiomyolipomas from patients with sporadic lymphan-

- giomyomatosis contain both neoplastic and non-neoplastic vascular structures. *Am J Pathol* 2003; 162:491-500.
18. Hulbert JC, Graf R: Involvement of the spleen by renal angiomyolipoma: metastasis or multicentricity? *The Journal of urology* 1983; 130:328-9.
  19. Nese N, Martignoni G, Fletcher CD, Gupta R, Pan CC, Kim H, Ro JY, Hwang IS, Sato K, Bonetti F 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; 35:161-76.
  20. Brimo F, Robinson B, Guo C, Zhou M, Latour M, Epstein JI: Renal epithelioid angiomyolipoma with atypia: a series of 40 cases with emphasis on clinicopathologic prognostic indicators of malignancy. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:715-22.
  21. Simpfendorfer C, Herts BR, Motta-Ramirez GA, Lockwood DS, Zhou M, Leiber M, Remer EM: Angiomyolipoma with minimal fat on MDCT: can counts of negative-attenuation pixels aid diagnosis? *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192:438-43.
  22. Milner J, McNeil B, Alioto J, Proud K, Rubinas T, Picken M, Demos T, Turk T, Perry KT, Jr.: Fat poor renal angiomyolipoma: patient, computerized tomography and histological findings. *J Urol* 2006; 176:905-9.
  23. Shannon BA, Cohen RJ, de Bruto H, Davies RJ: The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. *J Urol* 2008; 180:1257-61.
  24. Silverman SG, Morteale KJ, Tuncali K, Jinzaki M, Cibas ES: Hyperattenuating renal masses: etiologies, pathogenesis, and imaging evaluation. *Radiographics* 2007; 27:1131-43.
  25. Surabhi VR, Menias C, Prasad SR, Patel AH, Nagar A, Dalrymple NC: Neoplastic and non-neoplastic proliferative disorders of the perirenal space: cross-sectional imaging findings. *Radiographics* 2008; 28:1005-17.
  26. Northrup H, Krueger DA, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus G: Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49:243-54.
  27. Seyam RM, Bissada NK, Kattan SA, Mokhtar AA, Aslam M, Fahmy WE, Mourad WA, Binmahfouz AA, Alzahrani HM, Hanash KA: Changing trends in presentation, diagnosis and management of renal angiomyolipoma: comparison of sporadic and tuberous sclerosis complex-associated forms. *Urology* 2008; 72:1077-82.
  28. Halpenny D, Snow A, McNeill G, Torreggiani WC: The radiological diagnosis and treatment of renal angiomyolipoma-current status. *Clin Radiol* 2010; 65:99-108.
  29. Oesterling JE, Fishman EK, Goldman SM, Marshall FF: The management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 1986; 135:1121-4.
  30. Dickinson M, Ruckle H, Beaghtler M, Hadley HR: Renal angiomyolipoma: optimal treatment based on size and symptoms. *Clin Nephrol* 1998; 49:281-6.
  31. Harabayashi T, Shinohara N, Katano H, Nonomura K, Shimizu T, Koyanagi T: Management of renal angiomyolipomas associated with tuberous sclerosis complex. *J Urol* 2004; 171:102-5.
  32. Sooriakumaran P, Gibbs P, Coughlin G, Attard V, Elmslie F, Kingswood C, Taylor J, Corbishley C, Patel U, Anderson C: Angiomyolipomata: challenges, solutions, and future prospects based on over 100 cases treated. *BJU int* 2010; 105:101-6.
  33. Zapardiel I, Delafuente-Valero J, Bajo-Arenas JM: Renal angiomyolipoma during pregnancy: review of the literature. *Gynecologic and obstetric investigation* 2011; 72:217-9.
  34. Castle SM, Gorbatiy V, Ekwenna O, Young E, Leveillee RJ: Radiofrequency ablation (RFA) therapy for renal angiomyolipoma (AML): an alternative to angiobolization and nephron-sparing surgery. *BJU int* 2012; 109:384-7.
  35. Lee SY, Hsu HH, Chen YC, Huang CC, Wong YC, Wang LJ, Chuang CK, Yang CW: Embolization of renal angiomyolipomas: short-term and long-term outcomes, complications, and tumor shrinkage. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009; 32:1171-8.
  36. Prevo W, van den Munchhof MP, Meinhardt W, Horenblas S, van den Bosch MA: Radiofrequency ablation of kidney tumours in patients with a solitary kidney. *Clin Radiol* 2010; 65:230-6.
  37. Raman JD, Thomas J, Lucas SM, Bensalah K, Lotan Y, Trimmer C, Cadeddu JA: Radiofrequency ablation for T1a tumors in a solitary kidney: promising intermediate oncologic and renal function outcomes. *Can J Urol* 2008; 15:3980-5.
  38. Weld KJ, Figenshau RS, Venkatesh R, Bhayani SB, Ames CD, Clayman RV, Landman J: Laparoscopic cryoablation for small renal masses: three-year follow-up. *Urology* 2007; 69:448-51.
  39. Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW: Microwave ablation: principles and applications. *Radiographics* 2005; 25 Suppl 1:S69-83.
  40. Hamlin JA, Smith DC, Taylor FC, McKinney JM, Ruckle HC, Hadley HR: Renal angiomyolipomas: long-term follow-up of embolization for acute hemorrhage. *Can Assoc Radiol J* 1997; 48:191-8.
  41. Villalta JD, Sorensen MD, Durack JC, Kerlan RK, Stoller ML: Selective arterial embolization of angiomyo-

- lipomas: a comparison of smaller and larger embolic agents. *J Urol* 2011; 186:921-7.
42. Bissler JJ, Racadio J, Donnelly LF, Johnson ND: Reduction of postembolization syndrome after ablation of renal angiomyolipoma. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:966-71.
  43. Boorjian SA, Frank I, Inman B, Lohse CM, Chevile JC, Leibovich BC, Blute ML: The role of partial nephrectomy for the management of sporadic renal angiomyolipoma. *Urology* 2007; 70:1064-8.
  44. Uzzo RG, Novick AC: Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol* 2001; 166:6-18.
  45. Marszalek M, Ponholzer A, Brossner C, Wachter J, Maier U, Madersbacher S: Elective open nephron-sparing surgery for renal masses: single-center experience with 129 consecutive patients. *Urology* 2004; 64:38-42.
  46. Staehler M, Sauter M, Helck A, Linsenmaier U, Weber L, Mayer K, Fischereder M: Nephron-sparing resection of angiomyolipoma after sirolimus pretreatment in patients with tuberous sclerosis. *Int Urol Nephrol* 2012; 44:1657-61.
  47. Peng ZF, Yang L, Wang TT, Han P, Liu ZH, Wei Q: Efficacy and safety of sirolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis: a systematic review. *J Urol* 2014; 192:1424-30.
  48. Smolarek TA, Wessner LL, McCormack FX, Mylet JC, Menon AG, Henske EP: Evidence that lymphangiomyomatosis is caused by TSC2 mutations: chromosome 16p13 loss of heterozygosity in angiomyolipomas and lymph nodes from women with lymphangiomyomatosis. *Am J Hum Genet* 1998; 62:810-5.
  49. Henske EP, Neumann HP, Scheithauer BW, Herbst EW, Short MP, Kwiatkowski DJ: Loss of heterozygosity in the tuberous sclerosis (TSC2) region of chromosome band 16p13 occurs in sporadic as well as TSC-associated renal angiomyolipomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1995; 13:295-8.
  50. El-Hashemite N, Zhang H, Henske EP, Kwiatkowski DJ: Mutation in TSC2 and activation of mammalian target of rapamycin signalling pathway in renal angiomyolipoma. *Lancet* 2003; 361:1348-9.
  51. Cabrera-Lopez C, Marti T, Catala V, Torres F, Mateu S, Ballarin J, Torra R: Assessing the effectiveness of rapamycin on angiomyolipoma in tuberous sclerosis: a two years trial. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7:87.
  52. Williams JM, Racadio JM, Johnson ND, Donnelly LF, Bissler JJ: Embolization of renal angiomyolipomata in patients with tuberous sclerosis complex. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:95-102.
  53. Eble JN: Angiomyolipoma of kidney. *Semin Diagn Pathol* 1998; 15:21-40.
  54. Boorjian SA, Sheinin Y, Crispin PL, Lohse CM, Kwon ED, Leibovich BC: Hormone receptor expression in renal angiomyolipoma: clinicopathologic correlation. *Urology* 2008; 72:927-32.
  55. Tan YS, Yip KH, Tan PH, Cheng WS: A right renal angiomyolipoma with IVC thrombus and pulmonary embolism. *Int Urol Nephrol* 2010; 42:305-8.
  56. Dechet CB, Sebo T, Farrow G, Blute ML, Engen DE, Zincke H: Prospective analysis of intraoperative frozen needle biopsy of solid renal masses in adults. *J Urol* 1999; 162:1282-4.
  57. Chao DH, Zisman A, Pantuck AJ, Freedland SJ, Said JW, Belldegrun AS: Changing concepts in the management of renal oncocytoma. *Urology* 2002; 59:635-42.
  58. Dechet CB, Bostwick DG, Blute ML, Bryant SC, Zincke H: Renal oncocytoma: multifocality, bilateralism, metachronous tumor development and coexistent renal cell carcinoma. *J Urol* 1999; 162:40-2.
  59. Phillips JL, Pavlovich CP, Walther M, Ried T, Linehan WM: The genetic basis of renal epithelial tumors: advances in research and its impact on prognosis and therapy. *Curr Opin Urol* 2001; 11:463-9.
  60. Zbar B, Lerman M: Inherited carcinomas of the kidney. *Adv Cancer Res* 1998; 75:163-201.
  61. Reuter VE, Presti JC, Jr.: Contemporary approach to the classification of renal epithelial tumors. *Semin Oncol* 2000; 27:124-37.
  62. Cochand-Priollet B, Molinie V, Bougaran J, Bouvier R, Dauge-Geffroy MC, Deslignieres S, Fournet JC, Gros P, Lesourd A, Saint-Andre JP et al: Renal chromophobe cell carcinoma and oncocytoma. A comparative morphologic, histochemical, and immunohistochemical study of 124 cases. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121:1081-6.
  63. Liu L, Qian J, Singh H, Meiers I, Zhou X, Bostwick DG: Immunohistochemical analysis of chromophobe renal cell carcinoma, renal oncocytoma, and clear cell carcinoma: an optimal and practical panel for differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131:1290-7.
  64. Ren A, Cai F, Shang YN, Ma ES, Huang ZG, Wang W, Lu Y, Zhang XZ: Differentiation of renal oncocytoma and renal clear cell carcinoma using relative CT enhancement ratio. *Chin Med J (Engl)* 2015; 128:175-9.
  65. Amin MB, Crotty TB, Tickoo SK, Farrow GM: Renal oncocytoma: a reappraisal of morphologic features with clinicopathologic findings in 80 cases. *Am J Surg Pathol* 1997; 21:1-12.
  66. Brierly RD, Thomas PJ, Harrison NW, Fletcher MS, Nawrocki JD, Ashton-Key M: Evaluation of fine-needle aspiration cytology for renal masses. *BJU int* 2000; 85:14-8.
  67. Burger M, Denzinger S, Filbeck T, Hartmann A, Rossler W, Hammerschmid C: A metachronous,



- atypical, multifocal renal oncocytoma with a concomitant renal cell carcinoma of the contralateral side and bilateral multifocal oncocytomas: two case reports and review of literature. *ScientificWorld Journal* 2005; 5:545-9.
68. Grignon DJ, Eble JN: Papillary and metanephric adenomas of the kidney. *Semin Diagn Pathol* 1998; 15:41-53.
  69. Davis CJ, Jr., Barton JH, Sesterhenn IA, Mostofi FK: Metanephric adenoma. Clinicopathological study of fifty patients. *Am J Surg Pathol* 1995, 19(10):1101-1114.
  70. Udager AM, Pan J, Magers MJ, Palapattu GS, Morgan TM, Montgomery JS, Weizer AZ, Hafez KS, Miller DC, Wolf JS, Jr. et al: Molecular and immunohistochemical characterization reveals novel BRAF mutations in metanephric adenoma. *Am J Surg Pathol* 2015; 39:549-57.
  71. Zhang LJ, Yang GF, Shen W, Lu GM: CT and ultrasound findings of metanephric adenoma: a report of two cases and literature review. *Br J Radiol* 2011; 84:e51-54.
  72. Helenon O, Eiss D, Debrito P, Merran S, Correas JM: How to characterise a solid renal mass: a new classification proposal for a simplified approach. *Diagn Interv Imaging* 2012; 93:232-45.
  73. Torricelli FC, Marchini GS, Campos RS, Gil AO: Metanephric Adenoma: clinical, imaging, and Histological findings. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66:359-61.
  74. Zhu P, Yan F, Yang Z, Meng L, Ao Q: Composite tumor of metanephric adenoma and Wilms' tumor of the kidney: A case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2013; 5:1311-4.
  75. Li G, Tang Y, Zhang R, Song H, Zhang S, Niu Y: Adult metanephric adenoma presumed to be all benign? A clinical perspective. *BMC cancer* 2015;15:310.
  76. Hogan A, Smyth GK, D'Arcy C, O'Brien A, Quinlan DM: Renal capsular leiomyoma. *Urology* 2008; 71:1221-3.
  77. Steiner M, Quinlan D, Goldman SM, Millmond S, Halllowell MJ, Stutzman RE, Korobkin M: Leiomyoma of the kidney: presentation of 4 new cases and the role of computerized tomography. *J Urol* 1990; 143:994-8.
  78. Gupta A, Chandra N, Sharma A, Husain N, Kureel SN: Renal leiomyoma in a child: a rare renal tumor. *J Pediatr Surg* 2010; 45:1900-3.
  79. Schmidbauer J, Remzi M, Memarsadeghi M, Haitel A, Klingler HC, Katzenbeisser D, Wiener H, Marberger M: Diagnostic accuracy of computed tomography-guided percutaneous biopsy of renal masses. *Eur Urol* 2008; 53:1003-11.
  80. Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, Blute ML, Chow GK, Derweesh IH, Faraday MM, Kaouk JH, Leveillee RJ, Matin SF et al: Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol* 2009; 182:1271-9.

# Kistik Renal Neoplazmlar – Yeni gelişmeler

## 8

Selçuk Şahin • Volkan Tuğcu

Bütün kanserlerin % 2-3'ünü oluşturan böbrek kanseri, ürolojik kanserler arasında üçüncü sıklıktadır (1). Avrupa Birliği ülkelerinde 2012 senesinde 84.400 yeni vaka saptanmış ve böbrek kanserine bağlı 34.700 ölüm bildirilmiştir (2). Geniş bir yelpazeyi kapsayan böbrek kanseri histopatolojik sınıflaması, 2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından tanımlanmış

ve Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) Vancouver sınıflamasıyla modifiye edilmiştir (3,4). Böbrek hücreli kanser sınıflaması sitolojik ve genetik analizlere göre yapılmıştır. Üç ana tip olan berrak hücreli, papiller ve kromofob tip tüm böbrek kanser tiplerinin % 85'ini oluşturur (5-7). Diğer böbrek tümörleri böbrek korteks tümörlerinin % 10-15'ini oluşturur. Bunlar ara-

**TABLO 1.** Bosniak sınıflaması

Bosniak Sınıf	Özellikler
Kategori I	Septa, kalsifikasyon ya da solid komponent içermeyen, ince çizgili bir duvarı olan basit böbrek kisti. Kontrast tutulumu göstermezler.
Kategori II	Birkaç adet ince septa bulunduran benign kist. İnce septa ya da kist duvarında ince kalsifikasyonlar bulunabilir. Homogen, < 3cm, high-attenuation lezyonlardır ve kontrast artımı göstermezler. Büyümezler.
Kategori IIIf	Kategori II'ye göre biraz daha fazla ince septa içerirler. Septalarda ve ince kalsifikasyonlarda minimal bir artış görülebilir. Ayrıca septa ve kist duvarında minimal kalınlaşma bulunabilir. Kalsifikasyon nodüller veya hafif kalınlıkta olabilir ancak bu kistler kontrast tutmazlar ve büyümezler. Eğer lezyon intrarenal, büyüme göstermeyen high-attenuation ve $\geq 3$ cm ise bu kategoriye alınmalıdır.
Kategori III	Bu sınıfta belirsiz, soru işaretleri barındıran kistik kitleler bulunur. Kalın irregüler duvarlı ve septalı, büyüme ve artış gösterebilen kistlerdir.
Kategori IV	Bu grup net bir şekilde malign kistik lezyonlardır. Artmış yumuşak doku komponentleri bulundurulur. Kontrast tutulumu gösterirler.

**TABLO 2.** EAU 2015 kılavuzunda diğer böbrek tümörleri başlığı altında sınıflandırılan kistik böbrek tümörleri

Tümör tipi	Klinik	Malin potansiyel	Tedavi
Multiloküler kistik BHK		Düşük, metastaz yapmaz	Cerrahi, nefron koruyucu
Kazanılmış kistik hastalıkla ilişkili BHK		Düşük	Cerrahi
Tubulokistik BHK	Çoğunlukla erkeklerde, Bosniak tip 3 veya 4	Düşük (% 90 yavaş seyredir)	Cerrahi, nefron koruyucu
Kistik nefrom/Mikst epitelyal stromal tümör	Bosniak tip 3 veya 4	Düşük/ benign	Cerrahi, nefron koruyucu

sında az rastlanan, sporadik veya ailesel olabilen ve sınıflandırılmayan tipler vardır.

Kistik böbrek kanserleri uzun zamandır bilinen özel histolojik tipte neoplazmlardır. Kistik böbrek kanserleri böbrek tümörü tiplerinin % 3–14'ünü oluşturur (8, 9). Kistik renal kanserler, benign böbrek kistlerine klinik ve radyolojik açıdan benzer oldukları için sıklıkla yanlış tanı alabilirler. Bosniak sınıflama sistemi, görüntüleme bulgularına dayalı olarak basit ve malin potansiyeli olabilecek böbrek kistik oluşumlarını tanımlamak için geliştirilmiştir. Bosniak, böbrek kistlerini Bilgisayarlı Tomografideki görünümüne göre 4 alt grupta tanımlamıştır (Tablo 1) (10, 11). ISUP Vancouver sınıflamasına göre diğer böbrek tümörleri kategorisi içinde multiloküler kistik, edinilmiş kistik hastalıkla ilişkili tip, tubulokistik, kistik nefrom/mikst epitelyal ve stromal tümör olmak üzere 4 çeşit kistik renal neoplazi bulunmaktadır (Tablo 2).

### Multiloküler kistik böbrek hücreli karsinom

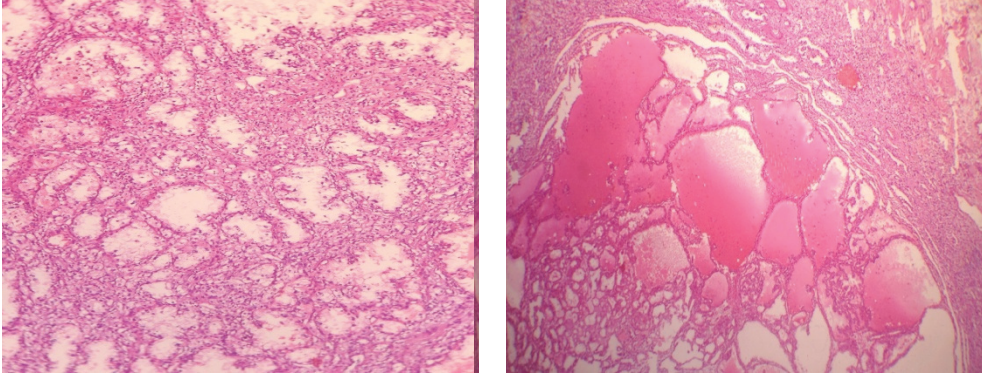
İlk kez 1982 yılında tanımlanan multiloküler kistik böbrek hücreli karsinom (MKRHK) aynı zamanda multiloküler berrak böbrek hücreli karsinom olarak da bilinen yaygın görülmeyen bir böbrek tümürüdür (12, 13). MKRHK, 2004 yılında WHO tarafından histolojik kriterler temelinde BHK'nin ayrı bir alt tipi olarak kabul edil-

miştir (3). Bu tümörler tüm böbrek tümörlerinin yaklaşık % 1-2'sini oluşturmaktadır (13). MKRHK için kadın erkek oranı 3:1 dir. Ortalama görülme yaşı 51'dir (14).

MKRHK tanı kriterleri 2004 WHO sınıflamasında Ebin ve Bonsib'in raporları ve önerileriyle belirlenmiştir (15). Hastaların çoğu bulgu vermeksizin insidental olarak tanı alırken, çok azında palpabl kitle ile tanı koyulur (16).

MKRHK, farklı boyutlarda kistlerin oluşturduğu, düzgün sınırlı karakteristik bir kitle görüntüsüne sahiptir. Tümör fibröz bir kapsülle böbrekten ayrılır. Kistler ince septalarla birbirlerinden ayrılır (17). Histolojik kriterler olarak düzgün sınırlı birbiriyle bağlantılı olmayan ekspansil kist ve septalardan oluşan nodül şeklindedir. Kistler tek katlı düşük gradeli berrak hücreler ile kaplı olmalıdır. Papiller büyüme tespit edilmemelidir. Kistler fibröz bir septa ile ayrılmalıdır. Septalar bir grup berrak hücreye sahip olabilir. Bu gruplar ekspansil nodüller olmamalıdır ve infiltratif olarak büyümemelidir (Resim 1). MKRHK genel olarak Furhman grade 1 olarak görülmektedir (18). Furhman grade 4 MKRHK rapor edilmemiştir.

MKRHK, berrak hücreli karsinom ile benzer genetik anomaliler göstermektedir. Kromozom 3 delesyonu (%74) ve Von-hippel-lindau mutasyonu (%25) görülmektedir. Kistik mimmari ve durağan davranışıyla genetik temelleri baz alındığında berrak hücreli karsinomun bir



**Resim 1.** Farklı çaplarda kistik yapılanma gösteren, ince fibrovasküler çatı ile ayrılmış, genelde tek sıralı berrak sitoplazmalı neoplastik hücrelerin oluşturduğu multiloküler kistik böbrek hücreli kanserden kesitler. Bazı kistlerin içerisinde eozinofilik aselüler materyal izlenmektedir.

varyantı olduğu hipotezi desteklenmektedir (4,19). MKRHK, nekrotik değişiklikler ve büyük solid tümöral alanlarının olmaması ile berrak hücreli karsinomdan ayırt edilebilmektedir



**Resim 2.** MR görüntülemeye T2 ağırlıklı koronel görüntülemeye, sol böbrek alt polde yer yer duvar ve septal kalınlaşmalar gösteren lobule konturlu hiperintens kistik lezyon.

(20). İmmünohistokimyasal özellikleri sıklıkla diffüz pozitif sitokeratin 7 ile karakterize ve daha az sıklıkla pozitif CD10 ile seçilmektedir (21).

Ultrasonografi (USG), Bilgisayarlı Tomografi (BT) taramaları ve Manyetik Rezonans görüntüleri (MRG) lezyonun ve içeriğinin multiloküler kistik doğasını açığa çıkarmada yardımcı olur. MKRHK, kistik nefroma, kistik berrak hücreli karsinom, berrak hücreli papiller renal hücreli karsinom ve tubulokistik karsinomdan ayırt edilmelidir (Resim 2).

Genel olarak, MKRHK düşük nükleer derece ve evre ile ilişkilidir ve tümör boyutuna bakılmaksızın iyi prognoza sahiptir. Beş serilik 94 hastayı kapsayan bir çalışmada (2 seri WHO 2004 tarafından daha düşük oranda dikkate alınmaktadır) ortalama 5,5 yılda metastaz veya rekürrens bildirilmedi (13, 22).

Gereksiz cerrahiden kaçınabilmek için kabul edilebilir bir tedavi yaklaşımı tartışmalıdır. Geleneksel olarak tümör rüptürü ve ekilme düşünüldüğünde MKRHK için en iyi tedavi şekli radikal nefrektomidir. Uygun hastalarda böbrek koruyucu cerrahiler ön planda düşünülmelidir (23, 24).

### **Son Dönem Böbrek Hastalığı ile İlişkili Karsinom; BHK ilişkili Edinilmiş Böbrek Hastalığı**

Böbreğin edinilmiş kistik hastalığı (BEKH), böbreklerde 3'den fazla kistin varlığı veya son dönem böbrek hastalığı olanlarda kistlerin renal parenkimin % 25'inden fazlasını tutması olarak tanımlanır (25, 26). BEKH için en önemli predispozan faktör uzamış diyaliz periyodudur, bu hastalık 3-5 yıla kadar uzamış diyaliz hastalarında % 40-60 arasında ve 5-10 yıl veya daha fazla süre boyunca diyaliz alanlarda ise % 90'dan fazla oranda görülür (26, 27). Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) kistik dejeneratif değişiklikler (BEKH ve daha yüksek BHK insidansı) ile ilişkilidir (28, 29). SDBH'nin, BEKH ve renal tümörler ile olan ilişkisi ilk olarak 1977'de tanımlanmıştır (30). Özellikle papiller renal karsinom ve berrak hücreli karsinomun artmış prevalansı mevcuttur (25, 27, 31). Ayrıca, SDBH'nda artan tümörler, özellikle BEKH ile ilişkilidir ve kendilerine özgü histolojik özellikler gösterdiğinden, güncel WHO sınıflama sisteminde ayrı bir tip olarak sınıflanmıştır (27, 32).

BEKH ilişkili BHK gelişimi bir süreçtir ve kaskad aşamalarını içerir. Bu da basit kist oluşumuna neden olan renal tubullerdeki hasarlanma ve atipik epitelyum ve adenoma sahip kistlerdeki değişimleri içerir. Bu olaylar serisindeki son basamak adenomatöz unsurlardan karsinom gelişimidir. Bunun tam mekanizması şu ana dek bilinmemektedir, fakat büyüme faktörlerindeki artışın tubuler epitelde kompensatuar büyümeye neden olduğu varsayılmaktadır. Bu aşikâr değişiklikler büyük oranda SDBH'nin bir sonucu olarak birikmiş toksinlerden kaynaklanmaktadır (33).

BEKH'li hastaların % 3-5'inde kendi böbreklerinde renal hücreli tümörler gelişmektedir. Bu oran genel popülasyonla karşılaştırıldığında 100 kez daha fazladır (27). Renal tümörler için transplantasyon sonrası risk devam etmektedir.

Transplantasyonlu hastalarda, olasılıkla immun supresyonun bir sonucu olarak BHK genellikle tam agresif seyreder (34).

BEKH ilişkili BHK baskın olarak erkeklerde görülür, genel popülasyona göre yaklaşık 20 yıl daha erken meydana gelir ve sıklıkla bilateral (%9) ve multisentriktir (%50). Genellikle asemptomatiktir (%86), fakat kanama, ateş ve yan ağrısı, daha nadiren de hipoglisemi, hiperkalsemi ve metastazlar ile de görülebilir (35).

BEKH hastalarındaki BHK tanısı için ultrasonografi operatör bağımlılığı dezavantajına sahiptir ve ayrıca internal ekolu bir hemorajik kist ile BHK'yi birbirinden ayırmada bazen yanılabılır. En fazla kullanılan modalite kontrastlı bilgisayarlı tomografidir. Gadolinyumlu MR da hemorajik kist ile BHK ayırımını yapabilmese rağmen-hemorajik kist kontrast tutmaz- kontrast ajanının nefrojenik sistemik fibrozise yol açtığı yakın dönemde bildirilmesinden dolayı diyaliz alan hastalarda artık kontrendikedir (36).

Bu tümörler genellikle iyi sınırlanmışlardır ve distrofik kalsifikasyonu olan psödo kapsülle sahiptirler. Mikrositik yapıya sahip olması, Fuhrmann grade 3 eozinofilik sitoplazma ve intratümoral oksalat kristalleri içermesi histolojik olarak tanımlanmıştır ve bunun da BEKH'li hastalara özel izlendiği bildirilmiştir (32,37). Bu tümör kategorisi kesinlikle, kistik değişikliği olmayan son dönem böbrek hastalığı veya BEKH hastalarındaki berrak hücreli karsinom, papiller karsinom veya berrak hücreli papiller karsinom ile karıştırılmamalıdır (27).

İmmunohistokimyasal olarak bütün tümörlerde alpha-methylacyl-CoAracemase, CD10, pan-cytokeratin, PTEN (kromozom 10'dan silinmiş fosfataz ve tensin homoloğu) ve c-met pozitifken, karbonik anhidraz-9, CD57, CD68, c-kit, pax-2, platelet kökenli büyüme faktör reseptörü (PDGFR)-a veya vasküler endotelial

büyüme faktör reseptörü (VEGFR)-2 negatif izlenir. CD-7 ve böbrek spesifik kadherin için heterojen boyanma bulunur.

Bu tümör genellikle ağır bir klinik gidiş izler (27). Fakat çeşitli BEKH ilişkili RCC'ler için sarkomatoid değişiklik veya agresif klinik davranış tanımlanmıştır (38).

### Tubulokistik böbrek kanseri

Tubulokistik böbrek hücreli kanser (TKBHK) yeni tanımlanan bir malignitedir. Bu karakteristik neoplazm son dekatlarda Bellini epitelyoma ve düşük gradeli toplayıcı kanal karsinomu terminolojisi altında tanımlandı (39, 40). 2004'te Amin ve arkadaşları, 29 vakalık serilerinde tubulokistik karsinoma ismini kullandı (41). Bununla birlikte, 2010 AJCC/UICC TNM, 7. versiyon böbrek kanser protokolü, artık bu tümörü farklı bir antite olarak tanıdı (42). Bu tümörlerin patolojik karakterleri ile ilgili daha geniş tanımlamalar sayesinde, 2012 Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu (ISUP) TKBHK'nin sınıflama sisteminde yeni ve farklı bir epitelyal tümör olarak tanınmasını önermişlerdir (43).

Tubulokistik böbrek hücreli kanser, genellikle 50-70 yaşlar arasında tanı almakla birlikte 30-94 yaş gibi geniş bir bant aralığındaki erişkinlerde meydana gelir (44, 45). Tubulokistik karsinoma 7:1 oranı ile büyük çoğunlukla erkeklerde görülür. Çoğu vaka insidental olarak tanı alırken, bazı hastalar hematüri veya abdominal rahatsızlık ile başvururlar (46). Radyolojik olarak kistler Bosniak 2, 3 ve hatta 4 özellik gösterebilir. Bunun sonucu olarak, bu hastalığın ayırıcı tanı ve klinik yönetiminde ciddi zorluklara sebep olabilir (46-48).

Bu tümörlerin büyüklüğü ortalama 4,3 cm olarak belirtilmekle birlikte 0,5 cm'ten 17,5 cm aralığında bildirilen vakalar mevcuttur. Medullayı kapsadığı gibi korteksi de kapsarlar. Kapsülleri yoktur, genellikle iyi sınırlıdırlar ve kesi yüzeyinde "bubble wrap" ya da süngerimsi dış

görünüş oluşturan ve temiz seröz sıvı içeren, multipl ince septalar ile ayrılan çok küçük kistik alanlar ile birlikte makroskobik olarak beyaz ya da gri süngerimsi kesi yüzeyi gösterirler (49).

Histolojik olarak, TKBHK iyi sınırlanmış ve tek kat eozinofilik düz, kabara çivisi, küboidal ya da kolumnar epitelyal hücreler ile çevrelenmiş büyük kistler ile multipl küçük ve orta boy tubullerin karışımından oluşur. Nadiren papiller yapılar ve tubul ve kist içeriğindeki fokal berrak hücre değişiklikleri bildirilmiştir. Tubulokistik oluşuma bağlı olarak benign görünen mimari yapısına rağmen, nukleuslar büyük belirgin nükleoluslara sahiptir (Fuhrman Grade 3) (50, 51).

TKBHK ayırıcı tanısı ağırlıklı olarak multi-kistik büyüme paterni gösteren diğer renal lezyonları içerir. Daha çok göz önünde bulundurulması gerekenler tubul ve kistik yapısı ön planda olan onkositoma, multilokule kistik BHK ve kistik nefroma/mikst epitelyal ve stromal böbrek tümörüdür (46).

Tüm TKBHK'de, neoplastik hücrelerin büyük çoğunlu PAX8, RCC, vimentin, AMACR, CD10 ve Cam5.2 ile boyanır. BerEP4 için fokal membranöz pozitiflik ayrıca bildirilmiştir. İnhibin, ER, CK7, CK20 ve sitokeratin 34betaE12 incelenen tüm vakalarda negatiftir (52). Ultrastrüktürel incelemelerde, tümör hücreleri sitoplazmaları lipid, glikojen, lizozomlar, mitokondri, iyi gelişmiş pürüzlü endoplazmik retikulum, sayısız serbest ribozom ve proksimal kıvrımlı tübülleri andıran fırça kenarlı organizasyon gösteren çok sayıda mikrovilliler içerir. Birkaç hücrede, mikrovilliler toplayıcı sistemin interkale hücrelerini andıracak şekilde sitoplazmik girintiler oluştururlar ve daha kısa ve seyreklerdir. Nükleus geniş, yuvarlak veya uzamış haldedir ve düzensiz hücre membranı ve belirgin nükleolus içerir. Sık bazal membran materyal içerikleri tümör hücrelerine yakın komşuluk gösterir (52).

Sınıflama analizleri tubulokistik karsinomanın papiller BHK ile çok yakın ilişkili olduğunu ortaya çıkarmış ve hem tip 1, hem tip 2 boyutlu sınıflamalar tubulokistik karsinomayı düşük ve yüksek grade papiller BHK arasına yerleştirmişlerdir. Karşılaştırmalı genomik mikrodizi analizleri uygulanmış ve papiller BHK ile benzerlik gösteren kromozom 17p ve 17q (trizomi 17) çoğalması gösterilmiştir. Papiller BHK için karakteristik olan kromozom 7p ve 7q (trizomi 7) çoğalımı hiçbir tubulokistik karsinoma olgusunda tanımlanmamıştır (41).

TKBHK iyi bir prognoza sahip gibi gözükmektedir. Tümörlerin çoğu başvuru anında klinik evre T1 olup, nadiren T2 ve T3 olarak raporlanmıştır. Hastaların büyük çoğunluğunda rekürrens veya metastaz izlenmez ve hastaliksız olarak yaşamlarını sürdürürler (44,47).

Radikal nefrektomi genellikle önerilir, fakat yüzeysel renal korteks yerleşimli ufak tümörler için parsiyel nefrektomi uygulanabilir. Hedefe yönelik moleküler tedavilerin potansiyel faydalı etkileri hakkında şu zamana kadarki bilgiler sınırlıdır. Tirozin kinaz inhibitörü olan sunitinib, bu tümör için kısmi cevap ya da geçici etki gösterebilir (48, 53). Sarkomatöz değişiklik gösteren tubulokistik karsinoma sorafenibe zayıf olarak cevap vermektedir (54). VHL/HIF, RTK/MAPK ve PI3K/Akt/mTOR gibi antianjiyogenik etkili terapötik protokoller mantıklı görünmemektedir (55).

### **Kistik Nefroma ve Mikst Epitelyal/ Stromal Tümör**

Hem Kistik nefroma (KN) hem de böbreğin mikst epitelyal stromal tümörü (MEST) bifazik epitelyal ve stromal komponentler içeren benign lezyonlardır. 2004 Dünya Sağlık Organizasyonu (WHO) renal neoplazm sınıflamasına göre 2 bağımsız antite olarak değerlendirilmiş ve mikst mezenkimal ve epitelyal tümörler olarak kategorize edilmiştir (3). Bununla birlik-

te, KN ve MEST birçok ortak klinik, patolojik ve immunohistokimyasal özellikler paylaşır. Son dönemlerde yapılan birçok çalışma bu 2 lezyon arasında anlamlı klinik, patolojik ve immunohistokimyasal karakteristik benzerlikler olduğunu ve KN ve MEST'in aynı hastalık sürecinin 2 yansıması olabileceğini onaylamışlardır (56). Kadın cinsiyet tercihi ve erkek hastalarda hormonal ablasyon terapi öyküsü varlığı, östrojen ve progesteron reseptörlerinin ekspresyon sıklığı ile kombine edildiğinde seks steroid hormonlarının bu seyrek görülen lezyonlarda rol oynayabileceğini düşündürmektedir (57, 58).

### **Kistik Nefroma**

Kistik nefroma bimodal yaş dağılımı gösteren ve benign süreç gösteren karakteristik bir renal lezyondur (59). Tanı konulma oranları öncelikle hayatın ilk 2-3 yılında ve özellikle erkeklerde ve tekrar 40 ve 50'li yaşlarda ve belirgin olarak kadın dominansı gösterir biçimde zirve yapar (58). Kistik nefroma erişkinlerde abdominal ya da flank ağrı, üriner sistem enfeksiyonu semptomları, hematüri yada hipertansiyon gibi nonspesifik semptomlar ile prezente olurken, çocukluk dönemlerinde palpabl batın içi kitleler ile gelebilirler (58). Radyolojik olarak çoğu kistik nefroma solid, santral yerleşimli ve genişlik olarak çok varyasyonel (ortalama 9 cm), çoğunlukla eğrisel kalsifikasyonlar içeren, renal toplayıcı sistem içerisine herniasyon ve septal büyüme gösteren lezyonlar olarak izlenir (57). Bu sebepten ötürü erişkinlerde kistik BHK ve çocuklarda Wilms tümörü ile güvenilir radyolojik ayrımı mümkün değildir (60).

Histolojik olarak kistler düz, kübik yada hobnail epitelyum ile döşelidir ve fibröz ve/veya ovaryum benzeri stroma ile değişken bir biçimde döşeli septaları içerir. Kistik nefromanın histolojik özellikleri iyi tanımlanmış olmasına rağmen böbreğin özellikle kistik renal hücreli karsinoma olmak üzere diğer kistik

böbrek tümörleri ile olan belirgin benzerlikleri sebebiyle tanıda karışıklık ve tedavide tartışma yaratabilirler (58). İmmunohistokimyasal çalışmalar epitelyal komponentlerin sitokeratine afinite gösterdiğini ve stromal komponentlerin sıklıkla CD10, kalretinin, inhibin, östrojen ve progesteron reseptörleri açısından pozitif olduğunu ortaya çıkarmıştır (57).

Kistik nefromanın tedavisinde benign bir neoplazm olması nedeniyle, cerrahi sınırlarda tümör kalmayacak ve kistin tamamen çıkarılması şeklinde konservatif cerrahi önerilmekle birlikte olguların çoğunda tanı lezyonun çıkarılmasından sonra konabilmekte ve nefrektomi yapılmaktadır (61).

### Mikst Epitelyal/Stromal Tümör

Mikst epitelyal ve stromal tümörler (MEST) karakteristik histolojik görünümleri olan ve nadir görülen böbrek tümörleridir (62, 63). Bu tümörler, daha önceleri "erişkin tip mesoblastik nefroma", "kistik pelvis hamartomu", "erişkin tip kistik nefroma", "leiomyomatöz hamartom" ve "solid ve kistik bifazik böbrek tümörü" isimleri altında yayınlanmışlardır. Gerçekte ise farklı diferansiyasyon spektrumuna sahip aynı tümördür. Mikst epitelyal ve stromal böbrek tümörü ismi ilk olarak Michal ve Syrucek tarafından 1998 yılında kullanılmıştır (64). Tipik olarak tümör; perimenopozal kadınlarda solid ve kistik tümöral kitle kombinasyonu ile prezente olur. Ortalama klinik prezentasyon yaşı 45'tir. MEST tanısı konulan kadınların büyük bir çoğunluğu öncesinde östrojen replasman terapisi öyküsüne sahiptir ve en büyük MEST serisindeki tek erkek hasta prostat kanseri sebebiyle uzun süreli androjen deprivasyon terapisi almıştır (63).

Hastalar genellikle flank ağrı, hematüri ya da genitoüriner enfeksiyonu taklit eden nonspesifik semptomlar ile prezente olurlar (63). MEST radyolojik olarak tipik Bosniak Sınıf 3 ve

4 kompleks kistik renal kitleler olarak görünür ve bu görünüm kistik BHK ile ayırımı olanaksız kılar. Şimdiye kadar açıklanan tüm vakalarda tümör rekürrensi olmadan benign bir seyir tariflenmiştir. Bununla birlikte şu ana kadar literatürde tanımlanan 4 agresif mikst epitelyal stromal tümör vakası mevcuttur (65).

Makroskopik olarak, MEST kapsülsüzdür ve genişliği 2 cm'den 24 cm'ye varan boyutlarda izlenebilir (ortalama 6 cm) (63, 66). Renal hilum ile ilişki ve pelvikalisel sisteme bası sıklığı fakat bitişik renal parenkime gross infiltrasyon izlenmez. MEST, solid alanlara sahip olabilen kistik bir lezyondur ve hem epitelyal hem stromal özelliklere sahiptir (57). MEST, KN ile benzer şekilde epitelyal ve stromal komponentlerden oluşmasına rağmen epitelyal ve stromal ögelerin solid bölgelere genişleme gösterebilen daha sık yapıda kistik septalar içermesi ile birlikte daha kompleks yapılardır.

Preoperatif tanıda hormonoterapi alan perimenopozal kadınlarda MEST akılda tutulmalı, bununla birlikte, RCC ile radyolojik farklılıkların güvenilir olmaması sebebiyle, tercihen nefron koruyucu yaklaşımlar olmak üzere cerrahi girişimler uygun seçilmiş hastalara sunulmalıdır.

### Kaynaklar

1. European Network of Cancer Registries. Eurocim version 4.0. European incidence database V2.3,730 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* 2013; 49:1374-403.
3. 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. Lyon: IARC Press, 2004.
4. 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; 37: 1469-89.
5. Yang XJ, Tan MH, Kim HL, et al. A molecular classification of papillary renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2005; 65: 5628-37.



6. Linehan WM, Vasselli J, Srinivasan R, et al. Genetic basis of cancer of the kidney: disease specific approaches to therapy. *Clin Cancer Res* 2004; 10:6282-9.
7. Furge KA, Tan MH, Dykema K, et al. Identification of deregulated oncogenic pathways in renal cell carcinoma: an integrated oncogenomic approach based on gene expression profiling. *Oncogene* 2007; 26: 1346-50.
8. Hartman DS, Davis CJ Jr, Johns T, Goldman SM. Cystic renal cell carcinoma. *Urology* 1986; 28: 145-53.
9. Moch H. Cystic renal tumors: new entities and novel concepts. *Adv Anat Pathol* 2010; 17: 209-14.
10. Bosniak MA: The current radiological approach to renal cysts. *Radiology* 1986; 158:1-10.
11. Warren KS, McFarlane J: The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU Int* 2005; 95: 939-42.
12. Lewis RH, Clark MA, Dobson CL, O'Connell KJ: Multilocular cystic renal adenocarcinoma arising in a solitary kidney. *J Urol* 1982; 127: 314-6.
13. Nassir A, Jollimore J, Gupta R, Bell D, Norman R. Multilocular cystic renal cell carcinoma: A series of 12 cases and review of literature. *Urology* 2002; 60: 421-7.
14. Han KR, Janzen NK, McWhorter VC, Kim HL, Pantuck AJ, Zisman A, et al. Cystic renal cell carcinoma: Biology and clinical behavior. *Urol Oncol* 2004; 22: 410-4.
15. Ebin JN, Bonsib SM. Extensively cystic renal neoplasms: Cystic nephroma, cystic partially differentiated nephroblastoma, multilocular cystic renal cell carcinoma and cystic hamartoma of renal pelvis. *Semin Diagn Pathol* 1998; 15: 2-20.
16. Gobbo S, Eble JN, Grignon DJ, Martignoni G, MacLennan GT, Shah RB, et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: A distinct histopathologic and molecular genetic entity. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 1239-45.
17. Halat SK, MacLennan GT: Multilocular cystic renal cell carcinoma. *J Urol* 2007; 177: 343.
18. R, Mazzucchelli R, Scarpelli M, et al: Update on selected renal cell tumors with clear cell features. With emphasis on multilocular cystic clear cell renal cell carcinoma. *Histol Histopathol* 2013; 28: 1555-66.
19. Suzigan S, Lopez-Beltran A, Montironi R, et al: Multilocular cystic renal cell carcinoma: a report of 45 cases of a kidney tumor of low malignant potential. *Am J Clin Pathol* 2006; 125: 217-22.
20. Halat S, Eble JN, Grignon DJ, et al: Multilocular cystic renal cell carcinoma is a subtype of clear cell renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 2010; 23: 931-6.
21. Crumley SM, Divatia M, Truong L, et al: Renal cell carcinoma: evolving and emerging subtypes. *World J Clin Cases* 2013; 1: 262-75.
22. Williamson SR, Halat S, Eble JN, et al: Multilocular cystic renal cell carcinoma: similarities and differences in immunoprofile compared with clear cell renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 1425-33.
23. Weiss SG, Hafez RG, Uehling DT: Multilocular cystic renal cell carcinoma: implications for nephron sparing surgery. *Urology* 1998; 51: 635-7.
24. Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, et al: 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. *Eur Urol* 2006; 49: 798-805.
25. Ishikawa I. Uremic acquired renal cystic disease. Natural history and complications. *Nephron* 1991; 58: 257-67.
26. Farivar-Mohseni H, Perlmutter AE, Wilson S, Shingleton WB, Bigler SA, Fowler JE Jr. Renal cell carcinoma and end stage renal disease. *J Urol* 2006; 175: 2018-20.
27. 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.
28. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al: Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet* 1999; 354: 93.
29. Gronwald J, Baur A, Holtgreve-Grez H, et al: Chromosomal abnormalities in renal cell neoplasms associated with acquired renal cystic disease. A series of studies by comparative genomic hybridization and fluorescence in situ hybridization. *J Pathol* 1999; 187: 308.
30. Dunnill MS, Millard PR, Oliver D: Acquired cystic disease of the kidney: a hazard of long-term intermittent maintenance hemodialysis. *J Clin Pathol* 1977; 30: 868.
31. Peces R, Martinez-Ara J, Miguel JL, et al. Renal cell carcinoma co-existent with other renal disease: clinico-pathological features in pre-dialysis patients and those receiving dialysis or renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2789-96.
32. Sule N, Yakupoglu U, Shen SS, et al. Calcium oxalate deposition in renal cell carcinoma associated with acquired cystic kidney disease: a comprehensive study. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 443-51.
33. Ahn S, Kwon GY, Cho YM, Jun SY, Choi C, Kim HJ, Park YW, Park WS, Shim JW. Acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma: further characterization of the morphologic and immunopathologic features. *Med Mol Morphol*. 2013; 46: 225-32.
34. Hora M, Hes O, Reischig T, Urge T, Klecka J, Ferda J, Michal M, Eret V. Tumors in End-Stage Kidneys. *Transplant Proc*. 2008; 40: 3354-8.

35. Banerji JS, Singh SK, Kekre NS. Renal cell carcinoma in acquired renal cystic disease following renal transplantation. *ANZ J Surg.* 2014; 84: 91-2.
36. Akita H, Jinzaki M, Akita A, Mikami S, Oya M, Kuribayashi S. Renal cell carcinoma in patients with acquired cystic disease of the kidney: assessment using a combination of T2-weighted, diffusion-weighted, and chemical-shift MRI without the use of contrast material. *J Magn Reson Imaging.* 2014; 39: 924-30.
37. Rioux-Leclercq NC, Epstein JI. Renal cell carcinoma with intratumoral calcium oxalate crystal deposition in patients with acquired cystic disease of the kidney. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 89-92.
38. Kuroda N, Tamura M, Taguchi T, Tominaga A, Hes O, Michal M, Ohara M, Hirouchi T, Mizuno K, Hayashi Y, Shuin T, Lee GH. Sarcomatoid acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma. *Histol Histopathol* 2008; 23: 1327-31.
39. 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: 679-84.
40. Masson P. *Tumeurs Humaines 1955. Human Tumors, Histology, Diagnosis and Technique.* Detroit: Wayne State University Press; 1970.
41. Amin MB, MacLennan GT, Paraf F, Cheville JC, Vieillefond A, Radhakrishnan A, Che M, Srigley JR, Grignon DG. Tubulocystic carcinoma of the kidney: clinicopathologic analysis of 29 cases of a distinctive rare subtype of renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 2004; 17: 137.
42. Moses KA, DeCaro JJ, Osunkoya AO, Issa MM. Tubulocystic carcinoma of the kidney: a case report of natural history and long term followup. *Scientific World Journal* 2010; 10: 586-9.
43. Delahunt B, Srigley JR, Montironi R, Egevad L. Advances in renal neoplasia: recommendations from the 2012 International Society of Urological Pathology Consensus Conference. *Urology* 2014; 83: 969-74.
44. 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: 384-92.
45. Azoulay S, Vieillefond A, Paraf F, et al. Tubulocystic carcinoma of the kidney: a new entity among renal tumors. *Virchows Arch.* 2007; 451: 905-9.
46. Srigley JR, Delahunt B. Uncommon and recently described renal carcinomas. *Mod Pathol* 2009; 22: S2-S23.
47. Yang XJ, Zhou M, Hes O, et al. Tubulocystic carcinoma of the kidney: clinicopathologic and molecular characterization. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 177-87.
48. Hora M, Urge T, Eret V, et al. Tubulocystic renal carcinoma: a clinical perspectives. *World J Urol* 2011; 29: 349-54.
49. MacLennan GT, Cheng L. Tubulocystic carcinoma of the kidney. *J Urol* 2011; 185: 2348-9.
50. Kuroda N, Matsumoto H, Ohe C et al. Review of tubulocystic carcinoma of the kidney with focus on clinical and pathobiological aspects. *Polish journal of pathology* 2013; 64: 233-7.
51. Bhullar JS, Varshney N, Bhullar AK, Mittal VK. A new type of renal cancer-tubulocystic carcinoma of the kidney: a review of the literature. *Int J Surg Pathol* 2013; 22: 297-302.
52. Alexiev BA, Drachenberg CB. Tubulocystic carcinoma of the kidney: a histologic, immunohistochemical, and ultrastructural study. *Virchows Arch.* 2013; 462:575-81.
53. Mego M, Sycova-Mila Z, Rejlekova K, et al. Sunitinib in the treatment of tubulocystic carcinoma of the kidney. A case report. *Ann Oncol* 2008; 19: 1655-61.
54. Bhullar JS, Thamboo T, Esuvaranathan K. Unique case of tubulocystic carcinoma of the kidney with sarcomatoid features: a new entity. *Urology* 2011; 78: 1071-2.
55. Steiner P, Hora M, Stehlik J, et al. Tubulocystic renal cell carcinoma: Is there a rational reason for target therapy using angiogenic inhibition? Analysis of seven cases. *Virchows Arch* 2013; 462: 183-92.
56. Zhou M, Kort E, Hoekstra P, Westphal M, Magi-Galluzzi C, Sercia L, Lane B, Rini B, Bukowski R, Teh BT. Adult cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumor of the kidney are the same disease entity: molecular and histologic evidence. *Am J Surg Pathol.* 2009; 33: 72-80.
57. Turbina J, Amin MB, et al: Cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumor of kidney: a detailed clinicopathologic analysis of 34 cases and proposal for renal epithelial and stromal tumor (REST) as a unifying term. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 489-500.
58. Stamatiou K, Polizois K, et al: Cystic nephroma: a case report and review of the literature. *Cases J* 2008; 1: 267.
59. Tamboli P, Ro JY, Amin MB, et al: Benign tumors and tumor-like lesions of the adult kidney. II. Benign mesenchymal and mixed neoplasms, and tumor-like lesions. *Adv Anat Pathol* 2000; 7: 47-66.
60. Vujanic GM, Jenney ME, et al: Juxtaposed cystic nephroma and Wilms' tumor. *Pediatr Dev Pathol* 2000; 3: 91-4.
61. Hopkins JK, Giles HW, Wyatt-Ashmead J, et al: Cystic Nephroma. *RadioGraphics* 2004; 24: 589-93.

62. Michal M, Hes O, Bisceglia M et al. Mixed epithelial and stromal tumors of the kidney. A report 22 cases. *Virchows Arch* 2004;445: 359–67.
63. Adsay NV, Eble JN, Srigley JR, Jones EC, Grignon DJ. Mixed epithelial and stromal tumor of the kidney. *Am J Surg Pathol* 2000;24: 958–70.
64. Michal M, Syrucek M. Benign mixed epithelial and stromal tumor of the kidney. *Pathol Res Pract*. 1998; 194: 445–8.
65. Mohd Zam NA, Lau WK, Yip SK, Cheng CW, Tan PH. Mixed epithelial and stromal tumour (MEST) of the kidney: A clinicopathological report of three cases. *Pathology*. 2009; 41: 403–6.
66. Mai KT, Elkeilani A, et al: Mixed epithelial and stromal tumour (MEST) of the kidney: report of 14 cases with male and PEComatous variants and proposed histopathogenesis. *Pathology* 2007; 39: 235-40.

# Renal Biyopsi ve Aktif İzlem

# 9

Erol Erşekerci • Mustafa Sofikerim

Genel olarak böbrek kitlelerinin etiolojisinde son yıllarda aydınlatılmış yeni bir gelişme bulunmamaktadır. Sigara, renal hücreli kanser (RHK) için kesin faktör olarak ifade edilmekle beraber özellikle visseral obezite, T1a evre hasta grubunda daha yüksek Fuhrman derecesi ile ilişkili bulunmuştur (1,2).

Hastaların değerlendirmesinde ve bilimsel olarak ortak kullanım için 2010 TNM sınıflaması önerilen bir sistemdir (3,4). Bazı evreler için TNM sınıflamasının geliştirilmeye ihtiyacı vardır (1). Bu sınıflamada, küçük böbrek kitlelerinin (KBK) tanımlanmasında eşik değer kabul edilen 4 cm sınırının, nefron koruyucu cerrahiye uygun olup olmadığı halen tartışmalıdır (1,5-7).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2004'te yaptığı sınıflama böbrek tümörlerinin histopatolojisinde geçerliliğini korumaya devam etmektedir (1). Buna göre RHK, tüm olguların %90'ını oluşturmaktadır. RHK olgularının ise %80-90'ını berrak hücreli karsinom, %10-15'ini papiller RHK ve %4-5'ini de kromofob RHK oluşturmakta ve bu üçlüye "major RHK alt tipleri" denmektedir. Von Hippel Lindau geninin berrak hücreli karsinom ile ilişkisi gösterilmiştir. Papiller alt tip bazı

trizomiler ile kromofob RHK ise bazı kromozom eksiklikleri ile ilişkilendirilmiştir.

## Biyopsi

Perkütan böbrek biyopsisi (PBB), böbrek hastalıklarının tanı ve tedavisinde ilk olarak 1951'de tariflenmiş (8) ve Muehrcke ve ark.'ları tarafından 1955'te prone pozisyonda yapılması günümüzdeki metoda benzer anlatılmıştır (9). Böbrek kitlelerinin insidansı rutin tıbbi kontroller, gelişmiş ve yaygın kullanılan görüntüleme yöntemleri ve üriner sistem ile ilişkisiz tıbbi değerlendirmelerin artmasına paralel olarak, böbrek kanserlerinin tanı ve takibinde son zamanlarda kullanımı artmıştır. Küçük böbrek kitleleri (KBK), bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MR) ile tespit edilen ve genellikle renal hücreli karsinom (RHK) olmasından şüphelenilen, 4 cm ya da daha küçük solid kitleler olarak tanımlanır (10).

Böbrek biyopsileri son zamanlarda literatürde KBK tanısına odaklansa da, biyopsi endikasyonları çeşitlilik göstermektedir (11-15) (Tablo 1).

**TABLO 1.** Böbrek Tümörü Biyopsi Endikasyonları

Yüksek cerrahi riskli hasta
Tek böbrek
Bozulmuş böbrek fonksiyonu
Böbrek kanseri aile hikayesi
Çok sayıda böbrek kitlesi
İki taraflı böbrek kitlesi
Lokal ileri böbrek tümörü
Metastazla birlikte böbrek tümörü
Böbrek dışı maligniteye bağlı metastaz
Küçük böbrek kitleleri
Radyolojik olarak benign tümörler
Kistik böbrek kitleleri
Şüpheli kanser dışı süreç (örn. enfeksiyon)

Böbrek tümörlerinde PBB özellikle şu nedenlerle yapılmaktadır: 1. Radyolojik olarak tam tanı konulamayan böbrek kitlelerinde; 2. Aktif izlem yapılacak KBK hastalarının belirlenmesinde; 3. Ablatif tedavi öncesi histolojik tanı amacıyla; 4. Metastatik hastalıkta en uygun farmakolojik tedavi seçeneğinin belirlenmesinde (16-25).

Radyolojik görüntüleme ile yüksek oranda tanı konulabilen veya uzun yaşam beklentisi olan, BT ve MR'da kontrast tutan ve şüphe duyulmayan hastalarda biopsi gerekli değildir (16-25). Tümörün yeri, ekojenik özellikleri ve hastanın fiziksel özelliklerine bağlı olarak, biyopsiler benzer başarı oranlarıyla ultrason veya BT rehberliklerinin biriyle yapılabilir (21-24).

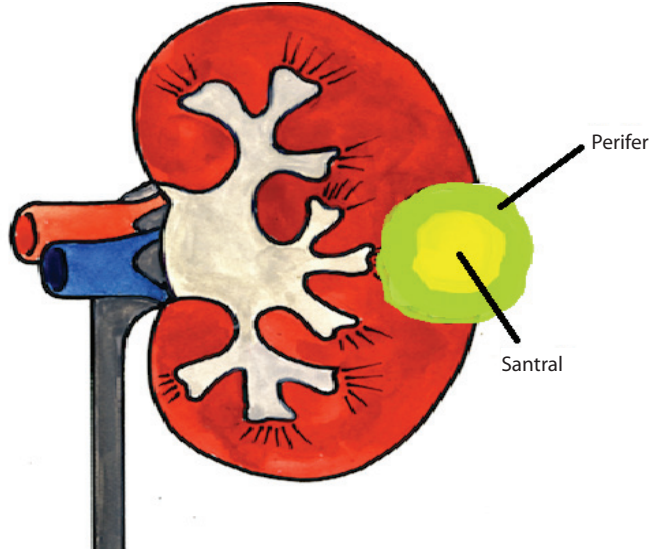
Son zamanlarda PBB'nin 18 gauge iğne ile yapılması ortak fikir birliği oluşmuştur ve bu iğne ile düşük morbidite ve vakaların çoğunda tanı için yeterli doku sağlanabildiği rapor edilmiştir (16-24,26).

Perkütan böbrek biyopsisine üç ana nedenden dolayı karşı çıkmıştır ki bunlar; biyop-

si alanı boyunca tümör hücrelerinin yayılma riski (27,28), tekniğin şüpheli tanı sonuçları ve tekniğe bağlı komplikasyonlardır. Bununla beraber PBB, standart klinik pratikte böbrek hastalığı tespit etmek için iyi uygulanan bir tekniktir. Literatüre göre %90 üzerinde böbrek hastalıklarının tanı etkinliğinde kullanılmaktadır (29,30,31). Son yıllarda aktif izlem (Aİ) ve ablatif tedavilerin (AT) yaygınlaşması nedeniyle tanı amaçlı perkütan böbrek biyopsisi sayıları artmaktadır (1). Ultrason eşliğinde otomatik biyopsi tabancaları ile alınan biyopsilerde son iki dekatta nefrektomiye veya cerrahiye giden komplikasyon bildirilmemiştir (30). Perkütan böbrek biyopsisine bağlı oluşabilecek major komplikasyonlar kanama, arteriovenöz fistül, enfeksiyon, pnömotoraks ve tümör ekilmesi olarak söylenebilir (32). PBB sonrası ekilim için literatürde sadece 1 vaka mevcuttur ve biyopsi tabancaları ile bu riskte minimuma indirilmiştir.

Perkütan böbrek biyopsisi; kor iğne biyopsisi (KİB) ve ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) olmak üzere iki teknikte yapılmaktadır. Kor iğne biyopsisi solid kitleler için tercih edilirken, KİB ve İİAB kombinasyonu kistik lezyonlar için (özellikle Bosniak tip 4) önerilmektedir (1). İİAB kistik lezyonlara uygulandığı için başarı oranı ve doğruluk oranı daha düşüktür. Ultrason eşliğinde ve BT kılavuzluğunda benzer tanılabilir doğruluk elde edilmektedir (1,33). Biri santral ve diğeri kitle periferinden olmak üzere en az iki adet olması önerilmektedir (1,33,34) (Resim 1).

Özellikle büyük kitlelerin merkezi bölgelerindeki nekrotik alanlar biyopsinin doğruluk oranını düşürmektedir (1). Park SY ve ark.'ları renal kitlenin 2 cm ve altında oluşu ve kitle yerleşiminin üst polde olmasını başarısız biyopsi nedenleri olarak bildirmektedir (34). Tümör ekimini engellemek için bir koaksiyel kılavuz kılıf ya da kanül kullanılarak biyopsi yapılması önerilmektedir (1).



**Resim 1.** Böbrek tümörlerinde santral ve perifer biyopsi alanları.

Deneyimli merkezlerde son serilerde, solid böbrek tümörlerinin temel biyopsilerinde malignite tanısı için bir %78-97 tanısal, %98-100 yüksek özgüllük ve %86-100 yüksek duyarlılık gösterilmiştir (16-25,35-55). Sofikerim ve ark.'larının 42 hastalık çalışmalarında biyopsinin duyarlılığını %91.4, özgüllüğünü %60 olarak bulmuşlardır (46). Bununla beraber kor biyopsilerin %2.5-22'sinde tanı konulamayabilir (16-25,35-55). Biyopsinin başarısız olması durumunda tekrar biyopsi ya da cerrahi müdahale mutlaka düşünülmelidir (1,33). Salem ve ark.'ları tekrar biyopsilerin tanısal başarı oranını %66,7 olarak bildirmiştir (56). Perkütan böbrek biyopsilerin yüksek duyarlılığına rağmen Fuhrman derecelendirmesinde yetersiz kalması, biyopsiye dayalı derecelendirmede Fuhrman yerine yüksek dereceli ve düşük dereceli olmak üzere iki kademeli değerlendirmenin yapılması tartışılmaktadır (1).

Günümüzde, KBK'lar tüm yeni tanı böbrek kanserlerinin %48-66 oluşturmaktadır (57,58). Meta-analiz göstermiştir ki bunlardan,

%15-20'sinde benign histopatoloji görülmekte ve malign olanlarında büyük çoğunluğunda düşük derecelidir (21,59,60).

Böbrek kitlelerinde, tümör çapı malignite için mutlak bir kriter olmasına rağmen, bazı kanıtlar daha yüksek bir olasılık olduğunu göstermektedir (12). Ciddi ek hastalığı olan hastalara biyopsi yapılarak, benign veya aktif izlem için uygun yavaş seyirli malignite tanısı konanlar, cerrahi riskleri alınmadan takip edilebilir (11). Böbrek dışı malignite öyküsü olan hastalarda, PBB tanı için önemli katkı sağlayabilir ve tümör metastazı olan hastalarda gereksiz cerrahi müdahaleden koruyabilir. Hematom, yalancı-tümörler, vasküler lezyonlar ve maligniteyi taklit edebilen inflamatuvar ve infektif süreçler de dahil olmak üzere iyi huylu neoplazmlar ve neoplastik olmayan lezyonların gereksiz cerrahi tedavisinin önlenmesinde PBB önemli bir tanı parametresi olarak kullanılabilir (12,14,47).

PBB için standart bir teknik oluşması, böbrek tümörlerinin yönetiminde herkesin kabul

ettiği bir algoritma oluşması için zamana ve daha çok çalışmaya gereksinim vardır.

### Aktif İzlem

Son zamanlarda, ileri yaşta veya ek sağlık sıkıntıları olan cerrahiye uygun olmayan, klinik olarak çok sayıda KBK'ları teşhis edilmektedir (61). Ayrıca, KBK'ların yaklaşık %20-30 kadarı benign histolojik inceleme olacağına ve hemen tedavi edilmediği durumda, düşük metastatik potansiyel gösterecektir (62). Tıbbi ek hastalıklar göz önüne alındığında özellikle yaşlı hastalarda cerrahi müdahalenin potansiyel riskleri nedeniyle aktif izlem (Aİ) seçilmiş olgularda geçerli bir alternatif olabilir (5,63). Literatürde 2000'li yılların başından beri birçok çalışmada KBK'ların seçilmiş hastalarda orta ve uzun dönem takiplerinde küçük metastatik hastalık progresyonu (%1-2) gösterdiği ifade edilmiştir (57,62,64-70). Özellikle bütün bu çalışmalar klinik olarak maksimum tümör çapı  $\leq 4$ cm olan lokal tümörler üzerine olmakla beraber çok az çalışmada Aİ'nin daha büyük boyuttaki tümörler (cT1b-cT2) için orta dönem takiplerini rapor etmişlerdir (71). Ayrıca, Aİ ile takip edilen KBK'ların agresif davranışını göstermede radyolojik izlem ve tümör boyutundaki artış yararlı bilgiler vermesine rağmen hala KBK'ların tümör büyüme hızını tahmin etmeye veya biyolojik davranışlarını belirleyecek bir belirteç tasvir edilememiştir (66-68).

Pierorazio PM ve ark.'larının prospektif DISSRM çalışmasında 18 yaşından büyük hastalarda radyolojik olarak kT1a olan KBK'lar dahil edilmiş ve hastalar takip eden ürologla konuşarak Aİ veya cerrahi yapılmasına karar vermişlerdir. Aİ ile takibe alınan hastalar ilk 2 yıl 6 ayda bir USG ve 3. yıldan itibaren yıllık USG ile kontrol edilmişler ve yıllık büyüme hızı 0.5cm/yıl olan veya hematürisi olan veya 4cm'den büyük kitlelere geç cerrahi uygulanmıştır. Çalışmalarındaki 223 Aİ hastasının, 21

tanesi geç cerrahiye gitmiş; bunların 15 tanesi elektif cerrahi ve 6 tanesi zorunlu endikasyonlarla (tümör çapı $>4$ cm,  $>0.5$ cm/yıl) ameliyat edilmiştir. Bu hastaların 15 tanesini RHK, 3 tanesini anjiomyolipom, 2 tanesini onkositom ve 1 tanesini de benign doku olarak patoloji rapor etmiştir. 15 RHK tanısı alan hastanın dokuz tanesi düşük gradeli (grade1-2), bir tanesi grade 3 berrak hücreli, iki tanesi düşük gradeli, bir tanesi yüksek gradeli papiller RHK ve iki tanesi de sınıflandırılmamış olarak raporlanmıştır. Elektif cerrahiye giden hastaların %67'si RHK ve bunlardan 2 hasta (%13) yüksek gradeli tümör olarak tanı konulmuştur. Zorunlu endikasyonla (tümör çapı $>4$ cm,  $>0.5$ cm/yıl) cerrahi uygulanan hastaların %83'ü RHK ve bunlardan bir tanesi (%17) yüksek gradeli tümör olarak saptanmıştır. Çalışmanın ilk yıllarında hem hasta hem hekim yönünden Aİ seçme oranı düşükken, son iki yılda bu oran muhtemelen hasta ve cerrah konforunu artırdığı için artmıştır (72).

Literatürde çok sayıda kT1a böbrek tümörleri için Aİ ile takip edilen seriler mevcut olup, bunların ortak sonucu metastatik hastalığa ilerleme veya hastalığa bağlı ölüm oranlarının çok düşük olmasıdır (Tablo 2).

Brunocilla ve ark.'ları toplam 60 adet kontrast tutan kitlesi olan 58 hastanın bilgilerini geriye yönelik olarak taramışlardır. Bu hasta grubundan 4 hastaya erken dönemde cerrahi tedavi yapılırken; 14 hastaya bir süre takip sonrası geciktirilmiş cerrahi uygulanmış, 40 hasta ise Aİ'e alınmıştır (67). Sonuçta bu hasta grubundan yalnızca ikisinin metastatik hastalık nedeni ile öldüğü bildirilmiştir.

Bu sonuçlarla yazarlar KBK'lerinin çoğunun yavaş seyirli olduğu ve düşük metastatik potansiyel gösterdiğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca yazarlar, geciktirilmiş cerrahiye ihtiyaç duyanların uzamsal ve hacimsel olarak daha hızlı büyüme oranlarına sahip olduklarını ve bunun Aİ esnasında rahatlıkla tespit edilebileceğini belirtmişlerdir (67).

TABLO 2. kT1a böbrek tümörleri için aktif izlem retrospektif ve prospektif raporlama verileri

Yazar	Hasta/ tümör(n)	Ortalama yaş(yıl)	Ortalama tümör çapı(cm)	Ortalama tümör büyüme hızı (cm/yıl)	Ortalama tümör biyopsisi n(%)	Ortalama takip süresi(ay)	Geç cerrahi n(%)	Metastatik hastalığa ilerleme(%)	Ölüm n(%)
Chawla ve ark. (A11)	61		2,97	0,2	1 (1,6)	36	20 (32,8)	1,6	0 (0)
Volpe ve ark. (A15)	29/32	71	2,48	0,1	0 (0)	38,9	8 (27,5)	0	2†(6,9)
Abou Youssif ve ark. (A16)	35/44	78,1	2,20	0,21	1 (2,8)	47,6	8 (22,9)	5,7	9‡(25,7)
Mason ve ark. (A17)	82/84	74	2,60	0,25	7 (8,5)	36	12 (14,6)	1,2	7‡(8,6), 1§ (1,2)
Brunocilla ve ark. (A20)	62/64	75	2,00	0,4	25 (40,3)	91,5	12 (14,6)	3,2	18‡(29), 2§ (3,2)
Crispen ve ark. (A38)	154/173	69	2,45	0,29		31	68 (39)	1,3	0 (0)
Rosales ve ark. (A39)	212/223	71	2,80	0,34	40 (19)	35	11 (5)	1,9	14‡(6,6), 1§ (0,5)
Abouassaly ve ark. (A40)	110/110	81	2,50	0,24	5 (5)	24	4 (3,6)	0	34‡(31)
†Jewett ve ark. (A41)	178/209	73	2,10	0,13	99 (55,6)	28	9 (5)	1,1	10‡(5,6), 2§ (1,1)
Haramis ve ark. (A37)	44/51	71,7	2,67	0,15	17 (38,6)	77,1	2 (4,5)	0	1‡(2,2)

Tekrarlanan kohort dahil edilmemiştir. †prospektif faz 2 çalısma, ‡kanser dışı ölümler, §kansere bağılı ölümler



Schiavina R ve ark.'larının çalışmasında Aİ ile uzun dönem KBK'ların takibinde tümör büyüme hızını belirteçlerine bakmışlar ve tümör çapındaki yıllık büyüme, tümör hacmindeki yıllık büyümenin hızlı olmasının agresif biyolojik davranışı göstermede anlamlı olduğunu ifade etmişlerdir. İlginç olarak erkek cinsiyette tümör büyüme hızını tüm hasta gruplarında ve Aİ grubunda anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (73).

Bu konuda Jacobs ve ark.'ları KBK bulunan hastalarda tümör büyüklüğü, Charlson komorbidite indeksi (CKİ), Doğu Birleşik Onkoloji Grubu'nun performans durumu kriterleri (ECOG-PD) ve hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (hGFR) gibi faktörlerin rolünü araştırmışlardır. İdeal kriterler olarak, tümör çapı  $\leq 4$  cm, CKİ  $\geq 2$ , ECOG-PD  $\geq 2$  ve hGFR  $< 60$  ml/dk olarak belirtilmiştir. Sonuçta, tümör çapı  $< 3$  cm, ECOG PD  $\geq 2$  ve endofitik tümörün varlığı şeklinde tanımladıkları kombinasyonun; Aİ için en ideal metot olduğunu vurgulamışlardır(74).

Audenet ve ark.'ları başka bir çalışmada CKİ 4'ten büyük olan hastaların diğer hastalara kıyasla erken cerrahiye daha az uygun olduğunu iddia etmişlerdir. Tümör büyüme kinetiği ve KBK yönetiminde Aİ rolünü tanımlamak için biyopsi ile kanıtlanmış böbrek tümörleri üzerinde prospektif çalışmaların uzun dönem sonuçlarının beklenmesi gerektiğini söylemişlerdir (75).

Bu bilgilere dayanarak, Aİ klinik olarak KBK'lı seçilmiş hastalarda bazen klinisyen için karar vermek zor olabilir (76). Üst üriner sistem tümörlerine kıyasla parankimal böbrek tümörlerini radyolojik olarak tanı koymak daha kolay olsada, tüm böbrek tümörlerinin malign potansiyeli tespit etmek için mevcut tanı yöntemleri yeterli değildir (77,78).

Aslında, "Aİ mi, cerrahi mi?" karar vermedeki sıkıntı yaşlı hasta grubundaki aşırı tedavi endişesine dayanır. Son 15 yıldaki birçok çalışmada nefron koruyucu cerrahi güvenilir bir yöntem olarak ortaya koymuştur (1). Ayrıca günümüz-

de, 4 cm'in altındaki kitleler için en iyi tedavi yöntemi olarak bildirilmektedir. Her hastaya parsiyel nefrektomi yapılmasının aşırı bir tedavi doğuracağı kabul edilmelidir. Öyleyse Aİ, aşırı tedavi ile yetersiz tedavi arasında denge kurabilecek uygun bir yöntem olarak düşünülebilir. Yine de; yukarıda belirtildiği gibi bir KBK'nın ölümcül bir hastalığa ilerleyip ilerlemeyeceğini bildirecek yeterli radyolojik veya histopatolojik ilerleme ve bilgiye sahip değiliz. Ayrıca bazı KBK'larının daha başvuru anındaki mikrometastazlar ve konkomitan senkron metastazlar veya zaman içinde gelişecek metastazlar ya da çok kısa zamanda gelişen ani tümöral büyümeler nedeni ile klinik olarak önemli olduğunu biliyoruz. Bu kriterlerin hiçbiri tümör çapı veya yıllık büyüme oranı ile ilişkili değildir (10,79,80).

Ürologların, Aİ esnasında müdahale zamanının belirlenmesi ve izlem prosedürleri henüz üzerinde anlaşmaya varabildikleri konulardan değildir. Hwang ve ark.'ları benign tümörlerin KBK arasında değerlendirilerek Aİ'e alınmasını, diğer taraftan da hızlı büyüyen tümörlerin küçük tümör hacmine de sahip olsalar KBK olarak değerlendirilmemeleri ve cerrahi ile tedavi edilmelerini önermişlerdir (10). Bu çalışmada malign lezyonları ayırt etmede büyüme oranını en ideal faktör olarak belirtilmiştir. Ancak hızlı büyüyen kitleleri tanımlamak adına üzerinde anlaşılması cm/yıllık büyüme oranı ortaya konmuş değildir.

Gerçekten de; Aİ, 4 cm'den küçük kitlesi olan ve ek hastalıkları bulunan, düşük yaşam beklentisi ve ileri yaş ( $\geq 75$  yaş gibi) gibi faktörler nedeni ile morbiditesi yüksek olan hastalar için başlangıçta mantıklı bir seçim olabilir (10,81,82). Yine de; yukarıda belirtilen riskler nedeni ile Aİ halen daha EAU klinik rehberlerinde yüksek kanıt düzeyine sahip bir terapötik öneri olarak yerini alamamıştır (1).

Önümüzdeki yıllarda Aİ ile ilişkili bilgilerimizin artması ve belki bazı teknolojik gelişmeler

konuyu aydınlatıcı ve umut verici olabilir. Aİ kararı bütün risk ve tedavi şekilleri tartışıldıktan sonra klinisyen ve hastanın birlikte vermesi gereken bir karardır.

## KAYNAKLAR

- Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. EAU Guidelines. Update May 2014.
- Zhu Y, Wang HK, Zhang HL, Yao XD, Zhang SL, Dai B, et al. Visceral obesity and risk of high grade disease in clinical t1a renal cell carcinoma. *J Urol.* 2013; 189: 447-53.
- Kim SP, Alt AL, Weight CJ, et al. Independent validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM classification for renal cell carcinoma: results from a large, single institution cohort. *J Urol.* 2011; 185: 2035-9.
- Novara G, Ficarra V, Antonelli A, et al; SATURN ProjectLUNA Foundation. 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: 588-95.
- Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG. Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma: a meta-analysis and review. *J Urol.* 2008; 179: 1227-33.
- Duchene DA, Lotan Y, Cadeddu JA, Sagalowsky AI, Koeneman KS. Histopathology of surgically managed renal tumors: analysis of a contemporary series. *Urology.* 2003; 62: 827-30.
- Ramirez ML, Evans CP. Current management of small renal masses. *Can J Urol.* 2007;14 Suppl 1: 39-47.
- Iversen P, Brun C. Aspiration biopsy of the kidney. *Am J Med.* 1951; 11: 324-30.
- Muehrcke RC, Kark RM, Pirani CL. Technique of percutaneous renal biopsy in the prone position. *J Urol.* 1955; 74: 267-77.
- Hwang EC, Yu HS, Kwon DD. Small renal masses: surgery or surveillance. *Korean J Urol.* 2013; 54: 283-8.
- Breau RH, Crispin PL, Jenkins SM, Blute ML, Leibovich BC. Treatment of patients with small renal masses: a survey of the American Urological Association. *J Urol.* 2011; 185: 407-14.
- Sahni VA, Silverman SG. Biopsy of renal masses: when and why. *Cancer Imaging.* 2009; 9: 44-55.
- Volpe A, Jewett MAS. Current role, techniques and outcomes of percutaneous biopsy of renal tumours. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2009; 9: 773-84.
- Sahni VA, Ly A, Silverman SG. Usefulness of percutaneous biopsy in diagnosing benign renal masses that mimic malignancy. *Abdom. Imaging.* 2011; 36: 91-101.
- Klingler HC, Susani M. Focal therapy and imaging in prostate and kidney cancer: renal biopsy protocols before and after focal therapy. *J. Endourol.* 2010; 24: 701-5.
- Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, et al. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. *J Urol* 2004; 171: 1802-5.
- Shannon BA, Cohen RJ, de Bruto H, et al. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. *J Urol.* 2008; 180: 1257-61.
- Schmidbauer J, Remzi M, Memarsadeghi M, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography-guided percutaneous biopsy of renal masses. *Eur Urol.* 2008; 53:1003-11.
- Lebret T, Poulain JE, Molinie V, et al. Percutaneous core biopsy for renal masses: indications, accuracy and results. *J Urol.* 2007; 178:1184-8.
- Maturen KE, Nghiem HV, Caoili EM, et al. Renal mass core biopsy: accuracy and impact on clinical management. *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 188: 563-70.
- Volpe A, Mattar K, Finelli A, et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. *J Urol.* 2008; 180: 2333-7.
- Wang R, Wolf JS Jr, Wood DP Jr, et al. Accuracy of percutaneous core biopsy in management of small renal masses. *Urology.* 2009; 73: 586-90.
- Veltri A, Garetto I, Tosetti I, et al. Diagnostic accuracy and clinical impact of imaging-guided needle biopsy of renal masses. Retrospective analysis on 150 cases. *Eur Radiol.* 2011; 21: 393-401.
- 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: 578-84.
- Abel EJ, Culp SH, Matin SF, et al. Percutaneous biopsy of primary tumor in metastatic renal cell carcinoma to predict high risk pathological features: comparison with nephrectomy assessment. *J Urol.* 2010; 184: 1877-81.
- Breda A, Treat EG, Haft-Candell L, et al. Comparison of accuracy of 14-, 18- and 20-G needles in ex-vivo renal mass biopsy: a prospective, blinded study. *BJU Int.* 2010; 105: 940-5.
- Gibbons RP, Bush Jr WH, Burnett LL. Needle tract seeding following aspiration of renal cell carcinoma. *J Urol.* 1977; 118: 865-7.
- Kiser GC, Totonchy M, Barry JM. Needle tract seeding after percutaneous renal adenocarcinoma aspiration. *J Urol.* 1986; 136: 1292-3.
- Burstein DM, Schwartz MH, Korbet SM. Percutaneous renal biopsy with the use of real-time ultrasound. *Am J Nephrol.* 1991; 11: 195-200.

30. Lefaucheur C, Nochy D, Bariety J. Renal biopsy: procedures, contraindications, complications. *Nephrol Ther.* 2009; 5: 331-9.
31. Korbet SM. Percutaneous renal biopsy. *Semin Nephrol.* 2002; 22: 254-67.
32. Herts BR, Baker ME. The current role of percutaneous biopsy in the evaluation of renal masses. *Semin Urol Oncol.* 1995; 13: 254-61.
33. Tsivian M, Rampersaud EN Jr, Laguna Pes MD, Joniau S, Leveillee RJ, Shingleton WB, et al. Small renal mass biopsy - how, what and when: report from an international consensus panel. *BJU Int.* 2014; 113: 854-63.
34. Park SY, Park BK, Kim CK, Kwon GY. Ultrasound-guided core biopsy of small renal masses: diagnostic rate and limitations. *J Vasc Interv Radiol.* 2013; 24: 90-6.
35. Beland MD, Mayo-Smith WW, Dupuy DE, et al. Diagnostic yield of 58 consecutive imaging-guided biopsies of solid renal masses: should we biopsy all that are indeterminate? *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 188: 792-7.
36. Li G, Cuilleron M, Zhao A, et al. Combination of core biopsy and fine-needle aspiration increases diagnostic rate for small solid renal tumors. *Anticancer Res.* 2012; 32: 3463-6.
37. Parks GE, Perkins LA, Zagoria RJ, et al. Benefits of a combined approach to sampling of renal neoplasms as demonstrated in a series of 351 cases. *Am J Surg Pathol.* 2011; 35: 827-35.
38. Wood BJ, Khan MA, McGovern F, et al. Imaging guided biopsy of renal masses: indications, accuracy and impact on clinical management. *J Urol.* 1999; 161:1470-4.
39. Blumenfeld AJ, Guru K, Fuchs GJ, et al. Percutaneous biopsy of renal cell carcinoma underestimates nuclear grade. *Urology.* 2010; 76:610-3.
40. Caoili EM, Bude RO, Higgins EJ, et al. Evaluation of sonographically guided percutaneous core biopsy of renal masses. *AJR Am J Roentgenol.* 2002; 179:373-8.
41. Chyhray A, Sanjmyatav J, Gajda M, et al. Multi-colour FISH on preoperative renal tumour biopsies to confirm the diagnosis of uncertain renal masses. *World J Urol.* 2010; 28: 269-74.
42. Eshed I, Elias S, Sidi AA. Diagnostic value of CT-guided biopsy of indeterminate renal masses. *Clin Radiol.* 2004; 59: 262-7.
43. Hara I, Miyake H, Hara S, et al. Role of percutaneous image-guided biopsy in the evaluation of renal masses. *Urol Int.* 2001; 67: 199-202.
44. Lechevallier E, André M, Barriol D, et al. Fine-needle percutaneous biopsy of renal masses with helical CT guidance. *Radiology.* 2000; 216: 506-10.
45. Rybicki FJ, Shu KM, Cibas ES, et al. Percutaneous biopsy of renal masses: sensitivity and negative predictive value stratified by clinical setting and size of masses. *AJR Am J Roentgenol.* 2003; 180: 1281-7.
46. Sofikerim M, Tatlisen A, Canoz O, et al. What is the role of percutaneous needle core biopsy in diagnosis of renal masses? *Urology.* 2010; 76: 614-8.
47. Somani BK, Nabi G, Thorpe P, et al. Image-guided biopsy-diagnosed renal cell carcinoma: critical appraisal of technique and long-term follow-up. *Eur Urol.* 2007; 51: 1289-95.
48. Tan HJ, Jacobs BL, Hafez KS, et al. Understanding the role of percutaneous biopsy in the management of patients with a small renal mass. *Urology.* 2012; 79:372-7.
49. Vasudevan A, Davies RJ, Shannon BA, et al. Incidental renal tumours: the frequency of benign lesions and the role of preoperative core biopsy. *BJU Int.* 2006; 97:946-9.
50. Thuillier C, Long JA, Lapouge O, et al. [Value of percutaneous biopsy for solid renal tumours less than 4 cm in diameter based on a series of 53 cases]. *Prog Urol.* 2008; 18: 435-9.
51. Shah RB, Bakshi N, Hafez KS, et al. Image-guided biopsy in the evaluation of renal mass lesions in contemporary urological practice: indications, adequacy, clinical impact, and limitations of the pathological diagnosis. *Hum Pathol.* 2005; 36:1309-15.
52. Reichelt O, Gajda M, Chyhray A, et al. Ultrasound-guided biopsy of homogenous solid renal masses. *Eur Urol.* 2007; 52: 1421-6.
53. Torp-Pedersen S, Juul N, Larsen T, et al. US-guided fine needle biopsy of solid renal masses--comparison of histology and cytology. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1991; 137: 41-3.
54. Jaff A, Molinié V, Mellot F, et al. Evaluation of imaging-guided fine-needle percutaneous biopsy of renal masses. *Eur Radiol.* 2005; 15: 1721-6.
55. Kroeze SG, Huisman M, Verkooijen HM, et al. Real-time 3D fluoroscopy-guided large core needle biopsy of renal masses: a critical early evaluation according to the IDEAL recommendations. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012; 35: 680-5.
56. Salem S, Ponsky LE, Abouassaly R, Cherullo EE, Isariyawongse JP, MacLennan GT, et al. Image-guided biopsy of small renal masses in the era of ablative therapies. *Int J Urol.* 2013; 20: 580-4.
57. Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, Haider MA, Kondylis FI, Jewett MA. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer.* 2004; 100: 738-45.
58. Cooperberg MR, Mallin K, Ritchey J, Villalta JD, Carroll PR, Kane CJ. Decreasing size at diagnosis of stage 1 renal cell carcinoma: analysis from the National Cancer Data Base, 1993 to 2004. *J Urol.* 2008; 179: 2131-5.

59. Remzi M, Marberger M. Renal tumor biopsies for evaluation of small renal tumors: why, in whom, and how? *Eur Urol.* 2009; 55: 359-67.
60. Shah RB, Bakshi N, Hafez KS, Wood Jr DP, Kunju LP. Image-guided biopsy in the evaluation of renal mass lesions in contemporary urological practice: indications, adequacy, clinical impact, and limitations of the pathological diagnosis. *Humpathol.* 2005; 36: 1309-15.
61. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur. Urol.* 2011; 60: 615-21.
62. 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.
63. Kutikov A, Egleston BL, Wong YN, Uzzo RG. Evaluating overall survival and competing risks of death in patients with localized renal cell carcinoma using a comprehensive nomogram. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 311-7.
64. Abou Youssef T, Kassouf W, Steinberg J, Aprikian AG, Laplante MP, Tanguay S. Active surveillance for selected patients with renal masses: updated results with long-term follow-up. *Cancer.* 2007; 110: 1010-4.
65. 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.
66. Brunocilla E, Borghesi M, Monti C, Schiavina R, Martorana G. Surveillance for small renal masses: retrospective analysis of a cohort of 42 patients with long-term follow-up. *Int. Urol. Nephrol.* 2013; 45: 307-12.
67. Brunocilla E, Borghesi M, Schiavina R, et al. Active surveillance for small renal masses diagnosed in elderly or comorbid patients: Looking for the best treatment strategy. *Actas Urol. Esp.* 2014; 38: 1-6.
68. Brunocilla E, Borghesi M, Schiavina R, et al. Small Renal Masses Initially Managed Using Active Surveillance: Results From a Retrospective Study With Long-Term Follow-Up. *Clin. Genitourin. Cancer.* 2014; 12: 178-81.
69. Gontero P, Joniau S, Oderda Met al. Active surveillance for small renal tumors: have clinical concerns been addressed so far? *Int. J. Urol.* 2013; 20: 356-61.
70. 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.
71. Mues AC, Haramis G, Badani Ket al. Active surveillance for larger (cT1bN0M0 and cT2N0M0) renal cortical neoplasms. *Urology.* 2010; 76: 620-3.
72. Pierorazio PM, Johnson MH, Ball MW, Gorin MA, 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.* 2015Feb 16. pii: S0302-2838(15)00076-7. doi: 10.1016/j.eururo.2015.02.001.
73. Schiavina R, Borghesi M, Dababneh H, Bianchi L, Longhi B, et al. small renal masses managed with active surveillance: predictors of tumor growth rate after long-term follow-up. *Clin Genitourin Cancer.* 2015; 13: 87-92.
74. Jacobs BL, Tan HJ, Montgomery JS, Weizer AZ, Wood DP, Miller DC, et al. Understanding criteria for surveillance of patients with a small renal mass. *Urology.* 2012; 79: 1027-32.
75. Audenet F, Audouin M, Drouin SJ, Comperat E, Mozer P, et al. Charlson score as a single pertinent criterion to select candidates for active surveillance among patients with small renal masses. *World J Urol.* 2014; 32: 513-18.
76. Borghesi M, Brunocilla E, Volpe A, Dababneh H, Pultrone CV, et al. Active surveillance for clinically localized renal tumors: An updated review of current indications and clinical outcomes. *Int J Urol.* 2015; 22: 432-8.
77. Battista G, Sassi C, Schiavina Ret al. Computerized tomography virtual endoscopy in evaluation of upper urinary tract tumors: initial experience. *Abdom. Imaging.* 2009; 34: 107-12.
78. Wagstaff PG, Zondervan PJ, de la Rosette JJ, Laguna MP. The role of imaging in the active surveillance of small renal masses. *Curr. Urol. Rep.* 2014; 15: 386.
79. Jewett MA, Mattar K, Basiuk J, Morash CG, Pautler SE, Siemens DR, et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur Urol.* 2011; 60: 39-44.
80. Alasker A, Williams SK, Ghavamian R. Small renal mass: to treat or not to treat. *Curr Urol Rep.* 2013; 14: 13-8.
81. Payton S. Small renal masses: Support for active surveillance in patients aged  $\geq 75$  years. *Nat Rev Urol.* 2013; 10: 253.
82. Power NE, Silberstein JL, Touijer K. Is laparoscopic partial nephrectomy already the gold standard for small renal masses? *Arch Esp Urol.* 2013; 66: 90-8.



# Radikal Nefrektomide Nelere Dikkat Ediyorum? 10

Tarık Esen • Ömer Acar

## Giriş

Radikal nefrektomi, nefron koruyucu cerrahi yaklaşımların popülerize olduğu günümüzde, giderek daha nadir uygulanmakta olan bir cerrahi prosedürdür. Tesadüfen saptanan küçük (<4 cm) böbrek kitlelerinin insidansındaki artış, parsiyel nefrektominin cT1a ve hatta cT1b böbrek tümörlerinde sağladığı eşdeğer onkolojik etkinlik ve radikal nefrektominin uzun vadede kronik böbrek yetersizliği, kardiyovasküler morbidite/mortalite ile ilişkili bulunması bunun altında yatan temel sebeplerdir. Ancak yine de, tümör yükünün fazla olması (>cT2), morfometrik kompleksitenin nefron koruyucu cerrahi limitlerini zorlaması, komşu organ infiltrasyonu, makroskopik rejyonel lenfadenopati, vena kava boyunca uzanan tümör trombüsü ve metastatik hastalık gibi klinik koşullar varlığında radikal nefrektominin tercih edilmesi gerekmektedir.

Bu bölümde, radikal nefrektomi sırasında dikkat edilmesi gereken noktalar ve cerrahi prosedürün daha etkin bir şekilde uygulanmasını sağlayacak teknik detaylar irdelenecektir.

## Radikal Nefrektomi Endikasyonları

Son yıllarda, görüntüleme teknolojilerinde sağlanan gelişmeler ve koruyucu hekimlik anlayışının beraberinde getirdiği proaktif uygulamalar neticesinde, tesadüfen tespit edilen küçük (<4cm) böbrek kitlelerin görülme sıklığı artmıştır (1). Günümüzde, cT1a böbrek tümörlerinin cerrahi tedavisinde, teknik olarak mümkün olduğu sürece, tüm kılavuzlar tarafından parsiyel nefrektomi (PN) yapılması önerilmekte, nefron koruyucu yaklaşımın, 4 cm'den büyük ve böbrek ile sınırlı kitlesel lezyonlarda da, cerrahin tecrübesi, tümör morfometrisi, hastaya ait faktörler ve teknik yeterlilik gibi faktörler göz önüne alınmak kaydı ile uygulanabilir bir seçenek olduğu savunulmaktadır (2, 3).

Lokalize böbrek tümörlerinde parsiyel ve radikal nefrektomiye karşılaştıran güncel çalışmalarda, PN'nin kronik böbrek hastalığı gelişimi ve genel sağkalım açısından daha avantajlı olduğu sonucuna varılmıştır (4-8). Parsiyel nefrektomi, bu avantajlarına rağmen ve yıllar içerisinde giderek artan bir sıklık ile yapılmaya başlanmış olmasına karşın, güncel verilere göre 4

**TABLO 1.** Güncel radikal nefrektomi endikasyonları

<b>Hastaya ait özellikler</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nonfonksiyonel böbrekte tespit edilen tümör</li> <li>• Hastanın parsiyel nefrektomi komplikasyonlarını tolere edemeyecek morbiditelere sahip olması</li> </ul>
<b>Tümöre ait özellikler</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Böbreğin neredeyse tamamını kaplamış olan tümör ya da parankimde yaygın yerleşim gösteren multifokal tümör odakları</li> <li>• Karşı böbreği sağlam olan hastada tespit edilen santral böbrek kitlesi (göreceli)</li> <li>• Rejyonel lenfadenopatilerin eşlik ettiği böbrek tümörü (göreceli)</li> <li>• Tümör trombüsünün eşlik ettiği böbrek tümörü (göreceli)</li> <li>• Metastatik böbrek tümörü (sitoreduktif nefrektomi gerekliliği)</li> </ul>
<b>Diğer faktörler</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Morfometrik kompleksite nedeniyle intraoperatif radikal konversiyon ihtimali yüksek olan parsiyel nefrektomi adayları</li> <li>• Hasta tercihi</li> </ul>

cm'in altındaki renal kitlelerin sadece %32'sinde uygulanmaktadır (9).

Radikal nefrektomi için genel kabul görmüş endikasyonlar olmamakla beraber radikal nefrektomi kararını haklı kılabilecek durumlar tablo 1'de özetlenmiştir (10).

Kliniğimizde 2004-2015 yılları arasında toplam 77 hastaya (2004-2009'da 47 hasta, 2010-2015'de 30 hasta) radikal nefrektomi yapıldı. Bunların arasında yeterli takip bilgisi bulunan 73 hastanın (57 erkek, 16 kadın, ortalama yaş  $60,6 \pm 13,3$  yıl) verileri incelendiğinde; hastaların %57,5'inde (n= 42) tanı anında böbrek tümörü ile ilişkili olabilecek yakınmalar (yan ağrısı, hematüri, kilo kaybı, ele gelen kitle vs.) bulunduğu, geri kalan hastaların (n= 35) ise tesadüfen fark edilen böbrek tümörü nedeniyle başvurduğu tespit edildi. Radikal nefrektomilerin 3'ü hariç tamamı açık cerrahi yöntem (55 flank, 14 yarım chevron ve 1 torakolomber insizyon) ile gerçekleştirildi. Ortalama  $117,2 \pm 60,04$  (35-375) dakika süren ameliyatlardan sonraki ortalama hastanede kalış süresi  $5,3 \pm 2,9$  (2-22) gün olarak kaydedildi. Histopatolojik inceleme neticesinde; ortalama tümör boyutu  $8,08 \pm 3,3$  (2,4-17) cm iken, hastaların 62'sinde (%80,5) renal hücreli karsinom (RCC), 12'sinde ise RCC-dışı malignite tanısına varıldı. Üç hastada (2 onkositom, 1

anjyomiyolipom) ise malignite tespit edilmedi. RCC tespit edilen vakaların 25'inin (%40) patolojik T evresi T3 ve üzerindeydi. Rejyonel lenfadenektomi yapılan 35 hastanın 3'ünde metastatik infiltrasyon saptandı. Toplam 16 hastada perioperatif komplikasyon(lar) gelişti ve bunların büyük çoğunluğu (%68,7) Clavien evre 2 düzeyindeydi. Ortalama 24,6 ( $\leq 124$ ) aylık takip neticesinde 7 hastada böbrek kanserine bağlı mortalite saptandı. 2004-2009 ve 2010-2014 dönemleri arasında; başvuru şekli, hasta yaşı, beden kitle endeksi, ASA skoru, ameliyat süresi, hastanede kalış süresi, perioperatif komplikasyonlar, ortalama tümör boyutu ve tespit edilen histolojik alt tiplerin dağılımı açısından anlamlı farklılık yoktu. 2010-2014 döneminde, 2005-2009 dönemine kıyasla daha fazla sayıda  $\geq pT3$  RCC (%53 vs. %23,  $p=0,01$ ) tanısına varıldı.

## İnsizyon Tercihi

### Anterior Subkostal (Yarım Chevron) İnsizyon

Bu insizyon, böbreğin herhangi bir bölgesinden kaynaklanmış olan büyük ( $>10$  cm) kitleler için tercih edilebilir. Hilusa hızlıca ulaşılmasını sağlayarak erken renal vasküler kontrol imkânı sunar. Bu insizyonun kullanılacağı olgulara po-

zisyon verirken; müdahale edilecek üst abdomen yarımı arkadan jeller ile desteklenmeli ve hafifçe yukarı doğru (30 derece) kaldırılmalıdır. Alt abdomenin mümkün olduğu kadar supin durması sağlanmalıdır. Ardından, masanın anterior superior iliyak spine hizasından fleksiyo-na getirilmesi hedef bölgeyi insizyona doğru daha da yaklaştıracaktır. Bu insizyon, 12. kotun ucundan başlatılır ve kostal marjın 2 parmak altından mediyaile doğru devam ettirilmek suretiyle orta hatta kadar veya orta hattı aşacak şekilde uzatılabilir (Resim 1A) (11). Sol tarafta splenik yaralanma ihtimali ve özellikle üst pol-den köken almış çok büyük kitlelerde yeterli görüş alanı sağlanamıyor olması bu insizyonun temel dezavantajları arasında yer almaktadır (12).

### Torakoabdominal İnsizyon

Bu insizyon özellikle büyük üst pol tümörleri için tercih edilmelidir. Çok geniş bir görüş alanı sağlamakla beraber büyük damarlara kolay erişim imkânı sunar ve dolayısıyla vena kava uzanımı olan tümöral trombüslerin eksizyonunda kolaylık sağlar. En önemli dezavantajı, ameliyattan sonra toraks tüpü gerektirebilmesidir (11). Pozisyon verirken, üst abdomen ve toraks 45 derece yana doğru çevrilir. Toraks ve üst batın yarımı arkadan jeller ile desteklenmelidir. Üst ekstremiteye gerekli açı ve destek verildikten sonra masa anterior superior iliyak spine hizasından fleksiyo-na getirilir. Alt abdomenin mümkün olduğu kadar supin durması sağlanmalıdır. İnsizyon, 8-10. kot seviyesi, mid-aksiller hattan başlatılır ve kostal kıkırdaklar boyunca aşağıya doğru ilerleyerek umblikusa kadar uzatılır (Resim 1B). Kot diseksiyonu ve eksizyonu sırasında periostal elevatörler kullanılabilir. Kot eksizyonu sırasında plevranın bütünlüğü bozulmuş olur. Batın açıldıktan sonra diyafram ortaya konur ve kas liflerinin doğrultusunda santral tendona kadar koter ile insize

edilir. Diyafram insizyonu 10cm'den fazla olmamalı ve insizyon sırasında frenik sinire zarar verilmemelidir. Diyafram insizyonu kapatılırken 1/0 emilmeyen sütün materyali kullanılması ve düğümlerin abdominal kaviteye bakan yüzde oturtulması oldukça önemlidir. İnsizyon boyunca seyreden interkostal sinirlere lokal anestezi madde uygulayarak (%0.5-0.75 bupivacaine) postoperatif ağrıyı azaltmak mümkündür.

### Flank İnsizyonu

Flank insizyonunun en önemli avantajı, ekstra-peritoneal çalışmayı mümkün kılması ve dolayısıyla barsak fonksiyonlarının ameliyattan sonra transperitoneal cerrahilere göre daha hızlı bir şekilde normalize olabilesidir (13). Daha önce batın cerrahisi öyküsü olan bireylerde flank insizyonunu tercih ederek, intra-peritoneal adhezyonların neden olabileceği diseksiyon zorlukları ve/veya organ yaralanmalarının da önüne geçilmiş olur. Bu insizyon tipinde hasta 90 derece yan yatırılır ve masanın kırılacağı nokta anterior superior iliyak spine hizasına denk getirilir. Basınca maruz kalabilecek bütün noktalar jeller ile desteklendikten sonra masa fleksiyo-na getirilir ve masa ile temas eden lomber yüzeyin altına, böbreği insizyon hattına daha da yaklaştırmak amacıyla, silindirik bir jel yerleştirilir (Resim 2). Hastanın vücut yapısı ve tümöre ait özellikler (boyut, lokasyon vs.) dikkate alınarak insizyonun ilerletileceği hat (11. kot'un üstü, 11-12. kot arası ya da subkostal) belirlenir (Resim 1C). Özellikle 11. kot ve üzerindeki insizyonlarda plevranın bütünlüğü bozulabilir. Plevral defektin ameliyat esnasında farkedilip tamir edilmesi oldukça önemlidir. Kot rezeksiyonu yapmak şart değildir ancak cerrahın tercihinin göre uygulanabilir (10). Flank insizyonu, büyük renal kitlelerde vasküler yapıların diseke edilmesi ve kontrolü basamaklarında tecrübe düzeyi düşük olan cerrahlar için zorlayıcı olabilir.



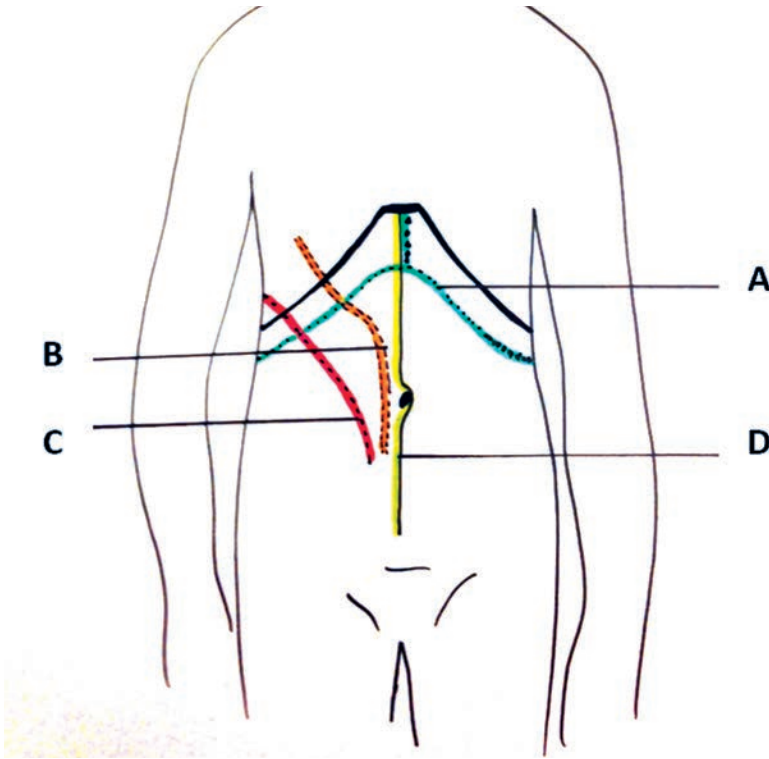
## Mediyan insizyon

Orta hat insizyonu genellikle eş zamanlı intrabdominal cerrahi gerekliliği varsa ya da her iki böbreğe aynı seansta müdahale edilecekse tercih edilmektedir. Bilateral tümör varlığında komplet chevron insizyondan da (bilateral anterior subkostal) istifade edilebilir. İnsizyon, xiphoid'den başlatılıp, umblikus'un altına kadar uzatılabilir (Resim 1D). Geniş intraabdominal görüş alanı sağlaması; böbreğin ilişkide olduğu diğer organları gözlemlmek ve intraabdominal metastatik tutulumu (lenf nodları ya da solid organlar) değerlendirmek için avantaj sağlamaktadır. Özellikle sağ taraf için geçerli olmakla beraber her iki böbreğin üst polüne ve adrenal bezlere erişim bu insizyon ile nispeten

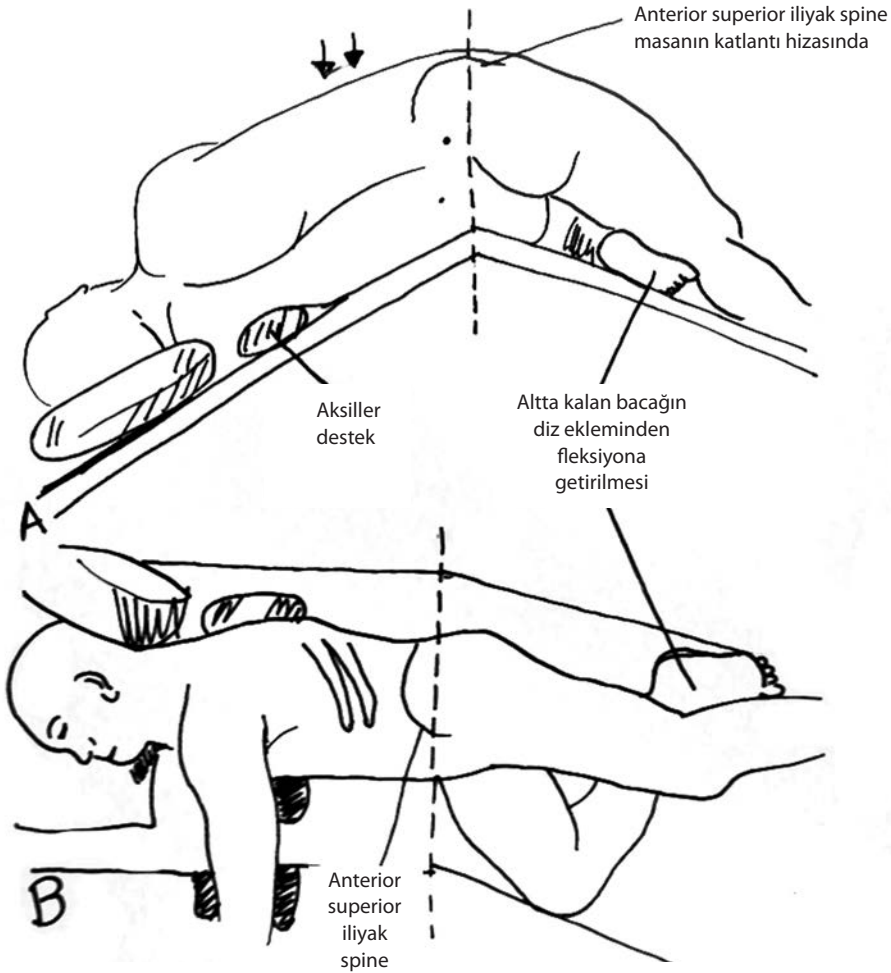
daha zordur. Ayrıca, intraabdominal organlara zarar verme ihtimali bulunmaktadır.

## Transperitoneal Radikal Nefrektomi

Peritoneal kaviteye girildiğinde intraabdominal yerleşim gösteren viseral yapılar ve lenf nodları makroskopik metastatik tutulum açısından değerlendirilmelidir. Ameliyatın ilk aşamasında kolonik ansların Toldt'un beyaz çizgisi insize edildikten sonra mediyalize edilmesi ve otomatik ekartörler ile (Balfour, Thompson vs.) operasyon sahasının genişletilmesi gerekir. Ekartörü yerleştirmeden önce ekartör altında kalacak olan organların serbestleşmiş olması ve basınç etkisinden, ekartör ayaklarına sarılı gaz ya da ped yardımı ile korunuyor olmasına



**Resim 1.** Radikal nefrektomide kullanılacak insizyon çeşitleri. **A:** Anterior subkostal, **B:** Torakoabdominal, **C:** Flank, **D:** Mediyan.



**Resim 2.** Flank insizyonu için hastaya pozisyon verilmesi. **A:** Posterior ve **B:** Lateral görüntüler. Brakiyal pleksus yaralanmasını engellemek için aksilla bölgesi jel ile desteklenmeli. Masa ile temas eden alt ekstremitede diz eklemi hizasından fleksiyona getirilmeli ve masaya anterior superior iliyak spine hizasından fleksiyon açısı verilmeli.

dikkat edilmelidir. Splenokolik ve splenorenal ligamanların farkedilip, serbestleştirilmesi böbreğin diseksiyonu sırasında dalak kaynaklı gelişebilecek kanamaların önüne geçecektir. Büyük, üst pol kaynaklı ve mediyal yerleşimli böbrek tümörlerinde pankreas'ın kuyruk kısmı ve/veya gövdesi tümör ile infiltrate olabilmektedir. Duodenum sağ böbreğin önünde yerleşim

göstermektedir. Dolayısıyla, böbrek diseksiyonunu genişletmeden önce duodenum'un serbestleştirilip ekarte edilmesi gerekir. Radikal nefrektomide genellikle kolonik mezenter/periton ve Gerota fasyası arasındaki plandan ilerleyerek böbrek etrafıca mobilize edilir. Böylelikle Gerota fasyasının dışında kalınmış olur ve fasyanın bütünlüğü sağlam kalır.

Çok büyük kitlelerde tümör orta hatta kadar uzanarak hatta geçerek kolon mezosunu ciddi biçimde üstüne çekmiş veya yapıştırmış olabilir. Onkolojik prensipler içinde mezodonun diseksiyonuna dikkat edilmelidir. Riolan kemerinde 1.dizi damarların korunması, ark'ın daha distalinde yitirilecek bazı damarların önemini kaybetmesine neden olacak ve cerrahi kolon beslenmesi açısından sağlıklı tamamlanabilecektir. Kapatırken mezo açıklıklarına dikkat edilmelidir.

Anterior yaklaşımda ilk önce farkedilmesi gereken vasküler yapı renal vendir. Sol taraftaki renal vene lomber ven, gonadal ven ve adrenal ven'in dökülüyor olması pedikül diseksiyonu sırasında akılda tutulması gereken bir bilgidir. Supin, 45 derece yan pozisyon ve flank pozisyonunda; superior mezenterik arter ile renal damarların arasındaki açılanma değişebilmektedir. Superior mezenterik arter genellikle sol renal venin superiorunda kalır ve renal artere uzak kalacak şekilde sol renal veni çaprazlayarak ilerler (14).

Renal ven keskin diseksiyon ile izole edildikten sonra damar askısı ile askıya alınabilir ya da damar ekartörü ile ekarte edilebilir. Bu manevra renal arterin izolasyonunu da kolaylaştıracaktır. Renal arterin diseksiyonu ve izolasyonu basamaklarında palpasyon bulgularından faydalanılmalıdır. Öncelikle renal arterin ligatüre edilip, kesilmesi önerilir. Öncelik renal vene verildiği takdirde oluşacak venöz konjesyon ciddi kanamalara neden olabilir. Renal arter ve renal veni ligatüre ederken; aorta yakın olan tarafın 2 defa, böbrek tarafında kalan kısmın ise 1 defa kalın (1 ya da 0 numara) ipek ya da vicryl sütür materyali ile bağlanması yeterli olacaktır. Renal arter bir endarter olduğundan böbrek tarafında bağlanması gerekemeyebilir. Arter bağlanıp kesildiği halde böbrek hacmen küçülmedi ve/veya beklenen siyanotik renk değişikliği olmadı ise aksesuar renal arter(ler)den şüphelenilmelidir. Pedikül diseksiyonunu zorlaştıran mak-

roskopik hiler/rejyonel lenfadenopatiler varlığında, böbreğe giren vasküler yapılar pedikül klempine ya da Satinski klempine ile "en-bloc" kontrol edilebilir. Bağlanmış ve/veya klempe edilmiş renal arter-ven güdüklerini Allis klempine ile tutup asarak, ana damarlar etrafındaki diseksiyonu daha güvenli bir şekilde gerçekleştirmek mümkün olabilir. Allis klempine ile renal arter-ven güdüklerini kontrol altına alarak, sütür ligasyonu öncesinde klempin gevşemesi ihtimaline karşı da tedbir alınmış olur.

Gerota fasyası üzerinden inferiora doğru ilerletilen künt diseksiyon ile ureter izole edilir ve bağlanıp, kesilir. Genel olarak, böbreğin inferior, posterior ve lateral yüzeyinde kalan diseksiyonlar Gerota fasyasının bütünlüğü korunarak künt olarak ilerletilebilir. Mediyal ve superiorda ise keskin diseksiyon tercih edilmelidir. Adrenal bez genellikle spesimen ile beraber "en-bloc" olarak eksize edilir. Ancak, her radikal nefrektomi kapsamında adrenalectomi yapmaya gerek yoktur. Bu konu, ilgili alt başlık kapsamında irdelenecektir. Radikal nefrektomi esnasında yaklaşık 10-15 cm'lik bir ureter segmentinin eksize edilmesi yeterli olacaktır.

Böbrek çıkartıldıktan sonra operasyon loju kanama kontrolü açısından incelenmelidir. Özellikle adrenalectomi loju (eğer yapıldı ise), pedikül ve dalak komşuluğuna dikkat edilmelidir. Hemostaz sağlandıktan sonra barsak ansları normal pozisyonlarına getirilir, loja dren (silikon ya da aspiratif) yerleştirilir ve batin katları 1 numara PDS ile kapatılır.

## Ekstraperitoneal Radikal Nefrektomi

Flank insizyon yapıldıktan sonra katları geçerken subkostal/interkostal sinir ve damarları yaralamamaya özen gösterilmelidir. İnterkostal sinir hasarı postoperatif dönemde ağrı ve lomber bölgede kas hipotonisine bağlı asimetrik protü-

beran görünüm sebebi olabilir. Üst pol kökenli tümörlerde 11 ya da 12. kot'un rezeksiyonu gerekebilir. Kot rezeke edilecek olursa, güdük kısmının, cerrahın manipülasyonlarını zorlaştırmaması ve böbrek parankimini zedeleyip kanamaya yol açmaması amacıyla, eye ile törpülenmesi ve ıslak gazlı bez ile sarılması tavsiye edilir. Flank pozisyonunda (özellikle de sol tarafta), böbrek hilusuna yakın yerleşim gösteren vasküler yapılar arasındaki ilişki supin pozisyona göre daha değişiktir. Bu pozisyonda superior mezenterik arter ile karşılaşma ihtimalinin daha yüksek olduğu akılda tutulmalıdır. Görüş alanı ve manipülasyon sahası daha dar olduğu için hiler diseksiyon transperitoneal yaklaşıma göre nispeten daha zordur. Uygulanması gereken basamaklar, teknik detaylar açısından, transperitoneal radikal nefrektomiden farksızdır.

## Adrenalektomi

Her radikal nefrektomi kapsamına ipsilateral adrenalektomi almak gerekmemektedir. Çünkü genel olarak bakıldığında; böbrek tümörüne bağlı ipsilateral adrenal metastaz ihtimali %5 düzeyindedir. İpsilateral adrenalektomi, adrenal metastaz ihtimalinin yüksek olduğu olgularda uygulanmalıdır. Bu noktada, preoperatif BT ve MR'in adrenal metastazını göstermede %20-25'lik yanlış negatiflik oranına sahip olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenden ötürü, adrenalektomi endikasyonu sadece görüntüleme bilgisine dayandırılmamalıdır. Genel kabul görmüş endikasyonları bulunmamakla beraber; tümöre bağlı diffüz renal tutulum olması, tümör çapının 10cm'yi aşkın olması, tümöral trombüs varlığı, rejyonel lenfadenopati varlığı, böbrek tümörünün metastatik olması, preoperatif görüntülemelerde adrenal metastaz kuşkusu bulunması, tümörün komşu organları (adrenal bez dahil) infiltre etmiş olması radikal nefrektomi sırasında adrenalektomi yapılmasını gerektiren durumlardır (15).

## Rejyonel Lenfadenektomi

Rejyonel lenfadenektomi, adrenalektomide olduğu gibi, radikal nefrektominin mutlak bir bileşeni değildir. Rejyonel lenfatik tutulum ihtimali yüksek olan olgular dışında rutin olarak yapılması önerilmemektedir. Tablo 2'de çeşitli klinik tablolar ve histopatolojik özellikler için hesaplanmış olan pozitif rejyonel lenfadenopati oranları belirtilmiştir. Preoperatif görüntülemelerde rejyonel lenf nodlarında büyüme tespit edilmesi, böbrek tümörünün metastatik olması, tümör çapının 10 cm'den fazla olması, nükleer derecenin 3 ve üzerinde olması, sarkomatoid histolojik özellikler tespit edilmesi, yaygın tümör nekrozu varlığı, tümöral trombüs varlığı ve tümörün komşu organları infiltre etmiş olması radikal nefrektomi sırasında rejyonel lenfadenektomi gerekliliği doğuran güncel endikasyonları oluşturmaktadır. Eğer lenfadenektomiye karar verildi ise; makroskopik ve/veya palpabl lenfadenopatilerin yanısıra sağ tarafta diyafram'ın krus'u ile vena kava bifürkasyonu arasında kalan parakaval, prekaval, retrokaval ve interaortokaval lenf nodlarının, sol tarafta ise diyafram'ın krus'u ile aort bifür-

**TABLO 2.** Pozitif rejyonel lenf nodu tespit edilme oranları

Tümöre bağlı özellikler	Pozitif rejyonel lenf nodu ihtimali (%)
<b>Evre;</b>	
T1	1
T2	4
T3a	8
T3b/3c	9
T4	27
M+	27
<b>Nükleer derece;</b>	
1-2	1
3-4	9
<b>Diğer özellikler;</b>	
Sarkomatoid histoloji	28
Tümör nekrozu	11

kasyonu arasında kalan paraaortik, preaortik ve retroaortik lenf nodlarının örneklenmesi tavsiye edilmektedir (16).

### **Tümöral Trombus Varlığında Yapılması Gerekenler**

Venöz trombüslü böbrek tümörüne yaklaşım başka bir bölüm içerisinde detaylıca irdelenecektir. Ancak, güncel pratiğimizde nispeten daha sık karşılaştığımız infrahepatik, infradiyafragmatik vena kaval tümör trombusünün eşlik ettiği böbrek tümörlerinin cerrahisinde dikkat edilmesi gereken temel hususlar aşağıda özetlenecektir.

Inferior vena kava boyunca uzanan trombus varlığında anterior subkostal insizyon (Yarım ya da tam Chevron) tercih edilmelidir. Çok büyük üst pol tümörlerinde torakoabdominal insizyon da kullanılabilir. Bu olgularda genellikle kardiyopulmoner bypass ihtiyacı olmaz. Çünkü vena kava duvarı rezeksiyonuna gerek olmadan, tolere edilebilir limitlerde kanama ile trombus tamamen eksize edilebilir. Öncelikle; inferior vena kavayı mümkünse fazla manipüle etmeden, trombusun her iki ucunu kapsayacak şekilde vena kavanın ve her iki renal venin turnike ile kontrol edilebilmesini mümkün kılacak nitelikte sirkumferansiyel diseksiyon yapılmalıdır. Anesteziyologlar tarafından gerçekleştirilecek eş zamanlı transözefageal ekokardiyografi ile olası bir tromboembolizasyon monitorize edilmelidir. Kavotomi yapmadan önce renal arter diseke edilip, kontrol altında tutulmalıdır. Turnikeler uygulandıktan sonra vena kava duvarı longitudinal olarak insize edilmeli ve trombus damar duvarından serbestleştirilerek tamamen çıkartılmalıdır. Ardından heparinize edilmiş serum fizyolojik solüsyonu ile kava içeriği irrigede edilmeli ve varsa rezidüel fragmanlar da çıkartılmalıdır. Kavotomi defekti, 4/0 prolon devamlı dikişler ile onarılmalıdır. İnfrarenal turnikeden başlamak üzere, bütün turnikeler

serbestleştirildikten sonra kanama kontrolü yapılır. Vena kava tamiri tamamlandıktan sonra lenfadenektomi ve/veya radikal nefrektomi basamaklarına geçilir.

### **Komşu Organ Tutulumları ve Yaralanmaları**

Böbreğin retroperitoneal yerleşimi ve günümüzde nadiren lokal ileri evrede böbrek tümörü tespit ediliyor olması böbrek tümörüne bağlı direkt intraperitoneal invazyon ihtimalini oldukça azaltan unsurlardır. Sol böbrek üst pol yerleşimli büyük tümörler pankreasın kuyruğuna ve/veya dalağa invazyon gösterebilir. Bu gibi durumlarda radikal nefrektomi ile eş zamanlı olarak distal pankreatektomi ve/veya splenektomi yapmak gerekebilir. Radikal nefrektomi sırasında karşılaşılan pankreatik laserasyonlar eğer ameliyat esnasında fark edilmezse hayatı tehdit edebilecek komplikasyonlara neden olabilir (10,11). Bu yüzden pankreatik yaralanma şüphesi varsa, mutlaka Genel Cerrahi bölümünden intraoperatif konsültasyon istenmelidir. Pankreatik parankimal yaralanmalarda primer sütürasyon ile tamir yeterli olurken, duktal yaralanmalarda genellikle kısmi rezeksiyon gereği doğmaktadır. Pankreatik yaralanmanın şekli nasıl olursa olsun pankreas lojuna gerekli düzeltici işlemten sonra aspiratif dren yerleştirilmesi gereklidir. Özellikle sağ böbrek kaynaklı tümöral lezyonlar kolonik ansları infiltre edebilir. Bu durumda eş zamanlı segmental rezeksiyon ve anastomoz yapılabileceği gibi gerek görülürse geçici koruyucu loop kolostomi de açılabilir. Yine sağ böbrek kaynaklı büyük üst pol tümörleri Glisson kapsülünü infiltre ederek karaciğer parankimine uzanabilir ve hatta intraparakimal invazyon sergileyebilir. Bu durumda tümör, temiz sınırlar içerisinde karaciğer yüzeyinden veya parankiminden sıyrıldıktan sonra argon lazer ile hemostaz sağlanması önerilir. Psoas adelesine infiltre olan tümörlerde

kas dokusunun tümör ile beraber kısmi rezeksiyonu gerekli olacaktır. Geniş bir alanı kapsayan, kısmi psoas rezeksiyonlarında femoral sinirin etkilenebileceği akılda tutulmalıdır.

Splenik yaralanma, genel olarak nadir görülen bir intraoperatif komplikasyon olup, daha çok transperitoneal sol radikal nefrektomi sırasında gerçekleşir. Eğer splenik yaralanmaya bağlı ciddi kan kaybı varsa, hastanın kanama diyatezi mevcut ise, hemodinamik stabilizasyon sağlanamıyor ise ve yaralanma nispeten geniş bir sahayı kapsıyor ise splenorafi yerine splenektomi tercih edilmelidir. Küçük kapsüller avülsiyonlar ve kanamayan laserasyonlar, topikal hemostatik madde tatbiki, argon lazer, elektrokoter ya da primer sütürasyon ile onarılabilir. Splenik yaralanma ihtimali yüksek olan olgulara radikal nefrektomi öncesinde pnömokok aşısı uygulanması tartışmalı bir konudur ve rutinde yeri yoktur (17).

## Pnömotoraks

Pnömotoraks daha ziyade kot rezeksiyonu gerektiren, 11. kot ve üzerinden yapılan flank insizyonların tercih edildiği ya da torakoabdominal yaklaşımla uygulanan radikal nefrektomiler sırasında plevral defekt oluşmasına bağlı olarak gelişir. Ameliyat sırasında fark edildiği sürece önemli bir soruna neden olmaz. Plevral defekt şüphesi var ise ancak gözle görülemiyorsa loj serum fizyolojik ile doldurulup anesteziyolog'dan derin bir inspiyum yaptırması istenebilir. Bu esnada su yüzeyinde hava kabarcıkları görülmesi plevrada açıklık olduğunu destekleyen bir bulgudur. Plevradaki defekt 3/0 vicryl ile primer onarılabilir. Devamlı sütün hattının sonunda düğüm yerine oturtulurken anesteziyolog'dan akciğeri mümkün olduğu kadar ekspanse etmesi istenmelidir. Genellikle plevral defekt çok büyük değildir ve primer tamir yeterli olmaktadır. Çok büyük defektlerde ve torakoabdominal insizyonlarda toraks tüpü

gerekli olduğu doğabilir. Ameliyattan sonraki erken dönemde pnömotoraks düşündüren bulgular gelişirse (solunum sıkıntısı, solunum hareketlerinde kısıtlılık, öksürük, oksijen satürasyonunda düşüklük) derhal akciğer grafisi çektirilmeli ve duruma göre göğüs hastalıkları ya da göğüs cerrahisi bölümünden, toraks tüpü gerekliliği açısından, konsültasyon istenmelidir.

## Pankreatit

Özellikle pankreasın, diseksiyon sırasında manipüle edildiği sol radikal nefrektomilerden sonra, pankreatik yaralanma olmamış olsa bile, postoperatif dönemde pankreatit ile uyumlu klinik ve radyolojik bulgular tespit edilebilir. Bu genellikle kendini sınırlayan bir tablodur ve nadiren ilave cerrahi müdahale gerektirir. Serum amilaz seviyelerinde ısrarlı bir yükseklik tespit edilecek olursa pankreatik psödokist oluşumu açısından BT istenmelidir. Yüksek debili ve uzun süreli drenaj, pankreatik fistül ihtimalini akla getirmelidir ve bu şüphe dren sıvısında pankreatik enzim düzeylerinin ölçümü suretiyle aydınlatılabilir. Fistüle bağlı olarak batın içerisinde kolleksiyon gelişecek olursa perkütan drenaj uygulanmalıdır. Aksi takdirde, oral alımın durdurulması veya içerik açısından modifikasyonu ve parenteral nutrisyon desteği gibi konservatif yaklaşımlar pankreatit/pankreatik fistül tedavisinde yeterli olmaktadır.

## Sonuçlar

Radikal nefrektomi günlük pratiğimizde giderek daha az yer bulmaya başlayan bir prosedür olmuştur. Böbrek tümörlerinin daha düşük evrede tespit ediliyor olması ve nefron koruyucu cerrahinin onkolojik ve fonksiyonel gerekçelerden ötürü kılavuzlar/otoriteler tarafından öneriliyor olması bu değişimin temel sebepleridir. Çoğunlukla, nefron koruyucu cerrahiye teknik açıdan uygunsuz bulunan, büyük (>cT2), morfometrik açıdan ileri derecede kompleks, lokal invazif

böbrek tümörlerinin cerrahi tedavisinde radikal nefrektomi tercih edilmektedir. Benzer şekilde, makroskopik reyonel lenfadenopatilerin eşlik ettiği olgularda ve/veya metastatik böbrek tümörlerinde de radikal nefrektomi uygulanmaktadır. Teknik açıdan bakıldığında, cerrahi prosedürün basamakları ve uyulması gereken kurallar yıllar içinde önemli bir değişim geçirmemiştir. Temel cerrahi basamakların dışında insizyon tercihi, reyonel lenfadenektomi ve ipsilateral adrenalectomi gerekliliği konusunda genel kabul görmüş endikasyonlar bulunmamaktadır. İntraoperatif dönemde, gelişebilecek komplikasyonlar açısından yüksek kuşku düzeyi ile yaklaşıldığı zaman ve tespit edilen yaralanmalar aynı seansta düzeltilebildiği sürece ameliyattan sonraki erken dönemde ciddi bir morbidite gelişmemektedir. Radikal nefrektomi ürolojik cerrahi portföyünün temel prosedürlerinden birisidir ve radikal nefrektomi sırasında nelere dikkat edilmesi gerektiği, her üroloji uzmanının bilgi/becerisi dahilinde olması gereken bir konudur.

## Kaynaklar

1. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, Cooperberg MR, Carroll PR. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2008;113:78-83.
2. Motzer RJ, Agarwal N, Beard C, Bolger GB, Boston B, Carducci MA, Choueiri TK, Figlin RA, Fishman M, Hancock SL, Hudes GR, Jonasch E, Kessinger A, Kuzel TM, Lange PH, Levine EG, Margolin KA, Michaelson MD, Olencki T, Pili R, Redman BG, Robertson CN, Schwartz LH, Sheinfeld J, Wang J. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7:618-30.
3. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Patard JJ, Mulders PF, Sinescu IC; European Association of Urology Guideline Group. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol*. 2010;58:398-406.
4. Huang WC, Elkin EB, Levey AS, Jang TL, Russo P. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol*. 2009;181:55-62.
5. Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, Scardino PT, Russo P. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2006;7:735-40.
6. Miller DC, Schonlau M, Litwin MS, Lai J, Saigal CS; Urologic Diseases in America Project. Renal and cardiovascular morbidity after partial or radical nephrectomy. *Cancer*. 2008;112: 511-20.
7. Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, Leibovich BC, Kwon ED, Cheville JC, Blute ML. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol*. 2008;179:468-73.
8. Thompson RH, Siddiqui S, Lohse CM, Leibovich BC, Russo P, Blute ML. Partial versus radical nephrectomy for 4 to 7 cm renal cortical tumors. *J Urol*. 2009;182:2601-6.
9. Cooperberg MR, Mallin K, Kane CJ, Carroll PR. Treatment trends for stage I renal cell carcinoma. *J Urol*. 2011;186:394-9.
10. Blute ML, Inman B. Radical nephrectomy. *Hinman's Atlas of Urologic Surgery*. Third Edition. Editors: Smith JA, Howards SS, Preminger GM. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2012; 989-1000.
11. Sandlow JI, Williams RD. Anatomic and surgical considerations in radical nephrectomy. *Atlas of the Urologic Clinics of North America* 1998;6:25-38.
12. Swanson DA, Borges PM. Complications of transabdominal radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*. 1983;129:704-7.
13. Droller MJ. Anatomic considerations in extraperitoneal approach to radical nephrectomy. *Urology*. 1990;36:118-23.
14. Moul JW, Foley JP, Wind GG, Rubin S, Coffey JA, McLeod DG. Celiac axis and superior mesenteric artery injury associated with left radical nephrectomy for locally advanced renal cell carcinoma. *J Urol*. 1991;146:1104-7.
15. Siemer S, Lehmann J, Kamradt J, Loch T, Remberger K, Humke U, Ziegler M, Stöckle M. Adrenal metastases in 1635 patients with renal cell carcinoma: outcome and indication for adrenalectomy. *J Urol*. 2004;171:2155-9.
16. Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zinke H. A protocol for performing extended lymph node dissection using primary tumor pathological features for patients treated with radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*. 2004;172:465-9.
17. Coon WW. Iatrogenic splenic injury. *Am J Surg*. 1990;159:585-8.

# Minimal İnvaziv Parsiyel Nefrektomide Yeni Gelişmeler

# 11

Ömer Aytaç • Fatih Atuğ

Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşması ve kolay ulaşılabilir olması, böbrek kanserlerinin erken evrede teşhis edilebilmesini sağlamıştır. Klinik pratikte tanı konulan böbrek kanserinin yaklaşık % 70'i 4 cm'den daha küçük boyutlarda saptanmaktadır (1).

Günümüzde küçük boyuttaki böbrek tümörlerinin tedavisinde parsiyel nefrektomi (PN) ve ablatif tedavi (kriyoablasyon, radyofrekans ablasyon, radyoterapi) seçenekleri bulunmakla birlikte PN en sık başvurulan tedavi yöntemidir. Parsiyel nefrektomide tümoral kitlenin minimal sağlam doku ve güvenilir bir cerrahi sınır ile çıkartılması amaçlanmaktadır.

Erken evre (pT1a) böbrek kanserlerinde PN yöntemi Amerika ve Avrupa üroloji dernekleri tarafından standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Radikal nefrektomi (RN) ile karşılaştırıldığında PN'de onkolojik olarak benzer sonuçların elde edildiği gösterilmiştir.<sup>1</sup> PN'nin böbrek fonksiyonunun korunmasında, kronik böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler riskin azaltılmasında da RN'ye göre etkin bir tedavi yöntemi olduğu yapılan çalışmalar ile ortaya konulmuştur (2, 3).

Parsiyel nefrektomi tedavisinde; ilk tanımlanan yöntem olan açık parsiyel nefrektomi (APN) ardından daha az morbidite, daha iyi kozmetik sonuçlar elde etmek amacıyla minimal invaziv parsiyel nefrektomi (MIPN) yöntemleri geliştirilmiştir. Winfield ve arkadaşlarının, 1993 yılında bildirdikleri ilk laparoskopik parsiyel nefrektomi (LPN) deneyimi ardından MIPN'de hızlı bir artış görülmüştür. Poon ve ark. 2002-2010 tarihleri arasında APN ve LPN yapılma oranlarını bildirdikleri çalışmalarında, APN'nin bu sürede içinde %15 oranında sabit kaldığı gözlenirken, LPN yapılma oranının %2'den %17'ye yükseldiğini bildirmişlerdir (2). Günümüzde bir çok merkezde MIPN yaklaşımları erken evre böbrek tümörlerinde standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir.

Böbrek tümörleri tedavisinde MIPN yöntemlerinden biri olan robotik parsiyel nefrektomi (RPN) ilk kez Gettman ve ark. tarafından 2004 yılında bildirilmiş, APN ve LPN'ye alternatif uygulanabilir bir tedavi yöntemi olduğunu belirtilmiştir (2). İleri düzey tecrübe gerektiren MIPN yöntemlerinde RPN'nin LPN'ye göre teknik üstünlüğü yanında daha kısa öğrenim ve işke-



mi süresi avantajları gösterilmiştir (3). Robotik sistemlerin yaygınlaşması ile birlikte RPN daha fazla uygulanmaya başlanmıştır. Sammon ve arkadaşlar, Ekim 2008 ve Aralık 2009 tarihlerinde yapılan minimal invaziv yöntemler arasında LPN ve RPN yapılma oranlarını sırasıyla %72.5 ve %27.5 olarak gerçekleştirdiğini bildirmişlerdir (3). Patel ve ark. ise 2011 de RPN gerçekleştirme oranını %76.4 olarak rapor etmişlerdir (3).

Minimal invaziv parsiyel nefrektominin gelişimi sürecinde laparoskopik parsiyel nefrektomi tek taraflı, ekzofitik, küçük boyutta böbrek tümörlü hastalarla sınırlıydı (2). Fakat günümüzde robotik yöntemin kullanılması ile böbrek hilusuna yakın, posterior yerleşimli ve endofitik karakterli daha zor olan tümörlerde de uygulanmaktadır. Ayrıca yapılan son çalışmalarla pT1b ve pT2 evre böbrek tümörlerinde de MIPN yöntemlerinin etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiştir (2-4).

Parsiyel nefrektomi operasyonunda dikkat edilmesi gerek üç temel faktör ilk kez İnderbir Gill ve arkadaşları tarafından ele alınmış ve "trifecta" olarak tanımlanmışlardır. Trifecta kriterleri ise; böbrek fonksiyonunun korunmasını, negatif cerrahi sınır sağlanması ve ürolojik komplikasyonlardan kaçınılması olarak belirlenmiştir.<sup>2</sup> MIPN'de "trifecta" ile birlikte renal iskeminin azaltılması, daha az komplikasyon ve onkolojik açısından daha iyi sonuçların edilmesi amaçlanmıştır. Bu nedenler ile MIPN'de günümüze

kadar birçok yeni cerrahi teknikler ve tedavi yöntemleri geliştirilmiştir.

## I. Renal İskeminin Azaltılmasına Yönelik Teknikler

Parsiyel nefrektominin tanımlanmasından günümüze kadar ki sürede iskemiden korunma yada iskemi süresinin azaltılmasını amaçlayan çeşitli cerrahi teknikler bildirilmiştir. Tümoral kitlenin rezeksiyonu esnasında kanama kontrolü amacıyla böbrek arteri klemplenmekte ve bunun böbrekte iskemi ile renal fonksiyon bozukluğuna neden olduğu bilinmektedir. Böbrekte geri dönüşümsüz iskemik hasarın geliştiği sıcak iskemi süre sınırı yapılan çalışmalar ile 25 dakika olarak saptanmış olup, bu süre içinde gerçekleştirilen parsiyel nefrektomi sonrası böbrek fonksiyonunun %92 oranında korunduğu gösterilmiştir (3,4). MIPN de sıcak iskemi süresinin APN göre daha fazla olması mevcut tekniklerin modifiye edilmesi yada yeni tekniklerin geliştirilmesini mecbur kılmıştır. Tablo 1'de son güncel çalışmalar ışığında böbrekte iskemi önleyici ve azaltıcı teknikler gösterilmiştir.

### Zero (sıfır) iskemi

Küçük boyutlu böbrek tümörlerinde, böbrek arter ve veninin klemp ile kontrol edilmeden PN'nin gerçekleştirilmesi fikri son yıllarda oldukça kabul ve rağbet görmektedir. Bu sayede

**TABLO 1.** Parsiyel nefrektomide böbrek iskemisinin azaltılmasına yönelik teknikler

Zero (sıfır) iskemi	
Selektif arteriyel klemp uygulaması	Arteriyel dalların selektif klemplenmesi
	Floresan görüntüleme yardımcı selektif arteriyel klempleme
	Kontrastlı ultrasonografi yardımcı selektif arteriyel klempleme
Operasyon öncesi Selektif arteriyel embolizasyon	
Operasyon esnasında Renal Cooling	Buzlu-su karışımı ile soğutma
	İntrarenal solüsyon kullanımı

tüm böbrek dokusu iskemik etkiden korunması sağlanmaktadır.

Guillonnet ve ark. LPN' de böbrek arterinin kontrolünde klemp uygulanan 12 hasta ile klemp uygulanmayan (zero iskemi) 16 hastanın verilerini bildirdikleri çalışmalarında, klemp kullanılmayan hastalarda daha uzun ameliyat süresi (sırasıyla 121,5 ve 179,1 dk.) ve daha fazla kanama miktarına (sırasıyla 270 ve 708 ml) rastlanmasına karşın serum kreatinin artışının daha düşük düzeylerde (sırasıyla 0,2 ve 0,09 mg/dl) olduğunu bildirmişlerdir (3).

Küçük boyutlu, tamamen ekzofitik böbrek tümörlü ardışık 101 hastaya, LPN uygulayan Simone ve ark., işlemi klempsiz ve parankimal defekte sutür uygulamadan tamamladıklarını bildirmişlerdir. Ortalama tümör boyutu 2,4 cm olarak bildirdikleri çalışmalarında, hastaların yalnızca %4'ünde etkili hemostaz sağlamak amacı ile renorafi gerektirdiğini rapor etmişlerdir. Yapılan çalışma ile klempsiz ve renorafisiz PN'nin düşük nefrometri skorlu böbrek tümörlerinde güvenle uygulanabilen bir teknik olduğunu göstermişlerdir (3).

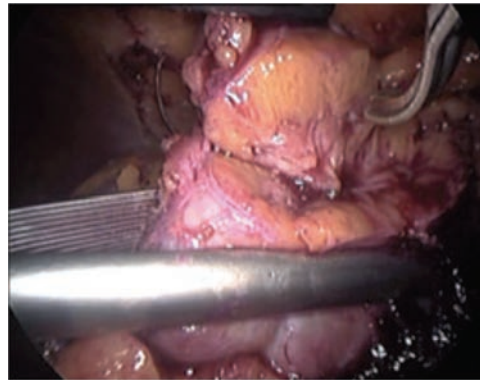
Böbrek tümörü eksizyonunda kontrollü hipotansiyon altında yapılması esasına

dayanan ve "sıfır iskemi tekniği" olarak tanımlanan bu teknik ilk kez Gill ve ark. tarafından Ortalama arteriyel basıncın 60 mmHg basınca kadar düşürülmesi ile böbrek tümörünü besleyen arteriyel dallardaki akışın azaltılması ve eksizyon esnasında kanama miktarının azaltılması amaçlanmaktadır. Gill ve ark. LPN (n:12) ve RPN'de (n: 3) uyguladıkları sıfır iskemi tekniğinde; ortalama kan kaybını 150 cc (20-400), Clavien  $\geq$ 3 üzeri komplikasyon oranının %6,6, GFR'de minimal bir azalma ve cerrahi sınırların tümörsüz olduğunu rapor etmişlerdir (3).

Böbrek tümörlerinde arteriyel klemp uygulanmadan PN gerçekleştirilmesi için geliştirilen diğer bir yöntem ise böbrek parankiminin klemp edilmesidir. (Resim 1 ve 2) Bu yöntem teknik zorlukları nedeni ile sadece üst yada alt pole yerleşimli, küçük ve ekzofitik karakterli böbrek tümörlerinde uygulanabilmektedir (3). Simon ve ark. geliştirdikleri laparoskopik klemp ile LPN uyguladıkları 3 hastada komplikasyon gelişmediğini, serum kreatinin seviyesinin de önemsiz bir artış olduğunu ve cerrahi sınırların tümörsüz olduğunu bildirmişlerdir (3).



**Resim 1.** Laparoskopik parankimal klemp.



**Resim 2.** Laparoskopik parankimal klemp ile bölgesel iskemi oluşturulması.

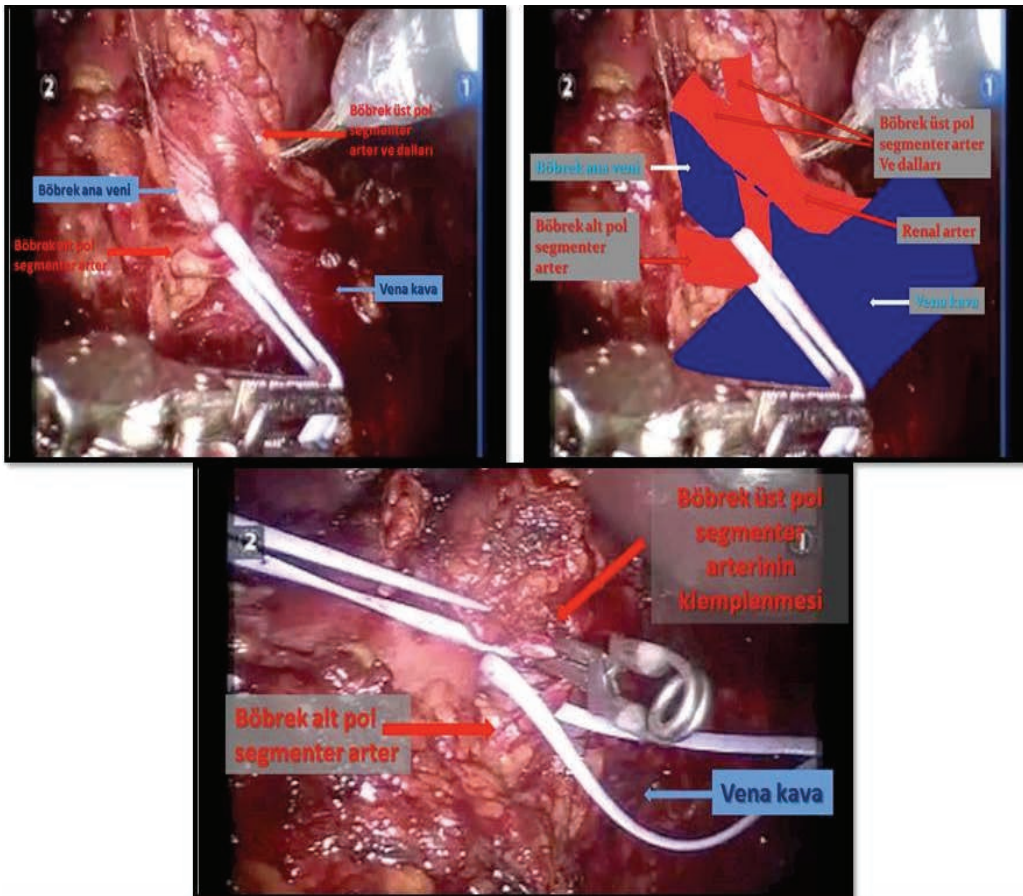
## A. Selektif Arteryal Klempe uygulanması

### 1. Böbrek arterinin selektif klempe edilmesi

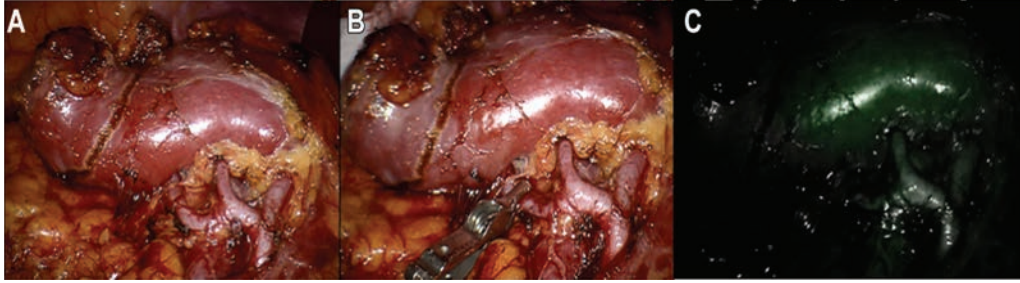
Böbrek fonksiyonunu korumak amacıyla geliştirilen teknikler MIPN yöntemleri sayesinde bir adım daha ileri taşınarak, böbrek tümörünü besleyen arteryal dalların selektif olarak klempelenmesi gerçekleştirilmiştir. Bu teknikte, böbrek

tümörünün kanlanmasını sağlayan arteryal segmentin bulunup selektif olarak klempe edilmesi ve böbreğin genel bir iskemik etkiden korunması amaçlanmıştır (Resim 3).

Robotik parsiyel nefrektomide böbrek ana arterinin klempe edildiği hastalar ile böbrek tümörünü besleyen arterin selektif klempe edildiği hasta gruplarını karşılaştıran Desai ve ark. çalışmalarında ortalama kan kaybı, komplikasyon oranı ve hastane kalış sürelerinin benzer



**Resim 3.** Robotik parsiyel nefrektomide segmenter arterin selektif klempe edilmesi, a) Böbrek alt pol segmenter arterinin askıya alınması, b) Böbrek damarsal yapısının şematik görünümü, c) Böbrek üst pol segmenter arterinin klempelenmesi (Ameliyat görüntüleri Dr. Fatih Atug ve arkadaşlarının "Robotik Parsiyel Nefrektomide selektif arteryal klempe uygulanması" arşivlerinden izinleri ile alınmıştır.)



**Resim 4.** A-Böbrek ana arter dallarının ayrıştırılarak ortaya konulması, B- Böbrek tümörünü besleyen arteriyel dalın klemplenmesi C- Böbrek tümörünün iskemik (koyu alan) ve vaskülarize (yeşil) parankimal alanların görünümü)

olduğunu, fakat glomerüler filtrasyon oranının-  
daki (GFR) azalmanın daha az olduğunu bildiri-  
mişlerdir (3).

## 2. Floresan görüntüleme yardımı selektif arteriyel klemleme

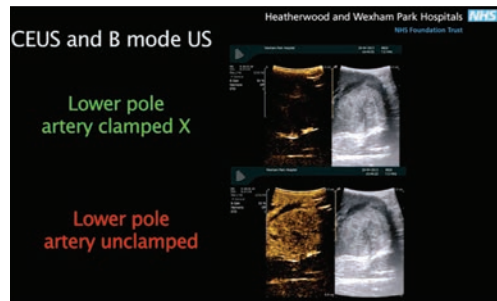
Parsiyel nefrektomide selektif arteriyel klem-  
mesinde kullanılan floresan görüntüleme yön-  
teminde damardan verilen floresan kontrast  
maddenin 700-850 nm ışık dalgası altında aktive  
olması ve özel kameralar ile tesbit edilebilen ye-  
şil renk yayması prensibine dayanmaktadır. Bu  
görüntüleme tekniğinde çeşitli kontrast mad-  
deler kullanılmakla birlikte İndosiyanın en fazla  
kullanılan kontrast maddedir. Böbrek tümörünü  
besleyen segmental arteriyel dalların tesbit edi-  
lerek klempe edilmesi sağlanmakta ve sağlam  
parankimal doku iskemiden korunabilmektedir.

Robotik parsiyel nefrektomide böbrek ana  
arterinin klemplenmesi ile floresan görüntü-  
leme tekniği altında selektif böbrek arterini  
klemplenmesi tekniği sonuçları McClintock ve  
arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında bildiril-  
miştir (3). Bu çalışmalarında, iskemi süresi, kan  
kayı, operasyon süresi ve hastane kalış süre-  
leri arasında farklılık gözlenmediğini, ancak  
floresan görüntüleme tekniği altında selektif  
böbrek arteri klempledikleri grupta GFR'de mi-

nimal bir azalma görüldüğünü bildirmişlerdir  
(Resim 4).

## 3. Kontrastlı ultrasonografi yardımı selektif arteriyel klemleme

Minimal invaziv parsiyel nefrektomide böbrek  
arteriyel dallarının selektif klempe edilmesine  
yardımcı floresan görüntüleme tekniği dışında,  
son zamanlarda kontrastlı görüntü sağlayabi-  
len ultrasonografi teknikleri bildirilmiştir. Bu  
teknik damar yoluyla verilen kontrast madde-  
nin kanda yaptığı mikro hava baloncuklarının  
ultrasonografi cihazı tarafından kontrastlı bir  
görüntüye çevrilmesi prensibine dayanmakta-  
dır. (Resim 5) MIPN'de kontrastlı ultrasonografi



**Resim 5.** Selektif böbrek arterine klemp konul-  
ması öncesi ve sonrası böbrek ultrasonografik  
görüntüleri.

teknîği ile tümoral alanı besleyen arteryal yapının belirlenmesi ve selektif olarak klemp konulması ile tüm böbrek parankiminin iskemiden korunması sağlanabilmektedir.

Kontrastlı ultrasonografi tekniğinin (contrast-enhanced ultrasound) böbrek arterinin selektif olarak klemp edilmesinde kullanımı ile, RPN'de daha kısa öğrenim ve sıcak iskemi süresinin mümkün olacağını Alenezi ve ark. tarafından bildirilmiştir (3). Bununla birlikte zor ve kompleks böbrek tümörlerinin minimal invaziv tedavisinde de kullanımının faydalı olacağını bildirmişlerdir.

## B. Operasyon öncesi selektif arteryal embolizasyon

Ameliyat öncesi selektif embolizasyon uygulaması ilk kez 2007 yılında Gallucci ve ark. tarafından bildirilmiştir (4). Selektif arteryal embolizasyon uygulanması ile diseksiyon sınırlarının belirlenmesinin kolaylaştırılması ve kanamaya bağlı çekilen diseksiyon gücünün giderilmesi amaçlanmıştır. Selektif arteryal embolizasyonun bu avantajları sayesinde sıcak iskemi süresi probleminin aşılabileceği bildirilmiştir.

Simone ve ark. 2003-2010 yılları arasında LPN öncesi selektif embolizasyon uyguladıkları 210 hastanın verilerini değerlendirdikleri çalışmalarında, operasyon süresinin ortalama 62 dk. (35-320), kanama miktarının 150 cc (20-800) ve ortalama GFR'deki azalma oranlarının 1. ve 3. ayda sırasıyla, %9 ve %5 olduğunu bildirmişlerdir (4). D'Urso ve ark. LPN'de uyguladıkları bu tekniğin uygulanabilir ve güvenilir bir teknik olması yanında, LPN öğrenimi aşamasında kullanılmasının faydalı olacağını bildirmişlerdir (5).

## C. Operasyon esnasında Renal Soğutma

Böbrekte iskemik hasarın önlenmesinde hipotermi'nin etkisi ilk kez Ward ve ark. tarafından

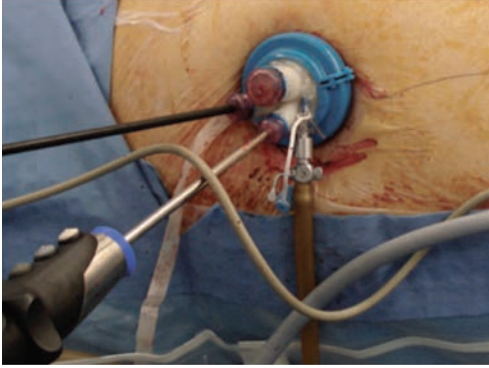
saptanmıştır (5). İskemi süresinde elde edilmesi gereken hipotermi düzeyinin 15-20° arasında olması gerektiğini bildirmişlerdir. MIPN'de hipotermi oluşturulması için böbrek etrafı buzlu-su karışımı uygulanması ve böbrek arterinden angiokateter ile sıvı verilmesi teknikleri tanımlanmıştır.

Minimal invaziv parsiyel nefrektomide böbrek etrafına buzlu-su karışımı uygulayarak hipotermi oluşturulması ilk kez Gill ve ark. tarafından LPN'de bildirilmiştir (5). Spesmen torbası içine aldıkları böbreğe buzlu-su karışımını uygulayarak hipotermi (5-19 derece) oluşturmuşlardır. Gill ve ark. APN de kullanılan bu yöntemin komplike böbrek tümörlü LPN planlanan hastalarda uygulanabileceğini bildirmişlerdir.

Böbrekte hipotermi oluşturulmasında diğer bir teknik Janetschek ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Böbrek ana arterine yerleştirilen angiokateterden verilen 4° derece sıcaklıkta kristaloid solüsyonu ile böbrekte hipotermi (25° derece) oluşturmuşlardır (5). İskemik hasardan korunmak amacı LPN'de uygulanabilecek farklı bir teknik olduğunu göstermişlerdir.

## II. Tek Port Parsiyel Nefrektomi Teknikleri

Günümüzde parsiyel nefrektomide minimal invaziv tedavi yöntemleri açık cerrahiye göre daha fazla oranda uygulanmaktadır ve birçok merkezde standart tedavi yöntemleri olarak kabul edilmektedir. Laparoskopik ve robotik uygulamalar sayesinde daha az komorbidite, kozmetik sonuçlarda iyileşme ve azalmış iyileşme süreleri sağlanmıştır. Çok portlu giriş olarak tanımlanan MIPN yöntemleri ardından tüm işlemlerin tek bir porttan gerçekleştirilmesi fikri laparoendoskopik tek port yönteminin gelişimini sağlamıştır. Laparoskopik ve robotik tek port sistemleri geliştirilmiştir.



**Resim 6.** Tek port laparoskopik parsiyel nefrektomi.

### A. LPN de tek port yöntemi

İlk kez Aron ve ark. tarafından tanımlanan tek port laparoskopik parsiyel nefrektomi (TP-LPN) yöntemi (Resim 6), böbrek arterinin klempe edilmesi, tümörün rezeksiyonu ve oluşan defektin sutür ile onarılması aşamalarının tek porttan gerçekleştirilmesi esasına dayanmaktadır. TP-LPN zor bir yöntemdir ve ileri düzey deneyim gerektirmektedir (5). Bu yöntemeye uygun geliştirilmiş alet yokluğu nedeni ile başlangıçta standart laparoskopik aletler kullanılmıştır. Laparoskopik tek port yöntemindeki teknik zorluklar: kullanılan aletlerin vücut dışında çarpışması, triangulasyon eksikliği ve kısıtlı hareket alanının olmasıdır. Bu nedenler ile flexible ve artikülasyonlu aletler, çeşitli yapıdaki tek portlar ve flexible teleskoplar geliştirilmiştir (5).

Teknik zorlukları nedeni ile TP-LPN yöntemi ilk gelişim evresinde seçilmiş hasta gruplarında uygulanmaktaydı. Bunlar böbrek orta yada üst kısmında, ön taraf yerleşimli ve ekzofitik karakterde tümörler olarak sınırlıydı. İlk TP-LPN yöntemini tanımlayan Aron ve ark., böbrek orta veya alt bölüm yerleşimli, ekzofitik karakterde, <7 cm küçük tümörlü seçilmiş hastalarda gerçekleştirdiklerini bildirdikleri çalışmalarında, ortalama insizyon uzunluğunun 2,5 cm (2,5-4 cm),

kanama miktarının 150 cc (100-600) ve iskemi süresini ise 20 dakika olarak rapor etmişlerdir (5). Ayrıca çalışmalarında TP-LPN yönteminin teknik olarak uygulanabilirliğini göstermişlerdir. Ancak geleneksel yöntemle göre oldukça zor bir yöntem olduğunda belirtmişlerdir.

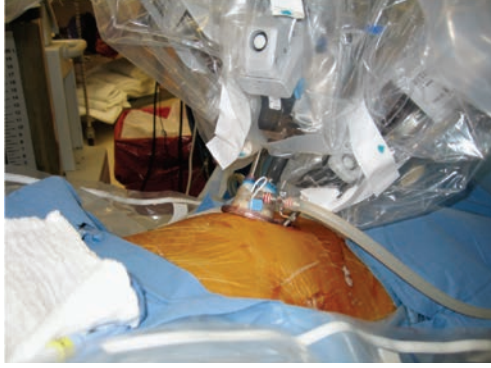
İlk tanımlanmasından günümüze kadar elde edilen deneyim ve gelişen teknoloji sayesinde teknik açıdan daha kolay uygulanabilen bir hale gelen LTP-PN, referans merkezlerde zor yerleşimli böbrek tümörlerinde de uygulanmaktadır. 190 hasta verilerinin değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada, böbrekte kısmi veya tam endofitik yerleşimli, pelvikalisiel sisteme yada renal sinuse uzanan, böbrek arka yüzünde bulunan, yüksek PADUA skorlu zor hasta gruplarında TP-LPN'nin uygulanabilirliği bildirilmiştir (5). Bu hastaların 70'inde (%36,8) arteriyel klemp kullanılmadığını ve ortalama iskemi süresinin 16,5 dk. olduğu rapor edilmiştir.

Minimal invaziv parsiyel nefrektomide tek port yöntemi ve off-clamping tekniğinin kombine edilmesi sayesinde hem fonksiyonel hemde kozmetik açıdan kazanımlar sağlanmıştır. Springer ve ark. düşük PADUA skorlu, T1 evre 14 hastada klempsiz tek port parsiyel nefrektomi sonuçlarını bildirdikleri çalışmalarında ortalama operasyon süresinin 120 dk. olduğunu, operasyon sonrası GFR'de değişiklik saptanmadığını rapor etmişlerdir. Bir hastada clavien I komplikasyon gözlenirken ve hiçbir hastada cerrahi sınırlarda tümör saptanmadığını bildirmişlerdir (5).

Tüm bu gelişmelere rağmen laparoskopik tek port parsiyel nefrektomi yöntemindeki zorluklar ve uzun öğrenim süresi nedeniyle yalnızca birkaç grup tarafından bildirilmiş olup kullanımı yaygınlaşmamıştır (5).

### B. RPN de tek port yöntemi

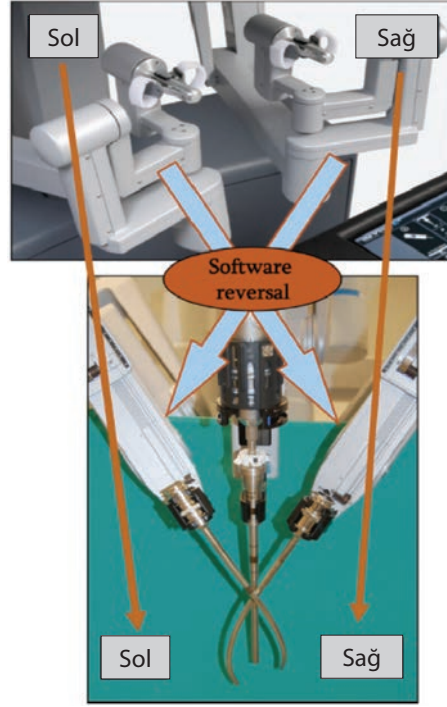
Robotik cerrahi ile anatomik yapıların 3 boyutlu ve 10 kata kadar büyütülerek görüntülenebil-



**Resim 7.** da Vinci Robotik Parsiyel Nefrektomi.

mesi, robotik kollarının 7 derece yüksek hareket kabiliyeti ve robotik yöntemin daha ergonomik yapıda olması gibi önemli avantajları, geleneksel laparoskopik cerrahide olduğu gibi, tek port parsiyel nefrektomi yönteminde de karşılaşılan sorunların giderilmesinde yardımcı olmuştur. İlk kez 2009 yılında Kaouk ve ark. tarafından tanımlanan ve artikülasyon özellikli robotik kolların kullanıldığı tek port robotik parsiyel nefrektomide (TP-RPN), daha iyi doku diseksiyonunun ve daha kolay sutür atmanın sağlandığı bildirilmiştir (5). (Resim 7)

Tek port robotik parsiyel nefrektomi de en yaygın kullanılan sistem olan ve da Vinci tarafından geliştirilen single-site platformunda birbirine paralel duran robotik kolların artikülasyonlu uç kısımları ile triangulasyon sağlanmaktadır. Yeni geliştirilen bu sistemde triangulasyon, semirigid robotik kolların kullanıldığı özel açılı trokarlar ile sayesinde oluşturulmaktadır. (Resim 8) "Chopstick" yerleşim olarak tanımlanan bu tek port teknikte robotik kolların kullanımı sistemin özel yazılım sayesinde, sağ robotik kol sol el ile sol robotik kol sağ el ile çalışacak biçimde tasarlanmıştır.<sup>40</sup> Fakat bu sistemde robotik yönemin avantajlarından biri olan 7 derecede hareket kabiliyetinin olmaması bu sistemin esas eksikliklerinden birisi olmuştur.

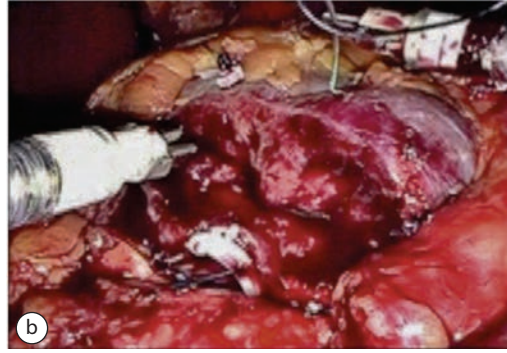


**Resim 8.** Robotik tek port sistemde "Chopstick" yerleşim.

İdeal bir robotik single port sistemde olması gerekenler; ergonomik çok kanallı tek port, kolların çarpışmasını önlemek için olabildiğince kısa vücut dışında kalan kısım, triangulasyonun vücut içinde sağlanması, rahat manev-



**Resim 9.** da Vinci single-port sistem



**Resim 10.** a) Böbrek tümörünün rezeksiyonu, b) Böbrekte parankimal defektin onarımı

ra ve güçlü traksiyon olarak bildirilmiştir (5). Günümüzde de Vinci robotik tek port sistemi geliştirilmiş olup (Resim 9), tek bir port kanalı içine yerleşik artikülasyonlu robotik kollar kullanılmaktadır. 2016'nın 2. yarısında geniş kullanıma sunulması planlanan bu robotik sistemin yapısı sayesinde 7 derecede hareket kabiliyeti sağlanabilmektedir. (Resim 10a ve 10b) Robotik tek port parsiyel nefrektomi uygulaması ürolojik ameliyatlarda ilk klinik deneyimi Kao-uk ve ark. tarafından bildirilmiştir. Dört hastada TP-RPN uyguladıklarını bildirdikleri bu çalışmalarında, ortalama ameliyat süresinin 232 dk., sıcak iskemi süresinin 38 dk. (26-45), ortalama kanama miktarının 550 cc olarak gerçekleştiğini rapor etmişlerdir. 3 yıllık takip süresinde hiçbir hastada tümöral nüks gelişmediğini ve böbrek fonksiyonlarında bozulma gözlenmediğini bildirmişlerdir (5).

Günümüzde minimal invaziv tedavi yöntemleri arttıkça cerrahi recrübe ve yeni geliştirilen cerrahi teknikler sayesinde parsiyel nefrektomide açık cerrahi yöntemine göre daha fazla oranda kullanılmaktadır. Minimal invaziv tedavi yöntemleri cerrahlar için daha ergonomik ameliyatlara sağlarken hastalar için daha fazla memnuniyeti vadetmektedir. İlerleyen zamanlarda MIPN'nin çoklu port kullanımı yerine tek port tekniği ile gerçekleştirilmesinin çok daha fazla oranda uygulanacağı düşünülmektedir.

## Kaynaklar

1. 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; 59:543-552.
2. HUNG Andrew J. et al. "Trifecta" in partial Nephrectomy. *The Journal of urology*, 2013, 189.1:36-42.





# Parsiyel Nefrektomide Sıcak İskeminin Renal Fonksiyonlara Etkisi

# 12

Selçuk Erdem • Tzevat Tefik • Öner Şanlı

## Giriş

Parsiyel nefrektomi (PN); organ koruyucu, onkolojik bir cerrahi tedavi yöntemidir. Cerrahi sınır negatifliği ve hastalısız sağkalım gibi onkolojik hedeflerine eşdeğer olarak; renal fonksiyonları en üst düzeyde koruma amacı, bu tedavinin temel unsuru olarak öne çıkmaktadır. Operasyon sonrasında renal fonksiyonların operasyon öncesine göre ne kadar korunacağı birçok etkene bağlı olarak değişmektedir. Bu etkenlerden, sıcak iske mi süresi (SİS) PN'nin ilk uygulanmaya başladığı günlerden beri önemli tartışma konusu olmuştur.

Parsiyel nefrektomide sıcak iske mi; operasyon sırasında kanamanın daha iyi kontrol edilmesi, negatif cerrahi sınıra ulaşmak ve etkin bir renal onarım (renorafı) için daha iyi görüntü elde edebilmek için renal arter ve/veya venin kan akımının geçici bir süre durdurulması ile oluşturulmaktadır. Renal perfüzyondaki bu ge-

çici kesinti iskemik böbrek hasarına yol açmaktadır. Patofizyolojik mekanizma; endotelial hasarın eşlik ettiği post-iskemik vazokonstriksiyon, inflamasyona sekonder mikrodamarların lökosit ve trombositlerce mekanik obstrüksiyonu ve iske mi sonrası reperfüzyon hasarı ile açıklanmaktadır (1). Bu nedenle, SİS'nin mümkün olduğunca sınırlandırılması gerektiği yaygın görüştür. Geleneksel olarak SİS'nin en fazla 25-30 dk. civarında tutulması önerilmektedir (2).

Diğer taraftan, PN endikasyonlarının genişlemesi, teknolojik gelişmelerin operasyon tekniğine yaptığı katkılar, böbrek ve vasküler patofizyoloji hakkında artan bilgi ve böbrek yetmezliğine yol açan ko-morbiditelerin daha iyi anlaşılması; PN'de sıcak iske minin renal fonksiyonlara etkisinin farklı bakış açıları ile araştırılmasını sağlamıştır. Ancak yine de bu durum; SİS hakkında optimal yaklaşımın ne olacağı konusunda halen bir fikir birliği olmaması ile devam etmektedir. Bu bölümde, PN'de SİS'nin renal

fonksiyonlara etkisi yukarıdaki temelde son dönemde basılmış olan çalışmalar göz önünde bulundurulurken farklı başlıklar altında ele alınacaktır.

### **Parsiyel nefrektomide renal fonksiyonlara etki eden faktörler**

Operasyon sonrası dönemde renal fonksiyon kaybını öngören faktörleri iyi tanımak, organ koruyucu bu cerrahiye etkin bir şekilde uygulayabilmek için önem taşımaktadır. Literatürde bu faktörlerin başlıca tümöre, hastaya ve cerrahiye bağlı faktörler olarak üç ayrı grupta ele alındığını görmekteyiz (3). Parsiyel nefrektomi tecrübesinin oldukça yüksek olduğu bir merkezde 1169 hastanın operasyon öncesi ve sonrası renal fonksiyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada; hastaya bağlı faktörlerden *artmış yaş, soliter böbrek, düşük operasyon öncesi glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve erkek cinsiyetini*; tümöre bağlı faktörlerden *artmış tümör çapı* ve cerrahiye bağlı faktörlerden *artmış SİS'nin hem operasyon sonrası erken dönemde; hem de takiplerde düşük renal fonksiyonları öngörücü bağımsız etkenler olduğu* rapor edilmiştir (3). Bu etkenlerden sadece SİS cerrahiye bağlı ve değiştirebilir bir faktör olma özelliğiyle diğer etkenlerden ayrılmıştır. Bu çalışmanın, SİS'nin önemine ek olarak literatüre getirdiği tartışma konularından biri de; PN sonrası erken dönemde (operasyon sonrası ilk 3 gün) renal fonksiyon düşüşündeki derinliğin, operasyon sonrası uzun dönem takipte renal fonksiyonların ne kadar geri kazanılacağını öngörmeye oldukça etkili olduğudur.

### **Sıcak iskemi süresinin kesin ve elektif parsiyel nefrektomi endikasyonlarındaki rolü**

Parsiyel nefrektomi, klinik T1 evre böbrek tümörlerinin tümünde; teknik olarak mümkün-

se, ilk tedavi yöntemi olarak önerilmektedir. Uluslararası kılavuzlarda, hastaya ve tümöre ait bazı özellikler göz önüne alınarak PN endikasyonu; *kesin, rölatif ve elektif* olarak 3 alt grupta ele alınmıştır (4, 5). Soliter böbrek tümörüne uygulanan *kesin* endikasyon ve kontralateral sağlıklı böbreği olan hastalarda uygulanan *elektif* endikasyon, SİS'nin renal fonksiyonlara etkisi bakımından son yıllarda birbirinden farklı çalışmalarda ayrıca değerlendirilmektedir.

Kesin PN'nin renal fonksiyonlara etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; Thompson ve ark.'ları (n=362, soliter böbrek) uzamış SİS'ndeki her bir dakikalık artışın operasyon sonrası erken dönemde akut böbrek yetersizliği (ABY) ve GFR<15 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olma riskini; takiplerde ise yeni başlayan Evre 4 kronik böbrek yetmezliği (KBY) gelişme riskini sırasıyla %5, %6 ve %6 oranında; diğer faktörlerden bağımsız olarak, artırdığını bildirmiştir (6). Bu bulgularla yazarlar, renal klemp konulduktan sonra her bir dakikanın dikkatlice sayılmasını ve SİS'nin 25 dk. ile sınırlandırılmasını önermişlerdir.

Elektif PN sonrası renal fonksiyonların geri kazanımı sırasında kontralateral sağlıklı böbrek kompensatuvar rol oynamakta; böylece operasyondan etkilenen böbreğin fonksiyon değişiminin doğru değerlendirilmesini maskeleymektedir. Bu bakımdan, elektif PN uygulanan hastalarda; serum kreatinin (sCR) ve sistatin C düzeyleri veya GFR gibi her iki böbreğin toplam fonksiyonlarını ölçen çalışmaların yerine; separe böbrek fonksiyonlarının değerlendirildiği sintigrafik yöntemler ile yapılan çalışmaları incelemek daha güvenilir görünmektedir. Funanashi ve ark.'ları 32 hastada renal sintigrafi ile yaptıkları çalışmalarında, PN uygulanan böbrekte "etkin renal plazma akımı (ERPA)"nın operasyon sonrası ilk haftada %71,3 oranında korunduğunu; kontralateral böbrekte kompanstatuar olarak %7,6 oranında arttığını göster-

mişlerdir (7). Operasyondan 6 ay sonra opere edilen böbrekte korunan ERPA yüzdesi %78,9 iken; kompensatuar kontralateral böbrekte artışın %9,5 olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, PN uygulanan böbrekte SİS'ne bağlı fonksiyon kaybının düzelme eğiliminde olduğuna; bununla birlikte kontralateral böbrekteki kompensatuar sürecin azalmadan devam ettiğine işaret etmektedir. Aynı çalışmada 25 dk.'nın üzerinde SİS olan hastalarda opere edilen böbrekte korunan renal fonksiyonların sınırlı SİS (<25 dk.) olan hastalara göre operasyondan 1 hafta (%87,4 ve %61,8,  $p<0,01$ ) ve 6 ay sonra (% 94,4 ve %70,9,  $p<0,01$ ) anlamlı derecede azalmış olduğu bulunmuştur. Sintigrafik yöntemle yapılan bir başka çalışmada ise; Porpiglia ve ark.'ları laparoskopik PN yapılan böbrekteki ERPA'nın PN'den 3 ay ( $p=0,003$ ) ve 1 yıl sonra ( $p=0,001$ ) operasyon öncesine göre anlamlı derecede azaldığını ve bu azalmanın SİS'in 25 dk.'dan uzun olduğu grupta daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, çok değişkenli analiz sonucunda sadece uzamış SİS hem üçüncü ay ( $p=0,005$ ) hem de birinci yılda ( $p=0,008$ ) ERPA'nın %20'den fazla düşmesindeki tek bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir (8). Minimal invaziv PN hastalarının sintigrafik yöntemlerle araştırıldığı bir başka çalışmada, Choi ve ark.'ları opere edilen böbrekte operasyon sonrası üçüncü ay ve birinci yılda devam eden anlamlı renal fonksiyon kaybı bildirmiştir (9). Hastalar 28 dk.'lık SİS kestirim değeri alınarak gruplandırıldığında, opere edilen böbrek fonksiyonu uzamış SİS grubunda üçüncü ay (%22,4,  $p<0,001$ ) ve birinci yılda (%30,6,  $p<0,001$ ) anlamlı azalma gösterirken; sınırlı SİS grubundaki azalma hem üçüncü ay (%1,1,  $p=0,993$ ) hem de birinci (%5,6,  $p=0,173$ ) yıl için istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yukarıda belirtilen sintigrafik çalışmalar, uzamış SİS'in (SİS>25-30 dk.) opere edilen böbrekte operasyon sonrası erken dönemde ciddi fonksiyon kaybına yol açtığını; bu fonksiyon kaybının ortalama 6 ay ile bir yıl

arasında düzelme eğiliminde olduğunu vurgulamış; bu süreçte kontralateral böbreğin kalan renal iş yükünü kompanse ettiğini göstermişlerdir.

### Açık ve minimal invaziv parsiyel nefrektomide sıcak iskeminin renal fonksiyonlarla ilişkisi

Gelişen teknoloji ile beraber, minimal invaziv cerrahi (laparoskopi veya robot yardımlı laparoskopi) hem cerrahın tercihine hem de hasta beklentisine paralel olarak onkolojik operasyonların uygulamasında açık eşdeğerlerinin yerini almıştır. Literatürdeki karşılaştırmalı çalışmalara bakıldığında, açık cerrahide sıcak iske mi süresinin minimal invaziv cerrahiye göre başlangıç yıllarında daha kısa olduğu görülmektedir. Gill ve ark.'larının konuya ilişkin çalışmalarında, 1028 açık ve 771 laparoskopik PN karşılaştırılmış ve SİS'nin, minimal invaziv cerrahi grubunda yaklaşık 10 dk. yüksek olduğu (30,7'e karşı 20,1 dk.,  $p<0,0001$ ) bildirilmiştir (10). Bununla birlikte; bu artışın ilk 3 aydaki renal fonksiyonlara etkisi değerlendirildiğinde, iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Ancak, çalışmada renal fonksiyonların; GFR yöntemi ile değil, serum kreatinin düzeyleri ile değerlendirilmiş olması, bu bulgunun doğruluğunu tartışmaya açmaktadır. Elektif PN uygulanan açık ( $n=52$ ) ve laparoskopik ( $n=65$ ) operasyonların karşılaştırıldığı ve sintigrafik yöntem ile izole opere edilen böbrek fonksiyonlarının değerlendirildiği bir başka çalışmada, SİS laparoskopik grupta ortalama 13 dk. yüksek bulunurken (33,5'e karşı 20 dk.,  $p<0,001$ ); opere edilen böbrekte ortalama GFR düşüşü (13,3 vs 12,6,  $p=0,662$ ) ve GFR kayıp yüzdesi (29,9 vs 33,2%,  $p=0,337$ ), ortalama kaybolan renal volüm (35,8 vs 36,4  $cm^3$ ,  $p=0,886$ ) ve yüzdesi (20,4 vs 23,9%,  $p=0,151$ ) açık ve laparoskopik grup arasında benzer bulunmuştur (11). Sıcak iske mi süresinin anlamlı artışına karşın renal

fonksiyonların benzer olması; bu durumun minimal invaziv cerrahiye atfedilebilecek "bir teknik avantajla mı?"; yoksa "SİS'in renal fonksiyonlara etkisinin marjinal düzeyde olmasıyla mı?"; ilişkilendirileceği sorusunu beraberinde getirmektedir. Aynı çalışmada bu soruya cevap olabilecek nitelikte; GFR düşüşünden sorumlu olabilecek faktörler çok değişkenli analizle değerlendirilmiş ve renal volüm kayıp yüzdesi, tümörün polar lokalizasyonu ve artmış hasta yaşı bağımsız risk faktörleri olarak gösterilirken; SİS –hem laparoskopik hem açık teknik için hem de toplam çalışma popülasyonunda- anlamlılığın dışında kalmıştır.

Minimal invaziv PN'de, sıcak iske mi süresinin renal fonksiyonlarla ilişkisi değerlendirilirken pnömoperitonyumun rolü de tartışılmalıdır. Deneysel hayvan modellerinde; pnömoperitonum basıncının (12-15 mm Hg) operasyon boyunca renal damarlara giden kan akışını düşük tuttuğu, bu sayede böbrek parankiminin renal arter klemp konulduğunda aniden kesilen kan akışını ve uzamış SİS'i tolere etmeye önceden hazırlandığı öne sürülmektedir (12-14). Baldwin ve ark.'ları, domuzlarda geliştirdikleri *soliter böbrekte laparoskopik sıcak iske mi modelinde* 0, 30, 60 ve 90 dk.'lık dört ayrı SİS grubu oluşturmuşlar; operasyon sonrası sadece ikinci ve dördüncü günlerde 60 ve 90 dk.'lık SİS uygulanan böbreklerde anlamlı renal disfonksiyon tespit etmişlerdir. Ancak, renal fonksiyonun yedinci günden itibaren 0 ve 30 dk.'lık SİS uygulanan grupla benzer düzeylerde geri kazanıldığını göstermişlerdir (12).

Minimal invaziv cerrahide artan deneyim ile açık cerrahideki SİS seviyelerine ulaşmış ve hatta daha kısa SİS bildiren çalışmalar yayınlanmıştır. Bunlar arasından, Marszalek ve ark.'larının yaş, cinsiyet ve tümör çapına göre birbir eşleştirilen (matched-pair) 100 laparoskopik ve 100 açık PN karşılaştırdığı çalışmasında; laparoskopik grubunda 23 dk.'lık açık grubunda ise 31 dk.'lık

SİS bildirilmiştir (15). Laparoskopik grubunda SİS daha kısa olmakla birlikte; postoperatif ilk 24 saatte %GFR düşüşü açık gruba göre daha yüksek olarak bulunmuştur (8,8'e karşın 0,8%, p<0,001). Buna karşın 3,6 yıl gibi uzun bir takip sonunda laparoskopik ve açık grup arasında %GFR düşüşünde (%10,9'e karşın 10,6, p=0,8) fark bulunmamıştır. Çalışmanın çok değişkenli analizinde uzun dönem renal fonksiyonları öngörmede bağımsız faktör olarak sadece operasyon öncesi GFR düzeyi bulunurken; SİS ile operasyon tekniğinin etken olmadığı gösterilmiştir.

Bir başka güncel çalışmada, açık (n=170) ve laparoskopik (n=170) elektif PN uygulanan hastalar retrospektif olarak karşılaştırılmış ve 5 yıllık renal fonksiyon takibi bildirilmiştir. Yazarlar; laparoskopik grupta SİS'nin yaklaşık 3 dk. (11,7'e karşı 14,4 dk, p=0,03) daha kısa olduğunu rapor ederlerken, bu kısa iske mi sürelerine standart olarak "erken klemp açma" tekniği ile ulaştıklarını belirtmiştir (16). Bununla birlikte; serum kreatinin, sistatin C seviyeleri, GFR ve sintigrafi ile yapılan değerlendirmelerin hiçbirinde laparoskopik ve açık PN grupları arasında operasyon sonrası erken dönemde ve takiplerde renal fonksiyonlar bakımından fark olmadığı gösterilmiştir.

Bu kanıtlar ışığında, PN'de SİS'nin açık ve minimal invaziv tekniklerde tecrübeye bağlı olarak değiştiği ve renal fonksiyonlara etkisi bakımından iki tekniğin birbirine üstün olmadığını söylemek yanlış olmaz.

### **Parsiyel nefrektomide sıcak iske mi süresini azaltan teknikler (iskemisiz PN, erken klemp açma ve sıfır iske mi teknikleri)**

Sıcak iske mi süresinin PN sonrası renal fonksiyonlara etkisi tartışılırken; iskemisiz (off-clamp) PN tekniğinin uygulanabilirliği ve klinik yansımaları da araştırılmaktadır. Tümör yatağındaki kanamaya bağlı olarak negatif cerrahi sınırın

elde edilmesinin ve etkin renal onarımın zorlaşması, iskemisiz PN tekniğinin en önemli potansiyel dezavantajı olarak ön plana çıkmaktadır. Bununla birlikte; özellikle ekzofitik yerleşimli T1a tümörlerde iskemisiz PN birçok otör tarafından uygulanmaktadır. Thompson ve ark.'larının, 456 hastalık ve sadece soliter böbreğe PN uygulanmış olan vakaları içeren çalışması iskemisiz PN hakkında önemli mesajlar vermektedir (17). Bu çalışmada yazarlar, soliter böbrekte sıcak iskemi uygulanan ve iskemisiz PN'leri karşılaştırmış; sıcak iskemi uygulanmasının postoperatif dönemde akut böbrek yetmezliği ve GFR<15 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olma riskini sırasıyla 2,1 ve 4,2 kat artırdığını göstermişlerdir. Ayrıca yaklaşık 3 yıllık takip sonrasında yeni başlangıçlı evre 4 KBY riski de sıcak iskemi uygulanan hastalarda 2,3 kat artmıştır. İskemisiz ve sıcak iskemi uygulanan laparoskopik PN vakalarında serum Cr seviyelerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise; iskemisiz PN grubunda %6,6'lık, sıcak iskemi uygulanan grupta %14,7'lik düşüş anlamlı (p=0,04) olarak bulunmuştur (18).

Literatürde, iskemisiz PN'nin sıcak iskemi uygulaması ile karşılaştırıldığı birçok çalışma bulunmaktadır. Trehan'ın bu çalışmalarla yaptığı meta-analizde, iskemi uygulanan (1 çalışma soğuk iskemi) ve uygulanmayan (off-clamp) PN karşılaştırmasının yapıldığı 14 çalışma değerlendirilmiştir (19). Bu meta-analizde; tümör çapı, operasyon süresi, tahmini kan kaybı, transfüzyon sayısı, üriner ve genel komplikasyon oranı, pozitif cerrahi sınır bakımından her iki teknik arasında fark saptanmazken, renal fonksiyonların değerlendirildiği 6 çalışmanın analizi iskemi uygulanmasının renal fonksiyonlarda anlamlı düşüğe (p<0,0001) yol açtığını göstermiştir. Her ne kadar çalışmaların heterojen dizaynı, hastaların operasyon öncesi renal risk faktörlerinin bildirilmemesi, açık veya minimal invaziv cerrahi tekniklerin standardize edil-

miş olmaması, takip sürelerinin kısa (ortanca 10 ay) ve çalışmalarda birbirlerinden farklı olması, iskemi uygulanan vakalarda uzun dönem renal fonksiyonları öngörme bakımından sınırlayıcı olsa da; bu meta-analize göre iskemisiz PN'nin erken-orta takip döneminde renal fonksiyonları koruma bakımından sıcak iskemiye göre daha avantajlı olduğunu söylemek mümkün görünmektedir.

İskemisiz PN çalışmalarından elde edilen bu veriler ile SİS'nin mümkün olduğunca sınırlandırılmasını önemle vurgulanırken; sürenin uzun olacağı öngörülen durumlar için farklı teknikler öne çıkarılmıştır. Bunlar arasında; erken klemp açma ve selektif arteryel klemp (sıfır iskemi) pratik uygulamada yerini bulabilen teknikler olmuştur.

Erken klemp açma tekniği; 2007 sonları ve 2008 başlarında sırasıyla Baumert ve ark.'ları ile Nguyen ve Gill tarafından tanımlanmış; minimal invaziv PN'de SİS'ni %50'den daha fazla oranlarda azaltan bir tekniktir (20, 21). Bu teknikte, tümör eksizyonu ve derin tümör yatağı onarımı tamamlanana kadar ana renal arter klempli kaldıktan sonra klemp açılarak (sıcak iskemi sona erip) renorafi süturlerine Hem-o-Lock® klipslerle desteklenerek devam edilmektedir. Baumert ve ark.'ları; klasik teknikle (n=20) 27,2 dk., erken klemp açma tekniği (n=20) 13,7 dk. SİS bildirirken; Nguyen ve Gill, klasik teknik (n=50) ile 31,1 dk.'lık SİS'e karşın erken klemp açma tekniği (n=50) ile 13,9 dk.'lık SİS'ne ulaştıklarını; ve erken klemp açma tekniği uygulanan hiçbir hastada SİS'in 30 dk.'nın üzerine çıkmadığını bildirmişlerdir. İlk çalışmada operasyon öncesi ve sonrası serum Cr düzeylerinde iki teknik arasında fark bulunmazken; uzun dönem takiplerin olmadığı Nguyen'in çalışmasında da operasyon sonrasındaki 3 aylık takip süresinde GFR düşüşü açısından (-14,2'e karşın -8,4 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>, p=0,06) iki teknik arasında fark olmadığı gösterilmiştir (20, 21).

Bu teknik, farklı merkezlerce uygulanarak SİS'nin 15-16,5 dk.'ya indirildiği bildirilmiştir (22-24). Bunlar arasından; 222 erken klemp açma tekniği ile 208 klasik SİS vakasının karşılaştırıldığı çalışmada sırasıyla 6 ve 16 aylık takip sonunda, GFR değişiminin iki teknik arasında farklı olmadığı bildirilmiştir (23). Bu verilerden yola çıkılarak, erken klemp açma tekniğinin SİS'ni belirgin olarak düşürmekle birlikte; erken dönemler de dâhil olmak üzere, renal fonksiyonların korunmasında klasik yöntemle istatistiksel olarak üstünlük sağlamadığı yorumunu yapmak mümkün görünmektedir.

Erken klemp açma tekniğinden sonra, SİS'ni düşürmek için yeni teknik arayışlar devam etmiş ve minimal invaziv PN'de "sıfır iskemi" uygulaması Gill ve ark.'ları tarafından tanımlanmıştır. Hipotansif anestezi (intraoperatif farmakolojik ajanlarla düşük tansiyon) ile desteklenen bu teknikte, renal arter/ven sistemi mikrodisseksiyonlarla izole edilerek sadece tümöre giden arter dalları seçici şekilde klempe edilmekte; böylece korunan renal parankim global sıcak iskemiden tamamen kurtarılmaktadır (25). Gill ve ark.'ları, sıfır iskemi uyguladıkları 57 hastanın ilk 4 aylık erken renal fonksiyonlarını paylaştıkları çalışmalarında ortalama GFR düzeylerinin operasyon öncesine göre %13 düştüğünü (72,9 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'den 61,5 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'e) ve bu düzeylerin sıcak iskemi uygulanan hastalardaki %20,3'lük düşüşten daha umut verici olduğunu bildirmişlerdir (26). Desai ve ark.'ları, sıfır iskemi (n=58) ve global sıcak iskemi (n=63) uyguladıkları hastaları sırasıyla 4 ve 6 ay süreyle takip etmiş; yüzde GFR değişiminin erken postoperatif dönemde (%0'a karşı %11, p=0,01) ve son takipte (%11'e karşı %17, p=0,03) sıfır iskemi uygulanan grup lehine olduğunu bildirmişlerdir (27). Yazarlar, sıfır iskemi uygulanan grupta tümörlerin daha büyük (3,4'e karşı 2,6 cm, p=0,004), daha kompleks (PADUA 10'a karşı 8, p=0,009) ve daha çok hiler yerleşimli (% 24'e

karşı % 6, p=0,009) olduğunu; ve operasyonda eksizye edilen tümör hacminin daha fazla (19'a karşı 8 ml, p=0,002) olduğunu özellikle vurgulamışlardır. Bu çalışmada her ne kadar renal fonksiyonların sıfır iskemi grubunda daha iyi olduğu bildirilse de; operasyondan son takibe doğru renal fonksiyonlardaki değişimin global sıcak iskemi grubuna yaklaştığı görülmektedir (p=0,01'den p=0,03'e). Ayrıca çalışmada takip sürelerinin kısa olması, sıfır iskeminin renal fonksiyonlara nihai etkisi hakkında yeterli bilgi sunamamaktadır.

Bu bağlamda, Komninos ve ark.'larının en az 1 yıllık takip içeren oldukça güncel çalışmaları dikkat çekmektedir. Bu çalışmada; iskemisiz, sıfır iskemi ve global sıcak iskemi uygulanan ve en az 1 yıl takip edilen elektif (radyolojik normal kontralateral böbrek) robotik PN hastalarında renal fonksiyonlar karşılaştırılmıştır (28). Yazarlar; iskemisiz ve sıfır iskemi grupları ile karşılaştırıldığında, sıcak iskemi uygulanan hastalarda postoperatif 1. günden 3. aya kadar yüzde GFR değişiminin anlamlı derecede fazla olduğunu (p=0,04; -1,5 %, -2 % ve -8 %, sırasıyla); ancak bu farkın 6. aydan (p=0,48; -3 %, -6 % ve -3,5 %, sırasıyla) en son takibe kadar anlamlılığı kaybederek renal fonksiyon kaybının iskemisiz ve sıfır iskemi grupları ile benzer olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmadaki çok değişkenli analiz sonuçları, postoperatif 7. günde; R.E.N.A.L. nefrometri skorunun, iskemi tekniğinin (iskemisiz ve sıfır iskemi lehine) ve preoperatif GFR düzeyinin; postoperatif 1 yıl sonunda ise sadece yaş ile preoperatif GFR düzeyinin normal renal fonksiyonları bağımsız olarak öngörebildiğini göstermiştir.

Özellikle minimal invaziv PN'deki teknik gelişmeler ile ürologların SİS'ni düşürme hedefine ulaşılmıştır. Klasik 25-30 dk.'lık SİS üst sınırı; erken klemp açma tekniği ile 14-15 dk. düzeylerine, selektif arteryel klemp (sıfır iskemi) tekniği ile teorik olarak 0 dk.'ya indirilmiştir



**Şekil 1.** Parsiyel nefrektomide sıcak iskemi süresi'nin tarihsel gelişimi gösterilmektedir.

(Şekil 1). Bununla birlikte; global sıcak iskemi tekniği ile karşılaştırıldığında sıfır iskemi tekniğinin operasyondan sonraki ilk 6 aylık sürede renal fonksiyonları daha iyi koruduğu ilerleyen dönemlerde bu avantajı devam ettiremediği görülürken; erken klemp açma tekniğinin operasyon sonrası erken dönemde dahi renal fonksiyonlar bakımından üstün olmadığı yorumu yapılabilmektedir. Uzun dönem takipli çalışmalar, bu tekniklerin renal fonksiyonlarla ilişkisini daha iyi gösterecektir.

### Sıcak iskemi süresinin sınırlandırılmasını sorgulayan çalışmalar

Sıcak iskemi süresi ve korunan renal fonksiyonlara etkisi, PN'nin uygulandığı ilk yıllardan itibaren önemli tartışma konusu olarak yerini korumaktadır. Her ne kadar, teorik bilgi ve pratik uygulama bakımından SİS'in 25-30 dk.'yı geçmemesi halen yaygın görüş olsa da; uzamış SİS'e bağlı renal disfonksiyonun korunan parankim tarafından tolere edilebileceğine ve takiplerde geri döneceğine yönelik kanıtlar literatürde göze çarpmaktadır.

Renal parankimin tolere edebileceği en üst SİS'nin öncelikle deneysel hayvan modellerinde araştırıldığı görülmektedir. Laven ve ark.'ları domuzlarda geliştirdikleri açık ve laparoskopik soliter böbrek sıcak iskemi modelinde; sırasıyla 30, 60 ve 90 dk.'lık SİS gruplarını karşılaştırmışlardır (13). Bu çalışmada; 60. ve 90 dk.'lık SİS gruplarında operasyon sonrası ilk 3 günde anlamlı düzeyde bozulan renal fonksiyonların 2 hafta sonra 30 dk. grubu ile aynı seviyelere gelecek şekilde; hem açık hem de laparoskopik modelde, geri kazanıldığını göstermişlerdir. Bir başka çalışmada, yine domuzlarda soliter böbrek modelinde sadece laparoskopik olarak 0, 30, 60 ve 90 dk.'lık sıcak iskemi grupları oluşturulmuş ve bu gruplar operasyon sonrası 30 gün takip edilmiştir. Sonuç olarak; 0. ve 30 dk.'lık gruplarda anlamlı değişiklik gözlenmezken, 60. ve 90. dk. gruplarında operasyon sonrası ilk 2 ve 4 gün arasında renal fonksiyonlarda derin bir düşüş gözlemlendiği, ancak bu düşüşün 7. günde 0 ve 30 dk. gruplarıyla eşitlenecek düzeyde geri kazanıldığı ve bir ay sonuna kadar bu şekilde sabit seyrettiği bildirilmiştir (12). Bu çalışmalardan sonra Orvieto ve ark.'ları, aynı hayvan modelinde SİS'ni 120 dk.'ya çıkartarak SİS'nin renal fonksiyonlara olan etkisini araştırmışlardır (14). Yazarlar, açık ve laparoskopik olarak uyguladıkları 120 dk.'lık SİS'ne bağlı renal fonksiyon kaybının operasyondan sonraki ilk günden 15. güne kadar kontrol grubundan anlamlı derecede farklı olduğunu ve 2 haftalık takipten sonra da düzelmediğini ve domuzların %66'sında kalıcı böbrek yetmezliği geliştiğini bildirmişlerdir.

Deneysel hayvan çalışmaları; domuzlarda soliter böbreğin 90 dk.'ya kadar uzatılan SİS'i 2 hafta gibi kısa bir süre içinde tolere ederek kaybedilen fonksiyonları geri kazanabildiğini; ancak 120 dk.'lık SİS'nin geri dönüşsüz fonksiyon kaybına ve kalıcı böbrek yetmezliğine yol açtığını göstermiştir. Bununla birlikte, bu sonuçlar yorumlanırken insan ve hayvan fiz-



yopatolojisinde farklılıklar olabileceği ve klinik pratikte bu farklılıkların göz ardı edilemeyeceği unutulmamalıdır.

Deneyisel hayvan modellerinden sonra Parekh ve ark.'ları çok iyi dizayn edilmiş prospektif bir çalışmada; insan böbreğinin kontrollü iske-miye ve iskemi sonrası reperfüzyona toleransını araştırmışlardır (29). Çalışma; tümü elektif açık PN uygulanan ve %82'sinde SİS'nin 30 dk'dan fazla olduğu 40 hasta ile planlanmıştır. Renal hilus klempe öncesi, klempe çıkarılmadan (iske-minin en uzun olduğu süre) ve reperfüzyondan 5 dk. sonra olmak üzere üç farklı zamanda alınan biyopsi örneklerinde iskemi sırasındaki yapısal değişikliklerin reperfüzyon sırasında geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir. Serum ve idrar örneklerinde kreatinin, sistatin C ve akut böbrek yetmezliği ile ilişkili olabilecek yeni belirteçlerin çok az yükseldiğini ve hiçbirinin renal fonksiyonlar veya iskeminin süresi ile ilişkili olmadığını bulmuşlardır. Ortanca iskemi süresinin 32 dk. (15-61 dk.) olduğu bu çalışmada yazarlar, fonksiyonel kontralateral böbreği olan hastaların 60 dk.'ya kadar SİS'ni geri dönüşümlü yapısal değişikliklerle, ABY'ne girmeden güvenle tolere edebildiğini vurgulamışlar ve istisnası olmadan her PN vakasında SİS için 30 dk.'lık üst sınır belirlemenin bir dogma olduğunu çarpıcı bir şekilde dile getirmişlerdir.

Literatürde yukarıdaki deneysel hayvan ve insan çalışmalarını destekleyen retrospektif klinik çalışmalara rastlamak mümkündür. Bu konuda; göze çarpan ilk klinik yayın Bhayani ve ark.'ları tarafından Johns Hopkins tecrübesiyle paylaşılmıştır (30). Bu çalışmada, elektif laparoskopik PN uygulanan 118 hasta; iskemi uygulanmayan, 30 dk.'nın altında uygulanan ve 30 dk.'nın üstünde sıcak iskemi uygulananlar olmak üzere 3 gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Sonuçta altı aylık takip sonrasında 30 dk.'nın üstündeki grupta görülen renal fonksiyon kaybının 6 ay sonra diğer iki gruba benzer düzeylere ulaşarak geri kazanıldığı gösterilmiştir. Yazarlar;

çalışmada her ne kadar limitasyonlar (renal fonksiyonların serum Cr seviyesi ile değerlendirilmesi, çalışmanın retrospektif olması) olsa da SİS'in elektif laparoskopik PN'de 55 dk.'ya kadar güvenle uygulanabileceği önerisinde bulunmuşlardır.

Bir başka retrospektif klinik çalışmada Godoy ve ark.'ları, laparoskopik PN uygulanan 101 hastanın ilk 6 aylık renal fonksiyonlarını araştırmış ve fonksiyon kaybının 40 dk. üzerindeki hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirerek, 40 dk.'yı SİS için kestirim değeri olarak önermişlerdir (31). Yazarlar, çok değişkenli analiz sonucuna göre; operasyon sonrası renal fonksiyon kaybına etki eden faktörlerden sadece operasyon öncesi renal fonksiyonların bağımsız etken olduğunu; SİS'nin anlamlı olmadığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada 6 aylık kısa takip süresinde elde edilen bu sonuçların orta veya uzun döneme nasıl yansıtılabileceği sorusu oldukça önemlidir. Bir diğer deyişle, hastaların 2 veya 5 yıl takip sonrasında 40 dk.'lık kestirim değerinin de önemini kaybedip kaybetmeyeceği bilinmemektedir.

Yukarıdaki deneysel ve klinik çalışmalar, geri dönüşümlü renal fonksiyon kaybına yol açan en üst SİS'in kaç dk. olabileceği sorusuna yanıt ararken hayvan çalışmaları 90 dk.'yı geçmemeyi önermekte; deneysel insan çalışmaları 60 dk.'ya kadar SİS'in güvenle tolere edilebileceğini, retrospektif klinik çalışmalar ise SİS'in 40-55 dk.'ya kadar uzatılabileceğini göstermektedir.

### **Parsiyel nefrektomide renal fonksiyonları öngörücü güncel tanımlanan faktörler (Kantitatif ve kalitatif renal parametre kavramları)**

Yukarıdaki bölümlerden de anlaşılacağı üzere geleneksel olarak SİS'nin 25 dk. ile sınırlandırılması ya da 30 dk.'yı geçmemesini destek-

leyen çalışmalar olduğu gibi; SİS'nin önemli ancak renal fonksiyonlara etkisinin marjinal düzeyde olduğunu ve süreyi sınırlandırma konusunda daha esnek davranılabileceği yönünde önerilerde çalışmalar da olduğu görülmektedir. Son yıllarda; SİS'nin etkisinin sorgulandığı bu çalışmalar yanında PN sonrası renal fonksiyonları öngörmede SİS'den daha etkili olduğu öne sürülen faktörler tanımlanmıştır.

Bu faktörler arasından, Simmons ve ark.'larının tanımladıkları operasyon sonrası "korunan fonksiyonel parankim yüzdesi (KFPY)" PN'de renal fonksiyonlarla ilişkisi bakımından oldukça önemli konuma gelmiş ve gelecekte kullanımının yaygınlaşması beklenmektedir (32). Bu yöntemde, operasyon öncesi ve sonrası dönemlerde yapılan kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) ya da kontrastlı manyetik rezonans (MR) kullanılarak fonksiyonel renal parankim hacmi silindirik formüllerle hesaplanmaktadır (32). Operasyon sonrası her takipte yapılan bu ölçümlerin, operasyon öncesi fonksiyonel parankim hacmine oranı "korunan fonksiyonel parankim yüzdesi (KFPY)" olarak tanımlanmıştır. Simmons ve ark.ları, bu yöntem ile ortanca 1,4 yıl takip ettikleri 307 PN hastasında, operasyon sonrası erken dönemde GFR'yi öngörmede KFPY ve SİS'nin bağımsız faktörler olduğunu; ancak uzun dönem takiplerde SİS'nin bu özelliğini kaybederek sadece KFPY'nin renal fonksiyonlarla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (33). Bu merkezin aynı yöntemi kullandığı bir başka çalışmada, Mir ve ark.ları, 57'si sıcak 35'i soğuk iskemi uygulanan toplam 92 PN vakasını renal fonksiyonlar bakımından değerlendirmişlerdir. Hastaların 1 yıllık takibi sonunda yapılan çok değişkenli analiz sonuçlarına göre; PN sonrası korunan GFR ile ilişkili bağımsız öngörücü faktörler, anlamlılık derecesine göre sırasıyla KFPY ( $p<0,001$ ), hipotermi uygulanması ( $p=0,02$ ) ve R.E.N.A.L. nefrometri skoru ( $p=0,457$ ) olarak belirlenmiştir (34).

İskeminin tipi (sıcak veya soğuk) ve süresi, 1 yıl sonunda korunan renal fonksiyonları öngörme ile istatistiksel olarak ilişkilendirilmemiştir.

Parsiyel nefrektomide operasyon sonrası korunan renal parankimdeki fonksiyon kaybının ne kadarının sıcak iskemiyle; ne kadarının eksiz edilen nefron sayısı ile ilişkilendirilebileceği hakkında şu an için kesin bir yorum yapılamamaktadır. Bununla birlikte; yukarıdaki çalışmalar uzun dönem renal fonksiyonlarını öngörme konusunda, korunan renal parankim hacminin SİS'ten daha önemli olduğunu vurgulamaktadır. Bu yöntemin farklı merkezlerce uygulanarak sonuçların evrenselliğinin doğrulanması, yakın gelecekte SİS'ne eşdeğer ve belki de daha fazla ilgiyi KFPY'ne odaklayacaktır.

Uzun dönem renal fonksiyonların korunmasında, operasyon öncesi renal fonksiyonların en güçlü prediktör olarak ön plana çıktığı daha önceki bölümlerin farklı noktalarında vurgulanmıştı. Bu nedenle, cerrahiye ve tümöre bağlı faktörler hesaplanırken hastanın böbrek fonksiyonuna etki eden mevcut medikal patolojiler göz ardı edilmemelidir. Bu konuda mevcut bilgiye önemli katkı yapabilecek bir başka güncel çalışmada Mir ve ark.'ları kötü fonksiyonlu böbreklerin PN'de iskemik hasardan sağlıklı böbrekler kadar iyi kurtulduğunu bildirmişlerdir (35). Bu çalışmada, operasyon sonrası "korunan %GFR/korunan %hacim" oranı iskemik hasardan kurtulma olarak tanımlanmış ve oranın %100 olması korunan tüm nefronların fonksiyonlarını geri kazanması olarak adlandırılmıştır. Takip süresi 1 yıl olan toplam 155 hasta, operasyon öncesi ipsilateral renal fonksiyon düzeyine göre 4 gruba ayrılmış (GFR<30, 31-45, 46-60 ve >60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>) ve 91 hastaya ortanca 20 dk. sıcak iskemi, 64 hastaya ortanca 27 dk. soğutularak iskemi uygulanmıştır. Yazarlar, operasyon öncesi renal fonksiyonları kötü olan hastalar ile orta ve iyi olan hastalar arasında opere edilen böbreğin iskemik hasardan kur-

**TABLO 1.** Farklı iskemi tipleri ve süreleri ile operasyon öncesi farklı renal fonksiyon gruplarının iskemik hasardan kurtulma oranları

	İskemik hasardan kurtulan nefron oranı
Soğuk iskemi	% 100
Sıcak iskemi	% 92
p	<0.05
Sıcak iskemi <25 dk	% 94
Sıcak iskemi ≥ 25 dk	% 88
p	0.29
GFR <30 ml/dk/1.73 m <sup>2</sup>	% 99
GFR: 31-45 ml/dk/1.73 m <sup>2</sup>	% 93
GFR: 46-60 ml/dk/1.73 m <sup>2</sup>	% 95
GFR >60 ml/dk/1.73 m <sup>2</sup>	% 97
p	0.24

tolma oranının benzer olduğunu; soğuk iskeminin sıcak iskemi uygulamasına göre daha avantajlı olduğunu bildirmişlerdir. Tablo 1’de; farklı iskemi tip ve süreleri ile operasyon öncesi farklı fonksiyon gruplarının iskemik hasardan kurtulma değerleri özetlenmiştir.

### Laparoskopik parsiyel nefrektomide İstanbul Tıp Fakültesi Deneyimi

İstanbul Tıp Fakültesi’nde Şubat 2008’den Eylül 2015’e kadar 202 laparoskopik PN vakası yapılmıştır. Klinik pratikteki bu tecrübe; 3 orijinal makale ve 8 uluslararası ve 15 ulusal bildiri ile evrensel bilgi üretimine katkıda bulunmuştur. Bu tecrübeden elde edilen bazı önemli sonuçlar şu şekilde özetlenebilir.

Operasyon öncesi PN zorluk derecesini öngörme amacıyla kullanılan skora sistemlerinin etkinliğini araştıran bir çalışmada; bu skora sistemlerinin kabul edilebilir öngörü düzeyine sahip olduğu, bununla birlikte laparoskopik PN’de operasyon sırasındaki bulguların radyolojik değerlendirmelerden farklı olabileceğinin (%39 daha iyi, %34 daha kötü) PADUA skoru) göz önünde bulundurulması

gerektirildiği mesajı verilmiştir (36). Bu mesaj; skora sistemlerinin operasyon öncesinde SİS’i öngörme konusunda tek başına güvenilir bir kriter olamayacağı yönünde yorumlanabilmektedir.

Teknolojik gelişmelerin laparoskopik PN’de SİS’e yansımaları konu alan bir başka çalışmada ise; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve operasyon öncesi zorluk derecesine (PADUA skoru) göre bire-bir eşleştirilen vakalar; renal yatağın klasik poliglaktin sütür ya da kendinden tespitli dikenli sütür ile onarımı bakımından karşılaştırılmıştır (37). Bu çalışmada, kendinden tespitli sütür kullanımının laparoskopik PN’de SİS’i yaklaşık 10 dk. (19 dk.’ya karşın 28 dk., p=0,037) kısalttığı ve operasyonun uygulanabilirliğine katkı sağladığı gösterilmiştir.

Laparoskopik PN’de artan deneyimin önemi araştıran çalışmada ise; 129 laparoskopik PN vakası 3 farklı tecrübe dönemine (başlangıç-orta-son) göre gruplandırılarak değerlendirilmiştir (38). Laparoskopik PN’de artan deneyime bağlı olarak SİS’in düşme eğiliminde olduğu, tecrübenin daha yüksek olduğu son dönemde daha kompleks operasyonların yapılabilmesiyle birlikte bu vakalarda artan deneyime rağmen SİS’in uzayabileceği mesajı verilmiştir.

Laparoskopik PN’de SİS ile renal fonksiyonların ilişkisini araştırıldığı diğer bir çalışmada ortanca iki yıl takip süresine sahip 128 vaka değerlendirilmiştir (39). Yazarlar; elektif laparoskopik PN’de operasyon sonrası erken dönemde (ilk 3 gün) de-novo evre 3 veya daha yüksek KBY gelişimini öngörmeye SİS’in, operasyon öncesi düşük renal fonksiyonlar, diabetes mellitus ve patolojik tümör çapı ile birlikte bağımsız faktör olduğunu gösterirken; ortanca iki yıllık takip sonrasında evre 3 veya daha yüksek KBY gelişimini öngörmeye bu faktörlerden sadece operasyon öncesi düşük renal fonksiyonların (kalitatif renal parametre) bağımsız faktör olma özelliğini koruduğunu ve SİS’in önemini kaybettiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmadan elde

edilen bulgular; elektif PN endikasyonunda uzamış SİS'e bağlı renal disfonksiyonun kontralateral böbrek kompensasyonu ile geri kazanıldığını; bu nedenle elektif endikasyonda SİS'i uzatabilme fikrine -soliter böbrekli kesin endikasyona kıyasla- daha açık olunabileceği yorumunu beraberinde getirmiştir.

## Sonuç

Bu bölümde parsiyel nefrektomi operasyonun en tartışmalı konusu olan sıcak iskemi süresi birincil değerlendirme kriteri olan renal fonksiyonlara etkisi açısından güncel literatür eşliğinde irdelenmiştir. Kanıtlar göstermektedir ki; sıcak iskemi süresi konusunda klasik rijid yaklaşım özellikle son 5 yılda oldukça değişime uğramaya başlamış; hatta sıcak iskemi süresini sınırlandırmaya odaklanırken hastaya bağlı değiştirilemeyen faktörlerin (yaş, ko-morbidite, altta yatan renal hastalıklar), böbrek fizyolojisinin ve operasyona bağlı patofizyolojinin rolünün ihmal edildiği ortaya çıkmıştır.

Farklı başlıklar altında incelenen konular özetlenecek olursa belirli çıkarımlar yapmak mümkün görünmektedir. Her şeyden önce parsiyel nefrektominin onkolojik bir tedavi yöntemi olduğu ve negatif cerrahi sınırın ana hedef olarak önemini koruduğu akıldan çıkarılmamalıdır. Soliter böbreğe uygulanan kesin endikasyonda SİS'ni klasik 20-25 dk.'nın altında tutma çabası devam ettirilmeli; kontralateral sağlıklı böbreği olan elektif endikasyonda ise toplam renal fonksiyonlar göz önünde bulundurularak gerektiği durumlarda 30 dk.'lık üst sınırı geçme konusunda cesur davranılabilmektedir. Çünkü elektif endikasyonda SİS'ne bağlı renal fonksiyon kaybının orta-uzun dönemde geri kazanıldığı; biz de dâhil birçok farklı merkez tarafından bildirilmiştir.

Gelişen teknolojinin sunduğu minimal invaziv cerrahi yöntemler, sıcak iskemi süresinin renal fonksiyonlara etkisi bakımından açık ope-

rasyona bir üstünlük getirmemiştir. Bununla birlikte, minimal invaziv cerrahide yeni geliştirilen tekniklerle sıcak iskemi süreleri klasik 25 dk.'dan 14 dk.'ya ve 0 dk.'ya düşürülmüştür. Ancak orta-uzun dönem takipli çalışmalar bu tekniklerin renal fonksiyonlara getirisi olmaması bakımından gerekliliğini sorgulamaya başlamıştır.

Sınırlı sıcak iskemi süresini sorgulayan deneysel hayvan çalışmaları 90 dk.'lık; insan çalışmaları ise 60 dk.'lık SİS'ni geri dönüşümlü fonksiyon kayıplarının olduğu üst sınır olarak belirlerken retrospektif klinik çalışmalarda bu sınır en fazla 40-55 dk. olarak dile getirilmiştir.

Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler, uzun dönem renal fonksiyonlara etki bakımından sıcak iskemi süresinden öngörü değeri daha yüksek olan "korunan fonksiyonel parankim yüzdesi" kavramı ile ürologları tanıştırmıştır. Bu yöntem farklı merkezlerde tekrar edilip benzer sonuçlara ulaşırsa; gelecekte, fonksiyonel parankimin nasıl artırılacağı kavramı da tartışılmaya başlanacaktır.

Parsiyel nefrektomide renal fonksiyonları değerlendiren orta-uzun dönem takipli çalışmaların hemen hemen çoğu; operasyon öncesi renal fonksiyonların ve sıcak iskeminin operasyon sonrası erken dönem fonksiyon kaybını bağımsız öngörebilen etkenler olduğunu ancak takiplerde sıcak iskeminin bu özelliği kaybederek sadece operasyon öncesi renal fonksiyonların bu konuda önemli olduğunu bildirmektedir.

Mevcut verilerle; parsiyel nefrektomide renal fonksiyonlar üzerinde sıcak iskeminin önemli olduğu ancak kesinlikle tek başına değerlendirilmemesi gerektiği görülmektedir. Renal fonksiyonların korunması; sıcak iskemi süresi, kalitatif (operasyon öncesi renal fonksiyonlar) ve kantitatif (operasyon sonrası korunan fonksiyonel parankim hacmi) böbrek parametrelerinin ortak bir dengesi ile belirlenmektedir. Bu bilgi, yakın gelecekte parsiyel nefrektomide renal fonksiyonlar üzerine yapılacak çalışmalar da ana unsur olarak kilit rol oynayacaktır.

## Kaynaklar

- Derweesh IH, Novick AC. Mechanisms of renal ischaemic injury and their clinical impact. *BJU Int.* 2005; 95: 948-50.
- Kim SP, Thompson RH. Kidney function after partial nephrectomy: current thinking. *Curr Opin Urol.* 2013; 23: 105-11.
- Lane BR, Babineau DC, Poggio ED, Weight CJ, Larson BT, Gill IS, Novick AC. Factors predicting renal functional outcome after partial nephrectomy *J Urol.* 2008; 180: 2363-8; discussion 2368-9.
- Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, Kuczyk MA, Lam T, Marconi L, Merseburger AS, Mulders P, Powles T, Staehler M, Volpe A, Bex A. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol.* 2015; 67: 913-24.
- Campbell SC<sup>1</sup>, Novick AC, Beldegrun A, Blute ML, Chow GK, Derweesh IH, Faraday MM, Kaouk JH, Leveillee RJ, Matin SF, Russo P, Uzzo RG; Practice Guidelines Committee of the American Urological Association. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol.* 2009; 182: 1271-9.
- Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, Leibovich BC, Fergany A, Frank I, Gill IS, Blute ML, Campbell SC. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. *Eur Urol.* 2010; 58: 340-5.
- Funahashi Y, Hattori R, Yamamoto T, et al. Ischemic renal damage after nephron-sparing surgery in patients with normal contralateral kidney. *Eur Urol.* 2009; 55: 209-15.
- Porpiglia F, Fiori C, Bertolo R, et al. The effects of warm ischaemia time on renal function after laparoscopic partial nephrectomy in patients with normal contralateral kidney. *World J Urol.* 2012; 30: 257-63.
- Choi JD, Park JW, Choi JY, et al. Renal damage caused by warm ischaemia during laparoscopic and robot-assisted partial nephrectomy: an assessment using Tc 99m-DTPA glomerular filtration rate. *Eur Urol.* 2010; 58: 900-5.
- Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR Jr, Frank I, Permpongkosol S, Weight CJ, Kaouk JH, Kattan MW, Novick AC. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol.* 2007; 178: 41-6.
- Song C, Bang JK, Park HK, Ahn H. Factors influencing renal function reduction after partial nephrectomy. *J Urol.* 2009; 181: 48-53; discussion 53-4.
- Baldwin DD, Maynes LJ, Berger KA, et al. Laparoscopic warm renal ischemia in the solitary porcine kidney model. *Urology.* 2004; 64:592-7.
- Laven BA, Orvieto MA, Chuang MS, et al. Renal tolerance to prolonged warm ischemia time in a laparoscopic versus open surgery porcine model. *J Urol.* 2004; 172: 2471-4.
- Orvieto MA, Tolhurst SR, Chuang MS, et al. Defining maximal renal tolerance to warm ischemia in porcine laparoscopic and open surgery model. *Urology.* 2005; 66: 1111-5.
- Marszalek M, Meixl H, Polajnar M, Rauchenwald M, Jeschke K, Madersbacher S. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. *Eur Urol.* 2009; 55: 1171-8.
- Springer C, Hoda MR, Fajkovic H, Pini G, Mohammed N, Fornara P, Greco F. Laparoscopic vs open partial nephrectomy for T1 renal tumours: evaluation of long-term oncological and functional outcomes in 340 patients. *BJU Int.* 2013; 111: 281-8.
- Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, Leibovich BC, Fergany A, Frank I, Gill IS, Campbell SC, Blute ML. Comparison of warm ischemia versus no ischemia during partial nephrectomy on a solitary kidney. *Eur Urol.* 2010; 58: 331-6.
- Rais-Bahrami S, George AK, Herati AS, Srinivasan AK, Richstone L, Kavoussi LR. Off-clamp versus complete hilar control laparoscopic partial nephrectomy: comparison by clinical stage. *BJU Int.* 2012; 109: 1376-81.
- Trehan A. Comparison of off-clamp partial nephrectomy and on-clamp partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int.* 2014; 93: 125-34.
- Baumert H, Ballaro A, Shah N, Mansouri D, Zafar N, Molinié V, Neal D. Reducing warm ischaemia time during laparoscopic partial nephrectomy: a prospective comparison of two renal closure techniques. *Eur Urol.* 2007; 52: 1164-9.
- Nguyen MM, Gill IS. Halving ischemia time during laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol.* 2008; 179: 627-32; discussion 632
- San Francisco IF, Sweeney MC, Wagner AA. Robot-assisted partial nephrectomy: early unclamping technique. *J Endourol.* 2011; 25: 305-8.
- Peyronnet B, Baumert H, Mathieu R, Masson-Lecomte A, Grassano Y, Roumiguié M, Massoud W, Abd El Fattah V, Bruyère F, Droupy S, de la Taille A, Doumerc N, Bernhard JC, Vaessen C, Roupêt M, Bensalah K. Early unclamping technique during robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy can minimise warm ischaemia without increasing morbidity. *BJU Int.* 2014; 114: 741-7.
- Lah K, Desai D, Chabert C, Gericke C, Gianduzzo T. Early vascular unclamping reduces warm ischemia time in robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy. *F1000Res.* 2015; 4:108.
- Gill IS, Eisenberg MS, Aron M, Berger A, Ukimura O, Patil MB, Campese V, Thangathurai D, Desai MM. "Zero ischemia" partial nephrectomy: novel laparoscopic

- roscopic and robotic technique. *Eur Urol.* 2011; 59: 128-34.
26. Gill IS, Patil MB, Abreu AL, Ng C, Cai J, Berger A, Eisenberg MS, Nakamoto M, Ukimura O, Goh AC, Thangathurai D, Aron M, Desai MM. Zero ischemia anatomical partial nephrectomy: a novel approach. *J Urol.* 2012; 187: 807-14.
  27. Desai MM, de Castro Abreu AL, Leslie S, Cai J, Huang EY, Lewandowski PM, Lee D, Dharmaraja A, Berger AK, Goh A, Ukimura O, Aron M, Gill IS. Robotic partial nephrectomy with superselective versus main artery clamping: a retrospective comparison. *Eur Urol.* 2014; 66: 713-9.
  28. Komninos C, Shin TY, Tulliao P, Han WK, Chung BH, Choi YD, Rha KH. Renal function is the same 6 months after robot-assisted partial nephrectomy regardless of clamp technique: analysis of outcomes for off-clamp, selective arterial clamp and main artery clamp techniques, with a minimum follow-up of 1 year. *BJU Int.* 2015; 115: 921-8.
  29. Parekh DJ<sup>1</sup>, Weinberg JM, Ercole B, Torkko KC, Hilton W, Bennett M, Devarajan P, Venkatachalam MA. Tolerance of the human kidney to isolated controlled ischemia. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24: 506-17.
  30. Bhayani SB, Rha KH, Pinto PA, Ong AM, Allaf ME, Trock BJ, Jarrett TW, Kavoussi LR. Laparoscopic partial nephrectomy: effect of warm ischemia on serum creatinine. *J Urol.* 2004; 172: 1264-6.
  31. Godoy G, Ramanathan V, Kanofsky JA, et al. Effect of warm ischemia time during laparoscopic partial nephrectomy on early postoperative glomerular filtration rate. *J Urol.* 2009; 181: 2438-43.
  32. Simmons MN, Fergany AF, Campbell SC. Effect of parenchymal volume preservation on kidney function after partial nephrectomy. *J Urol.* 2011; 186: 405-10.
  33. Simmons MN, Hillyer SP, Lee BH, et al. Functional recovery after partial nephrectomy: effects of volume loss and ischemic injury. *J Urol.* 2012; 187: 1667-73.
  34. Mir MC, Campbell RA, Sharma N, et al. Parenchymal volume preservation and ischemia during partial nephrectomy: functional and volumetric analysis. *Urology.* 2013; 82: 263-8.
  35. Mir MC, Takagi T, Campbell RA, Sharma N, Remer EM, Li J, Demirjian S, Stein R, Kaouk J, Campbell SC. Poorly functioning kidneys recover from ischemia after partial nephrectomy as well as strongly functioning kidneys. *J Urol.* 2014; 192: 665-70.
  36. Sanli O, Tefik T, Mammadov A, Guzelburc V, Oktar T, Erdem S, Kucukdurmaz F. *J Endourol.* 2011; 25: 1315-21.
  37. Erdem S, Tefik T, Mammadov A, Ural F, Oktar T, İşsever H, Nane İ, Sanli O. The use of self-retaining barbed suture for inner layer renorrhaphy significantly reduces warm ischemia time in laparoscopic partial nephrectomy: outcomes of a matched-pair analysis. *J Endourol.* 2013; 27: 452-8.
  38. Erdem S, Şanlı Ö, Büyük A, Ortaç M, Salabaş E, İşsever H, Oktar T, Nane İ. Artan deneyimin laparoskopik parsiyel nefrektomi sonuçlarına etkisi: Güncel skorlama sistemleri ile yapılan bir analiz. 10. Ulusal Endüroloji Kongresi, Antalya, Türkiye.
  39. Erdem S, Boyuk A, Tefik T, Yucel B, Naghiyev R, Ozsoy M, Verep S, Sanli O. Warm Ischemia-Related Postoperative Renal Dysfunction in Elective Laparoscopic Partial Nephrectomy Recovers During Intermediate-Term Follow-Up. *J Endourol.* 2015; 29: 1083-90.



# Son Dönem Böbrek Yetmezliği ve Renal Neoplazm

# 13

Fatih Uruç • Aytaç Şahin

## TANIM ve ETYOLOJİ

Son dönem böbrek yetmezliğini (SDBY) United Network for Organ Sharing tarafından (UNOS,1994) glomerüler filtrasyonun 10ml/dk'nın altında olması veya serum kreatinin seviyesinin 8 mg/dl'nin üzerinde olması şeklinde tanımlanmaktadır. SDBY nedeniyle renal replasman tedavisine başlayan hasta sayısı tahmini milyon popülasyon başına 360'dır (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) SDBY hastalığının etiyojisinde birçok hastalık sıralanabilirken, diyabetik nefropati Dünya'da ve ülkemizde en ön sırayı almaktadır. Diyabetik nefropatiyi sırasıyla hipertansiyon, glomerulonefrit ve böbreğin kistik hastalıkları izler. SDBY'nin insidansı ve prevalansı yaşlılarda gençlerden ve erkeklerde kadınlardan daha yüksektir (2). SDBY nedeniyle her yıl herhangi bir ürolojik maligniteden daha fazla sayıda hasta yaşamını yitirmektedir. SDBY'nin iki temel tedavi seçeneği vardır. Bunlar transplantasyon ve diyalizdir (hemodiyaliz veya periton diyalizi).

## SDBY VE RENAL HÜCRELİ KANSER İLİŞKİSİ

SDBY hastalarında daha uzun ve kaliteli yaşam sağlanmasıyla diyaliz uygulanan hasta popülasyonu prevalansı artmıştır. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında SDBY hastalarında malignansi insidansında artış vardır (3,4). Malignite ve SDBY arasında kesin bir ilişki rapor edilmiştir (5). Diyaliz tedavisi uygulanan popülasyonda kanser patogeneğinde renal hastalık veya tedavi rejimiyle direkt veya indirek ilişkili birçok faktör rol oynayabilir. İmmün sistem fonksiyonunda ve DNA tamir mekanizmalarında bozulmanın yanı sıra azalmış antioksidan defans, kısmen renal eliminasyonun azalmasına bağlı olarak karsinojenik maddelerin birikimi, kronik infeksiyon ve inflamasyonlar normal popülasyona göre SDBY hastalarında daha sık görülür, malign transformasyon ve tümör oluşumunda birlikte rol oynayabilirler (Tablo 1) (6).

Stewart ve ark. 28,855 olguluk serilerinde SDBY nedeniyle böbrek replasman tedavisi



**TABLO 1.** SDBY Hastalarında görülen malign dönüşümün potansiyel mekanizmaları

1. İmmün sistem fonksiyonunda bozulma
2. Antioksidan kapasitesinde azalma
3. Paratiroid hormon fazlalığı ve 1,25-dihidroksi kolekalsiferol eksikliği
4. Kronik infeksiyon ve inflamasyonlar
5. İlaçlar (immünsüpresif tedavi, analjezik kullanımı, diüretikler)
6. Karsinojenik maddelerin birikimi (heterosiklik aminler)
7. Hipometilasyon
8. Sigara
9. Diyalizle ilgili faktörler
10. DNA onarım bozukluğu

alanlarda genel kanser insidansının 4 kat arttığını bildirmişlerdir. İmmün yetmezliği kanser ile ilişkilendirmişler ve diyaliz tedavisi alanlarda bu oran 1,5 kat, transplantasyon tedavisi alanlarda 5 kat artmış olarak izlenmiştir. Transplantasyon yapılan olgulardaki bu yüksek artışın viral kaynaklı olabileceği iddia edilmiştir (7).

Liang ve ark. 21,817 SDBY hastaları ile normal popülasyonda kanser gelişim riskini araştırmışlar ve SDBY hastalarında normal popülasyona göre %64 daha fazla kanser gelişme riski olduğunu bildirmişlerdir. Kanser dağılımlarının sıklığına bakıldığında en sık gastrointestinal sistem (%51), ardından üriner sistem (%20) ve akciğer (8%) tümörleri görülür (8).

Diyaliz hastalarında edinilmiş kistik böbrek hastalığı (EKBH) insidansı yüksektir. Sakaguchi ve ark. 2011 yılında yayınladıkları 624 hastalık serilerinde 12 hastada böbrek hücreli kanser (BHK) tanısı konulduğunu ve bunların hepsinde ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinde EKBH tespit ettiklerini bildirmişlerdir (9).

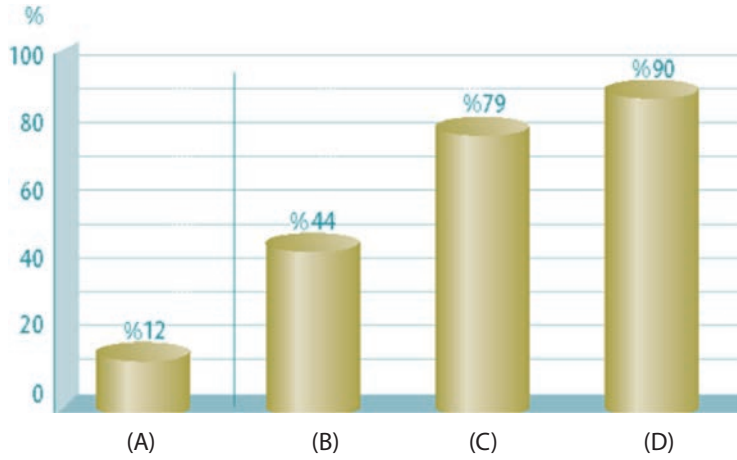
Günümüzde, ister transplantasyon tedavisi, ister diyaliz tedavisi alan SDBY hastalarının na-

tive böbreklerinde BHK gelişme riskinin 4-5 kat arttığı bilinmektedir (10). SDBY hastalarında erkeklerde kadınlara oranla 4 kat daha fazla BHK görülme riski vardır (2). Diyaliz tedavisi alan hastaların yaklaşık %47'sinde EKBH gelişirken, %4,8'inde böbrek tümörü ve %1,5'inde ise BHK geliştiği gösterilmiştir (11).

Neuzillet ve ark. 303 SDBY olan BHK olguları ile 947 sporadik BHK tanılı olgularının patolojik özelliklerini karşılaştırmışlar ve SDBY olan hastalara daha genç yaşta tanı konulduğunu, tümör çaplarının daha küçük olduğunu, daha fazla semptomatik seyrettiğini, daha az oranda yüksek evreli BHK izlendiğini, daha az nodal ve uzak metastaz yaptığını bildirmişlerdir. Ortalama 33 aylık takip sonrasında normal popülasyon grubuna nazaran daha az kansere bağlı ölüm (sırasıyla %4,3, %27,6 ) rapor edilmiştir (12).

Edinilmiş kistik böbrek hastalığı olan ve BHK tanısı konulan hastaların yaklaşık yarısında diyalize girme sürelerinin 10 yılın üzerinde olduğu tespit edilmiştir (13). ABD'de 1 yılda SDBY nedeniyle diyaliz tedavisi alan 100.000 hastadan 113'ünde BHK görülmektedir ve normal popülasyona kıyasla BKH görülme sıklığı 3,7 kat daha fazladır (14).

Diyaliz hastalarında EKBH insidansı yüksektir. Tanı ölçütü olarak görüntüleme yöntemleri ile gösterilmiş 3-5 adet kistin varlığı kullanılırken patolojik tanı ölçütünde ise böbreğin %25-40'ını kaplamış kistlerin varlığı kabul edilmektedir. Yaş ile ilişkilendirilmemesine karşın genç hastalarda daha yüksek insidanda gözükmektedir. SDBY hastalarında diyaliz tedavi süreleri ve EKBH açısından ilişkileri incelendiğinde (Grafik 1) yaklaşık hastaların %12'sinin diyaliz tedavisi başlamadan önce de böbrek kistlerinin var olduğu bilinmektedir (A). Diyaliz tedavisi alma süreleri 3 yıldan daha az olanlarda %44 (B), üç yıldan daha uzun olanlarda %79 (C) ve 10 yıl ve daha uzun olanlarda ise %90 (D) oranlarında EKBH görülmektedir (15).



**Grafik 1.** SDBY hastalarında diyaliz tedavi süreleri ve EKBH görülme oranları.

SDBY hastalarında görülen kistik değişiklikler erkeklerde kadınlara oranla daha fazla meydana gelmektedir. Diyaliz tedavi modaliteleri ve EKBH gelişimi arasında ister periton diyalizi olsun ister hemodiyaliz olsun farklılık bulunmamaktadır (16). Ancak bu kistler yüksek BHK insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Renal transplantasyon tedavisinden sonra bu kistlerin regrese olduğu gösterilmiştir (17). EKBH gelişiminin fizyopatolojisi ile ilgili olarak epitelyal hiperplazi teorisi, tübüler obstruksiyon teorisi ve rejyonel asidozis gibi teoriler öne sürülmektedir (18).

### TANI ve TARAMA

BHK nadiren semptomatik olduğundan diyaliz hastaları periyodik olarak görüntülenmelidir. Görüntüleme yöntemleri olarak ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) kullanılmaktadır.

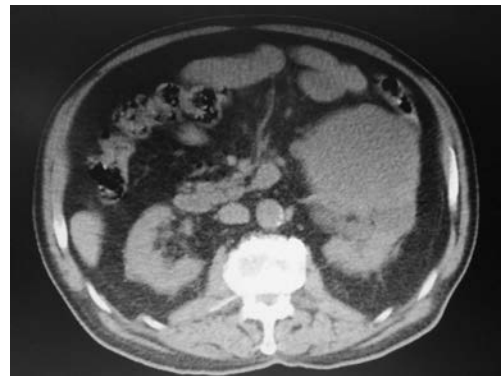
#### Ultrasonografi

Ultrasonografi (USG) noninvaziv, kolay yapılabilir ve pahalı olmaması nedeniyle ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. İki cm ve daha

küçük çaplı tümörlerin tanısında ultrasonografinin tanı gücüyle karşılaşılmaktadır. Ultrasonografinin bu dezavantajlarında ötürü BT daha çok ön plana çıkmaktadır (19, 20).

#### Bilgisayarlı Tomografi

Etkin bir BT görüntüsü elde edebilmek için X ışını absorpsiyonu sağlayacak renal parankim varlığına ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak EKBH mevcut olan olgularda kistlerin varlığına bağlı olarak parankimde incelleme ve parankimal kan



**Resim 1.** SDBY hastasında papiller tip BHK'nin BT görüntüsü.

akımında azalma veya kaybolma meydana gelmektedir. Dolayısıyla dinamik helikal BT, SDBY ve EKBH olan hastalarda BHK görüntülemesi bakımından avantaj sağlamaktadır (Resim 1). BHK'de kontrastlı helikal BT en iyi tanı yöntemidir.

### **Manyetik rezonans görüntüleme**

Tek başına MR görüntüleme tekniği çoğu zaman BHK tanısında sıklıkla yetersiz olmasına karşın, gadolinyum dietil triamino pento asetik asit (Gd-DTPA) dinamik MR görüntüleme yönteminin kullanımı tanıda daha yüksek doğruluk oranına sahiptir.

### **EBKH olgularında görülen BHK un tanı zorlukları;**

1. BHK sıklıkla asemptomatik seyrederek ve görüntüleme kullanılmadığı takdirde tanı konulamaz.
2. BHK, kısa süreli diyaliz tedavisi alan hastalarda böbrek parankim sınırından protrüde olmasından ötürü daha kolay tespit edilebilir. Ancak uzun süreli diyaliz tedavisi alan hastalarda artmış sayıdaki kistlerin varlığından dolayı tanı güçlüğü ile karşılaşmaktadır.
3. SDBY olan hastalarda BHK'un en sık papiller BHK alt tipi görülür. Papiller BHK'nin genelde hipovasküler yapısından dolayı tanı güçlüğü vardır (21).

SDBY olan hastalarda genel nüfusa göre böbrek hücreli kanser göreceli riski 5 ile 20 kat arasında değişen oranlarda artmıştır. Bu yüzden ABD'de yaklaşık sayıları 300.000 kişiyi bulan bu hastalarda BHK taraması önerilmektedir. Taramanın ise SDBY tanılı hastalarda diyalizin üçüncü yılına kadar ertelenmesi hususunda fikir birliği vardır. Diyalizin 3. yılından başlayarak düzenli USG veya BT ile tarama yapılması tavsiye edilmektedir (2).

### **TEDAVİ ve PROGNOZ**

Erken tanı sonrasında nefrektomi, BHK'un tedavisinde tek tedavi modalitesi olarak kabul edilmektedir. Kontralateral böbrek görüntüleme yöntemleriyle 3-6 ay aralıklarla değerlendirilmelidir. Teknik olarak basit nefrektomi operasyonu veya radikal nefrektomi operasyonu tercih edilebilir. Günümüzde daha az invaziv kabul edilen laparoskopik nefrektomi sıklıkla uygulanmaktadır. Böbrek tümörlerinde standart haline gelmiş açık radikal nefrektomi yıllarda yerini laparoskopik radikal nefrektomiye bırakmış ve altın standart haline gelmiştir (22-24).

İnterferon (IFN) bir adjuvan tedavi olarak bazen kullanılmaktadır. İleri evre cerrahi yapılamayan BHK tanılı hastalarda immünoterapi uygulanabilir. IL2 ve IFN ile kombine terapilerin az da olsa sağkalıma katkısı vardır. Anjiyoembolizasyon sonrası immünoterapi tümör yükünü azaltacağından denenebilir. Bazı çalışmalar palyatif cerrahi ile çok az da olsa metastazların regrese olduğunu göstermiştir. Böbrek tümörleri genel olarak radyoterapi ve kemoterapiye dirençlidirler. Ağrı palyasyonu amaçlı ve immünoterapiye rezistans durumlarında uygulanabilir (25).

Hashimoto ve ark. hemodiyaliz tedavisi alan ve BHK tespit edilen hastalarla, BHK tanısı alan genel popülasyondaki hastaların nefrektomi sonrası kansere bağlı sağkalımlarını karşılaştırmışlardır. Hemodiyaliz hastalarında BHK cerrahi tedavisi öncesinde diyalize girme sürelerinin ortalama 10 yıl olduğu ve hemodiyaliz grubunun nefrektomi operasyonu sonrasında kansere bağlı sağkalımlarının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Yine hemodiyaliz grubunda papiller BHK'lere daha sık rastlanmaktadır (26). Nefrektomi ile tedavi edilen BHK tanılı SDBY hastalarında 5 yıllık kansere spesifik sağkalım %90 oranında bildirilmiştir (22-24). Ayrıca birçok çalışma sonucuna göre BHK tanılı SDBY

hastalarında prognozun normal popülasyona kıyasla daha iyi olduğu gösterilmiştir. SDBY hastalarındaki prognozda iyileşme, erken tanı konulması ile ilişkilendirilmektedir.

## Kaynaklar

1. Birleşik devletler renal veri sistemi (USRDS), 2010. <http://www.usrds.org/>
2. Goldfarb DA, Poggio DE. Etiology, pathogenesis, and management of renal failure. Campbell-Walsh Urology, tenth edition. Editor: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AV, Peters CA. Philadelphia, Elsevier Saunders. 2012; 1193-1225.
3. Matas AJ, Simmons RL, Kjellstrand CM, Buselmeier TJ, Najarian JS. Increased incidence of malignancy during chronic renal failure. *Lancet* 1975;1: 883-6.
4. Iseki K, Osawa A, Fukiyama K. Evidence for increased cancer deaths in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 308-13.
5. Russo P. End stage and chronic kidney disease: Associations with renal cancer. *Front Oncol* 2012; 2: 28.
6. Vamvakas S, Bahner U, Heidland A. Cancer in end stage renal disease: potential factors involved -editorial-. *Am J Nephrol* 1998; 18: 89-95.
7. Stewart J. H, Vajdoc C. M, vanLeeuwen M. T, Amin J, Webster A. C, Chapman J. R, McDonald S. P, Grulich A. E, McCredie M. R. The pattern of excess cancer in dialysis and transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 10: 3225-31.
8. Liang JA, Sun LM, Yeh JJ, Sung FC, Chang SN, Kao CH. The association between malignancy and end stage renal disease in Taiwan. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41: 752-7.
9. Sakaguchi K, Ohmura M, Horiuchi S. Clinical study of renal cell carcinoma in dialysis patients: A single center experience. *Nihon Hinyokika Gakkai Zashi*, 2013; 104: 6-11.
10. Mandayam S, Shahinian VB. Are chronic dialysis patients at increased risk for cancer? *J Nephrol* 2008; 21: 166-174.
11. Ishikawa I. Renal cell carcinomas in dialysis patients uremic acquired cystic disease of kidney. *Acquired Cystic Disease of the Kidney and Renal Cell Carcinoma. Complications of Long-Term Dialysis*, Ishikawa I. Tokyo. *Urology* 2007; 26: 101-108.
12. Neuzillet Y, Mathieu R, Long J. A, Gigante M, Papparel P, Poissonnier L, et al. Renal cell carcinoma in patients with end stage renal disease exhibits many favourable clinical, pathologic, and outcome features compared with RCC in the general population. *Eur Urol* 2011; 60: 366-73.
13. Ishikawa I. Present status of renal cell carcinoma in dialysis patients in Japan. *Acquired Cystic Disease of the Kidney and Renal Cell Carcinoma. Complications of Long-Term Dialysis*, Ishikawa I. Tokyo, *Urology* 2007; 26: 36-37.
14. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Bucciante G, Lowenfels AB, Wolfe RA, Jones E, Disney AP, Briggs D, McCredie M, Boyle P. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet* 1999; 354: 93-9.
15. Ishikawa I. *Acquired Cystic Disease of the Kidney. Acquired Cystic Disease of the Kidney and Renal Cell Carcinoma. Complications of Long-Term Dialysis*, Ishikawa I. Tokyo, 2007; 26: 5-50.
16. Ishikawa I, Shikura N, Nagahara M, Shinoda A, Saito Y. *Acquired Cystic Disease of the Kidney. Acquired Cystic Disease of the Kidney and Renal Cell Carcinoma. Complications of Long-Term Dialysis*, Ishikawa I. Tokyo, 2007; 12.
17. Ishikawa I, Onouchi Z, Saito Y, Tateishi K, Shinoda A, Suzuki S, Kitada H, Sugishita N, Fukuda Y. *Acquired Cystic Disease of the Kidney and Renal Cell Carcinoma. Complications of Long-Term Dialysis*, Ishikawa I. Tokyo, 2007; 11-12.
18. Ishikawa I. *Acquired Cystic Disease of the Kidney. Acquired Cystic Disease of the Kidney and Renal Cell Carcinoma. Complications of Long-Term Dialysis*, Ishikawa I. Tokyo, 2007; 15-20.
19. Ishikawa I. *Acquired Cystic Disease of the Kidney. Acquired Cystic Disease of the Kidney and Renal Cell Carcinoma. Complications of Long-Term Dialysis*, Ishikawa I. Tokyo, 2007; 15-50.
20. Levine. Renal cell carcinoma in uremic acquired renal cystic disease: incidence, detection, and management. *Urol Radiol* 1992; 13: 203-10.
21. Ishikawa I. How to diagnose RCC surrounded by multiple acquired renal cysts in long-term hemodialysis patient? *Acquired Cystic Disease of the Kidney and Renal Cell Carcinoma. Complications of Long-Term Dialysis*, Ishikawa I. Tokyo, 2007; 43-49.
22. Isobe Y, Matuura H, Uehira O, Kimura K, Kondo K, Yamada N, Kato N, Ono Y. Two RCCs in original kidney resected by laparoscopic procedure in renal transplantation patients (Japanese abstract). *Isyoku. Jpn J Transplant* 2004; 39: 298-9.
23. Takahashi H, Sato M, Kurokawa Y, Sekino S, Fujikura Y, Murayama F, Sekino H. Laparoscopic simple nephrectomy indication and method. *Jpn J Clin Dial (Tokyo)* 2003; 19: 811-7.
24. Takahashi H, Nozumi M, Usui K, Murayama F, Yumita S, Kurokawa Y, Sekino H. Laparoscopic nephrectomy in two hemodialysis patients with renal cancer (in

- Japanese). *Jin-To-Tohseki*. *Kidney Dial.* 1997; 42: 259–62.
25. Ishikawa I. Prognosis in dialysis patients complicated with renal cell carcinoma (in Japanese with English abstract). *J Jpn Soc Dial Ther* 2002; 35: 287–93.
26. Hashimoto Y, Takagi T, Konda T, Iizuka J, Kobayashi H, Omae K, Yoshida K, Tanabe K, Comparison of prognosis between patients with renal cell carcinoma on hemodialysis and those with renal cell carcinoma in the general population. *Int J Clin Oncol.* 2015; 132: 1602-7.

# Böbrek Tümörlerinde Ablatif Tedaviler- Yeni Gelişmeler

# 14

Murat Bağcıoğlu • Emre Huri

## 1. GİRİŞ

Günümüzde ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) gibi kesitsel görüntüleme yöntemlerinin klinik kullanımındaki artış, beraberinde insidental olarak saptanan böbrek tümörlerinin sayısını da arttırmıştır. Tümörün erken dönemde, küçük boyutta ve metastaz gelişmeden saptanması, uzun dönem onkolojik ve fonksiyonel sonuçları geniş serilerle ortaya konulan ve radikal nefrektomi sonuçlarına benzer olan, açık, laparoskopik ve robotik olarak yapılabilen nefron koruyucu cerrahi tekniklerin, küçük böbrek tümörlerinin tedavisinde yeni standart yöntemler olarak kabul görmesine neden olmuştur (1). Nefron koruyucu cerrahi uygulanırken böbreğin maruz kaldığı iskeminin ve böbrek parankim kaybının renal fonksiyonları olumsuz etkilemesi ve komorbideteleri nedeniyle cerrahi tedaviler için uygun olmayan hastalarda tedavi alternatifleri arayışı, minimal invaziv tedavi yöntemlerine

ihtiyaç doğurmuştur. Bu nedenle, laparoskopik ya da perkütan yolla uygulanabilen, iskemiye ihtiyaç duyulmayan ve komplikasyon oranları nefron koruyucu cerrahi tekniklere oranla daha az olan radyofrekans ablasyon (RFA), kriyoablasyon (KA), mikrodalga termoterapi (MDT), yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU), geri dönüşümsüz elektroporasyon (GDE), histotripsisi, lazer termoterapi, kemoablasyon ve elektrolizis gibi fokal ablatif tedaviler güncellik kazanmıştır. Fokal ablatif tedavi tekniklerinin amacı, düşük morbidite ile tümör dokusu üzerinde kabul edilebilir onkolojik kontrolü sağlayabilmektir, çünkü fokal ablatif tedavilerin onkolojik etkinlikleri cerrahi rezeksiyondan düşüktür (1). 1998 ve 2008 yılları arasındaki 10 yıllık dönemde Amerika Birleşik Devletlerinde böbrek tümörlerinin tedavisinde tüm ablatif yöntemlerin kullanımında bir artış olduğu gözlenmiştir, ancak bu artışın radikal nefrektomi ve parsiyel nefrektomi artışı ile karşılaştırıldığında daha az olduğu tespit edilmiştir (2).

## 2. BÖBREK TÜMÖRLERİNDE ABLATİF TEDAVİ ENDİKASYONLARI

Amerikan Üroloji Derneği kılavuzlarında fokal ablatif tedaviler, yüksek riskli hastalara standart tedavi yöntemi olarak değil, tedavi alternatifi olarak önerilmelidir vurgusu yapılmıştır (1). Bu yöntemlerin, 4 cm'den küçük böbrek tümörü olan, cerrahi tedaviler için uygun performansı olmayan, Von-Hippel-Lindau sendromu gibi multipl böbrek tümörü gelişme riski olan, bilateral böbrek tümörü olan, soliter böbrekte tümörü olan, ya da kronik böbrek yetmezliği riski nedeniyle cerrahi müdahale için uygun olmayan yaşlı hastalarda uygulanması önerilmektedir (3). Ablasyon tedavileri için de ideal olan hasta, tümörü böbreğin santral lokalizasyonunda olmayan, 4 cm'den küçük, Gerota fasyasına ya da renal vene yayılımı olmayan ve akut hastalık, düzeltilememiş koagülopati ve metastatik hastalığı olmayan hasta olarak tanımlanmaktadır (4).

## 3. ABLATİF TEDAVİ YÖNTEMLERİ VE SONUÇLAR

### A. RADYOFREKANS ABLASYON

RFA, hedeflenen tümör dokusunda hipertermik destrüksiyona neden olmaktadır. Karaciğer, akciğer, kemik ve meme tümörlerinde de başarı ile uygulanan RFA yöntemi, böbrek tümörleri üzerinde ilk olarak 1997 yılında Zlotta ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır (5). Radyofrekans enerji kullanımı, devamlı ve yüksek frekanslı elektrik akımının probun ucuna yönlendirilmesiyle hedef dokuda, 100 °C üzerinde ısı oluşumuna, kromozomlarda yapısal değişiklik, protein denaturasyonu, hücre membranında ve transport proteinlerde hasar, mikrovasküler ve arteriolar oklüzyona, dolayısıyla koagülasyon nekrozu ve hücre ölümüne neden olmaktadır (6). Ablate edilen tümör dokusu üzerine salin infüzyonu ile doku direnci azaltılarak, 100 °C

üzerinde sıcaklık sağlanmakta ve böylece dokularda vaporizasyon ve karbonizasyon sağlanarak suboptimal ablasyondan kaçınılmaktadır (7). Başarılı bir ablasyon için sadece ulaşılan sıcaklık değil, aynı zamanda dokuya ısı uygulanan sürede göz önünde tutulmalıdır.

Santral ve hiler yerleşimli tümörler ile 5 cm'den büyük tümörler RFA tedavisi için uygun değildir, tedavi edilemeyen koagülopati ise kesin kontrendikasyondur (8). Santral yerleşimli tümörlerin RFA yöntemi ile tedavisi sırasında, hiler damarlara ve toplayıcı sisteme hasar verebileceği endişesiyle, bu lokalizasyona daha az ablasyon tedavisi uygulanmasına neden olmaktadır (9).

RFA, açık, laparoskopik ya da perkütan teknikler aracılığıyla yapılabilir. Prosedürlerin çoğunluğunda perkütan yöntem tercih edilmektedir. Böbreğin posteriorunda ve lateralde bulunan tümörlerin tedavisinde perkütan yöntem ya da retroperitoneal laparoskopik yöntem daha uygunken, böbreğin anteriorunda bulunan tümörlerin tedavisinde ise transperitoneal laparoskopik yöntem daha uygundur (10). Sedasyon ya da genel anestezi uygulama altında yapılan perkütan uygulamada, BT kullanımı ultrason kullanımından daha güvenlidir. Ablasyon işlemi sırasında ultrason görüntüsü hiperekoik olup, sınırların ayırt edilmesi genellikle mümkün değildir (11). Laparoskopik uygulama için ise mutlaka genel anestezi gereklidir. RFA tedavisinde kullanılacak prob seçiminde uygulama yöntemi, lezyonun büyüklüğü, lokalizasyonu ve kullanılan görüntüleme yöntemi göz önünde bulundurulmalıdır. Küçük tümörlerin tedavisinde tek prop kullanılırken, büyük tümörlerde çoklu proplar kullanılır. Hastaların takipleri BT ve MR ile yapılmaktadır. Görüntülemelerde lezyonlar fibrotik bir kitle olarak kalmakta, boyutlarında azalma görülmemekte ve hatta ilk üç ayda inflamatuvar olaylar nedeniyle lezyon boyutunda bir miktar artış görülmektedir (12).

Psutka ve arkadaşları, tümör varlığı biyopsi ile kanıtlanmış 185 böbrek tümürlü hastada yaptıkları RFA tedavisinin ortalama 6,4 yıllık takip süreleri ile uzun dönem sonuçlarını yayınlamışlardır (13). Bu çalışmada, ortalama tümör boyutu 3 cm olarak belirtilmiş, ancak tümörlerin %22,7'sinin 4 cm'den büyük olduğu vurgulanmıştır (T1b). İkibucuk yıllık takip sonrası tümörlerin %6,5'inde lokal rekürrens gözlenmiş, 5 yıllık tümörsüz sağ kalım T1a tümörler için %96 ve T1b tümörler için %92 olarak tespit edilmiştir ( $p=0,02$ ). Hastaların %2,2'lik küçük bir kısmında tedaviyi takiben 1,5 yıl içerisinde metastatik hastalık gelişmiş, 5 yıllık metastassız sağ kalım %99,4 olarak belirtilmiştir ( $p=0,011$ ). Beş yıllık hastaliksız sağ kalım T1a ve T1b tümörler için sırasıyla %91,5 ve %74,5 olarak verilmiştir ( $p=0,003$ ). Aynı çalışmada, 5 yıllık kansersiz sağ kalım ise T1a ve T1b tümörler için sırasıyla %100 ve %97 olarak tespit edilmiştir ( $p=0,01$ ). Uzun dönem sonuçlarının açıklandığı bu çalışma, özellikle T1a tümörlerin RFA ile tedavisinde mükemmel onkolojik sonuçlar sunmaktadır. Zagoria ve Levinson tarafından yapılan diğer çalışmaların sonuçları da benzerdir. Orta dönem sonuçlarının açıklandığı bu çalışmalarda da lokal rekürrensiz sağ kalım oranlarının %80 ile %100 arasında ve metastassız sağ kalım oranlarının da %93 ile %100 arasında olduğu belirtilmiştir (14, 15).

Literatürde parsiyel nefrektomi (PN) ve RFA tedavisinin onkolojik sonuçlarını karşılaştıran çalışmalarda mevcuttur. Olweny ve arkadaşları, her iki grupta da patolojik olarak kanıtlanmış böbrek tümörü olan 37 hastanın olduğu, RFA ve PN yapılan hastaların sonuçlarını karşılaştırmıştır (16). RFA yapılan grupta hastaların yaşlarının ve komorbiditelerinin daha fazla olmasına rağmen, genel sağkalım, kansersiz sağ kalım, hastaliksız sağ kalım, metastassız sağ kalım ve lokal rekürrens açısından 5 yıllık takipte iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bununla birlikte, daha geniş hasta popülasyonu ile yapı-

lan başka bir çalışmada da, T1a tümörü olan ve RFA yapılan 578 hasta ile T1a tümörü olan ve PN yapılan 4402 hastanın sonuçları karşılaştırılmış ve her iki grup arasında kansersiz sağ kalım ve genel sağ kalım konularında anlamlı fark bulunamamıştır (17). Ancak RFA için umut vaad eden bu çalışmaların, erken dönem sonuçlar olduğu ve uzun dönem onkolojik sonuçları olan randomize kontrollü geniş serilere ihtiyaç olduğu göz önünde tutulmalıdır.

Thompson ve arkadaşlarının, 11 yıllık Mayo klinik sonuçlarını sunduğu bir çalışmada ise T1 tümörü olan 1424 hastaya yapılan tedavi şekline göre sonuçları irdelenmiştir (18). 1057 hastanın PN, 180 hastanın RFA ve 187 hastanın KA ile tedavi edildiği bu çalışmada, metastassız sağ kalım oranlarının PN ve KA yapılan grupta, RFA yapılan gruba göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (PN için  $p=0,005$ , KA için  $p=0,021$ ). Rekürrensiz sağ kalım oranlarının ise her üç yöntemdede benzer olduğu vurgulanmıştır ( $p=0,49$ ).

## B. KRIYOABLASYON

KA yöntemi, hedeflenen tümör dokusundan ısının ani olarak çekilmesi ile oluşan hipotermik stres yoluyla hücre destrüksiyona neden olmaktadır. Böbrek tümörlerinin tedavisinde ilk olarak 1995 yılında Uchida ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır (19).

Joule-Thompson etkisiyle donma ve ısınma siklusları sonucunda tümör dokusunda  $-40^{\circ}\text{C}$  ile  $-60^{\circ}\text{C}$  soğukluğa ulaşılarak buz kristalleri oluşturulur. Böylece hücrede dehidratasyon, protein denatürasyonu, mikrovaskülerstaz ve emboli oluşmasıyla tümör dokusunun beslenmesi bozulur, immunolojik mekanizmanın aktivasyonu, apoptozis mekanizmalarının devreye girmesiyle de hücre yıkımı yoluyla ablasyon sağlanmaktadır (20). Donma siklusu argon gazı, ısınma siklusu ise helyum gazı kullanılarak sağlanmaktadır. Tam bir ablasyon işlemi için iki



donma-ısıtma siklusu önerilmiştir (21). Kullanılan kriyoprobalar, 31x36 mm'den 45x64 mm genişliğe ulaşabilen buz kristalleri oluşturma yeteneğine sahiptirler ve 1,2 mm ile 3,8 mm çapları arasında, farklı uzunluk, konfigürasyon-dadırlar (22).

KA tedavisi, açık, perkütan, laparoskopik ve laparoendoskopik olarak uygulanabilmektedir. Ultrason, BT ve MRI eşliğinde kriyo probalar yerleştirilebildiği gibi artık robot ve lazer yardımıyla da ablasyon yapılabilmektedir. Yapılan ilk çalışmalarda, böbreğin posteriorunda bulunan tümörlerin tedavisinde perkütan yöntem ya da retroperitoneal laparoskopik yöntemin daha uygun, böbreğin anteriorunda bulunan tümörlerin tedavisinde ise transperitoneal laparoskopik yöntemin daha uygun olduğu belirtilmiştir. Ancak artan tecrübe ile anterior lokalizasyondaki tümörlerin de perkütan yöntem ile başarıyla tedavi edilebildiği gösterilmiştir (23).

KA yöntemi, hedeflenen dokudaki ablasyonun aktif şekilde kontrol edilebildiği tek ablasyon yöntemidir ve bu nedenle, diğer yöntemlere göre daha fazla tercih edilmektedir (24). KA yönteminde başarı, BT ve MR ile yapılan takiplerde lezyon boyutunda %75'lere kadar varabilen küçülme ve lezyonun kontrast tutmaması olarak tanımlanmıştır (25).

Hiler, intrarenal lokalizasyondaki ve kistik karakterdeki tümörler, 4 cm'den büyük tümörler rölatif kontraendikasyonlar olarak sayılabilirken, tedavi edilemeyen koagülopati kesin kontraendikasyondur (24). Özellikle toplayıcı sisteme yakın tümörlerde uroteliyal striktür oluştuğu birçok çalışmada gösterilmiştir (26). Retrograd olarak yerleştirilen üreteral kataterden irrigasyon yapılması ve buz kristalleri oluşurken üreterin gözlenerek mekanik traksiyon yoluyla ablasyon alanından uzaklaştırılması ile üreteral hasar minimum seviyeye indirilebilmektedir (27). Komplikasyon görülme oranları hem perkütan hem de laparoskopik yöntem-

le yapılan KA tedavilerinde tek merkezli geniş serilerde %7,8 ile %20 arasında değişiklik göstermektedir (28-31). Her iki yöntem kendi aralarında komplikasyon oranları bakımından karşılaştırıldığında ise perkütan yöntemin laparoskopik yöntemden daha az komplikasyon oranına sahip olduğu görülmüştür (%7,8-12,9 perkütan yöntem, %15-20 laparoskopik yöntem) (29, 31, 32). Bu farkın da perkütan yöntemin doğal olarak laparoskopiden daha minimal invaziv olmasına ve hasta seçimi, eşlik eden komorbidite ve uygulanan anestezi tipine de bağlı olduğu düşünülmelidir. Kim ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada her iki yöntem içinde benzer komplikasyon oranları tespit etmiştir (33). En sık görülen komplikasyon ise kanamadır ve kanama tümör boyutu, hastanın yaşı, tümörün santralitesi ve kullanılan kriyoprob sayısı ile ilişkilidir. Kanama dışında venöz tromboembolizm ve kutanöz parestezi de diğer sık görülen komplikasyon olarak sayılabilir, toplayıcı sistemde hasar ise santral tümörlerde dahi nadir olarak bildirilmiştir(34). Komplikasyon oranları bakımından KA, RFA ile de karşılaştırılmıştır. Bildirilen en geniş seride, perkütan KA ile perkütan RFA sonrası major komplikasyon görülme oranları karşılaştırılmış ve sırasıyla %7,8 ve %2,7 bulunmuştur (35). Ancak aynı yazarlar başka bir çalışmada her iki yöntem için benzer komplikasyon oranları bildirmişlerdir (%4,3 perkütan KA ve %4,5 perkütan RFA için) (36).

Fonksiyonel sonuçların karşılaştırıldığı çalışmalarda literatürde mevcuttur. Çok merkezli yapılan bir çalışmada, KA ve RFA yapılan 98 hasta ile açık ve laparoskopik PN yapılan 100 hastanın postoperatif GFR değişiklikleri karşılaştırılmış, ablatif yöntemlerle nefron koruyucu cerrahi yöntemler arasında fonksiyonel kayıp açısından fark bulunamamıştır (37). Bu çalışmanın aksine, KA yapılan 267 hasta ile robotik PN yapılan 233 hastanın preoperatif ve postoperatif GFR düzeyleri arasındaki farkın

karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, KA yapılan gruptaki GFR'daki düşüşün (%6), robotik PN yapılan gruptan (%13) anlamlı derecede az olduğu tespit edilmiştir (38). Yapılan çalışmaların hemen tümünde KA sonrasında, öncesine göre fonksiyonel kayıp gösterilmiştir. Ancak çoğunda bu farkın ve kaybın klinik olarak önemsiz olduğu vurgulanmış; ablatif tekniklerin birbiriyle kıyaslanmasında tümörün büyüklüğü, kompleksitesi ve başlangıç fonksiyon durumu gibi birçok faktörün etkili olabileceği belirtilmiş ve asıl fonksiyon kayıp farkının ablatif tekniklerle nefron koruyucu cerrahi tekniklerin karşılaştırılmasında bulunabileceği belirtilmiştir (27).

Onkolojik sonuçlara gelindiğinde, öne çıkan çalışmalardan biri Mayo klinik sonuçlarının yayınlandığı, 389 hastada yapılan 430 perkütan KA tedavisinin sonuçlarıdır(35). Ortalama takip süresinin 27,8 ay olduğu, hastaların %63'ünün patolojik olarak kanıtlanmış tümörü olduğu çalışmada tedavi başarısızlık oranı %3,7 olarak belirtilmiştir. Guilloteau ve arkadaşları ise 226 hastada yapılan 234 laparoskopik KA tedavisini ortalama 44,5 aylık dönemde takip etmişler ve hastaların %77'sinin patolojik olarak kanıtlanmış tümörü olduğu çalışmada rekürrens oranlarını %11 olarak tespit etmişlerdir(31). Kim ve arkadaşlarının bildirdiği rekürrens oranı daha yüksektir (%15,9) (33). Bu çalışmada 145 hastaya laparoskopik KA tedavisi yapılmış ve ortalama takip süresi 71,4 ay, biyopsi ile kanıtlanmış tümör yüzdesi %43 olarak belirtilmiştir.

Literatürde RFA, KA ve PN onkolojik sonuçlarını karşılaştıran en son çalışma Thompson ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (39). T1a tümörü olan 180 hastaya RFA, 187 hastaya perkütan KA ve 1057 hastaya PN yapılan çalışmada, biyopsi ile kanıtlanmış tümör oranı RFA için %41, KA için %58 ve PN için %79 olarak belirtilmiştir. KA yapılan grupta hastaların yaşı ve eşlik eden komorbidite oranları daha yüksek olarak

belirtilmiştir. 3 yıllık rekürrensiz sağ kalım konusunda üç grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. 3 yıllık metastassız sağ kalım oranları PN (%99) ve KA (%100) için RFA grubundan (%93) daha iyi olarak tespit edilmiştir. Ancak uzun dönem sonuçlarına da ihtiyaç olduğu aşikârdır. Kim ve arkadaşları da, 68 hastada 79 böbrek tümörüne yaptıkları KA sonuçlarını yayınlamışlardır (40). 59 hastaya laparoskopik, 9 hastaya açık yöntemle KA yapılan çalışmada, ortalama takip süresi 59,7 ay olarak belirtilmiştir. Lokal rekürrens oranı %15,4 olarak tespit edilmiş, rekürrens gelişen 8 hastanın 5'i yeniden KA ile tedavi edilirken 3'ü takip programına alınmıştır. Bu hastaların hiçbirinde takip süresince rekürrens gözlenmemiştir. Yazarlar rekürrensiz sağ kalımı %83 ve kansersiz sağ kalımı %100 olarak belirtirken, 5 ve 10 yıllık genel sağ kalım oranlarını da %100 gibi mükemmel sonuçlarla açıklamışlardır.

KA tedavisini diğer fokal ablatif tedavilerin bir adım ötesine taşıyabilecek diğer bir özellikte hücresele destrüksiyon mekanizmalarından birinin immünolojik sistem aktivasyonu olmasıdır. Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir hayvan deneyinde RENCA tümörü olan 60 farenin yarısına KA, diğer yarısına da açık cerrahi uygulanmıştır (41). Farelerde kür sağlandıktan sonra, karşı taraf böbreğe RENCA hücreleri ve kolon kanseri hücreleri olan CT26 hücreleri inokulasyonu yapılmıştır. Yapılan takipte RENCA re-inokulasyonu sonrası, KA yapılan gruptaki tümör oluşumunun (%11,1), açık cerrahi yapılan gruptaki tümör oluşum oranına göre (%94,4) çok daha az olduğu gözlenmiştir (p=0,001). KA yapılan grupta CD3, CD4, CD8 T hücreleri ve natural killer hücre sayılarının eksizyon grubuyla karşılaştırıldığında belirgin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, tümöre özgü immünolojik cevabın uyarılması nedeniyle KA yönteminin açık cerrahiden daha etkili olabileceğini düşündürmüştür.

### C. MİKRODALGA TERMOTERAPİ

MDT, hedeflenen tümör dokusunda elektromanyetik mikrodalgalar aracılığıyla hipertermik destrüksiyon sağlayan diğer bir ablasyon yöntemidir. Hepatoselüler karsinoma ve akciğer kanseri tedavilerinde halen kullanılmaktadır (42). MDT'nin böbrek tümörlerinde ilk kullanımı 2007 yılında Clark ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (43). MDT, hedeflenen tümör dokuda su moleküllerinin çalkalanması, ani ısı artışı, hücrenin kurutulması ve sürtünmesi nedeniyle koagülasyon nekrozu yoluyla hücre ölümüne neden olmaktadır (44). MDT problemleri, klasik radyofrekans problemlerinden farklı olarak yüksek sıcaklıklara çok daha hızlı sürede ulaşma ve geniş ablasyon bölgesi sağlama avantajı sağlar. Aynı zamanda, çoklu problemler kullanılırken her bir prob ayrı ayrı kontrol edilebilir ve böylece hastanın cildinde yanıkların oluşmasını engellemek için pad konulmasına gerek kalmamaktadır (3). Yöntemin dezavantajları olarak da, anten boyutlarının geniş olması, her bir antenin kullanımı için ayrı mikrodalga jeneratörüne ihtiyaç duyması sayılabilmektedir. Liang ve arkadaşları perkütan yöntemle ve ultrason eşliğinde 12 böbrek tümörüne yaptıkları MDT orta dönem sonuçlarını bildirmişlerdir. Hepsi 4 cm altında olan tümörler, tek seansta tamamen ablate edilmiş ve 10,8 aylık takip döneminde tümör gözlenmemiştir (45). Carrafiello ve arkadaşları da ultrason eşliğinde 12 böbrek tümörlü hastaya MDT uygulamışlar ve tedaviden 6 ay sonra çekilen kontrastlı BT sonuçlarına dayanarak hiçbir hastada rekürrens saptamamışlardır (46). Aynı zamanda bu çalışmada herhangi bir komplikasyon varlığından da bahsedilmemektedir. Castle ve arkadaşlarının sonuçları ise daha önceki çalışmaların sonuçlarından çok farklıdır (47). On hastada perkütan ve laparoskopik yöntemle MDT yapılmış, hastaların %20'sinde işlem sırasında, %40'ında işlem sonrasında

komplikasyon gelişmiştir. Ortalama 17,9 aylık takip süresinde belirlenen nüks oranı %38 olarak sunulmuştur.

Literatürde MDT sonuçlarının açık ve laparoskopik PN sonuçları ile karşılaştırıldığı çalışmalarda mevcuttur. Guan ve arkadaşları, prospektif randomize bir çalışmada PN ve MDT orta dönem sonuçlarını karşılaştırmışlardır (48). Üç yıllık rekürrensiz sağ kalım PN için %96 iken, MDT için bu oran %91,3 bulunmuştur ( $p=0,465$ ). Yu ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada açık PN ve MDT sonuçları irdelenmiştir (49). Bu çalışmada, MDT için tahmin edilen 5 yıllık genel sağ kalım (%67,3), açık PN'den (%97,8) daha düşük bulunmuştur ( $p=0,002$ ). Ancak kansersiz sağ kalım oranları ise benzerdir (%97,1 MDT, %97,8 PN,  $p=0,78$ ). MDT yapılan grupta 32 aylık takip dönemi sonrasında bir hastada lokal rekürrens saptanmıştır. Major komplikasyon görülme oranları her iki teknik için benzer oranda bulunmuştur (%2,5 MDT, %3,1 PN,  $p=0,81$ ). Benzer sonuçlara sahip bir çalışmada Moreland ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (50). Boyutu 4 cm altında böbrek tümörü olan ve tümünde patolojik olarak tümör varlığı kanıtlanmış 53 hastaya (55 tümörde) perkütan MDT işlemi gerçekleştirilmiştir. Hastaların %11,3'ünde, Clavien grade 1 ve grade 2 olarak tanımlanan, üriner retansiyon, sıvı yüklenmesi bulguları, atriyal fibrilasyon ve transfüzyon gerektiren kanama (bir hastada) gibi komplikasyonlar gözlenmiştir. Kontrastlı BT ya da MR ile yapılan ortalama 8 aylık takip süresinin sonunda lokal rekürrens ya da metastaz saptanmamıştır.

Martin ve arkadaşları yaptıkları meta-analiz sonucuna dayanarak, lokal ve metastatik rekürrens konusunda KA ile MDT arasında fark olmadığını belirtmişlerdir (51). Ancak, böbrek tümörlerinde MDT'nin rolünün belirlenebilmesi ve güvenli tedavi protokolleri oluşturabilmek için uzun dönem sonuçları olan daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (52).

## D. YÜKSEK YOĞUNLUKLU ODAKLANMIŞ ULTRASON (HIFU)

HIFU, transdüser aracılığıyla oluşturulan yüksek yoğunluklu ultrasonografik dalgaların ablasyon bölgesine odaklanması ve böylece tümör dokusunun ablate edilmesidir. Hızla artan ısı, protein denatürasyonu, koagülasyon nekrozu ve hücre ölümleriyle sonuçlanmaktadır (53). HIFU esnasında, ablasyon bölgesinde sıcaklık, hızlı bir şekilde 80 °C ulaşmaktadır (22). Diğer ablasyon tekniklerine göre avantajı non-invaziv olmasıdır. Ekstrakorporeal HIFU tekniğinde, tümör içine giriş yapılmasına ve prob yardımıyla ablatif enerjinin aktarılmasına gerek olmadığından, kanama ve tümör ekimi gibi riskler bulunmamaktadır (54). Ayrıca, tümörde derinlemesine koagülasyon nekrozu oluştururken, çevre sağlıklı doku ve cilde zarar vermeme gibi üstünlükleri mevcuttur (55).

Hacker ve arkadaşları, böbrek tümörü olan 19 hastada, normal parankim dokusu üzerine HIFU uygulamışlar ve işlemten sonra hastalara radikal nefrektomi yapmışlardır (56). Yapılan histolojik incelemede, 19 hastadan 15'inde doku ablasyon bulguları sınırlı olarak gözlenmiş ve ablate edilen dokunun hedeflenen boyutta olmadığı tespit edilmiştir. Marberger ve arkadaşları da 16 hastalık klinik faz II çalışma sonuçlarını sunmuşlardır (57). 2 hastada küratif tedavi amaçlanan çalışmada, hastaların birinde parsiyel küçülme tespit edilmiştir. Diğer 14 hastada 10x10 mm'lik tümörler hedef alınmış, daha sonra tümör içeren dokular parsiyel nefrektomi ile alınmıştır. 9 hastada akut nekroz ile karakterize histolojik bulgular tespit edilmiş, ancak bu alanın da hedeflenen dokunun sadece %15-35'ini kapsadığı gözlenmiştir. Ritchie ve arkadaşları, ortalama tümör boyutunun 2,5 cm olduğu, 17 böbrek tümürlü hastada yaptıkları HIFU tedavisinin, 3 yıllık takip sonuçlarını bildirmişlerdir (58). On-beş hastada yapılan tedavi başarıyla tamamlanmış ve 12 gün sonra yapı-

lan radyolojik incelemede 15 hastanın 7'sinde tedavi etkisi tespit edilmiştir. Altı ay sonra hastalar radyolojik olarak yeniden incelenmiş ve %43'ünde (6 hastada), tümör boyutunda %12 azalma tespit edilmiştir. Dört hastada ise düzensiz sınırlı lezyonlar görülmesi nedeniyle alternatif tedavi yöntemlerine başvurulmuştur. On hastada, 3 yıllık takip sonunda stabil lezyonlarla karşılaşılmıştır. Bu başarısız sonuçlar, solunum nedeniyle tümör dokusu üzerine etkili odak yapılamaması ve abdominal duvar ile kostalar nedeniyle istenen yoğunlukta enerjinin iletilmemesi nedeniyle alınmıştır (53). Sonraki çalışmalarda, mevcut problemleri gidermek amacıyla HIFU problar ile intrakorporeal olarak 18 ya da 12 mm laparoskopik portlar aracılığıyla yapılmaya başlanmıştır. Ritchie ve arkadaşları daha önce sundukları çalışmanın intrakorporeal uyarılmasını yapmışlar ve ortalama tümör boyutunun 3,8 mm olduğu 12 hastada ablasyon bölgesinin, hedeflenen tümör dokusunun %90-100'ünü kapsayacak şekilde işlemleri gerçekleştirmişlerdir (59). İşlem sırasında ve sonrasında komplikasyon görülmemen çalışmada, atlanmış tümör dokusu da tespit edilmemiştir.

Sınırlı sayıdaki klinik çalışmalara dayanarak, özellikle ekstrakorporeal HIFU'nun istenilen düzeyin altında sonuçlara sahip olduğu görülmektedir (53). Diğer termal ablatif yöntemlerle karşılaştırıldığında, mevcut sonuçlarla HIFU başarısı daha düşüktür (53). Laparoskopik prob aracılığıyla yapılan intrakorporeal HIFU'nun onkolojik etkinliğinden bahsedilmek için literatürde henüz yeterli çalışma yoktur ve bu konuda yapılacak prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## E. GERİ DÖNÜŞÜMSÜZ ELEKTROPORASYON (GDE)

GDE, hedeflenen tümör dokusunda kısa süreli elektrik akımının geçirilmesiyle, hücre memb-

ranı permabilitesini bozarak membranda nano düzeyde defektler oluşumuna neden olan, termal olmayan yeni bir ablasyon yöntemidir (60). Geri dönüşümsüz olarak gerçekleşen hücre membranının artmış permeabilitesi, hücre homeostazında değişimlere ve dolayısıyla hücrenin ölümüne neden olmaktadır. Diğer termal kökenli ablasyon yöntemleri ile karşılaştırıldığında, hedeflenen dokuda ısı nedenli vasküler hasarlara neden olmaması, dokulardaki hücresel komponentleri yok ederken, altta yatan kollajen doku ağına zarar vermemesi ve temel doku yapısının korunması gibi avantajları mevcuttur (61). Termal nekroz izlenmediğinden çevre dokularda fibröz ve skar doku oluşmaz, radyolojik olarak da hızlı iyileşme görülür ve aynı zamanda keskin bir demarkasyon hattının oluşması, patolojik inceleme için avantaj oluşturmaktadır (61). Termal ablatif tekniklere oranla tedavi süresi hızlıdır ve hacim olarak benzer oranda ablatif lezyonlar oluşmaktadır. Böbrek tümörleri üzerinde GDE uygulamaları, invitro ve hayvan çalışmalarıyla sınırlıdır (62, 63). Tracy ve arkadaşları, böbrek tümörü modeli oluşturulan 24 domuz üzerinde laparoskopik olarak GDE uygulamış ve patolojik incelemede hedeflenen dokuda canlı hücre bulgusuna rastlamamışlardır (64). Deodhar ve arkadaşları da domuzda böbrek tümörü modeli üzerinde yaptıkları 29 perkütan GDE sonrasında benzer sonuçlara ulaşmıştır (65). Bu çalışmanın önemli bir notu, termal, toplayıcı sistem ya da vasküler sistem komplikasyonlarının hiçbirinin gelişmemiş olmasıdır. Pech ve arkadaşları, böbrek tümörü tedavisinde GDE ile ilk faz I klinik çalışma yapan gruptur (66). Bu çalışmada, 3,5 cm altında böbrek tümörü olan 6 hastaya, genel anestezi altında ve cerrahi rezeksiyondan hemen önce GDE uygulanmıştır. İşlem, elektrokardiyografik senkronizasyon ile yapılmış, sadece bir hastada postoperatif dönemde sekel bırakmayan ve hemodinamik değişikliğe neden olma-

yan supraventriküler taşikardi tespit edilmiştir. Ancak, tümör dokuları işlem sonrası hemen rezeke edildiği için canlı hücre varlığına yönelik yapılan çalışma güvenilir değildir (3).

Güvenli bir tedavi protokolünün oluşturulması, tedavi etkinliğinin tespit edilebilmesi ve diğer ablatif yöntemlerle karşılaştırılabilmesi için GDE ile böbrek tümörü üzerine yapılan daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

## F. HISTOTRİPSİ

Histotripsisi, dokuda ısı ortaya çıkarmadan kavitasyon meydana getiren dışarıdan uygulanan deneysel ultrason teknolojisidir. Kısa aralıklar ile (<10µsn) uygulanan ultrason enerjisi dokuya hedeflenmekte ve mikrobalonlar oluşturmaktadır. Bu mikrobalon yapısı, hedeflendiği dokuda hücresel yıkıma yol açarak içerisinde hücre içermeyen nekroz alanı oluşturmaktadır (67). Histotripsinin böbrek üzerindeki etkileri domuzda böbrek tümörü modeli üzerinde Lake ve arkadaşları tarafından incelenmiştir (68). Korteksteki hedef dokuda kavitasyon oluştuğu, medüller dokunun artmış fibröz elementlere bağlı olarak daha dirençli olduğu ve toplayıcı sistemin tamamen ayrıldığı gözlenmiştir. Histotripsinin köpek prostat dokusunda yapılan çalışma sonuçları umut verici olsa da, böbrek ve böbrek tümör dokusu üzerindeki etki ve etkinliği halen bilinmemektedir.

## 4. FOKAL ABLATİF TEDAVİLERİN GELECEĞİ VE YENİ YAKLAŞIMLAR

Görüntüleme sistemleri ve teknolojideki ilerlemelerin ivme kazanmasıyla, önümüzdeki zaman diliminde küçük ve erken evre böbrek tümörlerinin tanı alması ve tedavisi günlük üroloji pratiğinde daha çok yer kaplamaya başlayacaktır. Sosyokültürel ve ekonomik gelişimle beraber artan ortalama insan ömrü, beraberinde tedavi aşamasında komorbidite

nedenli sorunların ve fokal ablatif tedavilere olan gereksinimin artışına neden olacaktır. Tüm yöntemlerde sahip olunan dezavantajların giderilmesine yönelik çalışmaların hız kazanması, lazer teknolojisindeki gelişmeler, elektrolizis, kemoablasyon gibi yeni yöntemlerin pratik uygulamaya katılmasıyla da, gen tedavilerinin kanser hastalıklarının oluşumunu engellemesinden hemen önce, tüm cerrahi prosedürlere alternatif, non-invaziv, minimal morbidite, mükemmel onkolojik ve fonksiyonel sonuçlara sahip yeni bir fokal ablatif yöntemin bulunması olasıdır.

## KAYNAKLAR

- Campbell SC, Novick AC, Beldegrun A, Blute ML, Chow GK, Derweesh IH, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol*. 2009;182(4):1271–9.
- Woldrich JM, Palazzi K, Stroup SP, Sur RL, Parsons JK, Chang D, et al. Trends in the surgical management of localized renal masses: thermal ablation, partial and radical nephrectomy in the USA, 1998-2008. *BJU Int*. 2013;111(8):1261–8.
- Gunn AJ, Gervais DA. Percutaneous ablation of the small renal mass-techniques and outcomes. *Semin Intervent Radiol*. 2014;31(1):33–41.
- Zagoria RJ, Childs DD. Update on thermal ablation of renal cell carcinoma: oncologic control, technique comparison, renal function preservation, and new modalities. *Curr Urol Rep*. 2012;13(1):63–9.
- Zlotta AR, Wildschutz T, Raviv G, Peny MO, van Gansbeke D, Noel JC, et al. Radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) is a possible new modality for treatment of renal cancer: ex vivo and in vivo experience. *J Endourol*. 1997;11(4):251–8.
- Lepock JR. Cellular effects of hyperthermia: relevance to the minimum dose for thermal damage. *Int J Hyperthermia*. 2003;19(3):252–66.
- Goldberg SN, Gazelle GS, Dawson SL, Rittman WJ, Mueller PR, Rosenthal DI. Tissue ablation with radiofrequency using multiprobe arrays. *Acad Radiol*. 1995;2(8):670–4.
- Sözen S, Acar C. Renal kitlelerde fokal ablatif tedaviler ve ülkemizdeki durum. *Üroonkoloji bülteni*. 2010;3:50–4.
- Zorn KC, Orvieto MA, Mikhail AA, Lyon MB, Gerber GS, Steinberg GD, et al. Case report: radiofrequency ablation-induced renal-pelvic obstruction resulting in nephrectomy. *J Endourol*. 2007;21(9):1059–63.
- Matsumoto ED, Johnson DB, Ogan K, Trimmer C, Sagalowsky A, Margulis V, et al. Short-term efficacy of temperature-based radiofrequency ablation of small renal tumors. *Urology*. 2005;65(5):877–81.
- Rehman J, Landman J, Lee D, Venkatesh R, Bostwick DG, Sundaram C, et al. Needle-based ablation of renal parenchyma using microwave, cryoablation, impedance- and temperature-based monopolar and bipolar radiofrequency, and liquid and gel chemoablation: laboratory studies and review of the literature. *J Endourol*. 2004;18(1):83–104.
- McDougal WS, Gervais DA, McGovern FJ, Mueller PR. Long-term followup of patients with renal cell carcinoma treated with radio frequency ablation with curative intent. *J Urol*. 2005;174(1):61–3.
- Psutka SP, Feldman AS, McDougal WS, McGovern FJ, Mueller P, Gervais DA. Long-term oncologic outcomes after radiofrequency ablation for T1 renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2013;63(3):486–92.
- Zagoria RJ, Pettus JA, Rogers M, Werle DM, Childs D, Leyendecker JR. Long-term outcomes after percutaneous radiofrequency ablation for renal cell carcinoma. *Urology*. 2011;77(6):1393–7.
- Levinson AW, Su L-M, Agarwal D, Sroka M, Jarrett TW, Kavoussi LR, et al. Long-term oncological and overall outcomes of percutaneous radio frequency ablation in high risk surgical patients with a solitary small renal mass. *J Urol*. 2008;180(2):499–504.
- Olweny EO, Park SK, Tan YK, Best SL, Trimmer C, Cadeddu JA. 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(6):1156–61.
- Choueiri TK, Schutz FAB, Hevelone ND, Nguyen PL, Lipsitz SR, Williams SB, et al. Thermal ablation vs surgery for localized kidney cancer: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database analysis. *Urology*. 2011;78(1):93–8.
- Thompson RH, Atwell T, Schmit G, Lohse CM, Kurup a. N, Weisbrod A, et al. Comparison of Partial Nephrectomy and Percutaneous Ablation for cT1 Renal Masses. *Eur Urol*. 2014;67(2):252–9.
- Uchida M, Imaide Y, Sugimoto K, Uehara H, Watanaabe H. Percutaneous cryosurgery for renal tumours. *Br J Urol*. 1995;75(2):132–7.
- Hoffmann NE, Bischof JC. The cryobiology of cryosurgical injury. *Urology*. 2002;60(2 Suppl 1):40–9.
- Wen CC, Nakada SY. Energy ablative techniques for treatment of small renal tumors. *Curr Opin Urol*. 2006;16(5):321–6.
- Duffey BG, Kyle Anderson J. Current and future technology for minimally invasive ablation of renal cell carcinoma. *Indian J Urol*. 2010;26(3):410–7.

23. Schmit GD, Atwell TD, Leibovich BC, Callstrom MR, Kurup AN, Woodrum DA, et al. Percutaneous cryoablation of anterior renal masses: technique, efficacy, and safety. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195(6):1418–22.
24. Acar C, Sözen S, Üre İ, Batur AF, Gürocak S, Küpeli B. Küçük böbrek tümörlerinde nefron koruyucu cerrahiler: cerrahi ve ablatif yöntemler. *Turkish Journal of Urology.* 2009;35:87–95.
25. Bolte SL, Ankem MK, Moon TD, Hedican SP, Lee FT, Sadowski EA, et al. Magnetic resonance imaging findings after laparoscopic renal cryoablation. *Urology.* 2006;67(3):485–9.
26. Littrup PJ, Ahmed A, Aoun HD, Noujaim DL, Harb T, Nakat S, et al. CT-guided percutaneous cryotherapy of renal masses. *J Vasc Interv Radiol.* 2007;18(3):383–92.
27. Zargar H, Atwell TD, Cadeddu JA, De JJ, Janetschek G, Kaouk JH, et al. Cryoablation for Small Renal Masses : Selection Criteria, Complications, and Functional and Oncologic Results. *Eur Urol.* 2015;1–13.
28. Okhunov Z, Shapiro EY, Moreira DM, Lipsky MJ, Hillelsohn J, Badani K, et al. R.E.N.A.L. nephrometry score accurately predicts complications following laparoscopic renal cryoablation. *J Urol.* 2012;188(5):1796–800.
29. Schmit GD, Schenck LA, Thompson RH, Boorjian SA, Kurup AN, Weisbrod AJ, et al. Predicting renal cryoablation complications: new risk score based on tumor size and location and patient history. *Radiology.* 2014;272(3):903–10.
30. Duffey B, Nguyen V, Lund E, Koopmeiners JS, Hulbert J, Anderson JK. Intermediate-term outcomes after renal cryoablation: results of a multi-institutional study. *J Endourol.* 2012;26(1):15–20.
31. Guillotreau J, Haber G-P, Autorino R, Miocinovic R, Hillyer S, Hernandez A, et al. Robotic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal mass. *Eur Urol.* 2012;61(5):899–904.
32. Blute ML, Okhunov Z, Moreira DM, George AK, Sunday S, Lobko II, et al. Image-guided percutaneous renal cryoablation: preoperative risk factors for recurrence and complications. *BJU Int.* 2013;111(4 Pt B):E181–5.
33. Kim EH, Tanagho YS, Saad NE, Bhayani SB, Figenschau RS. Comparison of laparoscopic and percutaneous cryoablation for treatment of renal masses. *Urology.* 2014;83(5):1081–7.
34. Rosenberg MD, Kim CY, Tsvian M, Suberlak MN, Sopko DR, Polascik TJ, 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(4):935–9.
35. Schmit GD, Thompson RH, Kurup AN, Weisbrod AJ, Boorjian SA, Carter RE, 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(1):30–5.
36. Atwell TD, Schmit GD, Boorjian SA, Mandrekar J, Kurup AN, Weisbrod AJ, 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(2):461–6.
37. Mues AC, Korets R, Graverson JA, Badani KK, Bird VG, Best SL, et al. Clinical, pathologic, and functional outcomes after nephron-sparing surgery in patients with a solitary kidney: a multicenter experience. *J Endourol.* 2012;26(10):1361–6.
38. Tanagho YS, Bhayani SB, Kim EH, Figenschau RS. Renal cryoablation versus robot-assisted partial nephrectomy: Washington University long-term experience. *J Endourol.* 2013;27(12):1477–86.
39. Thompson RH, Atwell T, Schmit G, Lohse CM, Kurup AN, Weisbrod A, et al. Comparison of partial nephrectomy and percutaneous ablation for cT1 renal masses. *Eur Urol.* 2015;67(2):252–9.
40. Kim HK, Pyun JH, Kim JY, Kim S Bin, Cho S, Kang SG, et al. Renal cryoablation of small renal masses: a Korea University experience. *Korean J Urol.* 2015;56(2):117–24.
41. Kim HK, Pyun JH, Cho S, Kang SG, Lee JG, Kim JJ, et al. Tumor-specific immunity induced by cryoablation in a murine renal cell carcinoma model. *Korean J Urol.* 2014;55(12):834–40.
42. Liang P, Wang Y. Microwave ablation of hepatocellular carcinoma. *Oncology.* 2007;72(1):124–31.
43. Clark PE, Woodruff RD, Zagoria RJ, Hall MC. Microwave ablation of renal parenchymal tumors before nephrectomy: phase I study. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(5):1212–4.
44. Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: principles and applications. *Radiographics.* 2005;25(1):69–83.
45. Liang P, Wang Y, Zhang D, Yu X, Gao Y, Ni X. Ultrasound guided percutaneous microwave ablation for small renal cancer: initial experience. *J Urol.* 2008;180(3):844–8.
46. Carrafiello G, Mangini M, Fontana F, Recaldini C, Piacentino F, Pellegrino C, et al. Single-antenna microwave ablation under contrast-enhanced ultrasound guidance for treatment of small renal cell carcinoma: preliminary experience. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010;33(2):367–74.
47. Castle SM, Salas N, Leveillee RJ. Initial experience using microwave ablation therapy for renal tumor treatment: 18-month follow-up. *Urology.* 2011 Apr;77(4):792–7.

48. Guan W, Bai J, Liu J, Wang S, Zhuang Q, Ye Z, et al. Microwave ablation versus partial nephrectomy for small renal tumors: intermediate-term results. *J Surg Oncol*. 2012;106(3):316–21.
49. Yu J, Liang P, Yu X, Cheng Z, Han Z, Zhang X, et al. US-guided percutaneous microwave ablation versus open radical nephrectomy for small renal cell carcinoma: intermediate-term results. *Radiology*. 2014;270(3):880–7.
50. Moreland AJ, Ziemlewicz TJ, Best SL, Hinshaw JL, Lubner MG, Alexander ML, et al. High-powered microwave ablation of t1a renal cell carcinoma: safety and initial clinical evaluation. *J Endourol*. 2014;28(9):1046–52.
51. Martin J, Athreya S. Meta-analysis of cryoablation versus microwave ablation for small renal masses: is there a difference in outcome? *Diagn Interv Radiol*. 2013;19(6):501–7.
52. Floridi C, De Bernardi I, Fontana F, Muollo A, Ierardi AM, Agostini A, et al. Microwave ablation of renal tumors: state of the art and development trends. *Radiol Med*. 2014;119(7):533–40.
53. Klatte T, Kroeger N, Zimmermann U, Burchardt M, Beldegrun AS, Pantuck AJ. The contemporary role of ablative treatment approaches in the management of renal cell carcinoma (RCC): focus on radiofrequency ablation (RFA), high-intensity focused ultrasound (HIFU), and cryoablation. *World J Urol*. 2014;32(3):597–605.
54. Klatte T, Marberger M. High-intensity focused ultrasound for the treatment of renal masses: current status and future potential. *Curr Opin Urol*. 2009;19(2):188–91.
55. Wu F. Extracorporeal high intensity focused ultrasound in the treatment of patients with solid malignancy. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2006;15(1):26–35.
56. Häcker A, Michel MS, Marlinghaus E, Köhrmann KU, Alken P. Extracorporeally induced ablation of renal tissue by high-intensity focused ultrasound. *BJU Int*. 2006;97(4):779–85.
57. Marberger M, Schatzl G, Cranston D, Kennedy JE. Extracorporeal ablation of renal tumours with high-intensity focused ultrasound. *BJU Int*. 2005;95(2):52–5.
58. Ritchie RW, Leslie T, Phillips R, Wu F, Illing R, ter Haar G, et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound for renal tumours: a 3-year follow-up. *BJU Int*. 2010;106(7):1004–9.
59. Ritchie RW, Leslie TA, Turner GDH, Roberts ISD, D'Urso L, Collura D, et al. Laparoscopic high-intensity focused ultrasound for renal tumours: a proof of concept study. *BJU Int*. 2011;107(8):1290–6.
60. Al-Sakere B, André F, Bernat C, Connault E, Opolon P, Davalos RV, et al. Tumor ablation with irreversible electroporation. *PLoS One*. 2007;2(11):e1135.
61. Lee EW, Loh CT, Kee ST. Imaging guided percutaneous irreversible electroporation: ultrasound and immunohistological correlation. *Technol Cancer Res Treat*. 2007;6(4):287–94.
62. Wagstaff PGK, de Bruin DM, van den Bos W, Ingels A, van Gemert MJC, Zondervan PJ, et al. Irreversible electroporation of the porcine kidney: Temperature development and distribution. *Urol Oncol*. 2015;33(4):168.e1–7.
63. Neal RE, Garcia PA, Kavnoudias H, Rosenfeldt F, Mclean CA, Earl V, et al. In vivo irreversible electroporation kidney ablation: experimentally correlated numerical models. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2015;62(2):561–9.
64. Tracy CR, Kabbani W, Cadeddu JA. Irreversible electroporation (IRE): a novel method for renal tissue ablation. *BJU Int*. 2011;107(12):1982–7.
65. Deodhar A, Monette S, Single GW, Hamilton WC, Thornton R, Maybody M, et al. Renal tissue ablation with irreversible electroporation: preliminary results in a porcine model. *Urology*. 2011;77(3):754–60.
66. Pech M, Janitzky A, Wendler JJ, Strang C, Blaschke S, Dudeck O, et al. Irreversible electroporation of renal cell carcinoma: a first-in-man phase I clinical study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011;34(1):132–8.
67. Tuncel A, Erkan A, Atan A. Endoürolojideki son teknolojik gelişmeler. *Endoüroloji bülteni*. 2013;(2):171–6.
68. Lake AM, Xu Z, Wilkinson JE, Cain CA, Roberts WW. Renal ablation by histotripsy—does it spare the collecting system? *J Urol*. 2008;179(3):1150–4.





# Böbrek Tümörlerinde Lenfadenektomi

# 15

Turgay Turan • Asif Yıldırım

Görüntüleme yöntemlerindeki teknolojik gelişmeler böbrek tümörlerinin tanısında artış sağlamıştır. Amerika'da 2015 yılında 61.500 yeni böbrek tümörü vakası ve bu hastalığa bağlı 14 bin ölüm beklenilmektedir. Amerika'da yaşayan her 49 erkekten 1'i ömrü boyunca böbrek kanserine yakalanacaktır. Tanı anında vakaların %17'sinde lokal ileri hastalık, %18'inde ise uzak metastaz bulgusu vardır. Lokal ileri hastalık için 5 yıllık sağkalım %65'tir (1). Lenfadenektomi böbrek hücreli kanserlerde evreleme için kullanılmaktadır. EORTC çalışmasında klinik olarak lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda lenfadenektominin sağkalıma katkısı gösterilememiştir, bu yüzden düşük riskli hastalara önerilmemiştir (2). Klinik olarak lenf nodu tutulumu bulunan lokal ve lokal ileri evre hastalara lenfadenektomi önerilmektedir (3). Ayrıca lenf nodu pozitif metastatik hastalarda sitoredüktif cerrahi yanında komplet lenf nodu rezeksiyonu yapılırsa sağkalıma katkı sağlayabilir (4). Bu bölümde böbrek tümörlerinde lenfadenektominin rolü anlatılacaktır.

Böbrek tümörlerinde lenfadenektominin yeri gelişim göstermektedir. Her ne kadar evreleme için lenfadenektomi gerekli ise de, bunun tedaviye katkısı tartışmalıdır. Blom ve arkadaşlarının yaptığı EORTC çalışmasında toplam 722 hasta iki gruba ayrılmış, 383 hastaya nefrektominin yanında lenfadenektomi de yapılmıştır. Diğer grupta yalnızca nefrektomi yapılan hastalar vardır. Bu iki grup arasında komplikasyonlar, sağkalım, progresyona kadar geçen süre ve progresyon oranları arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bu hastaların yalnızca %4'ünde lenf pozitifliği tespit edilmiştir. Ameliyat öncesi bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinde lenf nodu tutulumu olduğu düşünülen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır (2). Bu sonuçlarla görüntüleme yöntemleriyle lenf nodu tutulumu olmayan düşük riskli hastalara lenfadenektominin tedaviye katkısı bulunamamıştır.

Nefrektomi ile birlikte lenfadenektomi yapmak ameliyat süresini uzatırken, vena kava ve aort etrafından yapılan diseksiyon hastayı komplikasyona açık hale getirmektedir. Her

ne kadar Blom ve arkadaşlarının çalışmasında komplikasyonlar açısından farklılık gösterilme de seçilen grup düşük riskli ve yalnızca %4'ünde lenf nodu tutulumu mevcut idi. Ameliyat öncesi görüntüleme yöntemleriyle lenf nodu tutulumu olduğundan şüphelenilen hastalara yapılan lenfadenektomide yaklaşık %20 pozitiflik tespit edilmiştir. Yalnızca preoperatif BT kullanımının duyarlılığı %65, özgüllüğü %80 olarak bildirilmiştir (5). Lenfadenektomi yapılması gereken hasta grubunu ayırt etmek için çeşitli nomogramlar geliştirilmiştir. Blute ve arkadaşları toplam 1652 hastayı içeren çalışmalarında patolojik bulgulara göre değerlendirme yapmışlar, nükleer grade 3-4, sarkomatoid komponent varlığı, tümör çapının 10 cm'den uzun olması, histolojik olarak tümör nekrozunun bulunması ve tümör evresinin pT3 veya pT4 olmasının nodal tutulum riskini artırdığını bildirdiler. Bu beş faktörün hepsinin birden bulunması halinde nodal tutulum %53, ikiden az bulunması ise %1 olarak bildirilmiştir. İki veya daha fazla komponent varlığında lenfadenektomi yapılmasını önermişlerdir (6). Ancak bu nomogram çok kullanışlı değildir, frozen inceleme gerektirmektedir. Hutterer ve arkadaşları lokal veya sistemik semptom varlığı ile tümör boyutunun lenf nodu pozitifliğini %78 doğruluk oranıyla öngörebildiklerini bildirmişlerdir (7). Ancak bu çalışmada standart bir lenfadenektomi yapılmamış, sıklıkla hiler lenfadenektomi yapılmıştır. Bu nedenle bu çalışmada gerçek lenf nodu tutulum yüzdesi farklı olabilir. Capitano ve arkadaşları ise tümör evresi, klinik nodal tutulum, tümör çapı ve tanı anında uzak metastaz bulunmasını içeren nomogram ile %86 doğruluk sağladılar (8). Ancak bu çalışma retrospektif ve metastatik hastalık grubunu da içermektedir ve standart bir lenfadenektomi tekniği kullanılmamıştır. Babaian ve arkadaşları yaptıkları çalışma ile uzak metastazı bulunmayan hastalarda lenf nodu pozitifliği için cerrahi öncesi öngörebilecek faktörleri belirlemeye

çalışmışlardır. Lokal semptom varlığı, klinik lenf nodu tutulumu, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru ve yüksek laktat dehidrogenaz varlığı %89 oranında doğruluk ile lenf nodu tutulumunu göstermiştir. Klinik olarak lenf nodu tutulumunu göstermeyen, ancak patolojik tutulumu olan hastalar için ise tek öngörülse özelliğın lokal semptom varlığı olarak bildirilmiştir (9). Lenfadenektomi yapılan ve patolojik olarak lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda nüks oranı %27 bulunmuştur. Nüks ise %84 oranında uzak metastaz olarak gerçekleşmiştir. Patolojik tutulumu olan hastalarda nüks oranı %78 ve bunun %60'ı uzak metastaz olarak gerçekleşmiştir (9). Terrone ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çıkarılan lenf nodu sayıları incelenmiş, pN1 (tek nod tutulum) ile pN2 (birden çok tutulum) olan gruplarda 5 yıllık kansere özgü sağkalımda farklılık tespit edilmemiştir. Bu çalışmada ortalama 13 adet lenf nodu çıkartılmış, lenf nodu pozitiflik oranı %14 olarak gerçekleşmiş ve bu grupta 5 yıllık sağkalım %18 bulunmuştur. Aynı çalışmada dörtten fazla lenf nodu tutulumunun bulunması ise kötü prognoz belirtisi olarak açıklanmıştır (10). Dimashkieh ve arkadaşları 2076 radikal nefrektomi yapılan hastayı inceledikleri çalışmalarında toplam 69 lenf nodu pozitif hasta (pN1:34, pN2:35) tespit etmişler. Ekstranodal uzanım varlığı dışında kansere özgü sağkalımda alt gruplar açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir (11).

Literatürde lenfadenektomi için farklı teknikler kullanılmıştır. Yalnızca renal venin etrafındaki lenf nodlarının çıkarılmasına hiler lenfadenektomi, hiler lenfadenektomiye ek sağ taraf için parakaval, sol taraf için para-aortik lenf nodlarının çıkarılmasına reyonel lenfadenektomi olarak tanımlanmaktadır. Genişletilmiş lenfadenektomide ise sağ taraf için hiler, pre-kaval, parakaval, retrokaval, inter-aortokaval ve preaortik; sol taraf için hiler, pre-aortik, paraaortik, retroaortik, inter-aortakaval ve prekaval

lenf nodlarının diafram krusundan iliak arter sınırına kadar çıkarılmasını içermektedir. Crispen ve arkadaşları toplam 169 hastaya lenfadenektomi yapmışlar, 64 (%38) hastada lenf nodunda mikrometastaz tespit etmişlerdir. Bunların 42 (%66)'si ameliyat öncesi görüntüleme yöntemlerinde nodal tutulumdan şüphelenilen hastalardır. Bu hastaların %45'inde (29 hasta) hiler tutulum izlenmemiştir. Bunun dışında lenfatik drenajda herhangi bir atlama gözlenmemiş, nodal tutulum sırayla gerçekleşmiştir. Crispen ve arkadaşları yüksek riskli hastalarda lenfadenektominin sağkalım katkısı sunduğu bildirmişlerdir (12). Yalnızca hiler diseksiyon yapmak düşük evrelemeye neden olacaktır. İnsanlarda renal ven etrafındaki lenfovöz bağlantılar henüz gösterilememiştir. Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler retroperitoneal lenfatik sistemin doğru değerlendirilmesini sağlayacaktır (13).

Capitano ve arkadaşları yaptıkları çalışma ile çıkarılan lenf nod sayısının kansere özgü ve metastatik progresyonsuz sağkalımı etkilediğini bildirmişlerdir. Radikal nefrektomi ile birlikte lenfadenektomi yapılan 844 hastanın 120'sinde (%14,2) lenf nodu tutulumu izlenmiştir. Tümör evrelemesine göre sırasıyla pT1, pT2, pT3 ve pT4 için lenf nodu tutulum yüzdeleri %1,9, %8,3, %22,3, %54,3 olarak bulundu. Çok değişkenli analizde çıkarılan lenf nodu sayısı kansere özgü sağkalımda koruyucu etki sağladığı bulunmuştur. Çıkarılan her ek lenf nodu kansere özgü sağkalımda %3-19 oranında iyileşme sağlarken, metastatik progresyona gidişi ise %3-%11 oranında azaltmıştır (14). Bu sonuçlarla eğer klinik olarak lenfadenektomi yapılması planlanıyorsa, bunun genişletilmiş olarak yapılması önerilmektedir. Bekema ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada klinik T3 hastalığı olanlara yapılan lenfadenektominin, yapılmayanlara oranla 5 yıllık sağkalımda %15 avantaj sağladığını bildirilmiştir (15).

Vaselli ve arkadaşları sitoreduktif nefrektomi yaptıkları metastatik hastalığı bulunan 154 hastanın sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmada, klinik olarak lenf nodu pozitif olan 72 hastanın median sağkalımı 8,5 ay iken, klinik lenf nod negatif olan 85 hastanın ortalama sağkalımı 14,7 ay saptanmıştır. Tam lenfadenektomi yapılan grup ile klinik olarak nodal tutulum olmayan hastaların sağkalımı benzer saptanmıştır (16). Delacroix ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 68 hastada lenf nodu metastazı tespit etmişler. Bu çalışmada papiller histoloji ve sarkamotid komponentin bulunmaması, tek lenf nodu tutulumu ve ECOG PS 0 olması sağkalım avantajı sağladığını ve radikal nefrektomi ile birlikte lenfadenektomi yapılmasının hastaliksız sağkalımı artırdığını bildirmişlerdir (17).

Babaian ve arkadaşları toplam 564 hastaya radikal nefrektomi ile birlikte lenfadenektomi yapmışlar, 131 (%23) hastada tutulum olduğu tespit etmişlerdir. Bu hastalardan 29'unda (%7,2) klinik olarak lenf nodu tutulum şüphesi yokmuş. Patolojik olarak lenf nodu tutulumu bulunan hastaların %78'inde nüks tespit edilirken, negatif olanlarda bu oran % 27 saptanmıştır. Lenf nodu tutulumu bulunan ancak klinik olarak tutulum şüphesi bulunmayan hastalar ile hem klinik hem patolojik tutulumu olan hastaların sağkalımı anlamlı olarak farklı bulunmuştur. İlginç olarak klinikN1-patolojikN0 ile klinikN0-patolojikN1 olan hastaların kansere özgü sağkalım ve rekürrensiz sağkalım oranları arasında fark bulunmamıştır (9). Lee ve arkadaşları lenfadenektomi yaptıkları 440 hastanın 31'inde (%7) lenf tutulumu tespit etmişler. Klinik olarak lenf nodu tutulumu şüphesi olan ancak patolojik tutulumu bulunmayan hastalar ile hem klinik hem patolojik olarak lenf nodu tutulumu negatif olan hastaların sağkalımları arasında anlamlı fark izlenmiştir (5 yıllık sağkalım klinikN0-patolojikN0; %92, klinikN1-

patolojikN0; 77  $p<0,001$ ). Klinik olarak lenf nodu tutulumu bulunması kötü prognoz belirtisi olarak gösterilmiştir (5). Nodal büyümenin nedeni uzak metastaz veya tümör nekrozuna bağlı immun sistem aktivasyonu olabileceği, ya da patolojik olarak yetersiz örnekleme yapılmış olabileceği şeklinde bildirilmiştir. Bu iki çalışmada standart bir lenfadenektomi tekniği kullanılmamıştır.

Feuerstein ve arkadaşları 7 cm'den büyük renal kitlesi bulunan 524 hastayı incelemişler. Bu hastaların 334'üne lenfadenektomi yapılmışlardır ve 26 hastada (%8) lenf nodu tutulumu tespit edilmiştir. Takiplerinde 164 hastada rekürrens saptanmıştır. Lenfadenektomi yapılan ve yapılmayan hastaların 5 yıllık rekürrensiz sağkalımı sırasıyla %64 ve %77; 5 yıllık sağkalım oranları ise sırasıyla %75 ve %78 olarak rapor edilmiştir. Lenf nodu tutulumu olan hastaların 5 yıllık sağkalımı ise %65 bulunmuştur. Lenfadenektomi yapılması hastalık rekürrensini ve sağkalımı öngörememiştir. Lenf nodu tutulumu hastalık rekürrensi ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (18).

EORTC çalışmasında nefrektomi ile birlikte lenfadenektomi yapılmasının morbiditeyi artırmadığını bildirmiştir, ancak ileri evre hastalıkta komplikasyon riski de artmıştır (4). Lenfadenektomi böbrek tümörlerinin doğru evrelemesinde gerekli iken, klinik olarak lenf nodu negatif hastalıkta tedaviye katkı sağlamamıştır. Lenfadenektomi için belirlenmiş standart bir teknik bulunmamasına rağmen, klinik olarak lenf nodu tutulumu düşünülüyor ise yüksek riskli hastalarda genişletilmiş lenfadenektomi yapılması önerilebilir. Bunun yanında klinik olarak lenf nodu tutulum şüphesi bulunmayan, ancak mikrometastaz açısından yüksek riskli hastalarda da lenfadenektomi önerilebilir. Ameliyat öncesi ve sırasında çeşitli parametreler kullanılarak bu risk belirlenebilir. Eğer lenfadenektomi yapılacaksa en uygun zaman nefrektomi ile eş

zamanlı yapılmasıdır. Tecrübeli merkezlerde nefrektomi ile birlikte lenfadenektomi yapılması ilave düşük morbidite getirecektir.

Literatürde lenfadenektomi için kanıt düzeyi yüksek prospektif çalışmanın çok az bulunması, standart bir lenfadenektomi tekniğinin belirlenememiş olması, uzun dönem sonuçlarında beklenen katkıyı sağlayamamış olması nedeniyle bu alanda daha güçlü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015; 65(1): 5-29.
2. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, Jacqmin D, Schröder FH, de Prijck L, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol.* 2009; 55: 28-34.
3. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol.* 2015; 67: 913-24.
4. Karam JA, Rini BI, Varella L, Garcia JA, Dreicer R, Choueiri TK, et al. Metastectomy after targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol.* 2011. 185(2): 439-444.
5. Lee HW, Jeon HG, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, Choi HY, et al. Diagnostic and Prognostic Significance of Radiologic Node-positive Renal Cell Carcinoma in the Absence of Distant Metastases: A Retrospective Analysis of Patients Undergoing Nephrectomy and Lymph Node Dissection. *J Korean Med Sci.* 2015; 30: 1321-7.
6. Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al. A protocol for performing extended lymph node dissection using primary tumor pathological features for patients treated with radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. *J Urol.* 2004. 172: 465-9.
7. Hutterer GC, Patard JJ, Perrotte P, Ionescu C, de La Taille A, Salomon L, et al. Patients with renal cell carcinoma nodal metastases can be accurately identified: external validation of a new nomogram. *Int J Cancer.* 2007; 121: 2556-61.
8. Capitanio U, Abdollah F, Matloob R, Suardi N, Castiglione F, Di Trapani E, et al. When to perform lymph node dissection in patients with renal cell carcinoma: a novel approach to the preoperative assessment of risk of lymph node invasion at surgery and

- of lymph node progression during follow up. *BJU Int.* 2013; 112: 59-66.
9. Babaian KN, Kim DY, Kenney PA, Wood CG Jr, Wong J, Sanchez C, et al. Preoperative Predictors of Pathological Lymph Node Metastasis in Patients with Renal Cell Carcinoma Undergoing Retroperitoneal Lymph Node Dissection. *J Urol.* 2015; 193: 1101-7.
  10. Terrone C, Cracco C, Porpiglio F, Bollito E, Scoffone C, Poggio M, et al. Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2006; 49: 324-31.
  11. Dimashkieh HH, Lohse CM, Blute ML, Kwon ED, Leibovich BC, Cheville JC. Extranodal extension in regional lymph nodes is associated with outcome in patients with renal cell carcinoma. *J Urol.* 2006; 176: 1978-83.
  12. Crispen PL, Breau RH, Allmer C, Lohse CM, Cheville JC, Leibovich BC, et al. Lymph node dissection at the time of radical nephrectomy for high-risk clear cell renal cell carcinoma: indications and recommendations for surgical templates. *Eur Urol.* 2011; 59: 18-23.
  13. Karmali RJ, Suami H, Wood CG, Karam JA. Lymphatic drainage in renal cell carcinoma: back to the basics. *BJU Int.* 2014; 114: 806-17.
  14. Capitanio U, Suardi N, Matloob R, Roscigno M, Abdollah F, Di Trapani E, et al. Extent of lymph node dissection at nephrectomy affects cancer specific survival and metastatic progression in specific sub categories of patients with renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int.* 2014; 114: 210-5.
  15. Bekema HJ, MacLennan S, Imamura M, Lam TB, Stewart F, Scott N, et al. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2013; 64: 799-810.
  16. Vasselli JR, Yang JC, Linehan WM, White DE, Rosenberg SA, Walther MM, et al. Lack of retroperitoneal lymphadenopathy predicts survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol.* 2001; 166: 68-72.
  17. Delacroix SE, Chapin BF, Chen JJ, Noqueras-Gonzalez GM, Tamboli P, Matin SF, et al. Can a durable disease-free survival be achieved with surgical resection in patients with pathological node positive renal cell carcinoma? *J Urol.* 2011; 186: 1236-41.
  18. Feuerstein MA, Kent M, Bazzi WM, Bernstein M, Russo P. Analysis of lymph node dissection in patients with  $\geq 7$ -cm renal tumors. *Worl J Urol.* 2014; 32: 1531-6.



# Venöz Trombüslü Böbrek Tümörüne Yaklaşım

# 16

Evren Süer • Kadir Türkölmez

## GİRİŞ

Renal hücreli kanserin (RHK) en önemli özelliklerinden biri intraluminal büyüme gösterebilmesidir. Klinik olarak trombüs olarak bilinen bu durum inferior vena kava (IVK) aracılığıyla sağ atrium kadar ulaşabilir. Trombüsü olan RHK hastalarının birçoğunda metastaz olmama durumu bu klinik tablonun değişik özelliklerinden birisidir. Bu hastaların %50-70 uzun dönem sağkalım gösterilebildiği bildirilmiş, prognozun perirenal yağ dokusu invazyonu, lenf nodu tutulumu ve damar duvarı invazyonundan etkilenileceği belirtilmiştir (1, 2).

RHK hastalarında trombüs sıklığı %4-10 arasında gösterilmiştir. Venöz trombüs şüphesinin akla getirecek klinik semptom ve bulgular; alt ekstremitelerde ödem, izole sağ varikozel, dilate yüzeysel abdominal venler, proteinuria ve tutulan böbreğin fonksiyon göstermemesi olarak sıralanabilir. TNM evrelendirmesinde T3a renal ven trombüsü, T3b infradiafragmatik IVK trombüsü ve T3c supradiafragmatik

IVK ve atrium tutulumu olarak tanımlanmıştır (3). Martinez-Salamance ve ark 1215 vakalık çok merkezli çalışmasındaki bulgular TNM sisteminin 2010 yılındaki revizyonuna öncülük yapmıştır (4). Ancak klinik kullanılabilirlik açısından Novick sistemi şu an tercih edilen sistemdir (4). Bu sistemde Evre I renal ostiuma kadar ilerlemiş trombüs, Evre II infrahepatik düzeyde IVK trombüsü, Evre III infradiafragmatik ve intrahepatik trombüsü ve Evre IV ise supradiafragmatik trombüsü olanlar olarak sınıflandırılmıştır. Mayo Kliniği'nin sınıflandırması da klinik olarak kullanımdadır. Bu sınıflandırmada trombüs için level 0 sadece renal venedeki trombüs, level I renal ven ostiumuna 2 cm`den daha az yakın olan trombüsler, level II renal ven ostiumuna 2cm`den daha fazla uzak olan trombüsler olarak sınıflandırılmış, level III ve IV ise Novick sistemiyle aynı olacak şekilde bildirilmiştir (5). Venöz trombüs seviyesinin sağkalım ve rekürrens üzerine etkileri konusunda net bir görüş birliği şu an için yoktur. Birçok çalışmada Evre III-IV trombüsü



olanlarda lokal ve sistemik rekürrens oranı yüksek bulunmuş ve sağkalımın olumsuz olarak etkilendiği bildirilmiştir (6). Diğer birçok çalışmada ise renal ostiumu aşan trombüslerin prognozu olumsuz yönde etkilediği ancak IVK seviyesinin önemli olmadığı bildirilmiştir (7).

## GÖRÜNTÜLEME

Görüntüleme yöntemleri IVK trombüsü olan RHK hastaları için olmazsa olmaz olup trombüsün seviyesi, hacmi, damar duvarı ile ilişkisi ve beraberindeki olumsuz prognostik faktörleri değerlendirmek üzere uygulanmaktadır. Aynı zamanda cerrahi girişimin belirlenmesinde de önemli rol oynamaktadır. Tarihsel olarak inferior vena kavografi kullanılmış ve hastaların değerlendirilmesinde temel teşkil etmiştir (9). Ancak invazif bir girişim olması nedeniyle farklı yöntemler kullanılmaya çalışılmıştır. Ultrasonografi (US) bu hastaların değerlendirilmesinde diğer bir yöntem olup özellikle trombüsün derinliği, hastaya ait faktörler ve uygulayan kişiye bağımlı olduğu için altın standart yöntem haline gelmemiştir. Bu hastalarda US duyarlılığı %60 olarak belirlenmiş, özellikle intrahepatik seviyesindeki trombüsler için duyarlılığın daha da düştüğü bildirilmiştir (10).

Günümüzde bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonanslı görüntüleme (MRG) sık kullanılsa da MRG altın standart haline gelmiştir. Bu yöntemle neredeyse %100'e yakın bir duyarlılık elde edilmiştir. Elde edilen çok planlı görüntüler sayesinde trombüsün çevre yapılarla olan ilişkisi net olarak değerlendirilmekte ve radyasyon maruziyeti olmaması MRG lehine kabul edilmektedir (11). Konvansiyonel BT'nin sonuçları MRG'a göre daha başarısız olsa da güncel olarak kullanılan multidetektör BT ile %90'ların üzerinde duyarlılık elde edilmiş, MRG ile karşılaştırılarda ise anlamlı bir fark saptanmamıştır (12). Boorjian ve ark

serisinde MRG ve BT seçiminden daha önemli olan unsurun görüntüleme yönteminin cerrahiye yakın zamanda yapılması olduğu gösterilmiştir (13).

Transözefagial ekokardiografi (TOE) bu hastaların değerlendirilmesinde kullanılan diğer bir yöntem olup özellikle evre III-IV hastaların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. MRG'a göre bir üstünlüğü olmasa da cerrahi esnasında trombüsün yerini belirlemede değerli bilgiler vermektedir (14).

## KLİNİK ve SAĞKALIM

Rabbani ve ark'ın 1082 hastalık serisinde renal ven ve IVK trombüs oranları sırasıyla %5,4 ve %2,8 olarak bildirilmiştir (15). Trombüsü olan RHK hastalarının çoğu şeffaf hücreli RHK hastaları olup bu hastaların yaklaşık %20'sinde sarkomatid diferansiyasyon mevcuttur (15). Papiller tip ve onkositomlar ile bu risk anlamlı ölçüde azalmaktadır. Trombüs ile ilişkili diğer özellikler ise büyük tümör boyutu ve yüksek Fuhrman grade olarak tespit edilmiştir (6).

Metastatik olmayan trombüslü hastalarda tam rezeksiyon ile hastaların yaklaşık olarak %50'sinde uzun dönem sağkalım elde edilebilmektedir. Daha önceden de belirtildiği gibi trombüs seviyesinin prognostik önemi tam olarak açığa kavuşmamıştır. Bu hastalarda metastaz olması prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. Lambert ve ark. metastaz olmayan ve metastatik pT3b ve pT3c hastalarda hastalığa özgü sağkalımı (HÖS) sırasıyla %60,3 ve %10 olarak tespit etmişlerdir (16). Diğer prognostik açıdan önemli olabilecek parametre is ven duvarının tümöral invazyonudur. Zini ve ark.'nın çalışmasında ven duvar invazyonunun sağkalımı ve rekürrens düzeylerini olumsuz yönde etkilediğini bildirmiştir (2). Lenf nodu tutulumu ve performans skoru da sağkalımı etkileyen diğer parametreler olarak karşımıza çıkmaktadır (16).

## PREOPERATİF DEĞERLENDİRME

Cerrahi öncesi hazırlık bu hastalarda her zaman önemlidir. Cerrahinin zorluğuna göre eritrosit, trombosit, plazma, kriyopresipitat gibi kan ürünlerinin hazırlanması zorunludur. Cerrahi sonuçların başarılı olabilmesi için ürolog, anesteziyolog ve damar cerrahinin işbirliği temel teşkil etmektedir. Özellikle evre III ve IV trombüslerde vasküler cerrahinin yeri çok önemlidir. Bazı klinisyenler rutin olarak arter embolizasyonunu önermiş, bu sayede tümörün küçüleceği ve cerrahinin kolaylaşacağını bildirmişlerdir (17). Ancak Subramanian ve ark, embolizasyon ile cerrahinin daha zor hale geldiğini, komplikasyon oranlarının arttığını bildirmişlerdir (18). Günümüzde embolizasyon nefrektomi öncesinde önerilmemektedir. IVK filtresinin kullanımı günümüzde sadece cerrahi planlanan hastalarda, cerrahi öncesi 48 saat içinde önerilmektedir. Cerrahi planlanmayan hastalarda filtre takılması sonucu filtrenin tümöral infiltrasyonu gelişmekte, filtrenin çıkarılmasına kadar gidilebilmektedir (19).

## CERRAHİ YAKLAŞIM

Cerrahi yaklaşım tek tip olmayıp trombüsün seviyesi, tümörün boyutu, konumu, lenf nodu tutulumunun varlığı ve vasküler anatomiye göre planlanmalıdır. Bu nedenle bu hastalarda yeterli preoperatif görüntüleme gidilmesi sağlanmalıdır. En temel cerrahi önceliklerden biri trombüsün infrahepatik, intrahepatik veya suprahepatik olup olmadığıdır. Bu bilgi cerraha insizyon, IVK kontrol tekniği ve vasküler bypass gerekliliği konusunda yardımcı olacaktır (20).

## Evre I ve II Trombüsler

Cerrahi insizyonun seçilmesi bu hastalarda temel teşkil etmektedir. Flank kesiler daha çok basit, parsiyel ve radikal nefrektomiler için kullanılsa da trombüsü olan hastalarda IVK düze-

yine sınırlı bir ulaşım sağlar. Bu kesi ancak renal vende veya hafif evre I trombüsü olan, parmak yardımı ile trombüsü renal vene çekilebilen hastalarda uygulanabilir.

Bu hastalarda subkostal kesiler mükemmel bir görüntü sağlar ve bu sayede kesi orta hattan karşı hatta kadar uzatılabilir. Ancak bu kesi uzun bir kesi olup postoperatif dönemde ciddi oranda ağrıya neden olabilir. Özellikle üst pol tümörleri için torakoabdominal kesiler iyi bir görüntü sağlar. Bu kesinin dezavantajları pnömotoraks, amfizem, frenik sinir hasarı ve atelek-tazi sayılabilir.

Karın içine girildikten sonra böbrek Gero-ta fasyası dışından serbestlenmeye başlar ve üreter bağlanır. Renal hiluma ulaşıldıktan sonra arter bağlanır ve renal ven izole edilir. Renal ven trombüslerinde sadece Satinsky klembi konularak, parmak yardımıyla trombüs ven ostiumundan uzaklaştırılarak gerçekleştirilir. Ven ostiumundan içeri alınamayan trombüslerde ise Satinsky klembi IVK'ya paralel olacak şekilde, trombüsün medialinde kalacak şekilde yerleştirilir. Bu hastalarda IVK yan duvarları 3 veya 4/0 polipropilen yardımıyla birleştirilir. Bu hastalarda suprarenal, infrarenal ve kontrarenal renal veni kontrol altına almak cerraha önemli oranda güvenlik sağlamaktadır. Bu hastalarda kanamanın önemli bir sebebi de çevredeki lomber damarlar olup mutlaka bu damarlar kontrol altına alınmalı ve gereksiz kanamaların önüne geçilmelidir.

Evre II trombüslerde yukarıda bahsedilen önlemlerin tümü alınmalıdır. IVK renal ven seviyesinin üstü ve altından, kontralateral renal ven ile klempenmelidir. Klempleme için vasküler klemp ve askı materyalleri kullanılmalıdır. Bu hastalarda kavatomi öncesi mutlaka anestezi ve diğer cerrahi ekip haberdar edilmelidir. Anestezi ekibi bu aşamada tüm kan ürünlerini hazırlamalı ve resüsitasyona hazır olmalıdır. IVK'nın klempenmesi sırasında kan basıncının

düşmesi anestezi ekibinin daha da hazırlıklı olması gerektiğini gösterir.

Klempleme işlemi sonrası renal ven ostium çevresinden yuvarlak bir insizyon gerçekleştirilir (20). Çoğunlukla trombüs damar duvarını invaze etmez ve kolaylıkla insizyondan çıkarılır. Eğer IVK lümeni %50'den fazla olacak şekilde daralırsa bir greft konulma işlemi bu hastalarda düşünülebilir. Eğer trombüs duvara invaze olmuşsa duvarla birlikte çıkarılmalı, açıklık 3-4/0 polipropilen yardımı ile kapatılmalıdır. Bu hastalarda laparoskopik yaklaşım sadece seçilmiş vakalarda önerilebilir (Evre I). Robotik yaklaşımda bu hastalarda uygulanmış ancak elde veriler yetersiz olduğu için bu hastalara yaklaşımda rutin bir yöntem olarak önerilemez (23)

### Evre III ve IV Trombüsler

Bilateral subkostal kesi bu hastalarda mükemmel bir görüntü sağlar ve torakoabdominal kesi ile meydana gelebilecek komplikasyonların bu şekilde önüne geçilebilir. Ancak torakoabdominal kesinin en önemli avantajının üst polde görülen büyük tümörler ve retrohepatik trombüsler üzerine olduğu da unutulmamalıdır. Orta hat kesisi de bu hastalarda kullanılabilir ve bu kesinin en önemli avantajı iyi bir IVK kontrolü ve kontralateral böbrek hâkimiyetidir. Bu yöntemin önemli dezavantajlarından biri ise yetersiz karaciğer mobilizasyonu ve retrohepatik IVK trombüsleridir. Özellikle Evre IV trombüslerde bilateral subcostal kesi ve median sternotomi önerilmektedir (24). Bu kesi sayesinde böbrek, IVK ve kalp operasyon sahasında iyi bir şekilde ortaya konacaktır. Özellikle böbreğin erken mobilizasyonu ve renal arterin kontrolünü sağlayarak gereksiz kanamaların önüne geçilebilecektir. IVK'nın disseksiyonu ve tüm lomber venlerin ligasyonu bu aşamada önemlidir. Supra ve intrahepatik IVK trombüslerinde karaciğer disseksiyonu bir temel teşkil etmektedir. Karaciğer tüm ligamanlarından ayrılmalı, sağ karaciğere

giren venler bağlanarak tam bir disseksiyon sağlanmalıdır (25). Eğer bu hastalarda suprarenal ven klemplenmesi karaciğer disseksiyonu ile gerçekleştirilemiyorsa sternotomi yapılarak IVK supradiafragmatik olarak kontrol edilebilir.

Vasküler bypass (VB) evre III ve IV tümörlerde gerekebilmektedir. Bu seviyedeki trombüs hastalarında en önemli sorunlardan bir tanesi ciddi kan kaybı ve intraoperatif hipotansiyondur. Bu komplikasyonlar hastalarda akut miyokard enfarktüsü, beyin hasarı gibi tablolara yol açabilir. Bu hastalarda kardiopulmoner bypass (KPBP) ve venövenöz bypass (VVBP) kullanılarak bu komplikasyonların önüne geçilmeye çalışılır (26). Hipotermik dolaşım arresti (HDA) de bu hastalarda kullanılabilen ek bir işlemdir. Bu cerrahi oldukça morbid ve mortal seyredabilen bir cerrahidir. Yayımlanan serilerde %5-10'luk bir mortalite oranından bahsedilmektedir (8). Bu nedenle bu cerrahi iyi planlanarak yapılmalıdır. Bu işlem için özellikle iyi performans durumu olan, lenf nodu ve uzak metastazı olmayan hastalar tercih edilmektedir.

### Sonuç

Tüm metastatik olmayan ve performans durumu iyi olan hastalar cerrahi tedavi için adaydır. Komplet rezeksiyon ile hastalarda %50'ye varan uzun dönem sağkalım elde edilebilir. Trombüs seviyesi prognoz için anlamlı olmasa da cerrahinin seçimini etkilemektedir.

### Kaynaklar

1. Leibovich BC, Chevillet JC, Lohse CM, Zincke H, Kwon ED, Frank I, Thompson RH, Blute ML Cancer specific survival for patients with T3 renal cell carcinoma: can the 2002 primary tumor classification be improved? J Urol. 2005;173:716-9.
2. Zini L, Destrieux-Garnier L, Leroy X, Villers A, Haulon S, Lemaitre L, Koussa M Renal vein ostium wall invasion of renal cell carcinoma with an inferior vena cava tumorthrombus: prediction by renal and vena caval vein diameters and prognostic significance. J Urol. 2008;179:450-4.

3. Edge SB, Byrd DR, Compton CC eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7 th edn. New York: Springer, 2010.
4. Martínez-Salamanca JI, Huang WC, Millán I, Bertini R, Bianco FJ, Carballido JA, Ciancio G, Hernández C, Herranz F, Haferkamp A, Hohenfellner M, Hu B, Koppie T, Martínez-Ballesteros C, Montorsi F, Palou J, Pontes JE, Russo P, Terrone C, Villavicencio H, Volpe A, Libertino JA Prognostic impact of the 2009 UICC/AJCC TNM staging system for renal cell carcinoma with venous extension.; International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium. *Eur Urol*. 2011;59:120-7.
5. Novick AC. *Stewart 's Operative Urology*, 2nd edn. Baltimore : Williams & Wilkins,1989.
6. Kirkali Z, Van Poppel H A critical analysis of surgery for kidney cancer with vena cava invasion.. *Eur Urol*. 2007;52:658-62.
7. Kim HL, Zisman A, Han KR, Figlin RA, Belldegrün AS Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different?. *J Urol*. 2004;171:588-91.
8. Blute ML, Leibovich BC, Lohse CM, Chevile JC, Zincke H The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus.. *BJU Int*. 2004;94:33-41.
9. Guo HF, Song Y, Na YQ. Value of abdominal ultrasound scan, CT and MRI for diagnosing inferior vena cava tumour thrombus in renal cell carcinoma. *Chin Med J (Engl)* 2009 ; 122 : 2299 – 302.
10. Trombetta C, Liguori G, Bucci S, Benvenuto S, Garaffa G, Belgrano E. Evaluation of tumor thrombi in the inferior vena cava with intraoperative ultrasound. *World J Urol* 2007; 25: 381 – 4.
11. Lawrentschuk N, Gani J, Riordan R, Esler S, Bolton DM. Multidetector computed tomography vs magnetic resonance imaging for defining the upper limit of tumour thrombus in renal cell carcinoma: a study and review. *BJU Int* 2005; 96: 291 – 5.
12. Nazim SM, Ather MH, Hafeez K, Salam B. Accuracy of multidetector CT scans in staging of renal carcinoma. *Int J Surg* 2011; 9: 86 – 90.
13. Boorjian SA, Blute ML. Surgery for vena caval tumor extension in renal cancer. *Curr Opin Urol* 2009; 19: 473 – 7.
14. Glazer A, Novick AC. Preoperative transesophageal echocardiography for assessment of vena caval tumor thrombi: a comparative study with venacavography and magnetic resonance imaging. *Urology* 1997; 49: 32 – 4.
15. Rabbani F, Hakimian P, Reuter VE, Simmons R, Russo P. Renal vein or inferior vena caval extension in patients with renal cortical tumors: impact of tumor histology. *J Urol*. 2004;171:1057-61.
16. Lambert EH, Pierorazio PM, Shabsigh A, Olsson CA, Benson MC, McKiernan JM. Prognostic risk stratification and clinical outcomes in patients undergoing surgical treatment for renal cell carcinoma with vascular tumor thrombus. *Urology*. 2007;69:1054-8.
17. Schwartz MJ, Smith EB, Trost DW, Vaughan ED Jr. Renal artery embolization: clinical indications and experience from over 100 cases. *BJU Int* 2007; 99 : 881 – 6.
18. Subramanian VS, Stephenson AJ, Goldfarb DA, Ferguson AF, Novick AC, Krishnamurthi V. Utility of preoperative renal artery embolization for management of renal tumors with inferior vena caval thrombi. *Urology* 2009; 74: 154 – 9.
19. Woodruff DY, Van Veldhuizen P, Muehlebach G, Johnson P, Williamson T, Holzbeierlein JM. The perioperative management of an inferior vena caval tumor thrombus in patients with renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2009; 122: 2299 – 302.
20. Vaidya A, Ciancio G, Soloway M. Surgical techniques for treating a renal neoplasm invading the inferior vena cava. *J Urol* 2003; 169: 435 – 44.
21. Pouliot F, Shuch B, Larochelle JC, Pantuck A, Belldegrün AS. Contemporary management of renal tumors with venous tumor thrombus. *J Urol* 2010; 184: 833 – 41.
22. Clayman RV Jr, Gonzalez R, Fraley EE. Renal cancer invading the inferior vena cava: clinical review and anatomical approach. *J Urol* 1980; 123: 157 – 63.
23. Sun Y, de Castro Abreu AL, Gill IS. Robotic inferior vena cava thrombus surgery: novel strategies. *Curr Opin Urol*. 2014;24:140-7.
24. Novick AC, Cosgrove DM. Surgical approach for removal of renal cell carcinoma extending into the vena cava and the right atrium. *J Urol* 1980; 123: 947 – 50.
25. The use of liver transplant techniques to aid in the surgical management of urological tumors. *J Urol* 2000; 164: 665 – 72.
26. Granberg CF, Boorjian SA, Schaff HV et al. Surgical management, complications, and outcome of radical nephrectomy with inferior vena cava tumor thrombectomy facilitated by vascular bypass. *Urology* 2008; 72: 148 – 52.



# Metastatik Böbrek Hücreli Karsinomda Cerrahi Tedavi

# 17

Selçuk Erdem • Öner Şanlı

## Giriş

Böbrek hücreli karsinom (BHK), özellikle görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere paralel olarak insidansı artan bir üriner sistem malignitesidir. Görüntüleme yöntemlerindeki teknolojik gelişmeler insidental küçük böbrek tümörlerinin tanısını kolaylaştırmış olsa da; BHK hastalarının yaklaşık %25-30'unun tanı sırasında metastatik olduğu bilinmektedir (1, 2). Metastatik BHK (mBHK); tanısından sonra ortalama 5 yıllık sağkalımın %12-20 civarında bildirildiği kötü bir prognoza sahiptir (2, 3).

Sitoredüktif nefrektomi (SN), mBHK hastalarında primer tümöre uygulanan parsiyel ya da radikal nefrektomi olarak tanımlanmaktadır. Diğer taraftan, uzak metastazların eksizyonu mBHK hastalarında yapılan bir diğer cerrahi yöntemdir. Bu bölümde; mBHK'de önemi her geçen gün artan SN ile metastazlara yönelik cerrahiler kanıta dayalı tıp zemininde ele alınan farklı başlıklar çerçevesinde değerlendirilecektir.

## Metastatik böbrek hücreli karsinomda sitoredüktif nefrektomi: Tarihçe ve demografik veriler:

İmmunoterapi ve hedefe yönelik tedaviler kullanılmadan önce; SN, mBHK semptomlarına (inatçı ağrı, makrohematüri, kontrolsüz hipertansiyon veya paraneoplastik sendromlara bağlı hiperkalsemi vb.) yönelik palyatif bir yöntem olarak kullanılmaktaydı (4). Bununla birlikte, nefrektomi yapılan mBHK hastalarında, yapılmayanlara kıyasla, immunoterapiye artmış yanıtı gösteren çalışmaların yayınlanması, SN'nin palyasyona ek olarak multimodal tedavi yönetiminde onkolojik önemini de ortaya çıkarmıştır (5, 6). Diğer taraftan; hastalığın progresyonu ve SN ile ilişkili artmış morbidite bildiren çalışmalar mBHK'de SN'nin seçilmiş olgularda faydalı olacağı yönündeki yorumları beraberinde getirmiştir (7). Mevcut literatür ışığında; günümüzde hedefe yönelik tedaviler döneminde SN, mBHK hastalarının yönetiminde kullanılmakla birlikte; evrensel düzeyde

standart bir yaklaşım oluşturmak için çalışmalar devam etmektedir.

Literatürde demografik bulgularla ilgili farklı çalışmalar bulunmaktadır. Bu konudaki en geniş çalışma, Conti ve ark.'larının 1993–2010 yılları arasında 20214 mBHK hastalarını taradığı retrospektif epidemiyolojik çalışmadır (3). Yazarlar, 6915 (%34) hastaya SN uygulandığını tespit ederken; SN'nin 1993 yılında %25 hastaya uygulandığını; takip eden yıllarda bu oranın artış göstererek 2004 yılında %39 ile en yüksek düzeye ulaşarak zirve yaptığını bildirmiştir. Bu yıldan sonra, mBHK'de hedefe yönelik tedavi döneminin başlamasıyla SN uygulamasında düşüş yaşandığını saptamış ve 2010 yılında oranının %34 olduğunu tespit etmiştir. Bu düşüşün hedefe yönelik tedaviye geçişe bağlı olduğu düşünülmekle birlikte; immunoterapi döneminde yapılan çalışmalarda kötü performanslı hastalarda SN'nin yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmesi neticesinde değişen hasta seçim kriterlerinin de etkili olduğu vurgulanmıştır. Yazarlar, SN'nin daha çok genç (60,8'e karşı 67,8 yıl,  $p < 0,0001$ ), erkek (%69,2'e karşı %64,2,  $p < 0,0001$ ) ve beyaz ırk (%85,8'e karşı %82,6,  $p < 0,0001$ ) hastalarına uygulandığını tespit etmiştir. Yazarlar, tedavi dönemine göre iki ayrı zaman grubunu (2005 öncesi ve sonrası) da karşılaştırmış ve hedefe yönelik tedavi döneminde tümör çapı  $< 4$  cm olan hastalara (OR:0,63,  $p = 0,0008$ ) ve siyah ırka (OR:0,73,  $p = 0,011$ ) daha az SN uygulanması dışında bir fark saptamamıştır.

### İmmunoterapi döneminde sitoredüktif nefrektomi

Yukarıda bahsedildiği gibi immunoterapi döneminde SN giderek artmış ve oldukça değerli bilgiler literatürde yerini almıştır. Ancak, günümüzde mBHK tedavisinde birinci basamağı hedefe yönelik tedaviler almıştır. Bununla birlikte, hedefe yönelik tedavi dönemindeki bilgileri

paylaşmadan önce immunoterapi dönemine ait önemli prospektif randomize çalışmalardan kısaca bahsetmenin doğru olacağını düşünmekteyiz.

İnterferon- $\alpha$  (IFN $\alpha$ ) tedavisi verilen metastatik BHK hastalarında yapılan iki farklı prospektif randomize çalışma, immunoterapi döneminin en önemli çalışmaları olarak dikkat çekmektedir. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu'nun (EORTC) yaptığı çalışmada; IFN $\alpha$  öncesi SN yapılan 42 hasta sadece IFN $\alpha$  tedavisi alan 43 hasta ile karşılaştırılmış ve progresyonsuz sağkalımda 2 aylık (5'e karşı 3 ay,  $p = 0,04$ ), toplam sağkalımda ise 10 aylık (17'ye karşı 7 ay,  $p = 0,03$ ) gelişim rapor edilmiştir (8). Güneybatı Onkoloji Grubu (SWOG) tarafından yayınlanan diğer prospektif randomize çalışmada da; IFN $\alpha$  öncesi SN yapılan 120 hastanın ortanca genel sağkalım süresi sadece IFN $\alpha$  alan 121 hastadan 3 ay fazla (11,1'e karşı 8,1 ay,  $p = 0,05$ ) bulunmuştur (9). İnterlökin-2 (IL2) öncesinde SN uygulanan hastalarla SWOG çalışmasındaki hastaların karşılaştırılması Pantuck ve ark.'ları tarafından yapılmış; SN'nin IL-2 tedavisi alan hastalarda IFN $\alpha$  verilen hastalara göre genel sağkalıma daha fazla katkı sağladığı (16,7'e karşı 11,1 ay,  $p < 0,05$ ) gösterilmiştir (10). Bu bulgulardan yola çıkarak immunoterapi döneminde SN yapılmasının sağkalım parametreleri üzerine anlamlı katkı yaptığı söylenebilmektedir.

### Hedefe yönelik tedavi döneminde sitoredüktif nefrektomi

Günümüzde hedefe yönelik tedavi mBHK'nin sistemik tedavisinde birinci basamak olarak yer almaktadır (11). Tedavide; sunitinib, sorafenib, pazobanib, axitinib bevacizumab, temsirolimus ve everolimus kullanılmaktadır. Hedefe yönelik tedavi verilen mBHK'de SN'nin katkı sağlayıcı rolü kanıta dayalı tıp zemininde tartışılmaktadır. Henüz randomize prospektif bir çalışma

yayınlanmamakla birlikte; literatürdeki retrospektif çalışmalar SN'nin sağkalım parametreleri üzerine avantajlarını göstermektedir. Daha önce belirtildiği gibi standart bir yaklaşım söz konusu olmasa da; bu çalışmalarda hastaların çoğunda (%67-100) sistemik tedavi öncesinde SN uygulandığı göze çarpmaktadır (12-17). Motzer ve ark.'larının sunitinib ile IFNa tedavisini karşılaştırdığı çalışmanın alt-analizinde SN uygulanan hastalarının sadece sunitinib alan hastalardan 5 ay daha fazla progresyonsuz (11'e karşı 6 ay,  $p < 0,05$ ) sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir (14). Bir başka çalışmada Szczylik ve ark.'ları sunitinib alan mBHK hastalarında SN'nin artmış progresyonsuz (12'ye karşı 6,5 ay,  $p = 0,0021$ ) ve toplam (19'a karşı 11,1 ay,  $p < 0,0001$ ) sağkalım sağladığını göstermiştir (18). Anti-VEGF tedavi verilen (sunitinib, sorafenib ve bevacizumab) 314 hastanın değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada, Choueiri ve ark.'ları da tedavi öncesi SN uygulanmasının azalmış ölüm riskinin bağımsız öngörücü faktörü (HR: 0,68 95%CI 0,46-0,99;  $p < 0,01$ ) olduğunu bildirirken; toplam sağkalımın da (19,8'e karşı 9,4 ay,  $p < 0,01$ ) SN uygulanan hastalarda arttığını göstermiştir (19).

Conti ve ark.'ları; tüm zamanlarda (immünoterapi ve hedefe yönelik tedavi) SN uygulanan hastaların ortalama sağkalım süresinin (15'e karşı 4 ay,  $p < 0,001$ ) daha uzun olduğunu gösterirken; immünoterapi dönemindeki ortalama 13 aylık sağkalım süresinin hedefe yönelik tedavi döneminde ortalama 19 aya uzadığını bildirmiştir (3). Bu verilerden hareketle; SN'nin hedefe yönelik tedavi döneminde daha etkili olduğu söylenebilmekle birlikte; bu etkinin artan deneyimle birlikte hasta seçiminde daha dikkatli olunması ile de ilişkili olabileceği yorumunu yapmakta fayda görmekteyiz. Çalışmada ayrıca yazarlar; SN uygulamasının mortaliteyi %20 düşürdüğünü bu oranının SN uygulanmayan hastalardaki %9'luk düşüşten daha anlamlı olduğunu bildirmiştir.

Bu konudaki en geniş seriyeye sahip retrospektif çalışma Uluslararası Metastatik Böbrek Hücreli Karsinom Veritabanı Konsorsiyumu (IMDC) tarafından 1658 hasta ile yayınlanmıştır (20). Birçok farklı merkezin katıldığı ve verilen hedefe yönelik tedaviye göre hastaların ayrıştırılmadığı bu çalışmada; 982 (%59,2) SN uygulanmış hastada ortalama toplam sağkalımın (20,6'ya karşı 9,5 ay,  $p < 0,01$ ), SN uygulanmamış hastalara göre belirgin arttığı bildirilmiştir. Bu çalışmada, ayrıca SN'nin ölüm riskini %40 düşürdüğü (HR: 0,60, 95%CI 0,52-0,69;  $p < 0,0001$ ) gösterilmiştir.

Hedefe yönelik tedavi verilen hastalarda SN ile ilgili yayınlanmış kanıt düzeyi 1 olan çalışma mevcut olmamakla birlikte; prospektif randomize 2 çalışma devam etmektedir. Bu çalışmalardan 2009 yılında başlayan CARMENA (ClinicalTrials.gov etiket numarası: NCT0093033) çalışmasında sunitinib öncesi SN yapılan ve sadece sunitinib alan ECOG performansı 0 veya 1 olan mBHK hastaları karşılaştırılmaktadır. Bu çalışmanın Şubat 2018'de 576 hedef hasta sayısı ile sonlandırılması planlanmaktadır. Devam etmekte olan bir diğer çalışma SURTIME (ClinicalTrials.gov etiket numarası: NCT010199423), EORTC tarafından 2010 yılından itibaren yürütülmektedir. Bu çalışma ile sunitinib tedavisi alan 458 mBHK hastasında SN'nin zamanlaması araştırılmakta ve SN'nin sunitinib tedavisinden önce mi yoksa sonra mı daha etkin olduğu sorusuna yanıt aranmaktadır.

### Sitoredüktif nefrektomide hasta seçiminin önemi ve prognostik modeller

Metastatik BHK'nin multimodal tedavi yönetiminde, SN'nin sağkalım üzerine olumlu sonuçları değerlendirilirken; sadece sistemik tedavi verilen hastalara göre SN'den yarar göreme-



yecek bir alt-grubun olup olmadığı tartışmaları devam etmektedir. Bu konuda Kutikov ve ark.'ları, SN yapılan 141 hastadan %30'unun sistemik tedaviye devam etmek için uygun olmadığını bildirirken; en önemli gerekçelerin hastalığın hızlı progresyonu (% 30) ve perioperatif morbidite (%19) olduğunu göstermiştir (21). Cloutier ve ark.'larının SEER veritabanından nefrektomi yapılan hastalardaki operasyon sonrası ilk 30 günlük morbiditeyi araştırdıkları çalışması, mBHK hastalarına ait %4,2 oranındaki ilk 30 günlük morbiditenin; T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> (%0,3) ve T<sub>3-4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> (%1,3) hastalardan anlamlı düzeyde fazla olduğunu bildirmiştir (22). Tek merkezli bir başka çalışmada SN uygulanmış 404 hasta değerlendirilmiş ve yazarlar 75 yaş üstü yaşlı hastalarda ilk 30 günlük morbiditenin genç hastalardan (<75 yaş) daha fazla olduğunu (%21'e karşı %1,1, p<0,01) rapor etmiştir (23). Benzer şekilde, Sun ve ark.'ları 3300 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında yaşlı hastaların (≥75 yaş) 2,2 kat artmış perioperatif morbiditeye sahip olduğunu (% 4,8'e karşı %1,9, p<0,01) göstermiştir (24).

Sitoredüktif nefrektominin etkinliğini artırmak için öncelikle mBHK hastalarında sağkalımı öngörücü faktörleri iyi tanımak gerekmektedir. Bu amaçla farklı merkezlerce geliştirilen prognostik modeller bulunmaktadır. Bunlar arasından, Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi (MSKCC) tarafından geliştirilen model yaygın olarak kullanılan modellerden biridir. Motzer ve ark.'ları tarafından IFNα verilen 463 mBHK olgusu ile geliştirilen bu modelde, hastalar belirlenen 5 risk faktörünü bulundurma durumuna göre üç gruba ayrılmıştır. Bu gruplar, iyi (sıfır risk faktörü), orta (bir ve iki risk faktörü) ve kötü (3 veya daha fazla risk faktörü) şeklindedir (25). Bu risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmektedir.

Hedefe yönelik tedavinin kullanıma girmesiyle, Choueiri ve ark.'ları anti-VEGF (sunitinib,

sorafenib, bevacizumab veya axitinib) tedavisi alan 120 mBHK hastasında SN sonrası progresyonsuz sağkalımı öngörücü 5 farklı faktörden oluşan bir modeli Cleveland Clinic tecrübesiyle geliştirmiştir (26). (Tablo 1) Ardından Heng ve ark.'ları yine anti-VEGF verilen 645 mBHK hastası ile altı faktörden oluşan öngörücü bir model oluşturmuş ve MSKCC modelindeki 5 faktörden dördünün (serum LDH düzeyinin normalden 1,5 kat fazla olması dışında) toplam sağkalımı bağımsız olarak öngördüğünü tekrar göstermiştir (27). (Tablo 1) Yazarlar bu dört faktörün dışında artmış nötrofil ve trombosit sayısının da anti-VEGF verilen hastalarda bağımsız faktör olduğunu bildirirken; hastaları MSKCC modelinde olduğu gibi üç risk grubuna ayırmıştır: iyi (sıfır risk faktörü), orta (bir ve iki risk faktörü) ve kötü (3 veya daha fazla risk faktörü). Heng ve ark.'ları bu modele göre iyi grupta iki yıllık sağkalımın % 75 olduğunu, orta ve kötü risk grubunda ortanca toplam sağkalım sürelerinin sırasıyla 27 ve 8,8 ay olduğunu bildirmiştir. Daha sonra, Heng ve ark.'ları geliştirdikleri bu modelin eksternal validasyonunu IMDC'nin 1028 hastası ile yapmıştır (28). Yazarlar, daha önce bulunan altı faktörün bu hasta grubunda da azalmış sağkalımı öngörmede bağımsız rol oynadığını tespit etmiş; toplam sağkalımın iyi, orta ve kötü risk gruplarında sırasıyla 43,2, 22,5 ve 7,8 ay olduğunu bildirmiştir.

Yukarıda bahsedilen öngörücü modeller SN uygulanan mBHK hastalarının sağkalımı hakkında önemli bilgiler sunarken; SN'nin standartlarını belirlemede bu cerrahiden fayda göremeyecek hastaların tanımlanması da; bir o kadar önemli diğer konudur. Bu konuda, MD Anderson Kanser Merkezi (MDACC) SN uygulanan 576 hastanın retrospektif analizini, hastaları 8,5 aylık toplam sağkalım süresine göre iki gruba ayırarak sunmuştur (29). Yazarlar, toplam

**TABLO 1.** Metastatik böbrek hücreli karsinom hastaları için geliştirilen sağkalım öngörücü modeller

Prognostik Model (yıl)	Azalmış sağkalım ile ilişkili bağımsız faktörler
MSKCC (2002)	Karnofsky performans skoru < % 80
	Serum hemoglobin düzeyinin normalden düşük olması
	Serum laktat dehidrojenaz düzeyinin normalin 1,5 katı olması
	Düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyinin normalden fazla olması
Cleveland Clinic (2007)	BHK tanısından sistemik tedavi başlangıcına kadar olan sürenin 1 yıldan az olması
	ECOG performans skoru > 0
	BHK tanısından sistemik tedavi başlangıcına kadar olan sürenin 2 yıldan az olması
	Trombosit sayısının normalden fazla olması
	Nötrofil sayısının normalden fazla olması
Heng (2009) / IMDC (2013)	Başlangıç serum kalsiyum düzeyi < 8,5 mg/dl veya > 10 mg/dl
	Karnofsky performans skoru < % 80
	Serum hemoglobin düzeyinin normalden düşük olması
	Düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyinin normalden fazla olması
	BHK tanısından sistemik tedavi başlangıcına kadar olan sürenin 1 yıldan az olması
Trombosit sayısının normalden fazla olması	
Nötrofil sayısının normalden fazla olması	

MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi, IMDC: Uluslararası metastatik böbrek hücreli karsinom veritabanı konsorsiyumu, ECOG: Onkoloji Grubu Doğu Kooperasyonu, BHK: Böbrek hücreli karsinom

sağkalımı öngörücü yedi bağımsız risk faktörü (düşük serum albümin düzeyi, yüksek serum LDH düzeyi, en az T<sub>3</sub> klinik evre, karaciğer metastazi, metastaza bağlı semptom ile başvuru, retroperitoneal lenfadenopati ve supradiyafragmatik lenfadenopati) tanımlarken hem azalmış sağkalımın hem de ölüm riskinin bu faktörlerin sayısı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmanın önemli bulgusu ise; dört veya daha fazla faktörü bulduran mBHK hastalarının – sadece medikal tedavi uygulanan hastalar ile karşılaştırıldığında- SN'den fayda görmemiş olmasıdır. Diğer bir deyişle; 4 veya daha fazla risk faktörü bulduran hastalarda sadece sistemik medikal tedavi ile devam etmenin daha doğru olabileceğidir.

Bütün öngörücü modeller değerlendirilecek olursa; tek bir faktörün değil farklı faktörlerin toplamının mBHK sağkalımını -SN yapılınsın ya da yapılmazın- belirlediği görülmektedir. Bununla birlikte, bu faktörlerden sadece hastaların performans durumunun özellikle SN uygunluğu açısından diğer faktörlere ağır bastığı söylenebilmektedir. Öyle ki; prospektif randomize çalışmalar (hem EORTC 30947 hem de SWOG 8949) sadece uygun performans durumu olan hastaları (ECOG ≤1 veya Karnofsky skoru ≥% 80) dahil etmiştir (8, 9). Retrospektif çalışmaların bu yöndeki analizleri değerlendirildiğinde ise kötü performans durumu olan hastaların SN'nin sağkalım avantajından yararlanamadığı dikkat çekmektedir. Choueiri ve

ark'larının çalışmasındaki alt analizde; SN uygulanan hastalardan Karnofsky skoru  $\geq$  % 80 olan grup SN uygulanmayıp sadece sistemik tedavi alan gruptan artmış ortalama sağkalım süresine (23,9'a karşı 14,5 ay,  $p < 0,001$ ) sahipken; Karnofsky skoru  $<$  %80 olan hastalarda ortalama sağkalım süresi (10,1'e karşı 6 ay,  $p = 0,08$ ) SN uygulanan ve uygulanmayan hastalarda benzer bulunmuştur (26).

### Sitoredüktif Nefrektomi'nin Zamanlaması

İmmünoterapi döneminde SN genelde sistemik tedavi öncesinde uygulanmaktaydı. Benzer şekilde hedefe yönelik tedavi döneminde de; tolerabilitenin artırılması; primer tümör yükünün azaltılarak ve rezektabilitenin artırılması amacıyla sistemik tedavi genellikle SN öncesinde uygulanmaktadır (2). Primer tümör çapı kullanılarak hedefe yönelik tedavi yanıtının 168 mBHK hastası ile değerlendirildiği çalışmada, Abel ve ark'ları, ortalama 2 aylık sürede primer tümör çapında %7,1 oranında azalma tespit etmiştir (30). Çalışmada, primer tümör çapında en az %10 veya daha fazla oranda azalma olan hastaların metastatik odaklarında sistemik tedaviye parsiyel cevap alındığı ya da hastalığın progresyon göstermediği saptanmıştır. Öte yandan, hastaların %41'inde metastatik tümörün progresyon gösterdiği izlenirken bu hastaların tümünün sistemik tedavi sonrası primer tümör çapının %10'dan daha az oranda azalan grupta olduğu bildirilmiştir. Yazarlar, primer tümörün hedefe yönelik tedaviye yanıtının toplam tedavi yanıtını belirlemede gösterge olabileceği yorumunda bulunmuştur. Bunun üzerine aynı grup, sunitinib verilen 75 mBHK hastası ile yapılan çalışmada, erken primer tümör yanıtının (ilk 60 günde primer tümör çapında  $>$ %10 azalma) toplam sağkalımı öngörmeye bağımsız fak-

tör olduğunu saptamıştır (31). Bu bulgulardan hareketle; primer tümörün erken dönemde tedaviye yanıtının (ilk 60 günde primer tümör çapında  $>$  % 10 azalma) toplam tedavi yanıtını ve sağkalımı öngördüğünü söylemek yanlış olmayacaktır.

Hedefe yönelik tedavinin SN'den önce (neoadjuvant) verilmesinin operasyon zorluğuna ve perioperatif parametrelere ne yönde etki ettiği de SN zamanlaması hususunda bir başka araştırma konusudur. Bu konuda, Shaw ve ark'ları sunitinib sonrası SN uygulanan 22 mBHK hastası ile radikal nefrektomi uygulanan 28 metastatik olmayan BHK hastasını karşılaştırmış; ortalama kan kaybının (320'e karşı 770 ml,  $p < 0,05$ ), operasyon süresinin (128'e karşı 195 ml,  $p < 0,05$ ) ve hastanede kalış süresinin (5'e karşı 7 gün,  $p < 0,05$ ) SN grubunda arttığını bildirmiştir (32). Yazarlar, sunitinib sonrası artan fibrozis, doku planlarının kaybolması ve anormal damar yapılanması nedeniyle cerrahinin zorlaştığını vurgulamakla birlikte; perioperatif komplikasyonların iki grup arasında farklı olmadığını altını çizmiştir. Chapin ve ark'ları ise; SN öncesi sistemik tedavi (neoadjuvant) verilen 70 hasta ile direkt SN uygulanan 103 hastayı karşılaştırdığı çalışmada, ne toplam komplikasyon ne de ciddi komplikasyon (modifiye Clavien skor  $\geq 3$ ) açısından iki grup arasında fark olmadığını bildirmiştir (33). Bununla birlikte, SN öncesi sistemik tedavi uygulanmasının ilk 90 gün içinde komplikasyon görülmesini ( $p = 0,002$ ), çoklu komplikasyon ( $p = 0,013$ ) ile yara iyileşme bozukluğu ve infeksiyon gelişimi ( $p < 0,001$ ) açısından riski artırdığı bulunmuştur. Aynı merkezin, daha küçük hasta grubu ile yaptığı çalışmada SN öncesi hedefe yönelik tedavi uygulanan hastalar ( $n = 44$ ) ile SN sonrası tedavi verilen hastalar ( $n = 58$ ) arasında perioperatif morbidite ve komplikasyon açısından fark bulunmazken; hastaliksız sağkalımın da iki grup arasında

benzer (27,7'e karşı 31 ay,  $p>0,05$ ) olduğu gösterilmiştir (34).

Bu çalışmalardan yola çıkarak mBHK'ye yönelik SN'nin lokalize BHK'ye uygulanan radikal nefrektomiye göre teknik olarak daha zor olduğu; hedefe yönelik tedaviden önce ya da sonra yapılmasının operasyona bağlı morbiditeyi çok etkilememekle birlikte; neoadjuvant tedavinin operasyon zorluğunu artırdığı yorumu yapılabilmektedir. Bununla birlikte, daha önce EORTC tarafından yürütüldüğü bahsedilen prospektif SURTIME çalışmasından elde edilecek sonuçların SN'nin zamanlaması konusunda sunacağı bilgiler beklenmektedir.

## Metastatektomi

Böbrek hücreli karsinoma bağlı uzak metastaz; sıklıkla akciğer, kemik, karaciğer ve beyine olmakla birlikte herhangi bir organı da etkileyebilmektedir (35, 36). Bu metastatik odaklara yönelik cerrahi eksizyon, radyoterapi ve sistemik medikal tedavi ile beraber tedavi seçeneklerinden biri olabilir. Metastatektomi planlanırken; tümörün ulaşılabilirliği ve rezektabilitesi, hastanın performans durumu ve ko-morbiditesi göz önünde bulundurulmalıdır. Metastatik BHK'nin multimodal yönetiminde metastatektominin yeri ve önemine yönelik prospektif randomize ya da randomize kontrollü çalışmalar bulunmamakla birlikte, literatürde retrospektif çalışmalar önemli bilgiler sunmaktadır. Bu, retrospektif çalışmaların metaanalizi Dabestani ve ark.'ları tarafından yapılmış; ve yapılan çalışmaların 8'inde uzak metastazlara yönelik komplet metastatektomi yapılan hastalarda toplam sağkalımın (40,8 ay) inkomplet metastatektomi yapılan veya metastatektomi yapılmayan hastalara göre arttığı (14,8 ay) bulunmuştur (37). Öte yandan, başka bir çalışmada komplet metastatektomi ( $n=18$ ) ile metastatektomi yapılmayan ( $n=16$ ) hasta-

lar arasında sağkalım açısından fark olmadığı (58'e karşı 50 ay,  $p=0,230$ ) bildirilmiştir (38). Russo ve ark.'larının çalışmasında ise metastatektomi artmış sağkalım süreleri (30'a karşı 12 ay,  $p>0,05$ ) ile ilişkilendirilirken bu sağkalım avantajı istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (39).

Metastatik organa göre yapılan çalışmalara bakılacak olursa; Amiraliev ve ark.'ları akciğer metastazı olan hastalarda metastatektominin hedefe yönelik tedavi ve immunoterapiye göre artmış toplam sağkalımla (sırasıyla 36,3 ay, 30,4 ay ve 18 ay,  $p<0,05$ ) ilişkili olduğunu bulmuştur (40). Karaciğer metastazlarına yönelik metastatektominin değerlendirildiği çalışmada da; toplam sağkalımın metastaz yapılmayan hastalara (142'e karşı 27 ay,  $p=0,003$ ) göre arttığı gösterilmiştir (41). Pankreas metastazlarının değerlendirildiği bir çalışmada ise; Zerbi ve ark.'ları, 5 yıllık toplam sağkalımın metastatektomi yapılan hastalarda arttığını (%88'e karşı %27,  $p=0,0263$ ) bildirmiştir (42). Kemik metastazlarına yönelik metastatektomi uygulamasının da; 5 yıllık sağkalımı (%36'a karşı %8,  $p=0,066$ ) artırdığı gösterilmiştir (43).

Beyin metastazlarına yönelik olarak metastatektomi dışında, tüm beyin radyoterapi (WBRT) ve hedefe yönelik stereotaktik radyoterapi (SRT) teknikleri bulunmaktadır (44). Beyin metastazı ile ilgili çalışmada 2 yıllık intraserebral kontrolün WBRT+SRT uygulanan hastalarda sadece SRT uygulanan hastalardan daha iyi olduğu ( $p=0,032$ ); ancak toplam sağkalımın farklı olmadığı bildirilmiştir (45). Bir başka çalışmada ise; fraksiyone SRT (FSRT), metastatektomi+konvansiyonel radyoterapi (KRT) ve sadece KRT yapılan hastalar karşılaştırılmış; 1, 2 ve 3 yıllık toplam sağkalımlar sırasıyla FSRT grubunda %90, %54, ve %41, metastatektomi+KRT grubunda %64, %27 ve %9, sadece KRT grubunda %25, %17 ve %8 olarak bulunmuştur (46). Bu çalışma-

da FSRT'nin 2 yıllık intraserebral kontrolde metastatektomi+KRT ya da sadece KRT'ye üstünlüğü gösterilememiştir.

Böbrek hücreli karsinomun uzak organ metastazlarına yönelik cerrahi ya da cerrahi dışı girişimler SN'ye göre çok daha az kanıt ile literatürde yer almaktadır. Bu nedenle; sağkalıma etkisi ve onkolojik önemi kanıt düzeyi yüksek çalışmalarla sorgulanmalıdır. Bununla birlikte, retrospektif çalışmalar ve vaka bildirimleri komplet metastatektominin sağkalıma katkı sağlayacağı yönünde görüş bildirmektedir. Öte yandan; özellikle kemik metastazlarına yönelik tedaviler semptomların hafifletilmesi ve palyasyon amaçlı olarak sıklıkla kullanılmaktadır.

## Sonuç

Metastatik BHK, hedefe yönelik tedavinin kullanıma girmesiyle progresyonsuz ve toplam sağkalımda önemli artışlar elde edilen ve multimodal yönetim her geçen gün önem kazanan bir malignitedir. Bu bağlamda; geçmişte palyatif amaçlı yapılan sitoredüktif nefrektomi, sağkalıma getirdiği katkı ile multimodal tedavide yerini almış onkolojik bir cerrahi yöntemdir. Sitoredüktif nefrektomi birçok üst merkezde uygulanmakta, ancak bu konuda henüz standart bir yaklaşım bulunmamaktadır. Bununla birlikte, gerek immunoterapi döneminde, gerekse hedefe yönelik tedavi döneminde yapılan çalışmalardan sitoredüktif nefrektomi lehine önemli çıkarımlar yapmak mümkün görünmektedir.

Epidemiyolojik çalışmalar; SN'nin daha genç, erkek, T evresi daha yüksek ve beyaz ırktan olan hastalara daha fazla yapıldığını bildirirken 2004 yılına kadar uygulamanın giderek arttığını göstermiştir. Bu tarihten itibaren geliştirilen prognostik modellerin kılavuzluğunda yapılan hasta seçimleri ile SN'nin bir miktar azalma eğiliminde olduğu vurgulanmaktadır.

İmmunoterapi ve hedefe yönelik tedavi döneminde SN'nin sağkalıma sağladığı katkıların görülmesinden sonra bu katkıdan faydalanacak veya faydalanamayacak hastaların tespit edilmesi araştırmacıların odaklandıkları konuların başında gelmiştir. Bu amaçla; üroonkolojide oldukça saygın merkezler tarafından hastaya ve tümöre bağlı faktörlerden oluşan sağkalımı öngörücü modeller geliştirilmiş, bu modellere göre sınıflandırılan risk gruplarında sağkalımın artan risk ile azaldığı gösterilmiştir. Bu modeller kullanılarak; SN'nin sağlayacağı onkolojik katkının cerrahi morbiditesinden üstün olacağı hastaların tanımlanarak, bu hastalarda SN'nin uygulanmasına dikkat çekilmiştir.

Sitoredüktif nefrektomide uygun hasta seçiminin dışında, operasyonun multimodal tedavi yönetimindeki zamanlaması da; bir başka önemli araştırma konusu olmuştur. Hedefe yönelik tedavinin neoadjuvan verilmesinin periperoatif parametrelere, morbiditeye ve cerrahi komplikasyonlara etkisi zamanlamayı etkileyebilecek hususlardan biridir. Bu konuda yapılan çalışmalar, SN'den önce verilen sistemik tedavinin artan fibrozis, doku planlarının kaybolması ve anormal vaskülarizasyon gibi nedenlerle lokalize hastalıkta yapılan standart radikal nefrektomiye göre operasyonu zorlaştırdığını; ancak ek bir komplikasyon riski taşımadığını göstermiştir. Ayrıca sistemik tedavinin SN'den önce ve sonra yapıldığı hastaları karşılaştıran çalışmalarda da; morbidite ve komplikasyon riskinin benzer olduğu bulunmuştur.

Metastatik BHK'nin hedefe yönelik tedavisinde yeni nesil ajanlar kullanıma girmiştir. Yukarıda bahsedilen çalışmalarda sistemik ajan olarak çoğunlukla sunitinibin kullanılması ve hasta sayısının sınırlı olmasından dolayı, SN'de mevcut bilginin bu yeni ajanlarda nasıl değerlendirileceği güncel bir tartışma konusu olarak ön plana çıkmaktadır.

Sonuç olarak; kanıt düzeyi 1 çalışma sayısı az olmasına rağmen, immunoterapi dönemindeki prospektif ve hedefe yönelik tedavi dönemindeki retrospektif analizler SN'nin doğru seçilmiş hastalarda mBHK'nin tedavisinde önemli bir komponent olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, SN'den fayda görecek hastaların tanımlanması için prognostik modeller kullanılmaya ve geliştirilmeye devam edilmelidir. Mevcut bilgilere ek olarak; devam etmekte olan prospektif randomize çalışmalar mBHK hastalarının SN'den maksimum fayda görmesi yönünde oldukça değerli bilgiler sunacaktır.

## Kaynaklar

- Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Figlin RA, Belldegrun AS. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol.* 2005;173:1853-62.
- Bex A, Jonasch E, Kirkali Z, Mejean A, Mulders P, Oudard S, Patard JJ, Powles T, van Poppel H, Wood CG. Integrating surgery with targeted therapies for renal cell carcinoma: current evidence and ongoing trials. *Eur Urol.* 2010;58:819-28.
- Conti SL, Thomas IC, Hagedorn JC, Chung BI, Chertow GM, Wagner TH, Brooks JD, Srinivas S, Leppert JT. Utilization of cytoreductive nephrectomy and patient survival in the targeted therapy era. *Int J Cancer.* 2014;134:2245-52.
- Marcus SG, Choyke PL, Reiter R, Jaffe GS, Alexander RB, Linehan WM, Rosenberg SA, Walther MM. Regression of metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy. *J Urol.* 1993;150:463-6.
- Atkins MB, Sparano J, Fisher RI, Weiss GR, Margolin KA, Fink KI, Rubinstein L, Louie A, Mier JW, Gucaip R, et al. Randomized phase II trial of high-dose interleukin-2 either alone or in combination with interferon alfa-2b in advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1993;11:661-70.
- Fisher RI, Coltman CA Jr, Doroshow JH, Rayner AA, Hawkins MJ, Mier JW, Wiernik P, McMannis JD, Weiss GR, Margolin KA, et al. Metastatic renal cancer treated with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. A phase II clinical trial. *Ann Intern Med.* 1988;108:518-23.
- Bennett RT, Lerner SE, Taub HC, Dutcher JP, Fleischmann J. Cytoreductive surgery for stage IV renal cell carcinoma. *J Urol.* 1995;154:32-4.
- Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R; 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 randomized trial. *Lancet.* 2001;358:966-70.
- Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, Caton JR Jr, Munshi N, Crawford ED. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med.* 2001;345:1655-9.
- Pantuck AJ, Belldegrun AS, Figlin RA. Nephrectomy and interleukin-2 for metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2001;345:1711-2.
- Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, Kuczyk MA, Lam T, Marconi L, Merseburger AS, Mulders P, Powles T, Staehler M, Volpe A, Bex A. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol.* 2015;67:913-24.
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:125-34.
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:2271-81.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:115-24.
- Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, Atkins JN, Picus J, Czaykowski P, Dutcher J, Small EJ. 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;28:2137-43.
- Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarba JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:1061-8.

17. Tsao CK, Small AC, Kates M, Moshier EL, Wisnivesky JP, Gartrell BA, Sonpavde G, Godbold JH, Palese MA, Hall SJ, Oh WK, Galsky MD. Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy in the United States: a SEER analysis. *World J Urol.* 2013;31:1535-9.
18. Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Hawkins R, Bjarnason G, Oudard S, et al. Sunitinib in patients with or without prior nephrectomy in an expanded access trial of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5124.
19. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, North S, Knox JJ, Lampard JG, McDermott DF, Rini BI, Heng DY. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol.* 2011;185:60-6.
20. Heng DY, Wells JC, Rini BI, Beuselinck B, Lee JL, Knox JJ, Bjarnason GA, Pal SK, Kollmannsberger CK, Yuasa T, Srinivas S, Donskov F, Bamias A, Wood LA, Ernst DS, Agarwal N, Vaishampayan UN, Rha SY, Kim JJ, Choueiri TK. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol.* 2014;66:704-10.
21. Kutikov A, Uzzo RG, Caraway A, Reese CT, Egleston BL, Chen DY, Viterbo R, Greenberg RE, Wong YN, Raman JD, Boorjian SA. Use of systemic therapy and factors affecting survival for patients undergoing cytoreductive nephrectomy. *BJU Int.* 2010;106:218-23.
22. Cloutier V, Capitanio U, Zini L, Perrotte P, Jeldres C, Shariat SF, Arjane P, Patard JJ, Montorsi F, Karakiewicz PI. Thirty-day mortality after nephrectomy: clinical implications for informed consent. *Eur Urol.* 2009;56:998-1003.
23. Kader AK, Tamboli P, Luongo T, Matin SF, Bell K, Jonasch E, Swanson DA, Wood CG. Cytoreductive nephrectomy in the elderly patient: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol.* 2007;177:855-60.
24. Sun M, Abdollah F, Schmitges J, Bianchi M, Tian Z, Shariat SF, Zorn K, Pharand D, Widmer H, Grafen M, Montorsi F, Perrotte P, Karakiewicz PI. Cytoreductive nephrectomy in the elderly: a population-based cohort from the USA. *BJU Int.* 2012;109:1807-12.
25. 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.* 2002;20:289-96.
26. Choueiri TK, Garcia JA, Elson P, Khasawneh M, Usman S, Golshayan AR, Baz RC, Wood L, Rini BI, Bukowski RM. Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Cancer.* 2007;110:543-50.
27. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, Eigl BJ, Ruether JD, Cheng T, North S, Venner P, Knox JJ, Chi KN, Kollmannsberger C, McDermott DF, Oh WK, Atkins MB, Bukowski RM, Rini BI, Choueiri TK. 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;27:5794-9.
28. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, Mackenzie M, Wood L, Donskov F, Tan MH, Rha SY, Agarwal N, Kollmannsberger C, Rini BI, Choueiri TK. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2013;14:141-8.
29. Culp SH, Tannir NM, Abel EJ, Margulis V, Tamboli P, Matin SF, Wood CG. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? *Cancer.* 2010;116:3378-88.
30. Abel EJ, Culp SH, Tannir NM, Matin SF, Tamboli P, Jonasch E, Wood CG. Primary tumor response to targeted agents in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011;59:10-5.
31. 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.* 2011;60:1273-9.
32. Shaw GL, Hussain M, Nair R, Bycroft J, Beltran L, Green JS, Powles T, Peters JL. Performing cytoreductive nephrectomy following targeted sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma: a surgical perspective. *Urol Int.* 2012;89:83-8.
33. Chapin BF, Delacroix SE Jr, Culp SH, Noguera Gonzalez GM, Tannir NM, Jonasch E, Tamboli P, Wood CG. Safety of presurgical targeted therapy in the setting of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011;60:964-71.
34. Wood CG, Margulis V. Neoadjuvant (presurgical) therapy for renal cell carcinoma: a new treatment paradigm for locally advanced and metastatic disease. *Cancer.* 2009;115:2355-60.
35. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Ann Oncol* 2012; 23: 973-80.
36. Sountoulides P, Metaxa L, Cindolo L. Atypical presentations and rare metastatic sites of renal cell carcinoma: a review of case reports. *J Med Case Reports* 2011; 5: 429.

37. Dabestani S, Marconi L, Hofmann F, Stewart F, Lam TB, Canfield SE, Staehler M, Powles T, Ljungberg B, Bex A. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2014;15:e549-61.
38. Brinkmann OA, Semik M, Goshgerger G, Hertle L. The role of residual tumor resection in patients with metastatic renal cell carcinoma and partial remission following immunochemotherapy. *Eur Urol* 2007; 6: 641-45.
39. Russo P, Synder M, Vickers A, Kondagunta V, Motzer R. Cytoreductive nephrectomy and nephrectomy/complete metastasectomy for metastatic renal cancer. *ScientificWorldJournal.* 2007;7:768-78.
40. Amiraliev A, Pikin O, Alekseev B, Kalpinkisy A. Treatment strategy in patients with pulmonary metastases of renal cell cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 15: S20.
41. Staehler MD, Kruse J, Haseke N, Stadler T, Roosen A, Karl A, Stief CG, Jauch KW, Bruns CJ. Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis. *World J Urol.* 2010;28:543-7.
42. Zerbi A, Ortolano E, Balzano G, Borri A, Beneduce AA, Di Carlo V. Pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: which patients benefit from surgical resection? *Ann Surg Oncol.* 2008;15:1161-8.
43. Fuchs B, Trousdale RT, Rock MG. Solitary bony metastasis from renal cell carcinoma: significance of surgical treatment. *Clin Orthop Relat Res.* 2005;431:187-92.
44. Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, Morris DE, Hayman JA, Flickinger JC, Mills M, Rogers CL, Souhami L. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:37-46.
45. Fokas E, Henzel M, Hamm K, Surber G, Kleinert G, Engenhardt-Cabillic R. Radiotherapy for brain metastases from renal cell cancer: should whole-brain radiotherapy be added to stereotactic radiosurgery?: Analysis of 88 patients. *Strahlenther Onkol* 2010; 186: 210-17.
46. Ikushima H, Tokuuye K, Sumi M, Kagami Y, Murayama S, Ikeda H, Tanaka M, Oyama H, Shibui S, Nomura K. Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48:1389-93.





# Böbrek Tümörlerinde Radyoterapi

# 18

Şefik İğdem • Gül Alço

Renal hücreli karsinom konvansiyonel radyoterapi (günlük 1,8-3 Gy kullanımı) rejimleriyle yapılan çalışmalarda etki gösterilemediğinden radyorezistan bir tümör olarak kabul edilmektedir. Günümüz modern radyoterapi teknikleriyle çevredeki risk altındaki organların tolerans dozlarını aşmadan tümöre yeterince yüksek dozlar verilebildiği durumlarda bu direnci aşmak mümkün olabilmektedir (1). Deneysel fare tümör modellerinde yapılan genetik çalışmalarda tümörün stereotaktik radyoterapide kullanılan çok yüksek dozlara (günlük 8-24 Gy) maruziyetinin eşzamanlı hem parenkimal tümör hücrelerinde DNA çift sarmalında kırıklara hem de stromal mikrodamarlarda DNA hasarından bağımsız endotel apoptozuna neden olduğu gösterilmiştir. Bu şekilde gelişen mikrodamar hasarı lokal tümör kontrolü için gerekli tümör kök hücre ölümüne neden olmaktadır (2,3). Radyoterapi az fraksiyon, yüksek doz tarzında uygulandığında enflamasyon ve apoptozisin tetiklediği immünomodülatör değişikliklerin ışınlanan bölgeye dendritik hücreleri topladığı

bilinmektedir (4). Bu dendritik hücreler tümör antijenlerini toplayıp lenf nodlarına taşırlar ve sitotoksik CD4 ve CD8 lenfositlerine sunarlar. Böylece tümöre özel bağışıklık radyoterapi sayesinde arttırılmış olur. Bu değişik yolakların etkisiyle stereotaktik vücut radyoterapisi ile bir veya birkaç fraksiyonda uygulanan yüksek dozların renal hücreli karsinomda direnci kırabileceğini gösteren klinik bilgi tek merkezli çalışmalardan olsa da giderek artmaktadır. Bu konuda randomize çalışmalar yapılmadığından henüz elimizde birinci derece kanıt bulunmamaktadır.

## **Adjuvan postoperatif radyoterapi**

Renal hücreli karsinomlarda tam rezeksiyon sonrası adjuvan radyoterapi kullanımı tavsiye edilmemektedir. Adjuvan radyoterapi kullanımını değerlendiren iki prospektif randomize çalışmada cerrahi sonrası radyoterapi uygulanan olgularda bir avantaj gösterilememiştir (5,6). İngiltere'de yapılan ilk çalışmada sadece

cerrahi uygulanan olgularla karşılaştırıldığında adjuvan radyoterapi alanlarda daha kötü bir sağkalım bildirilmiştir (5). 2.04 Gy günlük fraksiyonlarla toplam 55 Gy uygulanan olgularda lokal nüks oranları radyoterapi ile etkilenmediği gibi sağ nefrektomi yatağına adjuvan radyoterapi uygulanan 4 olguda hepatotoksisiteye bağlı ölüm gözlenmiştir. Nefrektomi uygulanmış Evre II ve III renal hücreli kanserli olgularla nefrektomi sonrası tümör yatağı ve yakın lenf nodlarına 20 fraksiyonda 50 Gy postoperatif radyoterapi uygulanan olguları karşılaştıran Danimarka çalışmasında nüks oranları arasında bir fark bulunmamıştır (6). Adjuvan radyoterapi uygulanan olguların %44'ünde mide, duodenum ve karaciğere bağlı önemli komplikasyonlar bildirilmiştir. Bu çalışmaların sonucunda renal hücreli kanserler eksternal radyoterapiyle konvansiyonel şemalarla verilebilen maksimum güvenli dozlarda radyorezistan olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmaların aksine, biraz önce bahsedilen iki prospektif çalışma ile 5 retrospektif çalışmadaki 735 olgunun dahil edildiği meta-analizde adjuvan radyoterapi uygulanan olgularda lokorejyonel nükslerde anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Genel sağkalım ve hastaliksız sağkalımda anlamlı bir fark bildirilmemiştir. Yazarlar 5 cm'den büyük tümörlerde, cerrahi sınır pozitifliği veya kalıntı tümör varlığında, perinefrik yağ invazyonunda, kapsül invazyonunda, renal ven/inferior vena kava invazyonunda, lenf nodu tutulumu veya yüksek gradlı histolojilerde modern radyoterapi tekniklerinin kullanıldığı prospektif bir çalışma yapılmasını önermektedirler (7).

### Renal stereotaktik vücut radyoterapisi

Primer renal kanserlerde radyocerrahinin kullanılması gerek prelinik, gerekse erken klinik çalışmalarda umut vaat eden sonuçlar vermektedir. Ponsky ve arkadaşları 10 dışı do-

muzda yaklaşık 2 cm büyüklüğündeki böbrek lezyonlarına Cyberknife kullanarak tek fraksiyonda 24-40Gy uygulamışlar ve tedavi sonrası 4,6 veya 8 hafta sonra 16 böbreği çıkararak patolojik incelemeye yollamışlar. Sekiz hafta sonra böbrek tümörlerinin tamamıyla fibrotik regresyona uğradığı gözlenmiştir (8). Beitler ve arkadaşları klinik ve radyolojik metastazı olmayan ve cerrahi reddeden renal hücreli kanserli 9 olguyu konformal eksternal radyoterapi ile 5 fraksiyonda 40Gy uygulayarak tedavi etmişler. İki yıllık takipte hiçbir olguda ışınlanan bölgede relaps gözlenmediğini ve minimum 4 yıllık takip sonrası 9 olgunun 4'ünün halen yaşadığını bildirmişlerdir. Olguların birinde radyoterapiye bağlı mide hasarı oluşmuş ve 1 ayda yaklaşık 13 kg kilo kaybına neden olmuştur (9). Hong ve arkadaşları Cyberknife radyocerrahi sistemi ile tedavi ettikleri 14 primer renal hücreli karsinom olgusu ile ilgili deneyimlerini bildirmiştir. Olgular 3 fraksiyonda 21Gy ile tedavi edilmiştir. Bir yıllık takip sonunda olguların hiçbirinde tümör progresyonu ve kreatininde artış gözlenmemiştir. Tümör volümünde ortalama %44'lük bir küçülme gözlenirken grad 2 toksisite hiçbir olguda bildirilmemiştir (10).

Siva ve arkadaşları (11) stereotaktik vücut radyoterapisi ile tedavi edilen 126 in-opere renal hücreli karsinomlu olgunun dahil edildiği 10 çalışmanın sistematik derlemesini yayınlamıştır. Bu çalışmalardan üçü prospektif, 7'si de retrospektiftir ve en büyük seri 33 olgudan oluşmaktadır. Radyoterapi dozları çalışmalarda değişken olmakla beraber çoğunlukla 3-5 fraksiyonda 30-45Gy'den oluşmaktadır. Genel olarak tüm çalışmalarda 2 yıllık lokal kontrol %86-100 arasında bildirilmektedir. Birçok çalışmada kısıtlı bir takip süresi olması nedeniyle genel sağkalım oranları bildirilmemiştir. Bildirilen yan etki oranı ise %3,8'dir.

Pham ve arkadaşları (12) 5 cm'den büyük tümörlerde 3 fraksiyonda 42Gy veya tek

fraksiyonda 26Gy (5cm'den küçük tümörler) uyguladıkları faz I çalışmanın erken toksisite sonuçlarını yayınlamıştır. Uzun dönem kontrol oranları bildirilmemekle beraber toksisitenin düşük olduğu gözlenmiştir. Olguların %60'ı grad 1-2 yorgunluk, bulantı ve göğüs duvarında ağrı rapor etmiştir.

Kanıt seviyesi düşük olmasına rağmen bu bulgular stereotaktik vücut radyoterapisinin rekürren veya inop renal hücreli karsinom olgularında artan önemini vurgulamaktadır.

### Ekstrakranyal metastazlar

Metastatik renal hücreli karsinomlu 50 olguda Wersall ve arkadaşları akciğer, karaciğer ve adrenal metastazlarına uygulanan stereotaktik radyoterapinin olguların %30'unda tam regresyona, %60'ında ise parsiyel regresyona veya stabilizasyona neden olduğunu bildirmiştir (13). Tedavi edilen 162 tümörden sadece 3'ü nüks etmiştir. Fraksiyon başına kullanılan dozlar metastazın yerleşim yerine ve tedavi dönemine göre 5-16 Gy arasında değişkenlik göstermektedir. Yüz-üç olgunun 126 ekstrakranyal metastazının tek fraksiyonda tedavi edildiği başka bir retrospektif çalışmada renal hücreli karsinomda önemli bir doz-cevap ilişkisi ortaya konmuştur (14). Yüksek doz seviyesinde (23-24 Gy) %80 lokal relapsız sağkalım gösterilirken, bu oran düşük doz seviyesinde (<22Gy) %37 bulunmuştur (p=0,04).

Teh ve arkadaşları oligometastatik renal hücreli karsinomlu 14 olguyu tedavi etmişler, olguların 13'ünde hayat kalitesinde artış göstermişlerdir. Bir yıllık lokal kontrol oranları %87'dir (15). Benzer bir lokal kontrol oranı stereotaktik vücut radyoterapisi ile tedavi edilen 39 metastatik lezyonlu 18 olguda gösterilmiştir. Fraksiyonasyon şemaları 10x4-5Gy'den 3x8-14Gy'e değişkenlik göstermektedir (16).

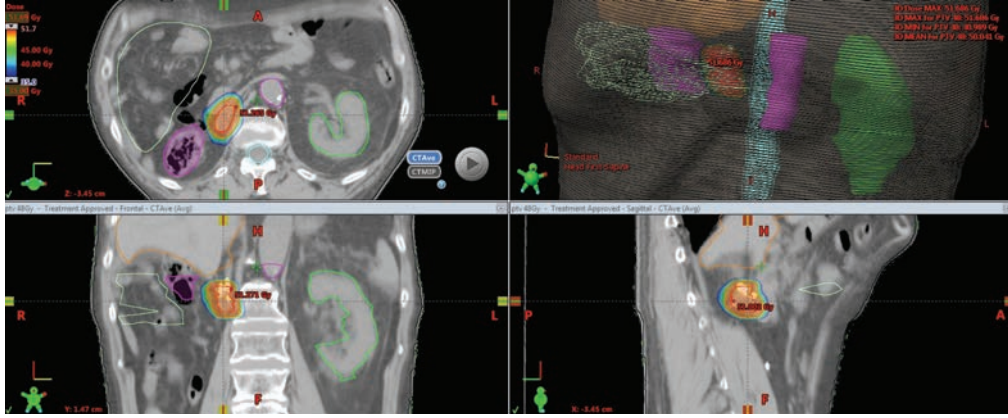
Bu bulguların eşliğinde renal hücreli karsinomun ekstrakranyal metastazlarında ste-

reotaktik vücut radyoterapisi önerilmektedir. Genel cevap oranı %90'lardadır ve toksisitesi kabul edilebilir oranlardadır. Bunun dışında stereotaktik vücut radyoterapisi teknik olarak opere edilemeyen olgularda ekstrakranyal metastazların tedavisinde metastazektomiye iyi bir alternatiftir.

### Beyin metastazlarında stereotaktik radyocerrahi

Kano ve arkadaşları (17) 531 lezyonu olan 158 olguda stereotaktik radyocerrahi deneyimlerini bildirmiştir. Stereotaktik radyocerrahi sonrası genel sağkalım 6, 12 ve 24. aylarda %60, %38 ve %19 bulunmuştur. Ortanca sağkalım ise 8,2 aydır. İki'den az metastazlarda, yüksek KPS skorlu olgularda ve daha önceden tüm beyin radyoterapisi uygulanmamış olgularda radyocerrahi sonrası ortanca sağkalım 12 aydır. Olguların %92'sinde kalıcı lokal kontrol sağlanmıştır. Semptomatik yan etki olguların sadece %7'sinde gözlenmiştir.

Sonuç olarak renal hücreli karsinomun radyoterapiye dirençli olduğu düşünülmektedir, fakat bu kanı yanlış olabilir. Gerek oligometastatik hastalıkta, gerekse primer tümörün tedavisinde fraksiyon başına yüksek dozlar kullanılarak ve birkaç fraksiyonda verilebilen stereotaktik vücut radyoterapisi sayesinde renal hücreli karsinomda radyoterapinin rolü önem kazanmaktadır. Ülkemizde de birçok radyoterapi kliniğinin görüntü rehberliğinde modern radyoterapi tekniklerini uygulayabilmesi renal hücreli karsinom tedavisindeki zorlukları ortadan kaldırabilir (Resim 1). Multidisipliner tümör konseylerinde renal hücreli karsinom tanısı almış tüm olguların ilgili hekimlerce tartışılması ve ortak tedavi kararlarının alınması stereotaktik vücut radyoterapisinin bilinirliğini arttıracak ve uygun olgularda kullanım alanı bulmasını sağlayacaktır.



**Resim 1.** Lokal nüks yapmış renal hücreli karsinomda stereotaktik vücut radyoterapisi. Olguda 3 fraksiyonda 48 Gy gün aşırı uygulanmış, tedavi 1 haftada tamamlanmıştır. Reküran kitleye yüksek doz verilirken çevredeki sağlıklı dokunun korunması amaçlanmıştır.

## Kaynaklar

1. Zelefsky MJ, Greco C, Motzer R, et al. Tumor control outcomes after hypofractionated and single dose stereotactic image guided intensity modulated radiotherapy for extracranial metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82:1744-8.
2. Rotolo JA, Maj JG, Feldman R, et al. Bax and Bak do not exhibit functional redundancy in mediating radiation-induced endothelial apoptosis in the intestinal mucosa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 70: 804-15.
3. Yamada Y, Bilsky MH, Lovelock DM, et al. High-dose, single-fraction image-guided intensity modulated radiotherapy for metastatic spinal lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 71: 484-90.
4. Kaminski JM, Shinohara E, Summers JB, et al. The controversial abscopal effect. *Cancer Treat Rev.* 2005; 31: 159-72.
5. Fugitt RB, Wu GS, Martinelli LC. An evaluation of postoperative radiotherapy in hypernephroma treatment- a clinical trial. *Cancer* 1973; 32:1332-40.
6. Kjaer M, Frederiksen PL, Engelholm SA. Postoperative radiotherapy in stage II and III renal adenocarcinoma. A randomized trial by the Copenhagen Renal Cancer Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1987;13:665-72.
7. Tunio MA, Hashmi A, Rafi M. Need for a new trial to evaluate postoperative radiotherapy in renal cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2010;21:1839-45.
8. Ponsky LE, Crownover RL, Rosen MJ, et al. Initial evaluation of Cyberknife technology for extracorporeal renal tissue ablation. *Urology* 2003;61:498-501.
9. Beitler JJ, Makara D, Silverman P, et al. Definitive, high dose per fraction conformal stereotactic external radiation for renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2004;27:646-8.
10. Hong Y. Cyberknife radiosurgical ablation of primary renal tumors. *J Endourol* 2008;22:A1-310.
11. Siva S, Pham D, Gill S, et al. A systematic review of stereotactic radiotherapy ablation for primary renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2012;110:E737-743.
12. Pham D, Thompson A, Kron T, et al. Stereotactic ablative body radiation therapy for primary kidney cancer: A 3-dimensional conformal technique associated with low rates of early toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 90:1061-8.
13. Wesall PJ, Blomgren H, Lax I, et al. Extracranial stereotactic radiotherapy for primary and metastatic renal cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2005; 77: 88-95.
14. Greco C, et al. Predictors of local control after single dose stereotactic image guided intensity modulated radiotherapy for extracranial metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:1151-7.
15. Teh B, Bloch C, Galli-Guevera M, et al. The treatment of primary and metastatic renal cell carcinoma with image guided stereotactic body radiation therapy. *Biomed Imaging Interv J* 2007;3:e6.
16. Ranck MC, Golden DW, Corbin KS, et al. Stereotactic body radiotherapy for the treatment oligometastatic renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2013;36:589-95.
17. Kano H, et al. Outcome predictors of Gammaknife radiosurgery for renal cell carcinoma metastases. *Neurosurgery* 2011;69:1232-9.

# Metastatik Böbrek Hücreli Karsinomda Cerrahi Tedavi

# 19

Mert Başaran • Serkan Keskin

## Giriş

Böbrek tümörlerinin (renal cell carcinoma-RCC) insidansı gün geçtikçe artmaktadır. Görüntüleme yöntemlerinin sık kullanılmaya başlanması RCC'nin rastlantısal olarak saptanmasındaki artışı beraberinde getirmiş; bunun sonucu olarak birçok hasta erken evrede tanı almıştır. Tanı anında hastaların %50,6'sı evre I, %26,7'si evre II ve III ve %22,7'si evre IV (metastatik) RCC'dir. Cerrahi rezeksiyonun RCC tanısı alan ve metastazı olmayan hastaların önemli bir kısmında kür sağladığı bilinmektedir. Cerrahi sonrasında evre I RCC hastalarının 5 yıllık sağkalım oranı %90'ın üzerindedir; bunun yanında evre II veya III RCC hastalarında cerrahi eksizyon sonrası 5 yıllık nüks oranları %30-%40 civarındadır.

Renal hücreli karsinom ileri yaşlarda ortaya çıkan ve erkeklerde kadınlardan daha sık görülen bir kanserdir. Erken teşhis edilip cerrahi olarak çıkarılırsa tamamen iyileşme şansı çok yüksektir. İleri evrelerinde akciğer, kemik, karaciğer, beyin gibi dokulara metastaz yapabilir.

Böbrek kanseri için risk faktörleri arasında hipertansiyon, obezite, uzun süre diyaliz tedavisi yer almaktadır. Böbrek kanseri riski sigara içenlerde içmeyenlere göre iki kat daha fazladır. Ailede böbrek kanserli bir akrabanın olması böbrek kanserine yakalanma riskini artırmaktadır.

Hastalığın erken dönemlerinde belirgin bir şikâyet olmayabilir. Böbrek bölgesinde kitle ve ağrı, hematüri gibi böbrek kanseriyle ilişkili olabilecek şikâyetler yanında diğer kanserlerde de görülebilen iştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı, tekrarlayan ateş gibi belirtiler de olabilir.

Metastatik RCC kemoterapiye dirençli bir kanserdir. Görüntüleme yöntemlerinin sıklıkla kullanılması ise erken evrede hastalığın yakalanmasına karşın hastaların yaklaşık üçte biri metastatik hastalık ile prezente olmaktadır. Renal hücreli kanserde interlökin 2 ve interferon tedavileri uzun süre gündemde kalmıştır. Ancak bu tedavilere cevap oranları %10'un altındadır ve 5 yıllık sağkalım oranları %5-6 civarında kalmıştır (1). Bununla beraber önemli

bir nokta bu tedavilerle elde edilebilen cevabın kalıcı olabilmesidir.

Renal hücreli karsinomun bilyolojisinin daha iyi anlaşılması RCC tedavisinde önemli gelişmelere yol açmıştır. "Vascular endothelial growth factor" (VEGF) ve "mammalian target of rapamycin" (mTOR) yolaklarını hedef alan tedaviler sağkalım sürelerinde iki kattan fazla avantaja neden olmuş ve yaşam kalitesini iyileştirmiştir (1).

### VEGF hedefli tedaviler

Renal hücreli karsinom tüm solid tümörler içinde vaskülaritesi en fazla olan kanserdir. Bu nedenle anjiogenezis RCC büyümesi ve progresyonunda önemli rol oynamaktadır. "Vascular endothelial growth factor" (VEGF) ve onun reseptörü (VEGF-R) damar permeabilitesi, endotelial hücre aktivasyonu, sürvival, proliferasyon, invazyon ve migrasyon için önemli rol oynamaktadır. VEGF ve PDGFR reseptörleri önemli tirozin kinaz aktivitesine sahiptir ve Raf/MEK/ERK yolacağına aracılık ederler (2). Birçok ajan bu yolacağı hedef almaktadır.

### Sorafenib

Sorafenib ilk antianjiogenezik multikinaz inhibitördür ve 2005 yılında FDA tarafından mRCC tedavisinde onay almıştır. Sorafenib RAS, VEGFR 1-2-3, PDGFR- $\beta$ , FLT-3, c-KIT, and RET'e karşı etkinliği vardır. İkinci seri tedavide 2x400 mg dozunda kullanılmaktadır.

Faz III TARGET çalışmasında birinci seri tedavi sonrası progrese olan mRCC hastalarında sorafenib plasebo ile karşılaştırılmıştır (n=903) ve PFS sorafenib kolunda üstün bulunmuştur (5,5 vs 2,8 ay; p<0,001) (3). Parsiyel cevap oranları sorafenib kolunda %10 iken plasebo kolunda %2 olarak tespit edilmiştir (p<0,001). Genel sağkalım oranları sorafenib alan grupta 17,8 ay, plasebo kolunda ise 15,2 ay (p < 0,146). En sık görülen yan etkiler ise cilt reaksiyonları, el-

ayak reaksiyonları, yorgunluktur. Bu çalışmada hastaların %9'u toksisite nedeniyle sorafenibe devam edememişlerdir.

Bununla beraber birinci seçim tedavinin değerlendirildiği faz II bir çalışmada sorafenib, interferon alfa-2b ile karşılaştırılmıştır (n=189). Primer sonlanım noktası PFS olan bu çalışmada PFS avantajı elde edilememiştir (4).

### Sunitinib

Sorafenibin ardından 2006 yılında sunitinib FDA tarafından kabul edilmiştir. Sunitinib yine "platelet-derived growth factor receptor- $\beta$ ", "stem cell factor receptor", "Fms-like tyrosine kinase-3", "vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors 1, 2, and 3" inhibitörüdür. Birinci seçim tedavilerden biri olarak kullanılmaktadır. İki farklı kullanım şekli vardır. Birincisi 50 mg 4 hafta kullanıp 2 hafta ara vermek şeklinde. Diğeri ise 37,5 mg devamlı kullanımdır. Bu iki kullanım şeklinin karşılaştırıldığı faz 2 çalışmada 50 mg 4/2 kullanımın daha etkili olduğu görülmüştür.

Sunitinibin etkinliğinin değerlendirildiği faz III çalışmaya 750 hasta dahil edilmiş ve hastalar sunitinib ile interferon kollarına randomize edilmiştir. Çalışmanın sonunda sunitinib ile progresyonsuz sağkalım oranları ikiye katlanmıştır (11 ay vs. 5 ay). Objektif cevap oranları ise %47'ye karşın %12 olarak değerlendirilmiştir (p<0,001). Genel sağkalım oranları ise 26,4 aya karşın 21,8 aydır (p=0,051) (5). Ayrıca erken erişim programına katılan 4564 hasta değerlendirildiğinde median PFS 10,9 ay, ve median OS 18,4 ay olarak tespit edilmiştir. Sunitinibin yan etkileri arasında hipertansiyon, yorgunluk, diyare, el-ayak sendromu sayılabilir.

### Pazopanib

Pazopanib ikinci jenerasyon "multi-target tyrosine kinase receptor" inhibitörü olarak 2009

yılında FDA tarafından kabul edildi. Oral bir ajan olarak kullanılmaktadır ve VEGFR1-3, RET and c-kit hedeflidir. Birinci ve ikinci seçim tedavi olarak önerilebilmektedir (6). Günde bir kez 800 mg önerilmektedir.

Pazopanibin plasebo ile karşılaştırıldığı faz III bir çalışmada median PFS 9,2 aya karşın 4,2 ay olarak bulunmuştur (6). Ayrıca bu çalışmada tedavi görmemiş hastalarda PFS nin median 11,1 aya karşın 2,8 aydır (HR: 0,40; 95% CI, 0,27 to 0,60;  $P < 0,0001$ ). Cevap oranlarına baktığımızda ise objektif cevap oranı pazopanib kolunda %30 (95% CI, 25,1-35,6) olarak tespit edilmiştir.

Bir diğer çalışma faz III noninferiority COMPARZ çalışmasıdır. Bu çalışmada sunitinib ile pazopanibin etkinlik ve güvenlik verileri karşılaştırılmıştır (n=1110) (7). Hastalar iki grupta değerlendirilmiş ve bir gruba pazopanib diğer gruba ise sunitinib verilmiştir. Primer sonlanım noktası PFS, sekonder sonlanım noktası ise genel sağkalım, güvenlik ve yaşam kalitesidir. Çalışma primer sonlanım noktasını karşılamıştır ve PFS için "intention-to-treat (ITT)" "odds ratio" 1,05 (95% CI, 0,90-1,22) olarak tespit edilmiştir. Sunitinib ile tedavi edilen hastalarda yorgunluk, el-ayak sendromu ve trombositopeni; pazopanib ile tedavi edilen hastalarda ise kilo kaybı, alopesi ve karaciğer fonksiyon bozukluğu daha fazla görülmüştür. Yaşam kalitesi ile ilgili yapılan analizler pazopanib lehine değerlendirilmiştir.

### **Axitinib**

Axitinib diğer ikinci jenerasyon tirozin kinaz inhibitörüdür ve VEGFR- 1-3, c-Kit ve PDGFR hedeflidir. VEGF inhibitör etkisi birinci jenerasyon ilaçlara göre 50-450 kez daha fazladır. Önerilen dozu 5 mg günde iki kez olarak alınmasıdır. Sorafenib ile karşılaştırıldığı faz III bir çalışmada 723 hasta değerlendirilmiş ve median PFS axitinib kolunda 6,7 ay, sorafenib kolunda ise 4,7 ay olarak bulunmuştur ( $p < 0,0001$ ) (8).

Axitinib ile tedavi edilen hastaların yan etkileri sorafenib alan hatalar ile benzer bulunmuştur Grade 3-4 yan etkiler arasında el-ayak sendromu, yorgunluk, hipertansiyon, dispne, diyare, dehidratasyon ve hipotansiyon tespit edilmiştir.

### **Bevacizumab**

Bevacizumab VEGF-2 hedefli insan recombinant IgG monoklonal antikorudur. Faz III CALGB 90206 çalışmasında bevacizumab (10 mg/kg, 2 haftada bir) / IFN-alfa (9 milyon U/3 haftada 3 kez) ile IFN-alfa karşılaştırılmıştır (n=732). Cevap oranı %25,5'e karşın %13,1 ( $p < 0,0001$ ), median genel sağkalım 18,3 aya karşın 17,4 ay olarak tespit edilmiştir ( $p=0,097$ ) (9). Benzer bir çalışma olan faz III AVOREN çalışmasında ise (n=649) median PFS 10,2 aya karşın 5,4 ay olarak bulunmuştur (10).

### **"Mammalian target of rapamycin" (mTOR) inhibitörleri**

Renal hücreli karsinom için diğer sinyal yolağı "mammalian target of rapamycin" (mTOR) yolağıdır ve hücre büyümesi, proliferasyon ve angiogeneziste önemli rol yonar. Bu sinyal yolağı inhibitörleri metastatik RCC hastalarında denenmiştir.

### **Everolimus**

Everolimus spesifik bir mTOR inhibitörüdür. 2009 yılında FDA tarafından VEGF inhibitörleri ile progrese hastaların tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. Günde bir kez 10 mg dozunda kullanılmaktadır.

Motzer ve arkadaşlarının yaptığı faz III bir çalışmada sunitinib, sorafenib veya her ikisi altında progrese olan hastalarda everolimus plasebo ile karşılaştırılmıştır (n=410). Progresyonsuz sağkalım everolimus kolunda 4,9 ay iken plasebo kolunda 1,87 ay olarak bulunmuştur



(11). Stomatit, rash, diyare, non-infeksiyöz pnömonit everolimus kolunda daha fazla olarak tespit edilmiştir.

### **Temsirolimus**

Temsirolimus diğer spesifik mTOR inhibitörüdür. Temsirolimus 2007 yılında FDA tarafından 3 veya daha fazla kötü prognostik risk faktörü olan hastalarda 25 mg i.v/hafta dozunda kabul edilmiştir.

Çok merkezli faz III bir çalışmada 626 kötü prognostik grupta hasta değerlendirilmiştir (12). Önceden tedavi almamış hastalarda temsirolimus interferon ile karşılaştırıldığında hem genel sağkalım hemde progresyonsuz sağkalım oranlarının temsirolimus kolunda daha iyi olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ).

En sık yan etkileri rash, periferik ödem, hiperglisemi ve hiperlipidemi olarak tespit edilmiştir.

### **İmmünoterapi**

#### **Nivolumab**

Birçok kanser tedavisinde immünoterapötik ajanlar kullanılmaya başlanmıştır. Nivolumab, bir "programmed death 1 (PD-1) checkpoint inhibitör"üdür. Faz III bir çalışmada etkinliği değerlendirilmiştir (13). Bu çalışmada nivolumab everolimus ile karşılaştırılmıştır ( $n=821$ ). Öncesinde bir veya iki antianjiogenik ajan ile tedavi edilmiş hatalar 1:1 oranında randomize edilmiştir ve bir kola 3 mg/kg nivolumab 2 haftada bir, diğer kola ise 10-mg everolimus tablet verilmiştir. Primer sonlanım noktası genel sağkalım olan çalışmanın sekonder sonlanım noktaları cevap oranı ve güvenlidir.

Çalışmanın sonunda median genel sağkalım nivolumab kolunda 25,0 ay iken diğer kolda 19,6 ay olarak bulunmuştur. Ölüm için "hazard ratio" 0,73'dür (98,5% CI, 0,57 to 0,93;  $P=0,002$ ). Cevap oranları ise %25'e karşın %5'dir

( $P<0,001$ ). Median PFS 4,6 aya karşın 4,4 aydır ( $P=0,11$ ). Grade 3-4 tedav ile ilişkili yan etkiler değerlendirildiğinde nivolumab alan hastalarda grad 3-4 yan etki %19, everolimus alan hastalarda grade 3-4 yan etki ise %37 olarak tespit edilmiştir.

### **"Non-clear-cell" Metastatik Renal Hücreli Karsinom**

"Non-clear-cell" mRCC tedavisini değerlendiren faz III çalışma yoktur. Erken erişim programları ve subgrup analizlerinin değerlendirmelerinde görülmüştür ki clear cell histolojili mRCC vakaları hedefeli tedavilerden daha fazla fayda görmektedir. "Non-clear-cell" hitolojili hastaların değerlendirildiği bir faz II çalışmada everolimus, sunitinib ile karşılaştırılmıştır ( $n=73$ ). Bu çalışma erken sonlandırılmıştır. Everolimus alan hastaların median sağkalımı 10,5 ay iken sunitinib alan hastalarda median sağkalıma erişilememiştir (14). Final analizi 2014 "American Society of Clinical Oncology"da sunulmuştur ve sunitinib lehine bir eğilim olduğu rapor edilmiştir.

### **Sitoredüktif Cerrahi**

Metastatik RCC hastalarında sitoredüktif nefrektominin sağkalım avantajı sağlayabileceği bilinmektedir. Hedefe yönelik tedavilerin kullanıldığı günümüzde sitoredüktif cerrahinin sağkalım avantajı sağladığına yönelik kesin bir veri ortaya koymak mümkün değildir, ancak uygun hastalarda sitoredüktif cerrahi ve metastazektomi önerilebilir.

### **Kaynaklar**

1. Najjar YG, Rini BI. Novel agents in renal carcinoma: a reality check. *Therapeutic advances in medical oncology* 2012; 4: 183-194.
2. Rak J, Kerbel RS. RAS regulation of vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Methods in enzymology* 2001; 333: 267-283.

3. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine* 2007; 356: 125-134.
4. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006; 24: 2505-2512.
5. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine* 2007; 356: 115-124.
6. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *European journal of cancer* 2013; 49: 1287-1296.
7. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine* 2013; 369: 722-731.
8. Rini BI, Escudier B, Tomczak P et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1931-1939.
9. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26: 5422-5428.
10. Escudier B, Bellmunt J, Negrier S et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28: 2144-2150.
11. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449-456.
12. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine* 2007; 356: 2271-2281.
13. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine* 2015.
14. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *European urology* 2010; 58: 398-406.



# Böbrek Tümörlerinde Hedefe Yönelik Tedavi

# 20

Ramazan Gökhan Atış • Asif Yıldırım

Renal hücreli karsinom (RCC) erişkinlerde görülen malignitelerin %2-3'ünü oluştururlar. Tanı konulan RCC'lerin %50'den fazlası lokal evrededir (1, 2). Lokalize RCC'lerin standart tedavisi radikal veya parsiyel nefrektomidir. Ancak cerrahi sonrası gerek rekürrens gelişmesi gerekse tanı anında hastaların metastatik evrede olması tedavide güçlükler yaratmaktadır. Metastatik RCC'lerin kemoterapiye dirençli olması ve interferon-alfa veya interlökin-2 bazlı sitokin tedavisi ile yetersiz yanıt alınması ve yüksek oranda yan etki görülmesi yeni tedavi arayışlarını gündeme getirmiştir (3). RCC'nin moleküler biyolojisinin anlaşılmasında ortaya çıkan gelişmelerle beraber birçok yeni ajan tedavide kullanılmaya başlanmış ve bu ajanlarla yapılan tedaviler "*hedefe yönelik tedavi*" olarak isimlendirilmiştir. Bu bölümde, RCC'lerin moleküler biyolojisi ve hedefe yönelik tedavi seçenekleri özetlenecektir.

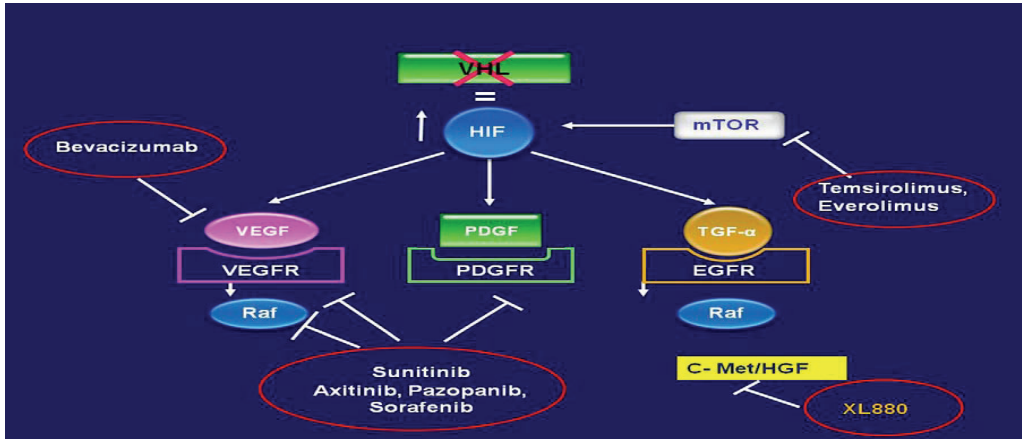
Sporadik tipte metastatik clear-cell RCC'lerin moleküler biyolojisinde hipoksi-inducible factor (HIF) birikmesine bağlı olarak von

Hippel-Lindau (VHL) inaktivasyonu meydana gelmekte ve buna bağlı olarak vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF) gibi sitokinlerde artış oluşmakta ve bu sitokinler de neoangiogenezi tetiklemektedir (3, 4). Bu yolaklar RCC'nin gelişmesi ve progresyonunda suçlanmaktadır. Bu yolakların inhibisyonu için günümüzde Amerika ve Avrupa'da kullanımda olan 7 ajan bulunmaktadır: sorafenib; sunitinib; bevacizumab + interferon-alfa; pazopanib; temsrolimus; everolimus; axitinib. Bu ajanların etki mekanizmaları şekil 1'de özetlenmiştir.

## Monoklonal antikorlar

### Bevacizumab

Bevacizumab, VEGF-A'ya bağlanarak etkinlik gösteren bir monoklonal antikor olup intravenöz yolla uygulanmaktadır (5). Bevacizumab + IFN- $\alpha$  kombinasyonu, metastatik RCC'li hastaların birinci basamak tedavisi için FDA tarafın-



**Şekil 1.** Hedefe yönelik ajanların etki mekanizmaları

dan 2009 yılında onaylanmıştır. Bevacizumab tedavisinin etkinliğini araştıran faz III AVOREN (Avastin® and Roferon® in Renal Cell Carcinoma) çalışmasında daha önceden herhangi bir tedavi almamış metastatik RCC' li hastalarda bevacizumab + IFN-α kombinasyonunun etkinliği araştırılmıştır (6, 7). Bu çalışmada bevacizumab + IFN-α kombinasyonu, plasebo + IFN-α ile karşılaştırılmıştır. Progresyonsuz sağkalım oranı bevacizumab + IFN-α grubunda 10,2 ay iken plasebo + IFN-α grubunda ise 5,4 ay olarak tespit edilmiştir ( $p=0,0001$ ). Objektif yanıt oranları ise bevacizumab + IFN-α grubunda %31, plasebo + IFN-α grubunda ise %13 olarak belirtilmiştir ( $p=0,0001$ ). Bu çalışma ile IFN-α'ya bevacizumab tedavisinin eklenmesinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da genel sağkalım oranında artış sağladığı belirlenmiştir. Bununla birlikte her iki grupta da hastaların yarısından fazlasının hastalık progresyonu veya yan etkiler sebebiyle ikincil tedavi olarak sorafenib veya sunitinib tedavisine geçirmek durumunda kaldığı gözönünde tutulmalıdır (7).

CALGB (Cancer and Leukemia Group B) tarafından yapılmış olan diğer bir faz III çalış-

mada da metastatik RCC' li hastalar IFN-α ve bevacizumab + IFN-α gruplarına randomize edilerek karşılaştırılmışlardır (8, 9). Bu çalışmada da progresyonsuz sağkalım bevacizumab + IFN-α grubunda 8,5 ay, IFN-α grubunda ise 5,2 ay olarak saptanmış olup bevacizumab + IFN-α grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Objektif cevap oranları da bevacizumab + IFN-α grubunda %25,5, IFN-α grubunda ise %13,1 olarak saptanmıştır ( $p<0,0001$ ). AVOREN çalışmasında elde edilen sonuçlara benzer olarak istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir sağkalım avantajı ve hastaların yarısından fazlasında progresyon nedeniyle ikincil tedaviye geçilme gerekliliği bu çalışmada da rapor edilmiştir.

## Tirozin kinaz inhibitörleri

### Sorafenib

Oral multikinaz inhibitörüdür ve metastatik RCC' li hastaların tedavisi için FDA tarafından onaylanmış ilk tirozin kinaz inhibitörüdür. Sorafenib, hücre proliferasyonunda görev alan RAF-1 ve anjiyogenezi sağlayan VEGFR-2 ve PDGFR-β gibi tirozin kinaz reseptör inhibisyonu

sağlayarak etkinliğini gösterir (10). Sorafenib ile yapılan ilk faz 3 çalışma TARGET (Treatment Approaches in Renal cell cancer Global Evaluation) çalışmasıdır (11). Uluslararası-çok merkezli olarak dizayn edilen bu çalışmada (TARGET) metastatik veya rezeke edilemeyen 903 şeffah hücreli RCC'li hasta günde 2 kez 400 mg oral sorafenib (n= 451) veya placebo (n= 452) gruplarına randomize edilmişlerdir. Sorafenib grubundaki hastaların tam cevap oranı %1, parsiyel cevap oranı %10, stabil hastalık oranı %78 ve progresyon oranı ise %12 olarak saptanmıştır. Bu oranlar placebo grubunda ise sırasıyla %0, %2, %53 ve %37 olarak belirlenmiştir (11). Median progresyonsuz sağkalım ise sorafenib grubunda 5,9 ay, placebo grubunda ise 2,8 ay olarak bildirilmiştir. Daha sonraki dönemde yapılan değerlendirmede ise genel sağkalım sorafenib grubunda 17,8 ay, placebo grubunda ise 15,2 ay olarak belirlenirken aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (12). Bununla birlikte sorafenib alan hasta grubunda %17 oranında hipertansiyon, %43 oranında diyare, %30 oranında ise el-ayak deri reaksiyonu gözlemlenmiştir.

Diğer bir faz 3 çalışma olan SORCE çalışmasında ise orta veya yüksek rekürrens riskli, metastatik olmayan RCC' li hastalar primer tümör cerrahi sonrası 3 yıl süreyle oral plasebo veya 1 yıl sorafenib ardından 2 yıl placebo veya 3 yıl sorafenib gruplarına randomize edilerek karşılaştırılmıştır (11). Bu çalışmanın sonuçlarının yayımlanması beklenmektedir.

### Sunitinib

Sunitinib; VEGFR-2, PDGFR-β, c-KIT ve FLT-3 tirozin kinazları inhibe eden bir oral tirozin kinaz inhibitörüdür (13). Motzer ve arkadaşları tarafından yapılmış olan çok merkezli faz III çalışmada metastatik RCC' li hastalar oral sunitinib veya IFN- α tedavi gruplarına randomize edilerek karşılaştırılmıştır. Bu hastalardan 350

tanesi 4 hafta boyunca günlük 50 mg oral sunitinib tedavisi ve ardından 2 hafta ilacın kesilmesi ile 6 haftalık döngülerle tedavi edilirken diğer 350 hastaya haftada 3 kez 9 MU subkütan IFN-α tedavisi uygulanmıştır (14). Bu çalışmanın ara değerlendirmesinde, sunitinib grubunda median progresyonsuz sağkalım 11 ay olarak belirlenirken IFN-α grubunda 5 ay olarak saptanmıştır (p<0.001). Bu farklılığın; hasta yaşı, cinsiyeti ve MSKCC risk skorundan bağımsız olduğu da bu çalışmada belirtilmiştir. Objektif cevap oranları IFN-α grubunda %6 iken sunitinib grubunda %31 olarak belirlenmiştir (p<0.001). Çalışmanın son değerlendirmesinde ise bu oran sunitinib grubunda %47, IFN-α grubunda ise %12 olarak rapor edilmiştir. Genel sağkalım analizinde ise aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sunitinib grubunda 26,4 ay, IFN-α grubunda ise 21,8 ay olarak sunitinib lehine üstün olarak bulunmuştur. Bu analiz IFN-α grubundan sunitinib grubuna geçen hastalar gözönüne alınarak tekrar değerlendirildiğinde ise aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı hale geldiği bildirilmiştir (sunitinib grubunda genel sağ kalım oranı 26,4 ay, IFN-α grubunda genel sağ kalım oranı 20 ay; P=0,036) (14). Bu çalışmanın sonuçlarının ardından sunitinib; FDA tarafından 2007 yılında ileri evre veya metastatik RCC' li hastaların birinci basamak tedavisinde kullanımı için onaylanmıştır. Diğer bir faz III çalışma olan ASSURE (Adjuvant Sorafenib or Sunitinib for Unfavorable Renal Carcinoma) çalışmasında non-metastatik ancak orta veya yüksek rekürrens riski bulunan RCC'li hastalar post-operatif dönemde sorafenib veya sunitinib gruplarına randomize edilerek karşılaştırılmışlardır. Primer sonlanım noktası hastalıktan bağımsız sağkalımın belirlenmesi amaçlanan bu çalışma devam etmekte ve sonuçları beklenmektedir. Non-metastatik, yüksek riskli RCC' li hastalarda sunitinibin nefrektomi sonrası adjuvan olarak kullanımının değerlendirildiği

diğer bir çalışma S-TRAC (Sunitinib Treatment of Renal Adjuvant Cancer) çalışmasıdır ve bu çalışmanın ilk sonuçlarının da 2017 yılında açıklanması beklenmektedir.

Sunitinib ajanının neoadjuvan olarak kullanımını irdeleyen çalışmalar da yapılmıştır. Bex ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada operasyona uygun olmadığı düşünülen 10 metastatik RCC' li hastaya 4 hafta boyunca neoadjuvan sunitinib tedavisi uygulamışlar ve tedavi sonrası 6 hastada tümör boyutunda %14 oranında azalma olduğunu ve 3 hastada sitoredüktif nefrektominin yapılabilir hale geldiğini bildirmişlerdir (15). Bir diğer çalışmada ise metastatik veya lokal ileri evre 19 RCC' li hastaya 4 hafta boyunca sunitinib uygulanmış ve tedavi sonrası 3 hastada (%16) kısmi yanıt, 9 hastada (%47) ise tümörde progresyon saptanırken 7 hastada (%37) tümörün stabil kaldığı gözlemlenmiş ve 4 hastaya sitoredüktif nefrektomi yapılabildiği bildirilmiştir (16). Rini ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ise 19 tanesi metastatik olmak üzere 30 hastaya 12 hafta boyunca 50 mg/gün sunitinib tedavisi uygulanmış ve neoadjuvan sunitinib tedavisi sonrası hastaların %45'inin opere edilir hale geldiğini bildirmişlerdir (17). Silberstein ve ark.'ı ise mutlak parsiyel nefrektomi gerekliliği olan 12 hastada neoadjuvan sunitinib tedavisi uygulamış ve tedavi sonrası tümör boyutunda %21,1 oranında azalma olduğunu ve tüm hastalarda cerrahi sınırlar negatif olacak şekilde parsiyel nefrektomi uygulanabildiğini bildirmişlerdir (18).

### **Pazopanib**

İleri evre RCC'li hastaların birinci basamak tedavisinde kullanımı 2009 yılında FDA tarafından onaylanmış bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Etkinliğini VEGFR, PDGFR ve c-Kit'i inhibe ederek göstermektedir. Sternberg ve arkadaşları tarafından düzenlenmiş olan faz III çalışmada lokal ileri ve/veya metastatik RCC'li hastalar-

da oral pazopanib (800 mg/gün) ve placebo randomizasyonu yapılarak tedavinin etkinliği araştırılmıştır (19). Bu çalışmada median progresyonsuz sağkalım pazopanib grubunda 9,2 ay olarak belirlenirken placebo grubunda ise 4,2 ay olarak tespit edilmiş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $P<0,0001$ ). Objektif yanıt oranları da benzer şekilde pazopanib grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (pazopanib grubu: %30, placebo grubu: %3,  $p<0,001$ ).

Pazopanibin adjuvan tedavi olarak etkinliğini araştıran ve devam etmekte olan PROTECT (Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pazopanib as Adjuvant Therapy for Subjects with Localized or Locally Advanced RCC Following Nephrectomy) çalışmasında da hastalar günlük 800 mg pazopanib kullanmışlardır ve 4.5 yıllık takip sonrası hastalardan bağımsız sağkalımın belirleneceği çalışmanın sonuçlarının 2017 yılında bildirilmesi beklenmektedir.

### **Axitinib**

VEGFR ve PDGFR fosforilasyonunu inhibe eden oral bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Rini ve arkadaşları tarafından yapılmış olan çok merkezli faz III çalışmada (AXIS = Axitinib as second line therapy for metastatic renal cell cancer) daha önceden sunitinib, temsirolimus, bevacizumab + interferon alfa veya sitokin tedavisi almış ve progresyon gözlenmiş olan hastalarda ikincil tedavi olarak axitinib ve sorafenib tedavilerinin etkinliği karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada progresyonsuz sağkalım axitinib alan hastalarda 6,7 ay olarak saptanırken sorafenib alan hasta grubunda ise 4,7 ay olarak saptanmıştır ( $p<0,0001$ ) (20). Axitinibin lokal ileri evre böbrek tümörlerinde adjuvan veya neoadjuvan ajan olarak kullanımını değerlendiren çalışmalar da mevcuttur. Adjuvan tedavi olarak kullanımını

irdeleyen ATLAS çalışmasının sonuçları beklenmektedir. Neoadjuvan tedavi olarak axitinibin metastatik olmayan lokal ileri evre 24 RCC'li hastada 12 hafta boyunca uygulandığı çalışmada ise primer böbrek tümörünün boyutunda %28,3 azalma tespit edilmiştir (21). 11 hastada parsiyel cevap alınabilirken 13 hastada ise hastalığın stabil kaldığı bildirilmiştir. Çalışma grubundaki 24 hastanın 2 tanesinde post-operatif dönemde Clavien 3, 13 hastada ise Clavien 2 komplikasyon görülürken Clavien 4 ve 5 komplikasyon gözlenmediği bildirilmiştir.

### **mTOR inhibitörleri**

mTOR, TOR (target of rapamycin) protein ailesinden bir serine/ threonine kinazdır. mTOR aktivasyonu ile hem hücre siklusünde görev yapan proteinlerin mRNA translasyonunda artış olurken hem de HIF-1 $\alpha$  translasyonu artmaktadır (22, 23). Bu yolağı inhibe eden ajanlar olarak temsirolimus ve everolimus kullanılmaktadır.

### **Temsirolimus**

Temsirolimus, mTOR inhibisyonu yapan bir rapamycin analogudur. Hudes ve arkadaşları tarafından yapılmış olan faz III çalışmada kötü prognoza sahip (serum LDH seviyesinin üst limitin 1,5 katından fazla olması, düşük hemoglobin seviyesi, serum kalsiyum seviyesinin 10 mg/dl'den fazla olması, 1 yıldan az bir süre önce tanı konulmuş olması, Karnofsky performans skoru 60 veya 70, ve birden fazla organ metastazının olması kriterlerinden en az üçüne sahip olunması) metastatik RCC'li hastalar temsirolimus, temsirolimus + IFN- $\alpha$  ve sadece IFN- $\alpha$  gruplarına randomize edilerek karşılaştırılmışlardır (24). Median progresyonsuz sağkalım temsirolimus grubunda 3,8 ay, temsirolimus + IFN- $\alpha$  grubunda 3,7 ay, sadece IFN- $\alpha$  grubunda ise 1,9 ay olarak bulunmuş ve tedavide temsirolimus alan hastalarda progresyonsuz sağka-

lım almayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Genel sağkalım ise temsirolimus grubunda 10,9 ay, temsirolimus + IFN- $\alpha$  grubunda 8,4 ay, sadece IFN- $\alpha$  grubunda ise 7,3 ay olarak saptanmış ve temsirolimus grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (24). Bu çalışmanın bir diğer önemli yanı altgrup analizi yapılarak şeffaf hücreli olmayan RCC'li hastalardaki progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımın değerlendirilerek sonuçlarının yayınlanmış olmasıdır (25). Progresyonsuz sağkalım temsirolimus alan hasta grubunda 7 ay olarak belirlenirken IFN- $\alpha$  alan hasta grubunda ise 1,8 ay olarak saptanmıştır. Genel sağkalım ise temsirolimus alan hasta grubunda 11,6 ay olarak belirlenirken IFN- $\alpha$  alan hasta grubunda ise 4,3 ay olarak saptanmıştır. Bu çalışma ile temsirolimusun şeffaf hücre dışı RCC'li hastalarda sağkalımı uzattığı gösterilebilmiştir ve kötü prognozlu metastatik RCC'li hastalarda birincil tedavi olarak kullanımı FDA tarafından 2007 yılında onaylanmıştır.

### **Everolimus**

Everolimus, oral bir mTOR inhibitörüdür. Everolimus tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği faz III RECORD çalışmasında metastatik RCC'li hastaların tedavisinde everolimus ve placebo grupları karşılaştırılmıştır (26, 27). Bu çalışmanın ara değerlendirmesinde median progresyonsuz sağkalım everolimus grubunda 4 ay, placebo grubunda ise 1,9 ay olarak saptanmıştır ( $p < 0,0001$ ). Çalışmanın son değerlendirmesinde de median progresyonsuz sağkalım everolimus grubunda 4,9 ay, placebo grubunda ise 1,9 ay olarak bulunmuştur ( $P < 0,0001$ ). Genel sağkalım açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasıyla birlikte placebodan everolimusa geçişler gözönüne alınarak tekrar analiz yapıldığında everolimusun placeboya kıyasla sağkalımı 1,9 kat uzattığı belirtilmiştir (26, 27). Everolimusun,



sorafenib veya sunitinib tedavilerine dirençli ileri evre RCC'li hastaların tedavisindeki kullanımı FDA tarafından 2009 yılında onaylanmıştır. Everolimus ajanının da adjuvan tedavi olarak kullanımındaki etkinliği araştıran SWOG-S0931 çalışması da halen sürmekte ve 2021 yılında sonlanması beklenmektedir.

### Renal hücreli karsinomda hedefe yönelik tedavi stratejileri:

Metastatik renal hücreli karsinomlu hastalarda tedavi stratejileri Avrupa Üroloji tedavi kılavuzunda 3 ana başlık altında toplanmıştır: 1) iyi-orta prognozlu clear cell RCC 2) kötü prognozlu clear cell RCC 3) Non-clear cell RCC (3).

Clear cell RCC'li hastalarda prognozun belirlenmesinde Memorial Sloan- Kettering Cancer Center (MSKCC) prognoz sınıflaması kullanılmaktadır (28,29). Bu sınıflamada çeşitli faktörler göz önüne alınarak hastaların prognoz grubu belirlenmektedir:

1. Serum LDH seviyesinin üst limitin 1,5 katından fazla olması
2. Hemogloblin seviyesinin alt limitin altında olması
3. Düzeltilmiş serum kalsiyum seviyesinin 10 mg/dl'den fazla olması
4. 1 yıldan kısa süre önce tanı konulmuş olması
5. Karnofsky performans skorunun 60 veya 70 olması
6. Birden fazla organ metastazının olması.

Hiç risk faktörü olmayan hastalar iyi prognozlu grup, 1 veya 2 risk faktörü olan hastalar orta prognozlu grup, 3 veya daha fazla risk faktörü olan hastalar ise kötü prognozlu grup olarak kabul edilmişlerdir. İyi veya orta prognozlu grupta yer alıp daha önceden tedavi almamış olan hastalarda birinci basamak tedavi seçeneği olarak sunitinib veya bevacizumab + IFN- $\alpha$  önerilmektedir (3). Bu gruptaki bir diğer

tedavi seçeneği olarak ise pazopanib yer almaktadır (3). Kötü prognozlu grupta yer alan hastalarda ise birinci basamak tedavi seçeneği olarak temsirolimus önerilmektedir (3). Non-clear cell RCC'li hastalarda ise birinci basamak tedavi seçeneği olarak sunitinib, everolimus veya temsirolimus ajanları sunulmaktadır (3).

İkinci basamak tedavi seçenekleri ise hastanın daha önceden aldığı ajana göre değişmektedir. Daha önceden VEGFR inhibitörü alan hastalarda axitinib, sorafenib veya everolimus ajanlarının kullanılması önerilmektedir (3). Daha önceden sitokin tedavisi almış hasta grubunda ise sorafenib, axitinib veya pazopanib kullanılabilir ajanlar arasında yer almaktadır (3). Daha önceden temsirolimus almış olan hastalarda veya non-clear cell RCC'li hastalarda klinik çalışmalar dahilinde herhangi bir hedefe yönelik ajan kullanılabilir (3).

Üçüncü basamak tedavide ise hasta daha önce VEGFR inhibitörü almış ise everolimus, mTOR inhibitörü almış ise sorafenib kullanılması önerilmektedir (3).

Avrupa tedavi kılavuzunun önerilerini içeren tedavi algoritması Şekil 2'de özetlenmiştir.

### Sonuç

Metastatik renal hücreli karsinom kemoterapiye dirençli ve kötü prognozlu bir malignansidir. Son yıllarda renal hücreli karsinomun moleküler mekanizmalarının daha net olarak ortaya konulmasıyla beraber tedavide yeni ajanlar kullanıma girmeye başlamış ve bu tedavi şekli de "hedefe yönelik tedavi" olarak adlandırılmıştır. Sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, bevacizumab + IFN- $\alpha$ , temsirolimus ve everolimus gibi ajanların metastatik renal hücreli karsinomların tedavisinde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Clear-cell RCC'li hastalarda bu ajanların kullanımı MSKCC prognoz sınıflaması göz önüne alınarak tedavi kılavuzlarında özetlenmiştir. Non-clear cell RCC'li hastalarda

ŞEKİL 2. Hedefe yönelik tedavi ajanlarıyla tedavi algoritması

RCC tip	MSKSCC risk	1. Basamak	KD	2. Basamak	KD	3. Basamak	KD
Berrak Hücreli	İyi, orta ve kötü	Sunitinib Pazopanib Bevacizumab + IFN (İyi-orta grupta yalnızca)	1b 1b 1b	VEGFR sonrası: Axitinib Sorafenib Everolimus Sitokin sonrası: Sorafenib Axitinib Pazopanib	2a 2a 2a 1b 2a 2a	VEGFR sonrası: Everolimus mTOR sonrası: Sorafenib	2a  1b
Berrak Hücreli	Kötü	Temsirolimus	1b	Hedefe yönelik ajanlardan biri	4		
Berrak Hücreli Olmayan	Herhangi biri	Sunitinib Everolimus Temsirolimus	2a 2b 2b	Hedefe yönelik ajanlardan biri	4		

KD: Kanıt Düzeyi

da bu ajanların bazılarının klinik fayda gösterdiği bildirilmiştir. Bunun yanı sıra bu ajanların ileri evre RCC' li hastalarda adjuvan veya neoadjuvan olarak kullanılmasıyla da ilgili son yıllarda artan sayıda çalışmalar literatüre girmektedir. Tedavi seçimi hastanın prognoz durumu ve olası yan etkiler gözönüne alınarak planlanmalı ve multi-disipliner bir yaklaşımla hastalar monitörize edilmelidir.

## Kaynaklar

- MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, et al. Systematic Review of Oncological Outcomes Following Surgical Management of Localised Renal Cancer. *Eur Urol* 2012; 61: 972-93.
- Altekruse SF, Huang L, Cucinelli JE, et al. Spatial patterns of localized- stage prostate cancer incidence among white and black men in the southeastern United States, 1999–2001. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1460–7.
- Ljunberg B, Canfield S, Dabestani S, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: 2014 update. *Eur Urol* 2015; 67: 913-24.
- Patard JJ, Rioux-Leclercq N, Fergelot P. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006; 49: 633–43.
- Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997; 57: 4593-9.
- 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: 2103–11.
- Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): Final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2144–50.
- 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: 2137–43.
- 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: 5422–28.
- Willhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004; 64: 7099-109.
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125-34.
- 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: 3312–18.
13. Rini BI. VEGF-targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Oncologist.*2005; 10: 191-7.
  14. 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.
  15. 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; 27: 533-9.
  16. 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; 181: 518-23.
  17. Rini BI, Garcia J, Elson P, et al. The effect of sunitinib on primary renal cell carcinoma and facilitation of subsequent surgery. *J Urol* 2012;187:1548-54.
  18. Silberstein JL, Millard F, Mehrazin R, et al. Feasibility and efficacy of neoadjuvant sunitinib before nephron-sparing surgery. *BJU Int* 2010; 106: 1270-6.
  19. SternbergCN, DavisID, MardiakJ,et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.*2010; 28: 1061–68.
  20. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 11931-9.
  21. 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* 2014; 66: 874-80.
  22. Yu Y, Sato JD. MAP kinases, phosphatidylinositol 3-kinase, and p70 S6 kinase mediate the mitogenic response of human endothelial cells to vascular endothelial growth factor. *J Cell Physiol.*1999;178: 235-46.
  23. Hudson CC, Liu M, Chiang GG, et al. Regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha expression and function by the mammalian target of rapamycin. *Mol Cell Biol.*2002; 22: 7004-14.
  24. Hudes GR, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.*2007; 356: 2271-81.
  25. Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, et al. Effect of temsirolimus versus interferon- alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol.* 2009; 26: 202-9.
  26. 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; 116: 4256–65.
  27. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.*2008; 372: 449–56.
  28. 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: 2530–40.
  29. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.*2004; 22: 454–63.

# Pediyatrik B6brek T6m6rleri

# 21

Murat Uçar • Selçuk Y6cel

## Giriş

Çocukluk ağının en sık g6r6len primer b6brek t6m6r6 Wilms t6m6r6 (nefroblastoma)'d6r. Wilms t6m6r6 (WT) dışı b6brek t6m6rleri çocuklarda g6r6len primer b6brek t6m6rlerinin %10'dan azını oluştururken, t6m çocukluk ağı kanserlerinin %1'den daha azını oluşturur (1). En sık g6r6lenleri ise berrak h6creli sarkom (clear cell sarkom), b6breğin malign rabdoid t6m6r6, konjenital mezoblastik nefroma, renal h6creli sarkom, renal medullar karsinom, anjiomyolipom olarak sıralanabilir.

## Wilms T6m6r6

Wilms t6m6r6 olgunlaşmamış b6breğin kalınlıklarından meydana gelen, çocukluk çağının en sık rastlanılan primer k6t6 huylu b6brek t6m6r6d6r. Aynı zamanda çocukluk ağı kanserlerinin 4. sıklıkta karşılaşılan t6r6d6r (2). WT 15 yaş altı çocukluk ağı b6brek t6m6rlerinin yaklaşık %95'ni oluşturmaktadır (1,3). Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl yaklaşık 500 yeni vaka

bildirilmektedir (4). Ekstra renal tutulumlu WT son derece nadir g6r6l6r ve bu konu hakkındaki bilgiler sadece vaka sunularından ibarettir. Literat6rde inguinal b6lgede, vajinada, overlerde, mesanede g6r6len vakalar mevcuttur (5).

Wilms t6m6r6n6n en çarpıcı 6zelliklerinden birisi, Kuzey Amerika ve Avrupa'da oluşturulan geniş kapsamlı çalışma gruplarının yoğun çabaları sonucunda, t6m6r6n radyoterapiye olan duyarlılığının keşfi, etkin kemoterapi y6ntemleri, anestezi ve cerrahide ulaşılan teknik ilerlemeler ile genel yaşam hızları %30'dan %90'a ulaşarak yakın tarihin başarı hikayelerinden birisi olmasındır (4,6).

G6n6m6zde WT'l6 hastalara yaklaşım; d6ř6k ve y6ksek riskli hasta gruplarının ayrılarak tedavi etkinliğinin artırılması ve tedaviye bağlı g6r6len geç olumsuz etkilerin en az seviyeye indirilmesine odaklanmıştır (7).

## Epidemiyoloji

Pediyatrik b6brek t6m6rleri t6m çocukluk ağı kanserlerinin %6'sını; 1-4 yaş grubu ocuk-

larda ise %10'unu oluşturur. WT ise pediatrik böbrek tümörlerinin yaklaşık %95'ini oluşturur ve insidans 2-3 yaşta tepe noktasına ulaşır (8-10). On-beş yaş altı popülasyonda görülme insidansı 7-8/1.000.000'dir (11,12). Ülkemizde ise her yıl yaklaşık 80 yeni WT vakası görülmektedir (13).

WT Avrupalı ve Afriko-Amerikalılarda Asyalılara göre ve siyah ırkta beyaz ırka göre iki kat daha fazla oranda görülmektedir (14,15). Epigenetik farklılıklar bu hastalığın Asyalı çocuklarda daha az görülmesine katkıda bulunabilir. WT'nün erkek ve kızlarda görülme oranı 0,97/1 olarak saptanmıştır. Eş zamanlı iki taraflı görülme ihtimali ise %5-8'tir (16-18). İki taraflı WT'lü hastalar tek taraflı tümör tutulumu olanlara göre daha erken yaşta tanı alırlar (tek taraflı WT tanı yaşı sırasıyla; erkek/kız 37/43 ay, iki taraflı WT tanı yaşı sırasıyla erkek/kız 24/31 ay) (19).

## Tarihçe ve Genetik

Alman Cerrah Max Wilms 1899 yılında kendi 7 vakasını sunarak Wilms tümörünü tanımlamış ve bu tümörün 3 embriyo yaprağının birleşiminden meydana geldiğini belirterek nefroblastoma olarak adlandırmıştır (20). Wilms tümörünün ilk cerrahi tedavisi William E. Ladd ve Robert E. Gross tarafından tanımlanmıştır (21). WT'lü hastalar için radyoterapi tedavisi cerrahi tedaviye ciddi bir alternatif olarak 1916 yılında Freidlander tarafından tanımlanmıştır (22).

Tümör tedavisinde kemoterapi amaçlı ilk ajan olarak 1954 yılında Actinomisin – D ile başlanmıştır. Tedavide modern yaklaşımın temelleri 1956 yılında cerrahi tedavi ile kemo-radyo terapinin kombinasyonunu tanımlayan Farber tarafından atılmıştır (21).

WT'ü bir veya birden fazla tümör baskılayıcı gen işlev kaybı ve bazı onkogenlerin aktivasyonu sonucunda herediter veya sporadik olarak karşımıza çıkabilmektedir (6,22). Wilms tümö-

rünün; WT supresör genini (WT1) barındıran 11p13 kromozomu, WT genini (WT2) içeren 11p15 kromozomu, kromozom 16q, kromozom 1p, kromozom 7p ve kromozom 17 p ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (22-24). **WT1 geni** ilk saptanan WT supresyon genidir. Kromozom 11p13 üzerinde yer alır. Normal böbrek, testis ve over gelişimi ile farklılaşmasında önemli rol alan WT1 proteinini kodlamaktan sorumludur (23). Wilms tümürlü çocuklarda ilk tanımlanan genetik anormallik WT1 geninin mutasyonudur ve WAGR'li (Wilms tümörü, aniridi, genital anomaliler, mental retardasyon) çocukların karyotip analizinde keşfedilmiştir (24). WAGR sendromlu hastalarda 11. kromozomun p13 bandında delesyonlar tespit edilmiştir. WAGR sendromunda görülen 11p13 delesyonu WT1 ve PAX6'nın dahil olduğu bir kaç komşu geni etkiler. WT1 genindeki mutasyonların renal anomalilere ve renal tümörlere yol açabileceği belirtilirken WT1 geni olmayan farelerin böbreklerinin gelişmediği gösterilmiştir(6,22). WT1 gen mutasyonunun daha kötü prognoz göstergesi olduğu ile ilgili sınırlı sayıda veri mevcuttur. SIOP (International Society of Pediatric Oncology) tarafından yapılan bir çalışmada WT1 gen mutasyonunun bilateral tutulum, ikincil kanser vakaları ve başlangıç kemoterapiye zayıf yanıt için artmış risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu zayıf yanıt stromal tümörlerin rabdomyomatöz değişikliği ile ilişkilidir (25).

WT1 genindeki mutasyonlar en fazla Denys-Drash Sendrom (DDS)'lü hastalarda karşımıza çıkmaktadır. WAGR sendromunda 11p13 lokalizasyonunda geniş delesyonlar görülürken DDS sendromunda noktasal mutasyonlar görülmektedir. **WT2 geni** 11p15.5 lokalizasyonunda heterozigosite kaybı ile Beckwith-Wiedeman Sendrom (BWS)'lü ve WT' lü hastalarda saptanmıştır (3). WT2 ve özellikle bu bölgedeki IGF2 ekspresyonundaki artış BWS'daki aşırı büyüme fenotipinden ve WT gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (3, 6, 26).

**p53 supresor geni** kromozom 17p13 kromozomunda yer alır. Bu gen transkripsiyon faktör olarak rol oynayan bir proteini kodlar ve hücre siklusunun geç G1 fazında progresyonunu bloke eder. p53 gen mutasyonu WT'lü hastalarda nadiren görülür. Hem iyi histolojik (anaplazi bulunmayan histopatoloji) tipli hem de anaplastik histolojili tiplerle ilişkisi gösterilmiştir (27). p53 gen mutasyonu diğer kötü huylu tümörlerin (kolorektal kanser, küçük hücre dışı akciğer tümörü, osteosarkom ve Ewing sarkom) prognozu için kullanılırken WT'lü hastaların prognoz değerlendirmesinde biyolojik marker olarak kullanılmaz.

**Kromozom 1p ve 16q** heterozigosite kaybı WT'lü hastaların yaklaşık %20'sinde gösterilmiştir (6). **WTX geni** Xq11.1 lokasyonunda yer alıp tümör baskılayıcı olarak rol oynamaktadır. WTX geninin WT'lü hastalarda %7-29 oranında mutasyona uğradığı gösterilmiştir (28).

**Familial WT genleri;** FWT1 geni 17q12-21, FWT2 geni kromozom 19q13.3-q13.4 bölgesinde yer alır. Ailesel WT'ünün WT1 gen mutasyonu ile ilişkisi gösterilememiştir (7,29).

Tablo 1'de WT görülme sıklığının arttığı klinik durumlar sunulmuştur.

## Etiyoloji, eşlik eden anomaliler ve sendromlar

Wilms tümürlü hastaların yaklaşık %10'una doğumsal anomaliler ve sendromlar eşlik etmektedir. Ailesel WT görülme oranı yaklaşık %1-2 oranında olmaktadır. Ailesel WT'ü daha erken yaşta görülmekte ve çoğunlukla bilateral olmaktadır (11). WT'ü ile birlikte aniridi, hemihipertrofi veya hızlı büyüme sendromları, renal füzyon anomalileri, hipospadias, inmemiş testis gibi anomaliler beraber görülebilmektedir. Genitoüriner anomalilerin Wilms tümörü ile birlikte görülme oranı %4,5 oranındadır. Hemihipertrofi hastalarda aniridi insidansı %1,1'dir. Sporadik aniridisi olan çocuklar da %30-50 oranında WT1 geninde yapısal mutasyon gösterilmiştir (1, 30).

**WAGR** (Wilms tümörü, aniridi, genital anomaliler, mental retardasyon) **sendromu**, 11. kromozomun p13 lokalizasyonundaki delesyon sonucu meydana gelen bu sendromlu çocuklarda WT'ü gelişme oranı yaklaşık %20 civarındadır. WT'lü çocukların ise yaklaşık %1'inde bu sendrom mevcuttur (6). Bu bölgede saptanan WT1 geni WT'ü ile ilişkili olduğu saptanan ilk gen olarak bildirilmiştir (31). Aniridi ve WT'ü

**TABLO 1.** Wilms Tümörü görülme sıklığının arttığı klinik durumlar

<b>Beckwith Wiedemann Sendromu</b>	• Hemihipertrofi, makrozomi, karın duvarı defekti, hipoglisemi
<b>Denys Drash Sendromu</b>	• Erkek yalancı hermafroditizm, renal mezengiyal skleroz, Nefroblastoma
<b>WAGR</b>	• Wilms tümörü, Aniridi, Genital anomaliler, mental retardasyon
<b>Sotos Sendromu</b>	• Ekstremitelerin ve yüzün aşırı büyümesi ve bilinçsel anormallikler görülür
<b>Perlman Sendromu</b>	• Atipik yüz görünümü, renal hamartom, adacık hücre hiperplazisi, Wilms tümörü
<b>Simpson-Golabi-Behmel</b>	• Doğum öncesi ve sonrası organomegali, konjenital kalp hastalığı, polidaktili ve bulldog yüz görünümü mevcuttur.
<b>Hemihipertrofi</b>	
<b>Sporadik aniridi</b>	

en sık WAGR sendromlu çocuklarda birlikte görülmektedir. Aniridi irisin hipoplazisi ile karakterizedir. Otozomal dominant bir hastalık olup WT1 geninin yanında yer alan PAX6 genindeki defekt anirididen sorumlu tutulmaktadır (23). 54 WAGR'li hastanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada hastaların 53'ünde aniridi, 41'inde genital anomaliler, 39'unda mental retardasyon ve 31'inde WT'ü olduğu gösterilmiştir (32).

**Denys-Drash Sendromu**, renal parankimal hastalık, erkek pseudo hermafroditizm ve WT'ü birlikteliği ile karakterizedir. Bu sendrom, WT1 geninin baskılayıcı protein içeren 8. veya 9. exon bölgesinde meydana gelen nokta mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Hastaların yaklaşık %90'ında WT'ü gelişmektedir (33). Alta yatan renal parankimal hastalık proteinüri, nefrotik sendrom ve renal yetmezliğe neden olan yaygın mezengial sklerozistir.

**Beckwith-Wiedemann sendromu**, herhangi bir organ, doku veya vücut bölümlerinde aşırı büyüme (nefromegali, makroglossi, hepatomegali, makrozomi, hemihipertrofi) ile karakterize olup eşlik eden karın ön duvarı defekti (omfalosel) ve hipoglisemi görülmektedir. Çocuklarda WT'ünün BWS ve hemihipertrofi ile birlikte görülme oranı %5-10 olarak tahmin edilmektedir. WT2 geninde mikroduplikasyon mutasyonları BWS ve Wilms tümörü gelişen hastalarda gösterilmiştir (34).

**Perlman sendromu**, DIS3L2 gen mutasyonundan dolayı ortaya çıkan fetal gigantizm, viseromegali, nefroblastomatozisli bilateral renal hamartom ve WT'ü ile karakterize otozomal resesif aşırı büyüme sendromudur (35).

**Sotos sendromu**, ekstremitelerin ve yüzün aşırı büyümesi ve bilinçsel anormalliklerle karakterize aşırı büyüme sendromudur. %2-3 oranında WT'ü gelişme ihtimali vardır (35).

**Simpson-Golabi-Behmel sendromu**, kromozom Xq26'ya uyan glypican-3 kodlayan ge-

nin mutasyonu ile ortaya çıkan X'e bağlı genetik hastalıktır. %7,5 WT'ü gelişme ihtimali olan bu sendrom pre ve post natal organomegali, konjenital kalp hastalığı, polidaktili ve bulldog yüz görünümü ile karakterizedir (36).

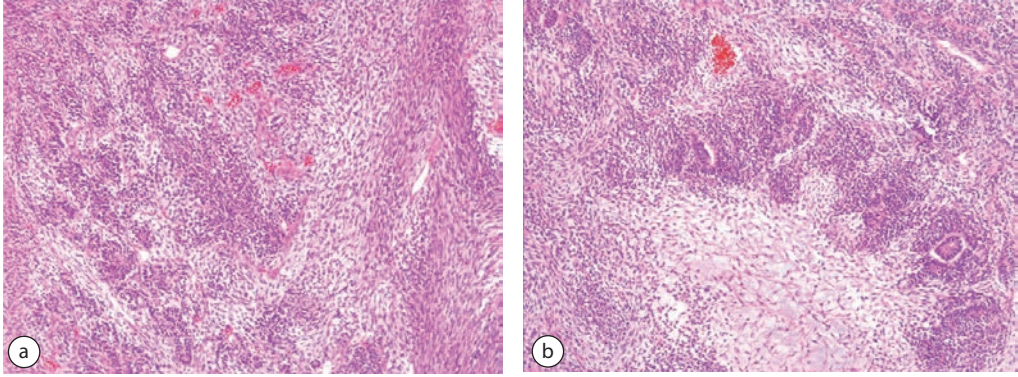
WT'nün gelişme riski yüksek olduğu bu grup hastaların ultrasonografi ile yılda 3-4 defa taranması önerilmektedir (6).

## Patoloji

Wilms tümörü stromal, blastemal ve epitelyal hücre komponentlerden oluşan embriyonel bir tümördür. Klinik seyir ve prognozda önemli rolü olan histopatolojik alt tiplere, hakim olan hücre grubuna göre yapılmaktadır. WT'de bu komponentler ayrı ayrı veya bir arada bulunabilirler. Bir komponentin varlığında monofazik WT'den bahsedilirken her komponentin eşit oranda görüldüğü tipi trifazik olarak adlandırılmaktadır. **Şekil 1a,b**. Epitelyal farklılaşma gösteren Wilms tümörleri daha az agresif olarak seyrederken blastemal komponentin hakim olduğu tümörlerde hızlı progresyon, tedaviye direnç ve erken metastaz görülebilmektedir.

Wilms tümörü histopatolojik değerlendirilmesinde anaplazi (nükleer büyümenin komşu hücrelerin çekirdek çaplarının üç ya da daha fazla kat büyük olması, büyümüş nükleusun hiperkromazisi ve anormal mitotik şekiller ile karakterize) varlığı kötü prognoz göstergesi olarak tanımlanır. Anaplazi tümör agresifliğini göstermesinden ziyade bir kemorezistans göstergesi olarak tanımlanmıştır. Anaplazi varlığı 5 yaş üstü çocuklarda %10 oranında görülebilmektedir (6).

Wilms tümürlü çocukların yaklaşık 1/3'ünde normal böbrek dokularında persistan embriyonel hücre adacıkları bulunabilmektedir. Multiple ya da diffüz nefrojenik kalıntılara nefroblastomatozis denilmektedir (6). Nefrojenik artıklar tek taraflı WT'de %40, iki taraflı WT'de ise %100'e varan sıklıkta görülebilmektedir (37).



**Şekil 1.** a, b. Wilms tümörü histopatolojik görünümü.

Nefrojenik artıkların 2 majör tipi vardır ve bunlar perilobar (PLNR) ve intralobar (İLNR) olarak adlandırılır. İLNR tüm nefrojenik artıkların yaklaşık %10'unu oluşturur. PLNR kökenli WT görülme yaşı 35,5 ay iken İLNR kökenli WT görülme yaşı 18,5 aydır (38).

Wilms tümörlerinin çoğu soliter lezyon iken, %5-7 oranında iki böbrekte görülebilir ve %10 oranında da bir böbrekte multifokal yerleşmiş olabilir (39).

## TANI

### Klinik

Hastaların büyük bir çoğunluğu tesadüfen saptanan karında kitle ile hekime başvurmaktadır (**Şekil 2**). Karında palpe edilen düzgün kenarlı kitle çocukların %90'dan fazlasında görülmektedir. Genellikle solunumla hareket etmeyen, ağrısız, büyük kitle şeklindedir. Diğer öne çıkan semptomlar %30-40 oranında görülen karın ağrısı, %20'sinde görülen makroskopik hematurisi, %10'unda ise iştah ve kilo kaybı ile ateştir (10). Renin aktivitesinin artışına bağlı hipertansiyon hastaların %25'inde görülebilir (39). Daha nadir oranda vena kava inferior veya renal ven trombüsüne bağlı olarak varikosel ile de karşımıza çıkabilmektedir. Bazı hastalarda tümör

rüptürü veya kanamaya bağlı akut abdomen bulguları ortaya çıkabilmektedir (6,9-11,21). Ayrıca WT'nün birlikte görüldüğü sendromların tipik muayene bulguları olan aniridi, hemihipertrofi, genitoüriner anomaliler açısından dikkatli fizik muayene yapılmalıdır. Ayırıcı tanıda nöroblastom, konjenital mezoblastik nefroma, berrak hücreli sarkom, rabdoid tümör akılda tutulmalıdır. Yeni doğan dönemi ve 3 ay altında konjenital mezoblastik nefroma en sık görülen böbrek tümörü olup ayırıcı tanıda WT'den önce akılda tutulmalıdır.

Wilms tümörü en sık bölgesel lenf nodlarına metastaz yapar. En sık uzak metastazın görüldüğü organ akciğerdir. Çocuklar nadiren respiratuvar semptomlarla da karşımıza çıkabilir. Daha nadiren beyin ve kemik metastazları görülebilmektedir. Wilms tümürlü hastaların yaklaşık %12'sinde tanı anında metastatik hastalık saptanabilmektedir (6).

Karın muayenesi yaparken oldukça frajil olan tümöral kitleyi rüptüre etmemek için dikkatli olmak gerekmektedir. Aksi takdirde kaba bir muayene nedeniyle tümör kapsülünün rüptüre olması tümörün batın içine yayılımına, tümör evresinin artmasına ve daha agresif tedavi ihtiyacını beraberinde getirecektir. Wilms tümörü şüphesi olan çocuklarda idrar tetkiki,





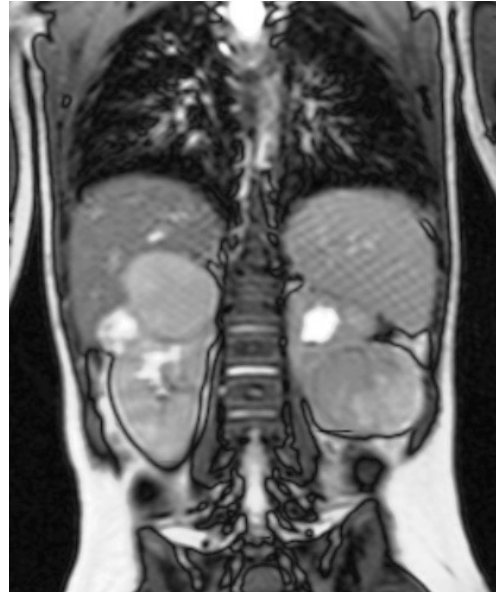
**Şekil 2.** Wilms tümörlü hastada karında kitle görünümü.

tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kan kalsiyum değeri ilk araştırılması gereken laboratuvar tetkikleridir. İdrar tetkikinde hematüri varlığı, tam kan sayımında polisitemi varlığı, serum kalsiyum değerlerinin yüksek tespit edilmesi WT'ü açısından anlamlı olabilir. Wilms tümörlü hastaların yaklaşık %8'inde kazanılmış Von Willebrand hastalığı olması nedeniyle kanama öyküsü bulunan hastalarda pıhtılaşma testleri yapılmalıdır (40).

Wilms tümörlü hastalarda, mikro metastazlı hastalarda, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde, rekürrens hastalığın öngörülmesinde kullanılacak tümör belirteci yoktur. Ancak serum Amiloid A ve apolipoprotein C-III serum proteinleri WT'ü için kullanılabilir uygun aday gibi görünmektedir (41).

Abdominal kitlelerin görüntülenmesi amacıyla kullanılacak ilk araç ultrasonografidir (USG). USG ile kitlenin köken aldığı organ, kitlenin yapısı, vasküler ve toplayıcı sistemin değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Aynı zamanda karşı böbrek de değerlendirilebilir. Wilms tümörünün kesin tanısında kullanılan radyolojik

görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografi (BT) veya Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'dir (**Şekil 3**). BT veya MRG aynı zamanda karşı böbrekte USG'nin gösteremediği küçük



**Şekil 3.** İki taraflı Wilms tümörü MRG görüntüsü.

**TABLO 2.** Wilms tümöründe SIOP evrelendirme sistemi

<b>Evre I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tümör böbreğe sınırlıdır.</li> <li>• Tamamen rezeke edilmiştir. Böbrek kapsülü korunmuş, batin içerisine yayılım olmamıştır.</li> <li>• Renal sinüste tümör yoktur.</li> <li>• Cerrahi sınır negatiftir.</li> </ul>
<b>Evre II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tümör böbreğin ve pseudo kapsülün dışına çıkmış olabilir, renal sinüs yayımı olabilir, böbrek dışı damarlarda trombus veya infiltrasyon olabilir ancak cerrahi sınır negatiftir.</li> </ul>
<b>Evre III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cerrahi sonrasında sadece batına sınırlı rezidüel tümör kalmıştır. Çıkarılmayan bölgesel lenf nodları, cerrahi sınır pozitifliği, peritoneal yüzeylerde tümör varlığı, rezeksiyon sınırındaki damarlarda devam eden trombus varlığı ve ameliyat öncesi biyopsi varlığı mevcuttur.</li> </ul>
<b>Evre IV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematojen metastaz veya abdominopelvik alan dışında lenf nodu tutulumu vardır.</li> </ul>
<b>Evre V</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tanı anında bilateral tümör varlığı mevcuttur.</li> </ul>

lezyonları ve nefrojenik artıkları ortaya çıkarabilmektedir. İntrakaval ve intraatrial tümör uzanımlarının değerlendirilmesinde BT'nin yanında MRG kullanılabilir.

Wilms tümörünün en sık uzak metastaz yaptığı organ olan akciğerlerin (Ac) değerlendirilmesinde iki yönlü Ac grafisi ve gerektiğinde toraks BT'si yapılmalıdır (42).

## Evreleme

Hastalığın evresinin belirlenmesi, doğru tedavi ve dolayısıyla hastanın yaşamı ile direkt ilişkili

olması nedeniyle çok önemlidir. Evreleme klinik ve radyolojik bulgular, cerrahi sırasında edilen bilgiler ve histopatolojik değerlendirme sonucunun birlikte yorumlanması ile bulunur. Genetik, histolojik ve biyolojik belirteçler evrelemede kullanılmazlar.

Wilms tümörü evrelendirilmesinde iki farklı seçenek mevcuttur. En sık kullanılanı olan Çocuk Onkolojisi Topluluğunun (SIOP) evrelendirme sistemi Tablo 2'de verilmiştir (41). Kullanılan diğer evrelendirme sistemi ise Tablo 3'de sunulmaktadır (41,43).

**TABLO 3.** Wilms tümöründe NWTS grubu evrelendirme sistemi

<b>Evre I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tümör böbreğe lokalizedir.</li> <li>• Cerrahi olarak tamamen çıkartılmıştır.</li> <li>• Böbrek kapsülü invazyonu veya sinüs damarlarında tutulum yoktur. Cerrahi sınırlar negatiftir.</li> </ul>
<b>Evre II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tümör böbrek kapsülünü invaze etmiş olabilir, perirenal dokuda veya renal sinüs damarlarında tutulum olabilir, ancak cerrahi sınır negatiftir.</li> <li>• Tümör lokal olarak cerrahi sırasında saçılmış olabilir.</li> <li>• Ameliyat öncesi biyopsi yapılmış olabilir.</li> </ul>
<b>Evre III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ameliyat sonrasında mikroskopik veya makroskopik tümör kalmıştır.</li> <li>• Peritona yaygın tümör yayılı olmuştur.</li> <li>• Bölgesel lenf nodlarında tutulum olabilir.</li> <li>• Geride tümör trombusu olabilir.</li> </ul>
<b>Evre IV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematojen yolla uzak metastaz veya karın boşluğu dışında lenf nodlarına metastaz vardır.</li> </ul>
<b>Evre V</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tanı esnasında bilateral hastalık vardır.</li> </ul>

## Prognostik Faktörler

Wilms Tümörü için ana prognostik faktörler yaş, histopatolojik değerlendirmede anaplazi varlığı, tümör evresi, moleküler ve genetik özelliklerdir. İki yaşından küçük, tümörü 550 gramdan daha az olan ve iyi tipli histolojiye sahip Wilms tümürlü hastalar adjuvan kemoterapiye ihtiyaç duymayabilecekken, kötü prognostik faktör veya faktörlere sahip hastalar daha agresif başlangıç tedavisine gerek duymaktadırlar. En kötü prognostik faktör olan anaplazi varlığında tümörler kemoterapiye daha dirençlidir (44). Evre I ve II hastalık, Evre III ve IV hastalık grubuna nazaran daha selim seyirli kabul edilir (45). Kromozom 16q ve 1p'deki heterozigosite kaybı olan evre I ve II hastaların prognozunun daha kötü olduğu NWTSG 5 çalışmasında gösterilmiştir (6). Anaplastik özellik gösteren vakalarda tümör rekürrensi %50'lere yaklaşırken iyi tip histolojili hastalarda %15 olarak görülmektedir (46).

## Tedavi

Wilms tümürlü hastaların tedavisi cerrahi tedavi, kemoterapi ve radyoterapinin birlikte kullanıldığı multidisipliner bir yaklaşımla yapılmaktadır. Bu çocuklarda 5 yıllık sağ kalım oranı %90'lara ulaşmıştır. Wilms tümöründe tedavi yaklaşımı ağırlıklı olarak 2 farklı çalışma grubu NWTSG (National Wilms Tumor Study Group) ve SIOP tarafından yönlendirilmektedir. Kuzey Amerika yaklaşımı temsilcisi (NWTSG) öncelikle cerrahi tedaviyi ve ardından kemoterapi önerirken Avrupa grubu temsilcisi (SIOP) ise ameliyat öncesi dönemde biyopsi alınması ve kemoterapi tedavisinin öncelikle verilmesini savunmaktadır. İki tedavi yaklaşımının da mükemmel ve karşılaştırılabilir klinik sonuçları vardır (47).

## Cerrahi Tedavi

Cerrah operasyon sırasında nefrektomi yapmasının yanı sıra, tümörün lokal yayılımını, karaciğer ve nodal metastazların varlığını da değerlendirmeli ve tanımlamalıdır. Cerrah, tedavi farklılığının ve yoğunluğunun en büyük nedeni olan hastalığın evrelendirilmesinde doğrudan önemli bir role sahiptir. Cerrahi sırasında tümörün batına yayılması, yetersiz operasyon, tümörün tamamen çıkartılmaması, ekstrarenal tümör yayılımının değerlendirilmemesi hastanın yaşamında ve evrelendirmede hasta aleyhine ciddi sonuçlara neden olacaktır (10).

Tek taraflı WT'ü varlığında transabdominal radikal nefrektomi yapılmalıdır. Transperitoneal yaklaşım, eş zamanlı karşı böbreğin ve bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmesine olanak sağlar. Cerrahi sırasında tümörün çevre dokulara yayılmasını önlemek için dikkatli olmak ve kitleye hasar vermeden çevre dokularla birlikte çıkarmak esastır. Yapılan bir çalışmada evre II/iyi tip hücreli WT'lü hastalarda cerrahi sırasında batin içerisine tümör saçılımının varlığının sağ kalıma olumsuz etkisi gösterilmiştir. Tümör saçılımı olmayan ve olan hastalarda 8 yıllık ortalama sağ kalım sırasıyla %95,6 ve %90,3 olarak rapor edilmiştir (48). Operasyon öncesinde karşı taraf böbrek muayene edilmeli ve şüphe varlığında eksplorasyon yapılmalı, gerektiğinde de biyopsi yapılmalıdır. Operasyon esnasında hiler ve aortakaval lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır (16). Adrenal bez ile ilgili güncel öneri; eğer tümör rüptürü riski yoksa ve mümkünse adrenal bez yerinde bırakılmalıdır (10).

Bilateral tümörü olan çocuklarda nefron koruyucu cerrahi yapma zorunluluğunun lokal nüks oranını %3'ten %8'e çıkmasına neden olduğu düşünülse de iyi seçilmiş, sendromik olmayan tek taraflı WT'lü hastalarda radikal nefrektomiye kıyasla nefron koruyucu

cerrahinin renal fonksiyonlarda oldukça iyi bir koruma sağladığını bildiren çalışmalar mevcuttur (48). Bilateral tümörlerde görülen lokal nüksler için tekrar nefron koruyucu cerrahi yapılmasının güvenli ve yüksek başarı oranı ile uygulanmasını öneren yayınlar mevcuttur (49).

Tek taraflı tümörü bulunan hastalarda laparoskopik nefrektomi cerrahisi planlanıyorsa 4-6 haftalık kemoterapi sonrası cerrahi yapmak tümör kapsülünün yırtılmasını ve batın içerisine saçılımını önlemesi açısından fayda sağlayacaktır. İntraoperatif tümör rüptürü vakaların yaklaşık %9'unda meydana gelmektedir (10). Retrospektif yapılan bir çalışmada açık cerrahi ve laparoskopik cerrahi ile tedavi olan hasta grupları karşılaştırılmış ve iki grup arasında; cerrahi süre, spesmen ağırlığı, peroperatif tümör rüptürü oranı, cerrahi sınır pozitifliği, tümör relapsı ve 5 yıllık sağ kalım açısından benzer ve karşılaştırılabilir sonuçlar bildirmişlerdir (50). Tümöral kitle böbreğin bir kutbunu tutmuşsa, toplayıcı sistem ve vasküler yapılar korunmuşsa, negatif cerrahi sınır hattı sağlanabilecektir, hasta soliter böbrekliyse parsiyel nefrektomi şansı hastaya verilmelidir (16). Güncel çalışmaların çoğu WT'lü çocuklarda nefron koruyucu yaklaşım ile tedavi edildiği takdirde uzun dönem cerrahi ve onkolojik sonuçların karşılaştırılabilir olduğu yönündedir (51).

Yaklaşık 8 hastadan 1'inde cerrahi komplikasyon görülmektedir. Sık görülebilecek komplikasyonlar; %5,1'inde postoperatif ileus, %1,9 oran ile kanama ve enfeksiyon, tümör kapsülünün yırtılması ve batın içerisine saçılımı, şilöz asit olarak sayılabilir. Transperitoneal yaklaşım dışı insizyonlar (flank, paramedian) komplikasyonların sayısında artış ve kötü onkolojik sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (10). Komplikasyon oranlarının 10 cm'den büyük çaplı tümörlerde, geniş yayımlı tümörlerde,

transperitoneal yaklaşım dışı kesi seçimlerinde ve çocuk üzerine spesifikleşmemiş cerrah yönetimindeki vakalarda arttığı bildirilmiştir (10).

## Kemoterapi

Wilms tümöründe kullanılan ilk kemoterapötik ajanlar aktinomisin-D ve vinkristindir.

NWTSG tarafından ilki 1969-1973 yılları arasında toplam 5 çalışma yapılmıştır. Son çalışma ise 1995-2003 arasında yapılmıştır. NWTSG 1 ve 2 çalışması vinkristin ve daktinomisin kombinasyonunun monoterapiye oranla daha etkili olduğunu göstermiştir. NWTSG 3 çalışması, evre I ve II hastaların radyoterapi almadan 18 hafta boyunca vinkristin ve daktinomisin kemoterapisi ile tedavi edilmelerini önermiştir. D'angio ve ark. evre III hastaların kemoterapi rejimine doksorubisin eklenmesi ile 20 Gy ve 10,8 Gy dozunda radyoterapi alan hastaların sonuçlarının farklı olmadığı göstermişlerdir. Evre IV hastaların üçlü kemoterapi rejimine siklofosamid eklenmesinin yaşam süresine istatistiksel bir iyileşme katmadığını ortaya çıkarmıştır (6, 9, 12, 13).

NWTSG 4 çalışması daktinomisin ve doksorubisin tedavisinin tek, yoğun ve yüksek kullanımı ile bölünmüş dozlarda tedavi rejimini karşılaştırılması sonucu benzer yaşam süreleri saptamışlardır. Evre II, III ve IV iyi histolojili WT'lü hastalarda 6 ay ve 20 aylık tedavi sürelerinin benzer sonuçlar sunduğunu göstermişlerdir. NWTSG 5 çalışmasında 16q ve 1 p kromozomlarında heterozigotluk kaybının tümör nüksü ve sağkalım açısından öngörü değeri araştırılmıştır (26).

NWTS çalışma grubu tedavi protokolünde adjuvan kemoterapi cerrahi tedaviden sonra uygulanır. Kemoterapötik ajan seçimi ve tedavi süresi tümör evresi ve histolojisine bağlı olarak değişir. Radyoterapi evre III ve IV hastalık gru-

**TABLO 4.** Wilms tümörü evre ve patolojiye göre tedavi planı şeması (NWTS-V)<sup>1</sup>

Evre	Cerrahi Tedavi	Radyoterapi	Kemoterapi	Süre (hf)
E I-II iyi tip	Nefrektomi	--	AMD*+VCR**	18
E I kötü tip / anaplazik	Nefrektomi	--	AMD+VCR	18
E III-IV iyi tip	Nefrektomi	++	AMD+VCR+ADR***	24
E II-III-IV kötü tip	Nefrektomi	++	AMD+VCR+ADR	24
E II-III-IV anaplazik	Nefrektomi	++	AMD+VCR+ADR+ICE****	

\*:Aktinomisin, \*\*:Vinkristin, \*\*\*:Doksorubisin, \*\*\*\*:ifosfamide/carboplatin/etoposide

bunda kullanılır. Günümüzde genel olarak uygulanan protokol **Tablo 4'de** gösterilmektedir (1, 26).

SIOP çalışma grubu tedavi protokolünde ise WT'lü hastalara ameliyat öncesi 4 hafta vinkristin ve daktinomisin ile kemoterapi uygulanır. Ancak metastatik hastalık mevcutsa bu iki ajanın yanına doksorubisin eklenir ve süre 4 haftadan 6 haftaya uzatılır. Kemoterapi sonrası cerrahi tedavi yapılır (41). SIOP grubunun ameliyat öncesi kemoterapi rejimi çoğunlukla tümör volümünü küçülterek cerrahi eksizyonu kolaylaştırır ve böylece batin içerisine tümör yayılımı ihtimalini azaltır. Nefron koruyucu cerrahi için daha uygun hale gelmesine katkıda bulunabilir. Tümörün kemoterapiye yanıtı ile ilgili invivo bilgiler elde edilir (41, 52). Ancak histopatolojik değerlendirme yapılmadığı için benign kitlesi olan hastaların preoperatif gereksiz kemoterapi alma ihtimali vardır (53).

NWTS grubunun tedavi seçiminin avantajları ise şöyle sıralanabilir; Wilms tümörü kesin tanısı ile WT olmayanlara göre uygun tedavi olanağı sağlaması, cerrahi ve patolojik evrelemenin kesin olması, farklı histolojik malignensiler mevcutsa etkili kemoterapi uygulanmasına yol açması, tümör histolojisinin kemoterapi nedeniyle değişmemesi, çok düşük risk gruplu hastalarda kemoterapiden kaçınmanın mümkün olmasıdır (41).

Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) ulusal WT çalışması protokolünde yaşı 6 aydan büyük, inoperabl tümörü veya vena kava inferior tutulumu olan çocuklara 4 hafta süre ile vinkristin ve aktinomisin-D'den oluşan preoperatif kemoterapi uygulanmaktadır (1).

### Radyoterapi

Wilms tümörü radyoterapiye oldukça duyarlıdır. Ancak radyoterapinin özellikle küçük çocuklarda ortaya çıkan geç dönem yan etkileri nedeniyle kullanımı azalmıştır. Tüm evre III iyi histolojili vakalar ile, Evre II-IV kötü histolojili vakalarda tümör yatağına radyoterapi verilmesi önerilmektedir (22).

### İki Taraflı Wilms Tümörü

İki taraflı eş zamanlı WT görülme oranı %5-8'dir. Tek taraflı WT olan hastaların zaman içerisinde karşı böbrekte hastalık gelişme oranı ise %1-2'dir (22). İki taraflı hastalık tanı yaşı ortalama 30-33 ay aralığındadır ve multiple odaklı olarak ortaya çıkmaya eğilimlidir (38).

Bu grup hastalarda önerilen yaklaşım ilk cerrahide abdominal durumun tanımlanması ve biyopsiyi takip eden hastalığın evresine uygun kemoterapidir (22, 53, 54). Kemoterapi tedavisinin 6-12 hafta sonrasında tekrar değerlendirme yapılarak mümkün olduğunca nef-

ron koruyucu cerrahi planlanması hedeflenir (53,54).

Nefron koruyucu cerrahi, bilateral hastalık nedeniyle diyaliz gerektiren ve nihayetinde böbrek nakil ihtiyacı olan çocuk hasta sayısını azaltmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada iki taraflı WT vakalarında tek taraflı nefrektomi + parsiyel nefrektomi yapılan vakalarla tek taraflı nefrektomi + enükleasyon yapılan vakalar karşılaştırılmış ve sırasıyla %71.4 ve %72.2 sağ kalım oranları bildirmiştir (55).

### Komplikasyonlar

Erken komplikasyonlar çoğunlukla kemoterapötik ajanların yan etkileri ve cerrahi tedavinin postoperatif komplikasyonları olan yara yeri enfeksiyonu, kanama ve ileustur (56). Geç komplikasyonlar genellikle tedavinin tipi ve süresine bağlıdır. Yoğun kemoterapi ve radyoterapi alan hastalarda daha sıklıkla geç dönem komplikasyonlar görülebilmektedir. Böbrek yetmezliği genellikle cerrahide parankim kaybı ile kemo-radyoterapinin nefrotoksik etkisiyle ortaya çıkmaktadır. Kardiyotoksisite çoğunlukla kemoterapide kullanılan ajan doksorubisine bağlı olarak görülür. Hepatotoksisite kemoterapötik ajanlar vinkristin ve daktinomisine bağlıdır. Wilms tümörlü hastalarda sekonder tümör gelişme riski artmıştır.

### Diğer Böbrek Tümörleri

#### Böbreğin Berrak Hücreli Sarkomu (CCSK)

Mukoid yapıda, kistik formasyonlar ve nekrotik odaklar içeren, böbreğin medullar bölgesinden gelişen tek odaklı ve tek taraflı tümörlerdir. Çocukluk çağıının ikinci sıklıkta görülen böbrek tümörüdür. Genellikle 3-5 yaş arası erkek çocuklarda görülür (57). Wilms tümöründen farklı olarak ailevi özellik ve sendromlarla birliktelikleri tanımlanmamıştır (1, 22). Wilms tümörüne nazaran kemik, beyin, karaciğer, lenf nodları ve

akciğer metastazları daha yaygın görülmektedir. Çocukluk çağıının "kemiğe metastaz yapan tümörü" olarak da adlandırılır. Tanı esnasında görüntüleme yöntemleri daha agresif kullanılmalıdır. Operasyon öncesi yapılan görüntüleme yöntemleri ile WT'den ayırt edilemeyebilir. Tedavisi cerrahi tedavinin ardından uygulanan vinkristin, aktinomisin ve adriamisin ajanlarının kullanıldığı kemoterapi ve tümör yatağına radyoterapi kullanılarak yapılır. 4 yıllık genel yaşam hızları %69-75 oranında bildirmiştir (1, 6, 22).

#### Böbreğin Rabdoid Tümörü (RTK)

Böbreğin malign rabdoid tümörü böbrek tümörlerinin %2'sini oluşturan kötü seyirli bir tümördür. RTK bol asidofilik sitoplazma, sıklıkla renksiz soluk eosinofilinin ayrı bir bölgesini içeren, fibrilli inklüzyon cisimlerinden oluşan ve geniş nükleusa sahip çok belirgin çekirdekçik ile birbirine benzeyen büyük hücreler ile karakterizedir (7). Rabdoid tümörlerde 22q11.2'de yerleşen ve tümör supresor olan h SNF 5/IN11 geninde %75 sıklıkta delesyon veya 22. kromozomda monozomi tanımlanmıştır (6, 59).

Çoğunlukla vakalar 2 yaş altı olup ortalama görülme yaşı 13 aydır. Küçük çocuklarda görülmesi, kemoterapiye direnci ve yüksek mortalitesi ile tanınmaktadır. Çoğunlukla lenf nodlarına, akciğer, karaciğer ve beyine metastaz yapmaktadır. Tanı esnasında yapılan görüntüleme yöntemlerinde WT'den ayırımı yapılması güç olmakla birlikte subkapsüler sıvı koleksiyonları, tümör lobüllerini çevreleyen çizgisel kalsifikasyonlarla ayırımı yapılabilir (26). Hastalarda anemi, ateş, yüksek serum kalsiyum seviyeleri görülebilir. Agresif tedaviye rağmen mortalite hızı yaklaşık %80 oranında seyretmektedir (6, 59).

#### Konjenital Mesoblastik Nefroma (KMN)

Yenidoğan döneminin en sık görülen böbrek tümörüdür. Ortalama görülme yaşı 2-3 aydır.

KMN fibroblastlar veya düz kas hücrelerine benzeyen iğsi hücre dallarından oluşmuştur. Radyolojik olarak renal sinüsleri dolduran geniş intrarenal tümörler olarak tanımlanır. KMN'ye özgü sitojenik ya da moleküler tümör belirteçleri tanımlanmamıştır ve WT1 gen ekspresyonu da görülmez. Klasik KMN vakalarının yaklaşık %25'ini oluşturur, çoğunlukla 3 ay civarında görülür ve benign seyrederken, sellüler (Atipik) KMN daha malign seyirlidir, rekürrens ve metastazlarla birlikteliği sıkıdır (57, 60).

Klasik KMN'de radikal nefrektomi yeterli ve iyi sonuçlar verirken, sellüler tip KMN'de radikal nefrektomi sonrası yakın takip ve gerektiğinde adjuvan tedavi düşünülmelidir.

### Renal Hücreli Karsinom (RHK)

Böbreğin tübül epitel hücresinden kaynaklanan bu tümör tüm çocukluk çağı tümörlerinin %0,1-0,3'ünü oluştururken hayatın ikinci 10 yıllık döneminde en sık görülen malign böbrek tümörüdür. En sık karında kitle, hematüri ve yan ağrısı semptomları ile başvururlar. En sık akciğer ve kemik metastazı yapar (61). Wilms tümörüne göre oldukça kötü prognoza sahiptir. Tedavi tümöral kitlenin tamamen çıkartılmasına dayalıdır. Kemoterapi ve radyoterapiye yanıtı çok düşüktür. Bu yüzden çocukluk çağı RHK'da adjuvan tedavi önerilmemektedir. Rekürrensler çoğunlukla tanıdan sonraki ilk 2 yıl içinde görülmekte ve 10 yıllık yaşam hızı %50 olarak bildirilmiştir (11).

### Renal Medullar Karsinom

Orak hücreli anemisi olan çocuklarda görülen malign seyirli nadir bir böbrek tümörüdür. Çoğunlukla erken evre metastazları yaparlar ve ileri evrede tanı alırlar. Bildirilen en uzun sağ kalım 15 aydır (1).

### Kaynaklar

1. Akyüz C. Çocukluk çağı böbrek tümörleri. Klinik Gelişim Dergisi, Pediatrik Onkoloji Özel Sayısı 2007; 20:74-82.
1. Grovas A, Fremgen A, Rauck A, et al. The National Cancer Data Base report on patterns of childhood cancers in the United States. Cancer 1997; 80:2321.
2. Buckley KS. Pediatric genitourinary tumors. Curr Opin Oncol. 2012; 24(3):291-6.
3. Nicholas G. Cost, Sawicz-Birkowska K, Kajbafzadeh AM, Tourchi A, Parigi GB, et. al. A Comparison of renal function outcomes after nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for nonsyndromic unilateral Wilms tumor. Urology 2014; 83: 1388-1393
4. Rojas Y, Slater BJ, Braverman RM, Eldin KW, Thompson PA, Wesson DE, Nuchtern JG. Extrarenal Wilms tumor: a case report and review of the literature. Journal of Pediatric Surgery 2013; 48:33-35.
5. Koloğlu MB. Renal tumours in children. Turk. Klin. J Pediatr Surg-Special Topics 2011; 4:42-52.
6. Ritchey ML, Shamberger RC. Pediatric urology oncology: Renal and Adrenal. Campbell and Walls Urology. Elsevier Saunders. 11. Edition. 2016: 3559-81.
7. Tokuç G. Pediatrik genitouriner sistem tümörlerinin Türkiye epidemiyolojisi. Çocukluk çağı böbrek tümörleri güncelleme serileri. 2013; 2: 2:7.
8. Nakamura L, Ritchey M. Current management of Wilms tumor. Curr Urol Rep 2010; 11:58-65.
9. Kieran K, Ehrlich PF. Current management of Wilms' tumor. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 2015; 1-11 doi:10.1016/j.urolonc.2015.05.029.
10. Aydın B, Yalçın B. Çocukluk çağı böbrek tümörleri. Türkiye Klinikleri J Ped Sp Iss 2004; 2:877-84.
11. Bernstein L, Linet M, Smith MA, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995, SEER Program. Bethesda, MD, National Cancer Institute 1999.
12. Akyüz C, Yalçın B, Yıldız I, Hazar V, Yörük A, Tokuç G, et al. Treatment of Wilms tumor: a report from the Turkish Pediatric Oncology Group. Pediatr Hematol Oncol 2010; 27:161-78
13. Goodman MT, Yoshizawa CN, Kolonel LN. Ethnic patterns of childhood cancer in Hawaii between 1960 and 1984. Cancer 1989; 64:1758-63.
14. Stiller CA, Parkin DM. Geographic and ethnic variations in the incidence of childhood cancer. Br Med Bull 1996; 52:682-703.
15. Geller JI. Current standards of care and future directions for "high-risk" pediatric renal tumors: Anaplastic Wilms tumorand Rhabdoid tumor. Urol Oncol. 2016; 34: 50-6.

16. Zhuge Y, Cheung MC, Yang R, Koniari LG, Neville HL, Sola JE. Improved survival with lymph node sampling in Wilms tumor. *J Surg Res* 2011; 167:e199-e203.
17. Kumar R, Fitzgerald R, Breatnach F. Conservative surgical management of bilateral wilms tumor: results of the united kingdom children's cancer study group. *J Urol* 1998;160:1450-3.
18. Breslow N, Beckwith JB, Ciol M, Sharples K. Age distribution of Wilms' tumor: report from the National Wilms' Tumor Study. *Cancer Res* 1988; 48: 1653.
19. Raffensperger J. Max Wilms and his tumor. *J Pediatr Surg*. 2015; 50: 356-9.
20. Yazıcı M. Wilms tumor and surgical treatment. *Turkiye Klinikleri J pediatri Sci* 2005; 1:16-25.
21. Tagge EP, Thomas PB, Othersen HB. Wilms's tumor, Pediatric Surgery, Grosfeld JL, O'Neal JA, Fonkalsrud EW, Conan AG. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2006, 445-66.
22. Breslow NE, Takashima JR, Ritchey ML, Strong LC, Green DM. Renal failure in the Denys-Drash and Wilms tumor –aniridia syndromes. *Cancer Res*.2000; 60:4030-2.
23. Riccardi VM, Sujansky E, Smith AC, Francke U. Chromosomal imbalance in the Aniridia Wilms' tumor association: 11p interstitial deletion. *Pediatrics* 1978; 61:604.
24. Royer-Pokora B, Weirich A, Schumacher V, et al. Clinical relevance of mutations in the Wilms tumor suppressor 1 gene WT1 and the cadherin-associated protein beta1 gene CTNNB1 for patients with Wilms tumors: results of long-term surveillance of 71 patients from International Society of Pediatric Oncology Study 9/Society for Pediatric Oncology. *Cancer* 2008; 113:1080.
25. Erdem MR, Aslan AR. Wilms Tümörü. Çocukluk çağı böbrek tümörleri güncelleme serileri. 2013; 2:8-13.
26. Malkin D, Sexsmith E, Yeger H, Williams BR, Coppes MJ. Mutations of the p53 tumor suppressor gene occur infrequently in Wilms tumor. *Cancer Res* 1994; 54:2077-9.
27. Huff V. Wilms tumours: about tumour suppressor genes, an oncogene and a chameleon gene. *Nat Rev Cancer* 2011; 11:111-21.
28. McDonald JM, Douglass EC, Fisher R, et al. Linkage of familial Wilms' tumor predisposition to chromosome 19 and a two-locus model for the etiology of familial tumors. *Cancer Res* 1998; 58:1387-90.
29. Md Zin R, Murch A, Charles A. Pathology, genetics and cytogenetics of Wilms tumor. *Pathology* 2011; 43:302-12.
30. McHugh K. Renal and adrenal tumours in children. *Cancer Imaging* 2007; 7:41-51.
31. Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, et al. WAGR syndrome: a clinical review of 54 cases. *Pediatrics* 2005; 116: 984.
32. Dahan K, Kamal M, Noel LH, Jeanpierre C, Gubler MC, Brousse N, et al. Small glomeruli in WAGR (Wilms Tumor, Aniridia, Genitourinary Anomalies and Mental Retardation) syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2007; 49: 793-800.
33. Blik J, Gicquel C, Maas S, et al. Epigenotyping as a tool for the prediction of tumor risk and tumor type in patients with Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS). *J Pediatr* 2004; 145:796-99.
34. Lapunzina P. Risk of tumorigenesis in overgrowth syndromes: a comprehensive review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 137:53-71.
35. Neri G, Gurrieri F, Zanni G, Lin A. Clinical and molecular aspects of the Simpson-Golabi-Behmel syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 79:279-83.
36. Charlton J, Pavasovic V, Pritchard-Jones K. Biomarkers to detect Wilms tumors in pediatric patients: where are we now? *Future Oncol*. 2015; 11: 2221–34.
37. Al-Hussain T, Ali A, Akhtar M. Wilms Tumor: An Update. *Adv Anat Pathol* 2014; 21:166-173.
38. Fernandez C, Geller JI, Ehrlich PF, et al. Renal tumors, Principles and Practice of Pediatric Oncology, 6th ed, Pizzo P, Poplack D (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, St. Louis 2011. p.861.
39. Coppes MJ, Zandvoort SW, Sparling CR, et al. Acquired von Willebrand disease in Wilms tumor patients. *J Clin Oncol* 1992; 10:422.
40. Gleason JM, Lorenzo AJ, Bowlin PR, Koyle MA. Innovations in the management of Wilms' tumor. *Ther Adv Urol* 2014; 6: 165–76.
41. Owens CM, Veys PA, Pritchard J, Levitt G, Imeson J, Dicks-Mireaux C. Role of chest computed tomography at diagnosis in the management of Wilms' tumor: a study by the United Kingdom Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 2768-73.
42. Metzger ML, Dome JS. Current therapy for Wilms' tumor. *Oncologist* 2005; 10: 815.
43. D'Angio GJ, Evans A, Breslow N, et al. The treatment of Wilms' tumor: results of the Second National Wilms Tumor Study. *Cancer* 1981; 47:2302-11.
44. Breslow N, Churchill G, Beckwith JB, et al. Prognosis for Wilms' tumor patients with nonmetastatic disease at diagnosis--results of the second National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 1985; 3:521-31.
45. Dome JS, Cotton CA, Perlman EJ, et al. Treatment of anaplastic histology Wilms' tumor: results from the fifth National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2352-58.
46. D'Angio GJ. Pre- or postoperative therapy for Wilms' tumor? *J Clin Oncol* 2008; 26: 4055.
47. Green DM, Norman E, Breslow NE, D'Angio GJ, Malogolowkin MH, Ritchey ML, et al. Outcome of patients with stage II/favorable histology Wilms tumor with and without local tumor spill. A report from



- the National Wilms Tumor Study Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61: 134–139.
48. Romao RP, Lorenzo AJ. Renal function in patients with Wilms tumor. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2015; 1–9.
  49. Duarte RJ, Cristofani LM, Dénes FT, Filho VO, Tannuri U, Srougi M.. Wilms Tumor: A Retrospective Study of 32 Patients Using Videolaparoscopic and Open Approaches. *Urology*. 2014; 84: 191-97.
  50. Vanden Berg RN, Bierman EN, Noord MV, Rice HE, Routh JC. Nephron-sparing surgery for Wilms tumor: A systematic review. *Urol Oncol*. 2015 Aug 5. pii: S1078-1439.
  51. D'Angio GJ. Pre- or post-operative treatment for Wilms tumor? Who, what, when, where, how, why-- and which. *Med Pediatr Oncol* 2003; 41:545-9.
  52. Tournade MF, Com-Nougué C, de Kraker J, et al. Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and nonmetastatic Wilms' tumor in children older than 6 months: results of the Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study. *J Clin Oncol* 2001; 19:488-500.
  53. Aronson DC, Slaar A, Heinen RC, de Kraker J, Heij HA. Long term outcome of bilateral Wilms tumors (BWT). *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 1110-3.
  54. User IR, Ekinci S, Kale G, Akyüz C, Büyükpamukçu M, Karnak I, et al. Management of bilateral Wilms tumor over three decades: The perspective of a single center. *J Pediatr Urol*. 2015 Jun;11(3):118.e1-6. doi: 10.1016/j.jpuro.2014.11.012. Epub 2015 Jan 30.
  55. Ritchey ML, Shamberger RC, Haase G, et al. Surgical complications after primary nephrectomy for Wilms' tumor: report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 63-8.
  56. Karatağ T, Sılay MS. Çocukluk çağı Wilms tümörü dışında böbrek tümörleri. *Çocukluk çağı böbrek tümörleri güncelleme serileri*. 2013; 2:14-15.
  57. Lowe LH<sup>1</sup>, Isuani BH, Heller RM, Stein SM, Johnson JE, Navarro OM, Hernanz-Schulman M. Pediatric renal masses: Wilms tumor and beyond. *Radiographics*. 2000;20:1585-603.
  58. Tomlinson GE, Breslow NE, Dome J, Guthrie KA, Nor-kool P, Li S, Thomas PR, et al. Rhabdoid tumor of the kidney in the National Wilms' Tumor Study: age at diagnosis as a prognostic factor. *J Clin Oncol*. 2005; 23:7641-5.
  59. Loeb DM, Hill DA, Dome JS. Complete response of recurrent cellular congenital mesoblastic nephroma to chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002; 24:478-81.
  60. Indolfi P, Terenziani M, Casale F, Carli M, Bisogno G, Schiavetti A, et al. Renal cell carcinoma in children: a clinicopathologic study. *J Clin Oncol*. 2003; 21:530-5.

# Renal Hücreli Kanser Dışı Diğer Malign Böbrek Tümörleri

# 22

Gökhan Faydacı

Renal hücreli kanser dışı böbrek tümörleri renal malignensilerin %10-%15'ini oluşturmaktadır (Tablo 1) (1).

**TABLO 1.** Renal hücreli kanser dışı böbrek tümörleri

Ürotelyum kökenli

- Transisyonel hücreli kanser
- Skuamoz hücreli kanser
- Adenokanser

Sarkom

- Leiomyosarkom
- Liposarkom
- Anjiosarkom
- Hemanjioperisitom
- Kötu huylu fibröz histiyositom
- Sinoviyal sarkom
- Osteojenik sarkom
- Berrak hücreli sarkom
- Rabdomyosarkom

Wilms kanseri

Primitif nöroektodermal kanser

Karsinoid

Lenfoma

Lösemi

Metastaz

## Ürotelyal kanser

Ürotelyal kanserler dördüncü en sık görülen tümörlerdendir. Alt üriner sistemde (mesane ve üretra) ya da üst üriner sistemde piyelokaliksiyel boşluklar ve üreterlerde bulunabilirler. Mesane tümörleri ürotelyal kanserlerin %90-95'ini oluştururlar. Üst üriner sistem ürotelyal kanserler ise nadirdir ve %5-10'unu oluştururlar. Nonürotelyal histolojide böbrek ürotelyal kanserleri oldukça nadirdir. Böbrek skuamoz hücreli kanser (<%10) ve diğer subtipler adenokarsinom (<%1), küçük hücreli kanser ve sarkomdur (1).

## Üst üriner sistem tranzisyonel hücreli kanser (TCC)

Renal pelvis ve üreterde primer TCC çok nadir görülür. Tüm ürotelyal kanserlerin %5-10'unu oluşturur. Yaşla birlikte görülme sıklığı artar ve 7-9. dekatta pik yapar ve erkeklerde 3 kat daha fazladır (1). Kötu prognostik faktörler yüksek derece ve/veya ileri evredir. Renal TCC

morfolojik özellikleri mesane TCC'si ile benzerdir. Ürotelyal böbrek tümörlerinde morfolojik varyantlar daha sık gözlenir. Bu varyantlar mikropapiller, şeffaf hücreli, nöroendokrin ve lenfoepitelyal tiplerden biriyle ilişkili yüksek dereceli tümörlerdir (2). Böbrek TCC'si toplayıcı kanal kanseri ile benzer özellikleri gösterir çünkü aynı embriyolojik kökenlidir (3).

Tanı rastlantısal konulabilir ya da semptomların araştırılması esnasında konur. Hastaların %70-80'inde makroskopik ya da mikroskopik hematüri bulunur. Tümörün obstruktif etkisine bağlı renal kolik tarzı ağrı hastaların %20-40'ında görülür (4). Tanı anında %60'ı invaziftir. Primer tümör sitoloji, BT ürografi ve/veya üreteroskopi ile tespit edilir. Multifokal tümörler sıktır ve üreterde, mesanede ya da karşı tarafta bulunabilir.

Organ koruyucu yaklaşımlar seçilmiş hastalarda düşük dereceli düşük evreli tümörlerde yapılabilir (5). Metastatik olmayan yüksek riskli pelvis ve üreter TCC tedavisinde radikal nefroüretrektomi standart tedavidir. Kateter çekildiği gün tek doz intravezikal mitomycin verilmesi ilk yıl gelişebilecek mesane tümör riskini azaltabilir (6). Metastatik hastalıkta radikal nefroüretrektominin faydası yoktur, palyatif olarak yapılabilir (7). Platinyum tabanlı kemoterapinin mesane kanserindeki benzer etkinliğe sahip olması beklenir fakat sistemik kemoterapi önerisi için yeterli veri yoktur.

### **Skvamöz hücreli kanser (SCC)**

Renal pelvis ve üreter tümörlerinin büyük çoğunluğu ürotelyal kanserdir fakat %6-15'i SCC'dir (8, 9). Ürotelin kronik irritasyonu sonrası skuamöz metaplazinin geliştiği ve bununda sonra skuamöz hücreli kansere dönüştüğü ileri sürülür. SCC sıklıkla ürolitiasis ve hidronefroz ile ilişkilidir (8, 10). Hiperkalsemi, lokositoz ve trombositoz gibi paraneoplastik sendromlarla ilişkilidir (11, 12). Erken metastaz sıktır ve

prognoz kötüdür. En sık metastaz yaptığı yerler bölgesel lenf nodleri, akciğerler, karaciğer ve kemiklerdir. Cerrahi sonrası ortalama yaşam süresi yedi aydır. Cerrahi bazen kür sağlayabilir fakat radyoterapi ve sistemik kemoterapi etkisi sınırlıdır (8, 13).

### **Adenokarsinom**

Renal pelvisin primer adenokarsinomu oldukça nadirdir. Olguların çoğunda uzun süreli hematüri, flank ağrı ve rekürren enfeksiyon gibi semptomlar görülür (14). Genellikle taş ve hidronefroz ile ilişkilidir. Tubulovillöz, musinöz ve papiller non musinöz ve nonintestinal olarak üç gruba ayrılırlar. İlk iki grup intestinal adenokarsinoma benzer ve vakaların %93'ünü oluşturur (15). Prognoz genel olarak kötüdür. Tubulovillöz en kötü prognoza sahiptir. BT tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Radikal nefroüretrektomi önerilir. Radyoterapi ve kemoterapi etkinliği sınırlıdır.

### **Sarkomlar**

Yetişkinlerde tüm renal kanserlerin %1-2'sini oluştururlar ve beşinci dekatta pik yaparlar (16). Renal sarkomlar diğer genitoüriner sarkomlardan daha nadir görülürler fakat daha ölümcüldürler (17). Belirti ve bulgular RCC'ye benzerdir ve bunlar; palpabl kitle, abdominal ya da flank ağrı ve hematüriyi içerir. Sarkoma özgül bulgular; perisinusal bölgeden ya da kapsülden kaynaklanma, lenfadenopati yapmadan büyük boyutlara ulaşma, yağ ya da kemik varlığı ve angiografide hipovaskülaritedir (hemangioperisitoma hariç) (18). Çok büyük ve hızlı büyüyen kitlesi olan ve üstteki özelliklerden birisinin varlığında renal sarkom akılda bulundurulmalıdır.

Bu tümörler mezankimal komponentlerden oluştuğu için yayılımın önündeki doğal bariyerlerin birçoğundan yoksundur. Tipik olarak bir psödokapsül ile çevrelidir fakat cerrahi diseksi-

yonda bu kapsüle güvenilmez çünkü genellikle kanser hücreleri ile ililtredir ve çevre dokulara yayılabilir. Birçok vakada bu makroskopik olarak görülemez ve genellikle lokal rekürrens olarak karşımıza çıkar. Yüksek gradeli sarkomlar sıklıkla metastaz yapar. En sık akciğere yapar ve prognoz kötüdür. Düşük gradeli sarkomlar daha yavaş bir seyir izler. Lokal rekürrenslerde yaşam süresini uzatmak ve morbiditeyi azaltmak için genellikle tekrar rezeksiyona ihtiyaç olabilir.

Sarkomlarda en önemli prognostik faktör cerrahi sınır ve tümör derecesidir. İlk cerrahi çok önemlidir çünkü uzun dönem kür için en iyi şans ilk cerrahidir. Renal sarkomlarda radikal nefrektomi ile birlikte komşu organların en-blok çıkarılması sıklıkla gerekir (19). Primer tedavisi cerrahidir ve intraoperatif cerrahi sınır değerlendirilerek geniş eksizyon amaçlanmalıdır. Metastatik sarkomlarda kullanılan kemoterapotikler doksosiklin ve ifosfamidtir fakat en iyi durumlarda bile cevap oranları tatmin edici değildir (20). Renal ve retroperitoneal sarkomların tedavisinde adjuvan radyoterapi ve kemoterapi kombinasyon tedavisi fazla fayda sağlamaz.

En sık görülen histolojik subtip leimyosarkomdur ve %50-60'ını oluşturur. İkinci sıklıkta ise liposarkom gelir (16). Genellikle angiomyolipom ya da büyük benign renal lipomlar ile karışabilir. Böbrek içerisinde bütün olası sarkomlar bulunduğu için birçok subtip tanımlanmıştır Tablo 1. Osteojenik sarkom nadir fakat farklı ayırtedici özellikleri olan bir tümördür. Büyük, hipovasküler bir kitlede yoğun kalsifikasyon tanısı düşündürmelidir. Prognoz oldukça kötüdür, çoğu vakada teşhisten 1-2 yıl sonra hasta ölür. Malign hemanjioperisitoma diğer böbrek sarkomlarına nazaran daha genç yaşlarda görülür ve yoğun vaskülariteye sahiptir (19). Preoperatif anjiyoembolizasyon cerrahiye kolaylaştırabilir.

## Renal lenfoma ve lösemi

Lenfoma ve lösemi gibi hematolojik malign tümörlerin böbrek tutulumu lenfoma ve lösemiden ölen hastaların otopsilerinde %34 oranında bulunur. Klinik pratikte pek karşılaşılan bir durum değildir çünkü genellikle sessiz seyredirler ve genellikle böbrek tutulumu sistemik hastalığın geç bir bulgusudur. Renal tutulum non-Hodgkin's lenfomada daha siktir, histolojik olarak difüz formları nodüler formlara göre daha baskındır (21). Primer renal lenfoma çok nadirdir, çünkü renal parenkimde çok az lenfoid doku bulunur. Vakaların %90'ında hematolojik yayılım söz konusudur geri kalanında ise retroperitoneal lenf nodlarından direkt uzanım söz konusudur.

BT, renal lenfoma tanısında ve tedaviye yanıtı izlemede kullanılır (22). Renal lenfoma multipl renal kitleler, yaygın renal infiltrasyon ya da büyümüş retroperitoneal lenf nodlarından direkt böbreğe invaze olarak prezente olabilir (23). Angiografide hipovaskularite tipiktir.

Lösemnin böbrek tutulumu daha çok çocuklarda görülür. Tipik olarak difüz bir renal tutulum gösterir. Eğer lösemi ya da lenfomanın renal tutulumu düşünüüyorsa patolojik tanı için perkütan biyopsi düşünülmelidir. Eğer eksplorasyon gerekirse peroperatif biyopsi ya da frozen yapılmalıdır. Lösemi ya da lenfoma tanısı konursa böbrek korunmalı ve tam bir evreleme yapılmalıdır (24). Renal lenfoma ve lösemide nefrektomi önerilmez çünkü bu hastalıkların tedavisi genellikle radyoterapili ya da radyoterapisiz sistemik kemoterapidir. Nefrektomi kontrol edilemeyen kanama gibi durumlarda ya da primer renal lenfomada çok nadiren gerekir (24).

## Renal karsinoid

Normalde böbrekte bulunmayan nöroendokrin hücrelerden köken alır. Çok nadir görülür.

Atnalı böbrekle bir ilişkisi olabileceği ve normal böbreklere göre 82 kat artmış risk bildirilmiştir. Üriner ya da plazma serotonin ya da metabolitlerinin ölçümü tanı koydurucu olabilir. Karsinoid sendrom (flushing, wheezing, ishal) çok az hastada görülür (24). Ortalama tanı yaşı 49'dur. BT de bulgular nonspesifiktir. %46'sı tanı anında metastatiktir. Tedavisi cerrahidir. Prognozu özellikle atnalı böbrekle beraberse iyidir. Kötü prognostik faktörler; 40 yaşında sonra görülmesi, 4 cm'den büyük boyut, yüksek mitotik oran, saf solid gros morfoloji, tanı anında metastatik olma ve renal kapsülü aşan tümör varlığıdır.

### Küçük hücreli kanser

Küçük hücreli kanser patolojik incelemede, nöroendokrin ve epitelyal kanserlerin özelliklerini gösterir ve Wilms tümörü, primitif nöroektodermal tümör (PNET), lenfoma ve pulmoner küçük hücreli kanserin metastazından ayırt edilmelidir. Nöron spesifik enolaz, kromogranin ve sinaptofizin pozitif boyanması karakteristiktir (24-26). Birçoğu tanı anında lokal ileri yada metastatiktir. Flank ağrı ya da hematuri sıklığı. Nefrektomi yada sitoreduksiyon ile platinyum tabanlı kemoterapi rejimleri ile multimodal tedavi faydalı olabilir.

### Primitif nöroektodermal tümör

PNET çocukluk çağında daha sık görülen Ewing sarkom ailesinden tümörlerle ilişkilidir. Her yaşta görülebilir fakat büyük çoğunluğu 10-39 yaş arasında görülür (27). Primitif nöral krest hücrelerinden oluşurlar ve CD99, vimentin, sitokeratin, nöron spesifik enolaz pozitif boyanması tanı koydurucudur (24). BT sıklıkla heterojen sınırları net olmayan nekroz alanları içeren kitle gösterir ve klinik semptomlar nonspesifiktir. Renal PNET diğer bölgelerdeki benzer tümörlerden daha agresif seyredir. Lokal rekürrens

ve lenf nodlarına, akciğere, karaciğere ve kemiğe erken metastaz yapma eğilimindedir (27). Tümör debulking, kemoterapi ve renal yatağa radyoterapi multimodal tedavi protokolleri sıklıkla uygulanır fakat prognoz kötüdür.

### Metastatik tümörler

Böbreğin en sık görülen malign kanserleridir ve primer böbrek tümörlerinden oldukça fazladır. Böbrek metastatik yayılımının en sık görüldüğü yerlerden birisidir. Böbreğin bol kanlanması kanser hücrelerinin yerleşmesi ve büyümesi için burayı verimli bir yer yapar. Neredeyse tüm metastatik böbrek kanserleri hematogen yolla yayılır. Renal metastazlara en çok akciğer, göğüs, gastrointestinal kanserler, malign melanom ve hematolojik malign kanserler neden olur (24). Renal metastazların çoğu multifokaldir ve neredeyse hepsi yaygın renal olmayan metastazlarla birlikte dir. Tipik patern küçük multipl nodullardır ve zaman zaman hematuri, ya da flank ağrıya neden olabile de genellikle klinik olarak sessizdirler.

BT primer diagnostik yöntemdir ve tipik olarak hafif izodens artış (5-30 HU) gösteren kitleler mevcuttur (24). Multipl renal lezyonlu, primer renal olmayan kanserli ve yaygın sistemik metastazlı hastalarda şüphelenilmelidir. Eğer tanıda bir şüphe var ise perkütan renal biyopsi genellikle patolojik tanıyı koydurur. Tedavisi genellikle sistemik tedavi ya da palyatiftir. Nefrektomiye kontrol edilemeyen kanama gibi durumlar haricinde neredeyse hiç ihtiyaç olmaz.

### Kaynaklar

1. Shariat SF, Favaretto RL, Gupta A, et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol* 2011; 29: 481-6.
2. Olgac S, Mazumdar M, Dalbagni G, et al. Urothelial carcinoma of the renal pelvis: a clinicopathologic study of 130 cases. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1545-52.

3. Orsola A, Trias I, Raventós CX, et al. Renal collecting (Bellini) duct carcinoma displays similar characteristics to upper tract urothelial cell carcinoma. *Urology* 2005; 65: 49-54.
4. Raman JD, Shariat SF, Karakiewicz PI, et al. Does pre-operative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy? *Urol Oncol* 2011; 29: 716-23.
5. Soderdahl DW, Fabrizio MD, Rahman NU, et al. Endoscopic treatment of upper tract transitional cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2005; 23:114-22.
6. O'Brien T, Ray E, Singh R, et al. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial). *Eur Urol* 2011; 60: 703-10.
7. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer* 2009; 115: 1224-33.
8. Blacher EJ, Johnson DE, Abdul-Karim FW and Ayala AG. Squamous cell carcinoma of the renal pelvis. *Urology* 1985; 25: 124.
9. Li MK and Cheung WL. Squamous cell carcinoma of the renal pelvis. *J Urol* 1987; 138: 269.
10. Cadeddu JA and Jarrett TW. Hypercalcemia associated with squamous cell carcinoma of the renal pelvis. *J Urol* 1998; 160: 1798.
11. Wagle DC, Moore RH and Murphy GP. Squamous cell carcinoma of the renal pelvis. *J Urol* 1974; 111: 453.
12. Gonzales RD, Barrientos A, Larrodera L, Ruilope LM, Leiva O and Borobia V. Squamous cell carcinoma of the renal pelvis associated with hypercalcemia and the presence of parathyroid hormone-like substances in the tumor. *J Urol* 1985; 133: 1029.
13. Nakamura K, Shiramizu M, Katsuoka Y and Baba S. Squamous cell carcinoma of ureter extending into renal vein. *Urology* 1992; 40: 458.
14. Wan J, Ohl DA, Weatherbee L. Primary mucinous adenocarcinoma of renal pelvis in solitary pelvic kidney. *Urology* 1993; 41: 292-4.
15. Stein A, Sova Y, Lurie M et al. Adenocarcinoma of the renal pelvis: report of two cases, one with simultaneous transitional cell carcinoma of bladder. *Urol Int* 1988; 43: 299.
16. Srinivas V, Sogani PC, Hajdu SI, Whitmore WF Jr. Sarcomas of the kidney. *J Urol*. 1984; 132:13-6.
17. Russo P. Urologic sarcoma in adults. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience based on a prospective database between 1982 and 1989. *Urol Clin North Am*. 1991; 18: 581-8.
18. Shirkhoda A, Lewis E. Renal sarcoma and sarcomatoid renal cell carcinoma: CT and angiographic features. *Radiology*. 1987; 162: 353-7.
19. Brescia A, Pinto F, Gardi M, Maria Vecchio F, Bassi PF. Renal hemangiopericytoma: case report and review of the literature. *Urology*. 2008; 71: 755.e9-12.
20. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, Rivkin SE, Weiss GR, Elias A, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol*. 1993; 11: 1276-85.
21. O'Riordan E, Reeve R, Houghton JB, O'Donoghue DJ, Waldek S. Primary bilateral T-cell renal lymphoma presenting with sudden loss of renal function. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16: 1487-9.
22. Urban BA, Fishman EK. Renal lymphoma: CT patterns with emphasis on helical CT. *Radiographics*. 2000; 20: 197-212.
23. Sheth S, Ali S, Fishman E. Imaging of renal lymphoma: patterns of disease with pathologic correlation. *Radiographics*. 2006; 26: 1151-68.
24. Steven C. Campbell MD PhD; Brian R. Lane MD PhD. chapter 49-Malignant Renal Tumors. *Campbell-Walsh Urology, Tenth Edition* (2012) 1413-e372.
25. Firoozi F, Kogan BA. Follow-up and management of recurrent Wilms' tumor. *Urol Clin North Am*. 2003; 30: 869-79.
26. Akmansu M, Yapici T, Tülay E. Adult Wilms' tumour. A report of two cases and their treatment and prognosis. *Int Urol Nephrol*. 1998; 30: 529-33.
27. Ellinger J, Bastian PJ, Hauser S, Biermann K, Müller SC. Primitive neuroectodermal tumor: rare, highly aggressive differential diagnosis in urologic malignancies. *Urology*. 2006; 68: 257-62.



# Böbrek Tümörlerinde Postoperatif İzlem Protokolleri

## 23

Rahim Horuz

### Giriş

Radikal nefrektomi (RN) veya nefron koruyucu cerrahi (NKC) uygulanan hastaların, herşeyden önce, cerrahi işlemin olası komplikasyonları nedeniyle takiplerinin gerekeceği açıktır. Bu komplikasyonlar nispeten erken dönemde tespit edilebilir; uygulanan cerrahi işlemin türüne ve kapsamına bağlı olarak, genelde 4-6 haftalık süre boyunca bu açıdan periyodik takip gerekir (1). Hastanın postoperatif anamnezinden elde edilen bilgiler, fizik muayene bulguları, hemogram ve kreatinin ölçümleri ve gerektiğinde uygun görüntüleme yöntemleri ile bu tür postoperatif cerrahi komplikasyonların yeterli takibi sağlanabilir.

Cerrahi işlemlerin tekniği ile ilgili olan ve yukarıda değinilen komplikasyonların genel takibini bir yana bırakırsak, böbrek tümörlerinin takibinde temelde iki hedef gözetilir. İlki onkolojik takiptir ve hastanın nüksler ve metastazlar açısından takibini kapsar. Diğeri ise nefrolojik fonksiyonlar açısından takiptir. İster radikal cer-

rahi, ister nefron koruyucu cerrahi uygulanmış olsun, bu hastalar operasyon sonrası dönemde hayat boyu nefrolojik açıdan özel bir popülasyonu oluşturacaklardır.

Bu iki temel amaca yönelik olarak yapılacak postoperatif takibin zamanlaması ve kapsamı konusunda, her ne kadar belirli risk gruplarına yönelik bir takım kılavuzlar oluşturulmuşsa da, bir görüş birliğine ulaşılmış değildir (1). Takip takvimi belirlenirken temel amaç onkolojik ve nefrolojik sorunların mümkün olan en erken dönemde tespit edilmesi, fakat bunun yanında hastanın gereğinden daha yoğun ve agresif bir takip prosedürü ile yıpratılmamasıdır. Bu konuda gözetilmesi gereken öncelik, yoğun takibin sağlayabileceği tıbbi avantaj ile bu yaklaşımın yol açacağı finansal, psikolojik ve radyolojik yükün makul bir şekilde dengelenmesi olmalıdır.

Her hastada kişiye ve tümöre ait özellikler farklı olacağı için, böbrek tümörlerinde bir takip protokolü oluşturulabilmesi ancak risk gruplarının belirlenmesi ile mümkündür. Bu açıdan, literatürde prognostik faktörlerin bir-



likte değerlendirildiği bazı sağkalım-nüks protokolleri üretilmiştir. Bunlar arasında tümör evresi, Fuhrman nükleer grade ve performans statüsünü değerlendiren UCLA protokolü<sup>2</sup>, UCLA entegre evreleme sistemi, tümör evresi, ebadı, grade ve nekroz durumunun değerlendirildiği MAYO-SSIGN skoru, Kattan nomogramı ve Karakiewicz nomogramı<sup>7</sup> başta olmak üzere çok sayıda prognostik ölçekler sayılabilir (3-7).

Hastaya uygun takip takvimini oluştururken, bu prognostik veriler ışığında hastaların nüks potansiyellerinin değerlendirilmesi, nüksün olası zamanının belirlenmesi ve nüks sahalarının öngörülmüş olması gerekecektir. Başka bir deyişle, böbrek tümöründe cerrahi tedavi sonrası takiple ilgili bir protokol oluşturulurken; hangi hastalarda, hangi anatomik sahaların, ne sıklıkta ve hangi yöntemle taranacağı tartışılmalıdır. Takip protokolleri yukarıda örnekler verdiğimiz bu tür prognostik ölçeklere dayanarak hazırlanmaktadır.

### Nüksler / Metastazlar

RCC'de cerrahi tedavi sonrasında nüks açısından en riskli dönem ilk üç ile beş yıllık dönemdir (8). Dolayısıyla bu hastalarda takip protokolleri öncelikli olarak bu döneme odaklanmalıdır. Fakat 10 yıldan sonra bile nüksler bildirilmiş olduğundan çoğu takip protokolünde 5 yıldan sonrasına yönelik de öneriler bulunmaktadır (9). 2228 hastadan oluşan bir seride geç nüks (5 yıldan sonra) oranının %4 olduğu bildirilmiştir (10). Bu hastalar arasında cerrahiden sonra nükse kadar geçen ortalama süre 9 yıl olarak hesaplanmıştır (5-25 yıl).

RCC de en sık karşılaşılan metastaz sahaları akciğerler, kemikler, karaciğer, renal fossa ve beyin olarak sıralanabilir.

### Akciğer metastazları

Nüks eden hastalar arasında en sık metastaz akciğerde ortaya çıkar ve yaklaşık %29-54

arasında bildirilmiştir (11-139). Akciğer için röntgenografi çekildiğinde hastalar asemptomatikken yaklaşık %90'ı tanınabilir (11, 12, 14). Diğer alanlarda hastalık yok iken, akciğer metastazları rezeke edildiğinde bu hastalarda %33'e varan oranlarda 5 yıllık sağkalım mümkün olabilmektedir (15).

Bu sebeplerle takip protokollerinin hepsi akciğerlerin periyodik olarak taranmasını önermektedir. Fakat en uygun yöntemin ne olduğu konusu netleşmiş değildir, çünkü toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'nin duyarlılığı daha yüksek olsa da, özellikle metastaz olma ihtimali daha yüksek lezyonlar açısından, konvansiyonel rontgene ilave bir fayda sağlayıp sağlamadığı netleşmemiştir. Öte yandan, bu hastalarda düzenli aralıklarla abdominal BT çekilecekse, bu tetkike toraks BT'yi de eklemek, pratik ve duyarlılığı yüksek bir alternatif olarak düşünülebilir. Özellikle orta ve yüksek riskli gruplar için önerilen de bu yaklaşımdır (16).

Özellikle belirtmek gerekirse, EAU kılavuzlarında, küçük ebatlı lezyonlarda duyarlılığı düşük olduğu için, akciğerle ilgili takibin rontgene dayandırılmaması gerektiği belirtilmektedir (16, 17). Bunun yerine BT önerilmekte, düşük riskli hastalarda kar-zarar dengesi gözetilerek daha seyrek aralıklarla BT kullanılabilceği, ortave yüksek riskli hastalarda ise toraks BT'nin daha sık ve abdomen BT ile beraber çekilmesi önerilmektedir.

### Kemik metastazları

Nüks RCC olguları arasında kemik metastazlarının oranı %16 ile %31 arasında değişmektedir ve bunların %67-9'i lokal ağrı ile başvururlar (13, 14). Kemik metastazlarının erkenden tespit ve tedavi edilmesi kırıkları önleyebilir, ağrıyı azaltır ve kemik fonksiyonlarının sürdürülmesini sağlar (18, 19).

Kemik metastazları takip edilecekse, röntgenografiler, kemik sintigrafileri ve alkalin

fosfataz (ALP) seviyesi bu amaçla kullanılan yöntemlerdir (20, 21). Kemik sintigrafisinin asemptomatik hastalarda kullanılması önerilmemektedir. Bu konuda yapılmış bir çalışmada 1357 RCC hastası arasında kemik metastazı bulunan 167 hastadan 96'sı semptomatik iken, asemptomatik olanların sadece %1,4'ünde kemik metastazı saptanabilmiştir (21). Ayrıca kemik sintigrafileri RCC'de bazen görülebilecek büyük ebatlı litik metastatik lezyonların görüntülenmesinde de yeterli duyarlılıkta olmayabilir.

ALP ölçümleri basit ve ucuz bir yöntem olarak kullanılabilir, fakat metastatik olduğu bilinen hastaların sadece yaklaşık yarısında ALP seviyeleri yüksek bulunmuştur, bu nedenle özgüllüğü düşüktür (20, 21). Dolayısıyla, kemik taraması ve ALP'nin rutin takibi önerilmemektedir. Bu tetkikler, ancak hastada metastazdan şüphelendirecek semptom varlığında, veya abdomen ve toraks taramalarında kemiklerde şüpheli bulgulara rastlanmışsa önerilir.

### **Karaciğer metastazları**

Nüks eden RCC olgularının %8-30'unda karaciğer metastazları bulunur (11-14, 21). Bu tür hastalarda, karaciğerdeki lezyonların erkenden teşhis edilebilmesi bu lezyonlara yönelik ablatif tedaviler veya metastazektomi uygulamalarına imkân sağlayacaktır. Bu amaçla ultrason ve BT kullanılabilir. Radyasyon ve RCC hastasının nefrolojik durumu gözönünde bulundurularak çekilecek olan BT, ultrasondan daha üstün bir yöntemdir.

### **Lokal-bölgesel nüksler**

Bu nüksler rezidüel böbrek dokusundan (NKC uygulanmışsa), aynı taraftaki adrenal bezden, bölgesel lenf nodlarından, perirenal yağ dokusundan, fasyal dokulardan veya psoas kasından kaynaklanabilir. Bu nükslerle özellikle T evresi

yüksek tümörlerde ve sarkomatoid histolojiye sahip olanlarda daha sık karşılaşılmaktadır (12). Literatürde lokal-bölgesel nüks oranları %2'nin altında bildirilmekle beraber, erken aşamada tespit edildiğinde cerrahi rezeksiyonun sağ kalıma katkısı olacağı belirtildiğinden, bu alanların taramaya dahil edilmesi önem arz eder (22-24).

Radikal nefrektomiden farklı olarak, parsiyel nefrektomi uygulanan hastalarda tümöre komşu rezidüel parenkimden nüks olasılığı mevcuttur. EAU kılavuzlarında tümör yatağından nüksün nadir görülmekle beraber tanısının önemli olduğu vurgulanmakta, en etkili tedavi yöntemi olarak sitoredüktif cerrahi önerilmektedir (16, 25). Abdomen BT eş zamanlı karaciğer metastazlarını, karşı böbreği ve operasyon sahasını tarayabilen en iyi yöntem olarak önerilmektedir.

### **Beyin metastazları**

Nüks eden RCC olgularında beyin metastazı ile karşılaşma sıklığı %2-10 arasındadır ve hastaların %80'i semptomatiktir (26, 27). Çoğu hastada beyin metastazları başka organların metastazlarına eşlik eden bir bulgu olarak karşılaşırlar. Beyin metastazı nispeten az görüldüğü için, olguların çoğunda semptoma yol açarak kendini gösterdiği için ve çoğunlukla yaygın metastatik hastalığa eşlik ettiği için, tarama semptomatik hastalara saklanmalıdır ve MR ya da BT ile değerlendirilebilir (11, 12, 24).

### **Risk grupları**

RCC'de tümör T evrelerinin ve histolojik özelliklerinin tümörün nüks olasılığı, nüks zamanı ve nüks sahası ile ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur. Dolayısıyla bu hastalarda bir takip protokolü belirlenirken T evresi ve histolojik özellikler göz önünde bulundurulmalıdır. Nüks açısından risk grupları oluşturulurken bu iki

parametrenin temel alınması önerilmektedir. Histopatolojik özellikler açısından bakıldığında toplayıcı kanal karsinom, medüller karsinom ve sarkomatoid komponentli tümörler ile yüksek grade tümörler riskli grupturlar (1). Diğer risk faktörleri arasında hastanın performans durumu (ECOG), semptomların varlığı (lokal, sistemik), kaşeksi, anemi ve trombositoz bildirilmiştir (1).

T evrelerine bakıldığında T1 tümörlerde nüks olasılığı %10'un altında iken, T2 tümörlerde bu oran %16-26 aralığında, T3 tümörlerde ise 5 yıllık nüks olasılığı %33-43 aralığındadır (11, 12, 14, 28).

### Nefrolojik takip

Hastaların anamnez ve fizik muayenelerine ilave olarak kreatinin seviyelerinin ve gerekiyorsa GFR seviyelerinin takip edilmesi önemlidir. EAU kılavuzlarında hastanın operasyon öncesinde böbrek fonksiyonları bozuk ise veya operasyondan sonra bozulma saptanmışsa eGFR seviyesinin uzun dönemli olarak ve düzenli takibi önerilmektedir (16).

### EAU Kılavuzunda takip önerileri

EAU kılavuzlarında hastaların risk gruplarına göre belirlenmiş bir takip protokolü önerilmektedir. Düşük riskli grupta (RN veya NKC uygulanmış hastalar); USG ile batin, böbrek/böbrekler ve operasyon lojunu taramak, BT ile ise abdomen ve toraksı beraber taramak kaydıyla; 6. ayda USG, 1. yılda BT, 2. yılda USG, 3. yılda BT, 4. yılda USG ve son olarak, 5. yılda BT ile görüntüleme önerilmektedir. Düşük riskli grupta hastalar 5 yıldan sonra takip dışı bırakılırlar.

Orta ve yüksek riskli gruplarda (RN, NKC, veya ablatif tedavi uygulanmış olanlar) hastalar yine aynı tarihlerde kontrollere çağırılırlar. İleri riskli grupta her kontrolde abdomen ve toraks BT beraber çekilirken, orta riskli grupta 3. yıl ta-

kibinde BT yerine USG yapılır. Takip beş yıldan sonra da, her iki yılda 1 defa BT çekilecek şekilde devam ettirilmelidir (16).

### Kaynaklar

1. Kassouf W, Siemens R, Morash C, et al. Follow-up guidelines after radical or partial nephrectomy for localized and locally advanced renal cell carcinoma. *Can Urol Assoc J* 2009; 3:73.
2. 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; 20: 4559.
3. 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.
4. Skolarikos A, Alivizatos G, Laguna P, et al. A review on follow-up strategies for renal cell carcinoma after nephrectomy. *Eur Urol* 2007; 51: 1490.
5. 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.
6. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, et al. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol* 2001; 166: 63.
7. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol* 2007; 25:1316.
8. Antonelli A, Cozzoli A, Zani D, et al. The follow-up management of non-metastatic renal cell carcinoma: definition of a surveillance protocol. *BJU Int* 2007; 99: 296.
9. Miyao N, Naito S, Ozono S, et al. Late recurrence of renal cell carcinoma: retrospective and collaborative study of the Japanese Society of Renal Cancer. *Urology* 2011; 77: 379.
10. Kim SP, Weight CJ, Leibovich BC, et al. Outcomes and clinicopathologic variables associated with late recurrence after nephrectomy for localized renal cell carcinoma. *Urology* 2011; 78:1101.
11. 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.
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.

13. Hafez KS, Novick AC, Campbell SC. Patterns of tumor recurrence and guidelines for followup after nephron sparing surgery for sporadic renal cell carcinoma. *J Urol* 1997; 157: 2067.
14. Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI. A new protocol for the followup of renal cell carcinoma based on pathological stage. *J Urol* 1995; 154: 28.
15. Hofmann HS, Neef H, Krohe K, et al. Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2005; 48:77.
16. Ljungberg B, Bensalah K, Bex a, et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology 2015. <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>
17. Doornweerd BH, de Jong IJ, Bergman LM, et al. Chest X-ray in the follow-up of renal cell carcinoma. *World J Urol* 2014; 32: 1015.
18. Baloch KG, Grimer RJ, Carter SR, et al. Radical surgery for the solitary bony metastasis from renal-cell carcinoma. *J Bone Joint Surg Br* 2000; 82:62.
19. Kollender Y, Bickels J, Price WM, et al. Metastatic renal cell carcinoma of bone: indications and technique of surgical intervention. *J Urol* 2000; 164:1505.
20. Seaman E, Goluboff ET, Ross S, et al. Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 1996; 48: 692.
21. Shvarts O, Lam JS, Kim HL, et al. Eastern Cooperative Oncology Group performance status predicts bone metastasis in patients presenting with renal cell carcinoma: implication for preoperative bone scans. *J Urol* 2004; 172: 867.
22. Itano NB, Blute ML, Spotts B, et al. Outcome of isolated renal cell carcinoma fossa recurrence after nephrectomy. *J Urol* 2000; 164: 322.
23. Margulis V, McDonald M, Tamboli P, et al. Predictors of oncological outcome after resection of locally recurrent renal cell carcinoma. *J Urol* 2009; 181: 2044.
24. Sandhu SS, Symes A, A'Hern R, et al. Surgical excision of isolated renal-bed recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *BJU Int* 2005; 95: 522.
25. Bruno JJ, Snyder ME, Motzer RJ, et al. Renal cell carcinoma local recurrences, impact of surgical treatment and concomitant metastasis on survival. *BJU Int* 2006; 97: 933.
26. Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastasis from renal cell carcinoma. *Cancer* 1998; 83:344.
27. Hoshi S, Jokura H, Nakamura H, et al. Gamma-knife radiosurgery for brain metastasis of renal cell carcinoma: results in 42 patients. *Int J Urol* 2002; 9:618.
28. 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.



# Böbrek Tümöründe Gelecek Vaat Eden Tedaviler

# 24

Faruk Özgör • Murat Şahan • Murat Binbay

Böbrek hücreli kanserler günümüzde tıp alanındaki gelişmelere rağmen en ölümcül ürolojik kanserdir. Yapılan çalışmalar böbrek hücreli kanserlerin sadece patolojik olarak değil genetik olarak da farklı özellikler içerdiğini göstermiştir. Kanserın moleküler genetiğinin daha iyi anlaşılmasıyla beraber, hücresel düzeyde kanserli dokularla mücadele edecek tirozin-kinaz inhibitörleri, monoklonal antikorlar, immünoterapötikler ve hücre aşılı çalışmaları hız kazanmıştır. Ayrıca böbrek koruyucu cerrahilerde kalan böbrek dokusunu korumaya yönelik hidrojet diseksiyon teknolojisi ve ICG (Indocyanin gren) yardımcı floresan görüntüleme yöntemleri üzerinde yapılan araştırmalar devam etmektedir.

## 1. KEMOTERAPÖTİKLER, HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER

Renal hücreli kanser (RHK) patogeneğinde mTOR (Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi) yolağı ve vasküler endotel büyüme

faktörü (VEGF) önemli rol oynar. VEGF reseptörlerini inhibe eden tirozin-kinaz inhibitörleri, VEGF'i nötralize eden monoklonal antikorlar ve mTOR yolağı inhibitörleri RHK tedavisinde günümüzde kullanılmakta ve yeni ajanlar denmektedir.

## Tirozin-Kinaz İnhibitörleri

İleri evre böbrek tümörlerinde tirozinkinaz inhibitörleri kullanılmakta ve bu aileye her geçen gün yeni üyeler katılmaktadır. Aynı zamanda metastatik RHK'de adjuvan tedavi yöntemi olarak da gündemdedirler. RHK progresyonunda anjiyogenez önemlidir. Hipoksi anjiyogenezi uyararak bazı tümörlerin oluşumunu ve çoğalmasını hızlandırır. Von Hippel Lindau (VHL) geni tümör baskılayıcı bir gendir ve hipoksi varlığında anjiyogenezin aktiflenmesinde önemli rol oynar. VHL proteini cullin2, elongin B ve elongin C ile birleşir ve E3 ubiquitin-ligaz kompleksi oluşur. Bu kompleks hipoksi uyarılabilir faktör-1α (HIF-1α) ve HIF-2α'nın hipoksi

olmayan durumlarda hidroksilasyon ile parçalanmasını sağlar. Hipoksik şartlarda ile hücre içerisinde HIF birikimi olmakta ve VEGF, platelet kaynaklı büyüme faktör (PDGF) ve transforme edici büyüme faktörü- $\alpha$  gibi anjiyogenik faktörlerin artışı ile neovaskülarizasyon meydana gelmektedir. Hedefe yönelik tedavide bu yollar hedeflenmektedir. Yeni geliştirilen tirozin-kinaz inhibitörleri regorafenib, tivozanib, cediranib, linifanib, dovitinib ve brivanibtir (1).

### **Regorafenib**

Regorafenip vasküler endotel büyüme faktörü reseptörü (VEGFR), c-kit, RET, fibroblast büyüme faktör reseptörü (FGFR), platelet kaynaklı büyüme faktör reseptörü (PDGFR), serin-treonin kinaz üzerinden etki gösterir ve oral multikinaz inhibitörü bir ajandır. Otuz üç hastayı içeren bir faz II çalışmasında hastalara regorafenib uygulanmış ve hastaların %27'sinde kısmi cevap ve %42'sinde ise stabil hastalık tespit edilmiştir (2).

### **Tivozanib**

Tivozanib VEGFR-1,2 ve 3, c-kit ve PDGFR'nin potent inhibitörüdür. Randomize faz III TİVO-1 çalışmasında nefrektomi yapılmış ve önceden tedavi almamış veya sadece bir kez sistemik tedavi almış, ileri evre ya da metastatik şeffaf hücreli RHK hastalarında tivozanib ve sorafenib karşılaştırılmıştır. Tivozanibin sorafenibe kıyasla progresyonsuz sağkalımı (PSK) artırdığı tespit edilmişken, genel sağkalım (GSK) oranının sorafenibte daha fazla olduğu görülmüştür. Yan etki görülme sıklığı tivozanibte daha fazladır ve en sık görülen yan etki hipertansiyondur. Diğer sık görülen yan etki ise diyare, disfoni ve el ayak sendromudur (3).

### **Dovitinib**

Dovitinib FGFR ve VEGFR inhibitörüdür. Bir faz II çalışmasında daha önceden tedavi almış 59

hastaya dovitinib uygulanmış ve PSK sırasıyla 6,1 ay ve GSK 16 ay bulunmuştur. Çalışma faz III aşamasında devam etmektedir ve sonuçları beklenmektedir (4).

### **Cediranib**

Cediranib VEGFR-1,2 ve 3, PDGFR- $\beta$  VE c-kit'e inhibitör etki gösteren oral ajandır. Cediranibi placebo ile kıyaslayan bir faz II çalışmasında daha önce tedavi almamış 71 metastatik RHK hastası değerlendirilmiştir. Cediranib uygulanan 53 hastanın %34'ünde kısmi cevap ve %47'sinde ise stabil hastalık tespit edilmiştir. Hastalarda en sık görülen yan etkiler hipertansiyon, diyare, yorgunluk ve disfonidir (5).

### **Linifanib**

Linifanib VEGFR, PDGFR, fms-liketirozinkinaz 3 (FLT3), c-kit ve koloni stimüle edici faktör 1 reseptörü (CSF1R) üzerinde inhibe edici etki göstermektedir. Daha önceden sunitinib tedavisi almış 53 hastaya oral linifanib uygulanmış ve PSK 5,4 ay ve GSK 14,5 ay bulunmuştur (6).

Sitoreduktif nefrektominin hedefe yönelik tedaviler (VEGF inhibitörleri) ile birlikte uygulanması üzerine CARMENA ve SURTIME çalışmaları devam etmektedir. Bu çalışmaların neticesine göre uygulamanın yararları ortaya çıkacaktır.

## **Monoklonal antikorlar ve diğer VEGF hedefli ajanlar**

### **Aflibercept**

Aflibercept VEGF-A'nın tüm formlarını ve plasmal büyüme faktörleri 1 ve 2'yi inhibe eden bir rekombinant füzyon proteinidir. Daha önce tirozin-kinaz inhibitörü kullanmış metastatik şeffaf hücreli RHK hastalarında faz II çalışması devam etmektedir (1).

## Ramucirumab

Ramucirumab rekombinant insan monoklonal antikorudur ve VEGFR-2 üzerinden etki göstermektedir. Faz II çalışmasının sonuçları yayınlanmıştır, fakat metastatik RHK hastaları üzerinde randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (7).

## mTOR İnhibitörleri

PI3K (Fosfatidilinozitol 3-kinaz)/Akt/mTOR yolu-ğu mevcut mTOR inhibitörlerinin hedefidir. HIF mTOR tarafından uyarılabilir ve mTOR inhibitörleri ile HIF-1 $\alpha$  oluşumunda blokaj sağlanmaktadır. Everolimus ve temsirolimus dışında yeni geliştirilen SF1126, BKM120, BEZ235, MK2206 gibi ajanlar bu yolu-ğı hedeflemektedir ve bu ajanlarla ilgili çalışmalar devam etmektedir (1, 8, 9).

## c. Met Hedefli Ajanlar

Hücre yüzey reseptörü olan c-MET hepatosit büyüme faktörü (HGF) gibi ligandlarla aktive olarak hücre büyüme ve değişimi, anjiyogenez ve doku tamirinde rol oynar. c-MET mutasyonlarına genellikle sporadik ve famiyal papiller RHK'de rastlanılmaktadır. Yeni çalışmalarda şeffaf hücreli RHK örneklerinde görülen von Hippel Lindau (VHL) mutasyonunun ve heterozigosite kaybının c-Met/HGF seviyesi ile ilişkili olduğu tespit edilmesi üzerine; Met hedefleyen ajanların hem şeffaf hücreli hem de papiller RHK'de kullanılabileceği umudu ortaya çıkmıştır (10). Foretinib yeni geliştirilen MET ve VEGFR üzerine etkili bir tirozin-kinaz inhibitördür. Foretinibin PSK süresi sunitinib ve sorafenibe oranla daha yüksek bulunmuştur (11). Germline MET mutasyonu olan hastalar; germline mutasyonu olmayan veya somatik MET mutasyonu olan papiller RHK hastalarına göre daha iyi yanıt vermişlerdir (11).

## 2. İMMÜNÖTERAPÖTİKLER

Programlanmış Ölüm Antijeni-1(PD-1) immün sistemin kontrol noktalarında görev alır. PD-1, CD-28 ko-reseptör ailesinin üyesidir ve T hücreleri, B hücreleri, NK hücreleri üzerinde bulunur. İmmünolojik aktivasyonu sınırlandıran ve inhibe eden bir moleküldür. PD-1 ligandı olan tümörler savunma hücrelerindeki PD-1'e bağlanarak kendilerine karşı gelişen immünolojik cevabı durdurabilirler. Nivolumab insan IgG4 anti-PD1 antikorudur. Önceki tedavilerin başarısız olduğu metastatik RCC hastalarında everolimus ile karşılaştırıldığında ortanca genel sağkallımın 5,4 ay daha iyi olduğu saptanmış ve kasım 2015'te FDA tarafından onay almıştır (12).

Pembrolizumab bir insan IgG4 PD-1 bloke edici antikorudur. İleri evre RCC'de faz 1 çalışması olarak araştırılmaktadır. Son zamanlarda ileri evre solid tümörlerde (RHK) neoadjuvan tedavi kullanımı açısından çalışmalar yapılmaktadır (13).

Pidilizumab PD-1'i hedef alan bir monoklonal insan antikorudur. Bazı hematolojik hastalıklar için kullanımı araştırılmaktadır (Akut myeloid lösemi, Multiplemyelom). Metastatik RCC vakalarında tek başına veya aşı ile birlikte kullanımı faz 2 çalışması olarak değerlendirilmektedir (13).

İmmünsistemin diğer bir kontrol noktası da sitotoksik T lenfosit antijeni-4'tür (CTLA-4). CTLA-4 ko-inhibitör reseptördür. T hücre aktivasyonunu takiben ekspresyonu artar ve immün yanıtın sınırlandırılmasında rol oynamaktadır. CD28 sürekli olarak T lenfositlerin yüzeyinde eksprese edilir, ko-stimulatör olarak rol alır, sitokin ve sitokin reseptörlerin ekspresyonunu arttırarak potansiyelize eder. CD28 ve CTLA-4 etkilerini, B7 ligandlarına bağlanarak gösterir. İpilimumab insan monoklonal CTLA-4 antikorudur. Kırk metastatik RCC hastası üzerinden yapılan çalışmada 5 hastanın 7-21 aylar arası kısmı yanıt aldığı görülmüştür (14).



## Tümör Aşılıarı

Dendritik hücreler (DH) profesyonel olarak antijen sunan hücrelerdir ve tümör aşılıarı oluşturulurken DH'lerin antijen sunma özelliğinden faydalanılmıştır. DH tarafından tümöre bağlı antijenlerin oluşturulması ile T lenfositler uyarılmaktadır. İlk üretilen aşı olan IMA901 RHK hücreleri üzerindeki peptitler kullanılarak oluşturulmuştur. Bu aşının tek başına ve siklofosamid ile birlikte değerlendirildiği bir faz 2 çalışmasında daha önce sitokin tedavisi alan gruba uygulanan aşı sonrası 6. Ayda hastalık kontrol oranı %31, GSK oranı %87 saptanmıştır (15). Sunitinib ile IMA901'in birlikte uygulandığı metastatik veya lokal ileri evre RHK hastalarının GSK üzerine yapılan faz 3 çalışması devam etmektedir (14). Yeni geliştirilen bir aşı olan AGS003 otolog dendritik hücre aşısıdır. Tümör dokusundan izole edilen RNA elektroporasyon yöntemi ile DH'lere aktarılmaktadır. Bu aşının sunitinib ile kombinasyonunun değerlendirildiği bir faz 3 çalışmasında (ADAPT çalışması) PSK kombine kullanımda 11,9 ay bulunmuşken sunitinibin tek başına kullanıldığı grupta 8 ay bulunmuştur (Faz 3 çalışmalar devam etmektedir) (14).

Lokal ileri evre RHK'de adjuvanterapi olarak uygulanan otolog tümör hücre aşısı hastalarda GSK ve PSK oranlarını anlamlı olarak arttırmıştır (16).

## 3. CERRAHİ YÖNTEMLER

### Hidrojet Diseksiyon Teknolojisi

Hidrodiseksiyon, dokular arasında cerrahi planları genişletmek ve belirlemek için su veya serum akımı kullanılarak yapılan diseksiyondur (17, 18). Hidrojet teknolojisi aşırı ince ve yüksek basınçlı serum fizyolojik akımı kullanır (19). Bu teknoloji cerrahide künt ve keskin diseksiyon için kullanılabilir.

Küçük renal kitlelerde (<4cm) parsiyel nefrektomi altın standart tedavi seçeneğidir. Re-

nal iskemi oluşturmadan, 25 hastanın 19'una robot yardımlı laparoskopik parsiyel nefrektomi (RYLPN) uygulanan bir çalışmada insizyon hidrodisektör ile yapılmış, damarları koruyarak renal diseksiyon yapmak için hidrodiseksiyon basıncı 300 psi (21 bar) olarak ayarlanmıştır. Parankim kenarını tümör sınırından 1cm uzağa kadar koagule etmek için radyofrekans ablasyon cihazı kullanılmıştır. Bu alandaki tüm büyük damarlar kapatılmış ve parankim koagule edilen alan kenarından hidrodisektör ile disekte edilmiştir. Bu sayede renal arter klemplenmeden iskemisiz olarak tümör 1cm'lik güvenli bir sınır içinde çıkarılmıştır. Bu teknik işlemi ortalama 15-20 dakika uzatmıştır. On dokuz hastanın hiçbirinde vasküler klemp kullanılmamış olup ortalama renal kitle boyutu 2,4 saptanmış ve tüm hastalarda cerrahi sınırların negatif olduğu görülmüştür. Postoperatif serum kreatinin değerleri normal sınırlarda seyretmiştir. Sonuç olarak hidrojet diseksiyon, RYLPN'de renal damarlar klemplenmeden iskemisiz bir şekilde uygulanabilecek güvenilir bir teknik olduğu gösterilmiştir (20).

### İndosiyanın Yeşili ile Kızıl Ötesine Yakın Floresan Görüntüleme

Robotik cerrahi kullanılmaya başladığından itibaren ürolojik cerrahideki gelişmeler giderek artmaktadır. Bu gelişmelerden bir tanesi de robotik parsiyel nefrektomi sırasında kullanılan kızıl ötesine yakın floresan görüntüleme. Bu yöntemde floresan kontrast ajanlar kullanılmaktadır. En sık kullanılan ajan ise indosiyanın yeşilidir (İSY).

İndosiyanın yeşili suda çözünebilen trikarbosiyanin boyadır. Kan dolaşımında bu madde nin %98'i serum proteinlerine bağlanır ve bağlı olmayan formu vücuttan hızlıca atılır. İndosiyanın yeşili, venöz sisteme verildiğinde vasküler sistem 1 dakikanın altında görünebilir hale gelir. Bundan birkaç saniye sonra ise renal paran-

kim floresans gösterir. İSY'nin yan etki insidansı düşüktür ve bilinen bir metaboliti olmadığından tanı koymak için uygun bir maddedir (21, 22).

Kızıl ötesine yakın floresan görüntüleme endosiyenin yeşili, normal böbrek parankimi ile anormal alanların ayırımı sağlar. Tümör, kist, yağ nekrozu gibi alanlar tipik olarak hipofloresans gösterir. Kanser hücrelerinde İSY tutulumu olmadığı için hipofloresans karakterdedir. Bu özellik tümör sınırlarının keskin bir hatla çizilmesini sağlayarak cerrahi yardımcı olur (23).

İndosiyenin yeşili ile kızıl ötesine yakın floresan görüntüleme, böbrek içi damarların görüntülenmesine yardımcı olur. Böylece robotik cerrahi sırasında selektif olarak arteriyel klemplene yapılabilir ve klemplenen arterin beslediği alandaki perfüzyon defekti tanımlanabilir (24-26). Bu sayede cerrah tümör ve tümör çevresindeki alanın iskemik olduğunu teyit eder; rezeksiyon sırasında oluşabilecek kanama riski en aza indirilir ve tümör dışı böbrek parankimi iskemiyeye maruz kalmadığı için böbrek fonksiyonları korunabilir.

İndosiyenin yeşili ile kızıl ötesine yakın floresan görüntülemenin uzun dönemde onkolojik ve renal fonksiyon sonuçlarının değerlendirilmesinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## Kaynaklar

- Conti A, Santoni M, Amantini C, Burattini L, Berardi R, Santoni G, Cascinu S and Muzzonigro G. Progress of molecular targeted therapies for advanced renal cell carcinoma. *Bio med Res Int.* 2013; 2013: 419176.
- Eisen T, Joensuu H, Nathan PD, Harper PG, Wojtukiewicz MZ, Nicholson S, et al. Regorafenib for patients with previously untreated metastatic or unresectable renal cell carcinoma: a single-group phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, vol. 13, 2012; 1055–1062.
- Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, Bondarenko IN, Lesovoy V, Lipatov ON, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with advanced renal cell carcinoma: results from a phase III randomized. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 3791-9.
- Angevin E, Grunwald V, Ravaud A, Castellano DE, Lin CC, Gschwend JE, et al. A phase II study of dovitinib (TKI258), an FGFR- and VEGFR-inhibitor, in patients with advanced or metastatic renal cell cancer (mRCC). *Clin Cancer Res.* 2014; 20:3012-22.
- Mulders P, Hawkins R, Nathan P, et al. Cediranib monotherapy in patients with advanced renal cell carcinoma: results of a randomised phase II study. *European Journal of Cancer.* 2012; 48: 527–37.
- Tannir NM, Wong YN, Kollmannsberger CK, et al. Phase 2 trial of linifanib (ABT-869) in patients with advanced renal cell cancer after sunitinib failure. *European Journal of Cancer.* 2011; 47: 2706–14.
- Garcia JA, Hudes GR, Choueiri TK, Stadler WM, Wood LS, Gurtler J, et al. A phase 2, single-arm study of ramucirumab in patients with metastatic renal cell carcinoma with disease progression on or in tolerance to tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer* 2014; 120: 1647-55.
- Figlin RA, Kaufmann I, Brechbiel J. Targeting PI3K and mTORC2 in metastatic renal cell carcinoma: new strategies for overcoming resistance to VEGFR and mTORC1 inhibitors. *Int J Cancer* 2013; 133: 788-96.
- Mahadevan D, Chiorean EG, Harris WB, VonHoff DD, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the pan-PI3K/mTORC vascular targeted pro-drug SF1126 in patients with advanced solid tumours and B-cell malignancies. *Eur J Cancer.* 2012; 48: 3319-27.
- Gibney GT, Aziz SA, Camp RL, Conrad P, Schwartz BE, Chen CR, et al. c-Met is a prognostic marker and potential therapeutic target in clear cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2013; 24: 343-9.
- 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: 181-6.
- Zhi WI, Kim JJ. An update on current management of advanced renal cell cancer, biomarkers, and future directions. *Ann Cancer Res.* 2014; 1: 1-10.
- Massari F, Santoni M, Ciccarea C, Santini D, et al. PD-1 blockade therapy in renal cell carcinoma: current studies and future promises. *Cancer Treat Rev.* 2015; 41: 114-21.
- Escudier B. Emerging immunotherapies for renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2012; 23: 35-40.
- Walter S, Weinschenk T, Stenzl A, et al. Multi-peptide immune response to cancer vaccine IMA901 after single-dose cyclophosphamide associates with longer patient survival. *Nat Med.* 2012; 18: 1254-61.
- Hüsch T, Reiter MA, Mager R, Kurosch M, Haferkamp A. Treatment of Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol Suppl* 2012; 11: 66-72.

17. Burke RK. Bipolar electrocautery is a vital component of an efficient, integrated hydrodissection system. *Endosc Surg Allied Technol.* 1993; 1:107.
18. Nezhat CH, Nezhat F, Seidman DS, et al. A new method for laparoscopic access to the space of Retzius during retropubic cystourethropexy. *J Urol.* 1996; 155:1916.
19. Shekarriz B, Shekarriz H, Upadhyay J, et al. Hydro-jet dissection for laparoscopic nephrectomy: a new technique. *Urology.* 1999; 54: 964–7.
20. Parekattil SJ. Hydro-jet technology. *New Technologies in Urology*, Editors: Dasgupta P, Fitzpatrick J, Kirby R, Gillis. London, Springer. 2010; 161–4.
21. Baker KJ. Binding of sulfobromophthalein (BSP) sodiumindocyaninegreen (ICG) by plasma alpha-1 lipoproteins. *ProcSocExpBiolMed.* 1966;122:957–63.
22. Desmetre T, Devoisselle JM, Mordon S. Fluorescence properties and metabolic features of indocyaninegreen (ICG) as related to angiography. *Surv Ophthalmol.* 2000;45:15–27.
23. Tobis S, Knopf JK, Silvers CR, et al. Near infrared fluorescence imaging after intravenous indocyaninegreen: initial clinical experience with open partial nephrectomy for renal cortical tumors. *Urology.* 2012; 79: 958–64.
24. Hope-Ross M, Yannuzzi LA, Gragoudas ES, et al. Adverse reactions due to indocyaninegreen. *Ophthalmology.* 1994;101:529–33.
25. Ebert B, Riefke B, Sukowski U, Licha K. Cyaninedyes as contrast agents for near-infrared imaging in vivo: acutetolerance, pharmacokinetics, and fluorescence imaging. *J BiomedOpt.* 2011; 16: 066003.
26. Tobis S, Knopf J, Silvers C, et al. Near infrared fluorescence imaging with robotic assisted laparoscopic partial nephrectomy: initial clinical experience for renal cortical tumors. *J Urol.* 2011;186:47–52.

# Dizin

## A

---

Adenokarsinom, 220  
Adjuvan postoperatif radyoterapi, 187  
Adrenalektomi, 117  
Aflibercept, 232  
Akciğer metastazları, 226  
Akkiz kistik hastalık ilişkili böbrek hücreli karsinom, 35  
Aktif izlem, 104  
ALK-translokasyon böbrek hücreli karsinom, 38  
Anatomik faktörler, 48  
Anjiomyolipom, 41, 79  
Axitinib, 193, 200

## B

---

Beckwith-Wiedemann sendromu, 208  
Bellini'nin toplayıcı kanal karsinomu, 31  
Benign böbrek tümörleri, 79  
Berrak hücreli böbrek hücreli karsinom, 25  
Bevacizumab, 193, 197  
Beyin metastazları, 227  
BHK'da Fuhrman Derecelendirme Sistemi, 48  
BHK tiplerinin karakteristikleri, 49

Bilgisayarlı tomografi, 69  
Birt-Hogg-Dube sendromu, 64  
Biyopsi, 101  
Böbreğin benign epitelyal tümörleri, 23  
Böbrek arterinin selektif klempe edilmesi, 124  
Böbrek hücreli karsinom, 24  
Böbrek tümörlerinde ablatif tedaviler, 151  
Böbrek tümörlerinde görüntüleme, 67  
Böbrek tümörlerinde hedefe yönelik tedavi, 197  
Böbrek tümörlerinde lenfadenektomi, 163  
Böbrek tümörlerinde postoperatif izlem protokolleri, 225  
Böbrek tümörlerinde prognostik faktörler, 47  
Böbrek tümörlerinde radyoterapi, 187  
Böbrek tümöründe gelecek vaat eden tedaviler, 231  
Böbrek tümörü patolojisi, 23  
Bosniak sınıflaması, 91

## C

---

Cediranib, 232  
c-MET aktivasyon, 5  
C reaktif protein, 51

## D

Denys-Drash Sendromu, 208  
Dovitinib, 232  
Dünya kanser istatistiklerinde Türkiye'nin durumu, 17

## E

EAU Kılavuzunda takip önerileri, 228  
ECOG PS, 49  
Ekstraperitoneal radikal nefrektomi, 116  
Eosinofilik sitoplazma, 29  
Epiteloid anjiomyolipoma, 41  
Everolimus, 193, 201

## F

Familial WT genleri, 207  
Familyal papiller renal hücreli karsinom, 63  
Flank insizyonu, 113  
FLCN geni, 6  
Fosfataz ve tensin homolog, 51  
Fuhrman'ın nükleer gradeleme, 25  
Fumarate hidratase, 9

## G

Gebelik, 84  
Genetik faktörler, 20  
Genetik geçişli böbrek tümörleri, 61  
Geri dönüşümsüz elektroporasyon, 157

## H

Hale kolloidal iron, 30  
Heng modeli, 55  
Hereditary leiomyomatozis, 36, 64  
Hibrid onkositik kromofob tümör, 10, 31  
Hidrojet diseksiyon teknolojisi, 234  
HIF-1 $\alpha$ , 50  
Hipertansiyon, 19

Histolojik faktörler, 48  
Histotripsi, 158

## I-i

İnsizyon, 112  
ISUP Vancouver 2012, 8

## J

Jukstaglomerular hücreli tümör, 42

## K

Karaciğer metastazları, 227  
Karbonik anhidraz IX, 50  
Kemik metastazları, 226  
Kemoterapötikler, 231  
Ki-67, 51  
Kistik nefroma, 38, 96  
Kistik renal neoplazmlar, 91  
Komşu organ tutulumları ve yaralanmaları, 118  
Kriyoablasyon, 153  
Kromofob böbrek hücreli karsinom, 29  
Küçük hücreli kanser, 222

## L

Laparoskopik parankimal klemp, 123  
Leiomyom, 86  
Lenfadenektomi, 163  
Lenfoma ve lösemi, 221  
Linifanib, 232  
Lokal BHK, 55  
Lokal böbrek tümörlerinde prognoz öngörü modelleri, 52  
Lokal-bölgesel nüksler, 227  
Lokal ve metastatik BHK'da kullanılan prognostik modeller, 55  
LPN de tek port yöntemi, 127

**M**

Malign tümörler, 43  
 Manyetik rezonans görüntüleme, 71  
 Mediyen insizyon, 114  
 Medullar karsinom, 32  
 Mesleksi faktörler, 19  
 Metanefrik adenom, 23, 39, 85  
 Metanefrik stromal tümör, 40  
 Metastatektomi, 181  
 Metastatik BHK, 55  
 Metastatik böbrek hücreli karsinomda cerrahi tedavi, 175, 191  
 Metastatik tümörler, 43  
 MET gen amplifikasyonu, 5  
 Met hedefli ajanlar, 233  
 Mikrodalga ablasyon, 83  
 Mikrodalga termoterapi, 156  
 Mikst epitelyal, 97  
 Mikst epitelyal ve stromal tümörler, 39  
 mTOR yolağı, 4  
 Multiloküler kistik böbrek hücreli karsinom, 92  
 Müsinöz tübüler ve içsi hücreli karsinom, 34

**N**

Nefrektomi öncesi modeller, 52  
 Nefrektomi sonrası modeller, 53  
 Nefrolojik takip, 228  
 Nefron koruyucu cerrahi, 83  
 Nivolumab, 194  
 Nöroblastom ilişkili karsinom, 33  
 Nöroektodermal tümör, 222

**O**

Obezite, 18  
 Onkositom, 24, 84  
 Organ nakli, 20

**P**

p53 supresor geni, 207

Pankreatit, 119  
 Papiller adenoma, 23  
 Papiller böbrek hücreli karsinom, 27  
 Parsiyel nefrektomide sıcak iskeminin renal fonksiyonlara etkisi, 131  
 Pazopanib, 192, 200  
 Pediatrik böbrek tümörleri, 205  
 Perlman sendromu, 208  
 Pnömotoraks, 119  
 Primitif nöroektodermal tümör, 222  
 Prognostik modeller, 55

**R**

Radikal nefrektomi endikasyonları, 111  
 Radyofrekans ablasyon, 82, 152  
 Ramucirumab, 233  
 Regorafenib, 232  
 Rejyonel lenfadenektomi, 117  
 Renal biyopsi ve aktif izlem, 101  
 Renal hücreli kanser dışı diğer malign böbrek tümörleri, 219  
 Renal karsinoid, 221  
 Renal lenfoma, 221  
 Renal medüller karsinom, 32  
 Renal neoplazm, 145  
 Renal onkositom, 24, 84  
 Renal stereotaktik vücut radyoterapi, 188  
 Renomedüller interstisyel hücreli tümör, 42  
 Ribozomal protein S6, 51  
 RPN de tek port yöntemi, 127

**S**

Sarkomatoid böbrek hücreli karsinom, 37  
 Sarkomlar, 220  
 Selektif arteriyel embolizasyon, 83  
 Sigara, 18  
 Simpson-Golabi-Behmel sendromu, 208  
 Sitoredüktif cerrahi, 194  
 Sitoredüktif nefrektomi, 175  
 Sıcak iske mi, 132  
 Skuamöz hücreli kanser, 220  
 Son dönem böbrek yetmezliği, 145

Sorafenib, 192, 198  
Sotos sendromu, 208  
SSIGN, 55  
Stromal tümör, 97  
Süksinat dehidrogenaz, 6  
Sunitinib, 192, 199  
Survivin, 51

## T

---

Temsirolimus, 194, 201  
Tiroid folikül benzeri böbrek hücreli karsinom, 37  
Tirozin-kinaz inhibitörleri, 231  
Tivozanib, 232  
Torakoabdominal insizyon, 113  
Translokasyon böbrek hücreli karsinomları, 8  
Transperitoneal radikal nefrektomi, 114  
Tranzisyonel hücreli kanser, 219  
Tuberoz skleroz kompleksi, 64  
Tüberoza skleroz sendromu, 4  
Tubulokistik böbrek hücreli karsinom, 9, 35, 95  
Tümöral trombus varlığında yapılması gerekenler, 118  
Tümör aşılı, 234  
Türkiye'de kanser istatistikleri, 17

## U-Ü

---

UISS, 55  
Ultrasonografi, 68

Ürotelyal kanser, 219

## V

---

Vasküler endotelial büyüme faktörü, 50  
Venöz trombüslü böbrek tümörüne yaklaşım, 169  
VHL hastalığı, 2  
VHL klinik görünümleri, 63  
Vimentin A, 51  
Von Hippel-Lindau hastalığı, 50, 62

## W

---

WHO 2004, 7  
Wilms tümörü, 205  
WT1 geni, 206  
WT2 geni, 206

## Y

---

Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason, 157

## Z

---

Zero (sıfır) iskemi, 122





