



Lokal İleri Böbrek Hücreli Kanserlerde Lenf Nodu Diseksiyonu ve Adrenaektomi

Lymph Node Dissection and Adrenalectomy in Locally Advanced Renal Cell Carcinoma

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

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

Özet

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

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

Summary

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

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

Giriş

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

Lokal İleri Renal Hücreli Karsinomda Lenf Nodu Diseksiyonunun Yeri

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

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

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

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

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

Radikal Nefrektomi ve Genişletilmiş Lenf Nodu Diseksiyonu

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

Radikal Nefrektomi ve Rejyonel Lenf Nodu Diseksiyonu

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

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

Radikal Nefrektomi ve Adrenalektomi

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

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

Sonuç

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

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

Kaynaklar

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

- Ficarra V, Novara G, Iafrate M, et al. Proposal for reclassification of the TNM staging system in patients with locally advanced (pT3-4) renal cell carcinoma according to the cancer-related outcome. *Eur Urol* 2007;51:722-729.
- Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. ed. 7 New York, NY: Wiley; 2010.
- Ljungberg B, Bensalah, K, Canfield S, et al. EAU Guidelines on renal cell carcinoma: 2014 Update. *Eur Urol* 2015;5:913-924.
- Blom JH, Van Poppel H, Marechal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of european organization for research and treatment of cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol* 2009;55:28-34.
- Minervini A, Lilas L, Morelli G, et al. Regional lymph node dissection in the treatment of renal cell carcinoma: is it useful in patients with no suspected adenopathy before or during surgery? *BJU Int* 2001;88:169-172.
- Paul R, Mordhorst J, Busch R, et al. Adrenal sparing surgery during radical nephrectomy in patients with renal cell cancer: a new algorithm. *J Urol* 2001;166:59-62.
- Reynard J, Brewster S, Biers S. Oxford handbook of urology. ed. 2 Oxford, UK: Oxford University Press; 2009.
- Studer UE, Scherz S, Scheidegger J, et al. Enlargement of regional lymph nodes in renal cell carcinoma is often not due to metastases. *J Urol* 1990;144:243-245.
- Terrone C, Guercio S, De Luca S, et al. The number of lymph nodes examined and staging accuracy in renal cell carcinoma. *BJU Int* 2003;91:37-40.
- Philips CK, Taneja SS. The role of lymphadenectomy in surgical management of renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2004;22:214-222.
- Capitano U, Becker F, Blute ML, et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011;60:1212-1220.
- Chapin BF, Delacroix Jr SE, Wood CG. The role of lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2011;16:186-194.
- Crispen PL, Breau RH, Allmer C, et al. Lymph node dissection at the time of radical nephrectomy for high-risk clear cell renal cell carcinoma: indications and recommendations for surgical templates. *Eur Urol* 2011;59:18-23.
- Siminovitch JP, Montie JE, Straffon RA. Lymphadenectomy in renal adenocarcinoma. *J Urol* 1982;127:1090-1091.
- Sigel A, Chlepas S, Schrott G, Hermanek P. Surgery of the kidney tumor. *Chirurg* 1981;52:545-553.
- Zisman A, Pantuck AJ, Beldegrun AS. Lymph node dissection in renal and adrenal tumors: biology and management. New York: Oxford University Press; 2003; s. 318.
- Herrlinger A, Schrott KM, Schott G, Sigel A. What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma? *J Urol* 1991;146:1224-1227.
- Peters PC, Brown GL. The role of lymphadenectomy in the management of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1980;7:705-709.
- Bekema HJ, MacLennan S, Imamura M, et al. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2013;64:799-810.
- Sullivan LD, Westmore DD, McLoughlin MG. Surgical management of renal cell carcinoma at the Vancouver General Hospital: 20-year review. *Can J Surg* 1979;22:427-431.
- Capitano U, Suardi N, Matloob R, et al. Extent of lymph node dissection at nephrectomy affects cancer specific survival and metastatic progression in specific subcategories of patients with renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int* 2014;114:210-215.
- Delacroix SE J, Chapin BF, Chen JJ, et al. Can a durable disease-free survival be achieved with surgical resection in patients with pathological node positive renal cell carcinoma? *J Urol* 2011;186:1236-1241.
- Capitano U, Matloob R, Suardi N, et al. The extent of lymphadenectomy does affect cancer specific survival in pathologically confirmed T4 renal cell carcinoma. *Urologia* 2012;79:109-115.
- O'Malley RL, Godoy G, Kanofsky JA, Taneja SS. The necessity of adrenalectomy at the time of radical nephrectomy: a systematic review. *J Urol* 2009;181:2009-2017.
- Robey EL, Schellhammer PF. The adrenal gland and renal cell carcinoma: is ipsilateral adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? *J Urol* 1986;135:453-455.
- Winter P, Miersch WD, Vogel J, Jaeger N. On the necessity of adrenal extirpation combined with radical nephrectomy. *J Urol* 1990;144:842-843.
- Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI. Adrenal metastases from renal cell carcinoma: role of ipsilateral adrenalectomy and definition of stage. *Urology* 1997;49:28-31.
- Tsui KH, Shvarts O, Barbaric Z, et al. Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. *J Urol* 2000;163:437-441.
- Kozak W, Höltl W, Pummer K, et al. Adrenalectomy: still a must in radical renal surgery? *Br J Urol* 1996;77:27-31.
- Kuczyk M, Münch T, Machtens S, et al. The need for routine adrenalectomy during surgical treatment for renal cell cancer: the Hannover experience. *BJU Int* 2002;89:517-522.
- Moudouni SM, En-Nia I, Patard JJ, et al. Real indications for adrenalectomy in renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36:273-277.
- Yap SA, Alibhai SM, Abouassaly R, et al. Do we continue to unnecessarily perform ipsilateral adrenalectomy at the time of radical nephrectomy? a population based study. *J Urol* 2012;187:398-404.
- Su JR, Zhu DJ, Liang W, Xie WL. Investigation on the indication of ipsilateral adrenalectomy in radical nephrectomy: a meta-analysis. *Chin Med J* 2012;125:3885-3890.
- Weight CJ, Kim SP, Lohse CM, et al. Routine adrenalectomy in patients with locally advanced renal cell cancer does not offer oncologic benefit and places a significant portion of patients at risk for an asynchronous metastasis in a solitary adrenal gland. *Eur Urol* 2011;60:458-464.
- Brookman-May S, Langenhuijsen JF, Volpe A, et al. Management of localized and locally advanced renal tumors. A contemporary review of current treatment options. *Minerva Med* 2013;104:237-259.