

Böbrek tümörü

SORULAR: Dr. Murat Lekili

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Manisa

YANITLAR: Dr. Özdal Dillioğlugil

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Kocaeli

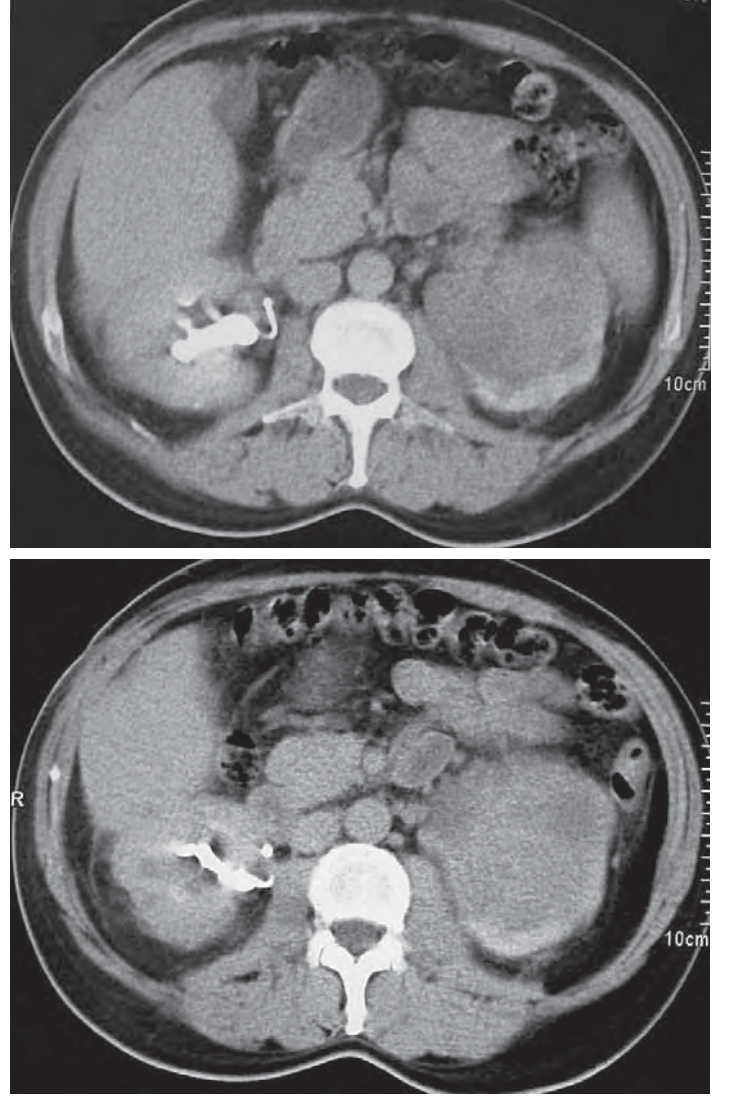
45 yaşında, erkek hasta, hematüri yakınmasıyla başvuruyor. Öncelikle yapılan USG'de böbreklerde bilateral kitle saptanması üzerine BT yapılıyor. BT'de sol non-fonksiyone görülüyor (resim 1 ve 2).

Soru 1: Ön tanı nedir?

Cevap 1: Non-invazif olması nedeniyle çok sık kullanılan ultrasonografi (US) ile sıklıkla böbrekte yer kaplayıcı lezyonlar (YKL) teşhis edilir. Bu YKL kistik olabildiği gibi solid içerikli de olabilirler.

Kistik olanlar basit kist olabildiği gibi kistik renal hücreli karsinom (RHK) içeren komplike kistler de olabilir. Böbreklerdeki kistler genel olarak Bosniak sınıflandırmasına göre değerlendirilirler (1). Kategori I basit, komplike olmayan kistlerdir. Kategori II minimal olarak komplike olmuş kistlerdir ki bunlar da selim karakterlidir, fakat kist içinde septumlar, kist duvarında ya da septumda kalsifikasyon, infekte olmuş olmalarından dolayı içlerinde yoğunluğu yüksek sıvı bulunması ya da kanamadan dolayı pıhtı bulunması gibi endişe yaratan bazı radyolojik özellikler içerirler. Ancak bu kistler intravenöz kontrast verilmesinden sonra BT'de kontrast tutmazlar ve sınırları çok belirgindir. Kategori III kistler daha komplikedirler. Sınırları düzensizdir, septumları kalınlaşmıştır, kalın düzensiz kalsifikasyonlar vardır. Bunların bir kısmı multiloküle selim kist olduğu halde bir kısmının kistik RHK olduğu bulunmuştur. Kategori IV kistler büyük, düzensiz sınırlı ve en önemli olarak da BT'de kontrast tutulumu gösteren kısımları olan kistlerdir. Bunların hemen tümü kistik RHK'dur.

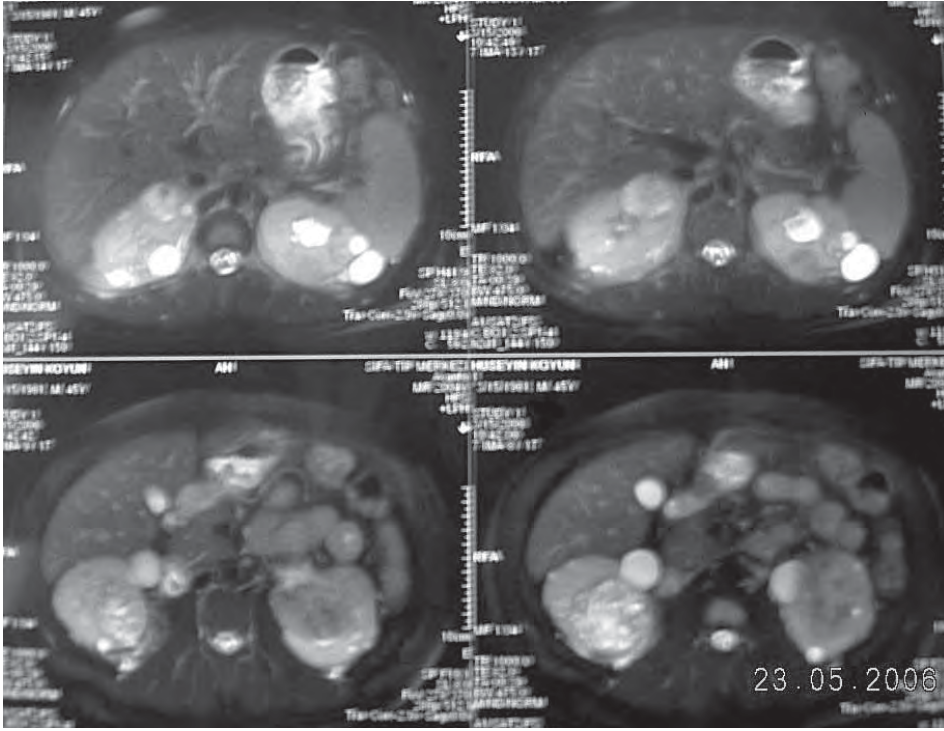
US'de solid olan YKL selim olabildikleri gibi habis (RHK, değişici epitel hücreli karsinom, metastatik tümör) karakterli de olabilirler. Selim olanlar arasında renal kortikal adenom, metanefrik adenom, onkositom, anjiyomiyolipom (AML), multiloküle kistik nefroma, leiomyoma, fibroma, lipoma, lenfanjiyoma, hemanjiyoma ve reninoma (hemanjiyoperistoma) sayılabilir. Bu selim tümörleri tüm çabalara rağmen habis tümörlerden radyografik ve klinik olarak ayırt etmek çoğu kez mümkün olmayabilir. Ayrıca bu selim tümörler ile birlikte habis komponentler de (% 30'a kadar) iç içe bulunabilir (2). İnce kesitlerle yapılan böbrek bilgisayarlı tomografisi (BT) hala böbrek tümörlerinin karakterini belirlemede kullanabileceğimiz en önemli yöntemdir. Genel olarak BT'de (ya da MRG'de) kontrast (BT için iyot içerikli, MRG için gadolinium-dietilentrinamin-penta-asetik-asit) tutan bütün kitleler aksi ispat edilene kadar RHK olarak değerlendirilmelidir. Diğer taraftan, örneğin, US'de iyi sınırlı, arkasında gölge veren hiperkojenik bir kitle görülmesi AML için tipik olmakla birlikte diagnostik değildir. Ancak BT'de kitle içinde yağ tespit edilmesi (≤ 10 Hounsfield ünitesi) AML tanısı için diagnostiktir (3). BT'de bu değerlendirmeler yapılmakla birlikte olguların % 10'unda tanı konulamayabilir. Bu % 10'un tanısı için cerrahi eksizyon (iğne biyopsisinden



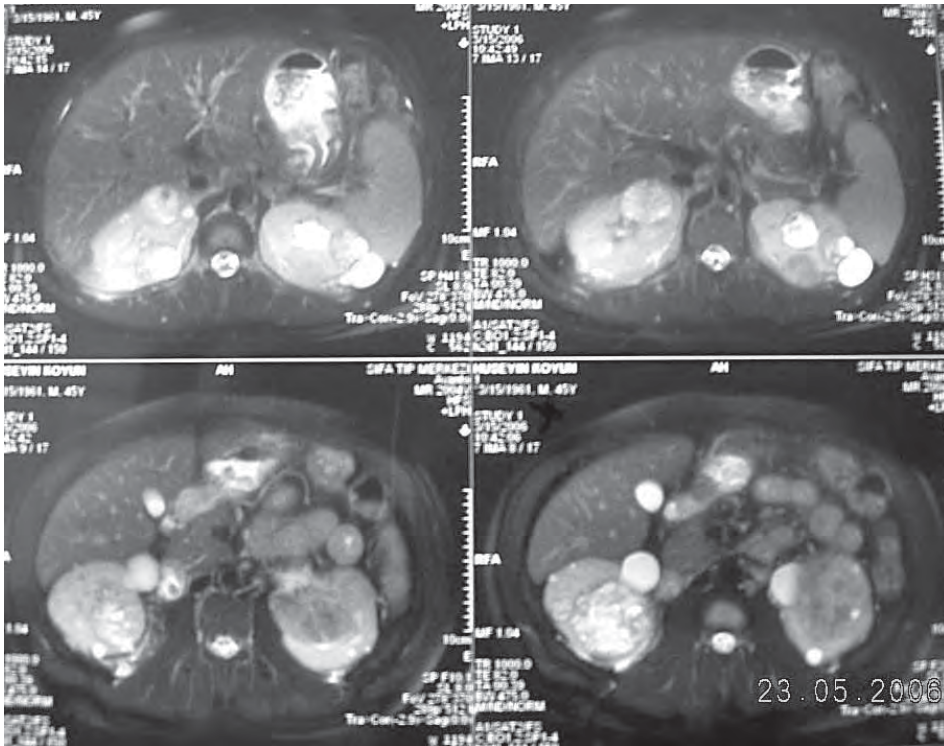
Resim 1, 2.

aşağıda bahsedilecektir) şarttır. Öte yandan radyografik olarak RHK düşündüren, kontrast tutan solid kitlelerin % 15 kadarı da cerrahi eksizyon sonrası selim çıkabilir.

RHK'lar sporadik olduğu gibi familial de olabilirler. Von Hippel-Lindau (VHL) Hastalığı'na bağlı familial RHK'lar genellikle gençlerde görülür ve multipl, bilateral böbrek tümörleri vardır (4). VHL hastalığı'na bağlı böbrek tümörleri histolojik olarak klasik RHK'un granüler ya da mikst değil, berrak hücreli tipindedir. Hemanjiyoblastom (beyin sapı, serebellum, medulla spinalis), retinal anjiyomlar, feokromasitoma,



Resim 3.



Resim 4.



Resim 5.

Soru 2: Ek görüntüleme ister misiniz? Neden?

Cevap 2: Teknik olarak yeterli US ve BT yapılabildiğinde solid böbrek tümörlerinin % 90'ının tanısı doğru olarak konulabilmektedir (5). Böbrek yetmezliği ya da kontrast madde alerjisi olan hastalarda BT yerine MRG yapılabilir. Ayrıca büyük böbrek tümörlerinde renal ven invazyonu değerlendirmek amacı ile özellikle doppler US'nin kesin netice vermediği durumlarda MRG/MR anjiyografi yapılabilir.

Biz MR yaptık (resim 3,4 ve 5). Vasküler yapılarda yayılım yok ve renal ven salim idi.

Soru 3: Biyopsi yapılmalı mı? Evet ise veya hayır ise neden?

Cevap 3: Genel olarak solid böbrek tümörleri olan hastalarda biyopsi (İnce iğne aspirasyon ya da tru-cut) endikasyonu şu durumlarda vardır. Hastada böbrek tümöründen başka bir primer tümör vardır ve bundan dolayı böbrek tümörünün metastatik odak olması olasılığı vardır. Renal abse ya da karbunkül şüphesi vardır ya da renal lenfomadan şüphelenilmektedir. Bütün bu durumlarda hastalığın tedavisinin medikal olarak yapılabilmesi olasılığı yüksektir. Ayrıca hastada primer RHK olasılığı çok yüksek olsa dahi multipl metastazlar vardır ya da hastada cerrahinin riskini ciddi olarak artıran komorbiditeler mevcuttur. Bu durumların dışında teşhise yönelik olarak biyopsi yapmak gereksizdir. Çünkü yukarıda belirtildiği gibi olguların bir kısmında biyopsi sonucu selim gelse bile, aynı hastanın böbreğinde habis patoloji de selim tümör ile birlikte (iç içe ya da ayrı bir lokalizasyonda) bulunabilir. Ayrıca yalancı negatiflik oranı (biyopsilerin % 5-15 kadarı) oldukça yüksektir (6). Öte yandan patolojik tanıya yönelik olarak da bazı güçlükler vardır. Örneğin onkositomu klasik RHK'un granüler tipinden ya da kromofob RHK'un eosinofilik varyantından ayırt etmek oldukça güçtür (7).

Hastaya sağ parsiyel nefrektomi yaptık. Patolojisi şeffaf hücreli karsinom, Furhman grade 4 geldi. Cerrahi sınır negatif. Postoperatif BT tekrarlandı. Hem sağ böbreği hem de sol böbreği fonksiyon açısından değerlendirmek üzere IVP yapıldı. Sol böbrekte kontrast madde eks-kresyonu izlenmiyor (resim 6).

Soru 4: Şimdi sol böbrek için ne yapalım?

Cevap 4: Sol böbrekteki tümörü yaklaşık 8x9 cm. ve sağ böbrekteki parsiyel nefrektomi yapılmış tümörü yaklaşık 4 cm. ölçüyorum. Sol böbrekteki tümör için radikal nefrektomi yapılması gerektiği konusunda herhangi bir şüphe yok. Ancak asıl tartışma hangi ameliyatın daha önce yapılması gerektiği ile ilgili olarak yapılmalıdır. Böbrek tümörünün büyüklüğü prognostik açıdan oldukça önemlidir.

böbrek kistleri, pankreas kistleri, pankreas adenomları, epididimal kistadenom ve kulakta endolenfatik kese tümörü VHL hastalığında RHK'a eşlik edebilecek diğer patolojilerdir.

Olgumuzda radyografik görüntülerden anlaşıldığı kadarı ile multipl, bilateral solid tümörler ve Bosniak Kategori I sınıfına girebilecek basit kistler mevcuttur. Bu bulgular ile hastanın VHL'ya bağlı familial RHK'u olması yüksek bir olasılıktır.



Resim 6

Tümör büyüklüğü arttıkça sağkalım giderek azalmaktadır (8). Bu çalışmada 5 cm.den küçük tümörlerde 5 yıllık sağkalım % 84, 5-10 cm.lik tümörlerde % 50 ve 10 cm.den büyük tümörlerde ise % 0 olarak rapor edilmiştir. Öte yandan 4 cm.den küçük tümörlerin prognozu ise (parsiyel nefrektomi ile ya da radikal nefrektomi ile) % 90'dan yüksek rapor edilmiştir (9). Küçük böbrek tümörlerinin oldukça yaşlı büyüdüğüne dair de yayınlar mevcuttur. Özellikle testis tümörlerinde orşiektominin gecikmesinin, invaziv mesane tümörlerinde de sistektominin gecikmesinin prognozu olumsuz etkilediğini biliyoruz. Nefrektomiye geciktirmenin de, özellikle büyük böbrek tümörlerinde prognozu olumsuz etkilemesi olasılığı çok yüksektir. Ayrıca parsiyel nefrektomi, komplikasyon riski daha yüksek bir ameliyattır. Komplikasyon ortaya çıkması durumunda sol radikal nefrektomiye daha da geciktirebilecek ek durumlar da ortaya çıkabilirdi. Dolayısı ile, bana göre soldaki büyük tümörün bir an önce ameliyat edilmesi, sağdaki tümör için parsiyel nefrektominin sonraya bırakılması daha doğru olurdu. Adrenalektomi ve genişletilmiş lenfadenektominin yararı hala tartışılmaktadır ve bu konularda adrenal ve lenf nodu invazyonunun prognozu çok olumsuz etkilediğinin dışında net bir görüş birliği yoktur.

Biz sol radikal nefrektomi yaptık. Patoloji yine multifokal evre 2 (Gerotayı geçmemiş RCC) şeffaf hücreli karsinom (Furhman grade 4).

Soru 5: Bu hastanın prognozu için ne diyebilirsiniz? Sağ-kalım süresi ve rekürrens-free sağ-kalımı ne kadardır?

Cevap 5: Bu hastanın prognozunu sağ böbrek tümöründen ziyade sol böbrekteki büyük tümöre endekslemek daha doğru olacaktır. Yukarıda belirtildiği gibi 4 cm.den küçük tümörlerde sağ-kalım oldukça yüksektir (9). Sol böbrekteki tümörün klinik evrelendirmesi cT3-NOMO, radikal nefrektominin patolojik evrelendirmesi pT3NOMO olarak kabul edildiğinde evre gruplandırmasına göre Evre III RHK olarak sınıflandırılabilir. Bu olgunun 5 yılda sağ-kalım oranı (8) ve kansere-özgü sağ-kalım oranı (10) yaklaşık olarak % 50 rapor edilmektedir.

Soru 6: Bu hastanın genetiği ile ilgili ek bir çalışma yapılmalı mı?

Cevap 6: RHK'da, özellikle berrak hücreli tipinde 3. kromozomda kromozom kaybı şeklinde mutasyonlar ve translokasyonlar sık görülmektedir. 3. Kromozomun 3p25-26 bölgesinde VHL hastalığına ait bir tümör baskılayıcı (supresör) gen lokalize edilmiştir. Bu genin berrak hücreli RHK'un hem sporadik hem de familial formlarında etkin olduğu gösterilmiştir. RHK gelişmesi için tümör baskılayıcı genlerin çoğunda olduğu gibi VHL geninin her iki alelinde mutasyon olması gerekmektedir (11). ABD'de VHL gen analizi gelişmiş genetik laboratuvarlarda kolaylıkla yapılabilmektedir. Bu hasta ile ilgili olarak VHL geni ve 3. kromozom ile ilgili genetik analizler yapılması akademik olarak yararlı olacaktır. Hastanın yakınlarının da bu konuda bilinçlendirilmesi iyi olur. Ayrıca yukarıda belirtilen VHL hastalığına eşlik edebilecek diğer patolojilerden de (hemanjiyoblastom, retinal anjiyomlar, feokromasitoma, böbrek kistleri, pankreas kistleri, pankreas adenomları, epididimal kistadenom ve kulakta endolenfatik kese tümörü) anlaşılacağı gibi radyolojik incelemelere ek olarak ayrıntılı bir nörolojik, otolojik ve oftalmolojik muayene ile bu patolojiler aranmalıdır.

Biz aile öyküsünü çıkardık, ayrıca VHL için detaylı yeniden fizik inceleme, göz, nöroşirürji ve dermatoloji konsültasyonları ve kromozom analizi istedik.

Soru 7: Bu hastada izlem algoritmamız nasıl olmalı?

Cevap 7: İzlem algoritması konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Ancak önemli olan böbrek fonksiyon bozukluğu, post-operatif komplikasyonlar, lokal nüks (% 1,8), kontralateral nüks (% 2-3) ve metastazların erken tespitidir. Komplikasyonların ve böbrek fonksiyon bozukluğunun tespiti için anamnez, fizik inceleme, serum kreatinin seviyesi ve hb/hct tayini gibi rutin tetkikler çoğunlukla yeterli olacaktır. Nüks ve metastazların takibi için risk sınıflandırmasına dayalı bir yol izlemek daha akıllıca olabilir. Risk gruplandırması yapabilmek amacı ile birçok puanlama sistemi geliştirilmiştir. Mayo Klinik tarafından geliştirilen puanlama sistemine (12) göre primer tümörün T evresine (pT1a= 0, pT1b= 2, pT2= 2, pT3-4= 3), büyüklüğüne (< 10 cm.= 0, > 10 cm.= 2), lenf düğümü evresine (pN0= 0, pN1-2= 2), nükleer Fuhrmann derecesine (1-2= 0, 3= 1, 4= 3) ve tümör nekrozu varlığına (negatif= 0, pozitif= 1) göre puanlar verilmekte ve toplam puan 0-2 olanlar düşük

risk, 3-5 olanlar orta risk ve >6 olanlar yüksek risk grubuna konulmaktadır. Bu çalışmaya göre metastaz riskleri düşük, orta ve yüksek grupta, sırası ile, post-operatif 1. yılda % 0,5, % 9,6 ve % 42,3, post-operatif 5. yılda % 2,9, % 26,2 ve % 68,8 olarak belirlenmiştir. Buna göre takip protokolünde uygulanacak test ve radyolojik yöntemlerin sıklığı düşük ve yüksek riskli grupta aynı uygulanırsa ya düşük riskli grup için çok sık olacak ya da yüksek riskli grup için çok seyrek olacaktır. EAU (Avrupa Üroloji Birliği) rehberine göre düşük risk grubundaki asemptomatik hastalara BT yaptırmak gereksizdir. Orta ve yüksek risk grubundaki hastalar ise düzenli aralıklar ile yaptırılacak BT'ler (toraks, abdomino-pelvik) ile takip edilmelidir.

Ayrıca mevcut olması halinde paraneoplastik sendromların (eritrositoz, hiperkalsemi, hipertansiyon, Stauffer sendromu ya da non-metastatik karaciğer disfonksiyonu, Cushing sendromu, protein enteropatisi, galaktore, hipoglisemi, jinekomasti, libido azalması, hirsütizm, amenore, erkek tipi kelleşme) nefrektomiden sonra takip edilmesi gereklidir. Bilindiği gibi nefrektomiden sonra paraneoplastik sendromların devam etmesi olumsuz prognostik bir göstergedir. RHK'un VHL hastalığına bağlı olduğu tespit edildiğinde ise eşlik etmesi muhtemel olan diğer patolojiler ile ilgili de takip gerekecektir. Bunun için multi disiplinler bir yaklaşım gerektiği açıktır.

Referanslar

1. Bosniak MA. The use of the Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumors. J. Urol. 157: 1852, 1997.
2. Licht MR, Novick AC, Tubbs RR, et. al.: Renal oncocyoma: Clinical and biologic correlates. J. Urol. 150: 1380-1383, 1993.
3. Lemaitre L, Claudon M, Dubrulle F, Mazeman E: Imaging of angiomyolipoma. Semin Ultrasound CT MR, 18: 100-114, 1997.
4. Maher ER, Kaeli WG Jr: Von Hippel-Lindau disease. Medicine. 76: 381, 1997.
5. Silver DA, Morash C, Brenner P et. al.: Pathologic findings at the time of nephrectomy for renal masses. Ann. Surg. Oncol. 4: 570-574, 1997.
6. Herts BR, Baker ME: The current role of percutaneous biopsy in the evaluation of renal masses. Semin Urol. Oncol. 13: 254-261, 1995.
7. Weiss LM, Gelb AB, Medeiros LJ: Adult renal epithelial neoplasms. Am. J. Clin. Pathol. 103: 624-635, 1995.
8. Guilian L, Gibrti C, Martorana G, Rovida S: Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: Long-term results and prognostic factors. J Urol 1990;143:468-474.
9. Butler BP, Novick AC, Miller DP, et al: Management of small unilateral renal cell carcinomas: Radical versus nephron-sparing surgery. Urology 1994;45:34-41.
10. Thompson RH, Cheville JC, Lohse CM, et. al.: Reclassification of patients with pT3 and pT4 renal cell carcinoma improves prognostic accuracy. Cancer. 104: 53-60, 2005.
11. Linehan WM, Lerman MI, Zbar B: Identification of the von Hippel Lindau (VHL) gene: Its role in renal cancer. JAMA 1995;273:564-570.
12. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et. al.: Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. Cancer. 97: 1663;1671, 2003.