

## 5. SINIF DERS NOTLARI

# BÖBREK TÜMÖRLERİ

### I-Etyoloji ve sınıflama

Böbrek tümörlerinin etiyolojisinde değişik faktörler rol alır. Ancak kesin bir neden de gösterilememiştir. Tütün kullanımı, kadmiyum, asbest, petrol ürünleri, herpes virüs, obezite gibi faktörler suçlanmıştır. Böbrek tümörleri 2004 dünya sağlık örgütü sınıflamasına göre sınıflanmaktadır (tablo1).

Böbrek tümörleri tüm kanserlerin yaklaşık olarak %2-3'nü oluşturmaktadır. Görüntüleme yöntemlerinin giderek artan oranda kullanımına bağlı olarak son zamanlarda rastlantısal böbrek tümörü saptanma oranı artmaktadır. Bu artış da, tanı konmasına bağlıdır. Günümüzde saptanan böbrek tümörlerinin %50 den fazlası rastlantısalıdır.

Tblo 1: Böbrek tümörlerinin sınıflandırılması

| <b>Renal Hücreli Tümörler (RHT)</b>   | <b>Metanefrik Tümörler</b>  | <b>Mix Mezenkimal ve Epitelyal Tümörler</b> | <b>Nefroblastik Tümörler</b>       | <b>Nöroendokrin Tümörler</b>  | <b>Diğerleri</b>                 |
|---|-----------------------------|---|------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| <b>Malign</b>   | Metanefrik adenom           | Kistik nefrom                               | Nefrojenik kalıntı                 | Karsinoid                     | Mezenkimal tümörler              |
| Berrak hücreli  | Metanefrik adenofibrom      | Mix epitelyal ve stromal tumor              | Nefroblastom                       | Nöroendokrin karsinom         | Hematopoetic ve lemfoid tümörler |
| Multioküler berrak hüç.   | Metanefrik stromal tümörler | Sinovyal sarkom                             | Kistik az diferansiye nefroblastom | Primitif nöroektodermal tümör | Germ hücreli tümörler            |
| Papiller  |                             |   |                                    | Nöroblastom                   | Metastatik tümörler              |
| Kromofob Toplayıcı karsinomu (Bellini)<br>Medüller karsinom   |                             |   |                                    | Feokromositoma                |                                  |
| Xp11 translokasyon karsinomu<br>Nöroblastom ilişkili kars.  |                             |   |                                    |                               |                                  |
| Musinöz,tubuler ve işsi hücreli kars<br>Sınıflandırılmayan<br><b>Benign</b><br>Papiller adenom<br>Onkositom |                             |   |                                    |                               |                                  |

## II-Teshis

**A)Semptomlar:** Çoğu renal kitle semptom vermez. Bu nedenle saptanan renal kitlelerin %50 sinden fazlası spesifik olmayan semptomlar nedeniyle yapılan görüntülemelerde saptanmaktadır. Böbrek tümörlerinin tanısında klasik semptom triadı olan: flank ağrı, hematüri ve palpe edilebilir kitle hastaların çok az kısmında izlenmektedir (%10). Hastaların %25-30'u metastatik hastalığa bağlı tekrarlayan öksürük, kemik ağrısı gibi semptomlarla başvururlar.

**a)Fizik Muayene:** Fizik muayenenin rolü

böbrek tümörü tanısında sınırlıdır.

Palpe edilebilen abdominal kitle,

Palpe edilebilen servikal lenfadenopati,

Redükte olmayan varikozel, Bilateral alt ekstremitte

lenfödem. Renal hücreli kanserde izlenen

semptomlar tablo 2 de gösterilmiştir.

**b)Laboratuvar bulguları:** Böbrek tümörlerinde

sıklıkla bakılan laboratuvar parametreleri kreatinin,

hemoglobin,eritrosit sedimentasyon oranı, alkalın fosfataz

ve serum kalsiyumdur.

| SEMPTOM              | Görülme Sıklığı (%) |
|----------------------|---------------------|
| Hematüri             | 50                  |
| Artmış Sedim hızı    | 50                  |
| Abdominal kitle      | 25                  |
| Anemi                | 20                  |
| Lomber Ağrı          | 35                  |
| Hiper Tansiyon       | 25                  |
| Kilo Kaybı           | 30                  |
| Ateş                 | 10                  |
| Hepatik Disfonksiyon | 15                  |
| Hiperkalsemi         | 5                   |
| Eritrositoz          | 3                   |
| Varikozel            | 2                   |

**Tablo- 2**

## B)Radyolojik Değerlendirme

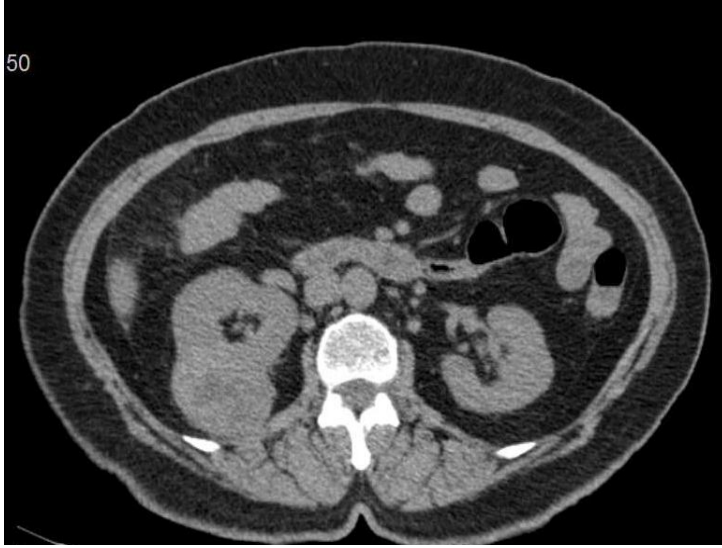
**Abdominal ultrasonografi (US):** Yaygın kullanılan ve ilk tanıda çok yararlı bir testtir.

**Kontrastlı Bilgisayarlı tomografi(BT):** Altın standart tanı yöntemidir.Tümörün sınırlarını, ekstrarenal yayılım olup olmadığını, venöz invazyonu, bölgesel lenf nodlarında büyümeyi ve adrenal bezlerin , karaciğerin durumunu değerlendirmede yarar sağlamaktadır (şekil-1)

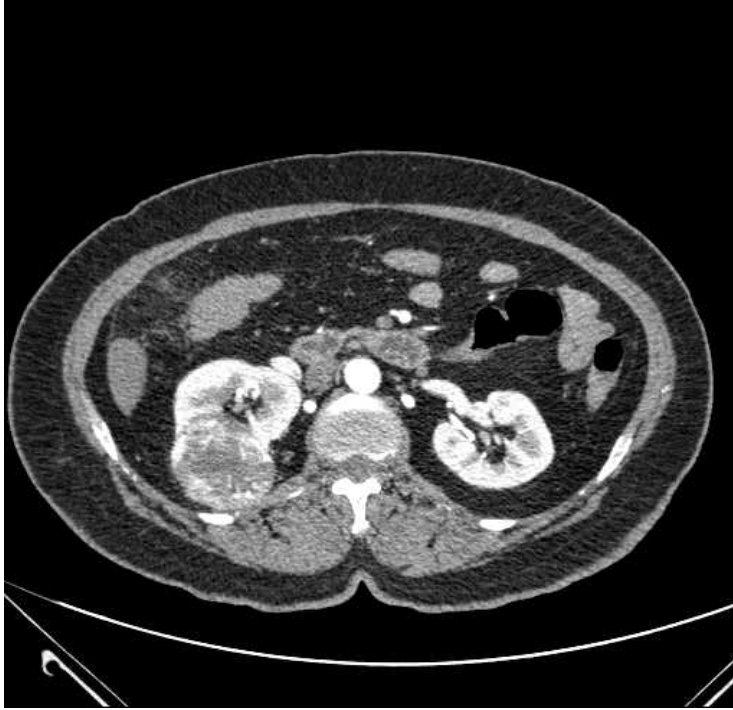
**Thorax BT:** Akciğerde metastaz olup olmadığını ve evrelemeyi belirler.

**Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):** venöz sistemin değerlendirilmesinde, tümöral trombüs seviyesi belirlemede, böbrek yetersizliğinde ve IV kontrast madde alerjisi saptanan hastalarda kullanılır.

**Doppler US:** Vena cava trombüs değerlendirmesinde de kullanılmaktadır.



Şekil-1-a: 50 yaşında bir hastanın çekilen kontrastsız BT’inde sağ böbrekte ekzofitik büyüyen kitle görüntüsü.



Şekil-1-b: Aynı hastanın çekilen kontrastlı BT’inde kitlenin opak madde ile boyandığı görülmektedir.

### **III-Evrelendirme**

Tümör-Nodül-Metastaz (TNM) sınıflandırması en sık kullanılan sınıflama yöntemidir. Böbrek hücreli karsinom (RCC) için TNM sınıflandırması klinik kullanımda en çok önerilen yöntemdir (Tablo 3).

### **Tablo 3: 2009 TNM Sınıflaması**

#### **T-Primer tümör;**

Tx : Primer tümör değerlendirilemiyor

T0 : Primer tümör saptanamamış

T1 :  $\leq 7$ cm böbreğe sınırlı

-T1a :  $< 4$ cm

-T1b : 4-7cm

T2 :  $> 7$ cm böbreğe sınırlı

-T2a:7-10cm

-T2b: $> 10$ cm

T3 : Tm büyük venler, sürrenal veya perinefrik dokulara uzanıyor

-T3a : Renal ven veya perinefrik dokular tutulumu

-T3b : Tümör subdiafragmatik vena kavaya uzanıyo

-T3c : Supradiafragmatik vena kava uzanım veya vena cava duvar invazyonu

T4 : Tümör Gerota fasyasını aşmış (ipsilateral adrenal bez tutulumu dahil)

#### **N-Bölgesel lenf nodları;**

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Tek bir bölgesel lenf nodu (+),  $\leq 2$ cm

N2: Birden çok lenf nodunda metastaz

#### **M-Uzak metastaz;**

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

Patolojik Fuhrman dereceleme sistemi RCC için nükleusun boyutuna ve yapısına, nükleolusun durumuna göre değerlendirilmektedir. Yüksek Fuhrman dereceli bir böbrek tümörü, büyük tümör boyutu ve ileri evreli olmayı beraberinde getirmektedir. Berrak hücreli RCC'yle yapılan geniş serili çalışmalarda Fuhrman derecelendirme sağ kalımda bağımsız prediktör faktör olarak saptanmıştır.

Dünya sağlık örgütünün sınıflamasına göre en sık saptanan RCC alt tipleri:

-Berrak hücreli tip (%80-90)

-Papiller tip (%10-15)

-Kromofob tip (%4-5)

## **BÖBREK TÜMÖRLERİNİN TEDAVİSİ**

### **1. Radikal Nefrektomi (Açık, Laparoskopik)**

Böbrek tümörlerinin tedavisinde en etkili yöntem cerrahidir. Radikal nefrektomi, önce renal arter ve venin ligasyonunu takiben Gerota fasiyası ve içerisindeki oluşumlar ile birlikte ipsilateral adrenal bez ve diyafragma krusundan aortik bifurkasyona kadar bölgesel lenf nodlarının çıkarılması anlamına gelir.

Transabdominal, torakoabdominal, flank insizyon ile gerçekleştirilebilir. Radikal nefrektomi sonrası kansere özgü sağkalım hastalığın evresi ile ilişkilidir ve kansere özgü sağkalım 5. yılda pT1a tümörlerde %97 ve pT1b tümörlerde %87 oranındadır.

Laparoskopik radikal nefrektomideki sonuçlar açık nefrektomiye benzer olup kansere özgü sağ kalımın 10.yılda % 92 olduğu bildirilmiştir.

Böbrek tümörlerinde adrenal beze metastaz riski % 5.5 kadarken, evre T1-2 böbrek tümörlerinde bu risk sadece % 0.6 dır.

İpsilateral adrenalectominin yapılmayabileceği durumlar:

1. Operasyon öncesi BT veya MR ile görüntülemeye adrenal tutulum yoksa
2. Operasyon esnasında adrenalde klinik tutulum şüphesi yoksa

RCC'de lenf nodu tutulumu için risk faktörleri:

- 1.yüksek grade
- 2.sarkomatoid komponent
- 3.tümör nekrozunun varlığı
4. kitle büyüklüğü > 10 cm ve evre pT3 veya pT4.

Bu faktörlerden ikisi veya daha fazlasının bulunduğu olgularda lenf nodu metastaz riski % 10, sadece bir tanesi bulunduğu ise sadece % 0.6 oranında bildirilmiştir. Komplet bölgesel lenfadenektomi, daha doğru evre tayini yapılmasına olanak sağlamasına rağmen, bunun hastalığın seyri üzerine olumlu katkısı tartışmalıdır. Çünkü RCC lenfojen ve hematojen metastazlarını eşit sıklıkta yapabilmektedir, lenfatik metastazları bazen sıçrayıcı karakterdedir ve ilerlemiş RCC'de bugün için etkili bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Bununla birlikte

radikal nefrektomi esnasında klinik olarak büyümüş lenf nodlarının rezeksiyonunun yararlı olacaktır.

## 2. Nefron Koruyucu Cerrahi (Parsiyel Nefrektomi)

Amaç böbrek fonksiyonlarının korunmasıdır. Elektif Nefron koruyucu cerrahide (NKC) lokal nüks %1 civarındadır. Genelde 4 cm altı tümörlere uygulanırken seçilmiş vakalarda 7 cm lik tümörlere de uygulanabilmektedir. Küçük tümörlerde kansere bağlı sağ kalım açısında radikal nefrektomi ile fark bulunmamaktadır.

NKC Endikasyonları :

### A. Kesin Endikasyonlar:

- a) Soliter böbrekte tümör olması
- b) Bilateral böbrek tümörleri
- c) ileri derecede böbrek yetmezliğinin olması

### B. Relatif indikasyonlar:

- a) Karşı böbrekte saptanan bir renal hastalık olması  
(taş hastalığı, kronik pyelonefrit, vezikoureteral reflü gibi)
- b) Böbrek yetmezliğine yol açabilecek patolojiler  
(Diyabetes mellitus, Hipertansiyon gibi)
- c) Multifokalite olasılığı veya genetik tümör olasılığı olanlar (papiller RHK, VHL)

### C. Elektif Endikasyonlar:

- a) < 4 cm soliter renal kitle
- b) 4-7 cm ekzofitik soliter renal kitle
- c) Sağlıklı genç hastalar

## 3. Minimal İnvaziv Tedaviler

Termal ablasyon (kriyoablasyon ve radyofrekans ablasyon)

Termal ablasyon sonrası rekürens oranları cerrahi eksizyon yapılanlara göre daha yüksektir. Kriyoablasyon sonrası rekürens oranı % 7.4 ve radyofrekans ablasyon sonrası % 25 gibi oldukça yüksek orandadır. Dolayısıyla bu tedavi yöntemleri çok önerilmektedir.

### Venöz Tümör Trombusu:

Renal ven ve vena kava inferiorda tümör trombusları ile karşılaşma riski % 4-10 arasında, trombusun sağ atriüma kadar yayılım riski ise %1 oranındadır. Radyolojik görüntüleme yöntemi magnetik rezonans görüntülemedir. Metastazların bulunmadığı venöz tümör trombuslarında cerrahi sonrası prognozun iyi olduğu ve vena kava içerisindeki trombusun

seviyesinin prognoza etkili olmadığı görülmüştür. Buna karşılık vena kava inferior duvar invazyonu, lokal invazyon, lenf nodu veya uzak metastazlar kötü prognostik faktörlerdir.

#### **Lokal Rekürens**

RHK olgularında radikal nefrektomi sonrası lokal rekürens gelişme riski % 2-4 arasındadır ve hastalığın evresi ile ilişkilidir. Tam olmayan tümör rezeksiyonu veya pozitif cerrahi sınır varlığında lokal rekürens riski artmaktadır. Lokal rekürens tespit edildiğinde detaylı metastaz araştırması yapılmalıdır. Radikal nefrektomi sonrası gelişen lokal rekürenslerin tedavisi de cerrahi eksizyondur. Cerrahinin gerçekleştirilemediği semptomatik lokal rekürenslerde palyasyon amaçlı radyoterapi uygulanabilir.

Parsiyel nefrektomi yapılan böbrek tümörlerinde ipsilateral böbrekte lokal rekürens görülme riski % 1.3 ile %10 arasındadır.

#### **4. Gözlem**

Beklenen yaşam süresi relatif olarak kısa,

Çok yaşlı ve yüksek cerrahi riskli olgularda,

Tesadüfen saptanmış asemptomatik küçük renal kitlelerde gözlem yapılabilir.

Böbrekteki 1 cm den daha küçük tümörlerin % 46.3 ü, 1-1.9 cm arasındaki tümörlerin % 22.4 ü, 2-2.9 cm arasındaki tümörlerin % 22 si ve 3-3.9 cm arasındaki tümörlerin % 19.9 u benign karakterdedir ve tesadüfen tespit edilen bu tümörlerin büyük çoğunluğu semptomatik olgularinkine göre daha düşük grade tümörlerdir.

Tümör boyutundaki her 1 cm artışta malignensi riski %16 oranında artmaktadır.

Klinik olarak lokalize tümörlerin 3 yıl kadar takip süresi içerisinde yılda ortalama 0.28 cm büyüdükleri ve bu süre içerisinde sadece %1 inde metastaz geliştiği tespit edilmiştir.

Tümörü 2 cm veya daha küçük olanların hiç birinde eş zamanlı metastaz görülmezken metastazların % 5 inden azına 3 cm veya daha küçük tümörlülerde tespit edilmiştir.

Küçük solit renal kitlelere daha çok ileri yaşlarda rastlanmaktadır. Bu yaş grubundakilerde cerrahi sonrası görülen komorbiditeler, perioperatif morbidite ve mortalite riskleri daha çok görülmekte ve hatta sıklıkla progresyon riskinin önüne geçmektedir.

#### **METASTATİK RHK'DA TEDAVİ**

İleri evre hastalığı olan kişilerde 5 yıllık sağ kalım oranları % 10'dan daha az olmaktadır.

#### **Nefrektomi:**

Cerrahi, hem lokalize hem de metastatik hastalığın tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Önceleri metastatik hastalıkta nefrektomi yapılması fikri, şiddetli kanama, ağrı ve paraneoplastik sendromlar gibi yakınmaların palyasyonu için planlanmaktaydı. Ancak hastaların % 1-2'sinde nadiren de olsa nefrektomi sonrası metastatik lezyonlarda ortanca 6 ay süre ile gerileme gözlenebiliyor olması, nefrektominin metastatik RHK'da bir değeri olduğunu göstermektedir.

#### **Metastazların Rezeksiyonu:**

**Kemoterapi**

RCC proksimal tübülden kaynaklanması nedeniyle çoklu-ilaç direnç proteini P-glikoprotein ekspresyonu gösterir ve bu sayede çoğu kemoterapi Őekline dirençlidir. Kemoterapi sadece 5-flororasilin (5FU) immünoterapi ajanlarıyla beraber kullanılması durumunda etkili gibi durmaktadır.

**İmmünoterapi :** İy performans statüsü olan hastalarda İFN-alfa ile immünoterapi fayda sağlamakta ve sağkalımı birkaç ay arttırmaktadır

**Anjiyogenez inhibitörleri (Hedefe yönelik tedaviler) :**

**Sunitinib :**

**Sorafenib**

**Bevacizumab:**

**mTOR inhibitörleri (temsirolimus, everolimus):**