

Renal Hücreli Kansere Nedeniyle Radikal ve Parsiyel Nefrektomi Yapılan Hastaların Onkolojik Sonuçlarının Karşılaştırılması

Comparison of the Oncological Outcomes of Patients who Underwent Radical and Partial Nephrectomy due to Renal Cell Cancer

Bahri Gök¹, Kemal Ener², Abdullah Erdem Canda³, Ali Fuat Atmaca¹, Serkan Altınova⁴,
Ziya Akbulut⁵, Mevlana Derya Balbay³

¹ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Ankara Şehir Hastanesi, Ankara

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

³ Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

⁴ Llv Hospital Üroloji Kliniği, Ankara

⁵ Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Yazışma Adresi / Correspondence:

Bahri Gök

Üniversiteler Mahallesi Bilkent Cad. No:1 Çankaya/ANKARA

T: +90 312 552 60 00 E-mail: : drbahrigok@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 22.03.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 30.05.2019

Orcid:

Bahri Gök <https://orcid.org/0000-0002-2295-234X>

Kemal Ener <https://orcid.org/0000-0002-7002-1152>

Abdullah Erdem Canda <https://orcid.org/0000-0002-5196-653X>

Ali Fuat Atmaca <https://orcid.org/0000-0002-0794-2135>

Serkan Altınova <https://orcid.org/0000-0001-5798-4141>

Ziya Akbulut <https://orcid.org/0000-0001-7146-4767>

Mevlana Derya Balbay <https://orcid.org/0000-0001-9706-1587>

Öz

Amaç	Bu çalışmada renal hücreli karsinom (RHK) nedeniyle radikal ve parsiyel nefrektomi yapılan hastaların evrelere göre onkolojik sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla klinikopatolojik özelliklerin rekürrensiz sağkalm ve kansere özgü sağkalm üzerine etkileri incelendi. (<i>Sakarya Tıp Dergisi</i> 2019, 9(2):326-336)
Gereç ve Yöntem	2004-2012 tarihleri arasında renal kitle nedeniyle kliniğimizde parsiyel/radikal nefrektomi uygulanan T3a ve altındaki 200 hastanın verilerini retrospektif olarak inceledik. Klinikopatolojik özelliklerin sağkalm üzerine istatistiksel etkileri olup olmadığı Log-Rank testi kullanılarak Kaplan Meier sağkalm analizi ile değerlendirildi. Her bir değişkene ilişkin 1- 3 ve 5 yıllık sağkalm hızları, ortalama yaşam süresi ve bu süreyle ilişkili %95 güven aralıkları hesaplandı.
Bulgular	Tüm olgular içerisinde 1- 3 ve 5 yıllık rekürrensiz sağkalm % 95.5, 90.5 ve 85.5, kansere özgü sağkalm % 98.8, 96.4 ve 92.3 olarak tespit edildi. PN grubunda RN grubuna göre rekürrensiz sağkalm istatistiksel olarak daha yüksekti (p=0,014) ama kansere özgü sağkalm fark gözlenmedi. Evrelere göre T1a, T1b ve T3a' da rekürrensiz sağkalm ve kansere özgü sağkalm T2a ve T2b' den daha yüksekti (p=0,023 ve p<0,001). T1a ve T1b evrelerinde 1- 3 ve 5 yıllık rekürrensiz sağkalm ve kansere özgü sağkalm benzer olarak bulundu ve klinikopatolojik özelliklerle istatistiksel olarak ilişki tespit edilmedi. Tüm olgular içerisinde patolojik tümör boyutu (p=0,026)' nun rekürrensiz sağkalmı etkilediği görüldü. Tüm olgular içerisinde multivariate analizlerde yaş (p=0,010) ve patolojik tümör boyutunun (p=0,018) kansere özgü sağkalmı etkilediği görüldü.
Sonuç	T1a ve T1b böbrek tümörlerinde parsiyel nefrektomi ve radikal nefrektomi yapılan hastalar arasında rekürrensiz ve kansere özgü sağkalmın benzer olduğu gözlemlendi ve prognozunun herhangi bir klinikopatolojik özellikten etkilenmediği gözlemlendi. Klinikopatolojik ve demografik özelliklerin ileri evrelerde sağkalmı ilişkili olabileceği düşünüldü.
Anahtar Kelimeler	Böbrek kanseri; Sağkalm; Nefrektomi

Abstract

Objective	In this study, we aimed to compare the oncologic results of patients who underwent radical and partial nephrectomy due to renal cell carcinoma (RCC). The effects of clinicopathological features on recurrence-free survival and cancer-specific survival were investigated. (<i>Sakarya Med J</i> 2019, 9(2):326-336).
Materials and Method	We retrospectively analyzed the data of 200 patients who underwent partial / radical nephrectomy T3a and under between 2004-2012. Kaplan Meier survival analysis was used to evaluate the clinical effects of the clinicopathological features on survival by Log-Rank test. 1- 3 and 5- year survival rates, mean survival time and 95% confidence intervals for this time were calculated.
Results	When all the cases were evaluated, 1- 3 and 5- year recurrence - free survival was 95.5%, 90.5 and 85.5, cancer - specific survival was 98.8%, 96.4 and 92.3%. Recurrence-free survival between groups was statistically higher at PN (p = 0.014), but not differences were in cancer-specific survival. Recurrence-free and cancer-specific survival according to the stages was higher in T1a, T1b and T3a than T2a and T2b (p=0,023 and p<0,001). 1- 3 and 5-year recurrence-free survival and cancer-specific survival were similar in T1a and T1b stages and this stages are not associated with clinicopathological features. In all cases of pathologic tumor size (p = 0.026) was observed to affect recurrence-free survival. In all cases multivariate analysis, of the age (p = 0.010) and pathologic tumor size (p = 0.018) was observed to affect cancer-specific survival.
Conclusion	Recurrence-Free and Cancer-Specific Survival rates were similar between patients who underwent radical nephrectomy and partial nephrectomy for T1a and T1b renal cell carcinoma and was not affected by any of the clinicopathological prognostic feature. Clinicopathological and demographic characteristics may be associated with survival in advanced stages.
Keywords	Kidney Cancer; Survival; Nephrectomy

GİRİŞ

Renal hücreli karsinom (RHK) erişkin malignitelerinin yaklaşık % 2-3'ünü oluştururken, böbrekten köken alan neoplazmların % 90-95'ini oluşturmaktadır. Son yıllarda görüntüleme yöntemlerinin yaygın olarak kullanılmasıyla insidental böbrek kitlelerinin sıklığı artmıştır.^{1,2} Lokalize böbrek tümörü olan hastalarda radikal nefrektomi (RN) standart tedavi iken, günümüzde RN'ye eşit kanser kontrolü sağlanması ve uzun dönem renal fonksiyonların daha iyi korunması nedeniyle parsiyel nefrektomi (PN), uygun kitlelerde giderek daha fazla uygulanan bir tedavi seçeneği haline gelmiştir.³⁻⁷ Güncel literatürde, lokalize böbrek tümörlerinde PN ve RN'yi karşılaştıran çalışmalarda, PN'nin fonksiyonel açıdan ve genel sağkalım açısından daha avantajlı olduğu savunulmaktadır.⁸⁻¹⁰ Çalışmamızda, 8 yıllık bir süreçte RHK nedeniyle RN veya PN yapılan hastaların kansere özgü ve rekürrensiz sağkalımlarının, hastaların klinik ve patolojik özelliklerine göre retrospektif olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta seçimi

Bu çalışmada 2004-2012 tarihleri arasında renal kitle nedeniyle RN veya PN uygulanan 284 hastanın verileri retrospektif olarak gözden geçirildi. Çalışma prognostik kohort araştırması olarak tasarlandı. Patolojisi benign olarak raporlanan, RHK dışında malign patolojiye sahip olan, başka bir primer odaktan metastaz olarak raporlanan, patolojik evre T3b ve üzeri olan toplam 84 hasta çalışmadan çıkarıldı. Patolojisi T3a ve altında RHK olarak raporlanan toplam 200 hasta çalışmaya dahil edildi. Demografik, patolojik ve perioperatif parametreler olarak, yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, patolojik tümör boyutu, histolojik subtip, histolojik nekroz, furhman nükleer derecelendirilmesi, flank ağrısı ve hematüri semptomlarının varlığı incelendi. Evreleme, 2017 TNM sınıflamasına göre yapıldı. Tüm hastalar ameliyat öncesinde rutin kan testleri, üriner ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve akciğer grafisi ile değerlendirildi. Gerekli görülen seçilmiş hastalarda, doppler USG, manyetik rezonans görüntüleme (MRG),

toraks ve pozitron emisyon tomografisi ile radyolojik değerlendirme ve operasyon öncesi perkütan böbrek biyopsisi yapıldı.

Tüm hastalar postoperatif ilk 2 yıl, her 3 ayda bir; sonraki 2 yıl her 6 ayda bir ve daha sonra yıllık değerlendirildi. Hastalık progresyonu fizik muayene ve radyolojik değerlendirme ile rekürrens ya da metastaz saptanması ile belirlendi.

Radikal nefrektomi yapılan 131 hastanın, 29'una laparoskopik RN (LRN), 1'ine robotik RN, 101 hastaya da açık RN yapıldı. Parsiyel nefrektomi yapılan 69 hastadan, 10 hastaya laparoskopik parsiyel nefrektomi (LPN), 2 hastaya robot yardımcı laparoskopik parsiyel nefrektomi (RPN), 57 hastaya da açık parsiyel nefrektomi (APN) yapıldı. Hastaların patolojik evrelerdeki klinikopatolojik değişkenlerinin, 1, 3 ve 5 yıllık kansere özgü sağkalım ve rekürrensiz sağkalım üzerine etkileri incelendi.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (min-max) biçiminde kategorik değişkenler ise vaka sayısı (n) ve yüzde (%) şeklinde ifade edildi.

Kategorik risk faktörlerinin rekürrensiz ve kansere özgü sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olup olmadığı Log-Rank testi kullanılarak Kaplan Meier sağkalım analizi ile değerlendirildi. Her bir değişkene ilişkin 1-3 ve 5 yıllık sağkalım oranları, ortalama yaşam süresi ve bu süreye ilişkin % 95 güven aralıkları hesaplandı.

Rekürrensiz ve kansere özgü sağkalım oranı üzerinde yaşın ve patolojik tümör boyutu ölçümlerinin istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olup olmadığı ise 'Tek değişkenli Cox regresyon analizi' kullanılarak değerlendirildi. Her bir değişkene ilişkin rölatif risk ve % 95 güven aralığı hesaplandı.

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda rekürrensiz ve kansere özgü sağkalım üzerinde etkili bulunan değişkenler ile klinik olarak etkili olabileceği düşünülen risk faktörlerinin birlikte etkilerini incelemek üzere 'Çoklu değişkenli Cox regresyon analizi' kullanıldı. Tek değişkenli analizlerde $p < 0,25$ olarak saptanan değişkenler aday risk faktörleri olarak çoklu değişkenli modele dahil edildi. P değeri $< 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 200 hastanın yaş ortalaması $57,6 \pm 1,6$ (29-86) yıl idi. Toplamda 131 hastaya RN (%65,5), 69 hastaya (%34,5) PN operasyonu uygulandı. Hastaların 141'inin (% 70,5) erkek, 59'unun (%29,5) kadın olduğu ve toplam 113 (%56,5) hastanın sigara kullandığı tespit edildi. Başvuru sırasında 124 (%62) hastanın renal kitlesi insidental saptanırken, 76 (% 38) hastanın semptomatik olduğu görüldü. Yapılan cerrahiden sonra hastaların ortalama takip süresi 34,5 (1-102) ay olarak saptandı. Ortalama patolojik tümör boyutu $54,6 \pm 31,8$ (1,5-20) mm olarak saptandı. TNM evrelemesine göre 84 hastanın (%42) pT1a, 58 hastanın (%29) pT1b, 15 hastanın (%7,5) pT2a, 3 hastanın (%1,5) pT2b, 40 hastanın (%20) ise pT3a evresinde olduğu tespit edildi. Tümörün histolojik tiplerine bakıldığında, 156 hastada (%78) şeffaf hücreli, 31 hastada (%15,5) papiller, 12 hastada (%6) kromofob hücreli ve 1 hastada (%0,5) toplayıcı duktus karsinomu (TDK) olduğu tespit edildi. Histopatolojik incelemede, 44 hastada (%22) nekroz varlığı izlendi.

Takipte, toplam 19 (%9,5) hastada cerrahi sonrasında rekürrens geliştiği izlenirken, bu hastaların 8 (%4)'ünün kansere bağlı nedenlerle öldüğü tespit edildi. Rekürrens gelişen hastalar evrelerine göre incelendiğinde, 5 hastanın pT1a, 6 hastanın pT1b, 3 hastanın pT2a, 1 hastanın pT2b ve 4 hastanın pT3a evresinde olduğu belirlendi. Cerrahi sonrası takipte öldüğü tespit edilen 27 (% 13,5) hastanın 19'unun kanser dışı nedenlerden dolayı öldüğü tespit edildi.

Tüm hastaların 1, 3 ve 5 yıllık rekürrensiz sağkalım oranları sırasıyla %95.5, %90.5 ve %85.5 olarak tespit edildi. Tek değişkenli Kaplan-Meier sağkalım analiziyle, hastaların demografik ve klinik özelliklerinin, rekürrensiz sağkalım üzerine olan etkileri Tablo 1 ve Tablo 2'de verilmektedir. Buna göre kadın ve erkek hastalar arasında rekürrensiz sağkalım yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,341$). PN yapılan grupta, RN yapılan gruba göre rekürrensiz sağkalım oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,014$). Hastalar, evrelerine göre rekürrensiz sağkalım açısından karşılaştırıldığında ise, istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p=0,023$) T1a, T1b ve T3a gruplarının, rekürrensiz yaşam süresi T2a ve T2b gruplarına göre daha yüksek idi (Şekil 1). Furhman derecesi arttıkça, rekürrensiz sağkalımın azaldığı, ancak oluşan farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlenmektedir ($p=0,407$). Histopatolojik olarak nekroz tespit edilen grupta, nekroz görülmeyen gruba göre rekürrensiz sağkalım daha kısa olmasına rağmen, benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,092$). Histolojik tiplere açısından toplayıcı kanal karsinomu olan 1 hastada rekürrensiz sağkalım, diğer subtiplere göre istatistiksel anlamlı olarak daha kötü idi ($p < 0,001$). Semptomatik hastalar ile asemptomatik hastalar arasında rekürrensiz sağkalım yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,733$). Benzer şekilde sigara öyküsünün de rekürrensiz yaşam süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü ($p=0,707$).

Tüm hastaların 1, 3 ve 5 yıllık kansere bağlı sağkalım oranları sırasıyla %98.8, %96.4 ve %92.3 olarak tespit edildi. Tablo 3 ve Tablo 4'te tek değişkenli Kaplan-Meier analiziyle, hastaların klinik ve demografik özelliklerinin, kansere özgü sağkalım üzerine olan etkisi gösterilmektedir. Buna göre kadın ve erkek hastalar arasında, kansere özgü sağkalım yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,971$). Radikal nefrektomi yapılan grup ile PN yapılan grup arasında, ortalama kansere bağlı sağkalım istatistiksel olarak benzerdi ($p=0,324$). Evrelere göre kansere özgü sağkalım açısından istatistiksel olarak an-

Tablo 1. Tüm olgular üzerinde demografik ve klinik özelliklerin tek değişkenli Kaplan-Meier sağkalım analiziyle rekürrensiz sağkalım üzerindeki etkilerinin incelenme

Değişkenler	Sağkalım Hızları %			Ortalama Yaşam Süresi (%95 GA)	Log-Rank	p-değeri
	1 Yıllık	3 Yıllık	5 Yıllık			
Cinsiyet					0,90	0,341
Erkek	94,6	88,0	83,3	83,7 (78,0-89,3)		
Kadın	98,3	98,3	91,7	81,0 (72,4-89,5)		
Gruplar					6,06	0,014
Radikal Nefrektomi	94,1	87,1	80,1	80,8 (74,5-87,1)		
Parsiyel Nefrektomi	98,5	98,5	98,5	88,7 (86,3-91,2)		
Evre				84,1 (79,1-89,1)	11,35	0,023
T1a	94,7	94,7	89,9			
T1b	98,0	88,1	88,1	81,0 (70,5-91,6)		
T2a	100,0	83,1	55,4	63,0 (45,0-80,9)		
T2b	66,7	HY	HY	9,7 (2,7-16,6)		
T3a	94,1	90,3	84,7	79,7 (71,1-88,2)		
Fuhrman Grade					2,90	0,407
“1”	96,3	96,3	96,3	87,1 (81,5-92,7)		
“2”	96,1	88,9	86,2	83,2 (76,0-90,4)		
“3”	92,9	90,3	81,3	77,2 (67,5-86,9)		
“4”	100,0	90,9	45,4	68,9 (49,7-88,1)		
Nekroz					2,83	0,092
Yok	96,4	94,5	88,2	86,5 (81,4-91,6)		
Var	92,6	78,2	78,2	72,9 (63,5-82,2)		
GENEL	95,5	90,5	85,5	84,7 (79,9-89,5)		

GA: Güven Aralığı, HY: Hesaplamaya Yapılamadı.

Tablo 1. Tüm olgular üzerinde demografik ve klinik özelliklerin tek değişkenli Kaplan-Meier sağkalım analiziyle rekürrensiz sağkalım üzerindeki etkilerinin incelenme

Değişkenler	Sağkalım Hızları %			Ortalama Yaşam Süresi (%95 GA)	Log-Rank	p-değeri
	1 Yıllık	3 Yıllık	5 Yıllık			
Histoloji					99,37	<0,001
Clear cell	97,0	92,0	88,5	85,7 (80,3-91,0)		
Papiller cell	89,6	89,6	76,8	72,7 (62,6-82,8)		
Kromofob cell	100,0	83,3	83,3	80,8 (64,4-97,2)		
Diğer	HY	HY	HY	1,0 (1,0-1,0)		
Taraf					0,30	0,582
Sağ	95,7	87,7	79,4	83,4 (76,3-90,5)		
Sol	95,5	93,7	91,1	81,3 (75,7-86,9)		
Semptom					0,12	0,733
Asemptomatik	95,9	88,8	82,3	83,7 (77,3-90,2)		
Semptomatik	94,6	92,7	89,8	80,9 (74,5-87,3)		
Sigara Öyküsü						
Yok	94,8	93,1	82,9	79,1 (72,5-85,6)	0,14	0,707
Var	96,1	88,7	88,7	85,8 (79,8-91,9)		

GA: Güven Aralığı, HY: Hesaplamaya Yapılamadı.

Tablo 3. Tüm olgular üzerinde demografik ve klinik özelliklerin tek değişkenli Kaplan-Meier sağkalım analiziyle kansere özgü sağkalım üzerindeki etkilerinin incelenmesi

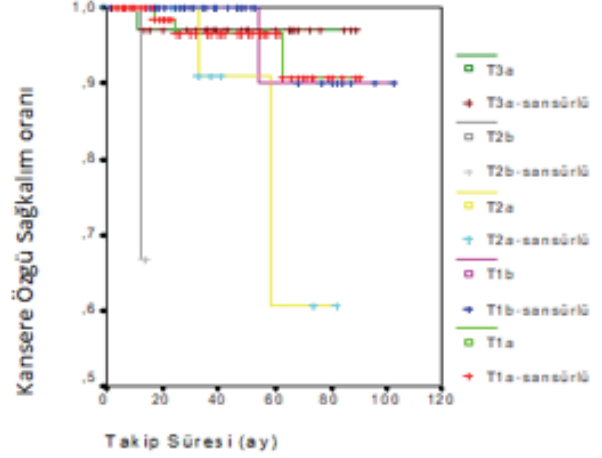
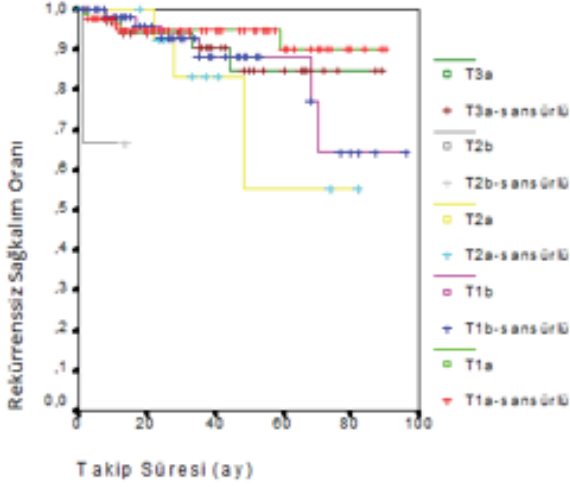
Değişkenler	Sağkalım Hızları %			Ortalama Yaşam Süresi (%95 GA)	Log-Rank	p-değeri
	1 Yıllık	3 Yıllık	5 Yıllık			
Cinsiyet					0,00	0,971
Erkek	99,2	96,0	93,4	96,4 (91,9-100,8)		
Kadın	97,6	97,6	88,7	84,4 (78,1-90,6)		
Gruplar					0,97	0,324
Radikal Nefrektomi	98,2	95,8	90,4	95,0 (89,9-100,0)		
Parsiyel Nefrektomi	100,0	97,8	97,8	88,4 (85,3-91,5)		
Evre					29,59	<0,001
T1a	100,0	96,4	96,4	86,0 (81,6-90,4)		
T1b	100,0	100,0	90,0	97,2 (88,3-106,1)		
T2a	100,0	90,9	60,6	70,3 (56,7-83,8)		
T2b	66,7	HY	HY	13,3 (12,3-14,4)		
T3a	97,0	97,0	97,0	86,6 (82,1-91,2)		
Furhman Grade					1,88	0,597
"1"	100,0	100,0	100,0	87,7 (83,5-92,0)		
"2"	100,0	98,3	90,8	97,2 (92,0-102,4)		
"3"	96,0	93,7	93,7	84,3 (79,1-89,5)		
"4"	100,0	90,0	90,0	81,6 (71,6-91,6)		
Nekroz					1,36	0,243
Yok	100,0	98,1	93,2	97,0 (92,8-101,3)		
Var	94,8	91,2	91,2	81,1 (74,7-87,5)		
GENEL	98,8	96,4	92,3	96,3 (92,3-100,2)		

GA: Güven Aralığı, HY: Hesaplama Yapılamadı.

Tablo 4. Tüm olgular üzerinde demografik ve klinik özelliklerin tek değişkenli Kaplan-Meier sağkalım analiziyle kansere özgü sağkalım üzerindeki etkilerinin incelenmesi - devamı

Değişkenler	Sağkalım Hızları %			Ortalama Yaşam Süresi (%95 GA)	Log-Rank	p-değeri
	1 Yıllık	3 Yıllık	5 Yıllık			
Histoloji					1,00	0,800
Clear cell	99,2	97,1	91,8	96,0 (91,3-100,7)		
Papiller cell	96,1	91,6	91,6	79,1 (71,2-87,0)		
Kromofob cell	100,0	100,0	100,0	HY		
Diğer	100,0	HY	HY	HY		
Taraf					0,00	0,953
Sağ	100,0	96,7	92,3	90,2 (84,6-95,7)		
Sol	97,3	95,7	91,9	96,5 (91,3-101,8)		
Semptom					0,02	0,884
Asemptomatik	100,0	97,1	90,4	90,1 (85,2-95,0)		
Semptomatik	97,1	95,5	95,5	98,0 (93,5-102,4)		
Sigara Öyküsü					3,28	0,070
Yok	96,9	93,4	89,8	82,5 (76,8-88,1)		
Var	100,0	98,4	98,4	98,9 (94,7-103,2)		

GA: Güven Aralığı, HY: Hesaplama Yapılamadı



Şekil 1. Evrelere Göre Rekürrensiz Sağkalım Oranlarına İlişkin Kaplan-Meier Eğrisi

Şekil 2. Evrelere Göre Kansere Özgü Sağkalım Oranlarına İlişkin Kaplan-Meier Eğrisi

Değişkenler	Sağkalım Hızları %			Ortalama Yaşam Süresi (%95 GA)	Log-Rank	p-değeri
	1 Yıllık	3 Yıllık	5 Yıllık			
T1a						
Radikal Nefrektomi	89,6	89,6	80,6	78,7 (68,5-88,9)		
Parsiyel Nefrektomi	98,1	98,1	98,1	88,3 (85,1-91,6)		
T1b					0,88	0,350
Radikal Nefrektomi	97,4	86,0	86,0	79,6 (68,3-90,8)		
Parsiyel Nefrektomi	100,0	100,0	HY	HY		
T2a						
Radikal Nefrektomi	100,0	83,1	55,4	63,0 (45,0-80,9)		
Parsiyel Nefrektomi	-	-	-	-		
T2b						
Radikal Nefrektomi	66,7	HY	HY	9,7 (2,7-16,6)		
Parsiyel Nefrektomi	-	-	-	-		
T3a					HY	HY
Radikal Nefrektomi	93,9	90,0	84,4	79,4 (70,7-88,2)		
Parsiyel Nefrektomi	100,0	100,0	HY	HY		

GA: Güven Aralığı, HY: Hesaplama Yapılamadı.

lamli fark olup ($p < 0,001$) T1a, T1b ve T3a gruplarında kansere özgü sağkalım T2a ve T2b gruplarına göre daha yüksek idi (Şekil 2). Furhman grade düzeylerine göre kansere özgü sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmedi ($p = 0,597$). Nekroz olan grupta kansere özgü sağkalım daha düşük olmasına rağmen, oluşan fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,243$). Histolojik sub-

tiplere göre, kansere özgü sağkalım yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p = 0,800$). Semptomatik veya asemptomatik oluşlarına göre hastalar arasında kansere özgü sağkalım yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p = 0,884$). Sigara öyküsünün kansere özgü sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü ($p = 0,070$).

Değişkenler	Sağkalım Hızları %			Ortalama Yaşam Süresi (%95 GA)	Log-Rank	p-değeri
	1 Yıllık	3 Yıllık	5 Yıllık			
T1a					0,55	0,457
Radikal Nefrektomi	100,0	95,2	95,2	84,0 (76,2-91,8)		
Parsiyel Nefrektomi	100,0	97,3	97,3	88,0 (84,2-91,8)		
T1b					HY	HY
Radikal Nefrektomi	100,0	100,0	90,0	97,2 (88,3-106,1)		
Parsiyel Nefrektomi	100,0	100,0	HY	HY		
T2a						
Radikal Nefrektomi		83,1	55,4	63,0 (45,0-80,9)		
Parsiyel Nefrektomi	-	-	-	-		
T2b						
Radikal Nefrektomi	66,7	HY	HY	13,3 (12,3-14,4)		
Parsiyel Nefrektomi	-	-	-	-		
T3a					HY	HY
Radikal Nefrektomi	96,9	96,9	96,9	86,6 (81,9-91,3)		
Parsiyel Nefrektomi	100,0	100,0	HY	HY		

GA: Güven Aralığı, HY: Hesaplama Yapılmadı.

Rekürrensiz sağkalım ve kansere özgü sağkalım yönünden RN ve PN grupları arasında evrelerine göre karşılaştırma yapılmak istendiğinde, sadece Evre T1a ve Evre T1b'de her iki cerrahi yöntem için yeterli hasta sayısı bulunduğundan, operasyon türüne göre karşılaştırma yapılabildi. Buna göre Evre T1a olan olgular içerisinde RN yapılan hastalar ile PN yapılanlar arasında kansere özgü sağkalım yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,457$). Benzer şekilde Evre T1a'da, RN ve PN yapılan hastalar arasında, rekürrensiz sağkalım yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($0,073$). Tablo 5 ve 6'da operasyon türü ve evreye göre rekürrensiz sağkalım ve kansere özgü sağkalım açısından yapılan karşılaştırma

verilmektedir.

Tüm olgularda rekürrensiz sağkalım üzerinde etkili olabileceği düşünülen olası tüm risk faktörlerinin etkileri çoklu değişkenli analize göre incelendiğinde, rekürrens oranı üzerinde en fazla patolojik tümör boyutundaki artış etkili olduğu görüldü ($p=0,026$) (Tablo 7). Diğer risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında operasyon türünün, histolojik tip ve evrenin rekürrens üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkilerinin olmadığı görülmüştür ($p<0,05$).

Tüm olgularda kansere bağlı ölüm hızı üzerinde etkili

	Rölatif Risk	%95 Güven Aralığı		Wald	p-değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır		
Radikal Nefrektomi	6,000	0,730	49,324	2,778	0,096
Evre	0,646	0,380	1,099	2,592	0,107
Papiller cell	1,456	0,440	4,820	0,379	0,538
Kromofob cell	0,902	0,114	7,169	0,009	0,922
Patolojik TM Boyutu	1,024	1,003	1,045	4,989	0,026

olabileceği düşünülen olası tüm risk faktörlerinin etkileri çoklu değişkenli regresyon analizine göre incelendiğinde, ölüm hızı üzerinde en fazla ileri yaşın, ardından ise patolojik tümör boyutundaki artışın etkili olduğu görül-

müştür (p=0,010 ve p=0,018). Diğer risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında evrenin ölüm hızı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür (p>0,05) (Tablo 8).

Tablo 8. Tüm olgular içerisinde kansere özgü sağkalım üzerinde etkili olabileceği düşünülen olası tüm risk faktörlerinin Çoklu Değişkenli Cox Regresyon analizine göre birlikte etkilerinin incelenmesi

	Rölatif Risk	%95 Güven Aralığı		Wald	p-değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır		
Evre	0,505	0,230	1,111	2,884	0,089
Patolojik TM Boyutu	1,036	1,006	1,067	5,568	0,018

TARTIŞMA

Son 10 yılda RHK insidansında da büyük bir artış olmuştur. Bu durum, görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşmasının sağladığı erken tanı konan RHK sayısının artmasından kaynaklanmaktadır.¹¹ RHK'lı hastalarda tümörün kompleks biyolojik davranışı nedeniyle nefrektomi sonrasında prognoz ve sağkalımı belirlemek zordur.¹² Histopatolojik, klinik ve moleküler birçok prognostik faktör arasındaki etkileşim RHK'nın seyrini etkilemektedir. Patolojik evre, nükleer derece ve histolojik alt tip gibi tümöre ait faktörler en önemli bağımsız prognostik faktörler olarak belirlenmiştir.^{13,14}

Renal Hücreli karsinomda, tümör çapı ile evre arasında korelasyon mevcuttur ve tümör çapı arttıkça (özellikle ≥ 10 cm) 5 yıllık sağkalım oranları azalmaktadır. Daha önce, tümör çapının tek başına bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.¹⁵ Evre ve sağkalım ilişkisini incelediğimizde, metastaz yapmamış T1 hastalıkta çoğu seride 5 yıllık kansere özgü sağkalım $>90\%$ 'dir. Metastaz yapmamış T2 hastalıkta ise 5 yıllık kansere özgü sağkalımın 75% ile 95% arasında değiştiği görülmektedir.¹⁶ Siddiqui ve arkadaşları; T3a tümörlerde tümör boyutuna göre 10 yıllık kansere özgü sağkalımları <4 , $4-7$ ve >7 cm için sırasıyla 77 , 54 ve 46 olarak rapor etmişlerdir.¹⁷ Güncel literatürde, 4 cm ve daha küçük renal tümörler için RN ve PN'nin aynı onkolojik etkinlikte olduğu bildirilmektedir.¹⁸ Frank ve arkadaşları; 5 cm'den büyük tümörlere berrak hücreli

histoloji ve yüksek nükleer derece gibi kötü prognostik faktörlerin eşlik ettiğini tespit etmişlerdir.¹⁹ Organ sınırlı pT1a, pT1b ve pT2 tümörlerde 10 yıllık kansere özgü sağkalım oranları sırasıyla $90-95\%$, $80-85\%$ ve 75% olarak saptanmıştır.²⁰

Lau ve arkadaşları yaptığı toplam 840 pT1 RHK olgusunu içeren çalışmada, şeffaf hücreli tip, tümör boyutu ve Fuhrman derecesinin kansere özgü sağkalım ve metastazsız sağkalım sürelerinin bağımsız belirteçleri olduğunu bildirmişlerdir.²¹ Bizim çalışmamızda; pT1a, pT1b, pT3a grublarında rekürrensiz yaşam süresi ve kansere özgü yaşam süresi pT2a ve pT2b gruplarına göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Evre artışıyla rekürrensiz sağkalım ve kansere özgü sağkalımın azalması beklenirken, bizim çalışmamızda pT3a grubunda pT2a ve pT2b'ye göre daha yüksek bulunmasının, evre T2a ve T2b'deki hasta sayısının yetersiz olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda da pT1a grubu içerisinde RN ve PN yapılan hastalar arasında 1, 3 ve 5 yıllık rekürrensiz sağkalım parsiyel grubunda bir miktar daha yüksek tespit edilse de istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemektedir. Yine bizim çalışmamızda 1, 3 ve 5 yıllık kansere özgü sağkalımlar incelendiğinde pT1a grubunda RN ve PN arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. pT1b grubu içerisinde rekürrensiz sağkalım yönünden RN ve PN yapılanlar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi. Evre pT1b grubunda RN ve PN arasında kansere özgü sağkalım, PN

sayısı yetersiz olması nedeniyle hesaplanamadı. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak pT1 hastalarda RN ve PN grupları arasında benzer onkolojik sonuçlar gözlemlendi. Ancak çalışmaya dahil edilen tüm olgular incelendiğinde cerrahi tipinin etkili olduğu gözlemlendi. Tüm olgularda RN yapılan gruba göre PN yapılan grupta rekürrensiz yaşam süresi istatistiksel olarak daha uzunken, kansere özgü sağkalımda fark gözlemlenmedi. Parsiyel nefrektomi grubunda rekürrensiz sağkalımın RN grubuna göre daha yüksek bulunması, düşük evreli hastalara daha çok PN yapılmasıyla açıklanabilir.

RHK için prognostik bir faktör olarak hasta yaşının rolü net değildir. Lee ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada; hastaları 40 yaş altı ve 40 yaş üstü olarak 2 gruba ayırmışlar ve sonuç olarak genç yaşta hastalarda kansere bağlı sağkalımın daha kötü olduğunu ve genç yaşta hastaların daha kötü prognostik faktörlerle ilişkili olduğunu bulmuşlar.²² Bizim çalışmamızda; tüm olgular içerisinde tek değişkenli analizlerde yaş ilerledikçe kansere bağlı ölüm hızının anlamlı derecede artmakta olduğunu bulduk ($p=0.04$). Ancak pT1a ve pT1b olgular içerisinde yaş ile kansere bağlı ölüm hızı arasında bir ilişki saptanmadı ($p=0.06$ ve $p=0.476$). Tüm olgular içerisinde etkili olabileceği düşünülen tüm risk faktörleri çoklu değişkenli Cox regresyon analizlerinde birlikte değerlendirildiğinde yaş ($p=0,010$) ve patolojik tümör boyutunun ($p=0,018$) prognostik bir faktör olabileceği düşünüldü.

May ve arkadaşları; 2013 yılında yayınladıkları bir çalışmada RHK olan 3751 erkek ve 2483 kadın hastanın klinikopatolojik özellikleri ve sağkalımlarını karşılaştırmışlardır. Çok değişkenli analizlerde cinsiyetin, kansere özgü sağkalımı etkileyen bağımsız prediktif bir faktör olduğunu, 5 ve 10 yıllık kansere özgü sağkalım oranlarının, kadınlarda erkeklerle göre istatistiksel olarak daha iyi olduğunu bulmuşlardır (% 89 ve 80, % 84 ve 75, $p<0.001$).²³ Bizim çalışmamızda, tüm olgular içerisinde hem rekürrensiz sağkalım hem de kansere özgü sağkalım açısından cinsiyetler arasında istatistiksel anlamlı fark gözlemlenmemiştir.

Fuhrman derecesinin RHK'da prognozla ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Tsiu ve arkadaşlarının çalışmasında; 5 yıllık kansere özgü sağkalım oranlarını, Fuhrman derecesi 1, 2 ve 3-4 için sırasıyla % 89, % 65 ve % 46,1 olarak bulmuşlardır.²⁴ Bunun dışında, T1 tümörlerde 5 yıllık kansere özgü sağkalım oranları derece 1-4 için sırasıyla % 91, % 83, % 60 ve % 0 olarak saptanmıştır ve böylece tümör derecesinin aynı histolojik evredeki RHK'lı hastalarda bağımsız prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda, Fuhrman derecesi arttıkça, rekürrensiz sağkalım süresi ve kansere özgü sağkalım süresinin azaldığı, ancak bu azalmanın istatistiksel olarak sağkalımlara anlamlı etkisinin olmadığı tespit edildi. Bu durumunun, hasta sayısının az olmasından ve takip sürelerinin kısa olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Mayo Klinik tarafından; unilateral şeffaf hücreli RHK olan 1801 hastada yapılan analizlerde, histolojik nekrozun sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğu ve nekroz olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, nekroz olan hastaların RHK'dan ölüm riskinin 2 kat fazla olduğu bildirilmiştir.²⁵ Bizim çalışmamıza dahil edilen tüm olgular içerisinde histolojik olarak tümör nekrozu varlığında 1, 3 ve 5 yıllık rekürrensiz sağkalım ve kansere özgü sağkalımın daha düşük olduğu bulundu. Ancak oluşan farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit ettik. Bu durum, muhtemelen çalışmaya dahil edilen olgularda yüksek evreli hasta sayısının az olmasından kaynaklanmaktadır.

Tümör subtipinin prognoza etkisinin olup olmadığı tartışmalıdır. Çok merkezli bir çalışmada 4000'den fazla hastanın verileri multivariate analizde incelendiğinde, histolojik subtip, TNM evresi, histolojik grade ve hastaların performans durumuna göre prognostik bir farklılık saptanmıştır.²⁶ Aksine Mayo klinik ve Memorial Sloan-Kettering kanser merkezinin çalışmalarında şeffaf hücre histolojisine sahip hastalarda kansere özgü sağkalım istatistiksel olarak daha kötü bulunmuştur.^{27,28}

Bizim çalışmamızda T1a ve T1b evrelerinde tek değişkenli

Kaplan-Meier analizlerine göre histolojik subtipler arasında rekürrenssiz sağkalım ve kansere özgü sağkalımlar açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi. Tek değişkenli analizlerde tüm olgular değerlendirildiğinde histolojik subtipler arasında rekürrenssiz sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark gözlendi ($p<0,001$). Bu fark muhtemelen T3a grubunda toplayıcı kanal karsinomu olan bir hastanın agresif histolojik tipine bağlı olarak kötü prognostik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Tüm olgular içerisinde histolojik subtipler arasında kansere özgü sağkalım açısından istatistiksel fark gözlenmedi. Tüm olgular içerisinde etkili olabileceği düşünülen tüm risk faktörleri çoklu değişkenli Cox regresyon analizlerinde birlikte değerlendirildiğinde patolojik tümör boyutunun ($p=0,026$) rekürrenssiz sağkalım için prognostik bir faktör olabileceği düşünüldü.

SONUÇ

T1a ve T1b böbrek tümörlerinde parsiyel nefrektomi ve radikal nefrektomi yapılan hastalar arasında rekürrenssiz ve kansere özgü sağkalımların benzer olduğu gözlendi. T1a ve T1b evrelerde furhman nükleer derecesi, histolojik nekroz, cerrahi tipi, histolojik subtip, cinsiyet ve tanı anında semptom bulunması gibi prognostik faktörlerin etkili olmadığı gözlendi. Multivariate analizlerde tüm olgular içerisinde yaş ve patolojik tümör boyutunun kansere özgü sağkalımı etkilediği gözlendi. Klinik ve demografik verilerin, evre ilerledikçe prognostik önemi belirgin hale gelmektedir. Sağkalım oranlarının evre artışı ile azaldığı, rekürrensin ise arttığı bilinmektedir. Bunu destekleyen verilere ulaşabilmek için, her evrede yeterli hasta sayılarını içeren prospektif çalışmalar planlanması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Wolf JS, Jr. Evaluation and management of solid and cystic renal masses. *J Urology*. 1998;159(4):1120-33.
2. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Five-year survival after surgical treatment for kidney cancer: a population-based competing risk analysis. *Cancer*. 2007;109(9):1763-8.
3. Fergany AF, Hafez KS, Novick AC. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup. *J Urology*. 2000;163(2):442-5.
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 Urology*. 2009;181(1):55-61.
5. Hamilton ZA, Capitanio U, Lane BR, Larcher A, Yim K, Dey S et al. Should partial nephrectomy be considered "elective" in patients with stage 2 chronic kidney disease? A comparative analysis of functional and survival outcomes after radical and partial nephrectomy. *World journal of urology*, 2019;1-9.
6. American Urological Association. Guideline for management of the clinical stage 1 renal mass [Internet], 2009, <http://www.auanet.org/guidelines/archived-documents> (2010, accessed 19 March 2018).
7. European Association of Urology. Guidelines on renal cell carcinoma [Internet]. <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/?type=archive> (2010, accessed 19 March 2018).
8. 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- 740.
9. 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: 511-520.
10. 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: 2601-2606.
11. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF, Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1999;281(17):1628-31.
12. Aaltomaa S, Lipponen P, Ala-Opas M, Eskelinen M, Syrjänen K. Prognostic value of Ki-67 expression in renal cell carcinomas. *European Urology*. 1997;31(3):350-5.
13. Furniss D, Harnden P, Ali N, Royston P, Eisen T, Oliver RT, et al. Prognostic factors for renal cell carcinoma. *Cancer treatment reviews*. 2008;34(5):407-26.
14. Bengió RG, Arribillaga LC, Epelde J, Orellana S, Montedoro A, Bengió VM, et al. Evaluation of microvascular invasion as a prognostic factor in the progression of non-metastatic renal cancer. *Central European journal of urology*, 2018;71(4), 386.
15. Guinan PD, Vogelzang NJ, Fremgen AM, Chmiel JS, Sylvester JL, Sener SF, et al. Renal cell carcinoma: tumor size, stage and survival. *Members of the Cancer Incidence and End Results Committee. J Urology*. 1995;153(3 Pt 2):901-3.
16. Verhoest G, Avakian R, Bensalah K, Thuret R, Ficarra V, Artibani W, et al. Urinary collecting system invasion is an independent prognostic factor of organ confined renal cell carcinoma. *J Urology*. 2009;182(3):854- 9.
17. Siddiqui SA, Frank I, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al. Impact of tumor size on the predictive ability of the pT3a primary tumor classification for renal cell carcinoma. *J Urology*. 2007;177(1):59-62.
18. Leibovich BC, Blute M, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J of Urology*. 2004;171(3):1066-70.
19. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. *J Urology*. 2003;170(6 Pt 1):2217-20.
20. Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, Pantuck AJ, Kim HL, Ficarra V, et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urology*. 2004;171(6 Pt 1):2181-5.
21. Lau WK, Cheville JC, Blute ML, Weaver AL, Zincke H. Prognostic features of pathologic stage T1 renal cell carcinoma after radical nephrectomy. *Urology*. 2002;59(4):532-7.
22. Lee LS, Yuen JS, Sim HG. Renal cell carcinoma in young patients is associated with poorer prognosis. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 2011;40(9):401-6.
23. May M, Aziz A, Zigeuner R, Chromeckí T, Cindolo L, Schips L, et al. Gender differences in clinicopathological features and survival in surgically treated patients with renal cell carcinoma: an analysis of the multicenter CORONA database. *World J urol*. 2013.
24. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, deKernion JB, Belldegrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urology*. 2000;163(4):1090-5.
25. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urology*. 2002;168(6):2395-400.
26. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(12):2763-71.
27. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, Boorjian SA, Thompson RH, Blute ML, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urology*. 2010;183(4):1309-15.
28. Teloken PE, Thompson RH, Tickoo SK, Cronin A, Savage C, Reuter VE, et al. Prognostic impact of histological subtype on surgically treated localized renal cell carcinoma. *J Urology*. 2009;182(5):2132-6.