

RENAL ADENOKARSİNOM PROGNOZUNDA PARANEOPLASTİK SENDROM PARAMETRELERİNİN YERİ

THE IMPORTANCE OF PARANEOPLASTIC SYNDROME PARAMETERS ON THE PROGNOSIS OF RENAL ADENOCARCINOMA

İNÇİ, O., KAYA, E.

T.Ü. Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

ÖZET

Paraneoplastik sendromlar, renal adenokarsinomda prognoz değerlendirilmesinde ve sağ kalım saptanmasında çok önemli bir yere sahiptir. Ayrıca histopatolojik parametrelerle de koşutluk gösterdiğine ait bulgular vardır.

Biz çalışmamızda, son 5 yılda 14'ü erkek, 13'ü kadın, toplam 27 olguda paraneoplastik sendromların sağ kalım ve prognoz ile olan ilişkilerini araştırdık. Ayrıca tümörün hücre tipi, grade'i ve evresi ile paraneoplastik sendromlar arasındaki ilişki değerlendirildi.

SUMMARY

Paraneoplastic syndromes are very important to evaluate the prognosis and survival of the renal adenocarcinoma. In addition these syndromes show parallelism to histopathologic parameters.

We evaluated the effect of paraneoplastic syndromes on the prognosis and survival rates in a group of 27 patients, consisting of 14 men and 13 women, in the last 5 years. The relationship between paraneoplastic syndromes and the cell type, stage and grade of the tumor was also taken into consideration.

GİRİŞ

Renal adenokarsinom birçok hastada kendini, ürolojik olmayan semptomlarla belli eder (5).

Bunlar "Paraneoplastik Sendromlar" olarak tanımlanan bir grup semptomlardır (4).

Renal adenokarsinom, eritrositoz, hiperkalsemi, hipertansiyon ve nonspesifik semptomlar grubunu içeren geniş bir paraneoplastik sendromlar spektrumu ile birlikte (4). Nonspesifik grup; anemi, eritrosit çökme hızında artış, non-metastatik hepatik disfonksiyon, ateş, yorgunluk, amiloidoz, kilo kaybı ve nöropati gibi semptomlardan ibarettir.

Tümör, hastaların %3-10'unda meydana gelen paraneoplastik eritrositozun en yaygın sebebidir. Bu durum, tümörden artmış eritropoetin üretimi yanında non-neoplastik renal dokudan eritropoetin üretimini arttıran bölgesel renal hipoksinin bir sonucu da olabilir. Ayrıca eritropoetin benzeri bir maddeye bağlı olabileceği de sınımlanmaktadır. Lökosit ve trombosit sayımları genelde normaldir (3,4).

Hiperkalsemi %3-13 hastada görülür. Malig-nitelerde hiperkalsemiyi meydana getiren ve parat hormona benzeyen değişik humoral maddeler tanımlanmıştır. Renal adenokarsinomlarda insan parat hormonuna benzer bir protein bulunmuştur. Primer tümörün çıkarılmasıyla hiperkalsemi nadiren kontrol altına alınabilir. Bu da metastatik alanlar tarafından bu maddenin üretildiğini gösterir. Osteolitik kemik metastazlı hastalarda osteoklastların direkt aktivasyonuna sekonder olarak böbrek atılımını aşan bir kalsiyum salınımı sonucu da hiperkalsemi olabilir (3,4).

Hipertansiyon %40'ın üzerinde hastada bildirilmiştir. Değişik etiyolojik faktörler bildirilme-

sine rağmen tümörden ve nonneoplastik renal dokudan artmış renin sekresyonunun, primer sebep olduğuna inanılmaktadır. Nefrektomiye takiben plazma renin düzeyleri normale dönebilir (3,4).

Nonspesifik grupta yer alan en yaygın paraneoplastik sendrom, nonmetastatik hepatik disfonksiyon (NMHD)'dur. Bu durum karaciğer metastazi bulunmayan hastaların yaklaşık %20'sinde bildirilmiştir (3,8). Primer lezyonun çıkarılmasını takiben karaciğer fonksiyonları normale dönebilir, ancak tümör yenilemesi olduğunda anormal değerler tekrarlayabilir. Histolojik olarak Kupffer hücresi hiperplazisi vardır ve bunun yanında steatoz da bulunabilir (3,8).

1961'de Stauffer, renal adenokarsinom'da geri dönüşümlü bir hepatik disfonksiyon sendromu tanımlamıştır. Hepatik fonksiyon anormallikleri, alkalen fosfataz ve indirekt bilirubin yükselmesi, hipoalbuminemi, uzamış protrombin zamanı, brom sulfalein retansiyonunda artma, serum haptoglobülin artışı ve hipergammaglobülinemiyi içerir. Stauffer sendromunda ateş, bitkinlik ve kilo kaybı da bulunabilir ve nefrektomi sonrası tipik olarak geriler. Hepatosplenomegali hassas veya nodüler değildir. Hastalar ikterik değildirler. Etiyoloji bilinmemektedir ancak tümöre ait hepatotoksik bir ürünün sebep olduğu sanılmaktadır (3,4,8).

Nonspesifik grupta yer alan semptomlardan anemi %30 hastada vardır ve normokrom-normositer, mikrositer veya hipokrom anemi şeklindedir (4). Artmış eritrosit çökme hızı (ECH) da %75 sıklıkla görülür ve kötü prognoz ile bağlantılıdır. Ancak nonspesifik oluşu tanı ve takipte yaygın kullanımını engellemektedir (3,4). Ateş de sağ kalımı olumsuz etkilemektedir (11).

Renal adenokarsinomun klinik olarak anlamlı sendromlara yol açan daha başka birçok aktif ürün ürettiği bilinmektedir. Bunlar adrenokortikotropik hormon (Cushing sendromu), enteroglukagon (protein enteropatisi), prolaktin (galaktore), insülin (hipoglisemi), prostaglandiler, gonadotropinler (jinekomasti ve libido azalması veya hirsutismus, amenore ve erkek tipi saç dökülmesi), plasental laktojen ve plasental alkalen fosfatazdır (4,8).

Radikal nefrektomi hastalığın tedavisinde en etkin yoldur (4). Preoperatif renal arter embolizasyonu (anjioinfarction) ise paraneoplastik sendromlarda palyatif tedavi için iyi bir seçenektir (3,4).

MATERYAL VE METOD

Son 5 yıl içinde histopatolojik olarak renal adenokarsinom tanısı konan 14 erkek, 13 kadın toplam 27 olgu çalışmamıza dahil edildi.

Olgularımız klinik, laboratuvar, radyolojik ve histopatolojik olarak değerlendirildi. Paraneoplastik sendromlara ait parametreler tek tek ele alındı. Nonmetastatik hepatik disfonksiyon tanımlaması için olgularımızın serum transaminaz, alkalen fosfataz, albumin ve protrombin zamanı değerleri bakıldı. disfonksiyon tanısı için bu testlerden bir veya daha fazlasında anormallik bulunması ve hastada hepatik metastaz bulunmaması koşulu arandı. Diğer paraneoplastik sendromlar açısından ise klinik olarak ateş, yorgunluk, kilo kaybı, hipertansiyon, laboratuvar tetkiki olarak da serum kalsiyum düzeyi, eritrosit çökme hızı, eritrositoz ve anemi değerlendirilmesi açısından da hematolojik tetkikler yapıldı. Hastalara ait laboratuvar sonuçları, histopatolojik bulgular ve sağ kalım süreleri topluca Tablo 1'de gösterildi.

Histopatolojik olarak da Fakültemiz Patoloji Anabilim Dalı'nda olgularımızda hücre tipi, grade ve evre değerlendirilmesi yapıldı. Bu inceleme yapılırken hastaların arşiv kayıtları, patoloji raporları, parafin blok ve lamları tekrar gözden geçirildi.

Paraneoplastik sendromlara ait bulgularımızla, olgularımızın sağ kalımları karşılaştırılarak prognoza olan etkileri bakıldı. Ayrıca tümörün hücre tipi, grade'i ve evresi ile paraneoplastik sendromlar arasındaki ilişki değerlendirildi.

Hastaların 25'inde radikal nefrektomi, 1'inde basit nefrektomi ve 1 hastada ise nefroureterektomi uygulandı. Postoperatif adjuvant tedavi olarak 18 hastada hormonoterapi, 5 hastada kemoterapi, 8 hastada interferon alfa-2a ve 3 hastada ise radyoterapi uygulandı. Bazı hastalarda birden

N O R M A L D E Ğ E R L E R

E:4.2-5.4

K:3.5-5.0

9-11

2-8/8-12/12-20

8-40

2-54

11-133

3.5-5.5

12-15

No	Cins	Eritrosit (mil/mm ³)	Kalsiyum (mg/dl)	Erit.Çök.Hızı (1/2-1-2 saat)	SGOT (İÜ)	SGPT (İÜ)	Alk.F. (İÜ)	Albümin (gr/dl)	Prot.Zam. (sn)	Hücre tipi	Grade	Evre	Sağlıklı (Ay)	karaciğer Net
1	E	3.80-	9.0	40/80/130+	10	12	72	2.6-		berrak	3	4b	6 ex	
2	K	3.90	11.0	5/14/33+	62+	15	23	4.1	14	berrak	2	1	66	
3	K	3.85	11.0	18/45/86+	16	8	16	4.7	13	berrak	2	1	66	
4	K	3.40-	10.5	20/39/65+	10	19	25	2.5-	14	granüler	3	3a	17 ex	
5	E	5.05	10.0	9/18/30+	20	34	24	5.3	12	berrak	2	3a	58	
6	E	3.52	8.0-	95/125/142+	16	14	139+	4.4	13	berrak	1	3b	26 ex	
7	K	4.38	10.5	35/72/108+	22	14		3.6	14	granüler	2 3c	5 ex		
8	K	4.40	8.6-	25/56/95+	27	15	32		13.5	berrak	1	2	53	
9	E	5.31	9.6	6/13/30+	43+	19	28	4.4	14	berrak	1	1	50	
10	E	4.42	10.0	30/59/103+	190+	17	27		13	berrak	2	4a	12 ex	
11	K	4.12	10.5	20/45/88+	50+	34		3.0-		sarkomatoid	4	4b	1 ex	
12	E	6.55+	9.9	27/50/92+	19	14	88	6.2	13	berrak	2	4b	38 ex	
13	K	3.12-	9.6	65/112/144+	39	37	52	2.7-		mikst	3	4b	1 ex	
14	E	4.46	8.1	22/60	103+	23	11	3.8		granüler	3	3c	3 ex	
15	K	5.68+	9.5	3/6/15	25	9	145+	4.7		mikst	3	4b	6 ex	
16	K	2.93-	7.0-	99/149/150+25	25	12	135+	3.2-	13	mikst	3	4b	12 ex	
17	E	4.18-	10.1	24/62/109+	33	11	98	4.0	13	granüler	4	4b	1 ex	
18	E	5.05	8.6-	47/85/110+	20	11	112	2.2-	13	berrak	3	4a	36	
19	E	3.48-	10.9	17/26/47+	36	22	99	3.9	13	berrak	2	3a	28	
20	E	4.18	9.7	46/10/21+	73+	72+	97	4.1		mikst	3	4b	5 ex	
21	E	3.84-	9.8	62/100/128+	9	9	99	4.0	13	berrak	2	4b	24	
22	K	5.46+	9.4	30640/74+	21	10		4.1	13.5	granüler	2	1	18	
23	K	4.30	10.5	63/119/128+	55+	39	124	5.0	13	mikst	4	3c	12	
24	E	4.08-	10.0	96/126/148+	27	50	570+	4.3	15	berrak	4	4a	10	
25	K	4.00	8.6-	5/13/22+	15	33	45	3.4-	12.5	berrak	2	2	10	
26	E	3.70	9.3	38/76/112+	62+	50	43	3.6	12	granüler	3	1	9	
27	E	5.50+	9.1	2/4/9	37	22	70	3.6		granüler	2	1	8	

fazla tedavi şekli uygulandı. Sağ kalım takibi, operasyon sonrasında olgular 3-6 aylık kontrollerle çağrılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 14 erkek, 13 kadın toplam 27 olgunun yaşları 32-85 (ortalama 59.4) arasında değişmekteydi. Tüm olgularımızın ortalama sağ kalımı 21.52 ay bulundu. Olgularımızın 13 (%48)'ü kaybedilmişti.

Tümörün hücre tipi ele alındığında, berrak hücreli 14 (%52), granüler hücreli 7 (%26) ve sarkomatoid hücreli 1 (%4) tümör bulunurken, 5

(%18) olguda ise mikst hücreli tümör vardı. Fuhrman gradelemesine göre tümör 3 (%11) olguda grade I, 11 (%41) olguda grade II, 9 (%33) olguda grade III ve 4 (%15) olguda ise grade IV olarak bulundu. Robson evrelemesine göre 6 (%22) olguda evre I, 2 (%8) olguda evre II, 3 (%11) olguda evre IIIa, 1 (%4) olguda evre IIIb, 3 (%11) olguda evre IIIc, 3 (%11) olguda evre IVa ve 9 (%33) olguda ise evre IVb tümör vardı.

Olgularımızda saptanan paraneoplastik sendromlardaki olgu sayıları ve sağ kalım ile olan ilişkileri Tablo 2'de gösterildi.

Eritrositöz sadece 4 (%15) olguda vardı ve bunların ortalama sağ kalımları 17.5 ay'dı. 4 ol-

Tablo 2

	<u>Sayı</u>	<u>Sağ kalım (Ay)</u>	<u>Kaybedilme</u>
Tüm vakalar	27 (%100)	21.5	13 (%48)
Nonmetastatik hepatik disfonks.	14 (%52)	19.4	7 (950)
Eritrositoz	4 (%157)	17.5	2 (%50)
Hiperkalsemi	0 (90)	—	—
Hipertansiyon	16 (%59)	21.6	7 (%44)
Anemi	10 (%37)	11.3	6 (%60)
Eritrosit çökme hızında artış 25 (%93)	22.7	12 (948)	
Ateş	4 (%15)	19.0	2 (950)
Yorgunluk	7 (%26)	23.3	4 (%57)
Kilo kaybı	7 (%26)	20.3	3 5(%43)

gunun 2'si kaybedilmişti. Bu olgularda 1 berrak, 2 granüler, 1 mikst hücreli tümör vardı. 3 olgu grade II, 1 olgu grade III, 2 olgu evre I, 2 olgu evre IVb bulundu.

Hiperkalsemi hiçbir olguda saptanmadı. Bunun aksine 6 (%22) olguda serum kalsiyum düzeyi normalin altında bulundu. 3'ü kaybedilen bu 6 olguda ortalama sağ kalım 23.3 ay bulundu. Sağ kalım 1 yıldan fazla olan 12 olguda serum kalsiyum değeri ortalama 9.8 mg., diğer 15 olguda ise 9.4 mg. bulundu.

Serum kalsiyum değeri ortalama olarak, berrak hücreli tümörlerde 9.6 mg., granüler olgularda 9.6 mg., sarkomatoidlerde 10.5 mg. ve mikst hücrelilerde 9.3 mg. bulundu. Bu değer grade I tümörlerde 8.7 mg., grade II'de 10.0 mg., grade III'de 9.0 mg. ve grade IV'de 9.9 mg., II'de 8.5 mg., IIIa'da 10.5 mg., IIIb'de 8.0 mg., IIIc'de 9.7 mg., IVa'da 9.5 mg. ve IVb'de 9.5 mg. bulundu.

Hipertansiyon 16 (%59) olguda vardı. Bunlarda ortalama sağ kalım 21.6 ay bulunurken, hipertansif olmayanlarda 21.4 ay bulundu. 16 hipertansif olgunun 7 (%44)'si kaybedilmişti. Olgularda 7 berrak, 6 granüler, 1 sarkomatoid ve 2 mikst hücreli tümör vardı. 3 olgu grade I, 6 olgu grade II, 4 olgu grade III ve 3 olgu grade IV, 5 olgu evre I, 2 olgu evre II, 2 olgu evre IIIc ve 4 olgu evre IVb bulundu.

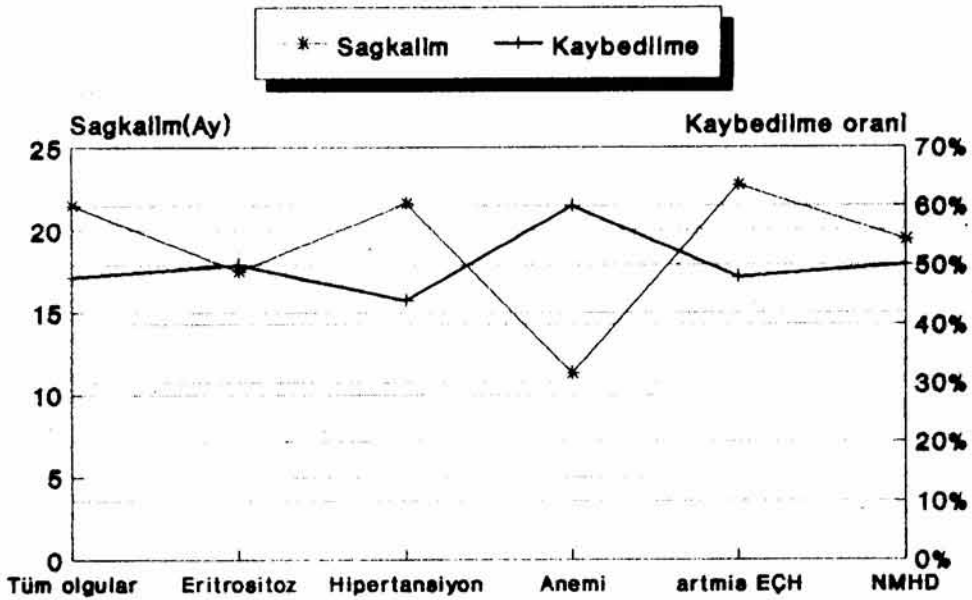
Nonmetastatik hepatik disfonksiyon olarak, serum transaminaz, alkalen fosfataz, albümin ve protrombin zamanı değerlerinden en az birinde

bozulma 14 (%52) olguda vardı. Bu olgularda ortalama sağ kalım 19.4 ay bulundu ve 7'si (%50) kaybedilen vakaydı. 2 (%7) olguda ise bu parametrelerden iki tanesinde birden bozulma vardı. Kaybedilen bu iki olguda ortalama sağ kalım 6.5 ay bulundu. Protrombin zamanı tüm olgularda normal olarak bulundu. Bunun yanında serum alkalen fosfatazında artış 3 olguda (2'si kaybedildi), serum transaminazlarında artış 7 olguda (3'ü kaybedildi) ve hipoalbuminemi 6 olguda (4'ü kaybedildi) vardı.

Nonmetastatik hepatik disfonksiyonda tümördeki hücre tipi dağılımı, 8 berrak, 2 granüler, 1 sarkomatoid ve 3 mikst hücreli şeklindeydi. Grade ve evre ele alındığında, 2 olgu grade I, 3 olgu grade II, 6 olgu grade III ve 3 olgu grade IV, 3 olgu evre I, 1 olgu evre II, 1 olgu evre IIIa, 1 olgu evre IIIb, 1 olgu evre IIIc, 3 olgu evre IVa ve 4 olgu evre IVb bulundu. İki parametresinde birden bozulma olan 2 olguda, sarkomatoid ve mikst hücreli, grade III-IV ve evre IVb tümör vardı.

Anemi 10 (%37) olguda vardı. Bu 10 olgunun ortalama sağ kalımı 11.3 ay bulunurken, anemi bulunmayan 17 olguda ise 27.5 ay bulundu. Anemi bulunan olguların 6 (%60)'sı kaybedilen olgulardı. Bunun yanında anemi olmayanlardaki kaybedilme oranı %41 bulundu. Olgularda 4 berrak, 3 granüler ve 3 mikst hücreli tümör vardı. 2 olgu grade II, 6 olgu grade III ve 2 olgu grade IV, 1 olgu evre I, 2 olgu evre IIIa, 1 olgu evre IVa ve 6 olgu evre IVb bulundu.

Eritrosit çökme hızı 2 olgu dışında olguların

Grafik 1: Pareneoplastik Sendromlar'da sağkalım ve kaybedilme oranı

tamamında artmış olarak bulunurken, sağ kalımı 1 yıldan fazla olan 12 olguda, yarım/1/2 saatlik değerler 30/51/78, diğer 15 olguda ise 36/66/93 bulundu.

Ortalama olarak berrak hücreli tümörlerde 34/58/85, granüler hücrelilerde 24/50/83, mikst hücrelilerde 47/79/92 ve sarkomatoid hücreli bir olguda 20/45/88 bulundu. Grade I'de 42/65/89, II'de 22/40/67, III'de 38/69/94 ve IV'de 51/88/118, evre I'de 17/32/57, II'de 15/35/59, II-Ia'da 15/28/47, IIb'de 95/125/142, IIc'de 40/84/113, IVa'da 58/90/120 ve IVb'de 38/68/97 bulundu.

Ateş sadece 4 (%15) olguda saptandı ve 2'si kaybedilen bu 4 olgunun sağ kalım ortalaması 19.0 ay bulundu. Yorgunluk 4'ü kaybedilen 7 (%26) olguda vardı ve ortalama sağ kalımları 23.3 ay'dı. Kilo kaybı saptanan 7 (%26) olguda ise ortalama sağ kalım 20.3 ay bulundu ve 3'ü kaybedilmişti.

Evre ve grade arasındaki ilişkiye baktığımızda, grade I-II-III-IV tümör sayısı, evre I'de 1-4-1-0, evre II'de 1-1-0-0, evre IIIa'da 0-2-1-0, evre

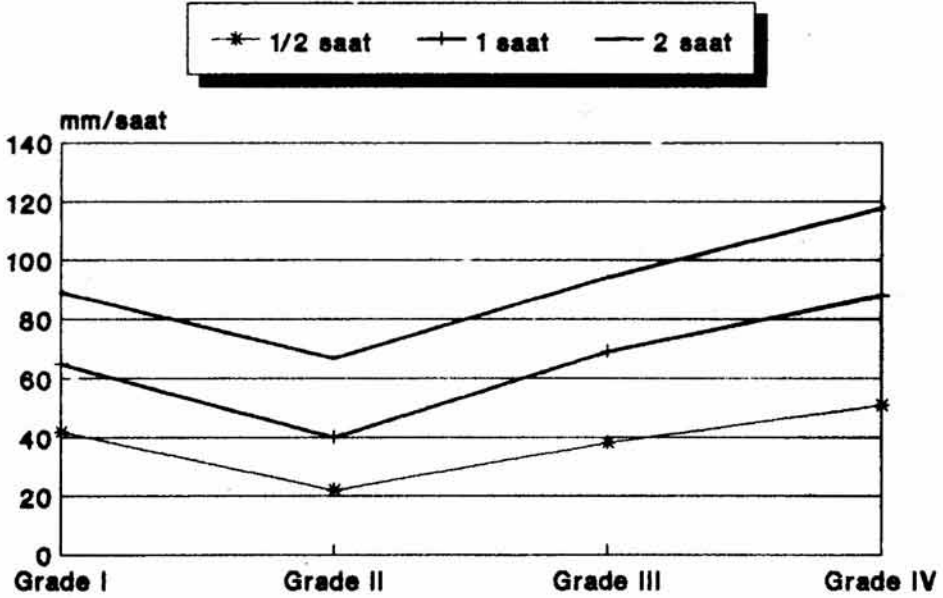
IIIb'de 1-0-0-0, evre IIIc'de 0-1-1-1, evre IVa'da 0-1-1-1 ve evre IVb'de 0-2-5-2 bulundu. Evre IV'deki 12 olgunun 9 (%75)'unda grade III-IV tümör varken, grade I hiç yoktu. Benzer şekilde evre I'deki 6 olgunun 5 (%83)'inde grade I-II tümör varken grade IV hiç yoktu.

TARTIŞMA

Renal adenokarsinomlu hastalarda ortalama sağ kalım yaklaşık 6 aydır (12). 3.5 ve 10 yıllık ortalama sağ kalım sırasıyla %60, 50 ve 45'dir (13). Bizim olgularımızda ortalama sağ kalım 21.52 ay bulundu. Değişik kaynaklarda hastaların sağ kalımını belirleyen çok sayıda prognostik parametre üzerinde durulmuştur. Bunlar arasında, tümördeki hücre tipi, grade, evre (1,14), histolojik büyüme paterni (9), obezite, hematüri, ateş (11), eritrosit çökme hızı (2), hiperkalsemi (7) yer alabilmektedir.

Hastalığa tanı konduğunda varolan bir pareneoplastik sendrom, tek başına prognozu tayin etmez. Bunun yanında, nefrektomi sonrası para-

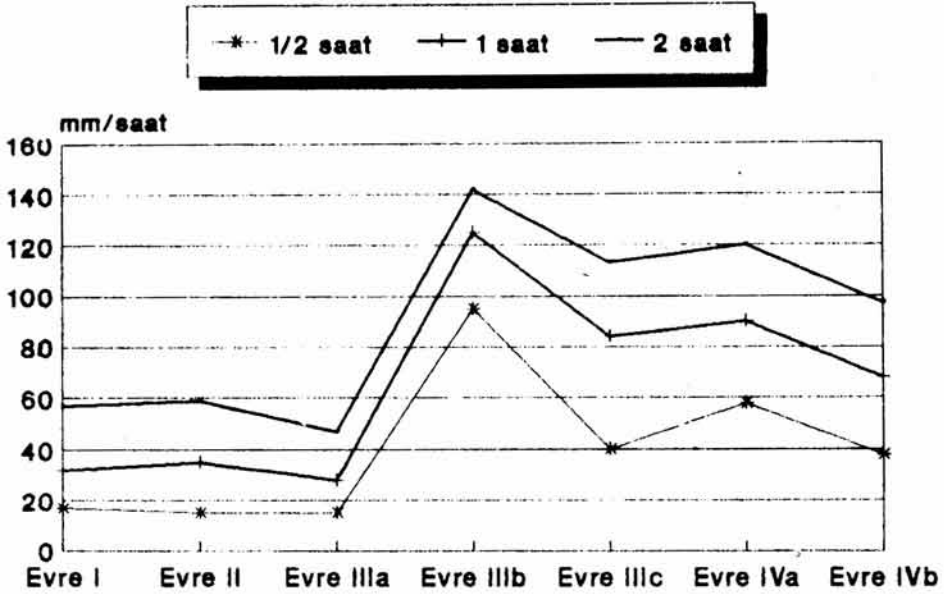
Grafik 2: Paraneoplastik Sendromlarda Grade'e bağı EÇH değışimi.



neoplastik metabolik bozukluğu (klinik olarak saptanamayan metastatik hastalığı gösteren) normale dönemeyen hastalar çok kötü bir prognoza sahiptirler (4). Olgularımızdaki değışik paraneoplastik sendrom parametreleriyle, sağ kalım ve kaybedilme oranları Grafik 1'de topluca gösterilmiştir.

Tümör, hastaların %3-10'unda meydana gelen paraneoplastik eritrositozun en yaygın sebebidir. Bu durum, tümörden artmış eritropoetin üretimi yanında non-neoplastik renal dokudan eritropoetin üretimini arttıran bölgesel renal hipoksinin bir sonucu da olabilir. Ayrıca eritropoetin benzeri bir maddeye bağı olabileceğı de sanılmaktadır. Lökosit ve trombosit sayımları genelde normaldir (3,4). Eritrositoz, olgularımızda çok rastlanan bir sendrom değildi. Kaybedilme oranında fark bulunmamakla beraber, ortalama sağ kalım değerinin düşük oluşu nedeniyle, eritrositoz prognozda olumsuz bir parametre olabilir. Bu olgularda granüler hücreli ve grade II tümör oranları yüksek bulunurken, düşük ve yüksek evreli tümör sayıları eşitti.

Hiperkalsemi genelde büyük bir tümör yükünün veya kötü bir prognozün işareti olarak gösterilmektedir. Buna rağmen hiperkalsemik veya ökalsemik olanlar arasında sağ kalımda anlamlı bir fark bulunamamıştır (7). Parat hormon benzeri proteinin, granüler hücreli tümörlerde, berraklardan daha çok bulunmasına (10) rağmen hücre tipi ve hiperkalsemi arasında özgün bir ilişkilik bulunmamıştır (6,7). Çeşitli sebeplerle arttığı düşünülen (4) kan kalsiyum seviyesi hiçbir olgumuzda normal değerler üzerinde bulunmadığından tam bir sağ kalım değeri değerlendirilmesi yapamadık. Bunun aksine 6 olguda serum kalsiyum düzeyi normalin altında bulundu ve bu hipokalsemik olgulardaki sağ kalım biraz daha iyiydi ve yarısı kaybedilmişti. Bunun aksine 1 yıldan fazla yaşayan olgularda serum kalsiyum değeri biraz daha yüksek bulundu ve bu sonuçlarla serum kalsiyum değeriindeki değışmelerin sağ kalımı anlamlı derecede değıştirmedeğı kabul edildi. Değışik yayınlarda (6,7) da bildirildiğı gibi hücre tipi ve serum kalsiyum değeri arasında ilişkilik bulamadık. Serum kalsiyum değeri grade ve evre artışı ile de bir değışme yoktu.

Grafik 3: Paraneoplastik Sendromlar'da Evre'ye bağlı EÇH değişimi

Hipertansiyon yaklaşık olarak olguların yarısında vardı. Bunlarda ortalama sağ kalım ve kaybedilme oranı diğer olgulardan farklı değildi. Olguların hücre tipi, grade ve evre dağılımlarında da bir özellik bulunmadığından bir paraneoplastik sendrom olarak, hipertansiyonun prognozda önemli olmadığını düşündük.

Nonmetastatik hepatik disfonksiyon (NMHD), karaciğer metastazı olmayan renal adenokarsinom vakalarında ortalama %20 bildirilmiştir. Bu hepatopatinin varlığı kötü bir prognoz işaretidir (3,8). Biz bu hepatik disfonksiyonu tanımlayan parametrelerden en az birinde bozulmayı disfonksiyon olarak ele aldığımızda 14 (%52) olguda NMHD saptadık ve bunlarda ortalama sağ kalım ve kaybedilme oranları diğer olgulardan çok farklı değildi. Ancak 2 parametrede birden bozulma saptanan 2 olguda sağ kalım çok düşüktü ve ikisi de kaybedilmiştir.

Bu hepatopatide serum alkalen fosfataz düzeyi artar, albümin azalır ayrıca protrombin zamanı uzar (3,4,8). Bunun yanında protrombin zamanının normal olduğu, evre, grade, hücre tipi ve

hastalık aktivitesi ile ilgisiz olduğu da bildirilmiştir (15). Olgularımızı bu yönde değerlendirdiğimizde alkalen fosfataz sadece 3 hastada artmış bulunurken. Albümin 6 hastada normalden düşük bulundu. Koagülasyon testlerinden olan protrombin zamanı tüm hastalarda normal sınırlar içindeydi. Serum transaminazları (SGOT veya SGPT) ise 7 olguda artmış bulundu. Bu parametreler tek tek ele alındığında da sağ kalım ve kaybedilme oranında belirgin bir değişiklik yapılmadıkları görüldü.

NMHD'da, diğer olgularla karşılaştırıldıklarında, hücre tipi dağılımında berrak hücreli tümör oranı daha yüksekti. Ayrıca grade III-IV ve evre IV tümör oranı da daha yüksekti. Disfonksiyon parametrelerinde birden fazla bozulma olan iki olgumuzdaki hücre tipleri kötü prognozlu sarkomatoid ve mikst hücrelerdi, ayrıca bunların grade ve evreleri de yüksekti. Bu nedenle, NMHD'da hepatik fonksiyonların ancak belirgin bir şekilde bozulduğu olgularda prognoz anlamı derecede bozulduğu görüşüne vardık.

Anemi yaklaşık %30 hastada vardır. Normokrom-normositer, mikrositer veya hipokrom

anemi şeklindedir (4). Olgularımızdaki anemi oranı literatürle uyumluydu ve anemik hastalarda ortalama sağ kalım ile kaybedilme oranı belirgin derecede düşüktü. Diğer paraneoplastik sendrom parametreleriyle karşılaştırdığımızda, aneminin kötü prognoza sebep olan en önemli faktör olduğunu bulduk ve anemisi olmayan hastalarda sağ kalımın çok iyi kaybedilme oranının da düşük olduğunu gözledik. Anemik olgularda iyi prognoza sahip olan berrak hücreli tümör oranı diğer olgulardan düşüktü. Ayrıca yüksek grade (grade III-IV) ve yüksek evreli (evre IVb) tümör oranının yüksek oluşu da aneminin prognozu olumsuz etkilediğini desteklemektedir.

Artmış eritrosit çökme hızı (ECH) da %75 sıklıkla görülür. Bu parametre kötü prognoz ile bağlantılıdır. Bunun yanında nonspesifik oluşu tanı ve takipte yaygın kullanımını engellemektedir (3,4). Artmış ESH genelde metastaz varlığının bir işaretidir (2).

Bizim olgularımızda da artmış ECH olguların tamamına yakınında vardı ve ECH sadece 2 olguda normal bulundu. Bu durum karşılaştırmalı bir sağ kalım değerlendirmesi yapamamamıza neden oldu. Bunun yanında sağ kalımı 1 yıldan fazla olan olgularda ECH'ndaki artış daha düşük bulundu.

Çok belirgin olmamakla beraber, ECH berrak ve mikst hücreli tümörlerde biraz daha yüksekti. Garde I hariç tutulduğunda, grade artışı ile birlikte ECH'nda belirgin bir artış vardı. ECH, evre arttıkça iniş çıkışlı bir grafik çizmesine rağmen, grafiğin genel eğimi artış göstermekteydi. Evre IIIa'dan IIIb'ye geçerken çok belirgin bir artış gözlemlendi. Bu durum lenf nodu tutulumunun önemini göstermektedir. Evre ile grade arasında da anlamlı bir ilişki vardır ve genelde yüksek evre tümörler daha yüksek grade'li, erken evreli olanlar ise düşük grade'li olmaktadır. Bulgularımız doğrultusunda ECH'ndaki artışın prognozu etkileyebildiğini gördük. ECH ile grade ve evre arasındaki ilişki Grafik 2 ve 3'de gösterildi.

Ateş sağ kalımda önemlidir. Preoperatif ateşli olanların prognozu anlamlı derecede daha kötüdür (11). Olgularımızda düşük bir oranda saptadığımız ateş, sağ kalımda minimal bir azalmaya

neden olmakla beraber kaybedilme oranını değiştirmemekteydi.

Yorgunluk ve kilo kaybı da düşük oranda (%26) bulundu. Bu iki parametre de sağ kalım ve kaybedilme oranını fazla etkilemekle beraber, kilo kaybının prognozu yorgunluktan biraz daha olumsuz etkilediğini gördük.

Tüm parametreler birden ele alındığında, hiperkalsemi, hipertansiyon, yorgunluk ve kilo kaybı prognozda etkili bulunmadı. Eritrositoz, ECH artışı, nonmetastatik hepatik disfonksiyon ve ateş ise prognozu olumsuz etkileyebilmekteydi. Tüm parametreler içinde hem ortalama sağ kalım, hem de kaybedilme oranını en anlamlı derecede etkileyen ve prognoz için en olumsuz faktör, anemi olarak değerlendirildi. Anemik olgularda iyi prognoza sahip olan berrak hücreli tümör oranının düşük, yüksek grade (grade III-IV) ve yüksek evreli (evre IVb) tümör oranının da yüksek oluşu bu sonuçla uyumludur.

KAYNAKLAR

- 1) Boileau, M.A.: Cancer of the kidney: Overview. In: Genitourinary Tumors. Edited by D.E. Johnson and M.A. Boileau. New York: Grune and Stratton, Inc., chap. 28, pp.293-320, 1982.
- 2) Böttiger, L.E.: Prognosis in renal carcinoma. Cancer, 26: 780, 1970.
- 3) deKernion, J.B.: Renal tumors. In: Campbell's Urology. Edited by P.C. Walsh, R.F. Gittes, A.D. Perlmutter and T.A. Stamey. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 5th edit., vol. 2, chap. 29, pp. 1294-1342, 1986.
- 4) Dreicer, R. and Williams, R.D.: Renal parenchymal neoplasms. In: Smith's General Urology. Edited by E.A. Tanagho and J.W. McAninch. Connecticut: Appleton & Lange Co., 13th edit., chap. 21, pp. 359-377, 1992.
- 5) Ergen, A., Özen, H.A., Altuğ, U., Sarıyüce, O., Remzi, F. and Remzi, D.: Nonmetastatic hepatic dysfunction associated with renal cell carcinoma. Hacettepe Med. J., 22: 39, 1989.
- 6) Fahn, H.J., Lee, Y.H., Chen, M.T., Huang, J.K., Chen, K.K. and Chang, L.S.: The incidence and prognostic significance of humoral hypercalcemia in renal cell carcinoma. J. Urol., 145: 248, 1991.
- 7) Fahn, H., Lee, Y., Chen, M., Huang, J., Chen, K. and Chang, L.S.: The incidence and prognostic significance of humoral hypercalcemia in renal cell carcinoma. J. Urol., 145: 248, 1991.

- 8) **Farrow, G.M.:** Diseases of the kidney. In: Urological Pathology. Edited by W.M.Murphy. Philadelphia: W.B. Saunders Co., chapt. 8, pp. 409-482, 1989.
- 9) **Golimbu, M., Joshi, P., Sperber, A., Tessler, A., Al-Askari, S. and Morales, P.:** Renal cell carcinoma: survival and prognostic factors. Urology, 27: 291, 1986.
- 10) **Gotoh, A., Kitazawa, S., Fukase, M., Ogawa, T., Arakawa, S., Fujimori, T., Maeda, S. and Kamidono, S.:** Immunohistochemical study of parathyroid hormone related protein (PTHrP) in renal cell carcinoma (Abstr.). Nip. Hin. Gak. Zas., 82: 588, 1991.
- 11) **Lieber, M.M., Tomera, F.M., Taylor, W.F. and Farrow, G.M.:** Renal adenocarcinoma in young adults: Survival and variables affecting prognosis. J. Urol., 125: 164, 1981.
- 12) **Mittelman, A., Puccia, C., Ahmed, T., Zeffren, J., Choudhury, A. and Arlin, Z.:** A phase II trial of interleukin-2 by continuous infusion and interferon by intramuscular injection in patients with renal cell carcinoma. Cancer, 68: 1699, 1991.
- 13) **Sato, K., Kawaj, K., Iwasaki, A., Ishikawa, H., Koiso, K., Kamma, H. and Ogata, T.:** Pathological findings as determinant factors of prognosis of renal cell carcinoma (Abstr.) Nip. Hin. Gak. Zas., 82: 282, 1991.
- 14) **Somerén, A.:** Kidney and urinary passage. In: Practical Surgical Pathology. Edited by Z. Karcioğlu and A. Someren. Massachusettes: D.C. Heath and Company, chapt. 11, pp. 340-426, 1985.
- 15) **Sufrin, G., Mink, I., Fitzpatrick, R., Moore, R. and Murphy, G.P.:** Coagulation factors in renal adenocarcinoma. J. Urol., 119: 727, 1978.