TÜRK ÜROLOJİ DERGİSİ
Cilt: 15, Sayı: 2, 339-345

RENAL HÜCRELİ KARSİNOMA'DA NONMETASTATİK HEPATİK DİSFONKSİYON
NONMETASTATIC HEPATIC DYSFUNCTION ASSOCIATED WITH RENAL CELL CARCINOMA

ERGEN, A., ÖZEN, H.A., ALTUĞ, U., SARIYÜCE, O., ERKAN, İ., REMZİ, D., (*)

GİRİŞ

Renal hücreli karsinomu olan hastaların birçoğunda, ürolojik semptomlardan daha çok, tümörün nonspesifik toksik etkilerine bağlı olduğu sanılan semptom ve bulguların ön planda olduğu iyi bilinen bir gerçektir (1). Paraneoplastik sendrom olarak da adlandırılan bu semptom ve bulgular kompleksinin bir bölümünü oluşturan nonmetastatik hepatik disfonksiyon, ilk kez, hepatomegalisi olan 5 renal hücreli karsinomlu hastada saptanmıştır (2). Literatürde insidansının % 4 ila 14 arasında olduğuna dair yayınlar (3,4,5,6,7) bulunmakla birlikte, konunun önemi 1981 yılına kadar anlaşılmış değildir (8)

Çalışmamızın amacı renal hücreli karsinomlu hastalarımızda hepatik disfonksiyon insidansını ortaya koymak ve prognostik açıdan bir değeri olup olmadığını saptamaktır.

HASTALAR VE METOD

Çalışma kapsamına, 1977-1987 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Üroloji Anabilim Dalı'nda nefrektomi sonrası patolojik tanısı renal hücreli karsinom gelen 60 hasta alınmış ve retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Semptom ve bulgular, ESR değerleri, analiz için kaydedilmiştir. Hepatik disfonksiyon, serum transaminazlarında ve alkalen fosfatazda yükselme, serum albumin/globulin oranının 1'den küçük olması ve protrombin zamanındaki uzama kriterlerinden en az ikisinin anormal olması şeklinde değerlendirilmiştir. Hastaların tümünde, karaciğer-dalak sin-

(*) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

tigrafisi, kemik sintigrafisi ve peroperatuvar karaciğer muayenesi yapılmıştır. Bu şekilde nonmetastatik hepatik disfonksiyon saptanan hastaların yaş ve cinsiyetleri, evreleri, semptom ve bulguları, ESR değerleri, ilk rekürrense kadar geçen süre ile yaşam süreleri, hepatik fonksiyonların normal olduğu hasta grubu ile karşılaştırılmıştır. Hastalar median 16 ay süreyle izlenmiştir.

Evre tayini Robson sınıflamasına göre yapılmıştır. İlk rekürrense kadar geçen süre ile yaşam süreleri, Gehan (9) testiyle, ESR değerleri ve klinik semptom ve bulgular Khi-kare testi ve Yates düzeltmesiyle değerlendirilmiştir.

SONUÇLAR

Nonmetastatik disfonksiyonu olan 15 hastada ortalama yaş 53,7, kontrol grubunda 55.2'dir. Değerler arasında istatistiksel açıdan fark yoktur. ($p > 0.05$). Tablo 1'de hastaların evrelere göre dağılımı görülmektedir. Nonmetastatik hepatik disfonksiyon grubunda 12 erkek (% 80), 3 kadın (% 20), kontrol grubunda 35 erkek (% 77), 10 kadın (% 23) hasta vardır. İstatistiksel farklılık yoktur ($p > 0.05$). Tablo I'de görüldüğü gibi evrelere göre değerlendirildiğinde 1. grupta, 3 hasta Evre I (% 20), 3 hasta Evre II (% 20), 5 hasta Evre III (% 33), 4 hasta Evre IV (% 27), toplam 15 hasta (% 25) ve kontrol grubunda ise 13 hasta Evre I (% 28), 11 hasta Evre II (% 24), 13 hasta Evre III (% 28), 8 hasta Evre IV (% 20), toplam 45 hasta (% 75) olarak saptanmış olup yine gruplar arasında önemli bir farklılık yoktur ($p < 0.05$). Nonmetastatik hepatik disfonksiyonun positif olduğu, en az 2 kriterin bozuk olmasıyla belirlenen 15 hastanın 9'unda (% 60) alkalen fosfataz yüksekliği bu iki bozuk kriterden biri olarak vardır. Bu hastaların hiçbirinde radyografik veya histolojik olarak kanıtlanmış bir kemik metastazı sözkonusu değildir.

Tablo 2'de nonmetastatik hepatik disfonksiyonu olan ve olmayan hastalarda semptom ve bulgular ile ESR değerleri görülmektedir. Semptom ve bulgular açısından iki grup arasında önemli bir istatistiksel fark olmamasına karşın ESR yüksekliği birlikteliği, nonmetastatik hepatik disfonksiyon grubunda istatistiksel açıdan önemli gözükmektedir ($p < 0.05$).

Grafik 1'de ilk rekürrense kadar geçen süreler karşılaştırılmıştır. Veriler değerlendirildiğinde iki grup arasında nonmetastatik hepatik disfonksiyon grubu aleyhine önemli bir farklılık göze çarpmaktadır.

Grafik 2'de iki grubun yaşam süreleri karşılaştırılmıştır. İzlem süresince kontrol grubunda 6 hasta ex olmuştur (% 13). Nonmetastatik hepatik disfonksiyon grubunda ex olan 8 hasta vardır (% 53). İki grup arasındaki önemli farklılık kolaylıkla görülmektedir.

TARTIŞMA

Literatürde renal hücreli karsinomada nonmetastatik hepatik disfonksiyon insi-

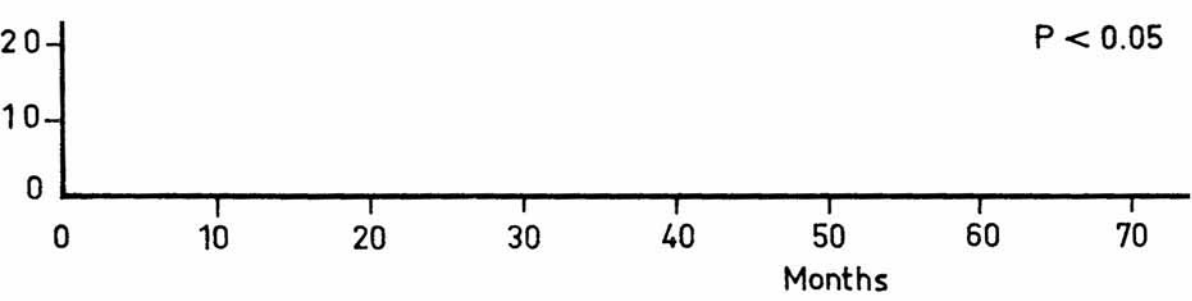

FIG. I : SURVIVAL CURVES IN BOTH GROUPS OF RENAL CARCINOMA

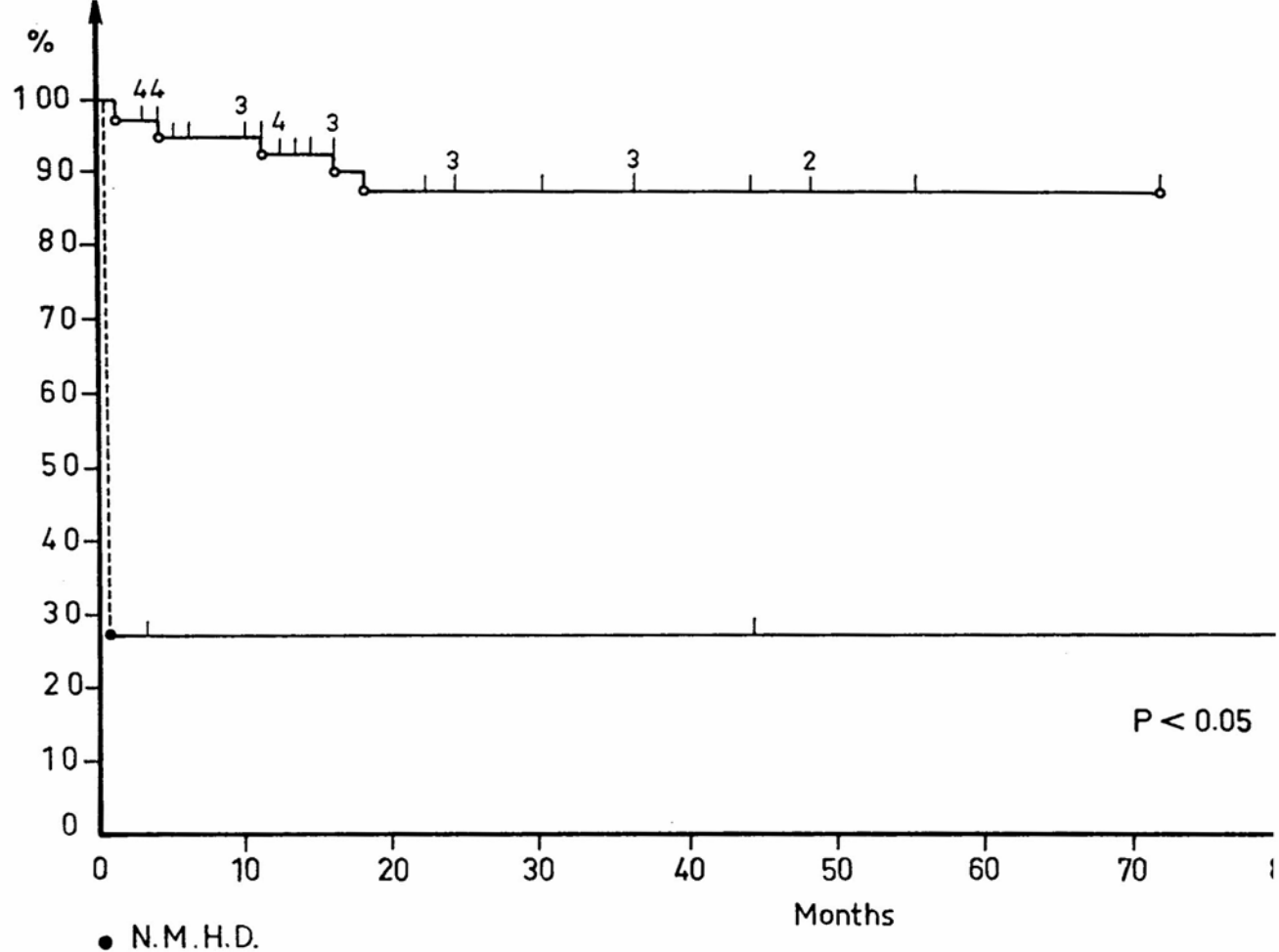

FIG. II : TIME TO FIRST RECURRENCE

dansının % 4-15 arasında değiştiğine dair yayınlar bulunmaktadır. Flitcher'in serisinde bu oran % 18.5'dir (8). Çalışmamızda % 25 olarak saptanmıştır. Tablo 2'de görüldüğü gibi, klasik triadın (ağrı, kitle, hematüri) toplam hasta grubunun ancak % 15'inde var olduğu gözönüne alınırsa, renal hücreli karsinomlu hastalarda nonmetastatik hepatik disfonksiyonun kaydedilmeye oldukça değer bir bulgu olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır.

Literatürdeki diğer yayınlarda nonmetastatik hepatik disfonksiyon ile ateş, anemi ve kilo kaybı arasında önemli bir bağıntı bulunduğu rapor edilmesine (10) karşın, bizim çalışmamızda bu açıdan kayda değer bir farklılık saptanamamıştır. Ancak nonmetastatik hepatik disfonksiyon grubunda ESR yüksekliği ile birliktelik, kontrol grubundan daha fazladır. Literatür (6) bulgularıyla uyumlu, bu bulgu belki de nonmetastatik hepatik disfonksiyon sendromunun bir parçası olarak kabul edilebilir. Özellikle prognostik açıdan iki bulgunun birlikte değerlendirilmesinin renal hücreli karsinomlu hastaların izleminde yararlı olacağı görüşündeyiz.

Bizim serimizde ve diğer serilerde alkalen fosfataz yüksekliği birlikte en sık rastlanan karaciğer fonksiyon testi bozukluğudur. Bu enzimin bir variantının, neoplastik dokudan salgılandığı bulunduğundan, bu yüksekliğin, enzimin tümör tarafından ektopik yapımına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Nonmetastatik hepatik disfonksiyon sendromunun etyolojisi spekülatiftir. Utz (12)'a göre tümör tarafından salgılanan humoral bir madde disfonksiyondan sorumludur, ancak bu humoral maddeyi deneysel olarak ortaya koymak mümkün olamamıştır. Globulinlerin yüksek olması bir immünolojik temeli düşündürmekle birlikte (8), immünglobulinlerin varlığına ait yapılmış çok az ayrıntılı çalışma vardır.

Nedeni ne olursa olsun, nonmetastatik hepatik disfonksiyonel renal hücreli karsinomada ilk rekürrense kadar geçen süreyi kısaltmakta, yaşam süresini de önemli ölçüde azaltmaktadır. Bu açıdan önemli bir prognostik kriter olarak kabul edilmesi gerektiği kanısındayız. Retrospektif olduğundan, çalışmamızda yalnızca preoperatif hepatik disfonksiyon ve prognostik önemi üzerinde durulmuştur. Bundan sonra yapılacak kontrollü çalışmalarda, postoperatif karaciğer fonksiyon testlerinin de değerlendirilmesi ve preoperatif devrede karaciğer fonksiyon testleri bozuk olup da postoperatif devrede bu bozukluğun devam ettiği hastalar ile, normale dönenlerin yaşam süreleri açısından karşılaştırılamasının sendromun prognostik önemini daha da arttıracağını söylemek yanlış olmayacaktır kanısındayız.

TABLO I: Hasta sayısı

	Nonmetastatik Hep. Disfonksiyon Grubu	Kontrol grubu
EVRE I	3 (% 20)	13 (% 28)
EVRE II	3 (% 20)	11 (% 24)
EVRE III	5 (% 33)	13 (% 28)
EVRE IV	4 (% 27)	8 (% 20)
Toplam	15 (% 100)	45 (% 100)
	$p > 0.05$	

TABLO II: Semptom ve bulgular

	Nonmetastatik hep. Disfonksiyon Grubu	Kontrol grubu	
Klasik triad	2 (% 13)	7 (% 15)	$p>0.05$
Ağrı	6 (% 40)	23 (% 51)	$p>0.05$
Hematüri	11 (% 73)	34 (% 75)	$p>0.05$
Kitle	5 (% 33)	20 (% 44)	$p>0.05$
Ateş	1 (% 6)	3 (% 6)	$p>0.05$
Anemi	3 (% 20)	5 (% 11)	$p>0.05$
Kilo kaybı, halsizlik	2 (% 13)	1 (% 2)	$p>0.05$
ESR yüksekliği	12 (% 80)	26 (% 57)	$p<0.05$

ÖZET

Çalışma kapsamına 1977-1987 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Üroloji Anabilim Dalı'nda renal hücreli karsinom tanısıyla tedavi edilen 60 hasta alınmıştır. Preoperatif incelemelerde, 60 hastanın 15'inde (% 25) hepatik metastaz kanıtı olmaksızın, en az 2 karaciğer fonksiyon testi anormal olarak saptanmıştır. Karaciğer fonksiyon testleri normal olan diğer 45 hasta ile karşılaştırıldığında, bu hastaların eritrosit sedimantasyon hızları (ESH) değerlerinin önemli ölçüde yüksek olduğu olduğu görülmektedir ($p<0.05$). İlk rekürrense kadar geçen süre ve yaşam süreleri karşılaştırıldığında da nonmetastatik hepatik disfonksiyon grubu aleyhine önemli bir farklılık göze çarpmaktadır ($p<0.05$)

SUMMARY

This study includes 60 patients with renal cell carcinoma treated at the Hacettepe University Department of Urology between 1977 and 1987. 15 patients had abnormalities of 2 or more liver function tests but without evidence of hepatic metastates. There was a significant association between these patients and the presence of raised erythrocyte sedimentation rate (ESR) levels compared with those whose liver function was normal ($p<0.05$). Time to first recurrence and survival rates, were again poorer in nonmetastatic hepatic dysfunction group, compared with those whose liver function was normal ($p<0.05$).

KAYNAKLAR

1. **Altaffer, L.F. and Chenault, O.W.**: Paraneoplastic endocrinopathie associated with renal tumors. J. Urol. 122: 573-577, 1979.

2. **Stauffer, M. H.:** Nephrogenic hepatosplenomegaly. (Abstract). Gastroenterology 40: 691, 1961.
3. **Walsh, P.H. ve Kissane, J.M.:** Nonmetastatic hypernephroma with reversible dysfunction. Arch. Intern. Med. 122: 214-222, 1968.
4. **Warren, M.M., Kelalis, P.P. and Utz, D.C.:** Changing concept of hypernephroma. J. Urol. 104: 376-379, 1970.
5. **Ramos, C.V. ve Taylor, H.B.:** Hdpatic dysfunction associated with renal carcinoma. Cancer 29: 1287-1292, 1972.
6. **Strickland, R.C. ve Schenker, S.:** The nephrogenic hepatic dysfunction syndrome: a review. Amer. j. Dig. Dis. 22: 49-55, 1977.
7. **Boxer, R.J., Waisman, j., Lieber, M.M., Mampaso, F.M. and Skinner, D.G.:** Nonmetastatic hepatic dysfunction associated with renal carcinoma. J. Urol. 119: 468-471, 1978.
8. **Fletcher, M.S., Packham, D.A., Pryor, J.P., Yates-Bell, J.A.:** Hepatic dysfunction in renal carcinoma. Brit. J. Urol. 53: 533-536, 1981.
9. **Marascuito, L.A. and Mc Sweeney, M.:** Comparison of survival distributions. In nonparametric and distribution free methods for the social sciences. Chp 7. pp 225-256, California: Brooks/Cole Publishing Company, 1977.
10. **Tartaglia, A.P., Wolfe, S. and Propp, S.:** Hepatic dysfunction and fever associated with renal carcinoma. N.Y. State J. Med. 70: 2231-2234, 1970.
11. **Stolbach, L.L., Krant, M.J. and Fishman, W. H.:** Ectopic production of an alkaline phosphatase isoenzyme in patients with cancer. N. Engl. J. Med. 281: 757-762, 1969.
12. **Utz, D.C., Warren, M.M., Gregg, J.A., Ludwig, J., Kelalis, P.F.:** Reversible hepatic dysfunction associated with hypernephroma. Mayo Clin. Proc. 45: 161-169, 1970.