RENAL HÜCRELİ KARSİNOMDA PARANEOPLASTİK SENDROMLAR

PARANEOPLASTIC SYNDROMES IN RENAL CELL CARCINOMA

GÜZELSOY, M., SADE, M., KIRKALI, Z.

ÖZET

Renal hücreli karsinomda (RHK) hastalar çeşitli semptomlar ile başvurmakta ve tetkiklerinde paraneoplastik sendromlar olarak adlandırılan tablolarla karşılaşılmaktadır. Haziran 1989 ile Mayıs 1996 tarihleri arasında renal kitle ön tanısı ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda radikal veya parsiyel nefrektomi yapılan 77 hastadan, patolojik tanısında RHK saptanan 22'si kadın, 43'ü erkek toplam 65 hasta değerlendirildi. Hastalarda kilo kaybı % 46, hipertansiyon % 6, ateş yüksekliği % 6, anemi % 12.3, alkalen fosfataz yüksekliği % 7.6, karaciğer fonksiyon bozukluğu % 23, eritrosit sedimantasyon hızında artış % 55.3, kalsiyum yüksekliği % 10.7 oranında gözlenmiştir. Postoperatif ateşler kayboldu, 3 hastada kan basıncı normale döndü, birinde ise hipertansiyon devam etti. 7 hastada anemi tablosu ortadan kalktı, 1 hasta ise takip dışı idi; 5 hastada kalsiyum normal sınırlara indi, 2 hasta ise takip dışı idi. Karaciğer fonksiyonlarında bozukluk olanların takiplerinde 9 tanesinde normale dönüş gözlendi. RHK'lu hastalarda klasik semptomların sorgulanması dışında detaylı olarak öykü alınması gereklidir. Tetkiklerde paraneoplastik sendrom ile uyumlu bulgular irdelenmelidir.

ABSTRACT

Renal cell carcinoma (RCC) is known to coexist often with several paraneoplastic syndromes. Between June 1989 and May 1996, radical or partial nephrectomy were performed for renal mass in 77 patients at Dokuz Eylül University School of Medicine, Department of Urology. (22 female, 43 male) 65 patients whose histopathologic examination revealed RCC were included in this study. Of these patients, 46 % had weight loss, 6 % had a high blood pressure, 6 % had fever. High alkaline phosphatase levels were observed in 7.6 %, anemia in 12.3 %, hypercalcemia in 10.7 % and elevated erythrocyte sedimentation rate in 55.3 %. 15 patients (23 %) had disturbed liver function tests. In the postoperative period fever resolved in all patients. Blood pressure returned to normal in 3 and hemoglobin levels normalized in 7 patients. Hepatic dysfunction resolved in 9 patinets. Calcium levels normalized in 5 patients. Due to the high incidence of paraneoplastic syndromes in patients with RCC, extensive clinical and biochemical evaluation of these patients is indicated.

ANAHTAR KELİMELER: RHK, Paraneoplastik sendromlar

KEY WORDS: RCC, Paraneoplastic syndromes

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Adabilim Dalı

Türk Üroloji Dergisi 24: 18-21, 1998

GİRİŞ

Renal Hücreli Karsinom (RHK) genelde erişkinlerde 4/100.000 oranında görülür ve tüm solid tümörlerin yaklaşık % 3'ünü oluşturur. Böbrekteki kitlelerin yaklaşık % 85-90'ını RHK'dur ve genelde kötü prognoza sahiptir. Ağrı, hematüri, kitleden oluşan klasik üçlü bulguya yaklaşık %10 oranında rastlanmaktadır. En sık görülen semptomlar % 41 ile ağrı, % 38 ile hematüri, % 36 ile kilo kaybı, % 22 ile hipertansiyon, % 18 ile ateş, % 10 ile hiperkalsemidir.[1] Bu semptomların haricinde sistemik etkileri olan paraneoplastik sendromlar olarak adlandırılan çeşitli bulgular da tanımlanmıştır. Bu çalışmada retrospektif olarak paraneoplastik sendromlar irdelendi.

MATERYAL VE METOD

Haziran 1989 ve Mayıs 1996 tarihleri arasında renal kitle ön tanısı ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda radikal veya parsiyel nefrektomi yapılan 77 hastadan, patolojik tanısında RHK saptanan 22'si kadın (% 34), 43'ü erkek (% 66) toplam 65 hasta değerlendirmeye alındı. 4 hastaya parsiyel nefrektomi, 60 hastaya radikal nefrektomi, 1 hastaya eş zamanlı bilateral renal kitle nedeni ile radikal ve parsiyel nefrektomi yapıldı. Hastaların fizik incelemesinden sonra eritrosit sedimentasyon hızını (ESR) içeren hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerini içeren geniş biyokimya, akciğer grafileri, IVU, abdomino-pelvik USG, BT ve MRG tetkikleri yapılarak klinik evrelemesi TNM sistemine göre yapıldı.[1] Cerrahi işlemden sonra patalojik spesimen TNM sistemine göre evrelendi.[1] Hastalar üçer aylık aralarla sorgulama, fizik inceleme, ESR ve hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerini içeren biyokimyasal inceleme, akciğer grafileri ve abdominopelvik USG tetkikleri istenerek izleme alındı. Sistemik kan basıncı 140/90 mm/Hg'nın üzerinde olan ve bu tablonun yeni başladığı vakalar incelemeye alındı. Ateşi açıklayacak herhangi bir pozitif bulgu tespit edilemeyen ve 37.5 derecenin üzerinde olan vakalar, serum Alkalen fosfataz 133 U/L değerinin üzerinde ve karaciğer ve kemik metastazı olmayan hastalar, serum kalsiyum düzeyi 10.4 mg/dl üzerinde, kan hemoglobin düzeyi 10 gr/dl'nin altında, SGOT 37 U/L, SGPT 40 U/L, GGT 43 U/L, total bilirubin değeri 1.2 mg/dl'nin üzerinde ve karaciğer metastazı yapılan tetkik ve incelemelerde saptanmayan hastalar, eritrosit sedimentasyon hızı 30 mm/saat üzerinde olan vakalar çalışmaya alındı. Son 3 ay içinde kilo kaybettiğini hisseden ve 3 kilogramın üzerinde kilo kaybeden hastalar çalışmaya alındı.

BULGULAR

Yaş ortalaması 59 (minimum 29, maksimum 82) idi. Primer şikayet olarak 38 hasta ağrı, 13 hasta hematüri, 3 hasta hipertansiyon, 1 hasta ateş yüksekliği, 1 hasta kilo kaybı, 1 hasta kendisi tarafından hissedilen kitle nedeni ile başvurdu. Hastaların sorgulaması, fizik inceleme ve tetkikler sonrası şu tablo ile karşılaşıldı:

4 hastada ateş (% 6),

4 hastada hipertansiyon (% 6),

5 hastada alkalen fosfataz yüksekliği (% 7.6),

7 hastada kalsiyum yüksekliği (% 10.7),

8 hastada anemi (% 12.3),

15 hastada karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk (% 23),

30 hastada kilo kaybı (% 46)

36 hastada eritrosit sedimentasyon hızında artış (% 55.3) saptandı.

Patolojik olarak 1 hasta T_1, 38 T_2, 18 T_3, 8 T_4 idi. T_1 olan hastada paraneoplastik sendrom ile uyumlu bulgu yoktu. T_2'de %76, T_3'de % 89, T_4'de % 87.5 oranında paraneoplastik sendromlar gözlendi.

Hipertansiyon tespit edilen 3 hastada ateşi açıklayabilecek herhangi bir enfeksiyon odağı fizik inceleme ve tetkikler neticesi bulunamadı. Bu hasta grubunda ateş genelde subfebril seyretti. Diğer hastada ise tümör içine kanama tespit edildi.

Hiperkalsemisi olan hastalarda hiperkalsemiye neden olacak herhangi bir bulgu ve kemik metastazı yoktu.

Karaciğer fonksiyon testleri olarak SGOT, SGPT, GGT, total ve direkt bilirubin araştırıldı. Karaciğer metastazı yapılan tetkik ve incelemelerde saptanmayan ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk saptanan hastalar incelemeye alındı.

Karaciğer ve kemik metastazı olmayan ve alkalen fosfataz yüksekliği saptanan hastalar çalışmaya alındı.

Cerrahi girişimden sonra bu tabloların kaybolduğu veya önemli oranda azaldığı aşağıdaki tabloda görülmektedir.

Cerrahi girişim sonrası 1 hastada hipertansi-

yon devam etti ki bu hasta 15 yıllık hipertansiyon hikayesi veren vaka idi.

Ateş ve kilo kaybı hastalarda kayboldu.

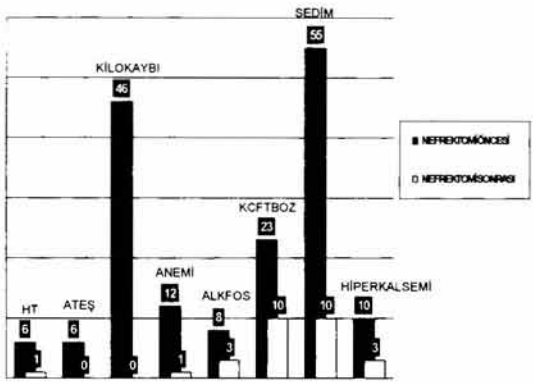
Anemisi olan hastaların 1 tanesi takip dışı kaldı, diğerlerinde anemi düzeldi. 5 hastada kalsiyum normal sınırlara indi, diğer 2 vaka takip dışı kaldı.

Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk olan 9 hastada normal sınırlara inmesine karşın 6 hastada devam etti. Bu hastaların 2 tanesinde izlemde karaciğer metastazı gelişti, 1 hastada beyin metastazı, 1 hastada ise rezidü kitle vardı. 1 hastada kronik karaciğer hastalığı tespit edildi. Diğer hasta ise takip dışı kaldı.

Alkalen fosfataz yüksekliği olan 3 hastada cerrahi sonrası normal değerlere inmesine karşın 2 hastada izlemde karaciğer metastazı gelişti.

Paraneoplastik sendromu olan ve olmayan hastaların yaşam sürelerinde istatistiki olarak farklılık tespit edilemedi. Sadece preoperatif karaciğer fonksiyon testlerinde yüksek olan ve postoperatif yüksek olarak sebat eden 6 hastanın 4'de takiplerde progresyon gözlendi (rezidü kitlesi olan hasta dahil). Bu hasta grubunda yaşam süresi diğer hastalara oranla daha düşük idi.

Tablo 1: Nefrektomi öncesi ve sonrası izlenen paraneoplastik sendromlar



Tablo 1: Nefrektomi öncesi ve sonrası tespit edilen paraneoplastik sendromlar

TARTIŞMA

Yaklaşık %30-40 oranında paraneoplastik sendromlara RHK'da rastlanabileceği belirtilmektedir. Bu sendromlardan en popüler olanı 1961'de Staufer'in tanımladığı nonmetastatik hepatik disfonksiyondur. Bu sendromların bazılarının nedeni normal böbrek dokusundan salgılanan renin, eritropoeitin gibi maddelerin fazla salgılanmasıdır, bir kısmının nedeni ise tümöral dokudan salgılanan maddelerdir. ESR'da artış, hipertansiyon, anemi, kilo kaybı, ateş, alkalen fosfataz seviyesinin yüksekliği, hiperkalsemi, polisitemi, nöromyopati, amiloidozis[2] gibi klasik kaynaklarda belirtilenlerin haricinde vaka sunumu tarzında fulminan hepatik yetmezlik,[3] edinsel disfibrinojenemi[4] gibi nadir sendromlar da tanımlanmıştır.

Nonmetastatik hepatik disfonksiyonda nefrektomi sonrası karaciğer fonksiyon testleri çoğu hastada normale dönmektedir ve bu bulgu % 88 oranında hastanın en az 1 yıldan fazla yaşam süresine sahip olduğunu işaret eder. Bu sendromun tekrarı genellikle tümörün tekrarı ile ilişkilidir.[2,5] Bizim çalışmamızda da hastaların % 60'ında karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlara döndü. Nefrektomi sonrası karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluğun devam ettiği 2 hastada takiplerde karaciğer metastazı gelişti. Ancak tümör tekrarına rastlanmadı. Preoperatif yüksek karaciğer fonksiyon testlerinin kötü prognozu işaret ettiğini düşündürmesine rağmen istatistiki anlamlılık arzetmiyordu. Preoperatif yüksek karaciğer fonksiyon testlerine sahip olan ve postoperatif takiplerde yüksek seyreden hastaların anlamlı olarak düşük survivale sahip olduğu gözlendi. Ancak bu hasta grubu altı ile sınırlı idi.

Kalsiyum seviyesinin yükselmesinin etyolojisi net olmamakla beraber parathormon benzeri bir maddeye[6] bağlı olabileceği ve yaklaşık % 10 oranında görüleceği[7] belirtilmiştir. M.D. Anderson Cancer Center'de 7667 malignensili hastada hiperkalsemi incelenmiş ve şiddetli hiperkalsemiye (12 mg/100 ml'nin üzerinde) % 1.42 ile ilk sırada RHK'da, orta şiddette hiperkalsemiye (10.8-12 mg/199 ml arası) ise % 3.33 oranında ilk sırada RHK'da görüldüğü tespit edilmiştir.[8] Nefrektomi sonrası genelde kalsiyum seviyesi normale dönmektedir.[2] Bizim çalışmamızda da 5 hastada kalsiyum seviyesi normale döndü, 2 hasta ise takip dışı idi.

Ricardo ve ark. 158 RHK'lu hastada yaptığı çalışmada % 10 ve daha fazla kilo kaybının kötü prognostik özellik taşıdığını tespit etmişlerdir.[9] Esrig ve ark.nın çalışmasında ise lokal tekrarda kilo kaybının varlığı belirtilmiştir.[10]

Sene ve ark.nın 155 RHK'lu hastada yaptıkla-

rı çalışmada ESR'nin 30 mm/h'den fazla olduğunda düşük yaşam süresine işaret ettiği; ateş ve anemi varlığının kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada hipertansiyon varlığının daha iyi yaşam süresine işaret ettiği belirtilmiş ancak bunu açıklayacak bir neden ortaya konamamıştır.[11]

Hipertansiyona % 22 ile % 37.5 oranında rastlanır. Bunun ileri evreli tümörlerde renin seviyesinin artmasına ikincil olarak geliştiği ve nefrektomi sonrası gerilediği belirtilir. Hipertansiyonun nedeni renin seviyesinin artması haricinde tümör içindeki arteriyovenöz fistüle, hiperkalsemiye, polisitemiye bağlı olabilir.[2] Bizim çalışmamızda 15 yıllık hipertansiyon hikayesi veren vakanın haricinde nefrektomi sonrası normal sınırlara dönüş izlendi.

Sonuç olarak RHK'da paraneoplastik sendromlara oldukça sık rastlanılmakta ve prognoz hakkında öngörüde bulunmamıza yardımcı olmaktadır. Ancak bizim çalışmamızda bir tümör belirleyicisi olarak kullanılabilecek özelliklere sahip olmadığı görüldü. Daha geniş seriler ile bu konunun irdelenmesi üro-onkologlara yardımcı olacak bilgilerin teminini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1) Union International Contre le Cancer, The TNM classification of tumors 1992. Geneva UICC, 1992.

2) **de Kernion, J.B., Belldegrun, A.:** Renal tumors, in Campbell's Urology ed. by Walsh, Retik, Stamey, Vaughan, Vol: 2, p: 1053-1087. Saunders Comp Philadelphia, London, Toronto, Montreal, etc. 1992.

3) **Fang, J. W.S., Lau, J.Y.N., Wu, P.C., Lai, C.L.:** Fulminant hepatic failure in nonmetastatic renal cell carcinoma, Digestive Diseasses and Sciences, 37-3: 474-477, 1992

4) **Dawson, N.A., Barr, C.F., Alving, B.M.:** Acquired dysfibrinogenemia paraneoplastic syndrome in RCC. A Journal of Medicine, 78: 682-686, 1985

5) **Boxer, R.J., Waisman, J., Lieber, M.M., Mampaso, F.M., Skinner, D.G.:** Nonmetastatic hepatic dysfunction associated with renalcarcinoma, J. Urol., 119% 468, 1978

6) **Sandhu, D.P.S., Munson, K.W., Harrop, J.S., Hopton, M.R., Ratcliffe, W.A.:** Humoral hypercalcemia in renal carcinoma due to parahyroid hormone relted protein. B. J. Urology, 72: 848-850, 1993

7) **Fahn, H.J., Lee, Y.H., Chen, M.T.:** The incidence and prognostic significance of humoral hypercalcemia of malignancy in RCC, J. Urology 145: 248-250, 1991

8) **Sellin, R.W., Newman, B.M., Taylor, S.H., Guinee, V.J.:** Incidence of hypercalcemia in patients with malignancy referred to a comprehensive cancer center, Cancer, 71-4: 1309-1312, 1993

9) **Neves, R.J., Zincke, H., Taylor, W.F.:** Metastatic renal cell cancer and radical nephrectomy: Identification of prognostic factors and patient survival. J. Urol., 139: 1173-1176, 1988

10) **Esrig, D., Ahlerig, T.E., Lieskovsky, G., Skinner, D.G.:** Experience with fossa recurrence of renal cell carcinoma. J. Urol., 147: 1491-1494, 1992

11) **Sene, A.P., Hunt, L., McMahon, R.F.T., Caroll, R.N.P.:** Renal carcinoma in patients undergoing nephrectomy: Analysis of survival and prognostic factors. Brit. J. Urol., 70: 125-134, 1992