

Böbrek kanserinde Üroonkoloji Derneği nomogramı – nasıl kullanalım?

Society of Urooncology nomogram for kidney cancer – the user’s manual

Dr. Özgür Yayıoğlu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana

ÖZET

Üroonkoloji Derneği tarafından yürütülen çok merkezli çalışmada metastatik olmayan böbrek hücreli karsinom (BHK) olgularında nefrektomi öncesi dönemde kullanılmak üzere ve cerrahi tedavi sonrası 5 yıllık nüksüz sağkalım tahmini için prognostik öngörü modeli geliştirilmiştir. Bu model tanı sonrası ve nefrektomi öncesi dönemde hastaların bilgilendirilmesi amacıyla, neoadjuvan tedavi ve aktif izlem çalışmalarında hasta seçiminde kullanılabilir. Model kullanımı oldukça basit ve tüm hastalarda mevcut olması gereken klinik faktörlerin kullanımıyla oluşturulmuş bir nomogramdır. Önümüzdeki dönemde yeni hasta serileriyle nomogramın eksternal validasyonunun yapılması faydalı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Böbrek kanseri, sağkalım, nefrektomi, nomogramlar

İletişim (✉): yaycioglu@yahoo.com

Böbrek hücreli karsinom (BHK) oldukça değişken prognoza sahip heterojen bir hastalıktır. Tüm kanser türlerinde olduğu gibi BHK’da da prognoz öngörüsünde kullanılması amacıyla birçok prognostik faktör tanımlanmıştır. Bunlar, “Tümör ile İlgili Faktörler”, “Hasta ile İlgili Faktörler”, “Moleküler Faktörler” ve “Mekanizmaya Özgü Faktörler” olarak sınıflandırılabilir (1). Bu prognostik faktörlerden hiçbiri tek başına mükemmel bir belirteç değildir. Bu nedenle BHK’da prognoz öngörüsünü daha iyi yapabilmek amacıyla birden çok prognostik faktörün birlikte kullanılması ile oluşturulan prognostik modeller geliştirilmiştir (1,2). BHK’da lokal hastalık ve metastatik hastalıkta kullanılmak üzere geliştirilmiş prognostik modeller mevcuttur. Lokal hastalıkta kullanılan modeller ise nefrektomi öncesi ve sonrası modeller olarak ikiye ayrılır. Nefrektomi öncesi modeller tümörün patolojik incelemesi henüz yapılmadığından klinik verilere dayanır. Nefrektomi sonrası modeller ise tümörün histopatolojik incelemesi ile elde edilen tümör histolojisi, Fuhrman derecesi, patolojik evresi gibi çok önemli ve kuvvetli histopatolojik verileri de gözönünde bulundurabilme olanağına sahiptir. Çeşitli çalışmalar nefrektomi sonrası modellerin nefrektomi öncesi modellere göre prognoz öngörüsünü daha doğru bir şekilde yapabildiğini göstermiştir (3). Gelecekte nefrektomi öncesi modellere biyopsi bulgularının veya moleküler belirteçlerin eklenmesi ile daha iyi prognoz öngörüsü sağlanması mümkün olabilir. BHK’da prognoz öngörü modelleri hastaların bilgilendirilmesi, tedavi planlaması, takip protokollerinin hastanın nüks ve kanser progresyon riskine uygun olarak oluşturulması ve klinik çalışmalara hasta seçimi amacıyla

ABSTRACT

A preoperative prognostic model predicting 5 year recurrence-free survival in patients with non-metastatic renal cell carcinoma was developed as a result of a multi-center study conducted by the Society of Urooncology. This model is useful to counsel patients before nephrectomy. It can be used as a patient selection tool for neoadjuvant as well as active surveillance studies. It is a user-friendly model that utilizes easy to obtain clinical variables. The model is yet to be externally validated.

Key words: Kidney cancer, survival, nephrectomy, nomograms

kullanılabilir. Kullanılacak olan öngörü modelinin ne öngördüğüne dikkat edilmelidir. Bugüne değin geliştirilmiş olan nefrektomi öncesi modeller arasında BHK histolojisi, evre, hastalık progresyonu veya kansere özgü mortalite öngörüsünü amaçlayanlar vardır (4-8).

Uzak metastaz yapmamış BHK’da seçkin tedavi radikal veya parsiyel nefrektomi şeklinde yapılan cerrahi rezeksiyondur. BHK’da klinik tanı genellikle radyolojik görüntüleme yöntemleriyle konulur. Nefrektomi öncesi doku tanısının belirlenmesi amacıyla biyopsi sınırlı olgularda uygulanır, dolayısıyla nefrektomi öncesinde hastaların bilgilendirilmesi yalnızca klinik verilerle, histopatolojik bulgular olmaksızın yapılır. Bu nedenle cerrahi öncesi dönemde prognoz öngörüsünde kullanılacak bir model klinikte oldukça faydalı olacaktır. BHK için geliştirilen hedefe yönelik tedavi ajanlarının lokalize hastalıkta cerrahi ile bütünlendirilerek neoadjuvan ve adjuvan tedavi yöntemi olarak kullanılması

“BHK’da lokal hastalık ve metastatik hastalıkta kullanılmak üzere geliştirilmiş prognostik modeller mevcuttur. Lokal hastalıkta kullanılan modeller ise nefrektomi öncesi ve sonrası modeller olarak ikiye ayrılır.”

“BHK’da prognoz öngörü modelleri hastaların bilgilendirilmesi, tedavi planlaması, takip protokollerinin hastanın nüks ve kanser progresyon riskine uygun olarak oluşturulması ve klinik çalışmalara hasta seçimi amacıyla kullanılabilir.”

ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (9-12). Günümüzde neoadjuvan tedavinin potansiyel uygulama alanları lokal ileri evre hastalıkta tümör trombusu, T4 hastalık, soliter böbrekte büyük tümör, bilateral büyük tümörler gibi durumlarda kitlenin tedavi ile küçültülerek cerrahisi mümkün olmayan kitlelerin cerrahi ile çıkarılabilir hale getirilmesi veya zorunlu parsiyel nefrektomi yapılması gereken olgularda kitlenin parsiyel nefrektomi yapılabilir hale getirilmesi olarak sıralanmaktadır (13). Neoadjuvan tedavi çalışmalarında hasta seçimi için nefrektomi öncesi modellerde kullanılan prognostik faktörlerin kullanımı önerilmektedir (14). Bu çalışmaların sonucunda neoadjuvan tedavinin nüks riski ve/veya sağkalım üzerine olumlu etkisinin kanıtlanırsa neoadjuvan tedavi günlük pratiğe girecektir (15). Bu durumda hangi risk grubundaki hastalara neoadjuvan tedavi uygulanacağına belirlenmesinde cerrahi öncesi prognostik öngörü modellerinin kullanılması muhtemeldir. Ayrıca nefrektomi öncesi modeller mikroyazif ablatif tedavi uygulanması veya laparoskopik nefrektomi sırasında tümörün morselasyonu gibi tümörün histopatolojik incelenmesinin tam olarak mümkün olamayabileceği ve aktif izlem planlanan olgularda da faydalı olabilir. Bu amaçla preoperatif modellere biyopsi bulguları eklenebilir. Kullanılacak olan öngörü modelinin o ülkenin verileri ile hazırlanmış, bu mümkün değilse o ülkenin verileri ile valide edilmiş olması oldukça önemlidir.

Üroonkoloji Derneği metastaz bulgusu olmayan BHK olgularında cerrahi tedavi sonrası nüksüz sağkalım öngörüsünde nefrektomi öncesi prognostik model hazırlanması amacıyla çok merkezli bir çalışma gerçekleştirdi (16). Çalışmada 25 merkezin 1987 ile 2007 yılları arasında radikal veya parsiyel nefrektomi uygulanan hastalarının verileri retrospektif olarak toplandı ve

Tablo 1. Üroonkoloji Derneği tarafından yürütülen çalışmadaki hasta özellikleri (16)

Total number of patient	1889
Gender	
Male	1178 (62.4)
Female	711 (37.69)
Mean age \pm SD at diagnosis (years)	56,7 \pm 12.4
Presentation	
İncidental	821 (43.5)
Local symptoms	821 (43.5)
Systemic symptoms \pm SD (mm)	247 (13.1)
Clinical T stage (NM 2002)	
T1a	290 (15.4)
T1b	775 (41)
T2	400 (21.2)
T3a	249 (13.2)
T3b	91 (4.8)
T4	84 (4.4)
Presence of radioogical lymph nodes	
No	1723 (91.2)
Yes	166 (8.8)
Discase recurrence	
No	1631 (86.3)
Yes	258 (13.7)

SD: standart deviation, numbers in parentheses are percentages

1889 hastadan oluşan ortak bir veritabanı oluşturuldu. Preoperatif değişkenler hasta yaşı, cinsiyeti, klinik başvuru şekli, radyolojik tümör boyutu, radyolojik lenf düğümlerinin olup olmaması ve klinik evre olarak belirlendi. Klinik başvuru şekli rastlantısal, lokal semptomlar ve sistemik semptomlar olarak gruplandırıldı. Hastanın ameliyat öncesi yapılan bilgisayarlı tomografi (BT) veya magnetik rezonans görüntülemesinde (MRG) radyolojik tümör boyutu, lenf nodları ve klinik evre belirlendi. Radyolojik tümör boyutu tümörün en geniş çapı olarak kabul edildi, 10 mm’den büyük bölgesel lenf düğümünün varlığı değerlendirildi ve klinik T evresi American Joint Committee on Cancer’ın 2002 TNM sınıflamasına göre yapıldı. Tüm grupta 1655 hastaya radikal, 194 hastaya parsiyel nefrektomi uygulandı. Hastaların özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Tüm grupta medyan takip süresi 23.6 ay olup 1 ay ile 222 ay arasında değişmekteydi. Takipler sırasında 258 olguda (%13.7) nüks saptandı. Nefrektomi ile nüks saptanması arasında geçen medyan süre 13 aydı. Çalışma grubu için 5 yıl nüks gelişmeme olasılığı %78.6 idi (%95 CI %75.9-%81.3). Tekli değişken analizde yaş, cinsiyet, başvuru şekli, tümör boyutu, lenf düğümü varlığı ve klinik T evresi nüks açısından anlamlı belirteçler olarak belirlendi. Çoklu değişken analizde ise yaş hariç tüm değişkenler nüksüz sağkalım ile ilişkili idi. ($p < 0.05$) (Tablo 2). Ancak tekli değişken analizde sınırdan anlamlı olması nedeniyle yaş da oluşturulan modele dahil edildi. Çoklu

değişken Cox regresyon analizi katsayıları kullanılarak oluşturulan nomogram Şekil 1’de gösterilmiştir. Oluşturulan modelin internal validasyonunda elde edilen c-indeksi 0.747 olarak bulundu. Bu çalışmaya çok sayıda merkezin katılmış olması ve yüksek hasta sayısı modelin ülkemizde karşılaşılan BHK olgularını doğru bir şekilde temsil edebileceğini düşündürmektedir. Ancak çalışmanın retrospektif verilerle gerçekleştirilmiş olması ve göreceli olarak kısa takip süresine sahip olması da gözönünde bulundurulmalıdır.

Nomogramın kullanımı

Hastanın prognostik öngörüsünü yapmak için nomogramı oluşturan yaş, cinsiyet, başvuru şekli, tümör boyutu, klinik T evresi, radyolojik lenf nodu yayılımı bulgusu faktörlerinin her biri için hastaya ait değerler nomogramın en üst satırındaki çizelgede

“Neoadjuvan tedavi çalışmalarında hasta seçimi için nefrektomi öncesi modellerde kullanılan prognostik faktörlerin kullanımı önerilmektedir”

Tablo 2. Üroonkoloji Derneği tarafından yürütülen çalışmadaki tekli değişken analiz ve nefrektomi sonrası nüksüz sağkalım olasılığı için çoklu değişken Cox regresyon analizi sonuçları (16)

Variables	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	P value*-	HR (95% CI)	P value*
Patient age	1.01 (1.002-1.021)	0.017	1.01 (0.998-1.020)	0.155
Gender	0.64 (0.479-0.820)	0.002	0.64 (0.472-0.840)	0.002
Presentation	1.00	0.000	1.00	0.000
Incidental	1.98 (1.496-2.643)	0.001	1.51 (1.116-2.069)	0.010
Systemic symptoms	4.10 (2.933-5.689)	0.001	2.35 (1.632-4.364)	0.001
Radiological size	1.02 (1.014-1.020)	0.001	1.01 (1.004-1.012)	0.001
Clinical stage				
T1a	1.00	0.000	1.00	0.000
T1b	1.63 (0.913-3.333)	0.113	1.24 (0.690-2.626)	0.470
T2	3.85 (2.267-7.813)	0.001	1.74 (0.944-3.984)	0.011
T3a	4.33 (2.524-8.997)	0.001	1.88 (0.967-4.199)	0.074
T3b	10.56 (5.583-22.232)	0.001	3.88 (1.982-8.929)	0.001
T4	9.85 (4.912-21.707)	0.001	2.27 (1.084-5.983)	0.046
Radiological lymph nodes	4.99 (3.670-6.749)	0.001	2.47 (1.692-3.617)	0.001

HR: hazard ratio, CI: confidence interval, CS: clinical stage.

*P: valne calculated on 1000 bootstrap samples

denk geldiği puan belirlenir ve her bir faktör için alınan puanlar toplanır. Toplam puan nomogramın en alttan bir üstteki toplam puan satırında bulunup bu defa en alt satıra hizalanarak denk düşen rakam belirlenir. Bu rakam o hasta için 60 aylık nüksüz sağkalım olasılığını gösterir. Bu işlem basılı nomogram üzerinden değerleri hizalayarak yapılabilir gibi bilgisayar programı geliştirilmesi durumunda elektronik ortamda gerekli bölümlere değerler girilerek de yapılabilir.

Aşağıda bu nomogramın kullanılması ile ilgili hasta örnekleri üzerinden açıklamalar verilmiştir.

Olgu 1

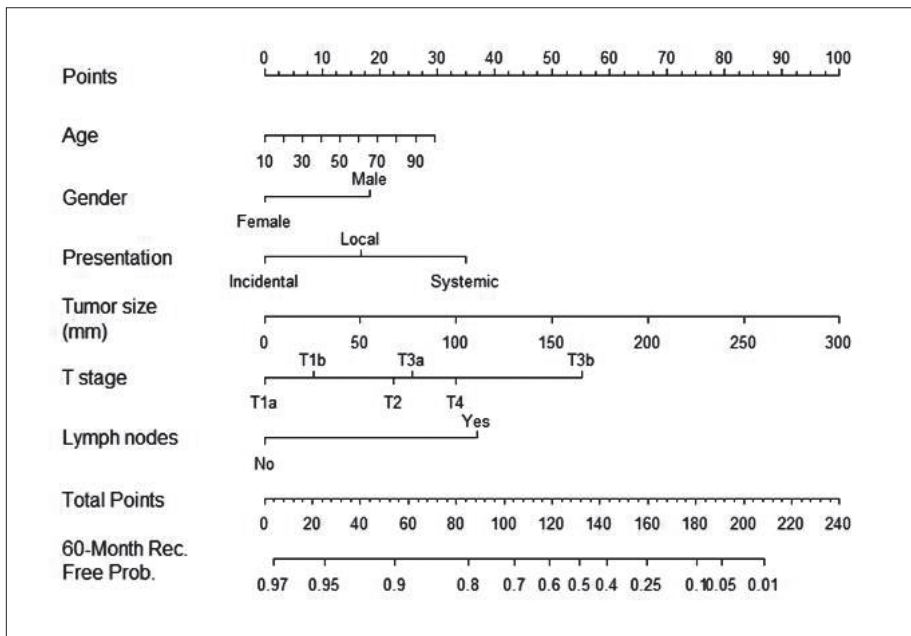
50 yaşında erkek hasta şikayeti olmamasına rağmen genel sağlık kontrolü sırasında yapılan ultrasonografik incelemesinde sol böbrek alt polünde kitle saptanmış. Yapılan

“Bu prognostik model güncel uygulamamızda tanı sonrasında nefrektomiye hazırlık aşamasında hastaların bilgilendirilmesinde, ayrıca önümüzdeki dönemde gerçekleştirilebilecek neoadjuvan tedavi ve aktif izlem çalışmalarında hasta seçimi için kullanılabilir. Gelecekte neoadjuvan tedavilerin hasta sağkalımı üzerine olumlu etkisinin ispatlanması durumunda, bu tedaviden fayda görebilecek hasta gruplarının belirlenmesinde de kullanılması olasıdır.”

BT görüntülemesinde kitle boyutu 5 cm olarak belirlenmiş ve tümörün radyolojik olarak böbrek kapsülünü aşmadığı, herhangi bir bölgesel lenf nodu yayılımı bulgusu saptanmamıştır. Hastanın yapılan sistemik değerlendirmesinde uzak metastaz bulgusu yoktur. Bu hastanın nomogramı oluşturan her bir prognostik faktör için aldığı puanlar şu şekildedir; yaş = 12.5 puan, cinsiyet = 18 puan, başvuru şekli = 0 puan, tümör boyutu = 17 puan, klinik T evresi (T1b) = 19 puan, lenf nodu = 0 puan. Bu puanlar toplandığında hastanın toplam puanı 12.5 + 18 + 0 + 17 + 19 + 0 = 66.5 olarak hesaplanır. 66.5 toplam puanına karşılık gelen 5 yıllık nüksüz sağkalım olasılığı ise %87'dir.

Olgu 2

60 yaşında erkek hasta sağ yan ağrısı ve hematüri nedeniyle doktora başvurmuş ve yapılan fizik muayenesinde sağ lomber bölgede ele gelen kitle saptanmıştır. Yapılan BT incelemesinde böbrek orta kısım arka yüzünde 10 cm boyutunda, böbreğe sınırlı kitle saptanmış, radyolojik lenf nod yayılımı bulgusu saptanmamıştır. Hastanın yapılan sistemik değerlendirmesinde uzak metastaz bulgusu yoktur. Bu hastanın nomogramı oluşturan her bir prognostik faktör



Şekil 1. Üroonkoloji Derneği tarafından geliştirilen ve 5 yıllık nüksüz sağkalım olasılığını öngören nefrektomi öncesi modele ait nomogram. (16)

için aldığı puanlar şu şekildedir; yaş = 16.5 puan, cinsiyet = 18 puan, başvuru şekli = 17 puan, tümör boyutu = 34 puan, klinik T evresi (T2) = 22 puan, lenf nodu = 0 puan. Bu puanlar toplandığında hastanın toplam puanı $16.5 + 18 + 17 + 34 + 22 + 0 = 107.5$ olarak hesaplanır. 107.5 toplam puanına karşılık gelen 5 yıllık nüksüz sağkalım olasılığı ise %67 dir.

Olgu 3

80 yaşında kadın hasta ateş, halsizlik, gece terlemesi şikayetleri nedeniyle doktora başvurmuş ve yapılan ultrasonografik incelemesinde sol böbrek üst polünde kitle saptanmış. Yapılan BT görüntülemesinde kitle boyutu 15 cm olarak belirlenmiş ve tümörün radyolojik olarak sol adrenal beze yayılım gösterdiği, renal ven içinde pıhtı olduğu, ayrıca birkaç

adet paraortik, 1 cm'den büyük lenf nodu olduğu saptanmıştır. Hastanın yapılan sistemik değerlendirmesinde uzak metastaz bulgusu yoktur. Bu hastanın nomogramı oluşturan her bir prognostik faktör için aldığı puanlar şu şekildedir; yaş = 23 puan, cinsiyet = 0 puan, başvuru şekli = 35 puan, tümör boyutu = 67 puan, klinik T evresi (T3b) = 56 puan, lenf nodu = 37.5 puan. Bu puanlar toplandığında hastanın toplam puanı $23 + 0 + 35 + 67 + 56 + 37.5 = 218.5$ olarak hesaplanır. 218.5 toplam puanına karşılık gelen 5 yıllık nüksüz sağkalım olasılığı ise %1'den azdır.

Üroonkoloji Derneği tarafından geliştirilen ve metastatik olmayan böbrek tümürlü hastalarda cerrahi tedavi öncesinde 5 yıllık nüksüz sağkalım olasılığını hesaplayan bu model kullanımı oldukça basit bir nomogramdır. Model, hastalarda rutin tetkiklerle elde edilen veriler kullanılarak geliştirilmiştir

ve bu nedenle klinikte kullanımı oldukça kolaydır. Bu prognostik model güncel uygulamamızda tanı sonrasında nefrektomiye hazırlık aşamasında hastaların bilgilendirilmesinde, ayrıca önümüzdeki dönemde gerçekleştirilebilecek neoadjuvan tedavi ve aktif izlem çalışmalarında hasta seçimi için kullanılabilir. Gelecekte neoadjuvan tedavilerin hasta sağkalımı üzerine olumlu etkisinin ispatlanması durumunda, bu tedaviden fayda görebilecek hasta gruplarının belirlenmesinde de kullanılması olasıdır. Modelin güncel hasta serileriyle eksternal validasyonunun yapılması faydalı olacaktır. Modelin doğruluğunu arttırabilmek amacıyla laboratuvar testleri veya biyopsi materyalinin incelemesiyle elde edilebilen moleküler prognostik belirteçlerin eklenmesi modelin doğruluğunun geliştirilmesinde faydalı olabilir.

Kaynaklar

1. Gül Ü, Yaycıoğlu Ö. Böbrek tümörlerinde prognostik faktörler ve öngörü modelleri. Üroonkoloji Bülteni 2011;11(3):5-10.
2. Isbarn H, Karakiewicz PI. Predicting cancer-control outcomes in patients with renal cell carcinoma. Curr Opin Urol 2009;19(3):247-57.
3. Cindolo L, Patard JJ, Chiodini P, et al. Comparison of predicting accuracy of four prognostic models for non-metastatic renal cell carcinoma after nephrectomy: a multi-center European study. Cancer 2005;104(7):1362-71.
4. Yaycıoğlu O, Roberts WW, Chan T, et al. Prognostic assessment of nonmetastatic renal cell carcinoma: a clinically based model. Urology 2001;58(2):141-5.
5. Lane BR, BabineauD, Kattan MW, et al. A preoperative prognostic nomogram for solid enhancing renal tumors 7 cm or less amenable to partial nephrectomy. J Urol 2007;178(2):429-34.
6. Hutterer GC, Patard JJ, Perrotte P, et al. Patients with renal cell carcinoma nodal metastases ca accurately be identified: external validation of a new nomogram. Int J Cancer 2007;121(11):2556-61.
7. Raj GV, Thompson RH, Leibovich BC, et al. Preoperative nomogram predicting 12-year probability of metastatic renal cancer. J Urol 2008;179(6):2146-51.
8. Karakiewicz PI, Suardi N, Capitanio U, et al. A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. Eur Urol 2009;55(2):287-95.
9. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00405366>
10. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01769885>
11. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01361113>
12. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00849186>
13. Yazıcı S, Kızılöz H, Özen H. Böbrek tümörlerinde neoadjuvan hedefe yönelik tedavi. Üroonkoloji Bülteni 2012;11(3):240-5.
14. Margulis V, Master VA, Cost NG, et al. International Consultation on Urologic Diseases and the European Association of Urology International Consultation on Locally Advanced Renal Cell Carcinoma Eur Urol 2011;60(4):673-83.
15. Sciarra A, Cattarino S, Salciccia S, et al. The emerging role of targeted therapy in renal cell carcinoma (RCC): is it time for a neoadjuvant or an adjuvant approach? Crit Rev Oncol Hematol 2012;81(2):151-62.
16. Yaycıoğlu O, Eskicorapci S, Karabulut E, et al. A preoperative prognostic model predicting recurrence-free survival for patients with kidney cancer. Jpn J Clin Oncol 2013;43(1):63-8.