

# Böbrek hücreli kanser evrelemesi: 2010 TNM sınıflandırma sistemi ve Türkiye geçerliliği

## Staging of renal cell carcinoma: 2010 TNM classification system and validation in Turkey

Dr. Tayyar Alp Özkan<sup>1</sup>, Dr. Kürşat Yıldız<sup>2</sup>, Dr. Özdal Dillioğlugil<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Kocaeli

<sup>2</sup>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Kocaeli

<sup>3</sup>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Kocaeli

### ÖZET

**Amaç:** AJCC (American Joint Committee on Cancer) / UICC (Union for International Cancer Control) TNM tümör sınıflaması 7. basım ile Ocak 2010'dan itibaren geçerli olmak üzere güncellenmiştir. 7. Basım ile pT2 evresi pT2a (tümör boyutu 7-10 cm arası) ve pT2b (tümör boyutu >10 cm) olarak ayrılmıştır. Renal ven invazyonu pT3a'ya, aynı taraf adrenal invazyonu pT4'e taşınmıştır. Lenf nodu tutulumu olması (tek veya çoklu) pN1 olarak tekrar sınıflandırılmıştır. Bu çalışmada literatürdeki 2010 TNM geçerlik çalışmaları çerçevesinde yapılan değişikliklerin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

**Yeni bulgular:** pT2 evresinde yapılan değişiklikler birçok çalışma ile değerlendirilmiş ancak tümör boyutu kullanılarak ayırım için kesin bir eşik değer de görüş birliğine varılamamıştır. İleri evre (pT3 ve pT4) hastaların evrelemede tümör trombüsü seviyesi, perinefrik invazyon, renal sinüs yağ invazyonu ve adrenal invazyon ayrı ayrı önemli kriterlerdir. Yeni TNM basımlarında tümör trombüsü seviyesinin ve perinefrik invazyon varlığının aynı evreden (pT3a) ayrılmasına ve evrelemenin buna göre güncellenmesine ihtiyaç vardır.

**Sonuç:** İleri evre böbrek hücreli kanserlerde anatomik yayılım odaklarının (perinefrik invazyon, adrenal, renal ven invazyonu vs) sayısı arttıkça prognozun kötüleştiği görülmektedir. Yapılan değişiklikler ile prognostik öngöründe iyileşme tam olarak gösterilemese de kansere özgü sağ-kalım öngörüsünde iyileşme birçok yayında görülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Böbrek hücreli karsinom, böbrek hücreli kanser evreleme, TNM, 2010 TNM evrelemesi, Türkiye geçerliliği

### ABSTRACT

**Aim:** AJCC (American Joint Committee on Cancer) / UICC (Union for International Cancer Control) TNM primary tumor classification system was updated to 7th edition in January 2010. In the new edition, pT2 stage was subdivided in to pT2a (tumor size 7-10 cm) and pT2b (tumor size >10 cm) stages. Renal vein invasion was reclassified as pT3a, and ipsilateral adrenal involvement was reclassified as pT4. Single or multiple lymph node involvement was reclassified as pN1. In this study, we were reviewed changes made in 2010 TNM system.

**New findings:** Changes made in pT2 were evaluated in multiple studies. However, no cut-off value could be determined on tumor size. Each of tumor thrombus level, perinephric invasion and renal sinus fat invasion are important prognostic parameters in staging advanced (pT3 and pT4) renal cell carcinoma. Further updates are needed in new TNM editions by separating tumor thrombus level and perinephric invasion from the same stage (pT3a).

**Conclusion:** Increasing number of anatomical extent locations (perinephric invasion, adrenal, renal vein involvement etc.) worsen prognosis of the disease. As shown in a number of papers cancer specific survival but not prognostic accuracy improved with changes made in 2010 TNM edition.

**Key words:** Renal cell carcinoma, renal cell carcinoma staging, TNM, 2010 TNM staging, Turkey validation

İletişim (✉): alp.ozkan@kocaeli.edu.tr

**S**istemik kanser evrelemesi ile veriler düzenli şekilde biriktirelebilmekte ve herkesin kolayca anlayabilmesi sağlanmaktadır. Öte yandan, kanserlerin evrelere göre prognozlarında önemli değişiklikler olmadıkça 'Tumor, Node, Metastasis (TNM)' sınıflandırma sisteminin değiştirilmemesi yönünde bir eğilim vardır. Bundan önceki AJCC (American Joint Committee on Cancer) / UICC (Union for International Cancer Control) TNM sınıflandırması 2002 yılında yapılmış ve 8 yıl süresince yürürlükte kalmıştır. Son baskı (7. Basım) yeni TNM 2010 yılı Ocak ayından itibaren yürürlüğe girmiştir, ancak bazı yayınlarda 2009 TNM olarak da isimlendirildiği görülmektedir.

### TNM sisteminin tarihçesi

Kanserlerin klinik sınıflaması ile ilgili ilk çalışmalar 1929 yılında başladı. TNM ise malign tümörlerin sınıflandırılması için ilk defa 1942-1952 yılları arasında Pierre Denoix tarafından geliştirildi (1). Yıllar içinde bazı yazarlar farklı anatomik bölgeler ile ilgili olarak sınıflandırma kurallarında bazı farklılıklar getirdiler. Standardizasyona karşı bir anlamda antitez olan bu gelişmeyi düzeltmek için, 1982 yılında ulusal TNM komiteleri tek bir TNM oluşturma hususunda çalışmalara başladılar. 1982 ile 1985 yılları arasında, AJCC ile UICC tek bir TNM

**Tablo 1.** 1987'den 2010'a kadar yapılmış TNM güncellemelerinin özeti.

	1987 TNM	1997 TNM	2002 TNM	2010 TNM	
Tümör yaygınlığı	T1	Böbreğe sınırlı, ≤ 2,5 cm	Böbreğe sınırlı, ≤ 7 cm	—	
	T1a	—	—	Böbreğe sınırlı, ≤ 4 cm	
	T1b	—	—	Böbreğe sınırlı, 4-7 cm	
	T2	Böbreğe sınırlı, > 2,5 cm	Böbreğe sınırlı, > 7 cm	Böbreğe sınırlı, > 7 cm	—
	T2a	—	—	—	Böbreğe sınırlı, 7-10 cm
	T2b	—	—	—	Böbreğe sınırlı, >10 cm
	T3a	Gerato fasyasına sınırlı, Adrenal invazyonu ya da perinefrik yağlı doku invazyonu	Gerato fasyasına sınırlı, Adrenal invazyonu ya da perinefrik yağlı doku invazyonu	Gerato fasyasına sınırlı, Adrenal invazyonu ya da perinefrik yağlı doku invazyonu	Gerato fasyasına sınırlı, Renal ven veya dallarında (kas içeren) tümör trombüsü veya perinefrik yağlı doku ve/veya renal sinüste yağ invazyonu.
	T3b	Renal vene tümör trombüsü uzanımı	Renal vene veya VKI'de diyafram altı tümör trombüsü uzanımı	Renal vene veya VKI diyafram altı tümör trombüsü uzanımı	VKI'de diyafram altı tümör trombüsü uzanımı
	T3c	VKI'de diyafram altı tümör trombüsü uzanımı	VKI'de diyafram üstü tümör trombüsü uzanımı	VKI'de diyafram üstü tümör trombüsü uzanımı veya VKI duvarına invazyon	VKI'de diyafram üstü, tümör trombüsü veya VKI duvarına invazyon
	T4	Gerato fasyası dışına uzanım gösteren tümör	Gerato fasyası dışına uzanım gösteren tümör	Gerato fasyası dışına uzanım gösteren tümör	Gerato fasyası dışına veya aynı taraf adrenele uzanım gösteren tümör
T4a	Diyafram üstü tümör trombüsü VKI'ye uzanım	—	—	—	
Lenf Nodu	N0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
	N1	≤2 cm tek bölgesel lenf nodu tutulumu	Tek bölgesel lenf nodu tutulumu	Tek bölgesel lenf nodu tutulumu	Bölgesel lenf nodu/nodları tutulumu
	N2	2-5 cm tek bölgesel lenf nodu tutulumu	Birden fazla lenf nodu tutulumu	Birden fazla lenf nodu tutulumu	—
	N3	>5 cm tek bölgesel lenf nodu tutulumu	—	—	—
Metastaz	M0	Uzak organ metastazı yok	Uzak organ metastazı yok	Uzak organ metastazı yok	Uzak organ metastazı yok
	M1	Uzak organ metastazı var	Uzak organ metastazı var	Uzak organ metastazı var	Uzak organ metastazı var

**T0,NO,M0:** Değerlendirme sonucunda, primer tümör, lenf düğümü veya uzak metastazın bulunmaması.

**Tx,Nx,Mx:** Primer tümör, lenf düğümü veya uzak metastazın değerlendirilmemiş olması.

**VKI:** Vena kava inferior

oluşturmak için bir araya geldi. Bu çalışmaların sonucunda bütün anatomik kanser odaklarında ve tüm T, N ve M kategorilerinde ortak anlaşmaya varıldı (2). Bundan sonra çeşitli çalışmalar ile farklı anatomik bölgeler için sınıflandırmalar yapıldı. Bu sınıflandırmaların yapılacak 5 yıllık prospektif ya da retrospektif çalışmalar ile değerlendirilmesi gerekliliği bildirildi.

### TNM sistemi ile sınıflandırma ve evreleme

Kanseri evreleme için kullanılacak sınıflandırma şemaları, tümör ile ilgili bilgi verebilecek bütün özellikleri kapsayacak nitelikte olmalıdır. TNM aynı anatomik odaktan

(organ/doku) kaynaklanan ve patolojik yapıları aynı olan kanserlerin benzer büyüme ve yayılma şekilleri gösterdiği varsayımına dayanarak hazırlanmıştır.

Bir primer kanser odağı (T) tedavi edilmeden bırakıldığında giderek büyür. Büyüme sürecinin bir noktasında bölgesel lenf düğümü (N) tutulumu ve/veya uzak metastaz (M) yapar. TNM'nin amacı bir evreleme formu üzerinde toplanabilen ve tüm dünyada kullanılabilecek kolayca anlaşılabilen basit bir sınıflandırma şeması oluşturmaktır.

T, N ve M sınıflandırmalarını evre grupları halinde birleştirmek bir kanserin yayılma durumunu belirtmek için kullanılan bir yoldur. Bu, bilgilerin hekimler arasında kolay

anlaşılabilir şekilde iletilebilmesi, tedavi kararlarının standardizasyonu ve prognozun öngörülebilmesine yardımcı olur. Ayrıca, benzer vaka gruplarının ve tedavi edici özelliği olan değişik girişimlerin karşılaştırılabilmesini de sağlar (3).

Anatomik yayılıma ek olarak, tümörün histopatolojik tipi ve çekirdek derecesi de önemli prognostik değere sahiptir.

### Evreleme sistemlerindeki değişikliklerin özellikleri

Yeni tedavi girişimlerinin veya teknolojilerinin ortaya çıkması, sınıflandırma ve evreleme sistemlerinde modifikasyonlar

yapılmasını gerektirebilir. Bu dinamik değişimler, tedavi ve tedavi sonuçlarını değiştirebilir. Evreleme sistemlerindeki değişikliklerin kinetiğinin farkında olmak gereklidir. Prostat kanseri (PSA, Gleason toplamı) ve testis tümöründe (AFP, beta-HCG, LDH) olduğu gibi gelecekte, böbrek hücreli kanser (BHK) için de anatomik bölgelere göre sınıflamaya ek olarak bazı prognostik faktörler mevcut sınıflandırma ve evreleme sistemlerine dahil edilebilir.

## 2010 TNM ile böbrek hücreli kanser evrelemesinde yapılan değişiklikler

BHK evrelemesinde 2010 TNM'de önemli değişiklikler yapıldı. Yeni TNM ile daha önce pT2 olarak sınıflandırılan 7 cm'den büyük böbreğe sınırlı tümörler pT2a (7-10 cm arası) ve pT2b (10 cm'den büyük) olarak iki gruba ayrıldı. Renal ven veya segmental dallarında (kas içeren) tümör trombüsü olması pT3b'den pT3a'ye indirildi. Aynı taraf adrenal invazyonu ise pT3a'dan pT4 evresine yükseltildi (4). Bir önceki basımda tek ve çoklu lenf nodu (LN) varlığı pN1 ve pN2 olarak sınıflandırılırken, 2010 TNM'de tek veya çoklu lenf nodu varlığı pN1'de birleştirilmiştir. Tablo 1'de 1987'den 2010'a kadar ki son 4 TNM güncellemesinin özeti verilmiştir.

## Patolojik T2 (pT2) evresi

2010 TNM pT2 evresinde yapılan değişikliğe Frank ve ark.'ın 2005 yılında yayımladıkları bir çalışma temel teşkil etmiştir. Bu çalışmada-BHK tanısı ile opere edilmiş tüm BHK alt tiplerinde 544 T2 hastaya ait veriler retrospektif olarak değerlendirilmiştir. pT2 tümörlerde tek değişkenli analiz 9 cm'den büyük ve 10 cm'den büyük tümörler için ayrı ayrı yapıldığında, her ikisinde de daha küçük boylardaki tümörlere göre istatistiksel anlamlı olarak BHK'e bağlı ölüm riskinin daha fazla olduğu ve bu riskin tümör boyutunun 1 cm büyümesi ile %8 arttığı bulunmuştur. Çok değişkenli analizde ise kansere özgü sağ-kalım (KÖS) 9 cm için anlamlı bulunmadığı halde, 10 cm'den büyük tümörü olan hastalarda 10 cm'den küçük olanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha kötü olduğu saptanmıştır. Bu nedenle, pT2'nin eşik değeri 9 cm değil, 10 cm olarak belirlenmiş ve pT2a ve pT2b gruplarına ayrılması önerilmiştir (5). 2010 TNM'yi 2002 TNM ile karşılaştıran makalelerde, pT2a ve pT2b gruplarının KÖS'ünün karşılaştırmasında Frank ve ark.'ın sonuçlarını destekleyenler olmakla birlikte (6-11) karşıt sonuçlar da yayımlanmıştır

*“Yeni TNM ile daha önce pT2 olarak sınıflandırılan 7 cm'den büyük böbreğe sınırlı tümörler pT2a (7-10 cm arası) ve pT2b (10 cm'den büyük) olarak iki gruba ayrıldı. Renal ven veya segmental dallarında (kas içeren) tümör trombüsü olması pT3b'den pT3a'ye indirildi. Aynı taraf adrenal invazyonu ise pT3a'dan pT4 evresine yükseltildi. Yeni TNM ile daha önce pT2 olarak sınıflandırılan 7 cm'den büyük böbreğe sınırlı tümörler pT2a (7-10 cm arası) ve pT2b (10 cm'den büyük) olarak iki gruba ayrıldı. Renal ven veya segmental dallarında (kas içeren) tümör trombüsü olması pT3b'den pT3a'ye indirildi. Aynı taraf adrenal invazyonu ise pT3a'dan pT4 evresine yükseltildi.”*

(12-15). Destekleyenler arasında, 2007 yılında Klatte ve ark.'ın 706 pT2 hasta ile yaptıkları çok merkezli bir çalışmada bu eşik değer 11 cm olarak belirlenmiştir (7). Bir başka çalışmada ise tümör boyutu 9,5, 10 ve 10,5 cm olan hastaların progresyonsuz sağ-kalımının daha düşük boyutlu tümörü olanlara göre daha iyi olmasına rağmen KÖS'ün üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir (8). Moch ve ark.'ın 2009 yılında yaptığı bir derlemede, tümör boyutu sürekli değişken olarak kullanıldığında da her 1 cm artış için KÖS ile anlamlı bir ilişkiye sahip olduğu kanısına varmışlardır (9, 10, 16). Novara ve ark. da yaptıkları çok merkezli bir çalışmada pT2a (%70) ve pT2b (%64,7) arasında 5 yıllık KÖS açısından yeni TNM'de yapılan değişikliği destekler nitelikte anlamlı farklılık bulmuşlardır. Ancak, bu çalışmada pT2b hastaların KÖS'ünün pT3a hastalara yakın olması ve bunlar arasında

istatistiksel anlamlı bir farklılık olmaması dikkati çekmektedir (11).

Frank ve ark.'ın sonuçlarına karşıt olanlardan Brookman-May ve ark. 670 pT2 hastaya ait yayımladıkları çok merkezli çalışmanın sonuçlarında pT2a ve pT2b grupları arasında 5 yıllık KÖS açısından (%80'e %82) anlamlı farklılık olmadığını göstermişlerdir. Bu çalışmada tümör boyutu için alternatif eşik değerler (8,9,11,12 ve 13 cm) için analizler yapılmış ancak hiçbirinde anlamlı sonuç saptanmamıştır. Ayrıca çok değişkenli analizlerde de tümör boyutu ile KÖS arasında ilişki saptanmamıştır (12). Bu konuda yaptığımız bir çalışmada biz de pT2a ve pT2b arasında anlamlı farklılık saptayamadık (17). Waalkes ve ark. pT2'yi 2 alt gruba ayırmanın KÖS öngörüsüne katkısı olmadığını, ancak tümör boyutu artışının KÖS için bağımsız değişken olduğunu bildirmiştir (13).

Bu kadar farklı ve çelişkili sonuçlar varlığında pT2 tümörlerin iki gruba ayrılmasında tümör boyutu için kesin bir eşik değer olduğunu savunmak güçtür. Ancak 2010 TNM pT2 evresi, NCDB ('National Cancer Data Base') verileri ile doğrulanmış olduğundan bu sonuçları dikkate almak gereklidir (4).

## Patolojik T3 (pT3) ve T4 (pT4) evresi

2010 TNM'de adrenal invazyon pT3a'dan pT4'e alınmıştır. 2003 yılında Han ve ark. 214 pT3a (TNM 2002) hastayı sadece perinefrik invazyon (PNI) ve sadece adrenal invazyon olanlar şeklinde ayırmış ve adrenal invazyon olanların istatistiksel anlamlı olarak daha kötü prognozlu olduğunu bildirmişlerdir (18). Bu çalışmadan sonra Thompson ve ark. da 2002 TNM ile yaptıkları bir çalışmada, 5 yıllık KÖS'ün adrenal invazyonu olan pT3a (KÖS %20,2) ve pT3b (KÖS %14) hastalarda adrenal invazyonu olmayan pT3a (KÖS %53,9), pT3b (KÖS %42,7) ve pT3c (KÖS %42,7) hastalara göre daha kötü olduğunu bildirmişlerdir (19). Benzer sonuçlar Ficarra ve ark. tarafından da bildirilmiştir (20). Her üç çalışma sonucunda yazarlar adrenal invazyonu olan hastaların prognozunun Gerato fasyasını aşan tümörü olan hastalar ile benzer olduğunu ve 2010 TNM'de adrenal invazyonunun pT4 olarak sınıflanmasını önermişlerdir. Sonuçta adrenal invazyon hastalığının prognozunu kötüleştirmekte ve pT4 olarak sınıflanması pT3a'nın sonuçlarını iyileştirirken pT4'ün sonuçlarını kötüleştirerek bu grupların KÖS eğrileri arasındaki farklılaşmayı arttırmaktadır. Novara ve ark.'ın çalışmasında (2010 TNM) pT3a ve pT3b ile pT3b ve pT3c arasında istatistiksel anlamlı

*“Yeni TNM basımlarında tümör trombüsü seviyesi ve PNI ayrılarak evrelemenin buna göre güncellenmesine ihtiyaç vardır.”*

KÖS farkı gösterilmiştir. Ancak pT3c ve pT4 arasında anlamlı farklılık bulunamamış, hatta pT4'ün daha iyi KÖS sonuçları (pT3c %18, pT4 %27) olduğu bulunmuştur (11). Bir başka çalışmada da pT4 hastaların daha iyi prognozu olduğu bildirilmiş, ancak bu durum kısıtlı hasta sayısına bağlanmıştır (15).

TNM 2010 da yapılan değişikliklerden farklı öneriler içeren, tümör trombüsü ve KÖS arasındaki ilişkiyi daha ayrıntılı değerlendiren çalışmalar da mevcuttur. Birçok çalışmada pT3b ve pT3c hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle pT3 grubu hastalar arasında KÖS farkı ve tümör trombüsünün prognostik önemi ortaya konamamıştır (6,14,15). Martinez-Salamanca ve ark. tarafından pT3 hastalar ile yapılan çok merkezli bir çalışmada, tümör trombüsü renal ven invazyonu (RVI) yapan (n=537) hastaların diyafram altı vena kava invazyonu (VKI) yapan hastalara göre daha iyi KÖS'ü olduğu oldukça yeterli bir hasta sayısı ile teyid edilmiştir (21). Bu çalışmada pT3b (n=355) ve pT3c (n=230) arasındaki KÖS farkı açık bir şekilde ortaya konulabilmiştir (21). Bu ilişkiyi ayrıntılı bir şekilde inceleyen diğer bir çalışmada (Thompson ve ark.) pT3<sup>N</sup>'ü tümör trombüsü seviyesine göre (Seviye 0 renal vene sınırlı, seviye I renal ven dışına uzanım ≤ 2 cm, seviye III renal ven dışına uzanım >2 cm fakat portal konfluensi aşmamış, seviye III trombüs hepatik venleri aşmış ancak diyafram altında ve seviye IV trombüs diyafram üstünde) ve perinefrik invazyon (PNI) varlığına göre pT3a<sup>N</sup> (sadece seviye 0 trombüs), pT3b<sup>N</sup> (sadece PNI), pT3c<sup>N</sup> (PNI+Seviye 0 trombüs veya sadece seviye I-III trombüs), ve pT3d<sup>N</sup> (PNI+Seviye I-III trombüs ya da sadece seviye IV trombüs) olarak 4 gruba ayırmışlar ve

*“İleri evre BHK'lerde anatomik yayılım odaklarının (PNI, Adrenal, RVI vs) sayısı arttıkça prognozun kötüleştiği görülmektedir.”*

bunların her birinin KÖS'ünün birbirinden anlamlı farklı olduğunu göstermişlerdir (19). Ficarra ve ark. da Thompson ve ark.'ın çalışmasını tekrarlayarak aynı sonuçlara ulaşmış, Thompson'un çalışmasını doğrulamışlardır (20). Ancak 2010 TNM'de bu gruplama önerisine yer verilmemiştir. 2010 TNM geçerliğinin ('Validasyon') yapıldığı Novora ve ark.'nın (11) çalışmasında, PNI varlığının KÖS'ü kötüleştiren önemli etkisi başka şekilde araştırılmış ve Ficarra ve ark. ile Thompson ve ark.'ın çalışmalarını destekler sonuçlar ortaya konulmuştur. Bu çalışmaya göre pT3a hastalar sadece PNI olan, sadece RVI olan ve PNI+RVI olanlar şeklinde 3 gruba ayrılmıştır. Sadece RVI olan hastaların prognozunun iyi, sadece PNI olanların prognozunun orta ve RVI+PNI olanların prognozunun kötü olduğu gösterilmiştir (11).

2010 TNM'de yapılan değişiklikler, ileri evre (pT3 ve pT4) BHK'de prognostik açıdan 2002 TNM'ye göre daha doğru KÖS öngörüsünde bulunmaya yardımcı olmaktadır. Tümör trombüsü seviyesi, PNI, renal sinüs yağ invazyonu ve adrenal invazyon ayrı ayrı ileri evre hastaların evrelemesinde önemli kriterlerdir. Tüm bunların yanında bu makalelerde pT3a hastalarda renal sinüs yağ invazyonu ayrılarak etkisi tek başına incelenmemiştir. Yeni TNM basımlarında tümör trombüsü seviyesi ve PNI ayrılarak evrelemenin buna göre güncellenmesine ihtiyaç vardır.

### Lenf nodu tutulumu

BHK'de LN diseksiyonunun (LND) yeri halen tartışılmaktadır. LND ile lokal nüksün azaltılması ve evrelemeye katkı sağlanabileceği belirtilmiştir (22-24). Capitona ve ark. 2011 yılında yaptıkları bir derlemede ileri evre BHK (pT3 veya pT4) veya kötü prognostik özellikleri olan (büyük tümör, yüksek Fuhrman çekirdek derecesi, sarkomatoid değişim ve nekroz) hastalarda genişletilmiş LND'nin faydalı olabileceğini, fakat kötü prognostik özellikleri olmayan pT1 ve pT2 hastalarda standart LND ile yapılan evrelemenin sınırlı olacağı ve sağ-kalıma etkisi bulunmadığını bildirmişlerdir (25). Kate ve ark.'ın 37.279 hastalık SEER verileri ile yaptıkları bir çalışmada radikal/laparoskopik nefrektomiye ek olarak yapılan LND değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 1988-2005 yılları arasından yapılan LND sayısında yıllar içinde azalma olduğu ve ürologların bu konuya verdikleri önemin azaldığı gösterilmiştir (26). Aynı çalışmada evreleme için çıkartılması gerekli olan LN sayısı en az ≥5 olarak bildirilirken (26), bir başka çalışmada bu sayı ≥15 LN olarak bildirilmektedir (27). Bu, sadece LND yapmanın yeterli

*“Türkiye verilerine göre 2010 TNM'de yapılan değişiklikler pT2 evresi dışında BHK hastalarında 2002 TNM'ye göre anlamlı saptanmıştır.”*

olmadığını, aynı zamanda yeterli sayıda LN çıkarmanın da gerekliliğini ortaya koymaktadır. Ancak yeterli sayı ve eksizyonun nasıl olması gerektiği halen tartışılmaktadır.

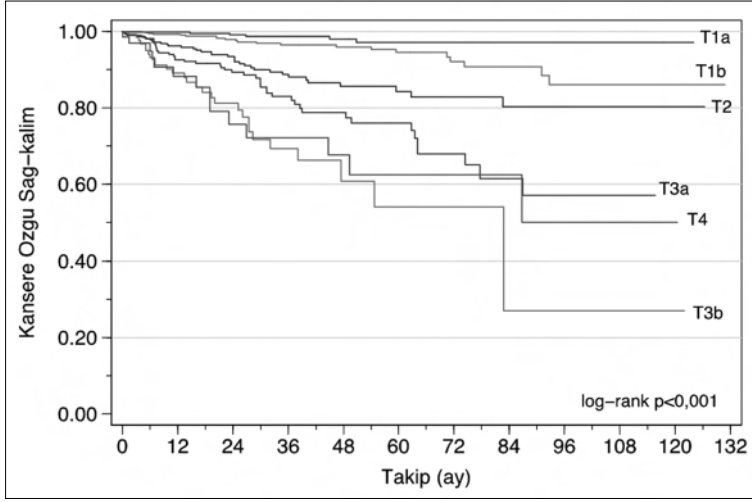
Yapılan geçerlik çalışmaları da bu tartışmaları yansıtır niteliktedir. Literatürde TNM'nin geçerliğinin yapıldığı makalelerin ikisinde bu konu değerlendirilmeye alınmamıştır (11,15). Kim ve ark. LN tutulumu olması veya olmamasının prognostik değeri olmadığını bildirmişlerdir (6). Lee ve ark. 2002 TNM'ye göre pN1 ile pN2 arasında anlamlı fark olmadığını, ancak 2010 TNM'ye göre tekrar evrelenen hastalarda KÖS açısından pN0 ile pN1 arasında anlamlı farklılık olduğunu ve LN sayısından bağımsız olarak tutulum olup olmamasının prognostik önemini vurgulamışlardır (14).

Sonuç olarak, LND'nin nasıl veya kimlere yapılması gerektiği tek başına bir makale konusudur. Genel olarak bakıldığında LND yapılması yönünde bir kanaat oluşmaktadır. Çalışmalarda gösterildiği üzere ürologlar arasında LND yapılma oranı azalmaktadır. Bu konuda gerekli özenin gösterilmesi ve hastalara en azından evrelemeye katkı sağlamak amacıyla LND yapılması gereklidir.

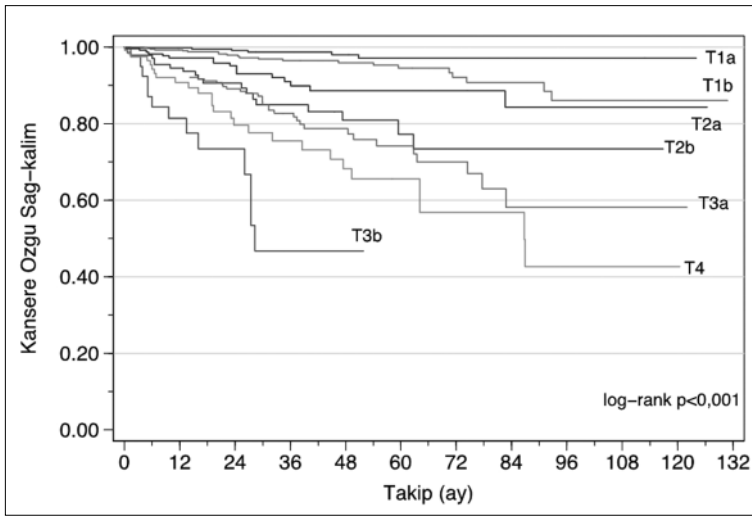
### 2010 TNM'nin 'Concordance' Index (uyum) sonuçları

Sağ-kalım modellerinin öngörü gücünün ve geçerliğinin değerlendirmesinde Concordance index (c-index) kullanılmaktadır (28). C-index sonuçları ROC eğrisi altındaki alan sonuçları ile aynı özellikleri taşımaktadır. C-index değeri 1'e yaklaştıkça kullanılan modelin farklı sonuçları öngörüsünün iyileştiği, 0,5'e yaklaştığında ise modelin sonuç öngörüsünün rastlantısal olduğu düşünülmelidir.

Literatürde 2010 TNM geçerlik çalışmalarının yapıldığı yayınlar bulunmaktadır (6,11,14,15). Bu çalışmaların hepsinde tek değişkenli ve çok değişkenli analizler ile TNM evrelemesinin KÖS için bağımsız değişken olduğu gösterilmiştir. Ancak sadece ikisinde eski ve yeni TNM'lerin farkı c-index ile sayısal olarak ifade edilmiştir. Kim ve ark.



**Şekil 1.** 2002 TNM sınıflama sisteminde T evrelerine göre kansere özgü sağ-kalım eğrileri (log-rank  $p<0,001$ ).



**Şekil 2.** 2010 TNM sınıflama sisteminde T evrelerine göre kansere özgü sağ-kalım eğrileri (log-rank  $p<0,001$ ).

çalışmasında 2010 TNM'de ( $c\text{-index}=0,850$ ) 2002 TNM'ye ( $c\text{-index}=0,848$ ) göre %0,2'lik bir kesinlik artışı sağlamıştır (6). Lee ve ark çalışmasında ise 2010 TNM'de ( $c\text{-index}=0,808$ ) 2002 TNM'ye ( $c\text{-index}=0,810$ ) göre %0,2 oranında azalma olmuştur (14). Lee ve ark'ın çalışmasında hasta sayısının az olması  $c\text{-index}$  değişiminin negatif yönde olmasına yol açmış olabilir. Ancak genel olarak bakıldığında her iki çalışmanın da TNM ile KÖS öngörüsünde oldukça başarılı olduğu görülmektedir.  $C\text{-index}$ 'in tüm prognostik değerlendirme çalışmalarında kullanılması, farklı hasta gruplarının (farklı klinik, farklı ülke, farklı tedavi vs) birbirleri arasındaki uyumun araştırılması için daha doğru olur.

## 2010 TNM Türkiye Geçerliği

1. Ürolojik Cerrahi Kongresinde (Ekim 2012) sunulmak üzere kabul edilen, 2010 TNM evrelemesi Türkiye geçerlik çalışması verilerine göre, tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde hem TNM 2002 ( $c\text{-index}=0,868$ ), hem de TNM 2010 ( $c\text{-index}=0,8706$ ) KÖS'ü belirlemede bağımsız değişken olarak saptandı. 2002 TNM'ye göre 5 yıllık KÖS (Şekil 1.) pT1a'da %97, pT1b'de %94, pT2'de %84, pT3a'da %76, pT3b'de %54 ve pT4'de %62 olarak saptandı (log-rank  $p<0,001$ ). 2010 TNM'ye göre 5 yıllık KÖS (Şekil 2.) pT1a'da %97, pT1b'de %94, pT2a'da %89, pT2b %77, pT3a'da %74 ve pT4'de %66 olarak saptandı

(log-rank  $p<0,001$ ). 2010 TNM'ye göre pT grupları arası ikili karşılaştırma pT1a-pT1b ( $p=0,022$ ), pT1b-pT2a ( $p=0,030$ ), pT3a-pT3b ( $p<0,001$ ) ve pT3b-pT4 ( $p=0,020$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak pT2a-pT2b ve pT2b-pT3a ( $p>0,05$ ) istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sonuç olarak Türkiye verilerine göre 2010 TNM'de yapılan değişiklikler pT2 evresi dışında BHK hastalarında 2002 TNM'ye göre anlamlı saptanmıştır (29).

## Sonuç

Tartışılan tüm çalışmalarda çeşitli sınırlılıklar bulunmakta, retrospektif dizayn, çok merkezli çalışmalarda ortak patolojik değerlendirmenin olmaması, farklı klinik uygulamaların bulunması gibi faktörler ortaya çıkan sonuçlarda ciddi soru işaretleri yaratmaktadır. Genel olarak tümör boyutu 10 cm kabul edilerek pT2a ve pT2b'nin ayrılmasının KÖS açısından değeri tartışmalıdır. Ancak BHK'lerde tümör boyutunun artışının prognoz üzerine olumsuz etkisinin olduğu genel kabul görmektedir.

İleri evre BHK'lerde anatomik yayılım odaklarının (PNI, Adrenal, RVI vs) sayısı arttıkça prognozun kötüleştiği görülmektedir. Yapılan değişiklikler ile prognostik öngöründe iyileşme tam olarak gösterilememekte ancak KÖS öngörüsünde iyileşme birçok yayında görülmektedir.

Kanserlerin prognostik değerlendirmesinde anatomik yayılım tek başına %100 kesinlikle bir araç olamaz. Testis tümörlerinde TNM evreleme sistemine tümör belirteçlerinin, prostat kanserinde PSA ve Gleason derecesinin dahil edilmiş olduğu (30) dikkate alındığında, BHK sağ-kalım öngörülerinin daha kesin yapılabilmesi için sadece TNM sistemi ile anatomik yayılım durumunun değil, aynı zamanda hastaların klinik durumları, tümör derecesi ve hastalığın prognozuna etkisi olabilecek muhtemel faktörlerin de dahil edildiği dinamik prognostik modellerin de (SSIGN, MSKCC, UISS gibi) iyileştirilmesine ihtiyaç bulunmaktadır.

## Kaynaklar

1. Denoix P. Tumor, node, and metastasis (TNM). Bull Inst Nat Hyg. 1944;1:1-69.
2. Edge SB, American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 7th. New York: Springer; 2010. sf. 3-26
3. Diliođlugil Ö. Genitoüriner Kanserlerde Evrelendirme Prensipleri. 1.Baskı. İstanbul: Deonta yayıncılık; 2001. sf. 5-12
4. Edge SB, American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 7th. New York: Springer; 2010. sf. 547-60
5. Frank I, Blute ML, Leibovich BC, ve ark. pT2 classification for renal cell carcinoma. Can its accuracy be improved? J Urol. 2005;173(2):380-4.
6. Kim SP, Alt AL, Weight CJ, ve ark. Independent validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM classification for renal cell carcinoma: results from a large, single institution cohort. J Urol. 2011;185(6):2035-9.
7. Klatte T, Patard JJ, Goel RH, ve ark. Prognostic impact of tumor size on pT2 renal cell carcinoma: an international multicenter experience. J Urol. 2007;178(1):35-40; discussion
8. Ku JH, Moon KC, Kwak C, Kim HH. External validation of an international multicenter study to predict survival in Korean patients with pT2NOM0 renal cell carcinoma. Urology. 2009;74(2):359-63.
9. Moch H, Artibani W, Delahunt B, ve ark. Reassessing the current UICC/AJCC TNM staging for renal cell carcinoma. Eur Urol. 2009;56(4):636-43.
10. Delahunt B, Kittelson JM, McCredie MR, ve ark. Prognostic importance of tumor size for localized conventional (clear cell) renal cell carcinoma: assessment of TNM T1 and T2 tumor categories and comparison with other prognostic parameters. Cancer. 2002;94(3):658-64.
11. Novara G, Ficarra V, Antonelli A, ve ark. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? Eur Urol. 2010;58(4):588-95.
12. Brookman-May S, May M, Zigeuner R, ve ark. Collecting system invasion and Fuhrman grade but not tumor size facilitate prognostic stratification of patients with pT2 renal cell carcinoma. J Urol. 2011;186(6):2175-81.
13. Waalkes S, Becker F, Schrader AJ, ve ark. Is there a need to further subclassify pT2 renal cell cancers as implemented by the revised 7th TNM version? Eur Urol. 2011;59(2):258-63.
14. Lee C, You D, Park J, ve ark. Validation of the 2009 TNM Classification for Renal Cell Carcinoma: Comparison with the 2002 TNM Classification by Concordance Index. Korean journal of urology. 2011;52(8):524-30.
15. Veeratterapillay R, Simren R, El-Sherif A, ve ark. Accuracy of the revised 2010 TNM classification in predicting the prognosis of patients treated for renal cell cancer in the north east of England. Journal of clinical pathology. 2012;65(4):367-71.
16. Karakiewicz PI, Lewinshtein DJ, Chun FK, ve ark. Tumor size improves the accuracy of TNM predictions in patients with renal cancer. Eur Urol. 2006;50(3):521-8; discussion 9.
17. Özkan T, Yıldız K, Sarıbacak A, Dillioğlugil Ö. Böbrek Hücreli Karsinomda 2010 TNM sınıflandırmasındaki değişiklikler prgonozu öngörmede katkı sağlamakta mıdır?. 10 Üroonkoloji Kongresi Antalya 2011; Abstrakt No: S03:sf: 29.
18. Han KR, Bui MH, Pantuck AJ, ve ark. TNM T3a renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. J Urol. 2003;169(3):899-903; discussion -4.
19. Thompson RH, Cheville JC, Lohse CM, ve ark. Reclassification of patients with pT3 and pT4 renal cell carcinoma improves prognostic accuracy. Cancer. 2005;104(1):53-60.
20. Ficarra V, Novara G, lafrate M, ve ark. Proposal for reclassification of the TNM staging system in patients with locally advanced (pT3-4) renal cell carcinoma according to the cancer-related outcome. Eur Urol. 2007;51(3):722-9; discussion 9-31.
21. Martinez-Salamanca JI, Huang WC, Millan I, ve ark. Prognostic impact of the 2009 UICC/AJCC TNM staging system for renal cell carcinoma with venous extension. Eur Urol. 2011;59(1):120-7.
22. Herrlinger A, Schrott KM, Schott G, Sigel A. What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma. J Urol. 1991;146(5):1224-7.
23. Whitson JM, Harris CR, Reese AC, Meng MV. Lymphadenectomy improves survival of patients with renal cell carcinoma and nodal metastases. J Urol. 2011;185(5):1615-20.
24. Delacroix SE, Jr., Chapin BF, Chen JJ, ve ark. Can a durable disease-free survival be achieved with surgical resection in patients with pathological node positive renal cell carcinoma? J Urol. 2011;186(4):1236-41.
25. Capitanio U, Becker F, Blute ML, ve ark. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. Eur Urol. 2011;60(6):1212-20.
26. Kates M, Lavery HJ, Brajtford J, ve ark. Decreasing rates of lymph node dissection during radical nephrectomy for renal cell carcinoma. Annals of surgical oncology. 2012;19(8):2693-9.
27. Capitanio U, Suardi N, Matloob R, ve ark. Staging lymphadenectomy in renal cell carcinoma must be extended: a sensitivity curve analysis. BJU international. 2012.
28. Harrell FE, Jr., Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. Statistics in medicine. 1996;15(4):361-87.
29. Özkan T, Eskiçorapçı S, Yayıoğlu Ö, ve ark. Böbrek Tümörleri TNM 2010 Sınıflaması Türkiye Validasyonu: Üroonkoloji Derneđi Çok Merkezli Çalışması. 1 Ürolojik Cerrahi Derneđi Kongresi 2012; Kongre Kitapçığı basım aşamasındadır.
30. Edge SB, American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 7th. New York: Springer; 2010. sf. 541-6