

# Böbrek tümörlerinde prognostik faktörler ve öngörü modelleri

## Prognostic factors in renal cancer and prediction models

Dr. Ümit Gül, Dr. Özgür Yaycıoğlu

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

### ÖZET

Tüm kanser türlerinde olduğu gibi böbrek tümöründe de prognoz ve tedaviye cevabın öngörüsü önemlidir. Böbrek tümörleri karmaşık bir doğal seyire sahiptir. Bu durum prognoz ve tedaviye cevabın öngörüsünde sorunlara yol açmaktadır. Böbrek tümörleri için tarif edilen prognostik faktörler tümör ile ilişkili, hasta ile ilişkili, moleküler ve mekanizmaya özgü faktörler olarak dört gruba ayrılır. Bu faktörlerin kullanılması ile çeşitli öngörü modelleri oluşturulmuştur. Bu modeller lokal veya metastatik hastalık için olabildikleri gibi, lokal hastalık modelleri de nefrektomi öncesinde veya sonrasında kullanılmak üzere geliştirilmiş olabilir. Bazı öngörü modelleri moleküler belirteçlerin eklenmesi ile geliştirilmektedir. Moleküler belirteçlerin eklenmesi sayesinde bu modeller hedefe yönelik tedavilere alınacak yanıtın öngörüsünde kullanılmaya başlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** böbrek tümörü, öngörü modelleri, tedavi, prognoz

### ABSTRACT

Prediction of prognosis and response to treatment is of utmost importance for patients with kidney cancer. The complicated natural course of kidney cancer causes some difficulties in the prediction of prognosis. Prognostic factors for kidney cancer can be grouped as tumor related, patient related molecular and targeted-mechanism related factors. Several prediction models have been developed by using these prognostic factors. These models can be for either localised or metastatic disease. Those for localised disease can be pre- or post- nephrectomy models. In recent years molecular markers have been integrated into the existing models. Integration of molecular markers may allow the prediction of response to targeted treatments in the future.

**Key words:** renal cancer, prediction models, treatment, prognosis

İletişim (✉): yaycioglu@yahoo.com

**B**öbrek tümörleri, hastalar arasında farklılık gösteren histolojisi, klinik seyri ve yapılan tedaviye verdiği yanıt bakımından karmaşık bir hastalıktır. Amerikan verilerine göre 2011 yılı için hesaplanan rakamlar, 60920 yeni olgu ve 13120 adet hastalığa bağlı ölümdür (1). Böbrek tümörlerini %90'ını renal parankimden kaynaklanan böbrek hücreli karsinom (BHK) oluşturur (2). Eldeki verilerin büyük bölümü BHK ile ilgilidir. BHK, tüm ürolojik tümörlerin %3'ünü oluşturmaktadır (3). Üriner sistem kaynaklı tümörlere bağlı ölümlerde BHK %40'ın üzerinde ölüm oranı ile ölümcül mortalitesi en yüksek ürolojik kanserdir. Bu oran prostat ve mesane kanserinde %20'lerdedir (4). Böbrek tümörü görülme sıklığında 1970'li yıllardan itibaren artış gözlenmiştir. Bu artışta, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans gibi görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımının sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu durum yeni tanı konulan olgular arasında küçük boyutlu ve rastlantısal tümörlerin sıklığını arttırmıştır (5). Buna ek olarak tanı anında ileri evre ve metastatik olan hastalarda da artışlar görülmekte ve hastalığa bağlı mortalite oranlarında uniform bir azalma görülmemektedir. A.B.D'de böbrek tümörleri mortalitesinde iyileşme belirlenemediği bildirilmektedir (6). Tanı anında hastaların yaklaşık %20-30'u metastatiktir. Tanı konulduğunda metastatik olmayanların %20-40'ında takip sırasında metastaz gelişir (7-10). Metastatik hastalığı olan veya lokal hastalık nedeniyle tedavi görüp daha sonra nüks gelişen olgularda prognoz oldukça kötüdür. Günümüzde hedefe yönelik ajanların kullanımı ile bu grup hastaların tedavisinde önemli gelişmeler

sağlanmaya başlanmıştır. Bu ajanların adjuvan ve neoadjuvan amaçlı kullanımıyla ilgili çalışmalar halen devam etmektedir. Bu gelişmeler böbrek kanseri tanısı konulan olgularda prognozunun ve seçilen tedaviye cevabın önceden tayin edilebilmesini çok önemli kılmaktadır. Böbrek tümörlerinde prognozun önceden belirlenebilmesi konusunda en önemli sorunlar, tümörün doğal seyrinin karmaşık olması ve hastadan hastaya önemli farklılıklar göstermesidir. Ayrıca tanımlanmış birçok prognostik değişken bulunması ve bu değişkenlerin kendi aralarında olan etkileşimi olarak sayılabilir.

Bazı hastalıkların prognozunun öngörülmesi için günümüzde değişik yöntemler kullanılmaktadır. Doktorun o hasta ve hastalık için kişisel kanaati ilk ve en eski yöntem olup bu önyargılı ve subjektiftir. Diğer bir yöntem ise o hasta grubu için önceden belirlenmiş genel sağkalım ve hastalısız yaşam süresi ortalamalarıdır. Bu da objektif bir yöntem olmakla beraber hastanın kişisel değerlendirilmesinde genel ortalamalar yeterli bilgi sağlayamamaktadır. Daha özgün değerlendirmeler için prognostik değişkenler arasındaki ilişkinin matematik denklemler halinde tanımlandığı öngörü modelleri oluşturulabilir. Bu amaçla farklı modeller kullanılmaktadır. Bunlardan biri algoritmalar yoluyla risk grupları oluşturulduğu çoklu regresyon denklemleridir (Cox multivaryant modeli, lojistik regresyon). Ancak bunların kullanımı oldukça karmaşıktır. Bu yöntemde prognoz öngörüsünün hastaya özel olmayıp hastanın içinde bulunduğu risk grubu için geçerli olması bir dezavantajdır. Risk grubu içinde bulunan hastalar

yeterince homojen değilse hastanın kişisel durumu grup için oluşturulan rakamlarla birebir aynı olmayabilir. Bir diğer yöntem ise öngörü modelinin grafik haline dönüştürülmüş şekli olan nomogramlardır. Bunların klinikte kullanımı oldukça kolay ve pratiktir. Nomogramlarla hastanın kendisine ait olan veriler kullanılır ve o hasta için mevcut riskin belirlenmesi amaçlanır. Bu nedenle hastanın kişisel prognostik öngörüsünün en iyi nomogramlar kullanılarak yapılabileceği belirtilmektedir (8). Öngörü modelleri, hastaların durumları hakkında bilgilendirilmesi, tedavi planlaması, takip protokollerinin oluşturulması ve klinik çalışmalarda hasta seçimi amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Bu amaçlar için kullanılacak öngörü modelini mümkünse o ülkenin verileri ile valide edilmiş olmasıdır (9).

## Böbrek tümörlerinde prognostik faktörler

Böbrek tümörü tanısı konulan hasta için uygun tedavi rejiminin planlanması önemlidir. Özellikle ileri evre hastalıkta tedavi planlanmasının hızlı ve doğru bir şekilde yapılması, tanı anındaki prognoz öngörüsünün önemini artırmaktadır. Tüm solid tümörlere uyarlanan UICC (Union for International Cancer Control) ve AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından oluşturulan TNM (tümör, nod, metastaz) evreleme sistemi tek başına bu öngörüü sağlayamamaktadır. Farklı merkezler çok faktörlü öngörü modelleri geliştirmiştir. Bu modeller bilinen prognostik faktörlerin kullanılması ile geliştirilmektedir.

Böbrek tümörlerinde prognozu etkileyen faktörler, tümörle ilgili faktörler (anatomik, histolojik), hasta ile ilgili olan faktörler (klinik), moleküler faktörler ve mekanizmaya özgü faktörler olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 1).

## Tümör ile ilgili prognostik faktörler

### Anatomik ve histolojik faktörler olarak ikiye ayrılmaktadır.

#### Anatomik faktörler

Anatomik faktör tümörün evresi olarak ifade edilebilir. Tümör boyutu, venöz invazyon, renal kapsül tutulumu, adrenal ile ilişkisi, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığını içermektedir. Bu amaçla en sık TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır, ancak tümörün lokal evresini belirleyen boyut,

**Tablo1.** Böbrek tümörlerinde prognozu etkileyen faktörler.

Tümör ile İlgili Faktörler	Anatomik özellikler (TNM Evre) Histolojik özellikler (Furhman derecesi, histolojik tip, sarkomatoid komponent, nükleer morfolometri, mikrovasküler invazyon, nekroz)
Hasta ile İlgili Faktörler	Klinik bulgular (Semptomlar, genel sağlık durumu, kaşeksi) Laboratuvar bulguları (Trombosit sayısı, anemi)
Moleküler Faktörler	Hipoksi ile indüklenen moleküller (CaIX, VEGF, IGF-1) Proliferasyon belirteçleri (Ki-67, PCNA, PTEN) Hücre döngüsü belirteçleri (p53, Bcl-2, PTEN, Siklin A, p27) Hücre adhezyonu molekülleri (E-Cadherin, $\alpha$ -Catenin, Cadherin-6) Diğer (Vimetin, CD44, CA 125)
Mekanizmaya Özgü Faktörler	Tümör vaskülaritesi (BT'de kontrast tutulumu) Hipertansiyon (Sunitinib ile ilişkili HT) VHL gen değişiklikleri (?) Serum VEGF düzeyi (?)

venöz yayılım, adrenal beze yayılım, perirenal yayılım gibi faktörlerin prognostik değerleri ve bunların TNM evreleme sistemindeki yeri halen tartışılmaktadır. Primer tümör boyutunda eşik değer halen tartışılmaktadır. Değişik eşik değerler belirtilerek farklı T1 ve T2 tanımlamaları yapılmıştır (10-14). İkibin iki yılından bu yana TNM evreleme sisteminde 7 cm'lik sınır T2 evresinin başlangıcı kabul edilmiştir. T1 tümör 7 cm'den küçük olup, 4 cm'den küçükler T1a, 4-7 cm arası ise T1b olarak kabul edilmiştir. Ayrıca tümör boyutu ile perirenal yayılım arasında prognostik ilişki bu tartışma konularından biridir. Örneğin bir çalışmada klinik evre T1 tümörlerden patolojik evreleri T1 olan ve T3a'ya ilerleyen hastalarda prognoz benzer olduğu bildirilmiştir (11). Farklı çalışmalarda T3a hastaların tümör boyutlarına göre farklı prognozları olduğu bildirilmiş hatta T2 hastalıkta hastalıklı sağkalımın T3a'dan daha kötü olduğu yayınlanmıştır (12,13). Perirenal yayılımın olduğu bölgenin prognoz üzerine etkisi bir diğer tartışmalı konudur. Böbrek sinüsüne yayılımın diğer kısımlardaki perirenal yağ dokusuna yayılımdan daha kötü prognoza yol açtığını bildiren çalışmalar olduğu gibi bu durumun prognozu etkilemediğini bildiren çalışmalar da vardır (14,15). Adrenal tutulumu perirenal yağ tutulumu ile aynı statüde değerlendirilmesine rağmen bir çok seride adrenal tutulumu kötü prognostik faktör olarak bildirilmiştir (16-20). Büyük bölümü mikroskopik olmak üzere hastaların 1/3-1/4'ü tanı konulduğunda lenfatik hastalığa sahiptir. SEER verilerinde Evre 3 hastalığı olanlarda (T'den bağımsız N1 olan hasta grubu) %9.5-15.6 oranları bildirilmiştir (7). Nefrektomiye ek lenf nodu diseksiyonunun prognozu olumlu etkilediği ve

immunoterapiye yanıtı artırdığını iddia eden yazıların yanında sağ kalıma etkisi olmadığı bildirilen yazılar da vardır (17). Toplayıcı sisteme yayılımın TNM sisteminde yer almamasına rağmen, T1 ve T2 evrelerde kötü prognoza yol açan bir durum olduğu bildirilmiştir (18,19). Prognozu etkileyen faktörler arasında laboratuvar değerleri içinde; hematokrit, trombosit sayısı, serum kalsiyum düzeyi, klinik açıdan kilo kaybının varlığı ve radyolojik incelemelerde saptanan metastaz yeri ve sayısına ek olarak hastanın aldığı hedefe yönelik tedaviler sayılabilir (20,21).

#### Histolojik faktörler

Tümörün histolojik özellikleri arasında ise Furhman derecesi, histolojik tip, sarkomatoid elemanlar, nükleer morfolometri, mikrovasküler invazyon, nekroz ve toplayıcı sisteme invazyon prognozu belirlemede kullanılan faktörlerdir. Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre 3 ana histolojik alt tip vardır: Berrak hücreli (%80-90), papiller (%10-15) ve kromofob (%4-5) hücreli tümörler. Birçok çalışmada prognoz kromofob tipte en iyi, berrak hücreli tipte ise en kötü seyrettiği gösterilmiştir (22,23). Papiller Renal tümörlerin 2 alt grubunun farklı sonuçları tanımlandı. Tip1'de düşük grade tümör, kromofob stoplazmalı ve daha iyi prognoz. Tip2'de çoğunlukla yüksek grade tümör, eosinofilik stoplazma ve metastaz yapmaya eğilim (24). Öngörü modelleri kullanılırken seçilen modelin tüm BHK tipleri için mi yoksa sadece berrak hücreli tip için mi geliştirildiğine dikkat edilmelidir.

## Hasta ile ilgili prognostik faktörler

Klinik faktörler olup tanı esnasında hastanın genel sağlık durumu, semptomatik (lokal/sistemik) olup olmadığı ve laboratuvar sonuçları ile ilgilidir. Genel sağlık durumu Eastern Cooperative Oncology Group Performans Durumu (ECOG-PS) veya Karnofsky Performans Skalası gibi skorlama sistemleri ile belirtilmektedir. Tanı konulduğunda asemptomatik olan hastalarda prognoz daha iyi olduğunu gösteren çeşitli çalışmalarla bulunmaktadır (25,26). Laboratuvar bulguları arasında hiperkalsemi, anemi, trombositoz, ESR yüksekliği, serum alkalin fosfataz ve LDH yüksekliği prognostik açıdan önem taşıyan faktörler olarak bildirilmiştir (27-30).

## Moleküler prognostik faktörler

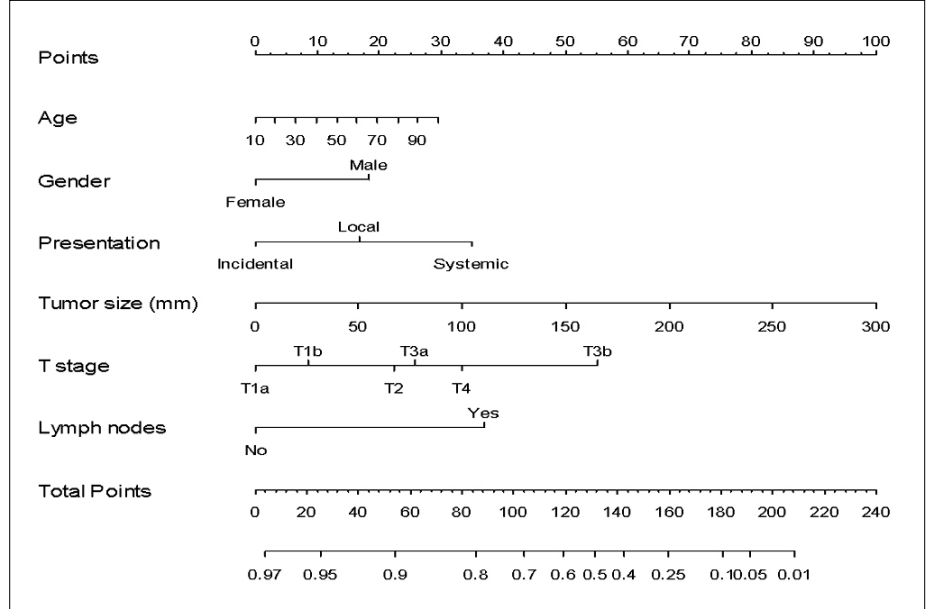
Günümüzde böbrek tümörü üzerinde yapılan çalışmaların en önemli hedefi hasalığa özgü sağ kalımın öngörüsünde kullanılacak moleküler (ve genetik) prognostik faktörlerin ortaya konulmasıdır. Bu amaçla birçok moleküler belirteç önerilmiştir (Tablo 1). (28,29) Üzerinde en çok durulan moleküler belirteç karbonik anhidraz IX'dur. (30,31)

## Mekanizmaya özgü prognostik faktörler

Bunlar hedefe yönelik tedavi çağında üzerinde durulan ve tedavinin etki mekanizmasıyla ilişkili faktörlerdir (Tablo 1). Bu faktörler arasında sunitinib tedavisine hipertansif yanıt, tümördeki neoanjyogenezin bir göstergesi olarak BT'de kontrast tutulumu sayılabilir. Bu faktörlerin prognostik önemi önümüzdeki dönemde yapılacak çalışmalarla ortaya konulacaktır.

## Böbrek tümörlerinde prognostik modeller

Bu amaçla geliştirilmiş çok sayıda model mevcuttur. En çok tercih edilenler klinik kullanımı kolay olan nomogramlardır. Model kullanılacağı bölge için valide edilmiş olması, popülasyonu iyi temsil etmeli ayrıca tek hekime bağlı olarak hazırlanmamış olması ve doğru sonuçlar vermelidir. Öngörü modelinin doğruluğunu ölçmek için prognozları farklı olan hastaları birbirinden ayırma özelliği olan c(concordance)-index kullanılır. İndeksin 1 olması nomogramın mükemmeliğini 0.5 olması ise öngörü değerinin olmadığını gösterir. Nomogramlarda klinik ve/veya patolojik parametreler kullanılarak



Şekil 1. Yayıncıoğlu ve arkadaşları tarafından geliştirilen BHK'da nüks riskini gösteren nefrektomi öncesi öngörü modeli.

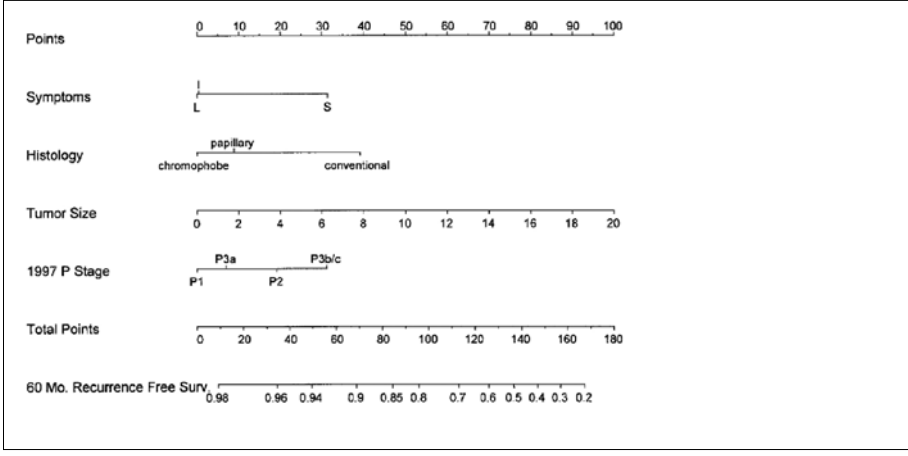
progresyon öngörülmeye çalışılır. Böbrek tümörleri için geliştirilen öngörü modelleri lokal hastalık ve metastatik hastalık için geliştirilen modeller olarak ikiye ayrılır. Lokal hastalık için geliştirilen modellerde nefrektomi öncesi ve sonrası modeller olarak iki alt grupta incelenebilir. Nefrektomi öncesi modellerde hasta ve tümöre ait klinik ve radyolojik değişkenler kullanılır. Lokal hastalıkta nefrektomi öncesi kullanılan modeller neoadjuvan tedavi kararında, tedavi şeklini belirlemede (radikal veya minimal invazif) kullanılabilir. Ayrıca patolojik evre ve derecenin belirlenemediği olgularda (laparoskopik nefrektomi sonrası morselasyon uygulanmış veya minimal invazif ablatif yöntemlerle tedavi edilen hastalar) ve klinik çalışmalarda hasta seçimi amacıyla da kullanılabilirler. Nefrektomi sonrası modellerde ise klinik değişkenlerle beraber patolojik değişkenler de hesaplamalara dahil edilir. Nefrektomi sonrası kullanılan modeller, operasyon sonrası prognozun öngörüsü ve hastanın bilgilendirilmesi, takip sıklığının planlanması, adjuvan tedavi kararı ve klinik çalışmalarda hasta seçiminde kullanılabilirler. Metastatik hastalık için geliştirilen modeller de ise klinik, radyolojik ve anatomik değişkenlere ek olarak nefrektomi yapıp yapılmadığı ve hastanın genel durumu göz önüne alınmaktadır. Bu modeller de prognozun öngörülmesi, hastanın bilgilendirilmesi, uygun sistemik tedavinin planlanması ve klinik çalışmalarda hasta seçimi amacıyla kullanılmaktadır. Özellikle böbrek tümörlerinin tedavisinde hedefe yönelik tedavilerin kullanıma girmesiyle bu modellerin önemi ve kullanım sıklığı artmıştır.

## Lokalize böbrek tümöründe prognoz öngörü modelleri

### Nefrektomi öncesi modeller

İlk model Johns Hopkins Üniversitesinde geliştirilen modeldir (32). Bu model böbrek tümörlü hastaları nüks açısından yüksek ve düşük risk gruplarına ayıran bir algoritmadır. Kullanılan klinik değişkenler başvuru anında hastanın semptomatik olup olmaması ve radyolojik tümör boyutudur. Semptomatik hastalar 1, semptomatik olmayanlar ise 0 puan alır ve bu puan 1.55 katsayısı ile çarpılır. Radyolojik tümör boyutu ise santimetre olarak ölçülür ve 0.19 katsayısı ile çarpılır. Bu iki rakamın toplanması sonucunda elde edilen nüks riski değeri 3 veya daha düşük ise o hasta düşük risk grubunda, 3'den büyük ise yüksek risk grubunda yer alır (Şekil 1). Nefrektomi öncesi modellerden ikincisi Avrupa'da çok merkezli bir çalışma ile geliştirilmiştir (33). Bu model aslen Johns Hopkins modelinin çok benzeri olup sadece katsayıları farklıdır.

Raj ve ark. tarafından 12 yıllık takipte metastaz geliştirme olasılığını veren nomogram geliştirilmiştir. Burada hastanın cinsiyeti, tanı anındaki hastalık durumu (rastlantısal, lokal, sistemik), radyolojik görüntülemelerde lenf nodu tutulumu, nekroz varlığı ve tümör boyutu (cm) kullanılan parametrelerdir (34). Karakiewicz ve arkadaşları ise metastatik olan ve olmayan hastalarda da kullanılabilen BHK'a özgü sağkalım öngörüsü için kullanılacak bir nomogram tariflemiştir (35). Ülkemizde Üroonkoloji Derneği tarafından 1889 hastalık çok merkezli çalışma



**Şekil 2.** Üroonkoloji Derneği tarafından geliştirilen böbrek tümöründe 5 yıllık nüksüz sağkalım nomogramı.

ile metastazı olmayan böbrek tümörü hastalarında cerrahi sonrası 5 yıllık nüksüz sağkalım öngören nefrektomi öncesi nomogram oluşturulmuştur. Bu nomogramda hastanın, yaşı, cinsiyeti, semptomlarının varlığı (insidental/lokal/sistemik), tümör boyutu, T Evresi (TNM 2002) ve lenf nodu tutulumu göz önüne alınmıştır (Şekil 2) (35).

Nefrektomi öncesi bazı modeller, nefrektomi sonrası patolojideki malign potansiyelin önceden öngörülmesini amaçlamaktadır. Kutikov ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve R.E.N.A.L nefrometri skoru olarak tanımlanan modelde, radyolojik olarak görüntülenen renal kitlenin malign özellik taşıyıp taşımadığının, radyolojik özelliklerin sayısal olarak skorlanması ile belirlenmesi amaçlanmıştır. Tümörün boyutu, lokalizasyonu ve derinliği için sayısal değerler verilir (36). Burada R (Radius) renal kitlenin en uzun çapı (cm), E (Exophytic/endophytic) kitlenin böbrek içine ya da dışına doğru gelişme durumu, N (Nearness) kitlenin toplayıcı sistem veya renal sinüse olan yakınlığı (mm), A (Anterior/posterior) kitlenin böbrek ön veya arka kısmında bulunması, L (Location) böbrek kutbu ile kitlenin ilişkisi olup ayrıca tümör ana renal arter ya da vene dokunuyor ise 'h' son eki eklenir. R.E.N. değerleri için 1, 2 ve 3 puanlaması yapılır, ön ve arkada olmasına göre a/p/x (hiç biri) ve renal arter ve ven ile ilişkisinin olup olmamasına göre h eklenir. Böbrek tümörü için belirlenen sayısal değerlerin toplanması ile Nefrometri skoru bulunur. Skor 4-6 arası ise düşük, 7-9 arası değer için orta, 10-12 arası değerlerde yüksek karmaşıklıktan söz edilmektedir. Daha sonra nefrometri skoru geliştirilerek nomogram aracılığı ile kitlenin, malign ve yüksek grade'li olup olmadığının riski değerlendirilmektedir (Şekil 2) (37). Parsiyel nefrektomiye uygun olan 7 cm ve daha küçük boyuttaki tümörlerin malign olma olasılığı ve operasyon

sonrası dönemdeki saldırganlığının öngörülmesi amacıyla Cleveland klinikte nomogram geliştirilmiştir. Kullanılan parametreler hastanın yaşı, cinsiyeti, tanı anında semptom varlığı, sigara öyküsü ve tümör boyutudur (bilgisayarlı tomografide cm olarak) (38).

### Nefrektomi sonrası modeller

İlk model 2001 yılında Kattan ve arkadaşları tarafından geliştirilen Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) modelidir (Şekil 3) (39). Cox hazard regresyon analizi kullanılarak bir prognostik öngörü modeli oluşturulmuştur. Bu model Böbrek tümöründe nüksüz sağkalım öngörüsünü amaçlayan bir nomogramdır. Kullanılan prognostik değişkenler 1997 TNM sınıflamasına göre patolojik T evresi, tümör boyutu, tümörün histolojisi (kromofob/ papiller/ berrak hücreli) ve başvuru anındaki semptomlardır (insidental/ lokal/ sistemik). Fuhrman nükleer derecesinin modele alınmaması en önemli dezavantajdır. Aynı merkez daha sonra sadece berrak hücreli böbrek tümörlerinde nüksüz sağkalım öngörüsünü amaçlayan bir nomogram daha geliştirmiştir (40). Bu modelde kullanılan değişkenler ise 2002 TNM sınıflamasına göre patolojik T evresi, tümör boyutu, Fuhrman derecesi, nekroz, mikrovasküler invazyon ve semptomlardır (insidental/ lokal/ sistemik). pT3c-pT4 hastalar, lenf nodu tutulumu olanlar, uzak metastazı olanlar, bilateral tümörler ve herediter tümörler modelden çıkarılmıştır.

University of California Los Angeles'daki (UCLA) araştırmacılar tarafından geliştirilen öngörü modeli ise UCLA Integrated Staging System (UISS) olarak adlandırılmaktadır (41). Bu model BHK'da sağkalım öngörüsünü belirlemeyi amaçlamaktadır ve karar kutularından oluşan bir algoritmadır. Modelde 1997 TNM sınıflamasına göre patolojik T evresi,

$R_{rec} = 1.55 \times \text{başvuru semptomu} + 0.19 \times \text{radyolojik boyut (cm)}$
$R_{rec} \leq 3.0 \rightarrow \text{düşük nüks riski}$
$R_{rec} > 3.0 \rightarrow \text{yüksek nüks riski}$

**Şekil 3.** Kattan ve arkadaşları tarafından geliştirilen MSKCC nomogramı (54 numaralı kaynaktan alınmıştır).

Fuhrman derecesi ve ECOG performans statüsü kullanılmaktadır ve sonuçlara göre sağ kalım sonuç beklentisi hesaplanmaktadır. En önemli tarafı da metastatik olan ve olmayan hastalar için öngörü verebilmesidir. Cindolo ve ark. tarafından 2008 yılında çok merkezli retrospektif kalibrasyon çalışması ile bu model hastalara yeniden uyarlanmış ve UISS modeli özellikle eksterm vakalarda genel sağ kalım için daha iyi sonuçlar vermiştir (42).

Mayo kliniğinde geliştirilen öngörü modeli Mayo Clinic Stage, Size, Grade and Necrosis Score (SSIGN) olarak adlandırılmaktadır (43). SSIGN modeli berrak hücreli böbrek tümörlerinde sağkalım öngörüsünü amaçlayan bir algoritmadır. Kansere özgü sağ kalım Kaplan-Meier metodu ile hesaplanmış, klinikopatolojik değişkenler ile sağ kalım arasındaki ilişki Cox hazard regresyon analizi ile test edilmiştir. Kullanılan prognostik değişkenler 1997 TNM sınıflamasına göre patolojik T, N, M evreleri, patolojik tümör boyutu, derece ve nekroz olup olmamasıdır. Mayo klinik grubu daha sonra hastaliksız sağkalım süresi uzadıkça kansere bağlı sağkalım süresinin de artması nedeniyle SSIGN modelinde nefrektomi sonrası geçen süreyi de hesaba katacak bir değişiklik yapmış ve bu yeni modele dinamik SSIGN (D-SSIGN) adını vermiştir (44). Böylece nefrektomi sonrası geçen sürede değişen riskler hesaba alınarak takip protokolünde düzenlemeler yapılabilmektedir. Montreal Üniversitesinin geliştirdiği model ise Böbrek tümörlerinde kansere özgü sağkalımın belirlenmesini amaçlayan bir nomogramdır (45). Bu modelde 2002 TNM sınıflamasına göre T, N ve M evreleri, tümör boyutu, Fuhrman derecesi ve semptomlar (asemptomatik, lokal, sistemik) kullanılmaktadır.

### Metastatik BHK'da prognoz öngörü modelleri

Bu modeller, metastatik böbrek kanserli hastalarda hedefe yönelik tedavilerin kullanımı ve başarılı sonuçların alınması ile önem kazanmıştır ve klinik çalışmalarda hasta seçiminde sıklıkla kullanılmaktadır. Motzer ve arkadaşları metastatik hastalık için MSKCC'de

üç ayrı model geliştirmiştir (46-48). Bu modellerden ilk ikisi metastatik BHK'da sağkalım öngörüsünü hedefleyen ve hastaları risk gruplarına ayıran algoritmalarıdır. Birinci modelde kullanılan prognostik faktörler; Karnofsky performans skalasının %80'in altında olması, laktat dehidrojenaz düzeyinin normalin 1.5 kat üzerinde olması, hemoglobin düzeyinin normalin altında olması, düzeltilmiş serum kalsiyumunun 10 mg/dL'den büyük olması ve nefrektomi yapılmamış olmasıdır. İkinci modelde ise nefrektomi yapılmamış olması yerine tanı ile interferon alfa tedavisi arasında geçen sürenin 1 yıldan az olması kullanılır. Üçüncü model ise metastatik böbrek tümörlü hastalarda sunitinib kullanımının progresyonsuz sağkalım etkisinin öngörüsü için geliştirilmiş nomogramdır. Bu modelde kullanılan prognostik faktörler; hastanın tedavi almadan önceki düzeltilmiş kalsiyum seviyesi, metastatik bölge sayısı, hemoglobin düzeyi, önceki nefrektomi varlığı, akciğer ve karaciğerde metastaz varlığı, trombositoz, ECOG-PS, tanı ile tedavi arasında geçen zaman, serum alkalin fosfat ve laktat dehidrojenaz düzeyidir. Mayo Klinik tarafından geliştirilen model de metastatik berrak hücreli böbrek tümörü tanısıyla sistemik tedavi ve nefrektomi yapılan hastalarda sağkalım öngörüsünü amaçlayan algoritmadır (47). Bu modelde kullanılan parametreler; konstitüsyonel semptomlar, kemik metastazı, karaciğer metastazı, multipl metastaz, nefrektomi ile metastaz gelişmesi arasında geçen süre, tam rezeksiyon

yapılabilmiş olması, tümör trombus seviyesi, nükleer derece ve koagülatif tümör nekrozudur. Diğer bir model UCLA tarafından geliştirilen Survival After Nephrectomy and Immunotherapy (SANI Score) dir (48). Bir algoritma olan bu model, metastatik bölge tümörü nedeniyle nefrektomi ve interlökin-2 tedavisi almış hastaları sağkalım açısından risk gruplarına ayırmaktadır. Burada kullanılan prognostik faktörler; lenf nodu tutulumu, konstitüsyonel semptomlar, metastazların yeri (tek kemik veya akciğer v.s tüm diğer), sarkomatoid gelişim olması ve TSH değerinin 2 mIU/L'den yüksek olmasıdır.

Prognostik modellerin doğruluğunu arttırabilmek için klinik ve histolojik değişkenlere ek olarak son yıllarda moleküler faktörler de modellere eklenmektedir. UCLA'den Kim ve arkadaşları daha önce bu merkezde geliştirilen UISS modeline güncel moleküler prognostik faktörleri ekleyerek yeni bir model oluşturmuştur (49). Bu şekilde geliştirilen UCLA Integrated Staging System metastatik böbrek tümöründe sağkalım öngörüsünü amaçlayan bir nomogramdır. Bu modelde 1997 TNM sınıflamasına göre patolojik T Evresi, ECOG PS, CA9, Vimetin, P53 ve PTEN kullanılmaktadır. Parker ve arkadaşları ise berrak hücreli BHK'da kullanılmak üzere B7-H1, survivin ve Ki-67 immünohistokimyasal biyomarkerlerinden oluşan ve BioScore olarak adlandırdıkları bir panel tarif etmiştir (50). Bu panelde yüksek BioScore'u olan hastaların BHK'a bağlı ölüm olasılıkları daha

yüksektir. Yazarlar BioScore panelinin mevcut prognostik modellerle beraber kullanımının modellerin öngörü gücünü arttırılabileceğini ifade etmişlerdir.

## Sonuç

Böbrek tümörü için bilinen prognostik faktör ve bu faktörlerin kullanılması ile oluşturulmuş farklı öngörü modelleri mevcuttur. Klinik kullanıma girmiş olan bu modellerden hangisinin kullanılacağı öncelikle modelin neyi amaçladığına ve hangi değişkenlerden yararlandığına bağlıdır. Modeller nüks riskini, hastalısız sağkalımı veya genel sağkalımı gösteriyor olabilir. Bazı modeller tüm böbrek tümörlü hastaları için kullanılabilirken bazıları da sadece berrak hücreli böbrek tümörleri için geçerlidir. Seçilecek modelin o ülkede valide edilmiş olması önemlidir. Nomogramlar hastaya özel sonuçlar vermeleri nedeniyle önemlidir. Doğru değerlendirme için seçilecek modelde kullanılan faktörlere dikkat edilmeli. Bazı modellerde 1997, bazılarında 2002 TNM sınıflaması kullanılmaktadır. Mevcut prognostik modeller yeni moleküler ve genetik belirteçlerin eklenmesi ile geliştirilmeye başlanmıştır. Ayrıca bu modeller mekanizmaya özgü faktörlerin netleşmesi ile daha da zenginleşecektir. Böylece prognostik modeller hedefe yönelik tedavilere alınacak yanıtın öngörüsü için kullanıma girmiştir ve yeni modellerin geliştirilmesi konusunda araştırmalar yapılmaktadır.

## Kaynaklar

1. Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61(4):212-36.
2. Chow WH, Dong LM, Devesa SS, et al. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol.* 2010; 7(5):245-57.
3. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010; 60(5):277-300.
4. Campbell SC, Novic A.C, Bukowski RM. Renal tumors. In: Wein A.J, Kavoussi LR, Novic A.C, et al. *Campbell Walsh Urology.* 9th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007. sayfa. 1567-1637
5. Cooperberg MR, Mallin K, Ritchey J, et al. Decreasing size at diagnosis of stage 1 renal cell carcinoma: analysis from the national cancer data base, 1993 to 2004. *J Urol* 2008; 179:2131-2135.
6. Russo P, Lang TL, Pettus J, et al. Survival rates after resection for localized kidney cancer: 1989 to 2004. *Cancer* 2008; 113:84-96.
7. Horner MJ. SEER, Kidney Cancers. SEER Cancer Statistics Review 1975-2006, NCI, Bethesda, MD.
8. Kattan MW. Nomograms are superior to staging and risk grouping systems for identifying high-risk patients: preoperative application in prostate cancer. *Curr Op Urol* 2003; 13:111-116.
9. Justice AC, Covinsky KE, Berlin JA. Assessing the generalizability of prognostic information. *Ann Int Med* 1999; 130:515-524.
10. Waalkes S, Becker F, Schrader AJ, et al. Is there a need to further subclassify pT2 renal cell cancers as implemented by the revised 7th TNM version? *Eur Urol.* 2011; 59(2):258-263.
11. Roberts WW, Bhayani SB, Allaf ME, et al. Pathological stage does not alter the prognosis for renal lesions determined to be stage T1 by computerized tomography. *J Urol* 2005; 173:713-715.
12. Lam JS, Klatte T, Patard JJ, et al. Prognostic relevance of tumor size in T3a renal cell carcinoma: a multicentre experience. *Eur Urol* 2007; 52:155-162.
13. Murphy AM, Gilbert SM, Katz AE, et al. Re-evaluation of the tumor-node-metastasis staging of locally advanced renal cortical tumors: absolute size (T2) is more significant than renal capsular invasion (T3a). *BJU Int* 2005; 95:27-30.
14. Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, et al. Is renal sinus fat invasion the same as perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma? *J Urol* 2005; 174:1218-1221.
15. Margulis V, Tamboli P, Matin SF, et al. Location of extrarenal tumor extension does not impact survival of patients with pT3a renal cell carcinoma. *J Urol* 2007; 178:1878-1882.
16. Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, et al. Should direct ipsilateral adrenal invasion from renal cell carcinoma be classified as pT3a? *J Urol.* 2005; 173(3):918-21.
17. Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, et al. Cancer specific survival for patients with pT3 renal cell carcinoma-can the 2002 primary tumor classification be improved? *J Urol.* 2005; 173(3):716-9.
18. Uzzo RG, Cherullo EE, Myles J, et al. Renal cell carcinoma invading the urinary collecting system: implications for staging. *J Urol* 2002; 167:2392-2396.
19. Terrone C, Cracco C, Guercio S, et al. Prognostic value of the involvement of the urinary collecting system in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2004; 46:472-476.

- 20 . Downs TM, Schultzel M, Shi H, et al. Renal cell carcinoma: risk assessment and prognostic factors for newly diagnosed patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;70(1):59-70.
- 21 . Mueller-Lisse UG, Mueller-Lisse UL, Meindl T, et al. Staging of renal cell carcinoma. *Eur Radiol*. 2007; 17(9):2268-2277.
- 22 . Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histological subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:612-624.
- 23 . Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic value of histological subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2763-2771.
- 24 . Delahunt B, Eble JN, McCredie MR, et al. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol*. 2001; 32(6):590-595.
- 25 . Lee CT, Katz J, Fearn P, et al. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol* 2002; 7:135-140.
- 26 . Patard JJ, Leray E, Cindolo L, et al. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. *J Urol* 2004; 172:858-862.
- 27 . Göğüş Ç, Baltacı S, Filiz E, et al. Significance of thrombocytosis for determining prognosis in patients with localized renal cell carcinoma. *Urology* 2004; 63:447-450.
- 28 . Ficara V, Galfano A, Novara G, et al. Risk stratification and prognostification of renal cell carcinoma. *World J Urol* 2008; 26:115-125.
- 29 . Tunuguntla HSGR, Jorda M. Diagnostic and prognostic molecular markers in renal cell carcinoma. *J Urol* 2008; 179:2096-2102.
- 30 . Soyupak B, Erdoğan Ş, Ergin M, et al. CA9 expression as a prognostic factor in renal cell carcinoma. *Urol Int* 2005; 74:68-73.
- 31 . Li G, Feng G, Gentil-Perret A, Genin C, et al. Serum carbonic anhydrase 9 level is associated with postoperative recurrence of conventional renal cell cancer. *J Urol*. 2008; 180(2):510-513.
- 32 . Yayıoğlu O, Roberts WW, Chan T, et al. Prognostic assessment of nonmetastatic renal cell carcinoma: a clinically based model. *Urology* 2001; 58:141-145.
- 33 . Cindolo L, de la Taille A, Messina G, et al. A preoperative clinical prognostic model for non-metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int* 2003; 92:901-905.
- 34 . Raj GV, Thompson RH, Leibovich BC, et al. Preoperative nomogram predicting 12-year probability of metastatic renal cancer. *J Urol*. 2008; 179(6):2146-2151.
- 35 . Yayıoğlu O, Eskicorapci S, Karabulut E, et al. A preoperative prognostic model predicting recurrence free survival for patients with kidney cancer: A multi-center study by the Turkish society of urooncology. American Urological Association Annual Meeting (AUA 2011), 14-19 May, 2011, Washington D.C., A.B.D.
- 36 . Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol*. 2009; 182(3):844-853.
- 37 . Kutikov A, Smaldone MC, Egleston BL, et al. Anatomic features of enhancing renal masses predict malignant and high-grade pathology: a preoperative nomogram using the RENAL Nephrometry score. *Eur Urol*. 2011; 60(2):241-248.
- 38 . Lane BR, Babineau D, 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.
- 39 . Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, et al. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol* 2001; 166:63-67.
- 40 . Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2005; 173:48-51.
- 41 . Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19:1649-1657.
- 42 . Cindolo L, Chiodini P, Gallo C, et al. Validation by calibration of the UCLA integrated staging system prognostic model for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy. *Cancer*. 2008; 113(1):65-71.
- 43 . Frank I, Blute ML, Cheville JC, et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol* 2002; 168:2395-2400.
- 44 . Thompson RH, Leibovich BC, Lohse CM, et al. Dynamic outcome prediction in patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy: the D-SSIGN score. *J Urol* 2007; 177:477-480.
- 45 . Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, et al. Multiinstitutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol* 2007; 25:1316-1322.
- 46 . Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:2530-2540.
- 47 . Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, et al. A scoring algorithm to predict survival for patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *J Urol* 2005; 174:1759-1763.
- 48 . Leibovich BC, Han K, Bui MH, et al. T. Scoring algorithm to predict survival after nephrectomy and immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003; 98:2566-2575.
- 49 . Kim HL, Seligson D, Liu X, et al. Using protein expressions to predict survival in clear cell renal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10:5464-5471.