

# Böbrek kanserinde prognostik faktörler ve öngörü modelleri

Dr. Özgür Yaycıoğlu

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

## 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, or molecular factors. Several prediction models have been developed by using these prognostic factors. These models can be for either localized 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.

## ÖZET

Böbrek kanseri tanısı konulan olgularda prognoz ve tedaviye cevabın öngörüsü, diğer tüm kanser türlerinde olduğu gibi, oldukça önemli bir konudur. Böbrek kanserinin karmaşık bir doğal seyir izlemesi prognoz öngörüsünde sorunlara yol açmaktadır. Böbrek kanseri için tarif edilen prognostik faktörler tümör ile ilişkili, hasta ile ilişkili ve moleküler faktörler olarak üç 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. Son yıllarda bazı öngörü modelleri moleküler belirteçlerin eklenmesi ile geliştirilmektedir. Moleküler belirteçlerin eklenmesi sayesinde gelecekte bu modellerin hedefe yönelik tedavilere alınacak yanıtın öngörüsü için de kullanılabilmesi mümkün olabilir.

**B**öbrek kanseri A.B.D verilerine göre genitouriner sistem tümörleri arasında üçüncü sıklıkta görülmektedir ve 2007 yılı için hesaplanan rakamlar 51190 yeni olgu ve 12890 adet hastalığa bağlı ölümdür. Böbrek kanseri görülme sıklığında 1970'li yıllardan itibaren artış gözlenmiştir. Bu artıştan kısmen, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans gibi görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımının sorumlu olduğu düşünülmektedir. Buna bağlı olarak yeni tanı konulan olgular arasında küçük boyutlu ve rastlantısal tümörlerin sıklığı artmıştır (1). Bununla birlikte 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 kanseri mortalitesinde iyileşme belirlenemediği bildirilmektedir (2). Avrupa Birliği ülkelerinde ise böbrek kanserine bağlı mortalite oranlarında 2000 yılından itibaren düşme görüldüğü bildirilmiştir. Böbrek kanserine bağlı mortalite 1990-1994 yılları arasında erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla 100000'de 4.8 ve 2.1 iken 2000-2004 yıllarında erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla 100000'de 4.1 ve 1.8'e düştüğü bildirilmiştir (3).

Tanı anında metastatik hastalığı olan veya lokal hastalık nedeniyle sağaltım amaçlı tedavi görüp daha sonra nüks gelişen olgularda prognoz oldukça kötüdür. Son yıllarda hedefe yönelik ajanların kullanımı ile bu grup hastaların tedavisinde önemli gelişmeler sağlanmıştır. Bu ajanların adjuvan ve neoadjuvan amaçlı kullanımıyla ilgili çalışmalar ise devam etmektedir. Bu gelişmeler böbrek kanseri tanısı konulan olgularda prognozunun ve seçilen tedaviye cevabın önceden tayin edilebilmesini çok önemli kılmaktadır. Ancak böbrek hücreli karsi-

nomda (BHK) prognozunu önceden belirlenebilmesi konusunda bazı sorunlar karşımıza çıkmaktadır. Bu sorunlar böbrek kanserinin doğal seyrinin oldukça karmaşık olması ve hastadan hastaya önemli farklılıklar göstermesi, tanımlanmış birçok prognostik değişken bulunması ve bu değişkenlerin kendi aralarında da etkileşim göstermesi olarak sayılabilir.

Günümüzde çeşitli hastalıkların prognozunu öngörülmesinde değişik yöntemler kullanılabilmektedir. Bunlar arasında ilk ve en eski

*“Öngörü modelleri çeşitli yöntemlerle oluşturulabilir. Bunlardan biri algoritmalar yoluyla risk grupları oluşturulmasıdır. Bu yöntemin dezavantajı hasta için yapılan prognoz öngörüsünün kişisel değil hastanın içinde bulunduğu risk grubu için geçerli olmasıdır. Risk grubu içinde bulunan hastalar yeterince homojen değilse hastanın kişisel durumu grup için oluşturulan rakamlarla birebir aynı olmayabilir.”*

**Tablo1.** Böbrek kanserinde prognozu etkileyen faktörler.

Tümör ile İlgili Faktörler	Anatomik özellikler (Evre) Histolojik özellikler
Hasta ile İlgili Faktörler	Klinik bulgular (Semptomlar, genel sağlık durumu) Laboratuvar bulguları
Moleküler Faktörler	Hipoksi ile indüklenen moleküller (CAIX, VEGF, IGF-1) Proliferasyon belirteçleri (Ki-67, PCNA) Hücre döngüsü belirteçleri (p53, Bcl-2, PTEN, Siklin A, p27) Hücre adhezyonu molekülleri (E-Cadherin, $\alpha$ -Catenin, Cadherin-6) Diğer (Vimetin, CD44, CA 125)

yöntem hekimin o hasta ve hastalık için kişisel kanaatidir. Ancak bu önyargılı ve sübjektif bir yöntemdir. Bir diğer yöntem ise o hasta grubu için önceden belirlenmiş genel sağkalım ve hastalısız yaşam süresi ortalamalarının kullanılmasıdır. Bu objektif bir yöntem olmakla beraber hastanın kişisel değerlendirilmesinde genel ortalamalar yeterli bilgi sağlayamamaktadır. Daha özgün değerlendirme amacıyla öngörü modelleri oluşturulabilir. Öngörü modelleri; prognostik değişkenler arasındaki ilişkinin matematik denklem halinde tanımlanması olarak tarif edilebilir. Öngörü modelleri çeşitli yöntemlerle oluşturulabilir. Bunlardan biri algoritmalar yoluyla risk grupları oluşturulmasıdır. Bu yöntemin dezavantajı hasta için yapılan prognoz öngörüsünün kişisel değil hastanın içinde bulunduğu risk grubu için geçerli olmasıdır. Risk grubu içinde

bulunan hastalar yeterince homojen değilse hastanın kişisel durumu grup için oluşturulan rakamlarla birebir aynı olmayabilir. Prognoz öngörüsünde kullanılan bir diğer model ise nomogramlardır. Nomogramlar ise öngörü modelinin grafik haline dönüştürülmüş şeklidir ve klinikte kullanımı oldukça kolay ve pratiktir. Nomogramlar her hastaya ait verilerin kullanılması ile o hastaya ait olan riskin belirlenmesini amaçlar. Bu nedenle hastanın kişisel prognostik öngörüsünün en iyi nomogramlar kullanılarak yapılabileceği belirtilmektedir (4). 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 olmalıdır (5).

### **Böbrek kanserinde prognostik faktörler**

Böbrek kanseri için önerilen prognoz öngörü modelleri bu hastalık için bilinen prognostik faktörlerin kullanılması ile geliştirilmektedir. Bu prognostik faktörler başlıca üç ana grup altında incelenebilir (Tablo 1)

#### **Tümör ile İlgili Prognostik Faktörler:**

Tümör ile ilgili anatomik prognostik özellik tümörün evresi olarak ifade edilebilir. Günümüzde bu amaçla en sık TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır, ancak tümörün lokal evresini belirleyen boyut, venöz yayılım, adrenal beze yayılım, perirenal yayılım gibi faktörlerin prognostik değerleri ve bunların TNM evreleme sistemindeki yeri halen tartışılmaktadır. 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 (6). Diğer çalışmalarda da T3a hastaların tümör boyutlarına göre farklı prognozları olduğu hatta T2 hastalıkta hastalısız sağkalımın

T3a'dan daha kötü olduğu bildirilmiştir (7,8). Perirenal yayılım gösteren olgularda bu yayılımın yerleşiminin prognoz üzerine etkisi bir diğer tartışmalı konudur. Böbrek sinüsüne yayılımın perirenal yağ dokusuna yayılmadan daha kötü prognoza yol açtığını bildiren çalışmalar olduğu gibi bu durumun prognozu etkilemediğini bildiren çalışmalar da yayınlanmıştır (9,10). Toplayıcı sisteme yayılımın güncel TNM sisteminde yer almamasına rağmen, T1 ve T2 evrelerde kötü prognoza yol açan bir durum olduğu bildirilmiştir (11,12).

Tümörün histolojik özellikleri arasında ise histolojik tip ve derecesi, sarkomatoid elemanlar, nükleer morfolometri mikrovasküler invazyon ve nekroz prognozu belirlemede kullanılan faktörlerdir. Birçok çalışmada prognoz kromofob tipte en iyi, berrak hücreli tipte ise en kötü seyrettiği gösterilmiştir (13,14). 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**

Hasta ile ilgili prognostik faktörler tanısında hastalığa bağlı semptomlar, laboratuvar bulguları ve genel sağlık durumu ile ilişkilidir. Rastlantısal olarak tanı konulan hastaların prognozlarının tümöre bağlı ağrı, hematüri, kitle gibi lokal veya ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi sistemik belirtiler nedeniyle tanı konulan hastalardan daha iyi olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (15,16). Laboratuvar bulguları arasında hiperkalsemi, anemi, trombositoz, ESR yüksekliği, serum alkalin fosfatase ve LDH yüksekliği prognostik açıdan önem taşıyan faktörler olarak bildirilmiştir (17-20). Hastanın genel sağlık durumu prognostik açıdan değer taşıyan bir diğer faktördür. Genel sağlık durumu Eastern Cooperative Oncology Group Performans Durumu (ECOG PS) (Ek 1) veya Karnofsky Performans Skalası (Ek 2) gibi skorlama sistemleri ile belirtilmektedir.

#### **Moleküler prognostik faktörler**

BHK'da hastalığa özgü sağkalım öngörüsünde kullanılabilecek genetik ve moleküler prognostik faktörlerin ortaya konulması bu konuda yapılan güncel çalışmaların en önemli hedefi haline gelmiştir. BHK prognozu için çok sayıda moleküler belirteç önerilmiştir (Tablo 1) (21,22). Günümüzde moleküler belirteçler arasında üzerinde en fazla çalışılan ve ümit vaat eden karbonik anhidraz IX'dur (23). Son yıllarda bu belirteçlerin mevcut öngörü modellerine monte edilme-leri gündeme gelmiştir.

*“Tümörün histolojik özellikleri arasında ise histolojik tip ve derecesi, sarkomatoid elemanlar, nükleer morfolometri mikrovasküler invazyon ve nekroz prognozu belirlemede kullanılan faktörlerdir. Birçok çalışmada prognoz kromofob tipte en iyi, berrak hücreli tipte ise en kötü seyrettiği gösterilmiştir (13,14). Öngörü modelleri kullanılırken seçilen modelin tüm BHK tipleri için mi yoksa sadece berrak hücreli tip için mi geliştirildiğine dikkat edilmelidir.”*

Ek 1. Eastern Cooperative Oncology Group Performans Durumu (ECOG PS) (37)
0: Tamamen aktif, hastalık öncesi performansına kısıtlamasız sahip
1: Yorucu fizik aktivitesi kısıtlı ancak hareketli, hafif ev ve ofis işi görebiliyor
2: Kendine bakabiliyor ancak iş/aktivite yapamıyor, zamanının %50'sinde fazlasında ayakta
3: Kendine bakabilme kabiliyeti kısıtlı, zamanının %50'sinden fazlasında yatağa bağımlı
4: Kendine bakamıyor, tamamen yatağa bağımlı
5: Ölü

## BHK'DA prognostik modeller

BHK'da prognoz öngörüsü için geliştirilmiş çok sayıda model mevcuttur. Bu modeller başlıca lokalize BHK ve metastatik BHK için geliştirilmiş prognostik modeller olarak iki grupta incelenebilir. Lokal hastalık için geliştirilen modeller de yine kendi aralarında nefrektomi öncesi ve nefrektomi sonrası modeller olarak iki alt grupta incelenebilir. Nefrektomi öncesi modeller prognostik faktörler olarak hasta ve tümöre ait klinik ve radyolojik değişkenleri kullanırlar. Lokalize BHK'da nefrektomi öncesi prognostik öngörü modelleri neoadjuvan tedavi kararı vermede, tedavi şeklinin belirlenmesinde (radikal veya minimal invazif), patolojik evre ve derecenin belirlenemediği olgularda (laparoskopik nefrektomi sonrası morsesasyon uygulanmış veya minimal invazif ablative yöntemlerle tedavi edilen hastalar) ve klinik çalışmalarda hasta seçimi amacıyla kullanılabilir. Nefrektomi sonrası modellerde ise klinik değişkenlere ek olarak patolojik değişkenler de hesaplamalara dahil edilir. Nefrektomi sonrası prognostik öngörü modelleri cerrahi sonrası prognozun öngörüsü ve hastanın bilgilendirilmesi, takip sıklığının planlanması, adjuvan tedavi kararı ve klinik çalışmalarda hasta seçiminde kullanılabilir. Metastatik hastalık için geliştirilen modeller ise hastaya ait klinik, radyolojik ve anatomik değişkenlere ek olarak nefrektomi yapılmış olup olmaması ve hastanın genel durumu gibi değişkenleri de kullanılmaktadır. Bu modeller prognozun belirlenmesi, uygun sistemik tedavinin planlanması ve klinik çalışmalarda hasta seçimi amacıyla kullanılmaktadır. Özellikle BHK tedavisinde hedefe yönelik tedavilerin kullanıma girmesiyle beraber bu modellerin önemi ve kullanım sıklığı oldukça artmıştır.

### Lokalize BHK'da prognoz öngörü modelleri

**Nefrektomi öncesi modeller:** Bu modellerden birincisi Johns Hopkins Üniversitesinde geliştirilen modeldir (24). Bu model

Ek 2. Karnofsky performans skalası		
Normal faaliyetlerini ve işini sürdürebiliyor, özel bakıma gerek yok	100	Normal, şikayet yok, hastalık belirtisi yok.
	90	Normal faaliyetlerini sürdürebiliyor; hastalığa ait minor belirti ve semptomlar.
	80	Normal faaliyetlerini çaba harcayarak sürdürüyor, hastalığa ait bazı belirti ve semptomlar.
Çalışmıyor, evde kendi başına yaşayabiliyor ve kişisel ihtiyaçlarını kendi başına görebiliyor, değişken miktarda yardıma ihtiyaç duyuyor	70	Kendine bakabiliyor; normal faaliyetlerini sürdüremiyor, aktif iş yapamıyor.
	60	Arada sırada yardıma ihtiyaç duyuyor, ancak kişisel ihtiyaçlarının çoğunu kendi görebiliyor.
	50	Oldukça fazla yardıma ve sıklıkla tıbbi bakıma ihtiyaç duyuyor.
Kendine bakamıyor; kurum veya hastane bakımına muhtaç; hastalık hızla ilerliyor olabilir	40	Engelli (sakat); özel bakım ve yardıma muhtaç.
	30	Şiddetli derecede engelli; ölüme yakın olmasa da hastaneye yatırma gereksinimi var.
	20	Çok hasta; hastaneye yatırmak gerekiyor; aktif destekleyici tedavi gerekli.
	10	Ölümcül durumda; hayatı tehdit edici süreç hızla ilerliyor.
	0	Ölü

**Rrec=1.55 x başvuru semptomu + 0.19 x radyolojik boyut (cm)**  
**Rrec ≤3.0** → düşük nüks riski  
**Rrec >3.0** → yüksek nüks riski  
 24 numaralı kaynaktan alınmıştır.

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

BHK hastalarını nüks açısından yüksek ve düşük risk gruplarına ayıran bir algoritmadır. Bu modelde 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 yer alır (Şekil 1)

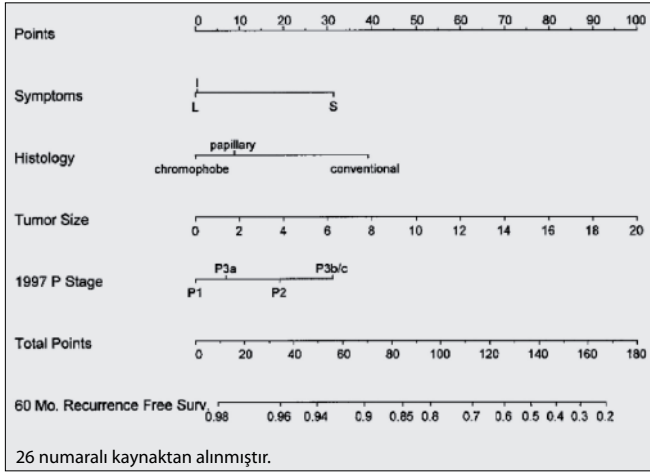
Nefrektomi öncesi modellerden ikincisi Avrupa'da çok merkezli bir çalışma ile geliştirilmiştir (25). Bu model aslen Johns Hopkins modelinin çok benzeri olup sadece katsayıları farklıdır.

**Nefrektomi sonrası modeller:** Bu modellerden birincisi Kattan ve arkadaşları tarafından geliştirilen Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) modelidir (Şekil 2) (26). Bu model BHK'da 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). Aynı merkez daha sonra sadece

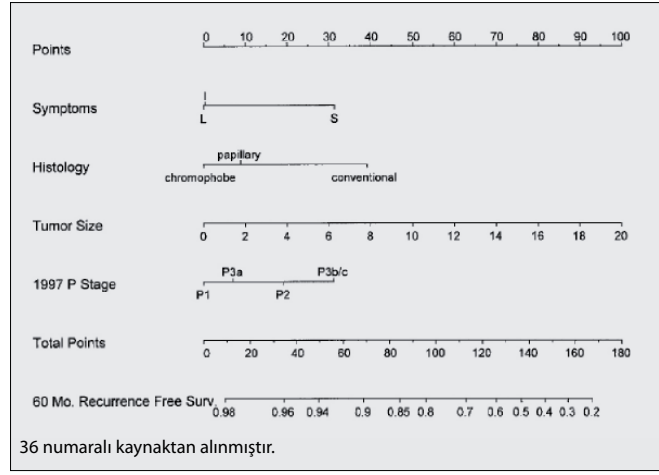
berrak hücreli BHK'larda nüksüz sağkalım öngörüsünü amaçlayan bir nomogram daha geliştirmiştir (27). Bu modelde kullanılan değişkenler ise 2002 TNM sınıflamasına göre patolojik T evresi, tümör boyutu, Fuhrman derecesi, nekroz, mikrovasküler invazyon ve semptomlardır (insidental/lokal/sistemik).

University of California Los Angeles'daki (UCLA) araştırmacılar tarafından geliştirilen öngörü modeli ise UCLA Integrated Staging System (UISS) olarak adlandırılmaktadır (28). Bu model BHK'da sağkalım öngörüsünü belirlemeyi amaçlamaktadır ve karar kutularından oluşan bir algoritmadır. Modelde 1997 TNM sınıflamasına göre patolojik T evresi, Fuhrman derecesi ve ECOG performans statüsü kullanılmaktadır.

Mayo kliniğinde geliştirilen öngörü modeli Mayo Clinic Stage, Size, Grade and Necrosis Score (SSIGN) olarak adlandırılmaktadır (29).SSIGN modeli berrak hücreli BHK'da sağkalım öngörüsünü amaçlayan bir algoritmadır ve 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



Şekil 2. Kattan ve arkadaşları tarafından geliştirilen MSKCC nomogramı.



Şekil 3. UISS modeline moleküler belirteçlerin eklenmesiyle geliştirilen UCLA Integrated Staging System

hesaba katacak bir değişiklik yapmış ve bu yeni modele dinamik SSIGN (D-SSIGN) adını vermiştir (30). Böylece nefrektomi sonrası geçen sürede değişen riskler hesaba alınarak takip protokolünde düzenlemeler yapılabilmektedir.

Montreal Üniversitesinin geliştirdiği model ise BHK'da kansere özgü sağkalımın belirlenmesini amaçlayan bir nomogramdır (31). 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 modellerin özellikle hedefe yönelik tedaviler ile metastatik böbrek kanserinde başarılı sonuçlar alınmasıyla birlikte önemleri artmıştır ve klinik çalışmalarda hasta seçiminde sıklıkla kullanılmaktadır. Motzer ve arkadaşları metastatik hastalık için MSKCC'de iki ayrı model geliştirmiştir (32,33). Bu modellerden her ikisi de metastatik BHK'da sağkalım öngörüsünü hedefleyen ve hastaları risk gruplarına ayıran algoritmalarıdır. Bunlardan birincisinde kullanılan prognostik faktörler; Karnofsky performans skalasının %80 altında olması, laktat dehidrojenaz düzeyinin normalin 1.5 kat üzerinde olması, hemogloblin düzeyinin normalin altında olması, düzeltilmiş serum kalsiyumunun 10 mg/dL'den büyük olması ve nefrektomi yapılmamış olmasıdır. Diğer modelde ise nefrektomi yapılmamış

olması yerine tanı ile interferon alfa tedavisi arasında geçen sürenin 1 yıldan az olması kullanılır.

Mayo klinik tarafından geliştirilen model ise metastatik berrak hücreli BHK nedeniyle sistemik tedavi ve nefrektomi yapılan hastalarda sağkalım öngörüsünü amaçlayan algoritmadır (34). Bu modelde konstitüsyonel semptomlar, kemik metastazı, karaciğer metastazı, multipl metastaz, nefrektomi ile metastaz gelişmesi arasında geçen süre, tam rezeksiyon yapılabilmemiş olması, tümör trombus seviyesi, nükleer derece ve koagülatif tümör nekrozu kullanılmaktadır.

UCLA tarafından geliştirilen model Survival After Nephrectomy and Immunotherapy (SANI Score) olarak adlandırılmaktadır (35). Bu model metastatik BHK nedeniyle nefrektomi ve interlökin-2 tedavisi almış hastaları sağkalım açısından risk gruplarına ayıran bir algoritmadır. Bu modelde kullanılan prognostik faktörler lenf nodu tutulumu, konstitüsyonel semptomlar, metastazların yeri (tek kemik veya akciğer v.s tüm diğer), sarkomatoid gelişim olması ve TSH değerini 2 mIU/L'den yüksek olmasıdır. Son yıllarda prognostik öngörü modellerinin geliştirilmesinde ilginç bir gelişme yaşanmıştır. UCLA'den Kim ve arkadaşları daha önce bu merkezde geliştirilen UISS modeline güncel moleküler prognostik faktörleri ekleyerek yeni ve güncel bir model oluşturmuştur (Şekil 3) (36). Bu şekilde geliştirilen UCLA Integrated Staging System metastatik BHK'da sağkalım öngörüsünü amaçlayan bir nomogramdır. Bu mo-

delde 1997 TNM sınıflamasına göre patolojik T Evresi, ECOG PS, CA9, Vimetin, P53 ve PTEN kullanılmaktadır.

### Sonuç

BHK için çok sayıda prognostik faktör bilinmektedir. Bu faktörlerin kullanılması ile oluşturulmuş birçok değişik öngörü modeli mevcuttur. Bu modellerden hangisinin kullanılacağına karar verirken modelin neyi amaçladığına ve hangi değişkenlerden yararlandığına dikkat etmek gereklidir. Modeller nüks riski, hastalısız sağkalım veya genel sağkalımı gösteriyor olabilir. Bazı modeller tüm BHK hastaları için kullanılabilirken diğerleri sadece berrak hücreli BHK için geliştirilmiştir. Nomogramlar her hasta için o hastaya ait kişisel bir değer vermeleri nedeniyle daha kullanışlı olabilir. Seçilecek modelde yararlanılan faktörlere de dikkat edilmesi gerekir. Örnek olarak bazı modellerde 1997 bazılarında ise 2002 TNM sınıflaması kullanılmaktadır. Yine seçilecek modelin o ülkede valide edilmiş olması önemlidir. Halen ülkemiz için valide edilmiş bir model bulunmasa da derneğimiz tarafından yürütülen ve lokal BHK modellerinin validasyonunu amaçlayan çalışma son aşamasına gelmiştir. Günümüzde teknolojik ilerlemelere paralel olarak mevcut prognostik modeller yeni moleküler ve genetik belirteçlerin eklenmesi ile geliştirilmektedir. Bu sayede prognostik modellerin hedefe yönelik tedavilere alınacak yanıtın öngörüsü açısından da fayda sağlamaları beklenebilir.



## Kaynaklar

1. 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.
2. Russo P, Lang TL, Pettus JA, et al. Survival rates after resection for localized kidney cancer: 1989 to 2004. *Cancer* 2008; 113, 84-96.
3. Levi F, Ferlay J, Galeone C, et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int* 2008; 101, 949-958.
4. 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.
5. Justice AC, Covinsky KE, Berlin JA. Assessing the generalizability of prognostic information. *Ann Int Med* 1999; 130: 515-524.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Lee CT, Katz J, Fearn P, et al. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol* 2002; 7: 135-140.
16. 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.
17. 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.
18. Sengupta S, Lohse CM, Cheville J, et al. The preoperative erythrocyte sedimentation rate is an independent prognostic factor in renal cell carcinoma. *Cancer* 2005; 106: 304-312.
19. Lee SE, Byun SS, Han JH, et al. Prognostic significance of common preoperative laboratory variables in clear cell renal cell carcinoma. *BJU Int* 2006; 98: 1228-1232.
20. Magera JS, Leibovich BC, Lohse CM, et al. Association of abnormal preoperative laboratory values with survival after radical nephrectomy for clinically confined clear cell renal cell carcinoma. *Urology* 2008; 71: 278-282.
21. Ficara V, Galfano A, Novara G, et al. Risk stratification and prognostification of renal cell carcinoma. *Worl J Urol* 2008; 26: 115-125.
22. Tunuguntla HSGR, Jorda M. Diagnostic and prognostic molecular markers in renal cell carcinoma. *J Urol* 2008; 179: 2096-2102.
23. Soyupak B, Erdoğan Ş, Ergin M, et al. CA9 expression as a prognostic factor in renal cell carcinoma. *Urol Int* 2005; 74: 68-73.
24. Yayıoğlu O, Roberts WW, Chan T, et al. Prognostic assessment of nonmetastatic renal cell carcinoma: a clinically based model. *Urology* 2001; 58: 141-145.
25. 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.
26. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, et al. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol* 2001; 166: 63-67.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Thompson HR, 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.
31. 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.
32. 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.
33. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 289-296.
34. 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.
35. Leibovich BC, Han K, Bui MHT, et al. 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.
36. 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.
37. Oken MM, Creech RH, Toney DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-655.