

pT2 renal hücreli karsinomda tümör boyutunun prognostik önemi: Uluslararası çokmerkezli bir çalışma

Dr. Semih Ayan

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Sivas

Prognostic impact of tumor size on pT2 renal cell carcinoma: An international multicenter experience

Klatte Tobias, Patard Jean-Jacques, Goel Rakhee H., Kleid Mark D., Guille Francois, Lobel Bernard, Abbou Clement-Claude, De La Taille, Alexandre Tostain Jacques, Cindolo Luca, Altieri Vincenzo, Ficarra Vincenzo, Artibani Walter, Prayer-Galetti Tommaso, Allhoff Ernst Peter, Schips Luigi, Zigeuner Richard, Figlin Robert A, Kabbinar Fairouz F, Pantuck Allan J, Belldegrun Arie S, Lam John S.

Departments of Urology (TK, RHG, MDK, AJP, ASB, JSL) and Medicine (RAF, FFK), University of California, Los Angeles, Los Angeles, California, and the Department of Urology, Centre Hospitalier Universitaire Pontchaillou, Rennes (JJP, FG, BL), Centre Hospitalier Universitaire Henri Mondor, Créteil (CCA, ADLT), Centre Hospitalier Universitaire of Saint Etienne, Saint Etienne (JT), France, Medical School of University "Federico II," Naples (LC, VA) and University of Padua, Padua (VF, WA, TPG), Italy, University of Magdeburg, Magdeburg, Germany (EPA), and University Hospital, Medical University of Graz, Graz, Austria (LS, RZ)

J Urol 2007 Jul;178(1):35-40

ABSTRACT

Purpose: The current tumor classification for renal cell carcinoma classifies pT2 tumors as larger than 7 cm in greatest dimension and limited to the kidney. We examined the current pT2 tumor classification of renal cell carcinoma and determined whether a tumor size cutoff exists that would improve prognostic accuracy.

Materials and Methods: We studied 706 patients with pT2 renal cell carcinoma treated with surgical extirpation at 9 international academic centers. Data collected from each patient included age at diagnosis, gender, 2002 TNM (tumor, node, metastasis) stage, tumor size, nuclear grade, performance status, histological subtype and disease specific survival. Disease specific survival was evaluated with univariate and multivariate analysis.

Results: Median followup was 52 months. Univariate Cox regression analysis showed a significant association of tumor size with disease specific survival (HR 1.11, p <0.001). An ideal tumor size cutoff of 11 cm was identified, which led to the stratification of 2 groups with respect to disease specific survival (p <0.0001) with 5 and 10-year survival rates of 73% and 65% for pT2 11 cm or less, and 57% and 49% for pT2 larger than 11 cm, respectively. The incidence of metastases was significantly greater in the larger than 11 cm group, while Eastern Cooperative Oncology Group performance status, Fuhrman grade and histological subtype were similar. Multivariate Cox regression analysis retained tumor size as an independent prognostic factor and as the strongest prognostic factor for patients with pT2N0M0 disease.

Conclusions: Our data suggest that the current pT2 classification can be improved by subclassification into pT2a and pT2b based on a tumor size cutoff of 11 cm. Patients in the proposed pT2bN0M0 group are at higher risk for death from renal cell carcinoma and should be considered for adjuvant therapies. External validation is warranted before suggesting change to the TNM classification.

ÖZET

Amaç: Halen kullanılmakta olan renal hücreli karsinom evreleme sistemi, pT2 tümörü 7 cm'den büyük ve böbrek içine sınırlı olan tümör olarak tanımlamaktadır. Bu çalışmada bu tanımlamaya uyan evrede bulunan tümörler yeniden gözden geçirilerek, bu sistemin prognostik geçerliliğini arttıracak yeni bir tümör boyutu olup olmadığı belirlenmeye çalışıldı.

Hastalar ve yöntem: Dokuz akademik merkezde, pT2 renal hücreli karsinom nedeni ile radikal nefrektomi yapılan 702 olgu çalışmaya dahil edildi. Her hastanın tanı anındaki yaşı, cinsiyeti, 2002 TNM evresi, tümör boyutu, nükleer derecesi, performans durumu ve histolojik alt tipi kaydedildi. Hastalığa özgü sağkalımı tek değişkenli ve çok değişkenli analiz ile değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama takip süresi 52 aydı. Tek değişkenli Cox regresyon analizi ile hastalığa özgü sağkalım ile tümör boyutu arasında önemli bir ilişki olduğu görüldü (HR 1.11, p <0.001). Hastalığa özgü sağkalım açısından prognostik olarak hastaları iki gruba ayırabilecek ideal tümör boyutunun 11 cm olduğu sonucuna varıldı (p <0.0001). Onbir cm ve altındaki pT2 tümürlü olgularda 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları %73 ve %65 iken, 11 cm'den büyük pT2 olgularda bu oranlar %57 ve %49 idi. Eastern Cooperative Oncology Group performans durumu, Fuhrman derecesi ve histolojik alt tipler her iki grupta da farklı değil iken, metastaz insidansı 11 cm'den büyük tümör grubunda anlamlı şekilde daha yüksekti. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde pT2N0M0 hastalıkta 11 cm tümör boyutu limitinin bağımsız ve en güçlü prognostik faktör olduğu görüldü.

Sonuçlar: Bu çalışmadan elde edilen veriler, halen kullanılmakta olan evreleme sistemindeki pT2 evresini 11 cm tümör boyutu limitine göre pT2a ve pT2b olarak 2 alt gruba ayırmanın yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Bu öneri doğrultusunda, pT2bN0M0 olarak evrelendirilen hastalarda renal hücreli karsinom nedeni ile ölüm

riski daha yüksektir ve adjuvan tedaviler için değerlendirilmelidirler. Önerilen değişiklik yapılmadan önce eksternal validasyon yapılması gereklidir.

YORUM

Dokuz ayrı merkezdeki olguların katılması ile elde edilen geniş bir seri ile retrospektif olarak yapılan bu çalışmada, renal hücreli karsinomda T2 evresinin 11 cm tümör boyutu baz alınarak T2a (11 cm ve altında) ve T2b (11 cm'nin üzerinde tümör boyutu) olmak üzere ikiye ayrılmasının, prognozu öngörmede yararlı olacağı sonucuna varılmıştır.

Flocks ve Kadesky tarafından ilk kez 1958'te ortaya atılan böbrek tümörleri için evreleme sistemi, 1969'ta Robson ve ark tarafından değiştirildikten sonra, 1990'lara gelene dek yaygın şekilde kullanılmıştır. Robson evrelemesindeki, tümörün vasküler yayılımı ile lenf nodu metastazının aynı evrede bulunmasından kaynaklanan kısıtlamaları aşmak amacı ile 1978'te ilk TNM evrelemesi yapılmıştır (1). Temel olarak kalitatif kriterlere dayanan bu ilk TNM evrelemesinde öznel yorumların yol açabileceği sakıncaların bertaraf edilmesi hedeflenerek yapılan 1987 evrelemesinde, ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi yardımı ile elde edilen tümör boyutu kriteri de evreleme sistemine dahil edildi. T1 ve T2 evresini 2.5 cm'lik tümör boyutu ayırmakta idi. 1987 evrelemesini kullanarak yapılan birçok çalışmada T1 ve T2 evrelerini ayıran 2.5 cm'lik tümör boyutu limitinin prognostik bir ayraç olmadığı sonucuna varılırken (2,3,4) özellikle Guinan ve ark 6500 renal hücreli karsinom olgusunun bulunduğu SEER veritabanında ortalama tümör boyutunun 6.5 cm olduğunu belirterek, 7.5 cm'lik limit değerinin evre 1 ve 2'yi ayırmak için kullanılmasını önerdiler (3). 1997'de American Joint Cancer Committee ve International Union Against Cancer çalışması ile yeniden güncellen TNM sisteminde tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve tümörün renal ven veya vena kavaya uzanımı ile ilgili değişiklikler yapıldı. pT1 ve pT2 arasındaki tümör boyutu sınırı 2.5 cm'den 7 cm'ye çıkarıldı. Bununla birlikte diyafragma altındaki venöz tümör uzanımının evresi T3b, diyafragma üzerine uzanımının evresi ise T3c oldu. Birçok çalışma ile valide edilmiş olmasına rağmen, 1997 TNM üzerinde tartışmalar süregeldi. 2002'de yapılan modifikasyon ile pT1 evresi 4 cm tümör boyutu esas alınarak pT1a ve pT1b olarak ikiye ayrıldı. Bu değişiklik ile, iki alt grup arasında hastalığa özgü sağkalım açısından fark olduğu ortaya konularak pT1 hastalar için 1997 TNM'ye göre

daha yüksek bir belirleyici olmasının teyit edildi ve ayrıca, bu evredeki olgulara cerrahi yaklaşımın (4 cm altında tümör boyutu için parsiyel nefrektomi) şekillendirilmesine de katkıda bulunuldu (5).

pT2 evresini tümör boyutuna göre yenisinden alt gruplara ayırmanın pratik yararı tartışılabilir olmakla birlikte, özellikle metastatik olmayan pT2 olgularda artmış tümör yükünün göz önüne alınabilecek diğer bazı parametreler ile birlikte kötü prognoz beklentisi için kullanılabileceğine dair bilimsel kanıtlar hiç de yeni değildir. Patolojik tümör boyutu ile metastatik hastalık arasındaki ilişkiden ilk kez 1930'larda Bell ve ark tarafından bahsedilmiştir (6). Çok yakın zamanda, Journal of Urology Mayıs 2007 sayısında Kunkle ve ark tarafından yayımlanan bir yazıda ise radyografik tümör boyutu ile eşzamanlı metastaz görülme arasında bir ilişki olduğu, primer tümör boyutunda her 3.5 cm'lik artışın metastaz riskini ikiye katladığı bildirilmiştir (6). Frank ve ark tarafından pT2 evresindeki 544 olgu ile yapılan, incelemekte olduğumuz makaleye benzer bir çalışmada da, 10 cm ve üzerindeki tümör boyutuna sahip olgularda daha kötü bir prognozun beklenebileceği bildirilmiştir (7). Yorumlamakta olduğumuz çalışmada, lenf nodu tutulumu ve metastatik olan olgular hariç tutulduğunda 11 cm tümör boyutunun altında ve üzerinde olan hastalar için 5 ve 10 yıllık sağkalım oranlarının sırası ile %84'e karşı %76 ve %75'e karşı %67 olduğunu ve farkların istatistiksel olarak önemli olduğunu görüyoruz.

Bugüne kadar renal hücreli karsinom için yapılan evreleme modelleri, primer tümörün böbrekte ve çevresinde yayılımı, lenf nodu metastazı ve uzak metastazı dikkate alan makroskopik anatomik karakteristiklere odaklanarak üretilmiştir. Son yıllarda renal hücreli karsinomda prognozu öngörmeye yönelik hem moleküler hem de farklı parametreleri kullanan nomogramlar üretmek üzere yapılan çalışmaların sayısında artış olmuştur. Prognostik önemi olduğu iddia edilerek izole edilen moleküler faktörler ile ilgili çalışmalar art arda yayımlanmaktadır. Bu faktörlerin başlıcaları hipoksi ile indüklenebilen faktörler (CA IX, CA XII, VEGF, CXCR4, IGF1), proliferasyonla ilgili faktörler (Ki-67), hücre döngüsü regülasyonu ile ilgili faktörler (p53, Bcl-2, PTEN, Cyclin a, p27), adhezyon molekülleri (Epcam, EMA, E-cad, alfa-catenin, Cad 6) ve diğerleri (Smac/DIABLO, Survivin, Caveolin1, AR, CD44, annexin II, gelsolin, Vimentin, B7H1, EphA2) olarak sınıflandırılabilir. RHK prognozunu öngörmede kullanılmak üzere öne sürülen 3 majör algoritmanın (Memorial Sloan Kettering Cancer Nomog-

ramı, UCLA evreleme sistemi ve Mayo Klinik SSIGN skorlaması) ikisinde TNM evrelemesine ek olarak yer verilen diğer parametreler içinde tümör boyutu da yer almaktadır. Moleküler faktörlerin ve klinik parametrelerin bir arada kullanılması ile şüphesiz en iyi prognostik araçlar elde edilebilecektir.

Bu çalışmadan elde edilen veriler için en önemli kısıtlayıcı faktörler, retrospektif olarak toplanan olguların sonuçlarını kapsıyor olması, patolojik değerlendirmenin standartize edilmemiş olması ve prognostik yararının tam olarak kanıtlanmamış olmasına rağmen evrelemede önemli olabilecek standart bir lenfadenektominin yapılmamış olmasıdır. Varılan sonuçların başka merkezlerce yapılacak prospektif çalışmalarla validasyonu gereklidir. Ancak bu çalışmada ortaya çıkan, özellikle metastatik olmayan olgular için 11 cm'nin altında tümör boyutuna sahip olanlar ile bunun üzerinde tümör boyutu olanların 5 ve 10 yıllık sağkalımları arasındaki istatistiksel fark önemlidir. Bu farkın doğruluğu başka çalışmalarda da teyid edilirse, geniş ve heterojen bir olgu grubunu kapsayan pT2 renal hücreli karsinomlar içinde, diğer prognostik parametreler ile birlikte adjuvan tedaviye aday olguların belirlenmesine olumlu katkıda bulunacağı ihtimali göz ardı edilmemelidir.

Kaynaklar

1. Gettman MT, Blute ML. Update on pathologic staging of renal cell carcinoma. Urology. 2002;60(2):209-17.
2. Hermanek P, Schrott KM. Evaluation of the new tumor, nodes and metastases classification of renal cell carcinoma. J Urol. 1990;144(2 Pt 1):238-41.
3. Guinan P, Saffrin R, Stuhldreher D, Frank W, Rubenstein M. Renal cell carcinoma: comparison of the TNM and Robson stage groupings. J Surg Oncol. 1995;59(3):186-9.
4. Targonski PV, Frank W, Stuhldreher D, Guinan PD. Value of tumor size in predicting survival from renal cell carcinoma among tumors, nodes and metastases stage 1 and stage 2 patients. J Urol. 1994;152(5 Pt 1):1389-92.
5. Frank I, Blute ML, Leibovich BC, Chevillet JC, Lohse CM, Zincke H. Independent validation of the 2002 American Joint Committee on cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort. J Urol. 2005;173(6):1889-92.
6. Kunkle, David A, Crispin, Paul L, Li, Tianyu, Uzzo, Robert G. Tumor Size Predicts Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma: Implications for Surveillance of Small Renal Masses. J Urol. 2007;177(5):1692-1697.
7. Frank I, Blute ML, Leibovich BC, Chevillet JC, Lohse CM, Zincke H. Independent validation of the 2002 American Joint Committee on cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort. J Urol. 2005;173(6):1889-92.