

# Böbrek Tümörlerinin Prognostik Kategorizasyonu

Dr. Özgür Yaycıođlu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji A.D  
Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi

Ürolojik Cerrahi Derneđi Böbrek Tümörü ve BPH Toplantısı, 4-5 Mart 2011

# Giriş

- Böbrek hücreli karsinomda (BHK) hastaların ~ %25-30'u tanı anında metastatik
- Radikal nefrektomi sonrası nüks ~ %30
- Hastaların ~ % 50 sinde metastaz (+)
- Etkin tedavi yöntemleri → hedefe yönelik tedaviler

# Prognozun Öngörüsü

- Karmaşık doğal seyir
- Birçok prognostik değişken
- Prognostik değişkenler arasında etkileşim

# Böbrek Kanserinde Prognostik Faktörler

- Tümör ile İlgili Faktörler

- Anatomik, Histolojik

- Hasta ile İlgili Faktörler

- Klinik, Laboratuvar

- Moleküler Faktörler

- Mekanizmaya Özgü Faktörler

# Hasta ile İlgili Prognostik Faktörler

- Semptomlar

- insidental / lokal / sistemik

- Laboratuvar bulguları

- hiperkalsemi, anemi, trombositoz, ESR, AIP, LDH, CRP

- Genel Sağlık Durumu

- ECOG (0-5), Karnofsky (100-0)

# ECOG Performans Statüsü

- 0:** Tamamen aktif, hastalık öncesi performansına kısıtlamasız sahip
- 1:** Yorucu fizik aktivitesi kısıtlı ancak hareketli, hafif ev ve ofis işi görebilir
- 2:** Kendine bakabilir ancak iş/aktivite yapamaz, zamanının %50'sinde fazlasında ayakta
- 3:** Kendine bakabilme kabiliyeti kısıtlı, zamanının %50'sinden fazlasında yatağa bağımlı
- 4:** Kendine bakamaz, tamamen yatağa bağımlı
- 5:** Ölü

# Tümör ile İlgili Prognostik Faktörler

## ■ Lokal Evre (T)

- Boyut
- Venöz invazyon
- Adrenal invazyon
- Perirenal invazyon

## ■ Sistemik Evre (N,M)

- Lenf nodu tutulumu
- Metastaz (sayı, boyut ve yer)

# Tümör ile İlgili Prognostik Faktörler

- **Histolojik Tip**

- Berrak hücreli, Papiller, Kromofob, Toplayıcı kanal, Medüller

- **Histolojik Derece**

- Fuhrman sistemi

- **Sarkomatoid Elemanlar**

- **Mikrovasküler İnvazyon, Nekroz**



# Moleküler Prognostik Faktörler

- HIF (CAIX, VEGF, IGF-1)
- Proliferasyon (Ki-67)
- Hücre döngüsü (p53, Bcl-2, PTEN, Siklin A, p27)
- Hücre adhezyonu (E-Cadherin,  $\alpha$ -Catenin)
- Diğer (Vimetin, CD44, CA 125)

# Mekanizmaya Özgü Prognostik Faktörler

## Hedefe Yönelik Tedavi Çağında Araştırılan Faktörler:

- Tümör vaskülaritesi (BT'de kontrast tutulumu)
- Hipertansiyon (Sunitinib ile ilişkili HT)
- VHL gen değişiklikleri (?)
- Serum VEGF düzeyi (?)

## BHK'da Prognostik Modeller

- Nefrektomi öncesi prognozun öngörüsü
  - Neoadjuvan tedavi kararı
  - Tedavi şekli (radikal veya minimal invazif)
  - Patolojik evre ve derecenin belirlenemediği olgular
  - Klinik çalışmalarda hasta seçimi

# BHK'da Prognostik Modeller

- Nefrektomi sonrası prognozun öngörüsü
  - Hastanın bilgilendirilmesi
  - Takip sıklığının planlanması
  - Adjuvan tedavi kararı
  - Klinik çalışmalarda hasta seçimi

# BHK'da Prognostik Modeller

- Metastatik hastalıkta prognozun öngörüsü
  - Hastanın bilgilendirilmesi
  - Klinik çalışmalarda hasta seçimi
  - Tedavinin belirlenmesi

# Prognozun Öngörüsü

- Hekimim kanaati → önyargılı, subjektif
- Genel ortalama → objektif / kişisel değerlendirmede yararsız
- Öngörü modelleri
- Algoritmalar ile risk grupları oluşturulması → grup içi homojen olmayabilir
- Nomogramlar → her hastaya ait riskin belirlenmesini sağlar

# Öngörü Modelleri (Prognostik Modeller)

- Prognostik değişkenler arasındaki ilişkinin matematik denklem halinde tanımlanması
  - Çoklu regresyon denklemi (Cox multivaryant modeli, lojistik regresyon) → kullanılması
- karmaşık

# Öngörü Modelleri (Prognostik Modeller)

- Nomogram: Öngörü modelinin grafik haline dönüştürülmüş şekli → kullanımı kolay ve pratik, hastaya özgü bilgi
- Modelin kullanılacağı bölgede validasyonu önemli



# BHK'da Prognostik Modeller

- Lokalize BHK

- Nefrektomi Öncesi Modeller (Klinik Değişkenler)
- Nefrektomi Sonrası Modeller (Klinik + Patolojik Değişkenler)

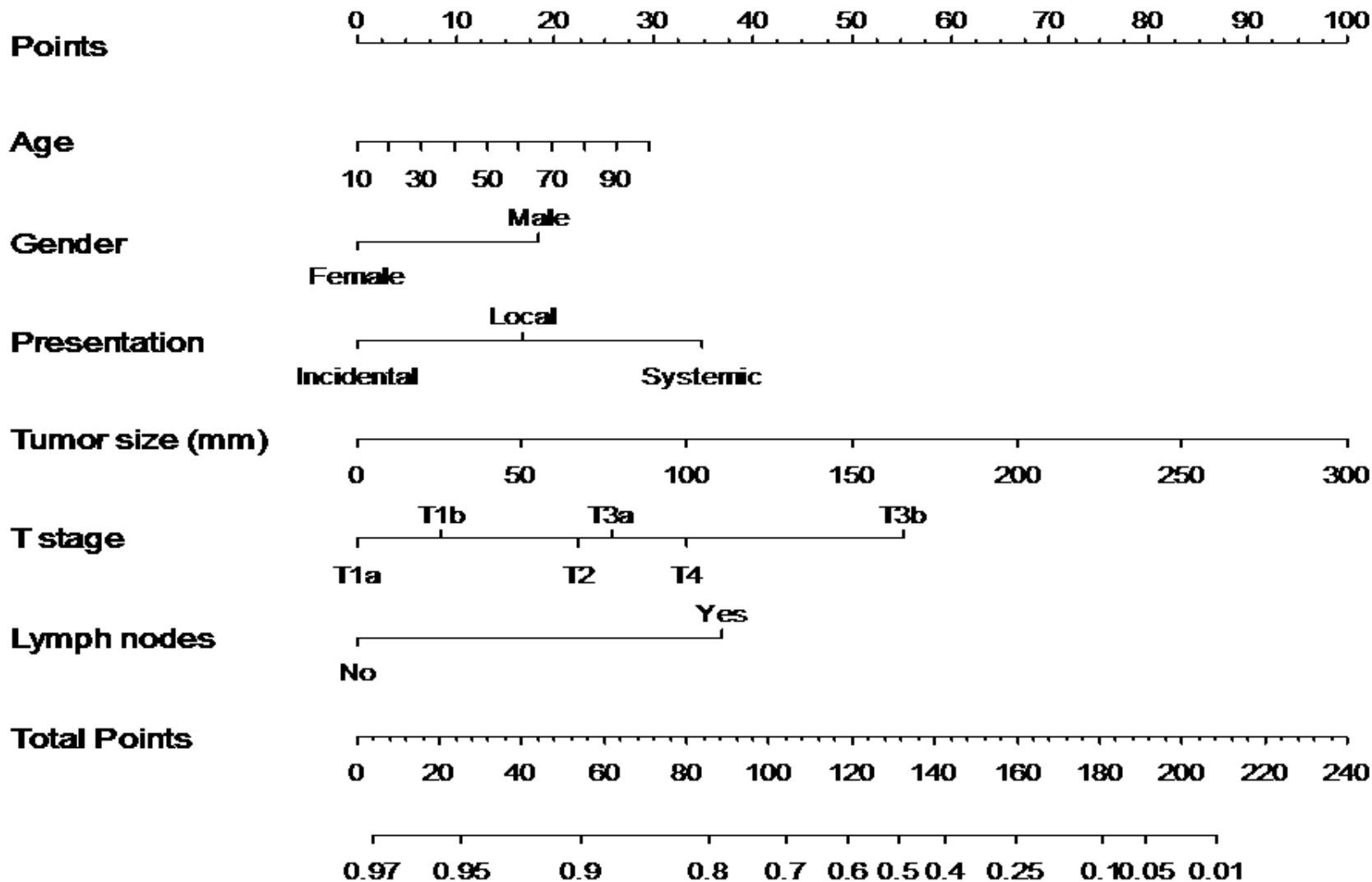
- Metastatik BHK

# Lokal BHK'da Prognoz Öngörü Modelleri

- Nefrektomi Öncesi Modeller (Klinik)
  - Johns Hopkins (Yaycıođlu ve ark 2001)
  - Avrupa Çok Merkezli (Cindolo ve ark 2003)
  - Montreal (Karakiewicz ve ark 2009)
  - Üroonkoloji Derneđi (Yaycıođlu ve ark. 2011)

# Üroonkoloji Derneđi (Yaycıođlu ve ark. 2011)

- BHK'da 5 yıllık nükssüz sağkalım, nomogram
  - Yaş, cinsiyet
  - Semptomlar (insidental/lokal/sistemik)
  - Tümör boyutu
  - T Evresi (TNM 2002)
  - Lenf nodu



# Lokal BHK'da Prognoz Öngörü Modelleri

- Nefrektomi Sonrası Modeller (Klinik+Patolojik)
  - MSKCC (Kattan 2001, Sorbellini ve ark 2005)
  - UCLA UISS (Zisman ve ark 2002)
  - Mayo SSIGN (Frank ve ark 2002)
  - Montreal (Karakiewicz ve ark 2007)
  - BioScore (Parker ve ark. 2009)

# Mayo Clinic Stage, Size, Grade and Necrosis Score (SSIGN), (Frank ve ark. 2002)

- Berrak hücreli BHK, sağkalım, algoritma
  - T, N, M Evresi (patolojik-TNM 1997)
  - Tümör boyutu (patolojik)
  - Derece
  - Nekroz (+ veya -)

TABLE 5. *SSIGN* score algorithm

The scores in this table are added together and the total is used to determine survival using table 6.

Feature	Score
T stage	
pT1	0
pT2	1
pT3a	2
pT3b	2
pT3c	2
pT4	0
N stage	
pNx	0
pN0	0
pN1	2
pN2	2
M stage	
pM0	0
pM1	4
Tumor size (cm)	
Less than 5	0
5 or greater	2
Nuclear grade	
1	0
2	0
3	1
4	3
Necrosis	
Absent	0
Present	2

TABLE 6. Estimated cancer-specific survival following radical nephrectomy for clear cell renal carcinoma by SSIGN score

SSIGN score	No. (%)	% Estimated cancer specific survival (SE, No. at risk)				
		Year 1	Year 3	Year 5	Year 7	Year 10
0-1	402 (22.3)	100.0 (0.0, 378)	97.7 (0.3, 340)	99.4 (0.4, 303)	98.7 (0.6, 235)	97.1 (1.1, 165)
2	235 (13.0)	99.1 (0.6, 221)	95.9 (1.4, 191)	94.8 (1.5, 162)	90.3 (2.2, 131)	85.3 (2.9, 89)
3	199 (11.0)	97.4 (1.1, 185)	90.3 (2.2, 153)	87.8 (2.5, 127)	81.8 (3.1, 95)	77.9 (3.5, 62)
4	206 (11.4)	95.4 (1.5, 182)	87.1 (2.5, 147)	79.1 (3.1, 116)	70.8 (3.6, 86)	66.2 (3.9, 53)
5	153 (8.5)	91.1 (2.4, 131)	71.3 (3.8, 92)	65.4 (4.1, 70)	57.1 (4.5, 48)	50.0 (5.0, 33)
6	88 (4.9)	87.0 (3.7, 73)	69.8 (5.1, 55)	54.0 (5.6, 37)	46.4 (5.8, 30)	38.8 (6.0, 18)
7	200 (11.1)	80.3 (2.9, 152)	52.4 (3.7, 89)	41.0 (3.8, 61)	34.0 (3.7, 45)	28.1 (3.7, 27)
8	61 (3.4)	65.1 (6.1, 39)	38.9 (6.4, 21)	23.6 (5.8, 10)	12.7 (5.1, 4)	12.7 (5.1, 4)
9	100 (5.6)	60.5 (5.0, 57)	26.8 (4.7, 23)	19.6 (4.3, 14)	18.1 (4.2, 12)	14.8 (4.0, 8)
10 or greater	157 (8.7)	36.2 (4.0, 53)	11.9 (2.8, 14)	7.4 (2.4, 8)	4.6 (1.9, 5)	4.6 (1.9, 4)

SSIGN, stage, size, grade, and necrosis; SE, standard error.

Modified with permission from [18].



# UCLA Integrated Staging System (UISS) (Zisman ve ark. 2002)

- BHK, sağkalım, algoritma (karar kutuları)
  - T Evresi (patolojik-TNM 1997)
  - Derece (Fuhrman)
  - ECOG PS

UCLA, University of California, Los Angeles;  
 ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group;  
 PS, performance status.  
 Modified with permission from [22].

Nonmetastatic patients (NM)

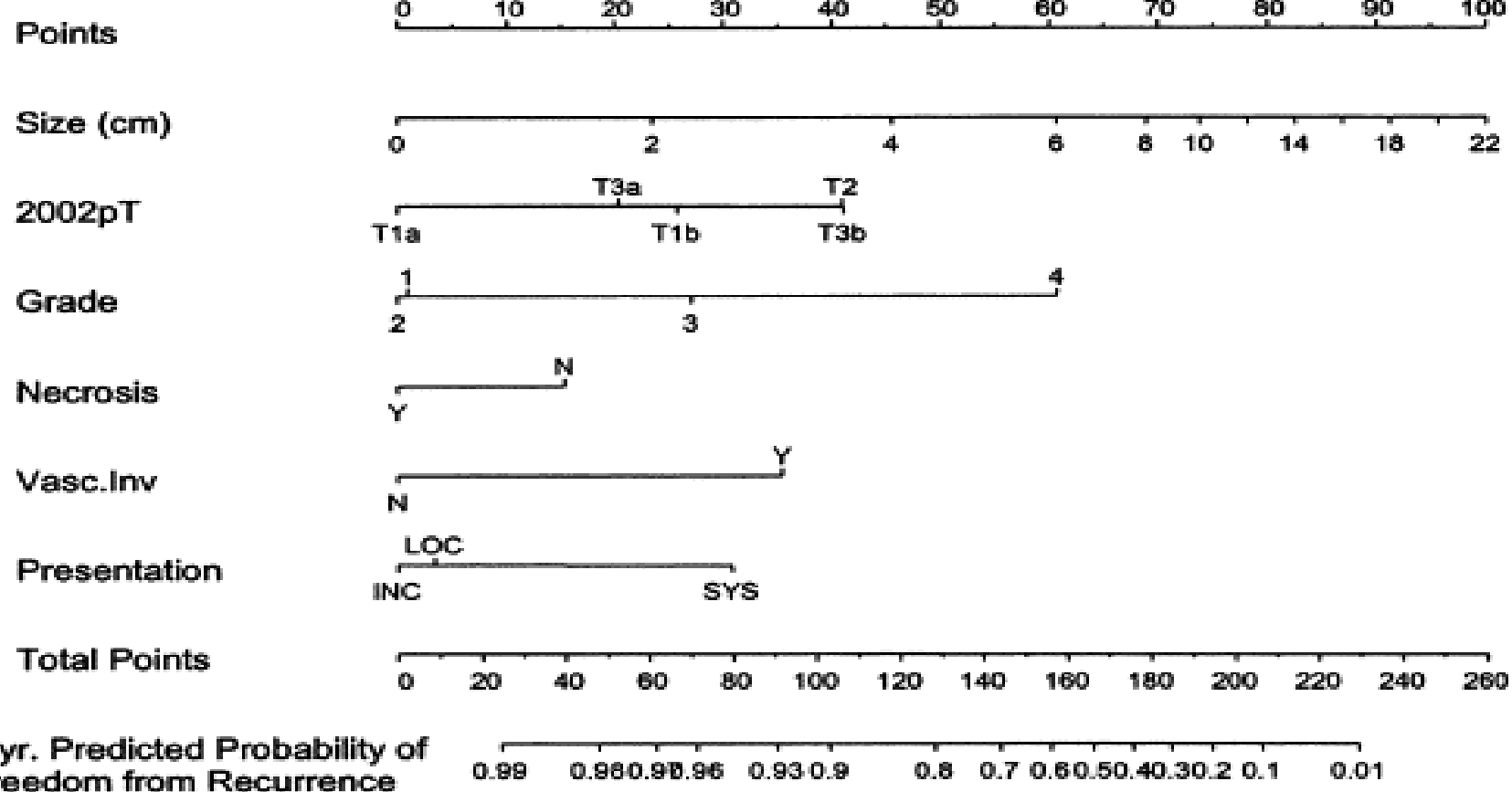
T stage	1		2	3		4	
Grade	1-2		↓	1	>1		↓
ECOG PS	0	≥1		0	≥1	0	
Risk	Low	Intermediate				High	

Metastatic patients (M)

Stage	N1M0	N2M0/M1							
Grade	↓	1		2		3		4	
ECOG PS		0	≥1	0	≥1	0	≥1	0	≥1
Risk	Low	Intermediate	Low	Intermediate			High		

## MSKCC (Sorbellini ve ark. 2005)

- Berrak hücreli BHK, nüksüz sağkalım, nomogram
  - T Evresi (patolojik-TNM 2002)
  - Tümör boyutu
  - Derece (Fuhrman)
  - Nekroz
  - Mikrovasküler invazyon
  - Semptomlar (insidental/lokal/sistemik)



**Indications for Physician:** Locate the patient's tumor size on the Size axis. Draw a line upwards to the Points axis to determine how many points towards recurrence the patient receives for his symptoms. Repeat this process for the other axes, each time drawing straight upward to the Point axis. Sum the points achieved for each predictor and locate this sum on the Total Points axis. Draw a straight line down to find the patient's probability of remaining recurrence free for 5 years assuming he or she does not die of another cause first.

**Instruction to the Patient:** "Mr. X, if we had 100 men or women exactly like you, we would expect (predicted percentage from nomogram) to remain free of their disease 5 years following surgery, though recurrence after 5 years is still possible".

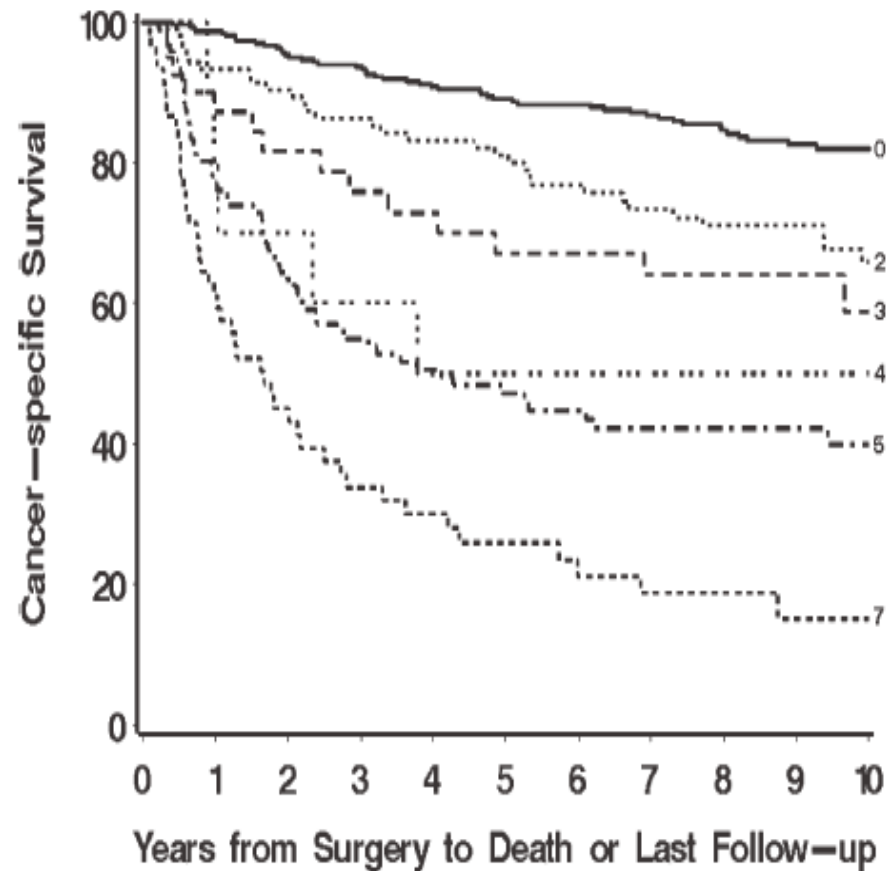
# BioScore (Parker ve ark. 2009)

- Berrak hücreli BHK, tüm evreler, kansere özgü ölüm riski, risk grupları

**Table 3.** Distribution of Combined Tumor Expression of B7-H1, Survivin, and Ki-67 Among 634 Patients With ccRCC

B7-H1	Survivin	Ki-67	No. (%)
Negative	Low	Low	320 (50.5)
Negative	Low	High	91 (14.4)
Negative	High	Low	42 (6.6)
Negative	High	High	84 (13.3)
Positive	Low	Low	15 (2.4)
Positive	Low	High	10 (1.6)
Positive	High	Low	12 (1.9)
Positive	High	High	60 (9.5)

ccRCC indicates clear cell renal cell carcinoma.



# Metastatik BHK'da Prognoz Öngörü Modelleri

- Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Modeli

Motzer ve ark. J Clin Oncol 2002

- University of California Los Angeles Modeli (SANI)

Leibovich ve ark. Cancer 2003

- Mayo Clinic Modeli

Leibovich ve ark J urol 2005

- UCLA Integrated Staging System + Moleküler Belirteçler

Kim ve ark, J Urol 2005

- Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Sunitinib Modeli

Motzer ve ark. Cancer 2008

## MSKCC (Motzer ve ark. 2002)

- Metastatik BHK, sağkalım, algoritma, risk grupları
  - Karnofsky PS < %80
  - Laktat dehidrojenaz > 1.5 kat normal
  - Hb < normalin alt sınırı
  - Düzeltilmiş serum kalsiyumu > 10 mg/dL
  - Tanı ile tedavi (IFN $\alpha$ ) arasında geçen süre < 1 yıl

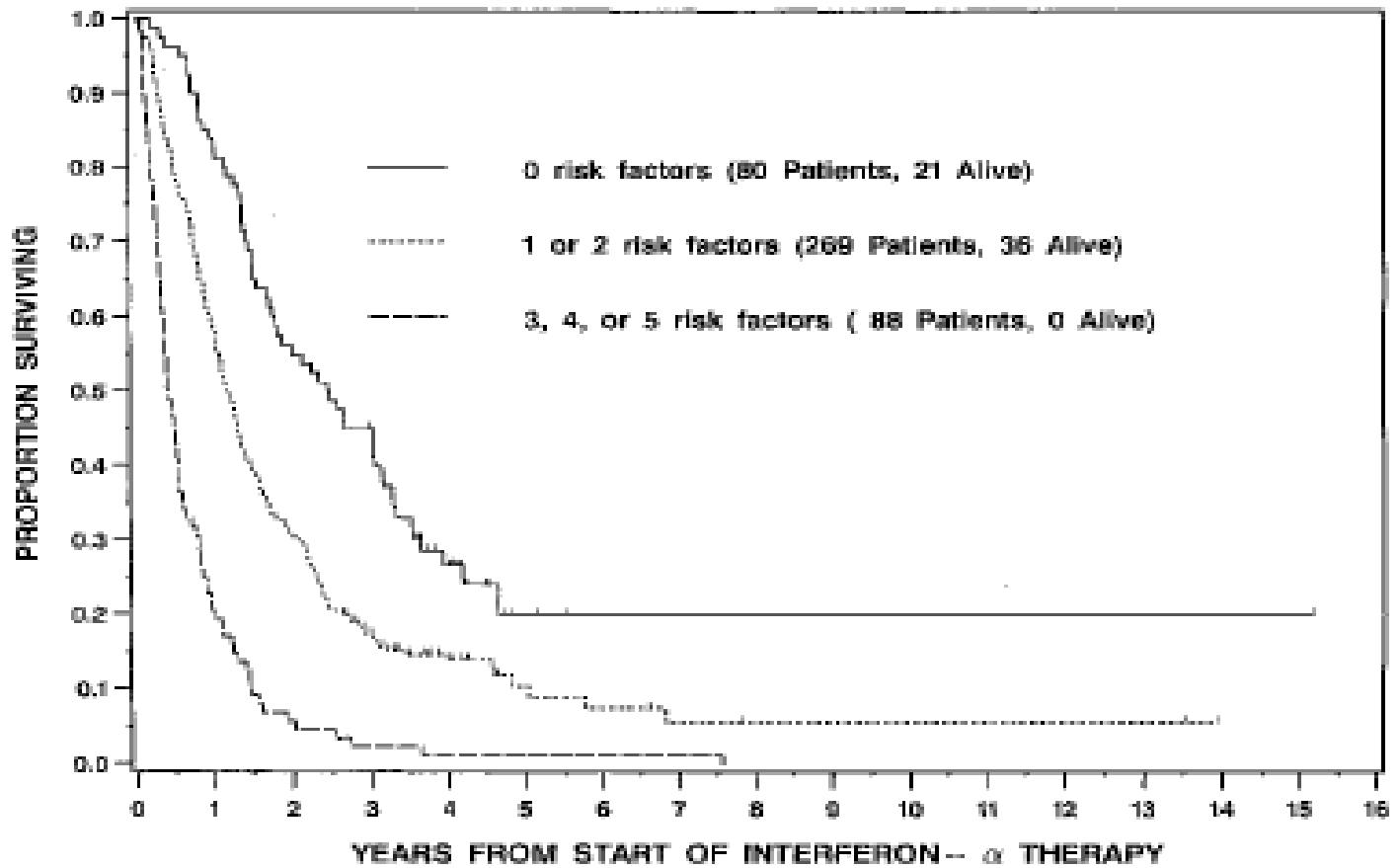
	Parameter Estimate	SE	$\chi^2$	P	Risk Ratio	95% CI
Lactate dehydrogenase	1.1715	0.1734	45.65	.0001	3.23	2.30-4.53
Hemoglobin	0.4232	0.1053	16.14	.0001	1.53	1.24-1.88
Corrected calcium	0.6561	0.1459	20.23	.0001	1.93	1.45-2.57
Karnofsky performance status	0.4153	0.1283	10.48	.0012	1.52	1.18-1.95
Interval from initial RCC diagnosis to IFN- $\alpha$ treatment*	0.3914	0.1184	10.93	.0009	1.48	1.17-1.87

\*Less than 1 year versus  $\geq$  1 year.

No. of Risk Factors	%*	Alive (%)	Survival (months)		1-Year Survival (%)	3-Year Survival (%)
			Median	95% CI		
0	18	26	29.6	20.9, 37.8	83	45
1 or 2	62	13	13.8	12.4, 15.9	58	17
3, 4, or 5	20	0	4.9	4.3, 6.3	20	2

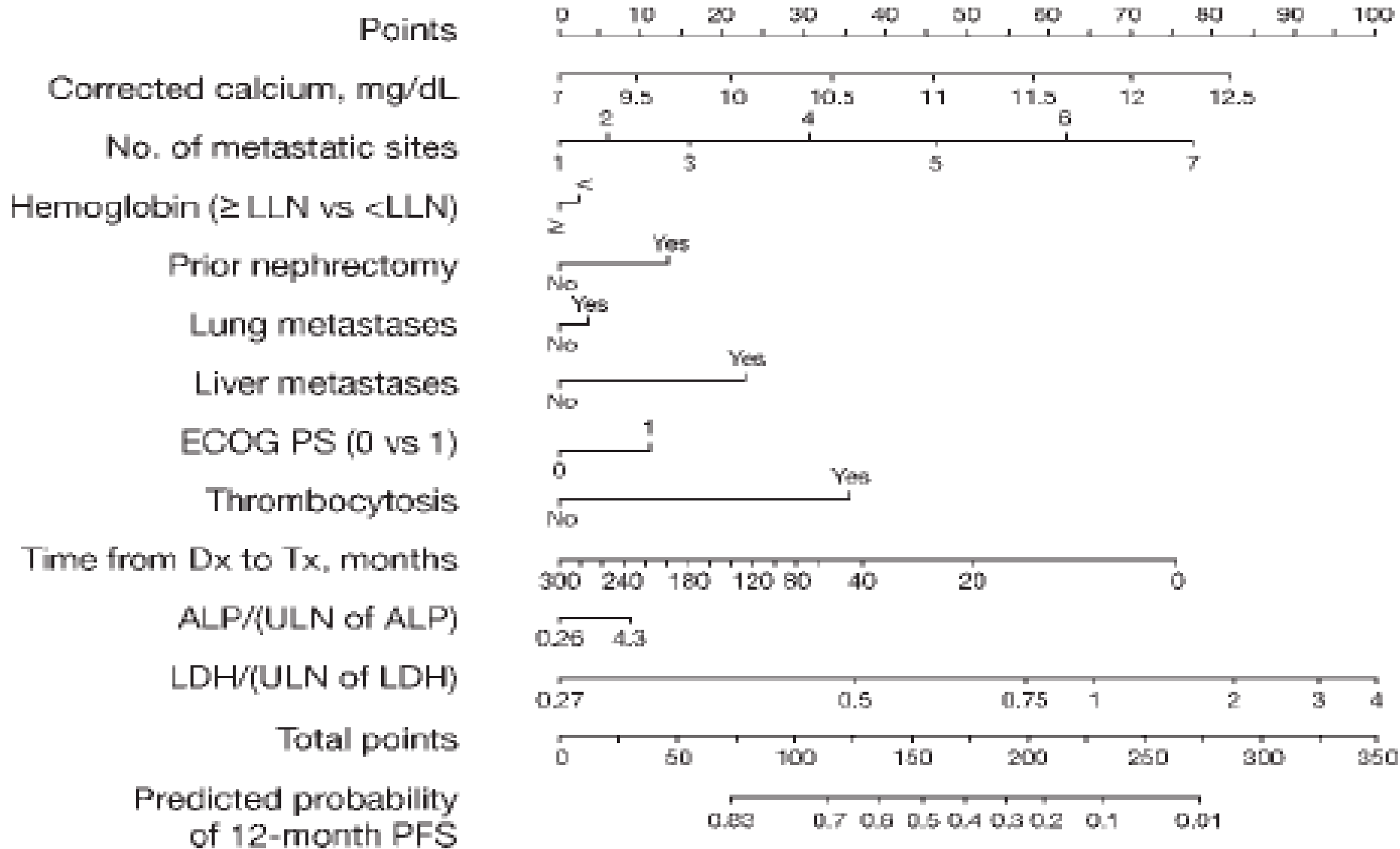
No. of Risk Factors	%*	Progression Free (%)	PFS (months)		6-Month PFS (%)	12-Month PFS (%)
			Median	95% CI		
0	18	10	8.3	6.0-12.0	60	39
1 or 2	62	14	5.1	4.3-6.2	45	24
3, 4, or 5	20	10	2.5	1.5-2.8	19	10





# MSKCC Sunitinib (Motzer ve ark. 2008)

- Metastatik BHK, progresyonsuz sağkalım, nomogram



# Sonuç

- BHK için çok sayıda prognostik öngörü modeli mevcut
- Prognostik modeller klinik kullanıma girdi
- Etkin sistemik tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi prognostik öngörü modellerinin önemini arttırmakta

# Sonuç

- Mevcut prognostik modellerin geliştirilmesi: moleküler belirteçlerin ve mekanizmaya özgü faktörler
- Kullanılacak modelin valide edilmesi önemli

