

Prostat kanseri için geliştirilen nomogramlardan hangisini, nasıl kullanalım?

Nomograms for prostate cancer: which and when to use

Dr. Saadettin Eskiçorapçı, Dr. Deniz Bolat

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Denizli

ÖZET

Prostat kanseri (PK) gelişmiş ülkelerde erkeklerde en sık görülen kanserdir. PK'nın biyolojik çeşitliliği, her hastaya özgü bir karar alma gerekliliği getirmektedir. Hastalığa hangi kişide nasıl tanı konulacağı ve hastalığın nasıl seyredeceğini önceden kestirmek zordur. Bu nedenle prognostik faktörlerin oluşturduğu nomogramlar PK ile ilgili parametreleri öngörmek amacıyla sıklıkla başvurulan kaynaklardır. Prognoz hakkında bilgi sahibi olmak, PK tedavi alternatifleri arasında seçim yapmaya ve daha sonraki dönemdeki riskleri belirlemek açısından önemlidir. En önemli prognostik faktörler arasında prostat spesifik antijen (PSA), Gleason skoru ve klinik evre gelmektedir. Ayrıca biyopsi ve radikal prostatektomi (RP) spesimenindeki patolojik parametreler de önemli prognostik kriterler olarak göze çarpmaktadır. RP patolojisini öngören Partin ve PSA relapsız yaşam beklentisini öngören Kattan nomogramları, en sık kullanılan nomogramlardır. Bu nomogramlar bugün için hastaya özgü klinik kararın yerini almamakla beraber, hasta prognozu, tedavi şekli ve takibi ile ilgili önemli ipuçları içermektedir. Bu derlemede PK için en son geliştirilen ve validasyonları yapılan nomogramlardan hangisinin, ne zaman kullanılacağı üzerinde durulmuştur.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, nomogram, öngörü, validasyon

İletişim (✉): drsye@yahoo.com / drbolat@hotmail.com

Prostat kanseri (PK) Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerde görülen en sık solid kanserdir ve kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (1). Ülkemizde ise kısa bir süre önce açıklanan Üroonkoloji Derneği'nin düzenlediği bir insidans çalışmasının ön raporunda PK, akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkta görüldüğü saptanmıştır (2). Hekimler PK'nın evresini ve tedavi sonrası takipte olası senaryoları öngörebilmek arzusundadırlar. Bunun esas nedeni prostata sınırlı hastalığı öngörebilmektir. Çünkü bugün için "kür" olabilir PK'lar organa sınırlı kanserlerdir (3). Bununla beraber "klinik önemli olmayan" kanserleri öngörebilmek de karar verirken önemli bir noktadır (4). Günümüzde prognostik parametreler ve bunlar üzerinden oluşturulan birçok "nomogramlar" bu nedenlerle artık üroonkologların günlük pratiğinin ayrılmaz bir parçası olmuştur (5). Bu derlemede nomogramların genel özellikleri ve hangi nomogramın, ne zaman kullanılacağı ile ilgili güncel bilgilerden bahsedilecektir.

ABSTRACT

Prostate cancer (PCa) is the most common solid cancer for men in the developed countries. Individual decision making is necessary for each patient because of the diversities in the biological characteristics of the PCa. It is difficult to guess how it will be diagnosed in which patient and how the course of the illness will be. Because of that, nomograms which have been created by the prognostic factors are frequency referenced sources for predicting the parameters of PCa. Having an information about the prognosis is important to make a choice between treatment alternatives and determine the risks on the subsequent periods. Prostate specific antigen (PSA), Gleason grade and clinical stage are seemed to be the most important prognostic factors in patients with PCa. Additionally, the pathological parameters on biopsy or radical prostatectomy (RP) specimens are remarkable prognostic criteria. The Partin tables for predicting the RP pathology and Kattan nomograms for predicting the biochemical recurrences free survival rates are the most frequently used nomograms. Today, these nomograms should not replace the clinical decisions but they give significant information for the patients' prognosis, treatment selection and follow up. This review focused on which of and when the nomograms that has been most recently developed and validated for PCa will be used.

Key words: Prostate cancer, nomogram prediction, validation

A) Nomogram nedir, nasıl değerlendirilir?

Nomogramlar istatistiksel olarak bir matematik formülünün grafiksel gösterimi şeklinde tanımlanır. Klinik pratikte ise, hastalıkla ilgili parametreleri kullanarak, patolojik sonucun ve en çok hastalık seyrinin öngörülmesi ve bir algoritim olarak kullanılmasıdır (6).

Günümüzde nomogramlar PK'da çok sıklıkla kullanılan araçlardır. PK ile ilgili verileri (Prostat spesifik antijen (PSA), parmakla rektal inceleme (PRİ), Gleason skor, yaş, ırk vb.) kullanarak bir öngörü yapılmaya çalışılır (4). Nguyen ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada, PK ile ilişkili toplam 44 farklı nomogram tespit edilmiştir (7). PK'nın her evresi için nomogramlar oluşturulmasına rağmen özellikle son yıllarda lokalize PK'da kullanımları üzerine yoğun çalışmalar yapılmaktadır.

Bir nomogramın değerlendirilmesinde öngörü kesinliği en önemli parametredir (8,9). Oluşturulan öngörü modelinin ROC eğrisi altında kalan alana (EAA) benzeyen konkordans indeksi (k-indeks) kullanılarak ölçülür.

Tablo 1. Prostat kanserinde kullanılan nomogramların sınıflandırılması.

1. İlk biyopside kanser çıkma olasılığını öngörmeye yönelik
2. Tekrarlayan biyopside kanser çıkma olasılığını öngörmeye yönelik
3. Radikal prostatektomi patolojik evre ve patoloji ile ilgili parametreleri öngörmeye yönelik
 - a. RP patolojik evre öngörüsü (Partin nomogramları ve diğerleri)
 - b. Organa sınırlı hastalık/Ekstrakapsüler tutulum öngörüsü
 - c. SV invazyonu/Lenf nodu tutulumu öngörüsü
 - d. Cerrahi sınır tutulumu öngörüsü
 - e. Gleason skor yükselmesi öngörüsü
 - f. Tümör yeri (periferik zon vs transizyonel zon) ve tümör hacmi öngörüsü
 - g. Klinik önemsiz kanser öngörüsü
4. Radikal tedavi sonrası PSA rekürrensi/ hastalısız ve genel sağkalımı öngörmeye yönelik
 - a. RP sonrası
 - i. Tedavi öncesi bilgileri kullanan
 - ii. Tedavi sonrası bilgileri kullanan
 - b. RT sonrası
 - c. Brakiterapi sonrası
5. Radikal prostatektomi sonrası yaşam kalitesini öngörmeye yönelik
6. TRİFEKTA

RP: Radikal prostatektomi
RT: Radyoterapi

Birçok modelin k-indeksi %70-80'dir ve çok azı %80'in üzerine çıkabilmektedir. Bununla birlikte, nomogramların uygulanacak hedef toplumlarda validasyonunun yapılması gerekir. Ülkemizde Üroonkoloji Derneği tarafından yürütülen bir çalışma ile Eskişehir ve arkadaşları tarafından preoperatif Kattan nomogramlarının ulusal validasyonu yapılmıştır (10).

B) Prostat kanseri için geliştirilen güncel nomogramlar

PK için kullanılan nomogramları daha iyi anlayabilmek için kullandıkları kategorilere göre incelemek gerekmektedir (Tablo 1).

1. İlk biyopside kanser çıkma olasılığını öngörmeye yönelik nomogramlar

İlk biyopside kanser çıkma olasılığını öngörmeye yönelik olarak Chun ve arkadaşlarının

“Bununla birlikte Partin tablolarının sadece patolojik evreyi değerlendirmede faydalı olduğu, rekürrensi ve tedavi başarısını öngörmeye ise geliştirilen diğer nomogramları kullanmanın daha yararlı olacağı unutulmamalıdır.”

yaptığı nomogram, ortalama 11 kor biyopsi yapılan hastalarda yapılmıştır (11). Yaş, PRİ, PSA ve serbest PSA oranı kullanılmıştır ve internal ve eksternal validasyonu yapılmıştır. Kawamura ve arkadaşlarının geliştirdikleri nomogram serum PSA seviyesi 10 ng/ml'nin altında olup 10 kor transrektal ultrasonografi (TRUS) kılavuzluğunda transperineal prostat biyopsisi yapılan Japon hastalar üzerinde yapılmıştır. İnternal validasyonu yapılmakla beraber henüz eksternal olarak valide edilmemiştir (12).

2. Tekrarlayan biyopside kanser çıkma olasılığını öngörmeye yönelik nomogramlar

Chun ve arkadaşları son yıllarda en sık kullanılan nomogramlarında yaş, PRİ, PSA, s/t PSA önceki negatif biyopsi sayısı ve örneklem yoğunluğu parametrelerini kullanmışlardır. Bu nomogramın başarı oranı %76'dır ve internal ve eksternal validasyonu yapılmıştır (13). Rochester ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve internal ve eksternal validasyonu yapılan nomogramda yaş, serum PSA, PSA velositesi, prostat hacmi, PRİ bulguları, biyopsi seansları arasındaki süre ve HGPİN ve şüpheli histoloji kullanılmıştır. EAA risk modelinde 0.82, validasyon modeli için 0.70 olarak hesaplanmıştır (14). Moussa ve arkadaşlarının geliştirdikleri nomogramda benzer parametreler kullanılmıştır. Bu nomogramın konkordans indeksi 0.72 olarak bildirilmiş ve internal ve eksternal validasyonu yapılmıştır (15).

3. Radikal prostatektomide patolojik evre ve patoloji ile ilgili parametreleri öngörmeye yönelik nomogramlar

a. RP patolojik evre öngörüsü (Partin nomogramları ve diğerleri)

Partin tabloları patolojik evreyi öngörmek için en sık olarak kullanılan öngörü modelidir. Partin tabloları ilk kez 1993 yılında oluşturulmuş, 1997 ve 2001 yılında yenilenmiştir (16,17,18). Partin tabloları 3 ayrı parametreyi kullanır: Klinik evre (AJCC), Gleason skor ve serum PSA değeri. Partin tablolarının amacı patolojik olarak organa sınırlı hastalık, seminal vezikül (SV) ve lenf nodu (LN) tutulumu olasılıklarını öngörebilmeaktır.

Augustin ve arkadaşları 2001 Partin tablolarının ilk validasyonunu yapmışlardır (19). Ülkemizde de lokalize prostat kanseri riskini öngörebilmek amacıyla Partin nomogramlarının Türkiye için validasyon çalışmaları yapılmıştır (20-22). Eskişehir ve arkadaşları tarafından, 13 değişik merkezden 1043 hastanın katılımı ile ilk kez Partin tablolarının Türkiye validasyon çalışmasında bu nomogramın Türkiye'de prostat kanseri patolojisini öngörmek amacıyla kullanımının uygun olduğu sonucu çıkmıştır (22).

2007 Partin tablosunun Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsünün SEER veri tabanı kullanılarak 2010 yılı başında validasyonu yapılmış ve Partin tablolarının seminal vezikül ve lenf nodu tutulumu için ayırım gücünün çok yüksek olduğu ancak ekstraprostatik yayılım ve organa sınırlı hastalık için biraz daha sınırlı olduğu belirtilmiştir (23).

Bununla birlikte Partin tablolarının sadece patolojik evreyi değerlendirmede faydalı olduğu, rekürrensi ve tedavi başarısını öngörmeye ise geliştirilen diğer nomogramları kullanmanın daha yararlı olacağı unutulmamalıdır (5).

b. Organa sınırlı hastalık/ekstrakapsüler tutulumu öngören nomogramlar

Partin tabloları ekstrakapsüler tutulumu öngörebilir ama yerini saptayamaz. Bu nedenle Otori ve arkadaşları ve Steuber ve arkadaşları ekstrakapsüler tutulumun yerine göre öngörü nomogramları geliştirmişlerdir (24,25). Satake ve arkadaşlarının ekstrakapsüler tutulumun yerine göre geliştirdikleri nomogramda ise PSA, klinik evre ve biyopsi Gleason skoru toplamı kullanılmış ve bu üç faktörün kombine edilmesiyle EAA 0.77 olarak belirtilmiştir (26). Bu nomogram internal olarak valide edilmiştir.

“Eskiçorapçı ve arkadaşları tarafından Üroonkoloji Derneği kapsamında yürütülen çalışmanın sonuçlarına göre lokalize PK nedeniyle RP yapılan hastalarda cerrahi sınır pozitifliğini öngören en önemli parametrelerin preoperatif PSA değeri, biyopsideki pozitif kor oranı, cerrahın deneyimi ve sinir koruyucu teknik olduğu sonucuna ulaşılmıştır.”

c. SV invazyonu/LN tutulumunu öngören nomogramlar

SV tutulumunun öngörülmesini hedefleyen modelleri araştıran çalışma yapılmış olmasına rağmen (27), daha erken evrelerde

yakalanan hastalık ve daha kapsamlı öngörü modelleri (Partin tabloları) nedeni ile pek kullanım alanı bulamamıştır. Lughezzani ve arkadaşları SV invazyonunu öngörmeyi amaçlayan farklı nomogramları karşılaştırmışlar ve en yüksek oranda net öngörü sağladığı için Partin tablolarının tercih edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır (28).

Cagiannos ve arkadaşlarının (29) sınırlı lenf nod disseksiyonu için ve Briganti ve arkadaşlarının (30) genişletilmiş LN disseksiyonu için yaptıkları öngörü modelleri sayesinde hangi hastalara lenfadenektomi yapılacağı konusunda karar verilebilir. Yapılan çalışmalarla Briganti nomogramı valide edilmiş ve yüksek doğruluk oranına sahip olduğu konfirme edilmiştir (31-33).

d. Cerrahi sınır tutulumunu öngören nomogramlar

Cerrahi sınır tutulumu RP sonrası PSA ilişkisini öngörmeye önemli bir prognostik parametredir. Fakat cerrahi sınırı öngören nomogramların hiçbiri bugüne kadar valide edilmemiştir ve yaygın kullanım alanı yoktur

(34-35). Eskiçorapçı ve arkadaşları tarafından Üroonkoloji Derneği kapsamında yürütülen çalışmanın sonuçlarına göre lokalize PK nedeniyle RP yapılan hastalarda cerrahi sınır pozitifliğini öngören en önemli parametrelerin preoperatif PSA değeri, biyopsideki pozitif kor oranı, cerrahın deneyimi ve sinir koruyucu teknik olduğu sonucuna ulaşılmıştır (36).

e. Gleason skor yükselmesini öngören nomogramlar

RP Gleason skoru genelde prostat biyopsi Gleason skorundan daha yüksek bir derecededir. D'Amico ve arkadaşları bu yükselişi öngörmek için bir nomogram geliştirmişlerdir. Bu nomogramın yakın zamanda validasyonu da yapılmıştır (37-38). Bu nomogram biyopsi Gleason skoruna bakarak prostatektomi Gleason skorunun nasıl olabileceğini öngörmek amacı ile kullanılabilir. Stackhouse ve arkadaşları prostat biyopsisi toplam Gleason skorunda düşük derecelendirmeyi öngören bir nomogram geliştirmişlerdir. Bu nomogram internal olarak valide edilmiştir (39).

Tablo 2. Radikal prostatektomi patolojik evre ve patoloji ile ilgili parametreleri öngörmeye yönelik nomogramlar.

Referans	Öngörü amacı	Parametreler	Hasta sayısı	Başarı oranı (%)	Validasyon
Partin ve ark (16)	Patolojik evre	Klinik evre, Biyopsi Gleason skor, PSA	703	Belirtilmemiş	Eksternal ve güncellenmiş
Partin ve ark (17)	Patolojik evre	Klinik evre, Biyopsi Gleason skor, PSA	4133	72	İnternal ve eksternal
Ohuri ve ark (24)	Ekstrakapsüler tutulumun yerine özgü	PSA, klinik evre, Biyopsi Gleason skor (yere özgü), pozitif kor oranı (yere özgü), bir kordaki kanser oranı	763	81	Eksternal
Steuber ve ark (25)	Ekstrakapsüler tutulumun yerine özgü	PSA, klinik evre, Biyopsi Gleason skor, pozitif kor oranı, bir kordaki kanser oranı	1118	84	İnternal
Gallina ve ark (27)	Seminal vezikül tutulumu	PSA, klinik evre, biyopsi Gleason skor, biyopside pozitif kor oranı,	896	79	İnternal ve eksternal
Cagiannos ve ark (28)	Lenf nodu tutulumu (sınırlı)	1) PSA, klinik evre, Biyopsi Gleason skor 2) PSA, klinik evre, Biyopsi Gleason skor, hastane	5510	76 78	İnternal İnternal
Briganti ve ark (29)	Lenf nodu tutulumu (genişletilmiş)	1) PSA, klinik evre, Biyopsi Gleason skor 2) PSA, klinik evre, Biyopsi Gleason skor, lenf nod sayısı 3) PSA, klinik evre, Biyopsi Gleason skor, pozitif lenf nod oranı	602 781 278	76 79 83	İnternal İnternal İnternal
Chun ve ark (35)	Gleason skor yükselmesi	PSA, klinik evre, primer ve sekonder Gleason skor	2982	80	İnternal
Steuber ve ark (38)	Tümör yeri (TZ vs PZ)	PSA, biyopsi Gleason skor, prostat orta bölgesinde pozitif biyopsi oranı, prostat tabanında pozitif biyopsi oranı, biyopsideki tümör hacim oranı	945	77	İnternal
Nakanishi ve ark (39)	Tümör hacmi	Yaş, PSA, prostat valümü, PSA dansitesi, biyopsi korundaki tümör uzunluğu	258	72	İnternal
Kattan ve ark (40)	Klinik önemsiz kanser (tm volume < 0,5 cm ³ , organa sınırlı ve gleason grade < 4)	1) PSA, primer ve sekonder Gleason skor 2) PSA, TRUS hacim, primer ve sekonder Gleason skor, pozitif kor oranı 3) PSA, klinik evre, TRUS hacim, primer ve sekonder Gleason skor, kanserli kor uzunluğu, kanserli olmayan kor uzunluğu	409	64 74 79	İnternal İnternal İnternal

f. Tümör yeri (periferik zon (PZ) vs transizyonel zon (TZ)) ve tümör hacmini öngören nomogramlar

TZPK'nın daha yüksek PSA seviyelerine rağmen organa sınırlı olma oranlarının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu nedenle TZPK'yi öngörebilmek için Steuber ve arkadaşları %77 başarı ile kullanılabilir bir nomogram oluşturmuşlardır (40).

Nakanishi ve arkadaşlarının düşük hacimli ve düşük dereceli PK'yi öngörmek amacıyla geliştirdikleri nomogramda, genişletilmiş biyopsi şemasına göre sadece 1 korda prostat kanseri tanısı almış 258 hastanın verileri kullanılmıştır (41). Nomogramın EAA değeri 0.73 olup daha ileri eksternal validasyon çalışmaları gerektirmektedir.

g. Klinik önemsiz kanseri öngören nomogramlar

PK'nın bir kısmının, klinik önemsiz PK olduğu bilinmektedir. Klinik önemsiz kanseri öngören nomogramlar içinden en çok kullanılanı, Kattan ve arkadaşları (42) Epstein ve arkadaşlarının kriterlerini (43) temel alarak oluşturmuşlardır. Bu özellikteki nomogramlar özellikle daha konservatif yaklaşımın gerekli olduğu ileri yaş ve komorbiditesi olan hastalarda ve izlem uygulanacak hastalarda uygulanabilir. Steyerberg ve arkadaşları klinik önemsiz prostat kanseri için daha önceden geliştirilmiş nomogramları güncelleyerek valide etmişler ve bir nomogram geliştirmişlerdir (44). Bu nomogramın EAA değeri 0.76 olarak bulunmuştur. Dong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise Kattan ve Steyerberg nomogramlarının klinik önemsiz

prostat kanserinin öngörüsünde eşit öneme sahip olduklarını belirtmişlerdir (45).

4. Radikal tedavi sonrası PSA rekürrensi/hastaliksız ve genel sağkalımı öngörmeye yönelik nomogramlar

a. Radikal prostatektomi öncesi bilgiler kullanılarak oluşturulan nomogramlar:

PK'lı hastalarda asıl hedef olan yaşam beklentisini öngörmek amacı ile geliştirilen nomogramlardan en sık kullanılanı preoperatif Kattan nomogramıdır (46). Kattan nomogramı PSA, klinik evre, Gleason skorunu kullanarak 5 yıllık PSA relapsız survi oranları vermektedir (Şekil 2). Kattan nomogramı uzun dönem progresyonsuz yaşamı öngörmeye ve adjuvan tedavileri planlamada faydalı ve kullanımı kolay bir araç olarak gözükmektedir. 2006 yılında Kattan nomogramına bazı parametreler eklenerek 10 yıllık yaşam beklentisini öngören yeni bir şekli oluşturulmuştur (47).

Ülkemizde 1998 ve 2006 Kattan nomogramlarının validasyonu Üroonkoloji Derneği tarafından yürütülen bir çalışma ile Eskişehir ve arkadaşları tarafından tamamlanmıştır. Bu çalışmayla 2 preoperatif Kattan nomogramının Türk toplumu için validasyonu yapılmış ve k-indeksleri 1998 ve 2006 nomogramlarına göre sırasıyla %69 ve %70 olarak saptanmıştır (10).

D'Amico ve arkadaşlarının oluşturdukları öngörü modeli de Kattan nomogramına benzer bir nomogramdır (48). Bu nomogramda preoperatif PSA, Gleason skor ve tümör evresi ile, 10 yıllık PSA rekürrensi olmadan

“Eskişehir ve arkadaşlarının Üroonkoloji Derneği kapsamında yürüttükleri çalışmanın sonuçlarına göre lokalize PK nedeniyle RP yapılan hastalarda kontinans, potens ve PSA relapsız yaşamı (TRİFEKTA) öngörebilmek için en önemli parametreler yaş, tanı PSA değeri, biyopsideki pozitif kor oranı, cerrahi deneyim, siniri koruma durumu, LN tutulumu olarak bildirilmiştir.”

yaşam beklentisi öngörülür. Buna göre hastalar düşük, orta ve yüksek riskli olmak üzere 3 sınıfa ayrılır.

Bu nomogramlar sayesinde hastaliksız yaşayabilecek kişileri öngörmek, adjuvan tedavi alacakları ve klinik çalışmalara girecek hastaları seçmek mümkündür. Ancak, her iki nomogram da PSA progresyonu tahmin etmek önemli olmakla beraber mortaliteyi öngörmez (6).

b. Radikal prostatektomi sonrası bilgiler kullanılarak oluşturulan nomogramlar

İlk kez 1999'da Kattan nomogramı ile PSA, Gleason skoru, kapsüler invazyon derecesi, cerrahi sınır durumu, SV invazyonu ve LN

Tablo 3. Radikal prostatektomi yapılan hastalarda PSA rekürrensi/ hastaliksız ve genel sağkalımı öngörmeye yönelik nomogramlar.

Referans	Preop vs postop	Parametreler	Hasta sayısı	Biyokimyasal rekürrens (yıl)	Başarı oranı (%)	Validasyon
D'Amico ve ark (36)	Preop	PSA, klinik evre, biyopsi Gleason skor, pozitif biyopsili kor oranı	823	4	80	İnternal ve eksternal
Kattan ve ark (44)	Preop	PSA, klinik evre, primer ve sekonder biyopsi Gleason grade	983	5	74	İnternal ve eksternal
Stephenson ve ark (45)	Preop	PSA, klinik evre, biyopsi Gleason skoru, cerrahi evre, pozitif ve negatif kor sayısı	1978 ve 1545	10	76 ve 79	İnternal ve eksternal
Kattan ve ark (47)	Postop	PSA, Gleason skor, ekstrakapsüler tutulum, seminal vezikül tutulumu, lenf nodu tutulumu, cerrahi sınır	996	5	88	İnternal ve eksternal
Graefen ve ark (48)	Postop	Patolojik evre, hacim, Gleason grade 4/5	2393	3,5	76	Yapılmamış
Stephenson ve ark (49)	Postop	PSA, Gleason skor, ekstrakapsüler tutulum, seminal vezikül tutulumu, lenf nodu tutulumu, cerrahi sınır	1881, 1782, 1357	10	78-86	İnternal ve eksternal

tutulumu parametreleri ile 5 yıllık PSA relapsız yaşam beklentisi öngörülme çalışmasıdır (49). Bu nomogramın validasyonu yapılmış ve günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (50). Ayrıca, bu nomograma bazı parametreler eklenerek 10 yıllık yaşam beklentisini öngören nomogram da oluşturulmuştur (51). Bununla birlikte, yapılan bir çalışmada artan PSA taraması ile yıllar içinde düşük PSA ile erken tanı nedeniyle gözlenen klinik evre migrasyonun postoperatif Kattan nomogramının öngörü kesinliğini azaltmadığı belirtilmektedir (52).

Bunun dışında, son yıllarda RP sonrası erken (2 yıldan önce) ve agresif (9-12 aydan önce) nüksü öngörmek için nomogramlar oluşturulmuştur. Walz ve arkadaşlarının erken nüksü öngörebilmek için oluşturdukları postoperatif nomogramın k-indeksi %82 olarak saptanmıştır (53).

Prostat kanserinde hastalığa bağlı sağkalım diğer önemli öngörü konusudur. Stephenson ve arkadaşları tarafından 15 yıllık sağkalım için oluşturulan nomogramın k-indeksi %82 olarak saptanmıştır (54). Ayrıca, Porter ve arkadaşları tarafından cerrahi sırasındaki yaş, patolojik evre, patolojik Gleason skoru toplamı, LN diseksiyonu ve adjuvan radyoterapi verileri ile oluşturdukları nomogramları ile RP sonrası 20 yıllık hastalıklı sağkalım için k-indeksini %76.3 olarak bulmuşlardır (55).

c. Radyoterapi sonrası bilgiler kullanılarak oluşturulan nomogramlar:

2000 yılında 1042 hastanın 3 boyutlu konformal radyoterapi sonuçları ile 5 yıllık PSA rekürrensini öngören Kattan nomogramları oluşturulmuştur (56). Bu nomogram klinik evre, PSA, Gleason skor, adjuvan hormonal tedavi varlığı ve radyoterapi parametrelerini kullanır. PSA rekürrensi ise American Society of Therapeutic Radiation Oncology (ASTRO) kriterleri kullanılarak tanımlanmıştır. Bu nomogram hem EBRT (Eksternal beam radyoterapi) hem de 3 boyutlu konformal radyoterapi hasta gruplarında valide edilmiş ve kullanılmaktadır.

Shiplely nomogramı EBRT ve 3 boyutlu konformal radyoterapi alan 1607 hasta üstünde oluşturulan ve PSA, klinik evre ve Gleason skora dayalı bir 5 yıllık öngörü tablosudur (57). Eksternal validasyonu yapılmıştır.

d. Brakiterapi sonrası bilgiler kullanılarak oluşturulan nomogramlar:

Brakiterapi alan hastalarda kullanılmak üzere oluşturulmuş Kattan nomogramında

“En önemli prognostik faktörler arasında PSA, Gleason skor ve klinik evre gelmektedir. Ayrıca RP’deki patolojik parametrelerde önemli prognostik kriterler olarak göze çarpmaktadır. RP patolojisini öngören Partin Tabloları ve PSA rekürrensiz yaşam beklentisini öngören Kattan nomogramları en sık kullanılan nomogramlardır. Bu nomogramlar bugün için klinik kararın yerini alamamakla beraber hasta prognozu, tedavi şekli ve takibi ile ilgili önemli ipuçları içermektedir.”

klinik evre, PSA, Gleason skor ve EBRT alıp almama kriterleri kullanılarak 5 yıllık PSA rekürrensi öngörülmektedir (58). PSA rekürrensi ise American Society of Therapeutic Radiation Oncology (ASTRO) kriterleri kullanılarak tanımlanmıştır. Bu nomogramın da eksternal validasyonu yapılmıştır ve kullanılmaktadır. Potters ve arkadaşlarının kalıcı prostat brakiterapisi sonrası 9 yıllık PK rekürrensini öngören implant sonrası nomogramlarının validasyonu çok merkezli verilerle yapılmıştır (59).

C. Trifekta

RP sonuçları (kansere kontrolü, kontinans ve seksüel potens) genelde ayrı ayrı ortaya konulmuştur (60). Fakat kansere kontrolü ve RP’nin fonksiyonel sonuçlarının ayrı ayrı bildirilmesi hastaya yeterli kadar kesin bilgiler vermez ve bu hastalara kansere kontrol sonuçları ile kombine edilmiş fonksiyonel sonuç raporları birlikte sunulmalıdır (61).

Eskiçorapçı ve arkadaşlarının Üroonkoloji Derneği kapsamında yürüttükleri çalışmanın sonuçlarına göre lokalize PK nedeniyle RP yapılan hastalarda kontinans, potens ve PSA relapsız yaşamı (TRİFEKTA) öngörebilmek için en önemli parametreler yaş, tanı PSA değeri, biyopsideki pozitif kor oranı,

cerrahi deneyim, siniri koruma durumu, LN tutulumu olarak bildirilmiştir (62).

5. RP sonrası yaşam kalitesini öngörmeye yönelik nomogramlar:

Her zaman survi ilk planda olmasına rağmen yaşam kalitesi de çok önemli bir yere sahip olmuştur. Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CaPSURE) dataları kullanılarak yapılan bir çalışmada radikal prostatektomi sonrası birinci yılda kontinans, ereksiyon durumu ve fiziksel ve mental sağlık sonuçlarını öngörebilecek bir model oluşturulmuştur (63). Bu çalışmada preoperatif tümör özelliklerinin (klinik evre, PSA ve Gleason skor) operasyon öncesi yaşam kalitesine dönüş oranını öngörmediği bildirilmiştir. Bununla birlikte yaş ve gelir durumu ve komorbidite durumu yaşam kalitesini öngörmeye bağımsız prognostik göstergeler olarak bulunmuştur.

Sonuç

Nomogramlarda kullanılan parametrelerin her biri için problemler olabilir. Örneğin 0.5 ng/ml olan bir PSA relapsı her hasta için aynı anlamı ifade etmeyebilir. Ayrıca preoperatif parametrelerin kullanıldığı nomogramların oluşturulduğu seriler retrospektif RP serileridir. Diğer tedavi alternatiflerini düşünen hastalarda yardımcı değildir. Bu nedenle, nomogramlar kullanılarak doğrudan tedavi önerileri yapılmamalıdır. Bununla beraber tedavi için yol gösterici ve aydınlatıcı oldukları bir gerçektir.

Hangi hastada hangi kanserlerin nasıl bir seyir izleyeceğini önceden kestirmek zordur. Bu nedenle prognostik faktörler ve nomogramlar PK’da sıklıkla başvuru kaynaklarıdır. Tanıdan sonra üroonkologlar PK’nın evresini ve olası senaryoları öngörebilmek arzusunda dırlar. Prognostik parametreler ve nomogramlar sayesinde olası patolojik evre ve takipteki olası senaryolar önceden belirlenmek amaçlanmaktadır. En önemli prognostik faktörler arasında PSA, Gleason skor ve klinik evre gelmektedir. Ayrıca RP’deki patolojik parametrelerde önemli prognostik kriterler olarak göze çarpmaktadır. RP patolojisini öngören Partin Tabloları ve PSA rekürrensiz yaşam beklentisini öngören Kattan nomogramları en sık kullanılan nomogramlardır. Bu nomogramlar bugün için klinik kararın yerini alamamakla beraber hasta prognozu, tedavi şekli ve takibi ile ilgili önemli ipuçları içermektedir.

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
2. <http://www.uroonkoloji.org/content.php?id=90>
3. Eskiçorapçı SY. Prostat kanseri doğal seyri, prognostik faktörler ve nomogramlar. In: Üroonkoloji Kitabı. 1. Baskı. Editörler: Haluk Özen, Levent Türkeri. Ankara: Ertem Basın Yayın; 2007. sayfa. 593-608.
4. Shariat SF, Karakiewicz PI, Margulis V, et al. Inventory of prostate cancer predictive tools. *Curr Opin Urol* 2008;18:279-96.
5. Eskiçorapçı SY. Prostat kanserinde prognozu öngörmede nomogramların yeri. In: Ürolojide yeni ufuklar üroonkoloji. 1. Baskı. Editör: Sümer Baltacı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti; 2010. sayfa. 51-66.
6. Acar C, Eskiçorapçı S. Preoperatif nomogramlar radikal prostatektomi kararı vermekte etkin oluyor mu? *Üroonkoloji Bülteni* 2010;2:18-25.
7. Nguyen CT, Kattan MW. Development of a prostate cancer metagram: a solution to the dilemma of which prediction tool to use in patient counseling. *Cancer* 2009;115:3039-45.
8. Kattan MW. Comparison of Cox regression with other methods for determining prediction models and nomograms. *J Urol* 2003;170:6-9.
9. Kattan MW. Nomograms. Introduction. *Semin Urol Oncol* 2002;20:79-81.
10. Eskiçorapçı SY, Türkeri L, Karabulut E, et al. Validation of two preoperative Kattan nomograms predicting recurrence after radical prostatectomy for localized prostate cancer in Turkey: a multicenter study of the Uro-oncology Society. *Urology* 2009;74:1289-95.
11. Chun FK, Briganti A, Graefen M, et al. Development and external validation of an extended 10-core biopsy nomogram. *Eur Urol* 2007;52:436-44.
12. Kawamura K, Suzuki H, Kamiya N, et al. Development of a new nomogram for predicting the probability of a positive initial biopsy in Japanese patients with serum PSA levels less than 10 ng/ml. *Int J Urol* 2008;15:598-603.
13. Chun FK, Briganti A, Graefen M, et al. Development and external validation of an extended repeat biopsy nomogram. *J Urol* 2007;177:510-15.
14. Rochester MA, Pashayan N, Matthews F, et al. Development and validation of risk score for predicting positive repeat prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy in a UK population. *BMC Urol* 2009;9:7.
15. Moussa AS, Jones JS, Yu C, et al. Development and validation of a nomogram for predicting a positive repeat prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy session in the era of extended prostate sampling. *BJU Int* 2010;106:1309-14.
16. Partin AW, Yoo J, Carter HB, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993;150:110-4.
17. Partin AW, Kattan MW, Subong EN et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multiinstitutional update. *JAMA* 1997;277:1445-51.
18. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al: Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58:843-8.
19. Augustin H, Eggert T, Wenske S, et al. Comparison of accuracy between the Partin tables of 1997 and 2001 to predict final pathological stage in clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2004;171:177-81.
20. Aslan G, Irer B, Celebi I, et al. The comparison of Partin tables with pathologic examination of radical prostatectomy specimens for localized prostate cancer. *J Urol* 2003;169(4):298-supplement
21. Eskiçorapçı SY, Soylu A, Karabulut E, ve ark. Partin tabloları Türkiye'deki hastalarda prostat kanserini öngörmede kullanılabilir mi? *Üroloji Bülteni* 2004;14:183-87.
22. Eskiçorapçı SY, Karabulut E, Türkeri L, et al. Validation of 2001 Partin tables in Turkey: a multicenter study. *Eur Urol* 2005;47:185-9.
23. Yu JB, Makarov DV, Sharma R, et al. Validation of the partin nomogram for prostate cancer in a national sample. *J Urol* 2010;183:105-11.
24. Ohori M, Kattan MW, Koh H, et al. Predicting the presence and side of extracapsular extension: a nomogram for staging prostate cancer. *J Urol* 2004;171:1844-9.
25. Steuber T, Graefen M, Haese A, et al. Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy. *J Urol* 2006;175:939-44.
26. Satake N, Ohori M, Yu C, et al. Development and internal validation of a nomogram predicting extracapsular extension in radical prostatectomy specimens. *Int J Urol* 2010;17:267-72.
27. Gallina A, Chun FK, Briganti A, et al. Development and split-sample validation of a nomogram predicting the probability of seminal vesicle invasion at radical prostatectomy. *Eur Urol* 2003;52:98-105.
28. Lughezzani G, Zorn KC, Budaus L, et al. Comparison of three different tools for prediction of seminal vesicle invasion at radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;May 2. (Epub ahead of print)
29. Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA, et al. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol* 2003;170:1798-803.
30. Briganti A, Chun FK, Salonia A, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2006;98:788-93.
31. Walz J, Bladou F, Rousseau B, et al. Head to head comparison of nomograms predicting probability of lymph node invasion of prostate cancer in patients undergoing extended pelvic lymph node dissection. *Urology* 2012;79:546-51.
32. Abdollah F, Sun M, Briganti A, et al. Critical assessment of the European Association of Urology guideline indications for pelvic lymph node dissection at radical prostatectomy. *BJU Int* 2011;108:1769-75.
33. Shmitges J, Karakiewicz PI, Sun M, et al. Predicting the risk of lymph node invasion during radical prostatectomy using the European association of urology guideline nomogram: a validation study. *Eur J Surg Oncol* 2012;Apr 22. (Epub ahead of print)
34. Ackerman DA, Barry JM, Wicklund RA, et al. Analysis of risk factors associated with prostate cancer extension to the surgical margin and pelvic node metastasis at radical prostatectomy. *J Urol* 1993;150:1845-50.
35. Rabbani F, Bastar A, Fair WR. Site specific predictors of positive margins at radical prostatectomy: an argument for risk based modification of technique. *J Urol* 1998;160:1727-33.
36. Eskiçorapçı S, Bolat D, Karabulut E. ve ark. Radikal prostatektomide cerrahi sınır pozitifliğini öngörülebilir miyiz? çok merkezli Üroonkoloji Derneği çalışması. 10. Üroonkoloji Kongresi;26-30 Ekim 2011, Antalya:Sözel sunum no:43.
37. Chun FK, Steuber T, Erbersdobler A, et al. Development and internal validation of a nomogram predicting the probability of prostate cancer Gleason sum upgrading between biopsy and radical prostatectomy pathology. *Eur Urol* 2006;49:820-6.
38. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological factors which predict for prostate-specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1995;154:131-8.
39. Stackhouse DA, Sun L, Schroeck FR, et al. Factors predicting prostatic biopsy Gleason sum under grading. *J Urol* 2009;182:118-22;discussion 123-4.
40. Steuber T, Chun FK, Erbersdobler A, et al. Development and internal validation of preoperative transition zone prostate cancer nomogram. *Urology* 2006;68:1295-300.
41. Nakanishi H, Wang X, Ochiai A, et al. A nomogram for predicting low-volume/low-grade prostate cancer. *Cancer* 2007;110:2441-7.
42. Kattan MW, Eastham JA, Wheeler TM, et al. Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. *J Urol* 2003;170:1792-7.
43. Epstein JI, Carmichael MJ, Partin AW, Walsh PC. Small high grade adenocarcinoma of the prostate in radical prostatectomy specimens performed for nonpalpable disease: pathogenetic and clinical implications. *J Urol* 1994;151:1587-92.
44. Steyerberg EW, Roobol MJ, Kattan MW, et al. Prediction of indolent prostate cancer: validation and updating of a prognostic nomogram. *J Urol* 2007;177:107-12.
45. Dong F, Kattan MW, Steyerberg EW, et al. Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. *J Urol* 2008;180:150-4.
46. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, et al. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:766-71.
47. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, et al. Preoperative Nomogram Predicting the 10-Year Probability of Prostate Cancer Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:715-7.
48. D'Amico AV. Combined-modality staging for localized adenocarcinoma of the prostate. *Oncology*. 2001;15:1049-59.
49. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, et al. Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2005;23:7005-12.
50. Graefen M, Karakiewicz PI, Cagiannos I, et al. Validation study of the accuracy of a postoperative nomogram for recurrence after radical prostatectomy for localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:951-6.
51. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, et al. Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005;23:7005-12.

52. Thanigasalam R, Rasiah KK, Stricker PD, Haynes AM, Sutherland SI, Sutherland RL, et al. Stage migration in localized prostate cancer has no effect on the post-radical prostatectomy Kattan nomogram. *BJU Int* 2010;105:642-7.
53. Walz J, Chun FK, Klein EA, et al. Nomogram predicting the probability of early recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2009;181:601-7; discussion 607-8.
54. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2009;27:4300-5.
55. Porter CR, Suardi N, Capitanio U, et al. A nomogram predicting prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy. *Urol Int* 2010;84:132-40.
56. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, et al. Pretreatment nomogram that predicts 5-year probability of metastasis following three-dimensional conformal radiation therapy for localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4568-71.
57. Shipley WU, Thames HD, Sandler HM, et al. Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: a multiinstitutional pooled analysis. *JAMA* 1999;288:1598-604.
58. Kattan MW, Potters L, Blasko JC, et al. Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachytherapy in prostate cancer. *Urology* 2001;58:393-9.
59. Potters L, Roach M 3rd, Davis BJ, et al. Postoperative nomogram predicting the 9-year probability of prostate cancer recurrence after permanent prostate brachytherapy using radiation dose as a prognostic variable. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1061-5.
60. Salomon L, Saint F, Anastasiadis AG, et al. Combined reporting of cancer control and functional results of radical prostatectomy. *Eur Uro* 2003;44:656-60.
61. Moul JW, Mooneyhan RM, Kao TC, et al. Preoperative and operative factors to predict incontinence, impotence and stricture after radical prostatectomy. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 1998;5:242-9.
62. Eskiçorapçı S, Karabulut E, Baltacı S. ve ark. Radikal prostatektomi sonrası kontinans, potans ve PSA relapsız yaşam (trifekta) öngörülebilir mi? çok merkezli Üroonkoloji Derneği çalışması. 10. Üroonkoloji Kongresi;26-30 Ekim 2011, Antalya:Sözel sunum no:44.
63. Hu JC, Elkin, EP, Pasta DJ, et al. Predicting quality of life after radical prostatectomy: results from CaPSURE. *J Urol* 2004;171:703-8.