

Radikal sistektomi öncesi ve sonrası nomogram kullanımı: Yakın gelecekteki rolü

Dr. Kadir Türkölmez

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

ABSTRACT

In this review we highlight important risk factors and available prognostic models for predicting outcomes after radical cystectomy for bladder cancer. The American Joint Committee on Cancer TNM staging system is commonly used to predict the risk of recurrence after radical cystectomy. Although this staging system yielded useful estimates of recurrence risk and survival outcomes, significant variation within each group has been observed due to the heterogeneity of the tumor biology and patient characteristics. Multiple prognostic models can be applied to patients treated with radical cystectomy. For patients with bladder cancer, these tools can guide the clinician with respect to treatment selection. They can assess the risk of recurrence and/or mortality and can guide the type and frequency of follow-up considerations for patients treated with radical cystectomy. While these nomograms currently represent the most accurate tools for predicting outcomes in patients with bladder cancer, they have inherent limitations. Despite their advantages, nomograms cannot replace clinical judgment. Addition of novel bio-markers, modern imaging tools and other prognostic factors may improve predictive capability and improve the clinical utility of these valuable models. Validation in large patient cohorts and prospective data acquisition need to emphasis.

ÖZET

Bu derlemede mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomi yapılan olguların sonuçlarının öngörülmesinde kullanılan prognostik modeller ve önemli risk faktörleri üzerinde durulacaktır. Amerikan Kanser Komitesi'nin TNM evreleme sistemi genellikle radikal sistektomi sonrası nüks riskini öngörmek için kullanılmaktadır. Her ne kadar bu evreleme sistemi sağkalım sonuçları ve nüks riskini değerlendirmede kullanışlı olsa da, hasta özellikleri ve tümör biyolojisindeki heterojeniteden dolayı her bir grupta belirgin farklılıklar görülmektedir. Radikal sistektomiyle tedavi edilen hastalarda çok sayıda prognostik modeller uygulanabilir. Bu modeller klinisyene mesane kanserli hastalarda tedavi seçiminde kılavuz olabilir. Bu modeller ayrıca nüks ve/veya mortalite riski değerlendirmesinde ve radikal sistektomi yapılan hastaların takip sıklığı ve şeklinin belirlenmesinde yardımcı olabilir. Her ne kadar bu nomogramlar mesane kanserli hastaların sonuçlarını öngörmeye güncel en doğru araçlar olsa da kendilerine özgü sınırlamaları vardır. Avantajlarına rağmen nomogramlar klinik yaklaşımın yerini alamamaktadır. Yeni biyolojik belirteçler, modern görüntüleme yöntemleri ve diğer prognostik faktörlerin ilavesiyle bu değerli modellerin klinik kullanımı ve öngörü kapasitelerinde artış olabilir. Kesin bir çıkarım için geniş hasta serili ve prospektif çalışmalardan elde edilen verilerle geçerliliğinin onaylanmasına gereksinim vardır.

Mesane kanseri oldukça agresif bir tümör olup dünyada yılda 350 000 yeni olgu tanı almaktadır (1). Radikal sistektomi (RS) ve bilateral pelvik lenfadenektomi kasa invaziv olan ve intravezikal tedaviye dirençli yüksek riskli yüzeysel mesane tümörleri için standart tedavidir. Cerrahi teknik ve postoperatif bakımdaki gelişmelere bağlı sağkalımda iyileşme olmasına karşın 5 yıllık sağkalım % 50 dolayındadır (2-4). Amerikan Kanser Komitesi (AJCC)'nin TNM evreleme sistemi RS sonrası nüks riskini öngörmeye kullanılmaktadır (5). Bu sistem sağkalım ile ilgili değerli bilgiler vermesine karşın tümör biyolojisi ve hastaya ait özelliklerdeki heterojenite nedeniyle her bir evrede belirgin farklılıkların olduğu görülmektedir. Buna ilave olarak mevcut evreleme sistemi temel olarak anatomik bir evreleme sistemi olup diğer önemli klinik, patolojik ve moleküler prognostik faktörleri içermemektedir. Radikal sistektomi sonrası sağkalımla ilgili çok sayıda prognostik faktör tanımlanmıştır. Bunların bazıları; ileri tümör evresi, lenf nod tutulumu, çıkarılan lenf nod sayısı, tutulan nod dansitesi, lenfovasküler invazyon varlığı, cerrahi sınır pozitifliği, yaş, komorbidite ve moleküler belirteçlerdir (6-10).

Son yıllarda sistektomi sonrası genel ve hastalığa bağlı sağkalımı belirlemek amaçlı yeni öngörü modelleri geliştirilmeye çalışılmaktadır (11-16). Bu modellerin kullanımı sadece sağkalım oranlarını belirlemek değil, aynı zamanda sistektomiye ilave tedavilerin devreye sokulup sokulmayacağı, postoperatif takip, hastanın bilgilendirilmesi ve klinik çalışmaların düzenlenmesi amacını gütmektedir. Elbette tek başına patolojik evre ve grade her bir hasta için yeterli öngörü sağlamamaktadır. Mesane kanserleri için kullanılan öngörü modelleri 3 değişik şekilde oluşturulabilir. Bunlar; risk gruplaması, artificial neural networks (ANN) ve nomogramlardır.

1. Risk gruplaması

Sistektomi açısından mesane tümörlerinde kullanılmak üzere risk gruplaması tanımlanmıştır (17). Bu tip risk sınıflamalarının diğer bazı tümörlerde oldukça yaygın kullanılmasına rağmen, mesane tümörlerinde tümörün doğal seyrinin farklı oluşuna ve daha heterojen bir grup içermesine bağlı olarak öngörüyü zorlaştırmakta ve bu risk sı-

Tablo. Ürolojik kanserler için bazı nomogramların öngörü sonuçları; Konkordans indeks (CI) değeri ne kadar yüksekse doğru öngörü olasılığı o kadar yüksektir. Ürolojik kanserlerde sonuçları öngörmeye nomogramlar

Prostat Ca Biyokimyasal nüks	CI değeri
— RRP nüks (21)	0,79
— RRP nüks yeni nomogram (22)	0,79
— Radyoterapi metastaz (23)	0,81
Böbrek Kanseri	
— Radikal nefrektomi nüks (27)	0,74
— Radikal ve parsiyel nefrektomi nüks (28)	0,82
Mesane kanseri	
— ICNC (11)	0,75
— BCRC (12)	0,78
— Biyomarker ile nomogram (13)	0,83
— RS öncesi patolojik evre (32)	0,85

(RRP, radikal retropubik prostatektomi; RS, Radikal sistektomi)

nıflama modellerinin kullanımını sınırlamaktadır. Ayrıca risk gruplandırması hasta bazında spesifik bir öngörü modeli oluşturmada yetersiz kalmaktadır. Mesane tümörlü hastalarda her 3 öngörü modelini karşılaştıran bir çalışmada öngörü değeri en düşük olan model risk gruplaması olarak bulunmuştur (15).

2. Artificial neural networks (ANN)

Artificial neural network'ler kompleks bilgisayar modelleridir. Çok sayıda verinin programlarca değerlendirilip hasta bazında sonuç veren sistemlerdir. Bu modeller doğrusal olmayan pek çok ilişkiyi esnek biçimde değerlendirir ve öngörü değişkenleri arasındaki olası ilişkileri belirleyebilirler. Radikal sistektomi yapılan hastalarda öngörü modeli olarak Bassi ve ark.'nın yaptığı çalışmada lojistik regresyon modeline göre ANN'nin prognostik doğruluğunun daha yüksek olduğu ve sağ kalımı daha iyi öngördüğü gösterilmiştir (14). Güncel bir çalışmada El-Mekresh ve ark. her üç prognostik modeli (risk grupları, nomogram ve ANN) karşılaştırmışlar ve ANN'lerin daha iyi prognostik performans gösterdiğini ileri sürmüşlerdir (15). Çok güncel başka bir çalışmada Catto ve ark. sistektomi sonrası nüks riskini ve nüks zamanının öngörmek amacıyla geliştirdikleri ANN modelinin sonuçlarını yayınlamışlardır (16). Bu çalışma radikal sistektomi yapılan 1,034 hastayı içermektedir. Bu hastalardan 425'i lenf nodu pozitifliği ve/veya kemoterapi aldığı için değerlendirme dışı bırakılmıştır. Geri kalan 609 hastanın verilerine dayanarak hazırlanan model sonuçlarına göre, nüks zamanını öngörmeye ortanca 8

aylık hata payı ile nüksü belirleme doğruluğu % 84 (duyarlılık % 81 ve özgüllük % 85) olarak bulunmuştur. Yazarlar geliştirdikleri öngörü modeli ile RS sonrası nüks riski olan hastalarda adjuvan kemoterapi uygulamasının daha doğru bir şekilde yapılabileceğini ileri sürmektedirler (16).

Günümüzde öngörü modelleri olarak daha çok nomogramlar akla gelse de yakın gelecekte ANN'lerin daha çok telaffuz edileceğini söyleyebiliriz. Mesane tümörleri ile ilgili diğer ürolojik tümörlerin de yer aldığı www.caisis.org adresinde güncel bir ANN modeli vardır (18). Ancak ANN de olsa hiçbir öngörü modeli günümüzde klinisyenin deneyim ve bilgisinin yerini alamamaktadır (18–20).

3. Nomogramlar

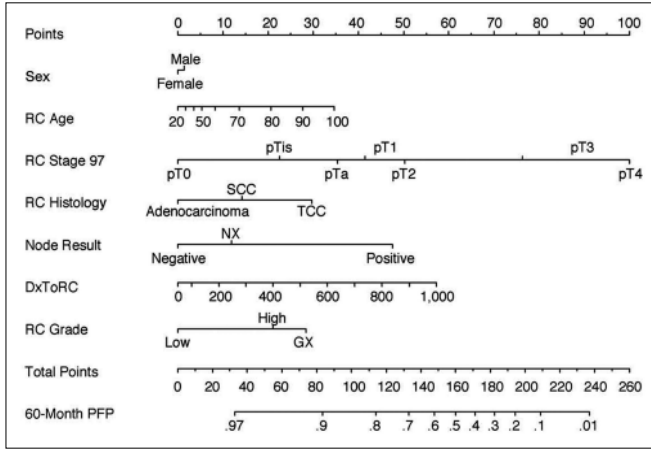
Bu makalede daha çok üzerinde duracağımız öngörü modeli nomogramlardır. Nomogramlar maksimum öngörü doğruluğunu sağlayabilmek amacıyla tasarlanmış istatistiksel modellerdir. Risk gruplandırmasından farklı olarak nomogramlar çok sayıda prognostik faktörünün kombinasyonuna olanak sağlayan ve daha bireysel öngörü sağlayabilecek modellerdir. Yapılan çalışmalarda risk gruplamasına göre nomogramların daha doğru öngörü sağladığı gösterilmiştir (21). Diğer önemli avantajı her bir parametrenin grafiksel olarak sunulmasıdır. Nomogramların doğruluk oranları konkordans indeks (CI) ile değerlendirilmektedir. CI değeri 0,5 – 1,0 arasında ölçülmektedir ve değer 1,0'e ne kadar yakınsa nomogramın doğru öngörü değeri de o kadar yüksektir (22). Mesane

“Sistektomi öncesi geliştirilen ve esasen gerçek evreyi öngörmeyi amaçlayan bu nomogramlarla ilgili çalışmalar oldukça sınırlı veri içermekte olup henüz istenen düzeyde çalışma mevcut değildir.”

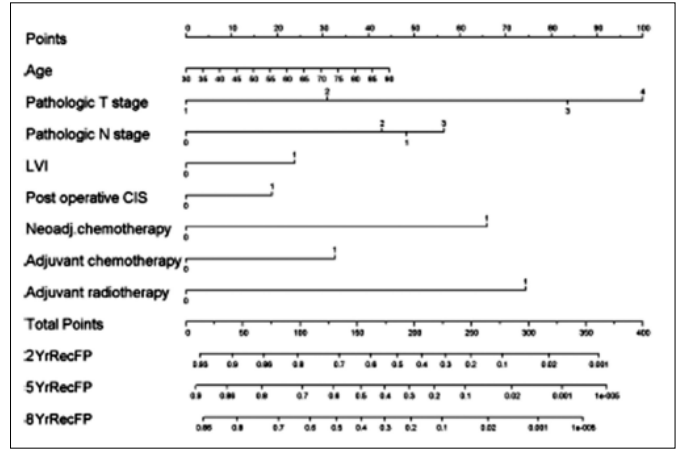
tümörleri dışında özellikle prostat ve böbrek tümörleri ile ilgili son yıllarda çok sayıda nomogram tanımlanmıştır (23–27). Prostat kanseri ile ilgili ilk geliştirilen nomogramların CI değeri 0,74 iken en son geliştirilen nomogramlarda bu değer 0,82'ye yükselmiştir (Tablo). Bu nomogramların klinik kullanımda yaygın yer bulduğu bir gerçektir. Mesane tümörlerinde sistektomi öncesinde ve sistektomi sonrasında kullanılmak üzere geliştirilen nomogramlardan ayrı ayrı bahsedeceğiz.

1. Sistektomi öncesi geliştirilen nomogramlar

Sistektomi öncesi geliştirilen ve esasen gerçek evreyi öngörmeyi amaçlayan bu nomogramlarla ilgili çalışmalar oldukça sınırlı veri içermekte olup henüz istenen düzeyde çalışma mevcut değildir. Bu nomogramlardan biri Karakiewicz ve ark.'nın hazırladığı nomogramlar olup bunun için 736 RS yapılan hasta verileri kullanılmıştır (28). Patolojik evre, grade, karsinoma insitu varlığı, yaş, cinsiyet ve neoadjuvan kemoterapi verilmesine ilişkin parametreler kullanılarak patolojik T ve N evresi öngörülmeye çalışılmıştır. TUR ile elde edilen sistektomi öncesi evrenin doğruluğu ile nomogramın öngörü doğruluğu karşılaştırıldığında; pT3–4 için klinik ve TUR ile elde edilen doğruluk % 71,5 iken, nomogramın öngörü doğruluğu % 75,7 olarak bulunmuştur. Lenf nodu açısından ise doğruluk sırasıyla % 61 ve % 63,3 bulunmuştur. Nomogramın öngörü doğruluğunun daha yüksek olduğunu söylemekle birlikte T evresi açısından % 24,3 ve N evresi açısından % 36,7 hastanın evrelemesinin doğru yapılmadığı görülmektedir. Elbette sistektomi öncesi klinik evrenin belirlenmesinde kullanılan iki önemli parametre TUR patolojisi ve görüntüleme yöntemleridir. TUR tekniğine ve yapan kişiye bağlı olarak doğru evreleme yapılmasında % 5–70 oranında merkezler arası farklılık olabileceği EORTC'nin çalışmasında gösterilmiştir (29). Ayrıca re-TUR uygulamalarıyla doğruluk oranının arttığı ve



Şekil 1. Uluslararası Mesane Kanser Nomogramı. Radikal sistektomi sonrası 5 yıllık nüksü öngörmeye kullanılan nomogram. Her bir parametre için belirlenen puanlar toplanarak toplam puanın karşısına gelen oran 60 aylık (5 yıl) progresyonsuzluk olasılığını göstermektedir. TCC, Değişici epitelyum kanseri; SCC, Yassı hücreli kanser; GX, Belirsiz grade; DxToRC, Tanıdan radikal sistektomiye kadar geçen süre. (11).



Şekil 2. Radikal sistektomi sonrası nüksü predikte eden BCRC nomogramı (LVI: Lenfovasküler invazyon, CIS: Karsinoma insitu, 2YrRecFP, 5YrRecFP, 8YrRecFP: Sırasıyla 2, 5 ve 8 yıllık nüksüzlük oranı (12).

nomogram kullanılmasına gerek olmadığı gösterilmiştir (30). Elbette günümüzde daha modern görüntüleme yöntemleri ile klinik evrenin doğruluğu artmaktadır (31). Bununla birlikte halen lenf nodu tutulumu ve mikrometastazları öngörebilecek sistektomi öncesi öngörü modellerine gereksinim vardır.

Margel ve arkadaşları patolojik evreyi sistektomi öncesinde öngörebilmek için 133 hastadan oluşan bir çalışma yapmışlardır (32). Hastaların bir grubu algoritma hazırlanması için, diğer grubu ise sonuçların validasyonu için değerlendirilmiştir. Değerlendirmede 7 parametre (karsinoembriyjenik antijen, CA-125, CA 19-9, klinik evre, hidronefroz varlığı, karsinoma insitu varlığı ve başlangıç tümör büyüklüğünün 3 cm'den fazla olması) kullanılmıştır. Bu öngörü modeli ile % 85 doğrulukta sistektomi öncesi verilerle mesane dışı yayılım tespit edilmiştir. Bu çalışma ile ilgili bazı tartışmalı konular vardır. Birincisi, tek merkezden yapılan ve nispi olarak küçük bir grupta hazırlanmış bir öngörü modelidir. Daha geniş serilere gereksinim vardır. İkincisi, öngörü modelinin sadece patolojik evreyi öngörmek için değil aynı zamanda tedavi sonuçlarını ve sağkalımı da öngörmesi daha anlamlı olacaktır. Üçüncü sıkıntı ise lenfovasküler invazyon varlığı, p53 ekspresyonu gibi mesane tümörleri için önemli diğer risk faktörlerinin değerlendirilmesine alınmamasıdır. Ayrıca tümör belirteçlerinin TUR'dan önce bakılması gereklidir. TUR sonrası ölçüm hatalı sonuçlara neden olabilir. Tüm bu eksikliklere rağmen sonuç yeni çalışmalar açısından umut verici olarak görülebilir.

II. Sistektomi sonrası patolojik verilerle hazırlanan nomogramlar

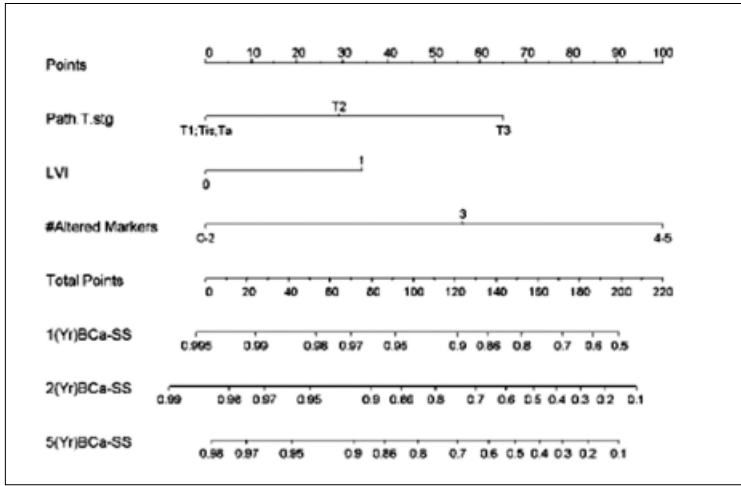
Sistektomi sonrası patolojik evrenin kullanıldığı nomogramların öngörü değerleri

genelde dikkate değerdir. Ancak henüz istenen düzeyde olduğunu söylemek güçtür. Bu nomogramlardan en iyi bilinenler ve son geliştirilen modeller hakkında bilgi verilecektir.

A) Uluslararası Mesane Kanser Nomogram Grubu'nun Nomogramı: Bochner ve ark. mesane tümörü nedeniyle sistektomi yapılan ve 12 merkezden toplanan 9064 hastanın sistektomi sonrası verilerini temel alan bir nomogram yayınlamışlardır (11). Bu grupta değişici epitel kanseri % 74, yassı hücreli kanser % 14 ve adenokanser % 3,5 oranında yer almaktadır. Nomogramda; yaş, cinsiyet, grade, patolojik evre, histolojik tip, lenf nod durumu, tanıdan sistektomiye kadar geçen süre prognostik parametreler olarak kullanılmıştır (Şekil 1). Bu nomogramın amacı mesane kanseri nedeniyle sistektomi yapılan hastalardaki 5 yıllık nüks riskini belirleyebilmektir. Böylece sistektomi sonrası progresyon riski olan hastalarda adjuvan kemoterapinin kullanılmasına olanak sağlanabileceği düşünülmektedir. Bu nomogramın öngörü indeksi %75 olarak bulunmuştur ve TNM evresine göre % 4 oranında öngörü doğruluğunda artış sağlamaktadır. Bu çalışmada hazırlanan nomogramla ilgili en önemli defektlerden biri lenf nodlarının değerlendirilmesi ile ilgilidir. Çok sayıda merkezden gelen ve standart olmayan lenfadenektomi sonuçları birlikte değerlendirilmiştir. Lenf bezi tutulumu sadece pozitif veya negatif olarak değerlendirmeye alınmıştır. Günümüzde sadece lenf nodu tutulumu varlığı değil aynı zamanda tutulan lenf nodu sayısının sağkalımla ilgili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca günümüzde genişletilmiş lenfadenektomi standart hale gelmiştir (33-37). Nomogram için kullanılan lenfadenektomi verileri bugün için yeterli olama-

maktadır. Yine bu çalışma ile ilgili bir diğer defekt ise neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi alan hastaların dahil edilmemesidir. Bu nedenle nüks açısından yüksek riskli hasta grubu nomogram oluşumunda dışlanmış olmaktadır. Tüm sistektomi adayı hastalar açısından kullanılabilecek bir nomogramda nüks açısından yüksek riskli hastaların da olması gereklidir. Elbette daha zor olmakla birlikte prospektif düzenlenebilecek bir çalışma ile bu mümkün olabilir. Bu nomogramla ilgili bir diğer problem hastaların önemli bir kısmının Mısır'dan (Mansura Üniversitesi) katılmış olmasıdır. Bu merkezden dahil edilen 2,136 hastanın 1115'inde (%52) yassı hücreli mesane tümörü görülmektedir. Batı ülkeleri ve bizim ülkemizde bu oran çok daha azdır (38) Bilharizise bağlı gelişen yassı hücreli mesane kanserlerinin doğal seyri değişici epitelyum kanserlerinden daha farklı olup uzak metastazdan ziyade daha çok lokal nüks görülmekte ve kemoterapi genellikle çok sık önerilmemektedir.

B) Mesane Kanser Araştırma Konsorsiyum nomogramı (BCRC): Çok merkezli bu çalışmada radikal sistektomi ve bilateral lenfadenektomi yapılan toplam 958 hasta değerlendirmeye alınmış ve 728'inin verilerinden elde edilen sonuçlarla sistektomi sonrası 2, 5 ve 8 yıllık hastalığa özgü ve genel sağkalım olasılıkları belirlenmiştir (12). Her 3 sonuç için 3 ayrı nomogram geliştirilerek internal validasyonu yapılmıştır. Her 3 nomogramın doğruluğu TNM evrelemesinden yüksek bulunmuştur. Bu nüks nomogramları pT ve pN evresi, lenfovasküler invazyon (LVI) varlığı, patolojik grade, RS materyalinde karsinoma insitu varlığı ile neoadjuvan kemoterapi, adjuvan kemoterapi ve radyoterapi verilmesi parametrelerini içermektedir (Şekil 2). Hastalığa bağlı mortalite ile ilgili nomogramın doğruluk



Şekil 3. Radikal sistektomi sonuçlarını öngörmeye moleküler belirteçlerin kullanıldığı nomogram. Klasik patolojik faktörlerle birlikte immunhistokimya kullanılarak belirlenen 5 adet belirteçte 0-2, 3 ve 4-5'inde değişiklik olmasına göre puanlanmıştır. Her bir parametreden ölçülen puanlar toplanıp en son 1, 2 ve 5 yıllık nüks öngörüsü hesaplanmaktadır. (LVI, Lenfovasküler invazyon; Altered Markers, normale göre değişiklik gösteren belirteç sayısı; 1(Yr)BCa-SS, 2(Yr)BCa-SS, 5(Yr)BCa-SS: 1, 2 ve 5 yıllık nüksüzlük oranları (13).

oranı % 78 ve genel mortalite nomogramının doğruluk oranı ise % 73 olarak bulunmuştur. Yazarlar bu oranların TNM'ye bağlı risk gruplamasından daha iyi olduğunu göstermişler ve TNM grubunda mevcut heterojenite ile ilgili bazı sorunların çözülebileceği ve daha bireysel risk belirlemesi yapılabileceğini ileri sürmüşlerdir. Her ne kadar ilk geliştirilen prostat kanseri nomogramlarına göre kabul edilebilir öngörü doğruluğuna sahip olsa da bu nomogramlar önemli pek çok klinik ve patolojik parametreyi içermemektedir.

C) Moleküler belirteçler ve yeni prognostik faktörlerin ilave edildiği mesane kanseri nomogramları: Nomogramlara çok sayıda prognostik faktörün ilave edilmesi ile daha doğru öngörü yapma şansı vardır. Prognostik faktörlerin nomograma eklenmesiyle; 1-nüks ve metastaz riskinin belirlenmesi, 2- sonuçların daha doğru öngörülmesi ve 3- değişik tedavi sonuçları arasındaki farkın belirlenmesi mümkün olabilir.

Moleküler belirteçler

Yukarıda bahsettiğimiz nomogramların doğruluk oranları henüz mükemmel değildir. Daha geniş ve sağlıklı verilerle hazırlanan nomogramlara gereksinim olduğu görülmektedir. Bu amaçla bazı moleküler belirteçler ve görüntüleme yöntemlerinden elde edilen verilerin de nomogramlara ilave edilmesi gerekmektedir. Çok sayıda prognostik faktör tanımlanmış olmasına karşın bunların çok azı öngörü modellerine ilave edilmiştir (13,16,39,40). Shariat ve ark. hücre siklusunun düzenlenmesinden sorumlu 5 belirteç'i (p53, pRb, p21, p27, ve siklin E1) içeren bir paneli ilave ederek yeni bir nomogram geliştirmiş-

lerdir (13). Çalışmada 191 hasta bulunmaktadır ve ortalama takip süresi 3,1 yıldır. Bu çalışmada evresi pTa-pT3 ve No olan hastalarda sistektomi sonrası mesane kanseri nüks riski ve sağkalımı öngörmeye kullanılmak üzere geliştirilen nomogram sunulmuştur (Şekil 3). Kullanılan 5 adet moleküler belirteçlerden; % 82 oranında en az birinde, %20 en az 3'ünde ve %16 oranında 4-5 belirteçte belirgin değişiklik olduğu bulunmuştur. Üç ve üzeri moleküler belirteçte değişiklik olduğunda kanser nüksü ve mortalite riski 4-10 kat artmaktadır. İlave edilen bu biyolojik belirteçlerle birlikte hazırlanan nomogramın doğruluğu yükselmektedir ve TNM evreleme sistemine göre kanser nüksü ve kansere özgü mortaliteyi öngörmeye doğruluğu sırasıyla % 10,9 (%83,4'e % 72,5, P <.001) ve % 8,6 (%86,9'e %78,3, P <.001) oranında artmaktadır. Bununla birlikte bu çalışma bazı problemler içermektedir. Bunlardan ilki verilerin retrospektif olarak toplanmış olmasıdır. Hasta sayısının az olması ve takip sürelerinin kısa oluşu değişkenler arasındaki küçük farkların sağlıklı tespitinde zorluk yaratmaktadır. Diğer bir problem ise immunhistokimyasal yöntemlerin güvenilirliğidir. Bu teknikler yarı kantitatif olup seçilen antikor tipleri ve kullanılan teknikler arasında farklılıklar nedeniyle standart değildir. Bu nedenle otörler standart teknik geliştirdiklerinden bahsetmektedirler. Elbette nomogramın çok merkezli geniş serilerde valide edilmesi gereklidir.

Mesane tümörleri ile ilgili son yıllarda tanımlanan diğer bazı moleküler belirteçler de vardır. Bu belirteçlerin bazılarının da nomogramlara veya öngörü modellerine girmesi olasıdır (19). Bunlar içinde apoptoz

sinyalinde anahtar rol oynayan kaspasların aktivasyonu özellikle kaspas-3, RS sonrası onkolojik sonuçları öngörmeye önemli olduğu gösterilmiştir (41-42). Bu araştırmacılar aynı zamanda Bcl-2, caspase-3, p53 ve survivin ekspresyonunun RS sonrası sonuçlara etkisini göstermişlerdir (42). Trombospondin-1 (TSP-1) anjiyogenez inhibitörüdür. Azalmış TSP-1 ekspresyonunun 163 hastalık RS serisinde hastalık nüksü ve genel sağkalımla ilgili bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (43). Bir diğer moleküler belirteç ise Matriks metalloproteinazlar (MMPs) olup bu enzimin kompleksleri hücresel düzenleyici fonksiyona sahiptir. Çevre stromayı ve membran bağlı reseptörleri yıkararak etki gösterirler (44). Serum MMP-2/MMP2 inhibitörler oranı mesane kanseri nüksü açısından bağımsız bir prognostik faktör olarak gösterilmiştir (45). Kanser biyolojisi açısından pek çok moleküler belirtecin rol oynadığını bilmekteyiz. Günümüzde bu karmaşık yapıların sadece birinin dikkate alındığı prognostik modellerin yeterli olmayacağı açıktır. Bağımsız prognostik belirteçlerin kombinasyonları daha doğru öngörü sağlamaktadır (46-50).

Komorbidite

Mesane kanserlerinde radikal sistektomi sonrası prognozu belirlemede sadece yeni moleküler belirteçlerin değil aynı zamanda hastanın komorbiditesinin de önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (51). Fairey ve ark'nın yaptığı güncel çalışmada RS sonrasında mesane kanserine özgü ve genel sağkalımla komorbidite varlığı arasındaki ilişki incelenmiştir. Alberta Üroloji Enstitüsü Radikal Sistektomi verilerinin kullanıldığı bu çalışmada 1994 - 2007 tarihleri arasında RS yapılan hastaların 160'ında (%34), 225'inde (%48) ve 83'ünde (%18) komorbidite düzeyi sırasıyla yok/az, orta derecede ve ciddi düzeyde tespit edilmiştir. Artmış komorbidite varlığının sistektomi yapılan hastalarda genel ve kansere özgü sağkalımı belirlemede bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Cerrahi kalite

Mesane tümörü nedeniyle RS yapılan hastalarda sağkalım ve onkolojik sonuçlarla ilgili önemli bir faktör de cerrahinin kalitesidir. Herr ve ark'nın makalesinde bununla ilgili detaylı sorgulama yapılmaktadır (33). Önceki yıllarda lenf nodu tutulumu olan hastalarda sistektomi sonrası sağkalım % 15'den az iken son yıllardaki serilerde bu oran % 35'lerde bildirilmektedir (34,35). Elbette bu artıştan cerrahi tekniklerdeki iyileşmenin de rolü vardır. Lenfadenektomi ile sadece çıkarılan pozitif lenf nodu sayısı değil, aynı zamanda çıkarılan

“Sonuç olarak, yakın gelecekte mesane tümörlerinde radikal sistektomi kararında, sistektomi öncesi veya sonrası ek tedavi verilmesinde ve takip protokollerinin belirlenmesinde hiç bir öngörü modelinin klinik deneyimin yerini alamayacağını söyleyebiliriz.”

negatif lenf nodu sayısının da onkolojik sonuçlara etki ettiği gösterilmiştir (36,37).

Literatürde sistektomi sonrası sistektomi sonrası sonuçların öngörülmesinde kullanılan üç ayrı öngörü modelinin karşılaştırıldığı tek bir çalışma vardır (15). Bu çalışmada 1996 ile 2002 tarihleri arasında 1,133 hastada tek bir merkezde invaziv mesane kanseri nedeniyle tek başına RS ve pelvik lenfadenektomi yapılan 776 (%70) hastadan hazırlanan ve-

riler ayrıca 357 hastalık test serisi ile valide edilmiştir. Bu çalışmada hasta risk grubu ve nomograma göre ANN öngörü doğruluğu daha yüksek bulunmuştur. Pozitif öngörü indeksi % 82,9 olarak belirtilmektedir. Her ne kadar yazarlar ANN modelinin nomograma göre daha doğru sonuç verdiğini söyleseler de son yıllarda yayınlanan arkadaşları tarafından yayınlanan nomogramında moleküller belirteçlerin ilave edilmesiyle doğruluk oranının %72,6'dan % 83,4'e yükseldiği görülmektedir (13). Dolayısıyla nomogramdan elde edilen doğru öngörü oranı ANN'den daha yüksek olabilmektedir. Kattan MW. tarafından aynı derginin editörün yorumu bölümünde bu yazı ile ilgili yapılan yorumda geliştirilen ANN için kalibrasyon yapılmaması eleştirilmektedir (52). Bu tip öngörü modellerinin öngörü doğruluğunu değerlendirmede iki önemli özellikten biri diskriminasyon iken diğeri kalibrasyondur. Diskriminasyon ROC eğrisi altında kalan alan ile belirlenebilirken, kalibrasyon öngörülen ile geçerli olasılıkların aynı grafik üzerinde gösterilip ikisi arasındaki farkın ortaya konması ile değerlendirilir. Dolayısıyla bu tip öngörü modelleri ile ilgili çalışmalarda kalibrasyonu da değerlendirmek gerekir.

Sonuç olarak, yakın gelecekte mesane tümörlerinde radikal sistektomi kararında, sistektomi öncesi veya sonrası ek tedavi verilmesinde ve takip protokollerinin belirlenmesinde hiç bir öngörü modelinin klinik deneyimin yerini alamayacağını söyleyebiliriz. Tedavi ve takiple ilgili doktor ve hastanın birlikte karar vermesi ve mevcut olanakların en iyisine göre tercih yapılması gerekmektedir. Bununla birlikte, nomogramlar başta olmak üzere tüm öngörü modelleri klinik yaklaşımda karar verirken yardımcı unsurlardır. Dolayısıyla özellikle hastanın bilgilendirilmesinde, ayrıca ek tedavi verilecek grupların belirlenmesi ve takip protokolleri ile ilgili çalışmalar başta olmak üzere radikal sistektomi ile ilgili yapılacak çalışmalarda bu öngörü modellerinden faydalanmak gereklidir. Elbette bu öngörü modelleriyle ilgili gelişmelerin artacağı muhakkaktır. Gelecekte, tedavi sonuçları ile ilgili tüm prognostik faktörlerin bilinmesi ve etki oranlarına göre oluşturulacak kombinasyonla hazırlanan en uygun öngörü modellerinin geliştirileceğini söylemek kehanet olmaz. Ancak bunun için veriler henüz yetersizdir. Ayrıca sunulan öngörü modellerinin geniş seri içeren çok merkezli çalışmalarla valide edilmesi gereklidir.

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E ve ark. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin. 2007; 57: 43-66.
2. Ghoneim MA, el-Mekresh MM, el-Baz MA, ve ark.. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: Critical evaluation of the results in 1,026 cases. J Urol. 1997; 158:393-399.
3. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, ve ark. Cystectomy for bladder cancer: A contemporary series. J Urol. 2001; 165:1111-16.
4. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, ve ark. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: Long-term results in 1054 patients. J Clin Oncol. 2001;19:666-675.
5. Greene FL, American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society. AJCC Cancer Staging Manual, 6. baskı, New York: Springer-Verlag, 2002; 421
6. Pollack A, Zagars G, Cole C ve ark. The relationship of local control to distant metastases in muscle invasive bladder cancer. J Urol. 1995; 154: 2059.
7. Wijkstrom H, Norming U, Lagerkvist M ve ark. Evaluation of clinical staging before cystectomy in transitional cell bladder carcinoma: a longterm follow-up of 276 consecutive patients. Br J Urol. 1998; 81: 686.
8. Ghoneim M, Abdel-Latif M, El-Mekresh M ve ark: Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. J Urol. 2008; 180:121.
9. Chatterjee SJ, Datar R, Youssefzadeh D ve ark. Combined effects of p53, p21, and pRb expression in the progression of bladder transitional cell carcinoma. J Clin Oncol. 2004; 22: 1007.
10. Kiemeny LA, Witjes JA, Verbeek AL et al: The clinical epidemiology of superficial bladder cancer. Dutch South-East Cooperative Urological Group. Br J Cancer. 1993; 67: 806.
11. Bochner B, Kattan M and Vora K: Postoperative nomogram predicting risk of recurrence after radical cystectomy for bladder cancer. J Clin Oncol. 2006; 24: 3967.
12. Karakiewicz PI, Shariat SF, Palapattu GS, ve ark. Nomogram for predicting disease recurrence after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol. 2006;176:1354-62.
13. Shariat SF, Karakiewicz PI, Ashfaq T ve ark. Multiple biomarkers improve prediction of bladder cancer recurrence and mortality in patients undergoing cystectomy. Cancer. 2008; 112: 315.
14. Bassi P, Sacco E, DeMarco V ve ark. Prognostic accuracy of an artificial neural network in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparison with logistic regression analysis. BJU Int. 2007; 99: 1007.
15. El-Mekresh M, Akl A, Mosbah A ve ark. Ghoneim Prediction of Survival After Radical Cystectomy for Invasive Bladder Carcinoma: Risk Group Stratification, Nomograms or Artificial Neural Networks? J Urol. 2009; 82: 466-472.
16. Catto JW, Abbod MF, Linkens DA ve ark. Neurofuzzy modeling to determine recurrence risk following radical cystectomy for nonmetastatic urothelial carcinoma of the bladder. Clin Cancer Res. 2009;15(9):3150-5.
17. Ghoneim M, El-Mekresh M, Mokhtar A ve ark. A predictive model of survival after radical cystectomy for carcinoma of the bladder. BJU Int. 2000; 85: 811.
18. Lerner SP, Bochner B, Kibel AS, The use and abuse of data: Nomograms and talking to patients about clinical medicine Urol oncol. 2007; 25: 333-337.
19. Margulis V, Lotan Y, Montorsi F ve Shariat SF. Predicting survival after radical cystectomy for bladder cancer. BJU Int. 2008; 102: 15 - 22.
20. Shabsigh A, Bochner BH. Use of nomograms as predictive tools in bladder cancer. World J Urol. 2006; 24:489-498.
21. Kattan M. Nomograms are superior to staging and risk grouping systems for identifying high-risk patients: Preoperative application in prostate cancer. Curr Opin Urol. 2003;13:111-6.
22. Stephenson AJ, Kattan MW. Nomograms for prostate cancer. BJU Int. 2006;98: 39-46.
23. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, ve ark. Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. J Clin Oncol. 2000;18: 3352-9.
24. Kattan MW, Potters L, Blasko JC, ve ark. Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachytherapy in prostate cancer. Urology 2001;58: 393-9.
25. Graefen M, Karakiewicz PI, Cagiannos I, ve ark. 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.
26. Kattan MW, Shariat SF, Andrews B, ve ark. The Addition of interleukin-6 soluble receptor and transforming growth factor-1 improves a preoperative nomogram for predicting biochemical progression in patients with clinically localized prostate cancer. J Clin Oncol. 2003; 21: 3573-9.

27. Karakiewicz PI, Suardi N, Capitanio U. A Preoperative Prognostic Model for Patients Treated with Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma *Eur Urol.* 2009; 55: 287–295
28. Karakiewicz PI, Shariat SF, Palapattu GS ve ark. Precystectomy Nomogram for Prediction of Advanced Bladder Cancer Stage *Eur Urol.* 2006;50: 1254–1262.
29. Brausi M, Collette L, Kurth K, Ve ark, EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol.* 2002;41: 523–31.
30. Schwaibold HE, Sivalingham S, May F, Hartung R. The value of a second transurethral resection for T1 bladder cancer. *BJU Int.* 2006;97: 1199–201.
31. TekesA, Kamel I,Imam K, ve ark. Dynamic MRI of bladder cancer: evaluation of staging accuracy. *Am J Roentgenol.* 2005;184:121–7.
32. Margel D, Harel A, Yossepowitch O, ve ark. A Novel Algorithm to Improve Pathologic Stage Prediction of Clinically Organ-confined Muscle-invasive Bladder Cancer. *Cancer.* 2009;115:1459–64.
33. Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, ve ark. Surgical factors impact bladder cancer outcomes: A cooperative group report. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 2781- 89.
34. Soloway MS, Lopez AE, Patel J, ve ark. Results of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and the effect of chemotherapy. *Cancer.* 1994; 73:1926-1931.
35. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, ve ark. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: Long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 666-675.
36. Leissner J, Hohenfellner R, Thuroff JW, ve ark. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder: Significance for staging and prognosis. *BJU Int.* 2000; 85:817-821.
37. Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, ve ark. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 2002; 167:1295-98.
38. Abol-Enein H, Ghoneim MA. Treatment of squamous cell carcinoma. In: Lerner SP, Schoenberg MP, Sternberg CN. *Textbook of Bladder Cancer.* Abingdon, United Kingdom, Taylor & Francis, 2006; 729-733.
39. Shariat SF, Zippe C, Ludecke G ve ark . Nomograms including nuclear matrix protein 22 for prediction of disease recurrence and progression in patients with Ta, T1 or CIS transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 2005; 173: 1518–25.
40. Qureshi KN, Naguib RN, Hamdy FC ve ark. Neural network analysis of clinicopathological and molecular markers in bladder cancer. *J Urol.* 2000; 163: 630–3.
41. Fernandes-Alnemri T, Litwack G, Alnemri ES. CPP32, a novel human apoptotic protein with homology to *Caenorhabditis elegans* cell death protein Ced-3 and mammalian interleukin-1beta-converting enzyme. *J Biol Chem.* 1994; 269: 30761–4
42. Karam JA, Lotan Y, Karakiewicz PI ve ark. Use of combined apoptosis biomarkers for prediction of bladder cancer recurrence and mortality after radical cystectomy. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 128–36.
43. Ioachim E, Michael MC, Salmas M ve ark. Thrombospondin-1 expression in urothelial carcinoma: prognostic significance and association with p53 alterations, tumour angiogenesis and extracellular matrix components. *BMC Cancer.* 2006; 6: 140-44
44. Chirco R, Liu XW, Jung KK, ve ark. Novel functions of TIMPs in cell signaling. *Cancer Metastasis Rev.* 2006; 25: 99– 113
45. Gohji K, Fujimoto N, Ohkawa J, ve ark. Imbalance between serum matrix metalloproteinase-2 and its inhibitor as a predictor of recurrence of urothelial cancer. *Br J Cancer.* 1998; 77: 650–5.
46. Cote RJ, Dunn MD, Chatterjee SJ ve ark. Elevated and absent pRb expression is associated with bladder cancer progression and has cooperative effects with p53. *Cancer Res.* 1998; 58: 1090–4.
47. Shariat SF, Tokunaga H, Zhou J ve ark. p53, 21, pRB, and p16 expression predict clinical outcome in cystectomy with bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 1014–24
48. Chatterjee SJ, Datar R, Youssefzadeh D ve ark. Combined effects of p53, 21, and pRB expression in the progression of bladder transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 1007–13.
49. Cordon-Cardo C, Zhang ZF, Dalbagni G ve ark. Cooperative effects of p53 and pRB alterations in primary superficial bladder tumors. *Cancer Res.* 1997; 57: 1217–21.
50. Shariat SF, Kim J, Raptidis G, ve ark. Association of p53 and p21 expression with clinical outcome in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder. *Urology* 2003; 61: 1140–5.
51. Fairey AS, Jacobsen NB, Chetner NP, ve ark. Associations Between Comorbidity, and Overall Survival and Bladder Cancer Specific Survival After Radical Cystectomy: Results From the Alberta Urology Institute Radical Cystectomy Database *J Urol.* 2009; 182: 85-93.
52. Kattan MW. Prediction Models for Transitional Cell Carcinoma *J Urol.* 2009; 182: 423-24.