

Nomogramlar ile İstatistiksel Modellerin Yaşam Olasılıklarını Belirlemedeki Performanslarının Metot Karşılaştırma Yöntemleri ile Değerlendirilmesi: Mesane Kanseri Örneği

Evaluating the Performances of Nomograms and Statistical Modelling on Determination of Survival Probability Via Method Comparison Studies in an Example of Bladder Cancer

Özlem GÜLLÜ,^a
Mustafa Agah TEKİNDAL,^b
İlker GÖKÇE,^c
Serdal Kenan KÖSE,^d
Kadir TÜRKÖLMEZ^c

^aBiyostatistik AD,
Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi,
^bBiyostatistik AD,
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
^cÜroloji AD,
^dBiyostatistik AD,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 15.02.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 17.09.2013

Bu çalışma, XIII. Ulusal Biyoistatistik Kongresi (12-14 Eylül 2011, Kızılcahamam-Ankara)'nda sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Özlem GÜLLÜ
Ankara Üniversitesi Sağlık Kültür ve
Spor Daire Başkanlığı, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
ozlem.gullu@gmail.com

ÖZET Amaç: Bu çalışmada mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomi yapılan olguların sonuçlarının öngörülmesinde kullanılan prognostik modeller ve önemli risk faktörleri üzerinde durulacaktır. Mesane kanseri tanısı olan bireylerin, risk faktörlerini belirlemek ve yaşama olasılıkları hakkında çıkarımda bulunmak için elde edilen nomogramlar ile istatistiksel modelleme sonucu elde edilen yaşama olasılıkları Bland-Altman, Deming Regresyon ve Konkordans Korelasyon Katsayısı (CCC) yöntemleri kullanılarak karşılaştırılmaya çalışılmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında 2004-2011 yılları arasında mesane kanseri tanısı konmuş ve izlem altında olan 165 hastanın verileri dahil edilmiştir. Hastaların incelenen değişkenlerinden yaş, cinsiyet, grade(düşük derece,yüksek derece), patolojik evre, histolojik tip (adenokanser, değişici epitelyum kanser, yassı hücreli kanser), lenf nod durumu, tanıdan sistektomiye kadar geçen süre birinci nomogram; pT ve pN evresi, lenfovasküler invazyon varlığı (LVI), RS materyalinde karsinoma insitu varlığı, patolojik grade ile adjuvan kemoterapi ve radyoterapi değişkenleri ise ikinci nomogramı oluşturmaktadır. İstatistiksel modelleme için, Cox regresyon yöntemi kullanılarak yaşam olasılıkları elde edilmiştir. Analizler MedCalc Demo Mode ve SPSS 17 paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. **Bulgular:** İstatistiksel model ile elde edilen sonuçlar nomogramlar ile genelde uyumlu olmasına karşın kemoterapi dahil edilmiş olan nomogram diğer incelenen nomograma göre daha uyumlu olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca uyum metodları içinde Deming regresyon yöntemi diğer metotlara göre daha ayrıntılı ve daha uyumlu sonuçlar vermektedir. **Sonuç:** İstatistiksel model ile elde edilen sonuçların genellikle nomogramlar ile uyumlu çıkmaktadır. Bu sebeple, mesane kanseri için sıklıkla tercih edilen nomogramlar yerine hastaların yaşam olasılıklarının değerlendirilmesinde Cox Regresyon yöntemi kullanılabilir. Özellikle, istatistiksel model ile nomogram arasında uyumsuzluk olduğu durumlarda survival fonksiyonu işlevsel olarak daha sağlıklı sonuçlar vermektedir.

Anahtar Kelimeler: Nomogramlar; sağkalam analizi; deming regresyon; Bland Altman Yöntemi; konkordans korelasyon katsayısı; mesane kanseri; metot karşılaştırma

ABSTRACT Objective: In this study, the prognostic models used in predicting the results of the radical cystectomy due to bladder cancer, and the corresponding important risk factors are discussed. Survival probabilities obtained from two commonly used nomograms were compared to the ones obtained from statistical modeling. This procedure also allows finding the corresponding risk factors. For the comparisons Bland-Altman, Deming regression and Concordance Correlation Coefficient methods were used. **Material and Methods:** The data of 165 patients with bladder cancer diagnosis and under follow-up in Ankara University Faculty of Medicine- Urology Department between the years 2004-2011 were used this study. The variables of the first nomogram were age, gender, grade (low grade, high grade), pathological stage, histological type (adenocarcinoma, transitional epithelial cancer, squamous cell carcinoma), lymph node status, time to diagnosis, radical cystectomy. The second nomogram uses pT and pN, stage, presence of lymph vascular invasion (LVI), the RS material, the presence of carcinoma in situ, adjuvant chemotherapy and radiotherapy with pathological grade as variables. In the statistical modeling, the possibility of survival was obtained using a Cox regression analysis. The analyses were evaluated using MedCalc Demo Mode and SPSS 17 package programs. **Results:** The results of the statistical model are generally compatible with the results of the nomograms. Moreover, the nomogram in which chemotherapy is included as a variable, gives better results in terms of compatibility. Among the studied comparison methods, Deming regression gives a more detailed and more consistent results. **Conclusion:** Cox regression analysis can also be used to assess the survival probabilities of patients with a bladder cancer diagnosis; since the results of that statistical modeling are comparable to the results of the commonly used nomograms. Moreover, the survival function gives functionally more reliable results, especially in the case of incompatibilities.

Key Words: Nomograms; survival analysis; deming regression; Bland-Altman method comparison; concordance correlation coefficient; bladder cancer; method comparison

NOMOGRAMLAR

Nomogramlar, istatistiksel olarak bir matematik formülünün grafiksel gösterimi şeklinde tanımlanır. Klinik pratikte ise, hastalıkla ilişkili bir sonucun gerçekleşme ihtimalinin öngörülmesi ve bir algoritma olarak kullanılmasıdır.¹

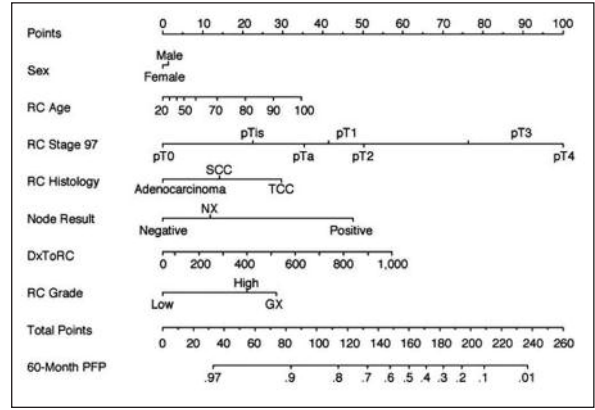
Ürolojik onkolojide bugüne kadar tanımlanmış ve bir kısmı doğrulanmış birçok nomogram bulunmaktadır (Tablo 1). Böbrek, mesane ve özellikle prostat kanserleri için tercih edilen nomogramlar artan bir hızla günümüzde kullanılmaya başlanmıştır.²⁻⁶

Nomogramlar maksimum öngörü doğruluğunu sağlayabilmek amacıyla tasarlanmış istatistiksel modellerdir. Risk gruplamasından farklı olarak nomogramlar çok sayıdaki prognostik faktörünün kombinasyonuna olanak sağlayan ve daha bireysel öngörü sağlayabilecek modellerdir.³

Bochner ve ark. mesane tümörü nedeniyle sistektomi yapılan ve 12 merkezden toplanan 9064 hastanın sistektomi sonrası verilerini temel alan

TABLO 1: Ürolojik onkolojide yaygın olarak kullanılan nomogramlar ve öngörülse değerleri.¹

Nomogram	Hasta Sayısı (n)	Doğruluk Yüzdesi (Accuracy)
Prostat		
Karakiewicz ve ark.	1762	%78
Chun ve ark.	2982	%80
Chun ve ark.	4789	%76
Kattan ve ark.	983+168	%74-79
Stephenson ve ark.	1881+1782+1357	%78-86
Slovin ve ark.	148	%69
Cowen ve ark.	133	%73
Mesane		
Shariat ve ark.	2681	%84-87
Karakiewicz ve ark.	731	%78
Karakiewicz ve ark.	731	%63-76
Bochner ve ark.	9064	%75
Böbrek		
Zisman ve ark.	661	Belirtilmemiş
Frank ve ark.	1801	Belirtilmemiş
Kattan ve ark.	601	%74
Sorbellini ve ark.	701	%8



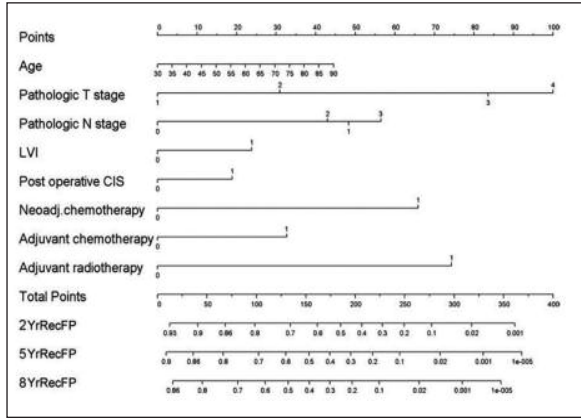
ŞEKİL 1: Uluslararası Mesane Kanser Nomogramı. Radikal sistektomi sonrası 5 yıllık nüksü öngörmeye kullanılan nomogram. Her bir parametre için belirlenen puanlar toplanarak toplam puanın karşısına gelen oran 60 aylık (5 yıl) progresyonsuzluk olasılığını göstermektedir. TCC, Değişici epitelyum kanseri;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

Uluslararası Mesane Kanser Nomogramını yayınlamışlardır (Şekil 1).⁷

Bu grupta değişici epitel kanseri %74, yassı hücreli kanser %14 ve adenokanser %3,5 oranında yer almaktadır. Uluslararası Mesane Kanser Nomogramında; yaş,cinsiyet, grade, patolojik evre, histolojik tip, lenf nod durumu, tanıdan sistektomiye kadar geçen süre prognostik parametreler olarak kullanılmıştır. 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.

Amerikan Kanser Komitesi (AJCC)'nin TNM evreleme sistemi genellikle radikal sistektomi sonrası nüks riskini öngörmek için kullanılmaktadır.⁸ Bu nomogramın öngörü indeksi, TNM evresine göre %4 oranında öngörü doğruluğunda artış sağlamaktadır.³

Karakiewicz ve ark. çok merkezli bir çalışmada radikal sistektomi ve bilateral lenfadenektomi yapılan toplam 958 hasta değerlendirmeye almışlar ve 728'inin verilerinden elde edilen sonuçlarla sistektomi sonrası 2, 5 ve 8 yıllık hastalığa özgü ve genel sağkalım olasılıkları belirleyen Mesane Kanser



ŞEKİL 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).

Araştırma Konsorsiyum Nomogramını yayınlamışlardır (Şekil 2).⁹

Her 3 sonuç için 3 ayrı nomogram geliştirilerek internal validasyonu yapılmıştır. Her 3 nomogramın doğruluğu TNM evrelemesinden yüksek bulunmuştur. Mesane Kanser Araştırma Konsorsiyum Nomogramı, 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. Hastalığa bağlı mortalite ile ilgili nomogramın doğruluk oranı %78 ve genel mortalite nomogramının doğruluk oranı ise %73 olarak bulunmuştur. Yazarlar

bu oranların TNM'ye bağlı risk gruplamasından daha iyi olduğunu göstermişlerdir.³

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim dalında 2004-2011 yılları arasında mesane kanseri tanısı konmuş ve izlem altında olan 165 hasta dahil edilmiştir. Hastaların, yaş, cinsiyet, grade (düşük derece, yüksek derece), patolojik evre, histolojik tip (adenokanser, değişici epitelyum kanser, yassı hücreli kanser), lenf nod durumu, tanıdan sistektomiye kadar geçen süre, pT ve pN evresi, lenfovasküler invazyon varlığı (LVI), RS materyalinde karsinoma insitu varlığı ile adjuvan kemoterapi ve radyoterapi değişkenleri incelenmiştir. Bu değişkenlerden, yaş, cinsiyet, grade (düşük derece, yüksek derece), patolojik evre, histolojik tip (adenokanser, değişici epitelyum kanser, yassı hücreli kanser), lenf nod durumu, tanıdan sistektomiye kadar geçen süre nomogram 1'i, pT ve pN evresi, lenfovasküler invazyon varlığı (LVI), RS materyalinde karsinoma insitu varlığı, patolojik grade ile adjuvan kemoterapi ve radyoterapi değişkenleri ise, nomogram 2'yi oluşturmaktadır (Tablo 2). Ancak, nomogram 2'de yer alan neoadjuvan kemoterapi değişkeni, hastalar üzerinde incelenmediği için, modelde yer almamaktadır.

Nomogram 1 ve nomogram 2'ye ilişkin yaşam olasılıkları, sırasıyla Uluslararası Mesane Kanser

TABLO 2: Modelde yer alan değişkenler.

	Nomogram - 1	Nomogram - 2
Değişkenler	Yaş Cinsiyet Patolojik evre Grade (düşük veya yüksek derece) Histolojik tip Lenf nod durumu Tanıdan sistektomiye kadar geçen süre (DxToRC)	pT vepN evresi Lenfovasküler invazyon (LVI) varlığı Patolojik grade RS materyalinde karsinoma insitu varlığı Neoadjuvan kemoterapi* Adjuvan kemoterapi Adjuvan radyoterapi
Öngörü İndeksi	%75	%78
Amaç	mesane kanseri nedeniyle sistektomi yapılan hastalardaki 5 yıllık nüks riskini belirleyebilmektir	kemoterapi dahil edildikten sonra, 2, 5 ve 8 yıllık hastalığa özgü ve genel sağkalım olasılıklarını belirleyebilmektir
Karşılaştırılan İstatistiksel Model	Survival 1	Survival 2

*Hastalar üzerinde incelenmediği için, modelde yer almamaktadır.

Nomogramı ve Mesane Kanseri Araştırma Konsorsiyum Nomogramını kullanılarak elde edilmiştir. İstatistiksel analizler ise MedCalc Demo Mode ve SPSS (Version 17, Chicago, IL) paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Kullanılan nomogramlarla ilgili değişkenlerin modele katıldığı Cox regresyon yöntemi ile iki ayrı nomogram değişkenleri ve her bir birey için yaşam olasılıkları (% olarak) hesaplanmıştır. Elde edilen yaşam olasılıkları ile nomogramlar Deming regresyon, Bland-Altman ve CCC metod karşılaştırma yöntemleri ile karşılaştırılmıştır.

COX REGRESYON YÖNTEMİ

Cox, tamamlanmamış izlem verilerinde, bağımlı değişken ile bağımsız değişkenler (prognostik faktörler, eşdeğişkenler) arasındaki neden-sonuç bağıntısını ortaya koymak için farklı bir regresyon yöntemi geliştirmiştir.^{10,11} Cox regresyon yöntemi adı verilen bu yöntem tıp alanında sıkça kullanılmaktadır.¹²⁻¹⁴ Cox regresyon analizi, bir bireyin yaşam süresi (bağımlı değişken) ile birden fazla bağımsız değişken arasındaki ilişkiyi ortaya çıkaran istatistiksel bir yöntemdir. Bu analizde hedef, yaşam verilerinin genel durumunu yansıtacak bir model oluşturmaktır. Bu yolla, yaşam süresi üzerinde etkili olduğu düşünülen bağımsız değişkenlerin etkileri eşanlı olarak ölçülebilmektedir ve yorumlanabilmektedir.^{10,15,16}

T, bir birimin yaşam süresini temsil eden sürekli rastlantı değişkeni ve x bu birimle ilgili bilinen açıklayıcı değişkenler vektörü olmak üzere orantılı hazard varsayımı altında x verildiğinde T'nin hazard fonksiyonu,

$$h(t, x) = H_0(t) \exp(\beta'x) \quad (1)$$

biçimindedir. Burada, x açıklayıcı değişkenler vektörü $(x_1, \dots, x_p)'$, β regresyon katsayıları vektörü ve $h_0(t)$ ise $x=0$ olan bir birimin temel hazard fonksiyonu olarak tanımlanmaktadır.^{10,14}

Eşitlik 1'de verilen modelde iki bilinmeyen bileşen vardır. Bunlar regresyon parametresi β ve temel hazard fonksiyonu $h_0(t)$ 'dir. Buna eşdeğer olarak temel yaşam fonksiyonu,

$$S_0(t) = \exp\left[-\int_0^t h_0(u)du\right] = [-H_0(t)] \quad (2)$$

biçiminde yazılabilir. Burada $H_0(t)$ temel birikimli hazard fonksiyonudur. x verildiğinde T'nin yaşam fonksiyonu,

$$S(t, x) = \exp\left[\int_0^t h'u, x\right] du = S_0 t^{\exp(\beta'x)} \quad (3)$$

olmaktadır.^{13,15}

$S_0(t)$, temel yaşam fonksiyonudur ve her zaman 0 ile 1 arasında değerler alır. $S(0)$ ve $t \rightarrow \infty$ giderken, $S(t)$ sifıra yakınsar. Yaşam eğrileri, yaşamın ve zamanın olasılıkları arasındaki ilişkiyi tanımlar.¹⁷

$S_0(t)$, sürekli, kesikli ya da her ikisinin karışımı bir dağılım fonksiyonu olabilir. Ayrıca $\exp \sum \beta_j x_j$ 'i her zaman pozitif değerler aldığı için, parametreler üzerinde herhangi bir kısıtlayıcı yoktur.¹⁸

Cox regresyon modelinin varsayımları şunlardır;

1. Bağımsız değişkenlerin hazard fonksiyonu üzerine etkileri logaritmik lineerdir.

2. Bağımsız değişkenlerin logaritmik lineer fonksiyonu ile hazard fonksiyonu arasında çarpımsal bir ilişki vardır.¹⁹

METOT KARŞILAŞTIRMA YÖNTEMLERİ

Klinik araştırmalarda kullanılan, "Metot Karşılaştırma" ifadesinden anlaşılması gereken, bir klinik araştırmada ele alınan iki klinik tekniğin birbirine uyumu ve referans tekniğe alternatif olarak sunulabilecek olan tekniğin geçerliliğini hatta üstünlüğünü araştırmaktır. Bu sayede yeni gelişmelere, dolayısıyla insan hayatında etkili ve faydalı olabilecek yeni tekniklerin ortaya çıkmasına olanak sağlamak amaçlanmaktadır. İki klinik ölçüm tekniğinin istatistiksel modellemesini yapmak ve karşılaştırmak için mutlaka bu teknikler aracılığı ile elde edilmiş verilere ihtiyaç vardır. Söz konusu teknikler aracılığı ile yapılan bu ölçümlerin ne kadar gerçekçi olduğu, istatistiksel ifade ile ne kadar doğru, yansız ve geçerli olduğu, elde edilen sonuçlara o oranda yansiyacaktır.

Ülkemizde yapılan metot karşılaştırma çalışmaları incelendiğinde, bu konuda yapılan çalışmaların oldukça az olduğu dikkat çekmektedir. Literatürdeki çoğu çalışmada iki ölçüm tekniği arasındaki uyumun bir ölçüsü olarak korelasyon katsayısı, saçılım grafikleri ve En Küçük Kareler (EKK) regresyon yöntemleri kullanılmaktadır. Yüksek korelasyon iki ölçüm tekniğinin mükemmel uyuma sahip olduğunu göstermez. Aynı şekilde klasik saçılım grafikleri ile de uyumu değerlendirmek yanıltıcı olabilir.²⁰ Genç ve ark. bilinen regresyon tekniklerinin iki klinik metot arasındaki uyumu ölçmede yanlış sonuçlar verdiğinin üzerinde durarak regresyon tekniğine alternatif olarak Bland-Altman yöntemi üzerinde durmuşlardır.²¹ Kurtulmuş ve ark. tarafından yayınlanan çalışmada ise, test metodu ve referans metot arasındaki uyumu belirlemede Deming regresyon tekniğinden yararlanılmıştır.²²

Metot karşılaştırma çalışmalarında, iki metot arasındaki uyumu karşılaştırırken, farklı teknikler kullanılmaktadır. Bu çalışmada aşağıda detayları verilen 3 farklı yöntem kullanılmıştır.

Deming Regresyon Yöntemi

Metot karşılaştırmada regresyon analizinin yetersiz kaldığı Genç ve ark. tarafından gösterilmiştir.²¹ Bunun başlıca sebebi ise, regresyon yaklaşımında en küçük kareler (EKK) tekniğinin varsayımları gereği bağımsız değişkenin herhangi bir ölçüm hatası içermediğini düşünmesi ve regresyon denklemindeki eğim katsayısının anlamlılığını "0" a karşı sınıyor olmasıdır. Ancak literatürde tip II regresyon tekniği olarak geçen ve bağımsız değişkendeki ölçüm hatasını da dikkate alarak regresyon denklemindeki eğim parametresini, ele alınan iki metot arasındaki uyumu düşünerek "1" e karşı sınavan Deming regresyon tekniği, metot karşılaştırma çalışmalarında oldukça etkili sonuçlar vermektedir.

Deming 1943 yılındaki çalışmasında her iki değişkenin de hatalı ölçümlere sahip olması durumunda gözlem değerlerine en iyi uyacak doğru denklemini verecek fonksiyonun minimize edilmesini önermiştir. Deming regresyon tekniğinde minimize edilmek istenilen hata kareler toplamı (HKT), Eşitlik 4'deki gibi hesaplanır.

$$\sum\{(x_i - X_i)^2 + \Delta(y_i - Y_i)^2\} \quad (4)$$

Deming regresyon tekniği, her iki değişkendeki hatayı dikkate alarak en uygun regresyon doğrusunu sunar.

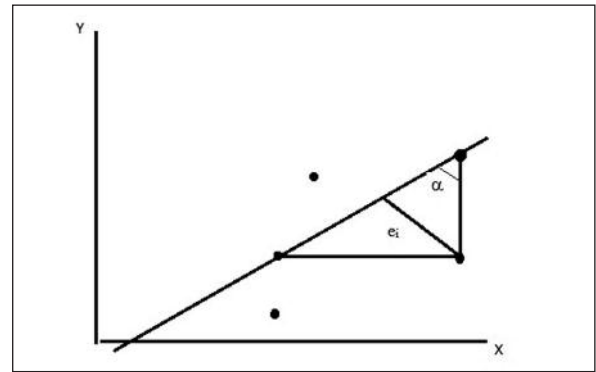
$$\Delta = \frac{s_{ex}^2}{s_{ey}^2} \quad (5)$$

Eşitlik 5'deki s_{ex}^2 ve s_{ey}^2 , sırasıyla X ve Y gözlem değerlerine ilişkin hataların varyanslarıdır. Burada hesaplanan λ değeri ise, kareli sapma toplamalarını doğru üzerinde minimize ederek açığı belirlemeye olanak sağlar.²³ Deming regresyon analizinde, gözlem değerlerinin regresyon doğrusuna λ açısıyla olan uzaklığının karesi minimize edilmeye çalışılır.²⁴ Lambda değeri 1'e eşit olduğunda gözlem noktasının doğruya olan uzaklığı dik olur ve bu durumda gözlem değerlerinden regresyon doğrusuna çizilen dikey ve yatay uzaklıklar sonucunda oluşan üçgen, ikizkenar dik üçgendir (Şekil 3). Bu, Deming regresyon sonuçlarının ortogonal regresyon tekniği ile aynı olduğu anlamına gelmektedir.

İki yönteme ait karşılaştırma yapılacağına hangi yöntemin en iyi olacağına karar verirken değerler saçılım grafiğinde eşitlik çizgisi (line of equality) üzerinde olmalıdır. Bu durumda sapmaların büyüklüklerine göre klinisyenlere alternatifler sunulabilir.

Bland-Altman Yöntemi

Bland-Altman yöntem karşılaştırma çalışmasına iki yöntemden elde edilen ölçümlerin ortalamalarına



ŞEKİL 3: EKK (Y|X) tekniğinde ele alınan hatalara ilişkin grafik.²³

karşı farklarının saçılım grafiğinin çizilmesi ile başlanır. Farklara karşı ortalamaların grafiği ölçüm hataları ile gerçek değerler (gerçek değerler elde edilemediğinden onun en iyi kestiricisi olan ortalamalar) arasında olabilecek herhangi bir ilişkinin incelenmesine olanak sağlar. Ayrıca bu grafikten yan'ın (bias) (farkların sistematik olarak 0'dan farklı olup olmadığının) ve hatanın (farkların ne kadar yaygın olduğunun) incelenmesi de mümkündür.²⁵ Farklar ve ortalamalar arasında ilişki yoksa iki yöntem arasındaki uyum farkların ortalaması (\bar{d}) ve standart sapması (s) kullanılarak incelenebilir.²⁶

Eğer farklar normal dağılıma sahipse farkların sıfırın etrafında rasgele dağılması ve %95'inin " $\bar{d}-1,96s$ ile $\bar{d}+1,96s$ " arasında olması beklenir. Bu durum altında ortalamalar ve farklar arasında ilişki olmadığı söylenebilir.^{25,26} Bu yöntemde, $\bar{d}+1,96s$ "uyum sınırları" olarak adlandırılır. Küçük örneklem için uyum sınırları bulunurken tablo değerini (n-1) serbestlik derecesi için t tablosundan yararlanarak bulmak daha doğru olacaktır. Uyum sınırları kısaca şu şekilde açıklanabilir. A yöntemi bir biyokimyasal değeri ölçmede rutin olarak kullanılan bir yöntem olsun. B ise A yöntemi yerine kullanılması düşünülen başka bir yöntem olsun. "B yöntemi kullanıldığında elde edilen ölçüm değeri, A yöntemi ile elde edilen değerden $\bar{d}-1,96s$ kadar küçük, $\bar{d}+1,96s$ kadar büyük bulunabilir". Bu sınırlar kabul edilebilir düzeyde midir? Bu sorunun istatistiksel bir cevabı yoktur. Buna araştırmayı planlayan kişi karar verebilir. Kabul edilebilir uyum sınırlarına veriler toplanmaya başlanmadan önce çalışma planlandığı zaman karar verilmelidir. Eğer farklar ve ortalamalar arasında ilişki gözlenirse uyum sınırları yukarıda verilen yöntemle bulunamaz. Çünkü farkların gözlenen sınırları ortalama değerine bağlı olur. Bu durumda başvurulacak ilk yöntem logaritma dönüşümü uygulamaktır. Eğer bu yöntemle ilişki ortadan kaldırılabiliyorsa uyum sınırları anti-logaritma kullanılarak tekrar hesaplanabilir. Aksi durumda, fark değerleri ancak grafikte gösterilebilir ve uyum sınırları istatistiksel bir değer gibi değil de kabaca tanımlayıcı bir değer gibi verilebilir.^{21,25}

Konkordans Korelasyon Katsayısı (CCC)

Konkordans korelasyon katsayısı Lin tarafından 1989 yılında tanımlanmıştır. Lin'e göre; iki değişkenli normal bir dağılım altında Y_1 ve Y_2 her bir değerlendiriciye ait ölçümlerin sırasını, $p = (p_1, p_2)$ değerlendiricilerin ölçümlerinin ortalama vektörü ve kovaryans matrisleri ise ;

$$\begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_{12} \\ \sigma_{21} & \sigma_2^2 \end{pmatrix} \quad (6)$$

biçiminde gösterilir. CCC, uyum noktasına ilişkin Y_1 ve Y_2 arasındaki uzaklığa dayanır. Y_1 ve Y_2 'nin arasındaki uyumun derecesi farklarının karelerinin beklenen değerleri ile ifade edilebilir.²⁷ Örneğin,

$$E[(Y_1 - Y_2)^2] = (\mu_1 - \mu_2)^2 + (\sigma_1^2 + \sigma_2^2 - 2\sigma_{12}) = (\mu_1 - \mu_2)^2 + (\sigma_1 - \sigma_2)^2 + 2(1 - \rho)\sigma_1\sigma_2 \quad (7)$$

Burada ρ Pearson korelasyon katsayısıdır. ρ aynı zamanda 45°'lik bir açıdan dik sapmaların karesinin iki ile çarpılmış şeklinde de gösterilebilir.

CCC, aşağıdaki formüldeki gibi hesaplanır.²⁸

$$\rho_c = \frac{2\sigma_{12}}{\sigma_1^2 + \sigma_2^2 + (\mu_1 - \mu_2)^2} \quad (8)$$

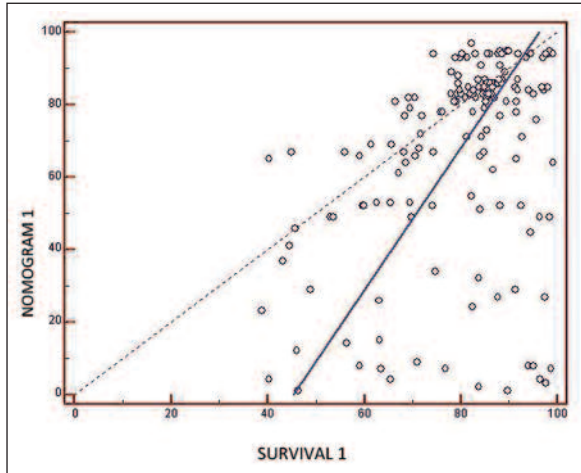
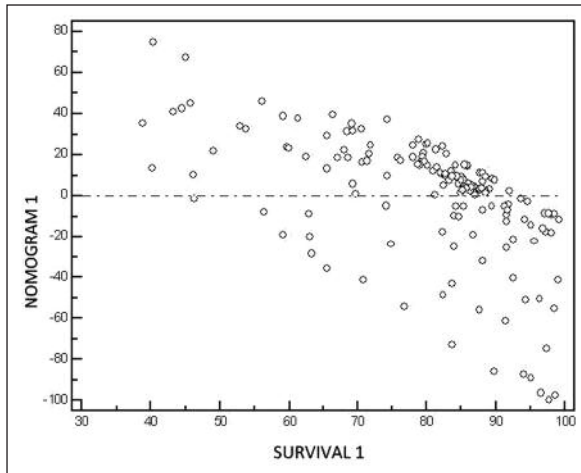
Nomogramların doğruluk oranları, konkordans korelasyon katsayısı ile değerlendirilmektedir. CCC değeri, 0,5-1,0 arasında ölçülmektedir ve değer 1,0'e ne kadar yakınsa nomogramın doğru öngörü değeri de o kadar yüksektir.^{3,29}

BULGULAR

Değişkenlerin tanıtıcı istatistikleri Tablo 3'de verilmiştir. Cox regresyon modelleri anlamlı çıkmıştır ($p < 0,05$). İstatistiksel modelleme ile elde edilen sonuçlar ve nomogramlar arasındaki uyumlar farklı metodlarla incelendiğinde, Deming regresyon sonuçları Şekil 4'deki grafikte görüldüğü üzere yaşam olasılıklarının küçük olduğu yerlerde Nomogram 1'in uyumu azalmaktadır. Şekil 5'deki grafikte x eksenine baktığımızda Survival 1'in artıklarının Nomogram 1 artıklarına göre daha dar bir alanda (30-100) değişim gösterdiği görülmektedir ve artıklar rastgele dağılmamaktadır. Bu sonuçlara göre Nomogram 1-Survival 1 arasındaki uyumun yeterli

TABLO 3: Değişkenlerin tanıttıcı istatistikleri.

Değişkenler	N	Ortalama	Varyasyon katsayısı
Nomogram 1	165	68,01	38,91
Survival 1	165	80,03	17,36
Nomogram 2	165	69,41	30,17
Survival 2	165	80,82	18,72

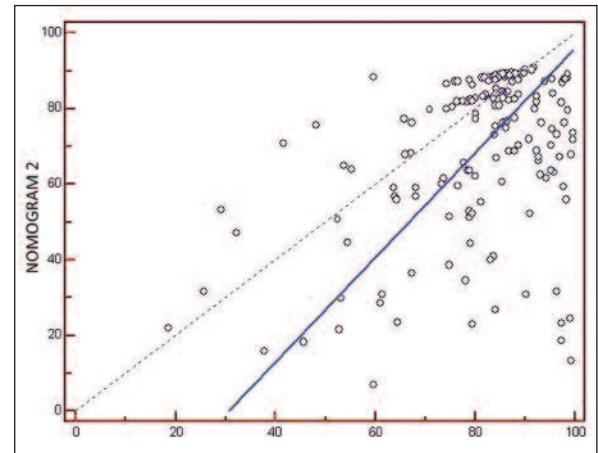
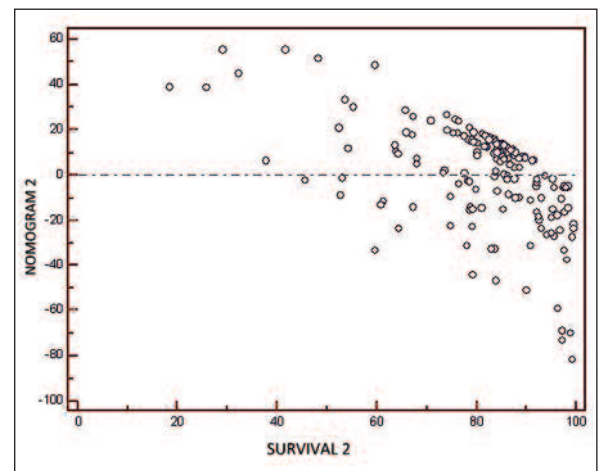
**ŞEKİL 4:** Deming Regresyon sonucu Nomogram 1-Survival 1 serpilme diyagramı.**ŞEKİL 5:** Deming Regresyon sonucu Nomogram 1-Survival 1 için artıkların grafiği.

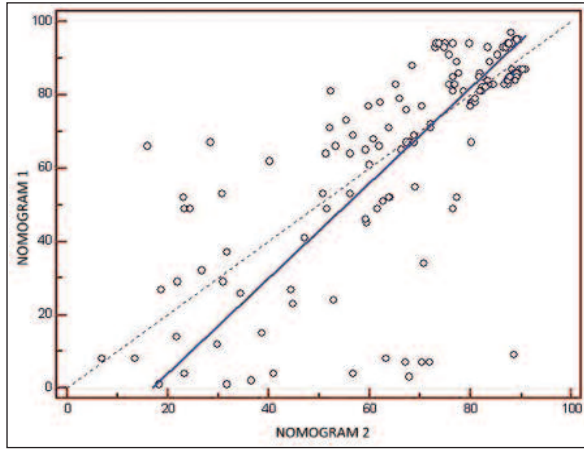
kadar iyi olduğu söylenemez. Nomogram 2-Survival 2 arasındaki uyum ise Şekil 6 ve Şekil 7'deki grafiklerde görüldüğü üzere, Nomogram 1-Survival 2'ye göre oldukça iyi çıkmıştır. Bunun sebebi de, modele kemoterapi değişkeninin eklenmiş olmasıdır. Bu değişkenin eklenmesi ile Nomogram 2'den elde edilen

model Nomogram 1'den elde edilen modelden daha açıklayıcı olmaktadır. Nomogramların kendi arasındaki uyuma bakıldığında ise, yaşam olasılıkları arasındaki uyumdan daha az uyumlu oldukları ve yine küçük yaşam olasılıklarında uyumun azaldığı görülmektedir (Şekil 8-9 ve Şekil 10-11).

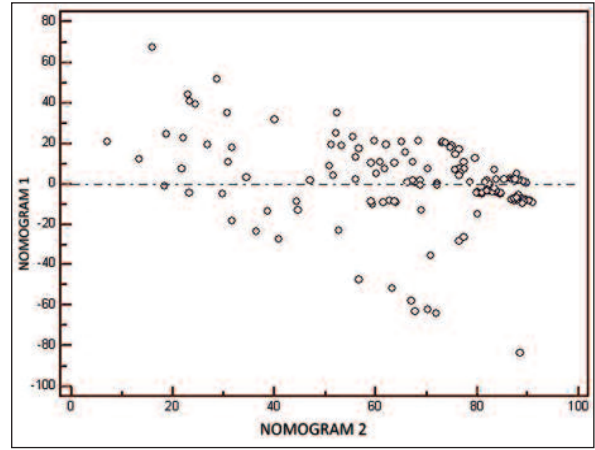
Tablo 4'deki Deming Regresyon Analiz sonuçlarına bakıldığında, Survival 1-Survival 2 hata değerinin diğer yöntemlere göre daha az olması ve güven sınırlarının daha dar olması da, bu yöntemler arasındaki uyumun nomogramlar arasındaki uyumdan daha iyi olduğu sonucunu çıkarmaktadır.

Bland-Altman yöntemi ile yapılan karşılaştırma sonuçlarına göre, Deming regresyon yöntemi

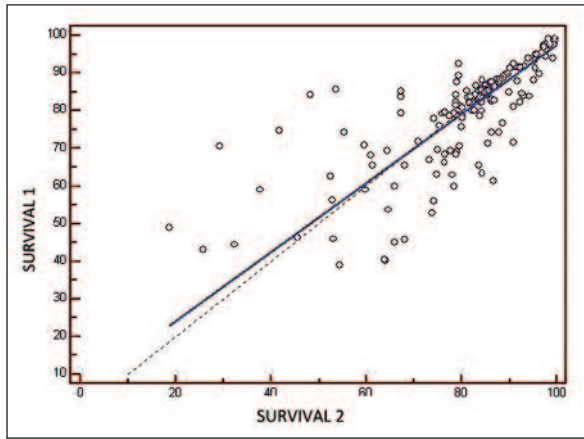
**ŞEKİL 6:** Deming Regresyon sonucu Nomogram 2-Survival 2 serpilme diyagramı.**ŞEKİL 7:** Deming Regresyon sonucu Nomogram 2-Survival 2 için artıkların grafiği.



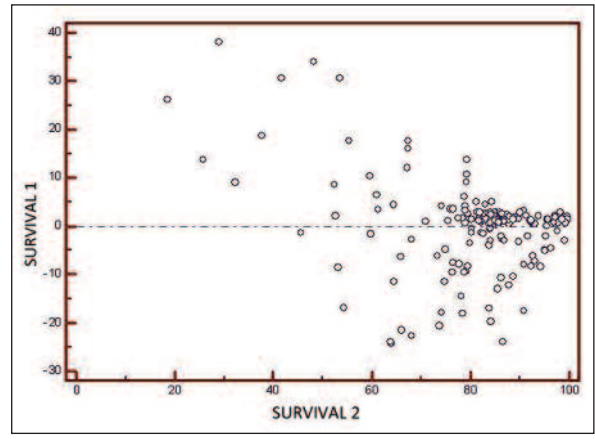
ŞEKİL 8: Deming Regresyon sonucu Nomogram 1-Nomogram 2 serpilme diyagramı.



ŞEKİL 9: Deming Regresyon sonucu Nomogram 1-Nomogram 2 için artıkların grafiği.



ŞEKİL 10: Deming regresyon sonucu Survival 1-Survival 2 serpilme diyagramı.



ŞEKİL 11: Deming Regresyon sonucu Survival 1-Survival 2 için artıkların grafiği.

kullanılarak yapılan karşılaştırma sonuçlarındaki gibi, Nomogram 1-Nomogram 2 uyumunun Survival 1-Survival 2 uyumundan daha kısıtlı olduğu görülmektedir ve istatistiksel modelleme olan Survival 2'nin tercih edilmesinin daha uygun olduğu Şekil 12-13-14-15'e bakarak yorumlanabilir. Aynı şekilde

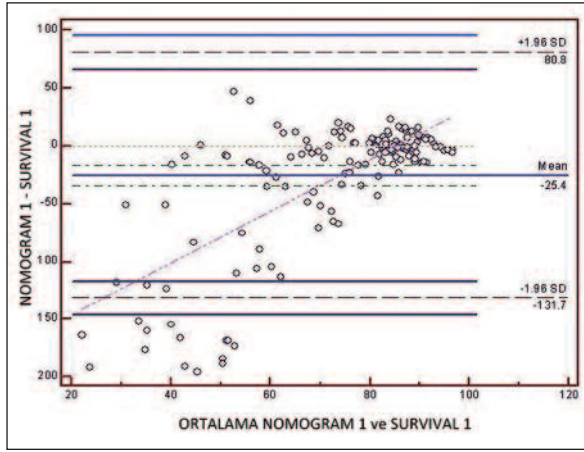
Tablo 5'deki sonuçlara bakıldığında da, Survival 1-Survival 2 hata değerinin diğer yöntemlere göre daha az olması bu yöntemin daha uyumlu olduğunu gösterir. CCC yöntemi, sonuçların yüzde olarak yorumlanmasını sağlar. Daha yüksek değere sahip grup daha uyumludur. Buna göre, Tablo 6'da, CCC

TABLE 4: Deming Regresyon ile metod karşılaştırma sonuçları.

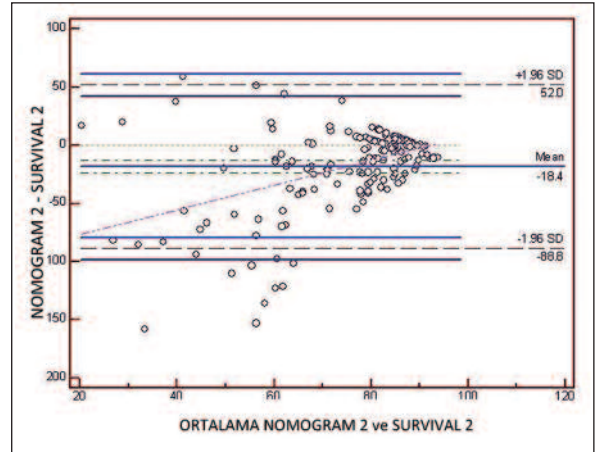
Değişkenler		\hat{b}_i	SE \hat{b}_i	% 95 Güven Aralığı	Denklem
Bağımlı	Bağımsız				
Nomogram 1	Survival 1	1,96	0,39	1,20 - 2,73	$\hat{y}_i = -88,48 + 1,96 x_i$
Nomogram 2	Survival 2	1,38	0,32	0,74 - 2,02	$\hat{y}_i = -42,53 + 1,38 x_i$
Nomogram 1	Nomogram 2	1,30	0,11	1,08 - 1,51	$\hat{y}_i = -21,96 + 1,30 x_i$
Survival 1	Survival 2	0,91	0,10	0,71 - 1,11	$\hat{y}_i = -5,81 + 0,92 x_i$

\hat{b}_i = Regresyon Denkleminde Katsayıları İlişkin Katsayı Değerleri

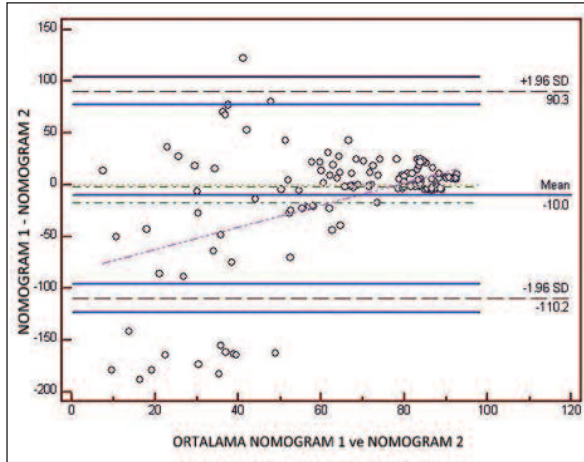
SE b_i = Regresyon Denkleminde Katsayıları İlişkin Katsayı Değerlerinin Standart Hataları.



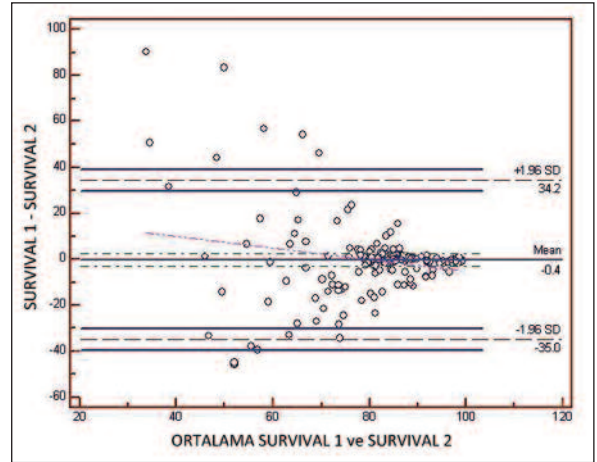
ŞEKİL 12: Nomogram 1 ile Survival 1 arasındaki Bland-Altman grafiği.



ŞEKİL 13: Nomogram 2 ile Survival 2 arasındaki Bland-Altman grafiği.



ŞEKİL 14: Nomogram 1 ile Nomogram 2 arasındaki Bland-Altman grafiği.



ŞEKİL 15: Survival 1 ile Survival 2 arasındaki Bland-Altman grafiği.

değerlerine göre Survival 1-Survival 2'nin daha uyumlu olduğu görülmektedir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Özellikle kanser araştırmalarında, kişilere ait özellikler ve tedavi etkinliklerinin survival olasılığı üzerine etkilerini gösteren ve hali hazırda kullanımda olan pek çok nomogram bulunmaktadır. Ancak nomogramlar, değerlendirilmesinde klinisyenlerin yorumlarının olması, yıllar içerisinde incelediği hastalığın evrimleşmesi sonucu kendisini güncellememesi, yüksek öngörü değerlerine sahip nomogramların henüz oluşturulamaması gibi eksikliklerinden dolayı halen tartışılmaktadır. Catto³⁰ ve Guillonau³¹ gibi yazarlar, nomogramların sa-

TABLO 5: Bland-Altman ile metod karşılaştırma sonuçları.

Metotlar	n	\bar{d}	$\bar{d} \pm 1.96 * std$	sapma
Nomogram 1-Survival 1	165	-25,4	80,8	-131,7
Nomogram 2-Survival 2	165	-18,4	52	-88,8
Nomogram 1-Nomogram 2	165	-10	90,3	-110,2
Survival 1-Survival 2	165	-0,4	34,2	-35

yılarının her geçen gün artması yerine var olanların niteliğinin ve doğruluk olasılıklarının yükseltilmesinin planlanması, nomogramların klinik kullanımının ve öneminin abartılmaması gerektiğini vurgularken, karşı tezi savunan, Kattan,³² Chun^{33,34} ve Karakiewicz³⁵ gibi uluslararası kabul

TABLO 6: Konkordans Korelasyon Katsayısı ile metot karşılaştırma sonuçları.

	Nomogram1- Survival1	Nomogram2-Survival2	Nomogram1- Nomogram2	Survival1- Survival2
Örnek genişliği	165	165	165	165
Konkordans Korelasyon Katsayısı*	0.2704	0.3244	0.7163	0.7581
95% güven sınırları	0.1690 - 0.3660	0.2108 - 0.4293	0.6394 - 0.7790	0.6857 - 0.8157
Pearson Korelasyon Katsayısı*	0.3855	0.4088	0.7417	0.7620
Genel doğruluk ile yanlılığı düzeltilmiş Konkordans Korelasyon Katsayısı(CCC)**	0.7014	0.7936	0.9656	0.9949

*p<0.05

**p<0.01

görmüş nomogramların mimarı olan yazarlar da vardır. Nomogramlara çok sayıda prognostik faktörün ilave edilmesi ile daha doğru öngörü yapma şansı vardır. Fakat yeni bir nomogram oluşturmak yerine mevcut risk analiz yöntemleri veya nomogramların validasyon çalışmalarının yapılması uzun vadede daha değerli olabilir.^{2,36}

Bu çalışmada, nomogramlardan elde edilen yaşam olasılıkları ile sağkalm analizinden elde edilen yaşam olasılıkları metot karşılaştırma yöntemleri ile değerlendirilmiştir.

Metot karşılaştırma yöntemlerinin sonuçları benzer çıkmıştır. Fakat bu yöntemlerden Deming regresyon en ayrıntılı, kolay anlaşılabilen ve yorumlanabilen sonuçlar vermektedir. Çalışmada genel olarak nomogramlardan elde edilen sonuçlar ile yaşam fonksiyonlarıyla elde edilen sonuçlar uyumludur. İstatistiksel modelleme sonuçlarından, literatürde kullanılan nomogramlardan elde edilen sonuçlara göre daha güvenilir ve daha sağlıklı bilgi

edinildiği öngörülmektedir. Literatürde nomogramlar ile survival fonksiyonlarını karşılaştıran ya da benzer sonuçlar elde eden çalışmalar oldukça sınırlıdır.

Bu çalışmada, uygulanan metot karşılaştırma yöntemleri daha sonraki çalışmalara bir temel oluşturacak niteliktedir. Ayrıca birden fazla metot karşılaştırma yöntemi kullanılarak araştırmacıların karar vermesinde kolaylık sağlanması amaçlanmıştır. Nomogram ile survival analizleri arasında sınırlı farklılıklar olsa da sonuçlar gerçeği yansıtmaktadır. Temelde iki yöntemde de gerçek yaşam olasılıkları bir tahmine bağlıdır. Fakat survival analizinin yapılan metot karşılaştırma yöntemleri sonucunda daha güvenilir ve kullanışlı sonuçlar verdiği çalışmamızda gösterilmiştir. Bu bağlamda nomogramların klinisyenin yorumuna açık olmasından dolayı, uyumsuzluk olduğu durumlarda survival fonksiyonunun işlevsel olarak daha sağlıklı sonuçlar verdiği görülmüştür.

KAYNAKLAR

- Acar C, Eskiçorapçı S. [Does preoperative nomograms effectively making decisions in radical prostatectomy?]. Üroonkoloji Bülteni 2010;9(2):18-25.
- Tokgöz H, Mungan A. [Nomograms in urologic oncology: is there a contamination today?]. Turkish Journal of Urology 2009;35(3):210-4.
- Türkölmez K. [Before and after radical cystectomy use of nomogram: the role of the near future]. Üroonkoloji Bülteni 2009;8(2):21-6.
- Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, Bianco FJ Jr, Dotan ZA, DiBlasio CJ, et al. Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. J Clin Oncol 2005; 23(28):7005-12.
- Paris PL, Weinberg V, Albo G, Roy R, Burke C, Simko J, et al. A group of genome-based biomarkers that add to a kattan nomogram for predicting progression in men with high-risk prostate cancer. Clin Cancer Res 2010;16(1): 195-202.
- Shariat SF, Margulis V, Lotan Y, Montorsi F, Karakiewicz PI. Nomograms for Bladder Cancer. European Urology 2008;54(1):41-53.
- International Bladder Cancer Nomogram Consortium, Bochner BH, Kattan MW, Vora KC. Postoperative nomogram predicting risk of recurrence after radical cystectomy for bladder cancer. J Clin Oncol 2006;24(24):3967-72.
- Greene FL. American Joint Committee on Cancer. American Cancer Society. AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002; p.236-421.
- Karakiewicz PI, Shariat SF, Palapattu GS, Gilad AE, Lotan Y, Rogers CG, et al. Nomogram for predicting disease recurrence after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 2006;176(4 Pt 1):1354-61.

10. Cox DR. Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society Series B* 1972;34(2):187-220.
11. Özdamar K. [Survival Analysis]. SPSS ile Biyoistatistik. 5.Baskı. Eskişehir: Kaan Kitabevi; 2003. p.400-500.
12. Chan YH. Biostatistics 203. Survival analysis. *Singapore Med J* 2004;45(6):249.
13. Karasoy D. [Cox regression model and an application to lung cancer data]. *İstatistikçiler Dergisi* 2008;1(1):16-22.
14. Sertkaya D, Ata N, Sözer MT. [A Cox regression model with a time dependent descriptive variable for survival analysis]. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2005;58(4):153-8.
15. Yay M, Çoker E, Uysal Ö. [Investigation of Cox regression model and residuals in survival analysis]. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2007;38(4):139-45.
16. Pettitt AN, Daud IB. Investigating time dependence in Cox's proportional hazards model. *Applied Statistics* 1990;39(3):313-29.
17. Smith T, Smith B, Ak Ryan M. Survival analysis using Cox proportional hazards modeling for single and multiple event time data. In *Proceedings of the twenty-eighth annual SAS users group international conference*. Cary, NC: SAS Institute Inc 2003;254(28):13-5.
18. Kalbfleisch JD. *The Statistical Analysis of Failure Time Data. Relative Risk (Cox) Regression Models*. 2nd ed. New York: John Wiley and Sons; 2002. p.114-35.
19. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Survival Analysis: Regression Modeling of Time to Event Data. Regression Models for Survival Data*. 1st ed. Canada: John Wiley & Sons; 1999. p.87-110.
20. Yılmaz Işıkkhan S, Kılıçkap M, Alpar CR. [Graphical and regression methods which are used to examine agreement of two measurement techniques: an applied and scenarios based study]. *Türkiye Klinikleri J Biostat* 2013;5(1):8-18.
21. Genç Y, Sertkaya D, Demirtaş S. [Statistical methods used to investigate the compatibility of two measurement techniques in clinical research]. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2003;56(1):1-6.
22. Kurtulmuş Y, Tanyalçın T, Bozkaya G, Gündüz O, Çerçi Ö, Kutay FZ, et al. Standardized method comparison for ACS: 180 plus and Immulite sensitive PSA (sPSA) measurement methods. *Accred Qual Asur* 2001;6(9-10):424-6.
23. Saraçlı S, Doğan İ, Doğan N. [Deming regression technique in medical method comparison studies]. *Türkiye Klinikleri J Biostat* 2009;1(1):9-15.
24. Linnet K. Performance of Deming regression analysis in case of misspecified analytical error ratio in method comparison studies. *Clin Chem* 1998;44(5):1024-31.
25. Hollis S. Analysis of method comparison studies. *J Int Fed Clin Chem* 1997;9(1):8-12.
26. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1(8476):307-10.
27. Lin LI. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics* 1989; 45(1):255-68.
28. Carrasco JL, Jover L. Estimating the generalized concordance correlation coefficient through variance component. *Biometrics* 2003;59(4):849-58.
29. Stephenson AJ, Kattan MW. Nomograms for prostate cancer. *BJU Int* 2006;98(1):39-46.
30. Catto JWF. More nomograms or better evidence of efficacy: what do we need in urologic oncology? *Eur Urol* 2008;54(1):11-5.
31. Guillonneau B. Ceteris Paribus and nomograms in medicine. *Eur Urol* 2007;52(5):1287-9.
32. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(10):766-71.
33. Chun FK, Steuber T, Erbersdobler A, Currlin E, Walz J, Schlomm T, 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(5):820-6.
34. Chun FK, Briganti A, Shariat SF, Graefen M, Montorsi F, Erbersdobler A, et al. Significant upgrading affects one in three men diagnosed with prostate cancer: predictive nomogram and internal validation. *BJU Int* 2006;98(2): 329-34.
35. Karakiewicz PI, Benayoun S, Kattan MW, Perrotte P, Valiquette L, Scardino PT, et al. Development and validation of a nomogram predicting the outcome of prostate biopsy based on patient age, digital rectal examination and serum prostate specific antigen. *J Urol* 2005;173(6):1930-4.
36. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol* 2001;166(1):63-7.