

Prostat kanserinde tarama ve kanser gelişimini önlemenin (Chemoprevention) güncel durumu

Dr. Levent Türkeri

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

ABSTRACT

After utilization clinical use of PSA, a "stage shift " emerged for prostate cancer. By means of this, as it shown in SEER trial, a reduction of 35,5% in mortality rate could be obtained. The people who claimed the benefit of surveillance said that, the prostate cancers diagnosed by the mean of this are mostly organ confined and have a chance of long survive. The people against this says that the decrease in mortality not directly related to surveillance but related to well medical care that give to surveyed people and also to emerging developments in medicine. At the and, surveillance is more suitable to young and long life expectancy population.

For the issue of prevention for prostate cancer, various chemical and phytotherapeutic drugs and nutritive regimes and also 5-alpha reductase inhibitors (ARI) were examined. It was pointed out in PCPT trial that, a daily intake of 5 mgs. finasteride reduces by 24,8% the risk of development of prostate cancer. There will be more clear information available after the conclusion of many phase III trials that are going on with various nutrition regimes and drugs.

ÖZET

PSA'nin tanı ve tarama aracı olarak kullanılması ile prostat kanserinde evre kayması olayı ortaya çıkmıştır. Bu sayede SEER çalışması ile de gösterildiği gibi mortalitede %35,5 oranında azalma elde edilebilmiştir. Taramanın yararlı olduğunu öne sürenler, bu sayede tanı konulan prostat kanserlerinin çoğunlukla organa sınırlı olduğunu ve bu hastaların yüksek sağkalım şansına sahip olduklarını söylemektedirler. Taramaya karşı çıkanlar ise mortalite düşüşünün bundan bağımsız olup, daha iyi sağlık hizmeti sunulması ve tıpta meydana gelen gelişmelere bağlamaktadır. Bu sayede prostat kanseri dışında da bazı sağlık problemleri teşhis ve tedavi edilmektedir. Sonuçta genel oluşan kanı, taramanın geç yaş hasta grubunda ve uzun yaşam beklentisi olanlarda yararlı olabileceği söylenmiştir.

Prostat kanseri oluşumunu engelleme konusunda çeşitli bitkisel ve kimyasal ilaçlar, beslenme rejimleri ve 5- alfa redüktaz inhibitörleri (ARI) incelenmiştir. PCPT çalışmasında günde 5 mg finasteridin prostat kanseri gelişme riskini %24,8 azalttığı gösterilmiştir. Bu konuda halen çeşitli ilaç ve beslenme rejimleri ile süren faz III çalışmaları sona erdiğinde daha net bilgiler elde edilecektir.

Taramanın güncel durumu

Prostat Spesifik Antijen (PSA)'in prostat kanserinin tanı ve taraması amacıyla kullanılmaya başlandığı 1980'lerin ortasından itibaren başta Kuzey Amerika olmak üzere, özellikle gelişmiş ülkelerde (bazı istisnalar dışında) önemli bir "evre kayması" olayı ortaya çıkmıştır. Bunun doğal bir sonucu olarak artan oranlarda düşük evre ve boyuta sahip kanserler saptanır hale gelmiştir. Bu doğal seyir değişikliği, hastalığın erken dönemde saptanması ile kansere bağlı ölümlerin de azalacağına ilişkin mantıksal bir çıkarımı gündeme getirmektedir. Ancak ilginç olarak, bu güne kadar taramanın etkin biçimde hastalığa özgü ve genel sağ kalımı belirgin derecede artırdığına ilişkin net bilimsel kanıtlar elde edilememiştir. Yine de PSA dönemine ait "Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)" verilerinin incelenmesi bu süreçte prostat kanseri mortalitesinde %32.5 oranında bir azalmanın ortaya çıktığını göstermektedir. (1).

Prostat kanserinde taramanın yararlı olduğunu öne sürenler, tarama sonucu saptanan tümörlerin daha düşük evre ve volüme sahip olduğunu, çoğunlukla hastalığın organa sınırlı bulunduğunu, bu tür tümörlerin ise klinik olarak saptananlara oranla daha başarılı tedavi edilip, hastanın sağkalım şansını artırdığını belirtmektedirler (2). Avusturya'nın Tirol bölgesinde yürütülen tarama çalışmasında 2003, 2004 ve 2005 yıllarında mortalitenin %48, %55 ve %54 oranında azaldığı belirtilmiştir (3). Bu tarama sırasında saptanan bir grup (n: 680) prostat kanserli hastanın verilerinin incelenmesi gereksiz tanının

"Ancak hasta yaşının, prostat kanseri söz konusu olduğunda büyük önemi bulunmaktadır ve taramaya karşı çıkanların öne sürdüğü en büyük endişe gereksiz tanı ve tedavi riskidir."

(over-diagnosis; evre <pT2, Gleason skoru < 7, cerrahi sınırlar negatif) PSA değeri 2-3.9 ng/ml olan grupta %19.7, PSA değeri 4-10 ng/ml olan grupta ise %16.5 olduğunu, buna karşın geç tanının (under-diagnosis; evre ≥ pT3, Gleason skoru ≥ 7, veya cerrahi sınır pozitifliği) bu gruplarda sırasıyla %18.9 ve %36.7 olduğunu göstermiştir (3).

Bu çalışmada Epstein kriterlerine göre klinik önemsiz kanser (volüm < 0.2 ml, Gleason skoru < 7, organa sınırlı hastalık) oranı %8.7 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak bu gruba göre morbidite ve mortalite'de anlamlı bir azalma sağlanabilecek ise, belli oranda gereksiz tanı ve tedavi kabul edilebilir bir yan etkidir. Ancak hasta yaşının, prostat kanseri söz konusu olduğunda büyük önemi bulunmaktadır ve taramaya karşı çıkanların öne sürdüğü en büyük endişe gereksiz tanı ve tedavi riskidir.

Tarama ile tanı konulan prostat kanserlerinin belli bir yaş üzerinde hastanın hayatını tehdit eder özellikler göstermesi olasılığı genel olarak düşüktür. ABD'de prostat kanseri saptanan hastaların %85'inde düşük-

orta riskli hastalık bulunmaktadır ve bu grupta yaş ortalaması da 68 olarak saptanmıştır (4).

Buna karşılık söz konusu hastaların %90'ından fazlası aktif olarak tedavi edilmektedir. Taramaya karşı çıkan görüşe göre, mortalitede gözlenen düşüş taramadan bağımsız olarak hastalara daha iyi sağlık hizmeti verilmesi ve geçen zaman içinde tıpta sağlanan gelişmelere paralel olarak tedavi başarısının giderek artmasına bağlı ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, bazı olgularda ölüm sebebinin yanlış olarak saptanması da bu sonuca katkıda bulunmaktadır (5-7).

Bu görüşlere ilave olarak, prostat kanseri taramasının olası etkilerinden bir tanesinin de prostat kanseri dışındaki sağlık konularında da kişilerin farkındalığını artırıyor olmasıdır. Tarama için başvuran erkekler, en azından bir hekim tarafından değerlendirilmekte, çoğu zaman sistem sorgulaması ve kan basıncı ölçümü gibi temel incelemelerden geçmektedirler. Bunun sonucu olarak zincirleme bir olaylar dizisi halinde başka sağlık problemlerinin saptanması ve tedavisi gündeme gelebilmektedir. Ayrıca hastaların daha önceki tedavileri de sıklıkla güncellenmektedir (8). Bu ise prostat kanseri ve taramasından bağımsız bir şekilde sağkalımda artış ile sonlanabilir. Bir çalışmada prostat kanseri saptanan hastaların %86'sının başka hastalıklarına yönelik ilaçlarında değişiklik yapılmış ve bunların %40'ına beta bloker ilaçların başlandığı saptanmıştır. Beta bloker ilaçların perioperatif dönemde kullanımının ise mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (9).

Bu güne kadar aktif tedavinin izleme göre anlamlı sağkalım avantajı sağladığını gösteren tek bir çalışma vardır. Bu çalışmada en belirgin fayda gören grup 65 yaşından genç olan hastalardır (10,11). Daha ileri yaşlarda söz konusu yarar ortadan kalkmaktadır. Bunun olası sebeplerinden bir tanesi söz konusu yaş grubunda saptanan tümörlerin genel olarak daha ileri evrede olması yani tanıda geç kalmış olması ve dolayısı ile aktif tedavi ile yok edilme şansının olmamasıdır. Prostat kanserinin doğal seyri düşünüldüğünde, erken yaşlarda yapılacak tarama çalışmaları ile bu hastaların tam olarak tedavi edilebilecekleri evrelerde saptanması söz konusu olabilir.

Tüm bu tartışmalar gerçek anlamda prostat kanseri taramasının her yaşta erkekte değil, daha çok genç yaş ve uzun yaşam beklentisi olanlar için faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak konuya ilişkin belirsizlikler hala çok sayıda olup, kesin yargıya varmayı bu gün için olanaksız kılmaktadır.

Kanser gelişimini engellemenin güncel durumu

Prostat kanserinde hastalık riskini azaltıcı yaklaşımlar son yıllarda artan bir önem kazanmıştır. Bunun en önemli sebeplerinden bir tanesi hastalığın erkeklerde görülme sıklığının yüksek olması ve artan yaşam süresi ile söz konusu riskte de artışın söz konusu olmasıdır. Ayrıca hastalığın ortaya çıkışında genetik faktörlerden daha fazla oranda çevresel etmenlerin rolü söz konusudur (12-14).

“Bu çalışma 1993 ve 2003 yılları arasında 18,882 erkek üzerinde gerçekleştirilmiş ve günde 5 mg finasterid kullanımının prostat kanseri gelişme riskini %24,8 oranında azalttığı gösterilmiştir (16).”

Bu konuda gerçekleştirilmiş ve yeterli istatistiksel güce sahip ilk randomize klinik çalışma olan “The Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT)” sonuçları da risk azaltımının mümkün olabileceğini göstermektedir (15).

Bu amaçla kullanılan ve prostat kanseri riskini azaltabileceği gösterilmiş belli başlı bitkisel ve sentetik ilaçlar likopen, yeşil çay ve soya ile alfa tokoferol, selenyum, Toremifen, non-steroidal anti enflamatuvar ilaçlar ve nihayet 5-alfa redüktaz inhibitörleri (ARİ) dir. ARİ'ler konusundaki en önemli veriler PCPT çalışmasından elde edilmiştir. Bu çalışma 1993 ve 2003 yılları arasında 18,882 erkek üzerinde gerçekleştirilmiş ve günde 5 mg finasterid kullanımının prostat kanseri gelişme riskini %24,8 oranında azalttığı gösterilmiştir (16).

Yürümekte olan faz III çalışma sonuçları besin temelli ve sentetik moleküllerin prostat kanseri riskinin azaltılmasında ne dereceye kadar başarı sağlayabileceğini daha net ortaya koyacaktır

Kaynaklar

1. Jemal A, Clegg LX, Ward E, Ries LA, Wu X, Jamison PM, Wingo PA, Howe HL, Anderson RN, Edwards BK: Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2001, with a special feature regarding survival. Cancer 2004;101:3-27.
2. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW: Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. JAMA 1993;270:948-954.
3. Pelzer AE, Bektic J, Akkad T, Ongarello S, Schaefer G, Schwentner C, Frauscher F, Bartsch G, Horninger W: Under diagnosis and over diagnosis of prostate cancer in a screening population with serum PSA 2 to 10 ng/ml. J Urol 2007;178:93-97; discussion 97.
4. Cooperberg MR, Moul JW, Carroll PR: The changing face of prostate cancer. J Clin Oncol 2005;23:8146-8151.
5. Etzioni R, Legler JM, Feuer EJ, Merrill RM, Cronin KA, Hankey BF: Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer—part III: Quantifying the link between population prostate-specific antigen testing and recent declines in prostate cancer mortality. J Natl Cancer Inst 1999;91:1033-1039.
6. Feuer EJ, Merrill RM, Hankey BF: Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer—part II: Cause of death misclassification and the recent rise and fall in prostate cancer mortality. J Natl Cancer Inst 1999;91:1025-1032.
7. Newschaffer CJ, Otani K, McDonald MK, Penberthy LT: Causes of death in elderly prostate cancer patients and in a comparison nonprostate cancer cohort. J Natl Cancer Inst 2000;92:613-621.
8. Walsh RM, Thompson IM: Prostate cancer screening and disease management: how screening may have an unintended effect on survival and mortality—the camel's nose effect. J Urol 2007;177:1303-1306.
9. Akhtar S, Barash PG: Perioperative use of beta-blockers: past, present, and future. Int Anesthesiol Clin 2002;40:133-157.
10. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Garmo H, Palmgren J, Adami HO, Norlen BJ, Johansson JE: Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2005;352:1977-1984.
11. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filen F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, Nordling S, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE: Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. J Natl Cancer Inst 2008;100:1144-1154.
12. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K: Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. N Engl J Med 2000;343:78-85.
13. Edwards SM, Eeles RA: Unravelling the genetics of prostate cancer. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2004;129C:65-73.
14. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T: Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD004720.
15. Thompson IM, Pauler Ankerst D, Chi C, Goodman PJ, Tangen CM, Lippman SM, Lucia MS, Parnes HL, Coltman CA, Jr.: Prediction of prostate cancer for patients receiving finasteride: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. J Clin Oncol 2007;25:3076-3081.
16. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, Lieber MM, Cespedes RD, Atkins JN, Lippman SM, Carlin SM, Ryan A, Szczepanek CM, Crowley JJ, Coltman CA, Jr.: The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med 2003;349:215-224.