

Prostat kanserini önleme çalışması (PCPT): sonuçları ve kritik analizi

Dr. Cemil Uygur, Dr. Abdurrahman Yurtaslan

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, Ankara

Summary

The Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) was designed in 1992 with the primary endpoint of determining if finasteride, when administered over a 7-year period, would reduce the risk of a patient being diagnosed with prostate cancer over that interval. Secondary endpoints included quality-of-life issues (erectile dysfunction, urinary symptoms, and gynecomastia), other cancers, cardiovascular mortality, as well as other measures of cancer such as tumor grade and stage.

PCPT, conceived and activated in 1993 shortly after FDA approval of finasteride, was the first large-scale population based trial to test a chemopreventive strategy against prostate cancer. This prospective, randomized, blinded and placebo-controlled trial tested the hypothesis that finasteride, which selectively inhibits type II 5 α R, would lower intra-prostatic DHT levels and thereby prevent prostate cancer. 18,882 men aged 55 years or older with a normal digital rectal exam and serum prostate specific antigen (PSA) level of 3.0 ng/ml or less were randomly assigned to treatment with finasteride 5 mg daily or placebo for 7 years. Prostate biopsies were performed for cause (abnormal prostate exam or PSA > 4.0 ng/ml) and at the end of 7 years. The trial was stopped 15 months early by an independent data and safety monitoring committee, after achievement of the pri-

mary endpoint of a 25% risk reduction on the finasteride arm, and power analysis indicated that additional biopsies would not change the outcome.

Findings of PCPT included the following: (1) prevalence of prostate cancer was reduced from 24.4% in the placebo group to 18.4% in the group taking finasteride (a 24.8% reduction); (2) prevalence of Gleason grade 7-10 cancers was 6.4% in the finasteride group compared to 5.1% placebo group; (3) risk reduction in prostate cancer was the same for men biopsied for cause (abnormal prostate exam or elevated PSA) versus men undergoing end-of-study biopsy (4) sexual side effects were more common with finasteride; (5) urinary symptoms (e.g., lower urinary tract symptoms and risk of urinary retention) and treatments (e.g., transurethral resection of the prostate) were more common with placebo; (6) prostate volumes in the group taking finasteride were 25% smaller than volumes in the placebo arm.

By now it has been the first phase-3 clinical trial in urology to demonstrate that a urologic cancer could be prevented. Over time, the complexity of the study has become evident. This complexity has included: observations regarding PSA and its relationship with prostate cancer; how PSA functions in men on finasteride compared to those on placebo; how gland volume reduction may affect cancer detection; and side effects of the drug.

Androjenler ve prostat kanseri

Androjenlerin prostat karsinogenesinde önemli bir faktör olduğu şüphe götürmez. Androjen yoksunluğu prostat kanseri gelişimini engellemektedir. Dihidrotestosteron (DHT) primer intraprostatik androjen olup testosterondan 5 α R ile dönüşür. DHT prostat içerisindeki androjen reseptörlerine testosterondan çok daha yüksek bir afinite ile bağlanır (3). 5 α R in iki izoenzimi olup bunlar iki ayrı genin (tip 1: kromozom5; tip 2: kromozom 2) ürünleridir. Tip 1 5 α R cilt ve karaciğerde yoğun iken tip 2 cilt ve karaciğere ilaveten ağırlıklı olarak prostat epiteli ve genital dokularda bulunur (4).

5 α R in genital gelişimdeki önemi ilk olarak 1960 lardaki erkek psödohermafroditlerin incelendiği çalışmalarda ortaya çıkarıldı (5). Genotipik erkeklerde kalıtsal 5 α R eksikliği ambigüs genitalya, psödovajinal perineoskrotal hipospadiyas, bazılarında inmemiş olmakla birlikte iyi differansiye testisler, normal Wolf kanalı sistemleri ve prostatın az gelişme-

Prostat kanseri dünya sağlığı üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır. Erken tanı ve tedaviye ilişkin fazladan tanı, gerçekten malign olanları ayırt etmede yetersiz kalınması, tedavi seçeneklerinin morbiditeleri ve maliyet gibi ciddi sorunlar vardır. Bu nedenle kanserin önlenmesi ilgi çekici bir yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır. Prostat kanseri Amerika Birleşik Devletlerinde erkeklerde cilt kanserleri dışında en sık malignansidir ve 2005 yılında 232,390 yeni olguya karşılık 30,350 ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir (1).

Prostat kanserinin etiolojisi bilinmemektedir. Prostat kanserlerinin heterojenitesi gözönünde bulundurulduğunda hastalığın tek bir etiyolojik etkene bağlanamayacağı söylenebilir. Tip 2 beş alfa redüktaz (5 α R) enzimi inhibitörü olan finasterid prospektif, randomize kontrollü bir çalışmada test edilen ve prostat kanseri prevalansını azalttığı gösterilen ilk farmakolojik ajandır (2). Bu yazıda bu çalışmanın sonuçları gözden geçirilerek verilen önemi tartışılacak ve rutin pratiğimize yansımaları irdelenecektir.

sine neden olur. Pubertenin başlaması ile bir miktar virilizasyon olabilir. Bu durum olasılıkla karaciğerde testosteronun tip 1 5αR ile DHT ye dönüştürülmesine bağlıdır. Ancak prostat gelişimi gerçekleşmez (6).

Prostatın DHT ile yetersiz teması prostat kanseri gelişimini engeller görünmektedir. Kalıtsal 5αR eksikliği olan erkeklerde transrektal ultrasonografide çok küçük bir prostat dokusu görülür. Prostat biyopsisinde ise prostatik stroma (fibröz bağ dokusu ve düz kas) izlenirken epitelyal doku izlenmez (7). DHT ile prostat kanseri arasındaki ilişkinin bir diğer kanıtı da Çin ve Osmanlılardaki hadımlarda prostat bezinin gelişmemiş olarak kalmasıdır (8).

Finasterid in farmakolojik etkileri

Finasterid sentetik bir 4-asasteroid bileşimi olup yapı olarak testosterona benzer. Tip 2 5αR in kompetitif ve spesifik inhibitörüdür. Stabil ilaç-enzim kompleksi oluşturur. Androjen reseptörüne afinitesi yoktur. Diğer steroid hormonların oluşumunu inhibe etmez (9, 10). Finasterid'in 5 mg lık dozu serum DHT düzeyinde hızlı bir düşmeye neden olur. Maksimal etkisi 8 saat sonra görülür. DHT supresyonu 24 saat boyunca korunur. Finasterid'in serum ve prostatik androjen konsantrasyonları üzerindeki etkisi çok sayıda çalışmada araştırılmıştır. BPH tedavisinde önerilen doz olan 5 mg günlük uygulama serum DHT düzeyini % 70, prostatik DHT düzeyini % 90 oranında düşürür (11, 12). Dolaşımdaki testosteron ve LH düzeyleri ise % 10 oranında artar ancak fizyolojik sınırlar içerisinde kalır (13).

Finasterid piyasaya sunulmadan önceki ve sonraki çalışmalarda libido azalması ve erektil disfonksiyon gibi seksüel yan etkileri dikkat çekmiştir. Finasterid'in uzun dönem etkinliği ve güvenilirliği "PLESS" çalışmasında plasebo kolundaki % 7 seksüel yan etkilere karşılık finasterid kolunda bu oran % 15 olarak rapor edilmiştir (14). Prostat semptomlarının medikal tedavisi (MTOPS) çalışmasında ise plasebo kolundaki % 3.3 erektil disfonksiyon oranı finasterid kolunda % 4.5 olarak bildirilmiştir (15).

Prostat kanserinin Finasterid ile önlenmesi (Chemoprevention)

Prostat kanserinin önlenmesi faz 3 klinik çalışma, *Prostat Kanseri Önleme Çalışması (PCPT)* ile araştırıldı (2). Bu çalışmanın bir çok zorluğu aşması gerekmektedir. Bunların başlıcaları anlamlı son noktaların seçimi, istatistiksel gücü sağlayacak boyutta bir çalışma popülasyonunu çalışmaya dahil etme ve çalışma içinde tutma, ve gerçekten o bireyde prostat kanseri olup olmadığından tam olarak emin olunamamasıdır.

“Prostat kanserinin önlenmesi faz 3 klinik çalışma, Prostat Kanseri Önleme Çalışması (PCPT) ile araştırıldı (2). Bu çalışmanın bir çok zorluğu aşması gerekmektedir. Bunların başlıcaları anlamlı son noktaların seçimi, istatistiksel gücü sağlayacak boyutta bir çalışma popülasyonunu çalışmaya dahil etme ve çalışma içinde tutma, ve gerçekten o bireyde prostat kanseri olup olmadığından tam olarak emin olunamamasıdır.”

PCPT finasterid FDA (ABD ilaç ve gıda dairesi) tarafından onaylandıktan hemen sonra 1993 yılında hazırlanıp aktive edildi. Prostat kanserinin kimyasal yolla önlenmesi düşüncesini test edecek geniş ölçekli popülasyon tabanlı ilk çalışmaydı. Bu prospektif, randomize, kör ve plasebo kontrollü çalışma selektif tip 2 5αR inhibitörü olan finasterid in intraprostatik DHT düzeyini düşürerek prostat kanserini önleyeceği hipotezini test etti. 55 yaş üzerinde rektal muayenesi normal, PSA düzeyi 3.0 ng/ml ya da altında olan 18, 882 erkek 7 yıl süreyle günde 5 mg finasterid ya da plasebo almak üzere randomize edildiler. Çalışma süresince kontrollerde rektal muayenesi anormal ya da PSA > 4.0 ng/ml olanlara ve çalışma sonunda her olguya prostat biyopsisi yapıldı. Çalışma bağımsız bir veri ve güvenlik izleme komitesi tarafından finasterid kolunda primer son nokta olan % 25 risk azalmasına ulaşılmaması ve güç analizinde ek biyopsilerin sonucu değiştirmeyeceği gerekçesi ile planlanan süreden 15 ay önce durduruldu.

PCPT çalışmasında elde edilen bulgular

1. Prostat kanseri prevalansı plasebo grubunda % 24.4 ten finasterid grubunda % 18.4 e (% 24.8 azalma) düştü;
2. Gleason grade 7-10 kanserler finasterid grubunda % 6.4 iken plasebo grubunda %5.1 de kaldı;
3. Anormal (RM veya PSA) bulgu nedeniyle ya da çalışma sonu biyopsilerinde risk

4. azalması aynı oranda gözlemlendi;
4. Finasterid grubunda seksüel yan etkiler daha yüksek oranda gözlemlendi;
5. Üriner semptomlar ve bunlara yönelik tedavi gereksinimi plasebo grubunda daha sıkı;
6. Finasterid grubunda çalışma sonunda prostat hacmi plasebo kolundan % 25 daha küçüktü.

Çalışmanın sürpriz bulgusu *linik kanser şüphesi olmayan bireylerde prostat kanseri prevalansının beklenenden çok daha yüksek* bulunmasıydı. Çalışma dizaynında SEER (izlem, epidemiyoloji ve son bulgular) verilerine göre % 6 prevalans öngörülmüştü (16). Anormal bulgular nedeniyle yakalanan prostat kanseri insidansı % 6 idi. Demek ki PCPT ile yakalanan kanserlerin önemli bölümü hastalar için önemli olabilecek hiçbir klinik belirti veremeyebirdi. Bu fazladan tanı finasterid ile tedavi edilenlerde göreceli olarak daha küçük prostattan daha fazla örnekleme nedeniyle daha belirgin olabilir.

PCPT verilerine ilişkin güncel gelişmeler

PCPT verileri yayımlandıktan sonra verilerin ve finasterid ile kanseri önlemenin toplum sağlığı ve ekonomik yönleri çok sayıda otör tarafından irdelendi. Bunlardan bir tanesinde (*kurtarılan kişi - yıl modelinde*) finasterid ile prostat kanserini önlemenin, Gleason grade 7-10 kanserlerde artış olsa bile, popülasyon mortalitesinde net pozitif katkısı olduğu ileri sürülmektedir (17). Bu model ekonomik etkileri gözardı etmektedir. İlacın maliyeti irdelenmemektedir. Ancak 50 yaş üstü Amerikan toplumunda kullanılması durumunda finasterid in 262,567 kişi - yaşam yılı kurtarılabileceği belirtilmektedir. Bir başka analizde ise ancak yüksek gradeli kanser oranında bir artış olmaması durumunda mortalite olumlu etkilenir sonucuna varılmıştır (18). Bu yazıda finasterid in maliyetli olduğu, buna karşılık ancak yıllarca kullanımı kanser insidansında azalmaya yol açabileceği belirtilmektedir. Yüksek gradeli kanserlerin % 6.9 oranında artışı göz önünde bulundurularak hesaplama yapıldığında finasterid ile kazanılacak her yılın 200,000 \$ maliyeti olacağı ifade edilmektedir (19).

Yüksek Grade'li hastalık konusu

PCPT verilerinin yüksek Grade'li hastalıklarda artışın bir hata mı yoksa biyolojik bir etkiyi ifade ettiği konusunda halen irdelenmesi sürmektedir. Bu konunun tartışması çok uzun sürecek gibi duruyor. Çalışmanın primer otörleri PCPT'nin bu konuya değinecek şekilde kurgulanmadığını, grade üzerindeki etkileşimin son

Tablo 1. Her iki pozitif biyopsilerin prognostik özellikleri

Kanser boyutu	Finasterid n=282, ortalama değer	Plasebo n= 244, ortalama değer	p-değeri
Total biyopsi sayısı	6.6	6.6	0.22
Pozitif kor sayısı	2.2	2.5	0.06
Yüzde pozitif kor	% 34	% 38	0.016
En büyük lineer boyut	4.4 mm	4.8 mm	0.19
Toplam lineer boyut	7.6 mm	9.2 mm	0.13
Yüzde bilateral	% 22.8	% 30.6	0.046
Yüzde perinöral invazyon	% 14.2	% 20.3	0.07
Median prostat hacmi	25.1 cc	34.4 cc	<0.001

analizlerde ileri düzeyde tehlikeli bulunduğu ancak büyük olasılıkla verilerin bu açıdan güvenilir olmadığını ileri sürmektedirler. Bu görüşlerini destekleyen 2 gözlemi hatırlatmakta ve yeni çalışmalara gereksinim olduğunu belirtmektedirler. Bu gözlemlerin birincisi; eğer ilaç yüksek grade'li hastalığı indükleyorsa çalışmaları ilerleyen dönemlerinde artış beklenmesi gerekirdi. Durumun böyle olmadığı hatta birinci yıldan sonra anlamlı bir artış gözlenmediği belirtilmektedir. Diğer gözlem ise yüksek grade'li kanserlerin hemen tamamının anomali (tuşe ve PSA) nedeniyle biyopsi yapılanlarda gözlenmiş olup çalışma sonu biyopsilerde böyle bir durumun söz konusu olmamasıdır. Bu iki gözlem yüksek grade'li hastalığın ilacın biyolojik etkisinden ziyade hastalığın araştırılması –fazla tanısına bağlı olduğunu destekleyen veriler olarak değerlendirilmektedir. (20).

Grade etkisi patolojik yorum hatasına mı bağlı?

Başlangıçta PCPT çalışması finasterid kolunda yüksek grade'li kanserlerin daha sık görülmesi ilacın LHRH agonistlerinin etkisine benzer şekilde tümörün görünümü üzerindeki etkisine bağlandı. Bu konuyu aydınlatmak için Francisco Civantos, Jonathan Epstein ve Victor Reutor gibi uzman patoloğlardan oluşan bir kurul 2005 yılında 90'ı finasterid, 52'si de plasebo grubundan olmak üzere 142 Gleason 8-10 tümörü birlikte incelediler. Bu analizin amacı finasterid alan grupta hormonal tedaviye bağlı değişikliklerin mevcut olup olmadığını belirlemektir. Bu etkiyi belirlemek için 9 spesifik özellik tanımlandı; Büyük bulanık çekirdek, küçük bulanık çekirdek, nükleolar belirginleşme, apoptotik cisimler, mitoz sayısı, vakuoller,

stromal fibrozis, tümör içi inflamasyon ve boş girinti/çatlaklar. Kurul incelemede finasterid alan tümörlerde hormonal tedaviye bağlı değişikliklerin olup olmadığını belirlemeyi amaçlıyordu. Ancak kör inceleme sonunda finasterid in tümör grade'ni etkilediğine dair ikna edici kanıtlara ulaşamadığını ilan edildi (20).

Prostat boyutunda finasteride bağlı küçülme tümör saptama oranını etkiledi mi?

Finasterid kolunda yüksek grade'li kanserlerin artmasına ilişkin ikinci hipotez: ilaç prostat boyutunu % 25 küçültmekte, böylelikle çalışmada kullanılan sekstant biyopsi tekniği ile örneklenen doku oranı artmaktadır (21).

PCPT araştırmacıları bu konuyu 2 yolla irdelediklerini belirtmektedirler. Birincisi, biyopsilerdeki yüksek gradeli tümörlerin gerçek özellikleri incelendi, hem finasterid hem de plasebo olan olgulardaki hastalığın boyutları ve prognostik özellikleri belirlendi. Bu özellikler Tablo 1'de görülmektedir.

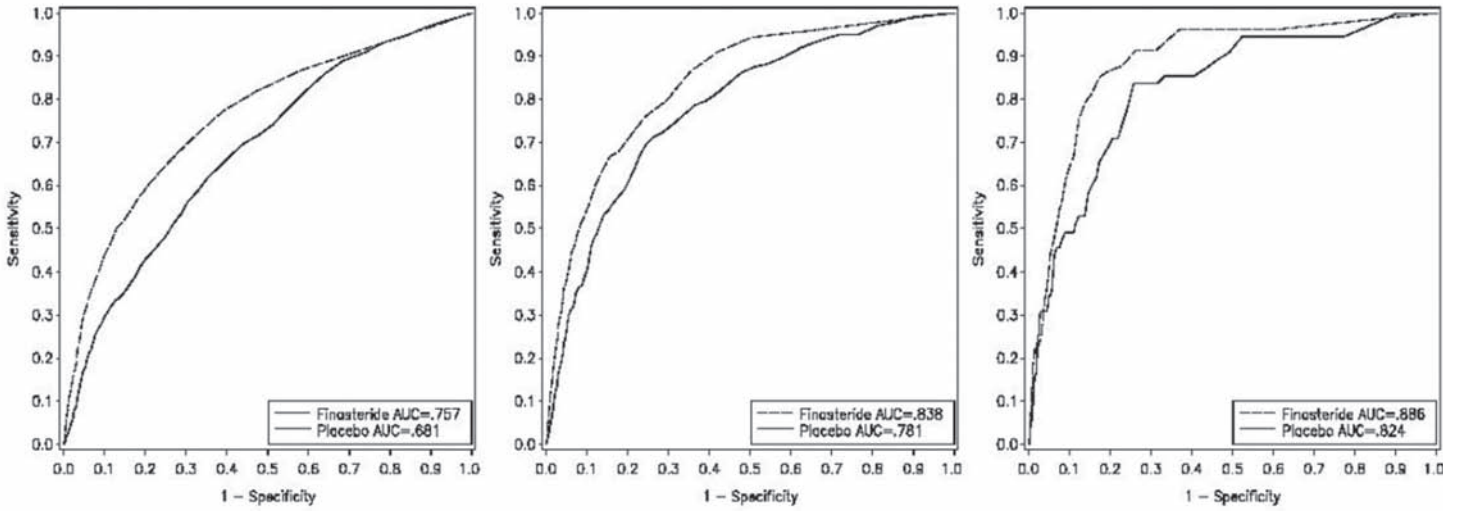
Bu konuyu incelemenin bir diğer yolu biyopsi ile radikal prostatektomi grade'lerini karşılaştırmaktır. Eğer küçük gland daha iyi örnekleneceğinden finasterid lehine yüksek grade'li hastalığın saptanması eğilimi olsaydı, biyopside daha az oranda düşük grade'leme olması gerekirdi. Tablo 2'de biyopsi ile prostatektomi grade'lerinin karşılaştırılması görülmektedir.

Örnekleme farklılığının kanıtları biyopsi ile prostatektomi Gleason skorları arasındaki kayma ile de gözlemlenebilir. Plasebo kolundaki hastaların % 30,5 inde (83/272) tümör grade'inde artış gözlenirken, bu oran finasterid kolunda sadece % 24,5 (47/192) idi. Pla-

sebo kolunda RRP tümör grade inde düşme sadece % 12,5 (34/272) iken, finasterid de bu oranın % 19,8 (38/192) olması da dikkat çekici idi. Beklide en çok şeyi anlatan bulgu ise: prostatektomide yüksek grade li bir tümör yakalandığında plasebo kolundakilerin % 50 sinde biyopside bu tümörün kaçırılmış olması idi! Tersine, finasterid kolunda sadece % 29,7 si, kaçırılmıştı.

Sonuç olarak finasterid alanlarda yüksek grade'li tümör yakalama oranı daha yüksektir ve bu durum muhtemelen daha küçük glandın daha iyi örneklenmesine bağlıdır.

“PCPT çalışmasında 7 yıl süreyle uygulanan Finasterid tedavisinin kümülatif prostat kanseri insidansını % 25 düşürdüğü (plasebo grubunda % 24.4 den ilaç grubunda % 18.4 e), ancak yüksek-grade'li kanserlerin oranında % 25 artışa (sırasıyla % 5.1 den % 6.4 e) neden olduğu saptandı (2). Çalışma sonucunda özetle finasterid'in prostat kanseri riskini düşürdüğü bu karşılık yüksek grade'li kanser saptanması olasılığını arttırdığı sonucuna varıldı.”



Şekil 1. Her iki kolun receiver operating characteristic (ROC) eğrileri

Eğri altındaki alanlar

Kanser (+) X kanser (-): Finasterid 0.757, plasebo 0.681, $p < 0.001$

Gleason ≥ 7 : Finasterid 0.838, plasebo 0.781, $p = 0.003$

Gleason ≥ 8 : Finasterid 0.886, plasebo 0.824, $p = 0.71$

Yüksek grade eğilimine ilişkin son gözlem ise ilk PCPT yayınında açıklanamayan bulgunun daha da ilerlemiş olmasıdır. Çalışma süresince iki grup insanda prostat kanseri tanısı kondu. Birincisi, anormal bulgu (RM ve/veya PSA) nedeniyle biyopsi yapılanlar. İkincisi ise çalışma sonunda her şey normal olmasına karşın çalışma protokolü gereği planlı biyopside tanı konulanlar. Beklenmedik bulgu ise en kısa süre finasterid kullananlarda (1-7 yıl içinde) plasebo alanlara kıyasla yüksek grade'li hastalık açısından en yüksek riske sahip olmalarıdır. Nedene bağlı (anormal bulgu) biopsilerde finasterid kolunda Gleason 7-10 188 tümöre karşılık plasebo kolunda 148 tümör saptandı. İlginç olarak, 7 yıl boyunca ilacı alanlar incelendiğinde ise yüksek grade'li tümör sayısı açısından iki grup arasında bir fark saptanmadı; finasterid kolunda 92, plasebo kolunda 89. Eğer finasterid gerçekten yüksek grade'li tümörleri indüklüyor olsaydı en uzun süre ilacı alanlarda daha çok sayıda yüksek grade'li tümör saptanması gerekmez miydi?

Aslında bunun nedeni kısmen PSA performansındaki farklılıkla açıklanmaktadır. İlk bir yıl içinde PSA bakılan ve biyopsi yapılan plasebo ve finasterid kolundaki olgular incelenmiş ve kanser tanısında "receiver operating characteristic" (ROC) eğrisi altında kalan alan ve sensitivite hesaplanmış. Eğriler için plasebo grubundaki 5,112 olgu (1,111 kanser, 1,100 ü grade'lendirilmiş, 240 Gleason 7 ya da üstü) ile finasterid grubundaki 4,579 olgu (695 kanserli, 686 grade'lendirilmiş, 264 Gleason 7 ya da üstü) incelenmiştir. Bu eğriler aşağıda şekil 1 de sunulmuştur. Görüldüğü üzere eğrilerin altındaki alanlar belirgin olarak daha büyüktür.

Şekildeki eğrilerden çıkarılacak anlam ve bunun önemi Tablo 3'te sunulmuştur. Genel olarak bir eşik değerdeki spesifisite kullanılarak bir tarama testi geliştirilir. Örneğin, aşağıda görüleceği üzere, eğer PSA için % 80 spesifisite seçilirse bu değere karşılık gelen plasebo için PSA değeri 2.6 ng/mL, buna karşılık finasterid için PSA değeri 1.1 ng/mL olarak bulunur. Her iki düzeyde finasterid'in kanser yakalamadaki

sensitivitesi % 14 daha yüksek olduğu görülecektir. Yüksek grade'li hastalıkta da finasterid'in sensitivitesinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Örneğin Gleason ≥ 7 kanserin yakalanması için % 90 spesifisite arzu edilirse bu düzeye karşılık gelen finasterid'in çok belirgin olarak daha fazla kanseri yakaladığı görülecektir. Bu düzeyde finasterid'in sensitivitesi % 53 iken plasebonunki % 39,2 dir.

Bu verilerin önemi nedir?

Açıkçası, çalışmanın kurgusundan kaynaklanan prostat kanseri tanısındaki çok ciddi önyargılar ve PCPT deki yüksek grade'li hastalık bulgusu ilacın gerçekten yüksek grade'e kaymaya neden olup olup olmadığı konusunda kafa karıştırmaktadır. Çalışmada ne böyle bir sonuç bekleniyordu ne de kurgu bu sorunun cevabını aramaya uygun olarak hazırlanmıştı. Daha önce sunulan argümanlar finasterid'in hacim küçültmesi ile daha fazla kanser tanısı eğilimi yaratmasının yanısıra PSA'nın yüksek grade'li kanser tanısında daha iyi perfor-

Tablo 2. Biyopsi ve RRP Gleason skorlarının karşılaştırılması

Gleason biyopsi skoru	Prostatektomi Gleason skoru									
	Finasteride n=209					Plasebo n= 283				
	2-5	6	7	8-10	NG	2-5	6	7	8-10	NG
2-5	0	14	6	1	1	10	28	8	1	3
6	7	65	20	0	5	12	100	43	0	6
7	2	12	28	6	4	1	13	38	3	1
8-10	0	3	14	14	7	0	5	5	7	1

Tablo 3. Spesifisite için PSA'nın finasterid veya plasebo için sensitivitesi

PSA Plasebo	PSA Finasterid (düzeltilmemiş)	Spesifisite	Sensitivite Plasebo	Sensitivite Finasterid
Prostat kanseri (+) X Prostat kanseri (-)				
1.1	0.4	40.8	81.8	86.8
2.6	1.1	80.0	42.8	56.8
4.1	1.6	92.7	24.0	37.8
Gleason \geq 7 kanser X Gleason \leq 6 kanser veya kanser (-)				
1.1	0.4	37.3	92.1	95.5
2.6	1.1	77.2	66.7	72.0
4.1	1.6	90.5	39.2	53.0
Gleason \geq 8 kanser X Gleason \leq 7 veya kanser (-)				
1.1	0.4	36.3	94.5	96.3
2.6	1.1	75.7	78.2	87.7
4.1	1.6	89.5	49.1	64.2

mans göstermesi (finasterid grubunda yüksek PSA'ların çoğunluğu plasebodakilere kıyasla daha yüksek oranda yüksek grade'li kanser tanısına götürmesi) daha yüksek grade'li kanser tanısı olasılığı yükselten bir etken olarak de-

ğerlendirilmesine yol açtı (2, 20). Bunun tersine, plasebo grubunda yüksek prostat hacmi ve PSA'nın yüksek hacimli BPH dokusu tarafından kirletilmesi daha yüksek oranda yüksek grade'li kanser atlanmasına ve kür şansının kaybedilmesine yol açıyor olabileceği tartışmasını gündeme getirmektedir.

Prostat kanserini önlemek için finasterid verilmeli mi?

PCPT çalışmasında 7 yıl süreyle uygulanan Finasterid tedavisinin kümülatif prostat kanseri insidansını % 25 düşürdüğü (plasebo grubunda % 24.4 den ilaç grubunda % 18.4 e), ancak yüksek-grade'li kanserlerin oranında % 25 artışa (sırasıyla % 5.1 den % 6.4 e) neden olduğu saptandı (2). Çalışma sonucunda özetle finasterid'in prostat kanseri riskini düşürdüğü bu karşılık yüksek grade'li kanser saptanması olasılığını arttırdığı sonucuna varıldı.

Bu durumda finasterid prostat kanserinin önlenmesinde etkin görünmekle birlikte yaygın kullanımını kısıtlayacak bazı çenkineler de yok değildir.

Plasebo grubunda yüksek kanser oranı (%24.4) bu tümörlerin biyolojik önemi konusunda şüpheler doğurmaktadır. Finasterid ile önlenilecek bu tümörlerin çoğunluğunun düşük riskli, sessiz, masum tümörler olması olasıdır. Kendi hallerine bırakılmaları durumunda standart üroonkoloji pratiğinde hiçbir zaman tanı konulmayacak olmaları ve hastalar için bir tehdit oluşturmamaları kuvvetli bir olasılıktır. Diğer bir deyişle önlenen bu kanserler önlenmesi gerekmeyen kanserlerdir.

Finasterid grubunda seksüel yan etkiler ciddi oranda yüksektir (libido ve potenste % 10 azalma, ejakülat hacminde % 27 düşme, $p<0.001$). Bu sorun belki üriner fonksiyonlardaki olumlu etkilerle (retansiyonda % 50, BPH cerrahisinde % 90 azalma, $p<0.001$) maskeleylenmektedir. Ancak seksüel fonksiyonlarda olumsuz etkiler çok ciddi bir sorundur. Bu nedenle finasterid semptomatik BPH'sı olan ve aynı zamanda yüksek oranda prostat kanseri riski taşıyan kişiler için uygun bir seçenek olabilir (22).

Halk sağlığı açısından genel topluluğa bir ilacı önermek o topluluğu ilacın bilinen ve bilinmeyen ciddi yan etkileri ile başbaşa bırakmak anlamı taşıyabilir. Böylece gelişmeler ve nadiren de olsa görülebilecek ciddi medikal komplikasyonlar beklenen yararı gölgeleyebilir.

İlacın maliyeti gözardı edilmemesi gereken bir diğer konudur. Prostat kanserini önlemek amacıyla kullanım çok uzun yıllar sürdürülmesi gereken bir eylem olacaktır. Maliyeti değerlendirirken önlenen kanserin neden olacağı gider nasıl hesaplanacaktır?

Sonuç olarak prostat kanserini önlemek için her erkeğe finasterid önerilmeli mi? Muhtemelen HAYIR. Bununla beraber, yüksek grade'li PIN yada ASAP saptananlar ve kuvvetli aile öyküsü olanlar gibi kanser gelişme yüksek etki ve yan etkileri konusundan aydınlatılmalıdır. Bu ilacı prostat kanserini önlemek için güvenle ve rutin olarak önermeden önce daha çok çalışma yapılması gerektiğini belirtmekte yarar vardır.

“Sonuç olarak prostat kanserini önlemek için her erkeğe finasterid önerilmeli mi? Muhtemelen HAYIR. Bununla beraber, yüksek grade'li PIN yada ASAP saptananlar ve kuvvetli aile öyküsü olanlar gibi kanser gelişme yüksek olarak değerlendirilenler bu ilacın potansiyel etki ve yan etkileri konusundan aydınlatılmalıdır. Bu ilacı prostat kanserini önlemek için güvenle ve rutin olarak önermeden önce daha çok çalışma yapılması gerektiğini belirtmekte yarar vardır.”

Kaynaklar

1. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55(1):10-30.
2. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349(3):215-24.
3. Steers WD. 5alpha-reductase activity in the prostate. *Urology* 2001;58(6 Suppl 1):17-24; discussion.
4. Andriole G, Bruchovsky N, Chung LW, et al. Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5alpha-reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004;172(4 Pt 1):1399-403.
5. Walsh PC, Madden JD, Harrod MJ, Goldstein JL, MacDonald PC, Wilson JD. Familial incomplete male pseudohermaphroditism, type 2. Decreased dihydrotestosterone formation in pseudovaginal perineoscrotal hypospadias. *N Engl J Med* 1974;291(18):944-9.
6. Imperato-McGinley J, Zhu YS. Androgens and male physiology the syndrome of 5alpha-reductase-2 deficiency. *Mol Cell Endocrinol* 2002;198(1-2):51-9.
7. Imperato-McGinley J, Gautier T, Zirinsky K, et al. Prostate visualization studies in males homozygous and heterozygous for 5 alpha-reductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(4):1022-6.
8. Wilson JD, Roehrborn C. Long-term consequences of castration in men: lessons from the Skoptzy and the eunuchs of the Chinese and Otoman courts. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(12):4324-31.
9. Anonymous. Physician's Desk Reference. 60th ed. Montvale, NJ: Thompson PDR; 2006.
10. Rittmaster RS. Finasteride. *N Engl J Med* 1994;330(2):120-5.
11. Geller J. Effect of finasteride, a 5 alpha-reductase inhibitor on prostate tissue androgens and prostate-specific antigen. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71(6):1552-5.
12. McConnell JD, Wilson JD, George FW, Geller J, Pappas F, Stoner E. Finasteride, an inhibitor of 5 alpha-reductase, suppresses prostatic dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74(3):505-8.
13. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N Engl J Med* 1992;327(17):1185-91.
14. Wessells H, Roy J, Bannow J, et al. Incidence and severity of sexual adverse experiences in finasteride and placebo-treated men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003;61(3):579-84.
15. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349(25): 2387-98.
16. Feigl P, Blumenstein B, Thompson I, et al. Design of the Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT). *Control Clin Trials* 1995;16(3):150-63.
17. Unger JM, LeBlanc M, Thompson IM, Coltman CA, Jr. The person-years saved model and other methodologies for assessing the population impact of cancer-prevention strategies. *Urol Oncol* 2004;22(4):362- 8.
18. Lotan Y, Cadeddu JA, Lee JJ, Roehrborn CG, Lippman SM. Implications of the prostate cancer prevention trial: a decision analysis model of survival outcomes. *J Clin Oncol* 2005;23(9):1911-2019.
19. Zeliadt SB, Etzioni RD, Penson DF, Thompson IM, Ramsey SD. Lifetime implications and cost-effectiveness of using finasteride to prevent prostate cancer. *Am J Med* 2005;118(8):850-7.
20. Thompson I. The prostate cancer prevention trial: status update 2006. Prostate cancer symposium 2006: A multidisciplinary approach. Proceedings. Sayfa 38.
21. Kulkarni GS, Al-Azab R, Lockwood G, et al. Evidence for a biopsy derived grade artifact among larger prostate glands. *J Urol* 2006;175:505-9.
22. Scardino PT. Should finasteride be prescribe to prevent prostate cancer? Prostate cancer symposium 2006: A multidisciplinary approach. Proceedings. Sayfa 39.