

Prostat kanseri tarama çalışmaları

Dr. Ferruh Zorlu

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İzmir

Prostat kanseri tarama programlarının amacı, hastalığı semptom vermediği evrede tanıyarak, erken tedavi ile doğal seyrini değiştirmektir. Prostat kanserinin tanınmasında tarama programlarının kullanılmasının faydası ise günümüzde halen tartışmalıdır. Prostat kanserinin sık görüldüğü Amerika Birleşik Devletleri'nde dahi tarama programlarının uygulanmasında fikir birliği yoktur. Ürologların ve radyoterapistlerin dernekleri tarama programlarını desteklerken, dahiliyecilerin, aile hekimlerinin ve epidemiyologların dernekleri taramaya olumsuz bakmakta ve önermemektedir.

Amerika Üroloji Birliği (AUA) 50 yaşın üzerinde taramayı önermekte, siyah ırk ve aile öyküsü gibi risk gurubunda olanlarda araştırmanın 45 yaşında başlaması gerektiğini belirtmektedir.(1)

Amerika Kanser Topluluğu (ACS) hem eski hem de 1997'de tekrar gözden geçirdiği rehberde, PSA ve rektal muayenenin yıllık yapılmasını, 50 yaşında tarama programlarının başlatılmasını önermektedir. Araştırma için on yıllık yaşam beklentisi şartı aranmakta ve risk taşıyan olgularda daha erken yaşta tarama önerilmektedir (2,3).

US Koruyucu Hizmetler Görev Gücü prostat kanseri taramasının, sıklıkla yanlış pozitiflik, gereksiz biyopsilere neden olduğunu hatırlatmakta, tedavi yan etkileri gibi verdiği zararları sıralamakta ve tedavinin yararı hakkında verilerin yetersiz olduğunu belirtmektedir (4).

Amerika Koruyucu Hekimlik Koleji, prostat kanseri taramasının erken evrede tedavisinin mortaliteyi azalttığına dair yeterli veri olmaması nedeniyle rutin tarama programlarını önermemekte, kişilere taramanın avantajları ve dezavantajları belirtilmelidir (5) demektedir.

Amerika Dahili Hekimler Koleji yine aynı şekilde görüş belirterek, taramanın ve tedavinin yararları ve zararları kişi ile tartışılarak karar verilmesi gerektiğini söylemektedir.

İngilterede ise rutin olarak PSA testi ile tarama yapılması, elde yeterli veri olmaması nedeniyle önerilmemektedir (7).

Dünya Sağlık Örgütü bir hastalıkta tarama programlarının uygulanması için on adet kriter aramaktadır (8). Bunlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Prostat kanserinin tarama programı ile görüşler ise Tablo 2'de gösterilmiştir. Ülkelerin kendi insidanslarını bilip, bu verilere göre politikalarını belirlemesi gerekmektedir.

Prostat kanseri önemli sağlık problemi midir?

Prostat kanserinin ABD ve kuzey Avrupa ülkelerinde önemli bir sağlık problemi olduğu, mortalitenin yine bu yerleşim alanlarında fazla olduğu bilinmektedir. Elli yaşındaki bir kişinin 25 yıl yaşam beklentisi göz önüne alındığında yaşamının geri kalan

kısımında mikroskopik kanser olma olasılığı %45, klinik aşıkır prostat kanseri olma olasılığı %9.5 ve prostat kanserinden ölme olasılığı %2.9'dur (9). ABD'de erkeklerin prostat kanserine yakalanma olasılıkları 1:6 dır (10). Hastalık her zaman ölüm nedeni değildir. Kişilerin çoğu prostat kanserinden değilde beraberindeki diğer hastalıklardan ölürlür.

Tarama programları önemsiz kanserleri yakalar mı?

Tarama programları ile bir çok sessiz seyreden kanser de tanınır. Önemli kanserlerin yanı sıra önemsiz kanserlerin de tanınma oranı PSA değerlerini 4 ng/ml altına düşürmekle ve biyopsi sayısını arttırmakla daha da fazlalaşmıştır (11).

Önemsiz kanser oranları Washington Üniversitesinde %12, Baylor da %25 ve John Hopkins te %24'tür (12). Epstein 1994'de biyopsi ile tanı konan ancak tedavi edilmemesi gereken kanserleri tanımladı (13). Bunlar Gleason 4 ve 5 olması, sadece bir kordon tutulması, tutulan tek korda da 3 mm'den az kanser olması ve PSA dansitesinin 0.15'ten aşağı olması idi. Tarama programlarının uygulanmasını önerenler gereksiz tedavi yapmamak için bu bilgilerin her biyopsi değerlendirilmesinde kullanılması gerektiğini belirtmektedir. Ancak önemsiz diye adlandırılan kanserlerin doğal seyri tam olarak bilinmemektedir. Önemsiz kanserelerde semptomlar oluşana kadar geçen sürenin uzun, agresif kanserlerde ise bu sürenin daha kısa olduğuna inanılmaktadır. Bu tümörlerde radikal prostatektominin mükemmel kontrol yaptığını ve 21 olgunun 5 yıl sonra hiç rekürrens yapmadığını belirten yayınlar vardır (14).

Lokalize prostat kanseri tedavisi yaşamı uzatır mı?

Lokalize prostat kanserinin tedavisinin yaşamı uzattığına ve yaşam kalitesini iyileştirdiğine dair elimizde yeterli bilgi yoktur. Tarama programlarının kabul görmesi için ise taranan popülasyonun tedaviden yarar görmesi gerekir.

Dört numaralı İskandinav prostat kanseri grubunun çalışması, radikal prostatektominin hastalığa özgü ölümleri ve metastaz oluşumunu azalttığını gösteren ilk prospektif randomize çalışmadır. Yeni tanı konmuş prostat kanserli hastalar iki guruba ayrıldılar. Yakın izlem yapılan 348 olgu ve radikal prostatektomi yapılan 347 olgu, ortanca 6.2 yıl izlendi. Çalışma sonunda radikal prostatektomi olan gurupta, hastalığa özgü mortalitede %50 azalma (radikal prostatektomi olan gurupta %7.1 iken yakın izlemde %13.6), uzak metastazda (%13.4 e karşı %27.3) ve lokal progresyonda (%19.3'e karşı %61.1) önemli azalma görüldü. Genel mortalitede iki gurup arasında fark yoktu (%22'ye karşı %28.3). Genel mortalite daha geç düşeceğinden, uzun dönemde bunun da etkileneceği beklenmektedir. Radikal prosta-

Tablo 1. Dünya sağlık örgütünün tarama programlarının uygulanması için aradığı şartlar

1. Hastalığın önemli bir sağlık problemi olması gerekir.
2. Tanı konan hastalarda kimin tedavi edileceği, kimin tedaviye gerek duyulmadığı bilinmeli.
3. Tanı ve tedavi için yeterli yöntemlerin olması gerekir.
4. Hastalığın latent veya erken semptomatik evresi olması gerekir.
5. Tarama için kullanılan teknikler etkin olmalı.
6. Testler taranan toplumda kabul görmeli.
7. Hastalığın doğal seyri, latent fazdan klinik faza geçişi de dahil, bilinmeli.
8. Lokalize hastalığı olanlarda etkin bir tedavi olması gerekir.
9. Taramanın maliyeti kabul edilir olmalı.
10. Etkin programın devamlılığı olmalı, bir defalık olmamalı.

tektomide %49 inkontinans %100 empo-
tans ile morbitide fazla idi (15). Bu çalış-
manın eleştirilen en önemli yönü tarama
çalışması olmamasıydı. Olguların %50
den fazlası semptomatikti. İzlem uygula-
nan gurupta lokal progresyon kriteri ola-
rak subjektif rektal muayene bulguları ve
alt üriner semptomlarında artış uygulan-
mıştı. Radikal prostatektomi spesimenle-
rinin sonuçları verilmemişti. Lenf nodu
pozitif olan olgularda hormonal tedavi
verilip verilmediği belli değildi. Radikal
prostatektomi komplikasyonları ise mo-
dern serilerle uyumlu değildi.

Tarama programları prostat kanseri mortalitesini azaltır mı?

Tarama programları ile saptanan kan-
serlerde tedavinin etkinliği halen ortaya
konamamıştır.

Amerika Birleşik Devletlerinde mortali-
te eğrileri incelendiğinde (Tablo 3) bir çı-
kışın ardından 1991'den sonra mortalite-
de yıllık %2.1'lik, toplam %19.2'lik bir
düşüş görülmektedir. Yine Kanada'da
1991'den itibaren mortalite eğrilerinde
%9.6'lık bir düşüş vardır, Quebec'de bu
düşüş %23'tür (16). İlginç bir şekilde bu
düşüş prostat kanseri taramasının yapı-
lmadığı İngiltere ve Galler'de de görül-
mektedir (17). ABD'de ise bölgesel ince-
lendiğinde mortalite düşüşleri prostat
kanserinin yoğun taranmadığı bölgeler-
de daha fazladır. ABD'de Seattle ve Con-

necticut bölgelerinde oturan iki toplu-
lukta mortalite oranları karşılaştırılmıştır.
Bu iki bölgeden Seattle PSA test oranı di-
ğer bölgenin 5 katı fazla bakılmış, pros-
tat biyopsileri 2 katı fazla alınmış, radikal
prostatektomi 5.9, radyoterapi 2.3 katı
fazla yapılmıştır. Daha erken (1987-1992)
ve geç (1993-1997) dönemler karşılaştırıl-
dığında her iki bölgede de prostat kanse-
ri mortalitesinde fark görülmemiştir (18).

Bartsch'ın Avusturya'nın Tyrol bölge-
sinde yaptığı çalışmada tarama program-
larının uygulanması, erken tanı ve tedavi-
nin prostat kanseri mortalitesini %42
azalttığı görüldü (19).

Bu bölgede tanı konan olguların %96
sına radikal prostatektomi yapıldı. Ameli-
yata bağlı mortalite yoktu. Kontinans
%92.3, anastomoz darlığı %1.6 idi. Bu
çalışmada mortalite azalmasının erken
olması nedeniyle sonuç direk tarama
programlarına bağlanmadı.

Quebec prospektif randomize çalışma-
sı Kasım 1988 ile Aralık 1996 arası yapıldı.
Quebec bölgesinde yaşayan 46 193 kişi-
nin 30 956'sı taramaya davet edildi. Geri
kalan 15 237 kişi tarama dışı olarak kabul
edildi. Taramaya davet edilen kişilerin
%23.1'i (30 956'dan 7 155'i) taramaya ka-
tıldı. Kontrol gurubundan ise katılmama-
sı gerekirken %6.5'i taramaya katıldı..
Çalışma sonunda prostat kanseri ölümlerinde
%69 azalma görüldü (20). Bu çalış-
mada tarama gurubunda olan yüksek
oranda komplians bozukluğu ve kontrol

Tablo 2. Prostat kanseri taramasının olumlu ve olumsuz yönleri

Olumlu

1. Prostat kanseri bazı ülkelerde önemli sağlık problemidir.
2. Kullanılan testler bazı sorunları olsa da şu an tıpta kullanılan en iyi tarama testleridir.
3. Erken evre prostat kanseri tedavi edilebilirken, ilerlemiş prostat kanserininin tedavisi yoktur.
4. Bazı çalışmalarda hastalığın erken yakalanıp tedavi edilmesi hastalığa özgü surveyi artırır.

Olumsuz

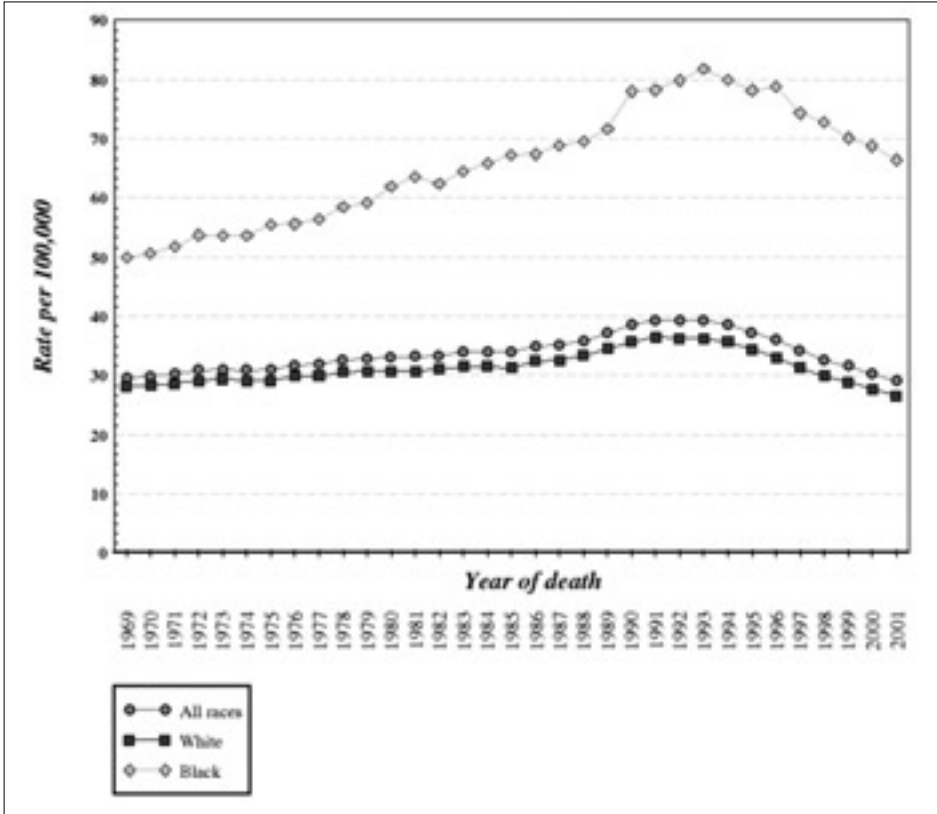
1. Kullanılan testler önemsiz kanserleri de yakalar.
2. Erken tedavinin yararları hakkında fikir birliği yoktur.
3. Tedavi morbiditesi fazladır.
4. Tarama programları ile mortalitenin azaldığı gösterilememiştir.

"...Günümüzde prostat kanseri taraması halen tartışmalıdır. Şu anda elimizdeki veriler tarama programlarının prostat kanseri insidansını arttırdığı, önemsiz kanserleride tanıdığı, gereksiz tanı ve tedavilerin yaşam kalitesine olan olumsuz etkileridir. Prostat kanseri mortalitesinde görülen azalmalar ise tarama programlarının etkinliğinden ziyade beslenme ve çevre faktörlerine, artefaktlara ve lokal ileri ve ileri hastalığıdaki tedavilerin gelişmesine, kronik hastalıklarda daha etkin yaklaşımlara bağlanmaktadır..."

gurubunda olan kontaminasyon nede-
niyle çok eleştirildi. Taramaya katılanla-
rın guruplarını kendilerinin seçmesi ve
her iki gurupta mortalite yönünden ta-
kiplerin eşit olmaması (yaklaşık 3 yıla kar-
şı 7 yıl) istatısel analizlerin sağlıklı olma-
yacağına göstergesi olarak kabul edildi.
Aynı rakamlarla değişik istatistikler yapı-
ldığında taranan gurupta ölüm riski oranı-
nın 1.06 arttığı görüldü (21).

Tarama programlarının yapılmadığı ül-
kelerde de düşüş olması, son yıllarda çev-
re bilincinin dahada gelişmesi ve diyet
alışkanlıklarının değişmesine de bağlıdır.
Prostat kanserinin yavaş seyri ve yaşla in-
sidansının artması nedeniyle, prostat
kanseri hastalarda ölümlerin nedenini
tam ortaya koymak zordur. Ölümlerin
kayıtlara geçişinde %10-20 hata rapor-
lanmıştır (22), bunlarda hastalığa özgü ve
genel surveyde hatalara neden olmakta-
dır. Yıllar içinde kronik hastalıkların teda-
visindeki gelişmelerle yaşam süreleri de
uzamaktadır ve bunlar genel surveye
yansımaktadır. Yine lokal ileri ve ileri ev-
re prostat kanseri olanlarda hormon te-
davilerine erken başlanması, kombine te-
davilerin yapılması, yeni kemoterapi
ajanları surveyleri arttırmaktadır.

Yukarıda açıklanan çelişkili veriler bu
konuda ABD'de ve Avrupa'da yapılmakta
olan randomize kontrollu çalışmaların ta-
mamlanması ile ancak açıklığa kavuşa-



Tablo 3. ABD deki prostat kanseri mortalite eğrileri.

caktır. Bu çalışmalarda toplumda yaşam beklentisi iyi olan olguların bir gurubu taramaya alınırken diğer gurup taramaya alınmamaktadır. Taranan gurupta erken tanı ve definitif tedavi daha fazla olacaktır ve her iki gurup mortalite açısından karşılaştırılacaktır. Avrupa Randoimize Prostat Kanseri Taraması Çalışması (ERSPC) ve ABD de yapılan Prostat Akciğer Kolorektal ve Akciğer (PLCO) çalışmasının sonuçlarının 2008 de açıklanması beklenmektedir (23). ERSPC çalışması 55-74 yaş arası 190.000 olguya göre planlanmıştır. Hollanda, Belçika, Finlandiya, İtalya, İsveç, İspanya ve İsviçre çalışmanın içindedir. Şu anki verilere göre 120.000 olgu tarama, 140.000 olgu da kontrol gurubundadır. Yaş 55- 69 olarak değiştirilmiştir. PLCO çalışmasında ise 55-74 yaş arası 148 000 kişi araştırılacaktır. Bunların yarısı tarama yarısı kontrol gurubu olacaktır. Prostat kanseri açısından ilk vizitte yapılacak testler 5 yıl yılda bir bakılacak ve kişiler en az 13 yıl izleneceklerdir. Her iki çalışmanın hedefi guruplar arasında %20 lik prostat kanseri mortalite farkını yakalamaktır.

Bu çalışmaların sonunda tarama yapılanlarda farklılık çıksa dahi tartışmalar bitmeyecektir. Hangi hastaların yarar sağladığı, bir yaşamı kurtarmak için kaç kanser tanısı gerektiği, tedavinin yan etkilerinin yarar zarar hesaplarının yapılması ve yararın ekonomik maliyetleri bu kez gündemi kaplayacaktır.

Sonuç

Günümüzde prostat kanseri taraması halen tartışmalıdır. Şu anda elimizdeki veriler tarama programlarının prostat kanseri insidansını arttırdığı, önemsiz kanserleri de tanıdığı, gereksiz tanı ve tedavilerin yaşam kalitesine olan olumsuz etkileridir. Prostat kanseri mortalitesinde görülen azalmalar ise tarama programlarının etkinliğinden ziyade beslenme ve çevre faktörlerine, artefaktlara ve lokal ileri ve ileri hastalığıdaki tedavilerin gelişmesine, kronik hastalıklarda daha etkin yaklaşımlara bağlanmaktadır. Halen yürütülmekte olan randomize kontrollü çalışmaların sonuçları açıklanmaya kadar tarama programlarının yararı tartışılacaktır.

Kaynaklar

1. American Urological Association: Early detection of prostate cancer and use of transrectal ultrasound, in AUA (ed): American Urologic Association 1992 Policy Statement Book, pp4,20. Baltimore, MD, American Urologic Association, 1992.
2. Metlin C, Jones G, Averett H. ve ark: Defining and updating the American Cancer Society guidelines for the cancer-related chechup : Prostate and endometrial cancers. Cancer J Clin. 1993;43:42-6.
3. Von Eschenbach A, HO R Murphy GP, Cunningham M, Lins N. American Cancer Society guidelines for the early detection of prostate cancer. Cancer 1997;80:1805-7.
4. US Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer. Guide to clinical preventive services. 2nd ed, Baltimore MD:William and Wilkins 1996;119-34.

5. Ferini R, Woolf SH, American College of Preventive Medicine practice policy: Screening for prostate cancer in American men. Am J Prev Med 1998;15:81-4.
6. American College of Physicians. Screening for Prostate Cancer. Annals of Internal Medicine, 1997;126:480-4.
7. www.cancerbackup.org.uk.
8. Wilson JM, Junger YG. Principles and practices of screening for disease. Public Health Papers 34; Genova, WHO 1968.
9. Whitmore W:F. Localised prostate cancer:management and detection issues. Lancet 1994;343:1263-7.
10. Ahmedin J, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2002;52:23-47.
11. Murphy Am, McKiernan JM, Olsson CA. Contraversies in prostate cancer screening. J Urol 2004; 172:1822-24.
12. Singh H, Canto Ei, Sheriat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, Slavin K. Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12 core biopsy. J Urol 2004 ;171:1089-92.
13. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathological and clinical findings to predict tumor extend of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. JAMA 1994;271:368.
14. Epstein JI, Carmichael M, Partin AW, Walsh PC. Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinoma of prostate with 5 years of follow up. J Urol 1993;149:1478.
15. Holmberg L, Bill-Alekon A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M ve ark. A pandomized trial comparing radical prostatectomywith watchful waiting in early prostate cancer. N Eng J Med 2002; 347;781-9.
16. Meyer F, Moore L, Bairati I, Fradet Y. Downward trend in prostate cancer mortality in Qebek and Canada. J Urol 1999;161:1189-91.
17. Oliver SE, Gunnell D, Donovan JL. Comparison of trends in prostate cancer mortality in England and Wales and USA Lancet 2000;355:1788-9.
18. Lue-Yao G, Albertson PC, Stanford JL, Stuckel TA, Walker – Corkery ES, Barry MJ. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. Br Med J 2002;325;740-3.
19. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Reissigl A, Schonitzer D ve ark.Prostate cancer mortality after prostate spesific antigen mass screening in Federal State of Tyrol, Austria. Urology 2001;58:417-24.
20. Labrie F, Candas B, Dupont A ve ark.Screenin decreases prostate cancer death:first analysis of the 1988 Qebek prospective randomised controlled trial. Prostate 1999;38:83-91.
21. Boer R, Schröder FH. Qebek randomised controlled trial on prostate cancer screening shows no evidence for mortality reduction. Prostate 1999; 40:130-4.
22. Albertsen PC, Walters S, Hanley JA. A comparison of cause of death determination in man previously diagnosed with prostate cancer who died in 1985 to1995. J Urol 2000;163:519-23.
23. Otto SJ,Koning HJ.Screening for prostate cancer-is mortality reduction already proven? In Kurth HK,Mickisch GH Schröder FH editörs. Renal bladder and testicular cancer:an update. NY:Parthenon 2001;159-66.