

# Prostat Kanserinde “underdiagnosis” ve “overdiagnosis”

Dr. Mustafa Kaplan

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Edirne

## Under diagnosis and over diagnosis of prostate cancer

Theresa Graif, Stacy Loeb, Kimberly A. Roehl, Sara N. Gashti, Christopher Griffin, Xiaoying Yu, William J Catalona

Department of Urology, Northwestern Feinberg School of Medicine (TG, SNG, CG, XY, WJC), Chicago, Illinois, Department of Urology, Georgetown University School of Medicine (SL), Washington, D.C., Department of Psychiatry, Washington University School of Medicine (KAR), St.Louis, Missouri

The Journal of Urology. Vol. 178, 88-92, July 2007.

### ABSTRACT

**Purpose:** We quantified the rates of over and under diagnosis of prostate cancer in 2 large patient cohorts during the last 15 years.

**Materials and Methods:** A total of 2126 men with clinical stage T1c prostate cancer were treated with radical prostatectomy during 1 of the 3 periods 1989 to 1995, 1995 to 2001 and 2001 to 2005. The respective proportions of men with a tumor met our criteria for overdiagnosis (0.5 cm<sup>3</sup> or less, confined to prostate with clear surgical margins and no Gleason pattern 4 or 5) and underdiagnosis (non-organ confined, pathological stage T3 or greater, or positive surgical margins) were examined.

**Results:** The proportion of men with an overdiagnosed tumor was 1.3% to 7.1%. The proportion with prostate cancer that was underdiagnosed was 25% to 30%. An ancillary finding was that decreasing the prostate specific antigen threshold for biopsy from 4.0 to 2.5 ng/ml in the screened population resulted in a lower rate of under diagnosis from 30% to 26%, a higher rate of overdiagnosis from 1.3% to 7.1% and an increase in the 5-year progression-free survival rate from 85% to 92%. Men who were 55 years or younger were significantly more likely to meet our criteria for overdiagnosed cancer.

**Conclusions:** Underdiagnosis of prostate cancer continues to occur more frequently than overdiagnosis. Lowering the prostate specific antigen threshold for recommending biopsy to 2.5 ng/ml resulted in a lower rate of underdiagnosis and a higher progression-free survival rate.

**Key words:** prostate, prostatic neoplasms, diagnosis, mass screening, prostate-specific antigen

**P**rostat kanseri (PKa) Amerikalı erkeklerde cilt kanserinden sonra en sık görülen kanser olup kanserden ölümler arasında ikinci sırada gelmektedir. Her ne kadar randomize kontrollü çalışmalarda, PKa tarama çalışmalarının mortalite oranlarını düşürdüğüne dair bir kanıt olmasa da PSA'nın yaygın olarak kullanılmasıyla beraber PKa'nde iyi yönde evre migrasyonu gözlenmektedir. Bununla birlikte PKa insidansı oldukça artmakta ve bu artış daha çok “overdiagnosis” ve buna bağlı gereksiz tedavilere bağlanmaktadır. Bu nedenle PKa tarama çalışmaları konusunda bazı endişeler de ortaya çıkmaktadır. Biz bu çalışmada PKa nedeniyle radikal prostatektomi (RRP) yapılan 2 büyük grupta “overdiagnosis” ve “underdiagnosis” sıklığını araştırdık.

### Materyal ve Metot

Bu çalışma 1989 ve 2005 yılları arasında RRP ile tedavi edilen klinik evre T1c PKa'li 2126 hastayı içermektedir. Çalışma süresini üçe böldük: 1989-30 Nisan 1995 (Dönem 1), 1 Mayıs 1995-2001 (Dönem 2), 2001-2005 (Dönem 3). Dönem 1 ve 2'de bulunan kişiler aynı zamanda 1989-2001 yılları arasında tarama çalışmasına kayıtlı 35,661 kişi arasında bulunmaktaydı. Bu çalışma süresince 3,568 hastada PKa saptandı ve bunların 2,279'una RRP uygulandı. Dönem 1'de prostat iğne biyopsisi için PSA eşik değeri 4.0 ng/ml olarak alındı. 1991 yılına kadar PSA değeri 4.0 ng/ml'nin üzerinde olan herkese parmakla rektal inceleme ve transrektal ultrason yapıldı ve sadece parmakla rektal inceleme ve transrektal ultrasonda olağandışı bir durum olanlara quadrant biyopsi uygulandı. 1991-1995 yılları arasında tüm taramalarda parmakla rektal inceleme ve PSA kullanıldı; PSA'nın 4.0 ng/ml'nin üzerinde olduğu veya palpasyonda olağan dışı bulgu saptananlara biyopsi önerildi. Dönem 2'de PSA eşik değeri 2.5 ng/ml'ye düşürüldü ve alınan biyopsi kor sayısı en az 6'ya yükseltildi (sektant biyopsi).

**Tablo 1. Çalışma grubunun klinik ve patolojik özellikleri**

	Dönem 1	Dönem 2	Dönem 3	p değeri
Hasta sayısı	554	832	740	
Yaş ortalaması	65	64	60	<0.0001
Ortanca PSA değeri (ng/ml)	5.9	4.0	5.2	<0.0001
Ortanca tümör volümü (cc)	4.2	2.3	4.1	<0.0001
Ortanca izlem süresi (ay)	114	62	13	<0.0001
Ortalama patolojik Gleason skoru	5.6	6.1	6.5	<0.0001
Organa sınırlı hasta sayısı (Pozitif cerrahi sınırlı hastalar hariç) (%)	384 (69)	615 (74)	552 (75)	0.08
Organa sınırlı hasta sayısı (Pozitif cerrahi sınırlı hastalar dahil) (%)	476 (86)	720 (87)	607 (82)	0.01
Ekstrakapsüler hastalık sayısı (%)	60 (11)	92 (11)	127 (17)	0.0009
V. seminalis invazyonu (%)	16 (3)	20 (2)	28 (4)	0.33
Lenf nodu sayısı (%)	2 (0.4)	2 (0.3)	7 (1)	0.13
Pozitif cerrahi sınır sayısı (%)	138 (25)	167 (20)	112 (15)	<0.0001

**Tablo 2. Dönemlere göre "overdiagnosis", "underdiagnosis" ve 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranları**

	Dönem 1	Dönem 2	Dönem 3	p değeri
Overdiagnosed hasta/toplam hasta sayısı (%)	5/379 (1.3)	53/742 (7.1)	23/679 (3.4)	<0.0001
Pozitif cerrahi sınırlı hastalar dahil overdiagnosed hasta sayısı/toplam hasta sayısı (%)	6/379 (1.6)	56/742 (7.5)	23/679 (3.4)	<0.0001
Underdiagnosed hasta/toplam hasta sayısı (%)	163/547 (30)	213/828 (26)	186/738 (25)	0.08
Pozitif cerrahi sınırlı hastalar hariç underdiagnosed hasta sayısı/toplam hasta sayısı (%)	69/54(13)	108/828 (13)	131/738 (18)	0.007
5 yıllık progresyonsuz sağ kalım yüzdesi	85	92	-	<0.0001

Dönem 1 ve 2'deki hastaların biyopsi korlarındaki kanser yaygınlığı veritabanımıza kayıt edilmedi.

Dönem 3, 2001-2005 yılları arasında RRP önerilen edilen klinik evre T1c PKa olan 740 hastayı içermekteydi. Bu dönemde standart bir biyopsi tekniği yoktu. Her 3 dönemdeki hastalar klinik ve patolojik tümör özellikleri açısından değerlendirildi.

"Overdiagnosis" tanımlamasında tümör volümünün 0,5 cm<sup>3</sup>'den az, Gleason skorumun 7'den düşük ve RRP spesmeninde organa sınırlı tümör olması olarak bilinen Ohori kriterlerini kullandık. Ayrıca bu kriterlere cerrahi sınır negatifliğini ilave ederek tanımlamayı modifiye ettik. "Underdiagnosis"ı ekstrakapsüler tümör yayılımı olan, cerrahi sınırı pozitif, seminal vezikül invazyonu veya lenf nodu metastazı olan yani organa sınırlı olmayan hastalık olarak tanımladık. Ayrıca cerrahi sınırın pozitif olduğu ancak diğer kötü patolojik

özelliklerin olmadığı hastaları "underdiagnosis" kategorisinden çıkararak yaptığımız farklı tanımlama ile de "underdiagnosis" oranlarını hesapladık. Benzer biçimde tüm Ohori kriterlerini taşıyan ve cerrahi sınırı pozitif olan hastaların "overdiagnosis" kategorisine ilave edildiği farklı tanımlama ile de "overdiagnosis" oranı hesaplandı. Prostattaki kanser yüzdesi vakaların çoğunda görsel tahmin ile belirlenmesine karşın az sayıda vakada morfometrik metot kullanıldı. Tümör volümü; tahmini kanser yüzdesi ve RRP spesmenindeki prostat volümünün çarpımıyla hesaplandı.

### Bulgular

Çalışmaya klinik evresi T1c olan 2,126 PKa'li hasta alındı. Tablo 1 hastaların klinik ve patolojik özelliklerini göstermektedir. 1989-2005 yılları arasında RRP yapılan hastaların %27'si "underdiagnosis" kriterlerimize uyarken %5'i "overdiagnosis" kriterlerine uy-

maktaydı. Tablo 2 dönemlere göre "underdiagnosis" ve "overdiagnosis" oranlarını göstermektedir. "Underdiagnosis" kriterlerine uyan hastaların 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranı (PFS) % 79'du (%95 CI 75-84). Bu gruptan T2 evre ve pozitif cerrahi sınırlı hastalar çıkarıldığında 5 yıllık PFS değeri %74 (%95 CI 67-80) olmaktadır. "Underdiagnosis" kriterlerimize uymayan hastalarda 5 yıllık PFS oranı %92 (%95 CI 90-94)'dir. Her iki "overdiagnosis" tanımlamasına giren hastalarda 5 yıllık PFS oranı %100 idi. Tablo 3 yaşa göre "overdiagnosis", "underdiagnosis" ve 5 yıllık PFS oranlarını göstermektedir. "Overdiagnosis" 55 yaş ve altında 56-65 yaş veya 65 yaş üstü erkeklere göre daha sık görülmektedir (%6.5 vs %4.9 and %3.2, p=0.02).

### Erken ve geç tarama yapılan grup

Seminal vezikül invazyonu, lenf nodu pozitifliği ve ekstrakapsüler tümör yayılımı olan

**Tablo 3. 1989-2005 arası hasta yaşına göre "overdiagnosis", "underdiagnosis" ve 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranları**

	Hasta Sayısı/Toplam Sayı (%)			p değeri
	55 yaş ve altı	56-65	65 yaş ve üstü	
Overdiagnosed hasta sayısı	18/279 (6.5)	41/837 (4.9)	22/684 (3.2)	0.02
Pozitif cerrahi sınırlı hastalar dahil overdiagnosed hasta sayısı	19/279 (6.8)	43/837 (5.1)	23/684 (3.4)	0.02
Underdiagnosed hasta sayısı	70/307 (23)	255/980 (26)	237/826 (29)	0.04
Pozitif cerrahi sınırlı hastalar hariç underdiagnosed hasta sayısı	40/307 (13)	146/980 (15)	122/826 (15)	0.57
5 yıllık progresyonsuz sağ kalım yüzdesi	87	87	89	0.78

hastaların oranı, erken (Dönem 1) ve geç (Dönem 2) tarama yapılan popülasyonda benzerdi. Buna karşın PSA ortalaması ve tümör volümü geç tarama yapılan grupta belirgin olarak daha düşüktü. Ayrıca geç tarama yapılanlarda cerrahi sınırı pozitif olan hasta oranında belirgin düşme mevcuttu. PSA eşik değerinin 4.0 dan 2.5 ng/ml'ye düşürülmesi bizim tanımımıza uyan "underdiagnosis" oranında %4 düşme ve 5 yıllık PFS oranında %7 yükselmeye sonuçlanmıştır. Bu aynı zamanda tüm "overdiagnosis" oranını %5.8 yükseltmiştir ( $p < 0.0001$ ).

"Underdiagnosis" oranı biyopsi anında PSA değerleri 2.5-4.0 ng/ml olan hastalarda %19 iken 4.0 ng/ml'nin üstünde olanlarda %33 idi ( $p < 0.0001$ ). Cerrahi sınırı pozitif hastaların çıkarıldığı diğer "underdiagnosis" tanımlaması kullanıldığında bu oran sırasıyla %9 ve %17 olarak bulunmuştur.

#### Geç taranan ve bir yakınma ile hastaneye başvuran grup

Seminal vezikül invazyonu ve lenf nodu metastazı olan hasta sayısı geç taranan ve bir yakınma ile başvuruda bulunan hasta grubunda benzerdi. Bir yakınma ile hastaneye başvuran erkeklerde, tarama yapılan gruba göre (cerrahi sınırı pozitif olanlar hariç) daha fazla kötü patolojik bulgular (ekstrakapsüler yayılım ve yüksek Gleason) mevcuttu.

"Overdiagnosis" oranları bir yakınma ile başvuran grupta geç taranmış gruba göre belirgin olarak daha azdı (%3.4 vs %7.1). Bizim tanımlamamıza göre bakıldığında her 2 dönemdeki "underdiagnosis" oranları benzerdi. Cerrahi sınır pozitif olan hastalar çıkarıldığında "underdiagnosis" oranı başvuran grupta daha sık saptandı (%18 vs %13,  $p = 0.007$ ).

#### Tartışma

1990'lı yılların başında PSA'nın yaygın olarak kullanıma girmesiyle metastatik hastalık ile başvuran hasta sayısında azalma olmuş ve PKa'ne spesifik mortalite oranlarında belirgin düşme gözlenmiştir. Bununla birlikte, "overdiagnostik" PKa sayısında da artma ol-

duğu düşünülmektedir. Gereksiz tedavinin neden olduğu morbidite PKa taramasına bazı sınırlamalar getirmiş, ayrıca düşük riskli hastaların progresif hastalık açısından klinik bulgu görülene kadar geciktirilmesini gündeme getirmiştir.

Bir tarama çalışmasında Draisma ve De Koning prostat kanseri oluşma süresi ve "overdiagnosis"i tahmin etmek için simülasyon analizi uygulamışlardır. Modellerinde 55 yaşında tahmin edilen "lead-time" ve "overdiagnosis" oranları sırasıyla 12.3 yıl ve %27 idi. Buna zıt olarak 75 yaşında bu oranlar sırasıyla 6 yıl ve %56 idi. Buna benzer olarak Etzioni ve arkadaşları "overdiagnosis" oranlarını beyaz ırk için %29, siyah ırk için %44 olarak, tahmini "lead-time" süresini ise sırasıyla 5 ve 7 yıl olarak bildirmişlerdir. PSA kullanılarak yapılan tarama çalışmaları ile beyaz ve zencilerde sırasıyla %15 ve %37 oranında latent kanser yakalayabileceklerini tahmin etmiş olup bu oran PSA çağı öncesinde otopside tanı konulara yakın bir orandır. Buna zıt olarak bir epidemiyolojik çalışmada McGregor ve arkadaşları 50-70 yaş arası Quebec erkeklerde "overdiagnosis" oranlarını %84 olarak bildirmişlerdir.

Daha önceki klinik çalışmalarda araştırmacılar düşük volüm, düşük grade, organa sınırlı tümör evresi gibi patolojik kriterler kullanarak "overdiagnosis" prevalansını bulmaya çalışmışlardır. Bizim çalışmamıza benzer kriterler kullanılarak, Ohori ve arkadaşları %17 oranında önemsiz kanser, Epstein ve arkadaşları ise %26 oranında önemsiz veya minimal kanser bildirmişlerdir. Daha yakın bir zamanda Postma ve arkadaşları bir tarama çalışmasının ilk bölümünde %32, ikincisinde ise %43 oranında minimal kanser bildirmişlerdir.

Bizim sonuçlarımız daha düşük oranda "overdiagnosis" ortaya çıkarmıştır. Bizim çalışmamızda % 18'den daha az oranda hasta muhtemelen "overdiagnostik" PKa için tedavi edilmiştir. Bu çalışma ile diğer çalışmalar arasındaki farkın nedeni tümör volüm he-

saplaması, hasta seçimi ve dışlama kriterlerindeki farklılıktan kaynaklanabilir.

Bu çalışmanın ikincil bulgusu ise biyopsi için PSA sınır değerinin 4.0 ng/ml'den 2.5 ng/ml'ye düşürülmesinin "underdiagnosis" oranında düşme ve 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranında artma ile sonuçlanmasındır. "Underdiagnosis" tanımı pozitif cerrahi sınırlı hastalar çıkarılarak yapıldığında "underdiagnosis" oranında aynı oranda azalma bulunmamıştır. Bu nedenle "underdiagnosis" oranında azalmanın daha iyi biyolojik tümör karakteristiğinden ziyade cerrahi teknikteki gelişmelerden kaynaklandığı söylenebilir.

Ayrıca, biyopsi kararını vermede PSA sınır değerini düşürmek "overdiagnosis" oranını arttırsa da, bu oran %10'dan daha azdır. Dönem 2'deki sonuçlar "underdiagnosis" ve progresyonsuz sağ kalım oranlarının biyopsi anındaki PSA değerine bağlı olduğunu göstermekte olup bu öneriyi desteklemek için PSA değeri 4.0 ng/ml'ye kadar beklemek bazı hastalar için geç olabilir.

Çalışmamıza ait eksikliklerden bahsetmek gerekirse öncelikle verilerimiz prospektif olarak toplanmış olmakla birlikte tam olarak karşılaştırılmayan hasta popülasyonlarımızda retrospektif analizler de yapılmıştır. Örneğin Dönem 1'deki hastalara şu anda kullanılmayan sınırlı sayıda biyopsi yapılmış olup daha fazla sayıda biyopsi almanın "overdiagnosis" ve "underdiagnosis" üzerine etkisi bilinmemektedir. "Overdiagnosis" ve "underdiagnosis" için bizim kullandığımız tanımlama özellikle cerrahi sınır pozitifliğinin rolü ile ilgili olarak tartışılmaktadır. Şimdiki inceleme sadece T1c PKa'li hastaları kapsamış olsa da, bazı palpabl tümörler önemsiz prostat kanseri patolojik özelliklerini taşımaktadır.

Bu çalışmanın bir başka kısıtlayıcı faktörü de patolojik incelemenin standart olmayışıdır. Çalışmalar kanser yüzdesinin görsel tahmin ile belirtilmesi ile morfometrik olarak belirtilmesinin yaklaşık aynı sonuçları verdiğini gösterse de, bu çalışmadaki metotları karşılaştırmak doğru değildir çünkü görsel

tahmin küçük volümlü tümörlerde duyarlı değildir. Patoloji raporlarındaki bu farklılıklar "overdiagnosis" oranını etkilemiş olabilir.

## Sonuç

PSA taramasının geniş bir şekilde uygulanmasından sonra PKa'deki evre migrasyonuna rağmen bizim kriterlerimize göre "underdiagnosis" oranı "overdiagnosis"den daha fazladır. Biyopsi kararını vermede PSA sınır değerini 4.0 ng/ml'den 2.5 ng/ml'ye düşürmek "underdiagnosis" oranının azalması ve 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranının artmasıyla sonuçlanmaktadır. Bu sonuçlar prostat kanseri tarama çalışmalarının zarardan çok faydası olduğunu göstermektedir. PKa'nin "overdiagnosis" ve "underdiagnosis"ini minimize edecek optimal tarama protokolünün tanımlanması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

*Çevirenin notu: "Overdiagnosis", "underdiagnosis" ve "lead-time" in Türkçe'de tam karşılığı bulunmamaktadır. Yakın anlama gelen bazı kelimeler ise aslında anlatılmak isteneni tam olarak ifade etmemektedir. Zaten yazıda "overdiagnosis", "underdiagnosis" ve "lead-time" in tanımı ayrıntılı olarak yapılmıştır. Yazının orijinal ifadesini bozmamak ve kavram kargaşasına neden olmamak için bu kelimeler İngilizce hali ile kullanılmıştır.*

## YORUM

Kanser tanısında tarama, modern tıbbın bir parçası durumunda olup meme, serviks ve kolorektal kanserler için çoğu ülkede rutin uygulama haline gelmiştir. Tarama çalışmalarının arkasındaki mantık çok basittir; amaç kanserin erken evrede ve tedavi edilebilir aşamada tespit edilmesidir. Prostat kanserinde ise bu konuda oldukça fazla çalışma vardır. Aslında kanser taraması yapılacak 4 grup hasta bulunmaktadır (1):

1. Ömürleri boyunca kansere ait hiç semptom gelişmeyecek kanserli hastalar
2. Tanı konulmadığı takdirde klinik hale gelecek ve daha agresif tedavi gerektirecek kanserli hastalar
3. Tedavi edilmediği takdirde metastatik hale geçebilecek ancak tedavi edilebilir aşamada kanser tanısı alan hastalar
4. Klinik olarak tanı konulabilecek aşamada olan ancak tarama çalışmaları ile tanı konulan kanserli hastalar (küratif tedavi olasılığı düşük hastalar)

Tarama çalışmaları aslında 4. gruptaki hasta sayısını azaltmalı, 2. ve 3. gruptaki hasta sayısını da arttırmalıdır. Tanı anında 1. ve 2. grup arasındaki fark tam olarak net değildir.

PSA taraması ile prostat kanserinin erken evrede tanısı artık prostat kanseri tanısında

ana stratejilerden biri haline gelmiştir. Bunun nedeni ise öncelikle prostat kanserinin ölümüne sebep olan bir malign hastalık olmasıdır. Mortalitesinden ayrı olarak prostat kanseri özellikle ağırlı kemik metastazları olduğu evrede yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Ürologları prostat kanserini tarama çalışmaları ile erken evrede yakalama çabalarına iten diğer bir neden de semptomları olduğu dönemde klinik olarak tanı konulmasının genellikle hastalığın metastatik veya lokal ileri evresine rastlaması ve bu dönemde önerilecek tedavinin de sadece palyatif olmasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle henüz klinik semptom veya bulgu vermeden PSA taraması ile erken evrede tanı konulması oldukça önem arz etmekte ve ilgi görmektedir. İşte bu şekilde PSA taraması sırasında, henüz klinik semptom ve bulgusu olmayan ve ayrıca mortaliteye sebep olmayan prostat kanseri tanısına "overdiagnosis" denmektedir.

Aslında "overdiagnosis" tanımlaması literatürde değişiklik göstermektedir. Bazı otörler (2) PSA taraması ile tanı konulan ancak tarama olmaması halinde asla tanı konulmayacak prostat kanseri tanısını ifade ederken, bazıları da (3) "ölümden önce semptom ve bulgu vermeyen prostat kanseri tanısı" olarak tanımlamaktadırlar. Özetle "overdiagnosis" başka nedenlerle yaşamını yitirecek olan bir hastada klinik olarak hiçbir şekilde fark edilmeyecek ancak tarama çalışmaları ile tanı konulan prostat kanseri tanısını ifade etmektedir. Böyle tümörler sadece düşük PSA değerine sahip hastalarda bulunmaktadır. Acaba PSA tarama çalışmaları ile tedavi gerekmeyecek (yani tedavisiz bırakıldığı takdirde ölümlerle sonuçlanmayacak) kaç prostat kanseri tanısı konulabilir? Tanımlamasından anlaşılacağı üzere "overdiagnosis" retrospektif bir tanımlamadır. Çünkü tanı anında böyle bir tümörü %100 belirleyecek hiçbir klinik ve biyolojik parametre yoktur. "Overdiagnosis" sadece, hiçbir zaman hastaya olumsuz etkisi olmayacak bir tümöre agresif tedavi yapıldığı zaman zararlıdır ki bu tedaviye de "overtreatment" denmektedir. Belki "overdiagnosis" ileri yaşlarda (10 yıllık yaşam beklentisi olmayan hastalarda) tartışılabilir. Ancak erken yaşlarda tümörlerde gelişecek mutasyonlar agresif olmadığı düşünülen bir tümörü agresif hale getirebilir. Her tarama çalışmasında da mutlaka "overdiagnosis" ve "overtreatment" ihtimali vardır.

Bu çalışmada "overdiagnosis" tanımlaması patolojik kriterlere göre yapılmıştır. Bu kriterler tümör volümünün 0,5 cm<sup>3</sup>'den az, Gleason skorunun 7'den düşük ve RRP spesmeninde organa sınırlı tümör olmasıdır. "Underdiagnosis" kriterleri ise ekstrakapsüler

tümör varlığı, cerrahi sınır pozitifliği, seminal vezikül invazyonu veya lenf nodu metastazı olarak yani organa sınırlı olmayan hastalık olarak tanımlanmışlardır. Dikkat edilirse tanımlamalarda kullanılan kriterler tedavi sonrası elde edilen patolojik kriterlerdir.

Bazı araştırmacılar prostat kanserine tarama çalışmaları ile tanı konulmasının potansiyel risklerini tartışmaktadır. Tarama çalışmalarının karşısında olanlar "overdiagnosis" kategorisine giren hastaların tarama programlarına alınmaması halinde hayatları boyunca hiç prostat kanseri tanısı almayacaklarını ve bu nedenle de gereksiz agresif tedavi aldıklarını öne sürmektedirler. Çünkü küçük, mikroskopik bir odağa tanı konmasının faydaları ve bu odağın tedavisiz bırakılması halinde ne kadar sürede klinik hastalığa ilerleyeceği konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Tarama çalışmaları ile daha çok düşük volümlü, düşük grade ve organa sınırlı prostat kanserleri tespit edilmekte ve bu tümörlerin patolojik özellikleri otopsi ile tanı konulan ve ömürleri boyunca semptomatik olmayanlar ile oldukça fazla benzerlik göstermektedir (4). Bu tümörler klinik olarak önemsiz olarak adlandırılmakta olup Epstein tanımlaması olarak bilinen özellikleri taşımaktadır (5). Böyle tümörleri tespit etmek kanser insidansını arttırmakta ancak insan hayatını etkilemeyeceği için prostat kanserine spesifik mortaliteyi değiştirmemektedir. Ancak tarama çalışmalarını savunanlar böyle tümörlerin lokalize ve tedavi edilebilir aşamada olduklarını belirtmekte, hangi kanserin letal olduğunu ve hangilerinin de hayatı tehdit etmeyeceğini gösteren kriterler olmadığını ifade ederek belli oranda "overdiagnosis"i kabul edip tarama programlarının avantajlarını savunmaktadırlar.

Hugosson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma oldukça önemli veriler vermektedir (6). Klinik olarak tanı konulan prostat kanserli hastaların %29'unda tanı anında kemik metastazı saptanırken PSA taraması ile tanı konulanların hiçbirinde kemik metastazı tespit edilmemiştir. Klinik olarak tanı konulanların %27'si klinik olarak lokalize evredeyken tarama grubunda bu oran %97 bulunmuştur. Klinik olarak tanı konulan 52 hastadan, 18'i direkt prostat kanserinden olmak toplam 33 kişi kaybedilmiştir. Bu sonuçlar belli oranda "overdiagnosis" olasılığını göze alarak tarama çalışmalarının önemini göstermektedir. Aynı çalışmada PSA için serum örneği alınmasından klinik olarak prostat kanseri gelişmesine kadar geçen süre PSA değeri 10 ng/ml'den yüksek olan hastalarda, 3-10 ng/ml olan hastalara göre daha kısa bulunmuş ve klinik prostat kanserinin ortaya çıkmasından ölümüne kadar geçen süre açısından gruplar ara-

sında fark görülmemiştir. Bu durum her iki gruptaki prostat kanserlerinin aslında aynı biyolojik davranışı gösterdiği, PSA değerinin hastalığın hangi aşamada olduğunun iyi bir göstergesi olduğu anlamına gelmektedir.

Araştırmacılar bu çalışmanın ikincil bulgusu olarak biyopsi için PSA sınırı değerinin 4.0 ng/ml'den 2.5 ng/ml'ye düşürülmesinin "underdiagnosis" oranında düşme ve 5 yıllık hastalısız sağkalım oranında artma ile sonuçlanmasını göstermişlerdir. Gerçekten de prostat biyopsisine karar vermede PSA eşik değeri, düşük PSA değerinde de önemli prostat kanseri tespit edilmesinden dolayı çoğu ülkede düşürülmüştür (7). PSA 2 ng/ml altında ise prostat kanseri gelişme riski oldukça düşük olup 50-66 yaş arası erkeklerin % 80'inde PSA değeri bu düzeydedir. Serum PSA değeri 10 ng/ml ve üstünde olanlarda prostat kanseri gelişme riski %51 gibi oldukça yüksektir. Maalesef bu gruptaki kanserler sıklıkla ileri evrededir. Bu nedenle PSA değeri 10 ng/ml altında olan hastalar büyük bir olasılıkla lokal evrede olup küratif tedaviden en fazla fayda görecektir. PSA aslında normalden düşük bile olsa gelecekte prostat kanseri gelişme ihtimalinin iyi bir göstergesidir. PSA değeri 1.0 ng/ml olan kişilere göre 1.0-1.5 ng/ml arasında 2, 2.0-3.0 ng/ml arasında 5 kat fazla prostat kanseri gelişme riski vardır. 65 yaşında PSA değeri çok düşük olan kişilerde (0.5 ng/ml'den veya 1.0 ng/ml'den daha düşük) 10 yıl içinde prostat kanseri gelişme riski çok düşüktür. 75 yaşın

üstünde erken tanı koymak hastaların yaşam süresini uzatmayacağı için PSA taraması için hedef kitle yaşı 75'in altında önerilmektedir (8). Burada unutulmaması gereken bir nokta da PSA taraması ile tanı konulmasının, PSA ile tanı konulmasından farklı olduğu gerçektir. Çünkü birinde asemptomatik bir hastaya tanı konulurken diğerinde herhangi bir semptomu olup hastaneye başvuran ve PSA seviyesine göre biyopsi alınıp tanı konulan grup vardır.

Bu makale ile beraber aynı dergide yayınlanan bir başka çalışmada "overdiagnosis" ve "underdiagnosis" oranı PSA değeri 2.0-3.9 ng/ml arasında olanlarda sırasıyla %19.7 ve %18.9 bulunurken, bu değer PSA'sı 4.0-10 ng/ml olanlarda %16.5 ve %36.7 olarak tespit edilmiştir. PSA değeri 2.0-10 ng/ml arasında ise bu oranlar sırasıyla %17.6 ve %30.3 olarak bulunmuştur (9). Prostat kanserinde "underdiagnosis" oranı "overdiagnosis"den daha fazladır. Bu nedenle biyopsi için PSA eşik değeri düşürülerek (2.5 ng/ml) "underdiagnosis" oranı düşürülmeye çalışılmalı ve "overdiagnosis" ihtimali göze alınarak hastalar erken evrede ve hastalığın tedavi edilebilir olduğu dönemde yakalanmalıdır.

"Lead-time", kanserin tarama çalışmaları ile tespit edilmesi ile tarama yapılmadan semptomlarla tanı konulacak zamana kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Eğer bir hasta bu süre içinde kaybedilirse bu "overdiagnosis" anlamına gelir. Bu süre agresif kanserlerde daha kısa, minimal kanserlerde daha uzun-

dur. Bazı durumlarda özellikle seçilmiş hasta grubunda (minimal kanserli hastalarda) küratif tedavi şansını koruyarak bekle gör yaklaşımı önerilebilir. Zaten bu öneri bekle-gör yaklaşımı ile radikal prostatektominin karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmayla da desteklenmektedir (10).

Bu çalışmadaki eleştirilecek bir nokta 1991 yılına kadar PSA değeri 4.0 ng/ml'nin üzerinde olan herkese parmakla rektal inceleme ve transrektal ultrason yapılması ve sadece parmakla rektal inceleme ve transrektal ultrasonda olağandışı bir durum olanlara quadrant biyopsi uygulanmasıdır. "Overdiagnosis"ın klasik tanımında tarama çalışmaları sırasında sadece PSA yüksekliği ile tanı konulan PKa tanısı vardır. Oysaki parmakla rektal inceleme veya transrektal ultrason bulgusu olması bu tanımlama dışındadır.

Gelecekte letal prostat kanserini non-letal prostat kanserinden ayıracak kesin belirteçler çıkana kadar, PSA tabanlı tarama çalışmaları, "overdiagnosis" ihtimali göze alınarak yapılmalı ancak her "overdiagnosis"ın "overtreatment" ile sonuçlanmaması için tümöre ve hastaya ait bazı özellikler göz önünde bulundurulmalıdır. Üroonkoloji ile ilgilenenler prostat kanserinde "overdiagnosis"den ziyade "underdiagnosis"ın üzerinde durmalı ve bu oranın düşürülmesi için daha fazla araştırma yapmalıdırlar.

## Kaynaklar

1. Bangma CH, Roemeling S, Schröder FH. Overdiagnosis and overtreatment of early detected prostate cancer. *World J Urol.* 2007; 25: 3-9.
2. Etzioni R, Penson DF, Legler JM, di Tommaso D, Boer R, Gann PH, Feuer EJ. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94(13): 981-990.
3. Black WC. Overdiagnosis: an underrecognized cause of confusion and harm in cancer screening. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92: 1280-1282.
4. Gosselaar C, Roobol MJ, Schröder FH. Prevalence and characteristics of screen-detected prostate carcinomas at low prostate-specific antigen levels: aggressive or insignificant? *BJU Int.* 2005; 95(2): 231-237.
5. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (T1c) prostate cancer. *JAMA.* 1994; 271(5): 368-374.
6. Hugosson J, Aus G, Becker C, Carlsson S, Eriksson H, Lija H, Lodding P, Tibblin G. Would prostate cancer detected by screening with prostate-specific antigen develop into clinical cancer if left undiagnosed? A comparison of two population-based studies in Sweden. *BJU Int.* 2000; 85: 1078-1084.
7. Nadler RB, Loeb S, Roehl KA, Antenor JA, Eggner S, Catalona WJ. Use of 2.6 ng/ml prostate specific antigen prompt for biopsy in men older than 60 years. *J Urol.* 2005; 174(6): 2154-2157.
8. Carter HB, Landis PK, Metter EJ, Fleisher LA. Prostate-specific antigen testing of older men. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91(20): 1733-1737.
9. 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.
10. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2005; 352(19): 1977-1984.