

Over Kanseri Taraması ve İngiliz Grubu Over Kanseri Tarama Çalışması

Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial

Özetleyen: Dr. Murat ÖZ

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği

Giriş

Over kanserinin kötü prognostik sonuçları bizlere 30 yıl öncesinden over kanseri için bir tarama program araştırmaları başlatmamız için motivasyon kaynağı oldu. Çalışmaların başlamasından sonra günümüze kadar CA-125'in over kanseri riski için yüksek spesifisiteye sahip bir prediktör olabileceğini ve CA-125 için bir eşik değeri belirleyerek bu eşik değerin üzerindeki durumlar için ikinci basamak ultrason taramasının kullanılması ile karakterize multimodal tarama yaklaşımından oluşan "Risk of Ovarian Cancer Algorithm (ROCA)" algoritmasının over kanseri mortalitesinin azaltabileceğine dair ön sonuçları yayımladık. Bu çalışmalardan elde ettiğimiz veriler bizi 2001 yılında kapsamlı bir randomize kontrollü çalışma olan UKCTOCS'u yapmaya yöneltti. 1990'larda yayınlanan geniş çaplı prospektif çalışmalar bize CA-125 ve ultrason bazlı over kanseri tarama stratejileri ile prelinik vakaların yakalanabileceğini gösterdi. Bu çalışmanın başlangıcından önce yayınlanan over kanseri taraması ile ilgili 25 çalışmanın derlemesinde ultrason ve multimodal yaklaşım ile asemptomatik hastalarda over kanserinin erken teşhis edilebileceği belirtilmekle birlikte bu durumun mortalite üzerine etkisi, yanlış pozitif sonuçların doğuracağı yan etkiler, ve maliyet/etkinlik sonuçları tam olarak ortaya konamamıştır. Bu nedenle geniş çaplı prospektif çalışmaların sonuçları elde edilmeden over kanseri taramasının rutin klinik pratiğe uygulanamayacağı sonucuna varıldı.

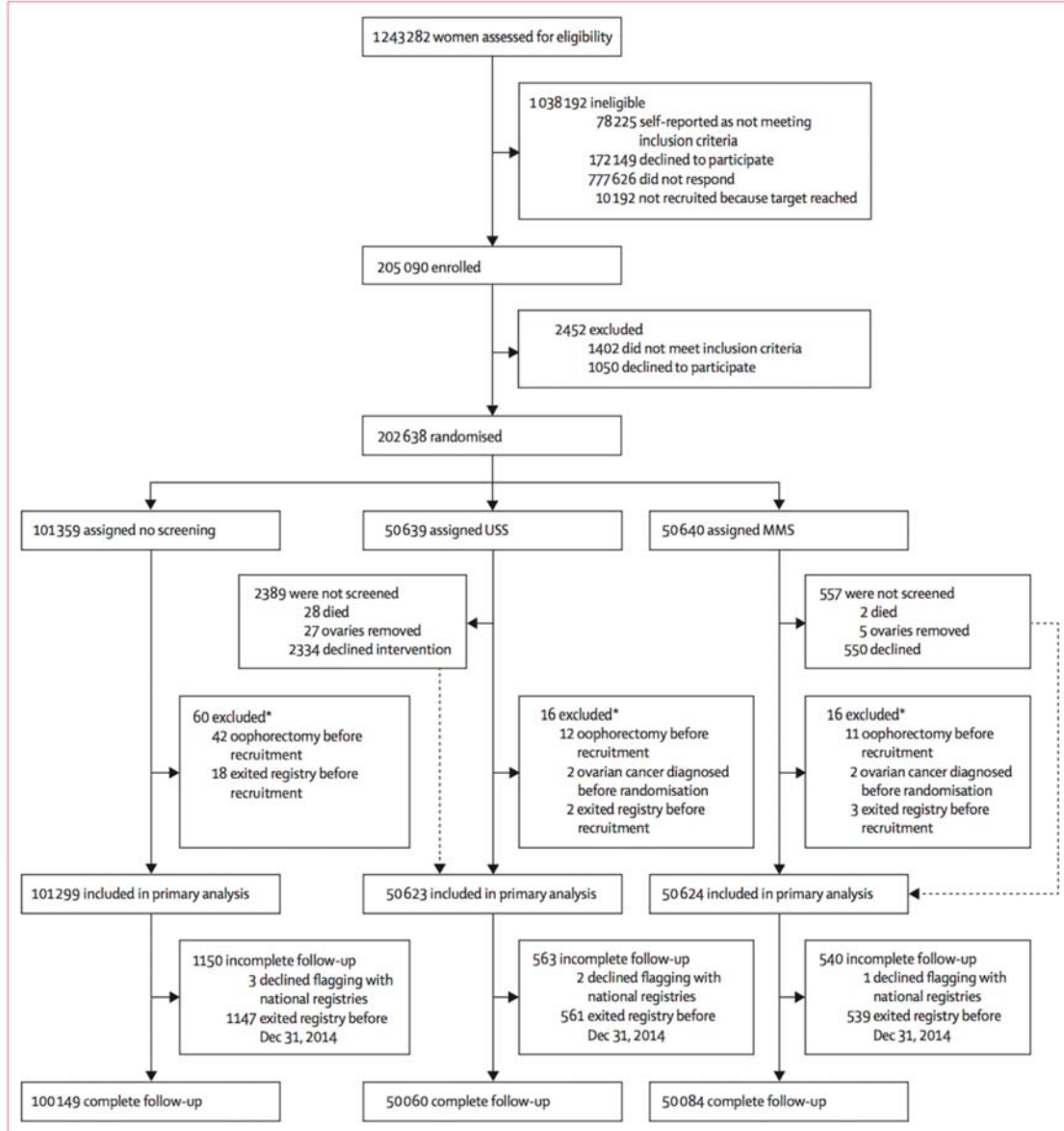
Bu çalışma yürütülürken iki büyük randomize kontrollü çalışma sonuçlandı: Shizuoka Kohort Çalışması ve Prostat Akciğer Kolorektal Ovarian (PLCO) kanser tarama çalışması. Shizuoka Kohort Çalışması'nda mortalite bilgisi olmadan yalnızca ovarian kanser tespit oranı verilirken diğer çalışmada tarama grubu ile kontrol grubu arasında mortalite açısından fark bulunmadı.

Bilindiği kadarıyla bu çalışma postmenopozal kadınlarda yıllık uygulanan multimodal tarama stratejisi ile over kanserine bağlı mortalitenin düşürülebildiğini ve bu tarama yönteminin güvenilirliğini gösteren ilk randomize kontrollü çalışmadır.

Metot

50-74 yaş arası postmenopozal hastalar çalışmaya katılmak için seçilmiştir. Dışlanma kriterleri, bilateral salpingo-ooforektomi geçirmiş olmak, over kanseri öyküsü olması, ailesel over kanseri açısından yüksek risk grubunda bulunmak ya da aktif bir non-ovaryan malignite tanısı olması olarak belirlenmiştir. Katılımcılar 3 gruba randomize edildi. Birinci grup multimodal tarama (MMT), ikinci grup USG

tarama (USGT), üçüncü grup ise tarama yapılmayanlar (Sırası ile 1:1:2 oranında) olarak belirlenmiştir (Bkz. Şekil-1). Katılımcılar ve araştırmacılar randomizasyon konusunda bilgilendirilmiş iken, sonuçları değerlendirecek olan komite randomizasyon konusunda kör bırakılmıştı.



Şekil 1.

MMT grubunda seri serum CA-125 ölçümleri yapılarak “Risk of Ovarian Cancer Algorithm” (ROCA) triyajı yapıldı. Katılımcılar buna göre düşük risk grubu (yıllık takip), orta risk grubu (3 ay ara ile serum CA-125 tekrarı) ve yüksek risk gruplarına (6 hafta içinde transvajinal US ile birlikte serum CA-125 tekrarı) ayrıldı.

USGT grubunda ise katılımcılar düşük risk (yıllık USG takibi), tatmin etmeyen USG grubu (3 ay sonra USG tekrarı) ve yüksek risk gruplarına (6 hafta içerisinde uzman

ultrasonografist ile USG tekrarı) ayrıldı. Her iki grupta da persiste eden anormallikleri olan kadınlar çalışmada yer alan ilave bir hekim tarafından klinik olarak değerlendirilmiştir. Bu klinik değerlendirme sonucunda, biyopsi ile ya da cerrahi sonucu over kanseri tanısı alan kadınlar “tarama pozitif” olarak kabul edilmiştir.

Orjinal çalışma protokolü 6 tane yıllık tarama ve randomizasyon sonrası 7 yıllık takipten oluşmaktadır.

Sonuçlar ve Tartışma

100.149 katılımcı tarama yapılmayan grupta, 50.060 katılımcı USGT grubunda, 50.84 katılımcı ise MMT grubunda hedeflenen takip süresini tamamlamıştır.

Taramaya başladıktan sonra bir yıl içerisinde epitelyal over kanseri (EOK) tanısı için sensitivite değerleri MMT grubunda %84 (237 EOK'nın 199 tanesinde), USGT grubunda ise %73 (221 EOK'nın 161 tanesinde) olarak saptanmıştır. MMT grubunda 16 primer peritoneal kanser (PPC) hastasının 13 tanesi (%81) tespit edilebilirken USGT grubunda 10 PPC vakasından 3 tanesi (%33) tespit edilebilmiştir.

MMT grubunda tarama yapılmayan gruba göre daha düşük volümlü EOK ve PPC tanıları konmuştur ($p < 0.0001$). MMT ile USGT grubu karşılaştırıldığında ise tanı anındaki hastalık volümü açısından anlamlı fark bulunamadı ($p = 0.57$).

Çalışma sonunda 649 katılımcı EOK nedeniyle öldü: 347 hasta tarama yapılmayan grupta, 148 hasta MMT grubunda ve 154 hasta USGT grubunda.

MMT grubunda 488 hastaya (%1), USGT grubunda ise 1634 hastaya (%3.2) yanlış pozitif sonuç nedeniyle benign cerrahi yapılmıştır.

Mortalite azalma oranı MMT grubunda %15, USGT grubunda %11 olarak hesaplandı, fakat bu değerler çalışmanın başında belirlenen Cox analizi ile karşılaştırıldığında anlamlı değildi. Ancak takip süresi uzadıkça taramanın geç etkileri ortaya çıkmakta ve tarama grupları ile tarama yapılmayan gruplar arasındaki mortalite farkı artmaktadır. Bu sonuç Şekil 2'de görülmektedir. Randomizasyon sonrası ilk 7 yıllık takiplerde gruplar arasında herhangi bir mortalite farkı görülmezken 7-14 yıllar arasındaki takiplerde tarama yapılmayan gruba ait mortalite değerleri artmaktadır.

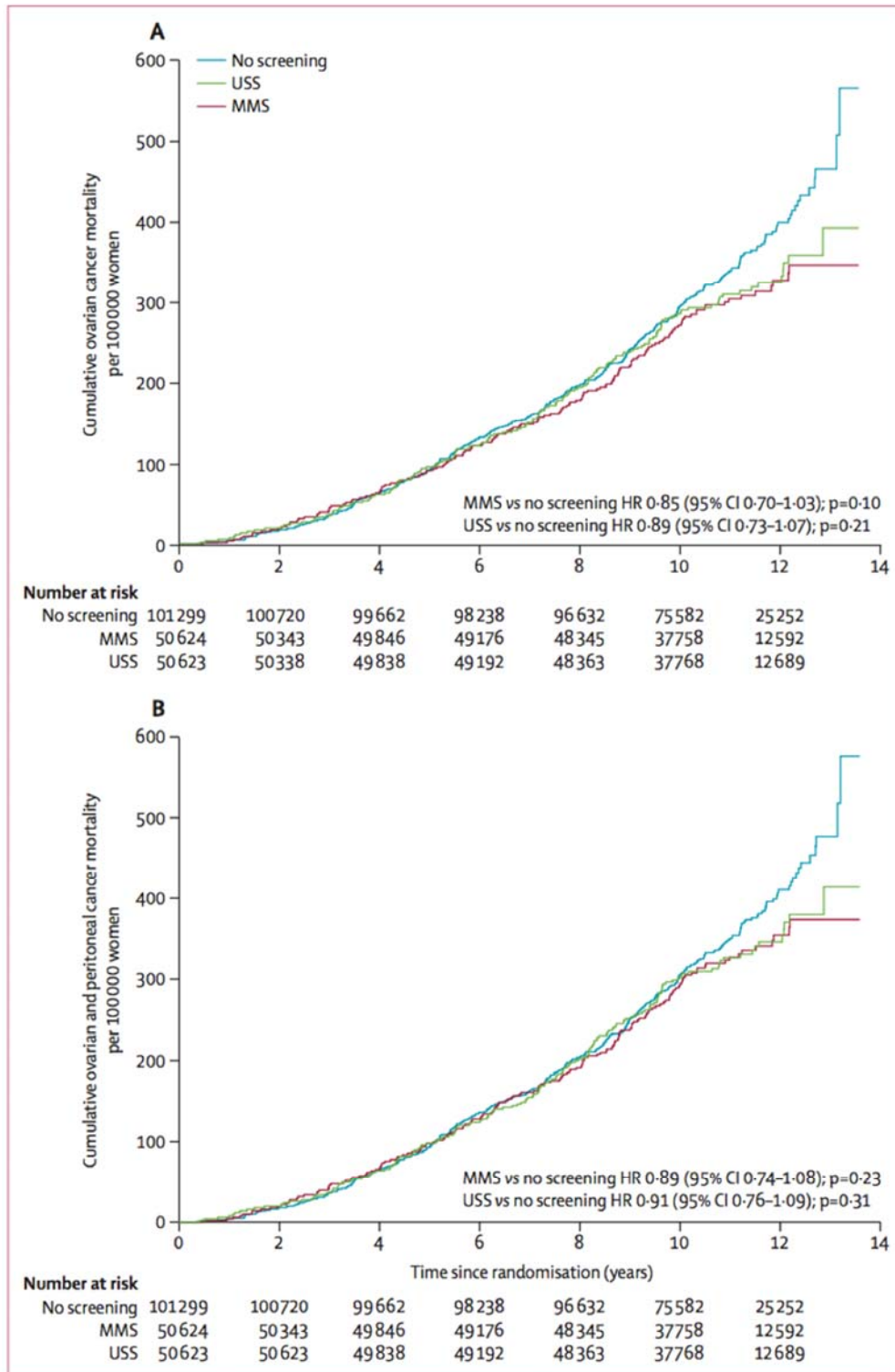


Figure 2: (A) Cumulative ovarian cancer and (B) ovarian and peritoneal cancer deaths
The Royston-Parmar model is shown in the appendix (p 12, 13). HR=hazard ratio. MMS=multimodal screening. USS=ultrasound screening.

Şekil 2

Bir başka deyişle, bu çalışmanın sonuçlarına göre 641 hasta 14 yıl boyunca yıllık MMT programı ile taranırsa bir tane over kanserine bağlı ölüm önlenebilecektir. Bu çalışmaya en yakın dizayna sahip çalışma PLCO kanser tarama çalışmasının over ayağıdır. Bu çalışmada ortalama 12.4 yıllık takiplerde tarama ve kontrol grubunda EOK ve PPK'e bağlı mortalite oranları arasında bir fark bulunamamıştır. Yanlış pozitif sonuçlarla gereksiz cerrahi oranları MMT grubunda belirlenen limitlerin çok altında kalırken USGT grubunda ise kabul edilebilir sınıra yakın bulunmuştur.

YORUM

Bu çalışmadan çıkarılan en önemli sonuç, over kanseri tarama programlarına bağlı mortalite düşüşlerinin ancak uzun süreli takiplerin ardından elde edilebileceğidir. İlk 7 yıllık takipte gruplar arasında herhangi bir mortalite farkı oluşmazken 7-14 yıl arasında tarama gruplarıyla kontrol grupları arasında fark oluşmaya başlamış ancak hala istenilen mortalite düşüş oranlarına ulaşamamıştır (Şekil 3). Fakat yazarlar daha uzun süreli takiplerde istenilen mortalite düşüş oranlarına ulaşabileceğine inanmaktadır.

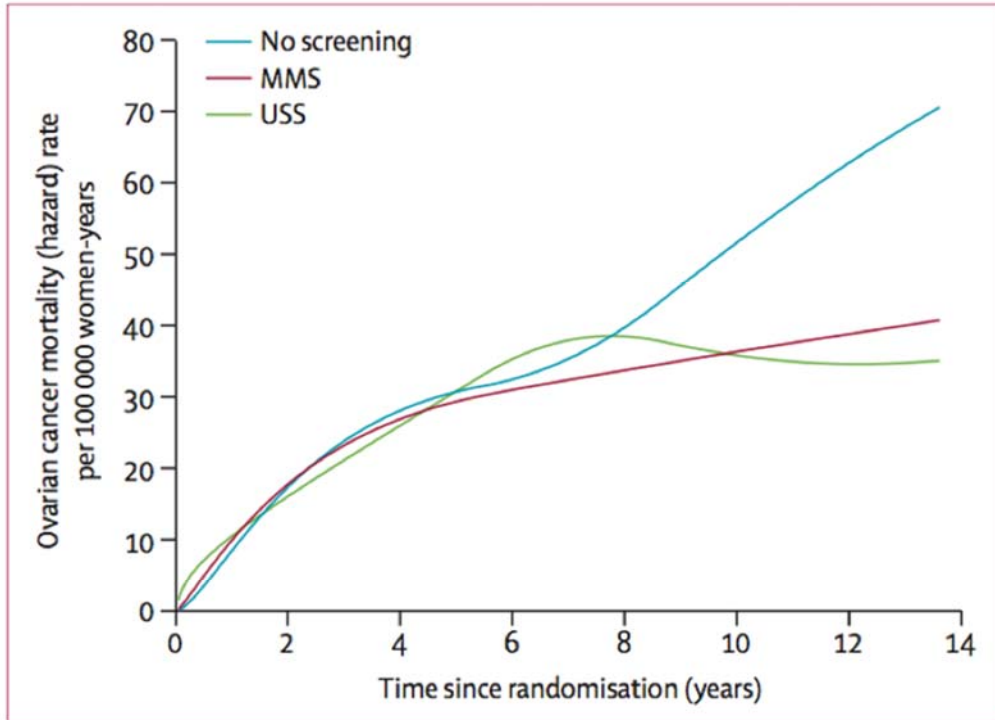


Figure 3: Rates of ovarian cancer

The figure including confidence limits is in the appendix (p 14).

MMS=multimodal screening. USS=ultrasound screening.

Şekil 3

Aynı şekilde MMT programının maliyet-etkinliği ve uzun dönem takip sonuçları elde edilmeden over kanseri taramasıyla ilgili kesin bir yargıya varmak doğru olmayacaktır.