

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOİSTATİSTİK VE TIBBİ BİLİŞİM
ANABİLİM DALI

**GEREKSİZ VE YETERSİZ TANI SORUNLARININ
İSTATİSTİK YÖNTEMLERLE
ÖNCEDEN SAPTANABİLİRLİĞİ**

İlter HELVACI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. E. Arzu KANIK

Tez No: 20

MERSİN 2011

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BIYOİSTATİSTİK VE TIBBİ BİLİŞİM
ANABİLİM DALI

GEREKSİZ VE YETERSİZ TANI SORUNLARININ İSTATİSTİK YÖNTEMLERLE ÖNCEDEN SAPTANABİLİRLİĞİ

İlter HELVACI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. E. Arzu KANIK

Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından BAP-SBE BTB (İH) 2009-9 DR no'lu proje olarak desteklenmiştir.

Tez No: 20

MERSİN 2011

MERSİN ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

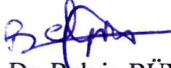
Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı Doktora programı çerçevesinde yürütülmüş olan “Gereksiz ve Yetersiz Tam Sorunlarının İstatistik Yöntemlerle Önceden Saptanabilirliği” başlıklı çalışma, Jürimiz tarafından doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 25.08.2011



Prof. Dr. E. Arzu KANIK

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı
Jüri Başkanı



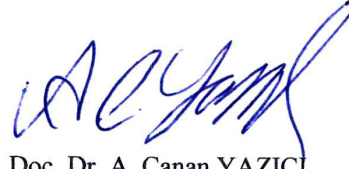
Prof. Dr. Belgin BÜYÜKAKILLI
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyofizik Anabilim Dalı
Jüri Üyesi



Doç. Dr. Bahar TAŞDELEN
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı
Jüri Üyesi



Prof. Dr. Murat BOZLU
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı
Jüri Üyesi



Doç. Dr. A. Canan YAZICI
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı
Jüri Üyesi

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulu'nun 21/09/2011 tarih ve 2011/307 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü
Prof. Dr. Nika GÖNTEPEKOĞLU



TEŞEKKÜR

Tanıőtıđım ilk günden bu yana sürekli bana destek olan ve bölüm içerisinde bir aile ortamı yaratan çok sayın ve kıymetli hocalarım, Anabilim Dalı Başkanım Prof. Dr. E. Arzu Kanık'a ve Doç. Dr. Bahar Taşdelen'e, jüri üyeliklerimi yapan Prof. Dr. Belgin Büyükakıllı, Prof. Dr. Murat Bozlu ve Doç. Dr. A. Canan Yazıcı hocalarıma en içten saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Doğduğum ilk günden bu yana benden desteğini hiç esirgemeyen anneme, kardeőime ve rahmetli babama sonsuz sevgi ve saygı göstersem de az gelir.

Bana sürekli moral kaynağı olan pozitif enerjili, tatlı ve cici bölüm arkadaşlarıma, iő yaőantımın zevkle ve güzelliklerle geçmesini sağladıkları için çok teşekkür ediyorum.

İlter HELVACI

Ağustos 2011

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	vi
ÖZET	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Temel Kavramlar	4
2.1.1. Tanı kavramı	4
2.1.2. Tıbbi uygulamalarda tanı	5
2.1.3. Tarama testleri.....	6
2.1.3.1. Tarama politikaları	7
2.1.3.1.1. Kitle taraması	7
2.1.3.1.2. Rutin tarama	9
2.1.3.2. Tarama teslerinde sensitivite, spesifisite.....	9
2.1.3.3. Sistematik test sonuçları.....	10
2.1.3.3.1. Örnek: Bir tarama testindeki sistematik hata olasılıkları	10
2.1.4. Tanı testleri.....	11
2.1.5. Tarama yöntemlerinin değerlendirilmesi	16
2.1.6. Tarama faydası	18
2.1.7. Tarama testlerinin insidans miktarlarındaki değişime etkisi	18
2.1.8. Tarama Testleri ile İlgili Kavramlar.....	20
2.1.8.1. Tarama testi daveti	20
2.1.8.2. Bireysel tarama, Takvimli tarama	21
2.1.8.3. Tarama aralığı.....	21
2.1.8.4. Evre.....	21
2.1.8.5. Oluşum süresi	21
2.1.8.6. Kalış zamanı	22
2.1.8.7. Lead zamanı ve Sojourn zamanı birlikte değerlendirilmesi	23
2.2. Gereksiz tanı.....	24
2.1.1. Hastalık seyri lead zamanı gereksiz tanı	26
2.2.2. Tanı yan etkileri	30
2.2.3. Tahmin yaklaşımları.....	31

2.2.3.1. İnsidans oranı metodu.....	34
2.2.3.2. Kümülatif insidans oranı metodu	35
2.2.3.3. Hastalık modellemesi yaklaşımları.....	37
2.2.4. Gereksiz tanının yanlış pozitiflik ile farklılıkları	40
2.2.5. Survival istatistiklerinde gereksiz tanı yanlılığı.....	41
2.3. Yetersiz tanı	42
2.3.1. Kesim Değerlerinin (cut-off value) etkisi	43
2.4. Tahminler için olan Simulasyon Modelleri	45
2.4.1. MISCAN modeli	46
2.4.1.1. MISCAN yapısı.....	48
2.4.1.2. Evreler	50
2.4.1.2.1. Evreler arası geçişler	50
2.4.1.3. Kalış zamanı dağılımları	53
2.4.1.4. Geçiş ve kalış zamanlarına ait formülasyonlar	54
2.4.1.4.1. Geçişlere ait formüller.....	54
2.4.1.4.2. Kalış sürelerine ait formüller	55
2.4.2. MISCAN Model geçerliği.....	56
2.4.2.1. Gereksiz tanı oranlarının ve lead sürelerinin tahmin edilmesi.....	56
2.4.2.2. Parametre tahminleri	57
2.4.2.3. Farklılaşma gradeleri.....	57
2.4.3. Kümülatif İnsidans Uygulamaları	65
2.4.3.1. Kümülatif İnsidans Çalışmalarından Edilen Sonuçlar	69
2.5. Gereksiz ve Yetersiz Tanı kriterleri kullanılarak yapılan hesaplamalar	71
2.5.1. Erken ve sonraki kohort	75
2.5.2. Daha sonra taranan bireyler ile Refere Kohort karşılaştırması	76
2.6. Gerekli ve gereksiz vakaların kesin insidans tahminleri	81
2.7. Nomogramlar	87
2.7.1. Kattan nomogramının işlevleri	87
3. GEREÇ ve YÖNTEM	89
4. BULGULAR.....	91
5. TARTIŞMA	103
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	106
7. KAYNAKLAR	107

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.1. Lead zamanı, sojourn zamanı, gereksiz tanı	27
Şekil 2.2.2. Gereksiz tanı olmadığı durumda, 50-68 yaş aralığındaki kadınlara uygulanan 2 yıllık taramanın invaziv meme CA insidansına etkisi.....	33
Şekil 2.2.3. Gereksiz tanı olduğu durumda 50-68 yaş arasına uygulanan 2 yıllık taramanın invaziv meme CA insidansına etkisi.....	36
Şekil 2.2.4. Gereksiz tanının yaşam olasılıkları üzerindeki etkisi	41
Şekil 2.3.1. Potansiyel Gereksiz ve Yetersiz Tanı durumları	43
Şekil 2.4.1. Prostat CA ve tarama testinin geçmişine ait olaylar zinciri.....	45
Şekil 2.4.2. Yaşam öykülerinde meydana gelen tarama sebepli değişiklikler.....	49
Şekil 2.4.3. Klinik tanıya kadar olan süreçteki prostat CA öyküsünün MISCAN modeli.....	61
Şekil 2.4.4. MISCAN modeli ile yapılan tahmini insidans oranlarının Rotterdam çalışmasından elde edilen insidans oranları ile karşılaştırılması	63
Şekil 2.4.5. Yaş spesifik CA oranları.....	64
Şekil 2.4.6. Her kohort grubu için hedef popülasyonda oluşan beklenen ve gözlenen CA insidansları	67
Şekil 2.6.1. Deney ve kontrol gruplarındaki invaziv meme CA, DCIS, ve tüm Meme CA insidansları	85
Şekil 2.7.1. Kattan Nomogram kriterleri	88

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1.1. Tarama ve tanı testleri arasındaki farklılıklar	13
Çizelge 2.1.2. Tarama testi örnekleri	14
Çizelge 2.2.1. Gereksiz Tanı ve Yanlış Pozitiflik farklılıkları.....	40
Çizelge 2.4.1. Evreler ve geçiş olasılıkları	52
Çizelge 2.4.2. Dağılım fonksiyonları.....	53
Çizelge 2.5.1. RRP tedavisi uygulanan bireylerin klinik ve patolojik özellikleri.....	73
Çizelge 2.5.2. Dönemlere göre yetersiz tanı, gereksiz tanı ve progresyonsuz survival oranları.....	74
Çizelge 2.5.3. Hasta yaşına göre yetersiz tanı, gereksiz tanı ve progresyonsuz survival oranları	74
Çizelge 4.1. Prostat Hastalarına ait tanııcı istatistikler	91
Çizelge 4.2. Prostat CA değerlendirme kriterlerinin yaş gruplarına dağılımı.....	92
Çizelge 4.3. Değişkenlerin Tumor tiplerine göre normal dağılıma uygunluğu	93
Çizelge 4.4. Sürekli yapıdaki kriterlerin, Tumor tiplerine göre dağılımı.....	93
Çizelge 4.5. Kategorik Yapıdaki değişkenlerin Tumor tiplerine göre dağılımı.....	94
Çizelge 4.6. Ohori ve Epstein ortak kriterlerinin yer aldığı logistic regresyon modeli	94
Çizelge 4.7. Tüm değişkenlerin yer aldığı, Tumor ayırt ediciliği için olan logistic regresyon analizi	95
Çizelge 4.8. Logistic regresyon modelinden hesaplanan, Tumor tipi tahmin olasılıklarına ait özet istatistikler	96
Çizelge 4.9. PSA performans değerlendirmesi	97
Çizelge 4.10. Gleason toplamının Tumor ayırt ediciliği.....	98
Çizelge 4.11. Tumor tiplerinin Yaş gruplarına dağılımı	99
Çizelge 4.12. Yaş gruplarına göre PSA karşılaştırması	100
Çizelge 4.13. Gözlemlenen önemsiz tumor oranlarının Ohori çalışması oranları ile karşılaştırılması	100
Çizelge 4.14. Gözlemlenen önemsiz tumor oranlarının Epstein çalışması oranları ile karşılaştırılması	101
Çizelge 4.15. Gözlemlenen önemsiz tumor oranlarının Pelzer ve ark. çalışması oranları ile karşılaştırılması	101
Çizelge 4.16. Gözlemlenen önemsiz tumor oranlarının Graif ve ark. çalışması oranları ile karşılaştırılması	101
Çizelge 4.17. Dönem 2	102
Çizelge 4.18. Dönem 3	102

ÖZET

Gereksiz ve Yetersiz Tanı Sorunlarının İstatistik Yöntemlerle Önceden Saptanabilirliği

Gereksiz tanı (overdiagnosis) ya da başka bir ifadeyle gereksiz tespit, genellikle uzun dönemde ortaya çıkan hastalıklarda, ölüme yol açmayan ya da bireyin sağlığını fazla miktarda olumsuz yönde etkilemeyecek asemptomatik bir hastalığın, erken teşhis programları esnasında saptanmasıdır. Bu durumda hastalık için oluşturulan tanı testinin duyarlılığında ve pozitif kestirim değerinde ister istemez artış meydana gelmektedir.

Yetersiz tanı ise hızlı progresyon gösteren bir hastalık ile ilgili tarama testi esnasında yapılan teşhisin hastalık evresini olduğundan daha düşük düzeyde tanımlamasıdır.

Bunun yanı sıra gereksiz tanı, erken teşhis programlarının sağlamış olduğu faydaların tıbbi açıdan değerlendirilmesinde karışıklığa yol açan bir durum yaratmaktadır. Bireylerin gereksiz tanı nedeniyle gereksiz ilaç veya diğer medikal uygulamalara maruz kalması yaşam kalitesinde deformasyona ve maddi açıdan kayba neden olmaktadır.

Yapılan bilimsel çalışmalarda, gereksiz tanı, daha çok kanser (prostat, meme...), astım, obezite, sıtma gibi fizyolojik hastalıkların yanı sıra depresyon, çift uçlu depresyon, şizofreni gibi mental rahatsızlıkların tanısında ortaya çıkabilmektedir.

MEÜ. Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nden elde edilen veriler üzerinde yürütülecek olan çalışmada, gereksiz tanıya etkisi olabileceği düşünülen patolojik değişkenler ele alınacaktır. Bu değişkenlerden yararlanarak uygulanan ROC eğrileri, logistic regresyon gibi çeşitli tanı testi değerlendirme yöntemleri karşılaştırılarak bu yöntemlerde ortaya çıkan hastalık oranları ile demografik değişkenler arasındaki ilişkiler değerlendirilecektir. Buna bağlı olarak da tanı testlerinde gereksiz tanı ortaya çıkma olasılıkları araştırılacaktır.

Anahtar kelimeler: Gereksiz tanı, yetersiz tanı, progresyon, erken teşhis, tanı testi, duyarlılık, pozitif kestirim değeri, tarama testi.

Prediction of Overdiagnosis and Underdiagnosis Problems via Statistical Methods

Overdiagnosis is a situation that a non-mortal or an asymptomatic disease which would never make a hazard effect on the life quality of a patient, diagnosed during an early detection program. Thus, there would be an unnecessary increase at the sensitivity or the positive predictive value of a diagnostic test developed for the specific disease. Furthermore, overdiagnosis often complicates the evaluation of medical investigations of the benefit of early detection programs. The unnecessary medical treatments that the patients exposed cause deformation on life quality and monetary loss.

Underdiagnosis can be described as the failure to recognize and correctly diagnose a condition or disease in some patients.

In scientific researches, overdiagnosis occurs in physiological diseases such as cancer (prostate, breast...), asthma, obesity, malaria as well as mental discomforts such as depression, bipolar depression, schizophrenia. An example for arising of the overdiagnosis related to the demographic factors should be PSA tests used in early detection programs. If the patients whom diagnosed as positive according to the PSA screening exam die through other diseases this will lead up to overdiagnosis. Another example should be asthma diagnosis. If the patients diagnosed as asthma have also dyspnea due to obesity, this should also lead up overdiagnosis.

In this study, the relationship between the probability of Overdiagnosis occurring in diagnosis of various disease types and the Age, Gender, Bmi, Co-morbidity variables will be evaluated. Furthermore, the diagnostic tests will be compared according to overdiagnosis rates.

The data will be derived from MEÜ. Faculty of Medicine Research and Practice Hospital. The pathological variables that affect the overdiagnosis will be assessed. Using these variables, the diagnostic test evaluating methods such as ROC curves and logistic regression will be compared according to the relation between the disease rates and demographic factors. Thus the probability of overdiagnosis arising will also be researched.

Keywords: overdiagnosis, underdiagnosis, progression, early detection, diagnostic test, sensitivity, positive predictive value, screening exams.

1. GİRİŞ

Doğru tanı ve tanıya uygun doğru tedavi yöntemini oluşturmak, klinik alanda büyük önem taşıyan ve geçmişten günümüze kadar olan zamanda, birçok teşhis ve tedavi yönteminin keşfedilmesini sağlayan bilimsel faaliyetlerdir.

Şüphesiz geliştirilen bu yöntemler, hastalıkların yaşamı tehdit edecek bir evreye gelmeden önce engellenmesi ya da mevcut hastalıkların en uygun şekilde tedavi edilmesini sağlamanın yanı sıra; gerek teknolojik yapıları, gerekse ekonomik kaygılar ve daha sonra çalışma içerisinde söz edilecek olan faktörlerden ötürü, hayatı maddi ve manevi yönden olumsuz bir şekilde etkileyen dezavantajlara de sahip olabilmektedirler.

Hastalıkların tanı ve tedavisine yönelik hedeflere mümkün olan en iyi düzeyde ulaşabilme aşamalarından en önemlisi karar verme sürecidir. Karar verme en az hata ile gerçekleştiğinde hem tanı hem de tedavide oluşacak riskler de en düşük seviyeye indirilecektir.

Karar verme, birçok alternatif arasından, bir faaliyet yolunun seçilmesiyle sonuçlanan mental (bilişsel) süreç olarak tanımlanmakta, bu süreç sonunda oluşan çıktılar bir hareket, uygulama ya da seçim düşüncesi olarak adlandırılmaktadır (1). Bilişsel bir perspektiften bakıldığında, karar verme süreci, çevreyle olan interaksiyon (etkileşim) ile bütünleşen ve sürekli bir şekilde devam eden bir süreçtir.

Normatif (kuralcı) bir perspektiften bakıldığında ise, verilen kararlar daha çok karar verme mantığına dayalı olmakta ve bunun sonucunda rasyonel ve istikrarlı seçimler ortaya çıkmaktadır.

Karar verme kavramının farklı bir tanımı da, ilgilenilen problem çözüldüğünde sona eren, çözüme yönelik olarak uygulanan aktivitelerin içinde yer aldığı zaman periyodu olarak yapılabilir. Bu zaman periyodunda meydana gelen karar verme yaklaşımı, aynı zamanda, rasyonel ve irrasyonel olabilen düşünsel ya da duygusal yaklaşımlar sürecidir.

Bu tez kapsamında ele alınan konular tıpla ilgili olduğundan, çoğunlukla tanı koyma ve bu tanıya uygun tedavi uygulamalarına yönelik faaliyetleri belirlemeyi sağlayan (3) tıpta karar verme süreci yaklaşımından bahsetmek gerekecektir.

Belirlenen hedef, hastalıkların en optimal düzeyde tanı ve tedavisi olduğundan, hastalık tanısını belirlemede hangi yöntemin kullanılacağı, tanı belirlendikten sonra mevcut tedaviler içerisinde hangisinin en uygun olduğunun seçilmesine yönelik girişimler, tıpta karar verme sürecinin ilk akla gelen tanımları olarak yapılabilir; kısacası tıpta karar verme süreci doğru teşhis ve tedavi yöntemlerine karar verme sürecidir.

Doğru teşhis ve tedavi yöntemlerine karar vermek için birden çok tanı testi sonuçları literatürde var olabilir. Teknolojideki gelişmelere paralel olarak tanıda karar verme sürecinde birçok istatistiksel metot bulunmaktadır. Tanıya karar vermede eğer elde gerçek hasta ve sağlamların bulunduğu bir vaka grubu varsa, lojistik regresyon, CART, MARS, CHAID, Probit Analiz, Neural Network gibi sınıflama amaçlı yöntemler kullanılabilir. Bu yöntemler sonucunda diagnostik önem taşıyan değişkenler ve bu değişkenlerin interaksiyonları hakkında bilgi toplanabilir ve sonuçta değişken ve değişken kombinasyonları için diagnostik performanslar hesaplanabilir.

Ayrıca vaka grubunun sonucu hakkında fikir sahibi olmadığımız durumda da biomarkerların birleştirilmesi ve Latent Class (gizli sınıf), GEE (generalized estimating equations) gibi yöntemler kullanılarak diagnostik performanslar hesaplanabilir.

Daha geniş bir anlamda ifade edilecek olursa tıpta karar verme süreci, karmaşık tanı ve tedavi belirsizlikleri, hasta tercih ve hasta değerleri ve son olarak maliyetlerden oluşan geniş bir ağ içerisinde yol alınmasını sağlayan ve bu öğelerin çözümüne yönelik araçlar önererek tanı ve tedavilerde ortaya çıkan avantaj ve dezavantajları dengelemeye çalışan bir süreç olarak tanımlanabilir (5).

Doğru tanı ya da teşhis, uygun tedavideki en önemli başlangıç aşamasıyken kesin tanıyı yapabilmek için biyopsi, eliza testi gibi çeşitli yöntemlerin yanı sıra hastalık türüne yönelik olarak oluşturulan bir tarama (screening) testinden de faydalanılır.

Tarama testlerinin amacı hastalıkların mümkün olan en erken ve tedavi edilebilir zamanda saptanmasıdır. Burada karıştırılmaması gereken nokta, tarama testlerinin birçoğunun kesin tanı koymaktan çok bir şüphe uyandırmak ve bu şüpheye bağlı olarak olası hastaları daha ileri tetkik yöntemlerine yönlendirir (4).

Bu yönlendirmelerde oluşan aşırılıklar ya da yetersizlikler, yapılan ileri tetkikler sonucu kesin tanısı konan hastalıklar ve bu hastalıkların tedavisine yönelik alınan kararlar ve tüm bunların sonucunda oluşan gerçek durum ve yapılan tanılardaki insidans rakamları arasındaki farklılıklar ortaya yeni bir sorunun çıkmasını sağlamaktadır:

“Hastalar gereğinden fazla mı ya da yetersiz mi tanılanıyor?”

Ortaya atılan bu sorunlardan özellikle gereğinden fazla tanı sorunuyla, diğerine yani yetersiz tanıya göre daha sıkça karşılaşılmaktadır. Bunun sebeplerinden belki de en önemlisi mevcut birçok tarama testinin başarısının gelişen teknolojiye paralel olarak giderek artması ve hastalıklar daha insan hayatını tehdit edecek bir evreye gelmeden tespit edilebilmesidir.

Bunun yanı sıra, hastalıkların erken teşhisinde oluşan prensip hastalık durumunu atlamaktansa yani hasta bireyleri kaçırmaktansa, sensitivitesi yüksek yöntemler kullanarak, fazladan da olsa hastalık saptayarak, bireyleri gold standart adı verilen kesin tanı yöntemlerine yönlendirmek olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durum her ne kadar tanısı yapılamayan hastalıkların sayısını giderek azaltsa da özellikle bazı kanser tiplerinde “tanı yapılmamasının yapılmasından daha avantajlı” olduğu paradox durumlar yaratabilmektedir.

Yukarıda yapılan tanımlama ilk başta klinik olarak yadırganacak bir tanımlama olarak görünse de erken teşhis yöntemlerinde oluşan gereksiz tanı durumu, zamanla bireylerde başta kestirilmesi zor olan yan etkiler oluşturabilmekte ve hastanın yaşam kalitesini düşürebilmektedir.

Bu tez çalışmasında amaç gereksiz tanı (overdiagnosis) ve yetersiz tanı (under diagnosis) sorunlarını tanımlayarak, bu kavramların oluşturduğu dezavantajları farklı boyutlarıyla açıklamak; çeşitli erken teşhis yöntemlerinde ortaya çıkan gereksiz ve yetersiz sorunlarının sayısal değerlerini istatistik yöntemlerle hesaplayan metotları tartışmaktır.

Gereksiz tanı sorunu ile karşılaşılma sıklığı yetersiz tanıya göre daha fazla olduğundan, bu tez çalışmasında daha çok gereksiz tanı üstünde durulacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Temel Kavramlar

2.1.1. Tanı Kavramı:

Tanı kelimesi, köken olarak Latince’ den türeyerek Yunanca’ da kullanılmış bir kelime olan “diagnosis” kelimesinden gelmektedir. Yunanca’ da “dia” kelimesi “ayırma” (münferit), “gnosis” kelimesi ise “bilmek” (öğrenmek) anlamına gelmektedir. Bu durumda kelime anlamı olarak “diagnosis” ayırmayı bilmek, ayırt etmek kavramlarıyla ifade edilebilir (7). Birçok bilim dalında yapılan araştırmalarda bir amaç olarak ele alınan tanı kavramı, sebep ve sonuç ilişkilerini belirlemek için kullanılmaktadır. Tanının klinik alanda kullanılma sebebi daha çok semptom sebeplerini belirlemek ve buna bağlı olarak hastalıkların önlenmesi amacını taşımaktadır.

Doğru tanı, yani hastalığın doğası ve sebepleri hakkında tam bilgi edinimi durumunda, kalıcı bir tedaviye yönelmesi ve hastalıkların ortadan kaldırılması sağlanırken, kesin bir tanı konulamaması durumunda ise daha çok palyatif (hafifletici) tedavi yöntemlerine başvurulmaktadır.

Klinik alanda tanı koyma çalışmaları, beraberinde yeni bir kavramı daha getirmiştir: “tanı kriteri”. Tanı kriteri, bir klinisyenin hastalıkları doğru tanılması için gerekli olan işaretler, semptomlar ve test sonuçlarından oluşan ölçütlerdir.

Anormal semptomlara sahip bir bireyi tedaviye hazırlanan bir klinisyen, öncelikle bireyin hastalığı ile ilgili geçmişe dayalı bilgileri değerlendirecek ve bu bilgilere paralel olarak hastalık ile ilgili işaretler için tıbbi incelemelere başlayacaktır. Muhtemel hastalıklar ile ilgili hipotezleri formüle eden klinisyen, tedaviye başlamadan önce teşhislerin doğruluğunu ve güvenilirliğini sağlamak için daha detaylı test yöntemlerine başvurabilir.

Tıp alanındaki gelişmeler, yeni bilimsel nedensellikler keşfedilmesine bağlı olarak tanımların, kavramların ve bilgilerin de değişmesi durumunu yaratmaktadır. Bu değişimler “Tanı” açısından oldukça önemlidir.

Hastalıklarda tanı koyabilmek için gerekli olan tanı kriterleri geniş bir çerçeve içerisinde yer aldığından, değerlendiriciler arasında sıklıkla uyuşmazlıklar ortaya çıkmakta bu da hastalıkların doğasının ve sebeplerinin anlaşılmasındaki güvenilirliği azaltmaktadır.

2.1.2. Tıbbi Uygulamalarda Tanı

İyi bir klinisyen, homeostasis (normal denge) durumundaki bir insan vücudunun fonksiyonlarını tam olarak bilmeli ve bu dengeyi bozan faktörlerin nedenlerini araştırıp bunları ortadan kaldırarak dengeyi yeniden sağlayabilmelidir. Bu fonksiyonlar hakkında bilgi sahibi olabilmek için, tanısal tıbbı ait 4 yapıtaşını iyi bilmek gerekmektedir.

Bu yapıtaşları, her biri homeostasisi anlamak için gerekli olan Anatomi (insan vücudunun yapısı), Fizyoloji (vücudun işleyişi), Patoloji (vücudun anatomisi ve fizyolojisi ile ilgili ortaya çıkabilecek aksaklıklar) ve Psikoloji (düşünce ve davranışlar) bilim dallarından oluşmaktadır.

Klinisyen, normal olanı tanımlayıp, bu normlara karşı hastanın mevcut durumunu mukayese edecek derecede ölçüm yaparak, hastanın homeostasis durumundan olan sapmalarını ve bu sapmaların derecesini belirleyebilir, işte bu belirleme işlemi “Tıbbi Tanı”dır. Bir tanıya ulaşıldıktan sonra, klinisyenin hasta takibi ve tedavisine yönelik bir plan hazırlaması gerekmektedir. Bu plan dahilinde hastaya yönelik hastalık sebepleri, seyri, sonuçlar ve tedaviler hakkında bilgilendirme de yapılması gerekmektedir.

Tüm bu bilgilendirmelerin ve tedavilerin doğru olarak yapılabilmesi için mutlaka doğru bir tanılama işlemi şarttır. Tanı koyma işlemi uzmanlık dallarına, yani hastalığın kodlarına göre farklı zorluklar içerir.

Örneğin, psikoloji ya da psikiyatrideki klinik tanı oldukça sorunlu bir konudur. Mental sağlığa yönelik birbirinden farklı teorik görüş ve major rahatsızlıklar için oldukça az sayıda laboratuvar testinin olması bir yana, hastalıklara ya da semptomlara yönelik nedensel analizlerin yapılması her zaman mümkün olmamaktadır.

Psikolojik rahatsızlıklar için oluşturulan birçok işlevsel tanımlamalar olmakla beraber bu tanımlamalar, tanı kategorilerinde yer alan etyolojik belirsizlikle göre değişim göstermektedir (BDG, 2006)

2.1.3. Tarama Testleri

Tarama testleri başlangıçta belli bir hastalık insidansına yönelik olarak oluşturulan fakat hastalığın henüz mevcut olup olmadığı belli olmayan sağlıklı görünen popülasyonlara da uygulanan testlerdir. Buradaki kriterler taramaya alınacak olan bireylerin, yaş grupları, hastalık öyküleri, bölge, ırk gibi demografik değişkenler bakımından benzerlik göstermeleridir (11). Tarama testleri, bireylerin, ileride klinik olarak hastalık ortaya çıkması ile birlikte alacakları ileri tanı testlerinden ya da tedavilerden en optimal şekilde faydalanmalarını sağlamak amacını taşımaktadır.

Bu sayede tarama testlerine göre daha maliyetli ve zahmetli olan ayırıcı tanı testleri ve tedaviler tüm popülasyona uygulanmak yerine, hasta olma olasılığı yüksek, daha az sayıda bireye uygulanarak bazı dezavantajların ortadan mümkün olduğunca kaldırılması sağlanacaktır.

Bu konuda, Down Sendromu taraması ile ilgili bir örnek verilebilir. Down Sendromu için 1. ya da 2. Trimester döneminde yapılan ultrason ya da kan testi şeklindeki bir tarama testi kesin olarak hastalık pozitif ya da negatif sonucu vermemekle birlikte bebeğin pozitiflik açısından riskli olabileceği bilgisini vermektedir. Bu tür yüksek risk taşıyan gebe bireylere uygulanarak ilk aşamada erken teşhis açısından önemli olmakta, ama daha kesin sonuçlar için mutlaka konuya yönelik oluşturulan tıbbi tanı testlerinin (amniyosentez sıvısı) uygulanması gerekmektedir (12)

Tez konusu olan gereksiz ve yetersiz tanı problemleri, başlangıç testleri (initial test) olarak da bahsedilen tarama testleri (screening tests) esnasında ortaya çıkan problemler olup, hemen her hastalık türüne göre oluşturulan tarama testlerinde bu problemlerin oranları, miktarları ve tahminleri birbirlerinden oldukça büyük farklılıklar göstermekte ve hatta aynı hastalığın tanısına yönelik oluşturulan tarama testlerindeki rakamlar da kullanılan gereksiz ve yetersiz tanı tanımlamalarına göre çalışmadan çalışmaya farklılıklar göstermektedir.

Bu farklılıkların kaynağı ilerleyen bölümlerde de bahsedileceği gibi birçok faktör olabilmektedir. Hastalık türlerinin yapıları, prevalansları gibi hastalık kaynaklı faktörlerin yanı sıra, gereksiz ve yetersiz tanı tahmin ve hesaplamaları için kullanılan yöntemlerin de çeşitliliği yukarıda da bahsedildiği gibi çalışmadan çalışmaya büyük farklılıklar gösteren rakamların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu çalışmada yapılan araştırmalardan yola çıkarak genel bir bilgi verilecek olursa, mamografi taramalarına yönelik yapılan gereksiz tanı hesaplamaları genelde %2-%13 arasında oranlar verirken, PSA taramasında bu oranlar %30, hatta %50 seviyelerine çıkabilmektedir.

2.1.3.1. Tarama Politikaları

İki tipte tarama politikası yer almaktadır:

- 1) Kitle taraması (mass screening): Kitle taraması genel bir popülasyona ya da doğum kohortu oluşturan bireylere sistematik olarak önerilen bir taramadır. Katılım kriterlerini karşılayan bireyler belli zaman çizelgelerinde taramaya davet edilirler (hasta olsun olmasın).
- 2) Rutin tarama (routine screening; individual screening): Belirsiz zaman aralıklarında uygulanırlar. Bireylerin inisiyatifinde ya da doktor tavsiyesiyle tatbik edilirler. Rutin ve kitle taramalarının kombinasyonu da mümkündür (12).

2.1.3.1.1. Kitle taraması

Kitle taraması, ya önceden tanımlı yaş gruplarına ya da önceden tanımlı tarama aralıklarına yönelik önerilmektedir. Eğer tek bir doğum kohortuna sınırlandırılmış bir tarama varsa, aynı yaş grubundaki insanlar taramaya çağrılır. Eğer farklı yaş kohortları varsa bu durumda belli bir takvim yılında tarama testi tüm yaş grupları için aynı anda başlatılır.

Farklı yaş kohortları olduğu durumda, ilk tarama yaşı doğal olarak her doğum kohortu için farklı olacaktır.

Bu durumda bir populasyon tarama takvimini standardize etmek için bazı kriterlerin belirlenmesi gerekmektedir:

- Her doğum kohortu
- İlk taramaya çağırma yaşı
- Ardışık taramalar için olan tarama aralığı süresi

İlk tarama için olan katılım olasılıkları değişik yaş kohortları için farklılık gösterebilir. Bunun yanı sıra, ardışık taramalar için de farklı katılım olasılıkları oluşabilir.

Bir kitle tarama politikasına ait standartları iyileştirme ya da politikadan uzaklaşmayı minimize etmeye yönelik 6 ana seçenek bulunmaktadır (12):

- I) Geri çağırma politikası: 3 farklı geri çağırma politikası belirlenebilir:
 - a. Bir önceki taramaya katılıp katılmadıklarına bakılmaksızın tüm bireyler her tarama periyoduna davet edilir.
 - b. Sadece bir önceki taramaya katılan bireyler müteakip tarama periyoduna davet edilir.
 - c. İlk raunda katılan tüm bireyler diğer raundlara da davet edilir. İlk taramaya gelmeyen bireyler diğer taramalara davet edilmez.
- II) İlk taramaya katılım: populasyonun tabakalandığı durumlarda, her tabaka için ilk tarama katılım olasılığı hesaplanır.
- III) Tekrarlı taramaya katılım: bir önceki tarama raunduna katılan ve katılmayan bireyler için farklı katılım olasılıkları bulunabilir. Katılım olasılıkları arasındaki farklılıklar farklı yaş kohortları ve populasyon tabakaları için belirlenebilir.
- IV) Tarama testlerinin kombinasyonu: Her raunttaki farklı sayıda testlerin sonuçları birleşebilir
- V) İlk tarama yaşı: Sabit bir değişken olmadığı için, ilk tarama yaşı, olasılık dağılımdan elde edilebilmektedir. Yaş dağılımı ya sürekli, ya da kesikli olmaktadır. Kesikli olduğu durumda, tüm yaşlar değil sadece sınırlı bir yaş serisi ele alınır ve ilk taramaya katılım olasılığı bu yaşların her biri için belirlenmelidir. Katılım olasılıkları farklı yaşlar ya da yaş grupları için farklı değerler alabilmektedir.

VI) Tekrarlı tarama yaşı: Tekrarlı tarama serileri için yaş belirleme imkanı vardır. Bir sonraki taramanın başlaması için, bir sonraki yaş serisi için belirlenen katılım sayısına ulaşılması gerekmektedir.

Böyle bir yaklaşım tekrarlı taramalar için belirlenen sabit bir tarama aralığı yaklaşımına göre bazen daha doğru bir yaklaşım olmaktadır.

Bu yaklaşımda, katılım olasılıkları tarama raund sayısından ziyade, direkt olarak tekrarlı tarama yaşına bağlı olmaktadır.

2.1.3.1.2. Rutin Tarama

Rutin tarama, hem tek hem de çoklu yaş kohortlarına uygulanabilmektedir. Tek bir yaş kohortu olduğu durumda aşağıdaki model parametrelerinin belirlenmesi gerekmektedir (12).

- 1) Hayatı boyunca en az bir kere tarama alma olasılığı, ilk tarama alma yaşına ait olasılık dağılımı ve artık tarama almayacağı yaş sınırı.
- 2) İkinci bir tarama alma olasılığı (zaten bir kere tarama almış bireyler), birinci ve ikinci tarama arasındaki zaman aralığının olasılık dağılımı
- 3) İkinci taramadan sonra gelen, herhangi ardışık 2 tarama arasındaki zaman aralığının olasılık dağılımı:

2.1.3.2. Tarama Testlerinde Sensitivite, Spesifisite

Tarama testleri tartışılırken prelinik hastalık evresi (tarama testinin pozitif dediklerinin, gerçek pozitif olarak yorumlandığı evre) ile normal evreler (yanlış pozitif test sonucuna yol açabilecek olan evre) arasında bir ayırım yapmak gerekmektedir. Prelinik hastalık evresinde yer alan bir pozitif test sonuç olasılığı, aynı zamanda, mevcut evre için olan test sensitivitesi demektir

Bu olasılık, tüm prelinik hastalık evreleri için hesaplanır ve ortalaması alınır, genel tarama testi sensitivitesi hesaplanmış olur.

Spesifisite de benzer olarak, prelinik normal evre için olan negatif test sonuç olasılığı şeklinde tanımlanabilir. Bir tarama çalışmasında, birden fazla tarama testi yer alabilir (genelde en fazla 3'e kadar).

Basit model varsayımları altında, pozitif bir test sonucu elde etme olasılığının, teste ait bir önceki olasılıklardan ve diğer kullanılan test olasılıklarından bağımsız olduğu kabul edilmektedir.

2.1.3.3. Sistemik test sonuçları

Test sonuçlarının bağımsızlığına yönelik varsayım sadece yanlış test sonuçlarının tamamen şansa bağlı olarak ortaya çıktığı durumlar için söz konusudur. Örneğin CA taramasında, tumorlerden bazıları zor lokalizasyon yüzünden tarama esnasında kaçırılmaktadır. Bu tür tumorlerin bir sonraki taramalarda da kaçırılması yüksek bir olasılıktır (13).

Tarama testlerindeki sonuçlar bu durumda genellikle 2 tipte ortaya çıkmaktadır; sistemik hata ve rasgele hata

Rasgele sonuçlarda oluşan hatalar şansa bağlı olarak ortaya çıkmakta ve bir önceki test sonuçlarından bağımsız olmaktadır. Sistemik sonuçlardaki hatalar ise hemen her test raundunda birbirleriyle yüksek korelasyon içermektedirler.

Sistemik hatalara basit bir örnek vermek gerekirse, belli bir hastalık evresinde bulunan bir bireye uygulanan tekrarlı taramalarda eğer ilk taramada negatif test sonucu çıkmışsa, diğer taramalarda da yüksek bir ihtimalle test sonuçları negatif çıkacaktır.

Bu durumu bir örnekle açıklamak gerekirse:

Preklinik bir hastalık evresinde yanlış negatif test sonucu çıkma olasılığı 0.30 olan bir tarama testi için olasılıklar hesaplınsın. Bu evrede, 800 kişi ilk defa taramaya alındığında, 560 kişide pozitiflik, 240 kişide ise yanlış negatiflik olması beklenir, dolayısıyla bu 240 kişi pozitiflik açısından “kaçırılmış” bireylerdir.

Bu 240 kişinin ikinci taramaya kadar aynı hastalık evresinde kaldığı varsayıldığında, eğer sadece şansa bağlı hata oluşursa bu durumda $0,70 * 240 = 168$ vaka ikinci taramada tespit edilecektir. Bu durumda her iki tarama raundunda 728 vaka tespit edilir.

Eğer bu evredeki toplam 0.30'luk yanlış negatifliğin, 0.20 düzeyindeki kısmı sistematik yanlış negatiflikten oluşuyor ve geri kalan 0.10 luk kısmı da rasgele hatadan oluşuyorsa bu durumda $800 \times 0.20 = 160$ vaka (ilk taramada kaçırılan 240 vakanın 2/3'ü) sistematik hata yüzünden yeniden kaçırılacaktır.

Bundan başka, rasgele hata yüzünden kaçırılan 80 kişiden (800×0.10), 10 tanesi ($0.10 / (0.70 + 0.10) = 1/8$) ikinci taramada yeniden kaçırılacaktır. Bu durum sistematik hata sonucu yapılan yanlış tespitlerin rasgele hataya göre daha fazla oranda olduğunu açıkça göstermektedir.

Bir başka ifadeyle hata tipi rasgele olduğunda, ilk taramada kaçırılan bireylerin belli bir kısmı ikinci taramada yakalanabilmektedir. Sistematik bir hatada ise böyle bir şans kalmamaktadır.

Eğer hata tamamen rasgele olsaydı (0.30) ilk taramada kaçırılan 240 kişiden, $240 - (240 \times 30/100)$ sadece 72 tanesi ikinci taramada yeniden kaçırılacak ve 168 tanesi ise pozitif olarak tespit edilecekti (13).

2.1.4. Tanı Testleri

Tanı testi, bir hastalığın teşhisi ya da tanısını belirlemek için kullanılan herhangi bir tıbbi testtir. Tanı testinin kullanım amaçları 3 başlık altında toplanabilir:

- Hastalık tanısı
- Hastalık seyrini veya iyileşme sürecini belirlemek
- Bir hastanın hastalığı tamamen atlattığından emin olmak

Bazı tıbbi testler, basit fiziksel muayene metotlarının bir parçası olmakta ve bu tür tanımlar gene basit ortamlarda gerçekleştirilebilmektedir. Bazı testlerin gerçekleştirilebilmesi içinse, steril operasyon koşullarında tıbbi ekipler tarafından kullanılan test malzemeleri ile mümkün olmaktadır.

Kullanılan birçok tanı testi, kesin sonuçlar elde etmek için hastalardan örnekler ya da materyaller alınmasını gerektirmektedir. Bu materyaller çeşitli vücut sıvıları, doku gibi örnekler olmakta ve ileri analizler için patoloji ya da genel cerrahi gibi bölümlerin incelemesini gerektirmektedir. Birçok tıbbi tanı testi, canlılar üzerinde uygulanır olmakla birlikte bazı tıbbi tanı testleri otopsinin bir bölümü olarak uygulanmaktadır.

Tanı testlerinin geçerliliği tamamen tanı testi öncesi, tanı testi esnasında ve her bir deneyden sonra elde edilen ölçümlere bağlıdır. Bu testlerden iyi bir sonuç elde edebilmek için kalite güvencesi, kalite kontrol ve kalite değerlendirme kriterlerini içeren genel bir programın kullanılması gerekmektedir.

Tanı testleri genellikle, bir vakaya yönelik artan riskleri öngören tarama testi sonuçlarına dayalı olarak klinik önemli bir hastalığın olup olmadığını ortaya çıkarmaya yönelik uygulanan ve tarama testlerine nazaran daha kesin sonuç veren ama genellikle daha maliyetli ve biyopsi alma gibi hasta birey açısından daha zahmetli olan teşhis yöntemleridir. Hastalığın bulunup bulunmadığına dair kesin sonuçları veren testlerdir.

Down Sendromu için verilen örnekten devam edilecek olunursa, eğer taramaya çağrılan ama DS vakası olup olmadığı bilinmeyen bayan popülasyonuna tarama uygulanır ve bunların arasından riskli olan saptanırsa, hastalığın pozitif ve negatiflik yönünden kesin kararını vermek için bu bireylerden amniyosentez sıvısı ya da koryonik villus örneği alınması gerekir. Bu yöntemler sayesinde doğacak olan bebeklerde Down Sendromu gelişip gelişmeyeceği kesin olarak belirlenmiş (verification) olur. Bu durumda bir hastalığın insidansını ve prevalansını tam olarak belirlemek için, başka bir ifadeyle bir hastalığa yönelik yetersiz ve gereksiz tanı yapma olasılığını en aza indirmek için genel olarak 2 aşamanın uygulanması gerekir:

- 1) Tarama testi (geniş bir popülasyona uygulanır)
- 2) Tanı testi (tarama testinde şüpheli görülenlerin oluşturduğu daha az sayıdaki popülasyona uygulanır)

Çalışmanın konusu olan gereksiz ve yetersiz tanı problemleri erken teşhis yöntemlerinin ilk aşaması olarak kabul edebileceğimiz tarama aşamasında (initial test; başlangıç testi) ortaya çıkmakta ve yan etki gibi değerlendirilmektedirler.

Burada asıl amaç hastalıkların etkin ve optimal tedavisine yönelik daha sonradan yapılacak olan girişimlerde gereksiz ya da yetersiz tedavilerden (over/under treatment) kaçınmak ve bu şekilde hasta bireylerin ve testi yapan klinisyenlerin yaşamlarını sağlık, psikolojik, ekonomik ve hukuki yönden olumsuz etkileyecek faktörleri en aza indirmektir.

Bu nedenle ilk testin sonuçlarını direkt olarak tedaviye yönelik bir enformasyon olarak ele almamak bu sonuçları mutlaka hastalık varlık ve yokluğunu kesin olarak ortaya çıkaran bir verifikasyon aşamasından geçirmek gerekmektedir.

Çizelge 2.1.1. Tarama ve Tanı testi arasındaki farklılıklar

	Tarama Testleri	Tanı Testleri
Amaç	Potansiye hastalık belirtilerini tespit etmek	Hastalık pozitiflik / negatifliğini belirlemek
Hedef Populasyon	Geniş sayıda, asemptomatik fakat potansiyel risk taşıyan bireyler	Tanıyı kesinleştirmek için alınan semptomatik bireyler veya pozitif tarama testi sonuçlu asemptomatik bireyler
Test Metodu	Basit, zahmetsiz, hem uygulananlar hem de uygulayıcılar tarafından kolaylıkla kabul edilen metotlar	Invaziv yöntemler, maliyetli, fakat sonuç güvenilirliği açısından gerekli
Pozitif Sonuç Eşiği	Potansiyel hastalıkları kaçırmamak için genellikle yüksek sensitiviteye sahiptirler	Yüksek spesifisiteye sahiptirler (gerçek negatif). Daha çok test Doğruluğu ve Kestirim değerleri önemlidir.
Pozitif Sonuç	Sonuç kesinliğinden çok, şüpheli vakalar (diğer risk faktörleri ile bağdaşan) tespit edilmeye çalışılır	Sonuçlar kesin tanıyı verir
Maliyet	Ucuzdur. Potansiyel vakaları yakalamak için zaten büyük sayıda bir populasyon gereksinimi olduğundan ve yöntem olarak geniş sayılar hedef alınarak geliştirildiğinden kar ve zarar dengede olacaktır.	Sonuçların kesinliğini sağlaması ve yöntemlerin uygulama zorlukları yönünden, birçok tanı testini maliyeti yüksektir.

Çizelge 2.1.2. Tarama testi örnekleri

	Taranan Hastalık	Tarama Populasyonu	Test Adı	Tarama Sıklığı
1	Abdominal aortik anevrizma	65-75 yaş arası sigara içen/bırakmış bireyler	Abdominal Ultrasonografi	Klinisyen tavsiyesi
2	Anemi	-Gebeler -Fertilite çağındakiler -Premature bebekler -Demir eksikliği olanlar. -Demir emilim sorunu	Tam Kan Sayımı	Gebelik öncesi 1 kere İlk prenatal ziyaret Yüksek risk altında olan çocuklar için 5 yaşına kadar yılda bir kez
3	Meme CA	-BRCA taşıyıcıları -Genetik risk taşıyanlar	-Mamografi -Ultrasonografi	Yılda bir (son makalelere göre 2 yılda bir)
4	Beyin anevrizması	-Beyin anevrizmasına bağlı aile ya da birey kanama öyküsü bulunanlar -Polikistik böbrek hastalığı	-Beyin MR -MR anjiyografi	Klinisyen tavsiyesi
5	Kolorektal CA	50 yaş ve üzeri bireyler	-Bilgisayarlı tomografi kolonografi	İlk tarama sonucu negatif ise 5 yılda bir, pozitifse klinisyen tavsiyesi
6	Koroner Kalp Hastalığı	-Orta düzeyde risk taşıyan	-Apolipoprotein A -CT koroner kalsiyum skor -Elektrokardiyografi -Yüksek duyarlılıklı CRP -Tredmil Stres Testi	Klinisyen tavsiyesi
7	Diyabetik mikroalbuminüri Albuminüri Nefropati	Diyabetli hastalar	İdrar mikroalbumin/keratinin oranı	-Yılda bir kere (Tip 1 diyabetliler, diyabet tanısı aldıktan 5 yıl sonra) (Tip 2 diyabetliler, diyabet tanısını aldıktan hemen sonra başlamalı)
8	Diyabetik retinopati	Diyabetli hastalar	Retinal Fundal Fotografi	Yılda 1 ya da klinisyen tavsiyesine göre daha sık. (Tip 1 diyabetliler, diyabet tanısı aldıktan 3-5 yıl sonra) (Tip 2 diyabetliler, diyabet tanısını aldıktan hemen sonra başlamalı)

	Taranan Hastalık	Tarama Populasyonu	Test Adı	Tarama Sıklığı
9	Down Sendromu	-Gebeler	-Ultrasonografi -Kan testleri	Gebeliğin 1 ya da 2. Trimesterinde
10	Yetişkinlerde işitme kaybı/sağırılık	Aşırı gürültüye maruz kalan bireyler	-Odyometri	Yılda 1
11	Hepatit B enfeksiyonu	-Gebeler -Hepatit B'nin yoğun olduğu yerden göç edenler	-Hepatit B taraması	-Gebelerde ilk prenatal vizitte -Diğer bireyler için Klinisyen tavsiyesi
12	Böbrek düzensizlikleri veya disfonksiyonu	-Diyabet, HT, ya da kardiyovasküler hastaları -50 ve daha üstü yaşta sigara içen bireyler	-İdrar testi -Böbrek fonksiyon testi/renal panel	-İdrar testi klinisyen kararı ile -BFT yılda 1 kere
13	Karaciğer CA Hepatoselüler CA	Hepatit B taşıyıcıları Sirozlu hastalar	-Alfa Foeto Protein -Ultrason Hepatobiliyer Sistem	-Her iki test de yılda 1 kez
14	Nazofarıngeal CA	-yüksek oranda aile öyküsü olan bireyler	-Nasoskopi -Tumor marker	Klinisyen tavsiyesi
15	Osteoporoz	Osteoporoz riski olan bireyler. OSTA self değerlendirme skoru yüksek olanlar	-Kemik Mineral Yoğunluk taraması (BMD)	Klinisyen tavsiyesi
16	Over CA	-BRCA taşıyıcıları -BRCA mutasyon riski taşıyan bireyler	-Transvajinal Ultrason	Klinisyen tavsiyesi
17	Perifer Damar hastalığı	-Diyabetliler -50-70 yaş arası, sigara içen ya da hem HT hem de HL olanlar	Bilek Kol Endeksi (ABI)	Klinisyen tavsiyesi
18	Prostat CA	-50-75 yaş arası bireyler -Kuvvetli aile öyküsü olanlar	Prostat Spesifik Antijen	-2 yılda bir kez -Klinisyen tavsiyesi
19	Troid düzensizliği	-Obez hastaları -Bağışıklık sistemi hastaları -Diyabetli gebeler	-Troid Fonksiyon testi	-Klinisyen tavsiyesi
20	Tüberküloz (TB)	-Yüksek hastalık prevalansının olduğu yerlerde bulunanlar.	-Göğüs filmi	- Klinisyen tavsiyesi

Tabloda yer alan başlıklardan özellikle Tarama Sıklığı konusu oldukça önemlidir. Özellikle gereksiz tanı probleminin hesaplanmasında kullanılan yöntemlerden birisi olan Kümülatif İnsidans Metodu'nda, tarama testlerinin saptadığı yıllık hastalık insidanslar hesaplandığı ve sonuçlar aynı bireylere ait de olsa her yıla ait yeni vaka olarak eklendiği için, tarama intervallerine dikkat etmek gerekmektedir.

Aynı bireylere her taramada hastalık tanısı yapıldığında ve bunlar tarama programları süresince toplandığında eğer hastalık progresyonu uzunsa ortaya gereksiz tanı durumu çıkmaktadır. Aralıklar uzun tutulursa gelişen hastalıkları kaçırma durumu da olabileceğinden bu kez de yetersiz tanılar ortaya çıkabilmektedir. Bu yüzden tarama programlarını başlatmadan önce özel durumlar haricinde, bu programların kaçır yıllık arayla uygulanacağı en başında planlanmalıdır. Tarama aralıkları ve bunların ideal zamanlamalarını etkileyen kriterler ilerleyen bölümlerde ayrıntılı olarak açıklanacaktır.

2.1.5. Tarama Yöntemlerinin Değerlendirilmesi

Bir tarama yönteminin doğru olarak uygulanabilir olması için bazı koşullar gerekmektedir (14):

- Söz konusu hastalık yüksek prevalans ve insidansa sahip morbidite ve mortalite nedeni olan önemli bir sağlık problemi olmalıdır.
- Hastalığın belirlenebilen yeterince uzun latent veya pre-klinik evresi olmalıdır
- Latent fazından başlayarak hastalığın doğal süreci yeterince biliniyor olmalıdır
- Tarama için kullanılacak uygun testler veya muayene yöntemi olmalıdır
- Bu testler ve muayene basit, tekrarlanabilir, güvenilir ve ekonomik olmalı, yüksek duyarlılık ve özgüllük ile hastalığı pre-klinik evrede yakalayabilmelidir
- Tarama sonucu tanı konulan hastalığın erken evresinde uygulanabilen ve uygulandığında ileri evresinde uygulanan tedavilerden daha başarılı olabilen, morbidite ve mortaliteyi azaltacak, kabul edilebilir tedavi yöntemleri olmalıdır
- Tarama yapılan popülasyonda tarama yapılmayan popülasyona göre mortalite hızında azalma görülmeli ve bu sonuç tercihen randomize, kontrollü klinik çalışmalar ile ortaya konulmalıdır.

Tarama testi ile tanı konulan hastalıklar ile semptomlara ya da diğer bulgulara dayanarak tanı konulan hastalıkların karşılaştırmasında, tarama testinin lehine olan bazı tutumlar ortaya çıkmakta bu da tarama testinin performansını yanıltıcı bir şekilde artırmaktadır.

Bu önyargıları maddelemek gerekirse:

2.1.5.1 Oluşum zamanı yanlılığı (Lead-time bias):

Asemptomatik hastada tarama sonucu hastalık tanısı konulduğunda sağkalım süresi tanının konulduğu andan ölüme kadar geçen süre olarak hesaplanır. Sonuç olarak, tarama ile tanı alan hastaların sağkalım süreleri diğer hastalardan daha uzun olarak ortaya çıkar. Başka bir ifadeyle, “lead-time bias” erken tanı sonucu, gerçek anlamda yaşam süresinde uzatma yapmadan, hastalığa özgü sağkalımın uzamasıdır.

2.1.5.2. Hastalık süresi yanlılığı (Length-time bias):

Tarama testleri ile genellikle agresif hastalıktan daha çok yavaş ilerleme gösteren hastalık yakalanabilir. Preklinik fazı uzun olan hastalığın tarama ile teşhis edilmesi ihtimali daha yüksektir. Çok hızlı progresyon gösteren agresif hastalığın tarama ile önceden tespiti zordur, çünkü asemptomatik hastalığa tanı konulabilecek zaman uzunluğu (length of time) kısadır.

Bu süre progresyon hızıyla ters orantılıdır. Örneğin, tumor derecesindeki (Gleason skor) farklılıklar nedeniyle prostat CA lar değişik hızlarda progresyon gösterir. Bu nedenle, tarama ile tanı konulan ve tedavi edilen hastaların daha iyi hastaliksız sağkalıma sahip olmalarının nedeni erken tanı ve tedavi nedeniyle olmaktan ziyade *daha iyi derecede ayırt edicilik gösteren tumore* sahip olmalarından kaynaklanabilir

2.1.5.3. Gereksiz tanı yanlılığı (Overdiagnosis bias):

Tarama ile tanı konulan hastaların hastalığa özgü sağkalım sürelerinin uzamış görünmesi *linik önemsiz hastalığı* olanların da değerlendirmeye alınmış olmasındandır. Klinik önemsiz hastalık, “*subklinik hastalık*” olup, hasta başka bir nedenden ölmeden önce klinik olarak önemli hale gelmeyecek hastalık demektir.

Bu hastalık *ya hiç progresyon göstermeyecektir ya da çok yavaş progresyon gösterecek fakat hiçbir zaman “linik önemli” hale gelmeyecektir.*

2.1.5.4. Seçim yanlılığı (Selection bias):

Tarama testi, zaten hastalık şüphesi ile başvuruda bulunan bireylere uygulandığında, test sensitivitesi ve pozitif kestirim değeri çok yüksek rakamlara ulaşır, bu durum da tarama testinin hastalıkları ayırt etme performansını aşırı ve yanıltıcı bir ölçüde şişirebilir. Bunu önlemek için tarama testini sadece hastalık şüphesi olan bireylere değil, hasta olmadığı düşünülen bireylere de uygulamak gerekmektedir.

2.1.6. Tarama faydası

Tarama testleri ile ilgili önemli bir çıktı da, yapılan taramanın sağladığı faydalar olmaktadır. Hastalıkların erken teşhis edilmesi hastalığın tedavisine yönelik erken önlem alınmasını sağlamakla beraber, bireyin hastalık varlığını klinik evreye geçmeden yani daha semptom göstermeden önce bilmesi ve bu bilgiyle yaşamak durumunda olması bunun yanı sıra hastalık için gereğinden önce tedavi girişiminde bulunmak maddi ve manevi yan (advers) etkiler yaratabilmektedir. Bir tarama programının potansiyel faydalarını belirlemenin en kesin yolu randomize kontrollü klinik deneme düzenleri oluşturmaktır (14)

Eğer uygulanacak tedavinin etkinliği ya da faydası düşükse, hastalığın erkenden teşhis edilmesi her zaman da gerekli olmayabilmektedir.

Bu yüzden erken teşhise yönelik tarama programları başlatılırken tarama testinin faydaları ve dezavantajlarının birlikte değerlendirildiği bir fayda-maliyet analizinin program öncesinde yapılması gerekmektedir.

2.1.7. Tarama Testlerinin insidans miktarlarındaki değişime etkisi: Mamografi örneği

Randomize kontrollü denemeler mamografi taramalarının meme ca insidansında oldukça değerli ve anlamlı azalışlar yarattığını ortaya koymuştur (15).

Mamografik bir tarama programı başlatıldığında, genellikle meme CA insidansında programın ilk yıllarında büyük bir artış gözlemlenir. Bu artışa istinaden de ileriki yıllarda oldukça az bir artış gözlemlenir ama bu durum gereksiz tanıyı tek başına açıklamaya yetmez.

Bunun sebebi ise aşağıdaki nedenlerle açıklanabilir (16).

- 1) Dünyanın birçok yerinde, mamografi taraması döneminden önce, meme Ca insidansında büyük bir artış gözlemlenmekteydi. Tarama testi başladığının ilk yıllarında gözlemlenen bu aşırılık, önceden gelen kümülatif bir hastalık insidansına bağlanabilir.
- 2) Buna ek olarak, oluşum zamanına bağlı (lead time) erken CA teşhisleri, (zamanla ortaya çıkan CA türleri olabilir) gelecek dönemlerde ortaya çıkabilecek olan CA oranlarını yakın zamana çekerek geçici bir artış yaratabilir.
- 3) Bununla ilişkili olarak, tarama testleri yaş spesifik insidanslarda yapay bir artış da yaratabilir. Ortalama 2 yıllık bir hastalık oluşum zamanı belirlenerek, 50 yaşta 52 yaş insidansı gözlemlenmiş ve diğer yaşlar için de 2 yıllık aralıklar gözlemlenmiştir.
- 4) Programın ilk yıllarında, prevalans taramasına bağlı olarak da insidans artışında bir aşırılık gözlemlenecektir: prevalans havuzundaki asemptomatik tumorler, tanılanma tarihlerini, ileriki yıllardan prevalans tarama tarihine kadar önceye çekebilirler.
- 5) Tarama için oluşturulan yaş aralıklarının alt sınır değerlerinde sürekli bir aşırılık meydana gelecektir. Bunun sebebi ise, prevalans taraması esnasında bireylerin yaş açısından tarama testi için uygun hale gelmesi için geçen süreden kaynaklanmaktadır.

Tüm bu sebeplere rağmen, artış sebebi halen gereksiz tanıya bağlı olabilir.

Araştırmacı, hastalık oluşum zamanına (lead time) bağlı bir insidans aşırılığını müteakiben, bir insidans azalmasının ya da açığının ortaya çıkabilecek olması ihtimalini göz önünde bulundurmalıdır. Aynen UK'de yapılan bir çalışmada rastlandığı gibi, tarama testi için belirlenen en üst yaş sınırından daha fazla yaşa sahip olan ve tarama yapılan cohort bireylerde, daha az CA insidansı gözlemlenmiştir (17).

Bu açıklıklardan (deficit) yapılan tahminler ne var ki tam olarak dürüst ya da anlaşılır tahminler olamamaktadırlar. Bunun sebebi ise araştırmacıların, taranan cohortları bireysel olarak değil, topluca değerlendirme yoluna gitmesinden kaynaklanmaktadır. Bunun yanı sıra, bu açıklıkların gözlenebilmesi için tarama testi uygulandıktan sonra bir miktar zamanın geçmesi gibi gereklilik durumu da söz konusudur.

İlgilenilen konulardan birisi de DCIS (duktal karsinoma in situ) aşırı tanısıdır (18). Burada en sık sorulan soru şudur:

“Eğer herhangi bir tarama ya da uygulama yapılmıyaydı (left untreated), tarama testinde ortaya çıkan in situdaki duktal karsinomların (yayılmayan, doku içinde yer alan) ne kadarı invaziv (yayılan) CA’ ya dönüşecekti?”

Tarama testi sonucu iki durum oluşmaktadır:

- İlerleme gösteren DCISlerin saptanarak, invazive dönüşmesini engellemek, tarama testlerinin kazancı veya getirisi olurken;
- İlerleme eğilimi göstermeyen DCIS lerin saptanması gereksiz tanı ve gereksiz tedavi durumlarını yaratacaktır.

2.1.8. Tarama testleri ile ilgili kavramlar

Tarama testlerine ait bazı kavramlar hakkında bilgi verilmesi daha sonraki bölümlerde üzerinde durulacak olan hesaplamalar ve formüllerin daha iyi anlaşılması açısından yararlı olacaktır. Bu kavramlar ile ilgili bilgiler ve tarama testlerindeki tanımlamaları hakkında örnekler, çalışmanın bu bölümünde kısaca üzerinde durulacaktır. Bilgiler verilirken mümkün olduğunca, bir tarama testine ait başından sonuna kadar olan kavram ve metotların kronolojik sıralamasına dikkat edilecek ve bu kavramların yabancı kaynaklarda kullanılan orijinal adlandırmalarına da yer verilecektir.

2.1.8.1. Tarama testi daveti (Invitation to screening)

Bir hastalığın insidansını ve prevalansını hesaplayabilmek için hastalık şüphesi olup olmamasına bakılmaksızın hastalıkla ilgili risk taşıyan bireylerin tarama merkezlerine davet edilmesi işlemidir. Bu tür bir etkinliğin avantajı hastalık pozitifliği ile ilgili oldukça yararlı bir veri havuzu yaratmak ve rutin bir tarama sayesinde erken teşhis konusunda önemli adımlar atmaktır. Dezavantajı ise oldukça maliyetli ve zaman alıcı bir işlem olması nedeniyle genellikle gelişmiş ülkelerde uygulanan bir yöntem olmalıdır.

Gereksiz ve yetersiz tanı problemlerini en iyi hesaplayan istatistik tahmin modelleri bu etkinliklerden elde edilen verilerle karşılaştırılarak geliştirilmektedir.

2.1.8.2. Bireysel tarama, Takvimli tarama (Individual screening, schedular screening)

Tarama programı belirlenen aralıklarda rutin olarak uygulanıyorsa takvimli tarama olmaktadır. Hastalık evresi yüksek olan bireylere yönelik yapılan, program dışı özel taramalar ise bireysel tarama olarak adlandırılmaktadır.

2.1.8.3. Tarama aralığı (screening interval)

Her tarama programı arasındaki zaman aralığıdır. Bireysel taramalar gereksiz tanı oranları üzerinde çok fazla etkili olmamakta ve tarama aralıkları doktor tavsiyesi ile belirlenmektedir.

Takvimli ya da programlı taramaların ise gereksiz tanı oranlarına özellikle kümülatif insidans metodu ile yapılan hesaplamalara etkisi önemlidir. Bu yüzden bu programlarda tarama aralıklarının iyi belirlenmesi gerekmekte, gereğinden fazla kısa aralıklarda gereksiz tanı, uzun aralıklarda ise yetersiz tanı durumu ortaya çıkmaktadır.

2.1.8.4. Evre (stage)

Hastalık derecelendirilmesi olan evre (stage) her kliniğin belirlediği kriter değerlere göre düzenlenir ve hastalığın klinik olarak önem derecesini belirtir. Mamografi için BRADS 0,1,2,3,4; PSA için T1a, T1b, T1c gibi derecelendirmeler hastalık evresi olarak örnek verilebilir.

2.1.8.5. Oluşum süresi (lead time)

Kullanıldığı alanlara göre gecikme süresi ya da ön süre olarak da tanımlanan oluşum süresi, bir hastalığın tarama ile tespit edildiği andan, klinik evreye kadar ilerleme gösterdiği ana kadar olan periyottur.

Bununla birlikte tarama testi ile tanı konan bireyler hastalığın klinik olarak tespit edilme zamanından önce başka sebeplerden ya da hastalıklardan ötürü ex olabilirler bu durumda ise gereksiz tanı durumu oluşmaktadır. Lead zamanına yönelik dilimizde kesin bir karşılık bulunmadığından daha doğrusu ortak bir tanımlama bulunmadığından ileriki bölümlerde orijinal adıyla bahsedilecektir.

Gereksiz tanı miktarının tahmin edilmesinde en büyük kriter olması açısından lead zamanının doğru olarak tahmin edilmesi çok önemlidir. Lead zamanının tahmin edilmesinde hastalık prognozunun yani hastalığın doğal hikayesinin çok iyi bilinmesi gerekmektedir. Lead zamanının olduğundan daha fazla tahmin edilmesi gereksiz tanı miktarına yönelik tahminlerin de gerçekte olduğundan daha fazla artışına neden olacak bunun tersine, lead zamanının gerçekte olduğundan daha kısa bir süre olarak tahmin edilmesi ise gereksiz tanı oranı tahminlerinin gerçekte olduğundan daha az hesaplanmasına neden olacaktır (15)

Lead zamanları direkt olarak gözlemlenemediğinden, bunu yerine ikame ölçümler kullanılmakta, buna bağlı olarak da farklı hesaplamalar ortaya çıkmaktadır.

2.1.8.6. Kalış zamanı (sojourn time)

Erken teşhisin önemli bir parametresi kalış zamanıdır. Kalış zamanı, bir hastalığın asemptomatik fakat tarama ile tespit edilebilir olduğu periyoda denir. Bunun anlamı, hastalık tanısının tarama kullanılması ile birlikte belirginleştiği en üst zaman sınırıdır.

Kalış zamanının doğru tahminlenmesi sayesinde, her bir tarama zamanına yönelik optimal aralığın belirlenmesi, tarama etkinliği ve gereksiz tanı miktarının hesaplanması işlemlerini kolaylaştıracaktır (19)

Kalış zamanı hastalığın henüz yeni yeni belirginleşmeye başladığı prelinik zamanında geçirilen zamanı olup üstel bir dağılım gösterdiği varsayılmaktadır (Day ve ark. 1989).

Ortalama Kalış zamanı ile ilgili hesaplama metodolojisinden bahsedecek olursak (Paci ve Duffy, 1991)

$$P = \frac{I * S}{\lambda}$$

Bu formülde:

λ : Prelinik hastalıktan klinik hastalığa geçilen anlık geçiş hızı. Bu hızın inversi, ortalama kalış zamanına eşittir.

S: Tarama testi sensitivitesi

P: Preklinik hastalık prevalansı

I: Preklinik hastalığın yıllık insidansı

Eğer ortalama kalış zamanı n yılsa, bir popülasyona yapılan tek bir taramadan, n yıl kadar ve yüksek sensitiviteli bir insidansın elde edilmesi beklenir (Day ve ark.).

Prostat CA insidansı yaşa bağlı olarak değiştiğinden (tarama yapılan her yaşta), ortalama kalış süresi kümülatif insidansın preklinik insidansı yakaladığı yıl sayısı olarak hesaplanır.

I 'nin yaş ile birlikte değiştiği varsayımından yola çıkarak;

$1/\lambda = n$ olduğu durumda, n aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$n = \sum_{j=1}^n I_j = \frac{P_j}{S_j}$$

$I = j$ yaşam yılı insidansı

$j = 1$ tarama yaşı

Ortalama kalış süresine ait güven aralıkları, P 'ye (prevalans) ait güven aralıklarından hesaplanmakta, prevalansının Poisson dağılımı gösterdiği ve sensitivitenin varyasyona katkısının olmadığı varsayılmaktadır (19).

2.1.8.7. Oluşum zamanı ve Kalış zamanı birlikte değerlendirilmesi

Preklinik ve klinik hastalıklar arasında geçen zamanlar kavramı, hem oluş zamanının hem de kalış zamanının tanımlarında geçtiğinden, her ikisi de benzer faktörler gibi görünse de aralarında bazı farklılıklar bulunmaktadır. Kalış zamanı daha önceden, hastalığın bireyde asemptomatik olarak bulunduğu andan itibaren başlayan ve klinik olarak tespit edilebilir evreye gelmesine kadar devam eden bir zaman dilimidir. Bu zamanın başlangıcı hastalığın türüne göre, doğum öncesinde ortaya çıkan latent bir hastalık ile başlayabilir, hastalık klinik olarak tespit edilebilir hale geldiğinde ise kalış zamanı sona erer.

Buna karşın oluş zamanı asemptomatik bir hastalığın, tarama testi ile tespit edildiği andan itibaren başlar ve klinik olarak yani tarama testi haricindeki muayene bulguları (elle, gözlemsel vs.) ile tespit edilebilir hale gelmesiyle sona erer. Kalış zamanı daha çok hastalık prognozunun tahmin edilmesini sağlamakta, buna karşın oluş zamanı ise tarama testinin yapmış olduğu tanı doğruluklarının hesaplanmasında kullanılmaktadır.

Gereksiz tanıya yönelik bilgilendirmelerden sonra buraya kadar olan tüm kavramların yer aldığı değerlendirmeler birlikte şekil üzerinde gösterilip hastalık seyri ve tarama testlerinde ortaya çıkan durumlar açıklanmaya çalışılacaktır.

2.2. Gereksiz Tanı

Gereksiz tanı (overdiagnosis) ya da başka bir ifadeyle gereksiz tespit (overdetection), genellikle uzun dönemde ortaya çıkan hastalıklarda, ölüme yol açmayan ya da bireyin sağlığını fazla miktarda olumsuz yönde etkilemeyecek asemptomatik bir hastalığın, erken teşhis programları esnasında saptanmasıdır. Bu durumda hastalık için oluşturulan tanı testinin duyarlılığında ve pozitif kestirim değerinde ister istemez artış meydana gelmektedir (20).

Bunun yanı sıra gereksiz tanı, erken teşhis programlarının sağlamış olduğu faydaların tıbbi açıdan değerlendirilmesinde karışıklığa yol açan bir durum yaratmaktadır. Bireylerin gereksiz tanı nedeniyle gereksiz ilaç veya diğer medikal uygulamalara maruz kalması yaşam kalitesinde deformasyona ve maddi açıdan kayba neden olmaktadır.

Yapılan bilimsel çalışmalarda, gereksiz tanı, daha çok kanser (prostat, meme...), astım, obezite, sıtma gibi fizyolojik hastalıkların yanı sıra depresyon, çift uçlu depresyon, şizofreni gibi mental rahatsızlıkların tanısında ortaya çıkabilmektedir.

Gereksiz tanının demografik değişkenlere bağlı olarak ortaya çıkması, örneğin, prostat kanserinin erken tanısında kullanılan bir tarama yöntemi olan PSA'nın (prostat-specific-antigen) yapmış olduğu pozitif hastalık tanısı konulan bireylerde kanser oluşmadan önce yaşa ya da diğer fizyolojik etkenlere bağlı olarak ölümler gerçekleşmesi; ya da astım hastalığı için yapılan test sonucu pozitif teşhis konulan

hastalarda aynı zamanda obeziteye bağlı olarak nefes darlığının bulunması, gibi durumlarda gerçekleşebilmektedir (20).

Gereksiz tanıda hastalık doğru olarak teşhis edilir ama bu hastalık, teşhisi çok gerekli bir hastalık değildir. Bunun da sebebi hastalığın kesin bir tedavisinin olmaması ya da tedavinin hasta için uygulanabilir olmamasıdır.

Hastalık tanısı konulan bireyler aynı zamanda tedavi de edildiklerinden, bir bireyde aşırı tanının oluşup oluşmadığını değerlendirmek oldukça güçtür (daha kolay bir yol bulunabilir). Bu durumda bir bireye aşırı tanının yapıp yapılmadığı bireyin yaşamı süresince ortaya çıkmayabilir.

Bunun sebebi ise gereksiz tanının değerlendirilmesi için ya bireyin tanısı konulan hastalıkla ilgili tedavi almaması, hastalık semptomlarını göstermemesi ya da başka bir hastalıktan ölmesi durumunun gerekliliğidir.

Bu yüzden gereksiz tanı ile ilgili çıkarımların büyük bir kısmı popülasyon çalışmalarından, randomize klinik deneme düzenlerinden elde edilmektedir. Hastalıkların istenmeyen sonuçlarının oranları (örn: ölüm) ile ilgili giderek artan testler ve hastalık tanıları, gereksiz tanının değerlendirilmesi için oldukça geçerli sebepler olmaktadır.

Bir çalışmada, çalışmadan yıllar sonra, test edilen grupta tespit edilen gerçek hastalık sayısından daha fazla tanının konulması gereksiz tanı durumu için iyi bir kanıt olmaktadır.

(gerçek hastalık sayısı < tanısı konulan hastalık sayısı = gereksiz tanı)

Gereksiz tanı herhangi bir hastalığın tanısında ortaya çıkabilen bir durum olmasına rağmen asıl çıkış noktası daha çok kanser taramalarında (cancer screening), asemptomatik hastalarda kanserin erken formlarının sistematik değerlendirilmesi durumundadır.

Kanserin patolojik tanımlarına uyan (mikroskop altında) ama hastanın yaşamı boyunca ölümüne ya da başka bir kanserle ilgili semptoma neden olmayan anormalliklerin tespit edilmesi, kanser teşhis yöntemlerinin yan etkisi olarak sayılmaktadır.

Örnek olarak prostat CA'yı vermek gerekirse, yapılan otopsi çalışmalarında, başka sebeplerden ölen birçok erkek bireyde, prostatları mikroskop altında incelendiğinde CA'lı hücrelere rastlanmıştır.

Yapılan otopsi uygulaması klinik bir tanı testi olduğundan bu hastalar klinik olarak CA tanısı almışlardır ve eğer bu bireylerden eğer prostat CA ya yönelik bir tarama programı uygulanan ve bunun sonucunda prostat CA tanısı alanlar varsa bu durumda bu bireylerin porostat CA açısından gereksiz tanılanmış oldukları sonucuna varılabilir.

Bunun sebebi ise bu bireylerin, tarama testi ile birlikte hastalık tanısı almaları fakat klinik olarak da hastalık tanısı almadan önce ex olmalarıdır.

Bir tarama testinde gereksiz tanı durumu oluşmaması için tarama testi ile tanı alan bireyin klinik olarak da tanı aldıktan sonra ex olması gerekmektedir.

2.2.1. Hastalık seyri, oluş zamanı ve gereksiz tanı ilişkisi

Oluş zamanı ve buna bağlı olarak kalış zamanına ait 3 varyant bulunmaktadır (21):

1) **Gereksiz tanılanmamış lead zamanı:** Sadece gereksiz tanı almamış hastalıklar için hesaplanır. Bunun anlamı, bireylerin ölmeden önce klinik olarak hastalık tanısı almış olmalarıdır. Bu tanıma yönelik tahmin edilen lead zamanı, diğer tanımdakilere nazaran en kısa olanıdır

2) **Sansürlü lead zamanları:** Hem gereksiz tanılanmamış hem de gereksiz tanılanmış hastalıklar için hesaplanır. Burada gereksiz tanı almış bireylere ait lead zamanları bireylerin başka sebeplerden ex oldukları zamandan itibaren sansürlenir

3) **Sansürsüz lead zamanları:** Aynı sansürlü gözlemler gibi hem gereksiz tanılanmış hem de gereksiz tanılanmamış (non-overdiagnosed) hastalıklar için hesaplanır. Buradaki farklılık, gereksiz tanı almış bireylere ait lead zamanları bireylerin başka sebeplerden ex oldukları zamandan itibaren sansürlenmemektedir. Bu tür tanımda tahmin edilen lead zamanı en uzun lead zamanıdır.

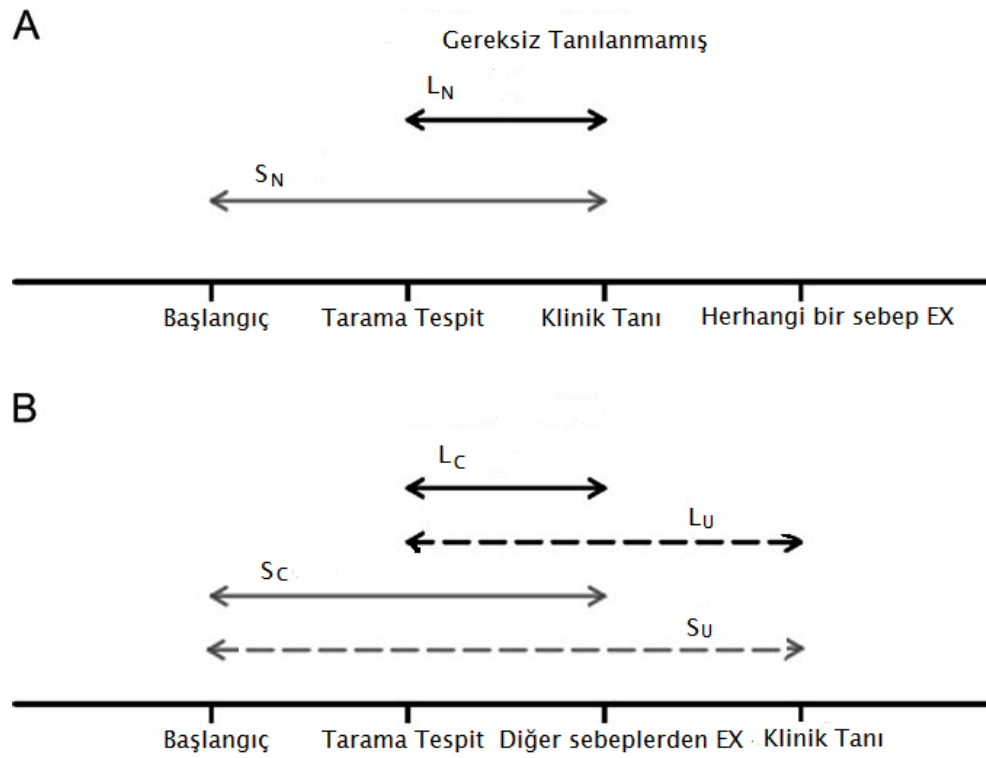
Gereksiz ve yetersiz tanı ile ilgili yapılan her çalışmada, lead zamanına yönelik yapılan çalışma başındaki tanımlamalar çok önemlidir. Çünkü yukarıda da görüldüğü üzere, lead zamanına yönelik varyantlar arasında oldukça büyük farklılıklar vardır ve

birçok çalışmanın geri çekilmesinin sebebi, yapılan lead zamanı varyant tanımlamalarının, çalışma düzenine ve elde edilen verilere uyum sağlamaması ve bu durumda lead zamanına yönelik yapılan tanımlamaların önemsiz hale gelmesidir (21).

Bir hastalığın seyrini, hastalığın başlangıcından, tarama testi ile birlikte tanısı yapıldıktan sonraki durumlara kadar olan alternatif sonuçlarını ve buna bağlı olarak ortaya çıkan gereksiz tanı durumlarını görsel olarak ifade etmek için tüm faktörlerin yer aldığı bir grafik Çizelge 2.2.1.'de gösterilmiştir (21)

Bu grafikte aynı zamanda lead zamanı varyantları da yer almakta ve buna bağlı olarak lead zamanının tanımlamalarının hastalık seyri sonuçlarında yarattığı etkiler gösterilmektedir.

Şekil 2.2.1. Lead zamanı, sojourn zamanı, gereksiz tanı



L_N =gereksiz tanılanmamış lead zamanı; S_N = gereksiz tanılanmamış sojourn zamanı; L_C = sansürlü lead zamanı; L_U = sansürlü lead zamanı; S_C = sansürlü sojourn zamanı, S_U = Sansürlü sojourn zamanı.

A) Gereksiz tanılanmayan (non-overdiagnosed) prostat CA' lar

B) Gereksiz tanılanan prostat CA lar.

CA hastası bir birey, başka herhangi bir sebepten dolayı (AC death) ex olmadan önce klinik olarak tanılanmışsa (CD) gereksiz tanılanmamış olmakta, bunun yanında, tarama testinde pozitif tanılanmış bir birey klinik olarak da CA tanısı almadan önce başka sebeplerden dolayı ex oluyorsa gereksiz tanılanmış olmaktadır.

Lead zamanları (L) tarama testinde yapılan tanı (SD) ile başlar, sojourn zamanı ise hastalık başlangıcı (onset) ile birlikte başlar.

Gereksiz tanılanmamış olan lead ve sojourn zamanları (L_N ve S_N) daha önce de söylenildiği gibi sadece gereksiz tanılanmamış CA lardan hesaplanabilmektedir.

Sansürlü lead ve sojourn zamanları (L_C ve S_C) ise, hem gereksiz tanılanmamış hem de gereksiz tanılanmış CA lar için hesaplanmaktadır. Sansürsüz lead ve sojourn zamanları da (L_U , S_U) hem gereksiz tanılanmayan hem de gereksiz tanılanan CA lar için de hesaplanabilir.

Her iki durumda da gereksiz tanı, OC death yüzünden olmuştur. Gereksiz tanı CA ların içinde ilerlemeyen (non-progresif) CA ya da “önemsiz” Ca türlerinin bulunduğu unutulmamalıdır; bu tür CA larda başka sebeplerden ex olma durumu olsa da olmasa da klinik olarak hiçbir zaman tanı yapılamamaktadır.

Sansürsüz lead zamanları hem gereksiz tanılanmamış hem de gereksiz tanılanmış CA lar için hesaplanabilir. Gereksiz tanılanmış CA lara ait lead zamanları, diğer sebeplerden dolayı olan ölüm tarihlerinde sansürlenmemiştir (Çizelge 2.2.1., B). Beklenildiği gibi, sadece gereksiz tanılanmamış CA lar için tahmin edilen lead zamanları ile hem gereksiz tanılanan hem de gereksiz tanılanmayan CA lar için yapılan lead zamanı tahminleri arasında büyük farklılıklar vardır. Lead zamanını tahmin eden birçok çalışmanın eksikliği, kullanılan tanımlamaların herhangi bir açıklık/belirginlik taşımayışıdır.

Lead zamanına yönelik yapılan bu 3 farklı tanı tahminlemek için modelleme yaklaşımları kullanılmıştır. Modelleri tanımlamadan önce, bu farklı tanımlamadan hangisinin daha uygun olduğunu belirlemek için bir karşılaştırma yapma gerekliliği bulunmaktadır.

İlk olarak, 3 tanıma dayalı olarak hesaplanan ortalama lead zamanları için bir kural vardır: Gereksiz tanılı olmayanların ortalaması ve sansürlü lead zamanı ortalaması her zaman için ortalama sansürsüz lead zamanından daha az olacaktır. Böylece, eğer tanımlardan biri kullanılarak tahminlenen bir değer yüksek çıkarsa, diğer tanımlar kullanılarak tahminlenen değer de genellikle yüksek çıkacaktır.

İkinci olarak, bu üç tanıma göre, sadece sansürsüz lead zamanı yaştan bağımsız olacaktır. Diğer sebeplerden dolayı oluşan mortalitenin yaşla birlikte daha da arttığı düşünüldüğünde, hem sansürlü lead zaman ortalaması hem de gereksiz tanılı olmayan lead zamanı ortalaması yaşla birlikte azalır, bunun yanında gereksiz tanı riski artar.

Sansürlü lead zamanı tanımı ise tüm tarama ile tespit edilen hastalık popülasyonu için geçerli olup, hastaların CA olduklarını, tanı sonuçlarını ve olası tedavileri bilerek yaşadıkları ekstra süreyi ifade eder. Bu yüzden, sansürlü lead zamanı, “taramayla bağlantılı olarak bilinen hastalığın” oldukça önemli bir göstergesi olup, tarama faydalarının minimal ya da iddiasız olup olmadıklarını konusunda da özellikle uygun bir istatistik olmaktadır.

Sansürsüz lead zamanı kullanışlıdır çünkü hastalık sebebiyle ex olma durumundan elde edilir. Sansürsüz lead zamanı gereksiz tanı ile de yakından bağlantılıdır çünkü gereksiz tanı “sansürsüz lead zamanı içerisinde başka sebeplerden dolayı ölümlerin ortaya çıkmasına karşılık gelen” bir durumdur.

Tarama testinin başlangıç aşamasında yaygınlaşması, hastalık insidansında bir artışa sebep olmakta; testin kullanımı stabil hale geldikçe de insidans azalmaktadır.

Tarama testini müteakip oluşan insidans pikinin yükseklik ve genişliği teste bağlı ortaya çıkan lead zamanı hakkında bilgi vermekte ve bu oluşan piki takiben oluşan insidans trendi de göz önüne alındığında, ikisi birlikte (insidans piki ve trendi) aynı zamanda gereksiz tanı hakkında da bilgi vermektedirler (22).

Erken teşhis yöntemlerinde tarama testlerinin uygulanıp uygulanmamasına yönelik araştırmacılar arasında oluşan ihtilaf da yetersiz tanıdan ziyade daha çok gereksiz tanı yan etkisinden dolayıdır. Tarama testi yandaşları, uygulanan tarama programları sayesinde tespit edilen CA türlerinin, klinik olarak tespit edilen CA türlerine nazaran basamak dağılımına (stage distribution) daha fazla eğilim gösterdiği

yani kolayca lokalize edilip sınıflandırılabilmesine, bu sayede erkenden tespit edilen tumorlerin organla sınırlı olduğuna ve bu sayede sağ kalım oranlarının artacağına dikkat çekmişlerdir. Bunun yanında, klinik olarak saptanan tumorlere nazaran bu tür tumorlerin daha kolay tedavi edilebilir olmasından dolayı, örneğin prostat CA mortalitesinde azalış sağlamanın en iyi yolunun PSA taraması olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Tarama testi karşıtları ise, mortalite oranlarındaki azalışın taramadan bağımsız olduğundan ve bazı bireylerin gereksiz yere uygulamalara maruz kalma durumundan bahsetmişler, bu bireylere tarama yapılmasaydı hiçbir zaman semptomlar göstermeyecekleri için CA hastalık tanısı konmamış olacaktır.

Bunun yanında, tarama karşıtları, CA mortalitesindeki azalışların sebebi olarak daha iyi tedavi yöntemlerini ya da ölüm sebeplerinin yanlış sınıflandırılmasını göstermektedirler. Bundan başka, CA mortalitesindeki azalış trendinin, aktif bir tarama testi uygulanmayan ülkelerde de rastlanılıp kayıtlara geçildiğine dikkat çekmektedirler.

Böyle bir durumda, prostat CA taramasının etkileri sadece randomize kontrollü denemelerle hesaplanabilmektedir.

2.2.2. Tanı Yan Etkileri

Tarama testlerinde yapılan tanıların sonucunda tedavi girişiminde bulunmanın da şüphesiz yan etkileri oluşmaktadır. Konuyla ilgili olarak PSA taramasından sonra yapılan tedavi girişimleri ile ilgili örnek vermek gerekirse, Prostat CA ile ilgili primer tedavilerin yan etkileri vardır. Örneğin, ERSPC çalışmasının Rotterdam ayağındaki hastalardan radikal prostatektomi uygulananların %80-%90'ında erektil disfonksiyon, %39-%49'unda üriner inkontinans (altına kaçırma) şikâyetleri oluşmuştur (23).

Bu hastalardan radyoterapi alanların %30-%35'inde barsak problemleri, %40-%55'inde empotens (iktidarsızlık) ve %6 ila %7'sinde ise inkontinans şikâyetleri oluşmuştur. Tarama testi, hastalığın klinik tanı zamanını kısaltır fakat bunun yanında hiçbir zaman ortaya çıkmayacak olan hastalıkların da tespit ederek gereksiz tanı problemini oluşturur. Taramanın maliyet ve karlarındaki dengenin durumu hakkında bilgi elde etmek, ortalama lead zamanı ve taramadan kaynaklanan gereksiz tanı miktarlarına bağlıdır (24).

PSA taramasına yönelik ortalama hastalık oluşum süresi (lead time), yapılan PSA taramasından sonra, klinik olarak prostat CA tespit edilen bireylerden elde edilen kan örneklerini kullanan retrospektif çalışmalardan elde edilir. Bu tahminler ise genelde 5-10 yıl arası değişmektedir.

Gereksiz tanı ile ilgili yapılan hesaplamalar eğer ileriye yönelik olarak bir tahminleme yöntemi kullanılmıyacaksa geriye yönelik olarak hesaplamalar yapılacaksa hastalık tipiyle ilgili olarak oluşturulan araştırma merkezlerinin yayınlamış olduğu kriterlere göre örneğin meme CA ve over CA için National Breast and Overian Cancer Center'in yayınlamış olduğu kriterler, prostat CA için European Association of Urology'nin kriterleri, Ohori kriterleri gibi kriterlere göre hesaplamalar yapılabilir.

2.2.3. Tahmin Yaklaşımları

Gereksiz tanıyı tahmin etmede 3 temel yaklaşım kullanılmaktadır (25):

- İnsidans oranı metodu
- Kümülatif insidans metodu
- Modelleme yaklaşımları

İlk iki yaklaşım için örnek vermek gerekirse:

Öncelikle iki grup ele alındığı varsayıldığında, birinci grup belli yaştan itibaren tarama almaya başlayan ve 20 yıl boyunca 2 şer yıllık mamografi taraması alan grup olurken, ikinci grup ise benzer özelliklerde olan ve bu yıllar içerisinde tarama almayan grup olmaktadır.

İdeal olarak bu gruplar, meme CA riskinde benzerlikler oluşturmak açısından randomizasyonla atanmış gruplar olmalıdır. Tarama testinin insidans üzerindeki etkisini değerlendirmek için, tarama yapılan ve yapılmayan gruplardaki yıllık ortalama insidans ya da kümülatif insidanslarının karşılaştırılması gerekmektedir (26).

Gereksiz tanının olmadığı ideal bir durumda, lead süresi de hesaba katıldıktan sonra, tarama yapılan ve yapılmayan gruplardaki insidansın aynı olması beklenir.

Çizelge 2.2.2.A' da, ilk tarama dönemi yapıldığında, taranan grupta büyük bir insidans artışı olduğu gösterilmektedir (yaygın CA ların lead süresi).

Bu artış ikinci ve üçüncü tarama dönemlerine de yansır. Bunun sebebi ise tarama testinin %100'e yakın sensitivite değeridir. Sonraki dönemlerde oluşan insidans da lead süresi yüzünden artış gösterecektir bunun da sebebi ise klinik olarak da tanımlanacak

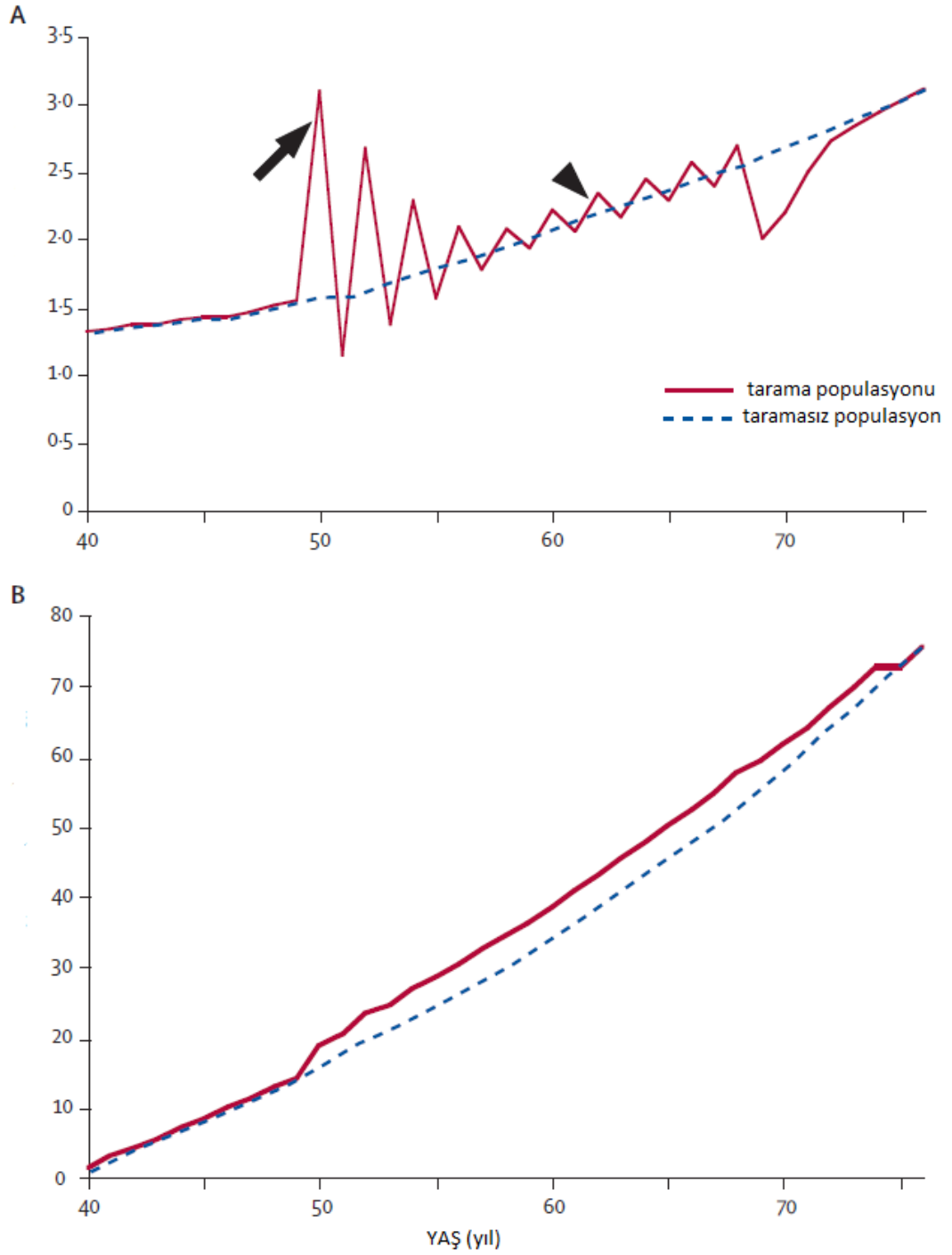
olan CA lar tarama testi sayesinde erkenden tanılanmıştır (tehlikeli CA ların lead süresi). Bu durumda lead süresi, tarama testindeki insidansın tarama almayan gruptaki insidanstan sanki daha fazlaymış gibi görünmesini sağlamaktadır.

Tarama testi 68 yaşında durdurulduğunda, taranan gruptaki insidansta, taranmayan gruptakiyle denkleştirici bir düşüş gözlemlenmektedir. Bu düşüşün sebebi, normalde bu yaşlarda klinik olarak tespit edilmesi gereken CAların zaten daha önceden tarama testi ile birlikte tespit edilmiş olmasıdır bu yüzden bu yıllardaki insidanslarda büyük düşüşler gözlemlenir.

Çizelge 2.2.2.' de, 2 yıllık tarama olduğu ve taranan kadınların aynı yıl tarama testi aldığı varsayılmıştır. Pratikte, testere dişi yapısı pek görülmemekle beraber, her yaşa ait insidans, tarama grubunda, taranmayan gruba nazaran biraz daha yüksek olacaktır (25).

Lead süresi aynı zamanda, tarama periyodu boyunca, kümülatif insidansın tarama grubunda, taramasız gruptakine nazaran daha yüksek olacağını belirtmektedir (Çizelge 2.2.B). Tarama testi durduktan sonra, bir zaman sonra insidans miktarlarında eşitlenme sağlanacaktır.

Bu yüzden tarama alan ve almayan gruplardaki insidansları karşılaştırmak için tarama testinin bitmesinden sonra birkaç yıl beklenmelidir.



Şekil 2.2.2. Gereksiz tanı olmadığı durumda, 50-68 yaş aralığındaki kadınlara uygulanan 2 yıllık taramanın invaziv meme CA insidansına etkisi. İnsidans oranları (A) ve kümülatif insidans oranları (B) tarama popülasyonunda, taramayan popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur. Birinci ok, taramasız insidans ve tarama ile erkenden saptanan yaygın CA insidanslarının toplamını göstermektedir. Diğer ok ise taramasız insidans ve tarama ile erkenden saptanan tehlikeli CA insidanslarının toplamını göstermektedir (25).

2.2.3.1. İnsidans oranı metodu

Araştırmacılar, tarama alan ve almayan gruptaki kadınlar için belirlenen bir yaş aralığına ait olan meme CA ortalama yıllık insidansını karşılaştırmak isteyebilirler. Gereksiz tanı olmadığı durumda, insidanstaki farklılık lead süresinden kaynaklanacaktır.

Bununla birlikte, lead süresindeki düzenlemeyle birlikte taranan grupta meydana gelen insidans artışı, gereksiz tanı olmaktadır. Taranan kadınlardaki insidans, tarama popülasyonunda basitçe görülmektedir. Tarama almayan kadınlara ait insidans ise, randomize bir çalışmadaki kontrol grubunun insidansı olarak ele alınabilir ya da tarama testi başlamadan önceki insidans olarak tahmin edilebilir ya da tarama almayan başka popülasyonlardaki insidans olarak kabul edilebilir (25).

Gereksiz tanı, lead süresi hesaba katıldıktan sonra oluşan insidans artışı olmaktadır. Lead süresi aşağıdaki gibi hesaba katılmaktadır:

- Öncelikle erken tarama dönemleri çıkartılır.
- Tarama programı iyi bir şekilde uygulanıp bittikten sonra tarama alan ve almayan gruplardaki kadınlara ait insidans oranları karşılaştırılır (bu durumda yaygın CA lar tarama sayesinde erkenden tespit edildiğinden fazlaca miktarda vaka karşılaştırmaya alınmayacaktır)
- Yaş spesifik lead süresi için yapılan bir ayarlama da dahil edilir (bu şekilde tehlikeli CA lara ait lead süresi hesaba katılmış olunur).

Lead süresine ait bu son bileşen, tarama alan kadınlara ait insidansın, yaşça biraz daha büyük olan tarama almayan kadınlara ait insidansın karşılaştırılmasıyla hesaplanır.

Başlangıç tarama dönemlerinin çıkarılması, hiçbir zaman klinik önemli hale gelmeyecek yaygın CA ların da çıkarılması anlamına gelmekte ve bu yaklaşım olması gerekenden daha az miktarda gereksiz tanı tahminine yol açmaktadır. Bu etkileşimli problem yüzünden, kümülatif insidans metodu, gereksiz tanı tahmini açısından teorik olarak daha iyi olmaktadır (27).

2.2.3.2. Kümülatif insidans metodu

Bu metotta, aynı zaman periyodu içerisinde (örn: 50-68 yaş), tarama alan bireylerle tarama almayan bireyler karşılaştırılır.

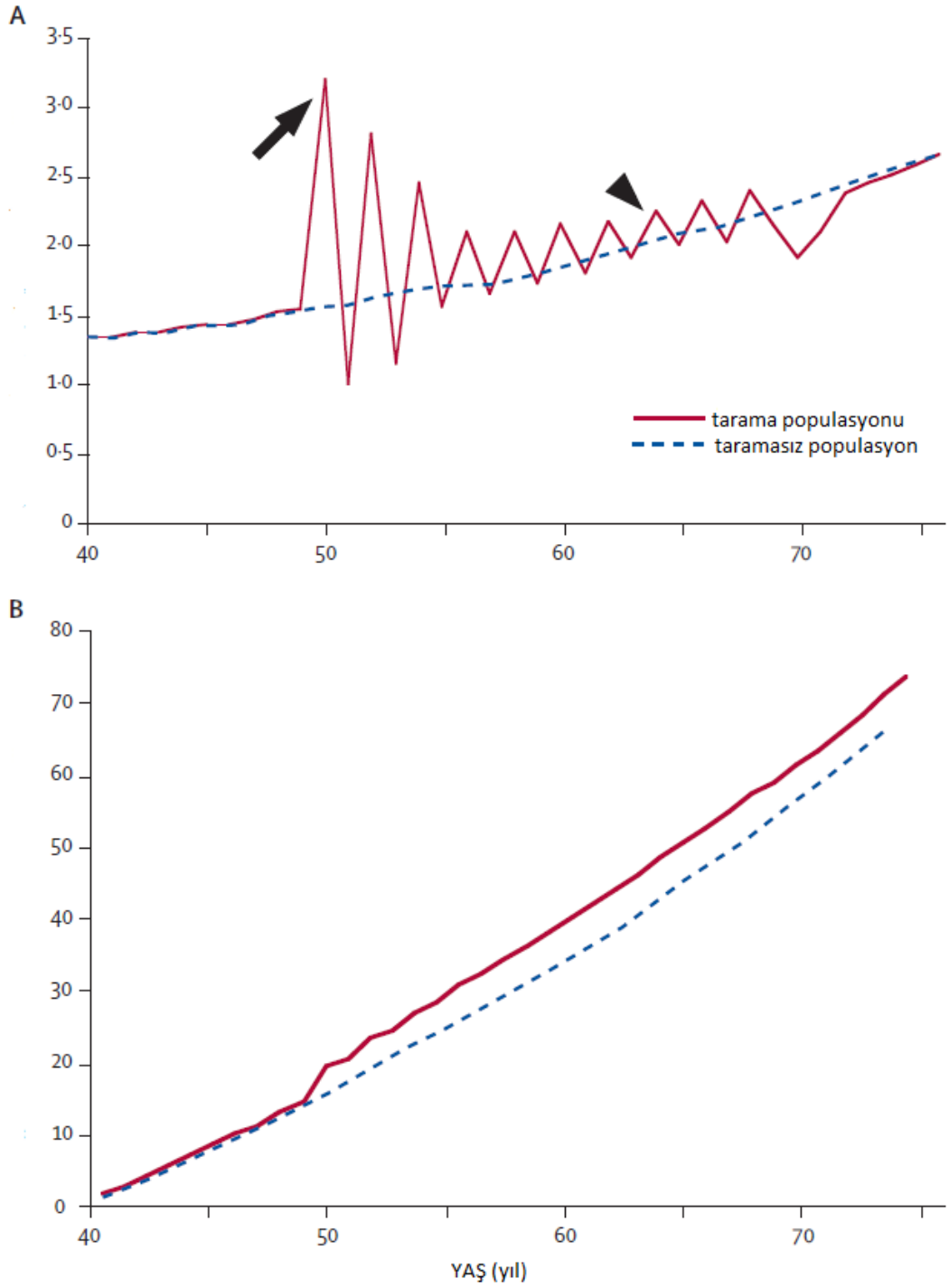
Özellikle meme CA' da tarama bittikten sonraki yıllarda (taramaya bağlı lead süresinin etkisinden dolayı) insidans miktarlarında azalış gözlemlenir ve bu yüzden, her iki grupta meme CA'nın izleminin tarama bittikten sonraki yıllarda da devam etmesi gerekmektedir.

Eğer taramaya bağlı olarak gereksiz tanı oluşuyorsa, tarama almayan gruba nazaran, tarama alan gruptaki insidans miktarlarında aşırılık gözlemlenmesi beklenir. Eğer gereksiz tanı yoksa, bu zamandan sonra oluşan kümülatif insidansın her iki grupta da aynı olması beklenir.

İnsidans oranı metodundaki gibi, kümülatif insidans metodunda da tarama almayan gruba ait insidans rakamları gözlemlenebilir ya da tahmin edilebilir niteliktedir (25).

Bu metot, hem yaygın CA (başlangıç tarama dönemi) hem de tehlikeli CA lar (ardışık tarama dönemleri) ile ilişkili olan gereksiz tanı miktarlarını içermektedir.

Bu sebepten dolayı, kümülatif insidans metodu, gereksiz tanı miktarlarını tahmin etmede, kümülatif insidans metoduna nazaran daha robust bir özellik taşımaktadır.



Şekil 2.2.3. Gereksiz tanı olduğu durumda 50-68 yaş arasına uygulanan 2 yıllık taramanın invaziv meme CA insidansına etkisi

Tarama yapılan gruptaki insidans (A) ve kümülatif insidans (B) oranları lead süresi ve gereksiz tanı yüzünden daha yüksektir. Birinci ok, taramasız insidans ve tarama ile erkenden saptanan yaygın CA insidanslarının toplamını göstermektedir. Diğer ok ise taramasız insidans ve tarama ile erkenden saptanan tehlikeli CA insidanslarının toplamını göstermektedir (25)

2.2.3.3. Hastalık modellemesi yaklaşımları

Gereksiz tanı miktarlarını tahmin edebilmek için bir diğer alternatif yöntem de hastalık modellemesidir. Modeller basitten (az sayıda evre ve ilerleme olasılığına sahip hastalık içeren modeller) karmaşığa (çok sayıda evre ve ilerleme olasılığı gösteren hastalıkları içeren modeller) doğru değişebilir (25).

Bu ve buna benzer birçok modelleme yaklaşımında modelleme ve sonuçları arasında karmaşıklık, şeffaflık ve geçerlik açısından bir etkileşim durumu söz konusudur. Yani, daha basit modellerin daha az sayıda varsayımları olacak, daha az veri ihtiyacı olacak ve belki daha fazla şeffaflık içerecektir, lakin bu basitlik gerçek verileri yansıtmakta yetersiz olabilecektir (27).

Karmaşık modeller ise, gerçek hastalık sürecini daha doğru bir şekilde yansıtmakla beraber, şeffaflık açısından yetersiz olabilmektedirler.

Bu yetersizlik yüzünden, herhangi bir yanlı tutum içerdikleri ya da bu yanlılığın derecesini saptamak zorlaşmaktadır.

Hastalık modellemesi için kullanılan mikrosimulasyon modelleri (MISCAN, FHCRC, UMICH), hemen hemen tüm parametre tahminlerinde maksimum olabilirlik metodunu kullanırlar. Parametreler, gözlemlenen CA sayılarının olabilirliğini maksimize ederek ve her bir gözlemin Poisson dağılımına sahip olduğu varsayılarak tahmin edilirler (13, 28, 29).

Bu işlem, gözlemlenen ve tahmin edilen sayılar arasındaki sapmayı minimize etmeye aynı olan biri işlemdir. Tüm modellerde yer alan genel bir varsayım ise özellikle tarama testlerinin kullanımıyla birlikte insidans trendlerinde büyük artışlar görüldüğü tarama testi kullanılmadığında insidans oranlarında düşüşler yaşanacağı varsayımıdır.

Bunun yanı sıra tüm modeller özellikle PSA mortalitesi için düzenlemesi yapılmış, standart ABD yaşam tablolarını kullanarak PSA harici ölüm rakamlarını hesaplar ve bu şekilde gereksiz tanı modellemesi yaparlar (PSA kaç kişiye teşhis koymuş, kaç tanesi prostat CA harici ex olmuş)

Gereksiz tanı, tarama testlerinin kaçınılmaz bir yan etkisi olmaktadır. Burada asıl üzerinde durulması gereken konu bu yan etkinin büyüklüğünü etkileyen, önemsiz agresif olmayan hastalık prevalansı, tarama testinin tespit ettiği vakaların lead süresi, tarama yoğunluğu, kalan yaşam süresi gibi değişkenlerin niceliğidir.

Gereksiz tanı en çok prostat CA taramasında ortaya çıkan bir problem olmaktadır. Bunun sebebi ise gereksiz tanı oluşumu için yeterli olan tüm koşulların mevcut olmasıdır. Yapılan otopsi çalışmaları, prostat CA lı erkeklerde %30 ila %80 arasında değişen başka sebeplerden ölme prevalans rakamlarından bahsetmektedir (30).

Tahmin edilen ortalama lead süresi ise 10-12 yıl arası değişmektedir (31). Taranan sağlıklı bireylerin yaklaşık %12-15 inde PSA pozitifliği ortaya çıkmış ve bunun sonucunda da total prostata ait çoklu biyopsiye yönlendirilme yapılmıştır (32). İtalya’da yapılan çalışmada ortalama tarama yaşı 65 ve geri kalan ortalama yaşam süresi 15 yıl olarak hesaplanmıştır. Tarama yoğunluğuna bağlı olarak gereksiz tanı miktarı % 50 ve üstü olarak hesaplanmıştır (31, 33).

Etkin bir populasyon taramasının olmadığı durumlarda bile, yapılan fırsatçı taramalar (opportunistic screening) batı dünyasında prostat CA yayılımı yaratmış, etkinliği az olduğu düşünülen bu uygulamalar bile prostat CA açısından bir insidans artışına yol açmıştır.

Bu uygulama Amerika’ da 1992’ de insidansı 2 ye katlamış, benzer bir trend Avustralya’ da ve diğer bazı batı ülkelerde gözlemlenmiştir. Floransa’ da fırsatçı PSA taraması 1990’dan önce pek genel kullanıma sahip olmamaktaydı ve PSA sonucu yapılan biyopsi yönlendirmeleri %15-20 arası seviyelerdeydi (34).

55 yaş ve daha yukarısı bireylerdeki Prostat CA nın Avrupa için standardize edilmiş insidans oranı 1985’ te 97,5 iken 2005 yılında 297,5 rakamına ulaşmıştır bu artış trendi 1990 yılından itibaren uygulanan fırsatçı PSA taramalarıyla gerçekleşmiştir.

Meme CA’da ise durum farklıdır. Otopsi çalışmaları (35), çok daha düşük invaziv ve in situ CA prevalansına işaret etmektedir (%1.3 ve %8.9). Tahmin edilen ortalama lead süresi, 2-3 yıldır. Tarama ile yönlendirilen meme biyopsisi oranı (çekirdek biyopsisi ya da cerrahi biyopsi) en fazla %2-3 seviyelerindedir.

Ortalama tarama yaşı 60 ve ortalama yaşam uzama değeri 20 yıldır. Tarama testlerinin uygulanmaya başlanmasından bu yana meme CA daki insidans hiçbir zaman prostat CA kadar artış göstermemiştir. Jorgensen ve ark., yapmış oldukları çalışmalarda gereksiz tanı oranının olması gerekenden oldukça daha az tahmin etmişlerdir. Tahmin rakamları, etkinlik çalışmaları verilerine göre: Gothenburg ve Two Counties çalışmasında: %1 (12), NBSS 1 (Kanada) : %14 (13), NBSS 2: %11 (13); Edinburg: %13 (13) ve tarama hizmetleri verilerine göre: Floransa: %0-13 (14, 15) olarak değişmektedir. Hal böyleyken, mamografi taramasına ait bu derece sınırlı büyüklükteki bir negatif etkinin, hiçbir zaman testin faydasının önüne geçtiği düşünülmemiştir (35).

Populasyon taramasının 1990 yılında başlatıldığı Floransa'da, standardize edilmiş meme Ca insidans oranı (50-69 yaş için) 178,2'den (1985 yılı) 279 seviyesine çıkmıştır (2005 yılında). Benzer bir trend ise bir çok batı ülkesinde tarama testlerinin milli politika haline gelmesiyle birlikte görülmeye başlamıştır (36).

Gereksiz tanıyı tahmin etmenin en iyi yolu tarama öncesi ve sonrası CA insidanslarını karşılaştırmaktır. İdeal bir modelde, tarama testi başlar, biter, tarama testinin etkisiyle insidans değerleri pik yapar ve sonra da düşüşe geçer, bu düşüş muhtemelen tarama testi olmadığı durumdaki insidans değerinin de altında olur.

Böyle bir durumda gereksiz tanı problemi ortaya çıkmayacaktır. Gereksiz tanı oranı bu yüzden, tarama testi bittikten sonra yeteri kadar beklenmeli ve daha sonra tahmin edilmelidir. Burada amaç gerekli lead süresine ulaşmaktır (ortalama 5 yıl). Gereksiz tanının olmadığı durumda, tarama başlangıcıyla ortaya çıkan aşırı insidans, tarama bitiminden lead süresi kadar zaman sonra düşerek taramasız grup insidansı ile dengelenir (33).

Gereksiz tanı yükselmesi, tarama başlangıcındaki insidans aşırılığının, tarama bitiminden sonraki insidanstan halen yüksek olmasıyla gerçekleşir. Buna rağmen, bu durum bile ideal modellerde oluşan bir negatif getiridir. Tarama testi uygulanan bölgelerde program dışı taramaların devam etmesi (spontan tarama, fırsatçı tarama) ve bunun sonucunda gözlemlenen insidanslara tarama ile tespit edilen (gereksiz tanılanan veya beklenen) vakalarının eklenmesi sürekli bir insidans artışına sebep olmaktadır.

Bu durum aynı zamanda 70 yaş ve sonrası için de geçerli olmakta, tarama testi 69 yaş sınırında bitse bile bireyler mamografi kontrollerine devam etmektedirler.

Lead süresi için herhangi bir düzenlemenin yapılmaması gereksiz tanı için de aşırı tahminler yapılmasına yol açacaktır.

2.2.4. Gereksiz tanının yanlış pozitiflik ile farklılıkları

Gereksiz tanı sıklıkla yanlış pozitif test sonuçları ile karıştırılır fakat her ikisi de farklı kavramlardır. Yanlış pozitif kavramı, ilk test sonucu hastalık pozitif teşhisi yapıldıktan sonra sonraki testlerde aslında hastalığın bulunmadığı durumlar için belirlenen bir kavramdır (37).

Gereksiz tanıda ise hastalık vardır ama yavaş prognoz ya da non-prognozluk nedeni ile hastanın hayatı boyunca ciddi bir hale gelmez yani klinik semptom göstermez. Yanlış pozitif durumunda bireylere herhangi bir tedavi uygulanmazken, gereksiz tanıya bağlı olarak gereksiz tedavi (overtreatment) girişimi yapılabilir.

Çizelge 2.2.1 Gereksiz Tanı ve Yanlış Pozitiflik farklılıkları

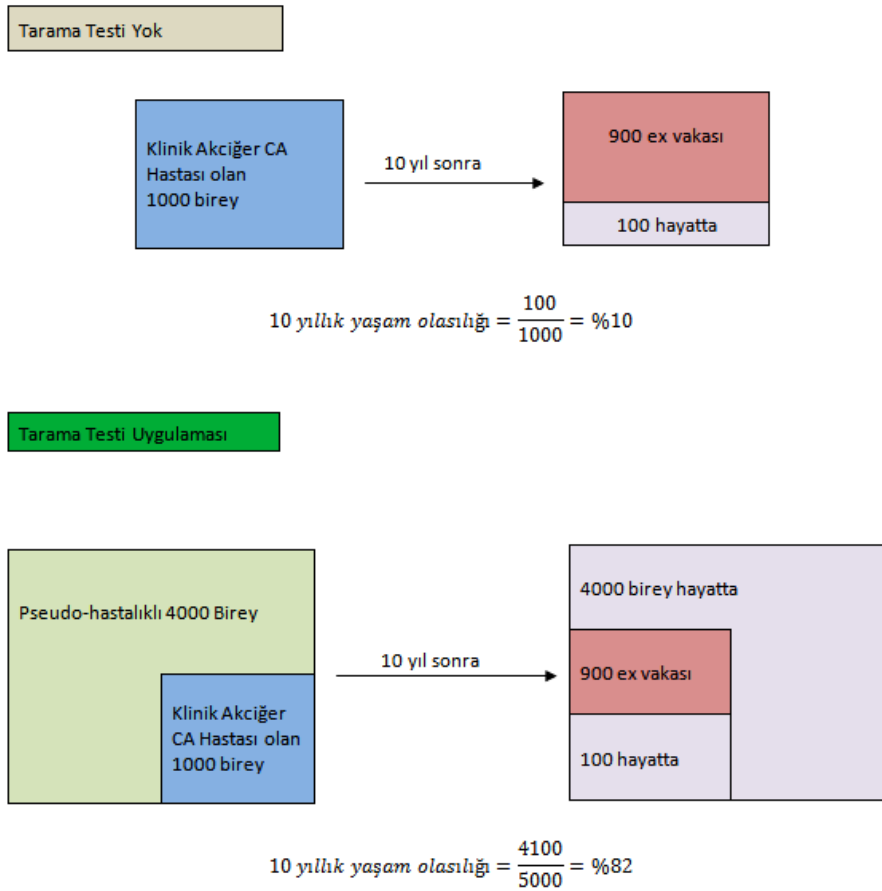
	Gereksiz Tanı	Yanlış Pozitif
Tanım	Hastalık durumu vardır sadece önem derecesi belirlenmemektedir.	İlk test sonucunda hastalık olduğu söylenir, daha sonraki aşamalarda hastalık olmadığı ortaya çıkar
Hastanın durumu	Hastalık olduğu söylenir	Yanlış teşhis yapıldığı söylenir
Doktor girişimi	Tedavi başlatılır	Doğru sonuç almak için yeniden test girişimi yapılır
Potansiyel zararlar	Fiziksel etkiler: Yapılan gereksiz tedavilerin yan etkileri, belki bu tedavilerden kaynaklanan mortalite riski (çünkü hastaların tedaviye ihtiyacı yoktur) Psikolojik etkiler: “ Hasta” sıfatı taşımak, ruhsal çöküntü riski, diğer psikolojik rahatsızlıklara açık hale gelmek. Ekonomik yük: Tedavi masrafları, ölümcül hasta raporlamasından dolayı bazı ekonomik fırsatlardan yararlanamamak (kredi vs.)	Fiziksel etkiler: Yeniden test yapma gereksinimi olduğundan dolayı özellikle invaziv testlerin yaratacağı rahatsızlıklar. Psikolojik etkiler: Yanlış teşhisin yarattığı kısa dönem anksiyete (örn: CA korkusu) Ekonomik yük: Tanı testi maliyeti

2.2.5. Survival istatistiklerinde gereksiz tanı yanlılığı

Gereksiz tanı aynı zamanda yaşam istatistiklerinde gereksiz şişmeler yaratan bir problem olmaktadır. Gereksiz tanı yani klinik önemsiz vakaların tespiti arttıkça yaşam istatistiklerinde de yanıltıcı durumlar ortaya çıkmakta, bireylerin yaşam ortalamaları zaten önemsiz vakalar hesaplamalara dahil olduğu için, olduğundan daha fazla hesaplanmaktadır (37).

Bu durumda erken teşhis yöntemleri mutlaka kullanılması gereken yöntemlerdir gibi bir yaklaşım ortaya çıkmaktadır. Yaşama rakamları (örn: 5 yıllık yaşam; 10 yıllık yaşam) bireylerin, tanıyı takiben oluşan belli bir zaman periyodu ile bu periyot bitimde sağ kalan hastaların oranından hesaplanmaktadır. Gereksiz tanı yaşam istatistiklerinin hem payını hem de paydasını şişiren bir etkidir. Aşağıdaki şekilde, gereksiz tanının (pseudo hastalık) ölüm rakamları sabit olduğu durumda, yaşama olasılığını nasıl yanıltıcı şekilde artırdığı görülmektedir.

Şekil 2.2.4. Gereksiz tanının Yaşam olasılıkları üzerindeki etkisi



Çizelge 2.4.'te, Tarama olmadığı ve Tarama yapılan durumlardaki gözlemlenen rakamlara bakıldığında her iki durumda da CA hasta sayısı ve 10 yıl sonraki mortalite rakamları aynıdır (1000), fakat tarama yapılması, çalışmaya daha fazla bireyin katılmasını sağlamış (5000) ve bu bireylerden büyük çoğunluğunun zaten sağlıklı olması (4000) yaşam olasılıklarında yanıltıcı bir artışa yol açmıştır.

2.3. Yetersiz Tanı (Underdiagnosis)

Tarama testlerinde, hastalığa yönelik tanılanan evre ya da bulgular biyopsi ya da otopsi gibi altın standart testleri ile değerlendirildiğinde, evre veya hastalık bulguları tespit edilenden daha ileri düzeyde sonuçlar gösteriyorsa mevcut hastalığın iyi tanılanamadığı ya da yetersiz tanılandığı bir sorun ortaya çıkmaktadır.

Yetersiz tanının daha çok ortaya çıktığı durumlar, hastalık ile ilgili semptomların oldukça hafif ya da hiç belirgin olmadığı ya da örnek bir ifadeyle “tumor tiplerinin ayırt edicilik düzeylerinin” belirgin olmadığı dönemlerde olmaktadır. Bu dönemlerde yapılan taramalarda saptanan hastalık evreleri, hastalığın prognoz süresi ile de büyük ölçüde bağlantılı olarak hızlı bir ilerleme gösterebilir ve tarama testinin yapmış olduğu tanıyı yetersiz hale getirebilir.

Yetersiz tanı sorununun hastalık prognoz süresi ile direkt olarak bağlı olmasından dolayı özellikle bu sürenin hızlı olduğu tumor tiplerinde agresif tumorlerin zaman içerisinde hızla mutasyona uğrayıp ilk taramadaki evreden daha ciddi evrelere çabuk bir şekilde geçmesi ilk tarama sonuçlarında yetersiz tanı durumunu yaratmaktadır. Bu durumda yetersiz tanı sorununun miktar olarak bireysel bazda hesaplanması neredeyse imkansız olup, sadece tarama testi bazında hesaplamalar yapılabilmektedir.

Yetersiz tanı sorununu geriye yönelik çalışmalardan hesaplamak için de aynı gereksiz tanıda olduğu gibi araştırma merkezleri tarafından geliştirilen kriterlerden faydalanılmaktadır. Örnek olarak vermek gerekirse prostat CA için olan yetersiz tanı kriterleri Cataluna, EAU merkezlerindeki kriterlere dayalı olarak oluşturulmuştur ve yapılan birçok yayında kullanılmıştır (38).

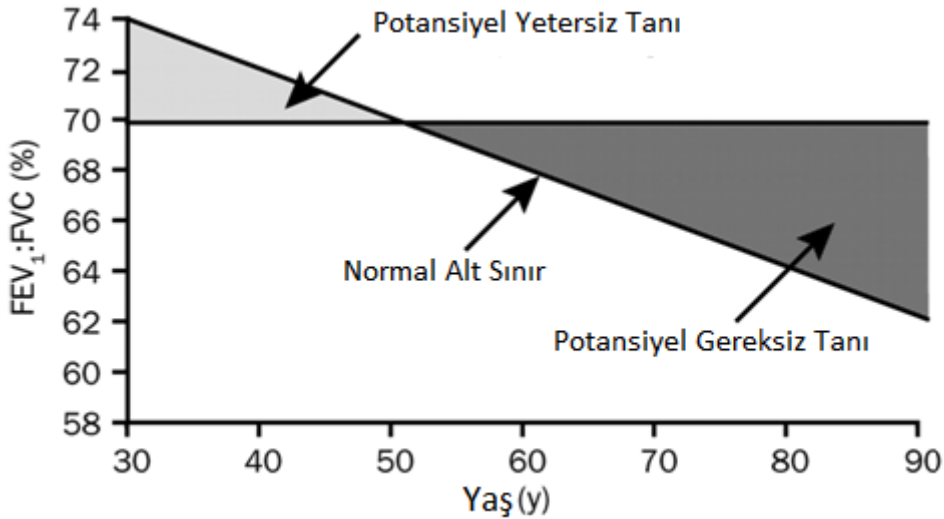
Yalnız daha önce de değinildiği gibi bu kriterlere göre yapılan gereksiz ve yetersiz tanı tanımlamalarında lead zamanı ve buna bağlı olarak sojourn zamanı varyantlarının yapılan çalışmadan elde edilecek veri türlerinin hangisine uyduğunun (sansürlü, sansürsüz, non-overdiagnosed) belirlenmesi gerekmektedir.

2.3.1. Kesim Değerlerinin (cut-off value) etkisi

Tarama testlerinde, hastalık tanısı için belirlenen cut-off değerlerinin gereksiz ve yetersiz tanı oranları üzerinde major etkisi vardır. Tanı için olması gereken gerçek kesim değerinden daha yüksek olarak belirlenen kesim değerleri tarama testinin sensitivitesini azalttığı durumlarda yetersiz tanı oranları, sensitivitesini artırdığı durumlarda ise gereksiz tanı oranlarında artış gözlemlenecektir.

Çizelge 2.3.1.'de, KOAH hastalığının tanısına yönelik ölçümü yapılan prebronkadyalör spirometri (Fev₁:FVC%) değerlerinden yola çıkarak bireyler tanılanmış, daha sonradan daha doğru ve ayırt edici ölçüm olan postbronkadyalör spirometri ölçümleri ile karşılaştırılmış ve gereksiz ve yetersiz tanı durumları verilmiştir.

Şekil 2.3.1. Potansiyel Gereksiz ve Yetersiz Tanı durumları



Burada spirometri sonuçlarını yorumlarken oldukça özen göstermek gerekmektedir. Tıkanma varlığının %70'lik bir FEV₁:FVC cut-off değerine sabitlendiği yorumlarda, genç yaşta bireyler için yetersiz tanı sorununu, daha yaşlı bireyler içinse

gereksiz tanı sorununu ortaya çıkartabilir. Bu durumda yapılacak en mantıklı yöntem, cut-off değerlerini yaş gruplarına göre referans aralıkları şeklinde vermek olacaktır.

Bu şekilde, sağlıklı genç gruplarda bu oran %75-%80 arası oluşacakken, sağlıklı yaşlı gruplarda ise %60-%65 arası olacaktır.

Bunun yanı sıra, “normal alt sınır” gibi alternatif yaklaşımlar (FEV1:FVC ya da sadece FEV1 için olan normal populasyon dağılımının en küçük %5’lik dilimi) yaş, boy, cinsiyet ve etnik grubu da hesaba kattığı için tıkanma varlığını daha iyi ayırt edebilecektir.

Çizelge 2.3.1.’e bakıldığında 30-50 yaş arasındaki dilimde, KOAH varlığı için olan cut off değeri %70 olarak alındığında herhangi bir gereksiz tanı durumunun oluşmadığı, bunun yanında en düşük yaş için (30) yetersiz tanı miktarının en fazla olduğu görülebilir. Bu yaş grupları için yetersiz tanı sorununu ortadan kaldırmak için cut-off değeri için bir aralık belirlenmeli ve bu aralığın alt sınırının en az %75 olması sağlanmalıdır.

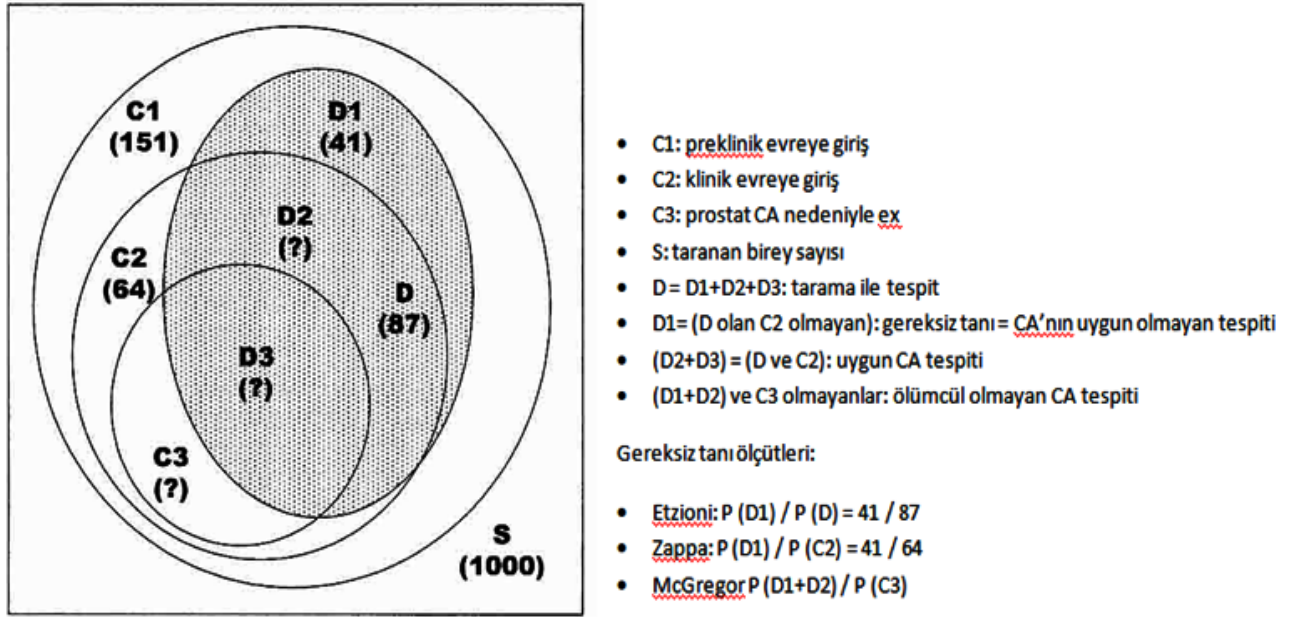
Benzer bir durum olarak yaşlı gruplar için obstrüksiyon varlığını belirlemede cut-off değeri olarak gene %70 alındığında bu kez yaşın artmasıyla birlikte gereksiz tanı oranlarında da artış gözlemlenecektir. Bu durumu ortadan kaldırmak için de FEV1:FVC oranına ait cut-off aralığı %60-%65 olarak belirlenmelidir.

Buraya kadar olan cut-off belirlemeleri sadece yaş için yapıldığından miktarlar azalsa da gene de yetersiz ve gereksiz tanı durumları ortaya çıkabilmektedir. Bu durumda yukarıda da değinildiği gibi tüm demografik faktörleri birlikte değerlendiren normal alt sınır değerine göre de bir kesim değeri belirlenip, obstrüksiyon varlığının incelenmesi gerekmektedir.

2.4. Tahminler için olan Simulasyon Modelleri

Bazı PSA tarama programlarına ait ortalama lead zamanları ve gereksiz tanı oranları, MISCAN (Microsimulation Screening Analysis) adlı simulasyon programı ile tahmin edilmiştir. Programda uygulanan simulasyon modelleri, ERSPC çalışmasının Rotterdam ayağından elde edilen verilere uygun olarak üretilmiştir. Bu çalışmada 21166 kontrol arm (kolu) bireyi ve 21210 tarama grubu birey yer almış 1498 prostat CA tanılanmıştır.

Şekil 2.4.1. Prostat CA ve tarama testinin geçmişine ait olaylar zinciri.



Taranan tüm bireyler = (S). Bu bireylerden bazıları tarama ile tespit edilebilir preklinik CA vakası geliştirmiş (C1). C1'e ait bir alt grupta ise (C2) taramanın olmadığı bir dönemde klinik CA gelişmiş. C2 alt grubuna ait yeni bir alt grup oluşuyor bu alt grup ise prostat CA' dan dolayı ex olan bireyler (C3)

Tarama ile CA saptanan bireyler (D), C1'in bir alt grubu olup, tarama almasalardı CA saptanmayacak bireyler olarak D1 şeklinde yeni bir gruba atanabilirler (ki bunlar gereksiz tanı grubu olmaktadır). Benzer bir şekilde tarama olmadığında CA nedeniyle ölmeyen bireyler de D2 grubuna, gene tarama almadıklarında CA nedeniyle ölen bireyler de D3 grubuna atanabilirler. Şekildeki rakamlar her 1000 kişi için olan ve temel model ile tahmin edilen CA olasılık rakamlarıdır. Soru işaretleri, tahmin edilemeyen değerleri işaret etmektedir. Gereksiz tanı ölçütleri ise konuyla ilgili yapılan 3 farklı çalışmaya aittir (39, 40, 41)

2.4.1. MISCAN modeli

MISCAN prostat modeli, bireysel yaşam öykülerinin simule edilmesine yarayan bir mikrosimulasyon modelidir. Bu gibi modellerde, lead zamanları ve gereksiz tanı tahminleri uygun vakaların uzatılması ile (tallying) elde edilmektedir (13).

Özellikleri:

- Tarama programlarını değerlendirmek için oluşturulmuştur.
- Monte Carlo simülasyonunu kullanır. Tarama projelerinden elde edilen sonuçlara bağlı olarak çıktılar üretir.
- Birey ve populasyon seviyesinde morbidite ve mortalitelere bağlı olarak da çıktı üretmektedir
- Hastalığın doğasını ve taramanın bu doğaya olan etkilerinden yola çıkar.
- Bu şekilde bir hastalık gidişatı simülasyonu oluşturur.
- 2 bölümden oluşmaktadır (13):

a) HASTALIK bölümünde epidemiyolojik bir simülasyon vardır ve tarama alınmayan durum için yapılır. Bunun için populasyona ve hastalık gidişatına ait bilgi gerekmektedir.

b) TARAMA bölümü, HASTALIK bölümü ile kombine bir şekilde kullanılır, sonuçların simülasyonu ve tarama projesini etkileri değerlendirilir. Bunun yanında hastalık gidişatı ve tarama testi etkilerini değerlendirmek için model varsayımları da üretir. MISCAN aynı zamanda farklı tarama politikalarının maliyet ve kazanç hesaplamalarını yaparak optimal bir tarama politikası oluşturabilir.

CA geliştirme durumu yarı Markov işlemi olarak modellenir bu modelleme ise bir CA evresinden diğerine geçişler oluşturularak yapılır. Sağlıklı evreye ek olarak prostat CA öyküsüne ait 9 evre daha bulunmaktadır.

Tüm bu evreler ise aşağıdaki değişkenlerin kombinasyonlarından oluşur:

- a) Klinik seviye (T1, T2, T3)
- b) Gleason skorları (iyi, orta ve kötü farklılaşan) (10, 15, 16)

MISCAN modelinde yer alan parametrelerin birçoğu Rotterdam ERSPC çalışması sonuçlarına dayanmaktadır.

MISCAN modelleri CA tarama programlarını değerlendirmek için dizayn edilmiştir. MISCAN modelleri herhangi bir CA tarama programının olduğu ve olmadığı durumlarda bireysel yaşam öykülerini karşılaştırmak ve simule etmek için bir Markov durum ve değişim modeli kullanır. Üzerinde durulan CA türü, populasyon özellikleri ve tarama şeklinin doğal öyküsü ve epidemiyolojisi hakkındaki bilgiler kullanılarak modelin key parametreleri hazırlanır.

Bu çalışmada CA' nın, tarama testi ya da klinik olarak tespit edilme zamanına kadarki gelişimi modellenmiştir. Modelde, prostat CA lar, seviyelerine ve farklılaşma gradelerine göre karakterize edilmiştir. Modeldeki CA seviyeleri, lokalize CA seviyesi, tumor nod metastaz seviyesi, bölgesel CA ve distatant (uzak) CA seviyesi olarak belirlenmiştir. Model 3 farklı grade oluşturmuştur (23):

- 1) Gleason skoru < 7
- 2) Gleason skoru $= 7$
- 3) Gleason skoru > 7

Böylece, modelde 9 tane farklı preklitik stage oluşmuştur. Tarama tek bir testten oluşacak şekilde varsayılmış ve tarama sensitivitesinin de CA stagelerine bağlı olarak değiştiği kabul edilmiştir (23).

Gerçek tarama prosedürlerinin bu şekilde sadeleştirilmesi onaylanabilir olarak görülmektedir bunun sebebi de ERSPC denemesinde de benzer tespit oranlarının olmasıdır (örn: başlangıç protokolünde her 1000 bireyden 55'inde, sonraki protokolde ise her 1000 bireyden 53 ünde vakaya rastlanmıştır).

2.4.1.1. MISCAN yapısı

Programın HASTALIK bölümü, tarama alamayan populasyon ile ilgilidir. TARAMA kısmı ise, ilgilenilen hastalığa yönelik bir taramanın yapıldığı durumlara yönelik olarak uygulanır. Bu taramanın bir sonucu olarak, populasyonun morbidite ve mortalite deneyimi modifiye edilir. Bu iki kısımlı yapı, araştırmacının sadece hastalığın doğal seyrini modellemeye yönelik bir amaç için, HASTALIK kısmının tek başına bir programmış gibi kullanmasına da izin vermektedir (13).

Programın HASTALIK kısmı, geniş sayıda yaşam öyküsü üretmektedir. Tüm bu yaşam öyküleri birleşince, TARAMA kısmında yer alacak olan yani taranacak olan hedef populasyon oluşmaktadır. Populasyon simülasyonunu belirleyen stokastik model, program girdileri ile belirlenmektedir. Girdiler, populasyonla (örn: yaşam tablosu), hastalık epidemiyolojisi ile (örn: yaş spesifik insidans) ve hastalık süreci ile ilintilidir.

Hastalık sürecine ait önemli özellikler, şunları içermektedir:

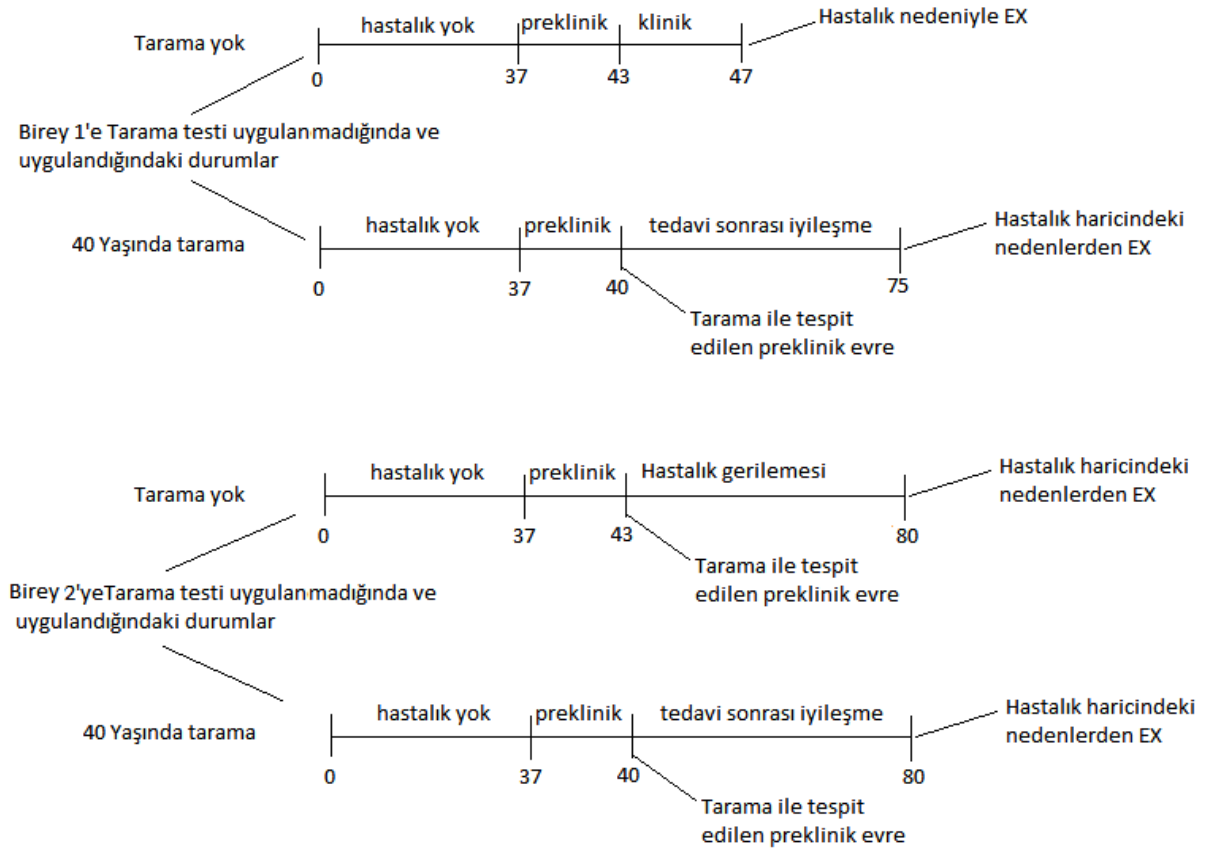
- hastalık durumu (state) prelinik ve klinik hastalık olarak nasıl alt gruplara ayrıldığı
- prelinik hastalığın süresi
- prelinik hastalığın spontan olarak gerileme olasılığı
- diğer

HASTALIK kısmı, simüle edilen yaşam öykülerinden oluşmaktadır. Epidemiyolojik datanın bütün değişik tipleri, yaşam öykülerinin bir araya getirilmesiyle hesaplanmıştır. Klinik hastalık insidansı, hastalık evrelerinin prevalansı ve survival rakamları gibi değerler, bu yaşam öykülerini oluşturmaktadır.

TARAMA kısmının girdileri, tarama sürecine ait varsayımlardan oluşmaktadır. Bu varsayımlar, tarama testinin özellikleri, erken teşhis sonrası prognoz ve tarama testi politikasının içeriği gibi değişkenlerdir. Tipik bir tarama politikasında, ilk defa taramaya çağrılacak bireylerin yaşlarının, tekrarlı taramalar için tarama zaman aralıklarının, önerilen toplam tarama sayısının ve başlangıç ve tekrarlanan tarama programlarına katılacak birey sayılarının belirlenmesi gerekmektedir.

Programın HASTALIK bölümünde yaşam öyküleri üretilen bireylere ait tarama testi sonuçları TARAMA kısmında simule edilir. Bu yaşam öykülerinde, pozitif tarama testi sonuçlarının bir etkisi olarak değişiklikler meydana gelebilir. TARAMA bölümünden elde edilen sonuçlar, simule edilen sonuçlardan oluşur (örn: tespit edilen vaka sayısı, kaçırılan vaka sayısı, tarama ile tespit edilen vakalardaki mortalite oranı).

Şekil 2.4.2. Yaşam öykülerinde meydana gelen tarama sebepli değişiklikler



Çizelge 2.4.2’de yaşam öykülerinde meydana gelen tarama sebepli değişikliklere ait 2 örnek yer almaktadır. Birey 1 için meydana gelen değişiklik tarama uygulaması ve faydası açısından kabul edilebilir durumdadır. Taramasız bir durumda, birey hastalık sebebiyle 47 yaşında ex olmaktadır. Birey 40 yaşında tarama aldığı anda, prelinik hastalık tespit edilmekte ve erken tedavi sonuçları 28 yıllık bir yaşam uzaması yaratmaktadır.

Birey 2’de ise durum farklıdır. HASTALIK bölümünde, prelinik hastalık 37 yaşında başlamakta ve herhangi bir klinik tanı olmaksızın 6 yıl sonra gerilemiş hatta geçmiş (regresyon) ve birey 80 yaşında başka sebeplerden ötürü ex olmuştur. Tarama kısmında ise hastalık tarama ile tespit edilmiş tedaviye gidilmiş ve birey gene 80 yaşında ex olmuştur.

Bu kısımda tarama testi ile tespit yapılması hastayı gereksiz tedaviye yöneltmiş ve yaşam kalitesini düşürmüş ve yaşam süresinde herhangi bir artış yaratmamıştır. Bu durumda burada istenmeyen bir gereksiz tanı ve tedavi (overtreatment) durumu oluşmuştur.

2.4.1.2. Evreler

İlk olarak, tüm ilişkin hastalık evreleri tanımlanmalıdır. Bu evreler belli bir sayıda grup için sınıflandırılmalıdır (13). En önemli 5 hastalık evre grubu:

- 1) Prelinik Hastalık Evresi (preclinical disease state): Bir tarama testine ait pozitif sonucun, doğru pozitif olarak yorumlandığı klinik öncesi evredir.
- 2) Prelinik Normal Evre: Bir tarama testine ait pozitif sonucun yanlış pozitif olarak yorumlandığı klinik öncesi evredir.
- 3) Tarama Uygunluk Evresi (screen eligible state): Bireylerin tarama yapmaya elverişli oldukları evredir. Bir tarama projesini simule ederken, bazı belirli evrelerdeki bireyleri hariç tutmak uygun olabilir (örn: klinik evredeki bireyler ya da hastalık ile ilgili girişimlerden dolayı artık risk altında olmayan bireyler)

- 4) Klinik Evre: Hastalığın artık tanılandığı evrede olan bireylerdir. Programın HASTALIK ile ilgili olan bölümünde sadece klinik (septomatik) tanı oluşur; TARAMA bölümünde ise buna ek olarak tarama ile tespit de mümkün olmaktadır.
- 5) Bitiş Evresi: Hastalık öykülerine ait simulasyonun bittiği evredir. Herhangi bir tarama programı uygulamasında 2 tane sonuç çıkacaktır:
 - a. Hastalık sebebiyle ex olma durumu
 - b. Diğer sebeplerden dolayı ex olma durumu

2.4.1.2.1. Evreler arası geçişler (transitions)

Hastalık geçişlerini tanımlamaya yönelik standart metot, geçiş olasılıklarını uygun ardışık evrelere tayin etmektir. Bu şekilde her bir geçiş durumunun kendine karşılık gelen bir olasılık dağılımı olacaktır. Bu olasılık dağılımı ise mevcut her evredeki hastalık derecesinin kalış süresine ait olasılıkların dağılımıdır (43).

Geçişleri tanımlamanın alternatif bir yolu da, çeşitli ardışık hastalık evrelerine ait yarışan riskleri belirlemektir. Basit model varsayımlarında geçiş olasılıklarının tüm evreler için benzer değerlere sahip oldukları varsayılmıştır.

Bunun yanında, aşağıdaki formülde yer alan katsayıların belirlenmesiyle, evre i'den evre j'ye olan bir geçiş için yaş bağımlı olasılıkları da kullanmak mümkün olabilmektedir.

$$P_{ij}(x) = c_{ij} + c'_{ij} \cdot x + c''_{ij} \cdot x^2$$

Formülde:

$P_{ij}(x)$: hastalık evresi "i" den hastalık evresi "j" ye geçiş olasılığı

x: hastalık evresi "i" ye giriş yaşı.

c_{ij} , c'_{ij} , c''_{ij} : Yaş bağımlılığının derecesini belirleyen katsayılar ($c''_{ij} = 0$ olduğunda doğrusal bir yaş bağımlılığı varken; yaştan bağımsız olma durumu ise $c'_{ij} = c''_{ij} = 0$ eşitliğinde gerçekleşir)

2.4.1.2.1.1. Örnek: Servikal CA

Servikal CA için olan bir hastalık modelinden yola çıkarak çeşitli geçiş olasılıkları hesaplanmıştır (42). Tablo 2.4.1’de bazı geçiş parametrelerine ait hipotetik olan fakat gerçekçi veriler sunulmuştur.

Çizelge 2.4.1. Evreler ve geçiş olasılıkları

Geçiş		Parametreler		
Evre (i) ‘den	Evre (j)’ye	c	c’	c’’
Normal	In situ CA	1	0	0
In situ CA	Preklinik Invaziv	0.2	$0.6 * 10^{-2}$	0
In situ CA	Normal	0.8	$-0.6 * 10^{-2}$	0
Preklinik Invaziv	Klinik Tespit	1	0	0
Klinik Tespit	Servikal CA ex	0.3	0	$0.6 * 10^{-4}$

Örnekte yer alan tüm vakaların hastalık süreci, öncelikle In Situ CA’ya geçiş evresi ile başlayacaktır. Bu evreden bir diğerine geçiş olasılığı ise yaşa bağımlı olarak değişecektir. Örn: 25 yaşındaki bir vaka için geçiş olasılığı (in situ → preklinik invaziv) $0.2 + 0.6 * 0.25 = 0.35$ olarak hesaplanır. Geçiş olasılığı 0.35 olan 25 yaşındaki bir bireyin normal evreye dönme olasılığı ise $1 - 0.35 = 0.65$ ’tir.

Preklinik invaziv evresinden sonra, tüm vakalar Klinik Tespit edilebilir servikal CA’ya dönüşecektir. Servikal CA’dan dolayı olan ex durumları ise tamamen yaşa bağlıdır, örn 50 yaşında klinik olarak tespit edilen vakaların CA dan dolayı ex olma riski:

$0.3 + 0.6 * 0.52 = 0.45$ ’tir. Simulasyonda, geçiş olayının gerçekleşmesi sadece geçiş olasılıklarına değil aynı zamanda Diğer Sebeplerden Dolayı ex olma ya da Risk altında olmama durumuna ve evrelerdeki kalış süresinin olasılık dağılım fonksiyonuna da bağlıdır.

2.4.1.3. Kalış Zamanı Dağılımları (Dwelling Time Distributions)

Mevcut evrelerdeki kalış süresi dağılımı, olası her geçiş durumu için atanmalıdır. Tablo 2.4.2’de, bilinen 5 tane dağılım fonksiyonu yer almaktadır. Erlang ya da Weibull dağılımı ile ortaya çıkarılamayan hemen her türlü dağılımı atamak için piecewise uniform dağılımı kullanılabilir (43).

Çizelge 2.4.2. Dağılım fonksiyonları

Dağılım	Parametreler
Üstel	Ortalama
Weibull	Ortalama, şekil
Erlang	Ortalama, rank
Piecewise uniform	$a_1, b_1, \dots, a_m, b_m$

Basit model spesifikasyonları, mevcut evredeki kalış süresi ile bir önceki evredeki kalış süresinin birbirinden bağımsız olduğunu varsaymaktadır. Buna rağmen, bir önceki kalış süresi için bir bağımlılık tanımlamak mümkündür. Bu bağımlılık “v” parametresi ile tanımlanır:

$$-1 \leq v \leq +1$$

Bağımsızlık durumu $v = 0$ eşitliği ile sağlanmaktadır.

2.4.1.4. Geçiş ve kalış zamanlarına ait formülasyonlar:

E sonlu kümesi hastalık süreci ile ilgili tüm evreleri içermektedir. Bir bireye ait yaşam öyküsü X ve Y dizilerinden oluşur (43):

$(X_k, Y_k), (k=1, 2, 3, \dots) \Rightarrow Y_k \in E$ ifadesi, k.ncı evreyi temsil etmektedir.

$X_k \geq 0$ ise Y_k ($Y_1 = \text{"normal"}, X_1 = 0$) evresine girme yaşıdır.

$T_k = X_{k+1} - X_k$ ise Y_k evresinde kalış süresini ifade etmektedir.

Yeni bir dizi ise (X_{k+1}, Y_{k+1}) 2 farklı şekilde oluşturulabilir. Bunun için standart bir yol olarak öncelikle geçiş olasılıklarından yararlanarak Y_{k+1} 'e karar verilir. Daha sonra ise kalış süresi T_k , diğer kalış süresi dağılımlarından elde edilir buna ait parametreler de yeni evre Y_{k+1} 'den elde edilir

2.4.1.4.1 Geçişlere ait formüller

Y_1, Y_2, Y_3, \dots evre sekanslarının, P geçiş matrisli bir Markov zinciri olduğu varsayılır. P'nin elemanları P_{ij} olarak ifade edilir. Basit uygulamalarda P_{ij} x yaşına bağımlı olmaz (43).

$$P_{ij} = P_r \{ Y_{k+1}=j | Y_k=i \}$$

$$i, j \in E; k = 1, 2, 3, \dots$$

Geçiş olasılıklarının yaşa olan bağımlılığı aşağıdaki gibi ifade edilir:

$$P_{ij}(x) = P_r \{ Y_{k+1}=j | Y_k=i, X_k = x \}$$

$$i, j \in E; k = 1, 2, 3, \dots; x \geq 0$$

$$P_{ij}(x) = c_{ij} + c'_{ij} \cdot x + c''_{ij} \cdot x^2$$

2.4.1.4.2. Kalış sürelerine ait formüller

$Y_k = i$ evresindeki kalış süresi $T_k = X_{k+1} - X_k$

Bir sonraki evre ise $Y_{k+1} = j$ olmaktadır.

Basit uygulamalarda bu fonksiyon bir önceki kalış zamanından (T_{k-1}) bağımsız olup, sadece mevcut evre (Y_k) evre ve bir sonraki evreye (Y_{k+1}) bağımlıdır.

$$Q_{ij}(t) = Pr\{T_k \leq t | Y_{k+1} = j, Y_k = i\}$$

$$i, j \in E; t \geq 0; k = 1, 2, \dots$$

$Q_{ij}(t)$ = evrelerdeki kalış sürelerine ait olasılık dağılım fonksiyonu

2.4.2. MISCAN Model geçerliği

MISCAN programında oluşturulan simulasyon modeli, her bir model parametre kümesi ile ilgili (kümülatif insidans, değişim olasılıkları, süre parametreleri, test sensitiviteleeri) vaka tahminleri yapar (44). Model parametreleri tahmin etme metodu ise ki-kare değerleri olarak ölçülen gözlemlenen ve beklenen CA sayıları arasındaki farkın minimize edilmesi ile gerçekleştirilmiştir (45).

2.4.2.1. Gereksiz tanı oranlarının ve geçiş sürelerinin (lead time) tahmin edilmesi

Yapılan tahminler 1 milyon bireyden hipotetik bir kohort grubu için gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, 9 farklı tarama testinin, prostat CA lara ait gereksiz tanı oranlarına ve lead sürelerine olan etkilerini simule edebilmek için doğal hastalık öyküsü ve tarama testi parametrelerinden faydalanılmıştır

MISCAN programında, öncelikle, tarama alınmadığı durumlardaki bireysel yaşam öyküleri simule edilir. Bir yaşam öyküsü, durum (state) sekanslarından ve bu durumlarda geçirilen zaman (ikamet zamanı) sürelerinden oluşur. Bu durum ve zamanlar, bir semi Markov işlemi ile üretilir:

- Her adımda, mevcut durumdan yola çıkarak oluşturulan olasılıklar ele alınır ve bir sonraki durum üretilir.
- Mevcut durumdaki ikamet zamanının dağılımı da gene mevcut durumdan yola çıkarak oluşturulur.
- Opsiyonel olarak, geçiş olasılıkları (preklinikten kiliniğe) ve ikamet sürelerine ait dağılımlar yaşa bağlı olarak düzenlenebilir.
- Diğer sebeplerden ötürü gerçekleşen ölümler ise bağımsız olarak, standart yaşam tablolarından üretilir.

Burada, temel modelde yer alan tüm uygun parametre değerleri belirlenmiştir:

- Kümülatif insidans (herhangi bir zamanda CA oluşma olasılığı)
- Geçiş olasılıkları ve ortalama ikamet süreleri (sojourn süresi de olabilir?)
- Bu ikamet sürelerinin varyanslarının yorumlanmasını sağlayan Weibull şekil parametreleri.
- Tahmin edilen test sensitiviteleeri.

2.4.2.2. Parametre Tahminleri

Model, her bir parametre değerler kümesi için yaşam öyküleri üretmiş akaları saymıştır. Bu sayımlar, modelden elde edilen kestirimler olarak göz önüne alınmıştır.

Kestirimler rasgele olmasına rağmen, simulasyonlardaki örneklem genişliğini artırmak varyansı küçültmüştür. Parametreler, gözlemlenen ve tahmin edilen sayımlar arasındaki farkın minimize edilmesi ile tahmin edilmiş, ki kare değerlerinin toplamı olarak ölçülmüştür. Optimizasyon, küçük örneklem genişlikleri ile başlatılmış (örn:10.000) ve optimazyon işlemi istatistiksel anlamlılığını yitirene kadar büyük örneklem genişlikleri ile tekrarlanmıştır. Tüm modeller için, değişik başlangıç değerleri denenmiş ve en iyi sonuçlar ele alınmıştır.

2.4.2.2.1. Kontaminasyon Tahmini

Kontrol grubunda yer alan ve aynı zamanda prostat CA tanısı olan bireylerin tıbbi kayıtlarına bakıldığında, bunlardan %30' unun tanı öncesi semptom geliştirmediği görülmüştür. Bu yüzden, bunların, aldıkları fırsatçı tarama yüzünden tanılandığı varsayımı yapılmıştır. Kontrol grubundaki test sensitivitesi ile tarama grubundaki test sensitivitesinin birbirine eşit olması gibi daha da ileri bir varsayımda bulunarak, aşağıdaki formülle birlikte test oranı hesaplanmıştır (46):

$$\text{Test rate} = 0.3 \times (\text{kontrol grubu insidansı} / \text{tarama grubu tespit oranı})$$

$$= 0.3 \times (3.18/53.9)$$

ya da

$$= 0.3 \times (3.18/40.4) = 17 \text{ ya da } 23 \text{ tests per } 1000 \text{ man-year.}$$

Farklı rakamların olmasının sebebi birinci ve ikinci tarama dönemi tespit oranlarının kullanılmasındandır

2.4.2.2.2. Temel modelin değişikleri (varyantları)

Çalışmadaki temel modelin 3 varyasyonu olduğu kabul edilmiştir. Aşağıda bu modeller tanıtılmıştır (23):

- 1) İlk modelde latent lokalize stage CA lar yer almaktadır (örn: yavaş bir gelişim hızında ilerleyen fakat taramada lokalize CA non-progresif olarak tespit edilen CA lar) bu CA lar önemsiz bir klinik tanı olasılığına sahiptirler). Çalışmada rastlanan yüksek tanı oranları böyle bir model oluşturmaya yöneltmiştir (örn: ERSPC çalışmasında tarama grubunda her 1000 bireyden 40-50 vaka, kontrol grubundaki 1000 kişide 3.2 lik bir insidansla karşılaştırılmıştır).
- 2) İkinci alternatif modelin varsayımı prelinik CA stagelerinin Weibull dan ziyade, üstel dağılım meyli gösterdiği üzerinde durmaktadır. Bu sadeleştirilmiş modeldeki prelinik faz süresi, temel modeldekine göre daha yüksek bir varyansa sahiptir.
- 3) Üçüncü alternatif modelde, bir tumore ait bir grade (Gleason skoru), tarama ile tespit edilebilir hale geldikten sonra değişmez. Gleason skoru prostat CA tedavisinden sonraki survival olasılıkları için oldukça kuvvetli bir tahmin edici olduğundan, çalışmadaki verilerin, bu olasılıkları mümkün olduğunca değerlendirmesi istenmiştir.

Programdaki tahmine yönelik 3 model de baseline popülasyon verisine ve çalışma verisine bileşik olarak (joint) ve aynı zamanda da sadece çalışma verisine ayrı ayrı olarak alınabilmektedir. Burada amaç, çalışma popülasyonunun kendinden seçim durumunun (self-selection) çalışma sonuçlarını ve lead time ile gereksiz tanı oranlarını etkileyip etkilemediğini ortaya çıkarmaktır

Veriler içerisinde aynı zamanda, kontrol grubundaki bireylerde saptanan CALara ve tarama grubundaki bireylerde saptanan interval CA ve tarama ile saptanan CALara ait sayı, stage ve grade dağılımları da yer almaktadır. İlk raunt sonuçları, başlangıç tarama protokolüne ait erken çağrı vizitleri esnasında saptanan vakaları da içermektedir.

Karışmışlığı/bulaşımı (kontaminasyon) gidermek için (örn: Kontrol grubundaki tarama prosedüründeki) tüm modellerde düşük katılım oranlı yıllık tarama gibi bir tarama prosedürü kullanılır. Hem baseline hem de çalışma verilerine uyan modellerde, diğer model parametreleri ile birlikte olan karışmışlık tahmin edilmeye çalışılır.

Yapılan tahminlerin dayanak noktası, önceden herhangi bir semptom göstermeyen vakaların oranları olmuştur. Kontamine olan testlerin sebebinin, taramadan kaynaklandığı ve bunun yanında CA tespit oranlarının tarama grubundakilerle aynı olduğu varsayımı altında, kontamine test oranları ortalama 1000’ de 17 test (ilk-raunt tespit oranı) ya da 1000’ de 22 test (ikinci raunt tespit oranları) olarak hesaplanmıştır. kontrol grubunda tahmin edilen test oranı 1000’ de 71 testtir fakat etkin tarama test oranı bundan daha azdır bunun da sebebi bazı testlerin tarama testi (screening test) yerine diagnostik testleri olmasıdır (46).

Tüm modellerde, uyum derecesi, sadece çalışma verilerine ait ki-kare değerlerinin toplamı olarak rapor edilmiştir. Karşılık gelen p değeri 42 serbestlik derecesinden yani bağımsızlık sayılarına karşılık gelen serbestlik derecesinden hesaplanır ve yaş spesifik insidans ya da tespit oranları ile bunlara karşılık gelen stage dağılım verileri arasında bağımsızlık olduğunu varsayılır. Elde edilecek olan p değerleri sadece uyum derecesinin yaklaşık ölçümleri olarak yorumlanmalıdır.

Serbestlik derecesinin etkin sayısı kesinlikle 42 den küçük olmalıdır çünkü bu rakama katkıda bulunan parametreler verilerden tahmin edilmiş ve çünkü insidans ve stage dağılım verileri arasında muhtemel bir bağımlılık vardır

Düzenlenen simülasyonlarda, her bir kohortun tarama testi aldıklarında ve almadıklarındaki yaşam öyküleri göz önüne alınmıştır. Tarama ile tespit edilen CA lar ise 2 gruba ayrılmıştır:

- a) Uygun (relevant) CA (bir birey tarama almasa da hayatı boyunca başka yöntemlerle ortaya çıkabilecek CA lar)
- b) Uygun olmayan (irrelevant) CA (bir birey tarama almasa hayatı boyunca ortaya çıkmayacak olan CA lar)

Bu durumda “gereksiz tanı” irrelevant CA ların tespiti olarak tanımlanabilir.

Gereksiz tanı oranları bu durumda aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır:

İlk olarak taramadan kaynaklanan göreceli bir artış hesaplanır bu hesaplama için hayatı boyunca CA tanısı konan bireylerin sayısı kullanılır (21).

İkinci olarak, tüm tespit edilen CA lar içerisindeki irrevelant CA ların oranlanması hesaplanır (22)

Lead time ise, prostat CA tespit edilen zaman ile, herhangi bir tarama testi olmadan klinik olarak CA tespit edilme ya da başka sebeplerden ex olma arasında geçen zamanın yıl cinsinden hesaplanması ile bulunur:



Oluşum zamanları (lead time)

- 1) Tüm tarama ile tespit edilen CA lar ve
- 2) Tarama ile tespit edilen ilişkin CA lar için rapor edilebilir.

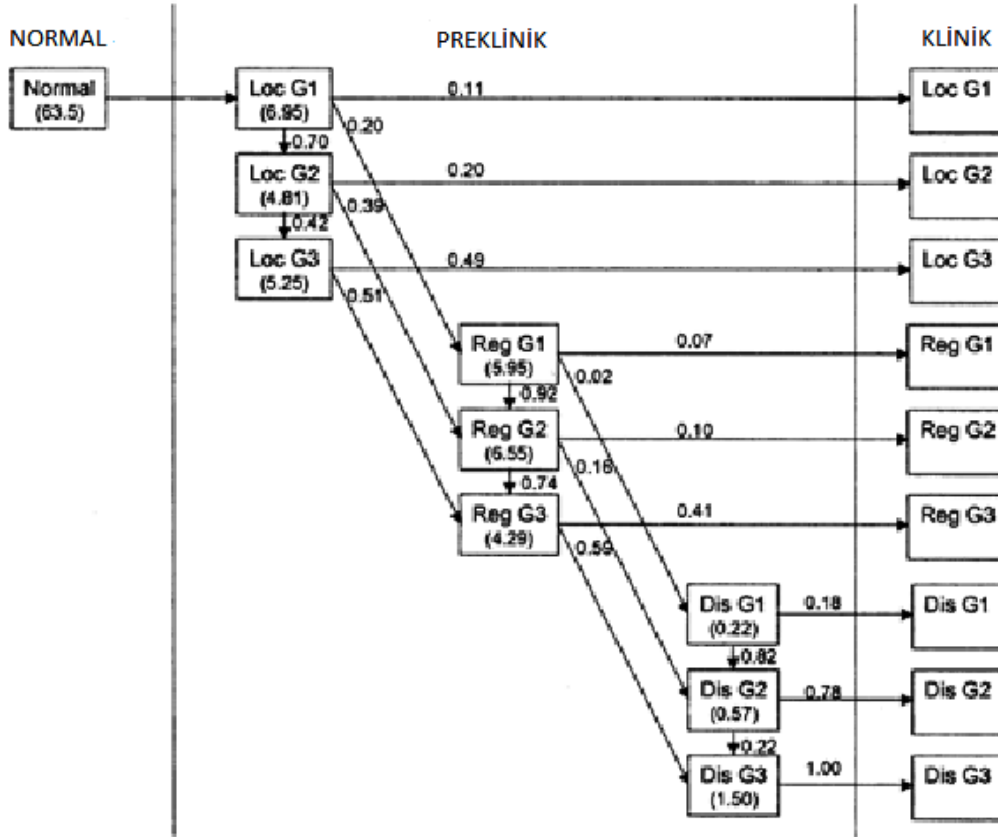
Buradaki ilk miktar bireylerin hayat boyu CA tanısı ile yaşadıkları yıl miktarını ölçerken, ikinci ise retrospektif çalışmalar için lead time tahminleri yaparak karşılaştırmalara olanak tanımaktadır.

Tarama testlerindeki oluşum sürelerinin ortalamalarına ait güven aralık değerleri en çok 55, 59, 63 ve 67 yaş grupları için hesaplanır. Bu hesaplamalarda, Appendix te detaylı olarak anlatılan profil likelihood yaklaşımı kullanılmıştır (23).

Bu yaklaşım oldukça bilgisayar yoğunluklu bir yaklaşım olduğundan, başka çıktılar için olan prosedürü tekrarlamak yerine, (diğer programlardaki lead süreleri, gereksiz tanı oranları) yaklaşık %95 güven aralıklarına karşılık gelen ranjlar aşağıdaki şekilde kullanılmıştır:

- Profil likelihood yaklaşımı bir “modeller ranjı” oluşturur. Bu modellerden birisi ortalama lead süresinin %95 güven aralığının alt sınırına, bir diğeri ise üst sınırına tekabül etmektedir.
- Bu 2 modelin kestirimleri / tahminleri ise, diğer sonuç çıktılarının %95 güven aralıklarına ait yaklaşık sınırlar olarak kullanılır.
- Bu prosedürün onaylanması, doğrulanması ise bahsedilen outputlar arasındaki yakın bağlılıkla sağlanır (örn: 55-67 yaş programındaki lead süresi ile diğer programlardaki lead timelar arasında ya da gereksiz tanı oranları arasındaki bağlılık)

Şekil 2.4.3. Klinik tanıya kadar olan süreçteki prostat CA öyküsünün MISCAN modeli



Model’deki kategorizasyonlar, “CA tumor node metastaz basamakları” ve “farklılaşma skorları (grade)” olarak oluşmuşlardır (13)

CA tumor nod metastaz seviyesi (TNM)

- normal
- lokalize [Loc: T1/2, N0/X, M0/X]
- Bölgesel regional [Reg:T3/4 or N+ and M0/X]
- Distant (uzak) [Dis: any TN, M1]

2.4.2.3. Farklılaşma Gradeleri:

G1: Gleason score <7; G2: Gleason score = 7; ve G3: Gleason score >7

Tarama testi, CA yı prelinik seviyelerden bir tanesinde tespit eder. Olayların seyri, başka herhangi bir sebepten ötürü olan ölümlerle aksayabilir (46).

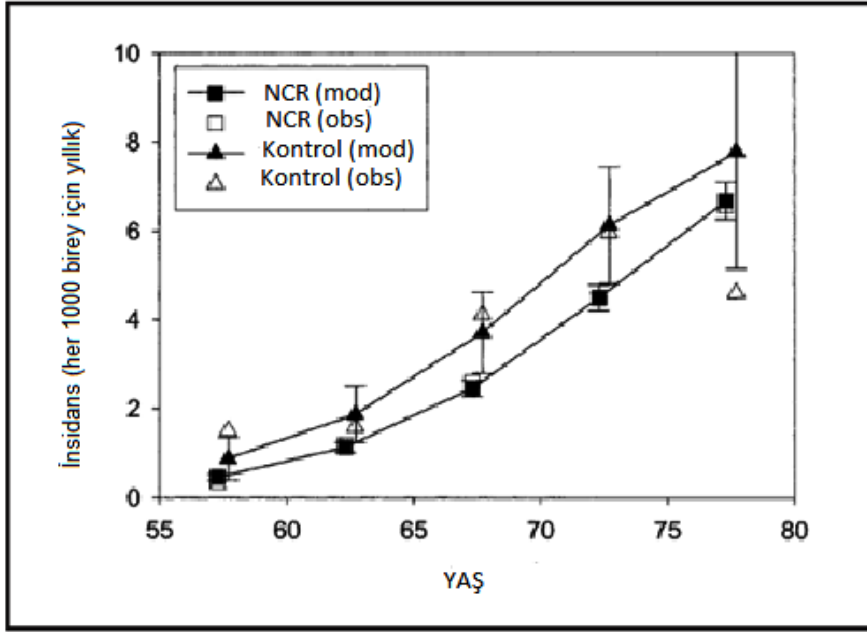
Temel modelin key parametreleri tüm verilere uygun hale getirilip diagram şeklinde sunulmuştur. Dönüşüm olasılıkları (prelinik ten kliniğe) okların üzerinde gösterilmiştir. Ortalama kalış süreleri ise parantezler içinde yıl cinsinden gösterilmiştir.

Diğer parametreleri ise:

- kümülatif insidans (herhangi bir zamanda CA olabilme olasılığı; 0,19)
- normal, lokalize ve bölgesel ya da uzak (distant) aşamalarındaki kalış sürelerine ilişkin Weibull şekil parametreleri
- lokalize, distant ve bölgesel aşamalar için olan tarama testi sensitivite değerleri
- karışma, bulaşma miktarları (her 1000 birey için 30 test)
- prostat CA' ya bağlı olmayan ölüm zamanları standart erkek yaşam tablolarından elde edilmiştir (Hollanda İstatistik Kurumu, 1991-1995)

Genel olarak, temel ve gizli (latent) seviyedeki CA modellerine ait ki-kare değerleri, sabit gradeli modellere veya üstel modellere ait ki-kare değerlerine benzemekte ya da önemli derecede daha düşük olmaktadır.

Şekil 2.4.4. MISCAN modeli ile yapılan tahmini insidans oranlarının Rotterdam çalışmasından elde edilen insidans oranları ile karşılaştırılması

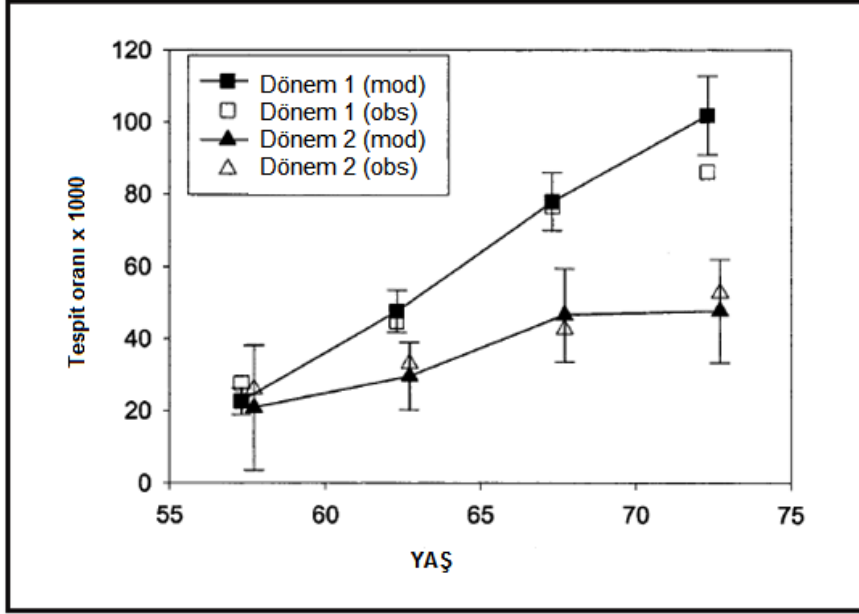


Hollanda’ daki yaş spesifik prostat CA oranları (bu oranlar, 1991 Hollanda CA kayıtlarından ve Rotterdam ERSPC çalışmasının kontrol grubundan gözlemlenen ve tahmin edilen olarak hesaplanmışlardır (47). Modelde, kontrol grubundaki oportunistik tarama (fırsatçı tarama, tarama programı haricinde yapılan extra taramalar) denilen durum yıllık %3 lük bir oranla oluşmaktadır. Şekilde, Model tahminleri koyu sembollerle temsil edilmiş ve çizgilerle bağlanmıştır. Dikey çizgiler %95 tahmin aralıklarını temsil etmektedir. Bunlara karşılık gelen gözlenen değerleri ise boş kutulu sembollerle ifade edilmiştir.

* Tarama programı tipleri genel olarak ikiye ayrılır:

- Organize tarama programları yüksek standartlı, tarama hizmetlerinin program dışı bireyler tarafından teftiş edilip yönetildiği programlardır. Organize tarama programlarında katılan herkese aynı miktarda hizmet, bilgi ve destek verilir. Genellikle OTP’ de çok sayıda insan programa davet edilir. Ulusal tarama üniteleri bu tür programları yürütür.
- Oportünistik tarama, bir bireyin klinisyenden otp dışında özel bir test istemesi ya da bir klinisyenin bireye test önermesi durumunda oluşur. Bu tür taramaların teftiş edilmesine gerek yoktur.

Şekil 2.4.5. Yaş spesifik CA oranları



Bu oranlar ise Rotterdam ERSPC çalışmasının 1. ve 2. Tarama rauntlarından gözlemlenen (obs) ve modelle tahmin edilen (mod) olarak elde edilmişlerdir (47). Model tahminleri koyu sembollerle temsil edilip çizgilerle birleştirilmiştir. Dikey çizgiler %95 tahmin aralıklarını temsil etmektedirler. Bunlara karşılık gelen gözlemlenen değerler ise içi boş olan sembollerle gösterilmişlerdir.

Düzenli tarama aralıklarına sahip tarama programlarındaki tahmin edilen ortalama lead süreleri 9.9 yıl ve 13.3 yıl arasında değişmektedir.

1 yıllık tarama programlarındaki tahmin edilen lead süreleri, 4 yıllık aralıklarla yapılan taramalara göre yaklaşık 1 yıl daha fazladır (46). Bu lead zaman tahminleri tüm vakalara uyarlanabilmektedir, bunlar:

- Tarama yapılmadan teşhis edilebilen uygun (relevant) vakalar
- Tarama yapılmadan tespit edilemeyen uygun olmayan vakalar
- Uygun vakalar için yapılan ortalama lead süresi tahminleri tüm vakalar için yapılanlardan az bir farkla yüksek olarak hesaplanmıştır:
 - tek bir tarama testi için 0.5 yıl daha fazla
 - 4 yıl aralıklı testler için 1-2 yıl daha fazla

Bir bireyin “t” yaşında prostat CA olma olasılığı aşağıdaki gibi hesaplanabilir:

Yaşa dayalı CA insidansı $I(t)$ * t yaşında hala hayatta olma olasılığı yani standart yaşam fonksiyonu $S(t)$.

Yaşam boyunca Tüm t yaşlarında CA tanısı alma riski $I(t)* S(t)$ den hesaplanır.

55, 59, 63 ve 67 yaşlara yönelik taramalar için:

- İlk taramada 1000 bireyden 28 tanesinde, (tablo 1 de ilk raund gözlemlenen tespit oranı)
- Diğer taramalarda ise sırasıyla 33, 43 ve 53 tanesinde vaka tespiti olduğu varsayılmıştır (tablo 2 de ilk raund gözlemlenen tespit oranı)

Aralık CA lar 1000 bireyde 70' e kadar olan her yaş grubunda, 0,4 lük bir oranda görülmektedir. Daha önceki gibi, tarama ile tespit edilen ya da klinik olarak saptanan 1000 kişideki vakaların sayıları ile t yaşındaki sağ kalım olasılıklarını çarparak ve bu çarpımları toplayarak, toplamda 1000 bireyde 141 prostat CA vakası gibi bir sonuç ortaya çıkmıştır.

Böylece, tarama testi insidansı %107 oranında artıracaktır (141/68–1). Bu tahmin, bizim model tabanlı tahminlerimizden daha yüksektir 62%–93%

Buradaki farklılığın sebebi ise tüm tekrarlanan taramaların aynı ikinci raunddakine benzer tespit oranlarına sahip olduğu varsayımından ileri gelebilir.

2.4.3. Kümülatif İnsidans Uygulamaları

Kümülatif insidans metodunda, taramaya çağrılan bir grup bayana ait kümülatif insidans oranı, aynı zaman periyodundaki taramaya çağrılmayan bayan bireylere ait kümülatif insidans oranlarıyla karşılaştırılması gibi bir durum söz konusudur. Gereksiz tanı olmadığı bir durumda, son taramadan sonra yapılan takiplerde bu her iki kümülatif insidans oranının da birbirine eşit olması beklenir (48).

Randomize kontrollü denemelerde, taramaya çağrılan ve çağrılmayan popülasyonların meme CA insidansları müdahale ve kontrol gruplarından elde edilir.

Tarama hizmetinde, çağrılan popülasyondaki insidans, tarama hizmeti başladıktan sonra oluşan popülasyon insidansından elde edilir fakat taramaya çağrılmayan grup için böyle bir hesaplama yapmak mümkün değildir. Bu yüzden veriler, tarama programının uygulanmasından önceki insidanstan elde edilir ve zamanla meme CA da oluşacak değişimler (adjustment for lead time) ve farklı yaş grupları (adjustment for age) için düzeltmeler yapılır.

Bu modelde, havuzlanmış yıllık insidans trendi, taramalar başlamadan önce hesaplanmıştır. Örnek vermek gerekirse, Donella ve ark. tarafından Floransa’ da yapılan çalışmada (49), meme CA için olan havuzlanmış yıllık insidans trendi tüm meme Ca lar için %1.2 (95%CI: 0.5–1.3%) olarak ve sadece in vaziv CA lar için de %0.9 (95%CI: 0.5–1.3%) olarak hesaplanmıştır.

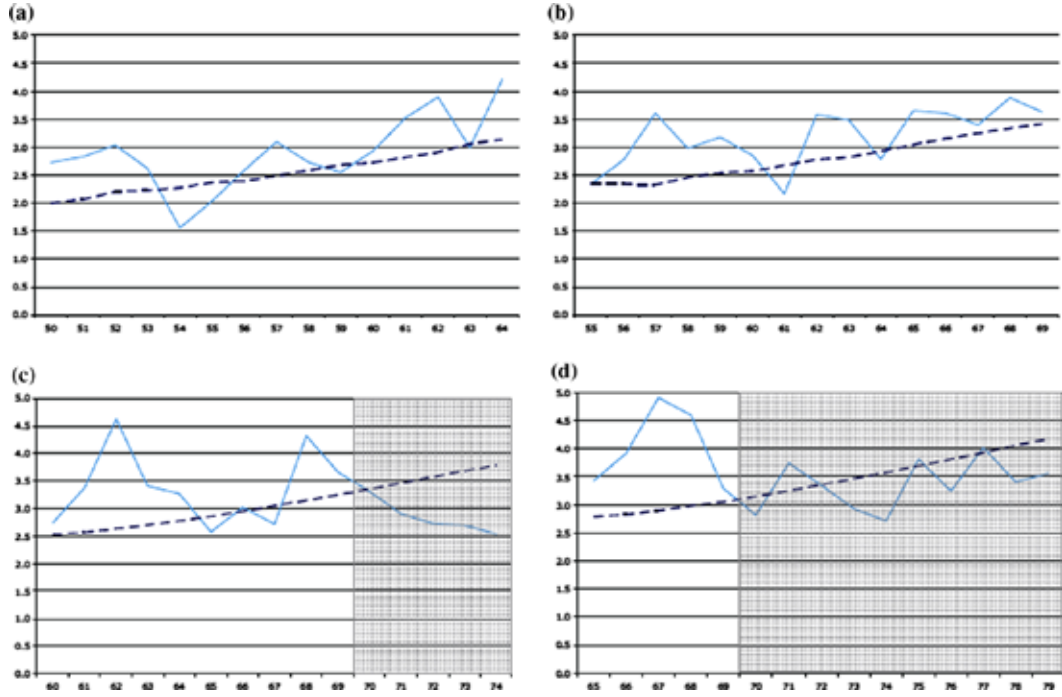
Bu analizde 1986-1990 yıllarına yani tarama öncesi döneme ait Floransa insidans verilerinin uygunluğunun (fit) sağlanması için Poisson Regresyon modeli kullanılmıştır.

Kayıt edilen yaşlar ve takvim yılı sürekli değişkenler olarak modelde yer almış fakat takvim yılı daha önceden tahmin edilen insidans değerlerine (tüm meme CA ve invaziv CA) zorlanmıştır (forced).

Trend tahmininde meydana gelen rasgele dalgalanmaları da hesaba katmak için aynı zamanda gereksiz tanı tahminine yönelik olarak bir sensitivite analizi yapılmış ve bu analiz yapılırken meme CA insidansında herhangi bir geçici trendin olmadığı varsayımı kullanılmıştır. Tüm bu modellemelerden sonra Gereksiz Tanı Hesaplaması aşağıdaki formüle göre yapılmıştır (49):

$$GT = \frac{\text{tarama yapılan grupta 5 yıl sonra ortaya çıkan kümülatif meme CA insidansı (gözlemlenen)}}{\text{tarama yapılmayan grupta 5 yıl sonra ortaya çıkan meme CA insidansı (beklenen)}}$$

Şekil 2.4.6. Her kohort grubu için hedef populasyonda oluşan beklenen ve gözlenen CA insidansları



Şekil 7’ de tarama hizmetinin başladığı dönemdeki Gözlenen (davetli) ve Beklenen (davetsiz) meme Ca insidanslarının yaş gruplarına dağılımı:

(a) 50–54 yıl, (b) 55–59 yıl, (c) 60–64 yıl ve (d) 65–69 yıl.

Düz çizgiler gözlemlenen insidansı,
Noktalı çizgiler ise beklenen insidansı göstermektedir.

Şekilde yer alan Her bir eğri, ilk rauntta oluşan “prevalans tepesi” ni (kayıt periyodu için yaklaşık olarak 3 yıl gerekmektedir) ve diğer eğriler de her 2-3 yıl için olan prevalans tepelerini göstermektedir.

Tarama testi devam ettikçe insidans aşırılığı da devam edecektir.

Bunun sebebi de en genç yaş aralığında bulunan kohortların (tarama hizmeti başlarken 50-54 yaş ve 55-59 yaş aralığında olanlar) çalışma bitiminde bile hala taramaya çağrılması ya da bu yaş grubu için son taramadan sonra yeterli takip periyodunun olmamasıdır.

Bunun yanında, en yaşlı olan gruplar için 5 ve 10 yıllık takip çalışmaları yapılmıştır. 60-64 yaş aralığındaki bireyler 3 ya da 4 tarama aldıktan sonra aktif olarak çağrılmamışlardır. En yaşlı gruptaki bireyler ise 1 ya da 2 raunda katılmışlar ve daha

sonra bu gruptakiler de çağrılmamışlardır. Tarama hizmeti bittikten sonra, daha yaşlı grupların insidans oranlarında sert düşüşler yaşanmıştır.

Hala tarama alan en genç iki kohort grubu için çalışma sonunda oluşan kümülatif aşırı insidans oranı sırasıyla 1,14 (95%CI: 1.04–1.23) ve 1,15 (95%CI: 1.06–1.25) olarak hesaplanmıştır.

Daha yaşlı 2 kohort grubu için: taramayı 60-64 yaş aralığında alan ve 5 yıllık takip sonunda 69 yaşında olan bireyler için gözlemlenen kümülatif aşırı insidans 1,15 (95%CI: 1.04–1.27); prevalans taraması ağırlığının en fazla olduğu en yaşlı kohort grubu içinse 1.15 (95% CI: 1.04–1.27).

Tarama devam etmediğinde, insidans oranı beklenenden daha aşağı bir seviyeye düşmekte ve aşırı durum vakalarındaki sayı da buna bağlı olarak düşmektedir. Takip çalışmasının sonunda, gereksiz tanı oranı taramanın başında 60-64 ve 65-69 yaş aralıkları için sırasıyla 1.00 (95%CI: 0.92–1.08) ve 1.02 (95%CI: 0.94–1.10) olarak hesaplanmıştır.

Birçok çalışmada, mamografi taramasına bağlı olarak ortaya çıkan meme CA gereksiz tanısının hesaplanmasına uğraşmıştır. Fakat yapılan tahminler oldukça değişkenlik göstermekte bunun sebebi olarak da yapılan hesaplamalara birçok bias türünün etkisinin olması gösterilmektedir (50).

Prevalans taramasında ortaya çıkan yüksek insidans değerleri, lead time'in bir etkisi olup, gereksiz tanı ile karıştırılmamalıdır. Bu değerler her tarama testi içerisinde yer almaktadır ve tarama testinin meme CA mortalitesini azaltmadaki etkinliğini ölçebilmek için gerekli olan değerlerdir (51).

Bu artışın, ardışık olarak gelen rauntlara dağılmasının (yayılmmasının) sebebi, oluşum süresine (lead time) bağlı olarak yaş-insidans eğrisinde meydana gelen değişimdir. Bunun yanında, tanısal beklenti (bekleme) süresi ile, geçici insidans artış trendi bekleme süresi aynı zamanda gerçekleşmektedir

Bu yüzden geçerli bir gereksiz tanı tahmini ancak taramaya davet edilen gruptaki kümülatif insidansla, (RCT: Randomize kontrollü denemelerdeki müdahale grubu) ve davet edilmeyen gruptaki (RCT lerdeki kontrol grupları) kümülatif insidansların karşılaştırılmasıyla elde edilebilir.

Bu hesaplamaların yapılabilmesi için de oluşum zamanına (lead time) denk bir son tarama sonrası takip zamanının geçmesi gerekmektedir (kümülatif insidans metodu).

2.4.3.1. Kümülatif İnsidans Çalışmalarından Edilen Sonuçlar

Zackrisson ve arkadaşları (26), Moss (52) çalışmalarında bu metodu kullanan yazarlardır. Zackrisson ve arkadaşları Malmö çalışmasında (26) yer alan bireyleri, çalışma bittikten sonra takibe almış ve bunlar içerisinde 55-69 yaş aralığında tarama testine randomize edilen bayanların %10'unda gereksiz tanı olduğu sonucuna varmışlardır.

Moss' un çalışmasında (52), RCT lerde rastlanan gereksiz tanı tahminlerine ilişkin reviewler yapılmış, bu reviewler yapılırken de uygulama periyodu bitiminde kontrol grubunun tarama aldığı ve almadığı yayınlar birbirinden ayrılarak değerlendirmeler yapılmıştır.

Kontrol gruplarına tarama hizmetinin önerildiği çalışmalarda, insidans taraması sonucu oluşan gereksiz tanı miktarlarına ilişkin herhangi bir delil bulunamamıştır. Kontrol grubuna tarama önerilmeyen çalışmalarda ise takip çalışmasından yıllar sonra bile aşırı meme CA insidanslarına rastlanmıştır.

Tarama önerilmeyen kontrol grublu olan İkili Kanada çalışmasında, uygulama ve kontrol gruplarının insidansları sırasıyla 1.11 ve 1.14 olarak hesaplanmıştır.

Duffy ve ark. larının yapmış olduğu İsveç iki şehir çalışmasında (15) in situ CA larda diyagnostik beklentiler sebebiyle oluşan invaziv CA lardaki olası azalışlar araştırılmıştır. (In situ CA sayılarının, ileriki zamanlarda beklenen invaziv CA lara ne kadarının dönüştüğü araştırılmış beklenenden az sayıda invaziv dönüşümü olduğunda gereksiz tanı olarak yorumlanmış).

Tarama hizmetlerinin değerlendirilmesinde, bir kontrol grubu mevcut olmamaktadır ve tarama testinin yokluğunda, bir insidans eğrisinin hesaplanması gerekmektedir. Avrupa'da tarama hizmeti programlarının başlamasından önce meme CA insidansında kesin bir trendin olduğuna konusunda yeterli bir uzlaşma vardır.

Bir tarama hizmeti değerlendirme projesi olarak İtalya'da gerçekleştirilen IMPACT projesinde, yıllık oran değişimi tüm meme CA' lar için %1.2 ve invaziv meme CA lar için de %0.9 olarak hesaplanmıştır. IARC el kitabında, insidans tabanında %1,5' lik bir artıştan bahsedilmektedir (53).

Bundan başka, bazı ülkelerde meme CA için olan kısmen hormon replasman tedavisine bağlı olarak gelişen risk faktörlerindeki olası değişimlerin de gereksiz tanı oranlarını etkilediği öne sürülmüştür. Bu yüzden, taramanın olmadığı durumlarda CA insidans tahmini oldukça kompleks bir problem olarak ortaya çıkmaktadır.

Gereksiz tanı için olan tahminlerin tarama öncesi trend tahminlerine ne kadar bağlı olduğunu değerlendirmek için, en ekstrem senaryo varsayımı altında (insidans trend yokluğu) bir sensitivite analizi yapılmıştır. Sonuçlar, gereksiz tanı tahminlerinin tarama öncesi trend tahminlerinden ve ardından gelen beklenen insidans tahminlerinden büyük ölçüde etkilendiğini gözler önüne sermiştir.

Öte yandan, çalışmadan elde edilen veriler, artan trend varsayımı altında gereksiz tanı derecesinin neredeyse 0' a yakın ya da daha uygun bir ifadeyle, tüm CA türleri için %13 seviyesinin altında (no trend) olduğunu göstermiştir. Şu da unutulmamalıdır ki, tarama için olan yaş sınırının yukarısında yer alan bireylerde insidans açığının ortaya çıkması için bu bireylerin tarama programı alan kohortlar olması gerekmektedir. Bu yüzden daha yaşlı gruplarda ilk tarama raundu bitmeden anlamlı bir insidans azalışı gözlemlemek imkansız gibi bir şeydir (51).

Özellikle yapılan vurgulamalara göre kısa dönemde gereksiz tanı değerlendirmesi yapmak yanıltıcı sorunlar verebilmektedir. Eğer uzun zamanda veri elde edilemiyorsa lead time için bir istatistiksel düzeltme yapılması gerekmektedir.

İtalya'da, "gözlemlenen insidans oranlarının oluşum süresi (lead time'ı) " için yapılan bir istatistiksel düzeltmeye dayalı bir model değerlendirmesi yapılmıştır.

Bu çalışmadaki gereksiz tanı riskleri, in-situ+invaziv vakalar için %5 ve sadece invaziv vakalar için de %2 olarak hesaplanmıştır (54).

Daha güncel bir çalışma olarak İtalya çok merkezli IMPACT projesinde, tam gelişmemiş bir metodoloji kullanarak, İtalya'daki çeşitli bölgelerde yapılan tarama hizmetleri değerlendirilmiş ve in-situ+invaziv CA lar için %4,6 ve %3.2 de invaziv vakalar için hesaplanmıştır(55).

Meme CA tarama hizmetlerinin hem zararları hem de yararlarını hesaba katmak için, gereksiz tanı tahmininin %0 (en iyi kanıt) ile %13 (insidans trendi yok) arasında değiştiği ve taramaya çağrılan gruptaki meme CA mortalite azalışının aynen IMPACT çalışmasında tahmin edildiği gibi %25 olduğu varsayılmıştır (56).

Meme CA riskinin 50-79 yaş için %6,5 ve meme CA'dan dolayı ex olma riski ise %2,5 olan (her iki risk de tarama öncesi hesaplanmıştır) bir popülasyonda, 1000 tane bireyi tarama testine tabi tutmak, beklenen 25 ex vakasından 6 tanesini önleyebilmekte (1:4 oranında) fakat en kötü senaryoda 1:8 oranında bir gereksiz tanıya yol açmaktadır (her 65 beklenen in-situ+invaziv CA vakasından 8 tanesinde gereksiz tanı vardır).

Yıllık %1,2 lik bir trend varsayımı altında 1 taneden daha az bir gereksiz tanı vakası beklenmektedir.

Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre, tahmin edilen gereksiz tanı oranları, diğer çalışmalarda yapılan tahmin aralıkları içerisinde yer almaktadır. Bunlara RCT lerdekiler (26, 52) de ve lead time istatistiksel düzeltme metodu uygulayan çalışmadakiler de dahildir.

Taramanın olmadığı durumda insidans trendi tahminlerini birçok faktör etkileyebildiğinden, diğer tarama testleri ile karşılaştırıldığında (örn: PSA) meme CA taramasında ortaya çıkan gereksiz tanı oranları oldukça minör bir problem olmaktadır. Yarar ve zararlara ilişkin yapılan bu tahminler popülasyon tabanlı tarama politikalarına oldukça uygundur.

2.5. Gereksiz ve Yetersiz Tanı kriterleri kullanılarak yapılan hesaplamalar

Graif ve ark. nın 2006 yılında yayınlanan çalışmalarında (56), çalışma periyodu 3 aralık döneme ayrılmıştır. Dönem 1 (era 1) 2007-2008; dönem 2 2008-2009 ve dönem 3 ise 2009-2011 yıllarını kapsamaktadır. Dönem 1 ve 2 de (2007-2009) yer alan bireyler, bu dönemdeki tarama programına katılan 35.661 bireyden oluşmaktadır.

Bu dönem boyunca 1247 birey prostat CA tanısı almış ve bunların 74 tanesine RRP uygulaması yapılmıştır. Dönem 1'de, prostat iğne biyopsisi için önerilen PSA eşiği 4.0 ng/mL olarak belirlenmiştir. 2008 e kadar olan dönemde, PSA değeri 4.0 ng/mL olan bireylere DRE (Digital Rectal Examination) ve transrectal ultrasonografi uygulaması yapılmış ve DRE ya da TU sonuçları anormal olan bireylere quadrant biyopsi yapılmıştır.

2007'den 2009' a kadar olan aralıkta, tüm taramalarda DRE ve PSA testleri uygulanmış ve herhangi bir palpable anormalliği olan veya PSA değeri 4.0 ng/mL den yüksek olan bireyler biyopsi için önerilmişlerdir. Dönem 2' de PSA cut off değeri 2.5

ng/mL ye çekilmiş ve elde edilen biyopsi çekirdek sayısı da en az 6'ya yükseltilmiştir (sextant biyopsi).

Dönem 1 ve 2 ye ait veritabanında biyopsi çekirdeklerinde yer alan CA kapsamına (miktarı) ait kayıtlar bulunmamaktadır. 5 yıllık PFS (progression free survival) (hastalık ilerlemesiz yaşam) olasılıkları ise Dönem 1 ve 2'de yer almaktadır. 1.247 birey için post-operatif takip çalışması yapılmış ve bunlardan 48 tanesi (%65) en az 5 yıllık takip almıştır. En güncel takip içerisinde yer alan ve hastalık ilerlemesi olmayan bireyler sansürlenmiştir.

Dönem 3' te klinik evresi T1c olup RRP alan 40 birey yer almıştır. Bu dönemde herhangi bir standart biyopsi stratejisi kullanılmamıştır. Tüm 3 dönemde yer alan bireyler için klinik ve patolojik tumor özellikleri değerlendirilmiştir.

Olası gereksiz tanı miktarını tanımlamak için aşağıdaki şartlar değerlendirilmiştir:

- 1) Tümör hacmi için olan Ohori (57) kriterine göre 0,5 cm³ ten daha az olanlar
- 2) Gleason skoru 7 den az olanlar
- 3) RRP spesmendeki Organ sınırlı hastalık (aynı zamanda net cerrahi sınırla modifiye edilmiştir)

Yetersiz tanı ise (Catalona kriterleri)

- 1) Ekstrakapsuler "tümör uzantısı olan,
- 2) Pozitif (CA' lı) cerrahi sınırlar içeren (R1),
- 3) Seminel kesecik invazyonu ya da lenf nod metastaz içeren bir organ sınırsız hastalık olarak tanımlanmış (58).

Bununla birlikte yetersiz tanı oranı, sınırlama (marjin) durumunun alternatif bir sınıflaması yapılarak hesaplanmıştır. Bu sınıflamada başka advers patolojik özelliklere sahip olmayıp da pozitif cerrahi sınırlara sahip bireyler, yetersiz tanı sınıflamasından çıkarılmışlardır.

Benzer olarak, gereksiz tanı oranları da farklı bir yaklaşımla hesaplanmıştır. Tüm Ohori kriterlerini karşılayan bireyler, gereksiz tanı kategorisinde yer almışlardır.

Prostat glandında yer alan CA yüzdesi, vaka büyüklüğünün (ciddiyetinin) görsel tahminlemesi ile değerlendirilmiştir. Tumor hacmi aşağıdaki şekilde hesaplanmıştır:

Tahmin edilen CA yüzdesi * RRP spesmendeki prostat hacmi. Patoloji raporunda belirtilen “%1’ den az” tabiri % 1 olarak, %5’ den az olanlar % 5 olarak değerlendirilmiştir (diğer yüzdeler için de aynı durum).

Yapılan istatistiksel analizler: sürekli değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında tek yönlü ANOVA kullanılmış, medyanları karşılaştırmak için Kruskal-Wallis testi uygulanmış, Kategorik veriler için ki-kare ve Fisher exact test kullanılmıştır. Döneme ve yaşa göre tabakalanan 5 yıllık PFS olasılıklarını hesaplamak için Kaplan-Meier product limit tahmin edicisi kullanılmıştır.

Son olarak, hastalık ilerlemesi olmayan bireyler sansürlenmiş ve tabaka karşılaştırmaları için log rank test kullanılmıştır.

Çalışma popülasyonundaki bireyler, klinik evresi T1c olan prostat CA’ lı bireylerden oluşmaktadır. Tablo 2.5.1.’ de bu bireylerin klinik ve patolojik özellikleri yer almaktadır. 1989’ dan 2005’ e kadar olan dönemde RRP tedavisi uygulanan bireylerin %27’ si yetersiz tanı kriterlerine sahiptir. Gereksiz tanı kriterlerini karşılayanlar ise %5 oranında hesaplanmıştır.

Çizelge 2.5.1. RRP tedavisi uygulanan bireylerin klinik ve patolojik özellikleri

	<i>Dönem 1</i>	<i>Dönem 2</i>	<i>Dönem 3</i>	<i>p değeri</i>
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 4' te ise döneme göre tabakalanmış olan gereksiz ve yetersiz tanı oranları yer almaktadır. Yetersiz kriterlerini karşılayan bireylere ait 5 yıllık PFS oranları %79 (%95 GA 75-84) olarak hesaplanmıştır. T2 seviyesinde hastalığa sahip pozitif cerrahi sınırlı olan ve yetersiz tanı olan bireyler çalışmadan çıkarıldıktan sonra 5 yıllık PFS oranları %74'e düşmüştür.

Yetersiz tanı kriterlerini karşılamayan bireyler için olan PFS oranı ise %92 olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 2.5.2. Dönemlere göre yetersiz tanı, gereksiz tanı ve progresyonsuz survival oranları

	<i>Dönem 1</i>	<i>Dönem 2</i>	<i>Dönem 3</i>	<i>p değeri</i>
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

Gereksiz tanılanmış bireylere ait 5 yıllık PFS oranı ise her alternatif tanılamada %100 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 5'te yaşın bir fonksiyonu olarak, gereksiz ve yetersiz tanı oranları ile 5 yıllık PFS oranları gösterilmiştir. Gereksiz tanı durumu, 65 ve daha üzeri yaştaki bireylere nazaran, 55 ve daha genç bireylerde anlamlı derecede daha fazla bulunmaktadır (%6.5 'e karşı %4.9 ve %3.2; p=0,02)

Çizelge 2.5.3. Hasta yaşına göre yetersiz tanı, gereksiz tanı ve progresyonsuz survival oranları

	<i>Hasta Sayısı/Toplam Sayı (%)</i>			<i>p değeri</i>
	<i>55 yaş ve altı</i>	<i>56-65</i>	<i>65 yaş ve üstü</i>	
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

2.5.1. Erken ve Sonraki Kohort

Seminel kesecik invazyonlu, pozitif lenf nodlu ve ekstrakapsüler tumor uzantılı bireylerin oranı, erken (era 1) ve sonraki (era 2) tarama populasyonlarında benzer bulunmuştur. Hal böyleyken, ortalama PSA ve Tumor hacim ortalaması, sonraki taranan bireylerde daha düşük seviyede bulunmuştur (58).

Buna ek olarak Dönem 2 de taraması yapılan bireylere ait pozitif cerrahi sınır oranlarında da anlamlı derecede azalış meydana gelmiştir (59). Çalışmanın sonraki yıllarında elde edilen ortalama patolojik Gleason skorları anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş, bunu muhtemel sebebi olarak, patolojik puanlama pratiklerinde meydana gelen değişikliklerin bu çalışmaya yansımaları gösterilmiştir.

PSA eşik değerini 4.0 ng/mL den 2.5 ng/mL seviyesine indirmek bu çalışma tarafından tanımlanan alternatif yaklaşımlı gereksiz tanı oranında % 4 lük bir azalış yaratmıştır buna karşılık olarak da 5 yıllık PFS oranında %7 lik bir artış olmuştur. Bu modifikasyon aynı zamanda potansiyel gereksiz tanı oranında %5.8 lik bir artış yaratmıştır.

Dönem 2' de uygulanan PSA ya göre tabakalanmış gereksiz ve yetersiz tanı oranları ile PFS oranları yer almaktadır. PSA seviyesi 2.5 ve 4.0 ng/mL olup da biyopsiye gönderilen bireylerden %19 unun yetersiz tanılandığı buna karşın PSA sı 4.0 ng/mL olup da biyopsiye gönderilenlerde bu oranın %33 e çıktığı görülmüştür ($p<0,0001$). Sadece yetersiz tanı için pozitif marjinlerin hariç tutulduğu alternatif tanımlamada ise yetersiz tanı oranlarının sırasıyla (4.0 ng/mL dan az ve fazla olanlar için) %9 ve %17 olduğu gözlemlenmiştir ($p<0,0006$).

2.5.2. Daha sonra taranan bireyler ile Refere Kohort karşılaştırması

Seminel vezikül invazyonu ve lenf nod metastazı olan bireylerin oranları geç tarama ve referans tarama popülasyonlarında birbirlerine benzemektedir. Refere edilen kohort grubu bireylerde, tarama grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek advers patolojik bulgular bulunmaktadır ((pozitif cerrahi sınırlar hariç).

Gereksiz tanı oranları ise refere popülasyonda sonradan taranan kohort grubuna göre oldukça düşüktü (sırasıyla %3.4; %7.1). Çalışmadaki tanımlamasına göre oluşan yetersiz tanı oranları ise 2 dönem için de birbirine benzemektedir.

Bununla birlikte, sadece pozitif cerrahi marjinali bireyler, yetersiz tanı olarak çalışmadan çıkarıldıklarında, yetersiz tanı oranı anlamlı derecede refere kohortta azalma göstermiştir (%18-%13; p=0,007)

1990 ların başında başlatılan geniş çapta PSA testi ile birlikte, metastatik hastalık ve Prostat CA nedenli mortalite oranlarında ciddi azalışlar meydana gelmiştir. Bununla beraber Prostat CA için oluşan gereksiz tanı ile ilgili mevcut bir uğraşı da vardır.

Gereksiz tedavi ile bağlantılı olarak oluşan potansiyel morbidite yüzünden, ilerlemeli hastalığa ait ciddi klinik kanıtlara rastlanmadığı sürece, klinik önemsiz hastalara yönelik prostat CA taramasının ve tedavilerin sınırlandırılmasını isteyenler olmuştur (62, 63).

Epidemiyolojik çalışma gruplarından da faydalanarak, popülasyon bazlı CA kayıtlarındaki gözlemlenen ve beklenen CA insidanslarını karşılaştırılarak gereksiz tanı oranlarını hesaplama yoluna gidilmiştir. Bu tahminler %27' den %84 e kadar bir aralık oluşturmuştur. Bu sonuçlardaki büyük değişim, araştırmacılar tarafından kullanılan farklı metotlardan kaynaklanabilmektedir.

Bir tarama çalışmasında, Draisma ve De Koning, lead süresi ve gereksiz tanı miktarını tahmin edebilmek için bir simulasyon analizi yapmışlardır. Kurdukları modelde 55 yaş için olan tahmini lead süresi ve gereksiz tanı oranı 12,3 yıl ve %27 olarak hesaplanmıştır (64).

Karşıt olarak, 75 yaş için olan değerler, tam tersi olmuştur yani daha az bir lead süresi (6 yıl) ve daha fazla bir gereksiz tanı oranı (%56) olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar yaşlı bireylerde gereksiz tanı oranı extrapolasyonunun, genç gruba göre daha zor olduğunu ortaya çıkarmaktadır.

Benzer olarak Etzioni ve ark. beyazlardaki gereksiz tanı oranını %29 olarak, zencilerdeki gereksiz tanı oranını da %44 olarak rapor etmişler, lead sürelerini de 5 ve 7 yıl olarak tahmin etmişlerdir. Aynı zamanda, PSA bazlı tarama uygulamalarında, PSA dönemi öncesi otopside bulunan gizli prostat CA lara ait gereksiz tanı oranının beyazlarda %15, zencilerde ise %37 olduğu tahmin edilmiştir (40).

Aksine bir durum olarak, Mc Gregor ve ark. nın yapmış olduğu epidemiyolojik bir çalışmada (41), bitim noktası (end point) olarak CA spesifik mortalite alınmış, Etzioni ve ark. çalışmasında ise bitim noktası olarak klinik hastalık tanı zamanı alınmıştır.

Bununla birlikte, patolojik tumor özelliklerini tam olarak önceden tahmin etmenin zor olduğu, bunun için yeterli güvenilir dayanakların olmadığını da eklemek gerekir. Daha da fazlası, genç bir bireyde prostat CA nın gereksiz tanılandığını ispat etmek olanaksızdır, çünkü en küçük düzeydeki bir tumor bile zaman ilerledikçe mutasyona uğrayıp agresif bir yapıya sahip olabilmektedir.

Aksine bir durum olarak, yetersiz tanının, daha yaşlı bireylerde çok da üstünde durulması gereken bir problem olmadığı savunulmaktadır. Wong ve ark. ise, 65-80 yaş arası bireylerde bile aktif tedavinin, yaşamsal avantaj açısından, müdahalesiz izlemde daha etkili olduğunu söylemişlerdir. Bununla birlikte, bu çalışmada yer alan tüm bireyler RRP uygulaması aldıklarından, tedavisiz bir yaklaşım durumunda nasıl bir sonuç çıkacağı tam olarak bilinmemektedir.

Çalışma sonuçlarına yardımcı olabilecek bir bulgu olarak, biyopsi önerisi için PSA eşliğinin 4.0 ng/mL den 2.5 ng/mL ye düşürülmesi ile birlikte yetersiz tanı oranında azalma ve 5 yıllık ilerlemesiz hastalık oranında da artıştan bahsedilebilir.

Pozitif cerrahi marjlinli bireylerin hariç tutulduğu alternatif yetersiz tanı yaklaşımı altında, yetersiz tanı oranlarında öncekine benzer bir azalma gözlemlenmemiştir. Bu durumda, yetersiz tanı oranlarındaki azalışın, daha kabul edilebilir biyolojik tumor özelliklerinden ziyade gelişmiş cerrahi tekniklerinden kaynaklandığı söylenebilir. Yapılan yetersiz tanı tanımlamasında pozitif marjin durumunun yer almasına karar verilmesinin sebebi, pozitif cerrahi sınırların daha zayıf prognoz ve daha agresif tumor biyolojisi ile olan kuvvetli ilişkisidir.

Biyopsi için olan PSA eşliğinin düşürülmesi, olası gereksiz tanı oranlarını artırmasına rağmen, çalışma aralığı boyunca %10'dan daha aşağı seviyelerde kalmıştır.

Dönem 2' de yer alan tabakalı veriler, yetersiz tanı ve PFS oranlarının biyopsi PSA sı ile yakından alakalı olduğunu göstermiş ve PSA seviyesinin 4.0 seviyesine yükselmesini beklemenin bazı hastalar için çok geç olacağını savunmuştur.

Çalışmaya ait birçok sınırlılıklar bulunmaktadır. Veriler prospektif olarak toplanmasına rağmen, çok da karşılaştırılabilir olmayan hasta popülasyonuna yönelik retrospektif bir analiz yapılmıştır.

Örneğin, Dönem 1' de yer alan bireyler artık kullanılmayan sınırlı bir biyopsi protokolüne dahil olmuşlardır ve gereksiz ve yetersiz tanı oranlarının daha kapsamlı bir biyopsi rejiminden (regimen) ne şekilde etkilendiği bilinmemektedir.

Bunun yanında, daha önceden de belirtildiği gibi, referans popülasyondaki tumor hacimleri, tarama yapılan popülasyondakilere göre daha yüksek bulunmuştur. Fakat bu bireyleri çalışmanın içerisinde tutulması, yararlı karşılaştırma yapma imkanı sağlamıştır. Bundan başka, gereksiz ve yetersiz tanı için oluşturulan tanımlamalar kısmen pozitif sınır durumunu da ihtiva eden bir tartışma konusudur.

Mevcut analiz sadece klinik seviyesi T1c olan prostat CA lı bireyleri kapsadığından, bazı palpabl (dokunarak hissedilen, ele gelen) tumorler önemsiz CA lar için olan patolojik kriterleri gene de karşılayabilmektedir.

Bu çalışma için olan diğer bir kısıtlılık da patolojik araştırmanın standardize edilmemesidir. Yapılan çalışmalar CA yüzdesinin, görsel tahminle değerlendirmesinin grid morfometrik metod değerlendirmesiyle benzer sonuçlar verdiğini gösterirken, bu

çalışmada metod karşılaştırması ya da farklılaştırma yapmanın imkanı bulunmamaktadır.

Bunun yanında, görsel tahmin metodu, küçük tumor hacimlerini değerlendirmede yetersiz kalabilmektedir. Patolojik rapor uygulamalarındaki bu tür farklılıklar, gereksiz tanı ile ilgili rapor oranlarını etkileyebilmektedir. Bu ve benzer çalışmalar sayesinde ileride yapılacak olan çalışmalarda Prostat CA ya ait gerçek gereksiz ve yetersiz tanı prevalansları daha iyi hesaplanabilecektir.

PSA taramasındaki gelişmelere rağmen Prostat CA da oluşan seviye geçişleri, bu çalışmada tanımlanan yetersiz tanı miktarının, gereksiz tanıya göre daha fazla ortaya çıktığını göstermektedir. Biyopsi yönlendirmesi için olan PSA cut off değerini 4.0' dan 2.5 ng/mL ye çekmek yetersiz tanı miktarında azalış, 5 yıllık PFS oranında ise artış yaratmaktadır.

Bu sonuçlar, PSA nın yararının, zararından fazla olduğunu göstermektedir. Gereksiz ve yetersiz tanı miktarlarını eş zamanlı olarak minimize edecek bir optimal protokol oluşturmak için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Daha önceden de belirtildiği üzere tarama programlarında, bireylerin hangi aralıklarla tarama testi almaları gerektiğine yönelik kararların dikkatli bir şekilde verilmesi gerekmektedir.

Gereğinden kısa aralıklarla yapılan taramalar gereksiz tanı oranlarını artırırken, gereğinden uzun yapılan taramalar ise özellikle agresif tumorlerin bulunduğu ve progresyon süresinin hızlı olduğu hastalıklarda yetersiz tanı problemini yaratacaktır.

Konuyla ilgili örnek Guthenborg ve İsveç iki şehir çalışmasından elde edilen mamografi taraması sonuçlarına göre verilecektir (60)

Tarama testi tek gözlemlenir (single view) mamografi şeklinde gerçekleştirilmiştir. Bu mamografi taraması, 40-49 yaş bayanlar için 2 yıllık ara taramalar (interscreening) şeklinde, 50-74 yaş bayanlar içinse, 33 aylık aralıklarla tarama şeklinde gerçekleştirilmiştir. Çalışma 1977 yılının sonlarında başlamıştır. Çalışma başladıktan 7 yıl sonra, yaşlı gruplarda yapılan yaklaşık 3 rauntluk tarama ve daha genç gruplarda yapılan 4 rauntluk taramalardan sonra, %30 lara varan bir mortalite azalımı

gözlemlenmiş ve yayınlanmış, daha sonra kontrol grubu taramaya çağrılmış ve çalışmanın tarama fazı bu şekilde bitirilmiştir. Tarama fazında tespit edilen tümörlere ilişkin mortaliteyi gözlemek için takip çalışması yapılmıştır.

Guthenberg çalışmasında, 39-59 yaş arasındaki 21.650 bayana birey, taramaya çağrılan gruba randomize edilmiş ve 29.961 tanesi de çağrılmayan gruba randomize edilmiştir. Tarama ilk etapta, meme yoğunluğuna bağlı olarak sayısı değişen 2 görüntülü mamografi (2 view)

Tarama 1982 yılında başlamış olup 18 aylık periyotlarla devam etmiştir. 1933 ve 1944 doğumlular için (yaklaşık 39-49 yaş grubu) yapılan 5 rauntluk taramadan sonra, bunlara karşılık gelen kontrol grubu için tarama testi önerilmiş ve çalışmanın tarama fazı bu şekilde bitirilmiştir. 1923 ve 1932 doğumlu kohortlarda, (50-59 yaş grubu) 4 rauntluk taramadan sonra, kontrol grubu taramaya çağrılmıştır. Aynen İsveç çalışmasında olduğu gibi, tarama fazında ortaya çıkan tümörlerin mortalitesini kontrol etmek için takip çalışması yapılmıştır.

Her iki çalışmada da, tarama fazının bitişine yakın bir zamanda kontrol gruplarına tarama testi önerilmiştir. Bu yüzden çalışma ve kontrol grupları arasında, uzun dönem insidans oranları açısından yapılacak olan sadece basit bir karşılaştırma ile gereksiz tanı değerleri hesaplanamamaktadır.

Bunun haricinde, gereksiz tanının ne zaman ortaya çıkabileceği hakkında ipuçları elde etmek için tarama fazında oluşan aşırı insidans değerlerine ait büyüklük ve zaman için bir çalışma yapılabilir. Bundan dolayı, çalışmadaki ilk analiz, her çalışmada yer alan kontrol ve çalışma gruplarına ait invaziv, in situ ve total CA' ların kümülatif insidanslarının hesaplanması için yapılacaktır.

Her iki çalışmada da kontrol ve deney gruplarına ait insidans, kontrol grubunun ilk taramasında birbirlerine eşitlenmiştir (eşit çıkmıştır), bu durumda, “eğer bir gereksiz tanı oluşumu varsa bu çoğunlukla ilk taramada gerçekleşmiştir” gibi bir sonuç ileri sürülebilir.

Guthenburg çalışmasında kohortların tüm yaş gruplarına ait randomizasyon başarı ile yapılmıştır. Deney grubunun kontrol grubuna oranı, deney gruplarının

mamografi taramasını yapacak olan merkezlerin kapasiteleri baz alınarak belirlenmiştir. Her yaş grubu için ayrı ayrı yapılan randomizasyon oranlarındaki varyasyon, kontrol ve deney grupları arasında küçükte olsa bir dengesizlik durumu yaratmıştır.

Bu durum hesaba katıldığında, Guthenburg çalışmasında yer alan deney grubuna ait insidans, kontrol grubuna ait ham insidans oranlarıyla değil, standardize edilmiş insidans oranlarıyla karşılaştırıldığı ortaya çıkmaktadır.

Bu standardize insidansın anlamı ise, kontrol ve deney grupları arasında yaştan kaynaklanan bir dengesizlik olmadığında yani her iki grupta da tamamen aynı yaş dağılımı olsaydı kontrol grubunda nasıl bir insidans oranı gözlemlenecekti gibi bir durumun karşılığı olmaktadır.

2.6. Gerekli ve gereksiz vakaların kesin insidans tahminleri

Çalışmadaki ikinci analiz, “gerçek” ve “gereksiz” tanılanmış vakaların insidans oranlarının kesin tahminleri üzerinde duracaktır (15). Bu bahsedilen insidanslar, 2 çalışmada yapılan tarama esnasında ve taramalar arası (iki çalışmaya ait) tespit edilen vakaların sayılarından hesaplanmaktadır.

Öncelikle bazı dağılım tipleri varsayımları oluşturulmuştur:

- 1) Uniform dağılım varsayımı: Bu dağılım içerisinde, prelinik olan fakat tarama testi ile tespit edilebilen, gerçek progresif (ilerleme gösteren) CA lara ait yıllık insidans değeri olan “I” yer almaktadır.
- 2) Üstel Dağılım varsayımı: Bu varsayımda ise, tarama başlangıcından klinik hastalığa kadar olan zamana λ it oranlı bir dağılım ile tarama testi sensitivitesi olan S yer alıyor.
- 3) Bu varsayımda ise gereksiz tanı almış olan (non-progresif) prelinik-tespit edilebilir CA lar için moranlı üstel insidans yer almaktadır.

Bir tumorun “gereksiz tanılanmış” olması için, tarama esnasında tespit edilmiş olması gerekmektedir. Bu yüzden, çalışmada gereksiz tanılanmış CA lar için test sensitivite değeri %100 olarak tanımlanmıştır.

Bu modelde, 4 kategori yer almaktadır:

- 1) Tespit edilemeyen hastalık
- 2) İlerleme göstermeyen (non-progresif, gereksiz tanılanmış) prelinik hastalık
- 3) İlerleme gösteren (progresif) prelinik hastalık
- 4) Klinik semptomatik hastalık

Aşağıdaki formüller, 1., 2. ve 3. Taramaların yanı sıra ortalama bir t zaman aralığına sahip tarama test aralıklarında tespit edilen beklenen CA oranlarını vermektedirler:

İlk taramada tespit edilen CA'lara ait beklenen oranlar:

$$\frac{SI}{\lambda} + (1 - e^{-\mu a})$$

Bu formülde “a”, ortalama yaşı göstermektedir (Guthenberg için =50; İsveç için =58)

Formüldeki ikinci bileşen ise “gereksiz tanılanmış” CA ları göstermektedir.

İlk taramada Gereksiz tanının yer alması (ki en çok ilk taramalarda gerçekleşiyor), non-progresif bir hastalığın, ortaya çıkışından olgunlaşmasına yönelik sabit bir insidans oranı yaratmaktadır.

Bu durum keyfidir (arbitrary) ve biyolojik olarak onaylanamaz bir durum olup yanlışlık içermektedir. Bunun yanında, m'nün 15 yıldan 20 yıla kadar olan herhangi bir katı için tahmini beklenen oranlar birbirine çok benzemektir.

Birinci ve ikinci tarama arası:

$$\frac{I}{\lambda} \{-S(1 - e^{-\lambda t}) + \lambda t\}$$

Bu aralıktakiler semptomatik tumorler olduğundan, herhangi bir gereksiz tanı durumu oluşmaz.

İkinci tarama:

$$\frac{S I}{\lambda} (1 - S e^{-\lambda t}) + (1 - e^{-\mu t})$$

Formüldeki ikinci bileşen kısmı gereksiz tanılanmış tumorleri ifade etmektedir.

İkinci ve üçüncü tarama aralığı:

$$\frac{I}{\lambda} \{(1 - S) (1 - S e^{-\lambda t}) (1 - e^{-\lambda t}) + \lambda t - (1 - e^{-\lambda t})\}$$

Bu aralıktakiler semptomatik tumorler olduğundan, herhangi bir gereksiz tanı durumu oluşmaz

Üçüncü tarama:

$$\frac{S I}{\lambda} \{(1 - S) (1 - S e^{-\lambda t}) e^{-\lambda t} + (1 - e^{-\lambda t})\} + (1 - e^{-\mu t})$$

Formüldeki ikinci bileşen kısmı gereksiz tanılanmış tumorleri ifade etmektedir

Üçüncü taramadan sonraki aralık:

$$\frac{(1 - S) I}{\lambda} \{(1 - S) (1 - S e^{-\lambda t}) e^{-\lambda t} + (1 - e^{-\lambda t})\} + I t - \frac{I(1 - e^{-\lambda t})}{\lambda}$$

Bu aralıktakiler semptomatik tumorler olduğundan, herhangi bir gereksiz tanı durumu oluşmaz

Taramada tespit edilen CA lar ile aralıklardaki CA lardan elde edilen verilerden yola çıkarak, I, λ, S ve μ tahmini yapılmıştır. Bu tahminler yapılırken yukarıda belirtilen beklenen değerlerin yer aldığı 3 tarama ve 3 tarama aralığındaki tespit edilen vakaların sayıları Poisson dağılımına uyarlanmış ve bunun sonucunda tahminler yapılmıştır.

İsveç çalışmasında (60), $t = 2.56$ yıl olarak hesaplanmıştır (50 yaş altındaki 19.844 bayan için ve 50-74 yaş arası 57.236 bayan için olan ortalama zaman aralığı). Bu aralık Guthenburg çalışması için $t=1.5$ yıl olarak hesaplanmıştır. Tahmin için kullanılan algoritma Markov Chain Monte Carlo (MCMC) metodunun algoritmasıdır.

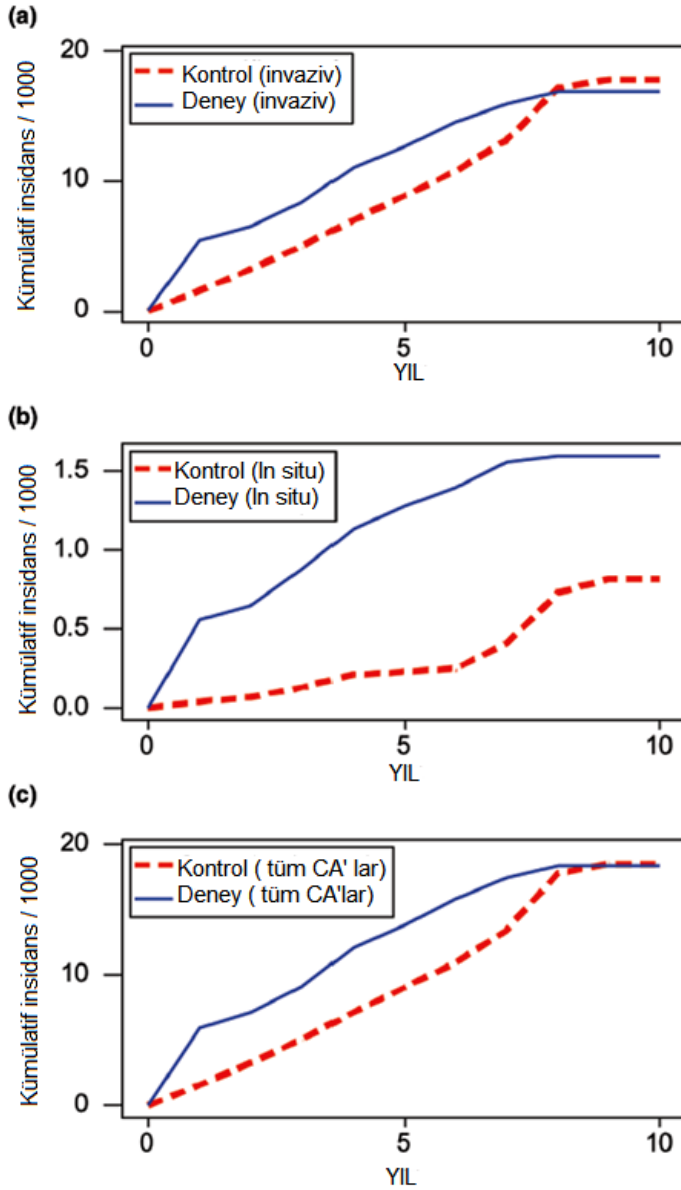
Bu metodu uygulamak için WinBUGS programı kullanılmıştır (61). Monte Karlo Markov Zinciri parametrelerinin konverjansını (uyum, yakınsama) değerlendirmek için CODA yazılımında yer alan Geweke, Raftry–Lewis, Heldelberger–Elch tanı kriterleri kullanılmıştır.

Zincirden elde edilen sonuçlar, tüm parametrelerdeki konverjansa karşıt olarak herhangi bir delil üretmemiştir. Maksimum likelihood çözümü oluşturabilmek için özellikle bilgilendirmeyici prior dağılımlar seçilmiştir. Elde edilen sonuçlar posterior dağılım değerleri ortalaması ve %95 güven aralık değerleri olarak verilmiştir. WinBUGS programı, 15.000 örnekli single bir zincir oluşturmuş (with thinning of 1). Bu 15.000 lik örneklemin ilk 5000'i elenmiş ve geriye kalan 10.000 taneden tahminler yapılmıştır.

I, λ, S ve μ parametreleri için kullanılan prior dağılımlar aşağıdaki gibidir:

- 1) I için kullanılan prior dağılım: lognormal (0.0, 0.0001);
- 2) Λ için kullanılan: gamma (0.01, 0.01)
- 3) S için kullanılan: $\text{logit}(S) = \alpha, \alpha \sim \text{normal}(0.0; 0.0001)$
- 4) μ için kullanılan: lognormal (0.0; 0.01)

Şekil 2.6.1. Deney ve kontrol gruplarındaki invaziv meme CA, DCIS, ve tüm Meme CA insidansları.



Çalışmadaki deney grubunda yer alan DCIS vakalarında gözlemlenen gereksizlik rakamı 60 tumor ve buna karşılık olarak invaziv tumor açığı da 68'dir ve bu durum her halükarda gereksiz tanı olmadığını göstermektedir. Eğer koruyucu (konservatif) bir şekilde, kontrol grubunun ilk taramasında tespit edilen DCIS vakaları hariç tutulursa bu durumda deney grubunda 86 bireylik bir aşırılık oluşmakta bu durumda da 18 DCIS vakasının gereksiz tanılandığı belirtilmektedir.

Bu miktar tüm DCIS vakalarının %15' ini ve tüm tumorlerin de %1' ini oluşturmaktadır. Bu rakamlar çalışmadaki DCIS için olan gereksiz tanı miktarının üst sınırı olarak kabul edilebilir.

Çizelge 2.6.1.a/b/c' de ise Guthenburg denemesinde yer alan mütakabil (corresponding) kümülatif insidansları göstermektedir:

İnvaziv CA lardaki noksanlık ile dengelenen in situ CA tiplerinde, oldukça değerli bir nisbi aşırılığın olmasının yanı sıra, oldukça küçük bir seviyede kesin aşırılık gözlemlenmiştir. İn situ CA lardaki aşırılık 4 ve 5. Yıllarda pik yapmıştır.

Genel oranlar 6 ve 7. Yıllarda yani kontrol grubunun taramasının olduğu yıllarda eşitlenmiştir. DCIS vakalarının kesin aşırılık değeri 10 olarak hesaplanmış, buna karşın invaziv CA lardaki noksanlık 28 olarak hesaplanmış ve bu rakamlara göre DCIS için herhangi bir gereksiz tanı durumunun olmadığı gözlemlenmiştir.

Kontrol grubunun ilk taramasında tespit edilen DCIS vakalarının çalışmadan hariç tutulmasıyla birlikte, deney grubundaki aşırılık değeri 35 olarak hesaplanmış ve bunun sonucunda da 7 tane vaka için gereksiz tanı yapıldığı anlaşılmıştır. Bu rakam tüm DCIS vakalarının %18' ine ve tüm deneme grubu vakalarının da %2' sine tekabül etmektedir. Bu rakam ve yüzde değerleri çalışmadaki gereksiz tanı oranının üst sınırını oluşturmaktadır.

Meme Ca ile ilgili yapılan çalışmalarda, ampirik meme tarama verilerinden faydalanılarak resmi tahminler yapılmıştır. Yapılan tahminler lead time etkisini dikkate almış ve taranmış populasyonlardaki “gerçek” ve “gereksiz” olarak tanılanmış vakaların direkt tahminlerini kullanmıştır. Gereksiz tanının minor bir durum olduğu ortaya çıkmıştır. Prevalans taramasında tespit edilen vakaların sadece %5' i ve insidans taramasında tespit edilen vakaların da %1'den azında gereksiz tanı miktarı hesaplanmıştır. Taraması yapılan populasyonların %1'inde gereksiz tanı olduğu belirtilmiştir.

DCIS vakalarının kesin insidans oranlarının ve invaziv hastalıkların incelenmesiyle, DCIS te iddia edildiği gibi büyük bir gereksiz tanı miktarına rastlanmamıştır.

DCIS oranlarında gözlemlenen göreceli artışlar gereksiz tanı için bir delil teşkil ediyor gibi gösterilse de DCIS için olan kesin tanı sonuçları 1/1000' i geçmemektedir.

2.7. Nomogramlar

Nomogramlar, ölüm riski yüksek hastalıklar özellikle CA türleri için oluşturulan ve hastalıkla ilgili klinik ya da patolojik kriterlerden yola çıkarak gene hastalıkla ilgili çeşitli sonuç olasılıkları (yaşam olasılığı, ölüm olasılığı, evre geçişleri vb.) hesaplayan 2 boyutlu grafiksel programlardır.

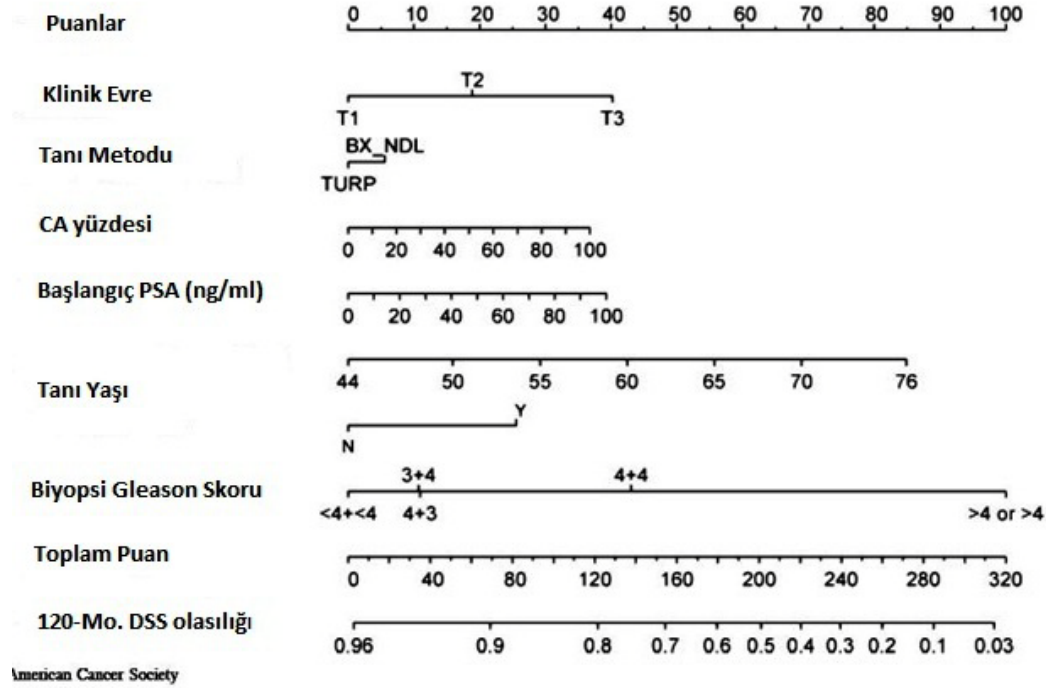
Başka bir ifadeyle, n parametrelili bir fonksiyona ait 2 boyutlu bir grafikdir. Bu fonksiyonda, n-1 tane parametreden yola çıkarak, bilinmeyen parametreler tahmin edilir ya da bazı parametreler sabit tutularak, sabit tutulmayanlar arasındaki ilişkiler değerlendirilebilir.

Örnek olarak, nomogramları Prostat CA ile ilgili hastalık öyküsü tahminlerine uyarlayan ilk araştırmacı olduğu için kendi adıyla anılan Kattan nomogramı (68) 1990 İngiliz erkek bireyin verilerinden yola çıkarak hazırlanmıştır. Bu bireyler 1990 ların başında, prostat iğne biyopsisi ya da TURP yöntemiyle Prostat CA açısından erken tanılanmış, bşşlsgıç tedavisi almayan ve en az 10 yıl süreyle tarama sonrası takipleri yapılan bireylerdir. Bunlara ait tarama aldıkları zamandaki medyan yaşı 70,4 yıl ve tarama esnasındaki medyan PSA değerleri ise 15,4 ng/ml dir. Yüksek evreli hastalık bireylerin %42' sinde mevcuttur.

2.7.1. Kattan nomogramının işlevleri

- Eğer bir birey Prostat CA tanısı almışsa fakat tedavi edilmemişse, nomogramlar, bu birey en genel üç tedaviden birini (radikal prostatektomi, external ışın radyasyon tedavisi ve braşiterapi) aldıktan sonraki bireye ait ilerlemesiz hastalık olasılıklarını hesaplayabilir
- Herhangi bir tipte radikal prostatektomi aldıktan sonra, nomogramlar 10 yıla kadar olan yaşam olasılıklarını hesaplayabilir.
- Eğer birey RRP almışsa fakat PSA değeri yeniden yükselmeye başlamışsa, nomogramlar, radyasyon tedavisi sonrası 6 yıl için olan terapi başarı olasılığını hesaplayabilir.
- Eğer birey artık hormon tedavisine cevap vermiyorsa, nomogramlar 1-2 yıllık yaşam olasılığını hesaplar

Şekil 2.7.1. Kattan Nomogram kriterleri



Kattan nomogramları, hedefledikleri olasılık hesaplamalarına ya da hastaların buldukları hastalık konumlarına göre 4 ayrı türde programlanmıştır:

- Hastalık öncesi dönem için
- RRP sonrası dönem için
- Radyasyon terapisi
- Hormon Tedavisi

Sonuç hesaplamaları için Çizelge 2.7.1. de yer alan konuyla ilgili kriter değerlerinin biliniyor olması gerekmektedir.

1999 yılındaki çalışmalarına (67) bakılacak olduğunda Kattan ve ark. olasılık tahminlerinde Cox oransal hazard regresyon analiz yöntemini kullanarak, 996 bireye ait klinik ve patolojik verileri modellemiştir. <http://nomograms.mskcc.org/Prostate/index.aspx> adresinden nomogramlar için olan online yazılımlara erişilebilir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma popülasyonunu, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı'na prostat hastalığı nedeniyle 2007-2011 tarihleri arasında başvuran 1597 kişi oluşturmaktadır. Yapılan Prostat İğne Biyopsisi sonucunda değerleri yüksek olarak tespit edilen hastalar ($PSA \geq 4$ ng/ml) radikal prostatektomi uygulaması almışlar ve bu hastalara ait prostat materyalleri, Patolojik kriterlerle değerlendirilmiştir.

Çalışmada, PSA için olan gereksiz tanı miktarlarını hesaplayabilmek için bu konuda önceden belirlenmiş olan Ohori ve Epstein Kriterleri kullanılması (Gleason skoru ≤ 7 ; Tumor hacmi $\leq 0,5$ cm³ / $0,2$ cm³ ve organla sınırlı tumorler) kararlaştırılmıştır. Yalnız çalışma merkezinde tumor hacminin geriye yönelik olarak hesaplanması zor olduğundan geriye kalan 2 kriter baz alınmış ve buna göre gereksiz ya da önemsiz tumorler tespit edilmeye çalışılmıştır (Ohori ve Epstein kriterleri de zaten sadece tumor hacmi kriterinde farklılık göstermektedir).

Çalışma merkezinde kullanılan otomasyon programı olan Nukleus yazılımı, 2007 yılından itibaren olan sonuç kayıtlarını içerdiğinden, 2007-2011 yılları arasında radikal prostatektomi uygulanmış 88 hasta, çalışmanın örneklem grubunu oluşturmuştur.

Çalışmada yer alan bireylerin sonuç çıktısı olarak kabul edilen tumor önemlilik durumu, Ohori kriterlerinin değerlendirilmesini sağlayan Patolojik bulgulara göre, binary bir değişken haline (önemli =1; önemsiz=0) getirilerek, PSA ve diğer değişkenlerin açıklayıcılık ve ayırt edicilik düzeyini araştırmak amacıyla, ROC eğrileri oluşturulmuş, tanı testi performans değerlendirme kriterleri (sensitivite, spesifisite, PPV, NPV, LR, değerleri güven aralıklarıyla birlikte hesaplanmış, bunun yanı sıra önemli ya da önemsiz tumore sahip olma olasılıklarını hesaplamak için bu sonuç değişkenine etkisi olabileceği düşünülen (yaş, yaş grupları, prostat hacmi, prostat materyal ağırlığı, organ sınırlı tumor, Gleason skor vb.) değişkenlerin oluşturduğu bir logistik regresyon modelleri kurulmuştur.

Hesaplamalarda MedCalc 11.6 ve SPSS 11.5.1 istatistik paket programları kullanılmıştır.

3.1. Kısıtlılıklar

Türkiye’de henüz Mass Screening politikası yani Kitle (populasyon) taraması kullanılmaya başlanmadığından, gereksiz tanı hesaplamada ve tahmin etmede kullanılan insidans, kümülatif insidans metotlarının ya da modelleme yaklaşımlarının kullanılmasına imkan verecek veri setleri bulunmamaktadır.

Genel bir program harici yapılan tarama testleri ya bireylerin kendi imkanlarıyla rutin olarak yaptıkları fırsatçı ya da bireysel taramalar olmakta, ya da hastalık klinik semptomlar göstermeye başladığı düzeylere gelince tam tanı koymak amacıyla klinisyen tavsiyesi üzerine yapılan taramalar olmaktadır. Bu nedenden dolayı bu çalışmada olması gerektiği gibi bir yaş kohortu, tarama alan, almayan gibi gruplar, tarama programı bitiminde takip çalışması gibi uygulamaları yapmanın imkanı olmamaktadır.

Bunun yanı sıra, tarama testlerine yönelik yapılan tahminlerde kullanılan en önemli tahmin değişken olan lead süresinin hesaplanabilmesi için (lead süresinden sonra hastalık, klinik önemli hale gelmektedir), testi alan hastaların takip edilmesi ve tumor durumlarının evrelerinin biliniyor olması gerekmektedir.

Hesaplanan bu süreler daha sonra tarama testi değerleri ile karşılaştırılarak doğrusal regresyon modelinde değerlendirilebilir ve bağımsız değişkenlerle lead süresi arasında istatistik anlamlı bir doğrusal ilişki bulunması halinde ileriye yönelik olarak lead süresi tahminleri yapılabilir.

İnsidans metotlarının kullanıldığı ve bu verilerden faydalanarak tahminlerin yapıldığı daha yoğun analizler için, ileriki yıllarda başlatılabilecek olan populasyon taraması sonuçlarından faydalanarak, ilgili tarama testine ait hem gereksiz ve yetersiz tanı miktarlarının, hem de maliyet etkinliklerinin değerlendirildiği modeller üretilebilir.

4. BULGULAR

Çalışmada, bağımlı değişken olarak “Tumor Tipi” belirlenmiştir. Tumorun önemli ya da önemsiz olması ise Oho ve Epstein ortak kriterlerine göre belirlenmiştir (Gleason skoru < 7; organla sınırlı tumor).

Çizelge 4.1. Prostat Hastalarına ait tanıtıcı istatistikler

		Sayı	Yüzde	Ortalama	Standart Sapma
Yaş Grupları	49-59 yaş	18	21,7%		
	60-69 yaş	51	61,4%		
	>= 70 yaş	14	16,9%		
Organ Sınırlı Tumor	Hayır	41	57,7%		
	Evet	30	42,3%		
Kapsül İnvazyonu	Yok	16	22,9%		
	Var	54	77,1%		
Tumor	Önemsiz	16	19,3%		
	Önemli	67	80,7%		
Yaş				63,89	6,09
PSA				12,82	9,71
Gleason Toplam				6,86	,91
Prostat ağırlığı				72,10	79,67

Önemsiz Tumor tipi aynı zamanda gereksiz tanı şüphesi olan vakaları göstermektedir. Bu çalışmada %19,3 olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 4.2. Prostat CA değerlendirme kriterlerinin yaş gruplarına dağılımı

			Yaş Grupları		
			49-59 yaş	60-69 yaş	>= 70 yaş
Organ Sınırlı Tumor	Hayır	Sayı	8	25	8
		Yüzde	11,3%	35,2%	11,3%
	Evet	Sayı	8	19	3
		Yüzde	11,3%	26,8%	4,2%
Kapsül İnvazyonu	Yok	Sayı	3	9	4
		Yüzde	4,3%	12,9%	5,7%
	Var	Sayı	13	35	6
		Yüzde	18,6%	50,0%	8,6%
Tumor	Önemsiz	Sayı	4	12	0
		Yüzde	4,8%	14,5%	,0%
	Önemli	Sayı	14	39	14
		Yüzde	16,9%	47,0%	16,9%
Yaş	Ortalama		55,44	64,33	73,14
	Standart Sapma		2,87	2,50	2,74
PSA	Ortalama		13,63	12,11	14,40
	Standart Sapma		13,16	9,21	7,30
Gleason Toplam	Ortalama		6,56	6,92	7,00
	Standart Sapma		,86	,89	1,04
Prostat ağırlığı	Ortalama		48,19	70,36	110,08
	Standart Sapma		13,24	80,59	113,80

Çizelge 4.3. Değişkenlerin Tumor tiplerine göre normal dağılıma uygunluğu

		TUMOR	Sig.
YAŞ	Önemsiz		,079
	Önemli		,543
PSA	Önemsiz		,000
	Önemli		,000
Gleason Toplam	Önemli		,000
Prostat ağırlığı	Önemsiz		,159
	Önemli		,000

Normal Dağılım testi olarak Shapiro-Wilk testi kullanılmış, Yaş değişkeni açısından normal dağılım gözlenirken ve PSA, Gleason Toplam, Prostat ağırlığı değişkenlerinde normal dağılım gözlemlenmemiştir.

Çizelge 4.4. Sürekli yapıdaki kriterlerin, Tumor tiplerine göre dağılımı

		Tumor	
		Önemsiz	Önemli
YAŞ	Ortalama	62,13	64,31
	Standart Sapma	5,60	6,17
Gleason Toplam	Ortalama	6,00	7,06
	Standart Sapma	,00	,90
PSA	Ortalama	8,00	14,06
	Standart Sapma	4,75	10,29
Prostat ağırlığı	Medyan	51,00	55,00
	Persentil 25	41,00	44,00
	Persentil 75	73,00	70,00

Çizelge 4.5. Kategorik Yapıdaki değişkenlerin Tumor tiplerine göre dağılımı

		Tumor			
		Önemsiz		Önemli	
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Yaş Grup	49-59 yaş	4	22,2%	14	77,8%
	60-69 yaş	12	23,5%	39	76,5%
	>= 70 yaş	0	,0%	14	100,0%
Organ Sınırlı Tumor	Hayır	4	9,8%	37	90,2%
	Evet	11	36,7%	19	63,3%
Kapsül İnvazyonu	Yok	2	12,5%	14	87,5%
	Var	13	24,1%	41	75,9%

Çizelge 4.6. Olori ve Epstein ortak kriterlerinin yer aldığı logistic regresyon modeli

		B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a	Gleason_Toplam	3,874	1,147	11,413	,001	48,116	5,085	455,298
	ORGAN_Sı(1)	2,440	,904	7,291	,007	11,474	1,952	67,436
	Constant	-24,542	7,191	11,647	,001	,000		

Gleason değerinin yüksek olması ve Tumorun organla sınırlı olmaması, önemli Tumor açısından istatistik anlamlı risk teşkil etmektedir.

Tumor tipini tahmin etmek için oluşturulan logistic regresyon denklemleri,

Gleason toplam için:

$$-24.542 + 3.874 * \text{Gleason skor}$$

Organ sınırlı tumor için

$$-24.542 + 0,904 * \text{Organ sınır durumu}$$

Çizelge 4.7. Tüm değişkenlerin yer aldığı, Tumor ayırt ediciliği için olan logistic regresyon analizi

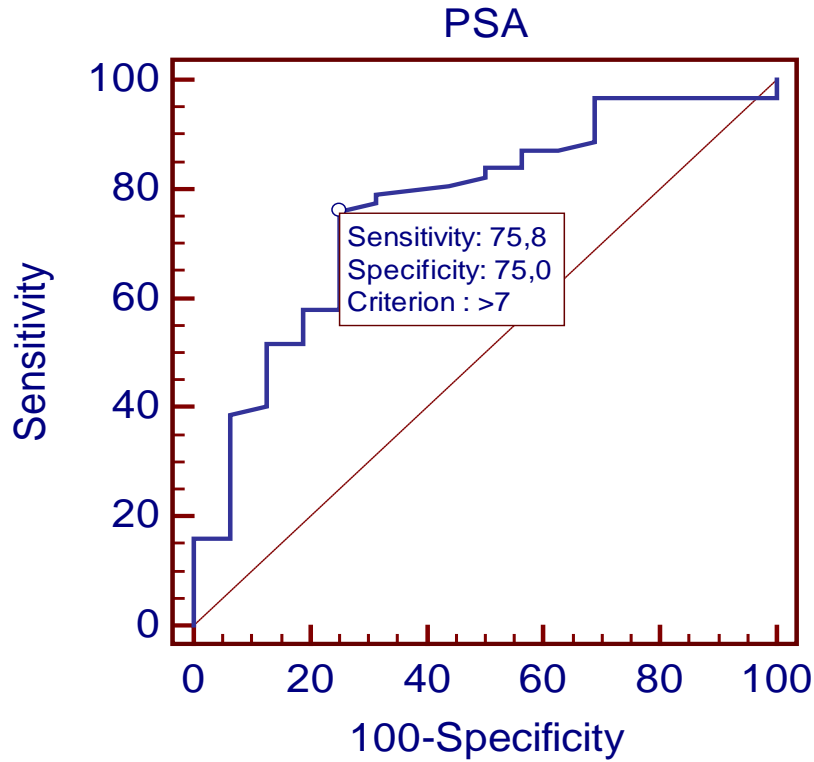
Bağımlı Değişken Y	TUMOR		
Metot	Enter		
Örnek Genişliği	57		
Cases with Y=0	13 (22,81%)		
Cases with Y=1	44 (77,19%)		
Overall Model Fit			
Null model -2 Log Likelihood	61,210		
Full model -2 Log Likelihood	19,758		
Chi-square	41,452		
DF	6		
Significance level	P < 0,0001		
Coefficients and Standard Errors			
Variable	Coefficient	Std. Error	P
Gleason_Toplam	4,4238	1,5148	0,0035
PSA	0,2174	0,1347	0,1066
Prostat_gr	0,01002	0,02452	0,6827
KAPSÜL_I=0	1,5803	2,0964	0,4509
ORGAN_Sı=1	-3,4256	1,5078	0,0231
YAŞ	-0,05761	0,1004	0,5662
Constant	-24,3745		
Odds Ratios and 95% Confidence Intervals			
Variable	Odds Ratio	95% CI	
Gleason_Toplam	83,4096	4,2837 to 1624,0859	
PSA	1,2429	0,9544 to 1,6185	
Prostat_gr	1,0101	0,9627 to 1,0598	
KAPSÜL_I=0	4,8565	0,0798 to 295,6441	
ORGAN_Sı=1	0,0325	0,0017 to 0,6248	
YAŞ	0,9440	0,7753 to 1,1494	
Classification table (cut-off value p=0,5)			
Actual group	Predicted group		Percent correct
	0	1	
Y = 0	10	3	76,92 %
Y = 1	2	42	95,45 %
Percent of cases correctly classified			91,23 %
ROC curve analysis			
Area under the ROC curve (AUC)	0,983		
Standard Error	0,0152		
95% Confidence Interval	0,906 to 1,000		

Tüm bağımsız değişkenler modele alındığında, Tumor tipi ayırt ediciliği için olan AUC değeri 0,983 olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 4.8. Logistic regresyon modelinden hesaplanan, Tumor tipi tahmin olasılıklarına ait özet istatistikler

	N	Mean	95% CI	SD	Minimum	Maximum
LOGREGR_Pred1	57	0,772	0,677 - 0,867	0,3580	0,0354	1,000

Çizelge PSA değerleri için yapılan ROC eğrisi analizi



Variable	PSA	
Classification variable	TUMOR	
Sample size		78
Positive group :	TUMOR = 1	62
Negative group :	TUMOR = 0	16
Disease prevalence (%)		79,5
Area under the ROC curve (AUC)		0,766
Standard Error ^a		0,0671
95% Confidence Interval ^b		0,657 to 0,855
z statistic		3,968
Significance level P (Area=0.5)		0,0001

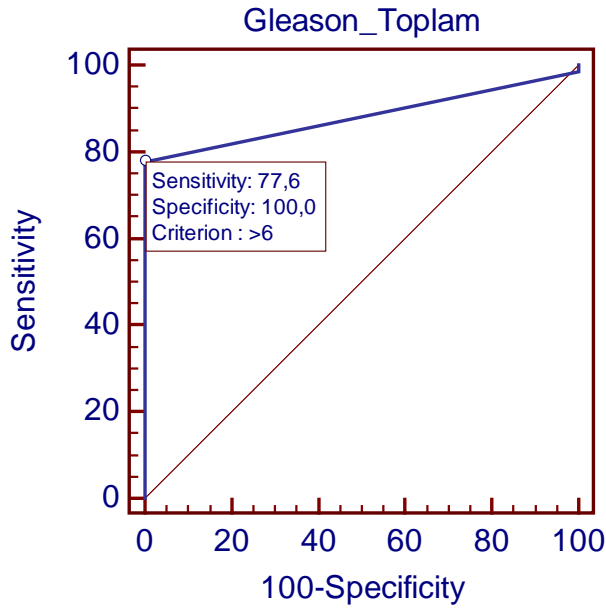
Çizelge 4.9. PSA performans değerlendirmesi

Kriter	Değer	Güven aralıkları
Cut-off	7	
Sensitivite	75,81	63,3 - 85,8
Spesifisite	75,00	47,6 - 92,7
PPV	92,2	81,1 - 97,8
NPV	44,4	25,5 - 64,7
LH +	3,03	2,2 - 4,2
LH -	0,32	0,1 - 0,8

Kesim PSA değerinin 7 ng/ml olarak belirlenmesi, PSA değişkenin önemli ve önemsiz tumor tiplerini ayırmasını iyi derecede ayırmasını sağlamaktadır (AUC=0,766, p<0,001)

PSA cut-off değerinin 7 ng/ml den az olmasıyla birlikte test sensitivitesi artarken, spesifisite azalacaktır.

Çizelge 4.10. Gleason toplamının Tumor ayırt ediciliği



Variable	Gleason_Toplam	
Classification variable	TUMOR	
Sample size		83
Positive group :	TUMOR = 1	67
Negative group :	TUMOR = 0	16
Disease prevalence (%)		80,7
Area under the ROC curve (AUC)		0,881
Standard Error ^a		0,0283
95% Confidence Interval ^b		0,791 to 0,941
z statistic		13,443
Significance level P (Area=0.5)		<0,0001

Kriter	Değer	Güven aralıkları
Cut-off	6	
Sensitivite	77,61	65,8 - 86,9
Spesifisite	100,00	79,4 - 100,0
PPV	100,0	93,2 - 100,0
NPV	51,6	32,8 - 70,1
LH +	-	-
LH -	-	-

Çizelge 4.11. Tumor tiplerinin Yaş gruplarına dağılımı

			YAŞ_GRUP * TUMOR		Total
			Önemsiz	Önemli	
Yaş Grup	49-59 yaş	Sayı	4	14	18
		Yaş Grup içindeki yüzde	22,2%	77,8%	100,0%
	60-69 yaş	Sayı	12	39	51
		Yaş Grup içindeki yüzde	23,5%	76,5%	100,0%
	>= 70 yaş	Sayı	0	14	14
		Yaş Grup içindeki yüzde	,0%	100,0%	100,0%
Total		Sayı	16	67	83
		Yaş Grup içindeki yüzde	19,3%	80,7%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	4,036 ^a	2	,133
Likelihood Ratio	6,656	2	,036
Linear-by-Linear Association	2,081	1	,149
N of Valid Cases	83		

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,70.

Tumor tipinin önemlilik durumu yaşa göre değişmektedir (likelihood Ratio= 6,656; p=0,036)

70 yaş ve üzeri bireylerde önemsiz tumor tipine rastlanmazken, 49-59 yaş ile 60-69 yaş grubu arası bireylerde benzer oranlarda gereksiz tanı şüphesi olan vaka bulunmaktadır

Çizelge 4.12. yaş gruplarına göre PSA karşılaştırması

Descriptives

PSA

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
					49-59 yaş	15		
60-69 yaş	49	12,1147	9,21373	1,31625	9,4682	14,7612	3,19	44,00
>= 70 yaş	14	14,4043	7,29736	1,95030	10,1909	18,6177	5,59	27,00
Total	78	12,8163	9,71173	1,09964	10,6266	15,0059	3,19	57,99

ANOVA

PSA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	69,258	2	34,629	,361	,698
Within Groups	7193,203	75	95,909		
Total	7262,461	77			

PSA değerleri Yaş Gruplarına göre farklılık göstermemektedir.

Çizelge 4.13. Gözlemlenen önemsiz tumor oranlarının Ohori çalışması oranları ile karşılaştırılması

95% CI of observed proportion	11,457% to 29,434%
z statistic	0,558
Significance level	P = 0,5770

Ohori çalışmasında elde edilen gereksiz tanı oranı %17 olup bu çalışmadaki ile benzerlik göstermektedir (p=0,570)

Çizelge 4.14. Gözlemlenen önemsiz tumor oranlarının Epstein çalışması oranları ile karşılaştırılması

95% CI of observed proportion	11,457% to 29,434%
z statistic	1,392
Significance level	P = 0,1640

Benzer bir durum Epstein çalışması için de geçerlidir. Epstein çalışmasından elde edilen %26 lık oran ile bu çalışmadan hesaplanan oran benzerdir (p=0,164)

Çizelge 4.15. Gözlemlenen önemsiz tumor oranlarının Pelzer ve ark. çalışması oranları ile karşılaştırılması

Difference	0,40%
95% CI	-10,37% to 9,23%
Chi-square	0,00444
DF	1
Significance level	P = 0,9469

Pelzer ve ark. nin yapmış olduğu çalışmada, PSA değerleri 3 gruba ayrılmıştır. Bunlardan 3. Grupta PSA değerleri 4-10 ng/ml arasında olup bu çalışmadaki PSA değerlerine en yakın gruptur. Bu grupta yer alan 436 kişiden %19.7 sinde Ohori kriterlerine göre gereksiz tanı vaka bulunmaktadır. Bu oran bu çalışmadaki oranla (%19,3) istatistiksel açıdan farklılık göstermemektedir.

Çizelge 4.16. Gözlemlenen önemsiz tumor oranlarının Graif ve ark. çalışması oranları ile karşılaştırılması

Dönem 1

Difference	6,30%
95% CI	-2,14% to 16,79%
Chi-square	1,901
DF	1
Significance level	P = 0,1680

Graif ve ark.nin çalışması 3 tarama dönemine ayrılmıştır. Birinci dönem ile yapılan karşılaştırmadan hesaplanan %6.30 luk bir gereksiz tanı farklılığı istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Çizelge 4.17. Dönem 2

Difference	6,30%
95% CI	-1,93% to 16,67%
Chi-square	2,043
DF	1
Significance level	P = 0,1529

İkinci dönem ile yapılan karşılaştırmadan hesaplanan % 6.30 luk bir gereksiz tanı farklılığı istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Çizelge 4.18. Dönem 3

Difference	1,30%
95% CI	-7,08% to 11,79%
Chi-square	0,0199
DF	1
Significance level	P = 0,8877

Üçüncü dönem ile yapılan karşılaştırmadan hesaplanan %1.30 luk bir gereksiz tanı farklılığı istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Gereksiz tanı için literatürde geçen çalışmalarda %5-%30 arası oranlardan bahsedilmektedir. Gereksiz tanı oranının üst sınırındaki rakamlar (%30) hesaplanırken lead time (hastalığa geçiş süresi) etkisi göz önünde bulundurmamanın yanı sıra, taranan ve taranmayan kohortları tam olarak tanımlayamamaktadır. Kümelenmiş toplanmış herhangi bir ayırım yapılmamış bir seviyede yapılan basit bir tarama gereksiz tanı oranları hakkında kesin sonuçlar vermede tek başına yeterli olamamaktadır

Önceki klinik çalışmalarda, araştırmacılar patolojik kriterlere dayalı olan (örn: düşük volüm, düşük grade, RRP sepesmenindeki organ sınırlı tumorler) gereksiz tanıya ait prevalansı karakterize etmeye çalışmışlardır.

Gereksiz tanı miktarlarında ortaya çıkan farklılığın sebebi, her çalışmada tumor volüm hesaplamalarının, hasta seçiminin ve hariç tutma kriterlerinin farklı metotlarla gerçekleştirilmesinden olabilmektedir.

Gereksiz tanı konusuna oldukça dikkat edilmesine rağmen, yetersiz tanıya ait dirençli bir şekilde mevcut olan prevalansa bu kadar ehemmiyet gösterilmemektedir. Bilinen kadarıyla, bu çalışmaya kadar olan süreçte, RRP tedavisi alan bireylere ait geniş bir popülasyona yönelik herhangi bir çalışmada eş zamanlı olarak gereksiz tanı ile birlikte yetersiz tanı miktarları da araştırılmamıştır.

Düşük gradeli ya da başka bir deyişle organ sınırlı tumorlere herhangi bir müdahale yapmamanın daha iyi olabileceğine dair halen çeşitli tartışmalar olmaktadır. Bu tür tumorlere bazı pozitif cerrahi marginlere sahip olan tumorlerin de katılması gerektiği söylenmiştir, bunun da sebebi bunların tumor biyolojisini ve cerrahi tekniğini yansıtacak marjin statusüne sahip olmalarıdır.

İsveç ve Guthenburg çalışmalarındaki prelinik hastalık insidansına yönelik yapılan tahminler kontrol gruplarının klinik insidans oranları ile benzerlik göstermektedir (2.1/1000: İsveç için; 1.8/1000 Guthenburg için). Gereksiz tanı için yapılan tahminler oldukça geniş güven aralık değerleri içermekte ve test sensitivite tahmin değeri de %100 civarlarında dolaşmaktadır.

Her iki çalışmada da sensitivite tahmin değeri üst tahmin sınırı olan %100' e doğru eğilim göstermiştir. Burada dikkat edilmesi gereken 2 nokta vardır.

Birincisi, likelihood (+, -) oranının bir bölümü prevalansa bağlı olarak değişmekte ve bu da S (sensitivite) de monoton bir artış yaratmaktadır. Aralık dönemlerindeki CA larla ilgili likelihood oranları prevalansa bağlı olmadığından böyle bir artış olmamaktadır.

Ama eğer çok az sayıda aralık CA larına rastlanırsa likelihoodun ağırlığı ve etkinliği daha artacaktır. Bunun sonucunda eğer az sayıda interval CA oranı olursa çok yüksek bir Sensitivite oluşacaktır gibi bir yorum yapılabilir.

İkinci olarak, yapılan sensitivite tahmini program sensitivitesi değil test sensitivitesidir. Bu tahmin tüm interval CA ları yanlış pozitif olarak değerlendirmektedir.

Yapılan tahminler literatürdeki diğer tahminlere göre oldukça farklıdır bunun sebebi de bu çalışmada sojourn zamanının göz önüne alınmasıdır. Böylece, taramada kaçırılan CA ların, gerçekten tarama esnasında yeni yeni oluşan interval CA lara olan oranının tahmini yapılabilmektedir.

Mamografi ile ilgili yapılan randomize denemeler, 50-74 yaş aralığındaki bireylere yapılan taramaların mortalitede azalışlar yarattığını göstermiştir. 40-49 yaş aralığındaki veya 74 yaş üzerindeki bayanlar için olan çalışma sonuçları kesin olmamakla beraber bu çalışmalar düzen, yönetim ve yorum açısından problemler içermektedir.

Bir karşılaştırma yapmak gerekirse, mamografi taramasında gözlemlenen gereksiz tanı miktarları, Prostat CA ya göre daha az seviyelerde tespit edilmektedir. Bunun başlıca sebebi, progresyon süreci mamografiye göre daha uzun olan olan hastalığın lead süresinin de buna bağlı olarak uzun olması ve tanı konan bireyde hastalık semptomatik olarak ortaya çıkmadan bireyin doğal sebeplerden ötürü ex olmasıdır.

Bununla birlikte, tarama testinin sınırlarını 50 yaştan daha genç gruplara ya da 74 yaş ve üzeri gruplara yayarak mortalite açısından olan azalışlar hakkında daha kesin tahminler yapıp farklı tarama programlarını karşılaştırmaya çalışmak pek de olanaklı görünmemektedir.

Modeller ideal olarak, değişik politikalar altında düzenlenen tarama testlerinin etkilerini tahmin etmek için oluşturulmuşlardır. Geliştirilen modelleme, araştırmacıya istediği koşulları (örn: tarama aralıkları, test sensitivitesi) sabitleme şansı vermekte ve bu sayede tarama stratejileri karşılaştırma kolaylığı sağlanmaktadır. Tüm modeller gözlemlenemeyen olaylar hakkında varsayımlar ürettiğinden, çeşitli modellerin kullanılması, kabul edilebilir sınırlar içerisinde etkiler yaratmakta ve model varsayımları arasında oluşan farklılıkları gösterebilmektedir

Çalışmanın materyal metodunda belirlenen, gereksiz tanı şüphesi olan tumorlerin tespit edilmesine yönelik olarak, Graif ve ark.nın (2006) çalışması (56) ile Pelzer ve ark.nın (2006) (66) yapmış oldukları çalışmalar, metodolojik olarak bu tez çalışmasına en çok benzerlik gösterenlerdir. Yalnız bu çalışmaya göre avantajlı yanları, evreleme, tumor hacmi gibi daha geniş kapsamda verisetlerinin bulunmasıdır. Bu yapıda bir verisetiyle gereksiz tanı için olan Ohori ve Epstein kriterlerini tam olarak değerlendirmelerinin yanı sıra, yetersiz tanı için olan Catalona kriterlerini değerlendirme şansı bulmuşlardır.

Bu çalışmadakine benzer gereksiz tanı kriterlerinin kullanıldığı bir çalışmada, Ohori ve arkadaşları %17 lik bir önemsiz CA oranından (57) ve Epstein ve ark. da %26 lık bir istatistik anlamsız ya da kendi ifadeleriyle minimal CA saptamışlardır. Daha güncel olarak, Postma ve ark. ilk ve ikinci raundlarda %32 ve %43 lük minimal CA rapor etmişlerdir.

Şüphesiz Ohori çalışmasında daha az miktarlarda gereksiz tanı tespit edilmesi, gereksiz tanı için olan tumor hacminin (0,5 cm³) diğer çalışmadakilere nazaran (0,2 cm³) kaynaklanabilir.

Bu tez çalışmasında hesaplanan gereksiz tanı oranları Ohori çalışmasındaki oranlarla istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekte dolayısıyla benzeşmektedir. Benzer metodoloji kullanan, Epstein, Graif ve Pelzer çalışmalarında da aynı miktarlarda gereksiz tanı oranları mevcuttur.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Yapılan tez çalışması hem zaman hem de maddi kısıtlılıklar nedeniyle veri açısından kısıtlılıklar içermekte ve bu nedenle de gereç ve yöntem açısından eksiklikler taşımaktadır. Bunun başlıca sebeplerinden birisi, mevcut tahmin yöntemlerinin uygulanmasını sağlayan verilerin oluşacağı çalışmaların, örneğin bir kitle tarama politikasının Türkiye’de henüz başlamamış olmasıdır. Bununla birlikte çalışma merkezlerinde mevcut olan otomasyon sistemlerinin henüz yeni sayılabilecek bir geçmişlerinin olması hem miktar hem de nitelikli veri açısından da kısıtlılıklar yaratmaktadır.

Literatürdeki çalışmalara uyum sağlamak adına ileride gene konuyla ilgili benzer çalışmaları Türkiye’de yapabilmek için, kullanılacak olan tahmin ve hesaplama metotlarına karar verilmeli ve bu metotlara uygun verileri elde etme yolları araştırılmalıdır.

Bu çalışmada önemli sayılabilecek bir bulgu olarak, PSA cut-off değerinin 7 olarak belirlenmesi ile birlikte, gereksiz tanı miktarlarında büyük ölçüde düşüşler olması sağlanacaktır.

Bunun yanı sıra, hastane kayıtlarında mevcut olan ve bu çalışmada kullanılan değişkenlerin yer aldığı bir logistic regresyon modeli oluşturularak, tumor tiplerinin önemli ya da önemsizlik durumu hakkında yüksek sayılabilecek düzeyde tahminler yapmak mümkündür. Kayıt sistemine yeni değişkenlerin eklenmesi (evre, tumor hacmi, tPSA vb.) yeni tahmin metotlarının kullanılmasına ve bu metotların karşılaştırılmasına olanak sağlayacaktır.

Hastalık tanısı konan bireylere, tarama sonrası uygulanacak takip programı (hastalıkla ilgili ortalama lead süresi kadar) ve bu program sonucu hastalık progresyonun belirlenmesi, tam olarak gereksiz ve yetersiz tanı miktarlarının hesaplanmasına olanak sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. James Reason (1990). *Human Error*. Ashgate. ISBN 1840141042.
2. Daniel Kahneman, Amos Tversky (2000). *Choice, Values, Frames*. The Cambridge University Press. ISBN 0521621720.
3. Decision making, Wikipedia, erişim: http://en.wikipedia.org/wiki/Medical_decision_making, erişim tarihi: 08/11/2010
4. Cancer Management A Multidisciplinary Approach; Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD, The Oncology Group, New York
5. Decision Making in Health and Medicine Hunink M., Glasziou P., Siegel J., Weeks J., Pliskin J., Elstein., Weinstein M. Cambridge University Press 2000. ISBN
6. Definition of *diagnosis* from the Online Etymology Dictionary
7. A Guide to Fault Detection and Diagnosis
8. Making a diagnosis, John P. Langlois, Chapter 10 in Fundamentals of clinical practice (2002). Mark B. Mengel, Warren Lee Holleman, Scott A. Fields. 2nd edition. p.198. ISBN 0-306-46692-9
9. Sox H, Margulies I, Sox C (1981). "Psychologically mediated effects of diagnostic tests". *Ann Intern Med* **95** (6): 680–5. PMID 7305144
10. Petrie K, Müller J, Schirmbeck F, Donkin L, Broadbent E, Ellis C, Gamble G, Rief W (2007). "Effect of providing information about normal test results on patients' reassurance: randomised controlled trial". *BMJ* **334**: 352. doi:10.1136/bmj.39093.464190.55. PMID 17259186
11. NHS Direct, Antenatal Screening. Health Encyclopaedia DOH 2007
12. Habbema J.D.F., Van Oortmarsen G.J., Van der Maas P.J. "Mass screening for cancer: the interpretation of findings and the prediction of effects on morbidity and mortality" Clin. Lab. Med. 2 (1982) 627- 683
13. Habbema J.D.F., Van Oortmarsen G.J., Van der Maas P.J., Lubbe J. TH. N. "The MISCAN simulation program for the evaluation of screening for disease" Computer Methods and Programs in Biomedicine 20 (1984) 79-93
14. [http://en.wikipedia.org/wiki/Screening_\(medicine\)](http://en.wikipedia.org/wiki/Screening_(medicine)). Erişim tarihi 18/01/2010

15. Duffy S W., Agbaje O., Tabar L., Vitak B., Bjurstam N., Björnelds L., Myles J.P., Warwick J. “Overdiagnosis and Overtreatment of Breast Cancer: Estimates of Overdiagnosis From Two Trials of Mammographic Screening for Breast Cancer” *Breast Cancer Research* December 2005 Vol 7 No 6
16. Paci E, Warwick J, Falini P, Duffy SW. “Overdiagnosis in service screening: should the increase in breast cancer incidence rates necessarily be a cause for concern” *J Med Screen* 2004 **11**:23-27
17. McCann J, Treasure P, Duffy SW “Modelling the impact of detecting and treating carcinoma in situ in a breast screening programme”. *J Med Screen* 2004, **11**:117-125
18. Evans AJ, Pinder SE, Ellis IO, Wilson AR: Screen detected ductal carcinoma in situ (DCIS): overdiagnosis or an obligate precursor of invasive disease? *J Med Screen* 2001, **8**:149-151
19. Pashayan N., Duffy S.W., Pharoah P., Greenberg D., Donovan J., Martins R.M., Hamdy F., Neal D.E. “Mean sojourn time, overdiagnosis, and reduction in advanced stage prostate cancer due to screening with PSA: implications of sojourn time on screening”. *British Journal of Cancer* (2009) **100**, 1198 – 1204
20. Davidov O., Zelen M. “Overdiagnosis in Early detection Programs” *Biostatistics* (2004), **5**, 4, pp. 603–613
21. Draisma G., Etzioni R., Tsodikov A., Mariotto., Wever E., Gulati R., Feuer., Koning H. “Lead Time and Overdiagnosis in Prostate-Specific Antigen Screening: Importance of Methods and Context” *J Natl Cancer Inst* 2009;**101**: 374 – 383
22. Walter S.D., Day N.E. “Estimation of the duration of a pre-clinical disease state using screening data” . *Am J Epidemiol* . 1983 ; **118** (6): 865 – 886
23. Draisma G., Boer R., Otto S. J., Van der Cruijsen I.W., Damhuis R.A.M., Der Schoro F.H., De Koning H.J. “Lead Times and Overdetection Due to Prostate-Specific Antigen Screening: Estimates From the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer” *J Natl Cancer Inst* 2003;**95**:868–78
24. Hugosson J, Aus G, Carlsson S, Eriksson H, Lilja H, Lodding P, et al. “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**:1078–84

25. Biesheuvel C., Barratt A., Howard K., Houssami N., Irwig. “Effects of study methods and biases on estimates of invasive breast cancer overdiagnosis with mammography screening: a systematic review”
26. Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, Manjer J, Garne JP. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmo mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ* 2006; **332**: 689–92
27. Peeters PH, Verbeek AL, Straatman H, et al. Evaluation of overdiagnosis of breast cancer in screening with mammography: results of the Nijmegen programme. *Int J Epidemiol* 1989; 18: 295–99
28. Inoue LYT, Etzioni R, Morrell C, Muller P. “Modeling disease progression with longitudinal markers”. *J Am Stat Assoc.* 2008; 203 (March): 259 – 270
29. Tsodikov A, Szabo A, Wegelin J. “A population model of prostate cancer incidence” *Stat Med.* 2006; 25 (16): 2846 – 2866
30. Candas B, Cusan L, Gomez JL, Diamond P, Suburu RE, Levesque J, et al. Evaluation of prostatic specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate cancer. *Prostate* 2000;45:19–35
31. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prorok PC, et al. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer—part I: evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1017–24
32. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Reissigl A, Oberaigner W, Schoenitzer D, et al. Prostate cancer mortality after introduction of prostate- specific antigen mass screening in the federal state of Tyrol, Austria. *Urology* 2001;58:417–24
33. Feuer EJ, Merrill RM, Hankey BJ. 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; 91:1025–32
34. McGregor M, Hanley JA, Boivin JF, McLean RG. “Screening for prostate cancer: estimating the magnitude of overdiagnosis”. *CMAJ* 1998;159:1368–73
35. G De Koning HJ, Boer R, Warmerdam PG, Beemsterboer PM, van der Maas PJ. “Quantitative interpretation of age-specific mortality reductions from the Swedish breast cancer-screening trials”. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1217–2

36. Ciatto S., Gervasi G., Bonardi R., Frullini P., Zendron P., Lombardi C., Crocetti E., Zappa M. “Determining overdiagnosis by screening with DRE/TRUS or PSA (Florence pilot studies, 1991–1994) *European Journal of Cancer* 41 (2005) 411–415
37. Overdiagnosis Wikipedia, erişim: <http://en.wikipedia.org/wiki/Overdiagnosis>
38. Smith DS and Catalona WJ: “The nature of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening”. *J Urol* 1994; **152**: 1732
39. Zappa M, Ciatto S, Bonardi R, Mazzotta A. “Overdiagnosis of prostate carcinoma by screening: an estimate based on the results of the Florence Screening Pilot Study”. *Ann Oncol* 1998;9:1297–300
40. Etzioni R, Penson DF, Legler JM, di Tommaso D, Boer R, Gann PH, et al. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends”. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:981–90
41. McGregor M, Hanley JA, Boivin JF, McLean RG. “Screening for prostate cancer: estimating the magnitude of overdiagnosis”. *CMAJ* 1998;159:1368–72
42. D.A. Boyes, B. Morrison, E.G. Knox, G.J. Draper and A.B. Miller, “A cohort study of cervical cancer screening in British Columbia”, *Clin. Inv. Med.* 5 (1982) 1-29
43. M. Eddy and M. Shwartz, *Mathematical models in screening*, in: “*Cancer Epidemiology and Prevention*”, eds. D. Schottenfeld and J.F. Fraumeni, pp. 1075 1090 W.B.Saunders, Philadelphia, 1982
44. De Koning HJ, Boer R, Warmerdam PG, Beemsterboer PM, van der Maas PJ. Quantitative interpretation of age-specific mortality reductions from the Swedish breast cancer-screening trials. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1217–23
45. Loeve F, Boer R, van Oortmarssen GJ, van Ballegooijen M, Habbema JD. “The MISCAN-COLON simulation model for the evaluation of colorectal cancer screening”. *Comput Biomed Res* 1999;32:13–33
46. Otto SJ, van der Crujisen IW, Liem MK, Korfage IJ, Lous JJ, Schroöder FH, et al. “Effective PSA contamination in the Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Int J Cancer*” 2003;105:394–9
47. Visser O, Coebergh JW, Schouten LJ. Incidence of cancer in the Netherlands, 1991. Utrecht (The Netherlands): The Netherlands Cancer Registry; 1994. p. 13, 45

48. Jonsson H, Johansson R, Lenner P. "Increased incidence of invasive breast cancer after the introduction of service screening with mammography in Sweden". *Int J Cancer* 2005; 117: 842–47
49. Donella P., Marco Z., Guido M., Patrizia F., Emanuele C., Eugenio P. "An estimate of overdiagnosis 15 years after the start of mammographic screening in Florence" *European Journal Of Cancer* 45 (2009) 3166-317
50. Biesheuvel C, Barratt A, Howard K, Houssami N, Irwig L. "Effects of study methods and biases on estimates of invasive breast cancer overdiagnosis with mammography screening: a systematic review". *Lancet Oncol* 2007;8:1129–38
51. Paci E, Duffy S. "Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: overdiagnosis and overtreatment in service screening". *Breast Cancer Res* 2005;7:266–70
52. Moss S. "Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: overdiagnosis in randomised controlled trials of breast cancer screening". *Breast Cancer Res* 2005;7:230–4
53. Waller M, Moss S, Watson J, Møller H. "The effect of mammographic screening and hormone replacement therapy use on breast cancer incidence in England and Wales". *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2007;16:2257–61
54. Paci E, Warwick J, Falini P, Duffy SW. Overdiagnosis in screening: is the increase in breast cancer incidence rates a cause for concern? *J Med Screen* 2004;11:23–7
55. G Paci E, Miccinesi G, Puliti D, et al. Estimate of overdiagnosis of breast cancer due to mammography after adjustment for lead time. A service screening study in Italy. *Breast Cancer Res* 2006;8:R68
56. Graif T., Stacy L., Roehl KA., Gashti SN., Griffin C., Xiaoying Y., Catalona WJ. "Under Diagnosis and Over Diagnosis of Prostate Cancer" *The Journal of Urology* Vol. 178, 88-92, July 2007
57. Ohori M, Wheeler TM, Dunn JK, Stamey TA and Scardino PT "The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic tests". *J Urol* 1994; 152: 1714
58. Smith DS and Catalona WJ: The nature of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol* 1994; 152: 1732

59. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program. SEER*Stat Database: Mortality-All COD, Public-Use With State, Total U. S. (1969–2003)
60. Tabar L, Vitak B, Chen HH, Duffy SW, Smith RA: The Swedish Two-County Trial twenty years later: updated mortality results and new insights from long term follow-up. *Radiol Clin Nth Am* 2000, 38:625-651
61. WinBUGS 1.4.1 [<http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/winbugs/contents.shtml>]
62. Talcott JA: What patients should be told before agreeing to a blood test that could change their lives. *Urology* 2003; 61: 7
63. Hoffman RM: Viewpoint: limiting prostate cancer screening. *Ann Intern Med* 2006; 144: 438
64. Draisma G and De Koning HJ: MISCAN: estimating lead-time and over-detection by simulation. *BJU Int*, suppl., 2003; **92**: 106
65. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M and Brendler CB: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994; 271: 368
66. Pelzer AE., Bektic J., Akkad T., Ongarello S., Schaefer G., Schwenter 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” *The Journal Of Urology* Vol. 178, 93-97, July 2007
67. Kattan M., Wheeler TM., Scardino PT. “Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer”. *J. Clin. Oncol.* 1999 May 17(5):1499-507
68. Kattan M. et al, *Cancer* 112: 69-74, 2008