

## SERBEST PSA'NIN GEREKSİZ KULLANIMI VE MALİYETİ THE ABUSE AND COST OF FREE PSA

ERÖZENCİ N.A., YALÇIN V., ÖNDER A.U., ÖBEK C., ATAUS S., SOLOK V.  
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

### ÖZET

Bu çalışmada, prostat kanseri tanısında serbest PSA kullanımının ilave tanısal değerini ve getirdiği maddi yükün belirlenmesini amaçladık.

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda total ve serbest PSA (TPSA/SPSA) ölçümleri olan ve TRUS+biyopsi yapılan 882 olgunun dosyaları retrospektif olarak tarandı. TPSA değerleri 0-3.9 ng/ml, 4-9.9 ng/ml ve >10 ng/ml aralıklarında ve DRE ile şüpheli nodül saptandığı durumlarda SPSA oranı <0.15 olan olgularda kanser saptama oranı belirlendi ve SPSA oranının tanıya katkısını belirlemek amacıyla tüm gruplardaki total kanser oranları ile karşılaştırıldı. Ayrıca yine her grup için kanser tanısı maliyeti ve SPSA bakılmasının maliyeti nasıl etkilendiği belirlendi.

TPSA 0-3.9 ng/ml aralığında iken SPSA oranının<0.15 olduğu durumlarda binde beş hastada kanser saptandı. Bu grupta hasta başına tanı maliyeti 900 milyon TL üzerinde olarak belirlendi. TPSA>10 ng/ml ve DRE'de şüpheli nodül bulunan hastalarda kanser oranları sırasıyla %43.1 ve %32.5 iken, bu gruplarda SPSA oranı <0.15 olan olgularda kanser saptama oranı sırasıyla %25.7 ve %18.1 idi (p=0.01). Bu iki grupta SPSA tetkiki hasta başına tanı maliyetini %100 artırdığı gibi ilave tanısal bir değeri de yoktu. TPSA 4-9.9 ng/ml olan grupta total kanser oranları ile SPSA oranı<0.15 olan grupta kanser saptanma oranları açısından istatistiksel bir farklılık saptanmadı.

Ekonomik güçlükler içinde olan ülkemizde her hastadan rutin olarak SPSA tetkiki istenmemesi, bu tetkikin sadece TPSA düzeyi 4-10 ng/ml olan hastalarla sınırlı kalması gerektiği kanısındayız. Bu yaklaşımla, diğer gruplardaki SPSA oranı<0.15 olan hastalardaki kanser saptanma oranı azalmayacağı gibi, hasta başına tanı maliyetinde de belirgin bir tasarruf sağlanacaktır.

Anahtar Kelimeler: Serbest PSA, maliyet

### ABSTRACT

In this study, we aimed to determine the additional value and cost of adding free PSA to the diagnosis of prostate cancer.

The files of 882 patients who had total and free PSA values determined and underwent TRUS were reviewed. For values of 0-3.9 ng/ml, 4-9.9 ng/ml and >10 ng/ml and suspicious DRE finding, the total number cancer cases were compared to the number of cases who had a FPSA ratio <0.15. The cost of determining FPSA per patient was also analyzed.

For TPSA value of 0-3.9 ng/ml, biopsying the cases who have a FPSA ratio <0.15 yields a 0.05 cancer detection rate with a cost of over 900 million TL per patient. For patients who have a TPSA value>10 ng/ml or a suspicious DRE the cancer detection rate is 43.1% and 32.5 respectively, compared to 25.7% and 18.1% for patients with a FPSA ratio <0.15 respectively for the same groups (p=0.01). Adding FPSA to the diagnosis in these group of patients increases the diagnostic cost by 100%. There is no statistical difference in the cancer ratios between the patients who have a TPSA value of 4-9.9 ng/ml and FPSA ratio<0.15.

We conclude that FPSA determination should only be reserved to patients who have a TPSA value of 4-10 ng/ml. This approach will detect the usual number of cancers with a high TPSA or a suspicious DRE and will lower the cost of diagnosis significantly, a situation, which we believe all urologists should be aware of, especially in this era of economical problems.

Key Words: Free PSA, cost

### GİRİŞ

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de gerek toplumda gerekse doktorlar arasında prostat kanserine yönelik duyarlılığın artması ve serbest PSA'nın yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanması beraberinde tanıda agresif olarak acaba kli-

nik açıdan önemsiz kanserlere mi tanı konuyor tartışmasını da getirmiştir. Tarama çalışmalarının, dolayısıyla hastalığı radikal prostatektomi ile tedavi edilebilir aşamada yakalamanın yandaşları olanlar, tanı daha geç, hastalık metastaz yapmış-

Dergiyi Geliş Tarihi: 25.02.2001

Yayına Kabul Tarihi: 22.04.2001

ken tanı konduğundaki tedavi maliyetinin ameliyata göre çok daha yüksek olduğunu öne sürmekte, karşı grup ise erken tanı koymaya çalışırken gereğinden fazla klinik açıdan önemsiz kanserlere tanı konduğunu savlamaktadırlar. Bu çalışmamızda tanıda serbest PSA'yı kullanmanın tanıya katkısı ve getirdiği mali yük üzerinde duruldu.

### GEREÇ ve YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda 1992-2000 yılları arasında dijital rektal muayene sonucunda prostatta şüpheli nodül bulunması veya TPSA>10 ng/ml olması veya SPSA/TPSA oranı <%15 olması nedeniyle biyopsi yapılan 882 olgunun dosyaları retrospektif olarak incelendi

TPSA düzeyleri 0-3.9 ng/ml, 4-9.9 ng/ml ve >10 ng/ml ve DRE şüpheli olan durumlarda SPSA oranı<0.15 olan olgular belirlendi ve her grup için genel prostat kanseri oranları ile SPSA <0.15 olan olgulardaki kanser oranları karşılaştırıldı ve her TPSA grubunda SPSA'nın ilave tanısısal değeri olup olmadığı ve getirdiği ilave mali yük belirlendi.

### BULGULAR

TPSA 0-3.9 ng/ml iken (n=138) 53 olguda SPSA oranı <0.15 idi. Bu olgulardan 8'inde prostat kanseri saptandı (%0.05). SPSA ortalama 15 milyon TL'ye bakıldığına göre, 138 olgunun hepsine SPSA bakılması toplam 2.070 milyar TL'ye mâl oldu, olgu başına TRUS+patolojinin de 100 milyon TL olduğu göz önüne alınırsa, bu

grupta 8 hastada prostat tanısı koymak için hasta başına 921 milyon TL harcandı (Tablo 1) .

TPSA 4-9.9 ng/ml olan olgularda (n=263) SPSA oranı <0.15 olan 133 olgu vardı. Bu grupta SPSA bakılma maliyeti 4 milyar TL olarak hesaplandı. SPSA<0.15 olan olgulardan 34'ünde kanser saptandı (%12). Öte yandan grupta saptanan total kanser oranı %17.1 idi (p anlamsız). Bu grupta SPSA bakılması TRUS+patoloji ile birlikte hasta tanı başına maliyetinin 889 milyon TL olmasına yol açtı.

TPSA>10 ng/ml olan grupta (n=167) SPSA oranı <0.15 olan 89 olgunun 43'ünde (%25.7) kanser saptanırken, tüm grupta kanser saptanma oranı %43.1 idi (p=0.01). Bu gruptaki olguların hepsine SPA bakılması toplam 25 milyar TL'ye, hasta başına tanısısal maliyetin ise 446 milyon TL olmasına yol açtı.

DRE'de şüpheli nodülü olan grupta (n=314) SPSA oranı <0.15 olan 144 olgunun 57'sinde prostatta kanser saptanırken (%18.1), grubun tümünde kanser saptanma oranı %32.5 idi (p=0.01) (Tablo 2). Bu grupta SPSA bakılma maliyeti 4.710 milyar TL, hasta başına tanısısal maliyet ise 633.500 milyon TL olarak belirlendi.

Bu verilere dayanarak, zaten TRUS+biyopsi endikasyonu olan TPSA>10 ng/ml ve DRE'de şüpheli nodülü bulunan hastalarda SPSA bakılmasaydı, hasta başı tanısısal maliyetin ne olacağı Tablo 3'de gösterilmiştir. Buna göre DRE'de şüpheli nodülü olan grupta tanısısal maliyet 307 milyon TL, TPSA>10 ng/ml olan grupta ise 232 milyon TL olacaktı ki, bu da her ki grup için total maliyette %50'den fazla tasarrufa yol açabilirdi.

| Hasta | PSA         | Gider        | SPSA<0.15 | Ca. (%)   | Hasta/gider(TRUS+Patoloji) | Reel Ca |
|-------|-------------|--------------|-----------|-----------|----------------------------|---------|
| 138   | 0-3.9 ng/ml | 2.070 milyar | 53        | 8 (0.05)  | 921 milyon                 |         |
| 167   | >10 ng/ml   | 2.500 milyar | 89        | 43 (25.7) | 446 milyon                 | %43.1   |
| 263   | 4-9.9 ng/ml | 4 milyar     | 133       | 34 (12)   | 889 milyon                 | %17.1   |

Tablo 1. Tanıda serbest PSA maliyeti

| Hasta | Gider        | SPSA <0.15 | Ca. (%)   | Hasta/gider (TRUS+Bx) | Reel Ca |
|-------|--------------|------------|-----------|-----------------------|---------|
| 314   | 4.710 milyar | 144        | 57 (18.1) | 633.500 milyon        | %32.5   |

Tablo 2. Şüpheli DRE+SPSA

|        | Hasta | Gider (TRUS+Bx) | Ca. (%)    | Hasta/gider   | Harcanan          |
|--------|-------|-----------------|------------|---------------|-------------------|
| TR+    | 314   | 31.4 milyar     | 102 (32.5) | 307 milyon TL | 633.500 milyon TL |
| PSA>10 | 167   | 167 milyar      | 72 (43.1)  | 232 milyon TL | 444 milyon TL     |

Tablo 3. TR+ ve PSA>10 olan olgularda SPSA bakılmasaydı

### TARTIŞMA

Herhangi bir tümör belirleyicinin değerli ve işe yarayabilir olması için özgüllüğünün de, duyarlılığının da yüksek olması gereklidir. Ancak bu ki değer arasında ters orantı vardır, yani kollarından biri yüzde yüze yaklaştıkça, diğerinin değerinde azalma olmaktadır. PSA ile bu örneği açıklamak gerekirse, üst sınırı 3.0 ng/ml'e indirdiğimizde (duyarlılığı artırdığımızda) biyopsi yapılan kişi sayısı artacak, ama buna koşut olarak kanser saptanmayan hasta sayısı daha da artacaktır (azalmış özgüllük)<sup>1</sup>. Bu gerçek PSA'nın kullanılan tüm formları (yaşa özgü PSA, SPSA) için geçerlidir<sup>2</sup>.

Tabi ki herhangi bir kanseri erken ve kesin tedavi edilebilir aşamada yakalamak ulaşılması en istenilen ereklerden biridir, ancak bu noktada neyi hangi amaçla kullandığımızın ve tanı noktasına gelene kadar katledilen yolun tanımlanması gerekir. Bugün için PSA'nın kansere özgü olmadığı, asemptomatik kişilerde %30, 4-10 ng/ml arası olanlarda %20, >10 ng/ml olanlarda %60 ve DRE'de şüpheli nodül saptanmayan kişilerde %15 artı öngörüsül değeri olduğu bilinmektedir<sup>3</sup>. Tarama çalışmalarında ise DRE yapılmadığı takdirde tanı konan kanserlerin yaklaşık %18'inin, PSA kullanılmadığı takdirde %45'inin atlanacağı, TRUS'un ilave tanısal değerinin %5'in altında olacağı saptanmıştır<sup>4,5</sup>. Hedefin organa sınırlı evrede ve klinik açıdan önemli olan tümörleri yakalamak olduğunu düşünerek, Epstein'in klinik olarak önemli tümör 0.5 cc'den ufak olan ve yüksek grade hastalık içermeyen tanımı dikkate alındığında TPSA ile %75-85 arasında istenilen kriterlere uygun tümör yakalandığı belirlenmiştir<sup>6,7</sup>. Ancak bu verilerin tüm TPSA düzeyleri için geçerli olduğunu belirtmek gerekir. SPSA'nın duyarlılık ve özgüllüğünün TPSA'ya göre daha yüksek olduğu kanıtlanmıştır<sup>9</sup>. SPSA'nın prostat kanseri taramasında kullanıldığı bir çalışmada araştırmacılar bu parametre ile tanı oranının %52'den 56'ya çıktığını ve bunun istatistiksel açıdan anlamlı olmadığını belirlemişlerdir<sup>10</sup>.

Bizim çalışmamız ele alındığında tüm gruplar için ortalama prostat kanseri oranı %30.9, SPSA oranı <0.15 olanlarda ise %18.6'dır, yani hastaların hepsine SPSA bakılmasının ilave bir tanısal değeri olmadığını söyleyebiliriz. Buna ilaveten TPSA>10ng/ml veya DRE'de şüpheli no-

dül bulunduğu için zaten TRUS endikasyonu olan hastalardaki kanser saptama oranlarına sırasıyla %43.1 ve %32.5 iken aynı grup hastalarda SPSA oranı<0.15 olanlarda kanser oranları sırasıyla %25.7 ve %18.1'dir. yani bu grup hastada SPSA tayini ne biyopsi endikasyonunu değiştirmektedir, ne de ilave tanısal bir değeri vardır; ayrıca tanı maliyetinde de %100'e yakın artışa neden olmaktadır.

Günümüzde SPSA oranının tanıdaki yerine yönelik yapılan çalışmalar, TPSA 4-10 ng/ml arasındaki olgular üzerinde odaklaşmıştır.

Vessela ve arkadaşları SPSA oranını %26.4 kabul ettikleri çalışmalarında BPH prostat kanseri ayırımında olguların %96'sına kanser tanısı koyarken (duyarlılık) %27.4 olguda da gereksiz biyopsiden kaçınabildiklerini bildirmişlerdir (özgüllük)<sup>11</sup>.

Diğer bir çalışmada ise TPSA 4-10 ng/ml iken SPSA oranı %25 kabul edildiğinde %40 daha az biyopsi yapılacağı belirtilmiştir<sup>12</sup>.

Martinez ve arkadaşlarının çalışmasında da SPSA oranı %22 kabul edildiğinde kanserli olguların %95'ine, BPH'lı olguların %25'ine tanı konabileceği ve %22 oranının biyopsi endikasyonu olan olgularda %29 artı öngörüsül değeri olacağı vurgulanmıştır<sup>13</sup>.

Görüldüğü gibi, SPSA oranına yaklaşım aslında felsefi bir olaydır: Oranı yüksek tutup daha fazla sayıda biyopsi yapalım ve daha fazla kanser tanısı koyalım ama bu arada gereksiz biyopsi sayımızı da yükseltelim mi, yoksa oranı düşük tutup daha az biyopsi yapalım, biyopsilerde saptanan kanser oranı yüksek olsun ama bazı olgularda da tanı koymamayı göze mi alalım? Ancak bu soruya verilecek yanıt ne olursa olsun, 50 yaş üzerindeki erkeklerin hepsine, TPSA düzeylerine veya DRE bulgularına bakılmaksızın SPSA tetkiki yapılması ve biyopsi endikasyonlarına buna göre karar verilmesi, hele Türkiye gibi ekonomik zorluklar içinde olan bir ülkede tanı maliyetini hasta başına neredeyse yüzde yüz artırmaktadır. TPSA 0-3.9 ng/ml olan hastalarda SPSA oranına bakılarak karar verilen TRUS endikasyonu ile on binde beş kanser yakalanmakta ve hasta başına tanı maliyeti bir milyar liraya yaklaşmaktadır. Bu grupta tanı konan kanserlerin çoğu klinik açıdan önemsiz kanserlerdir. TPSA>10 ng/ml olan olgu-

larda SPSA bakılması hasta başına tanı maliyetini 446 milyon TL'ye, DRE'de şüpheli olanlarda ise 600 milyon TL'nin üzerine getirmektedir. Yukarıda da belirttiğimiz gibi bu grup hastalarda SPSA tayininin yapılmaması tanı maliyetini yarıya indirecektir.

Sonuç olarak ülkemizde SPSA tetkiki istenirken daha duyarlı olunması gerektiğine inanıyoruz. 50 yaşını geçmiş her erkekten DRE bulgusuna veya TPSA düzeyine bakılmaksızın SPSA tayini istemek gereksizdir. SPSA tetkiki TPSA düzeyi 4-9.9 ng/ml arası olan hastalarla sınırlı olmalıdır.

Burada akla gelebilecek bir soru, hastanın TPSA tayini 4-10 ng/ml arasında saptandıktan sonra SPSA oranının belirlenen ilk TPSA değerine göre mi saptanacağı, yani ikinci kez salt SPSA için mi kan alınacağı ve iki ayrı zamanda belirlenen PSA değerlerini oranlamanın doğru olup olmayacağı olabilir. Bu da laboratuvarla anlaşarak ilk alınan serum örneğinin dondurulması ve gerektiğinde SPSA'nın da aynı kanda bakılması veya ikinci kez kan alındığında TPSA'nın bir kez daha tayin edilmesi ile aşılabılır. TPSA düzeyleri 4-10 ng/ml olan gruptaki hasta sayısı düşünüldüğünde, bu tetkiki iki kez yaptırmanın bile, diğer bulgular göz önüne alınmaksızın her hastaya total ve serbest PSA tayini yaptırmaktan daha ekonomik olacağı açıktır.

#### KAYNAKLAR

- 1- **Labrie F, Dupont A, Suburu R ve ark:** Serum prostate specific antigen as pre-screening test for prostate cancer. J. Urol. 147: 846, 1982
- 2- **Bangna CH, Rietbergen JB, Kranse R ve ark:** The free to total PSA ratio improves the spesifity of prostate specific antigen in screening for prostate cancer in the general population. J. Urol 57: 2191-2196, 1997
- 3- **Lange PH:** Tumor markers in prostate cancer. In Principles and practice of genitourinary oncology. Ed: Raghavan D, Scher HI, Liebel SA, Lange PH Lippincott Raven Publishers, Philadelphia, s. 419, 1997
- 4- **Partin AW, Carter HB:** Prostate specific antigen: Use in clinical practice. In Campbell's Urology Ed: Walsh PC, Redik AB, Stamey TA, Vaughn ED, WB Saunders, Philadelphia, s.1, 1994
- 5- **Brawer MK:** Screening for prostate cancer. Monogr. Urol 15: 1, 1994
- 6- **Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M ve ark:** Pathological and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1C) prostate cancer. JAMA 271: 368, 1994
- 7- **Smith DS, Catalona WJ:** Nature of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. J Urol 152: 1732, 1994
- 8- **Ohori M, Wheeler TM, Dunn JK ve ark:** Pathologic features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic tests. J Urol 152: 1714, 1994
- 9- **Lilja H, Bjork T, Abrahamsson PA ve ark:** Improved separation between ormals, BPH and carcinoma of the prostate by measuring free and total concentrations of prostate specific antigen. J Urol 151: 400A, 1994
- 10- **Wald NJ, Watt HC, George L ve ark:** Adding free to total prostate-specific antigen levels in trials of prostate cancer screening. Br J Cancer 82: 731-6, 2000
- 11- **Vessella RL, Lange PH, Partin AW ve ark:** Probability of prostate cancer detection based on results of a multicenter study using the AxSYM free PSA and total PSA assays. Urology 55: 909-14, 2000
- 12- **Okegawa T, Kinjo M, Watanabe K, ve ark:** The significance of the free-to-complexed prostate-specific antigen (PSA) ratio in prostate cancer detection in patients with a PSA level of 4.1-10.0 ng/mL. BJU Int 85: 708-14, 2000
- 13- **Martinez-Pineiro L, Tabernero A, Contreras T ve ark:** Determination of the percentage of free prostate-specific antigen helps to avoid unnecessary biopsies in men with normal rectal examinations and total prostate-specific antigen of 4-10 ng/ml. Eur Urol 37: 289-9, 2000