

## Histopathological Results in Patients With Prostate Specific Antigen Below 1.5 ng / ml

### Prostat Spesifik Antijen 1,5 ng/ml'nin Altındaki Hastalarda Histopatolojik Sonuçlarımız

Eren Altun<sup>1</sup>, Gülay Turan<sup>1</sup>, Figen Aslan<sup>1</sup>, Serpil Paksoy<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Balıkesir/Türkiye

ORCID IDw of the authors:

Cite this article as: Altun E., Turan G., Aslan F., Paksoy S. Prostat Spesifik Antijen 1,5 ng/ml'nin Altındaki Hastalarda Histopatolojik Sonuçlarımız  
Clin Exp Health Sci 2018; DOI: 10.5152/clinexphealthsci.2017.667

#### ABSTRACT

**Objectives:** Prostate specific antigen (PSA) is the most commonly used marker for prostate cancer. PSA-based screening has reduced disease-specific mortality. However, PSA is not specific for prostate cancer, but is specific for prostate tissue and increases in benign conditions.

**Material and Methods:** In our study, 63 patients with PSA values of 1.5 ng / ml or less were evaluated retrospectively with 636 patients who underwent prostate sampling because of the suspicion of prostate cancer.

**Results:** In our study, 34.9% prostate cancer and 4.1% ASAP were detected below 1.5 ng / ml of PSA. Our results suggest that a significant number of cancers were detected below 1.5 ng / ml of PSA.

**Conclusion:** A significant number of prostate cancers are found below 1.5 ng / ml PSA. The lack of a PSA value that we can say without prostate cancer leads to the need for a low cost and reliable marker.

**Keywords:** Prostate cancer; Prostate Specific Antigen; Prostate Biopsy

#### ÖZ

**Amaç:** Prostat spesifik antijen (PSA) prostat kanserinin tanısında ve takibinde en yaygın kullanılan belirteçdir. PSA-bazlı taramalar, hastalığa özgü mortaliteyi azaltmıştır. Fakat PSA'nın prostat kanserine değil prostat dokusuna spesifik olması ve benign durumlarda da artabiliyor olması güvenilirliğini azaltmaktadır.

**Materyal Metod:** Çalışmamızda prostat kanseri şüphesi nedeniyle prostat örnekleme yapılan 636 hastadan, PSA değerleri 1,5 ng/ml ve altında olan 63 olgu patoloji sonuçları ile retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmamızda PSA 1,5 ng/ml'nin altında %34,9 oranında prostat kanseri, %4,1 oranında ASAP saptanmıştır. Sonuçlarımız, PSA 1,5 ng/ml'nin altında anlamlı sayıda kanser tespit edildiğini göstermektedir.

**Sonuçlar:** PSA 1,5ng/ml altında önemli sayıda prostat kanseri saptanmaktadır. Prostat kanseri yok diyebileceğimiz bir PSA değeri olmaması düşük maliyetli ve güvenilir bir marker ihtiyacını doğurmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat Kanseri; Prostat Spesifik Antijen; Prostat Biyopsi

#### GİRİŞ

Prostat kanseri (PK), erkeklerde görülen en yaygın malignitedir ve diğer kanserlere oranla düşük mortalite oranına sahiptir (1). PK prevalansı, PK'dan yüksek ölüm riski altında olan Afrika-Amerikalı erkeklerde yüksek orandadır. Kafkas erkekleri bir sonraki en yüksek risk altındaki gruba oluşturur, Asya erkeklerinde insidans daha düşüktür(1). PK'nın doğal seyri kendi içinde belirgin farklılıklar gösterir. Ölümle sonuçlanan çok agresif sonuçları olabileceği gibi, klinik olarak önemsiz, ancak rastlantısal veya otopsi esnasında saptanabilen olgular da izlenebilir. Gerçekte, PK başka nedenlerle ölen erkek otopsilerinde yaygın olarak görülür ve çoğu erkek PK'dan değil PK ile ölür(2).

Genel olarak, PK taramasında kullanılan iki yol vardır. Bunlar dijital rektal muayene (DRM) ve prostat spesifik antijen (PSA) kan testidir(1-3). PSA, PK'nın tanısında ve takibinde en yaygın kullanılan belirteçtir. Ancak PSA'nın kansere değil prostat dokusuna spesifik olması ve benign durumlarda da artabiliyor olması güvenilirliğini azaltmaktadır(4).

PSA taramasının bazı sınırlamaları vardır. PK'ya sahip olmayan birçok erkek, pozitif olarak taranır ve kanseri ekarte etmek için biyopsi yapılması istenir. Bununla birlikte agresif hastalığa sahip bazı hastalarda düşük PSA görülür. Pek çok PK öyle yavaş büyür ki bir hastanın hayatını hiçbir zaman tehdit etmez ve kanser tanısı hastayı gereksiz bir kemoterapinin yan etkileri ile başbaşa bırakır. Bu durum önemlidir, çünkü PK tedavisi genellikle önemli yan etkilerle birlikte görülmektedir(5). Çalışmamızda laboratuvarımıza gelen materyaller arasında PSA 1,5 ng/ml ve altında değerlere sahip hastaların prostat dokularının histopatolojik sonuçlarının değerlendirilmesini amaçladık.

Correspondence Author/Sorumlu Yazar: Eren Altun E-mail/E-posta: erenaltun@hotmail.com

©Copyright by 2018 Journal of Marmara University Institute of Health Sciences; DOI: 10.5152/clinexphealthsci.2017.667

## Materyal metod

Arşivimizde Ocak 2012-Aralık 2016 tarihleri arasında prostat kanseri şüphesi nedeniyle prostat örneklemesi yapılan 636 hastadan PSA değerleri 1,5 ng/ml ve altında olan 63 olgu patoloji sonuçları ile retrospektif olarak değerlendirildi.

Prostat biyopsisi, açık prostatektomi, radikal prostatektomi ve prostat tur yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. PSA değerlerine ulaşamayan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Biyopsi yapılan hastalardan 4-12 odaktan biyopsi alındı. Alınan biyopsiler daha önceden numaralandırılmış formol içeren şişelere konularak patolojik incelemeye gönderildi. Olgular yaş, total PSA değerleri, kaç odakta malignite izlendiği ve histopatolojik sonuçları ile incelendi.

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışmada, araştırma protokolü Helsinki komitesinin gerekliliklerine uygundur ve Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

(Karar no: 2016/76, 2016/17/08).

**Hasta Onamı:** Bu çalışma retrospektif bir arşiv taraması olduğundan çalışmaya katılan hastalardan Yazılı hasta onamı alınmamıştır

## İstatistiksel Analiz

SPSS 15.0 programı (IBM Inc.; SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY, USA) aracılığı ile istatistiksel olarak nicel ve nitel veriler aritmetik olarak ifade edildi. Ortalama ve yüzdelik değerler sırasıyla verildi.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 636 hastanın 179(%28,1)'unda PK izlendi. Benign Prostat dokusu 407(%64,3) izlendi. PSA değeri PSA 1,5 ng/ml altı olan 63 hastanın yaş ortalaması 64 (51-88) idi. Ortalama total PSA

değerleri 0,55 ng/ml idi (0,0-1,5). Bu hastalardan patolojik inceleme sonucu prostatik adenokarsinom olarak değerlendirilen 22 (%34,9) hastanın yaş ortalaması 68.14 idi. Bu hastaların ortalama total PSA değeri 0,21 ng/ml olarak izlenmiştir. PK izlenen hastalarda; 1 hastada Gleason skoru (GS) (3+2=5), 12 hastada GS(3+3=6), 3 hastada GS (3+4=7), 2 hastada GS (4+3=7), 3 hastada GS(3+5=8) ve 1 hastada GS (5+3=8) olarak izlenmiştir. Ortalama toplam GS değerleri ise 6,6 idi. PK tanısı alan 17 prostat biyopsisinde tümör pozitif kadran sayısı ortalama 4 olarak izlendi. Patoloji sonucu benign prostat hiperplazisi olarak değerlendirilen 38 (%60) hastanın yaş ortalaması 66,8 idi. Bu hastaların ortalama total PSA değeri 0,78 ng/ml olarak izlendi. Sadece bir kadranında ASAP(atipik küçük asiner proliferasyon) izlenen ve diğer kadranları benign olarak değerlendirilen 3 (%4,1) hastanın yaş ortalaması 63 idi. Bu hastaların ortalama total PSA değeri 0,1 ng/ml olarak izlendi. Hastaların bulguları Tablo 1' de verilmiştir. Hastalara PSA değerlerine göre PSA 1,5 ng/ml altı, PSA 1,5 ng/ml – 2,5 ng/ml, PSA 2,5 ng/ml – 4 ng/ml, PSA 4 ng/ml üstü olarak dört gruba ayrıldığında, 179(%28,1) PK hastasının %12,2'sinde PSA 1,5 ng/ml altında izlenmekteydi. 636 hastanın PSA değerlerine göre dağılımı Tablo 2 de verilmektedir.

## Tartışma

PK tanısı açısından yaşamı tehdit eden risk ve hastalık arasında açık bir ayrım vardır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki erkeklerin% 17'si yaşamları boyunca PK tanısı almakta ancak yalnızca % 3'ü bu hastalıktan ölmektedir(6). PK yönetiminde var olan stratejiler esas olarak erken tespiti amaçlamaktadır. DRM'nin subjektif bir değerlendirme olması ve tek başına kullanıldığında %45'lere varan oranlarda kanserin atlanmasına ilaveten PSA için normal diyebileceğimiz bir değer olmaması prostat biyopsisi endikasyonunu karmaşık hale getirmektedir(7). Gereksiz biyopsi oranlarını azaltmak için PSA'nın etkinliğini artıracak PSA velositesi, PSA dansitesi, serbest PSA değeri gibi çeşitli parametreler üzerinde

Tablo 1. Hastaların bulguları ve prostat biyopsi sonuçlarına göre özellikleri

	Tüm Hastalar (n:63)	PK (n:22 ,%34,9)	BPH (n:38 ,%60)	ASAP (n:3 ,%4,1)
Yaş	64	68,14	66,8	63
Total PSA (ng/ml)	0,55	0,21	0,78	0,1
Gleason skoru	*	6,6	*	*
Tümör Pozitif Kadran Sayısı	*	4	*	1

BPH: Benign prostat hiperplazisi, PK: Prostatik Adenokarsinom, PSA: Prostat spesifik antijen, ASAP: Atipik küçük asiner proliferasyon

Tablo 2. 636 hastanın PSA değerlerine göre dağılımı

	Prostat Karsinomu	ASAP	Benign Prostat	High PIN
PSA 1,5 ng/ml altı	22(12,2)	3	38	0
PSA 1,5 ng/ml – 2,5 ng/ml	1(%0,5)	0	23	0
PSA 2,5 ng/ml – 4 ng/ml	5(%2,8)	0	23	0
PSA 4 ng/ml üstü	151(%84,3)	36	323	11
Toplam (n=636)	179(%28,1)	39(%5,9)	407(%64,3)	11(%1,7)

çalışmalar yapılmıştır(8). Ancak, halen PSA etkinliğini istenilen düzeyde artıran veya klinik kullanımda kansere spesifik bir marker tanımlanamamıştır(9).

Thompson ve ark. çalışmasında PSA 4 ng/ml' nin altında 2950 hastanın 449 (%15,2)'ninde PK tespit edildiği bildirilmektedir. Bu hastaların 282 (%62,8)'sinde PSA değerinin 2 ng/ ml'nin altında olması ve bunlardan 32'sinde yüksek gradeli tümör izlenmesi dikkat çekicidir(10).

Gilbert ve ark. 36.316 prostat biyopsisinin sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, PSA değeri 2.5-4.0 ng/ml olan grupta kanser saptanma oranını %27,48, PSA< 2 ng/ml de ise %18,67 olarak tespit etmişlerdir (11).

Çalışmamızda total PSA değeri 1,5 ng/ml' nin altında değerlendirilen 63 hastanın 25 inde (%39,6) PK veya ASAP tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda, PSA 1,5 ng/ml'nin altında olan hastalarda PK oranı %34,9 ile literatürde yer alan oranlara göre nispeten yüksek bir orandır. Mevcut çalışmalar PK'ni kesin olarak ekarte edebileceğimiz bir PSA değeri olmadığını göstermektedir.

PSA düzeylerini yaşlara göre açıklayan referans bir laboratuarda yaklaşık 500.000 erkek üzerinde yapılan PSA ölçümleri, 45 ila 70 yaşlarındaki erkeklerin yaklaşık % 70'inde 1,5 ng / mL'den daha düşük bir PSA olduğu göstermiştir (1). Yüksek PSA'lı erkekler benign nedenler açısından değerlendirilmelidir. PCA3, SelectMDx, 4KScore ve PHI gibi ikincil moleküler testler, tekrar test ve yüksek risk hastalığı tespit etmek için PSA taramasının spesifitesini rafine etmek için kullanılabilir. Fakat bunların ciddi maliyetleri bulunmaktadır(1).

PK'nın tarama, teşhis ve aşırı tedavisinden kaynaklanan potansiyel riskler literatürde yer almaktadır(5). Bunların arasında erektil disfonksiyon, idrar inkontinansı, biyopsi, cerrahi, radyasyon komplikasyonları ve androjen yoksunluğunun tedavisinden kaynaklanan yan etkiler bulunmaktadır. Aşırı tedaviyle alakalı istenmeyen olayların büyük bir kısmı, taramaya tabi tutulmadıkça ömür boyu PK saptanamayacak olan erkekler olması tarama testlerini daha önemli kılmaktadır(12).

Çalışmamızın iki önemli sınırlayıcı noktası bulunmaktadır; bunlarda birincisi 636 hastadan ancak 63 hastada PSA değeri 1,5 ng/ml'nin altında tespit edilebilmiştir. Burada PSA 1,5 ng/ml'nin altında izlenen 63 vakadan %34,9 oranında kanser görüldüğünü ve çalışmaya dahil edilen 636 vakada kanser görülenlerin (179 vaka) %12,2 sinde PSA 1,5 ng/ml'nin altında olduğunu vurgulamak istedik. Bu, PSA taramasının etkinliği düşürmektedir. Klinisyen ve patoloj için, prostat kanseri değerlendirmesi sırasında, düşük PSA değerinin güvenli bir liman olamayabileceğini düşündürmektedir. Diğer taraftan çalışmamızın ikinci sınırlayıcı noktasını PSA değeri 1,5 ng/ml'nin altında olan ve biyopsi yapılmayan hastalar oluşturmaktadır. Toplamda hastanemizde belirtilen tarihlerde 8547 adet PSA istemi yapılmıştır, ancak bunlardan 636'sının patoloji raporu bulunmaktadır. PSA değeri 1,5 ng/ml'nin altında çıkan 4043 vakanın histopatolojik sonucu bilinmemektedir. Bu hastalar arasından çıkabilecek olası pozitif ve negatif sonuçlar çalışmanın gerçek kıymetini ortaya çıkaracaktır.

## Sonuç

Sonuç olarak PSA günümüzde halen prostat kanseri için kullanılan en önemli belirteçdir. PSA 1,5ng/ml altında anlamlı sayıda prostat kanseri saptanmaktadır ki bu PSA eşik değerinin sorgulanmasının haklılığını göstermektedir. Prostat kanseri yok diyebileceğimiz bir PSA değeri olmaması düşük maliyetli ve güvenilir bir marker ihtiyacını doğurmaktadır.

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışmada, araştırma protokolü Helsinki komitesinin gerekliliklerine uygundur ve Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

(Karar no: 2016/76, 2016/17/08).

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir – E.A. ; Tasarım – E.A. ; Denetleme – G.T.; Kaynaklar – F.A.; Malzemeler – S.P.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – E.A., G.T., F.A., S.P.; Analiz ve/veya Yorum E.A.; Literatür taraması – S.P.; Yazıyı Yazan – E.A.; Eleştirel İnceleme – F.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan

etmişlerdir.

**Ethics Committee Approval:** In this research, the research protocol is compatible with the requirements of the Helsinki committee and approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of Balıkesir University. (Decision no: 2016/76, 2016/17/08).

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author contributions:** Concept – E.A.; Design – E.A.; Supervision – G.T.; Resource – F.A.; Materials – S.P.; Data Collection &/or Processing – E.A., G.T., F.A., S.P.; Analysis&/or Interpretation – E.A Literature Search – S.P.; Writing – E.A.; Critical Reviews – F.A

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## KAYNAKLAR

- [1] Crawford ED, Rosenberg MT, Partin AW, Cooperberg MR, Maccini M, Loeb S, et al. Early Stage Prostate Cancer An Approach Using PSA Levels of 1.5 ng/mL as the Cutoff for Prostate Cancer Screening in Primary Care. *Urology*. 2016; 96: 116-120.
- [2] Kumar, Vinay, et al. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 9th Edition, Elsevier Health Sciences, 2014. p665-668.
- [3] Sertkaya Z, Öztürk M İ, Koca O, Güneş M, Karaman M İ, Predictive values for extracapsular extension in prostate cancer patients with PSA values below 10 ng/mL, *Turkish Journal of Urology* 2014; 40(3): 130-3
- [4] Polascik Tj, Oesterling Je, Partin Aw, Prostate Specific Antigen: A Decade Of Discovery-What We Have Learned And Where We Are Going. *The Journal of Urology* 1999;162(2):293-306.

- [5] Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, Teuvo L. Tammela, David F. Penson, H. Ballentine Carter, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *European Urology*, 2014;65(6):1046-1055.
- [6] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2016;66(1):7-30.
- [7] Sandblom, G., Varenhorst, E., Rosell, J., Löfman, O., Carlsson, P. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. *BMJ*, 2011;342, d1539.
- [8] Catalona WJ, Loeb S. The PSA era is not over for prostate cancer. *European Urology* 2005;48(4):541-545.
- [9] Aydemir H, Budak S, Kumsar Ş, Köse O, Sağlam HS, Adsan Ö. Prostat spesifik antijen 4 ng/ml nin altındaki hastalarda prostat biyopsi sonuçlarımız. *Journal of Clinical and Analytical Medicine* 2015;6(3):320-323.
- [10] Thompson, I. M., Pauler, D. K., Goodman, P. J., Tangen, C. M., Lucia, M. S., Parnes, H. L et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $\leq$  4.0 ng per milliliter. *New England Journal of Medicine* 2004;350(22):2239-2246.
- [11] Gilbert, S. M., Cavallo, C. B., Kahane, H., Lowe, F. C. Evidence suggesting PSA cutpoint of 2.5 ng/mL for prompting prostate biopsy: review of 36,316 biopsies. *Urology*, 2005;65(3):549-553.
- [12] Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Saundra SB, David C, Timothy RC, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *New England Journal of Medicine* 2009;360(13):1310-1319.