



Prostat Kanseri Doku ve Serum Biyomarkerlarında Güncel Durum Değerlendirilmesi

Evaluation of the Current Situation Tissue and Serum Biomarkers in Prostate Cancer

Dr. Enis Kervancıoğlu¹, Dr. Murat Koşan²

¹Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Özet

Prostat kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve dünyanın birçok bölgesinde en sık tanı alan kanserdir ve erkekler arasında kanserden ölümlerde 2. sırada yer almaktadır. Hayat boyu prostat kanseri olma riski %16'dır. Şu anda kabul edilen tek tarama aracı Prostat Spesifik Antijen (PSA) ve Parmakla Rektal Muayene'dir (PRM). PSA, prostata spesifik ancak kansere spesifik olmayan bir belirteçtir. Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) ve prostatit gibi hastalıklarda da yüksek serum PSA değerleri saptanabilir. Bu nedenle, tek başına serum PSA ölçümü prostat kanserinin tespit edilebilmesi açısından spesifitesi düşük bir yöntemdir ve yanlış pozitif sonuçlara, gereksiz biyopsilere neden olmaktadır. Dolayısıyla klinik önemsiz kanserin gereksiz tanı alması ve daha kötüsü erken evre kanserlerin tanı almayabilmesi gibi sorunlar karşımıza çıkmaktadır. Bu sorunlarla karşılaşmamak için son yıllarda PSA'ya yardımcı ya da onun yerini alabilecek kansere spesifik biyomarkerlar araştırılmaya başlanmıştır. Bu makalede, prostat kanserinde son yıllarda araştırılmış ve yayınlanmış olan PSA ve PSA dışı doku ve serum biyomarkerlarında güncel durum değerlendirilmesi yapılmış amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, prostat kanseri doku ve serum belirteçleri, PSA dışı biyomarkerlar

Summary

Prostate cancer, is the most commonly diagnosed cancer in the United States and in many parts of the world and ranks 2nd in death from cancer among men. Lifetime risk of developing prostate cancer is 16%. Currently the only accepted screening tool Prostate Specific Antigen (PSA) and Digital Rectal Examination (DRE). PSA is a specific biomarker but non-specific for prostate cancer. In diseases such as Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) and prostatitis high serum PSA levels can be detected. Therefore, identifying prostate cancer only with serum PSA measurement has lower specificity and may lead to false positive results and unnecessary biopsies. Some encountered problems such as unnecessary diagnoses of clinically insignificant cancer and the non-diagnosis of early stage cancers can take. In recent years there are too many studies to investigate new biomarkers for replacing or helping PSA. The aim of this article was the evaluation of the current situation for PSA and non-PSA tissue and serum biomarkers which are published.

Key Words: Prostate cancer, tissue and serum biomarkers in prostate cancer, non-PSA biomarkers

Giriş

Prostat kanseri, batı toplumlarında erkeklerde en sık rastlanılan solid doku kanseridir (1). Prostat Spesifik Antijen (PSA), 1986 yılında prostat kanserli hastaların takibinde kullanılmak amacıyla Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onay almıştır. Prostat kanserinin taramasında kullanımı ise 1994 yılında onaylanmıştır (2). Onaylanmasının ardından PSA kullanımı hızlı bir şekilde yaygınlaşmıştır. Ancak, PSA'nın bu kadar yaygın kullanımı, klinik önemi olmayan prostat kanserlerine tanı konmasına ve bunların fazladan tedavi edilmesine neden olmaktadır. Günümüzde prostat kanseri tanısı, tarama yöntemi olarak kullanılan PSA ölçümü ve Parmakla Rektal Muayene'ye (PRM) dayanmaktadır. Bilindiği üzere PSA organ spesifitesi yüksek fakat kanser spesifitesi düşük bir belirteçtir. Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) ve prostat enfeksiyonlarında da PSA

düzeyleri yüksek olabilir. Serum PSA seviyeleri kullanılarak yapılan taramalar sonucunda hastalığa özgü mortalitenin azaldığı gösterilmiştir. Ancak PSA'nın bu yararı yapılan prostat biyopsilerinde %70-80'e ulaşan artışa neden olmuştur (3). Bunların sonucunda gereğinden fazla klinik önemsiz hastalığın tespiti nedeniyle, gereğinden fazla tedavilerin uygulanması gündeme gelmiştir.

Serum PSA ölçümleri, tam istenilen bir belirteç olmamasına rağmen günümüzde prostat kanseri tanısı için en sık kullanılan tarama yöntemidir. Fakat PSA'nın kanser spesifitesinin düşük olmasının doğurduğu sorunlar nedeni ile PSA'dan daha etkin farklı biyomarkerların kullanımı gündeme gelmiştir. Bu bağlamda, son yıllarda ideal biyomarker tespiti için çok sayıda araştırmalar ve çalışmalar yapılmıştır. Bunun sonucunda PSA etkinliğini artırmak için PSA dansitesi, PSA hızı, PSA ikiye katlanma zamanı ve serbest/kompleks PSA gibi PSA türevleri

gündeme gelmiştir. Bu türevlerin daha çok PSA değeri 4-10 ng/ml olan ve gri zon olarak da tabir edilen değerlerde kullanımı ön plana çıkmıştır.

PSA dansitesi: PSA dansitesi (PSAD), total PSA (tPSA) düzeyinin transrektal ultrasonografi (TRUS) ile ölçülen prostat hacmine bölünmesi ile saptanmaktadır. PSAD ile PSA seviyesi 4-10 ng/mL arasındaki hastalarda kanser ve BPH ayırımını yapabilmeyi amaçlamaktadır. İlk olarak 1992 yılında PSA seviyesinin, prostat hacmi ile korelasyonu temeline dayanarak kullanımına başlanmıştır. Eşik değer olarak 0,15 ng/mL/cc seçilmesi halinde PSAD'nin kanser saptamada iyileşme sağlayabileceği belirtilmiştir (4). Catalona ve ark. ise bu değer kullanılması halinde kanserlerin %50'sinin saptanamayacağını bildirmiştir (5). Bir başka çalışmada ise eşik değerinin, tPSA düzeyi 4-10 ng/mL arasında olanlar için 0,10 ng/mL/cc, tPSA değeri 10-20 ng/mL/cc olanlar için ise 0,19 ng/mL/cc kullanılması PSAD sensitivitesini arttıracığı rapor edilmiştir (6). Fakat yöntemin uygulanmasında TRUS'nun hastalara vermiş olduğu rahatsızlık, tanı maliyetindeki artış ve ölçümde yapılan değişkenlikler nedeni ile PSAD uygulaması sınırlıdır.

PSA hızı: PSA hızı (PSA-V), zaman içindeki PSA değişimlerini gözlemek amacıyla kullanılmaktadır. En az 12-18 aylık periyot içinde üç ayrı PSA ölçümüne ihtiyaç duyulmaktadır. PSA-V değeri 0,5 ng/mL veya üzerinde yıllık artış göstermesi, %72 sensitivitede ve %95 spesifitede kanser saptanma olasılığını göstermektedir (7). Fakat PSA'nın farklı zamanlarda ölçüm tutarsızlıkları ve çeşitli nedenlerden etkilenebilmesi uygulamada sorunlara neden olmaktadır.

PSA ikiye katlanma zamanı: PSA ikiye katlanma zamanı (PSA-DT), özellikle tedavi sonrası nüksün öngörülmesinde kullanılmaktadır. PSA-DT 10 aydan kısa olan hastaların daha kötü prognoza ve metastazsız sağ kalım oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir (8). Yapılan diğer çalışmalarda düşük PSA-DT sürelerinin cerrahi ve radyoterapiden sonra PSA nüksü olmuş hastalarda artmış kansere spesifik mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (9). PSA-DT zamanı bağımlı bir tetkik olmasından dolayı biyopsi kararı vermede etkili değildir ve genellikle tedavi sonrası takipte kullanılmaktadır.

Serbest/toplam PSA: Gri zondaki (4,1-10 ng/mL) düşük s/t PSA değerleri yüksek olasılıkla prostat kanserine bağlı PSA artışını düşündürmektedir. Immunoassey tanı yöntemlerinin gelişmesinden sonra s/t PSA oranının kanser hastalarında daha düşük olduğu saptanmıştır. Prostat kanserli hastalarda düşük s/t PSA değerlerinin daha agresif hastalıkla ilişki olduğu rapor edilmiştir (10). PSA 4-10 ng/mL arasındaki hastalarda eşik değer %25 kabul edildiğinde prostat kanserlerinin %95'ine teşhis konulabildiği %20 hastanın gereksiz biyopsiden korunabildiği bildirilmiştir (11). Benzer bir çalışmada ise s/t PSA değeri %10'un altındaki erkeklerde %56 oranında prostat kanseri saptanmışken, oranı %25'in üstünde olan erkeklerde ise %25'in altında kanser saptandığı bildirilmiştir (5). Prostat kanseri ile BPH'yi birbirinden ayıracak kesin s/t PSA eşik değeri bulunmamakla birlikte yüksek eşik değerleri sensitiviteyi artırıp spesifiteyi azaltarak bazı kanserlerin gözden kaçmasına neden olabilmektedir.

Yaşa özgü PSA: Prostat kanseri olmayan hastalarda PSA seviyesi prostat büyüklüğü ve glandüler epitelyum miktarını yansıtmaktadır. Dolayısıyla prostat boyutunun yaş ile beraber artması, PSA seviyesinde artışa neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada genç hastalarda kanser saptama oranını, yaşlı

hastalarda ise PSA testinin spesifitesini arttırmak için yaşa bağlı referans aralıklarının (40-49 yaş: 0-2,5 ng/mL, 50-59 yaş: 0-3,5 ng/mL, 60-69 yaş: 0-4,5 ng/mL, 70-79 yaş: 0-6,5 ng/mL) %95 spesifitede yararlı olduğu bildirilmiştir (12). Bu referans aralıkları kullanarak yapılan başka bir çalışmada 60 yaş altı hastalarda 74 ilave kanser olgusu tespit edilmiş ve bu kanserlerin %80'inde organa sınırlı kanser olduğu gösterilmiştir (13). Yaşa özgü PSA kullanımı ile ilgili belirsizlikler mevcutken, genç erkeklerde daha düşük PSA referans aralıklarının kullanılması ile daha çok gereksiz biyopsi ve maliyetlerde artış söz konusu iken aksine yaşlı bireylerde ise var olan hastalığın teşhis edilememesine bağlı sorunların olacağı çoğu ürologlar tarafından bilinmektedir.

Prostat Spesifik Antijen Dışı Biyomarkerlar

PSA dansitesi ve hızı gibi tetkikler spesifitede iyileşme sağlanmasına rağmen klinik uygulamadaki zorluklar nedeniyle yaygın kullanıma girememiştir. Yaşa özgü PSA referans aralıklarının kullanılması, yanlış negatif biyopsi uygulamalarını azaltmakta fakat bazı klinik önemli kanserlerin gözden kaçmasına neden olmaktadır. PSA seviyesi 4-10 ng/mL olan erkekler için spesifiteyi en çok arttıran tetkiklerden biri s/t PSA oranıdır. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki PSA türevleri istenilen spesifite ve sensitiviteye sahip olamamaları ve kullanım zorlukları nedeni ile PSA dışı doku ve serum biyomarkerlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Genetik ve moleküler çalışmaların artmasıyla yeni belirteçler ortaya çıkmaya başlamıştır. Bu testlerin prostat kanserinin tanı ve tedavisinde PSA'dan ne kadar üstün oldukları zamanla belli olacaktır. Bu belirteçler çeşitli yöntemler kullanılarak tespit edilse de temel olarak kan, doku ve idrar örneklerinde elde edilmektedir.

Human Kallikrein 2: Human kallikrein 2 (hK2), PSA gibi bir serin proteazdır ve PSA ile %80 aminoasit dizilim benzerliği gösterir. Her ikisi de esas olarak prostattan salgılanır. Prostat dokusunda, plazmada, semende ve serumda hK2 miktarı, toplam PSA'nın %2'si kadardır. hK2, PSA'ya benzer şekilde kanda serin proteaz inhibitörlerine bağlı veya serbest dolaşır (14). PSA gibi prostat kanserinde aşırı ekspresyon edilir ve hK2 seviyeleri serumdan ölçülebilir. Serum hK2 seviyelerinin, PSA türevleri ile kombine edilerek kullanımı prostat kanseri tanısında yardımcı olabileceği hakkında çalışmalar mevcuttur (14). hK2'nin radikal prostatektomi yapılanlarda kötü differansiyasyonu, ekstrakapsüler yayılımı ve biyokimyasal nüksü öngörebildiği öne sürülse de bu bulgular başka çalışmalar tarafından desteklenmemiştir (15). hK2'nin prostat kanseri tanı ve evrelemesindeki rolü kesinlik kazanmış olmasa da, PSA ve türevleri ile kombine kullanımında, prostat biyopsilerini tahmin etmede, tek başına PSA'ya göre %68'den %83'e çıkmaktadır. Bu da biyopsi ihtiyacını %50 azaltmakta ve tanı atlanan yüksek dereceli tümör oranını %8'lerde tutmaktadır (16).

Prostat Kanseri Antijeni 3: Prostat kanseri antijeni (PCA-3), diğer adıyla DD3 9. kromozomda bulunan ve kodlama yapmayan bir RNA olup, günümüzde klinik kullanımda prostat kanseri için en spesifik belirteçtir. PCA-3 RNA ekspresyonu sadece prostat dokusunda gerçekleşmekte olup, insanda başka hiçbir organ veya tümörde bulunmamaktadır (17). PCA-3 geni ilk defa 1990'lı yıllarda prostat kanserli dokuda izole edilmiştir. Prostat kanseri için bir biyomarker olabileceği ise 1999 yılında PCA-3 mRNA'nın artmış ekspresyonunun radikal prostatektomi spesmenlerinde normal dokuya göre daha fazla bulunmasının gösterilmesiyle söz konusu olmuştur (17). Birçok çalışmada,

prostat kanserli dokularda PCA-3'ün normal dokulara göre ortalama 66 kat daha fazla üretildiği, bunun yanında %10'dan daha az kanserli hücre içeren prostatlarda dahi ortalama 11 kat artış olduğu gösterilmiş ve bu biyomarkerin prostat kanseri spesifitesine dikkat çekilmiştir. Reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) bazlı PCA-3 testi ile rektal muayene sonrası alınan ilk idrarda prostat kanser hücrelerinin saptanması gündeme gelmiştir (18). Örnek toplanması için ortak bir konsensus olmasada genel olarak kabul gören yaklaşım prostatı lateralden mediale doğru her lobu ayrı ayrı 3 kere güçlü bir şekilde sıvazladıktan sonra alınan ilk 20-30 cc'lik idrar örneklerinin incelenmesi şeklindedir. Bu yöntemle gizlenmiş birkaç kanserli hücrenin bile, PCR tekniği sayesinde tespit edilebileceği düşünülmüş ve TMA (transkripsiyon aracılı amplifikasyon paneli, APTIMAR) bazlı PCA-3 testi FDA tarafından onaylanmıştır. Prostat biyopsilerinde kanseri tespit edebilme olasılığını tahmin edebilmek için kantitatif bir ölçüm yöntemi olarak PCA-3 mRNA/PSA mRNA oranı düşünülmüş ve PCA-3 skoru olarak adlandırılmıştır. Bu değer ne kadar yüksek ise pozitif biyopsi olasılığı da o kadar yüksektir (19). PCA-3 skoru 5'in altında olan hastalarda %14 pozitif biyopsi sonucuna karşın, PCA-3 skoru 100'ün üzerinde olanlarda yaklaşık %70 pozitif sonuç bildirilmiştir (20). Yapılan çalışmalarda ortalama PCA-3 skorlarının pozitif biyopsi saptanan grupta negatif biyopsi saptanan gruba ve prostat kanseri için risk taşımayan sağlıklı gruba göre daha yüksek saptandığı bildirilmiş ve PCA-3 skoru için 35 değeri, sensitivite ve spesifiteyi en iyi dengeleyen kestirim değeri olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmalarda PSA'nın spesifitesi %47 iken PCA-3 testinin sensitivitesi %66 ve spesifitesi %77 olarak tespit edilmiş ve PSA'dan üstün olduğu gösterilmiştir (19). Haese ve ark. re-biyopsi sonuçlarını öngörmede sPSA/tPSA oranı ile PCA-3 testinin tanısal doğruluğunu karşılaştırmışlar ve PCA-3 testini daha üstün bulmuşlardır. Bu çalışmada kestirim değeri 20 kabul edildiğinde re-biyopsilerde %44 azalma olurken, klinik önemli kanserlerin sadece %9'unu kaçırmışlardır (21). Biyopsi sonucunu kestirebilmek ve risk altındaki kişileri belirleyebilmek için PCA-3'ü de içeren nomogramlar geliştirilmiş ve PCA-3'ün biyopsinin öngörü kesinliğini arttırdığı, biyopsi kararı vermede yardımcı olabileceğini bildiren çalışmalarda mevcuttur (22). Bu çalışmalara karşın tümör hacmi, gradei ve evresi ile arasında yakın ilişkiye sahip olduğuna dikkat çeken çalışmalarda mevcuttur (19). PCA-3 skoru, PSA gibi prostat hacmi, hasta yaşı, BPH, prostatit ve hatta 5-alfa-redüktaz inhibitörleri gibi kanser dışı nedenlerden etkilenmez. Bu nedenlere bağlı yalancı PSA yüksekliği durumlarında, prostat kanserini tespit etmek için PSA'dan daha spesifik olan PCA-3 testi kullanılabilir (23). Prostat kanserinin öncü lezyonlarından olan High Grade İntraprostatik Neoplazi'nin (HGPN) tespitinde rol oynayabileceği de gösterilmiştir. HGPN olan hastaların PCA-3 skorlarının, olmayanlara göre %16 daha fazla olduğu bildirilmiş ve bu sonuçlar göz önüne alınarak HGPN tanısı almış olan hastaların takibinde artmış PCA-3 skoru re-biyopsi yapma kararını vermede etkili olabileceği düşünülmüştür (21). İleride prostat kanseri için iyi bir biyomarker olabileceği düşünülen PCA-3 skorunun, yapılmış çalışmalara göre klinik kullanımını dört başlık altında inceleyip, tedavi planını yapmak mümkündür. Negatif biyopsi ve düşük PCA-3 skoru varlığında konservatif takip, negatif biyopsi ve yüksek PCA-3 skoru varlığında MR gibi ileri görüntüleme yöntemleri, pozitif biyopsi ve düşük

PCA-3 skoru varlığında aktif izlem, pozitif biyopsi ve yüksek PCA-3 skoru varlığında ise mutlak tedavi gerekliliği gibi tedavi algoritmi oluşturulabilir (24). Bu noktada da PCA-3 skoru için eşik değer sorunu gündeme gelmektedir. Eşik değerinde henüz net bir konsensus olmaması nedeni ile PCA-3 skoru kullanımı kısıtlanabilmektedir ve geniş serili daha homojen gruplar içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Önümüzdeki yıllarda PCA-3, prostat kanserine olan yüksek spesifitesi nedeni ile diğer biyomarkerlerle birlikte kullanılarak prostat kanserli hastaların tedavisinde önemli bir yön gösterici olmaya adaydır.

TMPRSS2-ERG Gen Transfüzyonu: Karsinogenezin başlangıç aşamalarında, genlerdeki yeniden düzenlenmelerin önemli rolü olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda androjen bağımlı transmembran serin 2 gen (TMPRSS2) ve ETS ailesinden olan ERG geni arasındaki füzyonunun varlığı prostat kanserinde gösterilmiştir (25). ERG prostat kanseri gelişiminde anahtar rolü oynayan bir onkogendir ve prostat kanserinde TMPRSS2 ve ERG geni arasındaki füzyon en çok rastlanan genetik bozukluktur. Bu iki gen 21. kromozomda yer alır ve DNA kaybı olduğu zaman aralarında füzyon gerçekleşir (26). Bu genlerinin füzyonlarının prostat kanseri gelişiminde etkisi olduğunu gösterilmesi ile bunların bir biyomarker olarak kullanımı gündeme gelmiştir. TMPRSS2-ERG gen füzyonu, PCA-3'te olduğu gibi prostat masajı sonrasında alınan idrarda tespit edilebilir. Yapılan bir çalışmada 19 prostat kanserli hastanın 8'inde PCR yöntemi ile prostat masajı sonrası elde edilen idrar örneklerinde TMPRSS2-ERG gen füzyonu gösterilmiştir (27). PSA seviyesi 3 ve üzerinde olan 108 prostat kanserli hastayı içeren başka bir çalışmada TMPRSS2-ERG füzyonunun prostat kanserini tanımada sensitivitesi %37, spesifitesi ise %97 olarak bildirilmiştir (28). Prostat kanserli hastalarda füzyonun gösterilmesi hormon tedavisine alınacak cevabın değerlendirilmesinde yardımcı olabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur. Karnes ve ark. ERG pozitif hastaların adjuvan hormonal tedaviye, negatif olanlara göre daha iyi yanıt verdiğini göstermişlerdir (29). Ayrıca kastrasyon dirençli prostat kanserli hastaların %41'inde TMPRSS2-ERG gen füzyonu mevcut olup, dolaşımdaki tümör hücrelerinde tespit edilebileceği ve abirateron kullanan 15 hastanın, gen füzyonu olan 12'sinde PSA'da %90'dan fazla düşüş olduğu gösterilmiştir (30). TMPRSS2-ERG gen füzyonunun prognoz üzerine etkisinin olup olmadığı konusunda yapılan birçok çalışmalarda mevcuttur. Bu çalışmaların bazılarında füzyonun daha yüksek tümör evresi, gleason skoru ve ölüme yol açan agresif kanser fenotipinin gelişmesine neden olduğu bildirilmiştir. Bunun aksine radikal prostatektomi ile tedavi edilen hastalarda gen füzyonu ve prognoz arasında ilişki bulunmadığını bildiren çalışmalarda mevcuttur (31). TMPRSS2-ERG gen füzyonunu prostat kanserine olan yüksek spesifitesi nedeni ile prostat kanseri olanları olmayanlardan ayırmak için biyomarker olarak kullanılması için umut vericidir. Fakat daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Alfa-Metilaçil-Koenzim A Rasemaz: Beşinci koromozom üzerine yer alan alfa-metilaçil koenzim A rasemaz (AMAKR) oksidatif metabolizmada ve dallı zincirli yağ asitlerinin sentezinde görev alan bir enzimdir. Prostat kanserli dokularda bu gende artış olduğu gösterilmiştir (32). Ayrıca Chan ve ark. bu enzimle prostat kanseri gelişimi arasındaki potansiyel ilişkiyi göstermişlerdir. AMAKR'nin mRNA'sı serum ve idrarda RV-PCR yöntemi ile tespit edilebilir.

AMAKR'ye karşı oluşan otoantikörlerin serumda ölçümünün yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunu belirtmişlerdir (33). AMAKR'nin prostat kanseri için bir moleküler biyomarker olabileceğini belirten bir çalışmada, 137 prostat kanserli doku ve 70 benign prostat doku monoklonal bir antikor ile boyanmıştır. Yüz otuz yedi kanserli dokunun tamamında AMAKR'nin ekspresyonu olduğu ve sensitivitesinin %100, spesifitesinin %88 olduğu gösterilmiştir (34). Luo ve ark. da AMAKR ekspresyonu ve p63 antikörlerini beraber kullanarak prostat kanseri tespitinde doğruluk payını arttırılabileceğini göstermişlerdir (32). Üriner AMAKR skorunun prostat kanserini tespit etmede serum PSA ölçümüne üstün olduğu, sensitivitesinin %70 ve spesifitesinin %71 olarak tespit eden bir çalışmada, AMAKR'nin PCA-3 ile birlikte kullanımında sensitivite ve spesifite değerlerinin sırasıyla %81 ve %84'e çıkacağını bildirilmiştir (35). Günümüzde AMAKR, immün boyama yöntemiyle prostat biyopsilerinde atipik lezyonlara prostat kanseri tanısı konulması için standart olarak kullanılmaktadır (36). Klasik boyama yöntemlerinin yetersiz kaldığı durumlarda yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip AMAKR immüni boyama yöntemi yaygınlığını giderek artmaktadır.

Glutasyon S-Transferaz P 1: Glutasyon S-transferaz (GST) ailesinin enzimlerinin hücre metabolizmasında birçok fonksiyonu mevcuttur. Bunların en önemlisi, zararlı substratların vücuttan uzaklaştırılmasıdır (37). Prostat kanseri dokusunda GSTP1 geninin hipermetilasyona uğrayıp ekspresyonunda azalma olduğu buna karşın normal prostat epitelinde ise çok yüksek oranda ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Hipermetilasyon sonucu GSTP1 yokluğu prostat kanserinde en sık karşılaşılan moleküler değişikliktir (38). Bu çalışmalar, GSTP1 geninin kodladığı enzimlerin prostat hücrelerinde koruyucu rol üstlendiğini ve ekspresyonunun azalmasının prostat kanseri oluşumunda etkili olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda GSTP1 metilasyonunun, prostat kanserini saptamadaki spesifitesi %93 ile %100 arasında, sensitivitesinin ise %21 ile %39 arasında olduğu gösterilmiş fakat prostat masajı sonrasında alınan idrarın incelenmesi sonucunda sensitivitenin %75'e kadar çıkabileceği bildirilmiştir (39). Günümüzde GSTP1 hipermetilasyonu prostat kanseri tanısı için kullanılabilirliği düşünülse de yeteri kadar verilerin olmaması kullanımını kısıtlamaktadır.

Prostat Spesifik Membran Antijeni: Prostat Spesifik Membran Antijeni (PSMA), prostat epitel hücrelerinden ekspresyonu olan hücre zarı glukoproteinidir. Prostata oldukça spesifiktir fakat çok az miktarda diğer dokularda da ekspresyon olabilir. İmmünohistokimyasal yöntem kullanılarak malign prostat dokusunda benign prostat dokusuna göre prostat epitel hücrelerinde daha fazla ekspresyon edildiği gösterilmiştir (40). PSMA prostat kanserli hastaların serumlarında daha yüksek bulunmuş ve PSMA artışının gleason skoru artışı ve özellikle kastrasyonla dirençli prostat kanserinde evre progresyonuyla da uyumlu olduğu gösterilmiştir (41). Buna karşın hastalığın takibinde PSA'ya bir üstünlüğünün olmadığını belirten çalışmalarda bulunmaktadır (42). Yüksek riskli prostat kanseri olgularının incelendiği bir çalışmada ise yüksek PSMA ekspresyonunun, biyokimyasal nüksü öngörmede bağımsız bir faktör olduğu ve bu nedenle adjuvan tedavi planlamada değerli olabileceği düşünülebilir.

Endoglin (CD 105): Endoglin, damar endotelinde yer alan bir transmembran glikoproteinidir ve görevi ise anjiyogenezisi

düzenlemektir (43). Endoglinin, prostat kanseri progresyonu ve metastazlarında etkili olabileceği düşünülerek yapılan çalışmalarda, kanser dokusunun gelişmemiş damar yapılarında daha fazla bulunduğu tespit edilmiştir (44). Başka bir çalışmada ise preoperatif serum endoglin düzeyinin lenf nodlarına metastaz ve biyokimyasal nüks ile ilişkisi gösterilmiştir (45).

Urokinaz Plazminojen Aktivasyonu: Urokinaz plazminojen aktivasyonu (UPA), tümör büyümesinin çeşitli evrelerinde ve ekstraselüler matriksin yıkımında görev almaktadır. Bu nedenle potansiyel bir biyomarkerdir (43). Serin proteaz olan UPA, reseptörüne bağlanarak (UPAR) ekstraselüler matriks proteinleri yıkımından sorumludur. Radikal prostatektomi materyallerinde immünohistokimyasal olarak gösterilen UPA agresif kanser nüksü ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (46). Geniş çaplı yapılan bir çalışmada da, preoperatif serum UPA ve UPAR düzeylerinin, radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nüks ve uzak metastaz gelişimi ile yakından ilişkili olabileceği bildirilmiştir (47).

Transforming Growth Faktör-Beta 1 ve Interlökin-6: Transforming growth faktör-β1 (TGF-β1) proliferasyon, immün yanıt ve anjiyogeneziste rol alan büyüme faktörüdür. Interlökin-6'da (IL-6) immün yanıtı ve hematopoetik mekanizmaları düzenleyen sitokindir. Prostat kanseri agresifliğini ve ilerlemesini öngörmede her iki sitkoninde faydalı olabileceği düşünülmüştür (43). Bundan yola çıkarak radikal prostatektomi sonrası nüksü belirlemede kullanılan nomogramlara TGF-β1 ve IL-6 eklenerek, standart nomogramların öngörücü doğruluk oranını %75'ten %84'e yükseltmiştir (48). Bu sonuçları destekleyen çalışmalar devam etmektedir.

Androjen Reseptörü: Deneysel ve insan çalışmaları yardımı ile prostat kanserinin ilerlemesinde ve hormon dirençli hale gelmesinde androjen reseptörünün (AR) etkisinin olduğu bilinmektedir. Radikal prostatektomi yapılmış hastalarla yapılan çalışmada yüksek AR varlığının, biyokimyasal nüks olasılığını düşürdüğü bildirilmiştir (49). AR'nin prostat kanserindeki prognostik değeri başka çalışmalarda da desteklenmiştir. Fakat, AR'nin genotipindeki değişiklikler nedeni ile tespitinde zorluklar olabilir ve daha ayrıntılı genetik incelemeler gerekebilir.

Ki-67: Ki-67 tümör proliferasyonunu gösteren, tedavi almış prostat kanseri hastalarında prognostik değeri gösterilmiş bir proteindir (50). Fakat günlük kullanıma girmesi için destekleyici çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

P53: p53 birçok kanserde tümör baskılayıcı gen olarak görev almaktadır. Prostat kanserinde de prognostik önemi mevcuttur. Yapılan çalışmalarda, p53'ün prostat kanserinde prognostik öneminin olduğu fakat bu değer Ki-67'den daha az olduğu belirtilmiştir (51).

Dolaşımdaki Tümör Hücreleri: Tümör hücrelerinin, kan dolaşımına geçerek metastaza neden olduğu bilinmektedir. Dolaşımdaki tümör hücrelerini (DTH) tespit edebilmekte günümüzde mümkün olmaktadır. FDA tarafından onaylanmış ve prognostik tümör belirteci olarak kullanılan CellSearchTM isimli sistem ile DTH'ni sayarak, metastatik prostat kanserli hastalarda tedavinin etkinliğini değerlendirmek mümkündür (52). Kastrasyon dirençli 63 prostat kanserli hasta ile yapılan çalışmada, DTH'ni tespit edilmiş ve immünohistokimyasal boyama ile prostat kanseri özelliği gösteren hücrelerin genotipini floresan in-situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile çıkartılmıştır (53). DTH'nin FISH yöntemi ile genetik profilendirilmesi %87'nin

üzerinde başarı oranına sahip olduğu ve kastrasyon dirençli prostat kanseri takibinde kullanılabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (54).

Prostate Health Index (Ph İndeksi): PSA, prostat epitelyum hücrelerinde pro-PSA olarak üretildikten sonra normal şartlarda hK2 ve diğer proteazlarla proteolitik sürece uğrayarak dolaşıma salınır. Fakat prostat kanserinde hücre bozulması sonucu, kana daha fazla pro-PSA salınır. Prostat kanser hücrelerinde kansere bağlı proteolitik süreçte bozulmalar olur ve pro-PSA'nın PSA'ya küçülmesi aşamasında sorunlar çıkar. Dolaşıma pro-PSA'nın (-2), (-4), (-5)-pro-PSA izoformları salınır (43). Prostat kanseri ve serum pro-PSA ilişkisi gösterilmesiyle Phi indeksi kullanımı gündeme gelmiştir. Phi indeksi, (-2) pro-PSA/fPSAxPSA1/2 formülü ile hesaplanır. Serum PSA değeri 2-10 ng/mL arasında olup, prostat biyopsisi yapılan 892 hasta ile yapılan çalışmada, Phi indeksi %25'in üzerinde olduğunda kanser tespit edilme olasılığının %18, %55'in üzerinde olduğunda bu oranın %52 olduğu gösterilmiş ve Phi indeksinin, yalnız başına t-PSA, f-PSA, pro-PSA'ya göre spesifite ve sensitivitesinin daha üstün olduğu belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada, Phi indeksinin yaş ve prostat hacminden etkilenmediği ve gleason skoru ile ilişkili olup, kanserin biyolojik davranışını yansıttığı bildirilmiştir (55).

Dolaşımdaki Micro-RNA'lar: Micro-RNA'lar (miR), protein kodlayan genlerin ekspresyonunu kontrol eden, küçük, kodlama yapmayan RNA'lardır. Tümör oluşumu ve metastazı hakkında potansiyel bir belirteçdir (56). miR21, miR125b, miR221 ve miR222'ler onkojenik mikroRNA ailesindedir ve agresif prostat kanseri ile ilişkilidir (57). Prostat kanserinde miR21'in ekspresyonu artarak PTEN ve diğer tümör süpresor genlerini bastırıp tümörün büyümesini kontrol eder (58). Prostat kanseri tanısında, miRNA ve PSA birlikteliği fayda sağlayabilir. Fakat nükleik asit elde etmede zorluklar ve bunların sınırlı kullanımları nedeni ile miRNA çalışmaları klinik kullanımda yer bulamamaktadır.

Sonuç

Prostat kanseri teşhisi için, yapılan birçok çalışmalara rağmen henüz istenilen bir biyomarker bulunamamıştır. Günümüzde halen PSA ölçümü kanser tespiti için çok sık kullanılmaktadır. PSA'nın kansere olan spesifitesindeki düşüklük nedeni ile PSA'ya yardımcı ya da alternatif ideal bir biyomarker arayışlarının gelecekte de devam edeceği aşikardır. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalardan da anlaşılacağı üzere TMPRSS2-ERG gen füzyonu ve PCA-3 testi, PSA'ya alternatif ve prostat kanserine olan yüksek sensitivite ve spesifiteleri nedeni ile en sık üzerinde durulan testlerdir. Yeni biyomarker arayışları devam ederken maliyet analizleri de mutlaka gözönünde bulundurulmalıdır.

Analiz ve yorumlama: Murat Koşan, Enis Kervancıoğlu

Konsept: Enis Kervancıoğlu, Murat Koşan

Dizayn: Enis Kervancıoğlu

Literatür Arama: Murat Koşan

Yazan: Enis Kervancıoğlu, Murat Koşan

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarların finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225-249.
2. Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:70-98.
3. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-1328.
4. Seaman EK, Whang IS, Cooner W, et al. Predictive value of prostate-specific antigen density for the presence of micrometastatic carcinoma of the prostate. *Urology* 1994 ;43:645-648.
5. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279:1542-1547.
6. Stephan C, Stroebel G, Heinau M, et al. The ratio of prostate-specific antigen (PSA) to prostate volume (PSA density) as a parameter to improve the detection of prostate carcinoma in PSA values in the range of < 4 ng/mL. *Cancer* 2005;104:993-1003.
7. Smith DS, Catalona WJ. Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol* 1994;152:1163-1167.
8. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591-1597.
9. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005;294:433-439.
10. Carter HB, Partin AW, Luderer AA, et al. Percentage of free prostate-specific antigen in sera predicts aggressiveness of prostate cancer a decade before diagnosis. *Urology* 1997;49:379-384.
11. Brawer MK, Aramburu EA, Chen GL, et al. The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive the value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma. *J Urol* 1993;150:369-373.
12. Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, et al. Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 1993;42:276-282.
13. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, et al. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994;43:649-659.
14. Becker C, Piironen T, Pettersson K, et al. Clinical value of human glandular kallikrein 2 and free and total prostate-specific antigen in serum from a population of men with prostate-specific antigen levels 3.0 ng/mL or greater. *Urology* 2000;55:694-699.
15. Kurek R, Nunez G, Tselis N, et al. Prognostic value of combined "triple"-reverse transcription-PCR analysis for prostate-specific antigen, human kallikrein 2, and prostate-specific membrane antigen mRNA in peripheral blood and lymph nodes of prostate cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004;10:5808-5814.
16. Vickers AJ, Cronin AM, Aus G, et al. A panel of kallikrein markers can reduce unnecessary biopsy for prostate cancer: data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Göteborg, Sweden. *BMC Med* 2008;6:19.
17. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999;59:5975-5979.
18. Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I, et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44:8-15; discussion 15-16.
19. Groskopf J, Aubin SM, Deras IL, et al. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem* 2006;52:1089-1095.

20. Deras IL, Aubin SM, Blase A, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008;179:1587-1592.
21. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008;54:1081-1088.
22. Perdonà S, Cavadas V, Di Lorenzo G, et al. Prostate cancer detection in the "grey area" of prostate-specific antigen below 10 ng/ml: head-to-head comparison of the updated PCPT calculator and Chun's nomogram, two risk estimators incorporating prostate cancer antigen 3. *Eur Urol* 2011;59:81-87.
23. Salagierski M, Schalken JA. Molecular diagnosis of prostate cancer: PCA3 and TMPRSS2:ERG gene fusion. *J Urol* 2012;187:795-801.
24. Hessels D, Schalken JA. The use of PCA3 in the diagnosis of prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2009;6:255-261.
25. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 2005;310:644-648.
26. Perner S, Demichelis F, Beroukhim R, et al. TMPRSS2:ERG fusion-associated deletions provide insight into the heterogeneity of prostate cancer. *Cancer Res* 2006;66:8337-8341.
27. Laxman B, Tomlins SA, Mehra R, et al. Noninvasive detection of TMPRSS2:ERG fusion transcripts in the urine of men with prostate cancer. *Neoplasia* 2006;8:885-888.
28. Hessels D, Smit FP, Verhaegh GW, et al. Detection of TMPRSS2-ERG fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:5103-5108.
29. Karnes RJ, Chevillet JC, Ida CM, et al. The ability of biomarkers to predict systemic progression in men with high-risk prostate cancer treated surgically is dependent on ERG status. *Cancer Res* 2010;70:8994-9002.
30. Attard G, Swennenhuis JF, Olmos D, et al. Characterization of ERG, AR and PTEN gene status in circulating tumor cells from patients with castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 2009;69:2912-2918.
31. Gopalan A, Leversha MA, Satagopan JM, et al. TMPRSS2-ERG gene fusion is not associated with outcome in patients treated by prostatectomy. *Cancer Res* 2009;69:1400-1406.
32. Luo J, Zha S, Gage WR, et al. Alpha-methylacyl-CoA racemase: a new molecular marker for prostate cancer. *Cancer Res* 2002;62:2220-2226.
33. Sreekumar A, Laxman B, Rhodes DR, et al. Humoral immune response to alpha-methylacyl-CoA racemase and prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:834-843.
34. Jiang Z, Woda BA, Rock KL, et al. P504S: a new molecular marker for the detection of prostate carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1397-1404.
35. Ouyang B, Bracken B, Burke B, et al. A duplex quantitative polymerase chain reaction assay based on quantification of alpha-methylacyl-CoA racemase transcripts and prostate cancer antigen 3 in urine sediments improved diagnostic accuracy for prostate cancer. *J Urol* 2009;181:2508-2513; discussion 2513-2514.
36. Jiang Z, Woda BA. Diagnostic utility of alpha-methylacyl CoA racemase (P504S) on prostate needle biopsy. *Adv Anat Pathol* 2004;11:316-321.
37. Jakoby WB. The glutathione S-transferases: a group of multifunctional detoxification proteins. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol* 1978;46:383-414.
38. Harden SV, Sanderson H, Goodman SN, et al. Quantitative GSTP1 methylation and the detection of prostate adenocarcinoma in sextant biopsies. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1634-1637.
39. Bryzgunova OE, Morozkin ES, Yarmoschuk SV, et al. Methylation-specific sequencing of GSTP1 gene promoter in circulating/extracellular DNA from blood and urine of healthy donors and prostate cancer patients. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1137:222-225.
40. Roobol MJ, Haese A, Bjartell A. Tumour markers in prostate cancer III: biomarkers in urine. *Acta Oncol* 2011;50 Suppl 1:85-89.
41. Murphy GP, Holmes EH, Boynton AL, et al. Comparison of prostate specific antigen, prostate specific membrane antigen, and LNCaP-based enzyme-linked immunosorbent assays in prostatic cancer patients and patients with benign prostatic enlargement. *Prostate* 1995;26:164-168.
42. Beckett ML, Cazares LH, Vlahou A, et al. Prostate-specific membrane antigen levels in sera from healthy men and patients with benign prostate hyperplasia or prostate cancer. *Clin Cancer Res* 1999;5:4034-4040.
43. Shariat SF, Semjonow A, Lilja H, et al. Tumor markers in prostate cancer I: blood-based markers. *Acta Oncol* 2011;50 Suppl 1:61-75.
44. Wikström P, Lissbrant IF, Stattin P, et al. Endoglin (CD105) is expressed on immature blood vessels and is a marker for survival in prostate cancer. *Prostate* 2002;51:268-275.
45. Fujita K, Ewing CM, Chan DY, et al. Endoglin (CD105) as a urinary and serum marker of prostate cancer. *Int J Cancer* 2009;124:664-669.
46. Gupta A, Lotan Y, Ashfaq R, et al. Predictive value of the differential expression of the urokinase plasminogen activation axis in radical prostatectomy patients. *Eur Urol* 2009;55:1124-1133.
47. Shariat SF, Roehrborn CG, McConnell JD, et al. Association of the circulating levels of the urokinase system of plasminogen activation with the presence of prostate cancer and invasion, progression, and metastasis. *J Clin Oncol* 2007;25:349-355.
48. Kattan MW, Shariat SF, Andrews B, et al. The addition of interleukin-6 soluble receptor and transforming growth factor beta1 improves a preoperative nomogram for predicting biochemical progression in patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3573-3579.
49. Li R, Wheeler T, Dai H, et al. High level of androgen receptor is associated with aggressive clinicopathologic features and decreased biochemical recurrence-free survival in prostate: cancer patients treated with radical prostatectomy. *Am J Surg Pathol* 2004;28:928-934.
50. Berney DM, Gopalan A, Kudahetti S, et al. Ki-67 and outcome in clinically localised prostate cancer: analysis of conservatively treated prostate cancer patients from the Trans-Atlantic Prostate Group study. *Br J Cancer* 2009;100(6):888-893.
51. Kudahetti S, Fisher G, Ambroisine L, et al. p53 immunohistochemistry is an independent prognostic marker for outcome in conservatively treated prostate cancer. *BJU Int* 2009;10:20-24.
52. de Bono JS, Scher HI, Montgomery RB, et al. Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:6302-6309.
53. Shaffer DR, Leversha MA, Danila DC, et al. Circulating tumor cell analysis in patients with progressive castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:2023-2029.
54. Leversha MA, Han J, Asgari Z, et al. Fluorescence in situ hybridization analysis of circulating tumor cells in metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:2091-2097.
55. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol* 2011;185:1650-1655.
56. Catto JW, Alcaraz A, Bjartell AS, et al. MicroRNA in prostate, bladder, and kidney cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2011;59:671-681.
57. Sun T, Wang Q, Balk S, et al. The role of microRNA-221 and microRNA-222 in androgen-independent prostate cancer cell lines. *Cancer Res* 2009;69:3356-3363.
58. Nikitina EG, Urazova LN, Stegny VN. MicroRNAs and human cancer. *Exp Oncol* 2012;34:2-8.