



Prostat Kanserinde; Üriner, Serum ve Doku Biyomarkerlerinde Yeni Gelişmeler Nelerdir?

What are the New Developments in Urinary, Serum and Tissue Biomarkers in Prostate Cancer?

Dr. Hayrettin Şahin, Dr. Mehmet Çetinkaya, Dr. Hasan Deliktaş

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

Öz

Günümüzde prostat kanseri için kabul edilen tarama araçları prostat spesifik antijen (PSA) ve rektal incelemedir. PSA, prostata spesifik; ancak kansere spesifik değildir. Bu nedenle tek başına serum PSA ölçümünün prostat kanseri tanısındaki özgüllüğü düşük olup, yanlış pozitif sonuçlara ve gereksiz biyopsilere de yol açabilir. Bu sorunlar nedeniyle son yıllarda PSA'nın etkinliğini arttırmak ve/veya daha etkin yeni tümör belirteçleri bulabilmek için çalışılmaktadır. Ancak, prostat kanserinin heterojen özelliği nedeniyle tek bir belirtecin istenilen faydayı sağlaması mümkün görünmemektedir. Bu nedenle son yıllarda belirteçlerin kombine kullanımını gündeme gelmiş ve böylece daha yüksek duyarlılık ve özgüllük oranları elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, biyomarker, tanısal, prognostik

Abstract

Currently the accepted screening tools for prostate cancer are prostate specific antigen (PSA) and rectal examination. PSA is specific to prostate, but not to prostate cancer. Therefore, identifying prostate cancer only by serum PSA measurement has low specificity and may lead to false positive results and unnecessary biopsies. Due to these problems, it is investigated to increase the effectiveness of PSA and/or to find new biomarkers. However, it does not seem possible to have the adequate benefit from only one biomarker due to heterogeneous feature of prostate cancer. Therefore, in the recent years, combined use of biomarkers became a current issue and higher sensitivity and specificity rates were established.

Keywords: Prostate cancer, biomarker, diagnostic, prognostic

Giriş

Rektal tuşe ile birlikte prostat spesifik antijenin (PSA) kullanılmaya başlanması ve biyopsi tekniklerindeki gelişmelerle birlikte tanı konulan prostat kanseri sayısında büyük artışlar olmuştur. Öyle ki, prostat kanseri, erkeklerde en sık tanı konulan kanser olup Amerika Birleşik Devletleri'nde 2015 yılında erkekler arasında tanı konulan kanserlerin yaklaşık dörtte birini oluşturmakta ve yine erkeklerde kansere bağlı ölüm nedenleri arasında 2. sırada yer almaktadır (1). Prostat kanseri aşırı heterojen davranış gösterebilen bir kanserdir. Uzun süre sessiz kalabileceği gibi çok agresif de davranabilir. Bu nedenle tanının konması kadar, tümör davranışının da belirlenebilmesi önemlidir. Çünkü tanıdaki aşırı artışlar belki de uzun yıllar sessiz seyredebilecek klinik olarak önemi olmayan tümörlere de tanı konmasına ve bunların aşırı tedavisine neden olmaktadır. Bunların önlenmesi, klinik olarak önemsiz kanserler ile agresif seyredebilecek olan kanserlerin ayırt edilebilmesiyle mümkün olabilecektir. Günümüzde tanıda, rektal tuşe ile birlikte kullanılan PSA ve derivelerinin kullanılması ile prostat kanserine özgü mortalitenin azaldığı, buna karşın biyopsi sayısının %70-80 arttığı saptanmıştır (2).

Çünkü PSA, organ spesifitesi yüksek; ancak kanser spesifitesi düşük bir belirteçtir. Kanser dışındaki benign durumlarda da PSA'nın serum düzeylerinde artışlar gözlenebilmektedir. Bu nedenle, hem gereksiz biyopsi sayısının azaltılması hem de klinik önemsiz ile agresif seyredecek kanserlerin ayırt edilebilmesi için yeni belirteçlere gereksinim vardır. Bu amaçla, PSA etkinliğini arttırmaya yönelik çalışmalar yapılmış ve yapılmaktadır. Bu çalışmalar sonucunda; özellikle total PSA'nın 4-10 ng/mL arasında olduğu durumlarda kullanılan PSA dansitesi, PSA hızı, PSA ikiye katlanma zamanı ve serbest/total PSA oranı gibi türevleri kullanılmaya başlanmıştır. Bunlarla da istenilen amaca ulaşılamamış olup yeni belirteç arayışları sürmektedir. Ancak, her şeye rağmen günümüzde hala tanı ve tedavi takibinde en çok kullanılan belirteç PSA'dır. Bu yazıda ürologlarca çok iyi bilinen PSA ve yukarıda belirtilen türevlerinden ayrıntılı olarak tekrar bahsedilmeyecek olup bunların dışındaki tümör belirteçlerindeki son durum hakkındaki güncel literatür bilgisine yer verilecektir.

Serbest Prostat Spesifik Antijen Alt Fraksiyonları

Total PSA'nın %5-35'i kanda serbest olarak bulunur (3). Serbest/total PSA oranı prostat kanserlerinde daha düşük

olarak saptanmaktadır. Ancak serbest PSA'nın stabil olmaması nedeniyle primer tarama aracı olarak kullanılmamaktadır. Rektal incelemesi normal ve total PSA'nın 4-10 ng/mL aralığında olduğu durumlarda PSA spesifitesini yükseltmektedir. Serbest PSA; pro-PSA, benign PSA ve intakt PSA (iPSA) şeklinde üç farklı moleküler formdan oluşur (3). Bunlar içinden özellikle pro-PSA prostat kanser tanısında oldukça değerli bilgiler vermektedir.

Pro-PSA: PSA'nın inaktif proenzim şeklidir. Normal şartlarda human kallikrein 2 (hK2) enzimi ve diğer proteazlar pro-PSA'yı 237 aminoasitlik PSA haline getirir. Prostat kanserli olgularda proteolitik süreçteki bozulmalar nedeniyle serum pro-PSA düzeyi yükselir (4). Pro-PSA, serbest PSA'nın yaklaşık 1/3'ünü oluşturur. Pro-PSA'nın birkaç izoformu bulunmaktadır ve bunlardan biri de [-2]pro-PSA'dır. Bu izoform, pro-PSA'yı aktive etmek için çıkartılması gereken 7 aminoasidin tam olarak budanmaması sonucu 239 aminoasitlik bir diziye sahiptir. Bu izoform prostat kanseri için en etkili belirteçlerden biridir (5,6). Erken tanı ve hastalığın agresifliğini saptamak için kullanılır. Özellikle total PSA'sı 2-10 ng/mL olan olgularda prostat kanseri saptanmasında en iyi belirteç olarak kabul edilir (7).

Prostat Sağlık İndeksi Skoru

Amerika'da 2012 yılında Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan ve üç biyomarker kullanılarak hesaplanan bir testtir. Skor, $[-2]pro-PSA/serbest\ PSA) \times XPSA^{1/2}$ formülü kullanılarak hesaplanır (7). Catalona ve ark. (8), serum PSA değeri 2-10 ng/mL arasında olup biyopsi yapılan 892 olguyu yukarıdaki formülü kullanarak değerlendirdiler. Buna göre hesaplanan Prostat Sağlık İndeksi (PHI) skoru %25'in üzerinde olduğunda kanser saptama oranı %18, skor %55'in üzerinde olduğunda kanser saptama oranı %52 olarak bildirildi. Ayrıca yazarlar; PHI skorunun tek başına total PSA, serbest PSA ve pro-PSA'dan üstün olduğunu, yaş ve prostat hacminden etkilenmediğini ve Gleason skoru (GS) ile ilişkili olup kanser davranışını yansıttığını belirtti (8). Bu skorun [-2]pro-PSA ile birlikte kullanılması ile $GS \geq 7$ olan olgularda prostat kanseri saptama oranlarını anlamlı olarak yükselttiği değişik çalışmalarda bildirilmektedir (9,10).

Prostat Kanseri Antijeni-3

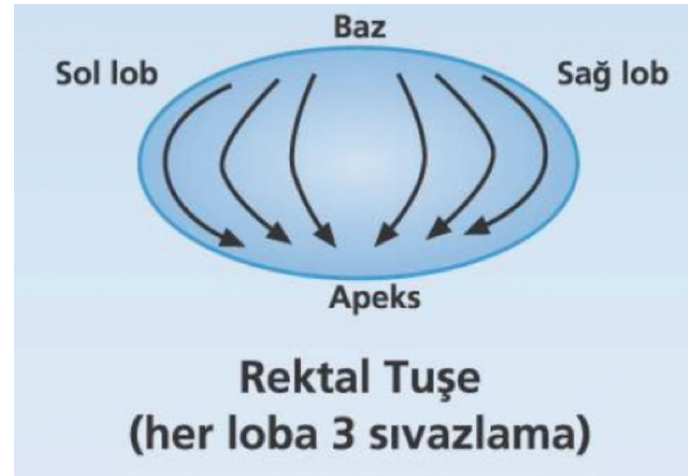
Günümüzde prostat kanseri için klinik kullanımda olan en spesifik belirteçtir. Diğer adı DD3 olup 9. kromozomda bulunan bir RNA'dır ve prostat kanser antijeni-3 (PCA-3) RNA ekspresyonu vücutta yalnızca prostat dokusunda gerçekleşmektedir (11). Normal prostat dokularında PCA-3 saptanmazken; benign prostat hiperplazisinde (BPH) düşük, prostat kanserlerinde %95'ten fazla eksprese edilir (12). Örnek toplanması için rektal tuşe ile prostatın her bir lobu lateralden mediale üçer kez sıvazlandıktan sonra (en az 1 cm çöküntü oluşturacak şekilde) ilk 20-30 cc'lik idrar tetkik için alınır (Şekil 1). PCA-3'te bozulma olmadan masaj sonrası hastanın hemen idrar verebilmesi için işlem öncesi sıvı alması ve idrarını yapmaması önerilir. Bu yöntemle birkaç kanserli hücrenin dahi tespit edilebileceği belirtilmektedir. Bunun için "Progensa PCA-3 testi"

(Hologic) 2012 yılında FDA tarafından rebiyopsi kararı için onaylanmıştır (9). Bu test, transkripsiyon aracılı amplifikasyon yöntemleri kullanarak nicel olarak PCA-3 mesajcı RNA (mRNA) ekspresyonunu ölçer. Prostat kanser öngörüsü için PCA-3 skoru (PCA-3 mRNA/PSA mRNA oranı) geliştirilmiştir. Bu skor ne kadar yüksek ise prostat kanseri olasılığı da o kadar yüksektir (13). PCA-3 skoru <5 olduğunda biyopside prostat kanseri saptama olasılığı %14 iken bu oran >100 olduğunda olasılık %79'a çıkmaktadır (14). Skor için net bir kestirim değeri olmamakla birlikte genellikle 35 değeri kullanılmaktadır (13). PCA-3 skoru, PSA'yı etkileyen kanser dışı nedenlerden (prostat hacmi, BPH, yaş, prostatit ve 5- α redüktaz inhibitörü kullanımı) etkilenmez (15). Yapılan çalışmalar ile PCA-3 skoru kullanılarak aşağıdaki gibi bir tedavi algoritması oluşturulmuştur (16):

1. Negatif biyopsi ve düşük PCA-3 skoru durumunda, konservatif takip,
2. Negatif biyopsi ve yüksek PCA-3 skoru durumunda, manyetik rezonans görüntüleme gibi ileri tetkikler yapılması,
3. Pozitif biyopsi ve düşük PCA-3 skoru durumunda, aktif izlem yapılması,
4. Pozitif biyopsi ve yüksek PCA-3 skoru durumunda, mutlak tedavi yapılması.

Androjen Bağımlı Transmembran Serin 2-ERG Gen Füzyonu

Prostat kanserinde androjen bağımlı transmembran serin 2 gen (TMPRSS2) ile prostat kanseri gelişiminde anahtar rol oynayan bir onkogen olan ERG geni arasında füzyon varlığı gösterilmiştir. Bu füzyon prostat kanserinde en çok saptanan genetik bozukluktur (17). TMPRSS2-ERG gen füzyonu, PCA-3'teki gibi prostat masajı sonrası idrarda saptanabilir. İdrarda füzyonun saptanmasının prostat kanseri için duyarlılığı düşük (%37) olmasına karşın %93 özgüllük ve %94 pozitif öngörü değerine sahiptir. Bazı çalışmalar füzyon pozitifliği ile tümör agresifliği, metastaz ve mortalite arasında bir ilişki olduğunu belirtmekle birlikte bazı çalışmalarda da klinik sonuçlarla füzyon arasında bir ilişki



Şekil 1. Prostat kanser antijeni-3 için idrar örneği almadan önce prostat masajının yapılışı

olmadığı belirtilmiştir (7). TMPRSS2-ERG ile PCA-3'ün birlikte kullanımı ile prostat kanseri tanısındaki duyarlılığın artacağı, PCA-3'ün duyarlılığının %68'den %76'ya çıkacağı bildirilmiştir (18). TMPRSS2-ERG gen füzyon testi, prostat kanseri saptamada bir belirteç olarak kullanımı konusunda umut vericidir ve özellikle diğer belirteçlerle kullanıldığında etkinliği artmaktadır.

Human Kallikrein 2

hK2, PSA gibi esas olarak prostattan salgılanan bir serin proteazdır. Enzimatik aktivite olarak PSA'dan farklıdır. Prostat kanserinde aşırı eksprese edilir. Serum hK2 ölçümü, PSA ve türevleri ile birlikte kullanılırsa prostat kanseri tanısında yardımcı olabilir (4,19). Kombine kullanım ile %8 yüksek dereceli tümör atlanarak biyopsi gereksinimi %50 azaltılabilmektedir (20). Radikal prostatektomi yapılanlarda kötü diferansiyasyonu, ekstrakapsüler yayılımı ve biyokimyasal nüksü öngörebileceği bazı çalışmalarda bildirilmekle birlikte bu bulgular sonraki çalışmalarda desteklenmemiştir (21).

α -Metilasil-koenzim A rasemaz

Oksidatif metabolizmada ve dallı zincirli ağ asitlerinin sentezinde görev yapan ve beşinci kromozom üzerinde yer alan bir enzimdir. Prostat kanserli dokularda bu gende artış olduğu gösterilmiştir (22). Ancak, prostat kanserine özgü değildir (7). α -Metilasil-koenzim A rasemazın (AMACR) mRNA'sı serum ve idrarda polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle saptanabilir (23). Prostat kanserli (137) ve BPH'li (70) hastaların dokularıyla yapılan bir çalışmada AMACR'nin duyarlılığının %100, özgüllüğünün ise %88 olduğu bildirilmiştir (24). Prostat kanseri tespit etmede üriner AMACR skorunun PSA'ya üstün olduğu ve PCA-3 ile birlikte kullanılırsa duyarlılık ve özgüllüğünün %80'in üstüne çıkacağı bildirilmektedir (19). Ancak, günümüzde serum ya da idrarda AMACR ölçümü yerine, prostat biyopsilerinde immün boyama yöntemiyle atipik lezyonlara prostat kanseri tanısı koymak için standart olarak kullanılmaktadır (25).

Glutasyon S-Transferaz P1

Glutasyon S-Transferaz P1 (GSTP1) gen ailesi; hücreleri oksidatif strese korumak üzere, serbest radikalleri nötralize eden enzimlerin salgılanmasını sağlar. Bu enzimlerin hücre metabolizması üzerinde birçok görevi olmasına karşın en önemli görevleri zararlı substratların vücuttan uzaklaştırılmasıdır. Normal prostat epitelinde GSTP1 geninin yüksek oranda eksprese olduğu, buna karşın prostat kanseri dokusunda hipermetilasyona uğradığı için ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Hipermetilasyon nedeniyle GSTP1 yokluğu prostat kanserinde en sık görülen moleküler değişiklikler (26). Bryzgunova ve ark. (27) GSTP1'in prostat kanseri saptamadaki özgüllüğünü %93-100, duyarlılığını ise %21-39 olarak bildirmişlerdir. Ancak, prostat masajı sonrası alınan idrarda yapılan ölçümle duyarlılığın %75'e kadar çıkabileceği de belirtilmiştir (27). Bastian ve ark. (28) negatif prostat biyopsisi olan hastaların hiçbirinin serumunda GSTP1 DNA'sına rastlamazken, organa sınırlı prostat kanserlerinde %12, metastatiklerde ise %28 oranında saptanmıştır. Bu belirtecin prostat kanserinde kullanımı ile ilgili henüz yeterli prospektif geniş serilerin olmaması nedeniyle rutin kullanımı henüz mümkün değildir.

Dolaşımdaki Tümör Hücreleri

Tümörlerin uzak metastaz yapabilmesi için dolaşımda tümör hücrelerinin bulunması gerekir. Dolaşımdaki hücrelerin sayımı için FDA tarafından da onaylanmış CellSearch™ sistemi geliştirilmiştir (29). Bu sistem ile dolaşımdaki tümör hücreleri (DTH) sayılarak metastatik prostat kanserinde tedavi etkinliği değerlendirilebilir. Dolaşımdaki bu tümör hücrelerinin sayılarının yanı sıra tümörün biyolojik durumunu anlayabilmek için moleküler profillerinin de belirlenmesi gerekir. Floresan *in-situ* hibridizasyon yöntemi ile %87 başarı ile genetik profilendirmenin yapılabildiği ve ilerleyici kastrasyona dirençli prostat kanserinin takibinde kullanılabileceği belirtilmiştir (30). Ancak günümüzdeki DTH saptama teknikleri; çok yoğun laboratuvar çalışması gerektirmekte, pahalı ve duyarlılıkları da düşüktür (7). Bu nedenle rutin klinik kullanımları bu haliyle mümkün değildir.

Prostat Spesifik Membran Antijeni

Prostat epitelyum hücrelerinden eksprese olan bir hücre zarı glukoproteinidir. Çok az miktarda diğer dokulardan da eksprese olmakla birlikte prostata spesifiktir. Malign prostat dokusundan daha fazla eksprese edilmektedir (31). Prostat kanserli hastaların serumunda daha yüksek oranda bulunmuş ve bu artış yüksek GS ve kastrasyona dirençli prostat kanserinde progresyonla uyumlu bulunmuştur (32). Perner ve ark. (33) yaptığı bir çalışmada, yüksek riskli prostat kanserinde biyokimyasal nüksü öngörmeye rolü olduğu ve adjuvan tedavinin planlanmasında kullanılabileceği belirtilmiştir.

Ürokinaz Plazminojen Aktivasyonu

Ürokinaz plazminojen aktivasyonu (UPA), UPA reseptörüne (UPAR) bağlanarak tümör büyümesinde ve ekstrasellüler matriksin yıkımında görev alır. Bu nedenle potansiyel bir tümör belirteçidir (34). Shariat ve ark. (35) yaptıkları bir çalışmada preoperatif serum UPA ve UPAR düzeylerinin radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nüks ve uzak metastaz gelişimi ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. Çok merkezli bir çalışmanın sonuçlarına göre serumdaki yüksek solubl UPAR konsantrasyonu, istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde toplam sağkalımda azalma ile ilişkili bulunmuştur (36).

Endoglin (CD 105)

Anjiyogenezi düzenleyen ve damar endotelinde yer alan bir transmembran glikoproteinidir. Fujita ve ark. (37) preoperatif serum endoglin düzeyleri ile lenf nodlarına metastaz ve biyokimyasal nüks arasında ilişki olduğunu bildirmiştir. Endoglinin aktif izlem altındaki hastaların takibinde de yararlı olabileceği düşünülmektedir. Karzai ve ark. (38) yaptığı bir faz 1 çalışmada 20 metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserli hastaya endogline bağlanarak anti-anjiyogenik aktivite gösteren bir ajan (TRC105) uygulamışlar ve ümit verici sonuçlar bildirmişlerdir. Endoglin ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlı olup henüz rutin kullanım için erken olduğu görülmektedir.

Fosfataz ve Tensin Homolog Proteini ve Fosfatidilinositol 3-Kinaz

Fosfataz ve tensin homolog proteini (PTEN), prostat kanserinde fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) sinyal üretiminde rol alır. PI3K'nin

aktivasyonu PTEN geninin delesyonuna sebep olur. Prostat kanserinde azalan PTEN gen delesyonu ve artan PI3K aktivasyonu yüksek GS ve androjen direnci gelişimi ile ilişkilidir (39). PTEN gen delesyonları, TMPRSS2-ERG gen füzyonları ile kombine edilirse prognostik potansiyeli daha da artmaktadır. İkisinin de bulunması durumunda hastalarda prognoz daha kötüdür (7).

Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β 1 ve İnterlökin-6

Bir büyüme faktörü olan dönüştürücü büyüme faktörü- β 1 (TGF- β 1); proliferasyon, immün yanıt, diferansiyasyon ve anjiyogenezde rol oynar. İnterlökin (IL)-6 ise immün yanıtı ve hematopoetik mekanizmaları etkiler. Her ikisinin de prostat kanseri progresyonu ve agresifliği ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (34). Kattan ve ark. (40) yaptıkları çalışmada radikal prostatektomi sonrası nüksü öngören nomogramları TGF- β 1 ve IL-6 ile kombine ettiklerinde standart nomogramların doğruluk oranları %75'ten %84'e çıkmıştır. Shariat ve ark. (41) yaptıkları çok merkezli benzer çalışmada da biyokimyasal nüksü öngörmedeki doğruluk oranının yükseldiğini bildirdiler. Bu konuda klinik çalışmalar sürmekle birlikte henüz rutin kullanım için daha erken olduğu görülmektedir.

Mi-Prostat Skor Testi

Prostat kanserinin heterojenik özelliği göz önünde bulundurularak tek bir belirteç yerine birkaç belirtecin birlikte kullanımının tanı ve prognoz için daha iyi olacağı öngörülmektedir. Bu amaçla Michigan Üniversitesi; serum PSA düzeyleri, idrar TMPRSS2-ERG ve PCA-3 düzeylerini prostat kanser risk değerlendirmesi için birlikte kullandıkları bir test bildirdiler. Bu skorla gereksiz biyopsilerden kaçınılırken prostat kanseri için daha iyi bir risk sınıflaması yapılabilmektedir. Bu test yaklaşık 2000 idrar örneği ile valide edilmiştir (9,42,43).

Onkotip DX Testi

Bu test, iğne biyopsisi ile alınan küçük (1 mm) parafine gömülmüş doku örneklerini test etmek için geliştirildi. Tümör biyolojisini ortaya koymak için 4 farklı biyolojik yolu içeren 12 kanser ilişkili genin aktivitesi değerlendirildi. Bu genler; androjen yolu (AZGP1, KLK2, SRD5A2, RAM13 C), proliferasyon (TPX2), hücreyel organizasyon (FLNC, GSN, TPM2, GSTM2) ve

stromal yanıt (BGN, COLIA, SFRP4) genleridir. Ayrıca kontrol amaçlı 5 referans gen de dahil edilmiştir. Ölçümler, algoritmik olarak Genomik Prostat Skoru (GPS) hesaplamak için kombine edilmiştir. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı risk kriterleri ile birlikte, GPS kullanarak prostat kanser risk dağılımını daha küçük bölümlere ayırıp (çok düşük, düşük ve modifiye orta risk şeklinde) yeniden düzenlemişlerdir (9,44).

ProMark Testi

Bu test özellikle GS 3+3 ya da 3+4 olan hastalarda prostat kanser agresifliğini saptamak için geliştirilen protein bazlı bir prognostik testtir. Biyopsi doku örneklerinde otomatik immünofloresan yöntemi kullanarak 8 proteinin ekspresyonu ölçülür. Ekspresyon düzeyleri, hastalığın kişisel agresiflik düzeyini belirlemek için 0-1 arasında bir skalada belirlenir. Risk skoru $\leq 0,33$ olduğunda iyi, $\geq 0,80$ olduğunda ise kötü risk skorunu yansıtır. Bu risk skorları klinik olarak da valide edilmiştir (7,45).

Confirm MDx Testi

Bu test histolojik incelemede benign olarak gözlenen; ancak prostat kanseri olan olgulara tanı koyma yeteneğine sahiptir. Test için 12 kor biyopsi örnekleri toplanır (minimum 8). Test, kanser odağına yakın hücrelerdeki DNA metilasyon düzeyindeki kanserleşme süreciyle birlikte olan epigenetik bir alan etkisi ya da "halo"yu saptar. Gerçek negatif biyopsileri %90 negatif kestirim değeriyle gerçek kanserlerden ayırır (7,9).

Prolaris Testi

GS ve PSA gibi klinik parametrelerle birlikte prostat kanser agresifliğini saptayan genomik bir testtir. Hücre siklus genlerinin düşük ekspresyonu düşük progresyon riski ile birlikte ve aktif izleme aday olabilirler. Buna karşın yüksek ekspresyon oranları daha yüksek hastalık progresyonu ile birlikte ve tedavi gerektirir. Güncel kullanılan klinikopatolojik değişkenlerden anlamlı olarak daha prognostiktir. Ayrıca, post-prostatektomi hastalarında hastalık nüks olasılığını öngörmede de faydalı olabilir (7,46,47).

Prostat Kor Mitomik Testi

Test, kanserizasyon alan etkisi yoluyla biyopsi ile alınan ve benign görünümlü dokularda mitokondriyal DNA delesyonlarını

Tablo 1. Klinik kullanımda yararlanılabilecek belirteçler

İlk biyopsi kararında kullanılan "tanısal" belirteçler	Rebiyopsi kararında kullanılan "tanısal" belirteçler	Prognostik/prediktif belirteçler
PSA Pro-PSA PHI	PSA PCA-3 TMPRSS2-ERG Confirm MDX PCMT PTEN	PSA Mi prostat skor Onkotip DX ProMark Confirm MDX Prolaris 4K skor Decipher TMPRSS2-ERG PTEN

PSA: Prostat spesifik antijen, PHI: Prostat Sağlık İndeksi, PCA-3: Prostat kanser antijeni-3, TMPRSS2: Androjen bağımlı transmembran serin 2 gen, PCMT: Prostat kor mitomik testi, PTEN: Fosfataz ve tensin homolog proteini

saptayabilir. Testin duyarlılığı %85, özgüllüğü %54 ve negatif kestirim değeri %92'dir. Rebiyopsi gerekmeyen hastaların tespitine de yardımcı olan bir testtir (7,9,48).

4K Skor Testi

Total PSA, serbest PSA, iPSA ve hK2 gibi prostat kökenli 4 kallikrein proteinin serum düzeyleri ölçülür. Bu belirteçler patolojik olarak anlamsız prostat kanseri ile agresif prostat kanserlerini ayırmak için; yaş, parmakla rektal inceleme bulgusu ve önceki biyopsi sonucu gibi diğer parametrelerle kombine edilir. Düşük riskli hastalarda gereksiz biyopsilerden kaçınılmasında yardımcı olur (7,9,49).

Decipher Testi

Radikal prostatektomiden sonra progresyon riskini değerlendiren genomik bir testtir. Test, prostat kanser gelişimi ve progresyonu ile ilişkili multipl biyolojik yollardaki 22 RNA belirtecinin ekspresyon düzeyini değerlendirir. Bu belirteçlerin ekspresyonu radikal prostatektomiden sonraki 5 yıl ve biyokimyasal nüksten sonraki 3 yıl içinde klinik metastaz olasılığını hesaplamak için kullanılır (7,50,51).

Sonuç

Hem prostat kanseri tanısında hem de kanser tanısı konulduktan sonra hastalara uygulanan tedavilerin izleminde en çok kullanılan belirteç PSA ve türevleridir. Ancak, PSA'nın pozitif kestirim değerinin düşük olması yeni belirteç arayışlarına neden olmaktadır. Buna karşın hala istenilen özellikleri sağlayan (yüksek tanı ve takip değeri olan) bir belirteç bulunamamıştır. Son yıllarda PSA'ya alternatif olarak; TMPRSS2-ERG gen füzyonu, PCA-3 testi, PHI skoru gibi testler geliştirilmiştir. Ancak, prostat kanserinin heterojenik özelliği nedeniyle tek bir belirteç yerine birden çok belirtecin birlikte kullanılması ile gerek tanıda gerekse izlemede daha iyi sonuçlar alınacağı görülmektedir (Tablo 1). Bu yönde değişik laboratuvarlarca geliştirilen testler ileriki yıllarda tanı, tedavi ve izlemede yeni ufuklar açacak gibi görülmektedir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: H.Ş., Dizayn: H.Ş., M.Ç., Veri Toplama veya İşleme: H.Ş., H.D., Analiz veya Yorumlama: H.Ş., M.Ç., H.D., Literatür Arama: M.Ç., H.D., Yazan: H.Ş., M.Ç.

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

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65:5-29.
2. 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.
3. Romero Otero J, Garcia Gomez B, Campos Juanatey F, Touijer KA. Prostate cancer biomarkers: an update. *Urol Oncol* 2014;32:252-260.
4. Tefekli AH. Prostat kanserinde yeni belirteçler ve Phi skoru. *Turk Urol Sem* 2012;3:61-69.

5. Cary KC, Cooperberg MR. Biomarkers in prostate cancer surveillance and screening: past, present, and future. *Ther Adv Urol* 2013;5:318-329.
6. Hori S, Blanchet JS, McLoughlin J. From prostate-specific antigen (PSA) to precursor PSA (proPSA) isoforms: a review of the emerging role of proPSAs in the detection and management of early prostate cancer. *BJU Int* 2013;112:717-728.
7. Saini S. PSA and beyond: alternative prostate cancer biomarkers. *Cell Oncol (Dordr)* 2016;39:97-106.
8. 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.
9. Sartori DA, Chan DW. Biomarkers in prostate cancer: what's new? *Curr Opin Oncol* 2014;26:259-264.
10. Lazzeri M, Abrate A, Lughezzani G, et al. Relationship of chronic histologic prostatic infamation in biopsy specimens with serum isoform [-2]proPSA (p2PSA), %p2PSA, and prostate health index in men with a total prostate-specific antigen of 4-10 ng/ml and normal digital rectal examination. *Urology* 2014;83:606-612.
11. 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.
12. Getzenberg RH, Partin AW. Prostate cancer tumor markers. In: Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW and Peters CA, eds. *Campbell-Walsh Urology*. 2012;98:2748-2762.
13. 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.
14. Deras IL, Aubin SM, Blase A, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008;179:1587-1592.
15. Salagierski M, Schalken JA. Molecular diagnosis of prostate cancer: PCA3 and TMPRSS2:ERG gene fusion. *J Urol* 2012;187:795-801.
16. Hessels D, Schalken JA. The use of PCA3 in the diagnosis of prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2009;6:255-261.
17. 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.
18. Auprich M, Bjartell A, Chun FK, et al. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *Eur Urol* 2011;60:1045-1054.
19. Kervancıoğlu E, Koşan M. Prostat kanseri doku ve serum biyomarkerlerinde güncel durum değerlendirilmesi. *Bull Urooncol* 2015;14:102-107.
20. 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 Goteborg, Sweden. *BMC Med* 2008;6:19.
21. Kurek R, Nunez G, Tselis N, et al. Prognostic value of combined "triple"-reverse transcription-PCR analysis for prostatespecific 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.

25. Jiang Z, Woda BA. Diagnostic utility of alpha-methylacyl CoA racemase (P504S) on prostate needle biopsy. *Adv Anat Pathol* 2004;11:316-321.
26. 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.
27. Bryzgunova OE, Morozkin ES, Yarmoschuk SV, et al. Methylationspecific 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.
28. Bastian PJ, Palapattu GS, Lin X, et al. Preoperative serum DNA GSTP1 CpG island hypermethylation and the risk of early prostate-specific antigen recurrence following radical prostatectomy. *Clin Cancer Res* 2005;11:4037-4043.
29. 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.
30. 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.
31. Roobol MJ, Haese A, Bjartell A. Tumour markers in prostate cancer III: biomarkers in urine. *Acta Oncol* 2011;50(Suppl 1):85-89.
32. 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.
33. Perner S, Hofer MD, Kim R, et al. Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression. *Hum Pathol* 2007;38:696-701.
34. 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.
35. 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.
36. Al-Janabi O, Taubert H, Lohse-Fischer A, et al. Association of Tissue mRNA and Serum Antigen Levels of Members of the Urokinase-Type Plasminogen Activator System with Clinical and Prognostic Parameters in Prostate Cancer. *Biomed Res Int* 2014;2014:972587.
37. 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.
38. Karzai FH, Apolo AB, Cao L, et al. A phase I study of TRC 105 anti-endoglin (CD105) antibody in metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2015;116:546-555.
39. Yoshimoto M, Cunha IW, Coudry RA, et al. FISH analysis of 107 prostate cancers shows that PTEN genomic deletion is associated with poor clinical outcome. *Br J Cancer* 2007;97:678-685.
40. 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.
41. Shariat SF, Kattan MW, Traxel E, et al. Association of pre- and postoperative plasma levels of transforming growth factor beta (1) and interleukin 6 and its soluble receptor with prostate cancer progression. *Clin Cancer Res* 2004;10:1992-9.
42. Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, et al. Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for individualized prostate cancer risk assessment. *Eur Urol* 2016;70:45-53.
43. Salami SS, Schmidt F, Laxman B, et al. Combining urinary detection of TMPRSS2:ERG and PCA3 with serum PSA to predict diagnosis of prostate cancer. *Urol Oncol* 2013;31:566-571.
44. Knezevic D, Goddard AD, Natraj N, et al. Analytical validation of the Oncotype DX prostate cancer assay - a clinical RT-PCR assay optimized for prostate needle biopsies. *BMC Genomics* 2013;14:690.
45. Blume-Jensen P, Berman DM, Rimm DL, M. et al. Development and clinical validation of an in situ biopsy-based multimarker assay for risk stratification in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:2591-2600.
46. Cooperberg MR, Simko JP, Cowan JE, et al. Validation of a cell-cycle progression gene panel to improve risk stratification in a contemporary prostatectomy cohort. *J Clin Oncol* 2013;31:1428-1434.
47. Cuzick J, Berney DM, Fisher G, et al. Prognostic value of a cell cycle progression Signature for prostate cancer death in a conservatively managed needle biopsy cohort. *Br J Cancer* 2012;106:1095-1099.
48. Parr RL, Mills J, Harbottle A, et al. Mitochondria, prostate cancer, and biopsy sampling error. *Discov Med* 2013;15:213-220.
49. Carlsson S, Maschino A, Schröder F, et al. Predictive value of four kallikrein markers for pathologically insignificant compared with aggressive prostate cancer in radical prostatectomy specimens: results from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer section Rotterdam. *Eur Urol* 2013;64:693-699.
50. Badani K, Thompson DJ, Buerki C, et al. Impact of a genomic classifier of metastatic risk on postoperative treatment recommendations for prostate cancer patients: a report from the DECIDE study group. *Oncotarget* 2013;4:600-609.
51. Crawford ED, Ventii K, Shore ND. New biomarkers in prostate cancer. *Oncology (Williston Park)* 2014;28:135-142.