

Prostat kanseri: Patogenezde yeni gelişmeler ve prognostik yansımaları

Prostate cancer: New developments in pathogenesis and prognostic repercussions

Dr. Bora Gürel

Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Amasya

ÖZET

Prostatik adenokarsinomlar batı ülkelerinde son derece yüksek sıklıkta görülmekte olup, özellikle ilk tanı anında prostat bezine sınırlı, düşük dereceli prostat tümörlü hastaların aktif izleme alınması veya radikal tedaviye gidilmesi arasında karar verme sürecinde klinisyene yardımcı olabilecek standardize testlerin bulunmaması, hastalarda radikal tedaviye daha sıklıkla başvurulmasına sebep olmakta, bu da beraberinde ciddi morbidite ve maliyet yükü getirmektedir.

Prostat kanseri patogenezi alanında giderek daha da gelişmiş moleküler tekniklerin uygulamaya geçmesi, prostat kanserinin tanısı, tedavisi ve takibinde kullanılmaya aday bir çok yeni hedefin ortaya çıkarılmasını sağlamıştır. Ancak bu gelişmelerin büyük kısmı henüz klinik pratiğe girecek olgunluğa ulaşmamıştır. Ortaya çıkarılan moleküler hedeflerin özellikle yeni prostat kanseri tanısı alan hastalarda aktif izleme karar verme aşamasında etkili olabilecek testlere uyarlanmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu yazıda, prostat kanser tümörigenezinde belirgin rol oynayan birkaç temel genetik değişikliğin tanıtılması ve yakın zamanda ortaya çıkarılan yeni moleküler hedeflerin, genetik değişikliklerin ve yeni test tekniklerinin prostat kanserinin tedavisi ve tedavi sonrası izleminde alabileceği rollerin klinikte çalışan ürolog ve patoloğlara tanıtılması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: prostat kanseri, moleküler patoloji, prognoz

İletişim (✉): bora.gurel@gmail.com

Prostatik adenokarsinom, gelişmiş ülkelerde erkeklerde en sık görülen karsinom türü olmasının yanı sıra, tümöre bağlı mortalitenin diğer malignitelere kıyasla nispeten daha düşük olması sebebi ile alışılmışın dışında bir neoplazm olarak kendini göstermektedir (1).

Prostatik adenokarsinom hastalarının %90'ında ilk tanı anında tümör klinik olarak sınırlı olup, bu hastalarda 5 yıllık toplam sağkalım %100, rekürrensiz sağkalım %84 civarında seyretmektedir (1). Ancak hastaların yaklaşık %20 ile 40'ında ilerleyen dönemde biyokimyasal relaps ortaya çıkmakta, bu hastaların da hatırı sayılır bir kısmında hormonal tedaviye direnç ve ölümcül metastatik hastalık gelişmektedir (2, 3). Özellikle düşük Gleason skorlu tümörlerde hızlı progresyon gösteren hasta alt tipini önceden belirlemek için bir yöntem henüz elimizde bulunmadığından, prostatik adenokarsinom tanısı alan hastaların

ABSTRACT

Prostatic adenocarcinomas are especially prevalent in the Western nations and the fact that few standardized tests exist that can be of help to the clinician in deciding to commit a patient with a newly-diagnosed low grade prostate adenocarcinoma to either an active surveillance modality or a radical prostatectomy has caused an over reliance on radical treatments, therefore increasing both patient morbidity and economic burden.

The application of ever more sophisticated molecular techniques in the field of prostate cancer pathogenesis has resulted in the discovery of many new targets that could be of utility in the diagnosis, treatment and post-treatment follow-up of prostate tumors. Unfortunately, few of these discoveries are yet of sufficient maturity to be useful in a clinical setting. There is a current need to adapt these findings to new clinical tests useful in especially deciding between active surveillance and radical treatment.

The purpose of this review is to familiarize the practicing urologist and pathologists regarding recent developments in the field of prostate cancer pathogenesis, and to comment on a number of up-and-coming molecular targets, genetic changes and test modalities that can be of use in the management of prostate cancer.

Key words: prostate cancer, molecular pathology, prognosis

tümüne radikal prostatektomi ve hormonal tedavi uygulanmaktadır. Bu da hastalarda istenmeyen morbiditeye neden olmakta ve tedavi maliyetini arttırmaktadır. Yapılan bir istatistiksel çalışmada, prostatik adenokarsinoma bağlı bir ölümü önleyebilmek için yaklaşık 19 hasta-ya radikal tedavi uygulanmak zorunda kaldığı belirtilmektedir (4).

Prostatik adenokarsinom tanısı alan hastaların izleminde, progresyon ve rekürrens riskinin öngörülmesinde klinisyenin elindeki en güçlü prognostik gösterge Gleason tarafından 1967 yılında öne sürülen ve Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) tarafından 2005 yılında en son haline getirilen Gleason skora ek olarak, hastanın serum prostat spesifik antijen (PSA) değerleri, prostatektomi sonrası tümörün cerrahi evresi ve prostatektomi materyalinin cerrahi sınırlarının beraber değerlendirilmesi temeline

“Özellikle aktif izlem hastalarında prostatik adenokarsinomlarda tedaviye cevabı ve progresyon hızını önceden kestirebilecek ileri yöntemlere ihtiyaç duyulduğu yadsınamaz bir gerçektir.”

bağlı olarak geliştirilen ve 2007, 2010 ve 2013 yıllarında genişletilen hasta kohortları eklenerek yenilenen Partin tabloları, ürolojide prostatik adenokarsinomlu hastaların progresyon riskinin değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılmaktadır (7). Buradan da anlaşılacağı üzere, Partin tabloları gibi esas olarak klinik ve histopatolojik değişkenleri temel alan prognostik öngörü yöntemleri hasta ancak prostatektomi geçirdikten sonra kullanılabilir.

Son yıllarda, özellikle düşük dereceli ve prostata sınırlı adenokarsinomların tedavi ve izleminde radikal prostatektomi yerine, sürekli serum PSA düzeyi takibi ve 6 aylık veya yıllık transrektal iğne biopsisi ile aktif izleme (“active surveillance”) yöntemi de kullanılmaya başlanmıştır (4). Ancak bu şekilde takibe alınan prostat adenokarsinomlu hastaları bir şekilde yüksek ve düşük riskli gruplara ayırmadan aktif izleme yapmanın hastalara getireceği mali ve fiziki yük önemli boyutlara ulaşmaktadır. Aktif izleme alınan hastaların %20-30’u sonradan radikal tedaviye ihtiyaç duymakta olup, bu da hastaları bu tür bir izleme alırken kullandığımız risk belirleme yöntemlerinin ideal olmadığını göstermektedir. Özellikle aktif izlem hastalarında prostatik adenokarsinomlarda tedaviye cevabı ve progresyon hızını önceden kestirebilecek ileri yöntemlere ihtiyaç duyulduğu yadsınamaz bir gerçektir.

Neoplastik genomda moleküler bazda gözlenen değişiklikler, son yıllarda meme ve akciğer adenokarsinomları, gliomlar ve kronik lösemiler gibi çeşitli malignitelerin rekürrens riski, kemoterapiye cevabı, hastalısız ve total sağkalım gibi prognostik parametreler ile başarılı bir şekilde ilişkilendirilebilmiştir (8-11). Bu aşamada, prostatik adenokarsinomlarda da bu amaçlar için kullanılabilir moleküler prognostik belirteçler ve “hastaya özgün tedavi” için hedef alınabilecek fizyolojik süreçlerin belirlenmesi için yoğun çalışmalar halen süregelmektedir.

Prostatik tümörigeneze kısa genel bakış

Prostat kanseri genomu, diğer kanser türlerinde olduğu gibi, nokta mutasyonlar, delesyonlar, amplifikasyonlar ve translokasyonlar gibi çok sayıda somatik değişiklik içermektedir (12, 13). Prostatik adenokarsinom örnekleri üzerinde gerçekleştirilen kromozomal, genetik analizler ve tüm genom ilişkilendirme çalışmaları (Genome-Wide Association Study – GWA), prostatik adenokarsinom patogenezi ve progresyonunda etkin rol oynayabileceği düşünülen birkaç aday genin öne çıkmasına yardımcı olmuştur. (14-16).

Androjen Reseptörü (AR)

Prostat normal büyüme ve gelişmesi için androjenik hormonlara ve düzgün çalışan androjen reseptörü sinyal yolağına ihtiyaç duymaktadır. Metastatik prostat kanserleri büyük oranda kastrasyon veya antiandrojenik ajanlar gibi, tümörü androjen uyarımından mahrum bırakan tedavi yöntemleri ile kontrol altına alınmaya çalışılmaktadır. Ancak, bu tedaviye rağmen, hastalarda eninde sonunda hormonal tedaviye dirençli “androjen bağımsız” tümörler gelişmektedir. Bu tümörler dışarıdan androjenik uyarıma ihtiyaç duymasalar da, hücre bazında AR ekspresyonu ve AR sinyal yollarının korunmuş olduğu gösterilmiştir (17). Dahası, androjen bağımsız tümör hücrelerinin çoğalmasında AR sinyal yolağına hala kritik öneme sahip olduğu düşünülmektedir (18). Gerçekten de, AR ekspresyonu hormonal tedaviye dirençli tümörlerde sıklıkla artmış olarak bulunmaktadır (19).

Prostat kanserlerinin büyük bir kısmında, özellikle de androjen bağımsız tümörlerde AR geninde somatik mutasyonlar gösterilmiş olup, bu mutasyonlar genelde aktive edici niteliktedir. Ligand özgünlüğünde değişikliğe sebep olarak antiandrojenlerin bile agonistik etki göstermesine yol açan AR mutasyonları da mevcuttur (20). Androjen bağımsız prostat tümörlerinde aktive edici mutasyonlara ek olarak, AR gen amplifikasyonlarının da, hücrelerin androjenlere duyarlılığını arttırarak düşük androjen seviyelerinde dahi hücre bölünmesini sürdürmelerine olanak sağladığı gösterilmiştir (21).

AR geninde somatik değişikliklerin yanı sıra, prostat kanser hücrelerinin androjen reseptörü sonrası hücre içi sinyal mekanizmalarını düzenleyen genlerdeki mutasyonel değişiklikler yolu ile AR sinyal mekanizmasını androjenik ligandlardan bağımsız olarak kendiliklerinden aktif hale getirebildiği de görülmektedir.

“Prostat kanserinin androjenik bağımsızlık kazanma ve hormonal tedaviye dirençli hale gelmesi süreci üzerinde yapılan araştırmalarda, bu kanserlerde androjenik sinyalizasyonu kontrol eden genlerde bu kadar çok çeşitlilikte ve sıklıkta, ısrarlı şekilde mutasyonlar görülüyor olması, prostat kanseri patogeneziinde “onkojen bağımlılığı” adı verilen yeni bir kavramın öne sürülmesine sebep olmuştur”

Prostat kanserinin androjenik bağımsızlık kazanma ve hormonal tedaviye dirençli hale gelmesi süreci üzerinde yapılan araştırmalarda, bu kanserlerde androjenik sinyalizasyonu kontrol eden genlerde bu kadar çok çeşitlilikte ve sıklıkta, ısrarlı şekilde mutasyonlar görülüyor olması, prostat kanseri patogeneziinde “onkojen bağımlılığı” adı verilen yeni bir kavramın öne sürülmesine sebep olmuştur (22). Buna bağlı olarak, prostat bezinin gelişimi sürecinde, prostat hücrelerinin büyüme ve sağkalım için, daha sonra aşılamayacak şekilde AR sinyal yolağına ihtiyaç duyar hale geldikleri ve bu hücrelerin soyundan gelen neoplastik hücrelerde de doğal olarak bu AR sinyal bağımlılığının devam ettiği öngörülmektedir. Bu hipoteze göre, prostat epitel hücrelerinin tümör hücrelerine evrimi sürecinde, prostat kanseri büyümesini, apoptozun engellenmesini, anjiogenezin indüklenmesini sağlayan genomik ve epigenomik tüm değişiklikler, daha ilk gelişim sürecinden itibaren AR sinyal mekanizmasını kullanmaya programlı hücrelerde meydana gelmekte ve AR sinyalizasyonu olmaksızın bu hücreler bu onkojenik değişiklikleri tolere edememektedir. Tümör hücreleri, büyüme ve bölünmelerini sağlayabilmek için dışarıdan androjenik uyarım olmaksızın, androjen sinyalizasyonunun hücre içi mekanizmalarını kendiliklerinden aktive etmek, hatta bazı durumlarda kendileri androjenik agonistler üretmek zorunda kalmaktadır. Böylelikle, androjen reseptörü ve ilişkili sinyal mekanizmaları, prostat kanserinin tedavisinde halen hatırı sayılır bir hedef olarak önemini korumaktadır.

“ETS gen füzyonları prostat karsinomlarında bu kadar yüksek sıklıkta görülen ilk gen translokasyonudur.”

Fosfataz ve Tensin Homolog (PTEN) geni

10. kromozomda yer alan PTEN geninde, çeşitli çalışmalarda prostat kanserlerinin %10 ila 70 arası değişen oranlarda delesyonlar, %5-10'unda ise inaktive edici nokta mutasyonları saptanmıştır. PTEN inaktivasyonunun primer prostat kanserinde yüksek Gleason skoru ve ileri evre ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (23). Benzer şekilde, prostat kanseri vakalarında PTEN ekspresyon kaybının hızlı tümör progresyonu, erken PSA rekürrensi, kemoterapiye direnç ve daha kötü prognosis ile ilişkili olduğu bulunmuştur (24-26).

AKT protein kinaz enzimi, çeşitli hücre içi mekanizmaları aktive ederek hücre apoptozunu baskılamakta, hücre proliferasyonunu ve motilitesini teşvik etmektedir. PTEN, AKT geninin aktivasyonunu fosfatidilinositol trifosfat (PI3K) mesaj yolağı düzeyinde inhibe ederek, bu etkileri ortadan kaldırmaktadır (27). Bu yolağın prostat kanserlerinde yüksek sıklıkla mutasyona uğruyor olması, PI3K ve AKT üzerinden hücre içi sinyalizasyonun bloke edilmesinin prostat kanseri tedavisinde makul bir hedef olduğu düşünülmektedir (28).

Sellüler Myelomatozis Viral onkojeni benzeri gen (C-MYC)

MYC proteini, hücre siklusu progresyonu, hücre metabolizması, protein sentezi, ribozom biogenezi ve mitokondrial fonksiyonlar da dahil olmak üzere bir çok hücrel süreçleri düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür. Geniş bir tümör yelpazesinde MYC proteininin ekspresyonunda genellikle translokasyonlar ve gen amplifikasyonu mekanizmaları üzerinden artım görülebilmektedir. Prostatik intraepitelial neoplazi (PIN) evresinden başlayarak prostat neoplazmalarında hem mRNA, hem de protein düzeyinde MYC gen ekspresyonunda artım gösterilmiştir (13, 29, 30). MYC geninin ribozom biogenezi hızlandırıcı ve hücre farklılaşmasını inhibe eden genleri düzenleyip neoplastik hücrelerin embriyonik kök hücre fenotipinde kalmasını kolaylaştırarak prostat kanserinin başlangıç ve erken gelişme evresinde rol aldığı düşünülmektedir (31).

E26 Transformasyon Spesifik gen (ETS) ailesi füzyonları

Petrovics ve arkadaşları, 2005 yılında, prostat kanserlerinde ETS ilişkili (“ETS Related Gene”-ERG) genin ekspresyonunda artım olduğunu gösterdi (32). ERG gibi, ETS gen ailesinin diğer bireylerinin de çeşitli tümör tiplerinin patogenezi proto-onkojen olarak rol aldığı daha önceden de bilinmekteydi. Örneğin, ERG genini kapsayan kromozomal translokasyonlar Ewing sarkomu, myeloid lösemiler ve servikal karsinomlarda gelişebilmektedir (33).

Aynı yıl, Chinnaiyan ve arkadaşları, prostat karsinomu örneklerinde belirgin aşırı ekspresyona uğrayan genleri tanımlamak üzere gerçekleştirdikleri çalışmada ETS ailesine mensup ERG ve ETV1 genlerinin mRNA ekspresyonunda belirgin artım saptadılar (34). Dahası, saptanan bu mRNA transkriptlerinin 5' ucunda, TMPRSS2 genine ait 5' ekson fragmanları mevcuttu. Chinnaiyan ve arkadaşları bu bulgudan yola çıkarak, çeşitli deneysel yaklaşımlar ile prostat karsinomlarının büyük kısmında ETS ailesi genleri ile androjen tarafından regüle edilen çeşitli genler arasında translokasyonlar geliştiğini göstermeyi başardı (35). ETS gen füzyonlarının prostat karsinomlarında bu kadar yüksek sıklıkta görülen ilk gen translokasyonu olmasının da sağladığı itici güç ile, bu yayını takip eden diğer araştırmalar, bu bulguları doğrulamakla kalmayıp, ETS genleri ve diğer androjen bağımlı genler ve hatta bazı “housekeeping” genleri arasında da benzer translokasyonların varlığını gösterdi (36-39).

Şimdiye kadar ETS gen füzyonları hakkında elde edilebilen verileri özetlemek gerekirse, ETS gen füzyonları, androjen bağımlı çeşitli genler ve ETS ailesi genleri arasında görülen rekürren füzyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu füzyonların sonucu olarak, prostat epitel hücreleri gibi androjen sinyalizasyonunun güçlü olarak süregeldiği hücrelerde ETS genlerinin transkripsiyonunda belirgin artım meydana gelmektedir. TMPRSS2-ERG füzyonu, ilk bulunan ve en sık görülen translokasyon olup, bunun dışında 10'dan fazla 5' partneri, ve 4 adet 3' partneri gen saptanmıştır. Son verilere göre bu füzyonlar prostat kanserlerinin %30-80'inde görülmektedir. Yakın zamanda elde edilen veriler ışığında, ETS gen füzyonlarının prostat karsinomu patogenezi, özellikle AR ve PTEN genlerindeki somatik mutasyonlar ile beraber rol oynadığı düşünülmektedir (40).

Bu kadar sık görülen bir değişiklik olmasına karşın, ETS gen füzyonlarının prognostik değeri konusunda tartışmalar halen devam etmektedir. Bazı çalışmalar, prostat tümörü

“ETS gen füzyonlarının prostat karsinomu patogenezi, özellikle AR ve PTEN genlerindeki somatik mutasyonlar ile beraber rol oynadığı düşünülmektedir.”

içerisinde ETS gen füzyonu transkriptleri tespit edilen hastalarda prognosisun daha kötü olduğunu iddia etmekte, bazı çalışmalar ise tam tersini savunmaktadır. Büyük bir grup çalışma da ETS gen füzyonunun prognosisa negatif veya pozitif bir yönde herhangi bir etkisinin bulunmadığını iddia etmektedir. Demichelis ve arkadaşları tarafından bir aktif izlem kohortu üzerinde yapılan prognostik çalışmada, iğne biopsi örneğinde TMPRSS2-ERG füzyonu saptanan hastalarda nükleer derecenin, Gleason skorunun, tümör evresinin ve 12 yıllık sağkalımın anlamlı şekilde daha kötü olduğu izlenmiştir (41).

Yakın zamanda rutine girebilecek umut vaat eden yöntemler

Ki-67

Ki-67 proteini hücre döngüsünü düzenleyen proteinlerden biri olup, tümör hücrelerinin bölünme hızının değerlendirilmesinde patoloji alanında uzun zamandır kullanılan bir belirteçtir. Ki-67 formalin tespitli, parafine gömülü doku kesitlerinde immünohistokimyasal düzeyde kolaylıkla gösterilebilen bir protein olup, hücre bölünmesinin her aşamasında eksprese olurken, dinlenme evresindeki hücrelerde izlenmemektedir (42).

Prostat kanserleri tipik olarak nispeten yavaş büyüyen tümörler olup, çoğu prostat tümörünün Ki-67 boyanma indeksi de dolayısı ile düşük olarak izlenmektedir (43, 44). Ancak, bir grup hastada Ki-67 indeksinin %50'lere kadar çıkabildiği görülmüştür. Dahası, Ki-67 indeksinin radikal prostatektomi veya radyoterapi ile tedavi edilen hasta gruplarında prognosis ile sürekli, pozitif bir ilişkisi olduğu gözlenmektedir (45-47). Ki-67 indeksi, prostat kanserlerinin kemoterapiye cevabı ile de ilişkili bulunmuştur (25). Berney ve arkadaşlarının Trans-Atlantik Prostat Grubu aktif izlem kohortu hastalarına ait radikal prostatektomi materyalleri üzerinde gerçekleştirdikleri retrospektif bir çalışmada ve Ki-67 indeksinin, Gleason skoru ve serum PSA

“Ki-67 indeksinin özellikle aktif izlem altındaki hastalarda son yıllarda öne sürülen en önemli belirteçlerden biri olduğu düşünülmektedir.”

düzeylerinden bağımsız olarak prognoz ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (48). Benzer şekilde, Fisher ve arkadaşları tarafından yine bir aktif izlem kohortu üzerinde, ancak bu sefer iğne biopsi materyalleri üzerinde yaptığı bir diğer çalışmada, Ki-67 indeksi prognoz ile belirgin, klinik belirteçlerden bağımsız olarak ilişkilendirilmektedir.

Ki-67 indeksinin özellikle aktif izlem altındaki hastalarda son yıllarda öne sürülen en önemli belirteçlerden biri olduğu öne sürülmektedir. Ancak Ki-67 ve prostat kanseri prognozu üzerinde yapılan çalışmalar, Ki-67 kesim limitleri, araştırma bitim noktaları ve istatistiksel modeller açısından farklılıklar göstermekte olup, bu da risk sınıflandırması için tekrar edilebilir sınırların ortaya konulmasını güçleştirmektedir. Özellikle aktif izlem hastaları üzerinde, geniş kapsamlı, prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun yanı sıra, Ki-67 ölçüm yönteminin immünohistokimyasal temele dayanmasından ileri gelen, tespit, boyama teknikleri ve gözlemciler arası farklılıklardan kaynaklanan standartizasyon problemleri bulunmaktadır.

Yeni nesil sekanslama ve çoklu gen tahlilleri

DNA okuma alanı, Sanger ve arkadaşları tarafından 1977 yılında ileri sürülen ilk tekniklerden bu yana, basit laboratuvar ortamında

“Prostat kanserinin moleküler patolojisi hala tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Ancak son yıllarda, özellikle NGS çalışmaları ile bu konudaki anlayışımızda hatırı sayılır anlamda gelişme sağlanmıştır.”

Tablo 1. Prostat kanseri izlemi amacı ile yeni geliştirilen çoklu gen testleri.

	Klein ve ark (50).	Cuzick ve ark (52).	Erho ve ark (55).
Tahlil türü	Proliferasyon, androjen sinyalizasyonu ve stromal cevapta rol alan 17 gen	Proliferasyon belirteçleri, 31 hücre siklusu geni	22 gen
Teknik	qPCR	LDA-qPCR	qPCR
Endikasyon	Düşük riskli hastalarda iğne biopsi materyalinde	RP ve RT sonrası	Yüksek riskli hastalarda RP sonrası
Aİ bazında kullanımı	Yok	Yok	Yok

LDA: Low density array. **qPCR:** Kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu. **RP:** Radikal prostatektomi. **RT:** Radyoterapi. **Aİ:** Aktif izlem

bir kaç yüz baz çiftinin uzunca bir süre içinde okunabildiği ilk yöntemlerden; robotik, bioinformatik, veri tabanı ve istatistik konularında ciddi altyapı gerektiren büyük bir endüstriye dönüşmüştür. gerek bir seferde okunabilen DNA dizini uzunluğu, gerek okuma hızı ve gerek de maliyet açısından çok önemli atılımlar gerçekleştirilmiş olup, okuma hızı katlanarak artarken, maliyet de tam tersi yönde, hızlanarak azalmayı sürdürmektedir. Özellikle son beş yılda elde edilen teknik gelişmeler, yeni nesil okuma (“Next Generation Sequencing-NGS) olarak adlandırılmaktadır (49)

DNA okuma teknolojisindeki bu gelişmelerin prostat kanseri onkolojisi araştırmaları alanına da yansımaları olmuştur. Örneğin son iki yıllık süre içerisinde, her ay prostat kanseri prognozu ile ilişkili olabilecek yaklaşık 10 adet yeni belirteç tanımlandığı görülmektedir. Ancak bu belirteçler tek başlarına incelendiğinde, prostat kanserinin prognozuna etkilerinin oldukça düşük seviyede olduğu dikkati çekmektedir. Prostat kanseri tedavisine yeni yaklaşım yöntemleri geliştirme arayışımızdaki ana engel, tarif edilen bu prognostik belirteçlerden, tekrarlanabilir, güvenli ve klinik değeri olan standartize testlerin geliştirilmesi aşamasında karşımıza çıkmaktadır.

Bu amaçlar doğrultusunda, Klein ve arkadaşları, 727 aday gen arasından prostatektomi materyalleri üzerinde yaptıkları GWA çalışması sonucu seçilen 81 geni, iğne biopsiler üzerinde yapılan ikinci bir çalışma ile 17 gene indirgeyip, bu genlerin kantitatif gerçek zamanlı PCR (RT-PCR) ile ölçülen ekspresyon seviyeleri üzerinden algoritmik olarak hesapladıkları, genomik prostat skoru (GPS) olarak adlandırılan bir risk skoru oluşturmuştur (50) (Tablo 1). GP skoruna dahil edilen genler içerisinde hem kötü prognoz ile ilişkili stromal cevap ve proliferasyon genleri, hem de daha iyi prognoz ile ilişkili

androjen sinyal ve hücre organizasyon genleri bulunmakta olup, birden fazla genin bu şekilde bir arada değerlendirilmesinin öngörü değerinin tek bir gene göre çok daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Çok az miktarda örnek materyal gerektiren bu testin, düşük riskli prostat kanseri hastalarında öncelikle iğne biopsi materyallerinde gelecekteki muhtemel kötü prognoz ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (51).

Cuzick ve arkadaşları, bundan farklı olarak, radikal prostatektomi materyallerinden elde edilen prostat tümörü örneklerinde 31 farklı hücre döngüsü progresyonu (“cell cycle progression” – CCP) geninin RNA ekspresyon seviyelerinin ölçümü temelli bir test geliştirmiştir (52). Bunu takiben, bu testin geçerliliğinin değerlendirildiği araştırmalarda, CCP skorunun radikal prostatektomi ve radyasyon tedavisi sonrası biokimyasal rekürrens öngörülmesinde oldukça güçlü olduğu ifade edilmektedir (53, 54). CCP skoru, GP skorundan farklı olarak, radikal prostatektomi veya radyasyon tedavisi sonrası, risk grubu kısıtlaması olmaksızın prognostik bilgi verebilmektedir.

Erho ve arkadaşları, radikal prostatektomi sonrası erken metastaz riskinin belirlenmesi amacı ile 22 genden oluşan bir genomik sınıflandırma (“Genomic Classification” – GC) skoru oluşturmuştur (55). GC skorunun özellikle yüksek riskli hasta popülasyonunda radikal prostatektomi sonrası erken metastaz riskinin belirlenmesinde oldukça faydalı olduğu ifade edilmektedir (56).

Sonuç

Prostat kanserinin moleküler patolojisi hala tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Ancak son yıllarda, özellikle NGS çalışmaları ile bu konudaki anlayışımızda hatırı sayılır anlamda gelişme sağlanmıştır.

NGS çalışmalarının kısa zaman zarfında formalin fiksasyonlu, parafin tespitli dokularda da kullanılmaya başlanması beklenmektedir. NGS yöntemlerinin hızı ve maliyetinde beklenen gelişmelerin yakın gelecekte hastaya özgü tedavi yöntemleri olarak karşımıza çıkması umulmaktadır. Bu amaç doğrultusunda, çeşitli ticari test yöntemleri ile, prostat kanseri hastalarında birden fazla genin ekspresyonunun beraber değerlendirildiği moleküler risk sınıflandırmaları yavaş yavaş

mümkün kılınmaya başlamıştır. Ancak moleküler risk sınıflandırma testlerinin özellikle aktif izlemedeki hasta gruplarında yararının belirlenebilmesi için iyi tasarlanmış, kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç halen mevcuttur.

Prostat tümörlerinin prognostik sınıflandırılmasında umut veren bir çok belirteç bulunmasına karşın, örneğin meme tümörleri ve akciğer adenokarsinomlarında olduğu gibi,

kllinik olarak geçerliliği kanıtlanmış ve standardize edilmiş immünohistokimyasal prognostik belirteçler henüz elimizde mevcut değildir. Ki-67 indeksi temelli, standardize edilmiş bir immünohistokimyasal testin yakın gelecekte, özellikle yeni tanı alan hastaların aktif izleme alınıp alınmaması kararının verilme aşamasında ve radikal tedavi uygulanan hastaların uzun planlı izleminde patolog ve klinisyenlerin hizmetine sunulması beklenmektedir.

Kaynakça

1. Jemal, A., et al., Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin*, 2006. 56(2): p. 106-30.
2. Han, M., et al., Era specific biochemical recurrence-free survival following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol*, 2001. 166(2): p. 416-9.
3. Zietman, A.L., et al., The treatment of prostate cancer by conventional radiation therapy: an analysis of long-term outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995. 32(2): p. 287-92.
4. Warlick, C., et al., Delayed versus immediate surgical intervention and prostate cancer outcome. *J Natl Cancer Inst*, 2006. 98(5): p. 355-7.
5. Gleason, D.F., Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep*, 1966. 50(3): p. 125-8.
6. Epstein, J.I., et al., The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2005. 29(9): p. 1228-42.
7. Eifler, J.B., et al., An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int*, 2013. 111(1): p. 22-9.
8. Hudis, C.A., Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med*, 2007. 357(1): p. 39-51.
9. Schmid, K., et al., EGFR/KRAS/BRAF mutations in primary lung adenocarcinomas and corresponding locoregional lymph node metastases. *Clin Cancer Res*, 2009. 15(14): p. 4554-60.
10. Idbaih, A., et al., Molecular genetic markers as predictors of response to chemotherapy in gliomas. *Curr Opin Oncol*, 2007. 19(6): p. 606-11.
11. Goldman, J.M. and J.V. Melo, Chronic myeloid leukemia--advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med*, 2003. 349(15): p. 1451-64.
12. Gonzalgo, M.L. and W.B. Isaacs, Molecular pathways to prostate cancer. *J Urol*, 2003. 170(6 Pt 1): p. 2444-52.
13. Tomlins, S.A., M.A. Rubin, and A.M. Chinnaiyan, Integrative biology of prostate cancer progression. *Annu Rev Pathol*, 2006. 1: p. 243-71.
14. Jenkins, R.B., et al., Detection of c-myc oncogene amplification and chromosomal anomalies in metastatic prostatic carcinoma by fluorescence in situ hybridization. *Cancer Res*, 1997. 57(3): p. 524-31.
15. Taylor, B.S., et al., Integrative genomic profiling of human prostate cancer. *Cancer Cell*, 2010. 18(1): p. 11-22.
16. Yoshimoto, M., et al., FISH analysis of 107 prostate cancers shows that PTEN genomic deletion is associated with poor clinical outcome. *Br J Cancer*, 2007. 97(5): p. 678-85.
17. Feldman, B.J. and D. Feldman, The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat Rev Cancer*, 2001. 1(1): p. 34-45.
18. Zegarra-Moro, O.L., et al., Disruption of androgen receptor function inhibits proliferation of androgen-refractory prostate cancer cells. *Cancer Res*, 2002. 62(4): p. 1008-13.
19. Stanbrough, M., et al., Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res*, 2006. 66(5): p. 2815-25.
20. Miyamoto, H., et al., Promotion of agonist activity of antiandrogens by the androgen receptor coactivator, ARA70, in human prostate cancer DU145 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998. 95(13): p. 7379-84.
21. Edwards, J., et al., Androgen receptor gene amplification and protein expression in hormone refractory prostate cancer. *Br J Cancer*, 2003. 89(3): p. 552-6.
22. Garber, K., New insights into oncogene addiction found. *J Natl Cancer Inst*, 2007. 99(4): p. 264-5, 269.
23. McMenamin, M.E., et al., Loss of PTEN expression in paraffin-embedded primary prostate cancer correlates with high Gleason score and advanced stage. *Cancer Res*, 1999. 59(17): p. 4291-6.
24. Krohn, A., et al., Genomic deletion of PTEN is associated with tumor progression and early PSA recurrence in ERG fusion-positive and fusion-negative prostate cancer. *Am J Pathol*, 2012. 181(2): p. 401-12.
25. Antonarakis, E.S., et al., An immunohistochemical signature comprising PTEN, MYC, and Ki67 predicts progression in prostate cancer patients receiving adjuvant docetaxel after prostatectomy. *Cancer*, 2012. 118(24): p. 6063-71.
26. Bedolla, R., et al., Determining risk of biochemical recurrence in prostate cancer by immunohistochemical detection of PTEN expression and Akt activation. *Clin Cancer Res*, 2007. 13(13): p. 3860-7.
27. Vivanco, I. and C.L. Sawyers, The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer*, 2002. 2(7): p. 489-501.
28. Sharifi, N., W.L. Dahut, and W.D. Figg, Secondary hormonal therapy for prostate cancer: what lies on the horizon? *BJU Int*, 2008. 101(3): p. 271-4.
29. Cibull, T.L., et al., Overexpression of Pim-1 during progression of prostatic adenocarcinoma. *J Clin Pathol*, 2006. 59(3): p. 285-8.
30. Gurel, B., et al., Nuclear MYC protein overexpression is an early alteration in human prostate carcinogenesis. *Mod Pathol*, 2008. 21(9): p. 1156-67.
31. Koh, C.M., et al., MYC and Prostate Cancer. *Genes Cancer*, 2010. 1(6): p. 617-28.
32. Petrovics, G., et al., Frequent overexpression of ETS-related gene-1 (ERG1) in prostate cancer transcriptome. *Oncogene*, 2005. 24(23): p. 3847-52.
33. Oikawa, T. and T. Yamada, Molecular biology of the Ets family of transcription factors. *Gene*, 2003. 303: p. 11-34.
34. Tomlins, S.A., et al., Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science*, 2005. 310(5748): p. 644-8.
35. Perner, S., et al., TMPRSS2-ERG fusion prostate cancer: an early molecular event associated with invasion. *Am J Surg Pathol*, 2007. 31(6): p. 882-8.
36. Helgeson, B.E., et al., Characterization of TMPRSS2:ETV5 and SLC45A3:ETV5 gene fusions in prostate cancer. *Cancer Res*, 2008. 68(1): p. 73-80.
37. Mehra, R., et al., Comprehensive assessment of TMPRSS2 and ETS family gene aberrations in clinically localized prostate cancer. *Mod Pathol*, 2007. 20(5): p. 538-44.
38. Soller, M.J., et al., Confirmation of the high frequency of the TMPRSS2/ERG fusion gene in prostate cancer. *Genes Chromosomes Cancer*, 2006. 45(7): p. 717-9.
39. Clark, J., et al., Diversity of TMPRSS2-ERG fusion transcripts in the human prostate. *Oncogene*, 2007. 26(18): p. 2667-73.
40. Zong, Y., et al., ETS family transcription factors collaborate with alternative signaling pathways to induce carcinoma from adult murine prostate cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009. 106(30): p. 12465-70.
41. Demichelis, F., et al., TMPRSS2:ERG gene fusion associated with lethal prostate cancer in a watchful waiting cohort. *Oncogene*, 2007. 26(31): p. 4596-9.
42. Gerdes, J., et al., Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation-associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki-67. *Am J Pathol*, 1991. 138(4): p. 867-73.
43. Cowen, D., et al., Ki-67 staining is an independent correlate of biochemical failure in prostate cancer treated with radiotherapy. *Clin Cancer Res*, 2002. 8(5): p. 1148-54.
44. Khoo, V.S., et al., Relationship of Ki-67 labeling index to DNA-ploidy, S-phase fraction, and outcome in prostate cancer treated with radiotherapy. *Prostate*, 1999. 41(3): p. 166-72.

45. Bettencourt, M.C., et al., Ki-67 expression is a prognostic marker of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Urol*, 1996. 156(3): p. 1064-8.
46. Bubendorf, L., et al., Ki67 labelling index: an independent predictor of progression in prostate cancer treated by radical prostatectomy. *J Pathol*, 1996. 178(4): p. 437-41.
47. Pollack, A., et al., Ki-67 staining is a strong predictor of distant metastasis and mortality for men with prostate cancer treated with radiotherapy plus androgen deprivation: Radiation Therapy Oncology Group Trial 92-02. *J Clin Oncol*, 2004. 22(11): p. 2133-40.
48. Berney, D.M., 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): p. 888-93.
49. Mardis, E.R., The impact of next-generation sequencing technology on genetics. *Trends Genet*, 2008. 24(3): p. 133-41.
50. Knezevic, D., 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: p. 690.
51. Cooperberg M, S.J., Falzarano S, Development and validation of the biopsy-based prostate score (GPS) as a predictor of high-grade or extracapsular to improve patient selection for active surveillance., in American Urological Association Annual Meeting. 2013.
52. Cuzick, J., et al., Prognostic value of an RNA expression signature derived from cell cycle proliferation genes in patients with prostate cancer: a retrospective study. *Lancet Oncol*, 2011. 12(3): p. 245-55.
53. Cooperberg, M.R., et al., Validation of a cell-cycle progression gene panel to improve risk stratification in a contemporary prostatectomy cohort. *J Clin Oncol*, 2013. 31(11): p. 1428-34.
54. Freedland, S.J., et al., Prognostic utility of cell cycle progression score in men with prostate cancer after primary external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. 86(5): p. 848-53.
55. Erho, N., et al., Discovery and validation of a prostate cancer genomic classifier that predicts early metastasis following radical prostatectomy. *PLoS One*, 2013. 8(6): p. e66855.
56. Karnes, R.J., et al., Validation of a Genomic Classifier that Predicts Metastasis Following Radical Prostatectomy in an At Risk Patient Population. *J Urol*, 2013. 190(6): p. 2047-53.