

Prostat kanseri için idrar belirteçlerinde son durum analizi

Current analysis of urinary biomarkers for prostate cancer

Dr. Faruk Yencilek, Dr. Hakan Koyuncu

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Günümüzde, Prostat kanseri erkek popülasyonunda en sık karşılaşılan sağlık problemlerinden birisidir. Bu sebeple yaygınlaşan prostat kanseri taraması, insidasının artmasına, hastalığa spesifik survinin uzamasına neden olmuş, ancak aynı zamanda fazla tanı ve tedaviyi doğurmuştur. Prostat kanserinin tanısı, tarama yöntemi olarak kullanılan serum PSA ölçümü ve parmakla rektal muayeneye dayanmaktadır. Bilindiği gibi PSA, prostat organına özgün olmakla birlikte prostat adenokanserine spesifik değildir. Benin prostat hiperplazisi ve prostatit gibi hastalıklarda da yüksek serum PSA değerleri saptanabilir. Diğer bir deyişle, tek başına serum PSA ölçümü prostat kanserinin tesbit edilebilmesi açısından spesifitesi düşük bir yöntemdir; yanlış pozitif sonuçlara ve gereksiz biyopsilere neden olmaktadır. Serum PSA ile ilgili bu kısıtlılığın varlığı son yıllarda yeni belirteçlerin arayışına yol açmıştır.

Prostat kanserinin tanısında ve prognozunun değerlendirilmesinde kullanılmak üzere idrarda çok sayıda protein, moleküller, DNA ve RNA içerikli belirteçler saptanmıştır. Bu testler içerisinde en ümit verici olanı idrarda PCA3 ölçümüdür. Birçok çalışmada prostat kanseri tanısında PCA3 testinin yararlılığı ispatlanmıştır ve bazı çalışmalar PCA3 testinin prognostik değerinin de olabileceğini belirtmektedir.

Günümüze kadar yapılan çalışmalara göre PCA3 idrar testi prostat biyopsi sonuçlarını öngörmede serum PSA testini desteklemede en iyi testtir. Ayrıca geleneksel serum belirteçlerine göre tanısız kesinliğinin daha fazla olduğunu gösteren klinik anlamlılığı da ispat edilmiştir.

Anahtar kelimeler: idrar belirteci, PCA3, prostat kanseri,

İletişim (✉): fyencilek@yeditepe.edu.tr

Serum PSA ölçümünün rutin uygulamaya girmesi ve kullanımındaki yaygınlık nedeniyle prostat kanseri günümüzde erkek popülasyonun en sık karşı karşıya kaldığı sağlık problemlerinden biri olmuştur (1, 2). Prostat kanserinin erken tanısı tarama yöntemi olarak kullanılan serum PSA ölçümü ve parmakla rektal muayeneye dayanmaktadır. Bu amaçla serum PSA testinin sıkça kullanımı, daha fazla prostat kanseri saptanmasını sağlamakla birlikte negatif biyopsi oranlarını da anlamlı ölçüde artırmıştır. Diğer taraftan, Avrupa Randomize Prostat Kanseri Tarama Çalışmasının (ERSPC) yedi ayrı ülkeden 162,243 erkekte yaptığı çalışmasında serum PSA testi kullanımının prostat kanserine bağlı ölümü %20 oranında azalttığı ancak fazla tanı ihtimalini arttırdığı gösterilmiştir (3). Yani, prostat

ABSTRACT

Prostate cancer is one of the most encountered health problem in male population. Therefore, extensive screening for prostate cancer has led to increased incidence, improved disease specific survival, but also to overdiagnosis and overtreatment. The diagnosis of prostate cancer depends on DRE and measurement of serum PSA, used for screening method. PSA is unique for prostate gland but not specific to the prostate adenocancer. High serum PSA levels can also be determined in diseases like BPH and prostatitis. In other words, the specificity of serum PSA measurement in detecting prostate adenocancer by itself is lower and causes numerous false positive results and many unnecessary biopsies. The limitations of serum PSA have led to active investigation of new biomarkers in recent years.

Numerous protein, molecules, DNA or RNA markers in urine are explored in order to improve detection and prognostic evaluation of prostate cancer. Within these tests PCA3 measurement in the urine is the most hopeful one. Several clinical studies have demonstrated the utility of PCA3 for the diagnosis of prostate cancer and some studies suggest that PCA3 may also have prognostic value.

Up to now, the PCA3 urine test is probably the best test among urine markers to support serum PSA for predicting biopsy outcome. Also, it has proven clinical relevance, providing greater diagnostic accuracy than traditional serum biomarkers.

Key words: PCA3, prostate cancer, urinary biomarker

kanser taramasının esas hedefi olan kansere bağlı mortaliteyi azaltma oranı kanser tesbit oranına göre daha düşüktür.

Bilindiği gibi PSA, prostat organına özgün olmakla birlikte prostat kanserine spesifik değildir. Benin prostat hiperplazisi ve prostatit gibi hastalıklarda da yüksek serum PSA değerleri saptanabilmektedir. Diğer bir deyişle, tek başına serum PSA ölçümü prostat kanserinin tesbit edilebilmesi açısından ideal spesifisiteye sahip değildir. Serum PSA ölçümünün bu kısıtlılığı spesifitesi daha yüksek ve tedavi için esas hedef olan yüksek riskli prostat kanserine sahip alt grupları tanıyabilecek belirteçlerin arayışını arttırmıştır. Bu nedenle her ne kadar çeşitli PSA dinamikleri (serbest PSA, PSA dansitesi, PSA artış hızı...v.b) kullanılmış olsa da serum PSA'nın prostat kanserinin tesbiti

Tablo 1. İdrarda tesbit edilebilen prostate kanser belirteçleri.

Belirteç Tipi	Belirtecin Adı	
DNA Temelli Belirteçler	DNA metilasyonu	
	GSTP1	Glutasyon S Transferaz
	8-OhdG	8 Hidroksi-deoksi Guanozin
	PCA 3	Prostat Kanseri Antijeni 3
	ETS gen füzyonları	TMPRSS2 ve ETS
	AMACR	α - metal koenzim A racemase
	GOLM1	Golgi membrane protein 1
	SPINK1	Serin peptidaz inhibitör, Kazal Tip 1
	TFF3	Trefoil factor 3
	TERT	Telomeraz revers transkriptaz
RNA Temelli Belirteçler	ANXA3	Anneksin A3
	MMP	Matriks metalloproteinaz
	Proteomik ve metabolomikler	
	İdrar PSA	
	c-met	Hepatosit büyüme faktörü
	VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü
	Transferrin	
	SRD5A2	Steroid 5 alfa reduktaz tip 2
	Survivin	
	PIP	Prostatik inhibin benzeri peptid
Diğer	TMSB15A	Timozin beta 15 A
	Sarkozin	

aşamasında hala arzu edilen seviyeye ulaşamamıştır.

Son on yılda idrarda ölçülebilen, prostat kanserine daha spesifik olan ve agresif hastalığı tanıyabilecek yeni belirteçlerin klinik kullanımına yönelik umut verici gelişmeler olmaktadır. Günümüze kadar bu konuyla ilgili olarak idrarda pek çok moleküller çalışılmıştır (Tablo 1). Bu derlemede, prostat kanserini tanımada ve kansere bağlı mortaliteye sebep olabilecek riskli tiplerini tahmin etmede kullanılacak idrar belirteçleri arasında ön plana çıkarılan klinik kullanımı tartışılacaktır.

DNA metilasyonu

Genlerin promotör bölgesindeki sitozin-guanin adacıklarının metilasyonu tümör supresör gen inaktivasyonunda ana mekanizma olarak kabul edilir. Değişik genlerdeki hipermetilasyonun malignite ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve prostat kanserinde de çeşitli DNA metilasyon belirteçleri incelenmiştir. Metilasyon spesifik polimeraz zincir reak-

siyonu ile idrarda metilasyon belirteçlerinin saptandığı bilinmektedir.

Hipermetilasyon sonucu glutasyon-S-transferaz yokluğu (GSTP1) prostat kanserinde en sık bildirilen moleküler değişikliktir (4). GSTP1, DNA'yı serbest radikallere karşı korumaktadır. İdrarda GSTP1 metilasyonunun analizi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (5-11). Bu çalışmalarda artmış GSTP1 metilasyonunun prostat kanserini saptamaya yönelik spesifitesi %93 ile %100 arasında, sensitivitesi ise %21.4 ile %38.9 arasında bildirilmektedir (6, 8-10). Ancak prostat masajı sonrasında alınan idrarın değerlendirilmesi sonucunda sensitivitenin %75'e yükseldiği tesbit edilmiştir (8). Farklı DNA bölgelerinin metilasyonu sonucu ortaya çıkan idrardaki belirteçler tek başına veya kombine kullanılarak prostat kanserini ve agresifliğini saptamadaki etkinliği açısından çalışılmış ancak birbirinden çok farklı spesifite ve sensitivite oranları bildirilmiştir (12-14). GSTP1'in de kombinasyona dahil edildiği bu çalışmalarda sadece GSTP1'in en iyi diagnostik performansı gösterdiği belirtilmiştir.

Gen metilasyonu sonucu ortaya çıkan idrar belirteçleri prostat kanseri tanısında kullanılabilir gibi görülse de prospektif geniş serilere ihtiyaç duyulduğu da bir gerçektir.

Metilasyon dışında prostat kanseri tanısında kullanılabilir başka DNA-bazlı idrar belirteçleri de araştırılmıştır. Serum PSA seviyesi 4-10 ng/ml arasında olan hastalarda yapılmış az sayıda çalışmada idrarda artmış 8-hidroksideoksiguanozin seviyesinin ve heterozigosit kaybının prostat kanserini tanıma anlamı olabileceği gösterilmiş ancak geniş serilere gereksinim olduğu vurgulanmıştır (15-17).

PCA3

PCA 3 (önceki adıyla DD3) geni ilk defa 1990'ların ortalarında prostat kanserli dokuda izole edilmiştir. Dokuzuncu kromozomda yerleşik olan bu genin herhangi bir spesifik proteini kodladığına dair veri henüz yoktur (non-coding mRNA). Bu RNA belirtecinin prostat kanserinde biomarker olabileceği ise 1999'da PCA3 mRNA'nın artmış ekspresyonunun radikal prostatektomi materyallerinde normal dokuya göre kanserli dokuda daha fazla bulunduğu gösterilmesiyle gündeme gelmiştir (18). Günümüze kadar tesbit edilmiş prostat kanserine en çok spesifik olan genidir.

Revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemiyle PCA3 mRNA ekspresyonunun normal prostat dokularında saptanmaması belirtecin bu yönüyle de prostat kanserine spesifik olduğunu ortaya koymuştur (18). Prostat doku örneklerinin kullanıldığı pek çok çalışmada PCA3 mRNA ekspresyonunun normal dokuya oranla adenokarsinomlu dokuda yaklaşık 66 kat daha fazla arttığı ve %10'dan az prostat kanser hücreleri olan spesimenlerde de 11 kat artmış olduğu gösterilerek bu belirtecin kanser spesifikliğine dikkat çekilmiştir (19, 20, 21).

PCA3 mRNA'nın lökositlerde saptanmaması ve sadece vücut sıvılarında varlığının gösterilmesi de prostat kanseri tanısında bir idrar belirteci olarak kullanılabilirliğini göstermiştir (19). RT-PCR bazlı PCA3 testi ile rektal muayene sonrası alınan ilk idrarda prostat kanser hücrelerinin saptanması Hessel ve ark.ları tarafından tariflenmiştir (20). Test için örnek toplanması konusunda objektif olarak standart bir yöntem yoktur. Genel kabul gören yaklaşım prostatı lateralden medial'e doğru sağlamaktır. Prostat'ın her lob'u ayrı ayrı 3 kere güçlü bir şekilde (prostat yüzeyinde yaklaşık 1cm'lik çöküntü oluşturacak şe-

kilde sıvazlandıktan sonraki ilk 20-30 cc'lik idrar alınarak ölçüm yapılır (22).

RT-PCR bazlı idrarda PCA3 tayini yönteminin sensitivitesi %67, spesifitesi ise %87 olarak bildirilmiştir (20). Bu yöntem ile PCA3 tayininin uzun ve zorlu bir süreç gerektirmesi sebebiyle daha basit ve hızlı bir yöntem olan TMA (transkripsiyon aracılı amplifikasyon paneli, APTIMA®) bazlı PCA3 testi günümüzde yerini almıştır ve FDA tarafından onaylanmıştır (22).

Prostat biyopsisinde kanseri tesbit edebilme olasılığını tahmin edebilmek amacıyla geliştirilmiş olan PCA3 skoru kantitatif bir ölçüm yöntemidir ve PCA3 mRNA / PSA mRNA olarak tarif edilmiştir (22). Kantitatif TMA bazlı PCA3 testinin biyopsi sonuçlarını öngörmedeki etkinliğini değerlendiren çalışmalarda, ortalama PCA3 skorlarının pozitif biyopsi saptanan grupta negatif biyopsi saptanan gruba ve prostat kanseri için risk taşımayan sağlıklı gruba göre daha yüksek saptandığı bildirilmiştir (22, 23). Bu çalışmada sensitivite %69, spesifite %79 olarak bildirilmiş ve PCA3 skoru için eşik değer 50 olarak belirtilmiştir. Bir başka çalışmada PCA3 skoru <5 olan hastalarda pozitif biyopsi oranı %14, ≥100 olanlarda ise %69 olarak bildirilmiştir (24). Haese ve ark.'ları re-biyopsi sonuçlarını öngörmede yüzde serbest PSA ile PCA3 testinin tanısal doğruluğunu karşılaştırdıkları çalışmada PCA3 testini daha üstün bulmuşlardır (25).

PCA3 skorunun prostatektomi piyeslerindeki tümör volümü, evresi ve Gleason skoru ile ilişkisini değerlendiren pek çok çalışma mevcuttur. PCA 3 skoruyla tümör hacmi ve Gleason skoru ile arasında korelasyon olmadığını gösteren çalışmalar mevcutsa da tümör hacmi, grade'i ve evresi ile arasında yakın ilişkiye sahip olduğuna dikkat çeken çalışmalarda mevcuttur çalışmaların çoğunda yüksek PCA 3 skoru ile tümör hacmi ve evresi arasındaki yakın ilişkiye dikkat çekmektedir (26, 27, 28). Daha önce bir veya iki negatif biyopsi öyküsü olan toplam 463 hastanın dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada klinik anlamlı prostat kanseri olan hastalarda klinik önemsiz kanseri olanlara göre PCA3 skorlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (25). Aynı çalışmada, klinik T2 kanserlerde T1c kanserlere göre daha yüksek PCA3 skoru saptanmış ve PCA3 skorunun ekstrakapsüler yayılım için bağımsız prediktif bir faktör olduğu vurgulanmıştır. Balcerzak E ve ark ise PCA3 mRNA'nın iyi ve orta diferansiyel tümörlerde yüksek grade'li tümörlere göre daha yüksek oranda tesbit ettiklerini bildirmişlerdir (29).

İleriye dönük iyi bir prostat kanseri belirtici olabileceğine dair olumlu verileri olan PCA 3 skorunun, literatürdeki çalışmaların sonuçlarına göre klinik kullanımını dört başlık altında toplamak mümkün olabilmektedir. Negatif biyopsi ve düşük PCA3 varlığında konservatif takip, negatif biyopsi ve yüksek PCA3 varlığında ileri görüntüleme yöntemleri (MRG), pozitif biyopsi ve düşük PCA3 varlığında aktif takip ve son olarak pozitif biyopsi ve yüksek PCA3 varlığında mutlak tedavi yaklaşımının tercihi bugünkü bilgilerimiz ışığında doğru olacaktır (30). Bu noktada PCA3 skoru için eşik değer tartışması gündeme gelmektedir. Henüz üzerinde konsensus varılmış ortak bir "cut-off" değeri olmasa da birkaç çalışmada eşik değer olarak 35 alınmış ve sensitivite ve spesifite arası optimal dengeyi bu eşik değer sağladığı gösterilmiştir (24, 25, 31). Bunun yanı sıra başka çalışmalarda eşik değerinin 26 ya da 50 olabileceği vurgulanmıştır (23, 32). Eşik değerlerindeki uyumsuzluk bu çalışmalarda hasta karakteristikleri arasındaki farklılıklardan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Gerçek ve doğru bir validasyon için geniş serili daha homojen gruplara ihtiyaç vardır.

ETS Gen Füzyonları

Androjen bağımlı transmembran serin 2 gen (TMPRSS2) ve E26 (ETS) transkripsiyon faktörlerinin füzyonunun varlığı insan prostat kanserinde gösterilmiştir (33). Sonrasında, ETS füzyonunun prostat kanseri gelişmesi ve agresivitesi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalarla bu RNA belirteçlerinin klinik kullanımı gündeme gelmiştir (34). Laxman ve ark'larının yaptığı bir çalışmada 19 prostat kanserli hastanın 8'inde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle postprostatik masaj sonrası alınan idrar örneklerinde TMPRSS2-ETS füzyonu belirteçleri gösterilmiştir (35). Serum PSA seviyesi 3 ve üzerinde olan, prostat biyopsisi alınan 108 prostat kanserli hastayı içeren bir başka çalışmada TMPRSS2-ETS füzyonunun prostat kanserini tanımada sensitivitesi %37, spesifitesi ise %97 olarak bildirilmiştir (36). Ayrıca yazarlar TMPRSS2-ETS füzyonunun prostat biyopsisi gleason skoru ile anlamlı ilişkisinin olmadığını vurgulamışlardır. İlginç olarak PCA3 ile kombine edildiğinde sensitivitenin %73'e çıktığı bildirilmiştir.

Sonuç olarak, yapılmış çalışmalarda TMPRSS2-ETS füzyonunun non-invaziv prostat kanseri ile ilişkili olduğu görülmüş olmakla birlikte prostat kanserinin prognozu ile ilişkisi konusunun aydınlatılması açısından ek çalışmalara gereksinim vardır.

AMACR

α-metilalçil koenzim A racemase (AMACR) yağ asitleri dal zincirlerinin peroksizmal β-oksidasyonu regüle eden bir enzimdir ve günümüzde AMACR için immün boyama yöntemiyle prostat biyopsilerinde atipik lezyonlara prostat kanseri tanısı konulması için standart olarak kullanılmaktadır (37). AMACR idrar örneklerinde mRNA ve protein seviyeleri şeklinde tespit edilebilmektedir. Yapılan bir çalışmada AMACR skoru idrarda AMACR RNA'sının PSA RNA'sına oranı şeklinde tarif edilmiş ve prostat kanseri için prediktif olduğu gösterilmiştir (38). Ouyang ve ark'ları çalışmalarında üriner AMACR skorunun prostat kanserini tespit etmede serum PSA ölçümüne üstün olduğu belirterek sensitivite ve spesifite değerlerini sırasıyla %70 ve %71 olarak rapor etmişlerdir (39). Ayrıca, yazarlar PCA3 ile birlikte kullanıldığında sensitivite ve spesifite değerlerini sırasıyla %81 ve %84 olarak saptadıklarını not etmişlerdir. AMACR ile ilgili bu olumlu verilere rağmen çalışma sayısının henüz yeterli olmayışı onun klinik kullanımı önündeki en büyük engel olmaktadır.

GOLM1

Golgi membran protein 1'in net olarak fonksiyonu bilinmemektedir. Ancak prostat kanserli dokularda artmış GOLM1 ekspresyonu gösterilmiştir (40). Araştırmalarda artmış GOLM1 ekspresyonunun prostat kanseri için prediktif olduğu ve idrarda artmış GOLM1 mRNA'sının prostat kanserini tanımada %51 sensitif ve %71 spesifik olduğu gösterilmiştir (41, 42).

İdrarda mRNA bazlı belirteçlerin kombine olarak kullanıldığı ve prostat kanseri için prediktif olabilecek çoklu mRNA belirteç analiz paneli oluşturmak amaçlı yapılmış çalışmalarda bu tür panellerin klinik kullanıma geçmesi için geniş serili çalışmalara ihtiyaç duyulduğu aşıkardır (41, 43).

İdrarda PSA

İlk defa 1980'li yıllarda idrarda PSA varlığı tespit edilmiştir (44). Serum PSA konusunda oldukça yoğun araştırmalar yapılmış olmasına rağmen günümüze kadar idrar PSA'sıyla ilgili yeterli çalışmalar yapılmamıştır. İlk işenen idrarda tesbit edilen PSA'nın orta ve son akım idrardan elde edilen PSA'ya göre lokal PSA üretimini daha iyi temsil ettiği gösterilmiştir (45). Ayrıca Radikal prostatektomi sonrasında da belli bir düzeyde idrar PSA'sının tesbit edildiği de aynı çalışmada

belirtmiştir. Çok merkezli iki çalışmada, idrar PSA oranının, total serum PSA tayini ve serbest-total PSA oranı tayinine göre prostat kanserini tanımada serum PSA değeri grizonda (2,5-10 ng/ml) olan hastalarda daha üstün olduğu belirtilmiştir (46, 47).

Anneksin A3

Anneksin A3 hücre diferansiyasyonu ve migrasyonunda görevlidir. Over adenokanseri ve kolorektal kanseri ile ters ilişkisi gösterilmiştir (48). Prostat kanserinde de "western blot" yöntemiyle idrarda anneksin A3 tayini gösterilmiştir (49). Anneksin A3 serum PSA tayinini tamamlayıcı olarak kullanılmakta ve prostat kanseri ile zıt ilişkilidir. Total veya serbest PSA oranına göre anneksin A3 ve PSA kombinasyonu prostat kanserini tanımada daha üstün olduğu gösterilmiştir (49).

Matriks metalloproteinazlar

Matriks metalloproteinazlarının bazı tümörlerde tümör büyümesi, invazyonu ve metastazında rolleri olduğu bilinmektedir (50). Roy ve ark'ları çalışmalarında idrar matriks metalloproteinazlarının prostat kanserini tanımadaki spesifisite ve sensitivitesini sırasıyla %82, %74 olarak bildirmiş ve metalloproteinazlardan MMP9'un prediktif bir faktör olabileceğini vurgulamıştır (51).

Proteomikler ve metabolomikler

Proteomikler ve metabolomikler prostat kanseri için araştırılan idrar belirteçlerine yeni bir bakış açısı kazandırmıştır. Yukarıda bahsedilen DNA ve RNA bazlı belirteçlerle saptayamadığımız post-translasyonel değişikliklerin ve total protein ekspresyon seviyelerinin erken saptanması imkanı sağlamaktadır (52, 53). İdrarda ilk saptanan proteomik kalgranulin B (MRP-14)'dir ve idrarda MRP-14 tayininin kanser ile normal dokuyu %67.4 sensitivite, %71.2 spesifisite ile ayırt edebildiği gösterilmiştir (54). Buna karşın idrar MRP-14 düzeyi ile prostat kanseri arasında bir ilişki olmadığını belirten çalışmada mevcuttur (55). Çok merkezli bir çalışmada rektal muayene ve biyopsi öncesinde ilk idrarda 12 adet üriner peptid araştırılmış ve bu panelin prostat kanserini %91 sensitivite

ve %69 spesifisite ile saptadığı gösterilmiştir (53).

1126 metabolitin 262 idrar örneğinde değerlendirildiği bir çalışmada glisin aminoasidinin N-metil derivesi olan sarkozinin prostat kanserinde idrarda miktarının arttığı ve hastalık progresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (56). Sarkozin Kolin ve Betain metabolizmasının ara ürünü olmakla beraber prostat dokusuna ve prostat kanserine spesifik değildir. Her ne kadar idrarda yüksek sarkozin düzeyi ile prostat adenokarsinomu arasında bir ilişki olabileceğini işaret eden yayınlar olsa da yakın dönemde yapılan başka bir çalışmada böyle bir ilişkinin olmadığı ve idrar sarkozin seviyesinin prostat adenokanseri için bir belirteç olamayacağı bildirildi (56, 57).

Prostat kanserinin tanınması ve agresif kanserin saptanması konusunda delta katenin, hepatosit büyüme faktörü, timozin β 15, prostatik inhibin benzeri peptid, 5 α -redüktaz tip 2 gibi birçok protein bazlı idrar belirteci çalışılmıştır. Ancak bu çalışmalar pilot çalışmalardır ve doğrulayıcı sonuçlar henüz yoktur (58-62).

Endoglin (CD 105)

Çok yakın dönemde ve az çalışılmış olan olası belirteçlerdir. Enfeksiyon ve tümör anjigenезi sırasında endotel hücrelerinde ekspresyonu artan tip 1 homodimerik integral transmembran glikoproteindir (63). Bir çalışmada idrar endoglin düzeyi ile serum PSA'nın karşılaştırılmasında endoglin için "ROC" eğrisi altındaki alan 0.72 iken PSA için 0.50 olarak bulunmuştur ($p < 0.01$) (64). Ancak bu belirteç ile ilgili daha çok çalışmalara ihtiyaç vardır.

Telomeraz

Telomerler, kromozomların terminal kısımlarında yerleşimli olup DNA ve protein içeren yapılardır. Telomerik sonlanmaları sentezleyen ve koruyan enzim ise Telomeraz Revers Transkriptaz enzimidir. Meid ve ark'ları prostat masajı sonrası alınan idrar örneklerinde bu enzimin artmış aktivitesini prostat kanserinde tespit etmiş olup sensitivite ve spesifisite'sinin sırasıyla %58 ve %100

olduğunu bildirmişlerdir (65). Aynı çalışmada yazarlar Gleason skoru ile artmış telomeraz aktivitesi arasındaki anlamlı ilişkiyi de dikkat çekmişlerdir.

Prostat kanseri için idrar belirteçlerinin araştırılması konusunda sonuçları etkileyebilecek bazı faktörler mevcuttur. İdrar örneğini toplama yöntemi konusunda net bir standardizasyon yoktur ancak genel kanı prostat masajını takiben alınan ilk idrarın değerlendirilmesi yönündedir (66). Çünkü muayene sonrası ilk idrar prostatik ve üretral sekresyonlar açısından zengindir (67). Ayrıca orta akım idrarının yeterli ayırma imkanı vermediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (53). Prostat masajının nasıl alınacağı konusu optimize edilmemiştir ve geniş serilerle standardize edilmesi sensitivite ve spesifiteyi artırabilir. Son olarak bu belirteçler için maliyet analizlerinin yapılması kullanımı belirleyen bir diğer faktör olarak karşımıza çıkacaktır.

Sonuç

Serum PSA düzeyinin prostat kanserini tespit edebilmedeki mevcut olan düşük spesifisitesi nedeniyle önümüzdeki yıllarda idrarda belirteç arama süreci devam edecektir. İdrarda belirteç aramanın esas yöntemi olarak da çoğunlukla prostatın rektal tuşe ile sağlanmasıyla beraber tümöre bağlı ortaya çıkabilecek pek çok moleküllerin (angiogenez faktörleri, büyüme faktörleri, sitokinler, proteinler...v.b.) prostatik üretraya itilerek idrarla beraber dışarı atılan bu moleküllerin saptanması esasına dayanmaktadır. Ancak, prostat kanserinin heterojenik yapısından dolayı tek bir belirtecin teşhiste yer almasından ziyade pek çok belirtecin içinde olduğu birbirini tamamlayan belirteçler panelinin kullanılacak olması muhtemeldir.

Prostat kanserinde idrar belirteçleri konusunu araştırılan çalışmalar arasında çalışma grupları, idrar toplama, dondurma ve saklama yöntemleri ve laboratuvar teknikleri konusunda farklılıklar mevcuttur. Bu nedenle bu çalışmaları birbirleriyle karşılaştırmak zordur. Ancak bütün bu belirteçler içerisinde günümüzde idrarda PCA3 belirtecinin biyopsi sonuçlarını öngörmeye serum PSA tayini yönteminin en iyi destekçisi ve klinik kullanım için en uygun olduğu kanaati destekleyecek bilimsel veriler mevcuttur.

Kaynaklar

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol*, 18: 581–92, 2007.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*, 59: 225–49, 2009.
3. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study. *N. Engl. J. Med*, 360: 1320–28, 2009.
4. Harden S, Sanderson H, Goodman SN et al. Quantitative GSTP1 methylation and the detection of prostate adenocarcinoma in sextant biopsies. *J Natl Cancer Inst*, 95: 1634–7, 2003.
5. Bryzgunova OE, Morozkin ES, Yarmoschuk S, Laktionov PP. Methylation-specific sequencing of GSTP1 gene promoter in circulating/extracellular DNA from blood and urine of healthy donors and prostate cancer patients. *Ann. NY Acad Sci*, 1137: 222–5, 2008.
6. Cairns P, Esteller M, Herman JG et al. Molecular detection of prostate cancer in urine by GSTP1 hypermethylation. *Clin Cancer Res*, 7: 2727–30, 2001.
7. Crocitto LE, Korn D, Kretzner L et al. Prostate cancer molecular markers GSTP1 and hTERT in expressed prostatic secretions as predictors of biopsy results. *Urology*, 64: 821–5, 2004.
8. Goessl C, Krause H, Müller M et al. Fluorescent methylation-specific polymerase chain reaction for DNA-based detection of prostate cancer in bodily fluids. *Cancer Res*, 60: 5941–5, 2000.
9. Gonzalgo ML, Pavlovich CP, Lee SM, Nell WG. Prostate cancer detection by GSTP1 methylation analysis of postbiopsy urine specimens. *Clin Cancer Res*, 9: 2673–7, 2003.
10. Jeronimo C, Usadel H, Henrique R et al. Quantitative GSTP1 hypermethylation in bodily fluids of patients with prostate cancer. *Urology*, 60: 1131–5, 2002.
11. Woodson K, Q'Reilly KJ, Hanson JC et al. The usefulness of the detection of GSTP1 methylation in urine as a biomarker in the diagnosis of prostate cancer. *J Urol*, 179: 508–11, 2008.
12. Hoque MO, Topaloglu O, Begum S et al. Quantitative methylation specific polymerase chain reaction gene patterns in urine sediment distinguish prostate cancer patients from control subjects. *J Clin Oncol*, 23: 6569–75, 2005.
13. Payne SR, Serth J, Schostak M et al. DNA methylation biomarkers of prostate cancer: confirmation of candidates and evidence urine is the most sensitive body fluid for non-invasive detection. *Prostate*, 69: 1257–69, 2009.
14. Roupret M, Hupertan V, Yates DR et al. Molecular detection of localized prostate cancer using quantitative methylation-specific PCR on urinary cells obtained following prostate massage. *Clin Cancer Res*, 13: 1720–25, 2007.
15. Chiou CC, Chang PY, Chan EC et al. Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine and its analogs as DNA marker of oxidative stress: development of an ELISA and measurement in both bladder and prostate cancers. *Clin Chim Acta*, 334: 87–94, 2003.
16. Cussenot O, Teillac P, Berthon P, Latil A. Noninvasive detection of genetic instability in cells from prostatic secretion as a marker of prostate cancer. *Eur J Intern Med*, 12: 17–19, 2001.
17. Thuret R, Chantrel-Groussard K, Azzouzi AR et al. Clinical relevance of genetic instability in prostatic cells obtained by prostatic massage in early prostate cancer. *Br J Cancer*, 92: 236–40, 2005.
18. Bussemakers MJ, Van Bokhoven A, Verhaegh GW et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res*, 59: 5975–9, 1999.
19. De Kok JB, Verhaegh GW, Roelofs RW et al. DD3 (PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. *Cancer Res*, 62: 2695–8, 2002.
20. Hessels D, Klein Gunnewiek JM, Van Oort I et al. DD3 (PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol*, 44: 8–15, 2003.
21. Schalken JA, Hessels D, Verhaegh G. New targets for therapy in prostate cancer: differential display code 3 (DD3 [PCA3]), a highly prostate cancer-specific gene. *Urology*, 62: 34–43, 2003.
22. 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*, 52: 1089–95, 2006.
23. Van Gils MP, Hessels D, Van Hooij O et al. The time-resolved fluorescence-based PCA3 test on urinary sediments after digital rectal examination; a Dutch multicenter validation of the diagnostic performance. *Clin Cancer Res*, 13: 939–43, 2007.
24. Deras IL, Aubin SM, Blase A et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol*, 179: 1587–12, 2008.
25. 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*, 54: 1081–8, 2008.
26. Van Gils MP, Hessels D, Hulsbergen-Van De Kaa CA et al. Detailed analysis of histopathological parameters in radical prostatectomy specimens and PCA3 urine test results. *Prostate*, 68: 1215–22, 2008.
27. Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol*, 179(5): 1804–9, 2008.
28. 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*, 52(6): 1089–95, 2006.
29. Balcerzak E, Mirowski M, Sasor A et al. Expression of p65, DD3 and c-erbB2 genes in prostate cancer. *Neoplasia*, 50(2): 97–101, 2003.
30. Hessels D, Schalken JA. The use of PCA3 in the diagnosis of prostate cancer. *Nat Rev Urol*, 6: 266–61, 2009.
31. Marks LS, Fradet Y, Deras IL et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology*, 69: 532–5, 2007.
32. Whitman EJ, Groskopf J, Ali A et al. PCA3 score before radical prostatectomy predicts extracapsular extension and tumor volume. *J Urol*, 180: 1975–8, 2008.
33. Tomlins SA, Laxman B, Dhanasekaran SM et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science*, 310: 644–8, 2005.
34. Clark JP, Cooper CS. ETS gene fusions in prostate cancer. *Nat Rev Urol*, 6: 429–39, 2009.
35. Laxman B, Tomlins SA, Mehra R et al. Noninvasive detection of TMPRSS2:ERG fusion transcripts in the urine of men with prostate cancer. *Neoplasia*, 8: 885–8, 2006.
36. 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*, 13: 5103–8, 2007.
37. Jiang Z, Woda BA. Diagnostic utility of alpha-methylacyl CoA racemase (P504S) on prostate needle biopsy. *Adv Anat Pathol*, 11: 316–21, 2004.
38. Zielie PJ, Mobley JA, Ebb RG et al. A novel diagnostic test for prostate cancer emerges from the determination of alpha-methylacyl-coenzyme a racemase in prostatic secretions. *J Urol*, 172: 1130–3, 2004.
39. 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*, 181: 2508–13, 2009.
40. Dhanasekaran SM, Barette TR, Ghosh D et al. Delineation of prognostic biomarkers in prostate cancer. *Nature*, 412: 822–86, 2001.
41. Laxman B, Morris DS, Yu J et al. A first-generation multiplex biomarker analysis of urine for the early detection of prostate cancer. *Cancer Res*, 68: 645–9, 2008.
42. Varambally S, Laxman B, Mehra R et al. Golgi protein GOLM1 is a tissue and urine biomarker of prostate cancer. *Neoplasia*, 10: 1285–194, 2008.
43. Tomlins SA, Rhodes DR, Yhu J et al. The role of SPINK1 in ETS rearrangement-negative prostate cancers. *Cancer Cell*, 13: 519–28, 2008.
44. Graves HC, Sensabaugh GF, Blake ET. Postcoital detection of a male-specific semen protein. Application to the investigation of rape. *N Engl J Med*, 312: 338–43, 1985.
45. Iwakir J, Granbois K, Wehner N et al. An analysis of urinary prostate specific antigen before and after radical prostatectomy: evidence for secretion of prostate specific antigen by the periurethral glands. *J Urol*, 149: 783–6, 1993.
46. Bolduc S, Lacombe L, Naud A, et al. Urinary PSA: a potential useful marker when serum PSA is between 2.5 ng/mL and 10 ng/mL. *Can Urol Assoc J*, 4:377–81, 2007.
47. Irani J, Salomon L, Soulié M et al. Urinary/serum prostate-specific antigen ratio: comparison with free/total serum prostate-specific antigen ratio in improving prostate cancer detection. *Urology* 65:533–7, 2005
48. Madoz-Gurpide J, López-Serra P, Martínez-Torrecedrera JL et al. Proteomics-based validation of genomic data: applications in colorectal cancer diagnosis. *Mol Cell Proteomics*, 5: 1471–83, 2006.
49. Schostak M, Schwall GP, Poznanovic S et al. Annexin A3 in urine: a highly specific noninvasive marker for prostate cancer early detection. *J Urol*, 181: 343–53, 2009.
50. Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer*, 2: 161–74, 2002.
51. Roy R, Louis G, Loughlin KR et al. Tumor-specific urinary matrix metalloproteinase fingerprinting: identification of high molecular weight urinary matrix metalloproteinase species. *Clin. Cancer Res*, 14: 6610–7, 2008.
52. Ornstein DK, Tyson DR. Proteomics for the identification of new prostate cancer biomarkers. *Urol Oncol*, 24:231–6, 2006.
53. Theodoresc D, Schiffer E, Bauer HW et al. Discovery and validation of urinary biomarkers for prostate cancer. *Proteomics Clin Appl*, 2:556–70, 2008.

54. Rehman I, Azzouzi AR, Catto JW et al. Proteomic analysis of voided urine after prostatic massage from patients with prostate cancer: a pilot study. *Urology*, 64: 1238–43, 2004.
55. Muller H, Haug U, Rothenbacher D et al. Evaluation of serum and urinary myeloid related protein-14 as a marker for early detection of prostate cancer. *J Urol*, 180: 1309–12, 2008.
56. Sreekumar A, Poison LM, rajendiran TM et al. Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine in prostate cancer progression. *Nature*, 457: 910–4, 2009.
57. Jentzmik F, Stephan C, Miller K, et al. Sarcosine in urine after digital rectal examination fails as a marker in prostate cancer detection and identification of aggressive tumours. *Eur Urol*, 58: 12-18, 2010.
58. Lu Q, Zhang J, Allison R et al. Identification of extracellular deltatcatenin accumulation for prostate cancer detection. *Prostate*, 69: 411–8, 2009.
59. Russo AL, jedlicka K, Wernick M et al. Urine analysis and protein networking identify met as a marker of metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 15: 4292–8, 2009.
60. Hutchinson LM, Chang EL, Becker CM et al. Development of a sensitive and specific enzyme-linked immunosorbent assay for thymosin beta15, a urinary biomarker of human prostate cancer. *Clin Biochem*, 38: 558–71, 2005.
61. Teni TR, Sheth AR, Kamath MR et al. Serum and urinary prostatic inhibinlike peptide in benign prostatic hyperplasia and carcinoma of prostate. *Cancer Lett*, 43: 9–14, 1988.
62. Lombardo ME, Hudson PB. Preliminary evaluation of 5 alpha-reductase type 2 in urine as a potential marker for prostate disease. *Steroids*, 62: 682–5, 1997.
63. El-Gohary YM, Silverman JF, Olson PR et al. Endoglin (CD105) and vascular endothelial growth factor as prognostic markers in prostate adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol*, 127: 572-9, 2007.
64. Kazutoshi F, Charles ME, David YS et al. Endoglin (CD105) as a urinary and serum marker of prostate cancer. *Int J Cancer*, 124: 664-9, 2009.
65. Meid F.H., Gygi C.M., Leisinger H.J et al. The use of Telomerase activity for the detection of prostatic cancer cells after prostatic massage. *J Urol*, 165: 1802-5, 2001.
66. Goessl C, Müller M, Heicappell R et al. DNA-based detection of prostate cancer in urine after prostatic massage. *Urology*, 58: 335–8, 2001.
67. Iwakiri J, Granbois K, Wehner N et al. An analysis of urinary prostate specific antigen before and after radical prostatectomy: evidence for secretion of prostate specific antigen by the periurethral glands. *J. Urol*, 149: 783–6, 1993.