



**T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

PROSTAT KANSERİ TANISINDA NETRİN-1 İN BİYOMARKER DEĞERİ

Dr. Serdar Çetiner

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**Danışman
Prof. Dr. Kadir Ceylan**

KONYA-2015

**T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

PROSTAT KANSERİ TANISINDA NETRİN-1 İN BİYOMARKER DEĞERİ

Dr. Serdar Çetiner

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**Danışman
Prof. Dr. Kadir CEYLAN**

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından
15102017 proje numarası ile desteklenmiştir.

**KONYA-2015
2015**

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmam boyunca desteğini, yakınlığını ve katkılarını esirgemeyen başta tez danışmanım Üroloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Kadir CEYLAN'a, aileme, tıp ve uzmanlık eğitimimde emeği geçen Üroloji Ana Bilim Dalı Anabilim Başkanı Prof. Dr. Serdar GÖKTAŞ'a, Üroloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyeleri Doç. Dr. Özcan KILIÇ'a, Yrd. Doç. Dr. Murat AKAND'a, Yrd. Doç. Dr. Mehmet KAYNAR'a ve desteğini esirgemeyen tüm Üroloji ailesine teşekkürlerimi arz ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar ve ŞEKİLLER LİSTESİ.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prostat.....	3
2.1.1. Prostatın embriyolojisi, histolojisi ve anatomisi.....	3
2.2. Prostat Kanseri.....	7
2.2.1. İnsidans	7
2.2.2. Risk Faktörleri	8
2.2.3. Tanı.....	9
2.2.3.1. Semptomlar.....	9
2.2.3.2. Tanı Yöntemleri	10
2.2.3.2.1. PSA	10
2.2.3.2.2. PSA Dışı Biyomarkırlar	13
2.2.3.2.3. Parmakla Rektal Muayene.....	20
2.2.3.2.4. Transrektal Ultrasonografi (TRUS).....	21
2.2.3.2.5. Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	22
2.2.3.2.6. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	22
2.2.3.2.7. Dinamik Kontrastlı MRG.....	23
2.2.3.2.8. MR Spektroskopi (MRS).....	24
2.2.3.2.9. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG).....	24
2.2.3.2.10. Sintigrafi.....	24
2.2.3.2.11. PET Görüntüleme	24
2.3. Netrin.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Araştırmanın Amacı	28
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Evreni	28
3.3. Çalışmaya Alınma ve Alınmama Kriterleri	28
3.4. Kan ve İdrar Örneklerinin analizi.....	29
3.5. İstatistiksel incelemeler.....	29

4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	41
KAYNAKÇA	42
ÖZET.....	47
ABSTRACT	48
ÖZGEÇMİŞ.....	49

TABLolar ve ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Prostatın Zonal Anatomisi (Campbell Üroloji, Türkçe 9. Baskı 1. Cilt, Sayfa 58'den alınmıştır.)	6
Tablo 1. Gruplara gÖre ve tüm gruptaki ortalamalar standart sapmalar, en dŐŐük en yŐksek değerler.....	31
Tablo 2. Kruskal Wallis Testine Her 3 Grubun birbiriyle karşılaştırılması.....	32
Tablo 3. Grup 1 ile Grup 2 plazma netrin-1 ile PSA'nın ile karşılaştırılması	32
Tablo 4. Grup 1 ile Grup 3 plazma netrin-1 ile PSA'nın karşılaştırılması	33
Tablo 5. Grup 2 ile Grup 3 plazma netrin-1 ile PSA'nın karşılaştırılması	33
Tablo 6. ROC Analizi 1.....	34
Grafik 1. ROC Grafiği 1	35
Tablo 7. PSA gri-zondaki PKa hastaları ile Biyopsi negatif hastaların karşılaştırılması.....	35

SİMGELER VE KISALTMALAR

PKa: Prostat Kanseri

PRM: Parmakla Rektal Muayene

TRUS: Transrektal Ultrasonografi

PSA: Prostat Spesifik Antijen

ABD: Amerikan Birleşik Devletleri

FDA: Amerikan İlaç Ve Gıda İdaresi

BPH: Benign Prostat Hiperplazisi

PSAD: PSA Dansitesi

PSA-V: PSA Hızı

PSA-DT: PSA İkiye Katlanma Hızı

hK2: Human Kallikrein 2

PCA-3: Prostat Kanseri Antijeni-3

RT-PCR: Reverse Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu

TMA: Transkripsiyon Aracılı Amplifikasyon

HGPIN: High Grade İntraprostatik Neoplazi

TMPRSS2: Androjen Bağımlı Transmembran Serin 2 Gen

AMAKR: Alfa-Metilaçil Koenzim A Rasemaz

GST: Glutasyon S-Transferaz

PSMA: Prostat Spesifik Membran Antijeni

UPA: Urokinaz Plazminojen Aktivasyonu

UPAR: Urokinaz Plazminojen Aktivasyon Reseptörü

TGF-B1: Transforming Growth Faktor-Beta 1

IL-6: İnterlökin-6

AR: Androjen Reseptörü

DHT: Dolaşımdaki Tümör Hücreleri

FISH: Floresan İnsitu Hibridizasyon

Phi: Prostat Sağlık İndeksi

miR: Micro-RNA

RDUS: Renkli Doppler Ultrasonografi

PDUS: Power Doppler Ultrasonografi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRS: MR Spektroskopi

DAG: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

Tc-99m-MDP: Tc-99m- Metilen Difosfonat

18F: Fluorine 18

FDG: Fluorodeoksiglikoz

NTN1: Netrini Kodlayan Gen

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Prostat kanseri batı toplumlarında en sık rastlanılan solid doku malignitesidir (Jemal, 2009) ve akciğer kanserinden sonra en sık 2. ölüme sebep olan kanserdir. Ülkemizde akciğer kanserinden sonra ikinci en sık karşılaşılan solid organ tümürüdür. Dünyada en sık Jamayika yerlilerinde iken (305/100.000) iken (Gover 1998), en az Çin'de (1.9/100.000) gözlenir. Dünya ortalaması yüz binde 28'lerde, Amerika Birleşik Devletleri ortaması yüz binde 257, Avrupa ortalaması yüz binde 60'larda ve ülkemizde yüz binde 37'lerdedir.

Prostat Kanseri tanısı, PSA yüksekliği ve Parmakla Rektal Muayene (PRM) dayanmaktadır. PRM'nin tek başına pozitif öngörü değeri %21, PSA'nın ise %32 dir. PRM ve PSA birlikte kullanıldığında bu değer %49 çıkar (Cooner 1990). Histopatolojik tanı ise Transrektal Ultrason (TRUS) eşliğinde alınan çoklu prostat biyopsisi örneklerinde veya Transüretral Rezeksiyon (TUR) materyali ile konulur. PSA yalnızca prostat epitalyal hücreler tarafından salgılanan serin proteazdır. PSA organa spesifik ancak hastalığa spesifik değildir. Prostat Kanseri dışında, Benign Prostat Hiperplazisi (BPH), prostat enfeksiyonları ve travma vb. PSA yükselebilir.

PSA'nın Uluslararası belirlenmiş bir eşik değeri yoktur. Birçok çalışmada PSA 4 ng/ml üzerindeki değeri kullanılmıştır. Ancak PSA'nın 4ng/ml'nin altında olması kanser olmadığını göstermez. PSA 0-1 ng/ml arasında %5-8 oranında, 1-2.5 ng/ml arasında %10.5-14 oranında, 2.5-4 ng/ml arasında %22-30 oranında prostat kanseri rastlanmaktadır. Bu nedenle PKa tanısında yeni bir biyomarkıra ihtiyaç duyulmaktadır.

Netrin-1: Netrinler nöral ve vasküler gelişiminde klavuzluk yapan sinyal proteinleridir. Rapor edilen ilk netrin nematod solucanı olan *Caenorhabditis elegans*'da tespit edilmiştir. Memeliler için beş netrin tipi tanımlanmıştır. (1, 3, 4, G1 ve G2). Netrin 1-4 salgılanabilirken, G1 ve G2 netrinleri plazma membranında bulunarak reseptör görevi görürler. G netrinleri sadece omurgalı hayvanlar üzerinde görülmektedir. Netrin-1 50-75 kD ağırlığında bir proteindir.

Netrin-1 ilk olarak sinir sisteminde tanımlanmış ve çalışmalar bunun üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak sinir sistemi dışında ise inflamasyon, anjiogenez ve apoptoziste rol aldığı ve kanserlerde de yükseldiği gözlenmiştir. Yakın zamanda

yapılan çalışmalarda kanserli hastalarda da netrin-1 düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir.

Günümüzde netrin-1'in prostat kanseri tanısında yapılmış spesifik bir çalışma yoktur. Bu çalışmada prostat kanseri ile netrin düzeyi arasındaki ilişki incelenerek netrin'in prostat kanseri tanısında değerinin ortaya konması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat

2.1.1. Prostatın embriyolojisi, histolojisi ve anatomisi

Prostat, mezonefrik kanalda bulunan üretral epitle tomurcuklarında 11. haftada basit tübüller olarak başlar ve 16. haftada gelişimini tamamlar. prostat 5 ayrı grup halinde gelişir ve dallanarak ürogenital sinüs etrafındaki mezankimal hücreleri ile birleşerek kompleks kanal sistemini oluşturur. Mezankimal hücreler 16. Haftada tübüller etrafındaki prostat kapsülünü oluştururlar. 22. haftada müsküler stroma ortaya çıkar ve doğuma kadar gelişmeye devam eder (Tanagho, 1995). Bu 5 epitel tomurcuğundan anterior, posterior ve median ve 2 lateral lob gelişir (Tanagho, 1995).

Normal prostatın ağırlığı yaklaşık 18 gram, uzunluğu 3 cm, genişliği 4 cm, kalınlığı ise 2 cm olan ve içinde prostatik üretra geçmektedir. Ovoid şekilli olduğu halde prostat anterior, posterior ve lateral yüzleri bulunmaktadır ve altta doğru daralan bir apeks ve üstte ise mesane tabanı ile devam eden geniş bir tabana vardır. Prostat kapsülü, kollejen, elastin ve yoğun düz kas yapısından oluşmaktadır. Düz kasın mikroskopik uzantıları kapsülün posteriorundan denonvilliers fasyası ile birleşmektedir. Prostat kapsülü anterior ve anterior lateral yüzeyden endopelvik fasyanın visteral uzantısı ile birleşir. Puboprostatik ligamanlar prostatı pubik kemiğe asmak üzere apeksten anteriora doğru uzanırlar. Dorsal venin süperfisiyel dalı retropubik yağ dokusu içinde endopelvik fasya dışında seyrederek daha sonra endopelvik fasyayı delerek dorsal ven kompleksinin içine katılır.

Prostat lateralde levator ani'nin pubokoksik kısmı ile komşudur ve levator ani üzerindeki endopelvik fasya ile direk bağlantılıdır. Endopelvik fasyanın paryetal ve visseral kısımlarının birleştiği yerin altında prostat ve pelvik fasya birbirinden ayrılır. Arada kalan bölgeyi dorsal ven kompleksinin lateral bölümü ile yağlı areolar doku doldurur. Kavernoza sinirler prostatik fasya içinde prostatın posterolateralinde seyrederek. Anatomik çalışmalar prostatın lateralinde ve anteriorunda seyreden sinirlerin nörovasküler demet olarak tanımlanması gerektiğini söylemektedir.(Eichelberg, 2007; Raychaudhuri ve Cahil, 2008). Bu nedenle prostat üzerindeki yer alan fasya katmanlarının anlaşılması sinir koruyucu radikal prostatektomi için çok önemlidir.

Prostat apeksi çizgili üretral sfinkter ile devam eder. Histolojik olarak normal prostat bezleri fibromüsküler stroma ve kapsüle karışmadan sfinkterik çizgili kaslara kadar uzanır. Prostatın tabanında detrusörün dış longitudinal lifleri ile fibromüsküler stromal kapsül birbirine karışır. İç longitudinal ve orta sirküler kaslar prostatik üretradan aşağıya doğru preprostatik sfinkter olarak seyreder. Prostatı mesaneden ayıran gerçek bir kapsül yoktur. Prostat kanseri nedeniyle cerrahi olarak rezekte edilmiş prostatın bu özel anatomik oluşumu, bu marjinlerin zor yorumlanmasına yol açar ve bu durum bazı patoloğların prostatın gerçek bir kapsül olmadığını düşünmesine sebep olur (Epstein, 1989).

Prostat %30 fibromüsküler stromadan ve %70 glandüler elemanlardan oluşmaktadır. Stroma kapsülle devam edip kollejen ve yoğun düz kastan meydana gelir. Stroma içinde prostatik bezler bulunur ve ejakülasyon esnasında prostat sekresyonunu üretraya aktarmak için kontrakte olur.

Üretra prostatın içinde uzunluğu boyunca seyreder ve prostatın anterior yüzüne daha yakındır. Üretra transizyonel epitel ile döşelidir ve bu epitel prostatik duktusların içine kadar uzanır. Bu üreteriyum içte longitudinal, dışta sirküler kas tabakası ile çevrilidir. Üretral kabartı arka orta hattın iç kısmından başlayıp, prostatik üretrayı boylu boyunca seyreder ve çizgili sfinkterde kaybolur. Bu kabartının her iki yanında tüm glandüler elemanların direne olduğu bir oluk vardır (McNeal, 1972). Bu noktanın tam ortasında üretra yaklaşık 35 derece öne doğru açılır, lakin bu açı kişiden kişiye 0 ile 90 derece arasında değişiklik gösterebilir. Bu açı prostatik üretrayı proksimal ve distal segmentlere, fonksiyonel ve anatomik olarak ayırır (McNeal, 1972, McNeal, 1988). Proksimal segmentte istem dışı çalışan internal üretral sfinkteri oluşturmak için kalınlaşan sirküler düz kas yapısı bulunmaktadır.

Bu üretral açının üstünden prostatın tüm büyük glandüler elemanları prostatik üretraya açılırlar. Üretral kabartı genişleyerek arka duvarda verumontanum diye tanımlanan çıkıntıyı yapar. Prostatik utrikülün sistoskopik olarakda görülebildiği küçük yarık şeklindeki orifisi, verumontanumun apeksinde bulunur. Bu utrikül 6 mm kalınlığında prostat içinde yukarıya ve geriye doğru uzanan bir Müllerian kalıntısıdır. Şüpheli genitalyısı olan erkeklerde bu utrikül prostatın posterior duvarına protrüde olan geniş bir divertikül şeklinde görülebilir. Utriküler orifisin her iki yanına doğru ejakülatuar kanalların küçük açıklıkları görülebilir. Ejakülatuar kanallar, vaz deferens ve seminal veziküllerin birleştiği yerde oluşurlar ve prostatın mesane ile birleştiği

taban bölümünden girerler. Prostatın içinde yaklaşık 2 cm distal prostatik üretra ile birlikte seyrederek ve sirküler düz kaslarla çevrilidirler.

Genel olarak prostatın bezleri tübüloalveolar yapıda olup kübik ya da kollumner epitel ile döşelidir. Fonksiyonları bilinmeyen dağıntı nöroendokrin hücreler sekretuar hücrelerin arasında bulunur. Epitelyal hücrelerin altında her bir asinüs düz bazal hücreler ile döşenmiştir. Her bir asinüs ince bir stromal düz kas ve bağ doku ile çevrelenmiştir.

Prostatın glandüler elemanları üretradaki kanallarının lokalizasyonlarına, farklı patolojik lezyonlara yol açmalarına ve bazı olgularda farklı embriyolojik orijinlerine göre farklı zonlara ayrılmıştır. Bu zonlar transrektal ultrasonografi ile görüntülenebilir. Preprostatik ve prostatik üretrayı birbirinden ayıran açıdan transizyonel zonun kanalları ortaya çıkar ve preprostatik sifinkteri altından geçerek sifinkterin lateral ve posterior yüzeylerinde seyrederek. Normalde transizyonel zon prostatın glandüler dokusunun %5-10'unu oluşturur. Transizyonel zon genellikle benign prostatik hipertrofiye neden olur ve adenom fibromüsküler banda bası yaparak cerrahi kapsülü oluşturur. Yaklaşık olarak prostat adenokarsinomunun %20'sinin bu zondan köken aldığı tahmin edilmektedir.

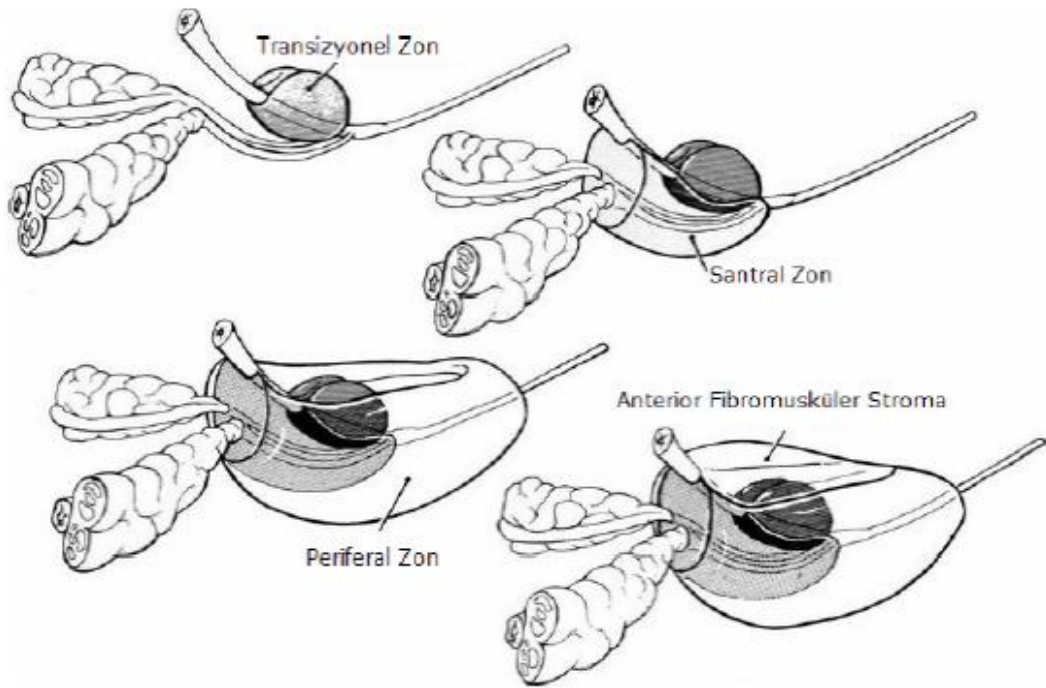
Santral zonun kanalları ejakülatuar kanalların açılma bölgesinin çevresinden çepeçevre sarar. Bu zon prostatın glandüler dokusunu %25'ini oluşturur ve ejakülatuar kanallardan mesane tabanına kadar bir koni şeklinde uzanır. Bu glandlar, yapısal ve histokimyasal olarak geri kalan prostat glandlarından farklıdır ve bu glandların Wolf kanallarından kaynaklandıkları düşünülmektedir (McNeal, 1988). Adenokarsinomların %1-5'inin bu zondan kaynaklanır ve komşu zondaki kanserler tarafından infiltre edilebilir.

Periferal zon, prostatik glandüler dokunun çoğunu (%70) oluşturur ve bezin posterior ve lateral bölümlerini sarar. Kanalları prostatik üretra boyunca prostatik sinüse drene olur. Prostat kanserinin %70'i bu zondan kaynaklanır ve kronik prostatit tarafından en sık etkilenen zondur.

Prostatik kitlenin yaklaşık 1/3'ü nonglandüler anterior fibromüsküler stromaya bağlıdır. Bu bölge normalde mesane boynundan çizgili sifinktere kadar uzanır, ancak glandüler doku prostatın adenomatöz büyümesinde anterior fibromüsküler stromanın büyük bir kısmının yerini alır. Bu anterior fibromüsküler

stroma, prostatik kapsül anterior visseral fasya ve preprostatik sfinkterin ön kısmı ile devamlılık gösterir ve elastin, kollajen ve düz ve çizgili kastan oluşur. Nadiren karsinom tarafından invaze edilir.

Klinik olarak prostatın parmakla rektal muayenede palpabl olan santral bir sulkus ile ayrılmış iki lateral lobdan ve yaşlı erkeklerde mesane içine projekte olabilen orta lobdan oluştuğu söylenir. Bu loblar normal prostat dokusundaki histolojik yapıları tekabül etmez ancak transizyonel zonun lateral ve periüretral bezlerin santral olarak patolojik büyümesine tekabül eder.



Şekil 1. Prostatın Zonal Anatomisi (Campbell Üroloji, Türkçe 9. Baskı 1. Cilt, Sayfa 58'den alınmıştır.)

Genel olarak prostatın arteriyel dolaşımı inferior vezikal arterden köken alır. Beze yaklaşıldıkça bu arter iki ana dala ayrılır. İlk ana dal olan üretral arteller, prostavezikal bileşkeyi posterolateralden penetre olur ve üretraya dik bir şekilde seyrederek içe doğru yönelirler. Mesane boynuna saat 1 ile 5 pozisyonunda ve 7 ile 11 pozisyonunda yaklaşırlar. Ve en büyük dallar posteriorda lokalizedirler. Sonra transizyonel zonu, üretrayı ve periüretral bezleri beslemek için üretraya paralel yönde aşağıya dönerler. Bu nedenle bu arterler benign prostatik hipertrofideki adenomun temel arterleridir (Flocks, 1937). Bu bezler rezeke ya da enükle edildiğinde mesane boynunda, özellikle saat 4 ve 8 pozisyonlarında, ciddi kanamalar ortaya çıkabilir.

Kapsüler arter prostatik arterin ikinci ana dalıdır. Bu arter dallarına prostatik kapsülün üzerinde ayrılır. Bu arterin büyük bir bölümü kavernöz sinirlerin yanında prostatın posterolateralinde seyrederek pelvik diyaframda son bulur. Kapsüler dallar dik açıyla prostata delerek girerler ve stromanın retiküler bantlarını takip ederek glandüler dokuları beslerler. Prostatın venöz drenajı periprostatik pleksusta çok yoğundur.

Lenfatik drenaj primer olarak obturator ve internal iliak nodlardır. Drenajın küçük bir kısmı direkt olarak presakral ya da eksternal iliak nodlara olabilir.

Pelvik pleksustan gelen sempatik ve parasempatik inervasyon prostata kavernöz sinirler aracılığıyla ulaşır. Sinirler kapsüler arterin dallarını takip ederek glandüler ve stromal elemanlara dal verir. Parasempatik sinirler asinüslerde sonlanırlar ve sekresyonu başlatırlar. Sempatik lifler ise kapsülün ve stromanın düz kaslarının kontraksiyonuna neden olurlar. Alfa-1 adrenerjik blokaj prostat stroma ve preprostatik sfinkter tonusunu azaltır ve benign prostat hipertrofi erkeklerde idrar akım değerlerini düzeltir. Bu sonuç benign prostat hipertrofisinin hem stroma hem de epiteli etkileyen bir hastalık olduğunu gösterir. Peptiderjik ve nitrik oksit sentaz içeren nöronlar prostatta mevcuttur ve düz kas relaksasyonuna neden olabilir (Burnett, 1995). Prostattan çıkan afferent nöronlar pelvik pleksus aracılığıyla pelvik ve torakolomber spinal merkezlere ulaşır. Pelvik pleksuslar içine lokal anestezi instillasyonu ile prostatik blokaj sağlanabilir.

2.2. Prostat Kanseri

2.2.1. İnsidans

Prostat kanseri ABD’de son yirnebeş yılın verilerine göre erkeklerde en sık görülen malignitedir. ABD’deki 2008 yılı ölüm istatistiklerinde yaklaşık olarak 28.660 kişinin ölümüne yol açtığı saptanmıştır. Hayat boyu hastalığın görülme sıklığı beyaz erkeklerde %17.6, siyah ırkta ise %20.6 iken bu hastalıktan ölüm riski sırasıyla %2.8 ve %4.7’dir. Prostat kanserinde 1995’den beri PSA’nın daha yaygın kullanımına bağlı olarak insidans yüzdelerinde yıllık %1.7 artmakla birlikte, mortalite oranlarında yıllık %4 oranında bir azalma izlenmiştir. (Chan, 2004). Prostat kanserinin dünya çapındaki insidansı ülkeler ve etnik popülasyonlar arasında farklılıklar göstermekte, popülasyondan popülasyona 100 kattan fazla değişebilmektedir. Hastalığın yıllık görülme oranı en düşük olarak asyada (1.9

kişi/100.000 kişi, Tianjin, Çin) iken en yüksek oran Kuzey Amerika ve Skandinavya'da, özellikle Afrikalı Amerikalarda görülmektedir (272 kişi /100.000 kişi). Çevresel faktörlerde prostat kanserinin ortaya çıkmasında rol alabilmektedir. Amerika'da yaşayan Japon ve Çin asıllıların prostat kanserine yakalanma ve ölüm oranları, Japonya ve Çin'de yaşayan akrabalarına oranla daha yüksektir.

Günümüzde dünya geneli erkeklerde gözlenen kanserlerin ilk üç sırasında; prostat, akciğer ve kolon kanseri bulunur iken, ülkemizdeki erkeklerde ise sıralama akciğer, prostat ve mesane kanseri şeklinde izlenmektedir. Türkiyedeki insidansı 37 kişi /100.000 kişidir (kanser.gov.tr).

Prostat kanseri, 50 yaşının altındaki erkeklerde nadiren teşhis edilmektedir ve bu oran yaklaşık olarak tüm hastaların % 0.1'ini oluşturmaktadır. İnsidansın pik yaptığı yaşlar 70 -74 yaşları arasındadır ve hastaların yaklaşık %85'inde 65 yaşından sonra teşhis edilmektedir.

Prostat Spesifik Antijen (PSA) testinin rutin kullanıma girmesinden sonra lokalize prostat kanserinin insidansı artmış ve metastatik hastalığın ise insidansı azalmıştır. Günümüzde yeni teşhis konan prostat kanserlerinin %75'ini nonpalpabl kanserler (AJCC klinik evre T1c) oluşturmaktadır.

2.2.2. Risk Faktörleri

Yaş

Prostat kanseri genç erkeklerde nadiren gözlenir ve görülme sıklığı yaş artışı ile birlikte belirgin artış göstermektedir. 50 yaş üstündeki erkeklerde hem insidansında hem de kansere bağlı mortalite oranlarında yaşa bağlı olarak artış görülmektedir. 39 yaş altında insidansı 1/10.000 iken, 40-59 yaşları arasında 1/139'a ve 60-79 yaşları arasında ise bu oran 1/8'e çıkmaktadır (Stephenson, 1995).

Genetik Faktörler

Birçok epidemiyolojik çalışma ile prostat kanserinde ailesel ve genetik komponentin olduğu gösterilmiş ve yakınlarında prostat kanseri olan hastalarda kansere yakalanma ihtimali normal popülasyona göre daha fazla olduğu göstermiştir. Tüm prostat kanserlerinin %9'unun otozomal dominant geçişli olduğu ve bu oranın 55 yaşın altındaki vakalarda %45'e çıktığı gösterilmiştir. Aile bireylerinde 50 yaşın

altında prostat kanseri tanısı almış olanlarda prostat kanseri riskinin yaklaşık 7 kat arttığı gösterilmiştir (Carter, 1993).

Irk

İrklara göre prostat kanseri insidansında geniş bir değişkenlik görülmektedir. İnsidansı ve kansere bağlı mortalite oranı İskandinav ülkelerinde yüksek seyrederken Japonlarda bu oranlar oldukça düşüktür. ABD'de yaşayan, aynı bölgede ve aynı sosyoekonomik düzeye sahip siyah erkeklerde insidansı yüksek iken, beyaz erkeklerde daha düşüktür (Ross, 1992).

Diyet

Çoklu doymamış yağlar olmak üzere diyetle alınan yağ miktarındaki artış prostat kanseri insidansını ve mortalitesini arttırdığı öne sürülmektedir. Diyetle yüksek miktarda yağ alımı, seks hormonlarının sentezini arttırsa, bunun da prostat bezinde kanser riskini arttırdığı düşünülmektedir. Bu sadece yağlar için değil aynı zamanda, A, D ve K vitaminleri (yağda eriyen vitaminler) ve çinko eser elementi için de geçerlidir (Walsh, 2005). Bazı çalışmalarda fazla miktarda kalsiyum tüketiminin prostat kanseri riskinde artışa sebep olduğu gösterilmiştir (Chan, 1998). Likopen, selenyum ve E vitamini ise antioksidan etkileri ile prostat kanseri riskini azaltığına dair çeşitli çalışmalar yapılmıştır (DiMascio, 1989, Sigounas, 1997).

2.2.3.Tanı

2.2.3.1.Semptomlar

Prostat kanseri genellikle periferik zondan kaynaklandığından ve periferik zonun üretraya uzak olması nedeniyle geç bulgu verirler. Hastalar semptomatik olduğunda ise hastalık lokal ileri ya da metastatik evrededir. Prostat kanserinin işeme ile ilgili obstrüktif ve irritatif semptomların izlenmesi hastalığın üretraya ya da mesane boynuna doğru gelişmesi ile olur. Lokal yayılım sonucunda ejakulatuar kanalların obstrüksiyonuna bağlı olarak hematospermi ve ejakulatın azalması izlenebilir. Ekstrakapsüler yayılım sonucunda sinir invazyonu ile empotans görülebilir.

Metastatik hastalıkta kemik ağrıları, kırıklar kemik tutulumuna, anemi kemik iliği tutulumuna bağlı izlenebilir. Alt ekstremitedeki ödem, pelvik len nodu tutulumuna bağlı izlenebilir. Lenf nodu tutulumu kendini üreter obstrüksiyonu ile de

gösterebilir. Daha nadir görülmekle birlikte paraneoplastik sendromlar, dissemine intravasküler koagülasyon ve periüreteral yayılıma bağlı retroperitoneal fibröz görülebilir. Bu semptomların varlığı ilerlemiş ya da metastatik hastalık göstergesidir. Fakat son yıllarda, 1980 yılından bu yana PSA'nın yaygın kullanılmaya başlaması nedeniyle prostat kanserli hastaların başvurusunda ilerlemiş ya da metastatik hastalık oranında ciddi bir azalma olmuştur. Prostat kanserinde genellikle PRM ve serum PSA seviyesi ölçümü ile tanıya gidilmektedir. Bu sayede ilerlemiş hastalıkla tespit edilen prostat kanserli hastaların oranı giderek azalmıştır. PRM ve PSA'nın rutin olarak kullanıldığı prostat kanser taramaları ile tanı konulması ve tedavinin yapılması kansere bağlı mortaliteye etkisi hala tartışma konusudur (Smith, 2000). Birçok prostat kanserli hastanın kanserden ölmediği, tarama ile klinik önemsiz kanserlerin insidansının artması ve bu hastalara uygulanan tedavi sonrasında hem morbiditenin hemde maliyetin artacağını öne sürenler prostat kanserinde tarama yapılmasına karşı durmaktadır. Ancak prostat kanser taraması ile hastalık daha erken evrede tanı almakta ve ilerlemiş hastalığın aksine tedavisini mümkün kılmaktadır. 1991 yılından itibaren ileri hastalık görülme sıklığında yıllık %17.9 oranında düşüş gözlenmesi PSA taramalarının prostat kanserinde kansere bağlı ölümü azalttığını desteklemektedir (Hankey, 1999, Gann, 1997).

2.2.3.2. Tanı Yöntemleri

PSA'nın kullanıma girmesiyle beraber PSA ve PRM prostat kanseri tanısında en sık kullanılan tanı yöntemi olmuştur. PRM ve serum PSA kombinasyonu prostat kanser riskinin belirlenmesinde en yararlı birincil kombinasyondur (Catalona, 1994).

Prediktif değerinin düşük olması, kolay uygulanabilir bir yöntem olmaması ve yüksek maliyeti nedeniyle Transrektal Ultrasonografi (TRUS) ilk basamak tanı yöntemi olarak önerilmemektedir (Flanigan, 1994). Yüksek PSA ya da anormal PRM olan hastalarda prostat biyopsisi için TRUS kullanılır.

2.2.3.2.1. PSA

PSA'nın, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından ilk olarak 1986 yılında prostat kanserli hastaların takibinde kullanılmak amacıyla onaylanmıştır. 1994 yılında ise prostat kanserinin taramasında kullanımı için onaylanmıştır (Wolf, 2010). Onaylandıktan sonra PSA rutine girip yaygınlaşması hızlı bir şekilde olmuştur. Lakin, PSA'nın bu kadar yaygınlaşması, klinik önemsiz prostat

kanserlerine tanısında artışına ve buna bağlı olarak bu hastaların gereksiz tedavi edilmesine sebep olmuştur. Prostat kanserinin tanısı, PRM ve tarama yöntemi olarak kullanılan PSA'ya dayanmaktadır. Bilinen bir gerçek olarak PSA organ spesifitesi yüksek ancak kanser spesifitesi düşük bir biyomarkerdir. Benign sebepler olan prostat enfeksiyonları ve BPH vb PSA seviyelerinde yükselmelere sebep olabilir. Serum PSA kullanımındaki bu artış ve taramalar nedeniyle kansere spesifik mortalitenin azaldığı gösterilmiştir. Lakin PSA'nın bu yararına karşılık prostat biyopsilerinde %70-80'ne varan artışa sebep olmuştur (Schroder, 2009). Bu sonuçlar eşliğinde klinik önemi olmayan kanserin tespitindeki artışa bağlı olarak, bu hastaların gereksiz fazladan tedasına ve bu tedavilerin getirdiği morbiditenin artmasına sebep olmuştur.

Günümüzde serum PSA ideal bir biyomarker olmamasına rağmen prostat kanseri tanısı için en sık kullanılan tanı aracıdır. Ancak PSA'nın kanser spesifitesindeki düşüklüğü nedeniyle ve sebep olduğu sorunlar nedeniyle PSA'nın yerine kullanılacak daha spesifik farklı biyomarkerlar kullanımı gündeme gelmiştir. Bu sebeple, son yıllarda yapılan çalışmalar prostat kanseri tanısında ideal biyomarker bulmak için yapılmıştır. Bununla birlikte PSA'nın sensitivite ve spesifitesini artırabilecek PSA türevleri olan yaşa özgü PSA, PSA ikiye katlanma zamanı, PSA hızı, PSA dansitesi ve serbest/kompleks PSA ile araştırmalar yapılmıştır. PSA türevlerinin değerlendirildiği bu araştırmalar özellikle gri zon olarak kabul edilen PSA değeri 4-10 ng/ml arasında yapılmıştır.

PSA dansitesi (PSAD): PSAD, total PSA seviyesinin TRUS ile ölçülen prostat volümüne oranlanması ile hesaplanmaktadır. PSAD, PSA gri zonda olan hastalarda BPH ile kanser ayrımını yapabilmeyi amaçlanmış ve 1992 yılında PSA düzeylerinin, prostat volümüne ile korele olduğu gösterilmesi sonucunda kullanımına girmiştir. PSAD'ın eşik değeri; 0,15 ng/ml/cc olarak alındığında kanser saptama oranında artış sağlayabileceği gösterilmiştir (Seaman, 1994). Ancak başka bir çalışmada bu değerde baz alındığında kanserlerin %50'sinin atlanabileceğini gösterilmiştir (Catalona, 1998). Diğer bir çalışmada PSA gri zonda (4-10 ng/ml aralığında) eşik değer 0,10 ng/ml/cc alındığında, tPSA 10-20 ng/ml/cc aralığında eşik değer 0,19 ng/ml/cc alındığında PSAD duyarlılığının artacağı bildirilmiştir (Stephan, 2005). Ancak TRUS'un hastalara oluşturduğu rahatsızlık, ölçümde uygulayana göre

değişkenlik ve tanı maliyetindeki artış sebebi ile PSAD uygulamasını sınırlandırmaktadır.

PSA hızı (PSA-V): PSA-V, PSA'nın zamanla artışını gözlenmesi ile kullanılmaktadır. PSA'nın en az 12-18 aylık süre takibinde üç kez PSA ölçümüne ihtiyaç duyulmaktadır. PSA-V değerinin yılda 0,5 ng/ml veya daha fazla artışı kanser saptamada duyarlılığın %72, özgünlüğün ise %95 olduğu bildirilmiştir (Smith, 1994). Ancak PSA'nın farklı nedenlerden etkilenebilmesi ve farklı zamanlarda ölçüm farklılıkları nedeniyle uygulamanın sınırlandırılmasına sebep olmaktadır.

PSA ikiye katlanma zamanı (PSA-DT): PSA-DT, kanser tanısı yerine tedaviden sonra prognoz ve nüks öngörüsünde için kullanılmıştır. PSA-DT 10 aydan kısa olduğu vakalarda prognozun kötü olduğu ve metastazsız sağ kalım oranlarının ise düşük olduğu saptanmıştır (Pound, 1999). Diğer bir çalışmada ise radyoterapi ve cerrahi sonrası PSA nüksü olan vakalarda, düşük PSA-DT süresinin kansere bağlı ölüm oranlarının artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Freedland, 2005). PSA-DT zaman bağımlı olması nedeniyle tedavi sonrası takipte kullanılır ve biyopsi kararı vermede kullanılmaz.

Serbest/total PSA: PSA 4-10 ng/ml aralığında gri zondaki hastalarda s/t PSA oranının düşük olması, PSA seviyesindeki artışın prostat kanseri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda s/t PSA değerinin kanserli hastalarında daha düşük olduğu gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada s/t PSA seviyelerinin düşük olması prostat kanserli vakalarda hastalığın daha agresif olduğu gösterilmiştir (Carter, 1997). PSA gri zondaki hastalarda eşik değer %25 olarak alındığında prostat kanserlerinin %95'inin tespit edildiği ve hastaların %20 oranında gereksiz biyopsiden korunabildiği bildirilmiştir (Brawer, 1993). Farklı bir çalışmada s/t PSA oranının %10'un altındaki hastalarda %56'sında prostat kanseri saptanırken, oranı %25'in üstündeki hastalarda ise %25'ten az kanser tespit edildiği bildirilmiştir (Catalona, 1998). BPH ile prostat kanserinin ayrımının yapılacağı kesinleşmiş bir s/t PSA eşik değeri yoktur. s/t PSA oranının yüksek eşik değer alındığında sensitiviteyi arttıp spesifiteyi azaltmakta klinik önemi olan kanserlerin tanı konmamasına sebep olabilmektedir.

Yaşa özgü PSA: Erkeklerde prostat büyüklüğü ve glandüler epitelyum miktarını PSA düzeyleri ile ilişkilidir. Yaşın artması ile prostat boyutunun artmasına

ve dolayısıyla PSA düzeylerinin de artışına sebep olmaktadır. Çalışmalar sonucunda yaşa bağlı referans aralığı belirlenmesi ile genç hastaların kanser saptama oranlarında artışa ve yaşlı hastalarda ise PSA'nın özgünlüğünde artış sağlayacağı belirtilmiştir. PSA değerleri 40-49 yaş aralığında: 0-2,5 ng/ml, 50-59 yaş aralığında: 0-3,5 ng/ml, 60-69 yaş aralığında: 0-4,5 ng/ml, 70-79 yaş aralığında: 0-6,5 ng/ml olarak alındığı hastalarda özgünlüğün %95 olduğu gösterilmiştir (Oesterling, 1993). Bu değer aralıkları kullanımı ile yapılan çalışmada 60 yaş altındaki hastalarda fazladan 74 kanser vakasına tanı konmuş ve bu hastaların %80'ninin lokalize prostat kanseri olup küratif tedavi yapılabilecek kanserler olduğu gösterilmiştir (Partin, 1994). Yinede yaşa bağlı PSA kullanımı sonucunda genç erkeklerde gereksiz biyopsi sayısında artış ve buna bağlı olarak maliyet ve morbidite artışına neden olmakta, yaşlılarda ise kanser olan hastaların atlanabileceği bilinen bir gerçek olarak kullanımını sınırlandırmaktadır.

2.2.3.2.2. PSA Dışı Biyomarkırlar

PSA-V ve PSA-DT tetkiklerinin uygulamadaki zorlukları nedeniyle spesifitede oranında artış sağlamasına rağmen yaygın kullanıma girememiştir. Yaşa bağlı PSA aralıklarının kullanımı, biyopside yanlış negatif oranını azaltmakla birlikte klinik önemli kanserlerin atlanmasına sebep olmaktadır. PSA gri zonda hastalarda özgünlüğü en çok arttıran görülen tetkik s/t PSA değeridir.

Çalışmaların sonucunda PSA türevleri kullanımındaki zorluklar sebebiyle ve beklenen özgünlüğe ve duyarlılığa sahip olamadıkları için PSA dışında yeni doku ve serum biyomarkerlarına ihtiyaç vardır. Yeni çalışmalardaki genetik ve moleküler incelemelerin artışı ile yeni biyomarkerlar tespit edilmeye başlanmıştır. Yeni bulunan biyomarkerların prostat kanserinin tanı ve tedavisinde yeri ve PSA'ya üstün olup olmadıkları zamanla belli olacaktır. Bu biyomarkerlar genel olarak kan, idrar ve doku örneklerinden çeşitli yöntemler kullanılarak elde edilmektedir.

Human Kallikrein 2 (hK2): hK2, aminoasit dizilimi PSA ile %80 oranında benzerlik gösteren bir serin proteazdır. PSA ve hK2 prostat bezinden salgılanmaktadır. hK2, serumda, plazmada, semende ve prostat dokusundaki miktarı toplam PSA'nın %2'sine tekabül etmektedir. hK2, PSA gibi dolaşımda serin proteaz inhibitörlerine serbest veya bağlı bulunurlar (Becker, 2000). hK2, PSA'ya benzer şekilde prostat kanserinde aşırı eksprese edilir ve serumdan ölçülebilir. Çalışmalarda

PSA türevleri ile serum hK2 düzeyleri birlikte kullanımı ile prostat kanseri tanısında yardımcı olabileceği bildirilmiştir (Becker, 2000). Bazı çalışmalarda hK2'nin radikal cerrahi yapılanlarda ekstrakapsuler yayılımı, kötü differansiyasyonu ve biyokimyasal nüksü öngördüğü bildirilse de başka çalışmalar tarafından bu bulgular desteklenmemiştir (Kurek, 2004). hK2'nin tek başına prostat kanseri tanı ve evrelemedeki rolü tartışmalı olması ile birlikte, PSA ve türevleri ile birlikte kullanımı, prostat biyopsilerini tahmininde, tek başına PSA'ya ile karşılaştırıldığında oran %68'den %83'e çıkmaktadır. Bunun sonucunda biyopsi sayısında %50 oranında azalma ile birlikte tanı konamayan yüksek gradeli tümör oranının %8'e düşmektedir (Vickers, 2008).

Prostat Kanseri Antijeni 3 (PCA-3): PCA-3, prostat kanserinde kullanımda olan en spesifik biyomarkerdir. PCA-3, diğer bir adı da DD3'tür ve 9. kromozomda bulunup ve kodlama yapmayan bir RNA'dır. PCA-3 RNA ekspresyonu prostat dokusuna spesifik olup, vücutta başka hiçbir organ veya tümörde ekspresyonu olmamaktadır (Bussemakers, 1999). PCA-3 geni prostat kanserli dokuda ilk olarak 1990'lı yıllarda tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada PCA-3 mRNA'nın ekspresyonunun radikal prostatektomi doku örneklerinde normal prostat dokusuna göre daha fazla olduğu gösterilmesiyle PCA-3'ün prostat kanseri için yeni bir biyomarker olabileceği bildirilmiştir (Bussemakers, 1999). Yapılan çoğu çalışmada, PCA-3 prostat kanserli dokuda normal dokuya ile karşılaştırıldığında ortalama 66 kat daha çok ekspre edildiği, bununla birlikte kanserli hücre oranının %10'dan daha az olduğu prostatlarda bile ortalama 11 kat fazla olduğu gösterilmiş ve PCA-3'ün prostat kanseri spesifik bir biyomarker olabileceği gösterilmiştir. PRM muayene sonrası prostat kanser hücrelerinin saptanması ile reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) bazlı PCA-3 testi gündeme gelmiştir (Hessels, 2003). Bu testte örnek toplanması rektal muayene ile prostatın her lobuna lateralden mediale doğru 3 kez sıvazlanması ve sonrasında alınan ilk 20-30 cc'lik idrar örneğinin incelenmesi PCR tekniği sayesinde gizlenmiş birkaç kanserli hücrenin bile tespit edilebileceği düşünülmüş ve TMA (transkripsiyon aracılı amplifikasyon paneli, APTİMAR) bazlı PCA-3 testi FDA tarafından onaylanmıştır. PCA-3 mRNA/PSA mRNA oranı, PCA-3 skoru olarak tanımlanmış ve bu skor prostat biyopsilerinin kanseri olasılığını saptamada kullanılan kantitatif bir ölçüm yöntemi olarak tanımlanmıştır. Bu skorun artması ile birlikte biyopsinin pozitif gelme ihtimali de o

kadar yükselmektedir (Groskopf, 2006). Yapılan bir çalışmada PCA-3 skorunun 5'in altında olduğu değerlerde pozitif biyopsi oranı %14 gelmesine karşın, PCA-3 skorunun 100'ün üzerinde olduğu değerlerde pozitif gelme oranı %70 olarak tespit edilmiştir (Deras, 2008). Çoğu çalışmada ortalama PCA-3 skorunun biyopsisi kanser gelen grupta biyopsisi benign gelen gruba ve kanser riski olmayan sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğu gösterilmiş ve PCA-3 skoru için belirlenen 35 değeri, duyarlılığı ve özgünlüğü en iyi dengeleyen eşik değeri olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmaların sonucunda PSA'nın özgünlüğü %47 bulunmuş iken PCA-3 testinin duyarlılığı %66 ve özgünlüğü ise %77 olarak bildirilmiş ve PSA'ya göre üstün olduğu gösterilmiştir (Groskopf, 2006).

PCA-3 testi ile sPSA/tPSA oranının tekrarlanan biyopsi sonucunu tahmin etme olasılığının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada PCA-3 testinin sPSA/tPSA oranına göre daha üstün olduğunu gösterilmiştir. PCA skoru eşik değeri 20 alındığında tekrar biyopsilerde %44 oranında azalma sağlanırken, klinik önemli kanserlerin sadece %9'unun kaçırıldığı saptanmıştır (Haese, 2008). İçinde PCA-3'ünde bulunduğu biyopsi sonucunu kestirebilen ve risk altındaki hastaları belirlemede kullanılan nomogramlar geliştirilmiş ve PCA-3'ün biyopsi kararı verebilmede yardımcı olabileceği ve biyopsinin öngörü kesinliğini arttırdığını gösteren çalışmalarda vardır (Perdona, 2011). Bununla birlikte PCA-3'ün tümörün grade'i, evresi ve hacmi ile arasında korelasyon olduğunu gösteren çalışmalarda vardır (Groskopf, 2006). PCA-3 skoru kansere spesifiktir ve PSA'nın etkilendiği hasta yaşı, prostat hacmi, prostatit, BPH ve 5-alfaredüktaz inhibitörlerinin kullanımı ile etkilenmez. PSA yüksekliğine sebep olan bu benign durumlarında, prostat kanserini tespitinde PSA'ya göre daha özgün olan PCA-3 testi kullanılabilirliği bildirilmiştir (Salagierski, 2012). PCA-3 prostat kanserinde öncü lezyon olan High Grade İntraprostatik Neoplazi'nin (HGPN) tespitinde faydalı olabileceği bildirilmiştir. PCA-3 skorlarının, HGPN olan hastaların olmayanlara göre %16 oranında daha yüksek olduğu gösterilmiş ve bu sonuçların eşliğinde HGPN tanısı olan hastaların takibinde artan PCA-3 skoru tekrar biyopsi kararı almada fayda sağlayacağı düşünülmüştür (Haese, 2008). Prostat kanserinde iyi bir belirteç olduğu düşünülen PCA-3 skorunun, yapılan çalışmalar sonucunda dört başlık altında incelenip, takip ve tedavi belirlenebilir. Biyopsi sonucu negatif olup ve PCA-3 skorunun düşük olduğu hastalarda takip, biyopsi sonucu negatif olup ve PCA-3

skorunun yüksek olduğu hastalarda MR ile ileri görüntüleme, biyopsi sonucu pozitif olup ve PCA-3 skorunun düşük olduğu hastalarda aktif izlem, biyopsi sonucu pozitif olup ve PCA-3 skorunun yüksek olduğu hastalarda ise tedavi gerekliliği gibi bir tedavi planı oluşturulabilir (Hessels, 2009). Çalışmaların sonucunda PCA-3 skoru için bir eşik değerin henüz net bir kabul olmaması sebebi ile PCA-3 skoru kullanımı sınırlanabilmektedir ve daha büyük kohortlu serilerin olduğu daha homojen grupların olduğu yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

TMPRSS2-ERG Gen Transfüzyonu: Yeni yapılan çalışmalarda prostat kanserinde ETS ailesinden olan ERG gen ile androjen bağımlı transmembran serin 2 geni (TMPRSS2) arasında füzyonun olduğu saptanmıştır (Tomlins, 2005). ERG prostat kanseri oluşumunda önemli rol oynayan ERG bir onkogendir ve ERG geni ile TMPRSS2 arasındaki füzyon prostat kanserinde en çok karşılaşılan genetik bozukluktur. 21. kromozomda yer alan bu iki gen aralarındaki DNA kaybı sonucunda aralarında füzyon meydana gelir (Perner, 2006). Bu füzyonların prostat kanseri gelişiminde rolü gösterilmesi üzerine bir biyomarker olarak kullanımı gündeme gelmiştir. PCA-3'teki gibi TMPRSS2-ERG gen füzyonu da prostat masajı sonrasında alınan idrarda örneklerinde saptanabilmektedir. Laxman ve ark yaptığı çalışmada 19 prostat kanserli hastanın 8'inde prostat masajı ile elde edilen idrar örneğinde PCR yöntemi ile TMPRSS2-ERG gen füzyonu saptanmıştır (Laxman, 2006). PSA ≥ 3 ng/ml olan prostat kanserli 108 hastanın dahil edildiği bir çalışmada prostat kanserini tanısında TMPRSS2-ERG füzyonunun duyarlılığı %37, özgünlüğü ise %97 olarak gösterilmiştir (Hessels, 2006). Aynı zamanda TMPRSS2-ERG füzyonunun prostat kanserli hastalarda gösterilmesinin bu hastalarda hormonal tedaviye alınacak cevabıda belirleyebileceğini gösteren çalışmalarda vardır. Benzer şekilde bir çalışmada ERG pozitifliği olan hastaların adjuvan hormonal tedaviye olan yanıtı, negatif olanlara göre daha iyi olduğu bildirilmiştir (Karnes, 2010). TMPRSS2-ERG gen füzyonunun prognoz üzerine etkisinin olduğu ve hatta bu füzyonun prostat kanserinde yüksek gleason skoru, tümör evresi ve ölüme sebep olan agresif kanser özelliğine sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak bunun tersine radikal cerrahi yapılan hastalar ile gen füzyonu ve prognoz arasında bir korelasyon bulunmadığını gösteren çalışmalarda vardır (Gopalan, 2009). Prostat kanserinde TMPRSS2-ERG gen füzyonunun yüksek özgünlüğü sebebi ile prostat kanseri yeni bir biyomarker olabileceği düşünülmeyle beraber daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Alfa-Metilaçil-Koenzim A Rasemaz: Alfa-metilaçil koenzim A rasemaz (AMAKR) bir enzimi, 5. kromozomun üzerinde yer alan, dallı zincirli yağ asitlerinin sentezinde ve oksidatif metabolizmada görev alan bir enzimdir. Prostat kanserinde bu genin fazla ekspre edildiği gösterilmiştir (Luo, 2002). Ayrıca Chan ve ark. yaptığı çalışmada prostat kanseri gelişiminde bu enzimle arasındaki potansiyel ilişkiyi olduğu bildirilmiştir. AMAKR, RV-PCR tekniği ile mRNA'sı idrar ve serumda saptanabilmektedir.

Jiang ve ark. yaptığı çalışmada 137 prostat kanserli doku ile 70 benign prostat dokusu AMAKR monoklonal bir antikor ile boyanmıştır. 137 kanserli dokunun tamamında AMAKR'nin ekspresyonu olduğu gösterilmiş ve duyarlılığının %100, özgünlüğünün ise %88 olduğu bildirilmiştir (Jiang, 2001). Diğer bir çalışmada AMAKR ekspresyonu ve p63 antikorlarının prostat kanseri tespitinde birlikte kullanımı doğruluk oranını artırılabilirliği bildirilmiştir (Luo, 2002). Prostat kanseri tanısında üriner AMAKR skoru ile serum PSA ölçümü karşılaştırıldığında, AMAKR skoru üstün olduğu, duyarlılığının %70 ve özgünlüğünün %71 olduğu gösterilen çalışmada, AMAKR ve PCA-3'ün birlikte kullanıldığında ise duyarlılık ve özgünlük değerlerinin sırası ile %81 ve %84'e çıkacağını gösterilmiştir (Ouyang, 2009). Prostat biyopsilerinde atipik lezyonlara prostat kanseri tanısı konulmasında AMAKR immün boyama tekniği standart olarak kullanılmaktadır (Jiang, 2004).

Glutasyon S-Transferaz P 1 (GSTP1): Glutasyon S-transferaz (GST) familyasını enzimlerinin hücre metabolizmada birçok fonksiyonu olmakla birlikte, zararlı substratların vücuttan uzaklaştırılması en önemli olanıdır (Jakoby, 1978). Normal prostat dokusunda yüksek oranda bulunmakla birlikte prostat kanseri dokusunda GSTP1 geninin hipermetilasyonu sonucunda ekspresyonunda azalma olduğu saptanmıştır. Prostat kanserinde en sık gözlenen moleküler değişiklik GSTP1 geninin hipermetilasyonuna bağlı GSTP1 yokluğudur (Harden, 2003). Bu enzimlerin yokluğunda prostat kanseri gelişiminin artması, bu enzimlerin prostat hücrelerinde koruyucu rol olabileceğini düşündürmektedir. Son yapılan çalışmalarda prostat kanseri tanısında GSTP1 metilasyonunun özgünlüğü %93 ile %100 arasında, duyarlılığı ise %21 ile %39 arasında olduğu bildirilmiş ancak prostat masajı ile alınan idrar örnekleri ile bu sonucun duyarlılığının %75'e kadar çıkabilirdiği gösterilmiştir (Bryzgunova, 2008). Prostat kanseri tanısında, GSTP1

hipermetilasyonu kullanılabileceği düşünülse de yeterli verinin olmaması kullanımını sınırlandırmaktadır.

Prostat Spesifik Membran Antijeni (PSMA): PSMA, prostat epitel hücrelerinden eksprese edilen hücre zarı glukoproteinidir. Az bir miktarda diğer dokularda da eksprese edilsede prostata oldukça spesifiktir. İmmunohistokimyasal inceleme yöntemi ile PSMA'nın malign prostat dokusunda benign prostat dokusuna oranla prostat epitel hücrelerinde daha çok eksprese edildiği bildirilmiştir (Roobol, 2011). Prostat kanserinde PSMA'nın, hasta serumlarında daha yüksek olduğu gösterilmiş ve bu artışın gleason skoru ile körele olduğu bildirilmiştir. Yine aynı şekilde kastrasyona dirençli prostat kanserinde evre progresyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Murphy, 1995). Ancak hastalık takibinde PSMA'nın PSA'ya bir üstünlüğünün olmadığını gösteren çalışmalarda vardır (Beckett, 1999).

Endoglin (CD 105): Endoglin, görevi anjiyogenezi düzenlemek olan damar endotelinde bulunan bir transmembran glikoproteinidir (Shariat, 2011). Yapılan bir çalışmada serum endoglin seviyelerinin lenf nodlarına tutulumu ve biyokimyasal nüks ile ilişkisi saptanmıştır (Fujita, 2009).

Urokinaz Plazminojen Aktivasyonu (UPA): UPA bir serin proteazdır, aynı zamanda ekstraselüler matriksin yıkımında ve tümör gelişiminin çeşitli evrelerinde yer aldığı için potansiyel bir biyomarkerdir (Shariat, 2011). UPA, reseptörüne bağlanması (UPAR) ile aktifleşir ve ekstraselüler matriks proteinleri yıkar. Radikal prostatektomi spesmeninde UPA'nın immunohistokimyasal olarak gösterilmesi agresif kanser nüksü ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Gupta, 2009). Preoperatif serum UPAR ve UPA düzeylerinin ölçüldüğü geniş çaplı bir çalışmada da, radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nüks ve uzak metastaz gelişimi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (Shariat, 2007).

Transforming Growth Faktor-Beta 1 (TGF-B1) ve Interlokin-6 (IL-6): TGF-B1 anjiyogenez, proliferasyon ve immun yanıt rol oynayan bir büyüme faktörüdür. IL-6'da hematopoetik mekanizmaları ve immun yanıtı düzenleyen sitokindir. Her iki sitokin, prostat kanserinde agresif seyri ve progresyonu öngörmeye yararlı olabileceği düşünülmüştür (Shariat, 2011). Standart nomogramlar ile TGF-B1 ve IL-6 eklendiği nomogramlar karşılaştırıldığında radikal prostatektomi

sonrası nüksü belirlemede doğruluk oranını %75'ten %84'e yükseldiği gösterilmiştir (Kattan, 2003).

Androjen Reseptörü (AR): Yapılan çalışmalar sonucunda prostat kanserinin ilerlemesi ve hormona rezistans hale gelmesinde AR'ın etkili olduğu bilinmektedir. Radikal prostatektomili hastalar ile yapılan çalışma sonucunda yüksek AR gösterilmesi, biyokimyasal nüks ihtimalini azalttığı bildirilmiştir (Li, 2004). Diğer çalışmalarda da AR'ın prostat kanserindeki prognostik değeri olduğu gösterilmiştir. Ancak, AR'ının genotipindeki değişiklikler sebebi ile tespitinde zorluklar olabilmekte ve daha ayrıntılı genetik incelemeler gerekebilmektedir.

Ki-67: Ki-67 prostat kanseri hastalarında prognostik değeri gösterilmiş, tümör proliferasyonunu gösteren bir proteindir (Berney, 2009). Ancak kullanıma girmesi için yeterli çalışma bulunmamaktadır.

P53: p53 çoğu kanserde tümörsüpresör gen olarak görev yapmaktadır ve prostat kanserinde de prognostik önemi vardır. Son çalışmalarda, p53'un prostat kanserinde prognostik önemi olmakla birlikte bu değerin Ki-67'den daha az olduğu gösterilmiştir (Kudahetti, 2009).

Dolaşımdaki Tümör Hücreleri (DHT): Kan dolaşımına geçen tümör hücrelerinin metastazlara sebep olduğu bilinmektedir. Günümüzde DTH'nin saptanması mümkündür. Prognostik tümör belirteci olarak kullanılan ve FDA tarafından onaylanmış CellSearchTM isimli sistem ile DTH'ni sayılması ile metastatik prostat kanserli hastalarda tedavinin etkinliğini değerlendirmeyi mümkün kılmaktadır (de Bono, 2008). Kastrasyon rezistans 63 prostat kanserli hastanın dahil edildiği bir çalışmada, DTH'ni tespit edilmiş ve prostat kanseri hücrelerin genotipini floresan insitu hibridizasyon (FISH) yöntemi ile çıkartılmıştır (Shaffer, 2007). DTH'nin FISH yöntemi ile yapılan genetik profilendirmesi %87'nin üzerinde başarı oranına sahip olup ve kastrasyon rezistans prostat kanseri takibinde kullanılabileceği bildirilmiştir (Leversha, 2009).

Prostate Health Index (Ph İndeksi): PSA, ilk olarak prostat epitelyum hücrelerinden pro-PSA olarak üretilir ve sonra olağan sürecinde hK2 veya diğer proteazlarla proteolitik sürece uğrayarak dolaşıma salınır. Ancak prostat kanserinde görülen hücre bozulması sonucunda pro-PSA'nın proteolitik süreci bozulur ve dolaşıma daha çok pro-PSA çıkar. Dolaşıma pro-PSA'nın izoformları olan (-2), (-4),

(-5)-pro-PSA salınır (Shariat, 2011). Prostat kanserinde pro-PSA artışının gösterilmesiyle Phi indeksi kullanımı gündeme gelmiştir. Phi indeksi, (-2) pro-PSA/fPSA \times PSA^{1/2} formülü ile hesaplanır. PSA 2-10 ng/ml aralığında, prostat biyopsisi yapılan 892 hasta alındığı çalışmada, Phi indeksi %25'in üzerindeki değerlerde kanser saptama ihtimali %18 iken, %55'in üzerindeki değerlerde bu oran %52 olduğu bildirilmiştir. Phi indeks, tek başına t-PSA, f-PSA, pro-PSA'ya göre özgünlüğünün ve duyarlılığının daha üstün olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte Phi indeksinin prostat hacminden ve yaştan etkilenmediği ve gleason skoru ile arasında korelasyon olduğu ve kanserin biyolojik davranışını gösterdiği bildirilmiştir (Catalona, 2011).

Dolaşımdaki Micro-RNA'lar: Micro-RNA'lar (miR), boyut olarak küçük, protein kodlaması yapmayan RNA'ladır ve protein kodlayan genlerin ekspresyonunu kontrol ederler. miR'ler tümör oluşumu ve metastazı göstermede potansiyel bir biyomarkerdir (Catto, 2011). Bazı belirlenmiş miR'ler (21, 125b, 221 ve 222) onkogenik mikroRNA familyasındandır ve agresif prostat kanseri ile ilişkilidir (Sun, 2009). miR21'in ekspresyonundaki artış PTEN ve diğer tümör baskılayıcı genleri baskılar ve tümörün büyümesini kontrol eder (Nikitina, 2012). miRNA ve PSA birlikte kullanımı prostat kanserinde faydalı olabilir, ancak nukleik asit tespitindeki zorluklar sebebi ile miRNA klinik kullanımda yer almamaktadır.

2.2.3.2.3. Parmakla Rektal Muayene

Parmakla rektal muayenede prostat patolojileri, prostat asimetrisi, nodül, seminal vezikül ve rektum patolojileri anlaşılabilir. PRM prostat kanser tarama ve tanısında uygulanan en basit yöntemdir. PRM ile belirlenen prostat nodüllerinin sadece 1/3'ü aslında prostat kanseri iken geriye kalanlar ise BPH, prostatit, seminal vezikül anomalileri, prostat taşı ve rektal patolojilerdir. Parmakla rektal muayene yöntemi prostat kanserlerinin lokal yayılımlarının değerlendirilmesinde ilk kullanılan yöntemdir. Ancak, prostat kanserlerinin az bir kısmının palpabl olması ve palpabl kanserlerin de bu aşamada prostat kapsülünü aşmış durumda olması, bu yöntemin önemli dezavantajlarını oluşturmaktadır (Cooner, 1990). Populasyonun taranmasıyla yapılan bir çalışmada PRM'nin pozitif öngörü değeri PSA değerinin 0 ile 2,9 ng/ml olduğu aralıkta %4 ile %11 arasında iken, PSA değerinin 3 ile 9,9 ng/ml olduğu aralıkta iken bu değer %33 ile %83 olarak hesaplanmıştır. Aynı çalışmada, PRM olmadan tüm kanserlerin %17,3'nü atlanacağı belirtilmiştir (Schroder, 1998).

PRM tek başına kullanıldığı zaman kanserlerin %23-%45'ini atlamaktadır (Cooner, 1990). Üstelik PRM ile yakalanan kanserler genellikle ileri evre kanserler olmaktadır. PSA değerine bakılmaksızın PRM'de anormallik saptanan her hastaya biyopsi yapılmalıdır. Çünkü prostat kanserlerinin %25'inde PSA değeri normal kabul edilen 4 ng/ml'nin altındadır.

2.2.3.2.4. Transrektal Ultrasonografi (TRUS)

Prostat kanseri genel olarak periferel zondan kaynaklanır ve bu kanserler ultrasonografide daha çok hipoekoik nodül olarak izlenirler. Ancak tek başına biyopsi yapılmadan nodülün hipoekoik görülmesi kesin kanser tanısı koydurmaz. Prostat kanserlerinin yaklaşık %60 hipoekoik, %30 izoekoik ve %10 oranında hiperekoik olduğu için (Shinohara, 1989) prostat kanserinin kesin tanı için biyopsi gereklidir (Lee, 1985, Ohori, 2005). Prostat kanserinde ekstrakapsüler yayılımın gösterilmesinde TRUS'nun değeri yüksektir. TRUS ile gözlenen lezyonun kapsüle uzanması, kapsülde yaylanmaya ya da düzensizliğe sebep olması ekstrakapsüler yayılım lehine değerlendirilir. TRUS ile kanserin prostat tabanından seminal veziküle invazyonu ya da içi sıvı dolu seminal veziküllerin içerisinde ekojenik görünüm izlenmesi ile de kanser dokusu gösterilebilir (Ohori, 1993). Power doppler ultrasonografi (PDUS) ve Renkli doppler ultrasonografi (RDUS) kullanılarak şüpheli lezyonların daha iyi saptandığı ileri sürülmektedir. RDUS ile prostat incelemesinde fokal ve şüpheli lezyon etrafındaki kan akımının artışının tespiti önemlidir. Bir başka çalışmada PDUS'nun, RDUS'ye göre vasküler alanı tespitinde daha üstün olduğu gösterilmiştir (Leventis, 2001). Yüksek grade gleasonu olan olgularda artmış kan akımı PDUS ile daha iyi görüntülenebilmektedir (Halpern, 2000). RDUS ile alınan hedefe yönelik biyopsilerde sensitivitesi %49-87 iken, spesifitesi %46-93 arasında değişmektedir (Leventis, 2001, Sedalaar, 2001, Cornud, 2000, Kuligowska, 2001). Ayrıca, teknolojideki gelişmeler eşliğinde US ile tümör neovaskülaritesinin gösterilmesi için mikron boyutunda gaz dolu baloncuk kontrast maddelerin kullanımı amaçlanmaktadır (Ellegala, 2003).

TRUS, sadece tanıda için değil tedavi modaliteleri olan brakiterapi ve kriyoterapi, hipertermi, fotodinamik terapi, tümör aşısının uygulanabilmesi, onkolitik virüsün direkt enjeksiyonu ve gen tedavisi gibi tedavi seçeneklerinin uygulanmasında tümöre ulaşmak içinde kullanılmaktadır. (Chaussy, 2003, Shalev, 2000).

2.2.3.2.5. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Yeni tanılı prostat kanseri hastalarında BT sıklıkla kullanılmakla beraber prostat kanserinin belirlemede ve tümör evrelemede yeri sınırlıdır. BT’de prostat ile levatör ani kasını ayırımı zordur ve prostat içi anatomiye de çok iyi gösteremez. Ancak, multidedektör BT teknolojisinde gelişmesiyle artmış temporal rezolüsyon sayesinde prostat içi anatomi daha iyi görüntülenebilmektedir (Hricak, 2007). Prostat kanserinde BT’nin temel kullanım amacı nodal (lenf nodu) evreleme içindir. Bu amaçla BT prostat kanserinde sadece Gleason skoru 7 üzerinde, serum PSA düzeyi 20 ng/ ml üzerinde ve klinik olarak tümör evresi T3 ve üstü olduğu durumlarda önerilir (O’Dowd, 1997).

Ancak nodal metastazlar sıklıkla mikroskopik düzeyde olduğundan BT’nin ve standart MR incelemelerinin nodal metastazı belirlemedeki yeri sınırlıdır.(Hricak, 2007) BT’nin nodal metastazın belirlemede 1980 yılında yapılmış bir çalışmada sensitivitesi %85, spesifitesi %67 olduğu gösterilmiştir (Walsh, 1980). 1998 yılında yayınlanan diğer bir çalışmada ise sensitivite %25 olarak saptanmıştır (Rorvik, 1998). Çalışmalarda bu farklılık PSA’nın kullanıma girmesiyle, prostat kanserinin daha küçük boyuta ve erken evrede saptanabilir olmasından kaynaklanmaktadır. (Hricak, 2007). BT’nin klinikte kullanımı yüksek riskli hastaların temel muayenelerinde ve ilerlemiş lokal hastalığı olan hastalarda (ekstrakapsüler hastalık, seminal vezikül invazyonu, mesane tabanı, levator ani kası, rektum ya da pelvik çatı gibi komşu yapılara invazyonu gibi) faydalıdır. (Hricak, 2007).

Prostat kanserinde nodal tutulum sırayla olur. Pelvik bölgedeki obturatuvar bölgedeki lenf nodları tutulumu olmadan mediastinal lenf nodları tutulumu veya retroperitoneal lenf nodları tutulumu olmaz (Flocks, 1959).

Litik ya da blastik kemik metastazlarının BT de gösterilebilmesine karşın MR ve kemik sintigrafisi kemik metastazlarının gösterilmesinde BT'den daha üstündür. Kemik sintigrafisinde metastaz gösterildiği hastalarda BT normal sonuç verebilir. Ancak kemik sintigrafisinde artmış radyonüklid tutulumu izlenen hastalarda benign/malign lezyon ayırımında BT değerlidir (Van der Wall, 1998).

2.2.3.2.6. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Prostat ve çevre dokuların anatomisini en iyi gösteren görüntüleme yöntemi MRG’dir. Özellikle tesla gücü yüksek olan MRG sistemlerinin ve endorektal koil ile

yüzeysel koillerin birlikte kullanılırsa prostat bezinin kapsülü ve zonal anatomisi oldukça ayrıntılı değerlendirilebilmektedir. T1 ağırlıklı sekanslarda prostat bezi homojen orta sinyal intensitesinde görülmesi nedeniyle kanser doku ayırt edilemez. T2 ağırlıklı sekanslarda normal yüksek sinyal intensiteli sahip prostat dokusu içinde kanser dokusu hipointens olarak ayırtedilebilir (Schnall, 1990).

Periferal zondaki kanserlerin gösterilmesinde çok etkin olan MRG'nin transizyonel zonda bu etkinliği azalır (Akin, 2006).

Biyopsinin neden olduğu hemoraji, prostatın incelenmesinde yanlışlıklara sebep olabilir. Bu sebeple MR görüntülemenin biyopsi yapıldıktan 3-4 hafta sonra yapılması önerilmektedir. Fakat son yıllarda artan biyopsi kor sayısı nedeniyle bu sürenin 6-8 haftaya olması tavsiye edilmektedir (White, 1995).

MRG'nin ekstrakapsüler yayılımın belirlemede sensitivitesi %13- 95 ve spesifitesi %49-97, seminal vezikül invazyonunun belirlenmesinde sensitivitesi %23-80 spesifitesi %81-99 olduğu gösterilmiştir (Sala, 2006, Presti, 1996). MRG'nin prostat kanseri evrelemedeki doğruluk payı %54'den %93'e kadar değişkenlik göstermektedir (Schnall, 1990, Outwater, 1994, Cornud, 2002, Bernstein, 2000). Lenf nodu metastazının gösterilmesinde kontrastsız MRG ve BT'nin birbirine üstünlüğü yoktur (Hricak, 2007). Ancak lenfotropik süpermagnetik nanopartiküller kullanılarak MRG kullanımının lenf nodu metastazlarının belirlenmesinde sensitivitesi %100, spesifitesi %95,7 bulunmuştur (Harisinghani, 2003). Kemik sintigrafisinde şüpheli tutulumların tanısında, kemik metastazlarının gösterilmesinde ve spinal kord basısının gösterilmesinde başarılıdır.

2.2.3.2.7. Dinamik Kontrastlı MRG

Kanserlerde genellikle normal parankimden dah önce nodüler kontrastlanma izlenir ve kontrastı daha erken bırakırlar. Bu patern tanı koydurucu olmasada prostat kanseri için önemlidir. Aynı zamanda prostat kanserlerinin bazıları hafif-orta derecede vasküleriteye sahip olduklarından bu metodla gösterilemez.

Prostat kanserinin gösterilmesinde dinamik kontrastlı MRG'nin sensitivitesi %73, spesifitesi %81 olarak raporlanmıştır (Jager, 1997).

2.2.3.2.8. MR Spektroskopi (MRS)

MRS, sitrat, kolin, lizin ve kreatin gibi hidrojen içerikli metabolitlerin seçilmiş bir doku planı içerisinde varlığını ve miktarını gösterebilir. Sitrat normal prostat dokusunda yüksek seviyelerde bulunur. Prostat kanseri dokuda ise normal prostat dokusundan farklı olarak sitrat miktarında azalma izlenirken kolin miktarında artma izlenir. Böylece Kolin/sitrat oranının artması MRS’de bir kanser tarama indeksi olarak kullanılabilir. Prostat kanserinin gösterilmesinde MRG’nin spesifitesinin artırılması ve tümörün metabolizmasının değerlendirilmesi için MRS faydalı olabilir (Scheidler, 1999).

2.2.3.2.9. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG)

Prostat kanseri lezyonlarında, DAG’da artmış hücre yoğunluğunun nedeni olduğu suyun kısıtlı hareket edebilmesinden kaynaklı “difüzyonu kısıtlanmış alanlar” olarak gösterilebilir. DAG datasından elde olunan Apparent Diffusion Coefficient haritalarında prostat kanseri lezyonları hipointens odaklar şeklinde görüntülenirler. Bu yönüyle DAG prostat kanserinin belirlenmesinde kullanılabilir. Fakat DAG’nin T2 ağırlıklı görüntülere belirgin üstünlüğü gösterilememiştir. Yine de cerrahi veya radyoterapi (RT) sonrası nüks düşünülen hastalarda önerilmektedir (Sato, 2005).

2.2.3.2.10. Sintigrafi

Sintigrafi, prostat kanserinin kemik metastazlarının belirlenmesinde kullanılır. PSA düzeyi 10 ng/ml altında olan hastalarda sintigrafide metastaz saptama ihtimali %1’den azdır. PSA düzeyi 10-50 ng/ml ise kemik metastaz oranı %10, 50 ng/ml üzerinde seviyelerde ise yaklaşık %50 olarak görülmektedir. Bu bilgiler ışığında kanıta dayalı klavuzlarda PSA düzeyi 10 ng/ml’nin altındaki hastalarda kemik sintigrafisi önerilmemektedir (Hricak, 2007). Osteoblastik kemik metastazlarının gösterilmesinde Tc-99m- metilen difosfonat (Tc-99m-MDP) ile yapılan kemik sintigrafisi etkin bir yöntemdir. Tüm vücut kemiklerin taranabilmesi bu yöntemin diğer büyük bir avantajıdır. Ayrıca tedaviye yanıtında değerlendirilmesinde kemik sintigrafisinin yeri vardır.

2.2.3.2.11. PET Görüntüleme

Kanserli dokuda metabolizmanın artması nedeniyle glikoz yolunun etkinliğinin bozulmasına sekonder glikoz analoglarının uptake’ini artış izlenir. Bu nedenle fluorine 18-fluorodeoksiglikoz (FDG) kullanılmaktadır. Yine de FDG

PET'in pelvik metastazların görüntülenmesinde faydası gösterilmemiştir (Sanz, 1999). PET ile BT'nin kombinasyonu kanser lokalizasyonunun daha iyi belirlenmesi sağlanmışsa da kanser inflamasyon ayrımının yapılmasında da yetersiz olduğu gösterilmiştir (Morris, 2002).

2.3. Netrin

Netrinler nöral ve vasküler gelişim için önemli öncü proteinleridir (Freitas, 2008). Netrinler ilk olarak 1990 yılında nematodlarda *Caenorhabditis elegans* da tanımlanmıştır ve *C. Elegans* isimlendirme prokolüne göre UNC-6 olarak isimlendirilmiştir (Hedgecock, 1990). UNC-6 memelilerde ilk olarak 1994 te kemirgenlerde spinal kortta komissural aksonların hayati bir klavuz işareti olarak tespit edilmiştir (Serafini, 1994). 2009 yılı itibariyle memli netrinler idantifiye edilmiştir (1,3,4, G1 ve G2). Netrin 1-4 salgılabılırken, G1 ve G2 netrinleri plazma membranında bulunur ve reseptör görevi görürler. G netrinlerinin netrin 1, 3 ve 4 den bağımsız geliştiği düşünülmektedir (Nakashiba, 2000). Omurgasızlarda salgılanan netrinlerin hepsi salgılanabilen netrinlerdendir (Rajasekharan, 2009). G netrinleri sadece omurgalı havyan türlerinde görülmektedir.

Netrin-1, 50-75 kD ağırlığında bir proteindir (Basnakian AG, 2008). Bütün netrinler laminin familyasının üyeleridir. Netrin 1, 2 ve 3'ün aminoterminal dizilişinin 2/3'ü laminin- γ 1 zincirinde görülen amino-terminal dizilişine benzemektedir (Serafini T, 1994, Wang H, 1999) ve G1, G2 ve 4 netrinlerinin amino-terminal zincirleri ise en çok laminin- β 1 zincirinin amino terminal dizilişine benzemektedir (Basnakian AG, 2008, Serafini T, 1994, Yin Y, 2000).

Netrinin sinir sistemi dışı dokuda da gelişme ve maturasyon regülasyonunda anahtar rol oynadığı keşfedilmiştir. Bu dokulardan bazıları akciğer, plesanta, damar, pankreas, kas ve meme bezi dokularıdır. Netrin doku morfogenezini hücre migrasyonu ve adezyonun gelişimini kontrol ederek katkıda bulunmaktadır (Sun K.L.W, 2011).

Çeşitli insan kanser çalışmalarında netrinin fazla sentezlendiği gösterilmiştir. Bununla birlikte bu işlemde belirli reseptörlerin down-regüle olduğu gösterilmiştir. Netrin reseptörleri DCC ve UNC5H apoptozisin düzenlenmesinden sorumludur. Netrin-1 yokluğu apoptozisten sorumludur ancak varlığında apoptozisin inhibisyonuna yol açar. Bu yol benzersiz, mitokondriyal bağımsız ve ölüm reseptörü

yolu ile kontrollü hücre ölümüne neden olur. Bu insan kolon epitelinde gözlenmiştir, villüslerin üst kısmındaki yüksek derecede doğal hücre ölümü netrin-1 düşük gradiyent farkıyla görülmektedir. Netrinin doku ölümü ve büyüme ile ilişkilidir. Tümör süpresör p53 netrin-1 ekspresyonundan sorumludur, netrin-1 belkide bu yolla p53 hücre siklusu regülasyonunda ilişkilidir. Netrin hücre ölümü düzenlenmesinde çok etkili olduğu için netrini kodlayan gen (NTN1) bir onkogen kabul edilir (Arakawa, 2004).

Netrin-1, iki ana reseptör ailesine bağlanarak etkilerini gösterir: Deleted in Colorectal Cancer (DCC) ve Uncoordinated-5 homolog (UNC5H) (Arakawa, 2004, Barallobre, 2005, Bernet, 2008). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda netrin-1'in sinir sistemi dışında da ekspre edildiği ve epitel dokusu gelişim pateminde de etkili olduğu gösterilmiştir. Buna örnek olarak meme bezi, pankreas ve akciğerlerde hücre adezyonu, motiltesi, proliferasyonu ve farklılaşması olmak üzere çeşitli süreçleri düzenlemektedir (Llambi, 2001, Ly NP, 2005, Mehlen, 2010, Mirakaj, 2010, Rosenberger, 2009, Wang, 2008). Hatta infalamasyon, anjiogenezis ve apoptoziste rolü olduğu bilinmektedir (Llambi, 2005, Ly NP, 2005, Navankasattusas, 2008, Nguyen, 2006, Wang, 2008, Wilson, 2006). Netrin-1 epitel hücresinde ekspresyonu hücre yaralanması ile indüklenmektedir ve bu nedenle organ yaralanması ve hastalıklarında biyomarker olabilir (Reeves, 2008, Ramesh, 2010).

Kanser gelişimi ve hayatta kalmasında netrin-1 ve reseptörlerinin rolü iyi tanımlanmıştır. Netrin-1 artan ekspresyonu ya da resptörlerinde ekspresyon kaybı, kanser gelişimi ve progresyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Dahası netrin-1 reseptörünün apoptozis bağlantılı düzenleyici fonksiyonu, yetişkinlerde meme ve bağırsak tümörü başlamasında ve progresyonunda sorumludur (Bernet, 2007, Fitamant, 2008). Apoptozisteki inhibisyon, reseptörlerin seviyesindeki azalma ile (Bernet, 2007, Fitamant, 2008, Mehlen, 2010, Paradisi, 2009) veya netrin-1 artan ekspresyonu ile meydana gelir. Son zamanlardaki yapılan çalışmalarda netrin-1'in aşırı ekspresyonu metastatik meme kanserinde tümör hücresinin hayatta kalması için seçici avantaj sağladığı gösterilmiştir (Fitamant, 2008) ve Link ve ark. (Link, 2007) netrin-1 aşırı ekspresyonunun kötü diferansiye pankreas kanserlerinde kötü sonuçlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Netrin-1 birçok kanser dokusunda aşırı ekspre edilir (Bernet, 2007, Delloye-Bourgeois, 2009, Fitamat, 2008) veya reseptörünün inhibisyonu ya da netrin-1 in down-

regülasyonuna bağlı indüklenen tümör apoptozisi, tümör regresyonuna neden olur. Netrin-1'in memede (Fitamant, 2008), kolorektal kanserlerde (Paradisi, 2009), akciğer kanseri (Delloye-Bourgeois, 2009), malign melanomda (Kaufman, 2009), pankreas kanserinde (Dumartin, 2010), ve beyin tümörlerinde (glioblastoma) (Delloye-Bourgeois, 2009) fazla ekspre edildiği gösterilmiştir.

Sonraki çalışmalarda netrin-1 düzeylerinin plazmada daha fazla olduğu gösterildi. Prostat, böbrek, karaciğer, hipofiz adenomları, glioblastoma, beyin meningiomu ve meme kaserinde dolaşımdaki netrin-1 değerleri istatistiksel olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (Ramesh, 2011).

Plazmadaki netrin-1 yüksek seviyeleri, plazma netrin-1 in insan kanserileri için genel bir biyomarker olabileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte netrin-1 tek bir kanser tipine spesifik olmamasına rağmen netrin-1 aşırı ekspresyonu ve plazmadaki yükselmeleri bir çok kanserde kullanılan bir çok biyomarker ile karşılaştırılabilir bildirilmiştir. Ramesh ve ark. çalışmasında netrin-1 insan kanserleri için güçlü bir biyomarker olduğu gösterilmiştir (Ramesh, 2011).

Günümüzde netrin-1'in prostat kanseri tanısında yapılmış spesifik bir çalışma yoktur. Bu çalışmada prostat kanseri ile netrin düzeyi arasındaki ilişki incelenerek netrin'in prostat kanseri tanısında değerinin ortaya konması amaçlanmıştır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Amacı

Çalışmamızda, 50 yaş üzeri erkeklerde PSA yüksekliği nedeniyle biyopsi yapılan histopatolojik olarak prostat kanseri tanısı alan, almayan ve PSA 4'ün altında biyopsi yapılmayan hastalarda netrin-1 düzeyleri ölçülerek, netrin-1'in prostat kanseri tanısındaki biyomarker değeri araştırmak amacıyla planlanmıştır.

3.2 Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Evreni

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi etik komisyonu tarafından 04.11.2014 tarihi 2014/299 sayılı karar ile yapılması onaylanan bu çalışma 15.12.2014-15.05.2015 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Üroloji Polikliniğine Periyodik Muayene Polikliniğinde yürütüldü.

Bu çalışmaya 50 yaş üzerindeki 90 erkek hasta alındı. PSA 4ng/ml üzerinde olan 60 hastaya biyopsi yapıldı. PSA 4ng/ml altında olan 30 hasta ise kontrol grubu olarak alındı.

3.3. Çalışmaya Alınma ve Alınmama Kriterleri

Grup1: PSA değeri 4 ng/ml üzerinde olup biyopsi sonucunda histopatolojik olarak prostat adenokanser tanısı almış 30 olgu,

Grup 2: PSA değeri 4 ng/ml üzerinde olup biyopsi sonucunda histopatolojik olarak benign gelen olgular,

Grup 3: PSA değer 4ng/ml altında olup biyopsi yapılmadan benign kabul edilen olgular.

Dışlama Kriterleri;

1)Prostat kanseri tanısı almış ve tedaviye (Radikal prostatektomi, Radyoterapi, Maksimal Androjen Blokajı vb) başlanmış hastalar,

2)Prostat cerrahisi hikayesi olan hastalar,

3)Prostat kanseri dışında malignite tanısı olanlar,

4)Tanı almış böbrek yetmezliği olanlar,

5)Tanı almış karaciğer yetersizliği olanlar,

6)SVO öyküsü olanlar,

- 7)Nörolojik hastalığı olanlar,
- 8)Antikonvülzan ilaç kullananlar,
- 9)Çalışmaya katılmak istemeyen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.4. Kan ve İdrar Örneklerinin analizi

Çalışma öncesinde her katılımcıdan Dünya Tıp Birliğinin Helsinki Deklarasyonu'na uyumlu aydınlatılmış onam formu alındı (Ek-A).

Kan parametrelerinin ölçüm yapılacağı cihazın, günlük, aylık ve 3 aylık standart bakım ve kalibrasyonları, anabilim dalı teknisyeni ve yetkili teknik servis elemanları tarafından düzenli olarak yapılmaktaydı.

Kişilerin kan örnekleri dirsek ön yüzündeki antekubital bölgeden %70'lik alkollü pamukla temizlendikten sonra alınarak EDTA'lı tüplere konuldu. İdrar, steril idrar kabına alındı. Kan ve idrar 2800 rpm'de 4° C'de yirmi dakika santrifüj edildikten sonra plazma ve idrar örnekleri ependorf tüplere konulup, -80° C'de çalışma anına kadar muhafaza edildi.

Netrin-1 düzeyleri ölçümü ELISA yöntemi ile Human Netrin-1 (NTN1) USCNK markalı ELISA hazır ticari kit kullanılarak Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A.D. laboratuvarında gerçekleştirildi. Bu çalışma için gerekli olan finansman Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kordinatörlüğü tarafından sağlandı.

3.5. İstatistiksel incelemeler

Katılımcılara ait sosyodemografik özellikler sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma, en küçük ve en büyük değer olarak; kategorik değişkenlerde ise yüzde olarak ifade edilmiştir. Bağımsız iki gruba ait sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Bağımsız iki gruptaki sürekli değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Gruplarda normal dağılım analizi yapıldı. Netrin ve yaş açısından gruplarda normal dağılım tespit edildi. Bu iki grup arasında karşılaştırma t-testi ile yapıldı. Bağımsız ikiden fazla gruptaki sürekli değişkenlerin ortalamaları karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin korelasyonun için Spearman rho korelasyon testi kullanılmıştır. Tanı testlerinin sensitivite ve spesifisiteilerinin karşılaştırılmasında ROC analizi uygulanmıştır. Tüm

hipotez testlerinde iki yönlü anlamlılık düzeyi 0.05 olarak belirlenmiş, $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Veriler bilgisayar ortamında (PASW/SPSS 18.0 istatistik paket programı kullanılarak) analiz edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda olguların gruplara göre yaş, plazma netrin-1, idrar netrin-1, idrar kreatinin, idrar kreatinine oranlanmış idrar netrin-1, PSA değerleri ve gleason skoru tablo 1 de özetlenmiştir.

Tablo 1. Gruplara göre ve tüm gruptaki ortalamalar standart sapmalar, en düşük en yüksek değerler

GRUP	Yaş	Plazma Netrin (pg/mL)	İdrar netrin (pg/mL)	İdrar kreatinin (mg/dL)	İdrar netrin (pg/mg kreatinine)	PSA	Gleason skoru
1	N	30	30	30	30	30	30
	Minimum	50	235,4	2,8	7,3	3,74	4,24
	Maximum	78	943	57,3	225,4	600	100
	Mean	66,07	625,67	20,92	109,3	39,57	26,72
	Std. Deviation	7,488	184,274	12,51	58,2	106,74	29,28
2	N	30	30	30	30	30	
	Minimum	50	238,3	1,2	10,3	0,68	4,82
	Maximum	77	853,2	542	258,6	1269,32	25,04
	Mean	62,23	539,48	43,3487	107,51	81,97	8,26
	Std. Deviation	6,207	124,82	95,74	52,94	231,29	4,35
3	N	30	30	30	30	30	
	Minimum	51	312,9	0,76	5,8	0,59	0,27
	Maximum	84	860,5	41,40	278,8	412,06	3,30
	Mean	61,33	497,53	21,30	86,59	76,21	1,49
	Std. Deviation	8,032	125,95	11,03	72,99	104,14	0,91
Total	N	90	90	90	90	90	30
	Minimum	50	235,4	0,76	5,80	0,59795	0,27
	Maximum	84	943	542,00	278,80	1269,324	100
	Mean	63,21	554,23	28,52	101,14	65,91	12,16
	Std. Deviation	7,490	155,52	56,47	62,13	158,22	20,02

Çalışmamızda yaş ortalaması 63 (± 7) dir. Prostat kanseri grubunda (grup 1) yaş ortalaması 66 (± 7), biyopsi negatif olan grupta (grup 2) yaş ortalaması 62 (± 6), BPH grubunda (grup 3) yaş ortalaması 61 (± 8) dir. Gruplar arasında yaş ortalamalarında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$).

Prostat kanseri grubunda ortalama gleason skoru 6,7 (6-9) dir.

Plazma netrin-1 düzeylerinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Bununla beraber idrar netrin-1 ($p > 0,05$), idrar kreatinin

($p>0,05$) ve idrar kreatine göre düzeltilmiş idrar netrin-1 ($p>0,05$) düzeylerinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. PSA ($p<0,01$) düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 2. Kruskal Wallis Testine Her 3 Grubun birbiriyle karşılaştırılması

	Plazma Netrin (pg/mL)	İdrar netrin (pg/mL)	İdrar kreatinin (mg/dL)	İdrar netrin (pg/mg creatinine)	PSA
Chi-Square	9,236	2,707	4,380	2,914	64,269
df	2	2	2	2	2
Asymp. Sig.	0,01	0,258	0,112	0,233	0,0001

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: GRUP

Grup 1 ile grup 2 karşılaştırıldığında plazma netrin-1 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Bununla beraber PSA düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0,01$) bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. Grup 1 ile Grup 2 plazma netrin-1 ile PSA'nın ile karşılaştırılması

		t-test for Equality of Means		
		t	df	Sig. (2-tailed)
Plazma Netrin (pg/mL)	Equal variances assumed	2,121	58	,038
	Equal variances not assumed	2,121	50,985	,039
PSA	Equal variances assumed	3,415	58	,001
	Equal variances not assumed	3,415	30,282	,002

Grup 1 ile grup 3 karşılaştırıldığında ise Plazma netrin-1 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,01$). Grup 1 (PSA değeri >4 ng/ml) ile Grup 3 (PSA değeri ≤ 4 ng/ml) karşılaştırıldığında PSA ($p < 0,001$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Grup 1 ile Grup 3 plazma netrin-1 ile PSA'nın karşılaştırılması

	Plazma Netrin (pg/mL)	PSA
Mann-Whitney U	254,000	0,0001
Wilcoxon W	719,000	465,000
Z	-2,898	-6,653
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,004	0,0001

a. Grouping Variable: GRUP 1,3

Grup 2 ile grup 3 karşılaştırıldığında PSA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p < 0,001$) bulunmuş iken, plazma netrin-1 ($p > 0,05$) düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Grup 2 ile Grup 3 plazma netrin-1 ile PSA'nın karşılaştırılması

	Plazma Netrin (pg/mL)	PSA
Mann-Whitney U	351,500	,000
Wilcoxon W	816,500	465,000
Z	-1,456	-6,653
Asymp. Sig. (2-tailed)	,145	,000

a. Grouping Variable: GRUP 2,3

Grup 1 prostat kanseri pozitif olarak, grup 2 ile 3 prostat kanseri negatif grup olarak birleştirilip ROC analizi yapılarak plazma netrin-1, idrar netrin-1 ve idrar kreatinine göre oranlanmış idrar netrin-1 ve PSA'nın biyomarker değeri olup olmadığı değerlendirildi. Hem Plazma netrin-1 ve hem PSA Prostat kanseri tanısı koymada belirleyici test (biyomarker) olarak izlenmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. ROC Analizi 1

Case Processing Summary

CA Grup	Valid N (listwise)
Positive ^a	30
Negative	60 (2 ve 3 alt grubu birleştirilmiş halde)

Larger values of the test result variable(s) indicate stronger evidence for a positive actual state.

a. The positive actual state is P Ca olanlar.

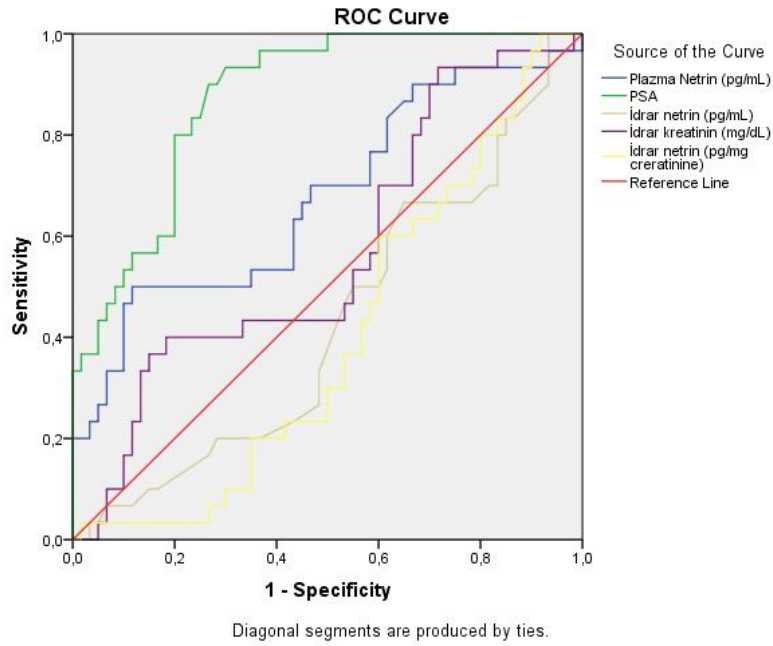
Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Plazma Netrin (pg/mL)	,677	,063	,006	,554	,801
PSA	,875	,035	,000	,805	,944
İdrar netrin (pg/mL)	,427	,063	,260	,303	,551
İdrar netrin (pg/mg kreatinine)	,399	,060	,121	,282	,517

The test result variable(s): Plazma Netrin (pg/mL), PSA, İdrar netrin (pg/mL) has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Grafik 1. ROC Grafiği 1

Çalışmamızda PSA değerleri 4-10 ng/ml arasında (gri zon) olan biyopsi sonucu kanser gelen 15 hasta (grup A) ile biyopsi yapıp sonucu benign gelen 24 hasta (grup B) plazma netrin-1 düzeyleri karşılaştırıldı. Grup A'nın plazma netrin-1 düzeylerinin grup B'ye göre daha yüksek olduğu bulunmuş ancak istatistiksel anlamlı fark ($p > 0,05$) olmadığı tespit edilmiştir. Ancak p değeri 0.053 ile sınırda istatistiksel anlamlı bulunmamıştır, hasta sayısı artırıldığında bu iki grubun plazma netrin-1 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark çıkabilir (Tablo 8).

Tablo 7. PSA gri-zondaki PKa hastaları ile Biyopsi negatif hastaların karşılaştırılması

Test Statistics^a					
	Plazma Netrin (pg/mL)	İdrar netrin (pg/mL)	İdrar kreatinin (mg/dL)	İdrar netrin (pg/mg creratinine)	PSA
Mann-Whitney U	113,00	153	154	172	119,5
Wilcoxon W	413,00	273	274	472	419,5
Z	-1,93	-0,780	-0,751	-0,231	-1,747
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,053	0,435	0,453	0,817	0,081
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	0,054 ^b	0,449 ^b	0,466 ^b	0,831 ^b	0,081 ^b

a. Grouping Variable: GRUP A,B

b. Not corrected for ties.

5. TARTIŞMA

Prostat kanseri batı toplumlarında en sık rastlanılan solid doku kanseri olup (Jemal, 2009) akciğer kanserinden sonra en sık 2. ölüme sebep olan kanserdir. Bu nedenle önemli bir sağlık problemi olarak görülmektedir. Şu anda klinikte kullanılan çok az biyomarkerın kanser tanısında faydası vardır (Cho WC, 2007, Sturgeon, 2009). Prostat kanseri tanısında en sık kullanılan ve günümüzde prostat kanseri tarama amacıyla kullanılan tek kabul görmüş biyomarker PSA'dır. Prostat kanserinin tanınmasında, hastalığın seyrinin takibinde, tedavinin etkinliğini takibinde PSA önemli bir biyomarkerdir. Ancak PSA'nın duyarlılık ve özgünlük eksikliği nedeniyle klinik kullanımda kesin bir cut-of değeri olmaması nedeniyle güvenilirliği tartışılan bir biyomarkerdir. Bunun nedeni PSA organa spesifik ama kansere spesifik olamayışından kaynaklanmaktadır. BPH ve prostatit gibi benign hastalıklar nedeniyle de artış gösterebilmektedir. Bu nedenle tek başına serum PSA ölçümü prostat kanserinin tespit edilmesi açısından spesifitesi düşük bir yöntemdir ve yanlış pozitif sonuçlara, gereksiz biyopsilere sebep olmaktadır. Çalışmamızda PSA'nın eşik değeri 4 ng/ml olarak ele alınıp biyopsi yapılan hastalarda, sonucu kanser gelen grup 1 ile sonucu benign gelen grup 2'nin plazma netrin-1 düzeyleri arasında istatistiksel fark olması, plazma netrin-1'in biyopsi kararı alınmasında PSA'nın prediktif değerini artırabileceği ve gereksiz biyopsi sayısını azaltabileceği tahmin edilmektedir.

Prostat kanseri tanısı prostat biyopsi sonucu doku incelemesi ile konulmaktadır. Biyopsi yapılacak hastaların belirlenmesinde PRM ve PSA kullanılmaktadır. PRM tek başına organa sınırlı prostat kanseri yakalamada yetersiz kalmaktadır (%21). PSA (%32), PRM'ye kıyasla daha fazla prostat kanseri yakalamaktadır. PSA ile PRM'nin birlikte kullanıldığında bu oran artmaktadır (%49). PSA 4ng/ml üzerinde PRM'e bakılmaksızın biyopsi yapılmaktadır. Ancak PSA 4ng/ml değerinin altında kaçırılan kanserlerin yarısı klinik önemli prostat kanseridir. Prostat kanseri tanısında kullanılacak ideal test klinik olarak önemli, morbidite ve mortalite nedeni olabilecek kanseri tespit edebilmelidir. PSA düşük özgünlüğü ve duyarlılığı nedeniyle ideal test olmaktan uzaktır. Biz bu çalışmamızda kanserli dokuda ekspresyonun arttığı gösterilmiş netrin-1'in prostat kanseri tanısında yeni bir biyomarker olup olmayacağını değerlendirdik.

Netrinler ilk olarak 1990 yılında nematodlarda *Caenorhabditis elegans* da tanımlanmıştır. İnsanda ilk olarak 1994 yılında spinal kord nöronlarında izlenmiştir.

Latil ve ark'ları tarafından 2002 yılında netrin-1'in prostat kanserindeki yeri açısından ilk çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada 48 primer prostat tümörü patoloji örneği ile 7 normal prostat dokusu patoloji örneğinde netrin-1 ve reseptörlerinin gen ekspresyonu karşılaştırılmıştır ve tümörlü dokuda normal dokuya göre netrin-1 ekspresyonunun daha az olduğu tespit edilmiştir (Latil, 2002). Bizim çalışmamızda ise gen reseptör çalışması yapılmadı. Kan ve idrar analizi yapıldı ve idrarda anlamlı fark bulunmadı. Kanda ise netrin değerlerinde istatistiksel anlamlı artış tespit ettik. Bu çalışmada netrin-1 ve reseptörlerinin ekspresyonu normal dokuya göre ekspresyonu azaldığı gösterilmesi bizim çalışmamızla çelişede netrin-1'in prostat kanserinde rolünün olabileceğini gösteren ilk çalışmadır.

Netrin-1 ve reseptörü UNC5H'in (uncoordinated-5-homolog) ekspresyonun incelendiği diğer bir çalışmada prostat kanseri olan 5 farklı hücre kültürleri ile normal prostat dokusu olan hücre kültürü karşılaştırılmıştır. Birbirinden farklı prostat kanseri kültürleri ile normal prostat dokusu kültürü arasında netrin-1 ve UNC5H ekspresyonlarında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Kong'un çalışmasında UNC5H ekspresyonunun azaldığı gösterilmiş ve bu Latil'in bulguları örtüşmüştür. Ancak netrin-1 seviyelerinin Latil'in çalışmasından tamamen farklı olarak kanser dokusunda ekspresyonun arttığı gözlenmiştir (Kong, 2013). Ayrıca bu çalışmada netrin-1 ve UNC5H sinyal yolağının prostat kanseri hücrelerinin hayatta kalma veya apoptoze ilgili olduğu ve prostat kanserinde netrin-1 seviyesinin yüksek ama buna karşın UNC5H'nin düşük olduğu gözlenmiştir. Hücre kültürlerinin Calphostin C (PKC-alfa antagonisti) ve forbol-12 miristat 13-asetat PMA (PKC-alfa agonisti) ile muamelesinde ise düzeylerinde değişiklikler olduğu gösterilmiştir. (agonist antagonist netrin düzeylerini ne oranda arttırdığı azaltığı belirtilmemiş. Bizim çalışmamızda agonost ya da antogonist ile değerlerine bakılmadı. Bizim çalışmamız 2002 deki Latilin çalışması ile çelişede, 2013 teki Kong'un yaptığı daha kapsamlı çalışma ile sonuçları uyumludur.

Ramesh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada plazma netrin-1 düzeylerinin kanserli hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada: 40 prostat adenokanser, 40 meme duktal karsinomu, 20 akciğer adenokanser, 20 pankreas adenokanser, 45 renal hücreli kansinomu, 40 karaciğer adenokarsinomu, 20 kolorektal kanser, 80 beyinde bulunan hipofiz adenomu, memningeom ve glioblastomlu toplam 305 kanserli hasta ile 139 kanser

dışı farklı hastalıkları nedeniyle hastanede yatan hastaların plazma netrin-1 seviyeleri karşılaştırılmıştır. Prostat adenokanser, beyin (hipofiz adenomu, memningeom ve glioblastom), renal hücreli kansinom, meme duktal karsinom ve karaciğer adenokarsinomda plazma netrin-1 düzeyleri kanser olmayan grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıkmıştır. Prostat kanserli hastalar ve diğer kanserli hastalar ile tüm kontrol grubunun plazma netrin-1 seviyeleri ayrı ayrı karşılaştırıldığında; plazma netrin-1 seviyeleri en sensitif prostat adenokanserinde olduğu gözlenmiştir ($p<0.001$). Prostat adenokanserli 40 hasta ile sadece prostat hastalığı olan 3 hasta karşılaştırıldığında netrin-1 seviyeleri yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ($p>0.05$). Bu çalışmanın eksikliği; prostat kanserli hastalar ile başka organ hastalıkları nedeniyle hastanede tedavi gören hastaların plazma netrin-1 düzeylerinin karşılaştırılması, karşılaştırılan 139 kişilik hasta grubunun içerisinde sadece 3 hastanın prostat ile ilgili tedavi gören hasta olması ve karşılaştırma yapılabilmesi için yeterli sayıya ve dizayna sahip olmamasıdır. Çalışmamızda ise biyopsi yapılan ve kanser tanısı alan ve olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık bulduk.

Ramesh ve ark. yaptığı çalışmada netrin-1 aşırı salgılanması sadece kanserli dokuda değil aynı zamanda dolaşımada salgılandığı gösterilmiştir. Plazmadaki netrin-1 yüksek seviyeleri, plazma netrin-1 in insan kanserleri için genel bir biyomarker olabileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte netrin-1 tek bir kanser tipine spesifik olmamasına rağmen netrin-1 aşırı ekspresyonu ve plazmadaki yükselmelerin bir çok kanserde kullanılan bir çok biyomarker ile karşılaştırılabileceği bildirilmiştir. Ek olarak netrin-1 ekspresyonu evreye spesifik olmadığı ve plazma yükselmeleri her evrede olduğu gösterilmiştir. Ramesh ve ark. çalışmasında netrin-1 insan kanserleri için güçlü bir biyomarker olduğu gösterilmiştir (Ramesh, 2011). Bizim çalışmamızın sonucunda ise plazma netrin-1 prostat kanserinde PSA'nın prediktif değerini arttırabileceği ve gereksiz biyopsilerden kaçınılabileceğini düşündürmüştür. Bununla beraber daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda plazma netrin-1 seviyeleri kanser hastaları ile kanser olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında kanserli hastalarda plazma netrin-1 seviyeleri anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir ($p<0.05$). Bununla birlikte kanser olan 30 kişiyle (grup 1), kanser olmayan 60 kişinin (grup 2 ve 3) ROC analizi yapıldığında eğri

altında kalan alanın (AUC) 0.677 olduğu ve bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olması nedeniyle ($p<0.01$) plazma netrin-1'in prostat kanserinde biyomarker olabileceği gösterilmiştir. Ancak çalışmamız plazma netrin-1'in PSA'nın prediktif değerini artırmaya rolünü değerlendirmek için yeterli vaka sayısına sahip değildir.

Çalışmamızda kanserli hastalar (grup 1) ile PSA'nın 4 ng/ml üzerinde olup biyopsi sonucu benign gelen hastaların (grup 2) karşılaştırıldığında, grup 1'in plazma netrin-1 seviyeleri seviyeleri grup 2'ye göre yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). PSA'nın yüksek olduğu her iki grupta plazma netrin-1'in istatistiksel olarak anlamlı farklı olması, PSA yüksekliklerinde biyopsi kararı alınırken plazma netrin-1'in sensitiviteyi artırabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte grup 1 ile grup 3 (PSA değeri 4 ng/ml altında olan benign kabul edilen hastalar) karşılaştırıldığında plazma netrin-1 seviyeleri grup 1'de grup 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.01$). Bu sonuç plazma netrin-1'in prostat kanseri tanısında biyomarker olabileceğini göstermektedir. Grup 2 ile grup 3 karşılaştırıldığında plazma netrin-1 seviyeleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0.05$). grup 2 ile grup 3 arasında anlamlı fark olmaması plazma netrin-1'in PSA yüksekliklerinde biyopsi kararı alınırken spesifitesini artırabileceğini düşündürmektedir.

PSA için cut-of değeri birçok klinikte 4 ng/ml olarak alınmaktadır. PSA 4-10 ng/ml aralığı ise gri-zon olarak kabul edilir ve gri-zon da yapılan biyopsilerin %33'ünde kanser saptanır. Çalışmamızda biyopsi sonucu kanser olan 30 hastanın 15'i ile biyopsi sonucu benign olan 30 hastanın 24'ü PSA değerleri 4-10 ng/ml (gri-zon) arasındadır. Bu iki grubun gri-zondaki hastaları karşılaştırıldığında kanserli grupta plazma netrin-1 seviyesi yüksek olduğu izlenmiştir ancak küçük bir farkla istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.053$). Ancak gri-zondaki hasta sayıları arasında farklılık olması ve sayısındaki yetersizlik nedeniyle bu aralıktaki vaka sayısının kıyaslanabilir ve artırıldığı çalışmalarda gri-zonda plazma netrin-1 seviyesinin anlamlı olabileceği ve gri-zonda biyopsi kararı alınmasında plazma netrin-1 seviyesinin yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Literatürde idrar netrin-1 ile alakalı 17 çalışma bulunmakta, bu çalışmalardan sadece 1 tanesi kanser çalışmasıdır ve medullablastom ile ilgilidir. 2014 tarihinde Akino ve arkadaşları tarafında yapılan çocuklarda medullablastoma idrar netrin-1'in biyomarker olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir (Akino, 2014). Literatürde prostat

kanseri tanısında idrar netrin-1 ve idrar kreatinine göre düzeltilmiş idrar netrin-1 seviyelerinin bakıldığı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın sonuçlarında prostat kanseri grubu ile kanser olmayan iki grup ayrı ayrı karşılaştırıldığında idrar netrin-1 ve idrar kreatinine göre düzeltilmiş netrin-1'in seviyeleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Sonuç olarak idrar netrin-1 ve idrar kreatinine göre düzeltilmiş netrin-1'in prostat kanseri tanısında yeri olmadığını çalışmamızda gösterdik.

Çalışmamız tek merkezli olup istatistiksel sonuç göstermek için yeterli sayıda olsa da, çok merkezli hasta sayısının arttığı ve bütün hastaların biyopsi ile doğrulandığı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bundan sonraki çalışmalarda plazma netrin-1 kanser tanısı için duyarlılığını ve özgünlüğünü gösterecek bir eşik değeri belirlenmesi için çok merkezli daha büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kanser hastalarında kan ve idrar örnekleri tedavi öncesi alınmıştır. Bizim çalışmamızda prostat kanserinde biyomarker olabileceği gösterilen plazma netrin-1'in prostat kanseri tedavisi sonrası regresyonu olup olmadığı ve progresyonu gösterip göstermediği açısından değerlendirilecek tedavi sonrası plazma netrin-1 seviyelerinin takip edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bizim çalışmamız prostat kanseri tanısında plazma netrin-1'in yararlı bir biyomarker olabileceği gösterilmiştir. Kanser tanısında duyarlılık ve özgünlüğünün gösterileceği ideal bir eşik değeri belirlenip daha büyük hasta gruplarında çalışılmasına ihtiyaç vardır.

PSA'nın kanser öngörüsünde bulunduğu grup 1 (biyopsi sonucu malign gelen grup) ile grup 2'nin (biyopsi sonucu benign gelen grup) plazma netrin-1 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark olması, plazma netrin-1'in biyopsi kararı alınırken PSA'ya katkı sağlayabileceği göstermektedir. Yapılacak yeni çalışmalar ile plazma netrin-1'in biyopsi kararı alınırken PSA'ya olan katkısı araştırılabilir.

Bu çalışmada idrar netrin-1 ve idrar kreatinine göre düzeltilmiş idrar netrin-1 seviyelerinin prostat kanseri tanısında yerinin olmadığı gösterilmiştir. Bundan sonra bu konuda ek bir çalışmaya ihtiyaç olmadığını çalışmamız göstermiştir.

PSA'nın gri-zondaki plazma netrin-1 seviyeleri kanserli hastalarda, biyopsi negatif olan hastalara göre yüksek çıksada az bir oranla istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. Bu PSA aralığındaki daha büyük hasta gruplarının karşılaştırıldığı çalışmalarda netrin-1 düzeylerinin anlamlı yüksek çıkacağı düşünülmekte ve PSA gri-zondaki hastalarda biyopsi kararında faydalı olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- Akin O, Sala E, Moskowitz CS, et al. Transition zone prostate cancers: features, detection, localization, and staging at endorectal MR imaging. *Radiology* 2006;239:784-92.
- Akino T, Han X, et al. Netrin-1 promotes Medulloblastoma cell invasiveness and angiogenesis, and demonstrates elevated expression in tumor tissue and urine of patients with pediatric medulloblastoma. *American Association for Cancer Research*; 74(14) July 14,2014
- Arakawa, Hirofumi (2004). "Netrin-1 and its receptors in tumorigenesis". *Nature Reviews Cancer* 4 (12): 978–87. doi:10.1038/nrc1504. PMID 15573119.
- Basnakian AG. Netrin-1: A potential universal biomarker for acute kidney injury. Article in Press *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008.
- Becker C, Piironen T, Pettersson K, et al. Clinical value of human glandular kallikrein 2 and free and total prostate-specific antigen in serum from a population of men with prostate-specific antigen levels 3.0 ng/mL or greater. *Urology* 2000;55:694-699.
- Beckett ML, Cazares LH, Vlahou A, et al. Prostate-specific membrane antigen levels in sera from healthy men and patients with benign prostate hyperplasia or prostate cancer. *Clin Cancer Res* 1999;5:4034-4040.
- Bernstein MR, Cangiano T, D'Amico A, Chittams J, Hardy C, Whittington RD, et al. Endorectal coil magnetic resonance imaging and clinicopathologic findings in T1c adenocarcinoma of the prostate. *Urol Oncol* 2000;5:104-7.
- Brawer MK, Aramburu EA, Chen GL, et al. The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive the value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma. *J Urol* 1993;150:369-373.
- 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.
- 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.
- Burnett, 1995. Burnett AL: Nitricoxidecontrol of lowergenitourinarytractfunctions: a review. *Urology* 1995;
- Carter BS, Bova S, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, Walsh PC. Hereditary prostate cancer: epidemiology and clinical features. *J Urol* 1993; 150:797 - 802.
- Carter HB, Partin AW, Luderer AA, et al. Percentage of free prostatespecific antigen in sera predicts aggressiveness of prostate cancer a decade before diagnosis. *Urology* 1997;49:379-384.
- Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, Richie JP, Ahmann FR, Flanigan RC, et al. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994; 152: 2037-2042.
- 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.
- Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279:1542-1547.
- Catto JW, Alcaraz A, Bjartell AS, et al. MicroRNA in prostate, bladder, and kidney cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2011;59:671-681. 72. Sun T, Wang Q, Balk S, et al. The role of microRNA-221 and microRNA-222 in androgen-independent prostate cancer cell lines. *Cancer Res* 2009;69:3356-3363.
- Chan JM, Giovannucci E, Andersson SO, Yuen J, Adami HO, Wolk A. Dairy products, calcium, phosphorous, vitamin D, and risk of prostate cancer (Sweden). *Cancer Causes Control* 1998; 9:559-566.
- Chaussy C, Thuroff S. Results and side effects of highintensity focused ultrasound in localized prostate cancer. *J Endourol* 2001;15:437-448.
- Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, Beard JH, Pond HS, Terry WJ, et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate spesific antigen. *J Urol* 1990; 143: 1146-1154.
- Cornud F, Hamida K, Flam T, et al. Endorectal color doppler sonography and endorectal MR imaging features of nonpalpable prostate cancer: correlation with radical prostatectomy

- Cornud F, Flam T, Chauveinc L, Hamida K, Chrétien Y, Vieillefond A, et al. Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT3 tumor and of positive endorectal MR imaging examination results. *Radiology* 2002;224:203-10.
- Deras IL, Aubin SM, Blase A, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008;179:1587-1592.
- DiMascio P, Kaiser S, Sies H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch Biochem Biophys* 1989; 274: 532-538.
- Eichelberg et al, 2007. Eichelberg C, Erbersdobler A, Michl U, et al: Nervedistribution along the prostatic capsule.
- Ellegala DB, Leong-Poi H, Carpenter JE, et al. Imaging tumor angiogenesis with contrast ultrasound and microbubbles targeted to alpha(v)beta3. *Circulation* 2003;108:336-341.
- Epstein, 1989. Epstein JI: The prostate and seminal vesicles. In: Sternberg SS, ed. *Diagnostic surgical pathology*, 1st ed. New York: Raven; 1989:1393-1432.
- Eur Urol* 2007; 51:105-111. findings. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:1161-8.
- Flanigan RC, Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, et al. Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer. *J Urol* 1994; 152:1506-1509.
- Flocks RH, Culp D, Porto R. Lymphatic spread from prostatic cancer. *J Urol* 1959;81;194-6.
- Flocks, 1937. Flocks RH: The arterial distribution within the prostate gland: its role in transurethral prostatic resection. *J Urol* 1937; 37:524-548.
- Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005;294:433-439.
- Freitas, C., Larrivee, B., Eichmann, A., 2008. Netrins and UNC5 receptors in angiogenesis. *Angiogenesis* 11, 23–29. patients. *Clin Cancer Res* 2004;10:5808-5814.
- Gann PH. Interpreting trends in prostate cancer incidence and mortality. *Epidemiology* 1997; 8:117-120
- Glover FE Jr, Coffey DS, Douglas LL, Cadogan M, Russell H, Tulloch T, et al. The epidemiology of prostate cancer in Jamaica. *J Urol* 1998;159:1984-6
- Gopalan A, Leversha MA, Satagopan JM, et al. TMPRSS2-ERG gene fusion is not associated with outcome in patients treated by prostatectomy. *Cancer Res* 2009;69:1400-1406.
- 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.
- Haese A, de la Taille A, van Poppel H, et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008;54:1081-1088.
- Halpern EJ, Strup SE. Using grayscale and color and power doppler sonography to detect prostatic cancer. *Am J Roentgenol*. 2000;174;623-7.
- Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prorok PC, et al. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer—part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1017-1024.
- 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.
- Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, van de Kaa CH, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;348;2491-9. [Published correction appears in *N Engl J Med* 2003;349:1010.]
- Hedgecock, Edward M.; Culotti, Joseph G.; Hall, David H. (1990). "The unc-5, unc-6, and unc-40 genes guide circumferential migrations of pioneer axons and mesodermal cells on the epidermis in *C. Elegans*". *Neuron* 4 (1): 61–85. doi:10.1016/0896-6273(90)90444-K. PMID 2310575.
- Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I, et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44:8-15; discussion 15-16.
- Hessels D, Schalken JA. The use of PCA3 in the diagnosis of prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2009;6:255-261.
- Hessels D, Smit FP, Verhaegh GW, et al. Detection of TMPRSS2- ERG fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:5103-5108.
- Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: A multidisciplinary Perspective. *Radiology* 2007;43;28-53.
- <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-kayitciligi/108-t%C3%BCrkiyede-kanser-kayitcigi.html>

- Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, de la Rosette JJ, Oosterhof GO, Thornbury JR, et al. Dynamic TurboFLASH subtraction technique for contrast-enhanced MR imaging of the prostate. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol* 1978;46:383-414.
- Jakoby WB. The glutathione S-transferases: a group of multifunctional detoxification proteins. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol* 1978;46:383-414.
- 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.
- Jiang Z, Woda BA. Diagnostic utility of alpha-methylacyl CoA racemase (P504S) on prostate needle biopsy. *Adv Anat Pathol* 2004;11:316-321.
- Karnes RJ, Chevillet JC, Ida CM, et al. The ability of biomarkers to predict systemic progression in men with high-risk prostate cancer treated surgically is dependent on ERG status. *Cancer Res* 2010;70:8994-9002.
- Kuligowska E, Barish MA, Fenlon HM, Blake M. Predictors of prostate carcinoma: accuracy of gray-scale and color Doppler US and serum markers. *Radiology* 2001;220:757-64.
- Kurek R, Nunez G, Tselis N, et al. Prognostic value of combined "triple"-reverse transcription-PCR analysis for prostate-specific antigen, human kallikrein 2, and prostate-specific membrane antigen mRNA in peripheral blood and lymph nodes of prostate cancer. *Neoplasia* 2006;8:885-888.
- Laxman B, Tomlins SA, Mehra R, et al. Noninvasive detection of TMPRSS2:ERG fusion transcripts in the urine of men with prostate cancer. *Neoplasia* 2006;8:885-888.
- Lee F, Gray JM, McLeary RD, et al. Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: location, echogenicity, histopathology, and staging. *Prostate* 1985;7:117-29.
- Leventis AK, Shariat SF, Utsunomia T, Salwin KM. Characteristics of normal prostate vascular anatomy as displayed by power doppler. *Prostate* 2001;46:281-8.
- 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.
- Mc Aninch JE (eds): *Smith's General Urology*, ed 14, Nonvank, Appleton& Lange, 1995, pp 21. prostate: correlation with histopathologic results. *Radiology* 1997;203:645-52.
- Mc Neal, 1988. McNeal JE: Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1988; 12:619-633.
- Mc Neal, 1972. McNeal JE: The prostate and prostatic urethra: a morphologic synthesis. *J Urol* 1972; 107:1008-1016.
- Morris MJ, Akhurst T, Osman I, Nunez R, Macapinlac H, Siedlecki K, et al. Fluorinated deoxyglucose positron emission tomography imaging in progressive metastatic prostate cancer. *Urology* 2002;59:913-8.
- 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.
- Myers, 1994. Myers RP: Radical prostatectomy: pertinent surgical anatomy. *Atlas Urol Clin North Am* 1994; 2:1-18.
- Nakashiba T, Ikeda T, Nishimura S, Tashiro K, Honjo T, Culotti JG, Itoharu S: Netrin-G1: a novel glycosyl phosphatidylinositol-linked mammalian netrin that is functionally divergent from classical netrins. *J Neurosci* 2000, 20:6540-6550.
- neural architecture around the prostate gland: importance in the athermal robotic technique of nerve-sparing prostatectomy. *BJU Int* 2006; 98:314-323.
- Nikitina EG, Urazova LN, Stegny VN. MicroRNAs and human cancer. *Exp Oncol* 2012;34:2-8.
- O'Dowd GJ, Veltri RW, Orozco R, Miller MC, Oesterling JE. Update on the appropriate staging evaluation for newly diagnosed prostate cancer. *J Urol* 1997;158:687-98.
- Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, et al. Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate specific antigen concentration. *Urology* 1993;42:276-282.
- Ohori M, Kattan MW, Utsunomiya T, Suyama K, Scardino PT, Wheeler TM. Do impalpable (T1c) cancers visible on ultrasound differ from those not visible? *J Urol* 2003:169;
- Ohori M, Shinohara K, Wheeler TM, Aihara M, Wessels EC, Carter SS, et al. Ultrasonic detection of non-palpable seminal vesicle invasion: a clinicopathological study. *Br J Urol* 1993;72:799-808.
- Outwater EK, Petersen RO, Siegelman ES, Gomella LG, Chernesky CE, Mitchell DG. Prostate carcinoma: assessment of diagnostic criteria for capsular penetration on endorectal coil MR images. *Radiology* 1994;193:333-9.
- 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*

- Partin AW, Pearson JD, Landis PK, et al. Evaluation of serum prostatespecific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994;43:649-659.
- Perdona S, Cavadas V, Di Lorenzo G, et al. Prostate cancer detection in the “grey area” of prostate-specific antigen below 10 ng/ml: head-to-head comparison of the updated PCPT calculator and Chun’s nomogram, two risk estimators incorporating prostate cancer antigen 3. *Eur Urol* 2011;59:81-87.
- Perner S, Demichelis F, Beroukhir R, et al. TMPRSS2:ERG fusionassociated deletions provide insight into the heterogeneity of prostate cancer. *Cancer Res* 2006;66:8337-8341.
- Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591-1597.
- Presti JC, Hricak H, Narayan PA, Shinohara K, White S, Carroll PR. Local staging of prostatic carcinoma: comparison of transrectal sonography and endorectal MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166:103-8.
- Ramesh, Ganesan; Berg, Arthur; Jayakumar, Calpurnia (2011). "[Plasma netrin-1 is a diagnostic biomarker of human cancers](https://doi.org/10.3109/1354750X.2010.541564)". *Biomarkers* **16** (2): 172-80. doi:10.3109/1354750X.2010.541564. PMC 3143477. PMID 21303223.
- Raychaudhuri, Cahill, 2008. Raychaudhuri B, Cahill D: Pelvicfasciae in urology. *Ann R CollSurgEngl* 2008; 90:633-637.
- Rajasekharan, Sathyanath; Kennedy, Timothy E (2009). "[The netrin protein family](https://doi.org/10.1186/gb-2009-10-9-239)". *Genome Biology* **10** (9): 239. doi:10.1186/gb-2009-10-9-239. PMC 2768972. PMID 19785719.
- Roobol MJ, Haese A, Bjartell A. Tumour markers in prostate cancer III: biomarkers in urine. *Acta Oncol* 2011;50 Suppl 1:85-89.
- Rorvik J, Halvorsen OJ, Albrektsen G, Haukaas S. Lymphangiography combined with biopsy and computer tomography to detect lymph node metastases in localized prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 1998;32:116-9.
- Ross RK, Bernstein L, Lobo RA, Shimizu H, Stanczyk FZ, Pike MC, Henderson BE. 5 alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet* 1992; 339:887-889.
- Sala E, Akin O, Moskowitz CS, et al. Endorectal MR imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis. *Radiology* 2006;238:929-37.
- Salagierski M, Schalken JA. Molecular diagnosis of prostate cancer: PCA3 and TMPRSS2:ERG gene fusion. *J Urol* 2012;187:795-801.
- Sanz G, Robles JE, Giménez M, Arocena J, Sánchez D, Rodriguez-Rubio F, et al. Positron emission tomography with 18fluorine- labelled deoxyglucose: utility in localized and advanced prostate cancer. *BJU Int* 1999;84:1028-31.
- Sato C, Naganawa S, Nakamura T, Kumada H, Miura S, Takizawa O, et al. Differentiation of noncancerous tissue and cancer lesions by apparent diffusion coefficient values in transition and peripheral zones of the prostate. *J Magn Reson Imaging* 2005;21:258-62.
- Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, Yu KK, Sokolov DL, Huang LR, et al. Prostate cancer: localization with three dimensional proton MR spectroscopic imaging—clinicopathologic study. *Radiology* 1999;213:473- 80.
- Schnall MD, Pollack HM. Magnetic resonance imaging of the prostate gland. *Urol Radiol* 1990;12:109-14.
- Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostatecancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-1328.
- Schroder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, Kruger AB, Hoedemaeker R, Rietbergen J, Kranse R. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1817-1823.
- Seaman EK, Whang IS, Cooner W, et al. Predictive value of prostatespecific antigen density for the presence of micrometastatic carcinoma of the prostate. *Urology* 1994 ;43:645-648.
- Sedalaar JP, Vijverberg PL, De Reijke TM, Rosette JJ, Kil PJM, Braeckman JG, Hendriks JM. Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: state of the art and future perspectives. *Eur Urol*. 2001;40:275-84.
- Serafini T, Kennedy TE, Gallo MJ, Mirzayan C, Jessell TM, Tessier-Lavigne M: The netrins define a family of axon outgrowth-promoting proteins homologous to *C. elegans* UNC-6. *Cell* 1994, 78:409-424.

- Shalev M, Kadmon D, Teh BS, et al. Suicide gene therapy toxicity after multiple and repeat injections in patients with localized prostate cancer. *J Urol* 2000;163:1747-50.
- 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.
- Shinohara K, Wheeler TM, Scardino PT. The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations. *J Urol*. 1989;142;
- Sigounas G, Anagnostou A, Steiner M. dl-alpha-tocopherol induces apoptosis in erythroleukemia, prostate, and breast cancer cells. *Nutr Cancer* 1997; 28:30-35.
- Smith DS, Catalona WJ. Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol* 1994;152:1163-1167.
- Smith RA, Mettlin CJ, Davis KJ, Eyre H. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA Cancer J Clin* 2000; 50:34-49.
- Stephan C, Stroebel G, Heinau M, et al. The ratio of prostate-specific antigen (PSA) to prostate volume (PSA density) as a parameter to improve the detection of prostate carcinoma in PSA values in the range of < 4 ng/mL. *Cancer* 2005;104:993-1003.
- Stephenson RA, Smart CR, Mineau GP. The fall in incidence of prostate carcinoma. *Cancer* 1995; 77:1342-1348.
- Sun, K. L. W.; Correia, J. P.; Kennedy, T. E. (2011). "Netrins: Versatile extracellular cues with diverse functions". *Development* **138** (11): 2153–69. doi:10.1242/dev.044529. PMID 21558366.
- Tanagho EA: Embryology of the genitourinary system; in Tanagho TA, 2009;181:2508-2513; discussion 2513-2514. 76-82. 964-8.
- Tewari et al, 2006. Tewari A, Takenaka A, Mtui E, et al: The proximal neurovascularplateandthetribzonal
- 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.
- Van der Wall H. The evaluation of malignancy: metastatic bone disease. In:Murray IPC, Ell PJ, eds. *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment*. Vol 2. 2nd ed. New York, NY: Churchill Livingstone, 1998: 1169.
- 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.
- Walsh JW, Amendola MA, Konerding KF, Tisnado J, Hazra TA. Computed tomographic detection of pelvic and inguinal lymph-node metastases from primary and recurrent pelvic malignant disease. *Radiology* 1980;137:157-66.
- Wang H, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, Tessier-Lavigne M: Netrin-3, a mouse homolog of human NTN2L, is highly expressed in sensory ganglia and shows differential binding to netrin receptors. *J Neurosci* 1999, 19:4938-4947.
- White S, Hricak H, Forstner R, et al. Prostate cancer: effect of postbiopsy hemorrhage on interpretation of MR images. *Radiology* 1995;195:385-90.
- Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:70-98.
- Walsh P, Retik A, Vaughan D, Wein A. *Campbell Uroloji* 8. Baskı. Anafarta MK, Yaman MÖ (Çeviren) s.3003-3024, İstanbul, Günes Kitap Evleri, 2005.
- Walsh, Lepor, Eggleston, 1983. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC: Radical prostat ectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate* 1983; 4:473-485.
- Yin Y, Sanes JR, Miner JH: Identification and expression of mouse netrin-4. *Mech Dev* 2000, 96:115-119.

ÖZET

Amaç: PKa en yaygın kullanılan PSA'nın kanseri saptamada sensitivitesi ve spesifitesinin düşüklüğü nedeniyle gereksiz biyopsileri azalmak için yeni biomarkera ihtiyaç duyulmaktadır. Son çalışmalarda PKa yükseldiği gösterilen Netrin-1 biomarker değerini belirlemeyi amaçladık.

Yöntem: Selçuk Üniversitesi TIP Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Polikliniğinde 15.12.2014 ile 15.05.2015 tarihleri arasında muayene olan 50 yaş üstü PSA değeri 4ng/ml üzerinde olan PKa 30 hasta 1. grup, PSA değeri 4ng/ml üzerinde olan biyopsi sonucu benign 30 hasta 2. grup, PSA 4ng/ml altında olan BPH'lı 30 hasta 3. grup olacak şekilde çalışmaya alındı. Plazma ve idrar Netrin-1 seviyeleri karşılaştırıldı.

Bulgular: 3 grup karşılaştırıldığında plazma netrin-1 ($p<0,05$) ve PSA ($p<0,01$) düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. İdrar netrin-1 düzeyinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Grup 1, grup 2 ve grup 3 ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında plazma netrin-1 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$, $p<0,01$).

Sonuç: Plazma netrin-1, prostat kanserinde, kanser olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir. İdrar netrin-1'in ise istatistiksel fark gösterilememiştir. Bu sonuçlar plazma netrin-1 prostat kanserinde yeni biyomarker olabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: kanser, prostat, tanı, netrin-1, biyomarker

ABSTRACT

Objective: Today PSA is the only marker to diagnosis PCa. But there is a need of new biomarker to decrease unnecessary biopsies due to low sensitivity and specificity of PSA. We aimed to determine the biomarker value of Netrin-1 which recent studies have shown increased levels in PCa.

Methods: In Selcuk University Faculty of Medicine Department of Urology Clinic between 12/15/2014 and 05/15/2015 dates, 90 patients older than 50 years old included in this study. Then patients were divided to three subgroups. First group consisted of 30 PCa patients with PSA>4 ng/ml, second group consisted of 30 benign biopsy benign results patients with PSA>4 ng/ml and the third group included 30 patients with PSA ≤4 ng/ml. Plasma and urine netrin-1 levels were compared.

Results: When we compare three subgroups, plasma netrin-1 ($p<0,05$) and PSA ($p<0.01$) levels was found statistically significant difference. Urine netrin-1 levels wasn't found statistically significant difference in subgroups. When we compare group 1, group 2 and group 3 one by one, plasma netrin-1 levels was found significant higher in group 1 than other groups ($p<0.05$, $p<0.01$).

Conclusion: Plasma netrin-1, was found statistically significant higher PCa than non-prostat cancer. However urine netrin-1 wasn't found statistically significant difference. These results show us that plasma netrin-1 levels can be new biomarker in PCa.

Key Words: canser, prostate, diagnosis, netrin-1, biomarker

ÖZGEÇMİŞ

Adı: Serdar

Soyadı: ÇETİNER

Doğum Tarihi: 25.07.1985

Doğum Yeri: BOLU

İlkokul: Madenciler İlkokulu, SOMA (1991-1996)

Ortaokul-Lise: Soma Rıfat Dağdelen Anadolu Lisesi (1996-2000)

Lise: Soma Özel Birlik Lisesi (2000-2003)

Üniversite: Selçuk TIP Fakültesi (2003-2009)

Meslek Hayatı: Selçuk Üniversitesi TIP Fakültesi Hastanesi üroloji A.B.D
(2010-2015)

Yabancı Dil: İngilizce

Medeni Hali: Evli