



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÜROLOJİ KLİNİĞİ

ALFA METİL AÇILKOENZİM-A RACEMASE VE NETRİN 1

PROSTAT KANSERİNİN TARAMA VE TANISINDA

PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN YERİNE

KULLANILABİLİR Mİ?

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ersin Köseoğlu

ANKARA

2015





T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÜROLOJİ KLİNİĞİ

ALFA METİL AÇILKOENZİM-A RACEMASE VE NETRİN 1

PROSTAT KANSERİNİN TARAMA VE TANISINDA

PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN YERİNE

KULLANILABİLİR Mİ?

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ersin Köseoğlu

Tez danışmanı: Doç. Dr. Altuğ Tuncel

ANKARA

2015

## TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince bilgi, disiplin ve tecrübesi ile beni yönlendiren, bundan sonraki meslek yaşantımda da değerli fikir ve tecrübelerinden yararlanıp destek bulacağım, ufkumu açıp olumlu tutumu ile hayata bakış açımı değiştiren değerli tez danışmanım, saygıdeğer ağabeyim Doç. Dr. Altuğ Tuncel'e sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tecrübe ve becerisi ile uzmanlık eğitimime katkıda bulunan değerli hocam Prof. Dr. Ali Atan'a, saygınlığı ve deneyimi ile her zaman desteğini hissettiğim saygıdeğer ağabeyim, Op. Dr. Müslüm Yıldız'a, sabır, birikim ve bilgisi ile her zaman içtenlik ile yanımda bulunan, uzmanlık hayatım boyunca fikirlerine danışma ihtiyacı duyacağım sevgili ağabeyim Doç. Dr. Yılmaz Aslan'a, uzmanlık eğitimim boyunca destekleyici tavırları, samimiyeti ve bilgisi ile her zaman yardımcım olan Doç. Dr. Alp Özgür Akdemir'e, ihtisasım boyunca sakin tutumu ve yönlendirmeleri ile eğitimimi şekillendiren Op. Dr. Özer Güzel'e, uzmanlık eğitimimin ilk gününden son gününe dek en zorlandığım koşullarda içten desteğini ve samimiyetini esirgemeyen, uzmanlık hayatım boyunca mesleki ve kişisel olarak her zaman fikirlerini saygı ile dinleme ihtiyacı hissedeceğim sevgili ağabeyim Op. Dr. Melih Balcı'ya, bilgi, beceri ve manevi yönden uzmanlık eğitimim boyunca yanımda olan Dr. Mustafa Kayalı, Dr. Övünç Bilgin ve Dr. Tanju Keten'e, eğitimim süresinde samimiyetlerini, desteklerini her zaman hissettiren, iş arkadaşından ziyade dostlarım olan Dr. Anıl Erkan'a, Dr. Çağdaş Şenel'e, Dr. Ahmet Asfuroğlu'na, Dr. İbrahim Can Aykanat'a içten sevgi ve saygılarımı sunarım.

Her zaman destek ve ilgilerini gördüğüm Prof. Ali Memiş'e, Prof. Dr. Mesut Çetinkaya'ya, Op. Dr. Mehmet Murat Baykam'a ve Üroloji B Kliniği Eğitim Görevlisi başasistanları ve uzmanları olan ağabeylerime, birlikte çalışma şansı edindiğim asistan arkadaşlarıma, hasta tedavisi ve takibinde desteklerini, birikimlerini ve içtenliklerini esirgemeyen Gönül Fidan Çıraklı, Zeliha Tayyarcan ve beraberindeki tüm servis ve ameliyathane hemşiresi arkadaşlarıma ve personellerimize teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim ve hayatım boyunca fedakarlık, destek ve sevgilerini hissettiren annem Ayşe Köseoğlu ve babam Hüseyin Köseoğlu'na sonsuz minnet ve sevgilerimi sunarım.

**Dr. Ersin Köseoğlu**

# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>ii</b>
<b>KISALTMALAR DİZİNİ</b>	<b>iii</b>
<b>GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>18</b>
<b>BULGULAR</b>	<b>21</b>
<b>TARTIŞMA</b>	<b>25</b>
<b>SONUÇ</b>	<b>29</b>
<b>ÖZET</b>	<b>30</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>31</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>32</b>
<b>EKLER</b>	<b>39</b>

## KISALTMALAR DİZİNİ

PSA	Prostat spesifik antijen
PRM	Parmak ile rektal muayene
AMACR	Alfa metil açilkoenzim-A Racemase
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
DHT	Dihidrotestosteron
DHEA-S	Dihidroepiandroneidon sülfat
MS	Metabolik Sendrom
5-ARİ	5 alfa redüktaz enzim inhibitörü
AR	Androjen reseptörü
COX-2	Siklooksijenaz 2
HG-PIN	High grade prostatik intraepitelyal neoplazi
NSAİİ	Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar
PSMA	Prostata spesifik membran antijeni
BPH	Benign prostat hiperplazisi
TURP	Transüretal prostat rezeksiyonu
LHRH	Lüteinleştirici hormon releasing hormon
TRUS	Transrektal ultrasonografi
PSAV	PSA hızı
PSADT	PSA ikilenme zamanı
PHI	Prostat sağlığı indeksi
hK2	Human kallikrein 2
UPA	Ürokinaz plazminojen aktivatörü
uPAR	Ürokinaz plazminojen aktivator reseptörü
TGF-β	Transforming büyüme faktörü beta
IL-6	İnterlökin 6

MMP	Matriks metalloproteinaz
EPCA	Erken prostat kanseri antijeni
ASAP	Atipik küçük asiner proliferasyon
PINATYP	HGPIN komşuluğunda birkaç atipik bez
AÜSY	Alt üriner sistem yakınmaları



## GİRİŞ

Prostat kanseri, Avrupa'da en sık görülen solid organ kanseridir ve erkeklerde ölüme yol açan en sık ikinci kanser türüdür (1). Yaşam boyu prostat kanseri tanısı alma riski yaklaşık olarak %16 oranındadır (2).

Üroloji polikliniğine başvuran 45 yaşın üzerindeki erkeklerde serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi  $\geq 2.5$  mg/dl ve/veya normal olmayan parmak ile rektal muayene (PRM) bulguları mevcut ise bu hastalarda prostat kanseri şüphesi nedeni ile transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi yapılması önerilmektedir (1). Prostat kanseri şüphesi ile transrektal ultrasonografi eşliğinde biyopsi yapılan hastaların yaklaşık olarak 1/3'ünde prostat kanseri tanısı konulmamaktadır (3). Bu işlem sonrasında hastalarda hematospermi (%37.4), bir günden uzun süren hematüri (%14.5), iki günden kısa süren rektal kanama (%2.2), akut prostatit (%1), 38.5 °C derecenin üzerinde ateş yüksekliği (%0,8), epididimit (%0.7), cerrahi girişim gerektiren ve iki günden uzun süren rektal kanama (%0.7), idrar retansiyonu (%0,2) gibi çeşitli komplikasyonlar görülebilmektedir (1). Bunun dışında uluslararası literatüre bakıldığında transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi sonrasında orta dönem takiplerde erkeklerde penil erektil fonksiyonlar bozulabilmekte ve bu durum hem kendileri, hem de partnerler için sorun teşkil etmektedir(4). PSA'nın prostat organına spesifik, ancak prostat kanserine spesifik olmayan bir belirteç olması nedeni ile benign durumlardan (İnflamasyon, ürolojik manipülasyonlar, idrar yolu enfeksiyonu, yaş, coğrafi faktörler, genetik gibi) etkilenmesi de yeni belirteç arayışlarına yol açmaktadır (4,5).

Alfa metilaçil koenzim-A Racemase (AMACR), diyet ile alınan dallı zincirli yağ asitlerinin peroksizomal beta oksidasyonunda anahtar rol oynadığı bilinen bir enzimdir (5). AMACR'ın prostat organına özgü olmamasına karşın prostat kanserinde, benign prostat

hastalıkları ile karşılaştırıldığı zaman daha fazla yükseldiği yapılan doku örneği çalışmalarında gösterilmiştir (6-9). Uluslararası literatürde, AMACR'ın prostat masajı sonrası elde edilen idrar sedimentinde ve serumda değerlendirildiği çalışmalarda prostat kanseri tanısı konulan hastalarda düzeyinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (5). Özellikle idrar sedimentinde AMACR düzeylerinin çalışılmasının prostat kanseri tanısının konulmasında ve benign hastalıklar ile ayırımında umut vaat edici olduğu ancak yeni çalışmalarla desteklenmesi gerektiği belirtilmektedir (7).

Netrin 1; ekstrasellüler matriks proteini laminin'e benzer özellik gösteren, aksonların iletimine rehberlik ettiği bilinen bir proteindir. Bu belirteç'in sinir sistemi dışında da salındığı, epitelial doku gelişiminde rol oynadığı, adezyon, motilite, proliferasyon ve hücre farklılaşmasını etkilediği, inflamasyonun, anjiyogenezin ve apoptozun regülasyonunda yer aldığı, kanser regresyonuna bağlı olarak ilgili organlarda salınımının arttığı rapor edilmiştir (10). Uluslararası literatürde böbrek, karaciğer, prostat, beyin menenjiyomu, hipofizer adenomlar, glioblastom ve meme kanserinde belirgin yükselme gösteren Netrin 1 düzeylerinin gösterilmesi nedeni ile kanser biyobelirteci ve prognostik göstergesi olarak kullanabileceğini desteklenmektedir (9,10).

Bu çalışmanın amacı, prostat kanseri saptanan hastalarda serum ve idrar PSA, AMACR ve Netrin 1 düzeylerinin seyri ve korelasyonu, prostat kanseri saptanmayan hastalarda serum ve idrar PSA, AMACR ve Netrin 1 düzeylerinin seyri ve korelasyonu, her iki grup arasında bu düzeyler arasında fark olup olmadığının belirlenmesi sonucunda AMACR ve Netrin 1'in; prostat kanserinin tanı ve taramasında serum PSA düzeyi yerine kullanılıp kullanılmayacağını belirlenmesidir.

## GENEL BİLGİLER

### Prostat Kanseri Epidemiyolojisi

Prostat kanseri, dünya genelinde en sık görülen beşinci, erkekler arasında ise en sık ikinci kanserdir (1). Avrupa'da yaşlı erkeklerde (>70 yaş), en sık görülen kanserdir (1). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde de 1984 yılından itibaren en sık saptanan nonkutanöz kanserdir. Ülkemizde ise prostat kanseri için yapılan ilk insidans çalışmasında, prostat kanseri en sık görülen 5. kanser olarak saptanmış ve 1995-1996 yılları arasındaki insidansı 9.1/100.000 bulunmuştur (11). Erkeklerde beklenen yaşam süresinin uzaması ve serum PSA düzeyinin klinik kullanıma girmesi ile birlikte prostat kanseri insidansı artmıştır (12).

ABD'de halen tüm kanserlerin ¼'ünü oluşturmaktadır (13). Prostat kanseri insidansı, ülkeler ve ırklar arasında geniş farklılıklara sahiptir. Dünya genelinde en düşük insidans Asya (Çin'de 1.9/100.000)'da iken; en yüksek insidans ise Kuzey Amerika ve İskandinavya (Afrikalı Amerikalılarda 249 /100. 000)'dadır (13). Prostat kanseri, Avrupa'da en yüksek insidansa Kuzey ve Batı Avrupa'da sahiptir (>200/100.000) (14). ABD'de ise, en sık Afrikalı-Amerikalılarda görülmektedir (15). ABD'de 2015 yılında 220.800 yeni prostat kanseri olgusu saptanması, bu hastalıktan 28.000 ölüm saptanması öngörülmektedir (16).

Prostat kanseri için mortalite oranları da ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. En yüksek mortalite oranı, Karayipler (28/100.000/yıl)'de iken; en düşük mortalite oranları Güneydoğu Asya, Çin ve Kuzey Afrika (<5/100.000 /yıl)'dadır (13). Doğu Avrupa'da prostat kanseri tanısı alan erkekler ile kalan Avrupa bölgeleri arasında halen sağkalım farklılıkları bulunmaktadır (17).

Avrupa'da 2013 yılında prostat kanserinin tanı ve tedavisinin maliyeti 8.43 milyon €'ya ulaşmıştır (18).

## **Prostat Kanseri için Risk Faktörleri**

Prostat kanseri, gelişiminde rol oynayan faktörler tam olarak bilinmemekle birlikte, prostat kanseri gelişiminde rol oynadığı kesinleşmiş üç faktör bulunmaktadır (1):

- Artan yaş
- Irk
- Genetik

Prostat kanserinin yaş ile birlikte görülme sıklığı belirgin artış göstermektedir. Otuzdokuz yaş altında görülme oranı 1/10.000 iken, 40-59 yaşlar arasında 1/139 ve 60-79 yaşları arasında ise bu oran 1/8'dir (19).

Dünya genelinde rastlantısal ve otopsi ile tanı konulan prostat kanseri oranları büyük değişiklikler göstermektedir (1). ABD ve Kuzey Avrupa'da, prostat kanseri insidansı yüksek iken; Güneydoğu Asya'da düşüktür. Japon erkeklerinin Japonya'dan ABD'ye taşınmaları halinde prostat kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir (20).

Bir adet birinci derecede akrabasında prostat kanseri saptanan kişilerde, prostat kanseri gelişim riski en az iki kat artar iken; iki ya da daha fazla birinci derece akrabasında prostat kanseri saptanan erkeklerde bu oran 5-11 kata ulaşmaktadır (21,22). Üç veya daha fazla sayıda akrabası prostat kanseri tanısı alan veya 55 yaş öncesinde en az 2 akrabası prostat kanseri tanısı alan erkeklerde gerçek herediter prostat kanseri düşünülmelidir (tüm prostat kanserlerinin %9'u) (1). Herediter prostat kanseri tanısı alan erkeklerde, spontan vakalara göre hastalığın gelişimi 6 ila 7 yıl önce olmaktadır (22).

Mevcut veriler ışığında, beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi ile prostat kanseri gelişiminin azaltılamadığı bilinmektedir (1). Selenyum ve Vitamin E Kanseri Engelleme Çalışması (SELECT)'nin sonuçları olumsuz olarak bildirilmiştir. Bu nedenle, selenyum ve vitamin E, prostat kanseri engellenmesi için önerilmemektedir (24). Yapılan bir meta-

analizde, likopenin de prostat kanseri insidansını düşürmede etkisinin olmadığı gösterilmiştir (24).

Androjenler, prostat glandının gelişim ve matürasyonunda rol almaktadır. Androjenlerin bu neden ile prostat kanseri gelişiminde etkili olabileceğine dair şüpheler bulunmaktadır (15). Yapılan çalışmalarda prostat kanseri ile serum testosteronu, serbest testosteron, dihidrotestosteron (DHT), dihidroepiandrostenedion sülfat (DHEA-S), androstenedion, androstenediol glukronid, östradiol ve serbest östradiol arasında ilişki bulunamamıştır (25).

Geleneksel olarak östrojenlerin, prostat kanseri için koruyucu olduğuna inanılmaktadır (15). Ancak yapılan hayvan çalışmalarında, östrojenlerin prostat kanseri için prokarsinojen olabileceği bildirilmiştir (26).

Adipositlerden üretilen bir hormon olan leptinin prostat kanseri ile ilişkisini araştıran çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir (15). Leptin'in agresif prostat kanseri gelişiminde rol oynabileceği bildirilmiştir (27).

Metabolik sendrom (MS), prostat kanseri ile zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişkiye sahiptir (1). Yapılan çalışmalarda, MS bileşene olan faktörlerden sadece hipertansiyon ve bel çevresinin >102 cm olmasının, prostat kanseri riskini artıran bir etmen olduğu gösterilmiştir (28).

Beş alfa redüktaz enzim inhibitörü (5-ARİ) olan ilaçlar ile yapılan çalışmalarda prostat kanseri gelişiminde azalma sağlandığı bildirilmiştir (15,29,30). 5-ARİ'leri, prostat kanseri gelişimini geciktirir iken; yüksek dereceli prostat kanseri gelişim riskini artırmaktadır (13,29,30). Bu nedenle günümüzde piyasada bulunan hiçbir 5-ARİ'nün bu amaç ile kullanımı önerilmemektedir (1).

## **Prostat Kanserinin Etiyolojisi ve Moleküler Genetiği**

Prostat glandında temel rol oynayan androjen, DHT'dur. DHT, testosterondan, 5 alfa redüktaz enzimi aracılığı ile irreversibl olarak katalizlenen bir reaksiyon sonucu oluşur. DHT, intrasitoplazmik androjen reseptörleri (AR)' ne bağlanarak etki gösterir. DHT ile AR arasında oluşan kompleks çekirdekte steroid-reseptör kompleksinin translokasyonuna yol açarak androjene yanıt veren elemanları aktifler (31). Tip 1 5 alfa redüktazlar daha çok cilt ve karaciğerde bulunur iken; prostat glandında az miktarda bulunmaktadır. Tip 2 5 alfa redüktaz ise prostat glandında baskın olarak bulunan enzimdir (32). Prostatın DHT ile maruziyetinin azalması halinde prostat kanseri gelişiminin azaldığı bildirilmiştir (15).

Yapılan klinik çalışmalarda, GSTpi'nin metilasyon analizi, APC, PTGS2, RASSF1 $\alpha$ , MDR1, TP16, ve MGMT genlerinin kantitatif metilasyon analizi çalışmalarının kanser tanısının duyarlılık ve özgülüğünü artırabileceği gösterilmiştir (33).

Prostat glandında yer alan çeşitli enflamatuvar hücreler, prostat enfeksiyonlarının iyileşmesi için katkı sağlar iken; aynı zamanda oksidatif DNA hasarına yol açmaktadır (15). Siklooksijenaz 2 (COX-2)'nin akut ve kronik enflamasyonda, ağrı ve hücreyel onarımda rol oynadığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, prostat kanseri ve yüksek dereceli prostatik intraepiteliyal neoplazi (HG-PIN)'de COX-2 ekspresyonunun, benign dokuya kıyas ile arttığı gösterilmiştir (15). Non steroid al anti enflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)'in prostat kanseri gelişimini önlemedeki rolünün belirlenmesinde ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (15).

NKX3-1, yer alan androjen bağımlı ve prostata özgü bir gen olan 8p21 kromozomunda yer alan bir gendir. NKX3-1 geninin allelerinden birinin ya da her ikisinin birden kaybının prostat kanseri gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (34).

PTEN, 10q23 kromozomunda yer almakta olan ve prostat kanserinde en çok araştırılmış kanser baskılayıcı genlerdendir. Farelerde PTEN delesyonlarının prostat kanseri

gelişimine yol açtığı bildirilmiştir (35). PTEN delesyonlarının aynı zamanda yüksek Gleason skoru ve ileri evre hastalık ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (15).

RB1 ve TP53 kanser baskılayıcı genlerinde meydana gelen genetik değişikliklerin metastatik veya hormona dirençli hastalıkta bulunduğu gösterilmiştir (36). c-MYC, c-ERBB2, ve BCL-2 genlerindeki değişikliklerinin ileri evreli ve hormona dirençli prostat kanserine yol açtığı ancak düşük evreli ve dereceli kanserlere neden olmadığı gösterilmiştir. Bu durum, protoonkogenlerdeki mutasyonların, kanser ilerlemesine ikincil oluştuğunu düşündürmektedir (15).

Ökaryotik kromozomlardaki yaşlanmadan dizi sonlarında yer alan telomer adı verilen 6 temel çift (TTAGGG) zincirlerin ilerleyici kaybının sorumlu olduğu bilinmektedir (15). Telomer uzunluğunu artıran bir revers transkriptaz olan telomeraz enzimin prostat kanseri gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (15).

E-kadherin geni, 16q22.1 nolu kromozda yer alan hücre içi adhezyonunu sağlayan bir glikoproteini kodlamaktadır (15). Prostat kanserinde E-kadherin ekspresyonunun, hastalık derecesi, evresi, metastaz oranı, sağkalım ve nüks ile ters ilişkili olduğu bildirilmiştir (15).

Prostata spesifik membran antijeni (PSMA), prostat kanseri epiteliyumundan ve diğer solid tümör damarlarından salınan bir glikoproteindir (37). PSMA'nın aşırı ekspresyonu, androjen geri çekilme tedavisinde ve hormona dirençli hastalıkta görüldüğü bildirilmiştir. PSMA'nın immünoterapötik amaçlı kullanımı için çalışmalar devam etmektedir (38).

### **Prostat Kanserinde Tamsal Değerlendirme**

#### **Tarama ve Erken Tanı**

Nüfus ya da kitle taraması, riskli grupta yer alan hastaların asemptomatik hastaların sistematik değerlendirilmesidir. Prostat kanseri için tarama yapılmasındaki amaçlar; prostat kanserine bağlı mortaliteyi ya da en azından yaşanan süredeki yaşam kalitesini artırmaktır.

Üroloji literatüründe, prostat kanserine yönelik serum PSA taraması en çok tartışılan konular arasında yer almaktadır (39). Prostat kanserine yönelik taramaları araştıran en geniş çalışma 2013 yılında yayımlanmıştır (40). Bu çalışmanın sonucunda bildirilen ana bulgular:

- Tarama, prostat kanseri tanısını artırmaktadır.
- Tarama, artmış lokalize, azalmış ileri evre prostat kanseri ile ilişkilidir
- Tarama, prostat kanserine özgü sağ kalım oranında artış sağlamamaktadır.
- Taramanın tüm sağ kalım oranlarına etkisi yoktur.

Bunun yanı sıra taramanın aşırı tanı ve tedavi gibi bazı minor ve majör zararları bulunmaktadır (29,30). Aynı zamanda tanı konulmasının hastaların yaşam kaliteleri üzerine olumsuz etkilerinin olduğu bildirilmiştir (41,42).

Tüm verilerin ışığında, hastaya özgü tarama stratejilerinin geliştirilmesi önerilmektedir (1).

Prostat kanserine yönelik tarama, 10 veya 15 yıllık yaşam beklentisi ve performans durumu iyi olan 50 yaş üzeri veya ailesinde prostat kanseri öyküsü bulunan 45 yaş üzeri erkeklerde veya Afrika kökenli Amerikalılarda önerilmektedir (43). Buna ek olarak, 40 yaşında serum PSA düzeyi  $>1$  ng/ml ve 60 yaşında serum PSA düzeyi  $>2$  ng/ml olan erkeklerde artmış prostat kanseri metastaz veya prostat kanserine bağlı ölüm riski olduğu için prostat kanserine yönelik tarama önerilmektedir (44).

### **Tanı**

Prostat kanseri tanısı normal olmayan PRM bulguları ve/veya PSA düzeylerine nedeni ile alınan prostat biyopsilerinin veya benign prostat hiperplazisi (BPH) nedeni ile yapılan transüretral prostat rezeksiyonu (TURP) veya prostatektomi ameliyat spesimenlerinin histopatolojik incelemeleri ile konulmaktadır (1).

## **PRM**

Prostat kanserlerinin çoğu periferal alanda yer almaktadır. Kanserli doku hacmi 0.2 ml'nin üzerinde iken PRM ile tespit edilebilmektedir (1). Serum PSA düzeyinden bağımsız olarak, prostat kanserinin yaklaşık %18'i PRM ile tanınabilmektedir (45). Serum PSA düzeyi  $\leq 2$  ng/ml olan hastalarda şüpheli PRM bulgularının prostat kanserini ön görmedeki pozitif prediktif değeri %5-30 arasındadır (46). Ayrıca serum PSA değerinin 3 ng/ml düzeyinin altında olduğu hastalarda sadece PRM ile prostat kanseri taramasının yapılmasının sınırlı başarı oranları olduğunu bildiren çalışmalar olması nedeni ile prostat kanseri taramasında anormal PRM bulguları ve normal olmayan serum PSA düzeylerinin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (1).

## **Serum PSA Düzeyi**

Serum PSA, prostatın duktal ve asiner epitelinde ve periüretral bezlerde üretilen 33kDa ağırlığında prostat glandına özgül ancak kansere özgül olmayan bir glikoproteindir (47). Seminal plazmaya 0.5-2.0 gr /l konsantrasyonunda salgılanan serum PSA'nın semen içerisinde yüksek konsantrasyonlarında bulunmasına rağmen, dolaşıma geçen miktarı oldukça düşüktür. PSA, ilk olarak 1970 yılında insan prostat dokusu ekstralarında saptanmış (48), 1979 yılında saflaştırılmış (49), 1980 yılında ise insan serumunda saptanmıştır (50). Bindokuzyüzseksenli yılların sonlarına doğru PSA klinik kullanımında yaygınlaşmış ve prostat kanseri için en önemli tümör belirteci haline gelmiştir (51).

PSA, 19. Kromozom üzerindeki genler tarafından 237 aminoasit kalıntısı, 5 disülfid bağı ve N-oligosakkarid zinciri formunda karbonhidrat içermektedir (52,53). PSA'nın vücuttaki fonksiyonu bir seminal protein olan semenogelin'in proteolizini sağlayarak seminal sıvıyı likefiye etmektir (54). PSA serumda, 30 kDa ağırlığındaki serbest formu, 780 kDa ağırlığındaki alfa-2-makroglobuline bağlı olan A2M-PSA formu ve 90 kDa ağırlığında alfa-1-kimotripsine bağlı olan ACT-PSA formu olmak üzere serumda 3 formda yer almaktadır

(55,56). Erişkin erkek serumunda ölçülen toplam PSA'nın %70-85'i ACT-PSA'dan; %5-30'u ise serbest PSA'dan ibarettir (57).

Total PSA'nın yarı ömrü 2.6 gün iken; serbest PSA'nın ortalama yarı ömrü ise düşük moleküler ağırlığına bağlı olarak 1.5 saattir (58). Serum PSA seviyesinin yükselmesi, normal prostatik yapının bozulması ve PSA'nın buna bağlı olarak dolaşıma katılmasıdır. Serum PSA seviyesindeki yükselmeye prostat kanseri dışında; BPH, prostatit, prostat biyopsisi, prostat masajı, üriner retansiyon, ejakülasyon, üretral girişimler, üretral kateterizasyon yol açabilmektedir (59-61). Prostat biyopsisi sonrasında serum PSA düzeyinin normal sınırlara düşmesi 4 haftalık bir süre sonrasında gerçekleşmektedir (61). Ejakülasyon ya da cinsel aktivitenin serum değerlerini artırıcı etkisi bilindiği için, serum PSA ölçümünün 48 saat sonra yapılması önerilmektedir (62). Ancak PRM'nin serum PSA düzeyindeki artışa etkisi ihmal edilebilir orandadır (59). Serum PSA düzeyinde azalmaya yol açan faktörler ise; orşiektomi, antiandrojenler, lüteinleştirici hormon uyarıcı hormon (LHRH) analogları, 5-ARİ, prostatın cerrahi eksizyonu ve radyoterapidir. 5-ARİ'lerinin olan finasteridin 6-12 ay kullanımından sonra PSA'yı %50 oranında düşürdüğü gösterilmiştir (63).

PSA'nın prostat kanseri tanısında serum belirteci olarak kullanılmaya başlanması, prostat kanseri tanısı için devrim niteliğinde olmuştur (47). PSA, bağımsız bir değişken olarak, transrektal ultrasonografi (TRUS) ve PRM'ye göre daha iyi bir prediktif faktördür (64). PSA, prostat bezine özgün iken prostat kanseri'ya özgün değildir. Daha yüksek serum PSA düzeyleri, prostat kanseri olasılığını artırmaktadır ancak düşük serum PSA düzeylerinde de prostat kanseri tanısı konulmaktadır (65).

Serum PSA düzeyi (ng/mL)	Prostat kanseri riski (%)	Gleason skoru $\geq$ 7 Prostat kanseri riski (%)
0.0-0.5	6.6	0.8
0.6-1.0	10.1	1.0
1.1-2.0	17.0	2.0
2.1-3.0	23.9	4.6
3.1-4.0	26.9	6.7

**Tablo 1.** Düşük serum PSA düzeyleri ile prostat kanseri riski arasındaki ilişki (1).

PSA dansitesi, serum PSA düzeyinin TRUS ile ölçülen prostat hacmine bölünmesi ile hesaplanır. Daha yüksek PSA dansitesi düzeyleri, prostat kanseri için klinik olarak anlamlıdır (1).

PSA hızı (PSAV; ng/mL/yıl); yıllık serum PSA düzeyindeki artış olarak tanımlanmıştır (66). PSA ikileme zamanı (PSA doubling time; PSA-DT), serum PSA düzeyinin iki katına çıktığı süreyi ifade etmektedir (67). PSAV ve PSADT'nin tanısı konulmuş prostat kanserinde tedavi takibinde önemli rolleri bulunmaktadır ancak prostat kanseri tanısında PSA'ya üstünlüklerinin olmadığı bildirilmiştir (68-71).

Serbest PSA düzeyinin total PSA düzeyine oranı (s/t PSA); BPH ile prostat kanseri ayırımında kullanılan bir başka parametredir. Bu oran PSA düzeyi 4-10 ng/ml olan ve DRM normal olan hastalarda kullanılmaktadır. s/t PSA oranı  $<0.1$  olan hastalarda prostat kanseri saptanma oranı %56 iken; s/t PSA oranı  $>0.25$  olan hastalarda prostat kanseri tanısı %8

oranındadır (72). Serum PSA düzeyi >10 ng/ml olan ve prostat kanseri tanısı alan hastalarda s/t PSA oranının kullanılması önerilmemektedir.

PSA'nın kullanım avantajları; prostat organına özgü olması, prostat kanserinin metastazlarında iyi bir öngörü sağlaması ve klinik pratikte ucuz ve uygulamasının kolay olmasıdır. Dezavantajları ise prostat kanseri'ne özgü bir belirteç olmaması, erken evredeki kanserlerin tanınmasında duyarlılığının düşük olması, serum düzeyinin prostat kanseri dışındaki bir çok faktörden etkilenebilmesi ve klinik önemsiz ve agresif prostat kanseri ayırımında yetersiz olmasıdır. Bu nedenle prostat kanseri tanısı ve takibinde PSA'nın yerine konulabilecek yeni serum ve idrar belirteçlerinin ortaya çıkarılması için çalışmalar devam etmektedir.

İdeal bir kanser belirtecinin ölçümü ucuz ve kolay olmalıdır. Belirteç; kansere özgü ve kanserin tüm evreleri ile ilişkili olmalıdır. Kanser kitlesi ile uyum göstermelidir. Yüksek risk grubu hasta izleminde yeterli bilgi vermelidir. Kanser progresyonu ile korelasyonu olmalıdır. Belirtecın plazma ve kan düzeyleri kararlı olmalıdır. Mikrometastazlarda plazma ve idrar düzeyi değişebilmelidir. Çok küçük düzeylerde bile saptanabilmelidir. Sık aralıklar ile ölçülebilmesi için kısa yarı ömre sahip olmalıdır. Benign durumlarda bulunmamalıdır (73).

### **Kan Temelli Belirteçler**

**Prostat sağlığı endeksi (PHI) testi**, Prostat kanseri tanısı için yeni kabul edilmiş bir kan testidir. PHI testi hesaplanmasında  $p2PSA/fPSA \times PSA^{1/2}$  formülü kullanılmaktadır (74). Bu formül ile hesaplanan değer, %25'in üzerinde olduğu zaman prostat kanseri saptanma oranı %18 iken; değer %55'in üzerinde olduğu zaman prostat kanseri saptanma olasılığının %52 olduğu ortaya konulmuştur (75). Bu test ile gereksiz prostat biyopsilerinin önüne geçilmesi planlanmaktadır. Yapılan çok merkezli prospektif çalışmalarda, PHI testinin serum PSA düzeyi 2-10 ng/ml arasında olan hastalarda prostat kanseri tanısına yardımcı olmakla birlikte klinik olarak anlamlı prostat kanseri'nin öngörülmesinde de faydalı olduğu

bildirilmiştir (76,77). Bu nedenle, PHI testinin prostat kanseri için aktif izlemde olan hastalarda kullanılabileceği düşünülmektedir (1). Bu testin prostat kanseri tanısı için katkısı henüz net olarak ortaya konulamamış olmakla birlikte klinik alanda alınacak kararlara yardımcı olması beklenmektedir (1).

**Human kallikrein 2 (hK2)**, serin proteaz ailesine ait proteinlerden biridir (74). PSA ile %80 aminoasit dizilim benzerliği gösterir ve her ikisi de prostat bezinden salgılanır (77). hK2, prostat dokusunda, plazmada, semende ve serumda toplam PSA'nın %2'si kadar bulunmaktadır (74). Yapılan araştırmalarda, serum hK2'nin PSA ve izoformları ile beraber kullanılmasının prostat kanseri tanısına ek katkı sağlayabileceğini göstermiştir (79). hK2'nin prostat kanseri tanı ve evrelemesindeki rolü tartışmalı olsa da, PSA ve izoformları (total, serbest PSA) ile kombine kullanımında, prostat biyopsilerini tahmin etmedeki prediktif doğruluk, tek başına PSA'ya göre, %68'den %83'e çıkmaktadır (80). Bu durum prostat biyopsisi ihtiyacını %50 azaltmakta ve tanısı atlanan yüksek dereceli tümör oranını %8'lerde tutmaktadır (74).

**Urokinaz plazminojen aktivasyonu (UPA)**, reseptörüne (uPAR) bağlanarak plazminojeni plazmine dönüştürerek ekstraselüler matriks proteinlerinin yıkımından sorumlu diğer proteazları aktifleyen bir serum proteazıdır (81). Serum PSA (serbest, total) ölçümü ile beraber çözünür uPAR ve fragmanlarının ölçümünün prostat kanseri öngörme oranını artırdığı öne sürülmektedir (82). Ayrıca, preoperatif serum uPA ve uPAR düzeylerinin, radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nüks ve uzak metastaz gelişimi ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (83).

**Transforming büyüme faktörü beta 1 (TGF- $\beta$ -1)**; proliferasyon, immün yanıt, diferansiyasyon ve anjiogenezde rol alan bir büyüme faktörüdür. İnterlökin-6 (IL-6); immün yanıtı ve hematopoetik mekanizmaları etkileyen bir sitokindir (74). Yapılan araştırmalarda bu 2 sitokinin prostat kanseri'nin agresifliğini ve ilerlemesini belirlemede katkısının olabileceği

gösterilmiştir (81). Radikal prostatektomi sonrası nüksü öngören, standardize edilmiş prognostik nomogramlara, TGF- $\beta$ -1 ve IL-6'nın eklenmesi ile ön görü oranlarının arttığı bildirilmiştir (82,85). Bu sitokinlerin radikal prostatektomi sonrası takip protokollerine katkısı olacağı ön görülmektedir (81).

**Endoglin (CD 105)**, damar endotelinde bulunan bir glikoproteindir (74). Endoglinin görevi TGF- $\beta$ -1 ve TGF- $\beta$ -3'ün hücre yüzey reseptörü olarak görev yapmak ve anjiyogenezi düzenlemektir (81). Endoglin, prostat kanseri dokularındaki gelişmemiş damarlarda daha fazla bulunmaktadır (86). Ameliyat öncesinde serum endoglin düzeylerinin serum endoglin düzeyinin yüksek riskli hastaların belirlenmesine, neoadjuvan/adjuvan tedavi seçeneklerinin düşünülmesine ve radikal prostatektomi sırasında lenfadenektomi yapma kararına etkili olması ön görülmektedir (74).

### **İdrar Temelli Belirteçler**

İdrar temelli belirteçler; protein bazlı, DNA bazlı ve RNA bazlı belirteçler olarak 3 ana grupta incelenmektedir. İnsan idrarının incelenmesinde 1500'den fazla protein bulunduğunun bilinmesi nedeni ile protein temelli belirteçlerin (AnnexinA3, matriks metalloproteinaz (MMP)'lar ve idrar/serum PSA oranı) pratikte kullanımının oldukça zor olduğu düşünülmektedir (87). İdrarda DNA temelli belirteçler için yeterli çalışma bulunmamakla birlikte mevcut çalışmalar metilasyon ve GSTP1'in hipermetilasyonu üzerine yoğunlaşmaktadır (88).

İdrar temelli belirteçler arasında en çok çalışılan grup RNA temelli belirteçlerdir. İdrar temelli belirteçler arasında en umut vaat edici sonuçlar PCA3, TMPRSS2 – ERG gen füzyonu, GOLPH2 transkript ekspresyon düzeyleri, SPINK1 üzerine yapılan çalışmalarda elde edilmiştir (89).

**PCA3**, prostat bezine özgü, 3 ardışık prostat masajı sonrası idrar sedimentinde ölçülebilen 9. kromozomda kodlanmayan mRNA üreten bir gendir. PCA3, artmış serum PSA

düzeyi olan hastalarda prostat kanseri tanısında s/t PSA oranına üstün olduğu bildirilmiştir (90-93). Gleason skoru ile ilişkisi bulunmamaktadır. Prostat kanseri dokusunda BPH dokusuna göre 66 kat daha fazla eksprese edilmektedir (94). İdrardaki PCA3 RNA düzeyinin, PSA RNA düzeyine oranının 1000 ile çarpılması sonucu hesaplanan PCA3 skoru arttıkça biyopside prostat kanseri saptanma oranı artmaktadır (95). PCA3 skoru için sınır değer özgüllüğü ve duyarlılığı en iyi dengeleyen değer olduğu için 35'tir. PCA3, Prostat kanseri ile diğer histolojileri ayırt eder ve prostat hacminden etkilenmez (96).Mevcut veriler ışığında PCA3 belirtecinin kullanımı, ilk prostat biyopsi sonucu negatif olan hastalardaki tekrar biyopsi alınma ihtiyacını belirlemede önerilmektedir (1).

### **Doku Temelli Belirteçler**

Moleküler tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Kanserin agresifliğini belirlemede objektif ölçüm yapabilmeleri nedeni ile önemlidir ancak biyopsi, cerrahi spesmen ihtiyacı olması dezavantajlarıdır (97).

AMACR, erken prostat kanseri antijeni (EPCA), gen promoter metilasyonu (GSTP 1 APC), TMRSS2:ERG araştırma sürecindeki doku temelli belirteçlerdir (97).

### **TRUS Eşliğinde Yapılan Prostat Biyopsisi**

TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsisi, prostat kanseri tanısı için anormal PRM bulguları ve serum PSA düzeyleri nedenleri ile yapılmaktadır.

Tek bir yüksek serum PSA düzeyi, biyopsi endikasyonu konulması için yeterli olmamaktadır. TRUS eşliğinde biyopsi alınması öncesinde, standart şartlar altında (ejakülasyon, idrar yolu enfeksiyonu ve manipülasyonlar olmaksızın) serum PSA düzeyi yüksekliği birkaç hafta sonra teyit edilmelidir (1). Herhangi bir şikayeti olmayan hastada serum PSA düzeyini düşürmek için ampirik antibiyotik kullanımı önerilmemektedir (90).

TRUS eşliğinde biyopsi önerilen standart tanı yöntemidir. Biyopsi, her iki apeksten bazale uzanan bölgeler ile birlikte lateral ve farlateral bölgelerden alınmalıdır. TRUS

eşliğinde prostatın periferik alanında görülebilen hipoekoik alanlar, prostat kanseri için şüphe uyandırmaktadır. Ancak her hastada hipoekoik alanlar izlenmemektedir (1). Şüpheli PRM veya TRUS bulguları olan hastalardan ek korlar alınmalıdır (1). Günümüzde, 6 kadran biyopsiler önerilmemektedir. Prostat hacmi 30-40 ml üzeri olan hastalarda 10-12 kor biyopsi alınması önerilmektedir (93). Bazı ürologlar tarafından perineal yaklaşım tercih edilmektedir. Her iki yöntemin kanser saptama oranları benzerdir (97,98).

Yükselen ve/veya dirençli yüksek serum PSA düzeyleri, şüpheli PRM bulguları, atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP), çok sayıda korda HGPN, HGPN komşuluğundaki birkaç atipik bez (PINATYP); tekrar TRUS eşliğinde biyopsi alınma endikasyonları arasında yer almaktadır (45,49,99-101).

TRUS eşliğinde biyopsi öncesinde profilaktik antibiyotik uygulanması önerilmektedir. En fazla tercih edilen antibiyotik grubu kinolonlardır. Siprofloksasin, oflaksosine üstündür (102,103). TRUS eşliğinde prostat biyopsisi ile ilişkili komplikasyonlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

<b>Komplikasyonlar</b>	<b>Etkilenen hasta yüzdesi (%)</b>
Hematospermi	37.4
Bir günden uzun süren hematüri	14.5
İki günden kısa süren rektal kanama	2.2
Prostatit	1.0
Ateş > 38.5°C	0.8
Epididimit	0.7
İki günden uzun süren rektal kanama +/- cerrahi müdahale	0.7
İdrar retansiyonu	0.2
Hastaneye yatış gerektiren diğer komplikasyonlar	0.3

**Tablo 2.** Alınan kor sayısından bağımsız olarak transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsilerinde komplikasyon görülme oranları (1).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulunun 26.02.2014 tarih ve 20796219 numaralı onayı ile yapıldı. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji A Polikliniği'ne Nisan 2014-Ekim 2014 tarihleri arasında alt üriner sistem yakınmaları (AÜSY) nedeni ile veya rutin kontrol amacı ile başvuran, serum PSA düzeyi  $\geq 2.5$  ng/ mL ve/veya anormal PRM bulguları nedeni ile TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılan 45-75 yaş arasındaki 175 erkek hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara, prostat biyopsisi öncesinde parmak ile yapılan prostat masajının ardından idrar örneği ve 5 mL kan alınacağı hakkında bilgilendirme yapıldı. Daha önceden prostat kanseri tanısı alan ve bu hastalığa yönelik cerrahi ve/veya medikal tedavi öyküsü olan, önceden TRUS eşliğinde prostat biyopsi öyküsü olan, kanama diyatezi olan, iyi huylu prostat büyümesi nedeni ile prostat operasyonu öyküsü olan, aktif üriner sistem enfeksiyonu saptanan, 75 yaş üzerinde olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

TRUS eşliğinde prostat biyopsisi öncesinde tüm hastalara gelişebilecek enfeksiyonu engellemek amacı ile işlemden 48 saat öncesinde başlanmak üzere ağızdan 1000 mg/gün siprofloksasin başlandı ve biyopsi sonrasında 5 gün bu tedaviye devam edildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan yazılı onamları alınarak biyopsi işlemi öncesinde parmak ile prostat masajını takiben 5 mL idrar ve 5 mL kan örneği alındı.

Çalışmaya katılan 175 hastada TRUS eşliğinde ile prostat hacmi ölçümü yapıldı. Prostat hacim hesaplanması için prolate ellipsoid formül ( $\pi/6 \times \text{longitudinal çap} \times \text{transvers çap} \times \text{anteroposterior çap}$ ) kullanıldı. Takiben her hastadan sağ apeks, sağ orta, sağ bazal, sağ lateral, sağ farlateral, sol apeks, sol midgland, sol bazal, sol lateral ve sol farlateral olmak üzere standart 10 kor prostat biyopsisi alındı. Alınan prostat biyopsisi spesmenlerinin

patolojik değerlendirmesi sonucunda prostat kanseri tanısı alan 40 hasta ile prostat kanseri saptanmamış (BPH, enflamasyon) 135 hastanın alınan idrar ve serum örnekleri değerlendirildi.

Hastalardan alınan idrar ve serum örnekleri 5 mL olacak şekilde vakumlu kan alma tüplerine (BD Vacutainer, Clot Activator Tube, REF 368815, PL6 78P, Plymouth, İngiltere) alındı. Biyokimya tüpleri, Bench Top Centrifuge NF™ 1200R 02-05063000 santrifüj cihazı (Nüve Sanayi Hizmetleri, Ankara, Türkiye.) ile rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen örnekler polipropilen eppendorf tüplerine konularak ultra düşük sıcaklıkta dondurucu cihazda (Ultra- Low Temperature Freezer, MDF- U5386S, SANYO Electric Co., Ltd., Osaka, Japonya) –80 °C'de saklandı.

Gerekli hasta sayısı tamamlandıktan sonra tüm örnekler saklanan ultra düşük sıcaklıkta dondurucu cihazdan (Ultra- Low Temperature Freezer, MDF- U5386S, SANYO Electric Co., Ltd., Osaka, Japan) -80 °C'den çıkartılıp oda sıcaklığında çalışılmaya hazır hale getirildi. Tüm tüpler ayrı ayrı numaralandırıldıktan sonra örnekler Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Kliniği Laboratuvarı'nda çalışıldı.

Çalışmada serum ve idrar Netrin 1 düzeyleri Human Ntn1™ kiti (Elabscience Biotechnology Co, Beijing, Çin Halk Cumhuriyeti); serum ve idrar AMACR düzeyleri ise Human AMACR ELISA™ kiti (Hangzhou Eastbiopharm Co, Hangzhou, Çin Halk Cumhuriyeti) ile ölçüldü. Ölçüm esnasında yıkayıcı (BioTek Instruments Inc. Highland Park, Chicago, A.B.D.) ve okuyucu ( BioTek Instruments, Inc. Highland Park, Chicago, A.B.D.) cihazlar kullanılarak Sandwich-ELISA yöntemi uygulandı.

## **İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analiz için Statistical Analysis Statistical Package for Social Sciences for Windows (SPSS, Chicago, A.B.D.) 13.0 sürümü kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler alındı ve demografik özellikler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Gruplarda normal dağılım gösteren veriler (Yaş, serum AMACR ve serum Netrin 1) *Student t test* ile, normal dağılım göstermeyen veriler (Serum PSA, total prostat hacmi, idrar AMACR ve idrar Netrin 1) *Mann Whitney-U test* ile karşılaştırıldı. Serum ve idrar AMACR ve Netrin 1 düzeyleri ile serum PSA, Gleason skoru arasındaki korelasyon analizi için *Pearson Correlation* analizi yapıldı. Tüm değerlendirmelerde  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı  $62.7 \pm 6.4$  (45-75) yıl idi. TRUS eşliğinde prostat biyopsisi örneklerinin histopatolojik inceleme sonuçlarına göre 40 hastada (% 22.8) prostat kanseri, 135 hastada (% 77.2) ise BPH saptandı. BPH tanısı konulan hastaların ortalama yaşı  $62 \pm 6.1$  (48-75) yıl, prostat kanseri tanısı alan hastaların yaş ortalaması  $63.6 \pm 7.1$  (51-74) yıl idi. Her iki grup arasında yaş açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.533$ ).

Ortalama serum PSA düzeyleri BPH ve prostat kanseri gruplarında sırası ile 9.2 ng/ml ve 17.6 ng/ml olarak saptandı ( $p=0.041$ ).

Histopatolojik inceleme sonuçlarına göre prostat kanseri saptanan hastaların 31'inde (%77.5) Gleason skor 6, 5'inde (%12.5) Gleason skor 7, 1'inde (%2.5) Gleason skor 8, 1'inde (%2.5) Gleason skor 9, 2'sinde (%5) ise Gleason skor 10 prostat kanseri tespit edildi.

BPH ve prostat kanseri tanısı konulan hastaların TRUS ile ölçülen ortalama prostat hacimleri sırası ile  $57 \pm 29$  (17-193)  $\text{cm}^3$  ve  $47.9 \pm 18.6$  (17-91)  $\text{cm}^3$  idi ( $p=0.072$ ).

BPH saptanan grupta, ortalama serum AMACR, idrar AMACR, serum Netrin 1 ve idrar Netrin 1 düzeyleri sırası ile  $13.4 \pm 16.9$  (2.8-92.4) ng/ml;  $7.1 \pm 3.4$  (1.5-36) ng/ml;  $164.1 \pm 46$  (29.6-281.7) pg/ml ve  $19.5 \pm 5.3$  (11.8-37) pg/ml idi. Prostat kanseri grubunda, hastaların ortalama serum AMACR, idrar AMACR, serum Netrin 1 ve idrar Netrin 1 düzeyleri sırası ile  $10.2 \pm 9.8$  (21.9-49.5) ng/ml;  $6.8 \pm 2.5$  (3.2-14.9) ng/ml;  $159.1 \pm 44.1$  (38.1-225.9) pg/ml ve  $20.1 \pm 5.3$  (11.5-33.6) pg/ml idi.

Her iki grupta serum ve idrar AMACR düzeyleri karşılaştırıldığında, prostat kanseri tanısı alan hastalarda daha düşük düzeyde saptanmasına karşın, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değil idi ( $p= 0.254$  ve  $p=0.676$ ).

Serum Netrin 1 düzeyleri, BPH grubunda, prostat kanseri grubuna göre daha yüksek saptandı ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.542$ ). İdrar Netrin 1

düzeyleri incelendiği zaman, prostat kanseri grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte diğer gruba göre daha yüksek saptandı ( $p=0.656$ )

Yapılan korelasyon analizinde, prostat kanseri tanısı alan hastaların serum AMACR ve Netrin 1, idrar AMACR ve Netrin 1 düzeyleri ile serum PSA düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. ( $r_{\text{serum AMACR}}=0.019$ ;  $r_{\text{serum Netrin 1}}=-0.155$ ;  $r_{\text{idrar AMACR}}=0.060$ ;  $r_{\text{idrarNetrin1}}=0.646$ ) (Tablo 3). Prostat kanseri tanısı alan hastaların, serum AMACR, serum ve idrar Netrin 1 düzeyleri ile Gleason skorları arasında korelasyon tespit edilmedi ( $r_{\text{serum AMACR}}=-0.159$ ;  $r_{\text{serum Netrin 1}}=0.063$ ;  $r_{\text{serum Netrin 1}}=-0.100$ ) ancak idrar AMACR düzeyleri ile Gleason skoru (Gleason < 7) arasında pozitif korelasyon saptandı ( $r_{\text{idrar AMACR}} = 0.344$ ) ( Tablo 4).

Parametreler	PSA
Serum AMACR	r 0.019
	p 0.909
İdrar AMACR	r -0.155
	p 0.341
Serum Netrin 1	r 0.060
	p 0.714
İdrar Netrin 1	r 0.046
	p 0.776

**Tablo 3.** Prostat kanseri tanısı konulan hastaların serum AMACR, idrar AMACR, serum Netrin 1, idrar Netrin 1 düzeylerinin serum PSA ile korelasyonu.

*r: Pearson korelasyon katsayısı*

Parametreler	Gleason Skoru	
Serum AMACR	r	-0.159
	p	0.328
İdrar AMACR	r	<b>0.344*</b>
	p	<b>0.030*</b>
Serum Netrin 1	r	0.063
	p	0.698
İdrar Netrin 1	r	-0.100
	p	0.539

**Tablo 4.** Prostat kanseri tanısı konulan hastaların Serum AMACR, İdrar AMACR, Serum Netrin 1, İdrar Netrin 1 düzeylerinin Gleason skoru ile korelasyonu.

*r*: Pearson korelasyon katsayısı

\* Anlamlı

Bu çalışmada yer alan hastaların histopatolojik tanıları göz önüne alınmadan yapılan analizde; serum PSA düzeyi 10 ng/ml'nin üzerinde ( $n=53$ ;  $n_{\text{Prostat kanseri}}=21$ ;  $n_{\text{BPH}}=32$ ) ve altında ( $n=122$ ;  $n_{\text{Prostat kanseri}}=14$ ;  $n_{\text{BPH}}=108$ ) olan hastaların serum AMACR, serum Netrin 1, idrar AMACR ve idrar Netrin 1 düzeyleri arasında farklılık saptanmadı ( $p_{\text{serum AMACR}}=0.781$ ;  $p_{\text{serum Netrin 1}}=0.188$ ;  $p_{\text{idrar AMACR}}=0.339$ ;  $p_{\text{idrarNetrin1}}=0.343$ ). Prostat kanseri tanısı alan 40 hastanın; serum, idrar AMACR ve Netrin 1 düzeyleri ile serum PSA düzeyinin  $\geq 10$  ng/ml ve  $< 10$  ng/ml olması arasında korelasyon saptanmadı ( $p_{\text{serum AMACR}}=0.735$ ;  $p_{\text{idrar AMACR 1}}=0.379$ ;  $p_{\text{serum Netrin 1}}=0.250$ ;  $p_{\text{idrarNetrin1}}=0.786$ ).

## TARTIŞMA

Prostat kanseri, belirgin sağlık problemlerine yol ačan ve erkeklerde 2. sıklıkla saptanan kanserdir (104). Prostat kanseri tanısında günümüzde en sık kullanılan belirteç PSA'dır (105). PSA'nın kullanım avantajları; prostat organına özgü olması, prostat kanserinin metastazlarında iyi bir öngörü sağlaması ve klinik pratikte ucuz ve uygulamasının kolay olmasıdır. Dezavantajları ise prostat kanserine özgü bir belirteç olmaması, erken evredeki kanserlerin tanınmasında duyarlılığının düşük olması, serum düzeyinin prostat kanseri dışındaki bir çok faktörden etkilenebilmesi ve klinik önemsiz/agresif prostat kanseri ayırımında yetersiz olmasıdır. Bu nedenle prostat kanseri tanısı ve takibinde PSA'nın yerine konulabilecek yeni serum ve idrar belirteçlerinin ortaya çıkarılması için çalışmalar devam etmektedir (4).

Dallı zincirli yağ asitlerinin ve safra asitlerinin  $\beta$ -oksidasyonu ile dihidrosikolestanoik asit ve trihidrosikolestanoik asite dönüşerek  $\alpha$ -metil dallı zincirli yağ asiti-CoA ve S-steroizomerlerine dönüşümünü sağlayan AMACR enziminin, prostat dokusunda çok miktarda üretildiği gösterilmiştir (106). Jiang ve arkadaşları, AMACR enziminin prostat kanserinde aşırı eksprese olduğunu göstermesi üzerine prostat kanseri tanısında doku AMACR ekspresyonu üzerine bazı çalışmalar yapılmıştır (104,106-108).

Uluslararası literatürde, prostat kanseri tanısında serum ve idrar AMACR düzeyleri üzerine fazla çalışma yer almamaktadır. Sreekumar ve arkadaşları, serum AMACR düzeyinin dolaşımında çok düşük oranda bulunması nedeni ile saptanmasının çok zor olduğunu belirterek, AMACR otoantikörleri'nin ELISA yöntemi ile ölçülmesi yolu ile prostat kanseri tanısında serum AMACR'ın düzeyini araştırmıştır (109). Bu çalışmada, farklı kanser türlerinin AMACR düzeyine etkisinin net değerlendirilememesi ve otoimmün hastalığı olan prostat kanseri tanısı alan hastalarda AMACR otoantikör düzeyinin bilinmemesi nedenleri ile net bir

sonuç elde edilememiştir. Bizim çalışmamızda, prostat kanseri tanısı konulan 40 hastanın serum AMACR düzeyleri, BPH hastalarının serum AMACR düzeylerinden daha düşük saptandı. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.254$ ). Sroka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, prostat kanseri tanısı konulan 33 ve BPH tanısı konulan 38 hastanın parmak ile yapılan prostat masajı öncesinde ve sonrasında alınan idrar örneklerindeki AMACR düzeyleri karşılaştırıldığında, idrardaki AMACR düzeyinin serum PSA düzeyine göre prostat kanseri tanısının konulmasında ek katkısının olmayacağı gösterilmiştir (108). Bizim çalışmamızda ise prostat kanseri tanısı konulan hastaların idrar AMACR düzeyleri istatistiksel anlamlılık olmaksızın BPH tanısı konulan hastalardan daha düşük bulundu ( $p=0.254$ ). Sroka ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak yüksek Gleason skoru (Gleason skoru  $\geq 7$ ) ile idrar AMACR düzeyleri arasında düşük bir pozitif korelasyon saptandı ( $p=0.030$ ;  $r=0.344$ ). Ancak Gleason skoru  $< 7$  olan hastaların çalışmamızdaki tüm prostat kanseri tanısı alan hastaların %77.5'ini ( $n=31/40$ ) oluşturması nedeni ile bu sonucun daha ileri çalışmalar ile doğrulanması gerektiğini düşünüyoruz.

Netrin 1 ekspresyonunun meme kanseri (110), kolorektal kanser (111), akciğer kanseri (112), melanom (113), pankreas kanseri (114) ve beyin kanserlerinde (glioblastoma) (115) arttığı bilinmektedir. Aynı zamanda Netrin 1 reseptör ekspresyonunun azalmasının farklı solid organlardaki kanser gelişimi ve progresyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (10). Ancak bu artan ekspresyonun serum ve idrar Netrin 1 düzeylerinde değişiklik yapıp yapmadığı net olarak bilinmemektedir (10). Uluslararası literatürde, prostat kanseri tanısında serum Netrin 1 düzeyinin araştırıldığı ilk ve tek çalışmada (10), prostat kanseri tanısı konulan 40 hastanın serum Netrin 1 düzeyleri ELISA yöntemi ile değerlendirilerek sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, prostat kanseri grubunda ortalama serum Netrin 1 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulmuştur (10). Ancak sözü edilen çalışmada kontrol grubunda yer alan hastaların serum PSA düzeyleri

bildirilmemiş ve prostat kanseri tanısı konulan hastaların Gleason skorları ile serum Netrin 1 düzeyleri arasında korelasyon analizi yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda ise yukarıdaki çalışmadan farklı olarak prostat kanseri grubundaki hastaların ortalama serum Netrin 1 düzeyleri, BPH grubuna göre daha düşük saptandı. Ancak bu farklılık, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ayrıca, çalışmamızın sonuçlarına göre, Gleason skoru  $\geq 7$  olan 9 hasta ile Gleason skoru  $< 7$  olan 31 hasta arasında serum Netrin 1 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Bizim bilgilerimize göre, uluslararası literatürde prostat kanseri tanısında idrar Netrin 1 düzeylerini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız, uluslararası literatürde prostat kanseri ve BPH tanısı konulan hastalar arasında idrar Netrin 1 düzeylerini karşılaştıran ilk çalışmadır. Bizim çalışmamızda, prostat kanseri tanısı konulan hastalarda, ortalama idrar Netrin 1 düzeyleri; BPH tanısı konulan hastalara göre daha düşük düzeyde saptandı. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlılık içermedi ( $p=0.656$ ). Çalışmamızda Gleason skoru ile Netrin 1 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Bizim bilgilerimize göre, uluslararası literatürde serum PSA düzeyi ile idrar ve serum AMACR VE Netrin 1 düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda, histopatolojik tanıdan bağımsız olarak serum PSA düzeyi  $< 10$  ng/ml ve  $\geq 10$  ng/ml olan hastaların serum ve idrar AMACR VE Netrin 1 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi. Ayrıca, prostat kanseri tanısı alan hastaların serum PSA düzeyi ile serum ve idrar AMACR ve Netrin 1 düzeyleri arasında da anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Bizim çalışmamız, prostat kanseri tanısında idrarda Netrin 1 düzeyinin değerlendirildiği ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Ayrıca, serum AMACR ve Netrin 1 ile idrar AMACR düzeylerinin prostat kanseri tanısında araştırıldığı sayılı çalışmalar arasında yer almaktadır. Çalışmamızın kısıtlı yönleri; prostat kanseri tanısı konulan hastaların sayısının

az olması, çalışmanın tek merkezli olması ve araştırılan belirteçlerin doku ekspresyonları ile sonuçlarının karşılaştırılmamış olmasıdır.

Bizim bilgilerimize göre, uluslararası literatürde AMACR ve Netrin 1 düzeylerinin yaş ve prostat hacmi ile ilişkisi hakkında bilgi bulunmamaktadır. Sonuçlarımız değerlendirildiğinde, prostat kanseri ve BPH grubunun ortalama yaşları arasında farklılık olmamasının, bu belirteçlerin yaştan etkilenebileceği hipotezini desteklememesi nedeni ile önemli olduğunu düşünüyoruz. Aynı zamanda her iki grubun TRUS eşliğinde ölçülen prostat hacimlerinin benzer olması, bu belirteçlerin prostat hacmine bağımlı düzey değişikliklerinden etkilenmediğini yansıtması açısından önemli olabilir.

## SONUÇ

Prostat kanseri tanısında serum ve idrar AMACR ve Netrin 1 düzeylerinin araştırıldığı bu çalışmanın sonuçları, sözü edilen belirteçlerin prostat kanseri tanısında PSA'ya alternatif olamayacağını göstermektedir. AMACR ve Netrin 1 düzeylerinin daha geniş hasta grupları, çok merkezli çalışmalar ve doku ekspresyonları ile desteklenmesi prostat kanserinin tanı ve taramasında yeni umutlar vaad edebilir.



## ÖZET

**Amaç:** Prostat kanseri saptanan ve saptanmayan hastaların serum ve idrar alfa metil açilkoenzim–A Racemase (AMACR) ve Netrin 1 düzeyleri arasında fark olup olmadığının ve AMACR ve Netrin 1'in; prostat kanserinin tanısında serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi yerine kullanılıp kullanılmayacağını belirlenmesi

**Gereç ve Yöntem:** Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji A Polikliniği'ne Nisan 2014-Ekim 2014 tarihleri arasında başvuran anormal serum PSA düzeyi ve/veya anormal PRM bulguları nedeni ile TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılan 45-75 yaş arasındaki 175 erkek hasta çalışmaya dahil edildi. İşlem öncesinde alınan 5 mL'lik kan ve prostat masajı sonrası alınan 5 mL'lik idrar örneklerinde AMACR ve Netrin 1 düzeyleri ölçüldü. İstatiksel olarak Student t, Mann Whitney U testleri ve Pearson korelasyon analizleri kullanıldı.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı  $62.7 \pm 6.4$  yıl idi. Kırk hastada (% 22.8) prostat kanseri, 135 hastada (%77.2) benign prostat hiperplazisi (BPH) saptandı. BPH saptanan grupta, ortalama serum AMACR, idrar AMACR, serum Netrin 1 ve idrar Netrin 1 düzeyleri sırası ile  $13.4 \pm 16.9$  ng/ml;  $7.1 \pm 3.4$  ng /ml;  $164.1 \pm 46$  pg/ml ve  $19.5 \pm 5$ . pg / ml idi. Prostat kanseri grubunda, hastaların ortalama serum AMACR, idrar AMACR, serum Netrin 1 ve idrar Netrin 1 düzeyleri sırası ile  $10.2 \pm 9.8$  ng/ml;  $6.8 \pm 2.5$  ng /ml;  $159.1 \pm 44.1$  pg/ml ve  $20.1 \pm 5.3$  pg / ml idi. Her iki grubun serum ve idrar AMACR ve Netrin 1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ve korelasyon saptanmadı.

**Sonuç:** Bu araştırmada, prostat kanseri tanısında serum ve idrar AMACR ve Netrin 1 düzeylerinin, PSA'ya alternatif olamayacağı gösterilmiştir. Sonuçlarımızın daha ileri çalışmalar ile doğrulanması gerektiğini düşünüyoruz.

**Anahtar Sözcükler:** Prostat kanseri, tanı, PSA, AMACR, Netrin 1

## ABSTRACT

**Purpose:** To investigate the serum and urine levels of alpha methyl acylcoenzim-A Racemase (AMACR) and Netrin 1 in patients with and without prostate cancer and to determine whether these markers could be used as an alternative in diagnosis of prostate cancer instead of serum prostate specific antigen (PSA) levels.

**Materials and Methods:** One hundred and seventy five patients between 45-75 years those admitted to Ankara Numune Training and Research Hospital Urology A Clinic between April 2014 and October 2014 to whom transrectal ultrasound guided biopsies were performed for abnormal serum PSA levels or digital rectal examinations were included in this study. The levels of AMACR and Netrin 1 levels of blood and urine samples' of 5 mL those were taken prior to biopsies were measured. Student t, Mann Whitney U tests and Pearson correlation analyses were used.

**Results:** The mean age of the patients were  $62.7 \pm 6.4$  years. Prostate cancer were detected in 40 patients ( 22.8 %) while 135 of them ( 77.2 %) were diagnosed as benign prostate hyperplasia (BPH). In BPH group, serum and urine levels of AMACR and Netrin 1 were  $13.4 \pm 16.9$  ng/ml;  $7.1 \pm 3.4$  ng /ml;  $164.1 \pm 46$  pg/ml and  $19.5 \pm 5$  pg / ml respectively. The levels of serum and urine levels of AMACR and Netrin 1 were  $10.2 \pm 9.8$  ng/ml;  $6.8 \pm 2.5$  ng /ml;  $159.1 \pm 44.1$  pg/ml and  $20.1 \pm 5.3$  pg/ml respectively in prostate cancer group. There were no statistically significant difference or correlation between these two groups' serum and urine AMACR and Netrin 1 results.

**Conclusion:** Serum and urine levels of AMACR and Netrin 1 were not found to be alternatives for serum PSA levels in te diagnosis of prostate cancer in this study. We believe that our results should be confirmed by further studies.

**Keywords:** Prostate cancer, diagnosis, PSA, AMACR, Netrin 1

## KAYNAKLAR

1. Mottert N, Bellmunt J, Briers E, van der Bergh RCN, Molla B, van Casteren NJ, et al. European Association of Urology Guidelines on Prostate Cancer. 2013;9-156. Available at: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
2. Wright JL, Lange PH. Newer potential biomarkers in prostate cancer. *Rev Urol*. 2007 Fall;9:207-13.
3. Lane BR, Zippe CD, Abouassaly R, Schoenfield L, Magi-Galluzzi C, Jones JS. Saturation technique does not decrease cancer detection during followup after initial prostate biopsy. *J Urol*. 2008;179:1746-50.
4. Tuncel A, Kirilmaz U, Nalcacioglu V, Aslan Y, Polat F, Atan A. The impact of transrectal prostate needle biopsy on sexuality in men and their female partners. *Urology*. 2008;71:1128-31.
5. Obort AS, Ajadi MB, Akinloye O. Prostate-Specific Antigen: Any Successor in Sight? *Rev Urol*. 2013;15:97-107.
6. Jiang N, Zhu S, Chen J, Niu Y, Zhou L. A-methylacyl-CoA racemase (AMACR) and prostate-cancer risk: a meta-analysis of 4,385 participants. *PLoS One*. 2013;9:8.
7. Hessels D, Schalken JA. Urinary biomarkers for prostate cancer: a review. *Asian J Androl*. 2013;15:333-9.
8. Lee SJ, Joung JY, Yoon H, Kim JE, Park WS, Seo HK, et al. Genetic variations of  $\alpha$  -methylacyl-CoA racemase are associated with sporadic prostate cancer risk in ethnically homogenous Koreans. *Biomed Res Int*. 2013;2013:394285.
9. Ozgur T, Atik E, Hakverdi S, Yaldiz M. The expressions of AMACR and iNOS in prostate adenocarcinomas. *Pak J Med Sci*. 2013;29:610-3.

10. Ramesh G, Berg A, Jayakumar C. Plasma netrin-1 is a diagnostic biomarker of human cancers. *Biomarkers*. 2011;16:172-80.
11. Divrik RT. Prostat kanserinin etiyolojisi, epidemiyolojisi ve risk faktörleri. *Üroonkoloji Kitabı*. 2007;1:523-48.
12. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, Walsh PC. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol*. 1993;150:797-802.
13. Kramer BS, Hagerty KL, Justman S, Somerfield MR, Albertsen PC, Blot WJ, et al.; American Society of Clinical Oncology Health Services Committee; American Urological Association Practice Guidelines Committee. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2009;20;27:1502-16.
14. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Byrnes G, Antilla A, Ferlay J, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer*. 2015;51:1164-87.
15. Abouassaly R, Ian M, Thompson M, Elizabeth A, Platz S, Eric A. Epidemiology, Etiology, and Prevention of Prostate Cancer. *Campbell-Walsh Urology*. 2012;95:2704-25e7.
16. American Cancer Society. 2015. Available at: <http://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/index>.
17. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al; EUROCORE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCORE-5-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15:23-34.

18. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14:1165-74.
19. Stephenson RA, Smart CR, Mineau GP. The fall in incidence of prostate carcinoma. *Cancer.* 1995;7:1342-48.
20. Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RA, Franks LM, Gellei B, et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer. *Int J Cancer.* 1977;20:680-8.
21. Jansson KF, Akre O, Garmo H, Bill-Axelsson A, Adolfsson J, Stattin P, et al. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol.* 2012;62:656-61.
22. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol.* 2012;30:143-8.
23. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 2009;301:39-51.
24. Ilic D, Misso M. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. *Maturitas.* 2012;72:269-76.
25. Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:170-83.
26. Leav I, Ho SM, Ofner P, Merk FB, Kwan PW, Damassa D. Biochemical alterations in sex hormone-induced hyperplasia and dysplasia of the dorsolateral prostates of Noble rats. *J Natl Cancer Inst.* 1988;80:1045-53.

27. Ribeiro R, Lopes C, Medeiros R. The link between obesity and prostate cancer: the leptin pathway and therapeutic perspectives. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2006;9:19-24.
28. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Parretta E, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2013;36:132-9.
29. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW; REDUCE Study Group. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;362:1192-1202.
30. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:215-24.
31. Steers WD. 5alpha-reductase activity in the prostate. *Urology.* 2001;58:17-24.
32. Andriole G, Bruchofsky N, Chung LW, Matsumoto AM, Rittmaster R, Roehrborn C, et al. Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5alpha-reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2004;172:1399-403.
33. Dobosy JR, Roberts JL, Fu VX, Jarrard DF. The expanding role of epigenetics in the development, diagnosis and treatment of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2007;177:822-31.
34. Bowen ID, Amin F. Tumour cell death. *Symp Soc Exp Biol.* 2000;52:253-64.
35. Wang S, Gao J, Lei Q, Rozengurt N, Pritchard C, Jiao J, et al. Prostate-specific deletion of the murine Pten tumor suppressor gene leads to metastatic prostate cancer. *Cancer Cell.* 2003;4:209-21.
36. Gurumurthy S, Vasudevan KM, Rangnekar VM. Regulation of apoptosis in prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2001;20:225-43.

37. Ghosh A, Wang X, Klein E, Heston WD. Novel role of prostate-specific membrane antigen in suppressing prostate cancer invasiveness. *Cancer Res.* 2005;65:727-31.
38. Schülke N, Varlamova OA, Donovan GP, Ma D, Gardner JP, Morrissey DM, et al. The homodimer of prostate-specific membrane antigen is a functional target for cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:12590-5.
39. Loeb S. Guideline of guidelines: prostate cancer screening. *BJU Int.* 2014;114:323-5.
40. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD004720.
41. Vasarainen H, Malmi H, Määttä L. Effects of prostate cancer screening on health-related quality of life: results of the Finnish arm of the European randomized screening trial (ERSPC). *Acta Oncol.* 2013;52:1615-21.
42. Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med.* 2012;367:595-605.
43. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol.* 2006;24:2137-50.
44. Bancroft EK, Page EC, Castro E. Targeted Prostate Cancer Screening in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results from the Initial Screening Round of the IMPACT Study. *Eur Urol.* 2014;66:489-99.
45. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology.* 1993;42:365-74.
46. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/mL or less. *J Urol.* 1999;161:835-9.

47. Stamey TA, Yang N, Hay AR. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 1987;317:909-16.
48. Ablin RJ, Soanes WA, Bronson P, Witebsky E. Precipitating antigens of the normal human prostate. *J Reprod Fertil.* 1970;22:573-4.
49. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *J Urol.* 2002;167:1226-30.
50. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res.* 1980;40:2428-32.
51. Partin AW, Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *J Urol.* 1994;152:1358-68.
52. Lundwall A, Lilja H. Molecular cloning of human prostate specific antigen cDNA. *FEBS Lett.* 1987;214:317-22.
53. Schaller J, Akiyama K, Tsuda R, Hara M, Marti T, Rickli EE. Isolation, characterization and amino-acid sequence of gamma-seminoprotein, a glycoprotein from human seminal plasma. *Eur J Biochem.* 1987;170:111-20.
54. Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, Laurell CB. Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *J Clin Invest.* 1987;80:281-5.
55. Lilja H. Structure, function, and regulation of the enzyme activity of prostate-specific antigen. *World J Urol.* 1993;11:188-91.
56. McCormack RT, Rittenhouse HG, Finlay JA, Sokoloff RL, Wang TJ, Wolfert RL, et al. Molecular forms of prostate-specific antigen and the human kallikrein gene family: a new era. *Urology.* 1995;45:729-44.

57. Diamandis EP, Yu H. Nonprostatic sources of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am.* 1997;24:275-82.
58. Björk T, Ljungberg B, Piironen T, Abrahamsson PA, Pettersson K, Cockett AT, et al. Rapid exponential elimination of free prostate-specific antigen contrasts the slow, capacity-limited elimination of PSA complexed to alpha 1-antichymotrypsin from serum. *Urology.* 1998;51:57-62.
59. Chybowski FM, Bergstralh EJ, Oesterling JE. The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: results of a randomized study. *J Urol.* 1992;148:83-6.
60. Deliveliotis C, Alivizatos G, Stavropoulos NJ, Makrychoritis K, Koutsokalis G, Kiriakakis Z, et al. Influence of digital examination, cystoscopy, transrectal ultrasonography and needle biopsy on the concentration of prostate-specific antigen. *Urol Int.* 1994;53:186-90.
61. Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstralh EJ. Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology.* 1993;42:276-82.
62. Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, Jacobsen SJ, Oesterling JE. Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. *Urology.* 1996;47:511-516.
63. Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ, Staner E, Oesterling. Effect of finasteride on serum PSA concentration in men with benign prostatic hyperplasia: Results from the North American Phase III Clinical Trial. *Urol Clin North Am.* 1993;20:627-36.
64. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol.* 1994;151:1283-90.

65. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $\leq$  4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004;350:2239-46.
66. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*. 1992;267:2215-20.
67. Schmid H-P, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer*. 1993;71:2031-40.
68. Heidenreich A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. *Eur Urol*. 2008;54:976-7.
69. Ramirez ML, Nelson EC, Devere White RW. Current applications for prostate-specific antigen doubling time. *Eur Urol*. 2008;54:291-300.
70. O'Brien MF, Cronin AM, Fearn PA. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2009;27:3591-7.
71. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27:398-403.
72. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicentre clinical trial. *JAMA*. 1998;279:1542-7.
73. Bradford TJ, Tomlins SA, Wang X, Chinnaiyan AM. Molecular markers of prostate cancer. *Urol Oncol*. 2006;24:538-51.

74. Tefekli AH. Novel Biomarkers in Prostate Cancer and Phi Score. Turk Urol Sem. 2012; 3:61-9.
75. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG. 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;185:1650-5.
76. Loeb S, Catalona WJ. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. Ther Adv Urol. 2014;6:74-7.
77. Fossati N, Buffi NM, Haese A. Preoperative prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA and Prostate Health Index, predict pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer: results from a multicentric European prospective study. Eur Urol. 2014 66:906-12.
78. Yousef GM, Diamandis EP. The new human tissue kallikrein gene family: structure, function, and association to disease. Endocr Rev. 2001;22:184-204.
79. Becker C, Piironen T, Pettersson K, Hugosson J, Lilja H. 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;55:694-9.
80. Vickers AJ, Cronin AM, Aus G. A panel of kallikrein markers can reduce unnecessary biopsy for prostate cancer: data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Göteborg, Sweden. BMC Med 2008;6:19..
81. Shariat SF, Semjonow A, Lilja H, Savage C, Vickers AJ, Bjartell A. Tumor markers in prostate cancer I: blood-based markers. Acta Oncol. 2011;50:61-75.

82. Steuber T, Vickers A, Haese A. Free PSA isoforms and intact and cleaved forms of urokinase plasminogen activator receptor in serum improve selection of patients for prostate cancer biopsy. *Int J Cancer*. 2007;120:1499-504.
83. Shariat SF, Roehrborn CG, McConnell JD. Association of the circulating levels of the urokinase system of plasminogen activation with the presence of prostate cancer and invasion, progression, and metastasis. *J Clin Oncol*. 2007;25:349-55.
84. Kattan MW, Shariat SF, Andrews B. The addition of interleukin-6 soluble receptor and transforming growth factor beta1 improves a preoperative nomogram for predicting biochemical progression in patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21:3573-9.
85. Shariat SF, Kattan MW, Traxel E. Association of pre- and postoperative plasma levels of transforming growth factor beta(1) and interleukin 6 and its soluble receptor with prostate cancer progression. *Clin Cancer Res*. 2004;10:1992-9.
86. Wikström P, Lissbrant IF, Stattin P, Egevad L, Bergh A. Endoglin (CD105) is expressed on immature blood vessels and is a marker for survival in prostate cancer. *Prostate*. 2002;51:268-75.
87. Adachi J, Kumar C, Zhang Y, Olsen JV, Mann M. The human urinary proteome contains more than 1500 proteins, including a large proportion of membrane proteins. *Genome Biol*. 2006;7:R80.
88. Payne SR, Serth J, Schostak M. DNA methylation biomarkers of prostate cancer: confirmation of candidates and evidence urine is the most sensitive body fluid for noninvasive detection. *Prostate*. 2009;69:1257-69.
89. Roobol MJ, Haese A, Bjartell A. Tumour markers in prostate cancer III: biomarkers in urine. *Acta Oncol*. 2011;50:85-9.

90. Deras IL, Aubin SM, Blase A. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol*. 2008;179:1587-92.
91. Hessels D, Klein Gunnewiek JMT, van Oort I. DD3 (PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol*. 2003 ;44:8-15.
92. Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol*. 2008 ;179:1804-9.
93. Hessels D, van Gils MP, van Hooij O. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *Prostate*. 2010;70:10-6.
94. Vlaeminck-Guillem V, Ruffion A, André J, Devonec M, Paparel P. Urinary prostate cancer 3 test: toward the age of reason? *Urology*. 2010;75:447-53.
95. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol*. 2008;54:1081-8.
96. Shappell SB. Clinical utility of prostate carcinoma molecular diagnostic tests. *Rev Urol*. 2008;10:44-69.
97. Donovan J, Hamdy F, Neal D. ProtecT Study Group. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. *Health Technol Assess*. 2003;7:1-88.
98. Hara R, Jo Y, Fujii T. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology*. 2008;71:191-5.

99. Takenaka A, Hara R, Ishimura T. A prospective randomized comparison of diagnostic efficiency between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2008;11:134-8.
100. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol.* 2006;175:820-34.
101. Merrimen JL, Jones G, Walker D. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *J Urol.* 2009;182:485-90.
102. Kronz JD, Shaikh AA, Epstein JI. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent small atypical glands on prostate biopsy. *Hum Pathol.* 2001;32:389-95.
103. Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int.* 2000;85:682-5.
104. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer Early Detection. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
105. Singh V, Manu V, Malik A, Dutta V, Mani NS, Patrikar S. Diagnostic utility of p63 and  $\alpha$ -methyl acyl Co A racemase in resolving suspicious foci in prostatic needle biopsy and transurethral resection of prostate specimens. *J Cancer Res Ther.* 2014;10:686-92.
106. Delloye-Bourgeois C, Fitamant J, Paradisi A, Cappellen D, Douc-Rasy S, Raquin MA, Stupack D, et al. Netrin-1 acts as a survival factor for aggressive neuroblastoma. *J Exp Med.* 2009;206:833-47.
107. Esfahani M, Ataei N, Panjehpour M. Biomarkers for Evaluation of Prostate Cancer Prognosis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16:2601-11.

- 108.Sroka WD, Adamowski M, Slupski P, Siódmiak J, Jarzemski P, Odrowaz-Sypniewska G, Marszall MP. Alpha-methylacyl-CoA racemase and hepsin as urinary prostate cancer markers. *Int J Biol Markers*. 2015;13:0.doi: 10.5301/jbm.5000146.
- 109.Sreekumar A, Laxman B, Rhodes DR, Bhagavathula S, Harwood J, Giacherio D, et al. Humoral immune response to alpha-methylacyl-CoA racemase and prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:834-43.
- 110.Linton KD, Hamdy FC. Early diagnosis and surgical management of prostate cancer. *Cancer Treat Rev*. 2003;29:151-60.
- 111.Fitamant J, Guenebeaud C, Coissieux MM, Guix C, Treilleux I, Scoazec JY, et al. Netrin-1 expression confers a selective advantage for tumor cell survival in metastatic breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:4850–55.
- 112.Paradisi A, Maisse C, Coissieux MM, Gadot N, Lépinasse F, Delloye-Bourgeois C, et al. Netrin-1 up-regulation in inflammatory bowel diseases is required for colorectal cancer progression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:17146–51.
- 113.Delloye-Bourgeois C, Brambilla E, Coissieux MM, Guenebeaud C, Pedeux R, Firlej V, et al. Interference with netrin-1 and tumor cell death in non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:237–47.
- 114.Kaufmann S, Kuphal S, Schubert T, Bosserhoff AK. Functional implication of Netrin expression in malignant melanoma. *Cell Oncol*. 2009;31:415–22.
- 115.Dumartin L, Quemener C, Laklai H, Herbert J, Bicknell R, Bousquet C, et al. Netrin-1 mediates early events in pancreatic adenocarcinoma progression, acting on tumor and endothelial cells. *Gastroenterology*. 2010;138:1595–606.