

PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN  
PROSTATE SPECIFIC ANTİGENProstat Kanserinde Yeni Belirteçler ve Phi Skoru  
Novel Biomarkers in Prostate Cancer and Phi Score

Ahmet Hamdi Tefekli

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

## Özet | Abstract

Yapılan pek çok araştırmaya karşın, prostat kanserinde çok az sayıda yeni biyobelirteç kullanıma girebilmiştir. Serum prostat spesifik antijen (PSA) günümüzde halen tanıda ve izlemede en sık kullanılan belirteçtir. PSA-bazlı taramalar, hastalığa özgü mortaliteyi azaltmış, ancak neden olduğu gereksiz incelemeler ve 'over-diagnosis' riski, daha spesifik belirteçlerin araştırılmasına yönelim oluşturmuştur. Son yıllarda, serum-doku-idrar bazlı çok sayıda biyobelirteç adayı araştırılmıştır. Ancak halen daha agresif kanser grubunu ayırt edebilecek bir belirteç bulunamamıştır. Bu derlemede, prostat kanserindeki biyobelirteçler güncel yayınlar eşliğinde incelenmektedir. Kısacası, kan bazlı biyobelirteçler arasında, PSA izoformları, pHi ve diğer kombinasyonlar gelecek vaat etmektedir. Doku bazlı biyobelirteçlerden tanısız olanlar, PIN ve atipi ayrımında kullanılmaktadır. Prognostik değeri olan doku bazlı belirteçler ise prostat dokusunda ayrıntılı tekniklerle bakılmakta ve tarama testi olmaktan çok uzak görülmektedir. İdrar temelli belirteçlerden ise, PCA-3 testi günlük kullanıma girmiştir ve oldukça tatminkar sonuçlar bildirilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Tanı, belirteçler, prognoz, prostat kanseri

Despite extensive research efforts, very few biomarkers of prostate cancer have been successfully implemented into clinical practice today and the serum prostate specific antigen (PSA) test is still the most important biomarker for the detection and follow-up of prostate cancer. PSA-based screening can reduce disease-specific mortality but the coinciding unnecessary testing and over-diagnosis warrant further research for more specific biomarkers. Numerous studies of serum-tissue- and urine-based prostate cancer biomarker candidates have been presented during the last ten years. However, biomarkers for identifying the most aggressive subsets of this malignancy are still missing. In this review, current literature on biomarker research for prostate cancer is being discussed. Briefly, PSA isoforms, pHi and other combinations seem to be promising among serum based biomarker. Tissue-based biomarkers are classified as diagnostic dyes, which are generally used to differentiate cancer with PIN and atypia, and prognostic biomarkers, which are usually determined on prostatic tissue using different techniques, are far from being a screening tool. With regard to urine-based markers, the PCA-3 test is already in current daily practice and highly satisfactory results are being reported.

**Key words:** Diagnosis, markers, prognosis, prostate cancer

## Giriş

Prostat kanseri, batı toplumlarında erkeklerde en sık rastlanılan solid doku kanseridir. PSA'nın yaygın kullanımı ve tarama yöntemleri, tanı sıklığını arttırmış olsa da, prostat kanserine bağlı metastaz ve ölümleri belirgin olarak azaltmıştır.(1) Ancak PSA'nın bu denli yaygın kullanımı, klinik önemi olmayan prostat kanserlerine tanı konmasına (*over-detection*) ve bunların fazladan tedavi edilmesine (*overtreatment*) neden olmaktadır.(2, 3) Ayrıca, PSA her ne kadar prostat organına spesifik olsa da, prostat kanserine özgün değildir ve kanserin biyolojik davranışını yansıtmaz. BPH ve prostat infeksiyonlarında da serum PSA düzeyleri yüksek olabilir. Tüm prostat epitel hücreleri, normal-hiperplastik veya infekte, PSA salgılayabilir. Bu nedenlerle, prostat kanseri ile ilgili yeni bio-belirteçlerin bulunması ve geçerliliklerinin kanıtlanması gerekmektedir.

Yapılacak bir PubMed taramasında, anahtar kelimeler 'Prostate cancer' ve 'Markers' verildiğinde, karşımıza 10,000'e yakın makale çıkmakta, ve yıllar içinde bu sayının arttığı görülmektedir. Dolayısıyla, prostat kanserinde tarama

ve belirteçler konusunda tartışmalar ve araştırmalar büyük bir hızla devam etmektedir. PSA'nın 1979'daki ilk yayınlarını ve hızla klinik uygulamaya girmesini takip eden yıllarda, belirteçlerle ilgili yılda ortalama 200 makale yayınlanırken, 2011 yılında bu konu ile ilgili 737 makale yayınlanmıştır. Bu da, konunun çekiciliğini açıkça kanıtlamaktadır.

Prostat kanserinde güncel olarak tarama ve tanı amaçlı kullanılan PSA'nın moleküler formları ve deriveleri bu özel sayıdaki diğer makalelerde yer almaktadır. Bu makale ise daha yeni kullanıma giren veya henüz araştırma aşamasında olan belirteçlere ve 'Phi (prostate health index) indeksi'ne değinilecektir. Yazı, didaktik olması açısından, kan-doku ve idrar temelli belirteçler olmak üzere 3 ana alt başlıkta (Tablo 1) incelenecektir.(4-6)

Kan Temelli Belirteçler  
PSA izoformları

PSA ve deriveleri diğer makalelerde ayrıntısıyla anlatılmaktadır. Serumdaki PSA düzeylerinin ölçüm yöntemleri

geliştikçe, PSA'nın moleküler formlarının ölçümü de, henüz çoğu deneysel çalışmalar olsa da, mümkün hale geldi. Kanda dolaşan ve serumda ölçülebilen total PSA (t-PSA), proteinlere bağlı (complexed PSA: c-PSA) ve serbest PSA'dan (f-PSA) oluşur. PSA'ya bağlanıp c-PSA yaptığı bilinen 3 protein;  $\alpha$ 1-antitripsin (ACT),  $\alpha$ 2 makroglobulin (AM2) ve  $\alpha$ 1 proteaz inhibitörüdür.(7) Bunlardan en fazla konsantrasyona sahip olan ACT-PSA kompleksidir ve immün yöntemlerle ölçülebilir. Ancak, AM2 proteini kompleks yaptığı zaman PSA'nın tüm immunoreaktif bölgelerini kapadığından, ölçümü çok zordur.(8)

Serum PSA'sının %5-35'i ise proteinlere bağlanmadan serbest dolaşır (f-PSA). Prostat kanseri epitel dokusunda üretilen PSA, normal proteolitik süreçten de kaçır. Dolayısıyla, prostat kanserinde serumdaki ACT'e bağlı c-PSA artarken, f-PSA oranı düşer.(9) Özellikle PSA'nın 4-10 ng/ml arasında olduğu 'gri zon'da, f-PSA/t-PSA oranı

anamlıdır, ve bu oranın %18'in altında olması kanser tespit olasılığını arttırmaktadır.(9)

Prostat epitel hücresinde PSA'nın öncüsü olarak üretilen ilk 'pro-protein', 261 aminoasitten oluşur. Normal şartlarda, human kallikrein 2 (hK2) enzimi ve diğer proteazlar, prostat lümenindeki proteolitik süreç sonucu pro-PSA'yı 237 aminoasitlik PSA haline getirir ve kana salar. Ancak prostat kanserinde hücre bozulması sonucu, kana daha fazla pro-PSA ve daha az f-PSA salınır. Yine prostat kanser hücrelerindeki proteolitik süreçteki bozulma nedeniyle, pro-PSA'nın PSA'ya küçülmesi sırasında da sorunlar çıkar ve yeterli sayıda aminoasitten kurtulamayan pro-PSA'dan, [-2], [-4], [-5]-pro-PSA izoformları üretilir ve kana salgılanır (4). Çalışmalar, yine gri zonda pro-PSA/f-PSA oranının kanser hastalarında yüksek olduğunu ve bu yüksek oranın prostat kanserinin agresif davranışı ile orantılı olduğunu göstermektedir (4'ten 94). PSA ve izoformlarının, ve hatta diğer belir-

**Tablo 1. Prostat Kanseri tanısında, taramasında, prognoz belirlenmesinde kullanılan belirteçler.**

Kan bazlı belirteçler	Doku-hücre bazlı belirteçler	İdrar bazlı belirteçler
	<b>Tanısal boyalar</b>	<b>Protein bazlı</b>
- PSA (hK3)	- High molecular weight cytokeratin	- AnnexinA3,
- PSA deriveleri	- p63	- matrix metalloproteinaz (MMP)'lar
- PSA izoformları	- AMACR	- idrar/serum PSA oranı
- hK2 ve hK11		
- Urokinaz plazminojen aktivasyonu (UPA)/	<b>Prognostik belirteçler</b>	<b>DNA bazlı</b>
- UPA reseptörü	- h-Kallikrein gen ailesi	- GSTP1 hipermetilasyonu
- TGF- $\beta$ 1ve IL-6	- PSMA	
(ve IL-6-R)	- Ki-67	<b>RNA bazlı</b>
- Endoglin (CD-105)	- Androjen reseptörleri	- PCA3 testi
- VEGF (vascular endothelial growth factor)	- TMPRSS2 – ERG gen füzyonu	- TMPRSS2-ERG gen füzyonu
- VCAM-1 (CD106, vascular cell adhesion molecule-1)	- PTEN ve PI3K	- GOLPH2 transkript ekspresyon düzeyleri
- Kombinasyonlar	- p53	- SPINK1
	- SPINK1/TATI	
	- MSMB ve EZH2	
	- E-Cadherin	
	- HSP (heat shock protein)	
	- DNA metilasyonu	
	Glutathione S-transferase P (GSTP1)	
	RASSF1A	
	- HER-2	
	- NKX3.1 ve MYC	
	- Kök hücreleri ve ALDH	
	- micro-RNA'lar	
	<b>Dolaşımdaki hücreler</b>	

teçlerin kombinasyonlar şeklinde kullanımının, prostat kanseri tanısını kolaylaştıracağı ve gereksiz biyopsileri önleyeceği öngörülmektedir.

### Phi indeksi (Prostate Health Index)

Prostat kanseri ve serum pro-PSA ilişkisini ortaya koyan yayınları takiben, Catalona ve arkadaşları, yine özellikle gri zondaki olgular için kullanılmak üzere, 'Phi indeksi' ile ilgili çalışmalarını yayınladı.(10) Serum PSA değeri 2-10 ng/ml arasında olup, TRUS-biopsi yapılan 892 olgunun incelendiği seride;

### Phi indeksi: $[-2]proPSA/fPSA \times PSA^{1/2}$

formülü kullanılarak hesaplanan değer, %25'in üzerinde olduğunda, kanser tespit edilme olasılığının %18, indeks %55'in üzerinde olduğunda bu oranın %52 olduğunu ortaya koydu.(10) Yine aynı çalışma, Phi indeksinin, yalnız başına t-PSA, f-PSA ve pro-PSA (Access Immunoassay System)'ya göre özgünlük ve özgüllüğünün daha üstün olduğunu gösterdi. Çalışmada ayrıca, Phi indeksinin yaş ve prostat hacminden etkilenmediği ve Gleason skoru ile ilişkili olup, kanserin biyolojik davranışını yansıttığı bildirildi.(10)

Bu bulgular, pro-PSA tayininde kullanılan yöntemin yaygınlaşması ile tespit edilecek Phi indeksinin, önemli sayıda gereksiz TRUS-biopsisini önleyeceğini göstermektedir.

### human kallikrein 2 (hK2)

hK2, serin proteaz (peptidaz) ailesine ait, bugüne dek tanımlanmış 15 proteinden biridir. PSA (=hK3) ile %80 aminoasit dizilim benzerliği gösterir ve her ikisi de esas olarak prostattan salgılanır.(11) Ancak enzimatik aktiveleri farklıdır. Prostat dokusunda, plazmada, semende ve serumda hK2 miktarı, toplam PSA'nın %2'si kadardır. Kanda, PSA gibi proteaz inhibitörlerine bağlı veya serbest dolaşırlar. Yapılan çalışmalar, serum hK2'nin, PSA ve izoformları ile beraber kullanıldığında, prostat kanseri tanısında faydalı olabileceğini göstermektedir.(12) hK2'nin radikal prostatektomi yapılanlarda kötü differansiyasyonu, ekstra-kapsül yayılımı ve biyokimyasal nüksü öngörebileceği de bazı çalışmalarda ifade edilmekle birlikte, bu bulgular diğer araştırmalarda desteklenememiştir.(13)

Sonuç olarak, hK2'nin prostat kanseri tanı ve evreleme-sindeki rolü tartışmalı olsa da, PSA ve izoformları (total, free, intact PSA) ile kombine kullanımında, prostat biyopsilerini tahmin etmedeki prediktif doğruluk, tek başına PSA'ya göre, %68'den %83'e çıkmaktadır.(14) Bu da biyopsi ihtiyacını %50 azaltmakta ve tanısı atlanan yüksek dereceli tümör oranını %8'lerde tutmaktadır.(14)

hK11 (hippostatin)'de prostat kanserli hastaların serumunda tespit edilebilen ve bir belirteç olarak kullanımı ile ilgili çalışmaların devam ettiği bir moleküldür.(7) Ancak yine günlük uygulamaya girebilmesi için destekleyici yayınlarla ihtiyaç vardır.

### Urokinaz Plazminojen Aktivasyonu (UPA)

Urokinaz Plazminojen Aktivasyonu eksen, tümör büyümesinin çeşitli evrelerinde ve ekstraselüler matriksin yıkımında yer alan bir süreçtir. Bu nedenle potansiyel bir belirteçtir.(4) Bir serum proteazı olan uPA, reseptörüne (uPAR) bağlanarak aktive olur ve plazminojeni plazmine dönüştürüp, ekstraselüler matriks proteinlerinin yıkımından sorumlu diğer proteazları aktive eder.

Radikal prostatektomi spesimenlerinde immunohistokimyasal olarak gösterilen uPA ve inhibitörlerinin (PAI-1), ağırsif kanser nüksü ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.(15) Serumda PSA (free, total) ölçümü ile beraber çözünür uPAR ve fragmanlarının ölçümünün prostat kanseri öngörme oranını arttırdığı da öne sürülmektedir.(16) Ayrıca, yakın zamanda yayınlanan geniş çaplı çalışmalarda, preoperatif serum uPA ve uPAR düzeylerinin, radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nüks ve uzak metastaz gelişimi ile ilişkili olduğunun altı çizilmektedir.(17) Bu konuda çok yakında çok merkezli çalışmaların sonuçlarının açıklanması beklenmektedir.

### Transforming Growth Factor-Beta 1 (TGF-β 1) ve Interleukin-6 (IL-6)

TGF-β-1, proliferasyon, immun yanıt, diferansiyasyon ve anjiyogeneziste rol alan bir büyüme faktörüdür. IL-6'da immun yanıtı ve hematopoetik mekanizmaları etkileyen bir sitokindir. Yapılan çalışmalar, her 2 sitokinin de prostat kanserinin agresifliği ve ilerlemesi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.(4) Bu bulgulara dayanarak, Kattan ve arkadaşları (18), radikal prostatektomi sonrası nüksü öngören, geçerliliği kanıtlanmış standart prognostik nomogramlarına, TGF-β-1 ve IL-6'yı da yerleştirdi ve yeni bir model oluşturdu. Buna göre, bu kombinasyon, standart nomogramın öngörücü doğruluk oranını %75'ten %84'e yükseltti. Bu bulgular desteklemek ve bu belirteçlerin klinik uygulamaya girmesine katkıda bulunmak için yapılan çok merkezli bir çalışmada da, standart nomogramlara eklenen serum TGF-beta-1 ve IL-6-R bulgularının, biyokimyasal nüksü öngörmeye doğruluk payını yükselttiği bildirilmektedir.(19) Bu prognostik modeller, radikal prostatektomi sonrası takip protokollerini değiştirecek gibi görülmektedir.(4)

### Endoglin (CD 105)

Endoglin, damar endotelinde bulunan bir transmembran glikoproteindir. Görevi, TGF-beta-1 ve TGF-beta-3'ün hücre yüzeyi reseptörü olarak görev almak ve endotelial hücre proliferasyonunda TGF-beta'ya bağlı süreçleri, dolayısıyla anjiyogenezisi düzenlemektir.(4) Anjiyogenezisteki bu önemi, araştırmacıları endoglin'in prostat kanseri progresyonu ve metastazlarındaki rolünü incelemeye yöneltmiş ve endoglinin, prostat kanser dokusunda yeni-gelişmemiş damar yapılarında daha fazla bulunduğu gösterilmiştir.(20) Prostat kanseri tanısında bir idrar testi olarak da kullanılabileceği öne sürülen endoglin ile ilgili yapılan çalışmalarda, preoperatif

serum endoglin düzeyinin rejyonel lenf nodlarına metastaz ve biyokimyasal nüks ile ilişkisi gösterilmiştir.(21) Bu nedenle, preoperatif serum endoglin düzeyinin yüksek riskli hastaların belirlenmesine, neoadjuvan/adjuvan tedavi seçeneklerinin düşünülmesine ve gereğinde radikal prostatektomi sırasında lenfadenektomi yapma kararına etkili olması öngörülmektedir. Ayrıca aktif izlem altındaki olguların takibinde de faydalı olabileceği düşünülmektedir.

#### **Prostat kanserinde prognozun belirlenmesinde kan bazlı belirteçleri kombine kullanımı**

Prostat kanseri gelişimi ve ilerlemesi oldukça karmaşık olduğundan tek bir belirteçin bu moleküler anomalileri yansıtılması imkansızdır. Bu nedenle, farklı mekanizmaları ölçen belirteçlerin kombine kullanımı prognozu öngörmeye daha etkili olabilir. Prostat kanseri tanısında hK2'nin PSA ve izoformları ile beraber kombine kullanımına önceden değinmiştik. Prognozun öngörülmesi ile ilgili de Shariat ve arkadaşları, plazma TGF-beta-1, çözünür IL-6R, IL-6, Endoglin, VEGF (vascular endothelial growth factor), VCAM-1'den (=CD106, vascular cell adhesion molecule-1) oluşan bir belirteç paneli yaparak, Kattan'ın preoperatif nomogramının prognozu öngörmedeki doğruluk payını %15 kadar (%71'den %86'ya) arttırdığını göstermektedir.(22, 23) Bu doğruluk payı, radikal prostatektomi piyesinden prognozla elde ettiğimiz bilgiden daha yüksektir.(4)

Takip eden çalışmalarda da, bu tür belirteç kombinasyon panelleri radikal prostatektomi piyesi patolojik bulguları ile beraber değerlendirilip prognozla ilgili yüksek öngörü oranları elde edilmiştir.(4) Bu çalışmalar özellikle yüksek riskli hastanın belirlenmesinde, izlenmesinde ve adjuvan tedavilerin seçilmesinde önem kazanmaktadır. İlerleyen dönemlerde belirteç panellerinin kullanımının, prostat kanserinin biyolojik davranışını hastaya göre kişiselleştirebileceği ve tedavi seçeneklerini kişiye özelleştirebileceği öngörülmektedir.

Ancak, toplum sağlığı açısından prostat kanserinde esas sorun erken tanı ve PSA'nın tanı ve taramadaki rolünü geçebilecek, daha ucuz, daha basit bir belirteç arayışıdır. Güncel çalışmalar, bu noktada PSA'dan daha iyi bir tarama ve erken tanı belirteçi tanımlamakta zorlanmaktadır.

#### **Doku Temelli 'Hücrel' Belirteçler**

Karmaşık bir biyolojik süreç olan prostat kanserinde tümör davranışını belirleyen pek çok mekanizma vardır. Dolayısıyla, yukarıda da değinildiği gibi, tek bir belirteçin tüm biyolojiyi yansıtması beklenemez. Doku kaynaklı belirteç arayışında, özellikle radikal prostatektomi piyeslerinde oldukça fazla doku elde edilebildiğinden ve moleküler biyolojide önemli gelişmeler yaşandığından, çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Ancak bunların çoğunun gerçekliği yeni çalışmalarla kanıtlanamamış ve araştırma aşamasında kalmıştır. Bu nedenle, 2005 yılında toplanan, the Statistics Subcommittee of the NCI-EORTC Working Group on

Cancer Diagnostics, belirteç araştırmaları konusunda bir derleme yapmış ve yeni immunohistokimyasal belirteçleri tanımlarken, kullanımı ve prognostik değeri olanları sınırlandırmıştır.(24) Yeni yayınlanan bir derlemede de bu konuda yapılmış çalışmaların değerli olanlarının üzerinde durulmaktadır.(5)

Doku kaynaklı belirteçler, özellikle 2 alt başlıkta incelenir.(5) Tanısal doku belirteçleri, daha çok prostat biyopsilerinde neredeyse %5 oranında bildirilen 'atipi'nin prostat kanserinden immunokimyasal boyama ile ayırt edilmesinde kullanılan 'boyama kokteylleri'dir. Prognostik doku belirteçleri ise daha çok radikal prostatektomi piyeslerinde yapılan çalışmalar sonucu elde edilen bilgiler ışığında ele alınır.

#### **Tanısal Belirteçler: Patolojik Boyama Kokteylleri High molecular weight cytokeratin (yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin)**

İnvazif prostat kanserinde bazal hücre tabakası yoktur, bu hücrelerin yapısı değişmiştir. Bu tabakanın yokluğu, sitokeratinin aberan boyanması ile işaretlenebilir. Ancak, nadir de olsa, benin patolojilerde ve parsiyel atrofide de bu boyama farklılığı görülebilir. Bu nedenle, konvansiyonel morfoloji ile beraber dikkatlice değerlendirilmelidir.(25)

#### **P63**

Bazal hücre belirteçi olarak, sitokeratine alternatiftir. P53 homoloğudur. Prostat kanserinde aberan diffuz ekspresyonu söz konusudur. Sitokeratinle de beraber kokteyl olarak kullanılabilir. Ancak, yine sitokeratin gibi benign dokularda yalancı pozitiflik söz konusu olabilir. Sitokeratin ve p63'ün duyarlılıkları benzerdir.(26)

#### **Alfa-methylacyl-CoA-racemase (AMACR)**

Alfa-methylacyl-CoA-racemase (AMACR), özellikle kanser dokusunda eksprese olur ve genelde benign dokularda negatiftir. Tecrübeli üropatologlar, AMACR boyası ile, bazal hücre belirteçleri (sitokeratin, p63) negatif olan ve atipi zannedilen biyopsi örneklerinin %50'sini kanser tanısı ile değiştirebilir.(27) Duyarlılığı %80-100 arasında değişmekle beraber, bazı ender prostat kanseri alt tiplerinde (sabunumsu gaddeli, psödohiperplastik prostat kanserleri) negatif olabilmektedir. Ayrıca, PIN, atrofi, adenosiz gibi patolojilerde de pozitif olabilir.(5) Bu nedenle tüm sonuçlar, konvansiyonel H-E boyasının bulguları ile beraber değerlendirilmelidir.

#### **Prognostik Belirteçler**

##### **Kallikrein (KLK) ailesi**

İnsan KLK gen lokusu 15 genden oluşur ve 19. kromozomda yer alır. Serum hK3 (=PSA), hK2 ve hK11'in prostat kanseri ile ilişkisi yukarıda bahsedilmektedir. hK3, prostat dokusuna özgün olmakla beraber, yüksek salgılanması prostat kanserine spesifik değildir. Doku çalışmalarında da bu moleküllerin neredeyse tümünün prostat kanserinde ekspresyonlarının arttığı gösterilmektedir.(5) Ayrıca, hK4,

testis, adrenal, tiroid ve uterus dokusunda bulunduğu, over ve prostat kanserinde de ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir.(7) hK14, beyin, omurilik, prostat, tiroid ve testis dokularında bulunmakla beraber, yine prostat kanseri dokusunda ekspresyonu artan bir proteazdır. hK15 ise tiroid, prostat, tükrük bezleri, adrenal, kolon, testis ve böbrekte bulunmakla beraber, yine prostat kanseri dokusunda baskılanması artar. Lintula ve arkadaşlarının(28) yayınladığı bir çalışmada, hK2/PSA mRNA oranının tümör agresifliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle hK2,hK3,hK4, hK11, hK14 ve hK15'in tümör biyolojisini yansıtan özellikleri ve prognostik önemleri yayınlarda vurgulanmaktadır. Ancak, bunların günlük rutin kullanımları ile ilgili de validasyon çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

#### Prostate-specific membrane antigen (PSMA)

Prostate-specific membrane antigen, hücre membran proteinidir. Neredeyse yalnız prostat dokusunda bulunması ve kanserin her evresinde aşırı ekspresyonu olması dikkat çekicidir.(5) Yüksek riskli prostat kanseri olgularının incelendiği bir çalışmada, yüksek PSMA ekspresyonunun, biyokimyasal nüksü öngörmede bağımsız bir faktör olduğu, bu nedenle adjuvan tedavi planlamada değerli olabileceği vurgulanmaktadır.(29)

#### Ki-67

Ki-67, tümör proliferasyonunu gösteren, cerrahi, radyoterapi veya hormon tedavisi alan prostat kanseri olgularında da prognostik bir değeri gösterilmiş bir proteindir.(30) Ancak gelecek vaat eden bu proteinin günlük rutin kullanıma girmesi için destekleyici başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### Androjen reseptörü (AR)

Gerek deneysel, gerekse insan çalışmaları, prostat kanserinin ilerlemesinin ve hormon dirençli hale gelmesinin AR fonksiyonuna bağlı olduğunu göstermektedir. Belirteç olarak kullanılan kallikrein ve diğer gen ürünlerinin de ekspresyonu AR fonksiyonuna bağlıdır. Li ve arkadaşları (31), radikal prostatektomi yapılmış hastalar üzerinde yaptıkları geniş çaplı çalışmada, yüksek AR varlığının, biyokimyasal nüks olasılığını düşürdüğünü bildirmektedir. AR'ün prognostik değeri başka çalışmalarda da kanıtlanmıştır.(32) Ancak, AR analizinde basit immunokimyasal yöntemler, AR genotipindeki değişiklikler nedeniyle, yeterli olmayabilir, daha ayrıntılı genetik incelemeler gerekebilir.

#### Gen Füzyonları (TMPRSS2-ERG)

'Cancer Outlier Profile Analysis (COPA)', sık rastlanan epitelial tümörlerde görülen değişimlerin en önemilerini fluorescent *in situ* hybridisation (FISH) yöntemi ile DNA microarray'ler kullanarak analiz etmekte ve özetlemektedir.(33) Buna göre, prostat kanseri olgularının neredeyse %90'ında, androjenlerle regüle edilen TMPRSS2 geni ile ETS (erythroblast transformation- specific) transkripsiyon ailesi faktörlerinden ERG geninin füzyonu göze çarpmaktadır.(33) Bu bulguyu

destekleyen çalışmalarda, TMPRSS2-ERG genlerinin füzyonu, olguların %36-78'inde gösterilmektedir.(5) Ancak bu füzyonun prostat kanserinin biyolojik davranışı ile ilgisine yönelik çelişkili yorumlar yapılmaktadır. Yine de, TMPRSS2-ERG gen füzyonunun prostat kanserinin gelişiminde erken safhalarda yer aldığı, progresif bir davranışı öngörmediği kabul edilmektedir. Genlerdeki duplikasyon ve anöploidi, zaten genel olarak genetik instabilite ve kötü prognoz işaretidir. ETS gen füzyonlarını hedef alan deneysel tedavi çalışmaları da devam etmektedir.

#### Phosphatase and tensin homologue protein (PTEN) ve PI3K

Prostat kanserinde phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), sinyal üretiminde rol alan önemli bir proteindir. PI3K'nin aktivasyonu ise, PTEN geninin delesyonuna sebep olur.(34) Prostat kanserinde, azalan PTEN gen ekspresyonu ve artan PI3K aktivasyonu, yüksek Gleason skoru, ileri evre ve androjen direncinin gelişimi ile ilişkilidir.(34, 35) Aynı zamanda PI3K yolağı, yeni tedavi araştırmalarının da merkezini oluşturmaktadır. PI3K ile ilgili moleküler biyobelirteçlerin kullanımı, bu yeni hedefe yönelik tedaviye uygun adayları da belirleyebilecektir.(5)

#### p53

p53 pek çok kanserde çalışılmış tanınmış bir tümör baskılayıcı genidir. Prostat kanserinde de prognostik önemi vardır.(5) Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada da, p53'ün prostat kanseri hastalarında prognostik öneminin olduğunu, ancak multivaryant modellerde, prognostik değerinin Ki-67'den az olduğu vurgulanmaktadır.(36)

#### SPINK1/TATI

'Tumour-associated trypsin inhibitor (TATI)', veya diğer isimleriyle 'pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI)' veya 'serine protease inhibitor Kazaltype 1 (SPINK1)', prognostik bir tümör belirteci olarak bilinir ve pek çok dokuda ekspresyon edilir.(37) Aşırı ekspresyonu, prostat kanserinde de kötü prognozla ilişkilidir.

#### MSMB ve EZH2

MSMB (prostate specific protein of 94 amino acids (PSP94)), benign ve malign prostat epitelinde ekspresyon olur. PSA ve PAP (prostate acidic phosphatase) ile beraber, seminal plazmada en fazla bulunan proteindir.(5) Aynı zamanda, MSMB geni 10. kromozomda (10q11.2) bulunur ve bu kromozom prostat kanserine genetik yatkınlık gösteren en önemli genidir.(38) Gerek prostat dokusu gerekse serumda yapılan çalışmalar, MSMB'nin gelecek vaat eden bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir.(5)

MSMB'nin kastrasyona dirençli prostat kanserinde ekspresyonun azalmasını yanı sıra, aynı anda EZH2 (enhancer of zeste homolog 2) protein ekspresyonu artar.(39) EZH2 proteini, Polycomb (PcG) geni ürünüdür ve Lys27 üzerinde-

ki histon3'ün (H3K27) transkripsiyonunu, trimetilasyon yoluyla baskılar.(39) EZH2 de prostat kanserinde önemli bir belirteç olmaya adaydır.(40) Yine PcG ailesi ürünleri, yeni gelişen hedefe yönelik tedavilerde dikkat çekmektedir.

### E-cadherin

Çalışmalar, EZH2'nin, bir ekstrasellüler matriks proteini olan E-cadherin baskılanmasını da durdurduğunu göstermektedir.(41) Bu bulgu, pek çok kanserin patogenezinde yer alan E-cadherin molekülünün ekspresyonunun nasıl azaltıldığını da göstermektedir. E-Cadherin molekülü ile prostat kanserinin patolojik bulguları arasındaki ilişki, literatürde pek çok yayında olduğu gibi, kendi merkezimizde yapılan çalışmada da açıkça gösterilmektedir.(42)

### Heat Shock Proteinleri

Heat shock protein (HSP)'leri, normalde hücreleri strese bağlı hasara karşı koruyan moleküler şaperonlardır. Ancak kanser hücrelerinde HSP'lerin ekspresyonu artar. Prostat kanserinde, HSP60 ve HSP70'in arttığı gösterilmiştir.(43) Aynı zamanda bu HSP artışının prostat kanserinde biyokimyasal nüks açısından bağımsız bir prediktör faktör olduğu gösterilmiştir.(44) İlginç olarak, HSP fonksiyonlarının inhibe edilmesi, HSP'nin antiapoptotik etkilerini baskılayarak, tümör hücrelerinin yaşamını kısaltmaktadır.(44) Dolayısıyla, HSP'ler de son zamanlarda üzerinde giderek daha çok durulan hedefe yönelik tedaviler açısından gelecek vaat etmektedir.(5)

### DNA Metilasyonu

DNA'nın gerçek dizilişini değiştirmeden gen ekspresyonunu etkileyen DNA metilasyonu, kromatin remodeling, histon modifikasyonu ve RNA interferens gibi 'epigenetik' olaylar, kanser gelişiminde sıklıkla karşımıza çıkmaktadır.(5) Pek çok gen promotörü, DNA'nın GC'den zengin kısmında yer alır ve bu bölgeler 'CpG adaları' olarak adlandırılır. Bu CpG adalarının metilasyonu transkripsiyon aktivitesini bozup pek çok kanserin gelişiminde rol alır.

CpG adalarından biri olan 'Glutathione S-transferase P (GSTP1) geninin metilasyonunun prostat karsinogenезindeki yeri ilk kez 1994'te gösterilmiştir.(45) GSTP1 gen ailesi, hücreleri oksidatif stresten korumak üzere, serbest radikalleri nötralize eden enzimler salgılar. Prostat kanseri ile ilgili pek çok çalışma vardır, ve prostat kanser dokularının %60-80'ninde metilasyon gösterilebilmekte ve özellikle BPH-kanser ayırımında değerli bilgiler vermektedir.(5) Yeni çalışmalar, idrar ve serumdan elde edilebilecek örneklerde hassas PCR tekniği ile metilasyonun gösterilmesinin erken tanı ve tedavinin izlemi için bir belirteç olduğunu vurgulamaktadır.(46)

Hipermetilasyona uğrayarak prostat kanseri oluşumunda rol aldığı gösterilen bir başka gen de RASSF1A'dır (Ras associated domain family protein isoform A) ve özellikle daha agresif tümörlerde hipermetilasyonu bildirilmektedir.(7)

### Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)

Human epidermal growth factor receptor 2 aşırı ekspresyonu veya gen amplifikasyonu, özellikle meme kanserinde üzerinde durulan bir konudur. Özellikle meme kanserinde yeni bir hedefe yönelik tedavi olan transtuzumab verilecek adayların, tedaviye yanıtını öngörmeye kullanılan bir belirteçdir.(5)

Prostat kanseri ile ilgili yapılan çalışmalarda da, HER2 aşırı ekspresyonunun patolojik ve klinik bulgularla uyumlu olduğu bildirilmektedir.(47)

### NKX3.1 ve MYC

Prostat kanserinde en sık rastlanılan kromozom anomalileri, kromozom 8p'de kayıp ve 8q'da eklenmelerdir.(5) Bu bölgelerin genleri ile ilgili araştırmalar, prostat kanserinde çok sık karşımıza çıkar.

8p kromozomunda yer alan NKX3.1 geni, bir tümör baskılayıcı gendir ve prostat luminal hücrelerinin androjene bağlı olarak proliferasyonunu sağlayan faktörleri düzenler.(48) Deneysel çalışmalar prostat kanseri gelişiminde bu genin önemini ortaya koyarken, biyobelirteç olarak değeri konusunda çelişkiler bulunmaktadır.(5) MYC onkogeni de 8. kromozomda yer almaktadır. Proliferasyonu regüle ettiği bilinir ve prostat kanseri çalışmalarında PIN'da ve kötü prognozlu kanserlerde tespit edildiği bildirilmektedir.(5)

### Kök hücreleri

Prostat kanserine özel kök hücrelerin dokuda gösterilebilmesi için bazı belirteç kombinasyonları gereklidir. Yakın tarihte yayınlanan bir çalışmada, benign ve malign prostat dokusunun CD44, CD133, Oct4, SOX2 ve EZH2 gibi kök hücre belirteçleri ile immunohistokimyasal olarak boyanabildiği, ancak bunlardan EZH2 and SOX2'nin prostat kanserli dokuyu ayırt edebildiği bildirilmektedir.(49)

### Aldehide dehydrogenase (ALDH)

İnsan prostat hücrelerinin flow sitometri cihazı ve ALDEFLUOR yöntemi ile incelenmesi ve ALDH aktivitesinin gösterilmesi, prostat kanseri kök hücrelerini ve özellikle metastaza eğilimli olanları ayırabilmektedir.(50) Ancak bu kök hücre testi testlerinin biyobelirteç olarak kullanıma girebilmeleri için daha çok yol alınması gerekmektedir.

### Micro-RNA'lar

Prostat kanserinde bir başka ilginç ancak karmaşık araştırma konusu, micro-RNA veya non-coding RNA'lardır.(51) Micro-RNA'ların hem biyobelirteç, hem de hedefe yönelik kişiye özel tedavi aracı olabilecekleri öngörülmektedir.

### Dolaşımdaki tümör hücreleri

Tümörlerin uzak metastaz yapabilmesi için sistemik dolaşıma karışmaları gerekir. Kanda tespit edilen bu hücrelerin metastatik olup olmadıklarının belirlenmesi için ise

moleküler profillerinin çıkarılması şarttır.(52) Bu hücrelerin genetik profilinin yapılabilmesi için ayrıntılı testler gerekmektedir. FISH yöntemi ile bu hücreler gösterilebilir ve bulgular özellikle kastrasyona dirençli prostat kanseri olgularının izleminde kullanılabilir.(53) Kendi kliniğimizde yaptığımız çalışmada da, prostat kanserli hastaların kan dolaşımında prostat kanser hücrelerinde RT-PCR yöntemi ile PSA ve PSMA düzeylerinin yüksek olduğunu gösterilmektedir.(54) Ancak, bunların biyobelirteç olarak günlük kullanıma girebilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

### İdrar Temelli Belirteçler

İdrar temelli belirteçlerin prostat kanserinin taramasında, tanısında ve tedaviye yanıtın izleminde kullanımı, teorik olarak, kolay elde edilebilecek örnek olması dikkat çekmektedir. Ancak yapılan pek çok çalışma arasında PCA-3 testi ön plana çıkmaktadır.(55, 56)

İdrar temelli belirteçler, protein-bazlı, DNA-bazlı ve RNA-bazlı olmak üzere 3 grupta incelenmektedir.(6)

İdrarda protein temelli biyobelirteçler (AnnexinA3, matrix metalloproteinaz (MMP)'lar ve idrar/serum PSA oranı) ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Nitekim, insan idrarının ayrıntılı incelenmesinde, 1500'den fazla protein tipi olduğu, ve bu proteinlerin biyobelirteç olarak kullanımının oldukça zor olacağı ifade edilmektedir.(57)

İdrarda DNA temelli belirteçler konusundaki çalışmalar, özellikle metilasyon ve GSTP1'in hipermetilasyonu üzerine yoğunlaşmaktadır.(58)

İdrardaki RNA temelli belirteçler ise en fazla çalışılan gruptur. Bunlar içinde PCA3 testi, TMPRSS2 – ERG gen füzyonu, GOLPH2 transkript ekspresyon düzeyleri, SPINK1 ve kombinasyonlar en göze çarpan çalışmalarıdır.(6)

Prostat cancer antigen 3 (PCA-3), 9. kromozomda, kodlanmayan RNA üreten ve ilk tanımlandığında DD3 olarak da adlandırılmış bir gendir. Bu PCA-3 geninin ürettiği kodlanmayan m-RNA'lar malign dokularda, 60-100 kat daha fazla üretilir.(56) Bu test, FDA henüz onaylamamış olsa da, 'PCA3 testi (Progenesa® PCA3 (Gen-Probe, San Diego, Ca))' olarak günlük kullanıma da girmiştir. Parmakla rektal muayene sonrası alınan ilk idrar örneğinin RT-PCR yöntemi ile incelenmesi sonucu, PCA-3 geninin kodlamayan m-RNA'ları, prostat kanserli olguların neredeyse %90'nına varan oranında gösterilebilmektedir.(6)

Yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda, prostat biyopsisi yapılan olgularda, PCA-3 testinin %66 duyarlılık ve %89 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmektedir.(59) Diğer benzer çalışmalarda da bu yüksek özgünlük ve hassasiyet oranları vurgulanmaktadır.(60) PCA-3 testi sonuçları, prostat hacminde ve prostatit varlığından etkilenmemektedir. Günümüzde en sık kullanım alanları, yüksek PSA'lı hastaların izlenmesi, re-biyopsi kararının verilmesi, aktif izlem altındaki prostat kanseri olgularının izlenmesi olarak sıralanabilir. (56) Ancak, PCA-3 testi, ufak tümör hacminde dahi pozitif sonuç verebilse dahi, tümörün agresifliği hakkında bilgi verememektedir.(56)

### Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225-49. [\[CrossRef\]](#)
2. Stamey TA, Caldwell M, McNeal JE, Nolley R, Hemenez M, Downs J. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years? *J Urol* 2004;172:1297-301. [\[CrossRef\]](#)
3. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:125-32. [\[CrossRef\]](#)
4. 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. [\[CrossRef\]](#)
5. Bjartell A, Montironi R, Berney DM, Egeval L. Tumour markers in prostate cancer II: diagnostic and prognostic cellular biomarkers. *Acta Oncol* 2011;50:76-84. [\[CrossRef\]](#)
6. Roobol MJ, Haese A, Bjartell A. Tumour markers in prostate cancer III: biomarkers in urine. *Acta Oncol* 2011;50:85-9. [\[CrossRef\]](#)
7. Gretzer MB, Partin AW. Prostate cancer markers. *Campbell Walsh Urology*, 9th Edition 2896-911.
8. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, et al. Serum prostatic specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostatic specific antigen in men with prostatic specific antigen 2 to 4 ng/ml. *J Urol* 2003;170:2181-5. [\[CrossRef\]](#)
9. Graefen M, Karakiewicz PI, Cagiannos I, et al. Percent free prostatic specific antigen is not an independent predictor of organ confinement or prostatic specific antigen recurrence in unscreened patients with localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 2002;167:1306-9. [\[CrossRef\]](#)
10. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostatic specific antigen combined with prostatic specific antigen and free prostatic specific antigen for prostatic cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostatic specific antigen range. *J Urol* 2011;185:1650-5. [\[CrossRef\]](#)
11. Yousef GM, Diamandis EP. The new human tissue kallikrein gene family: structure, function, and association to disease. *Endocr Rev* 2001;22:184-204. [\[CrossRef\]](#)
12. Becker C, Piironen T, Pettersson K, Hugosson J, Lilja H. Clinical value of human glandular kallikrein 2 and free and total prostatic-specific antigen in serum from a population of men with prostatic-specific antigen levels 3.0 ng/mL or greater. *Urology* 2000;55:694-9. [\[CrossRef\]](#)
13. Kurek R, Nunez G, Tselis N, et al. Prognostic value of combined "triple"-reverse transcription-PCR analysis for prostatic-specific antigen, human kallikrein 2, and prostatic-specific membrane antigen mRNA in peripheral blood and lymph nodes of prostatic cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004;10:5808-14. [\[CrossRef\]](#)
14. Vickers AJ, Cronin AM, Aus G, et al. A panel of kallikrein markers can reduce unnecessary biopsy for prostatic cancer: data from the European Randomized Study of Prostatic Cancer Screening in Göteborg, Sweden. *BMC Med* 2008;6:19. [\[CrossRef\]](#)
15. Gupta A, Lotan Y, Ashfaq R, et al. Predictive value of the differential expression of the urokinase plasminogen activation axis in radical prostatectomy patients. *Eur Urol* 2009;55:1124-33. [\[CrossRef\]](#)
16. Steuber T, Vickers A, Haese A, et al. Free PSA isoforms and intact and cleaved forms of urokinase plasminogen activator receptor in serum improve selection of patients for prostatic cancer biopsy. *Int J Cancer* 2007;120:1499-504. [\[CrossRef\]](#)

17. Shariat SF, Roehrborn CG, McConnell JD, et al. Association of the circulating levels of the urokinase system of plasminogen activation with the presence of prostate cancer and invasion, progression, and metastasis. *J Clin Oncol* 2007;25:349-55. [\[CrossRef\]](#)
18. Kattan MW, Shariat SF, Andrews B, et al. The addition of interleukin-6 soluble receptor and transforming growth factor beta1 improves a preoperative nomogram for predicting biochemical progression in patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3573-9. [\[CrossRef\]](#)
19. Shariat SF, Kattan MW, Traxel E, et al. Association of pre- and postoperative plasma levels of transforming growth factor beta(1) and interleukin 6 and its soluble receptor with prostate cancer progression. *Clin Cancer Res* 2004;10:1992-9. [\[CrossRef\]](#)
20. 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. [\[CrossRef\]](#)
21. Fujita K, Ewing CM, Chan DY, et al. Endoglin (CD105) as a urinary and serum marker of prostate cancer. *Int J Cancer* 2009;124:664-9. [\[CrossRef\]](#)
22. Shariat SF, Anwuri VA, Lamb DJ, Shah NV, Wheeler TM, Slawin KM. Association of preoperative plasma levels of vascular endothelial growth factor and soluble vascular cell adhesion molecule-1 with lymph node status and biochemical progression after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2004;22:1655-63. [\[CrossRef\]](#)
23. Shariat SF, Walz J, Roehrborn CG, et al. External validation of a biomarker-based preoperative nomogram predicts biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2008;26:1526-31. [\[CrossRef\]](#)
24. McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, et al. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK). *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1180-4. [\[CrossRef\]](#)
25. Ali TZ, Epstein JI. False positive labeling of prostate cancer with high molecular weight cytokeratin: p63 a more specific immunomarker for basal cells. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1890-5. [\[CrossRef\]](#)
26. Osunkoya AO, Hansel DE, Sun X, Netto GJ, Epstein JI. Aberrant diffuse expression of p63 in adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy and radical prostatectomy: report of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 2008;32:461-7. [\[CrossRef\]](#)
27. Magi-Galluzzi C, Luo J, Isaacs WB, Hicks JL, de Marzo AM, Epstein JI. Alpha-methylacyl-CoA racemase: a variably sensitive immunohistochemical marker for the diagnosis of small prostate cancer foci on needle biopsy. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1128-33. [\[CrossRef\]](#)
28. Lintula S, Stenman J, Bjartell A, Nordling S, Stenman UH. Relative concentrations of hK2/PSA mRNA in benign and malignant prostatic tissue. *Prostate* 2005;63:324-9. [\[CrossRef\]](#)
29. Perner S, Hofer MD, Kim R, et al. Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression. *Hum Pathol* 2007;38:696-701. [\[CrossRef\]](#)
30. Berney DM, Gopalan A, Kudahetti S, et al. Ki-67 and outcome in clinically localised prostate cancer: analysis of conservatively treated prostate cancer patients from the Trans-Atlantic Prostate Group study. *Br J Cancer* 2009;100:888-93. [\[CrossRef\]](#)
31. Li R, Wheeler T, Dai H, Frolov A, Thompson T, Ayala G. High level of androgen receptor is associated with aggressive clinicopathologic features and decreased biochemical recurrence-free survival in prostate: cancer patients treated with radical prostatectomy. *Am J Surg Pathol* 2004;28:928-34. [\[CrossRef\]](#)
32. Donovan MJ, Osman I, Khan FM, et al. Androgen receptor expression is associated with prostate cancer-specific survival in castrate patients with metastatic disease. *BJU Int* 2010;105:462-7. [\[CrossRef\]](#)
33. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 2005;310:644-8. [\[CrossRef\]](#)
34. Yoshimoto M, Cunha IW, Coudry RA, et al. FISH analysis of 107 prostate cancers shows that PTEN genomic deletion is associated with poor clinical outcome. *Br J Cancer* 2007;97:678-85. [\[CrossRef\]](#)
35. Bertram J, Peacock JW, Fazli L, et al. Loss of PTEN is associated with progression to androgen independence. *Prostate* 2006;66:895-902. [\[CrossRef\]](#)
36. Kudahetti S, Fisher G, Ambroisine L, et al. p53 immunohistochemistry is an independent prognostic marker for outcome in conservatively treated prostate cancer. *BJU Int* 2009;104:20-4. [\[CrossRef\]](#)
37. Paju A, Hotakainen K, Cao Y, et al. Increased expression of tumor-associated trypsin inhibitor, TATI, in prostate cancer and in androgen-independent 22Rv1 cells. *Eur Urol* 2007;52:1670-9. [\[CrossRef\]](#)
38. Thomas G, Jacobs KB, Yeager M, et al. Multiple loci identified in a genome-wide association study of prostate cancer. *Nat Genet* 2008;40:310-5. [\[CrossRef\]](#)
39. Beke L, Nuytten M, Van Eynde A, Beullens M, Bollen M. The gene encoding the prostatic tumor suppressor PSP94 is a target for repression by the Polycomb group protein EZH2. *Oncogene* 2007;26:4590-5. [\[CrossRef\]](#)
40. Yu J, Yu J, Rhodes DR, et al. A polycomb repression signature in metastatic prostate cancer predicts cancer outcome. *Cancer Res* 2007;67:10657-63. [\[CrossRef\]](#)
41. Cao Q, Yu J, Dhanasekaran SM, et al. Repression of E-cadherin by the polycomb group protein EZH2 in cancer. *Oncogene* 2008;27:7274-84. [\[CrossRef\]](#)
42. Köksal IT, Özcan F, Kiliçaslan I, Tefekli A. Expression of E-cadherin in prostate cancer in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues: correlation with pathological features. *Pathology* 2002;34:233-8. [\[CrossRef\]](#)
43. Glaessgen A, Jonmarker S, Lindberg A, et al. Heat shock proteins 27, 60 and 70 as prognostic markers of prostate cancer. *APMIS* 2008;116:888-95. [\[CrossRef\]](#)
44. Westerheide SD, Morimoto RI. Heat shock response modulators as therapeutic tools for diseases of protein conformation. *J Biol Chem* 2005;280:33097-100. [\[CrossRef\]](#)
45. Lee WH, Morton RA, Epstein JI, et al. Cytidine methylation of regulatory sequences near the pi-class glutathione S-transferase gene accompanies human prostatic carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:11733-7. [\[CrossRef\]](#)
46. Ahmed H. Promoter methylation in prostate cancer and its application for the early detection of prostate cancer using serum and urine samples. *Biomark Cancer* 2010;2:17-33. [\[CrossRef\]](#)
47. Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Wroclawski ML, et al. HER-2/neu expression in prostate adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Urol Epub* 2010 Jul 19.
48. Ouyang X, DeWeese TL, Nelson WG, Abate-Shen C. Loss-of-function of Nkx3.1 promotes increased oxidative damage in



- prostate carcinogenesis. *Cancer Res* 2005;65:6773-9. [\[CrossRef\]](#)
49. Ugolkov AV, Eisengart LJ, Luan C, Yang XJ. Expression analysis of putative stem cell markers in human benign and malignant prostate. *Prostate* 2011;71:18-25. [\[CrossRef\]](#)
  50. van den Hoogen C, van der Horst G, Cheung H, et al. High aldehyde dehydrogenase activity identifies tumor-initiating and metastasis-initiating cells in human prostate cancer. *Cancer Res* 2010;70:5163-73. [\[CrossRef\]](#)
  51. Gandellini P, Folini M, Zaffaroni N. Emerging role of microRNAs in prostate cancer: implications for personalized medicine. *Discov Med* 2010;9:212-8.
  52. de Bono JS, Scher HI, Montgomery RB, et al. Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:6302-9. [\[CrossRef\]](#)
  53. Leversha MA, Han J, Asgari Z, et al. Fluorescence in situ hybridization analysis of circulating tumor cells in metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:2091-7. [\[CrossRef\]](#)
  54. Kabay Ş, Tefekli A, Sarılar S, Binbay M, Fırat Ö, Müslümanoğlu AY. Prostat kanserli hastaların kan dolaşımında prostat kanser hücrelerinde RT-PCR yöntemi ile PSA ve PSMA düzeyleri. *Türk Üroloji Dergisi* 2004;30:166-72.
  55. Salagierski M, Schalken JA. Molecular diagnosis of prostate cancer: PCA3 and TMPRSS2:ERG gene fusion. *J Urol* 2012;187:795-801. [\[CrossRef\]](#)
  56. Auprich M, Bjartell A, Chun FK, et al. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *Eur Urol* 2011;60:1045-54. [\[CrossRef\]](#)
  57. 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. [\[CrossRef\]](#)
  58. Payne SR, Serth J, Schostak M, et al. DNA methylation biomarkers of prostate cancer: confirmation of candidates and evidence urine is the most sensitive body fluid for non-invasive detection. *Prostate* 2009;69:1257-69. [\[CrossRef\]](#)
  59. 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;44:8-16. [\[CrossRef\]](#)
  60. Deras IL, Aubin SM, Blase A, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008;179:1587-92. [\[CrossRef\]](#)