

Auxiliary tests in the diagnosis of prostate cancer

Prostat kanseri tanısında yardımcı testler

Yavuz Onur DANACIOĞLU, Bülent EROL, Turhan ÇAŞKURLU

ABSTRACT

Prostate-specific antigen (PSA) is the most commonly used marker in the screening of prostate cancer which is the most common solid tumor in men. Although PSA is specific for prostate, its specificity for prostate cancer is low and its false negative rate is high. With PSA-based screening, disease-specific mortality has declined in recent years, but this has led some patients to receive overdiagnosis, unnecessary biopsies and treatment. In recent years, new biomarkers have been developed that can provide specific and early diagnosis of prostate cancer to resolve these problems. In this review, the biomarkers and imaging methods used for the diagnosis and screening of prostate cancer will be evaluated in the light of the current literature.

Keywords: Prostate cancer, reflex tests, cancer diagnosis

ÖZ

Erkeklerde en sık görülen solid tümör olan prostat kanserinin taramasında günümüzde halen en sık belirteç olarak prostat spesifik antijen (PSA) kullanılmaktadır. PSA, prostata spesifik olmasına rağmen, prostat kanseri için spesifitesi düşüktür ve yanlış negatiflik oranı yüksektir. PSA bazlı taramalar ile hastalığa özgü mortalite son yıllarda azalmış ancak bu bazı hastaların fazladan tanı almasına, gereksiz biyopsilere ve tedaviye maruz kalmasına neden olmuştur. Bu gibi sorunları giderilmesi amacıyla son yıllarda prostat kanserine spesifik ve erken tanı olanağı sunabilen biyomarkerler geliştirilmiştir. Bu derlemede prostat kanseri tanı ve taraması için kullanımda olan biyomarkerler ve görüntüleme yöntemleri güncel literatür eşliğinde değerlendirilecektir.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, yardımcı testler, kanser tanısı

GİRİŞ

Prostat kanseri (PK) erkeklerde en sık tanı alan kanserdir ve prostat kanserinin insidansı gün geçtikçe artmaktadır¹. PK önemli bir sağlık sorunudur ve 2012 yılında dünya genelinde 1.111.000'den fazla hastaya tanı konulmuştur². Stamey ve ark.³ tarafından tanımlanan ve 1986'da FDA (US Food and Drug Administration) tarafından prostat kanseri takibinde kullanılmak üzere onay alan PSA (prostat-spesifik antijen) testi 1980'lerin sonundan günümüze kadar PK tanı ve taramasında kullanılmaktadır⁴. PSA testinin son yıllarda yoğun şekilde kullanılması ile PK insidansı artmıştır fakat bu hastaların hepsinin klinik önemli prostat kanserine sahip olmamalarından dolayı PSA'nın fazladan tanı koymaya ve gereksiz tedavi yapılmasına neden olduğu tartışılmaktadır⁵. PSA'nın organ spesifitesi yüksek olmasına rağmen, kanser spesifitesi düşüktür ve bu da gereksiz TRUS (transrektal ultrasonografi)

biyopsilerin yapılmasına, klinik önemsiz kanserlerin fazladan tanı almasına ve bunlara fazladan tedavi yapılmasına neden olmaktadır⁶. Kehinde ve ark.⁷ PSA değeri 0-10 ng/ml olan 1539 hastanın dahil edildiği çalışmada, bu hastaların hepsine TRUS biyopsi yapıldığında %0,2'de PK, %9'da benign prostat hiperplazisi (BPH), %2'de prostatit ve %87,6'da hiçbir hastalık bulunamamıştır⁷. Klinik pratikte PK tanısı için hastanın PSA değeri yapılan parmakla rektal muayene (PRM) bulgusu ile birlikte değerlendirilmektedir ve böylece prostat biyopsisi kararı verilmektedir. Günümüzde PK tanısında ileri araştırma için hangi PSA değerinin sınır değer alınacağı belli değildir. 1991 yılında Catalona ve ark. PSA'nın sınır değerinin 4 ng/ml olarak alınması gerektiğini bildirmişlerdir⁸. Daha sonra 1997 yılında yaptıkları diğer bir çalışmayla PSA değeri 2,6-4 ng/ml aralığına sahip hastalarda %22 oranında PK'nin saptanabileceğini belirlemişlerdir⁹. 21,500 hastanın dahil edildiği toplum bazlı bir çalışmada, PSA değeri

Received: 07.09.2017

Accepted: 19.12.2017

Department of Urology, Medeniyet University, Istanbul, Turkey

Yazışma adresi: Bülent Erol, Department of Urology, Medeniyet University, Istanbul, Turkey

e-mail: erolbulent@yahoo.com

>1,5 ng/ml olan hastaların PK gelişimi açısından 15 kat daha fazla risk taşıdığı bildirilmiştir¹⁰. Thompson ve ark. yaptığı, 5587 hastanın dahil edildiği ve 7 yıllık takip süresine sahip olan bir çalışmada, PSA sınır değeri 4 ng/ml alındığında $\geq$ Gleason 7 PK sahip hastaların %59,6'sının tanısının atlanacağını, PSA sınır değeri 2 ng/ml alındığında $\geq$ Gleason 7 PK sahip hastaların yalnızca %24,4'nün tanısının atlanacağını bildirmiştir. GPIU (Global Prevalence Study of Infections in Urology) çalışmasına göre, antibiyotik profilaksisine rağmen TRUS-biyopsi sonrası hastaların %5'te enfeksiyon, %3,1'de enfeksiyona bağlı hastanede yatarak tedavi gerekliliği meydana gelmektedir¹¹. Bu belirsizlikler ve riskler hastalar üzerinde PSA anksiyetesi denilen bir durum oluşturmakta ve hastaların yaşam kalitesini bozmaktadır¹². PK tanısı ve klinik önemli PK ayırımının yapılabilmesi için veya gereksiz prostat biyopsilerinden kaçınılması amacıyla PSA testine yardımcı olarak serumda, idrarda ve dokudaki yeni tümör belirteçlerini ve görüntüleme yöntemlerini inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Bu makalede, güncel literatür ele alınarak PSA ve PSA dışı serum, idrar ve doku tümör belirteçlerinin ve görüntüleme yöntemlerinin mevcut kullanım durumları değerlendirilecektir.

Serbest/total PSA:

Serumda ölçülebilen total PSA, proteinlere bağlı formu olan kompleks PSA (c-PSA, %70-90) ve proteinlere bağlanmayan formu olan serbest PSA'dan (s-PSA, %10-30) oluşmaktadır¹³. PSA değeri gri zonda (4-10 ng/ml) olan hastalarda s/t PSA değerinin düşük veya yüksek olması doğrultusunda PK varlığı hakkında bir görüş bildirilebilmektedir. 17.571 hastanın dahil edildiği ve 1647 hastaya TRUS-biyopsinin yapıldığı bir çalışmada, PK tanısı için pozitif prediktif değerin PSA $\geq$ 4 ng/ml, s/t PSA >15 ve anormal PRM bulgusu olan hastalarda %63,9 olduğu belirlenmiştir. Anormal PRM bulgusu ve PSA $\geq$ 4 ng/ml değeri olan hastalarda, s/t PSA $\leq$ 15 olduğunda, PK tanısı için pozitif prediktif değerinin %82,2'ye yükseldiği saptanmıştır. PSA değeri 2,5-3,9 ng/mL, s/t PSA $\leq$ 15, PRM bulgusu normal olan hastalara ve PSA 4,0-10,0 ng/mL, s/t PSA $\leq$ 15 ve PRM bulgusu normal olan hastalara radikal prostatektomi

operasyonu yapıldığında her iki grubun klinik önemli PK sahip olma oranlarının benzer (%66,6-%56,5) olduğu belirlenmiştir¹⁴. Larsen ve ark.¹⁵ yaptığı bir çalışmada, s/t PSA >20 olarak alındığında PK tanı koyma oranının %30, s/t PSA <15 olarak alındığında bu oranın %49'a yükseldiği bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre, düşük s/t PSA oranı klinik anlamlı PK saptama olasılığını artırmaktadır. Türkiye'den yapılan ve PSA değeri 4-10 ng/ml değerine sahip 4955 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, s/t PSA <10 olarak alındığında PK tespitinde spesifitenin en yüksek değere, s/t PSA >30 olarak alındığında ise en yüksek sensitiviteye ulaşıldığı belirlenmiştir. s/t PSA değerinin yaşa göre değişkenlik gösterdiği de bildirilmiştir¹⁶. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) kılavuzuna göre s/t PSA değerinin daha önce biyopsi öyküsü olmayan, PSA >3 ng/ml olan veya daha önce negatif biyopsisi olan ve yüksek riskli olduğu düşünülen hastalarda TRUS-biyopsi kararı vermek için kullanılması önerilmektedir¹⁷. EAU (Avrupa Üroloji Derneği) kılavuzu PSA 2-10 ng/ml aralığında olan hastalarda gereksiz biyopsilerden kaçınılması için s/t PSA değerinin kullanımını önermektedir¹⁸.

4K Skoru:

Total PSA, serbest PSA, iPSA(intact PSA) ve hK2 (human kallikrein-related peptidase 2) gibi prostat kökenli 4 kallikrein proteinin serum düzeylerinin hasta yaşı, PRM ve daha önceki biyopsi öyküsü ile birlikte değerlendirildiği ve yüksek Gleason skorlu PK'ni belirleme amacıyla kullanılan bir skorlamadır. Russo ve ark.¹⁹ yaptığı bir sistematik derlemeye göre 4K panel skorunun PK tanısında sensitivitesinin %74, spesifitesinin %60 olduğu, yüksek gradeli PK tanısında sensitivitesinin %87, spesifitesinin %61 olduğu gösterilmiştir. 4K panel skorunun PK'de tanı koymadaki negatif prediktif değeri 0.15-0.63 aralığında ve pozitif prediktif değeri 0.76-0.98 aralığındadır. Yüksek gradeli PK tanısında negatif prediktif değeri 0.08-0.43 aralığında ve pozitif prediktif değeri 0.95-0.99 aralığındadır. Ayrıca yüksek gradeli PK tanısını koymada 4K panel skorunun Phi (prostate health index)'e göre 3 kat daha iyi olduğu bildirilmiştir. Vickers ve ark.²⁰ yaptığı 2186 hastanın dahil edildiği çalışmada, PK tanısı için yal-

nızca PSA ve yaş kriterleri kullanıldığında eğri altında kalan alanın 0.637, yaş ve 4K skoru birlikte değerlendirildiğinde, eğri altında kalan alanın 0.764'e yükseldiği belirtilmiştir. 4K panel skoru metastaz ve PK bağlı ölüm olasılığı açısından yüksek riskli hastaları ayırt etmek için kullanılabilecek etkin bir testtir²¹. EAU ve NCCN kılavuzları gereksiz biyopsilerden kaçınılması için ve daha önce negatif biyopsisi olup, yine biyopsi yapılması planlanan hastalarda 4K skorunun kullanımını önermektedir^{17,18}.

Ph İndeksi (Prostate Health Index):

Prostat dokusu değişik oranlarda sPSA'nın izoformlarını yapısında barındırır. sPSA'nın yapısını oluşturan birleşenlerden biri olan proPSA, PK ile ilişkilidir. [-2]proPSA prostat kanseri dokusunda bulunan ilk formdur ve sPSA ile birlikte kullanımında PK tanısında spesifiteyi artırmaktadır. Phi, PSA'nın üç farklı formu olan total PSA, sPSA ve [-2]proPSA'nın [-2]proPSA/sPSAxVPSA formülü ile hesaplanması sonucunda elde edilmektedir²². Phi, prostat kanseri erken tanısında kullanılması amacıyla 2012 yılında FDA tarafından onaylanmış ve negatif biyopsiye sahip hastalarda yine biyopsi kararı vermeden önce değerlendirilmesi önerilmektedir¹⁸. Catalona ve ark.²² yaptığı ve 892 hastanın dahil edildiği çalışmada, PSA değeri 2-10 ng/ml olan gri zondaki hastalarda phi'nin artan değerlerinde PK riskinin arttığı ve phi'nin spesifitesinin sPSA'a göre daha yüksek olduğu sonucu elde edilmiş. Phi'nin PK tanısında sensitivitesinin %90,2, spesifitesinin %90,3 olduğu ayrıca gereksiz biyopsilerin %52'nin engellenebildiği ve Gleason ≥ 7 kanserlerin yalnızca %12,1'inin kaçırılacağı bildirilmektedir. Russo ve ark.¹⁹ yaptığı derlemede, genel olarak PK tanısında veya Gleason ≥ 7 PK tanısı koymada Phi'nin sensitivitesinin 4K skoruna göre daha yüksek olduğu fakat spesifitesinin daha düşük olduğu belirlenmiştir. Phi skorunun uygun değeri konusunda belirsizlikler bulunmakla beraber, Phi skorunun eşik değerinin 28.6 olarak alınmasının uygun olacağı belirtilmektedir²³.

Prostat Kanseri Antijeni-3 (PCA-3) Skoru:

DD3 (differential display clone 3) geni yüksek dansi-

tede stop kodonu içeren 9. kromozomda bulunan ve kodlama yapmayan bir mRNA'dır ve prostat kanseri antijeni 3 (PCA-3) olarak adlandırılmaktadır. Bussemark ve ark.²⁴ tarafından 1999 yılında prostat kanseri tanısı için belirteç olabileceği ve radikal prostatektomi spesmenlerinde normal prostat dokuna göre 10-100 kat daha fazla eksprese olduğu belirlenmiştir. PCA3 mRNA'nın, PSA mRNA'a oranı PCA-3 skorunu elde etmemizi sağlamaktadır. RT-PCR (reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu) bazlı PCA-3 testi prostat masajı sonrası toplanan idrar sedimentinde ölçülür. Bu yöntem esas alınarak TMA (transkripsiyon aracılı amplifikasyon paneli, APTIMAR) bazlı PCA-3 testi (ProgenSA) daha önce negatif prostat biyopsisi olan hastalarda PK tanısı ve agresif tümörün varlığını belirleme amacıyla 2012 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. PCA-3 (ProgenSA) testinin PK tanısındaki sensitivitesi %69, spesifitesi %79'dur²⁵. Hease ve ark.²⁶ çalışmasında, PCA-3 skorunun eşik değeri 20 olarak alındığında gereksiz biyopsilerin %44 azaldığı ve klinik anlamlı kanserlerin yalnızca %9'unun kaçırıldığı bildirilmektedir. PCA-3 aktif izlemdeki hastalarda klinik anlamlı prostat kanseri ayırımında kullanılır ve takip sırasında Gleason skoru artışını öngörebilmektedir²⁷. Bu konuda yapılan son metaanalizde, PCA-3'ün %50'den fazla gereksiz biyopsiyi engelleyebildiği gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, PCA-3'ün de dahil olduğu ve UAP1, PDLIM5, IMPDH2, HSPD1, PSA, TMPRSS2, ERG, GAPDH, B2M, AR, PTEN gibi gen ekspresyonlarının değerlendirildiği bir algoritma oluşturulduğunda yüksek gradeli PCa'nin tespitinde sensitivitenin %84, spesifitenin %93 olduğu belirlenmiştir²⁸. Hessels ve ark.²⁹ yaptığı çalışmada, PCA-3 ile patolojik grade, tümörün yoğunluğu ve patolojik evre arasında bir ilişki tespit edilememiştir. EAU kılavuzu ise PCA-3'ün PK'nin yoğunluğu ile doğru orantılı olduğunu fakat Gleason skorunu öngörmeye ve aktif izlemde kullanılması için var olan bilgilerin yetersiz olduğunu bildirmektedir. Bu bilgiler doğrultusunda ilk negatif biyopsi sonrası yine biyopsi endikasyonunu belirleme aşamasında kullanılması önerilmektedir^{18,30}.

Mİ-Prostat Skoru (MİPS):

PCA-3 ve TMPRSS2:ERG gen füzyonunu idrarda de-

ğerlendiren PK tanısında kullanılan Mİ-Prostat skoru (MİPS) Michigan üniversitesi (University of Michigan MLabs, Ann Arbor, MI, USA) tarafından geliştirilen yeni bir testtir³¹. PK'li hastaların %40-70'de gözlenen androjen bağımlı transmembran serin 2 geni olan TMPRSS2'nin, ETS ailesinin bir üyesi olan onkogen ERG ile yaptığı füzyon en baskın olan füzyon tipidir³². Prostat masajı sonrası elde edilen idrarda bakılan TMPRSS2:ERG füzyonu ile PCA-3 testlerinin kombinasyonun PK tanısında daha etkin olabileceği düşüncesi ile MİPS skoru oluşturulmuştur³³. Tomlins ve ark.³⁴ 773 hasta ile yaptığı çalışmada, PK ve yüksek gradeli PK tanısında MİPS ve PSA kombinasyonunun, PSA+TMPRSS2:ERG füzyonu, PSA+PCA-3 ve tek başına PSA ile karşılaştırılmasında eğri altında kalan alanın MİPS+PSA kombinasyonunda en yüksek olduğu belirlenmiştir. PSA<10 ng/ml olan hastalarda PCA-3 ve TMPRSS2:ERG füzyonunun her ikisinin de pozitif olması halinde biyopside PK saptama olasılığının %76, PSA>10 ng/ml olan hastalarda ise bu olasılığın %95'e yükseldiği belirlenmiştir³³. Etkinliği konusunda birçok çalışma var olan MİPS skoru halen kılavuzlarda yer alamamıştır.

SelectMDx:

SelectMDx, Leyten tarafından 2015 yılında PK'nin erken tanısında kullanılmak üzere tanımlanan yeni idrar gen panelidir. Leyten ve ark.³⁵ yaptığı çalışmada, HOXC6, TDRD1 ve DLX1 genlerinin PCR analizinin Gleason skoru ≥ 7 PK tanısında PCA-3 (Progensa)'ten daha etkin olduğu bildirilmiştir. Van Neste ve ark.³⁶ yaptığı çalışmada, SelectMDx'i oluşturan HOXC6 ve DLX1 genlerinin Gleason ≥ 7 PK tanısı için eğri altında kalan alanın 0.76 olduğu belirlenirken, bu iki gen yaş, PSA, PSA dansitesi, aile öyküsü, PRM ve önceki prostat biyopsisi durumu ile kombine edildiğinde eğri altında kalan alanın Gleason ≥ 7 PK tanısı için 0.90'a yükseldiği bildirilmektedir. Bu iki gen panelinin yüksek gradeli PK için negatif prediktif değeri %98'dir ve gereksiz biyopsilerin %42'sini engellemektedir. Bu nedenle bu gen paneli gereksiz biyopsileri engellemek ve fazladan tedaviyi azaltmak amacıyla kullanılabilir⁵.

EXO-DX:

Nilsson ve ark.³⁷ tarafından 2009 yılında idrar eksozomlarının PK tanısında kullanılabileceği fikri öne sürülmüştür. İnvaziv olmayan bir idrar testi olan ve idrardaki eksozom RNA ekspresyonunu değerlendirilen bu test ile yüksek gradeli PK belirlenebilmektedir³⁸. PRM olmadan toplanan idrar örneğinde ERG, PCA3 ve SPDEF eksozomal ekspresyonların gösterilmesi sonucu bulunan gen skoru Exo-Dx (Prostate Intelliscore [ExosomeDx]) olarak adlandırılmaktadır. McKierman ve ark. yaptığı PSA değeri 2-10 ng/ml olan 50 yaş üstü 499 hastanın dahil edildiği çalışmada, Gleason ≥ 7 PK'ı belirlemede ideal ekspresyon skorunun eşik değeri 15.6 olarak alındığında elde edildiği bildirilmektedir. Bu değer kullanıldığında gereksiz biyopsilerin %20'nin önlenildiği, Gleason ≥ 7 PK belirlemede negatif prediktif değerin 0.96, pozitif prediktif değerin 0.37 olduğu ve bu değerde yüksek gradeli PK tanısının yalnızca %2'nin atlanabileceği bildirilmiştir. Genel PK tanısında sensitivitenin %92 olduğu ve gereksiz biyopsilerin %27'nin önlenildiği gösterilmiştir. Eşik değeri 20 olarak alındığında Gleason ≥ 7 PK tanısında sensitivitenin %87 olduğu, gereksiz biyopsilerin %37'nin önlenildiği ve yüksek gradeli PK tanısında %12'nin atlanacağı belirlenmiştir³⁹. Donovan ve ark.⁴⁰ yaptığı çalışmada ise, PCA3 ve ERG eksozomal RNA kullanılarak yapılan EXO106 skorlamasında Gleason ≥ 7 PK tanısında negatif prediktif değerin %97,5, pozitif prediktif değerin %34,5 olduğu belirlenmiş ve gri zondaki PSA değerine sahip hastalarda biyopsi öncesi yüksek gradeli PK'ni belirlemede yeni bir idrar belirteci olabileceği belirtilmektedir.

ConfirmMDX:

Prostat biyopsilerinde yanlış negatiflik oranı %30 civarındadır ve bu oran alınan kor sayısından ve biyopsinin alınma şekline etkilenebilir. Bu oran atipi varlığı veya HGPIN (high grade prostatic intraepithelial neoplasia) varlığında artmaktadır⁴¹. GSTP1 (glutathione S-transferase pi 1), APC (adenomatous polyposis coli) ve RASSF1 (Ras association domain family member 1) genlerinin çoklu metilasyon profilleri kullanılarak yapılan ConfirmMDX, biyopsi sonrası his-

tolojik incelemede benign belirlenen dokularda PK varlığını belirlemek ve gereksiz yine biyopsileri önlemek için kullanılan doku bazlı bir testtir. Çok merkezli MATLOC çalışmasında prostat biyopsisi yapılan PSA değerleri ve PRM bulguları benzer olan ve daha önce bir kez negatif biyopsiye sahip olan ve otuz gün içinde yine biyopsi yapılan 483 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Histopatolojik inceleme sırasında metilasyon profilleri değerlendirildiğinde sırasıyla adenokarsinom saptanan dokularda daha sonra HGPIN patolojiye sahip dokularda, en son olarak da benign dokularda artan oranlarda metilasyonun olduğu saptanmış ve tümörün agresifliği arttıkça da daha yüksek oranlarda metilasyonun belirlendiği bildirilmiştir. İki kez negatif biyopsiye sahip hastaların %64'te negatif metilasyona sahip olduğu ve böylece bu hastalarda ilk biyopsi değerlendirilmesi esnasında metilasyon profilleri değerlendirildiğinde gereksiz olan biyopsilerin %64'nün engellenebileceği anlamına gelmektedir. PK tanısında sensitivitenin %68, spesifitenin %64 ve negatif prediktif değerin %90 olduğu bildirilmektedir. Bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda, ilk biyopsi sonucu benign olarak gelen ve yine biyopsi yapılması düşünülen hastalarda ConfirmMDX'in kullanılması NCCN ve EAU kılavuzları tarafından önerilmektedir^{17,18}.

MpMRI (multiparametrik-MRI):

Anatomik sekanslara en az iki fonksiyonel sekansın eklenmesi ile gerçekleştirilen görüntüleme mpMRI olarak adlandırılmaktadır. Biyopsi kararı vermeden önce yüksek gradeli PK'nin belirlenmesinde kullanılan ve lokal yayılımın veya lenf bezi metastazlarının belirlenmesinde kullanılan mpMRI (multiparametrik-MRI) son yıllardaki teknolojik gelişmelerle birlikte, teknisyenler, radyologlar, ürologlar ve patoloğlarda ki tecrübe artışı sayesinde artan etkinlikte kullanılmaktadır. MpMRI, diğer görüntüleme teknikleri ile karşılaştırıldığında, daha üstün bir görüntüleme yöntemidir. Üç boyutlu görüntüleme ve artmış kontrast çözünürlüğü sayesinde prostat bezinin en iyi anatomik görüntülemesini sağlar. MpMRI, klinik anlamlı kanser ayrımı yaparken klinik anlamsız kanserin fazladan tanı almasını engellemektedir⁴². Fütterer ve ark.⁴³ yaptığı sistematik derlemede, mpMRI'nin klinik

anlamlı prostat kanserini belirlemedeki sensitivitesinin %58-90, spesifitesinin %23-87, negatif prediktif değerinin %63-98 ve pozitif prediktif değerinin %34-68 olduğu bildirilmiştir. Fakat klinik pratikte negatif prediktif değerin sensitiviteden daha değerli olduğunu düşündüğümüzde mpMRI'nin yüksek negatif prediktif değerlere sahip olduğu ve mpMRI kılavuzluğunda yapılan biyopsi ile elde edilen negatif prediktif değerin (%96,7) konvansiyonel transrektal ultrason biyopsiye göre daha yüksek olacağı belirtilmektedir⁴⁴. MpMRI ile TRUS-biyopsinin etkinliğini karşılaştıran PROMİS çalışmasında mpMRI'nin sensitivitesi %93, negatif prediktif değeri %89 olarak, TRUS-biyopsinin sensitivitesi %48, negatif prediktif değeri %74 olarak belirlenmiştir⁴⁵. MpMRI görüntülemeye görünüşteki difüzyon katsayısı-apparent coefficient diffusion (ADC) kullanılarak yüksek Gleason skorlu kanser ile düşük Gleason skorlu kanser ayrımı yapılabilmektedir⁴⁶. mpMRI'nin etkinliğinde radyoloğun tecrübesi çok önemlidir. Branger ve ark.⁴⁷ yaptığı çalışmada, klinik anlamlı PK tanısında tecrübeli radyologlar ile negatif prediktif değerin %95'e kadar yükseldiği belirlenmiştir. MpMRI'nin klinik pratik kullanım avantajlarının yanında mali yükü de göz önünde bulundurulmalıdır. MpMRI'nin fiyatı genelde genetik testlerle eş veya daha yüksektir. Ancak mpMRI'nin kullanılması ile gereksiz prostat biyopsilerin getirdiği morbidite ve mali yükün azaltılması ve klinik anlamsız PK ayrımı yapılarak fazladan tanı konulmasının engellenmesi de fiyat avantajı sunmaktadır. NCCN ve EAU kılavuzu negatif biyopsiye sahip hastalarda yine biyopsiye karar vermeden önce mpMRI'nin kullanımını önermektedir^{17,18}. EAU kılavuzı ayrıca yine biyopsi yapılacağı zaman sistematik TRUS-biyopsiye mpMRI kılavuzluğunda biyopsinin de eklenmesini önermektedir¹⁸.

SONUÇ

Günümüzde PK'e özgü PSA'dan üstün olması beklenen umut verici yeni birçok marker tanımlanmıştır. Çeşitli çalışmalarda, bu markerların PSA'a üstünlükleri gösterilmiş ve birçok kılavuz tarafından önerilmiş olsa da ülkemizde henüz klinik pratikte kullanım alanı bulamamışlardır. Fiyat analizinde PSA'a göre daha yüksek maliyete neden olan bu markerlar biyopsi ka-

rarı vermede, tedavi seçiminde ve aktif izlem hastalarında karar aşamasında kullanılarak gereksiz tedavi ve ek tetkiklerden uzak durulmasını sağlayarak uzun süreçte fiyat etkinliği sağlanmasına katkıda bulunabilirler. Ayrıca kesin bir fikir beyan edilememesi ve hastaların takip sürecinde kalmaları hastalar üzerinde bir anksiyete yaratmaktadır. Günümüzde FDA tarafından onaylanan PCA-3 ve Phi başta olmak üzere diğer biyomarker ve testleri, PRM ve aile öyküsü ile birlikte ele alarak gereksiz biyopsilerin ve fazladan tedavilerin önlenmesi amaçlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, 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. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.09.002>
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:359-86. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
3. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*. 1987;317:909-16. <https://doi.org/10.1056/NEJM198710083171501>
4. Barry MJ, Simmons LH. Prevention of Prostate Cancer Morbidity and Mortality: Primary Prevention and Early Detection. *Med Clin North Am*. 2017;101:787-806. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.03.009>
5. Hendriks R, van Oort I, Schalken J. Blood-based and urinary prostate cancer biomarkers: a review and comparison of novel biomarkers for detection and treatment decisions. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017;20:12-9. <https://doi.org/10.1038/pcan.2016.59>
6. Salman J, Schoots IG, Carlsson S, et al. Prostate specific antigen as a tumor marker in prostate cancer: biochemical and clinical aspects. *Adv Exp Med Biol*. 2015;867:93-14. https://doi.org/10.1007/978-94-017-7215-0_7
7. Kehinde E, Sheikh M, Mojimoniyi O, et al. High serum prostate-specific antigen levels in the absence of prostate cancer in Middle-Eastern men: the clinician's dilemma. *BJU Int*. 2003;91:618-22. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410X.2003.04199.x>
8. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*. 1991;324:1156-61. <https://doi.org/10.1056/NEJM199104253241702>
9. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination: enhancement of specificity with free PSA measurements. *Jama*. 1997;277:1452-5. <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03540420048028>
10. Crawford ED, Moul JW, Rove KO, et al. Prostate-specific antigen 1.5-4.0 ng/mL: a diagnostic challenge and danger zone. *BJU Int*. 2011;108:1743-9. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10224.x>
11. Wagenlehner FM, Van Oostrum E, et al. Infective complications after prostate biopsy: outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011, a prospective multinational multicentre prostate biopsy study. *Eur Urol*. 2013;63:521-7. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.06.003>
12. Resnick MJ, Lacchetti C, Bergman J, et al. Prostate cancer survivorship care guideline: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol*. 2015;33:1078-85. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.60.2557>
13. Çalışkan S. Diagnostic efficacy of free prostate-specific antigen/total prostate-specific antigen ratio for the diagnosis of prostate cancer in low concentration (≤ 4 ng/mL) and intermediate levels of total prostate-specific antigen (4.01-10.0 ng/mL). *J Cancer Res Ther*. 2017;13:279. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.183177>
14. Faria EF, Carvalhal GF, dos Reis RB, et al. Use of low free to total PSA ratio in prostate cancer screening: detection rates, clinical and pathological findings in Brazilian men with serum PSA levels < 4.0 ng/mL. *BJU Int*. 2012;110:653-7. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11398.x>
15. Larsen SB, Brasso K, Iversen P, et al. Baseline prostate-specific antigen measurements and subsequent prostate cancer risk in the Danish Diet, Cancer and Health cohort. *Eur J Cancer*. 2013;49:3041-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.04.015>
16. Erol B, Gulpinar MT, Bozdogan G, et al. The cutoff level of free/total prostate specific antigen (f/t PSA) ratios in the diagnosis of prostate cancer: a validation study on a Turkish patient population in different age categories. *Kaohsiung J Med Sci*. 2014;30:545-50. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2014.03.008>
17. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, et al. NCCN guidelines insights: prostate cancer early detection, version 2.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14:509-19. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0060>
18. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol*. 2017;71:618-29. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.003>
19. Russo GI, Regis F, Castelli T, et al. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of prostate health index and four-kallikrein panel score in predicting overall and high-grade prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15:429-39. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2016.12.022>
20. Vickers A, Cronin A, Roobol M, et al. Reducing unnecessary biopsy during prostate cancer screening using a four-kallikrein panel: an independent replication. *J Clin Oncol*. 2010;28:2493-8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.1968>
21. Stattin P, Vickers AJ, Sjoberg DD, et al. Improving the specificity of screening for lethal prostate cancer using prostate-specific antigen and a panel of kallikrein markers: a nested case-control study. *Eur Urol*. 2015;68:207-13. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.01.009>
22. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, et al. A Multi-Center Study of [-2] Pro-prostate-specific antigen (PSA) in combination with PSA and Free PSA for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/mL PSA Range. *J Urol*. 2011;185:1650. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.12.032>
23. Loeb S, Sanda MG, Broyles DL, et al. The prostate health index selectively identifies clinically significant prostate cancer.

- J Urol. 2015;193:1163-9.
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.10.121>
24. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, et al. DD3:: A New Prostate-specific Gene, Highly Overexpressed in Prostate Cancer. *Cancer Res.* 1999;59:5975-9.
25. Martignano F, Rossi L, Maugeri A, et al. Urinary RNA-based biomarkers for prostate cancer detection. *Clin Chim Acta.* 2017;473:96-5.
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.08.009>
26. Haese A, de la Taille A, Van Poppel H, et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol.* 2008;54:1081-8.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.06.071>
27. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage t1 c) prostate cancer. *Jama.* 1994;271:368-74.
<https://doi.org/10.1001/jama.1994.03510290050036>
28. Albitar M, Ma W, Lund L, et al. Predicting prostate biopsy results using a panel of plasma and urine biomarkers combined in a scoring system. *J Cancer.* 2016;7:297.
<https://doi.org/10.7150/jca.12771>
29. Hessels D, van Gils MP, van Hooij O, et al. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *Prostate.* 2010;70:10-6.
<https://doi.org/10.1002/pros.21032>
30. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol.* 2014;65:124-37.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.09.046>
31. Robert G, Jannink S, Smit F, et al. Rational basis for the combination of PCA3 and TMPRSS2: ERG gene fusion for prostate cancer diagnosis. *Prostate.* 2013;73:113-20.
<https://doi.org/10.1002/pros.22546>
32. Salagierski M, Schalken JA. Molecular diagnosis of prostate cancer: PCA3 and TMPRSS2: ERG gene fusion. *J Urol.* 2012;187:795-1.
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.10.133>
33. Hessels D, Smit FP, Verhaegh GW, et al. Detection of TMPRSS2-ERG fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2007;13:5103-8.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-0700>
34. Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, et al. Urine TMPRSS2: ERG plus PCA3 for individualized prostate cancer risk assessment. *Eur Urol.* 2016;70:45-53.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.04.039>
35. Leyten GH, Hessels D, Smit FP, et al. Identification of a candidate gene panel for the early diagnosis of prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21:3061-70.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-3334>
36. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, Trooskens G, Cornel EB, Jannink SA, et al. Detection of high-grade prostate cancer using a urinary molecular biomarker-based risk score. *Eur Urol.* 2016;70:740-8.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.04.012>
37. Nilsson J, Skog J, Nordstrand A, et al. Prostate cancer-derived urine exosomes: a novel approach to biomarkers for prostate cancer. *Br J Cancer.* 2009;100(10):1603.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605058>
38. Stone L. Exosome RNA expression predicts high-grade disease. *Nat Rev Urol.* 2016;13:298-9.
<https://doi.org/10.1038/nrurol.2016.78>
39. McKiernan J, Donovan MJ, O'Neill V, et al. A novel urine exosome gene expression assay to predict high-grade prostate cancer at initial biopsy. *JAMA Oncol.* 2016;2:882-9.
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0097>
40. Donovan M, Noerholm M, Bentink S, et al. A molecular signature of PCA3 and ERG exosomal RNA from non-DRE urine is predictive of initial prostate biopsy result. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2015;18:370.
<https://doi.org/10.1038/pcan.2015.40>
41. Stewart GD, Van Neste L, Delvenne P, et al. Clinical utility of an epigenetic assay to detect occult prostate cancer in histopathologically negative biopsies: results of the MATLOC study. *J Urol.* 2013;189:1110-6.
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.08.219>
42. Wallis CJ, Haider MA, Nam RK. Role of mpMRI of the prostate in screening for prostate cancer. *Transl Androl Urol.* 2017;6:464-71.
<https://doi.org/10.21037/tau.2017.04.31>
43. Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P, et al. Can clinically significant prostate cancer be detected with multiparametric magnetic resonance imaging? A systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2015;68:1045-53.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.01.013>
44. Pokorny MR, De Rooij M, Duncan E, et al. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. *Eur Urol.* 2014;66:22-9.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.03.002>
45. Ahmed HU, Bosaily AE-S, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet.* 2017;389:815-22.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32401-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32401-1)
46. Hambrock T, Somford DM, Huisman HJ, et al. Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer. *Radiology.* 2011;259:453-61.
<https://doi.org/10.1148/radiol.11091409>
47. Anastasiadis E, Charman SC, Arumainayagam N, et al. What burden of prostate cancer can radiologists rule out on multiparametric magnetic resonance imaging? a sensitivity analysis based on varying the target condition in template prostate mapping biopsies. *Urol.* 2015;86:544-51.
<https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.05.010>