

PROSTAT KANSERİ MOLEKÜLER PATOGENEZİ

MOLECULAR PATHOGENESIS OF PROSTATE CANCER

Onur ERTUNÇ^{1,3}, Emine Burçin TUNA^{2,3}

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

² Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

³ Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

Cite this article as: Ertunç O, Tuna EB. Prostat Kanseri Moleküler Patogenezi. Med J SDU 2022; 29(4): 697-706.

Öz

Prostat kanseri dünya genelinde erkeklerde akciğer karsinomundan sonra 2. en sık ölüme yol açan kanserlerdir. Her ne kadar erken tedavi ve koruyucu hekimlik uygulamalarının PSA takibi şeklinde ön plana çıkmasıyla, devamında iğne biyopsilerle hastaların tümör gelişiminin saptanması kolaylaşmış olsa da tümörün özellikle tedavi öncesinde, sırasında ve sonrasındaki davranışlarının belirlenmesi anlamında elimizde risk skorlama şemaları dışında pek bir şansımız yoktu. Günümüzde kişiye özgü tedavi modellerini belirlemede ve hastalığın ileri evre olmadan prognozunu tahmin etmede kullanabileceğimiz moleküler imzası ve moleküler biyolojisi önem arz etmektedir. Tüm bu nedenlerle prostat kanserinin moleküler patogenezi ve biyolojik davranışının medikal profesyoneller tarafından bilinmesi hastalığı ve seyrini anlamada bize yardımcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: ETS pozitif ve negatif PCa, İleri evre hastalık, Moleküler patogenezi, Prostat biyolojisi, Prostat kanseri

Abstract

Prostate cancer is the second most common cause of death in men worldwide, after lung carcinoma. Although early treatment and preventive medicine practices came to the fore in the era of PSA follow-up, and subsequent needle biopsies made it easier to detect the tumor development of the patients, but we did not have much chance in terms of determining the behavior of the tumor especially before, during and after the treatment, except for risk scoring schemes. Today, the molecular signature and molecular biology of the disease, which we can use to determine individual treatment models and to predict the prognosis of the disease, are important. For all these reasons, medical professional's knowledge of the molecular pathogenesis and biological attitude of prostate cancer will help to understand the disease and its course.

Keywords: Advanced disease, Biology of prostate, ETS positive and negative PCa, Molecular pathogenesis, Prostate cancer

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) GLOBOCAN verilerine göre prostat karsinomu dünya genelinde erkeklerde 2. en sık görülen kanser türü olup, akciğer kanserinden sonra kanserden ölümlere 2. sıklıkta neden olmaktadır. Hayat boyu görülme riski 8 kişide 1 ve prostat kanserinden ölüm riski de 37 kişide 1 olarak bildirilmektedir (1). Batıda prostat kanseri insidansı yüz bin kişide 70-100 kişi iken Türkiye'de her yüz bin kişiden 35'i şeklinde izlenmiş olup, bu yüz bin kişiden sadece biri 40 yaşından önce prostat kanserine yakalanmaktadır (2). Prostat kanseri risk faktörlerinden bilinen en önemlileri yaş, etnik köken, genetik faktörler ve diyet faktörleridir.

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: E.T. / onurertunc@sdu.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 24.05.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 19.09.2022

ORCID IDs of the authors: O.E: 0000-0002-4159-1711; E.B.T: 0000-0002-4195-5167

Prostat kanseri bilinen diğer kanser türlerinden daha kuvvetli olarak yaş ile ilişki göstermektedir. 40 yaş öncesi prostat kanseri görülmesi son derece nadir ve bir takım etnik, genetik faktörlerle ilişki göstermektedir. "Ulusal Kanser Enstitüsü Gözetim, Epidemiyoloji ve Sonuç" (NCI, SEER) programı verilerine göre 65 - 74 yaşları arasında pik yapmaktadır (3, 4).

Prostat tümöründe diğer kanserlerde olduğu gibi prognostik parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu anlamda serumda prostat-spesifik antijen (PSA) 1990'ların başında test olarak yapılmaya başlanmış ve Amerika Birleşik Devletleri'nde lokalize prostat kanserli vakalarda ölümlerin primer tedaviyle birlikte %40 oranında azalmasına neden olmuştur (5).

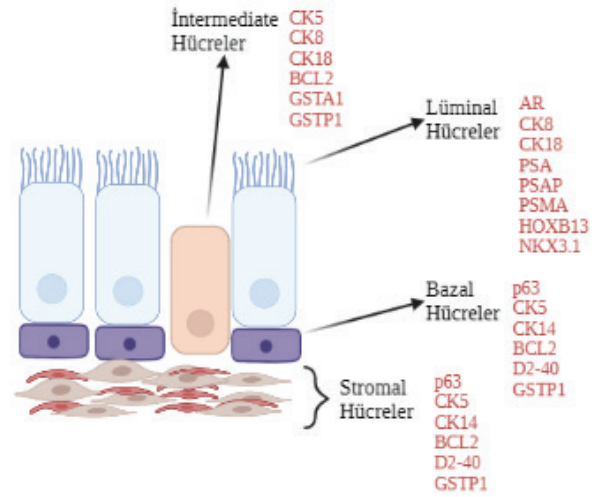
Prostat adenokarsinomu heterojen bir grup hastalık olup, bazı hastalarda sessiz seyir gösterirken bazılarında da agresif seyir gösterebilmektedir. Tümör ile ilgili bilinen en iyi prognostik faktörler preoperatif PSA skoru, Gleason skoru (histolojik derece), tümör volümü, cerrahi sınır durumu ve patolojik evredir. Tüm bu veriler ışığında Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) risk dağılım şeması lokalize prostat kanserinin tedavisi açısından kullanılmaktadır (6). Bununla birlikte hormon refrakter prostat kanserleri kötü prognoz göstermektedir. Ortalama beklenen yaşam bu grup hastalarda 1 yıldır. Tedaviye yanıtları farklı olan heterojen grup tümörler olması nedeniyle, yüksek riskli lokalize hastalıklı hastalarda tedavi yaklaşımının belirsizliğini sürdürmesi, prostat kanserinin Afrikan-Amerikan'larda erken yaşta ve kötü prognozlu seyretmesi (7) son dönemde tümörün moleküler karsinogenez ile olan ilişkisini daha fazla öne çıkartmakta ve moleküler yolaklardaki değişikliklerin prognozla ilişkisinin önemini arttırmaktadır. Bu nedenle doku bazlı moleküler testler (Tablo-2; Oncotype DX, Prolaris, ConfirmMDx, Decipher gibi) ve germline testler (BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2 gibi) farklı uzman gruplarca (NCCN, ASCO, ASTRO, SUO, AUA, CAPRA gibi) önerilmektedir (6).

Ayrıca vakaların %9 kadarı ailesel olup, birinci derece akrabalarında 60 yaşından önce prostat kanseri olanlarda 2-2,5 kat oranında prostat kanserine yakalanma riskinin arttığı görülmektedir. Bunun yanı sıra germline mutasyon varlığında da kanser gelişiminin daha erken olduğu ve agresif seyrettiği bilinmektedir (8, 9).

Patogenez

Prostat kanserinin oluşumu ve progresyonu boyunca normal prostat bezi epitelinde (Şekil-1) luminal hücrelerde artış, bazal hücrelerde kayıp olmaktadır. Prostat tümörünün oluşumunda ortaya konulan 3 evre vardır. Bunlar: a) intraepitelyal neoplazi (prekanseröz dönem)

bu dönem luminal hücrelerde hiperplazi ve bazal hücrelerde devam eden bazal hücre kaybı ile karakterizedir, androjen azaltımı tedavisine yanıt verir; b) androjen bağımlı adenokarsinom gelişimi bu dönemde bazal hücrelerde tamamen kayıp ve kuvvetli luminal hücre fenotipi hakimiyeti görülür; c) androjen bağımsız adenokarsinom gelişimi (kastrasyon dirençli). Geç evrede metastaz kabiliyeti kazanan kastrasyon dirençli prostat kanseri farklı olarak bazal hücre genleri ve kök hücre genleri açısından zenginleşir (10).



Şekil 1

Normal prostat bezi epiteli immünohistokimyasal protein ekspresyonu (16, 21)

Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) ilk kez 1969 yılında (11) prostat epitel hücrelerinin neoplastik proliferasyonu olarak tanımlanmış olup 1989'da da terminolojik olarak kabul görmüştür (12). Prostat kanserinin en iyi bilinen prekürsör lezyonu olup, histolojik olarak epitelde psödostratifikasyonun izlendiği; nükleomegali, hiperkromazi ve belirgin nükleol gibi sitolojik atipi gösteren, invaziv prostat kanseri hücrelerine benzer özellikte bir lezyondur. Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPN) dışında prekanseröz özellik gösterebilecek diğer lezyonlar atipik adenomatöz hiperplazi (AAH), post atrofik hiperplazi (PAH, PIA: proliferatif inflamatuvar atrofi) yanı sıra intraduktal prostat karsinomunun (IDC) ve atipik intraduktal proliferasyonların prekürsör potansiyellerinin olduğuna literatürde bahsedilmektedir (13-15).

Testosterondan daha güçlü bir androjen olan dihidrotestosteron (DHT) hücre içi androjen reseptörlerine (AR) bağlanarak androjen reseptör konformasyonunu şaperon proteinler aracılığıyla değiştirir, hücre nükleusunda androjen reseptör dimerizasyonunu ve nükleusa girişi açar. Böylece hedef genlerin ekspresyonunu

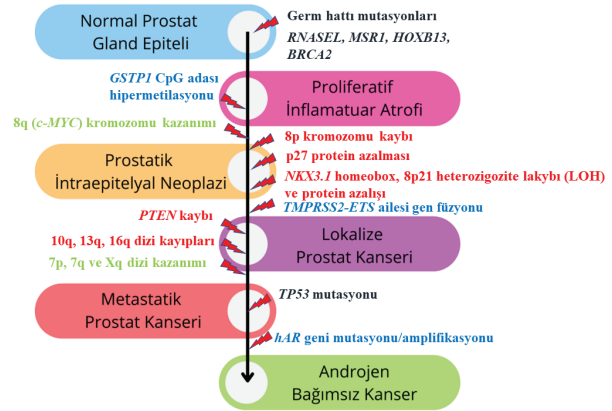
transkripsiyonel düzenleyici bölgeler marifetiyle androjen reseptörü tarafından aktive edilir. Androjen ile aktive edilen KLK3 (PSA kodlayan) geninde olduğu gibi prostat hücrelerine seçici olarak prostata özgü ekspresyon artırıcı bölgeler ile transkripsiyon regülatör bölgelerinin de aktivasyonunu artırır. Neoplastik hücreler androjen reseptör sinyalini bu nedenle sadece proliferasyon için değil diferansiyasyon için de kullanmış olur. Kromozom 21q22 lokusu üzerinde androjen ile düzenlenen bir bölge olan TMPRSS2 ile ETS transkripsiyon faktörleri ailesinin üyelerini kodlayan genler üzerinden prostat kanserinde yaygın görülen somatik füzyonlar olur. ETS füzyonu pozitif tümörlerde, AR-splice variant7 değişikliği içeren tümörlerde, SPOP geni ve FOXA1 geni mutasyonu pozitif tümörlerde AR ile kontrol edilen transkripsiyonel aktivite değişiklik göstermektedir. AR sinyali gerek lokal gerekse ileri evre metastatik hastalıkta prostat kanseri gelişimi için gereklidir (16). Yine büyüme faktörü reseptörü aracılı tirozin kinaz aktivasyonu gösteren sinyal iletimleri androjen bağımsız olarak transkripsiyonel aktiviteyi prostat kanserinde arttırmaktadır (17). Bu da AR ile düzenlenen transkripsiyonel aktivitenin sürekliliğinin düşük seviyelerde androjen varlığında ya da reseptörden bağımsız otonom olarak sürekli transkripsiyonel aktivitenin oluşu ile ileri evre metastatik hastalık gelişimi bu hastalarda androjen eksiltme tedavilerine (ADT) bir müddet sonra yanıt-sızlığı açıklamaktadır. Bunun yanında MYC onkogeni aktivasyonu, telomer kısalması ve GSTP1 geninin hipermetilasyonla inaktivasyonunun karsinogenezi başlattığı, TMPRSS2 ve ETS ailesi transkripsiyon faktörü genlerini içeren gen füzyonlarının prostat kanserinde androjen bağımlılığının ve tümör gelişimine katkıda bulunduğuna düşünülmemektedir (16, 18, 19).

ADT bir müddet sonra yanıt-sızlık gösteren lokalize-metastatik hastalıktan kastrasyona dirençli prostat kanserine (CRPC) geçişte ADT'ye direnç moleküler mekanizmalar ile tümörün moleküler biyolojik alt sınıfları (Şekil-3,4,5), intertümöral ve intratümöral heterojenite ile ilişkilidir (10). Yine özellikle metastatik hastalarda androjen supresyonu ile birlikte tümör hücrelerinde meydana geldiği düşünülen nöroendokrin diferansiyasyon MAPK/ERK yolağının aktifleşmesiyle spesifik bir takım transkripsiyonel faktörlerin ve gen ekspresyonlarının artışıyla birlikte kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (20).

Sporadik Prostat Kanseri İlişkili Somatik Genetik Alterasyonlar

Prostat karsinogenezinde DNA kopya sayısı değişiklikleri (CNV) olur. Tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu, spesifik genomik dizilerin kaybı ve onkogenlerin aktivasyonu ile bağlantılı diğer genlerin kazanılması da dahil olmak üzere çoklu genetik değişiklikler ger-

çekleşir (Tablo-1). Başlıca tümör baskılayıcı genlerde meydana gelen ve iki alelde fonksiyon kaybıyla ilgili değişiklikler karsinogenez için gerekli olup; 6q, 7q, 8p, 10q, 12q, 13q, 16q, 17p, 17q ve 18q kromozomlarında somatik genetik materyal kaybı değişiklikleri şeklinde görülmektedir. Yine onkogenlerin amplifikasyonu ile sonuçlanan 7p ve 8q kromozomlarında somatik değişiklikler söz konusu olup, genetik predispozisyon oluşturan 1q kromozomunda delesyon izlenebilmektedir (Şekil-2) (23,24).



Şekil 2

Prostat kanseri moleküler patogenezi (16, 22)

Prostat kanserinde sıklıkla tespit edilen kromozomal alterasyon 8. kromozomun "p" kolunda kayıp ve "q" kolunda artış şeklindedir. 8p22 lokusu primer tümörde genellikle %65'lere kadar çıkan oranlarda, metastatik tümörlerde ise %100'e varan oranlarda delesyona uğrar. 8p üzerinde birçok tümör supresör gen bölgesini içeren iki ya da üç bölgede bu delesyonlardan etkilenir. Bir diğer etkilenen tümör supresör gen bölgesi de 8p21'de lokalize homeobox geni NKX3.1'dir. NKX3.1 tek bir alelinin kaybıyla prostat dokusunda hiperplazi ve PIN oluşumu tetiklenir. NKX3.1 protein seviyesi erken prostat kanseri ve PIN lezyonlarında düşüken, CRPC ve metastatik prostat kanserinde görece retansiyona uğrar. AR aktivitesi ve FOXA1 transkripsiyon faktörü ile koregülasyonu vardır. Bu özelliği nedeniyle günlük pratikte NKX3.1 immünohistokimyasal bir belirteç olarak kullanılır (16,24).

8q kromozomu bazen tümüyle kazanımı şeklinde, izokromozom 8q şeklinde karşımıza çıkabilir. Bu ileri evre prostat kanserinde sıklıkla görülen bir anomalidir. Bu kromozomda 8q24 lokusunda yer alan MYC protoonkogeninde de kazanım söz konusudur. Ayrıca fare çalışmaları MYC'in PIN gelişiminden ve invaziv adenokarsinom gelişiminden sorumlu olduğunu göstermektedir (25). Yine MYC genindeki amplifikasyo-

Tablo 1 Sporadik prostat kanserinde rol alan onkogenler ve tümör supresör genler [34]

Gen	Kromozom/lokus	Fonksiyonu	
<i>PCA3 (DD3)</i>	9q21–22	bilinmeyen işlevli ncRNA	Onkogen
<i>EZH2</i>	7q35	Histon modifikasyonu ile gen susturma	Onkogen
<i>NKX3-1 (NKX3.1)</i>	8p21	Homeobox geni, epitelyal büyüme ve diferansiasyonu kontrol eder	Tümör supresör
<i>PTEN</i>	10q23	Dual spesifik protein/3-lipid fosfataz	Tümör supresör
<i>CDKN1B (p27)</i>	12p11–13	Sikline bağımlı kinaz inhibitörü	Tümör supresör
<i>KLF6</i>	10p15	Zn parmak transkripsiyon faktörü	Tümör supresör
<i>ERG/ETV1 (ETS family TMPRSS2-ERG)</i>	21q22.3/7p21.2	Androjene duyarlı füzyon proteini	Füzyon onkogen
<i>RB1 (RB)</i>	13q14–1-14–2	Hücre bölünmesini durdurur	Tümör supresör
<i>TP53 (p53)</i>	17p13	hücre döngüsü kontrolü	Tümör supresör
<i>CSMD1</i>	8p23 kaybı	CUB ve Sushi multipl domainleri 1	Tümör supresör
<i>MAP4K2</i>	11q13.1 kazanımı	Mitojen aktive protein kinaz 2	Onkogen
<i>MEN1</i>	11q13.1 kazanımı	Multipl endokrin neoplazi	Onkogen
<i>SF1</i>	11q13.1 kazanımı	Splicing faktör 1	Onkogen
<i>PPP2R5B</i>	11q13.1 kazanımı	Protein fosfataz 2, düzenleyici unit B izoform	Onkogen
<i>NAALADASEL</i>	11q13.1 kazanımı	N -asetillenmiş α -bağlı asidik dipeptidaz benzeri	Onkogen
<i>EHD1</i>	11q13.1 kazanımı	EH-domain içeren 1	Onkogen
<i>MYC (c-myc, n-myc)</i>	8q24.21 kazanımı	hücre proliferasyonunda regülatur gen, transkripsiyon faktörü	Proto-Onkogen

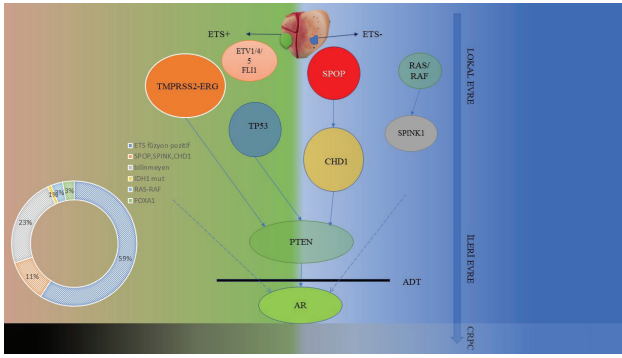
nun çok büyük serilerde gösterilmemekle birlikte kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir. 8q24 bölgesine yakın TRPS1, EIF3S3, RAD21, KIAA0916 ve PSCA gibi genlerinde prostat kanserinde amplifiye olduğu izlenmektedir (26).

Kromozom 7 anormallikleri de oldukça sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Anozomi (trizomi 7) PIN ve prostat kanserinde izlenebilmekte ve kötü prognozla ilişkilendirilmektedir. 7q31.1 bölgesi tümör supresör bölge olarak bilinmekte olup, bu bölgede EZH2 geninde yüksek ekspresyon metastatik prostat kanseri ve biyokimyasal rekürrens ile ilişkili olarak literatürde bahsedilmektedir (27,28).

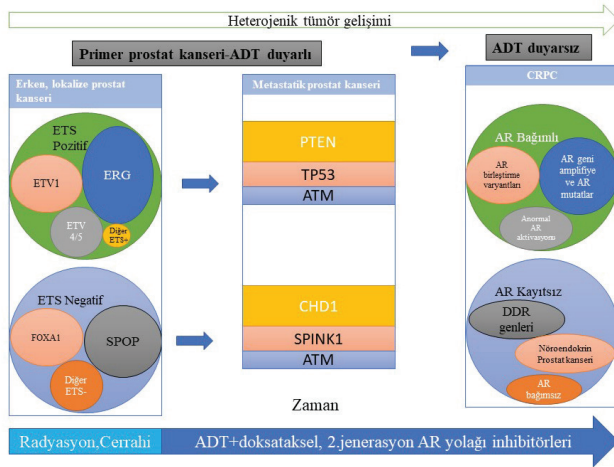
Kromozom 10 bir başka alterasyonun olduğu kromozom olup, 10p11.2 ve 10q23-q24 bölgelerinde kayıplar izlenmektedir. 10q23 bölgesinde PTEN iki alelini ya da alellerden birini kaybedebilir (LOH: heterozigote

kayıbı), mutasyona uğrayabilir ve promotor bölgesi hipermetile olabilir. PTEN özellikle ileri hastalıkta %60, hatta %100 oranlarda alterasyona uğrayabilir. PTEN, PI3K/AKT sinyal yolağını negatif regüle eder (antogonize eder). PTEN'in kaybı apoptozu inhibe eden ve hücre proliferasyonunu indükleyen PI3K/AKT yolağının tüm alt basamaklarda aktivasyonu ve fosforilasyonu ile sonuçlanır (17,29). PTEN kaybı PIN lezyonlarından invaziv karsinoma ve metastaz kazanımına yol açmaktadır (30). PTEN kaybı ayrıca ERG geni yeniden düzenlenmesi (füzyonu) sonrası en çok karşımıza çıkan genetik anormalliktir ve sinerjistik olarak prostat kanser gelişimini ve progresyonunu uyarmaktadır (Şeki-3,4,5) (31,32).

Ayrıca 13. kromozom uzun kolunda (q) tariflenen LOH prostat kanserinde %50'lere varan oranda bildirimi yapılmaktadır. Potansiyel kanser genleri olan BRCA2, RB1, EDNRB ve KLF5 buradaki kayıp bölgelere

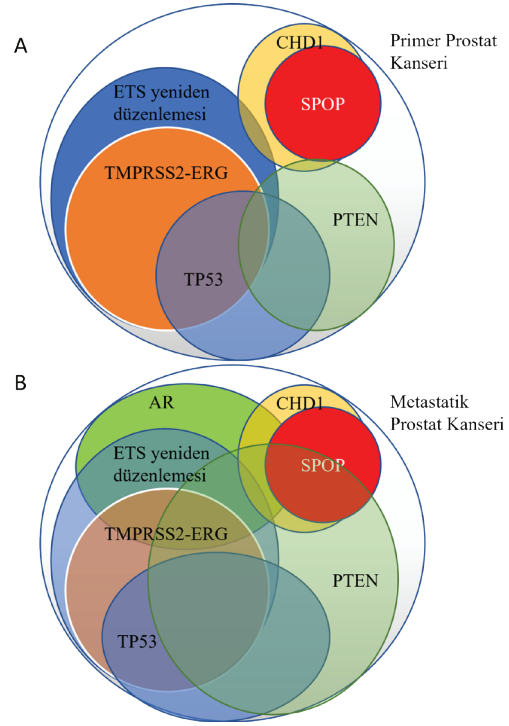


Şekil 3
Primer Prostat Kanseri, lokalize hastalıkta TCGA'ya göre moleküler alt tipler (18, 45)



Şekil 4
Prostatın klinik evreleri, zamanla gelişen kanser ve mevcut tedavi seçenekleri aşamalarına karşılık gelen moleküler değişiklikler (19)

denk gelen genlerden bazılarıdır. Özellikle RB1 kaybı %80'lere varan oranda bildirilmekle birlikte retinoblastom geni mutasyonu oranı nisbeten daha düşüktür. Bununla birlikte RB1 geni ekspresyonu gen dozajı ve hastalık durumuyla tam korele değildir. Literatürde düşük retinoblastom pretein ekspresyonunun düşük survi ile korele olduğundan bahsedilmektedir. 16q kaybı da yaklaşık %30-60 oranlarında görülmekte olup, bu bölgede 16q22-q24 kaybı, 16q22.1'de bulunan CDH1 genin (E-cadherin hücre adezyon proteininin kodlayan gen) kaybı ile sonuçlanabilir. Bu genin kaybından da da metastatik prostat kanseri gelişimiyle ilişkili olarak literatürde bahsedilmektedir (Şekil 4,5). 17. kromozomun kısa kolunda (p) TP53 geninde metastatik prostat kanserinde daha sık izlenen primer tümörde sıklığı değişen kayıplar bildirilmiştir. TP53 geni kaybı dışında yine özellikle metastatik tümörde ~%40'lar seviyesinde izlenen TP53 mutasyonları bildirilmiştir. Sikline ba-



Şekil 5
Prostat kanseri primer ve metastatik arasındaki gen alterasyonu farklılıkları şematik gösterimi (41)

ğımlı kinaz inhibitörü p16'yı kodlayan 9p21 bölgesindeki hücre döngüsü düzenleyici CDKN2A'nın kaybının primer prostat kanserlerinin %20'sinde ve ilerlemiş hastalıkta iki katı sıklıkta olduğu bildirilmiştir. p27 proteinini kodlayan 12p13.1-p12 üzerindeki CDKN1B'nin LOH ve azalmış ekspresyonunun prostat kanserinde ileri hastalıkla ilişkisi bilinmektedir (24).

Diğer karakteristik somatik alterasyon ise 21q22 bölgesindeki androjen tarafından regüle edilen TMPRSS2 geninin ETS transkripsiyon faktör ailesi genleriyle füzyon yapmasıdır. ~%20 oranında PIN lezyonlarda ve yine %60'a yakın oranlarda prostat kanserinde izlenir. TMPRSS2-ERG füzyonunun PIN lezyonlarında özellikle invaziv kansere meyil varsa ve intraduktal yayılım gösteren tümörlerde yükseldiği bildirilmektedir (16).

Kromozom amplifikasyonunun MYC gen lokusu (8q24) dışında gerçekleştiği bir diğer kromozom da Xq12 (Xq11-q13 arası bölgede) bölgesi olup, özellikle ileri hastalık ilişkili vakalarda bu bölgedeki AR geni amplifikasyonu %30'a kadar çıkan oranlarda gözlemlenmektedir. Hormon tedavisi (ADT) almayan vakalarda bu amplifikasyonun oluşmadığı dikkat çekicidir (33).

Kallikrein ailesine ait genler androjen sinyali etkisi ile özellikle prostat glandüler epitelinde yüksek düzeyde eksprese olurlar. Bu ekspresyondan KLK3 (PSA) ve

insan kallikrein 2 (KLK2 geni) sorumludur. Normal kişilerde total PSA çoğunlukla düşük, serum serbest PSA ona oranla daha yüksektir (%10-30 gibi) ve intakt PSA tipik olarak düşüktür. Prostat kanserinde ise total PSA yüksek, serbest PSA görece düşük, intakt PSA'da proPSA formu olduğu için o da sıklıkla yüksek olarak saptanır (34).

Sporadik prostat kanserinde en çok somatik mutasyon görülen genler TP53, PTEN ve AR'dır. Son prostat kanseri genom dizileme çalışmaları kopya sayısı kaybindan en çok etkilenen genlerin CHD1, PTEN, RB1, APC, ZFH3, MLL2, CDK12, OR5L1 ve TP53 olduğunu ve en çok kazanılan genlerin ise AR, MYC, PIK3CA ve HOXA3 kümesi olduğunu göstermektedir. Bu anormallikler, lokalize hastalığa kıyasla kastrasyona dirençli prostat kanserinde daha belirgindir. Çoğunlukla genetik alterasyonlarla etkilenen sinyal yolları ise WNT/ β -catenin sinyal yolağı (TP53, APC, CTNNB1, MYC ve SMAD4) ile PTEN interaksiyonunun olduğu genler (PTEN, MAGI3 ve HDAC11) ve PI3K/AKT sinyal yolağıdır (35–37).

Prostat kanseri ile ilişkili aday lokusların birden fazla çalışmayla doğrulanan 3, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 15, 16, 17, 19 ve 22 nolu kromozomlarla bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Prostat kanserini genom çapında ilişkilendirme çalışmaları ile belirlenmiş bu genetik değişiklikler tek başına klinik anlamlı bir etki oluşturmazken milyonlarca tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ve riskli alellerin varlığında kanser gelişimi için yaklaşık 3 ila 6 kat kümülatif risk artışı söz konusudur (18).

Ailesel Germ Hattı, SNP ve DNA Tamir Genleri İlişkili Genetik Alterasyonlar

%9-10 oranında ailesel, kalıtsal prostat kanseri görülmektedir ve yaklaşık %8 oranında metastatik prostat kanseri vakasında germ hattı alterasyonları bildirilmektedir. Özellikle metastatik tümörlerde lokal hastalığa göre daha yüksek oranlarda yaklaşık %20 civarında BRCA2, BRCA1 ve ATM tümör supresör genlerinde alterasyonlar izlenmiştir (8,38,39).

Birinci derece akrabalarında prostat kanseri görülen vakalarda yaşam boyu riskin 2-3 kat arttığı ikiden fazla birinci derece akrabasında prostat kanseri görülen vakalarda ise bu artışın 5-11 kat olduğu bildirilmiştir. Sporadik forma göre 6-7 yıl daha erken geliştiği görülmektedir (40).

GWAS (genom çapında ilişkilendirme çalışmaları) ile prostat kanseri için 100'den fazla duyarlılık lokusu tanımlanmış ve bu lokuslarla ilgili değişiklikler ailesel prostat kanseri gelişimi riski olanların yaklaşık %30'unda izlenmektedir. Birçok varyant bu anlamda

yüksek prevalans gösterse de sessiz prostat kanserinden agresif prostat kanserine geçişte risk açısından düşük penetrans göstermektedir. Özellikle HOXB13 G84E ve BRCA2 germ hattı mutasyonları olası patojenik varyantlar olarak düşük prevalanslı prostat kanseri riskini arttıran duyarlılık lokusları olarak karşımıza çıkmaktadır. Kanser Genom Atlası (TCGA) verilerine göre metastatik prostat kanseri vakalarında germ hattı mutasyonunun yaklaşık %13 civarında olduğu izlenmiştir. Bu oran lokalize prostat kanseri olgularında yaklaşık olarak %5'tir (38). Yine HOXB13 G84E erken dönem prostat kanseri gelişimiyle anlamlı olarak ilişkilidir. Şaşırtıcı bir şekilde bu mutasyonu içeren tümörlerde ERG gen yeniden düzenlenmesi düşük olup, SPINK1 yüksek ekspresyonu izlenmektedir (34).

Germ hattı polimorfizmi ve mutasyonları erken başlangıçlı artmış prostat kanseri riskiyle ve agresif gelişle birlikte olup, sıklıkla mutasyona uğrayan genler DNA tamir genlerinden olan BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, PALB2, FANCA, RAD51D, CDK12 ve fankoni anemi genleri yanı sıra HPC1 (1q24.25) lokusu üzerindeki RNASEL geni ile diğerleri MSR1 ve HOXB13 genleridir. Tek nükleotid polimorfizmi (SNP) genellikle germ hattı genlerini içeren lokuslarda ve 8q24 kromozom bölgesinde tespit edilmektedir. Yanlış eşleşme onarımı ve mikrosatellit instabilite (MMR, MSI) ilişkili genlerde somatik ve germline mutasyonlar izlenmekte olup, bunlar genellikle CRPC ile birlikte yüksek prevalans göstermektedir. Her ne kadar prostat kanseri Lynch sendromuyla (MMR genlerinde kalıtsal defekt: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) tanımlanan geleneksel bir kanser olmasa da DNA yanlış eşleşme onarımı genleri (MMR) ile ilgili literatürde artan sayıda bildirilen artmış prostat kanseri riskiyle ve %10' a kadar artan oranda CRPC ile ilişkili olduğu söylenmektedir. Aynı şekilde %20-25 gibi yüksek oranlarda DNA tamir genlerinde somatik mutasyonların da izlendiğine literatürde bahsedilmektedir (16, 19, 22, 24, 29, 38, 39).

Prostat Kanserinin Moleküler Klasifikasyonu

Primer prostat kanserinde büyük bir çoğunlukla ETS gen yeniden düzenlenmesi ve çoğunda TMPRSS2-ERG füzyonu gerçekleşmekte olup (~%50-60) (Şekil-3), buna PTEN ve TP53 tümör supresör genlerinde delesyon ve mutasyon ~ %20-40 oranında eşlik etmektedir. SPOP mutasyonu ki ETS geni yeniden düzenlenmesi ile birlikte olmayan bir mutasyon olup ~%10-15 sıklıkla görülmektedir. Eşlik eden CHD1 delesyonu izlenmekle birlikte PTEN geninde genellikle delesyon yoktur. Özellikle Metastatik tümörlerde PTEN ve diğer PI3K yolağı componentlerinde artmış genomik anormallikler söz konusudur. Yine AR geninde mutasyon ve amplifikasyon özellikle ADT almış

Tablo 2 Hastalık riski hesaplayan biomarkerler [36,38,42]

Test	Decipher	Oncotype DX	PorMark	Polaris	AR-V7	Liquid CDx
Şirket	GenomeDx	Genomic Health	Metamark	Myriad Genetics	Johns Hopkins Molecular Diagnostic Lab	FoundationOne
Tahmin için kullanılan skor	Genomik klasifikasyon skoru	Genomik prostat skoru	—	hücre siklus progresyon skoru	AR-V7 (+/-) ekspresyonu	—
Test kullanımı	Radikal Prostatektomi (RP) sonrası metastaz riski	RP'de olumsuz patoloji riski	RP'de iyi ve kötü patoloji riski	RP sonrası biyokimyasal rekürrens	RP sonrası CRPC gelişimi tedavi yanıtı ve kötü prognoz için, metastatik kanser	metastatik hastalık ve CRPC tahmini için
Örnek tipi	formalin fikse parafine gömülü (FFPE) RP	FFPE biyopsi	FFPE biyopsi	FFPE biyopsi	periferik kanda dolaşan tümör hücreleri (CTC) Abiraterone acetate veya Enzalutamide tedavisi alanlarda	cell-free DNA
Test	Affymetrix Human Exon 1.0 ST Microarray	preamplifikasyonlu RT-PCR	Kantitatif multipleks proteomik imajlama	preamplifikasyonlu RT-PCR	mRNA ekspresyonu	NGS platformu
Hedefler	22 hedef gen	12 hedef gen, 5 housekeeping geni	8 protein	31 hedef gen, 15 housekeeping gen	AR-V7 ve PSA transkriptleri	BRCA1 ve BRCA2 gibi DNA tamir yolu genleri
Hedef tipi	Çoklu yolaklar	Çoklu yolaklar	Çoklu proteinler	Hücre siklus ve proliferasyonu	AR splice varyantları	DNA tamir genleri
Skor genişliği	0-1	0-100	0-1	yaklaşık, 2 ve 3	AR-V7 transkripsiyon seviyesi	—

kanser hastalarında karşımıza çıkmaktadır (Şekil-5) (40,41).

Telomerler de moleküler olarak HGPIN ve tümörde kısalırlar. PIN alanlarında luminal hücrelerde özellikle kısalmanın gözleniyor oluşu neoplastik süreçlerin bu alandan başladığını düşündürmektedir. Yine mikroRNAler potansiyel değeri olan hastalık gidişi ile ilgili olarak tahminde bulunmamızı sağlayabilecek biomarker olarak kullanılabilir. Disregülasyonlarının hastalık ilerlemesi ile yüksek ilişki gösterdikleri bilinmektedir. Tüm

bu genetik değişikliklere ait gen ürünlerinin bir biomarker olarak kullanılma potansiyelleri vardır. Günümüzde bazıları protein bazlı, bazıları multigenik, bazıları kan ve idrardan olmak üzere testler ve biomarker panelleri geliştirilmiş olup, bunların hastaliksız sağkallım ve prognozla ilişkili skorlamalarına dönük olarak kişiselleştirilmiş tedavi modelleri uygulanabilmektedir (Tablo-2) (42).

Ayrıca SPINK1 geninde SPOP mutasyonu ile çoğunlukla birlikte izlenen, ETS füzyonlarıyla birlikte olma-

yan, ~%10 civarında izlenen overekspresyon dikkat çekmektedir (Şekil-4). Yine FLI1, FOXA1 ve IDH1 genlerinde meydana gelen mutasyonlar da ETS füzyonlarıyla birliktelik göstermeme eğilimindedirler. Bunların dışında GSTP1 geninde genin regülatör kısmında meydana gelen hipermetilasyon ile genin sessizleştirilmesi prostat kanserine özgü bir erken somatik gen değişikliği olarak karşımıza çıkmaktadır. Literatürde özellikle hipermetilasyonun SPOP mutant ve CHD1 gen delesyonu olan prostat kanserlerinde genel olarak daha fazla izlendiği bildirilmektedir (Tablo-3) (16). SPINK1 overekspresyonu prostatektomi sonrası agresif gidiş ve rekürrens ile ilişkili olup, tümörde epitelyal-mezenkiyal değişime (EMT) öncülük etmektedir (19).

C-MYC amplifikasyonu HGPIN lezyonlarında %50 oranında, primer prostat kanserinde ise %70'ler oranında olabilmektedir. Prostat kanserinde lokal ileri hastalıkta artmış derece, evre ve kötü prognoz C-M-

YC amplifikasyonu ile korelasyon göstermektedir (43). Her ne kadar ETS pozitif tümörler literatürde fazla olarak bildirilse de Afrikan-Amerikalılarda tam tersi olarak ETS negatif, PTEN mutasyonu az görülen prostat tümörleri daha çok karşımıza çıkmaktadır (44).

Sonuç

Son yıllarda prostat kanseri ile ilişkili genler karakterize edilmiş, bu genlerin protein ürünleri gerek immünohistokimyasal, gerek tedavi ve prognoza dönük olarak klinik evreleme amacıyla (moleküler evreleme) incelenmektedir. Bu çabalarla birlikte prostat kanserinde izlenen heterojenite, analitik ve postanalitik veri değişiklikleri tedavi için uygun modellerin gelişimi önünde engeller oluştursa da; kanserden korunma ve sağkallıma fayda sağlayan biyolojik, genetik ve moleküler patolojik verilerin klinik olarak kullanımı gün geçtikçe artarak devam etmektedir.

Tablo 3

Prostat kanserinde görülen epigenetik değişimler [34]

Gen	Fonksiyonu
Hipermetilasyon	
<i>GSTP1</i>	Glutasyon S transferaz ile glutasyonu indirgeyerek detoksifikasyon yapar
<i>RASSF1</i>	RAS proteini benzeri etki
<i>AR</i>	Androjenin efekte ettiği
<i>ESR1, ESR2</i>	Östrojenin efekte ettiği
<i>CCND2, CDKN2A, CDKN1A, SFN</i>	Siklin D ve diğer siklin bağımlı kinazları inhibe eder
<i>CD44, CDH1, LAMA3, LAMB3</i>	Hücre mimarisi
<i>MGMT</i>	DNA hata onarım geni
<i>DAB2IP, EDNRB, RASSF1</i>	Sinyal iletimi
<i>PTGS2</i>	inflamasyon cevabı
Hipometilasyon	
<i>CAGE</i>	Yeni testis antijeni
<i>HPSE</i>	Heparinaz
<i>PLAU</i>	Ürokinaz plazminojen aktivatörü
<i>MAGE11</i>	Melanom antijeni gen proteini-A11
Histon modifikasyonu	
<i>VDR</i>	Vitamin D reseptörü
<i>CPA3</i>	Karboksipeptidaz A3
<i>RARB</i>	Retinoik asit reseptör β
<i>KLK3</i>	Prostat-spesifik antijen
<i>DAB2IP</i>	Tümör supresör

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Yazar Katkıları

OE: Verilerin işlenmesi; Görselleştirme; Derlemenin Yazımı

EBT: Gözden geçirme; Derlemenin Yazımı

Kaynaklar

- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72: 7–33.
- Zorlu F, Zorlu R, Divrik RT, Eser S, Yorukoglu K. Prostate cancer incidence in Turkey: an epidemiological study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15: 9125–9130.
- Hoffman RM. Screening for prostate cancer [Internet]. UpToDate Waltham, MA 2021 [cited 2022 Dec 25]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/screening-for-prostate-cancer?search=Screening%20for%20prostate%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- Oliver SA. Risk factors for prostate cancer [Internet]. UpToDate Waltham, MA 2022 [cited 2022 Dec 25]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-prostate-cancer?search=Risk%20factors%20for%20prostate%20cancer.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- Etzioni R, Gulati R, Tsodikov A, Wever EM, Penson DF, Heijnsdijk EAM, et al. The prostate cancer conundrum revisited. *Cancer.* 2012;23: 5955–63.
- Klein EA. Localized prostate cancer: Risk stratification and choice of initial treatment [Internet]. UpToDate Waltham, MA 2022. [cited 2022 Dec 25]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/localized-prostate-cancer-risk-stratification-and-choice-of-initial-treatment?search=Klein%20EA.%20Localized%20prostate%20cancer:%20Risk%20stratification%20and%20choice%20of%20initial%20treatment.%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- Powell IJ. Epidemiology and pathophysiology of prostate cancer in African-American men. *J Urol.* 2007;177: 444–449.
- Stanford JL, Ostrander EA. Familial prostate cancer. *Epidemiol Rev.* 2001;23: 19–23.
- Grummet J, Eggen S. Re: NCCN Prostate Cancer Guidelines Version 1.2022 – September 10, 2021. *European Urology.* 2022. p. 218.
- Testa U, Castelli G, Pelosi E. Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Prostate Cancer Development: Therapeutic Implications. *Medicines.* 2019;6(3):82
- McNeal JE. Origin and development of carcinoma in the prostate. *Cancer.* 1969;23: 24–34.
- Jr D. Introductory remarks and workshop summary. *Urology.* 1989;34: 2–3.
- Varma M, Delahunt B, Egevad L, Samaratunga H, Kristiansen G. Intraductal carcinoma of the prostate: a critical re-appraisal. *Virchows Arch.* 2019;474: 525–534.
- Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part B: Prostate and bladder tumours. *Eur Urol.* 2016;70: 106–119.
- Chrisofos M, Papatsoris AG, Lazaris A, Deliveliotis C. Precursor lesions of prostate cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2007;44(3):243–70.
- Nelson WG, Antonarakis ES, Carter HB, De Marzo AM, DeWeese TL. Prostate Cancer. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Kastan MB, Doroshow JH, Tepper JE. *Abeloff's Clinical Oncology (Sixth Edition).* Philadelphia: Elsevier; 2020; 1401–1432.
- Erzurumlu Y. Prostat Kanseri: Androjen Reseptörü Sinyal Mekanizması. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 2021;28(1):187–98.
- Andrew J. Stephenson, Klein EA. Epidemiology, Etiology, and Prevention of Prostate Cancer. In: Alan WP, Roger RD, Louis RK, Craig AP. *Campbell Walsh Wein Urology (Twelfth Edition).* Philadelphia: Elsevier; 2021; 3457–3477.
- Arora K, Barbieri CE. Molecular Subtypes of Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2018;20: 58.
- Yuan T-C, Veeramani S, Lin F-F, Kondrikou D, Zelivianski S, Igawa T, et al. Androgen deprivation induces human prostate epithelial neuroendocrine differentiation of androgen-sensitive LNCaP cells. *Endocr Relat Cancer.* 2006;13: 151–167.
- Kuroda N, Katto K, Tamura M, Shiotsu T, Nakamura S, Ohtsuki Y, et al. Immunohistochemical application of D2-40 as basal cell marker in evaluating atypical small acinar proliferation of initial routine prostatic needle biopsy materials. *Med Mol Morphol.* 2010;43: 165–169.
- Netto GJ, Cheng L. Emerging critical role of molecular testing in diagnostic genitourinary pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136: 372–390.
- Griend DV. Molecular biology of prostate cancer [Internet]. UpToDate Waltham, MA 2021 [cited 2022 Dec 25] Available from: https://www.uptodate.com/contents/molecular-biology-of-prostate-cancer?source=mostViewed_widget
- Sfanos KS, Gonzalgo ML. Molecular Genetics and Cancer Biology. In: Alan WP, Roger RD, Louis RK, Craig AP. *Campbell Walsh Wein Urology (Twelfth Edition).* Philadelphia: Elsevier; 2021; 1346–1369.
- Ellwood-Yen K, Graeber TG, Wongvipat J, Iruela-Arispe ML, Zhang J, Matusik R, et al. Myc-driven murine prostate cancer shares molecular features with human prostate tumors. *Cancer Cell.* 2003;4: 223–238.
- Gurel B, Iwata T, Koh CM, Jenkins RB, Lan F, Van Dang C, et al. Nuclear MYC protein overexpression is an early alteration in human prostate carcinogenesis. *Mod Pathol.* 2008;21: 1156–1167.
- Varambally S, Dhanasekaran SM, Zhou M, Barrette TR, Kumar-Sinha C, Sanda MG, et al. The polycomb group protein EZH2 is involved in progression of prostate cancer. *Nature.* 2002;419: 624–629.
- Varambally S, Yu J, Laxman B, Rhodes DR, Mehra R, Tomlins SA, et al. Integrative genomic and proteomic analysis of prostate cancer reveals signatures of metastatic progression. *Cancer Cell.* 2005;8: 393–406.
- Coleman WB. Molecular Pathogenesis of Prostate Cancer. In: Coleman WB, Tsongalis GJ. *Molecular Pathology (Second Edition).* Academic Press; 2018; 555–568.
- Ratnacaram CK, Teletin M, Jiang M, Meng X, Chambon P, Metzger D. Temporally controlled ablation of PTEN in adult mouse prostate epithelium generates a model of invasive prostatic adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105: 2521–2526.
- Gumuskaya B, Gurel B, Fedor H, Tan H-L, Weier CA, Hicks JL, et al. Assessing the order of critical alterations in prostate cancer development and progression by IHC: further evidence that PTEN loss occurs subsequent to ERG gene fusion. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2013;16: 209–215.
- Krohn A, Freudenthaler F, Harasimowicz S, Kluth M, Fuchs S, Burkhardt L, et al. Heterogeneity and chronology of PTEN deletion and ERG fusion in prostate cancer. *Mod Pathol.* 2014;27: 1612–1620.
- Mellado B, Codony J, Ribal MJ, Visa L, Gascón P. Molecular biology of androgen-independent prostate cancer: the role of the

- androgen receptor pathway. Clin Transl Oncol. 2009;11: 5–10.
34. Udager AM, Smith SC, Tomlins SA. Molecular Pathology of Prostate Cancer. In: Coleman WB, Tsongalis GJ. Diagnostic Molecular Pathology. Academic Press; 2016; 271–286.
 35. Taylor BS, Schultz N, Hieronymus H, Gopalan A, Xiao Y, Carver BS, et al. Integrative genomic profiling of human prostate cancer. Cancer Cell. 2010;18: 11–22.
 36. Grasso CS, Wu Y-M, Robinson DR, Cao X, Dhanasekaran SM, Khan AP, et al. The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer. Nature. 2012;487: 239–243.
 37. Li L-C, Hsieh AC, Ruggiero D, Greene KL, Carroll PR. Molecular Basis of Prostate Cancer. In: Mendelsohn J, Gray JW, Howley PM, Israel MA, Thompson CB. The Molecular Basis of Cancer (Fourth Edition). Philadelphia: W.B. Saunders; 2015; 549–560.
 38. Sokolova AO, Cheng HH. Genetic Testing in Prostate Cancer. Curr Oncol Rep. 2020;22: 5.
 39. Vljajic T, Bubendorf L. Molecular pathology of prostate cancer: a practical approach. Pathology. 2021;53: 36–43.
 40. Konaç E, Sözen S. Molecular biology in diagnosis and treatment of prostate cancer. Üroonkoloji bül. 2014;13: 228–235.
 41. Barbieri CE, Bangma CH, Bjartell A, Catto JWF, Culig Z, Grönberg H, et al. The mutational landscape of prostate cancer. Eur Urol. 2013;64: 567–576.
 42. Warrick JI, Tomlins SA. Prostate Cancer Molecular Prognosis. In: Robinson BD, Mosquera JM, Ro JY, Divatia M. Precision Molecular Pathology of Prostate Cancer. Cham: Springer; 2018; 503–522.
 43. Quinn DI, Henshall SM, Sutherland RL. Molecular markers of prostate cancer outcome. Eur J Cancer. 2005;41: 858–887.
 44. Faisal FA, Sundi D, Tosoian JJ, Choeurng V, Alshalalfa M, Ross AE, et al. Racial Variations in Prostate Cancer Molecular Subtypes and Androgen Receptor Signaling Reflect Anatomic Tumor Location. Eur Urol. 2016;70: 14–17.
 45. Cancer Genome Atlas Research Network. The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. Cell. 2015;163: 1011–1025.
 46. Cucchiara V, Cooperberg MR, Dall'Era M, Lin DW, Montorsi F, Schalken JA, et al. Genomic Markers in Prostate Cancer Decision Making. Eur Urol. 2018;73: 572–582.

Apendiks Kısaltmalar (Abbreviation)

AR: Androjen reseptörü	ERG: ETS ilişkili gen	RAS/RAF(MAPK): Mitojen aktif protein kinaz yolağı
CRPC: Kastrasyon dirençli prostat kanseri	MYC: MYC protoonkogeni	WNT: Hücre proliferasyon yolağı
DDR: DNA hasarı tamiri	PTEN: Fosfataz ve tensin homoloğu geni	RB1: Retinoblastom geni
MMR: Yanlış eşleşme tamiri	TP53: Tümör protein 53 geni	CDK12: Siklin bağımlı kinaz 12 geni
SNP: Tek nükleotit polimorfizmi	GSTP1: Glutasyon S transferaz pi gen	PALB2: BRCA2 geni partner ve lokalize edici gen
WHO: Dünya sağlık örgütü	BRCA1/2: Meme kanser geni 1/2	ZFH3: Çinko parmak ev kutusu 3 geni
NCI: Ulusal kanser enstitüsü	ATM: Ataksi telenjektazi mutasyonu geni	MLL2: Myeloid lenfoid lösemi protein 2 gen
GLOBOCAN: Global kanser gözlemevi	CHEK2: Kontrol noktası kinaz 2 geni	OR5L1: Olfaktör reseptör ailesi 5 altaile L üyesi 1 geni
SEER: Gözetim, epidemiyoloji ve sonuç programı	CDKN2A: Siklin bağımlı kinaz inhibitör 2A geni	PIK3CA: Fosfotidilinozitol-4,5-bifosfat 3-kinaz katalitik subünit alfa
NCCN: Ulusal kapsayıcı kanser ağı	NKX3.1: NK3 ev kutusu gen 1	MAG13: Membran ilişkili guanilat kinaz 3 geni
ASCO: Amerikan klinik onkoloji derneği	HOXB13: Ev kutusu gen B13	HDAC11: Histon deasetilaz 11 geni
ASTRO: Amerikan radyasyon onkoloji derneği	KLK3: Kallikrein-3 geni	FANCA: Fankoni anemi komplemantasyonu grup A geni
SUO: Ürolojik onkoloji derneği	EZH2: Zeste artırıcı homolog 2 geni	RAD51D: RAD51 paralog D geni
AUA: Amerikan üroloji derneği	SPOP: Benek tipi btb/poz proteini geni	HPC1: Herediter prostat kanseri 1 geni
CAPRA: Prostat kanseri risk değerlendirme skoru	SPINK1: Serin proteaz inhibitör kazal tip1 geni	MSR1: Makrofağ çöpçü reseptör 1 geni
HGPIN: Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi	FOXA1: Çatalbaşı kutusu A1 geni	TRPS1: Transkripsiyonel represör GATA bağlayıcı 1 geni
PAH(PIA): Post atrofik hiperplazi	RNASEL: Ribonükleaz L geni	EIF3S3: Ökaryot translasyon başlatıcı faktör 3 alt grup 3 geni
PSA: Prostat spesifik antijen	PI3K/AKT: Fosfinozitol 3 kinaz/Akt serin treonin kinaz geni	RAD21: RAD21 kohezyon kompleksi bileşeni geni
LOH: Heterozigote kaybı	SMAD4: SMAD ailesi 4 geni	PSCA: Prostat kök hücre antijeni geni
IDC: İntraduktal karsinom	APC: Adenomatöz polipozis koli geni	EDNRB: Endotelial reseptör tip B geni
AAH: Atipik adenomatöz hiperplazi	CTNNB1: β-katenin 1 geni	KLF5: Kruppel benzeri faktör 5 geni
CNV: Kopya sayısı değişikliği	FLI1: Arkadaş lösemi entegrasyon 1 geni	
ETS: E26 transformasyon spesifik gen	IDH1: İzositrat dehidrojenaz 1 geni	
TMPRSS2: Transmembran proteaz serin 2 geni	CHD1: Kromodomain Helikaz DNA Bağlayıcı Protein 1 geni	