

# Prostat Kanseri Değerlendirilmesinde İnflamasyon Göstergeleri ve Fibrin Yıkım Ürünlerinin Rolü

## Prostate Cancer Evaluation: Role of Inflammatory Markers and Fibrin Degradation Products

A. Erkin Bozdemir\*      Burcu Barutçuoğlu\*      Fatih Ekren\*\*      Ceyda Kabaroglu\*  
Gürhan Günaydın\*\*      Sara Habif\*      Çağ Çal\*\*      Oya Bayındır\*

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

\*Klinik Biyokimya Bilim Dalı, \*\*Üroloji Anabilim Dalı

### ÖZET

**Amaç:** Prostat spesifik antijen (PSA) ve PSA dışı bazı tümör belirleyicilerinin düzeyleri prostat kanserinin (PKa) biyolojik aktivitesini gösterebilmektedir. Çalışmamızda, prostat kanserli hastalarda inflamasyon belirteçleri olan serum high sensitive C-Reaktif protein (hsCRP), neopterin ve fibrin yıkım ürünü olarak D-dimer düzeylerinin serum PSA seviyesi, tümör derecesi ve evresiyle ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 29 PKa'lı olgu dahil edildi. Olguların serum total PSA, hsCRP, neopterin ve plazma D-dimer düzeyleri belirlendi. Serum total PSA ölçümü immünokimyasal olarak, neopterin ölçümü HPLC'de yapıldı. Serum hsCRP ve plazma D-dimer düzeyleri ise immünoturbidimetrik yöntemle ölçüldü.

**Bulgular:** Yaş ortalaması  $62.8 \pm 1.3$  ( $\pm$  SH) olan 29 olgu, Gleason skorlarına (A Grubu: 2-6, B Grubu: 7, C Grubu: 8-10) ve patolojik evrelerine (A Grubu: T1c, B Grubu: T2a, C Grubu: T2b) göre 3 gruba ayrıldığında One-Way Anova testi ile gruplar arasında herhangi bir farklılık saptanmadı. Tüm grup birlikte değerlendirildiğinde hsCRP ile D-dimer ( $p=0.035$ ,  $\rho=0.433$ ), TRUS eşliğinde alınan biyopsi bulguları ile PSA ( $p=0.000$ ,  $\rho=0.639$ ), yaş ile D-dimer ( $p=0.035$ ,  $\rho=0.515$ ) düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. (Paerson Correlation Test).

**Sonuç:** PKa olgularında, tümör derecesi, evresi ve metastaz varlığının erken dönemde, yüksek güvenilirlik oranıyla belirlenmesinden sonra uygun tedavinin seçimi için tümör belirteçleri yol gösterici olarak kullanılabilir. Çalışmada kullanılan parametrelerin PKa'nın özelliklerini belirleme yönündeki katkılarının yetersiz olmasına karşın, CRP ile D-dimer arasındaki ilişki inflamasyon ile pıhtılaşma eğilimi arasında varlığı bilinen bağlantıyı PKa olgularında da göstermektedir. Bu bulgu, özellikle son yıllarda üroloji gündemine giren inflamasyon ve PKa gelişimi arasındaki ilişkiyi vurgulaması açısından değerlidir.

**Anahtar Sözcükler:** Prostat kanseri, İnflamasyon, PSA, Neopterin, hsCRP, D-dimer

Bu çalışma, VI. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi (27-30 Nisan 2006), Antalya ve 7. Ankara Üroonkoloji Kursu (22-25 Eylül 2005), Antalya'da sunulmuştur.

## ABSTRACT

**Objective:** Prostate specific antigen (PSA) and many other tumor markers are suggested to be useful for the biologic activity of the prostate cancer. The aim of our study is to investigate possible relationship between inflammatory markers (high sensitive C-Reactive Protein and neopterin), fibrin degradation product (d-dimer), PSA levels, tumor stage and grade.

**Material and Methods:** 29 subjects with prostate cancer were enrolled to this study. Serum total PSA, hsCRP, neopterin and plasma D-dimer levels were determined in both groups. Serum total PSA and neopterin determined with an immunoassay kit and liquid chromatography respectively. Serum hsCRP and plasma D-dimer levels were determined with an immunoturbidimetric kit.

**Results:** Subjects divided three groups according to their Gleason scores and pathologic stages, but statistically significant difference was not found. A positive correlation were found between hsCRP and D-dimer ( $\rho=0.433$ ,  $p=0.035$ ), TRUS biopsy findings and PSA ( $\rho=0.639$ ,  $p=0.000$ ) (Pearson Correlation Test).

**Conclusions:** Total PSA levels with hsCRP, neopterin and d-dimer measurements may be useful for the choice of convenient therapy for the patients with prostate cancer after the determination of tumor degree, stage and metastasis. In this study these measured parameters have no contribution to tumor characteristics, but relation between hsCRP and D-dimer supports the known connection between inflammation and coagulation in the patients with prostate cancer. This finding emphasizes recently popular relation between prostate cancer and inflammation.

**Key Words:** Prostate cancer, Inflammation, PSA, Neopterin, hsCRP, D-dimer

## GİRİŞ

Kronik inflamasyon uzun zamandır enfeksiyöz kökenli kanser tipleriyle ilişkilendirilmektedir, örneğin inflamatuvar barsak hastalıklı olgularda, mide, karaciğer ve kalın barsak kanseri daha sık görülmektedir (1). Prostat kanserinde (PKa) prostat spesifik antijen (PSA) ve PSA dışı bazı tümör belirleyicilerin düzeyleri, kanserin biyolojik aktivitesini gösterebilmektedir. Ancak günümüzde bu hastalarda, prognoz daha erken ve ucuz yolla belirlenmesi; tedavi takibi için kullanılacak ideal göstergeler için arayışlar hızla devam etmektedir. C-Reaktif Protein (CRP) inflamasyon için genel bir belirleyici olmakla birlikte çeşitli çalışmalarda PKa'lı olgularda yüksek CRP düzeylerinin kötü prognoz göstergesi olduğu ve kemik metastazlarının varlığında CRP düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir (2,3). Bazı çalışmalarda CRP gen varyasyonlarının bazı kanser türlerinin gelişiminde rol oynayabileceği de ileri sürülmüştür (4).

Birçok kanser vakasında gözlenen artmış fibrinolitik aktivite ve buna bağlı olarak fibrin yıkım ürünlerinde görülen artış giderek daha çok ilgi çekmeye başlamıştır. Anjiogenez ve pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu, tümör

büyümesi ve metastaz ile ilişkili bulunmuştur (5). Fibrin yıkım ürünleri arasında yer alan D-dimer düzeylerinin, metastatik kolorektal kanserli hastalarda CEA (karsinoembriyjenik antijen) göre hayatta kalım ve hastalığın ilerlemesinin gösterilmesi için daha iyi bir belirleyici olduğu bildirilmiştir (6).

Bu ön bilgilerin ışığında, bu çalışmanın amacı, prostat kanserli hastalarda inflamasyon belirteçleri olan serum CRP, neopterin ve plazma D-dimer düzeylerinin serum PSA seviyesi, tümör derecesi ve evresiyle ilişkisi olup olmadığını belirlemektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda organ sınırlı PKa tanısı konularak radikal prostatektomi ameliyatı uygulanan ve yaş ortalaması  $62.8 \pm 1.3$  (Ortalama  $\pm$  Standard Hata) olan 29 PKa'lı hasta alındı.

Olguların venöz kan örnekleri 10-12 saatlik gece açlığı sonrasında ameliyat öncesi hazırlık sırasında alındı. Kan örnekleri alındıktan sonra, serum ve plazma kısımları bekletilmeden ayrılarak, 1.5 mL'lik mikrosantrifüj

tüplerine porsiyonlandı ve çalışma gününe kadar -80°C derin dondurucuda saklandı.

Olgularda, serum total PSA, CRP, neopterin ve plazma D-dimer düzeyleri ölçüldü.

Serum total PSA ölçümü immünokimyasal yöntemle çalışan ticari bir kit ile (Roche Diagnostics, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland), neopterin düzeyi LC-10A HPLC sisteminde, Werner tarafından tanımlanan sıvı kromatografi yönteminin Turgan tarafından modifikasyonu ile ölçüldü (7,8). Serum CRP düzeyleri immünotürbidimetrik olarak (Tina-quant® sensitif C-reaktif protein, Cat. No. 1972855, Roche Diagnostics) Hitachi 704 otomatik analizöründe, plazma D-dimer düzeyleri ise Sigma D-dimer (Sigma Diagnostics, St. Louis, MO, USA) kiti kullanılarak, Amax Amelung koagülometre cihazında ölçüldü.

Tüm veriler ortalama  $\pm$  standard hata(SEM) (Ort  $\pm$  SH) olarak ifade edildi. Laboratuvar değişkenleri açısından, gruplar arasındaki istatistiksel fark non-parametrik Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testleri ile, grup içi korelasyonlar ise parametrik Pearson Korelasyon Testi ile Windows için SPSS versiyon 10.0.1 programı (Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı.

**Tablo 2.** PKa'lı hastaların TRUS eşliğinde alınan biopsi Gleason skoruna göre karşılaştırılması (A:2-6, B:7, C:8-10, Ort  $\pm$  SH).

	A Grubu (n=13)	B Grubu (n=13)	C Grubu (n=3)
PSA* (ng/mL)	6.3 $\pm$ 1.6	14.8 $\pm$ 3.3	36.8 $\pm$ 12.8
CRP (mg/dL)	0.131 $\pm$ 0.04	0.101 $\pm$ 0.02	0.276 $\pm$ 0.02
D-dimer (ug/L)	93 $\pm$ 24.6	85 $\pm$ 18.9	59 $\pm$ 21.5
Neopterin (nmol/L)	8.0 $\pm$ 0.9	14.2 $\pm$ 3.6	11.6 $\pm$ 2.8
Yaş (Yıl)	62.9 $\pm$ 2.2	65.5 $\pm$ 1.9	54.7 $\pm$ 3.8

Gruplar arası istatistik fark: \* p<0.05

**Tablo 3.** PKa'lı hastaların prostatektomi materyali Gleason skoruna göre karşılaştırılması (D:2-6, E:7, F:8-10, Ort  $\pm$  SH).

	D Grubu (n=12)	E Grubu (n=11)	F Grubu (n=3)
PSA* (ng/mL)	7.8 $\pm$ 2.3	11.5 $\pm$ 3.1	26.8 $\pm$ 7.6
CRP (mg/dL)	0.132 $\pm$ 0.04	0.092 $\pm$ 0.03	0.197 $\pm$ 0.09
D-dimer (ug/L)	75 $\pm$ 11.6	124 $\pm$ 34.0	55 $\pm$ 14.7
Neopterin (nmol/L)	9.7 $\pm$ 2.1	11.5 $\pm$ 3.6	11.6 $\pm$ 1.9
Yaş (Yıl)	61.6 $\pm$ 2.3	65.6 $\pm$ 1.6	61.8 $\pm$ 4.3

Gruplar arası istatistik fark: \* p<0.05

## BULGULAR

Araştırılan parametreler açısından, hastalığın evre veya Gleason skoru dikkate alınmadan tüm PKa'lı olgular incelendiğinde, hsCRP 0.254  $\pm$  0.08 mg/dL, D-dimer 81  $\pm$  11 ug/L, Neopterin 12.3  $\pm$  1.8 nmol/L, PSA 12.7  $\pm$  2.1 ng/mL olarak saptandı (Tablo 1). Olgular, transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde yapılan biopsi sırasındaki Gleason skorlarına (A Grubu: Gleason skoru 2-6, B Grubu: Gleason skoru 7, C Grubu: Gleason skoru 8-10), prostatektomi materyali Gleason skorlarına (D Grubu: Gleason skoru 2-6, E Grubu: Gleason skoru 7, F Grubu: Gleason skoru 8-10) ve klinik evrelerine (G Grubu: T1c, H Grubu: T2a, I Grubu: T2b) göre 3 gruba ayrılarak Kruskal Wallis testi ile gruplar arasındaki fark araştırıldı (Tablo2-4).

**Tablo 1.** PKa'lı hastaların ortalama değerleri (Ort  $\pm$  SH).

	PKa (n=29)
CRP (mg/dL)	0.254 $\pm$ 0.08
D-dimer (ug/L)	81 $\pm$ 11
Neopterin (nmol/L)	12.3 $\pm$ 1.8
PSA (ng/mL)	12.7 $\pm$ 2.1
Yaş (Yıl)	62.8 $\pm$ 1.4

Gruplar arası istatistik fark: \* p<0.05

**Tablo 4 -** PKa'lı hastaların klinik evrelerine göre karşılaştırılması (G:T1c, H:T2a, I:T2b, Ort ± SH).

	G Grubu (n=14)	H Grubu (n=5)	I Grubu (n=10)
PSA (ng/mL)	8.8 ± 2.6	16.5 ± 4.9	18.2 ± 6.0
CRP (mg/dL)	0.087 ± 0.02	0.274 ± 0.07	0.149 ± 0.05
D-dimer (ug/L)	84 ± 21.8	80 ± 0.0	88 ± 19.8
Neopterin (nmol/L)	10.1 ± 1.4	7.7 ± 2.4	13.2 ± 3.7
Yaş (Yıl)	62.3 ± 1.7	63.7 ± 3.0	63.8 ± 3.2

Gruplar arası istatistik fark: \* p<0.05

Hastalar biyopsi eşliğindeki ve prostatektomi Gleason skorlarına göre ayrıldığında, gruplar arasında PSA düzeylerinde istatistik olarak anlamlı fark saptandı (p=0.018, p=0.026). Bu fark artan Gleason skoruyla artma göstermekteydi. Diğer parametreler karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Tüm grup birlikte değerlendirildiğinde CRP ile d-dimer (p=0.035, r=0.433), TRUS eşliğinde alınan biyopsi bulguları ile PSA (p=0.000, r=0.639), yaş ile D-dimer (p=0.012, r=0.515) düzeyleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon saptandı.

## TARTIŞMA

PKa olgularında, tümör derecesi, evresi ve metastaz varlığının erken dönemde, yüksek güvenilirlik oranıyla belirlenmesinden sonra uygun tedavinin seçimi için tümör belirteçleri yol gösterici olarak kullanılabilir. İnflamasyonun PKa'da kemik metastazlarının gelişiminde önemli olabileceği ve tümör hücrelerinin normal kemik metabolizmasını bozarak kemiğe yerleştiği, bu yolla metastaza neden olduğu düşünülmektedir. İnflamasyon ve immün olaylara katılan hücreler osteoklast formasyonu ve kemik yıkımını uyarabilmektedir (9). Nonsteroidal anti-inflamatuvar kullanılan prostat kanserli erkeklerde, uzak metastaz ve ikincil kanserlerin gelişiminde gecikme ve yanı sıra sağ kalım sürelerinde bir artış olduğunun gösterilmesi bu hipotezi desteklemektedir.

Bu çalışmada kullanılan inflamasyon ve fibrin yıkım ürünleri belirleyicilerinin PKa'nin özelliklerini belirleme yönündeki katkıları yetersiz olmasına karşın, CRP ile D-dimer arasındaki anlamlı korelasyon inflamasyon

ile koagülasyona yakınlık arasında varlığı bilinen bağlantıyı PKa olgularında da göstermektedir.

Çalışmamıza dahil edilen olguların tümörleri organa sınırlı olduğundan, hastalar klinik evrelerine göre ayrıldığında CRP düzeyleri Lehrer ve ark. (1) bulguları ile paralel şekilde anlamlı bir fark göstermemektedir. Lehrer ve ark. yaptıkları çalışmada organa sınırlı ve benign prostat hiperplazili hastalarda CRP düzeyleri açısından bir fark olmadığını ancak kemik metastazları bulunan olgularda CRP düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Sonuç olarak bu çalışmada elde edilen veriler, özellikle son yıllarda gündeme giren inflamasyon ve PKa arasındaki ilişkiyi vurgulaması açısından değerlidir.

## KAYNAKLAR

1. Lehrer S, Diamond EJ, Mamkin B, Droller MJ, Stone NN, Stock RG. C-reactive protein is significantly associated with prostate-specific antigen and metastatic disease in prostate cancer. *Br J Urol* 2005; 95: 961-2.
2. Ward AM, Cooper EH, Houghton AL. Acute phase reactant proteins in prostatic cancer. *Br J Urol* 1977; 49: 411-8.
3. Trautner K, Cooper EH, Haworth S, Ward AM. An evaluation of serum protein profiles in the long-term surveillance of prostatic cancer. *Scand J Urol Nephrol* 1980; 14: 143-9.
4. Siemes C, Visser LE, Coebergh JW, Splinter TA, Wittman JC, Uitterlinden AG ve ark. C-reactive protein levels, variation in the C-reactive protein gene, and cancer risk: the Rotterdam Study. *J Clin Oncol* 2006; 24(33): 5216-22.
5. Tseng CS, Lo HW, Chen PH, Chuang WL, Juan CC, Ker CG. Clinical significance of plasma D-dimer levels and serum VEGF levels in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2004; 51(59): 1454-8.

6. Blackwell K, Hurwitz H, Lieberman G, Novotny W, Snyder S, Dewhirst M, Greenberg C. Circulating D-dimer levels are better of overall survival and disease progression than carcinoembryonic antigen levels in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 2004; 101(1): 77-82.
7. Werner ER, Bichler A, Daxenbichler G, Fuchs D, Fuith LC, Hausen A ve ark. Determination of neopterin in serum and urine. *Clin Chem* 1987; 33(1): 62-6.
8. Turgan N, Habif S, Parlıdar Z, Özmen D, Mutaf I, Erdener D, Bayındır O. Association between homocysteine and neopterin in healthy subjects measured by a simple HPLC-fluorometric method. *Clin Biochem* 2001; 33: 271-5.
9. Rodan GA. The development and function of the skeleton and bone metastases. *Cancer* 2004; 97: 726-32.

---

**Yazışma adresi:**

Dr. A. Erkin Bozdemir  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Klinik Biyokimya Bilim Dalı, İzmir  
e-posta: erkin.bozdemir@ege.edu.tr

---