



T.C.

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üroloji Anabilim Dalı

**PROSTAT KANSERİ NEDENİYLE TAKİP EDİLEN HASTALARDA
ANDROJEN RESEPTÖR GENİ G1733A POLİMORFİZMİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ömer Faruk YAĞLI

Bolu – 2011



T.C.

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üroloji Anabilim Dalı

**PROSTAT KANSERİ NEDENİYLE TAKİP EDİLEN HASTALARDA
ANDROJEN RESEPTÖR GENİ G1733A POLİMORFİZMİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ahmet METİN

Uzmanlık Tezi

Dr. Ömer Faruk YAĞLI

Bolu – 2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yanımda olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak bana destek olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ahmet METİN hocama,

Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Başkanı Sayın Yrd. Doç. Dr. Selma Düzenli GEPEİREMEN hocama ve Araş. Görev. Ali Osman Arslan kardeşime,

Anabilim Dalımızın değerli öğretim üyeleri, Sayın Yrd. Doç. Dr. Adnan GÜCÜK' e, Sayın Yrd. Doç. Dr. Eray KEMAHİLI' ya, Sayın Yrd. Doç. Dr. Uğur ÜYETÜRK'e,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, Sayın Arş.Gör. Dr. Bülent UYSAL' a, Sayın Arş.Gör. Dr. Ali AKKOÇ' a, Sayın Arş.Gör. Dr. Emre ULUKARADAĞ' a, Sayın Arş.Gör. Dr. Mevlüt YILDIZ' a ve Sayın Arş.Gör. Dr. Güven AKIN 'a

Anabilim dalımızın diğer tüm çalışanlarına,

Her zaman yanımda olduklarını bildiğim, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Ailem' e ve eşim Tayyibe YAĞLI 'ya,

TEŞEKKÜR EDİYORUM.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	5
GİRİŞ.....	8
GENEL BİLGİLER.....	10
GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
BULGULAR.....	47
TARTIŞMA.....	55
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	59
KAYNAKÇA.....	60

ÖZET

Prostat kanseri multifaktöriyel bir hastalıktır; ortaya çıkışında ırksal ve etnik farklılıklar, ileri yaş, sigara ve alkol kullanımı, beslenme, ve prostat kanseri aile öyküsü gibi genetik temelli bazı risk faktörleri bulunmaktadır. Prostat kanserinin gelişimi ve ilerlemesindeki moleküler mekanizmalar daha tam olarak aydınlatılamamasına rağmen, etkili olan bazı genetik ve epigenetik değişiklikler bildirilmiştir. Bu değişikliklere örnek olarak *Androjen Reseptör* geninde meydana gelen G1733A polimorfizmi verilebilir.

Prostat kanseri gelişiminde AR geninin etkisini saptayabilmek için 49 prostat kanserli ve 47 sağlıklı, toplam 96 olgu çalışmaya dahil edildi; ve kanları alınarak G1733A polimorfizmi araştırıldı.

G1733A polimorfizm analizinde, çalışma grubunu oluşturan 49 prostat kanseri olgusundan 17' sinde polimorfizm saptandı.

Kontrol grubunu oluşturan 47 sağlıklı olgudan 4' ünde polimorfizm saptandı.

Analiz sonuçlarına göre, prostat kanserli olgularda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı.

Sonuç olarak, Androjen Reseptör geninde meydana gelen bozuklukların prostat kanseri etyolojisinde önemli bir yeri olduğu düşünülmektedir

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri. Androjen reseptör geni, G1733A Polimorfizmi

ABSTRACT

Investigation Of The Androgen Receptor Gene G1733A Polymorphism In Patients With Prostate Cancer

Prostate cancer is a multifactorial disease; some genetically based risk factors like ethnic and racial differences, high age, smoking and alcohol usage, diet, and family prostate cancer history are involved in its evolution.

Although the molecular mechanisms behind the evolution and progression of prostate cancer are not completely solved yet, some genetic and epigenetic differences were reported. One can give the G1733A polymorphism of the AR gene as an example for these differences.

To study the role of the AR gene in prostate cancer evolution a total of 96 cases, consisting of 49 prostate cancer and 47 healthy individuals, were included to the study; and G1733A polymorphism were examined in their blood.

After the analysis of the G1733A polymorphism, 17 cases from 49 in the working group were found. From the 47 cases in the control group 4 were found to polymorphism.

When the results from the working and control groups were compared, a statistically significant difference was found between both groups.

In conclusion, it is thought that androgenic reseptor gene anomalies may have an important effect on prostate cancer etiology.

Keywords: Prostate cancer, Androgen receptor gene, G1733A Polymorphism

GİRİŞ

Prostat kanseri, erkeklerde en sık görülen kanser olup, kanserin yol açtığı ölüm nedenleri arasında akciğer ve kolon kanserlerinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır (1). Gelişmiş ülkelerde önemi gittikçe artan bir sağlık problemi haline gelen prostat kanseri, 55 yaş ve üzeri olan erkeklerde kansere bağlı ölümlerin yaklaşık % 9 'undan sorumludur . Bununla beraber, prostat kanseri insidansı ve mortalitesi ırksal ve etnik gruplar arasında, ve ülkeden ülkeye çok farklılıklar göstermektedir (2, 3) .

Prostat kanserinin klinik önemi ve yüksek yaygınlığına rağmen, esas ortaya çıkış nedenleri, gelişimi ve ilerlemesine temel oluşturan moleküler mekanizmalar daha tam olarak aydınlatılamamıştır (4, 5). Prostat kanserine karşı yaklaşım, cerrahi müdahale, ilaç kullanımı ve biyokimyasal düzeyde klinik araştırmalar ile sınırlı kalmaktadır. Ancak, multidisipliner yaklaşım ile ele alınması gereken prostat kanserinde genetik ve moleküler biyoloji gittikçe önem kazanmaktadır.

Etyolojik olarak çeşitli çevresel ve genetik faktörleri içeren multi faktöriyel bir hastalık olmasına karşılık, şimdiye kadar prostat kanserinin bu faktörler ile arasındaki etkileşimi daha tam olarak ortaya konulamamıştır (2, 6). Hastalığın gelişiminde etnik özelliklerin yanında ileri yaş, yaşam tarzı, beslenme, bozulmuş androjen metabolizması, çevresel faktörler ve genetik faktörler gibi birkaç risk faktörü tanımlanmıştır (7, 8). Mutasyon ve polimorfizmler, DNA' da kalıcı değişiklikler oluşturmalarına karşılık, epigenetik değişimler DNA dizisinde değişiklik meydana getirmeyen, fakat gen ifadesinin kalıcı değişikliklerini oluşturup, ilerlemesine neden olan değişimlerdir (9) .

Prostat kanserinin gelişimi ve ilerlemesi androjenler tarafından etkilenmektedir (10). Androjenler; testosteron, androstenedion, dihidrotestosteron (DHT), dehidroepiandrosteron (DHEA) gibi erkek cinsiyet hormon topluluğudur.

Androjenler prostatın büyümesi ve devamlılığı kadar gelişmesi için de gereklidir. Androjen reseptörleri, androjen-sorumlu genlerin transkripsiyonunu uyarmak ve hem normal prostat glandlarını hem de prostat kanserini regüle etmek için testosterona bağlanır. Androjen Reseptör geninde meydana gelen bozuklukların prostat kanseri etyolojisinde önemli bir yeri olduğu düşünülmektedir. Androjen reseptör geni ile prostat kanseri arasındaki ilişkiyi gösteren başta CAG polimorfizmi olmak üzere birçok çalışma literatürde mevcuttur (11).

Bu çalışmanın amacı:

- İlerisi için AR geni G1733A polimorfizmi olup genetik olarak prostat kanseri riski taşıyan hastaların yakın takibe alınması ve tanısının erken konulmasının sağlanması
- dünya çapında herhangi bir kanser hastalığı grubunda daha önce hiç araştırılmamış olan Androjen reseptör geni G1733A polimorfizminin muhtemel ilişkisinin araştırılması
- prostat kanseri hastalarında Androjen reseptör geni G1733A polimorfizminin etkilerinin araştırılması
- kontrol grubu sonuçlarına göre Androjen reseptör geni G1733A polimorfizminin sıklığının ilk defa Türk toplumundaki sağlıklı bireylerde belirlenmesi
- Türk popülasyonundaki Androjen reseptör geni G1733A polimorfizminin dağılımının diğer popülasyonlarla karşılaştırılma olanağının sağlanmasıdır.

GENEL BİLGİLER

Kanser, çeşitli genetik ve hücrel değişiklikler sonrası tümör süpresör genleri inaktif ve onkogenleri aktif hale getiren karmaşık bir hastalıktır (12). Kanser oluşumunun altı temel özelliği mevcuttur. Bunlar:

1. Büyüme sinyallerine karşı duyarsızlık
2. Devamlı proliferasyon
3. Apoptozdan kurtulma
4. Anjiogenez özelliğinin kazanılması
5. Doku invazyonu
6. Metastaz oluşumudur (13).

Erkeklerde görülen kanser sıralamasında ilk sırada ürogenital kanserler yer alırken, kadınlarda meme ve gastrointestinal kanserlerden sonra üçüncü sırada yer almaktadır (14). Prostat kanseri, erkeklerde en sık görülen ürogenital kanser olduğu için, hastalığın esas nedenlerini aydınlatmaya yönelik başta genetik faktörler olmak üzere çalışmalara hız verilmiştir.

İnsan Genomu:

İnsan genomu, hücrelerdeki DNA içeriği olarak tanımlanabilir. Hücreler bu açıdan nükleer genom ve mitokondrial genomu içermektedir. Nükleer genom, kromozom bant teknikleriyle kolayca ayrılabilir 2 seks ve 22 otozom kromozomu kapsamaktadır (15).

Mutasyonlar:

İnsan genomundaki DNA tam olarak stabil değildir. Mutasyonlar, dış çevrede veya intrasellüler çevrede meydana getirilen mutajen olarak adlandırılan etkenlere DNA'nın maruz kalmasıyla oluşmaktadır. Ancak mutasyonların çoğu DNA replikasyonu ve onarımındaki spontan hatalar şeklinde olup endojen kaynaklıdır. Bu şekilde meydana gelen hataların çoğu DNA tamir mekanizmalarıyla onarılmaktadır. Kansere neden olan mutasyonlar özellikle intragenik DNA dizilerinde meydana gelmektedir. Bu dizilerde meydana gelen mutasyonlar 3 şekilde gerçekleşmektedir. Baz substitüsyonu tek bazın değişimi şeklinde gerçekleşmektedir. Aynı tip bazların yer değiştirmesine transisyon, farklı tip bazların yer değiştirmesine transversiyon denmektedir. Delesyon bir veya daha fazla nükleotidin aradan çıkması şeklinde gerçekleşmektedir. İnsersiyon ise bir veya daha fazla nükleotidin bir dizi içinde yerleşmesidir. Bir gendeki mutasyon kendini fenotipte iki şekilde ortaya koymaktadır. İlk olarak, oluşan ürün ya normal fonksiyonunu tamamen kaybetmiştir ya da azalmıştır. İkinci olarak, normal dışı fonksiyona sahip bir ürün oluşmaktadır (15).

Metastaz Biyolojisi

Bir tümör, benign veya malign olan hücrelerin anormal proliferasyonu ile oluşmaktadır. Temelde benign olandan farklılaşan malign tümörlerin en önemli özellikleri, invaziv olmaları ve vücuda yayılmalarıdır. Malign tümörler çevre dokuları istila ederler, vücudun dolaşım sistemi içerisine girerler ve orijin olarak bulundukları yerlerden proliferasyon olacakları uzak yerlerde yeniden malign tümörler oluşturabilirler. Tümör hücrelerinin yayılımı ve geliştikleri sekonder yerler oluşturmaları metastaz olarak adlandırılır. Metastaz kanser hücresinin çevresindeki hücrelerden ayrılması, bazal membranı geçme ve ekstrasellüler matriks içinde ilerleme, kan veya lenf

damarlarına girme, dolaşımda canlı kalma, dolaşımdan yeni bir dokuya çıkma, sekonder tümör odağının gelişmesi ve sekonder tümör odağının damarlanması (angiogenezis) aşamalarından oluşmaktadır (16).

Prostat Dokusunun Fizyolojisi Ve Histopatolojisi

Normal prostat bezi yaklaşık olarak 4x3x3 cm ölçülerinde, üretranın etrafını saran ve mesanenin hemen altında lokalize bir organdır. Prostat bezi sperm hareketliliğini arttıran seminal sıvıyı üretmektedir. Seminel sıvı birçok protein ve minerallerden oluşan karışımdır ve spermleri kadın üreme kanalına doğru yol alırken korurlar (17, 18, 19)

Prostat, fibromüsküler stromadan ve üretra içine boşalan birçok bezden oluşur. Her salgı bezinde bulunan asinusun içini, sıvı madde oluşturan lüminal epitelyuminal hücreler, bazal hücreler ve yayılmış nöroendokrin hücreler kaplamaktadır. Kanal ve keselerin histolojik yapıları hemen hemen aynıdır. Çünkü prostat az salgı yapan bir bezdir. Bez formundaki hücreler bazal ve lüminal olmak üzere iki tabakada sıralanmıştır. Bazal tabakadaki hücreler az miktarda sitoplazmaya sahip olup, birbirleri aralarında da mikroskopik farklılıklar görülmemektedir. Bazal hücre tabakasının ayrıca epitelyal prostat hücrelerini oluşturan bir kök hücre popülasyonuna sahip olduğuna inanılmaktadır. Bezdeki en önemli hücre tipini temsil eden salgı epitelyum hücreleri, büyüebilmek için androjene bağımlılar iken; bazal hücre tabakası androjene bağımlı değildir (22, 23). Prostatın stroma kısmı ise düz kas hücreleri, fibroblastlar ve endotelial hücreleri içermektedir (24, 25, 26).

Prostat dört zondan oluşur; bunlar periferik zon (bezin kapsülü ya da dış yüzeyi olarak da bilinir), merkezi zon, geçiş zonu ve fibromüsküler stromadır. Normal erişkin

prostatın % 30' unu fibromüsküler doku, % 70' ini de glandüler doku oluşturur. Glandüler dokunun % 70 – 75 ' ini periferik zon, % 20' sini santral zon ve % 5' ini transizyonel zon meydana getirir. Geçiş bölgesi üretrayı saran iki küçük lobdan oluşur ve burası iyi huylu prostat büyümesinin orijinlendiği bölgeyi temsil eder. Fibromüsküler stroma ise kalın, glandüler yapıda olmayan koruyucu bir kılıf olarak prostatın tüm ön yüzeyini oluşturur (22, 23, 27).

Prostat asinilerinin içini döşeyen sekretuar kolumnar hücreler, prostat spesifik antijen (PSA) ve prostatik asit fosfataza (PAP) karşı oluşan antikorları; bazal hücreler ise keratine karşı oluşan antikorları içerirler (20).

Prostat gelişimi, gebeliğin 10-12. haftasında prostatik üretra epitelyumunun altındaki mezenşimal invaginasyon olayı ile başlamaktadır. Bu gelişimin temel indükleyicisi mezenşim olmakla beraber, 5-alfa redüktaz enzimi aracılığıyla periferik dokularda testosterondan oluşan dihidrotestosteron da etkili olmaktadır. Prostatın normal büyümesi yaşam boyunca devam etmektedir. Fakat, 5-alfa-redüktaz yokluğunda testosteron dihidrotestosterona dönüşemeyeceğinden prostat gelişemez (20, 21).

Nörovasküler demet prostatın posterolateralinde, kapsülün hemen dışında bütün prostat boyunca aşağıya doğru seyreder. Ereksiyonu sağlayan bu sinirlerden superior ve inferior pedikül olarak prostata da lifler girer. Prostat kanserinin bu lifler yanındaki mesafeden kolayca yayıldığına inanılsa da, perinöral invazyonun prognostik değeri olmadığını belirtenler de vardır. Halbuki prostatın, hemen üzerine yerleşmiş bulunan veziküla seminalise invazyonu çok önemli bir prognostik göstergedir. Veziküla seminalise invazyon, bütün musküler tabakayı invaze eden prostat kanserinin kötü bir habercisidir (20).

Prostat Kanserinin Tarihçesi

Prostat bezi ilk kez İtalyan hekim Niccolo Massa tarafından tanımlanmıştır ve Yunanca’ da "önceden hazırlama" anlamına gelmektedir. 16. yüzyıl Avrupa’ sında ünlü Fransız cerrahı Ambroise Pare mumyalanmış kadavralar üzerinde yeni tıbbi teknikler denemiş ve prostat bezini mesaneden ayrı bir organ olarak tanımlayan ilk kişi olmuştur. Meninin oluşturulmasını sağlayan organlar ve ejakülasyon kanallarıyla prostat bezinin arasındaki bağlantıyı detaylandırmış, ejakülasyon esnasında nasıl çalıştığını açıklamıştır. Çalışmaları, prostat fonksiyonlarını anlamamızda büyük katkılar sağlamıştır (28).

Prostat kanseri ilk kez 1817 yılında doktor George Langstaff tarafından tıp literatüründe tanımlanmıştır (29) ve prostat ilk kez 1904 yılında Johns Hopkins Hastanesi’ nde çalışan Young adındaki bir cerrah tarafından cerrahi olarak radikal perineal prostatektomi ile çıkarılmıştır. Bu teknik sonraları, 40 yaş erkekler için operasyonla hastalığın yarattığı yan etkileri azaltmak amacı ile kullanılmıştır; fakat, neredeyse tüm hastalar ameliyat sonrasında cinsel işlevlerini yitirmişlerdir. 1945 yılında Millin, radikal retropubik prostatektomiye ilk kez uygulamış ve bu metot, 1983 yılında Walsh tarafından erkeğin cinsel iktidarını devam ettirebilmesi için modifiye edilmiştir. 1941 yılında Charles Brenton Huggins, ilerlemiş prostat kanserli hastalarda androjen hormonunun kan dolaşımından uzaklaştırılması için orşiektomi operasyonunu uygulamıştır. Oral östrojenlerin prostat kanserli hastaların tedavisinde

kullanımının üzerinde yine iktidarsızlığa neden olduğu rapor edilmiştir. 1966 yılında prostat kanserinin hormonal tedavisi ile ilgili yeni çalışmaları ile Huggins Fizyoloji ve Tıp alanındaki Nobel ödülüne layık görülmüştür (30, 31).

Prostat kanserinin tanı ve tedavisinde en büyük ilerlemeler 1980' li yılların ortalarından itibaren sağlanmıştır. Özellikle 1990' lı yıllardan beri geliştirilen yeni testler ve prostat kanseri tedavisindeki çarpıcı değişiklikler, prostat kanserinin evresi ve bu hastalığa bağlı ölüm oranları ile ilişkilendirilmiştir. Prostat kanserinin tedavisinde yaşanan bu gelişmelere karşın hastalığın gelişimine yönelik araştırmalar yetersiz kalmıştır. Prostat kanserinin erken teşhisi ve uygun tedavisi için yeni ve daha iyi çözümlerin oluşturulmasında moleküler araştırmalara yer verilmesinin gereği vurgulanmıştır.

Prostat Kanseri Epidemiyolojisi

Prostat kanseri Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D.)'nde tanısı konulan kanserler arasında ilk sırada ve yine bu ülkede erkeklerde kanser ölümleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. Dünyada ise prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanserler içinde dördüncü sıradadır ancak değişik ülkelerin içinde ve ülkeler arasında insidansı ve ölüm oranları belirgin bir şekilde değişmektedir. 1990' ların başında yeni tarama testleri ve gelişmiş tedavilerin bulunmasıyla ilgili olarak hastalığın insidansında, teşhis esnasındaki evrede ve mortalitede belirgin değişiklikler olmuştur (32).

İnsidans:

Dünyada erkeklerde görülen kanserler içinde dördüncü sırayı almaktadır ve bütün kanserlerin %32' sini teşkil etmektedir (32, 33). A.B.D.' de ise cilt kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. (33,34,35). İskandinav ülkelerinde prostat kanseri

insidansı güney Avrupa ülkelerine göre daha yüksektir. Asya ülkeleri, özellikle Japonya ve Çin dünyada en düşük prostat kanseri insidansına sahiptir (32). Japonya’da prostat kanser ölümleri içerisinde yedinci sırayı almaktadır (33).

Ülkemizde ise gerçek bir istatistik yoktur. Ancak Sağlık Bakanlığı’nın bildirilen vakalar çerçevesinde yaptığı değerlendirmelerde prostat kanseri 6.-7. sıralarda yer almaktadır (33).

Yaş:

Prostat kanseri sıklıkla ileri yaş hastalığıdır. A.B.D.’ de yeni prostat kanseri tanısı konulan erkeklerin %75’i 65 yaşından daha yaşlıdır. Ancak, 50-59 yaş arasında olan erkeklerin prostat kanseri tanısı alması 1970’ li yıllardan sonra belirgin bir şekilde artmıştır.

Yeni tarama testlerinin ortaya çıkmasıyla klinik olarak erken teşhis edilen vakaların sayısında artış olmuştur. Dolayısı ile hastalık daha erken yaşlarda teşhis edilmektedir. Bu yüzden hastalık orta yaş hastalığı haline gelmiştir (32,36).

Evre:

Prostat kanserinin insidansında belirgin değişmeye ek olarak, prostat kanserinin tanı esnasındaki evresinde de değişiklik olmuştur. PSA testinin kullanıma girmesinden sonra lokal-bölgesel hastalığın insidansında artış olurken, metastatik hastalığın insidansı azalmıştır. Bu değişikliklere bağlı olarak radikal prostatektomi ile tedavi edilen, klinik olarak lokalize prostat kanseri erkeklerin sayısında artış olmuştur (32).

Mortalite:

A.B.D.’ de 1990’ lı yıllarda her yıl 40 bin kişi prostat kanserinden dolayı ölmekte iken bu oranın 1999’ da 37400’ e, 2000 yılında ise 31400’ e düşeceği bekleniyordu ki bu yaklaşık %25’ lik bir azalmaya tekabül eder. A.B.D.’ de kanser mortalitesindeki bu

azalmaya rağmen Avrupa' nın bazı bölgelerinde azalmamıştır. Güneydoğu Hollanda' da ki mortalite 1994' den bu yana artmaya devam etmiş ve 33/100.000 seviyesine ulaşmıştır. İsvec' in güneydoğu bölgesinde prostat kanseri mortalitesinde 1987-1995 yılları arasında hiçbir azalma eğilimi olmadan 28-33/100.000 oranında kalmıştır (32).

Risk Faktörleri:

Prostat kanserinin inisiasyonu ve progresyonu ile ilgili spesifik bir sebep henüz bilinmemesine rağmen hem genetik hem de çevresel faktörlerin hastalığın gelişiminde rol oynadığına dair kanıtlar vardır.

Hereditör prostat kanseri: Yapılan vaka kontrollü çalışmalar, prostat kanserinin bir ailede birden fazla kişide görülmesi nedeniyle bazı prostat kanserlerinin kalıtsal olabileceğini göstermiştir.

Androjen: Prostat kanserinin inisiasyonu ve progresyonu androjenler tarafından etkilenir.

Prostat tümörleri androjenlere karşı aşırı duyarlıdır ve medikal veya cerrahi kastrasyondan sonra gerilerler.

Genetik polimorfizmler: prostat kanserlerinin sadece yaklaşık %10' unun nadir, yüksek penetrasyon gösteren genler vasıtasıyla kalıtıldığı düşünülse de, prostat kanserinin gelişimine multipl, daha sık rastlanan, düşük penetrasyon gösteren genlerin de katkıda bulunması daha olasıdır. Bu genlerden bazıları; 5 α - Reduktaz Tip 2 Gen (SRD5A2), Tip 2 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz (HSD3B2) geni, sitokrom P450C17 α (CYP17) geni, sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) geni, androjen reseptör (AR) geni, Vitamin D reseptörü (VDR) genidir.

İnsulin-Like Growth Faktor I (IGF-1) : IGF-1 'in normal ve transforme prostat epitelyum hücrelerinde hem mitotik hem de antiapoptotik etkisi vardır.

Beslenme : Çevresel faktörlerin protat kanserinde rol oynayabileceğine dair ikna edici

kanıtlar mevcuttur. Yüksek yağ tüketimi ve yüksek kalsiyum tüketimiyle artmış prostat kanseri arasında ilişki bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda domatesin içinde yüksek konsantrasyonlarda bulunan lycopene alımı ve vitamin E (α -tokoferol) alımı, ayrıca selenyum kanda yüksek konsantrasyonlarda bulunması ile prostat kanseri riskinin azaldığı bildirilmiştir.

Seksüel aktive, sigara kullanımı, boy, kilo ve alkol tüketimi: Prostat kanseri riski modülasyonu için bir takım genetik (boy ve kilo) ve çevresel (Seksüel aktive, sigara kullanımı ve alkol tüketimi) teoriler ortaya atılmıştır. Genel olarak bu faktörler ile prostat kanseri riski arasında tutarlı bir ilişki olduğuna dair bir yayın yoktur(32).

Prostat Kanseri Etiyolojisi

Prostat kanserinin kesin etiolojisi hala bilinmiyor olsa da, prostat kanserinin oluşumundan ve progresyonundan moleküler olaylar ile ilgili ciddi gelişmeler olmuştur. Prostat kanseri etiolojisini içeren bilgiler, hem histolojik kanser oluşumuna hem de invazif klinik prostat kanseri progresyonuna sebebiyet veren aşamaları içermelidir. Bu bağlamda, burada prostat kanseri oluşumuna ve progresyonuna sebebiyet veren etyolojik faktörler ayrı konu başlıkları altında incelenecektir.

Prostat Kanseri Oluşumu

Kalıtımsal Prostat Kanseri : Prostat kanserlerinin tahminen %10' nunun kalıtımsal olduğuna inanılır.

1. Kalıtımsal Prostat Kanseri 1 : İsveç ve A.B.D.'de prostat kanseri için yüksek risk taşıyan 91 ailenin yapılan bağlılık analizleri, 1 nolu kromozomun uzun kolunda major hassas bir lokus (1q24-25) bulunmasını sağlamıştır. Bu lokusta bir anormalliği olan bireylerin daha erken yaşlarda prostat kanseri geliştirme eğilimi vardır.

2. PCAP ve CAPB : Yüksek prostat kanseri insidansı olan 47 Fransız ve Alman ailede 1998 yılında yapılan bir çalışmada, ailenin %50' sinin kromozom 1q42.2-43 (PCAP) ile bağlantısı olduğu saptanmıştır. Yine Seattle grubunun yaptığı başka bir çalışmada ise nadir bir hassas lokus olan 1p36 (CAPB) lokusu keşfedilmiştir.

3. Kalıtsal Prostat Kanseri X : Populasyon çalışmaları, bazı ailelerde protat kanseri kalıtımının X' e bağlı türünün olabileceği göstermiştir.

Sporadik Prostat Kanseri: Prostat kanserlerinin %90' dan fazlasının sporadik olarak oluştuğuna inanılır.

1. Kromozom 8p'deki heterozigositinin kaybı : Sporadik prostat kanserlerinin analizi sonucunda, sıklıkla kromozom 8p'nin üzerinde lokalize olmuş birkaç tane potansiyel tümör süpresor alan saptanmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda primer prostat kanseri olan erkeklerde kromozom 8p bölgesinde delesyonlar saptanmıştır.

2. Nkx3.1 : Yapılan araştırmalarda Nkx3.1 geni olmayan sıçanlarda prostat duktal morfogenezinde ve sekretuar protein yapımında bariz defektler ortaya çıkmıştır. Daha da şaşırtıcı olarak yaşlı ve Nkx3.1 geni olmayan sıçanlarda displastik değişiklikler ve hatta kanser oluşmuştur (32).

Prostat Kanseri Progresyonu

Pten/Akt : Kromozom 10q'da bulunan Pten ve Akt genlerinde ki heterozigosite kaybı prostat kanserinde sıklıkla gözlenen bir genetik değişikliktir.

P27 : P27 kromozom 12p12'de lokalize olmuş muhtemel tümör süpresor gendir. Yapılan çalışmalarda metastatik prostat kanseri olan hastaların ortalama %50' de kromozom 12p12' de heterozigot kaybı saptanmıştır.

MYC : Bu onkogen kromozom 8q24 üzerinde bulunur ve prostat kanser progresyonunda rol oynayan genlerden biri gibi görünmektedir.

Androjen resporu (AR) : AR’ de ve androjen metabolitlerinde görülen polimorfizmler, epidemiyolojik olarak prostat kanseri gelişimi ile alakalıdır (32).

Sınıflandırma

Prostat tümörlerini Mostafı ve ark’ ları, hücre tipini ve maligniteyi esas alarak sınıflandırmışlardır.

I. Epitelyal Tümörler

A. Benign:

1. Papiller adenom

B. Malign:

1. Asiner adenokarsinom (Prostat adenokarsinom)

2. Transizyonel hücreli karsinom

3. Skuamoz hücreli karsinom

4. Periüretal duktal karsinom

5. Papiller duktal karsinom

6. Endometrial karsinom

7. İndiferansiye karsinom

8. Musinoz adenokarsinom

9. Papiller kistadenokarsinom

10. Adenomatoid kistik adenokarsinom

II. Epitelyal Olmayan Tümörler

A. Benign:

1. Leiomyom

2. Fibrom

B. Malign:

1. Rabdomyosarkom
2. Leiomyosarkom
3. Fibrosarkom
4. Malign fibroz histiyositom

III. Karışık Tümörler

1. Karsinoid
2. Karsinosarkom
3. Malign melanom
4. Nevus

IV. Metastatik Tümörler

Rektum, mesane, prostatik üretra, vezikula seminalis ve periüretal gland tümörleri infiltrasyonu(37).

ADENOKARSİNOM :

Prostat kanserlerinin % 98' ini adenokarsinomalar oluştururlar ve bunlar yüksek dereceli tümörlerdir. Gözle makroskopik olarak seçilebilmeleri için en az 5 mm çapa erişmiş olmaları gerekir. Genellikle beyaz renkte olduklarından normal prostattan ayırt edilmeleri zordur. Transizyonel zonda meydana gelenleri ise daha sarı renkli olup, seçilmeleri daha kolaydır. Çoğu, aynı zamanda parmakla dokununca sert olarak palpe edilebilmektedirler; az bir kısmı ise yumuşaktır (20).

Prostat adenokarsinomaların % 10' unda nöroendokrin yapılar bulunmaktadır; fakat hematoksilin–eosin boyaması ile her zaman fark edilmeyebilirler. Ancak, büyük geniş nörosekretuar granüllerin (paneth cell metaplazi) varlığında teşhis edilebilirler (38).

Prostat kanserinin, ardışık genetik olayları içeren çok adımlı bir proses sonucu meydana geldiği düşünülmektedir. Bu genetik olaylar zinciri içerisinde AR gen

polimorfizmleri de yer almaktadır. Meydana gelen bu değişiklikler, normal prostat epiteline lezyonlara yol açmakta ve “prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN)” olarak adlandırılmaktadır (39, 40).

PROSTATİK İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ

Prostatik intraepitelyal neoplazi, prostatik salgı bezi kanalı ve asinüs hatlarındaki hücrelerin invaziv olmadıkları preneoplastik gelişimdir. PIN mikropapiller, kribriform, düz ve demetler halinde olmak üzere 4 yapısal forma sahiptir. PIN’ de bazal tabaka sağlamdır; fakat hücre proliferasyonu, nükleus ve nükleolus hacminde artış gözlenir.

PIN prostat kanserlerinin çoğunda görülür. Genç yaşlarda daha çok düşük dereceli PIN’ ler görülmekle birlikte, bu oran yaşla birlikte artmaktadır. 50 yaşın üzerindeki prostat kanseri olguların % 82’ sinde, olmayanların % 43’ ünde yüksek dereceli PIN görülmektedir. Yüksek dereceli PIN lezyonları, çoğu kez çok odaklı kanserler şeklinde görülürler. Ayrıca hiperploidi de gözlenir. Kanser hacmi ne kadar fazla ise, PIN hacmi de o kadar fazladır (20, 41).

Birçok çalışma, PIN lezyonlarının insan prostat kanseri öncüsü olduklarını göstermektedir. Histolojik olarak bazal epitelyum hücrelerinin kaybedilmesi, bazal tabakanın tamamen yok olmasına ve stroma ile seminal keseciklerin invazyonu anlamına gelmektedir. PIN’ den prostat kanserine geçişi belirten karakteristik bir genotipik değişiklik insan 10q ve 13q kromozomal bölgelerinin kayıplarıdır. Diğer genetik değişiklikler ise, bunların yanında 17p’ nin kaybı ve 8q’ nun kazanımı ile androjen reseptör (AR) geninin mutasyonu ya da amplifikasyonudur. AR’ deki

genetik değişiklikler androjen-bağımsız hücre büyümesine yol açabildiklerinden, metastatik prostat kanserine geçiş için yüksek bir risk faktörünü oluştururlar (40).

PIN, prostat kanseri gibi multisentrik olup % 7' si transizyonel zonda ve % 63' ü de diğer zonlarda meydana gelir (20).

Prostat Kanserinde Tanı

Erken evre prostat kanserli hastaların birçoğu asemptomatiktir. Semptomların varlığı sıklıkla lokal olarak ilerlemiş ya da metastatik hastalığı düşündürür. Obstruktif ya da irritatif işeme şikayetleri tümörün üretra veya mesane boynuna lokal olarak yayılmasından veya mesane trigonuna direkt olarak yayılmasından dolayı kaynaklanabilir. Kemiklere metastaz kemik ağrısına neden olabilir. Spinal korda bası yapan kolumna vertebralis metastazları, pareteziler, alt ekstremitelerde güç kaybı, üriner ve fekal inkontinans gibi kord basısı semptomlarına neden olabilir (42).

Lokal invazyon ve metastatik yayılıma bağlı bulgular: Prostat kanseri mesane, seminal veziküller ve rektum yayılımı yaparak, hematüri, hemospermi, perineal ağrı, rektal kanama ve tenezm gibi lokal semptomlara neden olabilir. Mesane arkasına doğru olan ilerleme ile renal yetmezlikle sonuçlanabilen bilateral üreter obstruksiyonuna neden olabilir.

Açıklanamayan halsizlik ve geçmeyen kemik ağrıları olan 40 yaş üstündeki erkeklerde dikkatli olunmalıdır (43).

Mesane çıkım obstruksiyonuna bağlı lokal semptomlar: Prostatik hastalığa bağlı mesane çıkımının mekanik obstruksiyonu sonucu alt üriner sistem semptomları (hesitancy, projeksiyon ve kalibrasyonda azalma, nokturi, sık idrara gitme ve

urgency) görülür. Mesane çıkım obstruksyonu sıklıkla geç bir bulgudur ve idrar retansiyonu nedeni ile başvuran hastaların sadece %13’de, altta yatan neden prostat kanseridir (43).

Parmakla Rektal Muayene :

Parmakla rektal muayene (DRE) tümörün yaygınlığı, hacmi ve yerleşimine ilişkin prognostik bilgiler vermektedir. Günümüzde 50 yaşın üzerindeki erkeklerin yılda bir kez DRE yaptırmaları önerilir. DRE’ nin ardından lenf nodülleri tutulumunu saptamak için bilgisayarlı tomografi (BT) ve gerektiğinde manyetik rezonans görüntüleme (MRI) veya pelvik lenfadenektomi uygulamaları yapılmaktadır (20, 44).

Prostat Spesifik Antijen – PSA :

Serum PSA’sı prostat kanseri konusunda bir çığır açmıştır. Güncel tanı stratejileri, RT, serum PSA’ sı ve sistematik biyopsi ile birlikte yapılan TRUS kombinasyonunun etkin kullanımını içerir. Ne yazık ki, BPH, üretral enstrumantasyon ve enfeksiyonların serum PSA’ sını yükseltmesi nedeni ile PSA prostat kanseri için spesifik değildir. Her ne kadar üretral enstrumantasyon ve enfeksiyonlar klinik olarak ekarte edilebilse de yüksek serum PSA’ sının BPH’ ne mi bağlı yoksa prostat kanserine mi bağlı olduğu ayrımını yapmak halen oldukça problem yaratmaktadır.

PSA’yı prostat kanseri tanısına özel hale getirmek için çeşitli stratejiler araştırılmıştır. Bunların ortak amaçları yanlış-pozitif test sonuçlarını azaltmaktır. Bu spesifiteyi ve pozitif prediktif değeri artırır ve gereksiz biyopsileri azaltır, maliyeti düşürür, kanser tanısının morbiditesini azaltır. PSA’ ı prostat kanserine özel bir tanı yöntemi haline getirmek için yapılan girişimler sonucunda PSA velositesi (zamana bağlı PSA değişiklikleri), PSA dansitesi (prostat büyüklüğüne bağlı seviyelerin

standardizasyonu), yaşa göre değişen PSA referans aralıkları ve PSA formları (PSA'nın serbest ve proteine bağlı formları) ortaya çıkmıştır (42).

Prostat Biopsisi :

Günümüzde prostat biyopsisi genellikle TRUS eşliğinde yapılmaktadır (32, 42). TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsisi, 10 yıldan daha fazla yaşam beklentisi olan ve RT' de anormallik olan ve/veya PSA seviyelerinde yükseklik olan hastalarda kesin endikedir. Hastalara, prosedür uygulanmadan 10 gün önce aspirin veya nonsteroid antienflamatuar ilaçların kesilmesi gerektiği söylenmelidir. Prosedür öncesinde komplike olmayan hastalarda uzun etkili oral florokinonlar ile antibiyotik profilaksisi olarak başlanabilir. Prosedür öncesinde barsak temizliği uygulanabilir. Prosedür için genellikle lokal anesteziye ihtiyaç duyulmaz ancak ağrılı hemoroidleri, rektal fissurleri veya proktiti olan hastalarda, lidokainli jellerin kullanımı faydalıdır (32).

Sistemik sekstant (12 adet) prostat biyopsisi prostat kanserinin tanısını koymada en sık kullanılan tekniktir. Biyopsiler, midsagittal çizgiden glandın lateral kenarı ve orta hattın ortasından olacak şekilde, prostatın her iki lobunun apeks, orta bölüm ve basisinden alınır. Sekstant biyopsi ile elde edilen bilgilerden prostat kanserinin tanısını koymak ve evreleme yapmak için istifade edilmeye odaklanılmıştır (42).

Kanser tanı oranlarını yükseltmek amacıyla sistematik biyopsi stratejileri üzerinde yapılan çalışmalar devam etmektedir. Kanser tanısı için konvansiyonel sekstant biyopsilere ek olarak iğnenin daha laterale kaydırılmasıyla, periferik zonun bazal ve orta bölümünden alınan biyopsilerin faydası olduğu gösterilmiştir (2,25). Bu amaçla RT' si anormal veya PSA değerleri 4 ng/ml' den fazla olan 235 hastada yapılan bir çalışmada, lateral biyopsilerin kanser tanı sensitivitesini %14 arttırdığı ve lezyon içinden biyopsi alma ihtiyacını ortadan kaldırdığı saptanmıştır (42).

Son zamanlarda 50 cm³'den büyük prostatlarda transizyonel alandan sistematik biyopsi almanın önemine dikkat çekilmiştir. Bu amaçla RT' si anormal veya PSA değerleri 4 ng/ml' den fazla olan ve prostat volümü 50 cm³'den büyük olan 213 hastaya TRUS eşliğinde periferik alandan ve transizyonel alandan toplam 12 biyopsi eden sekstant biyopsiler alınmıştır. Bu çalışmada transizyonel alandan biyopsilerin kanser tanı sensitivitesini %13 arttırdığı saptanmıştır (42).

Prostat biyopsisi genellikle emniyetli bir yöntem olarak bilinir ancak prosedür sonrasında enfeksiyon, kanama, üriner obstruksiyon ve vazovagal reaksiyon gibi komplikasyonlar görülebilir. Bu prosedürün en ciddi komplikasyonu bakteriyel sepsistir. Bu nedenle hastalar prosedür sonrasında sepsiste görülebilecek semptomlar hakkında bilgilendirilmelidir. Kanama, daha sık olarak da hematüri prostat biyopsisinden sonra en sık görülen komplikasyondur. İdrar retansiyonu hastaların %1 ile %2'sinde görülebilir. Anksiyete ve biyopsi esnasında duyulan rahatsızlığa bağlı olarak vazovagal reaksiyon gelişebilir. Hastanın Trendelenburg pozisyonuna getirilmesi bu gibi durumlarda genellikle yeterlidir (32).

Gleason Derecelendirmesi :

Prostat kanserinin histopatolojik olarak derecelendirilmesi Donald Gleason tarafından geliştirilen ve dünya çapında kabul gören Gleason derecelendirme sistemine göre gerçekleştirilmektedir (45). Gleason sisteminde 2-4 iyi, 5-7 orta ve 8-10 kötü derecede farklılaşmış kanserleri göstermektedir (46, 47). Gleason derecelendirmesinde, kanserli bezlerin özellikleri 5 histolojik model içinde farklılaşmaktadır ve en fazla farklılaşan model I iken, en az farklılaşan model V' dir (46). Gleason progresyon modeline göre karsinomaların % 68.9' u geçiş bölgesinde

meydana gelir, Gleason skoru 4 ya da 4' ün altında iken; periferik bölgede meydana gelen karsinomaların % 65.8' inde Gleason skoru 7 veya 7'nin üzerindedir (48).

Alınan biyopsi örneklerinin Gleason derecelendirmesi ile radikal prostatektomi örneklerinde izlenen derece oldukça tutarlıdır: Gleason skoru 5-6 olan biyopsi örneklerin % 64' ü radikal prostatektomi örnekleri ile aynı derecede bulunmuştur. Gleason skoru 7 veya daha fazla olan biyopsilerde ise bu oran % 87.5' tir (49).

Bilgisayarlı Tomografi :

Bilgisayarlı tomografi (BT) yalnızca yaygın lenf nodülü metastazından kuşku olduğunda prostat kanserini evrelendirmek için kullanılır. Hastalarda yüksek PSA değeri (>20 ng/ml) ve Gleason skoru (>7) saptanmadıkça, BT taraması nodüllerin değerlendirilmesi için kullanılan bir yöntem değildir. Ancak, cerrahi girişim veya radyoterapi sonrası adenopati değerlendirilmesi açısından yararlı olabilir (20).

Manyetik Rezonans Görüntüleme :

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), benign prostat hiperplazisi (BPH) ve prostat kanserinde benzer görüntüler vermesi nedeniyle prostat kanserinin tanısında tercih edilmemektedir. Diğer bir dezavantajı ise maliyetinin yüksek olmasıdır. Kapsül dışı yayılımın ve seminal vezikül tutulumunun evrelendirilmesinde ise MRI' nın TRUS' tan daha hassas olduğu bilinmektedir (20).

Pelvik Lenfadenektomi

Prostat kanserinde lenf nodüllerinin tutulumunu saptamadaki en güvenilir yöntem pelvik lenfadenektomidir. Amaç, prostatın primer ve sekonder lenfatik drenaj alanlarından örnekler alarak metastazların varlığını belirlemektir (20).

Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi

Teknesyum 99m ile işaretlenmiş metilen difosfonat kullanılarak uygulanan kemik sintigrafisi, prostat kanserinde sistemik metastazları değerlendirmek açısından en sık kullanılan ve en güvenilir yöntemdir (20).

Prostat Kanserinde Evreleme

Prostat Kanserinde TNM Evreleme Sistemi (2002) (32, 42)

T - Primer tümör

Tx- Primer tümör değerlendirilemiyor

To- Primer tümöre ait belirti yok.

T1a- Benign hastalık için yapılan rezeksiyonda %5'den daha az dokuda tümör mevcut. RT normal

T1b- Benign hastalık için yapılan rezeksiyonda %5'den daha fazla dokuda tümör mevcut. RT normal

T1c- PSA yüksekliği nedeniyle yapılan biyopside tespit edilmiştir. RT ve TRUS normal.

T2a- Tümör bir lobun yarısını veya daha azını tutmuştur, RT ile palpabldır

T2b- Tümör bir lobun yarısından fazlasını tutmuştur, RT ile palpabldır.

T2c- Her iki lobu tutmuş tümör

T3a- Tek taraflı veya her iki taraflı ekstrakapsuler yayılım.

T3b- Vezikula seminalis tutulumu.

T4a- Mesane boynu ve/veya dış sfinkter, ve/veya rektuma invazyon

T4b- Levator kasına invaze ve/veya pelvis duvarına fikse

N- Bölgesel lenf nodları (Obturator, internal iliak, eksternal iliak, presakral lenf nodları.

Nx- Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.

N0- Bölgesel lenf nodlarına metastaz yok

N1- Bölgesel lenf noduna veya nodlarına metastaz var.

M- Uzak metastazlar.

Mx- Uzak metastaz değ erlendirilemiyor.

M0- Uzak metastaz yok.

M1a- B lgesel olmayan lenf nodlarına metastaz.

M1b- Kemik metastazı.

M1c- Diğ er uzak organlara metastaz.

Prostat Kanserinde Tedavi

Lokalize Hastalık

1. İzlem: İyi seçilmiş prostat kanserli hastalarda izlem tek başına, en uygun tedavi şekli olabilir. Ancak böyle serilerdeki çoğu hasta yaşlıdır ve küçük, iyi-diferansiye kanserlidir. Böyle seçilmiş populasyonlarda bile kanser olum oranları %10' a yaklaşır. Buna ek olarak hastalarda izleme rejiminin uygulamasına son verecek kriterlerin ne olduğu tanımlanmamıştır (42).

2. Radikal Prostatektomi:

Organa sınırlı prostat kanseri olduğu düşünülen hastaların primer tedavisi radikal prostatektomidir (50, 51). Klinik olarak pozitif lenf nodu olmayan organa sınırlı kanseri olan hastaların prognozunu tahmin etmek oldukça guctur (52). Ancak 10 yıllık hastalıksız yaşama sureleri çeşitli serilerde %70 ve %85 arasında değişmektedir. Fokal ekstrakapsuler yayılımı olan hastaların hastalıksız yaşama sureleri 5 yıllık %85 ve 10 yıllık %75'dir. Daha geniş ekstrakapsuler tutulumu olan hastaların 5 ve 10 yıllık yaşama sureleri sırasıyla %70 ve %40'dır. Yüksek grade'li (Gleason toplamı >7) tümörlerin progresyon riski düşük grade'li tümörlere göre daha fazladır. Gleason toplamı 2-6 olan hastaların 10 yıllık hastalıksız yaşam ihtimalleri %70'den fazla, Gleason toplamı 7 olan hastaların %50 ve Gleason toplamı >8 olan hastaların %15'dir. Cerrahi sınır pozitifliği sadece geniş ekstrakapsuler tutulumu olan tümörleri anlamlı olarak etkiler (42).

Radikal prostatektomi morbiditesi önem arz eder ve kısmen cerrahın tecrübesiyle ilgilidir. İntraoperatif komplikasyonlar, kan kaybı, rektal yaralanma ve üreteral yaralanmadır. Kan kaybı retropubik yaklaşımda, perineal yaklaşıma nazaran daha sık görülür çünkü teknik olarak dorsal ven kompleksi kesilmektedir. Rektal yaralanma, retropubik yaklaşımda nadiren oluşur ve perineal yaklaşımda daha sık görülür ancak genellikle sekel kalmaksızın, hemen onarılabilir. Üreteral yaralanma oldukça nadirdir. Perioperatif komplikasyonlar, derin ven trombozu, pulmoner emboli, lenfösel oluşumu ve yara enfeksiyonunu içerir. Geç komplikasyonlar üriner inkontinans ve impotansdır. Bu hastalarda total üriner inkontinans nadiren (<%3) görülmesine rağmen, stres üriner inkontinans hastaların %20'sine kadar görülebilir. Cerrahi sonrası kontinans yavaş yavaş geri döner. Hastaların %50'si ilk 3 ayda, %75'i 6 ayda ve geri kalanı 9-12 ayda kontinans hale gelir. Yaş kontinans hale gelmek için en önemli faktördür. Cerrahi öncesi potent ve seksüel olarak aktif olan hastalarda tek veya her iki nörovasküler paketin korunması erektile fonksiyonun korunmasını sağlayabilir. Ancak lokalize prostat kanserli olduğu varsayılan hastalarda ekstrakapsüler yayılım sık rastlanan bir bulgu olduğu için sinir koruyucu cerrahi selektif olarak uygulanmalıdır. Eğer ekstrakapsüler yayılım varsa nörovasküler paketin korunması tümör rekürrensini olasığını arttırır. Cerrahi sonrasında potensin korunması yaşa, cerrahi öncesi seksüel fonksiyona ve bir veya her iki nörovasküler paketin korunmasına bağlı olarak değişir. Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre 60 yaşın altında olan ve her iki sinirin korunduğu hastalarda potensin korunma oranları %40-%82 arasında iken tek sinir korunduğunda bu oranlar %20-%60'a düşer. Yaşları 60 ve 69 arasında olan erkeklerde potensin korunma oranları her iki sinir korunduğunda %25-%75 ve tek sinir korunduğunda ise %10-%50 arasında değişir. Seksüel fonksiyonun tekrar kazanılması cerrahiye takiben 6-12 ay sonra olur (42).

3. Radyoterapi-brakiterapi: Brakiterapi, hastalıklı bir organa (prostata) radyoaktif materyal içeren çekirdeklerin geçici veya kalıcı olarak yerleştirilmesiyle uygulanan tedavi amaçlı radyasyon verilmesidir. Teknolojik gelişmeler sonucunda radyoaktif çekirdeklerin TRUS eşliğinde yerleştirilebilmesi brakiterapiye duyulan ilgiyi yeniden canlandırmıştır (53).

4. Kriyocerrahi: Geçen birkaç yıl içinde lokalize prostat kanserinin tedavisinde kriyocerrahiye karşı duyulan ilgi tekrar canlanmıştır. Bunun nedeni lokalize prostat kanseri tedavisinde daha az invazif olan tedavi yöntemlerine karşı duyulan ilginin artması ve bunun yanı sıra, son zamanlarda gelişmiş perkütan teknikleri, TRUS kullanımında uzmanlaşma, gelişmiş kriyoteknoloji ve kriyobiyojinin daha iyi anlaşılmasını da kapsayan bir çok teknik yeniliklerinin olmasıdır (42).

Lokal İlerlemiş Hastalık:

Günümüzde evre T3 prostat kanserli bir çok hasta neoadjuvan hormonoterapi sonrası Radyoterapi ile tedavi edilmektedir. Bu yaklaşımın tek başına Radyoterapiden üstün olduğu birçok randomize çalışma ile kanıtlanmıştır (42)

Rekürren Hastalık:

1.Radikal prostatektomi sonrası:

Radikal prostatektomi sonrası rekürrens görülmesine yatkınlık kanserin grade' ine, patolojik evreye ve ekstrakapsuler yayılımın büyüklüğüne bağlıdır. Radikal prostatektomi sonrası PSA' nın iki katına çıkma zamanı 6 ay veya daha kısa olanlarda

metastatik hastalık görülme ihtimali daha fazladır. İzole lokal rekürrens tanısı konan hastalara radyoterapi önerilmelidir (42).

2.Radyoterapi sonrası:

Tam bir radyoterapi sonrası PSA seviyesinin yükselmesi kanser rekürrensine işaret eder. Prostat biyopsileriyle ile lokal rekürrensler saptanabilir. Rekürrensin şekline bakılmaksızın, birçok hastaya androjen ablasyon tedavisi yapılır(42).

Metastatik Hastalık:

1.Başlangıç endokrin tedavisi:

Birçok prostat karsinomunun hormona bağımlı olduğu ve metastatik prostat karsinomu olan erkeklerin yaklaşık olarak %70-80 ‘ i androjen blokajı tedavisinin çeşitli formlarına cevap verdiği iyi bilinmektedir. Androjen blokajı çeşitli metot ve ajanlar kullanılarak hipofiz gonad aksının çeşitli seviyelerinden başlatılabilir (42).

Günümüzde primer androjen blokajının en sık kullanılan formları luteinizan hormon releasing hormon (LHRH) agonistlerinin kullanılması ve orşiektomi yapılmasıdır (42). Ancak luteinizan hormon (LH) ve folikül stimulan hormon (FSH) hormon salınımını kontrol eden LHRH’ ın ilk enjeksiyonunu takip eden 1-2 hafta içinde hipofizden LH ve FSH salınımında artma olur ve buna bağlı olarak serum testosteron seviyesi yükselir. Testosteron düzeyindeki bu artış, hastaların %10-15’inde ‘flare reaksiyon’ denen ve başta ağrı olmak üzere semptomlarda artma veya kötüleşme ile karakterize olan bir tabloya yol acar. Bu nedenle üreteral obstruksiyon veya kitlesel vertebral metastazı olan olgularda LHRH agonistlerinin kullanımı kontraendikedir. Flare reaksiyonunun önlenmesi için hastalara LHRH agonist enjeksiyondan önce veya eşzamanlı olarak antiandrojenler verilebilir (54).

2. Endokrin tedavi başarısızlığında erken manupulasyonlar :

Komplet androjen blokajı tedavisi almaktaayken serum PSA seviyelerinde yükselme gözlenen hastalarda hemen antiandrogen tedavisi kesilir. Bu hastalarda hem ikincil bir PSA cevabı hem de yumuşak doku hastalığında gerileme de görülür (42).

3. Hormon-refrakter hastalık :

Hormonal tedavide başarısız olunan metastatik prostat kanserli hastaların sistemik tedavisi yüz güldürücü değildir. Sadece kemiklerde metaztazı olan hastalarda tedaviye cevabın değerlendirilmesi oldukça güçtür. Bu hastalarda PSA ‘nın bu amaçla kullanılabileceği düşünülmektedir. Hormon-refrakter prostat kanseri (HRPK) tanısı konulduktan sonra median hayatta kalma suresinin 40-60 hafta olduğu ve hiçbir ilacın veya ilaç kombinasyonunun bu süre üzerine etki ettiğinin gösterilemediği unutulmamalıdır (42).

Prostat Kanseri Genetiği:

Genetik yapının önemi, etkilenen 1. derecedeki akrabalar ve onların prostat kanseri teşhis yaşları ile prostat kanseri gelişme riski arasındaki lineer ilişkiden dolayı ortaya çıkmıştır. İkiz çalışmaları ve genetik dispozisyon ile daha ileri destek bulmuştur.

Prostat kanseri riskinin aile içi arttığı gösterilmiştir. Babalarında ya da erkek kardeşlerinde prostat kanseri olan erkeklerin bu kansere yakalanma risklerinin oldukça yüksek olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, prostat kanserindeki teşhis yaşı düştükçe kardeşlerde ya da ailenin diğer erkek bireylerinde prostat kanserine yakalanma riskinin de arttığı gösterilmiştir. Bu rölatif riskin, 70 yaşında prostat kanserine yakalanmış olan bir aile fertine akraba olan erkekte 4 kat olduğu gösterilmesine karşın, aynı risk 60 yaş için 5 kat, 50 yaş için ise 7 kat olarak hesaplanmıştır (55).

Prostat kanseri kalıtsal ve sporadik, yani herediter ve herediter olmayan prostat kanseri şeklinde iki sınıfta incelenebilmektedir.

Herediter Prostat Kanseri

Prostat kanserinin ~% 10' unun genetik geçişli olduğuna inanılmaktadır. Prostat kanserinin genetik bir komponentinin olduğuna dair bulgular, epidemiyolojik ve genetik çalışmaların yapılmasını gerekli kılmaktadır. Prostat kanseri gelişimine yatkınlık oluşturan bazı yüksek riskli genler tanımlanmıştır. Bu genlere örnek olarak, kromozom 1q24-25 üzerindeki *HPC 1* , Xq27-28' de yer alan (X' e bağlı geçiş ile) *HPC X* , 17q21 üzerindeki *BRCA 1*, 13q12' de yer alan *BRCA 2* , 11p36 üzerindeki *CAPB* , 1q42.2-43' de yer alan *PCAP* ve son dönemlerde 17p kromozomu üzerindeki *ELAC2/HPC2* verilebilir. Mutasyonlu halleri yüksek penetransa sahip olan bu genler ile prostat kanseri arasındaki ilişki, prostat kanserinin karmaşık ve multigenik kalıtıma sahip olduğunu göstermektedir (56).

Sporadik Prostat Kanseri

Prostat kanseri % 90 olguda sporadik olarak gelişmektedir. Genellikle düşük penetransa sahip gen polimorfizmlerinin, çevresel faktörlerle birlikte prostat kanseri gelişimi için yatkınlık kazandırdıkları durumlar bunlardır. Prostat kanserinin seyri ile ilişkili genetik değişiklikler, normal hücre büyümesi kontrolünü sağlayan mekanizmalardan, tümör baskılayıcı ve apoptozu sağlayan mekanizmalara kadar geniş bir alanda etki gösterebilirler.

DNA' daki baz dizisi değişiklikleri mutasyon olarak tanımlanır. Mutasyonlar bir gen bölgesinin dışında oluşabildikleri gibi, gen bölgesinin içinde de meydana gelebilirler ve aminoasit sırasını ve/veya kodlanan aminoasidi değiştirebilirler. DNA baz dizisindeki değişiklikler her zaman ciddi bir hastalığa neden olmazlar; çoğu

zaman bir popülasyondaki genetik varyasyonları oluştururlar. Eğer belirli bir genetik varyasyon toplumda % 1' den daha sık görülüyorsa polimorfizden söz edilir.

Androjen Reseptör Geni:

Androjen reseptörü biyolojik olaylardan embriyogenezde rol alan reseptörlerdendir. Bu dönemde Wolf kanalının ve eksternal genital yapının erkek özelliği kazanmasından sorumludur. Erişkin dönemde de spermatogenezin düzenlenmesinde rol oynar. Androjenin nükleus içi etkisine androjen reseptörü (AR) aracılık eder. Yapılan çalışmalar neticesinde androjen reseptörünü şifreleyen genin X kromozomu üzerinde olduğu anlaşılmıştır. Bu gen steroid reseptör gen ailesinin bir üyesidir ve çok sayıda farklı mutasyon içerir (57).

Androjen reseptörü defekti çeşitli klinik fenotiplerle sonuçlanabilmektedir. Androjen reseptörünün tamamen yok olması durumunda hem eksternal hem de internal erkek yapı gelişimi başarısızlığa uğrar. Bunun sonucunda tamamen androjen hassasiyetsizliği ya da testiküler feminizasyon oluşur. Bazı hastaların dış görünüşü normal bir kadın gibi gelişir. Göğüsler oluşur ve dış genital sisteme sahiptir. Bazı hastalarda aksiler ve pubik bölgede kıllanmada azalma olabilir (58).

Androjen reseptörü steroid hormon–tiroid hormon-retinoik asit reseptör ailesinin özelliklerine benzer bir reseptördür. Bu ailenin diğer üyeleri gibi androjen reseptörü de spesifik segmentlere ayrılırlar. Bu segmentler spesifik DNA sekansının bağlanmasına vesile olur. Androjenin bağlanması okuma çerçevesini başlatır ve büyük amino terminal segmentini de şifreler. Androjen reseptörü bu üç motifi nadiren de olsa içerir ve bu motifler amino asit rezidülerinin tekrarlarından meydana gelirler.

Bunlardan biri 20-25 adet glutamin rezidüsü tekrarından, ikincisi 8 prolin tekrarından oluşur. Üçüncüsü ise 23 adet glisin tekrarı içerir. Bu tekrarların bazıları aynı anda aynı androjen reseptöründe görülebilmektedir (59).

GEREÇ VE YÖNTEM

Kontrol ve Çalışma Grubu

Çalışma grubu, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı' na başvurup, klinik olarak prostat kanseri tanıları konmuş 49 olgudan oluşturuldu.

Kontrol grubu, aralarında akrabalık ilişkisi bulunmayan, 50 yaşın üzerindeki toplam 47 sağlıklı erkek olgudan oluşturuldu. Kontrol grubunu oluştururken, PSA düzeyleri yaşa göre normal sınırlarda olan 46 olgu ve PSA değeri 14 ng/ml olup alınan prostat biopsisinde patoloji sonucu Benign Prostat Hiperplazisi gelen 1 olgu dahil edildi.

Çalışmaya katılan her olgu "Gönüllü Olur Formu" nu imzalayıp, çalışmaya katılmayı kabul etti. Ayrıca, her olgudan EDTA' lı tüplere 3' er ml olmak üzere toplam 2 tüp kan örneği alındı. Katılanlara tıbbi özgeçmişleri ile ilgili sorular soruldu ve bilgileri kaydedildi.

Çalışma protokolümüz Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından 13/04/2011 tarihli ve B.30.2.ABÜ.0.20.05.04-050.01.04-45 sayılı kararı ile onaylandı. Ayrıca çalışmamızın finansal desteği Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (BAP) tarafından karşılandı.

AR geni G1733A Polimorfizminin Analizi

Araştırmadaki amacımıza uygun olarak seçilen kontrol ve çalışma grubu olgularının DNA' ları izole edildikten sonra, *AR geni G1733A* polimorfizmi analizi

için Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) gerçekleştirildi. PCR ürünü PCR sonrasında, istenmeyen yan ürünlerinden arındırıldı. Restriksiyon enzim kesimi sonrasında *AR geni G1733A* polimorfizmi için genotipleme aşamasına geçildi. Bu polimorfizm aynı zamanda LightCycler (LC) cihazı kullanılarak da analiz edildi.

AR geni G1733A Polimorfizminin Analizi Esnasında Kullanılan Hazır Kitler

DNA İzolasyonu Kiti

Kontrol ve çalışma grubu olgularının periferik kanından DNA izolasyonu için High Pure PCR Template Preparation Kit' i (Roche Applied Science, Germany) kullanıldı.

High Pure PCR Template Preparation Kit İçeriği:

1. Bağlanma Çözeltisi (Binding Buffer) : 4 M urea, 200 mM NaCl, 200 mM EDTA, pH 7.4, 25°C
2. Proteinaz K
3. İnhibitör Uzaklaştırıcı Çözelti (Inhibitor Removal Buffer): 5 M guanidine-HCl, 20 mM Tris-HCl, pH 6.6, 25°C (20 ml etanol ilave edildikten sonra kullanıldı)
4. Yıkama Çözeltisi (Wash Buffer) : 20 mM NaCl, 2 mM Tris-HCl, pH 7.5, 25°C (80 ml etanol ilave edildikten sonra kullanıldı)
5. Elüsyon Çözeltisi (Elution Buffer) : 10 mM Tris, pH 8.5, 25°C
6. High Pure filtre tüpleri
7. Toplama (Collection) tüpleri

LightCycler Hibridizasyon Prob Kiti

AR geni G1733A polimorfizmini LC ile saptamak için LightCycler Hibridizasyon Prob Kit' i kullanıldı.

LightCycler Hibridizasyon Prob Kit İçeriği

1. LightCycler DNA Master Hibridizasyon Probu
2. MgCl₂ (25mM)
3. H₂O: PCR derecesindeki saf su
4. Reagent Mix

AR geni G1733A Polimorfizmi için alışma Protokolü

Kandan DNA İzolasyonu Aşaması

AR geni G1733A polimorfizm tayinindeki ilk aşama, periferik kandan cam lifli filtreye nükleik asit bağlama metoduna göre gerçekleştirilen DNA izolasyonudur. alışmalar, ticari olarak satılan DNA izolasyonu kiti protokolüne göre gerçekleştirildi.

Protokol, aşağıdaki basamaklardan oluşmaktadır:

1. EDTA' lı tüplere alınan kandan 200 l alınıp, üzerine 200 l bağlanma çözeltisi ve 40 l Proteinaz K ilave edilir; pipetle resüspanse edilerek homojenizasyon sağlanır.
2. Tüpler, nceden 72°C' ye ayarlanan kuru ısı bloğunda 10 dakika inkübasyona bırakılır.
3. Inkübasyon sonunda, karışım üzerine 100 l izopropanol eklenir ve pipetaj ile iyice karıştırılır.
4. Eppendorf tp içinde bulunan örneğin tamamı, 'collection' tp içine yerleştirilmiş filtreli tüpün içine pipetlenir.
5. 8.000 rpm' de 1 dakika santrifüj edilir.
6. Santrifüj sonrasında filtreli kısım yeni bir 'collection' tüpüne aktarılır.
7. Filtreli tüpün üzerine 500 l inhibitör uzaklaştırıcı çözeltisi eklenir.

8. 8.000 rpm' de 1 dakika santrifüj edilir.
9. Santrifüj sonrasında filtreli kısım yeni bir 'collection' tüpüne aktarılır.
10. 500 µl yıkama çözeltisi eklenerek, 8.000 rpm' de 1 dakika santrifüj edilir.
11. Filtreli tüpler yeni collection tüplere aktarılır ve üzerlerine ikinci kez 500 µl yıkama çözeltisi eklenir.
12. 8.000 rpm' de 1 dakika santrifüj edilir.
13. Santrifüj bittikten sonra, tüplerin alt kısmında biriken süpernatant uzaklaştırılır ve tekrar 8.000 rpm' de 10 saniye santrifüj edilir.
14. Filtreli tüpler, temiz birer Eppendorf tüpün içine yerleştirilir ve 72°C' ye ayarlanmış kuru ısı bloğunda ısıtılmış olan elüsyon çözeltisinden 200 µl ilave edilerek 8.000 rpm' de 1 dakika santrifüj edilir.
15. Santrifüj sonrasında filtreli tüp atılır. Eppendorf tüpte geri kalan çözelti genomik DNA' dır.

Cam lifli filtreye nükleik asit bağlama metoduna göre elde edilen genomik DNA' lar, AR geni G1733A gen polimorfizminin tayininde kullanıldı.

Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Polimeraz Zincir Reaksiyonu, herhangi bir organizmaya ait genomik DNA' da dizisi bilinen belirli bir bölgenin çoğaltılmasına (amplifikasyon) olanak veren *in vitro* DNA sentez yöntemidir. PCR, 3 ana basamaktan oluşur:

1. Amplifiye edilecek çift iplikli DNA' nın yüksek sıcaklıkta denatürasyonu (denaturation)
2. Primerlerin özgül hibridizasyona olanak sağlayacak sıcaklıkta (T_m değerinin 3-5°C altındaki sıcaklık) hedef bölgelere bağlanmaları (annealing)

3. *Taq* DNA Polimeraz enziminin en yüksek aktivite gösterdiği 72°C sıcaklıkta, zincirlerin primerlerden itibaren uzamaları (elongation)

PCR' da yer alan bileşenler;

1. Amplifiye edilecek hedef DNA dizisini içeren kalıp DNA
2. Amplifiye edilecek hedef DNA dizisinin komplementeri olacak şekilde seçilmiş kısa primerler
3. Termostabil karakterde *Taq* DNA Polimeraz enzimi.

Hedef bölgeye özgül uygun primer çiftinin (ileri ve geri primer) doğru seçimi oldukça önemlidir. Primerler, genomik DNA' daki hedef bölge ile hibridize olabilen, 15-20 nükleotid uzunluğunda, sentetik olarak sentez edilmiş tek zincirli oligonükleotidlerdir. Denatürasyonun ardından primerlerin bağlanma aşamasındaki T_m (erime derecesi) değerinin saptanması, PCR reaksiyonunun gerçekleşmesi açısından büyük öneme sahiptir ve $T_m = 4^{\circ}\text{C}(\text{G}+\text{C}) + 2^{\circ}\text{C}(\text{A}+\text{T})$ formülü ile hesaplanır.

Zincirin uzama reaksiyonunu gerçekleştiren *Taq* DNA Polimeraz enzimi, *Thermus aquaticus* bakterisinden elde edilen, optimal aktivitesini 72°C' de gösteren ve 94°C' de bile aktivitesini kaybetmeyen bir enzimdir. *Taq* DNA polimerazın görevi, tek zincirli DNA' ya bağlanmış komplementer dizilerden itibaren DNA' yı çoğaltmaktır. Polimeraz enzimleri, aktivite gösterebilmek için, Mg^{2+} iyonlarına ihtiyaç duyarlar; Mg^{2+} iyonları, *Taq* enziminin kofaktörü olarak işlev görürler. Bu nedenle, en uygun MgCl_2 konsantrasyonunun oluşturulması gerekmektedir. Magnezyum konsantrasyonunun fazla olduğu reaksiyonlarda hatalı eşleşmeler meydana gelirken, eksik olduğu reaksiyonlarda yeterli miktarda hibridizasyon gerçekleşmemektedir. Primerler ile başlatılan çift sarmal oluşumu, hedef zincirin *Taq* DNA polimeraz tarafından dNTP' lerin (deoksिनुकлеотид trifosfat) kullanılarak uzatılmasıyla devam

etmektedir. dNTP' ler (dATP, dGTP, dTTP, dCTP) *Taq* DNA polimerazının sübstratlarıdır. Zincir, tek iplikli hedef DNA' nın komplementeri primer ile başlar ve *Taq* DNA polimeraz, ortamdaki dNTP' leri kullanarak bu zinciri uzatır. Tek iplikli DNA çift iplikli forma gelir. PCR denatürasyon, bağlanma ve uzama adımlarının tekrarlarına dayanan 20-40 döngü sonrasında tamamlanır ve sonunda hedef DNA' nın milyon kopyası oluşturulur.

AR geni G1733A Polimorfizminin LightCycler için Termal profili:

AR geni G1733A polimorfizmini belirlemek için kullanılan termal profil; denatürasyon, quantifikasyon, erime eğrisi ve soğutma parametreleri olarak belirlendi ve ayarları LightCycler cihazına kaydedildi.

DENATÜRASYON

Döngü Sayısı: 1

Analiz Modu: Yok

1.Segment

<i>Hedef Isısı (°C):</i>	95°C
<i>İnkubasyon zamanı [dk]:</i>	10
<i>Isı geçiş oranı [°C/sn]384:</i>	4.6
<i>Isı geçiş oranı [°C/sn]96:</i>	4.4
<i>Okuma modu</i>	Yok

QUANTİFİKASYON

Döngü Sayısı: 45

1.Segment 2.Segment 3.Segment

<i>Hedef Isısı (°C)</i>	95°C	60°C	72°C
-------------------------	------	------	------

<i>İnkubasyon zamanı [sn]</i>	10	10	15
<i>Isı geçiş oranı [°C/sn]384</i>	4.6	2.4	4.6
<i>Isı geçiş oranı [°C/sn]96</i>	4.4	2.2	4.4
<i>Okuma modu</i>	Yok	Tek	Yok

ERİME EĞRİSİ

Döngü Sayısı 1

	1.Segment	2.Segment	3.Segment
<i>Hedef Isısı (°C)</i>	95°C	40°C	75°C
<i>İnkubasyon zamanı[dk]</i>	0.5	2	0
<i>Isı geçiş oranı [°C/sn]384</i>	4.6	2.0	-
<i>Isı geçiş oranı [°C/sn]96</i>	4.4	1.5	-
<i>Okuma modu</i>	Yok	Yok	Devamlı

SOĞUTMA

Döngü Sayısı 1

Analiz Modu Yok

	1.Segment
<i>Hedef Isısı (°C)</i>	40°C
<i>İnkubasyon zamanı [sn]</i>	30
<i>Isı geçiş oranı [°C/sn]384</i>	2.0
<i>Isı geçiş oranı [°C/sn]96</i>	1.5
<i>Okuma modu</i>	Yok

AR geni G1733A Polimorfizminin Sonuçlarının Değerlendirilmesi

LC çalışması sonunda, erime eğrisi analizinde oluşan piklerin T_m derecelerine göre homozigot yabanıl, homozigot polimorfik ve heterozigot genotipler ayırt edildi.

Heterozigot genotip bir T_m derecesinde tek pike sahipken; polimorfik genotipler iki farklı T_m derecesindeki iki pike sahiptirler.

T_m1: 55.16 °C *Allel A*

T_m2: 63.55 °C *Allel G*

BULGULAR

Çalışma grubu Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi Üroloji ABD’ da prostat biopsisi ile prostat kanseri tanıları konmuş 49 olgudan oluşturulmuştur.

Kontrol grubu ise aralarında akrabalık ilişkisi bulunmayan, yaşa göre PSA değerleri normal sınırlarda olan 46 sağlıklı olgu ve PSA değeri 14 olup alınan prostat biopsi patolojisi BPH gelen 1 olgudan, toplamda 47 olgudan oluşturulmuştur.

Tüm bireylerden, 2x 3 ml’ lik EDTA’ lı tüplere alınmış olan periferik kan örneklerinden genomik DNA izolasyonu yapıldıktan sonra, AR geni için PCR reaksiyonu gerçekleştirilmiş, Restriksiyon Fragman Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) metodu ve gerçek zamanlı bir PCR cihazı olan LightCycler™ ile G1733A polimorfizmi analiz edilmiştir.

Kontrol Grubu: Sağlıklı bireylerden seçilerek kontrol grubuna dahil edilen 47 olgunun yaş ortalaması 67.93 (51-86), PSA ortalaması ise 2.04 ng/ml (0.1 – 14) olarak saptanmıştır.

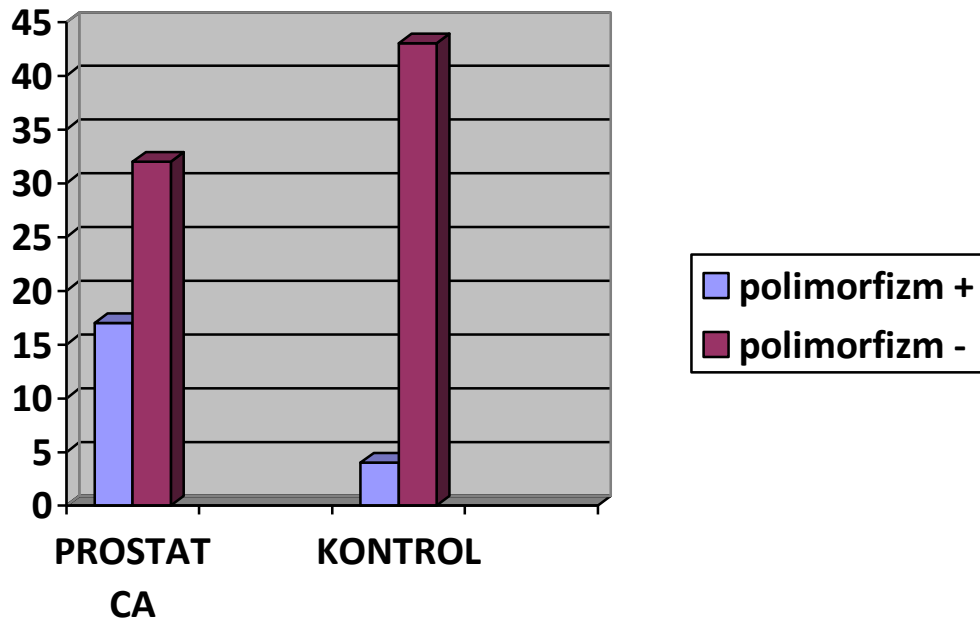
Çalışma Grubu: Prostat kanseri tanıları konmuş bireylerden oluşturulan bu gruptaki 49 erkek olgunun yaş ortalaması 72.38 (49-86) , PSA ortalaması is 37.63 ng/ml (4.5 – 150) olarak saptanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Hasta ve kontrol gruplarının G1733A polimorfizminin PCR ve LC cihazı ile analizi gerçekleştirildikten sonra elde edilen bulguların değerlendirilmesinde kullanılan istatistiksel analiz testi Ki-kare Testidir. Ki- Kare testi istatistikte en çok kullanılan temel örnekleme dağılışlarından biri olup çok çeşitli uygulama alanları bulunur. Sağlık araştırmalarında da sıklıkla kullanılan ve en güvenilir bir yöntemdir.

Ki-kare analizi, grupları çapraz tablo gözlerindeki gözlenen değerler ile beklenen değerler arasındaki farkı dikkate alarak karşılaştıran bir testtir. Anlamlılık değeri, $p<0.05$ ’ tir.

Çalışmamızda, AR geni G1733A polimorfizmi için; 49 prostat kanserli hastanın 17 sinde (%34.6) , 47 kontrol grubunun ise 4’ünde (%8.51) polimorfizm gözlemlenmiştir (Tablo 1, Tablo 2, Tablo 3).



Tablo 1: Prostat ca’li ve kontrol grubundaki polimorfizm sayıları

Tablo 2: Prostat kanserli hastalarda real time PCR sonuçları

	Peak 1				Peak 2			
	Tm	Area	Width	Height	Tm	Area	Width	Height
1	64,76	12,59	6,64	1,9				
2	64,72	12,26	6,42	1,91				
3	56,66	6,04	10,05	0,6	64,46	10,68	5,14	2,08
4	57,22	5,02	9,88	0,51	64,67	10,07	4,75	2,12
5	64,98	12,63	6,77	1,87				
6	64,62	15,27	8,09	1,89				
7	53,87	9,9	9,89	1	64,83	16,77	8,18	2,05
8	56,66	6,38	9,69	0,66	64,91	12,82	5,59	2,3
9	64,67	12,36	6,19	2				
10	64,92	12,44	6,74	1,85				
11	57,4	5,48	9,67	0,57	64,71	11,05	5,12	2,16
12	64,59	13,02	6,36	2,05				
13	57,92	2,06	6,68	0,31	64,37	11,11	5,52	2,01
14	64,89	12,64	6,33	2				
15	64,57	14,16	7,6	1,86				
16	64,66	11,32	5,72	1,98				
17	64,95	16,84	8,81	1,91				
18	56,96	6,99	10,42	0,67	64,47	10,68	5,1	2,09
19	57,22	5,45	9,68	0,56	64,96	11,49	5,06	2,27

20	56,83	6,97	10,04	0,69	64,94	11,04	5,02	2,2
21	64,37	13,28	7	1,9				
22	57,62	3,51	8,74	0,4	64,5	10,95	5,16	2,12
23	57,49	4,8	9,25	0,52	64,63	11,04	5,19	2,13
24	64,97	12,97	6,49	2				
25	65,03	11,74	5,81	2,02				
26	57,22	6,02	9,81	0,61	64,68	10,57	5,31	1,99
27	57,09	5,7	9,35	0,61	64,93	12,22	5,63	2,17
28	64,63	10,47	4,98	2,1				
29	64,59	12,18	6,03	2,02				
30	64,53	12,43	5,99	2,07				
31	64,82	14,64	7,55	1,94				
32	64,54	15,46	8,1	1,91				
33	57,35	5,79	9,49	0,61	64,63	11,46	5,7	2,01
34	64,54	13,83	6,57	2,1				
35	64,94	13,66	6,57	2,08				
36	64,94	14,41	7,24	1,99				
37	65,46	14,98	11,46	1,31				
38	64,6	14,15	7,5	1,89				
39	64,57	12,52	7,05	1,78				
40	56,96	6,74	10,25	0,66	64,65	10,74	5,32	2,02

41	64,56	14,63	7,98	1,93				
42	64,63	16,06	9,04	1,78				
43	64,57	10,1	5,26	1,92				
44	57,4	6,72	9,93	0,68	64,7	10,99	5,45	2,02
45	65,03	20,44	8,85	2,31				
46	57,55	6,89	9,16	0,75	64,87	14,99	5,52	2,71
47	64,93	21,09	9,83	2,15				
48	64,73	19,58	8,22	2,38				
49	64,85	18,78	8,14	2,31				

Tablo 3: Kontrol grubu olgularında real time PCR sonuçları

	Peak 1				Peak 2			
	Tm	Area	Width	Height	Tm	Area	Width	Height
1	65,22	5,31	11,83	0,45				
2	64,34	12,82	6,05	2,12				
3	64,34	13,40	6,04	2,22				
4	64,34	12,70	6,37	1,99				
5	64,34	13,22	6,01	2,20				
6	64,48	14,54	6,73	2,16				
7	64,46	12,82	6,04	2,12				
8	54,73	8,18	10,42	0,79	64,46	13,69	5,99	2,29
9	64,48	13,44	6,73	2,00				
10	64,46	12,79	6,46	1,98				
11	64,51	12,49	6,11	2,04				
12	64,34	12,18	6,02	2,02				
13	65,01	16,35	10,80	1,51				
14	55,09	8,26	9,94	0,83	65,03	13,98	7,38	1,89
15	65,01	18,30	11,94	1,53				
16	65,01	16,76	10,12	1,66				
17	54,45	8,01	9,60	0,83	65,03	16,31	8,23	1,98
18	65,19	20,45	11,92	1,72				
19	65,11	19,29	11,92	1,62				
20	65,20	19,36	11,91	1,63				

21	65,07	18,67	11,92	1,57				
22	65,13	17,91	11,00	1,63				
23	65,01	17,12	10,49	1,63				
24	65,01	16,47	10,56	1,56				
25	65,01	12,80	7,75	1,65				
26	54,96	8,08	9,88	0,82	65,01	14,20	7,29	1,95
27	65,01	12,44	7,53	1,65				
28	64,23	11,71	5,89	1,99				
29	64,23	10,01	5,47	1,83				
30	64,23	12,50	6,45	1,94				
31	64,23	12,29	6,49	1,89				
32	64,23	12,14	6,45	1,88				
33	64,23	13,62	6,79	2,01				
34	64,23	11,96	6,38	1,87				
35	64,23	11,33	6,50	1,74				
36	64,23	11,97	7,64	1,57				
37	64,23	10,79	5,83	1,85				
38	64,23	9,81	5,49	1,79				
39	64,23	10,77	7,76	1,39				
40	64,21	9,05	4,81	1,88				
41	64,30	14,68	11,99	1,22				
42	64,23	11,91	6,98	1,71				
43	64,23	12,19	6,80	1,79				

44	64,23	11,48	6,35	1,81				
45	64,18	15,42	12,03	1,28				
46	64,23	12,94	6,39	2,03				
47	64,23	11,66	6,00	1,94				

Sonuç olarak, AR geni G1733A polimorfizmi ile prostat kanseri hastalığı arasındaki ilişki Ki-kare testine göre değerlendirilmiş ve istatistiki fark anlamlı bulunmuştur ($p=0,001<0,05$) (OR: 5.71 , RR: 1.90).

TARTIŞMA

Prostat kanseri, prostat bezindeki hücre proliferasyonu ve hücre ölümü arasındaki dengenin bozularak, organ hacminin malign büyümesi olarak tanımlanabilir. Prostat kanserleri prostat asiner hücrelerinden kaynaklanan adenokarsinomlar olup, tüm kanserlerin %32'sini oluşturur. Prostat kanseri bir yaşlılık hastalığı olup 40 yaş altı erkeklerde nadiren oluşur. İnsidansı 40 yaşlarından 80'li yaşlara doğru giderek artar. Prostat kanseri hastalığına neden olan epidemiyolojik faktörler, hormonal faktörler, diyet, çevresel faktörler ve genetik faktörler olarak sıralanabilir.

Prostat kanserine neden olduğu düşünülen pek çok gen vardır. Bunlar Androjen Reseptör geni, ELAC2 geni, 5 α -redüktaz tip II (SRD5A2) geni, HPC1, PCAP ve CAPB genleri, HPCX,, PSA geni vb. genler sayılabilir. Bu genler arasında en önemlilerinden biri AR genidir.

Androjen reseptörü biyolojik olaylardan embriyogeneziste rol alan reseptörlerdendir. Bu dönemde Wolf kanalının ve eksternal genital yapının erkek özelliği kazanmasından sorumludur. Erişkin dönemde de spermatogenezin düzenlenmesinde rol oynar. Androjenin nükleus içi etkisine androjen reseptörü (AR) aracılık eder. Yapılan çalışmalar neticesinde androjen reseptörünü şifreleyen genin X kromozomu üzerinde olduğu anlaşılmıştır. Bu gen steroid reseptör gen ailesinin bir üyesidir ve çok sayıda farklı mutasyon içerir (57).

Androjen reseptörü defekti çeşitli klinik fenotiplerle sonuçlanabilmektedir. Androjen reseptörünün tamamen yok olması durumunda hem eksternal hem de internal erkek yapı gelişimi başarısızlığa uğrar. Bunun sonucunda tamamen androjen hassasiyetsizliği ya da testiküler feminizasyon oluşur. Bazı hastaların dış görünüşü normal bir kadın gibi gelişir. Göğüsler oluşur ve dış genital sisteme sahiptir. Bazı

hastalarda aksiler ve pubik bölgede kıllanmada azalma olabilir (58).

Androjen reseptörü steroid hormon–tiroid hormon-retinoik asit reseptör ailesinin özelliklerine benzer bir reseptördür. Bu ailenin diğer üyeleri gibi androjen reseptörü de spesifik segmentlere ayrılırlar. Bu segmentler spesifik DNA sekansının bağlanmasına vesile olur. Androjenin bağlanması okuma çerçevesini başlatır ve büyük amino terminal segmentini de şifreler. Androjen reseptörü bu üç motifi nadiren de olsa içerir ve bu motifler amino asit rezidülerinin tekrarlarından meydana gelirler. Bunlardan biri 20-25 adet glutamin rezidüsü tekrarından, ikincisi 8 prolin tekrarından oluşur. Üçüncüsü ise 23 adet glisin tekrarı içerir. Bu tekrarların bazıları aynı anda aynı androjen reseptöründe görülebilmektedir (59).

AR geni Xq11.2-q12 lokalizedir ve ligand aktivatörü transkripsiyon faktörünü şifreler. AR geni N-terminal transkripsiyon aktivasyon bölgesini içerir ve bu bölge ekzon 1’de bulunmaktadır. Bu ekzon ilaveten korunmuş DNA bağlama bölgesini ve C terminal androjen bağlanma bölgesini de içermektedir. Ekzon 1 iki polimorfik satalit içerir. Bu mikrosatalit yaklaşık 1.1 kb büyüklüğündedir ve yüksek oranda CAG tekrarı ve düşük oranda GGC tekrarı içerir. AR aktivasyonundaki artışı bu polimorfik tekrarlar sağlar ve buna bağlı olarak da prostat kanseri riskini de değiştirebilir (59).

Glutamin zincirini kodlayan CAG tekrarı sayısı, normal popülasyonda 8-35 arasında değişen tekrar sayısı içerir. AR geninin genişlemesine neden olan CAG tekrarının, X’e bağlı nörodejeneratif hastalıkta, spinal bulbar musküler atrofi yada Kenedy hastalığında 40’ın üzerinde olduğu tanımlanmıştır. Polimorfik CAG tekrarının uzunluğu, AR’nin transaktivasyon fonksiyonu ile ters ilişkilidir. CAG tekrarının kısa olması yani daha az CAG tekrarı içermesi erkeklerde prostat kanseri riskini artıran bir etkidir. Glisin zincirini kodlayan GGC tekrarı, 10-30 arasında

değişiklik göstermektedir. Şu anki bilgilere göre GGC'nin uzunluğu ile AR fonksiyonu arasında bir ilişki olup olmadığı araştırılmamıştır. Fakat yapılan çalışmalar sonucunda CAG tekrarının prostat kanseri ile ilişkisinin, GGC tekrarına oranla daha fazla olduğu tespit edilmiştir (59).

Coetzee ve ark. yaptıkları çalışmalarda prostat bezinde, normal ve malign hücre bölünmesinin dihidrotestosteron ve testosteronun, androjen reseptörü ile karşılıklı etkileşimi sayesinde kontrol edildiğini; bundan dolayı AR geninin kişilerin prostat kanserine duyarlılığını belirlemede genetik belirteç olarak kullanılabileceğini gözlemlemişlerdir (60).

AR ile ilişkili hastalıklar için 300'ün üzerinde somatik ve germ hattı mutasyonu tanımlanmıştır. AR mutasyonları, androjen insensitivite sendromuna ve SMBA' da fonksiyon kaybına yol açarken, prostat kanserli hücrelerde hipersensitivite ve reseptörün fonksiyon artışına yol açar (61).

Eder ve ark. nın yaptıkları çalışmada AR geni T877A mutasyonun ileri dönem ve metastaz yapan prostat kanserli hastaların tümörlerinde bulunduğu ve prostat tümör hücrelerinin büyümesine ve androjen bağımsız prostat hücresi gelişimine neden olduğunu gözlemlemişlerdi. Dolayısıyla bu mutasyon, androjen ablasyon tedavisi ve antiandrojen kullanımında, AR aktivitesini engellemek yerine aktivasyonunu sağlayabilir.

Bir diğer çalışmada AR geni V715M mutasyonu, ileri dönem prostat kanserli biyopsi materyalinde tanımlanmıştır. Bu mutant reseptörler sadece androjenle değil progesteron, adrenal androjenler, birkaç androjen metaboliti ve yüksek derecede antiandrojenlerle de aktive edilmektedir. Çift mutasyonlu AR geni L701A ve T877A diğerlerine ilave olarak kotizon ve kortizol gibi glukokortikoidler ile de aktive olabilir.

Bu bulgular ileri dönem prostat kanseri için yeni yöntemlerin geliştirilmesi gereğini göstermektedir (62, 63).

Yaptığımız çalışmaya benzer özellikteki E.Esteban ve ark' nın içerisinde Türkiye'nin de bulunduğu 7 ayrı ülkedeki normal popülasyonda AR geni G1733A polimorfizminin araştırdıkları çalışmada, rastlantısal olarak Portekiz' de prostat kanserli hastalarda anlamlı düzeyde yüksek oranda polimorfizm gözlemlemişlerdir. Aynı çalışmada normal popülasyonda Kuzey Akdeniz'den Avrupa'ya doğru gidildikçe polimorfizm sıklığında artış görülmektedir (64).

Bizim çalışmamızda da Androjen Reseptör Geni G1733A polimorfizmi prostat kanserli hastalarda anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi (P: 0.001). Çalışmamızın yapıldığı Bolu şehri çok fazla göç almadığı ve kozmopolit bir yapıya sahip olmadığı için Türk popülasyonu için çalışmamızın daha anlamlı olduğu düşüncesindeyiz.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, 47 sağlıklı ve 49 prostat kanseri tanıları konmuş toplam 96 olguda AR geni G1733A polimorfizmi incelendi ve prostat kanseri gelişimi üzerindeki etkileri araştırıldı.

Elde edilen bulguların değerlendirilmesi sonucunda, aşağıdaki sonuçlara varıldı:

Çalışmamızın sonucunda, prostat kanserli hastalarda AR geni G1733A polimorfizmi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

Çalışmanın daha fazla hasta ve kontrol grubu sayısı ile revize edilmesi planlandı.

Yeni yapılacak olan çalışmalarda prostat kanserli hastalarda AR geni G1733A polimorfizmi ile PSA arasındaki ve gleason skoru arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi planlandı.

İlerisi için hasta sayısı artırılarak, lokalize prostat kanseri, lokal ileri evre prostat kanseri, hormon refrakter prostat kanseri ve metastatik prostat kanserli hastalarda bu polimorfizmin ayrı ayrı değerlendirilmesi planlandı.

Polimorfizm tespit edilen kontrol grubu olgularının prostat kanseri yönünden ileri dönemdeki durumlarının takip edilmesi planlandı.

Bu çalışmalar bize prostat kanserinin erken evrede yakalanmasını, erken dönemde tedavisinin planlanıp hastaların yaşamının uzatılması ve kanserli dokunun tamamen vücuttan temizlenmesini sağlayabilir.

KAYNAKÇA

1. Ahmedin Jemal, Rebecca Siegel, Elizabeth Ward, Taylor Murray, Jiaquan Xu, Carol. (2006). Cancer İstatistics, 2006. CA Cancer J Clin. 56;106-130.
2. Jeronimo C, Usadel H, Henrique R, Silva C, Oliveira J, Lopes C & Sidransky D (2002). Quantitative GSTP1 hypermethylation in bodily fluids of patients with prostate cancer. *Urology* 60. 1131-1135.
3. Laird PW. (2003). The power and the promise of DNA methylation markers. *Nat. Rev. Cancer*; 3, 253–266
4. Davis M, Sofer M, Kim SS, et al.(2002). The procedure of transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a survey of patient preparation and biopsy technique. *J Urol*;167:566-70.
5. Novik KL, Nimmrich I, Genc B, Maier S, Piepenbrock C, Olek A, Beck S. (2002). Epigenomics: genome-wide study of methylation phenomena. *Curr Issues MolBiol*.;4(4):111-28.
6. International Human Genome Sequencing Consortium Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409, 860- 921.
7. Deakin M, Elder J, Hendrickse C, Peckham D, Baldwin D, Pantin C, et al (1996). Glutathione S-transferase GSTT1 genotypes and susceptibility to cancer: studies of interaction with GSTM1 in lung, oral, gastric and colorectal cancers. *Carcinogenesis*;17:881-884.
8. Welfare M, Adeokun AM, Bassendine MF, et al (1999). Polymorphisms in GSTP1, GSTM1 and GSTT1 and susceptibility to colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 8, 289-2

9. Wilson MH, Grant PJ, Kain K, Warner DP, Wild CP.(2003). Association between the risk of coronary artery disease in South Asians and a deletion polymorphism in glutathione S-transferase M1. *Biomarkers*; 8:43- 50.
10. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, et al.: Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89 (8): 3367-71, 1992; 89(8):3367-3371
11. Price DK, Chau CH, Till C, Goodman PJ, Baum CE, Ockers SB, English BC, Minasian L, Parnes HL, Hsing AW, Reichardt JK, Hoque A, Tangen CM, Kristal AR, Thompson IM, Figg WD. *J Urol*. 2010 Dec;184(6):2297-302. Epub 2010 Oct 16.
12. Kathrin Sundberg, Ann-Sofie Johansson, Gun Stenberg, Mikael Widersten, Albrecht Seidel, Bengt Mannervik and Bengt Jernstrom (1998). Differences in the catalytic efficiencies of allelic variants of glutathione transferase P1-1 towards carcinogenic diol epoxides of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Carcinogenesis* vol.19 no.3 pp.433–436.
13. DiPaola RS, Patel J, Rafi MM (2001). Targeting apoptosis in prostate cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*; 15: 509–24.
14. Ahmedin Jemal, Rebecca Siegel, Elizabeth Ward, Taylor Murray, Jiaquan Xu, Carol. (2006). Cancer İstatistics, 2006. *CA Cancer J Clin*. 56;106-130.
15. Strachan T, Read AP. (1996). *Human Molecular Genetics*. Bios Scientific Publishers, Oxford. Sayfa 147-148
16. Darnell J, Lodish H, Baltimore D. (1990). *Molecular Cell Biology*. Scientific American Books, New York. Sayfa 955-995
17. Kufe, D.W., Pollock, R.E., Weichselbaum, R.R., Bast, R.C., Gansler, T.S., Holland, J.F., Frei, E. (2003). *Cancer Medicine* 6th edition: Genitourinary tract, Neoplasms of the prostate.
18. McNeal JE (2003). Origin and development of carcinoma in the prostate.

Aktuelle Urol. 2003 Mar;34(2):81-2.

19. Scardino, P.T. (2005). Dr. Peter Scardino's Prostate Book: The Complete Guide to Overcoming Prostate Cancer, Prostatitis and BPH. Vatan Yayınları.

20. Gürkan K. (1999). Smith Genel Üroloji. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul.

21. Prscott, J.L., Blok, L. & Tindall. D.J. (1998). Isolation and Androgen Regulation of Human Homeobox cDNA, NKX3.1. The Prostate, 35:71-80.

22. Kufe, D.W., Pollock, R.E., Weichselbaum, R.R., Bast, R.C., Gansler, T.S., Holland, J.F., Frei, E. (2003). Cancer Medicine 6th edition: Genitourinary tract, Neoplasms of the prostate.

23. Scardino, P.T. (2005). Dr. Peter Scardino's Prostate Book: The Complete Guide to Overcoming Prostate Cancer, Prostatitis and BPH. Vatan Yayınları.

24. Isaacs JT, Coffey DS (1989) Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. Prostate Suppl 2:33–50

25. Riegman PH, Vliestra RJ, Van Der Koput J et al (1989). Characterization of the PSA gene. Biochem Biophys Res Commun; 159:95–102.

26. Xiang et al., 2003. Xiang Y, Wang Z, Murakami J, et al: Effects of RNaseL mutations associated with prostate cancer on apoptosis induced by 2',5' oligoadenylates. Cancer Res 2003; 63:6795-6801.

27. Simmons, O.S., Horowitz, J.M. (2006). Biochemical and Functional Analysis of Homeoprotein Nkx3.1. A dissertation submitted to the Graduate Faculty of North Carolina State University.

28. Gardiner- Garden M. and Frommer M.(1987). CpG islands in vertebrate genomes. *J. Mol. Biol.* 196, 261-282

29. Landis, S. H., Murray, T., Bolden, S., and Wingo, (1999) P. A. Cancer statistics. *CA Cancer Clin.*; 49: 8–31
30. Andre Konski , MD, MBA, MA, FACR. (2 0 0 4). Evaluating the Addition of Total Androgen Suppression to Radiation versus Radiation Alone for Locally Advanced Prostate Cancer. *Radiation Oncology R E V I E W*; 71-72.
31. Rennie PS, Nelson CC.(1998-99)Epigenetic mechanisms for progression of prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev.*17(4):401-9.
32. Walsh PC, Retik BA, Vaughan ED, Wein AJ. Campbell's urology. 9th ed. Philadelphia: Saunders Co., 2007:3001-221.
33. Goğuş O. Prostat tumorleri. Anafarta K, Goğuş O, Beduk Y, Arıkan N (Editorler). Temel uroloji'de. Ankara: Guneş Kitabevi, 1998:726-51.
34. Babaian RJ, Grunow WA. Reliability of Gleason grading system in comparing prostate biopsies with total prostatectomy specimens. *Urology* 1985;25(6):564-7.
35. Obek C, Louis P, Civantos F, Soloway MS. Comparison of digital rectal examination and biopsy results with the radical prostatectomy specimen. *J Urol* 1999; 161:494-9.
36. Lowe FC, Gilbert SM, Kahane H. Evidence of increased prostate cancer detection in men aged 50 to 59: A review of 324,684 biopsies performed between 1995 and 2002. *Urology* 2003; 62(6):1045-9.
37. İnci O. Urogenital tumorler. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 1985:105-34.
38. Hark A.T., Schoenherr C.J., Katz D.J., Ingram R.S., Levorse J.M., and Tilghman S.M.(2000). CTCF mediates methylation-sensitive enhancerblocking activity at the H19/Igf2 locus. *Nature.*; 405, 486-489.
39. Shen, C.A. & Shen, M.M. (2000). Molecular genetics of prostate cancer. *Genes & Dev.*, 14, 2410-2434

40. Simmons, O.S., Horowitz, J.M. (2006). Biochemical and Functional Analysis of Homeoprotein Nkx3.1. A dissertation submitted to the Graduate Faculty of North Carolina State University.
41. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000: the global picture. *EurJCancer*2001;37(suppl.8):S4–66
42. Presti JR. Neoplasm of the prostate gland. In: Tanagho EA, McAninch JW(Eds.). *Smith's general urology*. 15th ed. San Francisco: The McGraw-Hill Companies, 2000:399-421.
43. Kirk D. International handbook of prostate cancer. 2nd ed. Glasgow: Euromed Communications Ltd, 2002:13-93.
44. Prezioso D, Denis LJ, Klocker H, Sciarra A, Reis M, Naber K, lobel B, Pacik D, Griffiths K (2004) Further insights into endocrine disease, oestrogens and the prostate gland. An IPHC Teaching Programme. IPHC, Jan 2004
45. Giovannucci E. (1999). Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst*. Feb 17;91(4):317-31
46. Angelo M D., William G N., William B I., Jonathan I E.(2003). Pathological and molecular aspects of prostate cancer. *The Lancet*; 361:955-964.
47. Gardiner- Garden M. and Frommer M.(1987). CpG islands in vertebrate genomes. *J. Mol. Biol*. 196, 261-282.
48. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: Translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999; 286: 487-91.
49. Gonzalbo ML, Isaacs WB (2003) Molecular pathways to prostate cancer. *J Urol* 170:2444–2452
50. Stackhouse GB, Sesterhenn IA, Bauer JJ, Mostofi FK, Connelly RR, Srivastava SK, et al. p53 and BCL-2 immunohistochemistry in pretreatment prostate needle

biopsies to predict recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 1999; 162: 2004-5.

51. Ravery V, Boccon-Gibod LA, Dauge-Geffroy MC, Billebaud T, Delmas V, Meulemans A, et al. Systematic biopsies accurately predict extracapsular extension of prostate cancer and persistent/recurrent detectable PSA after radical prostatectomy. *Urology* 1994;44(3):371-6.

52. Stamey TA, Yemoto CM, McNeal JE, Sigal BM, Johnstone IM. Prostate cancer is highly predictable: A prognostic equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2000; 163:1155-60.

53. D'amico AV, Tempany CM, Schultz D, Cormack RA, Hurwitz M, Beard C, et al. Comparing PSA outcome after radical prostatectomy or magnetic resonance imaging-guided partial prostatic irradiation in select patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 2003; 62(6):1063-7.

54. Erozcenci A. Hormonal tedavinin fizyolojik dayanağı. Erozcenci A (Editor). Prostat kanserinde tedavi'de. İstanbul: Es Yayınları, 2003:58-61.

55. Li LC, Carroll PR, Dahiya R (2005). Epigenetic changes in prostate cancer: implication for diagnosis. and treatment. *J Natl Cancer Inst.* Jan 19;97(2):103-15.

56. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE et al (1988). Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med.* Sep 1;319(9):525-32.

57. Hayworth Medical Press; 2005: 9-27. 3 1 Reiter R, deKernion J. Epidemiology, etiology and prevention of prostate cancer.

58. Gao, T., Brantley, K., Bolu, E., McPaul, M.J. (1999) RFG (ARA70, ELEM) interacts with the human androgen receptor in a ligand-dependent fashion, but functions only weakly as a coactivator in cotransfection assays. *Mol Endo* 13 (10): 1645- 1656.

59. Raivio T, Santti H, Schatzl G, Gsur A, Haidinger G, Palvimo JJ, Jänne OA, Madersbacher S 2003 Reduced circulating androgen bioactivity in patients with prostate cancer. *Prostate* 55:194–198.
60. Buchanan G, Irvine RA, **Coetzee** GA, Tilley WD. *Cancer Metastasis Rev.* 2001;20(3-4):207-23.
61. Crocitto LE, Henderson BE and Coetzee GA: Identification of two Germline Point Mutation in the 5'UTR of the Androgen Receptor Gene in Men with Prostate Cancer. *J Urol*, 1997; 158:1599-1601.
62. Shah S, Hess-Wilson JK, Webb S, Daly H, Godoy-Tundidor S, Kim J, Boldison J, Daaka Y, Knudsen KE. *Mol Cancer Res.* 2008 Sep;6(9):1507-20.
63. Bohl CE, Wu Z, Miller DD, Bell CE, Dalton JT. *J Biol Chem.* 2007 May 4;282(18):13648-55. Epub 2007 Feb 20.
64. Esteban E, Via M, González-Pérez E, Santamaría J, Dugoujon JM, Vona G, Harich N, Luna F, Saetta AA, Bissar N, Moral P. *Am J Hum Biol.* 2005 Nov-Dec;17(6):690-5.