

**TC.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PROSTAT KARSİNOMUNDA CYCLIN D1 VE STATHMIN-1
EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Safiye Selcen VİCDANLI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Asude AKSOY**

**ELAZIĞ
2020**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Asude AKSOY _____ Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

TEŞEKKÜR

İhtisasımı yaparken bilgi ve birikimleriyle bana yol gösteren Fırat Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerine ve bugüne kadar üzerimde emeği olan öğretmenlerime, beraber çalışma fırsatı bulduğum, çalışma ortamımızın her zaman yardımlaşma içinde ve dostluk havasında geçmesini sağlayan ve çoğu artık uzman olan değerli asistan arkadaşlarıma, çalışma ortamımızı her zaman kolaylaştıran hemşire ve personel arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanma sürecinde bana her fırsatta özveriyle yardımcı olan tez danışmanım Onkoloji AD Öğretim Üyesi Doç. Dr. Asude AKSOY'a, tezimin kurgu aşamasından itibaren fikirleriyle yol gösteren, tezimdeki immunhistokimyasal çalışmaları yürüten Patoloji AD Öğretim Üyesi Doç. Dr. Gökhan ARTAŞ'a, çalışmanın istatistiksel analizlerini özenle yapan F.Ü. Biyoistatistik AD Arş. Gör. Betül DAĞOĞLU HARK'a, olguların klinik bilgilerine erişmemde yardımcı olan Onkoloji poliklinik sekreteri Sami IŞIK'a ve tüm patoloji laboratuvarı çalışanlarına teşekkürü borç bilirim.

Son olarak üzerimde herkesten çok emeği olan, desteklerini ve varlıklarını her anımda hissettiğim annem ve babama, en yakın arkadaşlarım kardeşlerime, hayatımı paylaşmaktan mutluluk duyduğum eşime ve en değerli varlığım oğluma teşekkür ederim.

Dr. Safiye Selcen VİCDANLI

ÖZET

Prostat kanseri (PCa), patolojisinde hormonal faktörlerin rol oynadığı, genellikle 50 yaş üstü hastalarda gelişen, erkeklerde en sık görülen malignitelerden biridir. Siklin D1 (CD1), hücre siklusunun G₁ fazını kısaltarak tümörögenезin ilk aşamalarında rol oynadığı düşünülen bir proteindir. Bu proteinin aşırı ekspresyonu bazı kanserlerde kötü prognoz ve artmış tümör yüküyle ilişkilendirilmiştir. Statmin-1 (STMN1)'in hücre siklusunda mikrotübülleri hedef alarak kontrolsüz hücre çoğalmasına katkı sağladığı görülmüştür. Birçok kanserde STMN1 ekspresyonu tümör agresivitesi ile ilişkilendirilmiştir.

Bu çalışmada lokal ve ileri evre prostat karsinomu tanılı olgularda CD1, STMN1 ekspresyonlarının bazı klinikopatolojik parametrelerle ilişkileri araştırıldı. Çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında 2009-2017 yılları arasında takip edilen lokal ve ileri evre PCa'lı 30'ar olgu ile PCa tanısı olmayan 15 olgu alındı. Olguların patoloji preparatları immünohistokimyasal (IHC) boyama ile CD1, STMN1 ekspresyonları “Düşük” ve “Yüksek” olarak kategorize edildi. Ekspresyon dereceleri ile olguların klinikopatolojik özellikleri, sağkalımları (OS) arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak, %95 güven aralığında, $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık içerisinde değerlendirildi.

Çalışmada hem CD1 ekspresyonu, hem de STMN1 ekspresyonu lokal PCa'da metastatik PCa'lı olgulardan daha düşüktü. Siklin D1 ekspresyonu metastatik olgularda lokal olgulara göre daha yüksek bulundu, ($p < 0.05$). Yüksek STMN1 ekspresyonu olan olgularda OS daha kısaydı, istatistiksel anlamlılık içinde negatif bir ilişki bulundu ($p < 0.05$).

İmmünohistokimyasal olarak; yüksek CD1 ve STMN1 düzeyleri ileri evre prostat kanseri olgularında metastaz varlığını ve OS'yi öngörmede kullanılabilecek umut vaad eden yeni biyobelirteçler olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Prostat karsinomu, metastaz, siklin D1, statmin-1

ABSTRACT

EVALUATION OF CYCLIN D1 AND STATHMIN-1 EXPRESSION IN PROSTATE CARCINOMA

Prostate cancer (PCa) is one of the most common malignancies in men with hormonal factors that play a role in the pathology, usually developing in patients over 50 years of age. Cyclin D1 (CD1) is a protein that is thought to play a role in the early stages of tumorigenesis by shortening the G1 phase of the cell cycle. Overexpression of this protein has been associated with poor prognosis and increased tumor burden in some cancers. Stathmin-1 (STMN1) has been shown to contribute to uncontrolled cell proliferation by targeting microtubules in the cell cycle. STMN1 expression has been associated with tumor aggressiveness in many cancers.

In this study, we investigated the relationship between CD1, STMN1 expression and some clinicopathological parameters in patients with local and advanced prostate carcinoma. Thirty patients with local and advanced stage PCa followed by Firat University Medical Oncology Department between 2009-2017 and 15 patients without PCa were included in the study. The pathology preparations of the cases were categorized as “Low” and “High” expressions of CD1, STMN1 by immunohistochemical (IHC) staining. The relationship between the degree of expression and clinicopathological features and overall survival (OS) of the cases was evaluated statistically with 95% confidence interval and $p < 0.05$ statistical significance.

In the study, both CD1 expression and STMN1 expression were lower in local PCa than in patients with metastatic PCa. CD1 expression was higher in metastatic cases than in local cases ($p < 0.05$). OS was shorter in patients with high STMN1 expression, and a statistically significant negative correlation was found ($p < 0.05$).

Immunohistochemically; high levels of CD1 and STMN1 can be considered as promising new biomarkers that can be used to predict the presence of metastasis and OS in advanced prostate cancer cases.

Keywords: Prostate carcinoma, metastasis, cyclin D1, stathmin-1

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Prostatla İlgili Genel Bilgiler	2
1.1.1. Prostat Bezinin Anatomisi	2
1.1.2. Prostat Histoloji ve Fizyolojisi	3
1.2. Prostatın Benign Lezyonları	4
1.2.1. Benign Prostat Hiperplazisi (BPH)	4
1.2.2. Proliferatif İnflamatuvar Atrofi (PIA)	4
1.2.3. Prostatik İntraepiteliyal Neoplazi (PIN)	5
1.3. Prostat Kanseri	6
1.3.1. İnsidans ve Epidemiyoloji	7
1.3.2. Risk Faktörleri	10
1.3.3. Prostat Kanseri Taraması ve Prostat Kanserinde Erken Tanı	13
1.3.4. Prostat Kanserinde Klinik Bulgular	14
1.3.5. Prostat Kanseri Tanı ve Takibinde Kullanılan Parametreler	15
1.3.5.1. Prostat Spesifik Antijen (PSA)	15
1.3.5.2. Dijital Rektal Muayene (DRM)	16
1.3.5.3. Prostat Biyopsisi	16
1.3.6. Patoloji	18
1.3.6.1. Graslama	18
1.3.6.2. Prostat Kanserinde Klinik Evreleme	21
1.3.6.2.1. (T) Evresi	21

1.3.6.2.2. (N) Evresi	22
1.3.6.2.3. (M) Evresi	22
1.3.7. Görüntüleme Yöntemleri	22
1.3.7.1. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme	22
1.3.7.2. Multiparametrik Prostat MR (mpMR)	22
1.3.7.3. Kemik Sintigrafisi	22
1.3.8. Prostat Kanserinde Risk Değerlendirmesi	23
1.3.8.1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN)'a Göre Düşük Riskli Hastalık	24
1.3.8.2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN)'a Göre Orta Riskli Hastalık	24
1.3.8.2.1. Olumlu Orta Riskli Hastalık	25
1.3.8.2.2. Olumsuz Orta Riskli Hastalık	25
1.3.8.3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN)'a Göre Yüksek Riskli Hastalık	25
1.3.8.4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN)'a Göre Çok Yüksek Riskli Hastalık	26
1.3.9. Risk Gruplarına Göre Tedavi	26
1.3.9.1. Aktif İzlem	27
1.3.9.2. Bekle ve Gör	28
1.3.9.3. Radikal Prostatektomi (RP)	28
1.3.9.3.1. Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu	29
1.3.9.3.2. Sinir Koruyucu Cerrahi	29
1.3.9.3.3. Radikal Prostatektomi Sonrası Adjuvant Tedavi	29
1.3.9.4. Radyoterapi	30
1.3.9.5. Brakiterapi	30
1.3.10. Hormona Duyarlı Yüksek Riskli Prostat Kanserlerinde Tedavi	31
1.3.10.1. Androjen Deprivasyon Tedavisi	31
1.3.10.1.1. Bilateral Orşiektomi	32
1.3.10.1.2. Tıbbi Orşiektomi	33
1.3.10.1.2.1. GnRH Agonistleri	33
1.3.10.1.2.1.1. Etki Mekanizması	33

1.3.10.1.2.1.2. Formülasyonlar	34
1.3.10.1.2.1.3. Hedef Serum Testosteron Seviyesi	34
1.3.10.1.2.2. Gonadotropin Salgılayan Hormon Antagonistleri	35
1.3.10.1.2.3. Antiandrojenler	35
1.3.10.1.2.4. Sürekli ve Aralıklı Androjen Deprivasyon Tedavisi	35
1.3.10.1.2.5. Androjen Deprivasyon Tedavisinin Yan Etkileri	36
1.3.10.1.2.6. Tedaviye Başlama Zamanı	37
1.3.10.1.2. Androjen Deprivasyon Tedavisi Kombinasyon Yaklaşımları	37
1.3.10.1.2.1. Androjen Deprivasyon Tedavisi ve Abirateron	37
1.3.10.1.2.2. Androjen Deprivasyon Tedavisi ve Dosetaksel	38
1.3.10.1.2.3. Kombine Androjen Blokajı	38
1.3.10.1.3. Tedavi Süresi	38
1.3.11. Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri (CRPC)	38
1.3.11.1. Androjenik Stimulasyonu Engelleyen Tedaviler	40
1.3.11.1.1. Abirateron	41
1.3.11.1.2. Enzalutamid ve Apalutamid	41
1.3.11.1.3. Darolutamid	42
1.3.11.1.4. Diğer Endokrin Yaklaşımlar	42
1.3.11.2. İmmünoterapi	44
1.3.11.2.1. Sipuleucel-T	44
1.3.11.2.2. Pembrolizumab	45
1.3.11.3. Kemoterapi	45
1.3.11.3.1. Dosetaksel	45
1.3.11.3.2. Kabazitaksel	46
1.3.11.3.3. Mitoksantrone	47
1.3.11.3.4. Radyum-223	47
1.3.11.3.5. Tedavilerde Değerlendirme	48
1.3.11.3.6. Prognostik Faktörler	48
1.3.11.3.6.1. Yeni Prognostik Biyobelirteçler	49
1.3.11.3.6.2. Kemik Metabolizmasının Belirleyicileri	49
1.3.12. Prostatın Nöroendokrin Karsinomuna Yaklaşım	50
1.3.13. Prostat Kanseri Takibinde Kemik Metastazlarının Yönetimi	50
1.3.13.1. Radyasyon Tedavisi	50

1.3.13.1.1. Eksternal Radyoterapi	50
1.3.13.1.2. Radyofarmasötikler	50
1.3.13.1.3. Osteoklast İnhibisyonu	51
1.3.13.1.3.1. Bisfosfonatlar	51
1.3.13.1.3.2. Denosumab (Prolia)	52
1.3.13.1.3.3. Kalsiyum ve D vitamini	52
1.3.13.1.3.4. Yan Etkiler	52
1.3.13.1.3.5. Analjezikler	53
1.4. Hücre Siklusu ve Hücre Replikasyonunun Düzenlenmesi	53
1.4.1. Siklin D ve Rb Fosforilasyonu	54
1.4.2. Hücre Siklusunda Kontrol Noktaları	55
1.4.2.1. p53 ve p21	55
1.4.2.2. Ki 67	55
1.4.2.3. Siklin D1(CD1)	56
1.4.2.3.1. Siklin D1 Prostat Kanseri İlişkisi	56
1.4.2.4. Statmin-1 (STMN1)	57
2. GEREÇ ve YÖNTEM	61
2.1. Olgu Seçimi ve Çalışma Metodu	61
2.2. İmmunohistokimyasal Çalışmalar	61
2.3. İstatistiksel Değerlendirme	63
3. BULGULAR	65
3.1. Klinik Bulgular	65
3.2. İmmunohistokimyasal Bulgular	69
3.3. ROC Eğrisi ve Sağkalım Analizleri ile Elde Edilen Bulgular	70
4.TARTIŞMA	76
5. KAYNAKLAR	86
6. ÖZGEÇMİŞ	117

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Prostatin glandüler zonları ve görülen hastalıklar	2
Tablo 2.	Prostat Kanserinin Histolojik Sınıflandırması	7
Tablo 3.	ISUP 2014 Gleason Skoru/Grade Karşılaştırması	19
Tablo 4.	Radikal Prostatektomi Spesmenlerinde Yapılan Patolojik İncelemelerde Belirtilmesi Gereken Parametreler	20
Tablo 5.	EAU PCa Kılavuzu 2017 TNM Sınıflandırması.	21
Tablo 6.	Tedavi Öncesi PCa'da Önerilen Risk Sınıflandırma Sistemleri	23
Tablo 7.	D'amico ile Risk Sınıflandırması	24
Tablo 8.	Risk Gruplarına Göre Tedavi Seçenekleri	27
Tablo 9.	Kastrasyona Dirençli Metastatik Prostat Kanserinde Tedavi Yaklaşımları	40
Şekil 9.	Kontrol prostat dokusunda STMN1 ve CD1 immün reaktivitesi	62
Tablo 10.	Olguların Klinikopatolojik Özellikleri	65
Tablo 11.	Klinik Özellikler İle CD1 ve STMN1 Ekspresyon Oranları Arasındaki İlişki	68
Tablo 12.	Olguların Bazal Özellikleri İle CD1 ve STMN1 Ekspresyonları Arasındaki Korelasyon İlişkisi	68
Tablo 13.	Kontrol Grubu ve Hasta Gruplar Arasında İmmunohistokimyasal CD1 ve STMN1 Ekspresyonlarının Değerlendirilmesi	69
Tablo 14.	Tek Değişkenli Analize Göre Klinik ve Histopatolojik Özelliklerinin Sağkalım Üzerine Etkileri	75
Tablo 15.	Cox Regresyon (çok değişkenli) Analizine Göre Sağkalımı Etkileyen Faktörler	76
Tablo 16.	Tek ve Çok Değişkenli Analizlerine Göre Sağkalımı Etkileyen Faktörler	76

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Prostat Kanserinin İlerlemesinin Moleküler Modeli	6
Şekil 2.	Tüm Yaş Gruplarındaki Erkeklerde En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları	8
Şekil 3.	ABD’de yeni tanı kanser vakalarının ve kansere bağlı ölümlerin cinsiyete göre dağılımı, ABD, 2018	8
Şekil 4.	2018’de (A) Her İki Cinsiyet İçin En Sık Görülen 10 Kanserin vaka ve Ölümünün Dağılımı (B) Erkek Cinsiyet İçin En Sık Görülen 10 Kanserin vaka ve Ölümünün Dağılımı	9
Şekil 5.	2018 Yılı Prostat Kanseri için Bölgeye Özgü Yaş Standartlarına Göre İnsidans ve Ölüm Oranı	10
Şekil 6.	Prostat Adenokarsinomunda histolojik evreler.	19
Şekil 7.	Hücre döngüsü şematik gösterimi	54
Şekil 8.	(A) Statmin-1’in şematik gösterilmesi (B) Statmin-1 sinyal yolu.	58
Şekil 9.	Kontrol prostat dokusunda STMN1 ve CD1 immün reaktivitesi	62
Şekil 10.	Grade 1 prostat asiner adenokarsinomunda STMN1 ve CD1 immünreaktivitesi	62
Şekil 12.	Grade 3-4 prostat asiner adenokarsinomunda STMN1 ve CD1 immünreaktivitesi	63
Şekil 13.	mHR prostat asiner adenokarsinomunda STMN1 ve CD1 immünreaktivitesi	63
Şekil 14.	Kaplan Meier Analizine Göre; Olguların Genel Sağkalım Grafiği.	70
Şekil 15.	CD1 için ROC Eğrisi	71
Şekil 16.	Statmin-1 için ROC Eğrisi	72
Şekil 17.	Kaplan Meier yöntemiyle CD1 Düzeyinin PFS Üzerine Etkisi	73
Şekil 18.	Kaplan Meier analizine göre Olguların Evrelere Göre Sağkalım Grafiği	74
Şekil 19.	Kaplan Meier’e Göre CD1 Düzeylerine Göre Ortalama Sağkalım Eğrisi	74
Şekil 20.	Kaplan Meier’e Göre STMN1 Düzeylerine Göre Ortalama Sağkalım Eğrisi	75

KISALTMALAR LİSTESİ

ADT	: Androjen deprivasyon tedavisi
ASAP	: Atipik küçük asiner proliferasyon
BPH	: Benign Prostat Hiperplazisi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CTC	: Dolaşımdaki tümör hücreleri
DES	: Dietilstilbestrol
DRM	: Dijital Rektal Muayene
EAU	: Avrupa Üroloji Birliği
EPU	: Ekstraprostatik uzanım
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GS	: Gleason skoru
HDR	: Yüksek doz hızlı
IHC	: İmmunohistokimyasal
ISUP	: International Society of Urological Pathology
IV	: İntavenöz
KS	: Kemik Sintigrafisi
LDH	: Laktat dehidrojenaz
LDR	: Düşük doz hızlı
LVİ	: Lenfovasküler invazyon
mpMR	: Multiparametrik Prostat MR
MR	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSI-H	: Mikrosatellit kararsızlığı
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
PAP	: Prostatik asit fosfataz
PCa	: Prostat kanseri
PFS	: Progression Free Survival
PIA	: Proliferatif İnflamatuvar Atrofi
PIN	: Prostatik İntraepitelial Neoplazi
PNİ	: Perinöral invazyon

PO	: Peroral
PSA	: Prostat spesifik antijen
RT	: Radyoterapi
SPECT	: Single-photon emission bilgisayarlı tomografisi
STMN1	: Statmin-1
SVİ	: Seminal vezikül invazyonu
TRUS	: Transrektal ultrasonografi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü



1. GİRİŞ

Prostat kanseri (PCa), dünya genelinde erkeklerde en sık görülen 2. kanser ve kanser ilişkili ölümlerde 5. sırada yer almaktadır (1). Gelişiminde hormonal faktörlerden özellikle androjen yolağının önemli olduğu bilinen PCa, genellikle 50 yaş üstü bireylerde görülür (2).

Prostat kanserinin tedavisi hastanın yaşına genel durumuna, gleason skoruna (GS), prostat spesifik antijen (PSA) düzeyine, PSA yükselme hızına göre bireyselleştirilmelidir. Tedavi seçenekleri arasında erken evrelerde hormonal tedavi, cerrahi veya radyoterapi; ileri evrelerde ise hormonal tedavi, kemoterapi, immünoterapi, palyatif radyoterapi, radyoizotop tedavileri önerilmektedir. Tedavi basamaklarının her aşamasında öncelikli olarak hormonal tedavi yer almıştır. Androjen yoksunluk tedavisi (ADT) PCa tedavisinin ana mihenk taşı oluşturmaktadır. ADT, PCa'nın her aşamasında yer almaktadır. ADT'ye rağmen 12-18 ay içinde prostat kanserli olguların çoğunluğu androjen ablasyonuna direnç kazanmaktadır (kastrasyona dirençli PCa; serum testosteron düzeyinin <50 ng/ml'de olması, ölçülebilir lezyonların büyümesi, yeni organ, nodal tutulumların gelişmesi, beraberinde PSA yüksekliğinin gözlenmesi) (3). "Prostat Cancer Clinical Trials Working Group" 2008 rehberine göre; ≥ 2 kemik lezyonu, ameliyat sonrası prostat tümörü lojunda nüks, yeni uzak metastatik lezyonların gelişmesi (3).

Prostat kanseri kemorezistans bir tümör olmakla beraber dosetaksel, yapılan çalışmalarda ileri evre kastrasyona dirençli PCa'nın tedavisinde ilk basamak standart tedavi olmuştur (4, 5). Metastatik hormonorezistan PCa (mHRPCa)'da dosetaksel sonrası tedavi seçenekleri; kabazitaksel (6), abirateron (7, 8), enzalutamid (9, 10), sipuleucel-T aşısı (2010'da FDA onayı aldı) (11) ve abirateron (2012 de FDA'dan kullanım onayı aldı)'dur.

Prostat kanseri olan olguların %90 kadarında kemik metastazı ortaya çıkmakta ve ciddi morbitideye neden olmaktadır. Ağrılı kemik metastazlarında ve iskelet ile ilişkili komplikasyonlarda bifosfanatlardan yararlanılmaktadır. Radyonüklid tedavilerdeki gelişmeler çok hızlı seyretmekte ve radium-223 diklorid (radium-223) de PCa tedavisinde yer almaya başlamıştır (12). PCa olgularında bir çok ajan biyobelirteç açısından araştırılmış ancak klinik kullanıma yansiyacak, PSA'dan daha

değerli tedavi cevabını ve olası metastatik noktaları öngörebilecek prognostik ve prediktif bir biomarkır henüz halihazırda mevcut değildir.

Klinik kullanıma elverişli yeni potansiyel ilaçların hazırlanması da tümör biyolojisinin daha iyi anlaşılması ile olmaktadır. Metastatik tümör dokusunun angiogenesizi, invazyonu, intravasküler fazları ve ekstrasvazasyonunun daha iyi aydınlatılması ile hangi aşamalarda problem olduğu, bu problemin hangi yolak veya yöntemlerle aşılabileceği yavaş yavaş anlaşılmaya başlanmıştır.

Bu çalışmada PCa sürecinde siklin D1 ve statmin-1 ekspresyonu ile klinikopatolojik özelliklerin ilişkisi değerlendirilip; metastatik süreçteki rolleri ve yeni tedavi algoritmaları için hedef olarak gösterilip gösterilemeyecekleri araştırıldı.

1.1. Prostatla İlgili Genel Bilgiler

1.1.1. Prostat Bezinin Anatomisi

Prostat bezi simfizis pubis'in inferiorunda yerleşmiş kabaca huni şeklinde yaklaşık 20 gr ağırlığında erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezidir. Prostatın bazis kısmı mesane boynuna otururken apeks kısmı ürogenital diyaframın hemen proksimaline oturur (13).

Erişkin prostatı üzerindeki ayrıntılı anatomik histolojik çalışmalardan sonra Mc Neal (14) 1968'de glandüler elemanları: santral, periferik ve tranzisyonel zon olmak üzere 3; nonglandüler yapıları ise anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere 2 bölgeye ayırmıştır. Bu zonların her birinden farklı hastalıklar gelişmektedir (15).

Tablo 1. Prostatın glandüler zonları ve görülen hastalıklar (16)

	Santral zon	Transizyonel zon	Periferik zon
Atrofi	Sık değil	Değişken	Sık
Nodüler Hiperplazi	Nadir	Sık	Nadir
Prostatit	Sık değil	Değişken	Sık
Karsinom (Kanser oranları)	Sık değil (%5)	Sık (%25)	Sık (%70)

1.1.2. Prostat Histoloji ve Fizyolojisi

Geniş bir depolama kapasitesine sahip prostat bezi kalsiyum, sitrat, fosfat, pıhtılaşma enzimleri ve fibrinolizin gibi maddeler içeren ve semen salgısının büyük kısmını oluşturan alkali yapıda bir sıvı salgılar (17). Bu sıvı bez içerisinde yavaş bir süreçte birikip ejakülasyon sırasında hızlı şekilde dışarı salgılanır (18).

Prostat bezleri, prostatik üretra çevresinden köken alıp kapsül altında sonlanırlar. Her üç zondaki prostatik glandlar ve duktusların yapısı mikroskopik olarak birbirine benzese de yapısal olarak küçük farklılıklar göstermektedir. Periferik ve transizyonel zondaki kanallar ve asiniler belirgin dalgalanmalar içeren basit yuvarlak, tam sirküler olmayan yapı gösterirler. Santral zondaki duktus ve asiniler transizyonel ve periferik zondakilerle karşılaştırıldığında belirgin olarak büyüktür (18).

Prostat glandı içerisinde 3 tip hücre bulunur: Bunlar; sekretuar hücreler, bazal hücreler ve nöroendokrin hücrelerdir (16).

a) Sekretuar (luminal) hücreler; küçük yuvarlak nükleuslu, nükleolü belirsiz, ince granüler kromatinli, soluk sitoplazmalı küboidal/kolumnar hücrelerdir. Prostat spesifik antijen (PSA), Prostat-spesifik asit fosfataz (PSAP), Androjen reseptör, asidik müsin, sitokeratin (CK) 8 ve 18 pozitif iken CK5/6, CK14 ve p63 negatiftir. Karsinoma hücrelerinin yalnızca bir kısmı luminal fenotipe sahiptir.

b) Bazal hücreler; bazal membran üzerine oturmuş, yassı, belirsiz, uzamış şekilli hücrelerdir. Yüksek proliferatif aktiviteye sahiptirler. Prostatik kök hücreleri veya rezerv hücreleri olarak da adlandırılırlar. Bu hücreler yüksek molekül ağırlıklı keratinler (34 β E12, CK5/6, CK14 gibi) ve p63 pozitiflerdir. CD44'ü ekspres eder ancak prostatik sekretuar proteinlerini üretmemektedir. Bazal hücreler, PSA ekspres etmez, hayatta kalmak için androjene ihtiyaç duymazlar, fakat kastrasyon sonrası androjene yanıt verirler (19).

c) Nöroendokrin hücreler; çoğunlukla ışık mikroskopunda fark edilemeyen, fonksiyonları net olarak bilinmeyen, organın büyüme ve gelişmesinde endokrin-parakrin rol oynadığı düşünülen hücrelerdir. En yoğun veromontanum çevresinde bulunurlar. Serotonin ve kromogranin ile immünohistokimyasal olarak reaksiyon gösterirler.

Primer PCa daha çok atipik bezler, güçlü androjen reseptör (AR) sinyali ve bazal hücrelerin bulunmaması ile karakterize luminal fenotipe sahiptir (20). Özellikle, bazal hücrelerin yokluğu prostat adenokarsinoması için tanısal bir özelliktir (21).

Prostattaki, premalign lezyonlar; benign (iyi huylu) prostat hiperplazisi, proliferatif inflamatuvar atrofi ve prostatik intraepitelyal neoplazidir (22).

1.2. Prostatın Benign Lezyonları

1.2.1. Benign Prostat Hiperplazisi (BPH)

Benign prostat hiperplazisi yaşlı erkeklerde yaşam kalitesini olumsuz etkileyen en yaygın ürolojik hastalıklardan biridir (23). Post-natal prostat büyümesi, ergenlik döneminde, endojen testosterondaki artışa bağlı olarak ortaya çıkar. BPH, transisyon bölgesinden köken alan, üretranın daralmasına neden olan ve üriner retansiyon ile sonuçlanan kronik bir hastalıktır (24).

Bununla birlikte, bu hiperproliferatif bozukluk kansere neden olmaz. BPH, histolojik olarak, epitelyal tabakanın hiperproliferasyonu ve luminal hücrelerin genişlemesi gibi özellikler gösterir (25). Epidemiyolojik çalışmalar, yaş, genetik faktörler ve seksüel hormonların BPH için risk faktörleri olduğunu göstermektedir (26).

1.2.2. Proliferatif İnflamatuvar Atrofi (PIA)

Proliferatif inflamatuvar atrofi, inflamasyonla birlikte atrofik epitelyal hücrelerin varlığı ile karakterizedir. Hücresel hasara yanıt olarak rejenerasyona uğramış bir lezyonu gösterir. Proliferatif inflamatuvar atrofi, PCa prekürsörü bir lezyon olarak kabul edilen yüksek dereceli “Prostatik İntraepitelyal Neoplazi” (PIN) ile direkt morfolojik transformasyonda gözlemlenebilir (27). İnflamatuvar bir olayla dokuya verilen hasar, epitelyumdan fokal rejeneratif hiper-proliferatif yanıt olarak, PIA’ya yol açar. Proliferatif inflamatuvar atrofinin hem gelişimsel alan etkisi hem de karsinogenezin basamaklı ilerlemesi için, PIN ve kanserli dokularla birleştiği gösterilmiştir (27, 28).

1.2.3. Prostatik İntraepiteliyal Neoplazi (PIN)

Prostat kanserinin başlıca öncül lezyonu olarak PIN lezyonları tanımlanmıştır (29). Prostatik intraepiteliyal neoplazinin karakteristik özellikleri, genişlemiş nükleuslar ve nükleoller dahil olmak üzere adenokarsinom görünümü ve önceden var olan benign bezler içinde bulunan kromatin değişiklikleri ile birlikte luminal epitelyal hücrelerdir.

Histolojik olarak; karmaşık, mikropapiller, delikli ve düz olmak üzere dört ana yüksek dereceli PIN paterni bulunmaktadır. Diferansiyel tanımlama açısından, yüksek dereceli PIN'in, bazı invaziv adenokarsinom formlarından ayırt edilmesi zaman zaman zor olabilir (30).

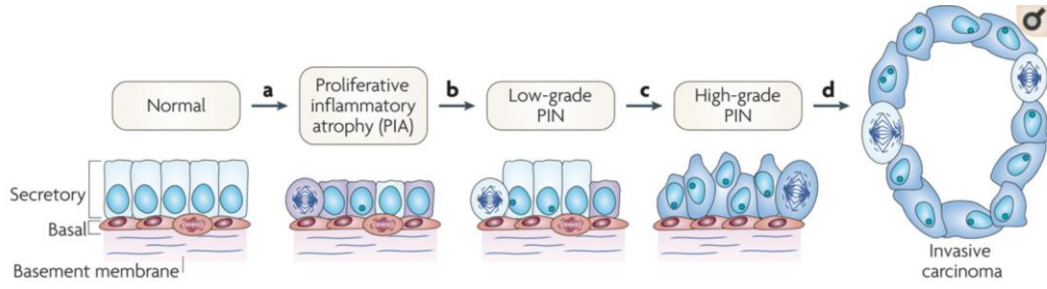
Prostatik intraepiteliyal neoplazi lezyonları üç derecelidir. Bunlar;

1. Hafif veya düşük skorlu,
2. Orta dereceli,
3. Şiddetli.

Prostatik intraepiteliyal neoplazi 2 ve 3 yüksek dereceli PIN (HGPIN) olarak kabul edilmektedir (Şekil 1). Yüksek dereceli PIN'in invaziv karsinomun bir öncüsü olduğu düşünülmektedir. Yüksek dereceli PIN ve erken invaziv kanserle sonuçlanan süreklilik, bazal hücre tabakası ve bazal membranın bozulması, ilerleyici sekresyon farklılaşma belirteçleri kaybı, nükleer ve nükleolar anormalliklerin artması, proliferatif potansiyelin artması ve DNA içeriğinde varyasyonun artması ile karakterizedir.

Klinik çalışmalar, PIN'in karsinom gelişiminden en az 10 yıl önce görüldüğünü ve düşük seviyeli-PIN (LGPIN) olarak değerlendirilen PIN 1'in erkeklerde otuz yaşından sonra ortaya çıktığını göstermektedir. Prostatik intraepiteliyal neoplazinin karsinom ile olan güçlü ilişkisi nedeniyle erken tanınması klinik olarak çok önemlidir (31).

Yüksek dereceli PIN ve PCa'da sıkça rastlanan genel değişiklikler arasında 8p kromozomal bölgesinin kaybı bulunmaktadır. Benzer şekilde, CpG adacıklarının hipermetilasyonu sonucu glutatyon-S-transferazın ekspresyonunun azalması ya da kaybolması, tümör dokusunda olduğu kadar yüksek dereceli PIN lezyonlarında da görülür (32, 33). Benign lümen hücreleri ile karşılaştırıldığında; yüksek dereceli PIN ve adenokarsinomda MYC ve Bcl-2 aşırı eksprese edilir (30).



Şekil 1. Prostat Kanserinin İlerlemesinin Moleküler Modeli (34)

1.3. Prostat Kanseri

Prostat bezinin en sık karşılaşılan tümörleri adenokanserlerdir. Adenokarsinomların %90'dan fazlası epitel kaynaklıdır. Adenokanserlerin yaklaşık %70'i periferel zondan, geriye kalan %30'u transizyonel zon ile santral zondan gelişmektedir.

Prostat kanserinin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2016 yılı histolojik sınıflamasında değişiklikler olmuştur. 2016'da revize edilen yeni sınıflamaya göre prostat tümörleri:

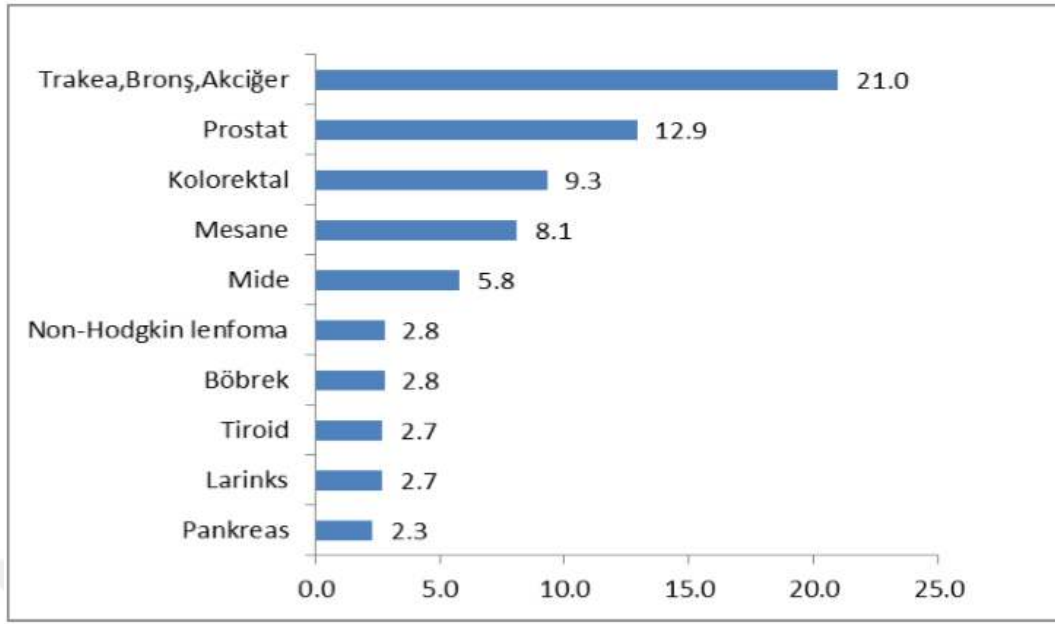
- Epitelyal tümörler,
- Nöroendokrin tümörler,
- Mezenkimal tümörler,
- Hematolenfoid tümörler,
- Diğer tümörler ve
- Metastatik tümörler olarak 6 gruba ayrılmıştır.

Tablo 2. Prostat Kanserinin Histolojik Sınıflandırması (35)

EPİTELİYAL TÜMÖRLER	MEZENKİMAL TÜMÖRLER
<i>Glandüler Neoplaziler</i>	Malignite potansiyeli belirsiz stromal tümör
Asiner Adenokarsinom	Stromal sarkom
Atrofik	Leiomyosarkom
Psödohiperplastik	Rabdomyosarkom
Köpüksü	Leiomyom
Kolloid	Anjiyosarkom
Taşlı yüzük hücreli	Sinovyal sarkom
Onkositik	Enflamatuvar myofibroblastik tümör
Pleomorfik dev hücreli	Osteosarkom
Sarkomatoid	Dediferansiye pleomorfik sarkom
Prostatik intraepitelyal neoplazi-yüksek grade	Soliter fibröz tümör
Intraduktal karsinom	Hemanjiyom
Duktal adenokarsinom	Granüler hücreli tümör
Kribriform	HEMATOLENFOİD TÜMÖRLER
Papiller	Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma
Solid	Kronik Lenfositik Lösemi/küçük lenfositik lenfoma
Urotelyal karsinom	Foliküler lenfoma
<i>Squamöz Neoplaziler</i>	Mantle hücreli lenfoma
Adenosquamöz karsinom	Akut myeloid lösemi
Squamöz hücreli karsinom	B lenfoblastik lösemi/lenfoma
Bazal hücreli karsinom	DİĞER NADİR GÖRÜLEN TÜMÖRLER
NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER	Kistadenom
Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren adenokarsinom	Nefroblastom
İyi diferansiye nöroendokrin tümör	Rabdoit tümör
Küçük hücreli nöroendokrin karsinom	Germ hücreli tümörler
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom	Şeffaf hücreli adenokarsinom
	Melanom
	Paragangliom
	Nöroblastom
	METASTAZ

1.3.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

Türkiye’de her yıl yaklaşık olarak 174 bin kişi kanser tanısı almaktadır. Bunların 103.070’i erkek, 71.233’ü ise kadındır (36). TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından 2018 yılında yayınlanan 2015 yılı kanser verilerini içeren rapora göre PCa erkeklerde tüm yaş grupları içerisinde ikinci en sık görülen kanser türüdür (37, 38).



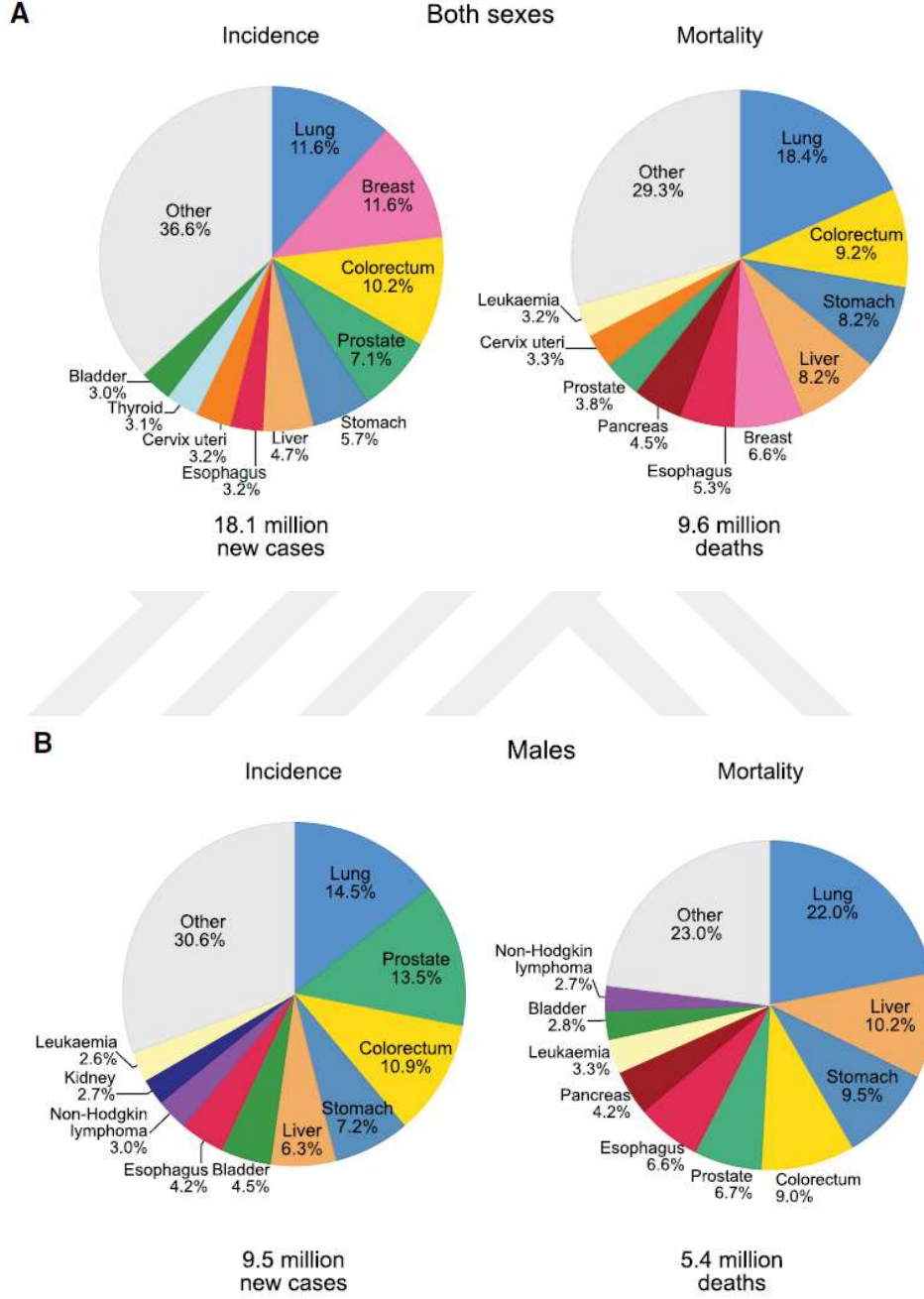
Şekil 2. Tüm Yaş Gruplarındaki Erkeklerde En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (38)

Estimated New Cases						
			Males	Females		
Prostate	174,650	20%			Breast	268,600 30%
Lung & bronchus	116,440	13%			Lung & bronchus	111,710 13%
Colon & rectum	78,500	9%			Colon & rectum	67,100 8%
Urinary bladder	61,700	7%			Uterine corpus	61,880 7%
Melanoma of the skin	57,220	7%			Melanoma of the skin	39,260 4%
Kidney & renal pelvis	44,120	5%			Thyroid	37,810 4%
Non-Hodgkin lymphoma	41,090	5%			Non-Hodgkin lymphoma	33,110 4%
Oral cavity & pharynx	38,140	4%			Kidney & renal pelvis	29,700 3%
Leukemia	35,920	4%			Pancreas	26,830 3%
Pancreas	29,940	3%			Leukemia	25,860 3%
All Sites	870,970	100%			All Sites	891,480 100%

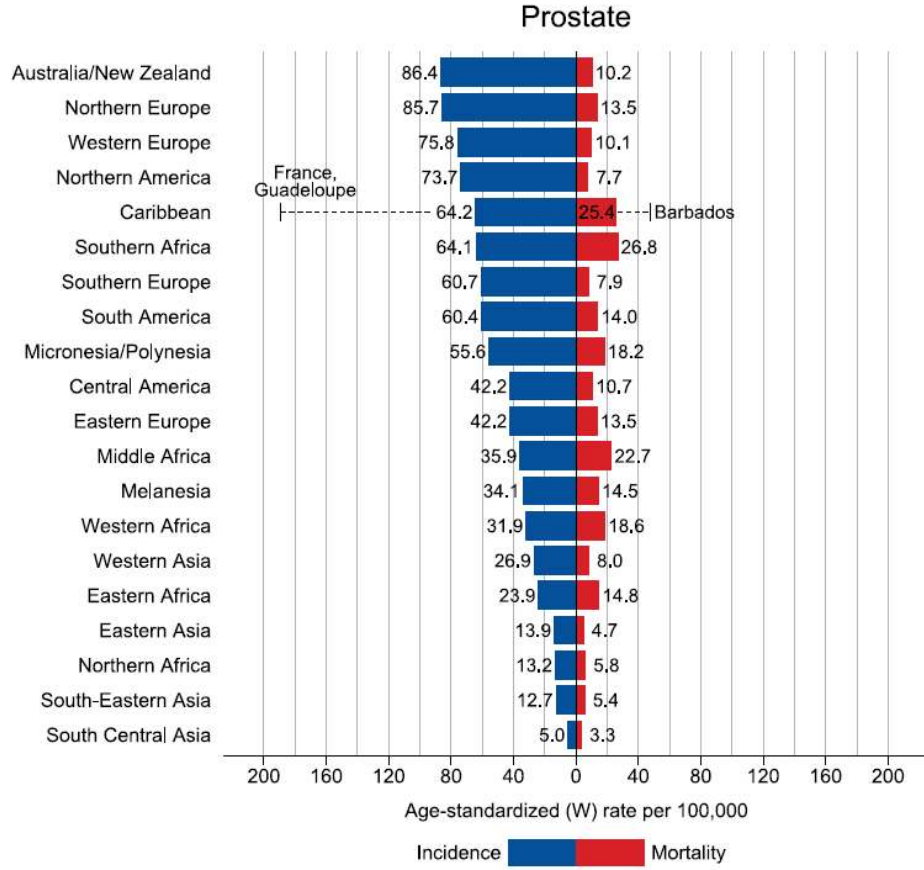
Estimated Deaths						
			Males	Females		
Lung & bronchus	76,650	24%			Lung & bronchus	66,020 23%
Prostate	31,620	10%			Breast	41,760 15%
Colon & rectum	27,640	9%			Colon & rectum	23,380 8%
Pancreas	23,800	7%			Pancreas	21,950 8%
Liver & intrahepatic bile duct	21,600	7%			Ovary	13,980 5%
Leukemia	13,150	4%			Uterine corpus	12,160 4%
Esophagus	13,020	4%			Liver & intrahepatic bile duct	10,180 4%
Urinary bladder	12,870	4%			Leukemia	9,690 3%
Non-Hodgkin lymphoma	11,510	4%			Non-Hodgkin lymphoma	8,460 3%
Brain & other nervous system	9,910	3%			Brain & other nervous system	7,850 3%
All Sites	321,670	100%			All Sites	285,210 100%

Şekil 3. ABD’de yeni tanı kanser vakalarının ve kansere bağlı ölümlerin cinsiyete göre dağılımı, ABD, 2018 (39)

2018 GLOBOCAN verilerine göre; PCa için 2018’de dünya genelinde 18,1 milyon yeni vaka ve 9.6 milyon kanserle ilişkili ölüm olduğu tahmin ediliyor.



Şekil 4. 2018’de (A) Her İki Cinsiyet İçin En Sık Görülen 10 Kanserın vaka ve Ölümünün Dağılımı (B) Erkek Cinsiyet İçin En Sık Görülen 10 Kanserın vaka ve Ölümünün Dağılımı (1)



Şekil 5. 2018 Yılı Prostat Kanseri için Bölgeye Özgü Yaş Standartlarına Göre İnsidans ve Ölüm Oranı (40)

Prostat kanseri 2018’de dünya çapında yaklaşık 1.3 milyon yeni vaka ile erkeklerde en sık görülen ikinci kanser ve 359.000 kanser ilişkili ölümle erkeklerde beşinci önde gelen kanser ölüm nedeni olduğu görüldü.

Dünya ülkelerinin yarısından fazlasında (185’in 105’inde) görülen PCa; özellikle Amerika, Kuzey ve Batı Avrupa, Avustralya/Yeni Zelanda, Sahra Altı Afrika’da sık görülür. Özellikle Sahra Altı Afrika ve Karayipler’in de içinde olduğu 46 ülkede, erkekler arasında kanser ölümünün önde gelen nedenidir (40).

1.3.2. Risk Faktörleri

Yaş: Yaş ve kanserler arasındaki ilişki incelendiğinde PCa yaşla ilişkili en önemli malignitedir. Klinik olarak tanı konulan PCa nadiren 40 yaşından önce ortaya çıkar, daha sonra sıklığı yaşla artar; 65 ve 74 yaşları arasında zirve yapar. Yaşlı

erkeklerde gizli prostat kanserinin yaygın prevalansı ve yaşla dramatik artışı, birden fazla ülkede yapılan otopsi çalışmalarında gösterilmiştir (41).

Prostat kanseri ileri yaştaki erkeklerin hastalığıdır. Tanı anındaki ortalama yaş 68 iken yeni tanı almış olguların %63'ü 65 yaşından büyüktür. 85 yaşında, PCa olma riski tüm dünya da %0.5-20 arasında değişir. Otopsi çalışmaları sonuçlarına göre; 4. dekaddaki erkeklerin %30'u, 6. dekaddaki erkeklerin %50'si ve 85 yaş üstü erkeklerin %75'inden fazlasında histolojik (latent) PCa'ya rastlanmıştır. 50 yaşından küçük erkeklerde PCa tanısı tüm vakaların yalnızca %2'si kadardır (42).

Aile Hikayesi: Yapılan çalışmalarda prostat adenokarsinomlarının %5-10'unda genetik yatkınlık bulunmuştur (43). Birinci derece akrabasında PCa olanların hayatları boyunca PCa tanısı alma ihtimali, olmayanlara göre 2 kat fazla iken, birinci derece yakınlarından iki ya da daha fazla kişide PCa bulunanlarda bu risk 5-11 kata kadar çıkmaktadır (44).

Yaşam Tarzı ve Beslenme Alışkanlıkları: Diyetin PCa riski ile ilişkisini gösteren güçlü kanıtlar bulunmamıştır. Avrupa Prospektif Kanser ve Nutrisyon Araştırması'ndan (EPIC) elde edilen sonuçlara göre İnsulin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-1) düzeyleri ve süt ve süt ürünlerinden elde edilen yüksek protein alımı ile PCa gelişme riski arasındaki ilişkinin zayıf olduğu sonucuna varılmıştır (45).

Prostat kanseri ile selenyum alımı ve düzeyi arasındaki ilişki karmaşıktır. Yapılan bir çalışmada (46), PCa tanılı ve kontrol grubu selenyum düzeylerine kanda ve tırnakta bakılmış. Selenyum seviyesinin kanda ölçüldüğü vakalarda selenyum düzeyi, prostat kanseri riski arasındaki ilişki anlamlı değildi ancak; yüksek kan selenyum seviyeleri düşük agresif hastalık riski ile ilişkilendirilmiştir. Selenyumun kan yerine tırnaklarda ölçüldüğü durumlarda, tırnak selenyum düzeyi hem agresif olmayan hem de agresif hastalıkta prostat kanseri insidansı ile ilişkiliydi.

Daha önce diyetle likopen alımıyla yapılan çalışmalar PCa riskiyle ilişkili bulunmamıştı. Sağlık Çalışanlarının İzleme Çalışmasında 51.529 hastadan oluşan bir çalışma analizinde, likopenin diyetle alımının, prostat kanseri insidansının düşük olması ve ölümcül prostat kanseri riskinin azalması ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (47). Tümör biyobelirteçlerinin analizi, bu gözlemlerin altında yatan mekanizmada likopenin, tümör neoanjyogenezinin inhibisyonunda olası bir rolü ile ilişkilendirmişti.

Sigara: Sigara ile prostat kanseri gelişimi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar net bir sonuç vermemiştir. Benzer durum alkol kullanımı için de söylenebilir (48). Ancak; son dönemde yapılan bir çalışmada RP ya da RT almış lokalize PCa tanılı hastalarda sigaranın PCa mortalite ve kötü prognozu ile ilişkili olduğu görülmüştür (49).

İrk: Farklı etnik gruplarda prostat karsinom insidansı değişkenlik göstermektedir. PCa, siyahlarda beyaz veya İspanyol erkeklerden daha sık görülür, bu durum diyet ve/veya genetik faktörlerin bir kombinasyonu ile ilişkili olabilir (50). Pek çok çalışma Afrika kökenli Amerikalı erkeklerin serum PSA seviyelerinin daha yüksek olduğunu, daha kötü Gleason skorlarına sahip olduğunu, tanı anında hastalığın daha ileri bir evresine sahip olduğunu göstermiştir (43).

Hormonal Faktörler: Androjen hormonunun, androjen reseptörleri üzerinden tümör hücresinin transkripsiyonunu artırarak prostat karsinomunda progresyona neden olduğu biliniyor. Benzer şekilde Testosteron ve metaboliti Dihidrotestosteron da aynı yolu izleyerek karsinom gelişme ihtimalini artırır (51). Çok sayıda çalışmada çeşitli seks hormonlarının serum seviyeleri ile prostat kanseri gelişimi arasındaki ilişki incelenmiştir. Ancak son yapılan çalışmaların havuzlanmış bir analizi incelendiğinde; serum cinsiyet hormonu seviyeleri ile prostat kanseri arasındaki ilişkiye dair en kesin veri; (52) serum testosteron, dihidrotestosteron (DHT) ve tanı öncesi elde edilen diğer aktif androjen türevleri konsantrasyonlarının, artmış prostat kanseri riski ile ilişkili olmadığını gösterdi.

Enfeksiyon ve Kronik İnflamasyonlar:

Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar: Prostat kanseri gelişimi arasında bazı çalışmalarda artmış risk bildirilmiş ancak riski artırmadığı yönünde yapılan yayınlar da çoğunluktadır (53, 54). Giles ve ark. (55) tarafından yapılan çalışmada ise ejakülasyonun PCa'dan koruyucu etkiye sahip olduğu görülmüştür.

Prostatit: Prostatit ile yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, prostatitli erkeklerde prostat kanseri riskinde anlamlı ancak düşük bir artış (yaklaşık 1.5 ila 2 kat) olduğunu göstermektedir. Ayrıca, PSA değerlerinin prostatitte yükselmesiyle, daha fazla prostat biyopsisi kararı verilerek kanser teşhisi konma olasılığı daha da yükselecektir (56, 57).

Metabolik sendromun PCa gelişme riski ile zayıf ve anlamlı olmayan bir ilişkisi olduğu düşünölmekle birlikte, bu ilişki coğrafi bölge farklılıkları ile değışkenlik göstermektedir. Metabolik sendromun komponentleri incelendiğinde, yalnızca hipertansiyon ve bel çevresi ölçümlerinin (>102cm) PCa gelişme riskinde artışa neden olduğu ve PCa gelişme riskini sırasıyla %15 ile %56 oranlarında arttırdığı tespit edilmiştir (58). Özellikle diabetes mellitus ve obezitenin hastalığın gelişiminde rolü olabileceğı bildirilmiştir (59).

Yapılan çalışmalar PCa hastalarında obezite ile hastalık agresifliğı arasında açık bir ilişki olduğunu göstermiştir. Hem tedaviyi takiben biyokimyasal nüks oranında ve hem de prostat kanserine özgü mortalitede bir artış görölmüştür (60, 61). Patolojisi net anlaşılmasa da nüks oranı ve mortalitedeki artış obezite derecesi ile orantılı bulunmuştur.

1.3.3. Prostat Kanseri Taraması ve Prostat Kanserinde Erken Tanı

Prostat kanserinin toplumda sık görölen bir kanser türü ve aynı zamanda önemli bir ölüm sebebi olması sonucunda toplum taramaları ile erken tanı imkanları araştırılmıştır. Halen PCa'ya erken tanı konmasına tek başına olanak verecek kesin sınır değeri ile tanımlanmış bir laboratuvar testi mevcut değildir. Günümüzde DRM (Dijital rektal muayene) ve serum PSA ölçümleri beraber kullanılmaktadır. PSA değeri 4-10 ng/dl) kalması durumunda ise serbest PSA/total PSA oranına başvurulabilmektedir. Avrupa Üroloji Birliğı (European Association of Urology-EAU) tarafından yayınlanan güncel klinik rehberlerde 10-15 yıllık yaşam beklentisi olan ve genel sağık durumu iyi bireylere PCa taraması ve muhtemel faydaları hakkında kişiselleştirilmiş bilgi verilmesi önerilmektedir. Bunun yanında aşağıdaki gruplara dahil bireylerde PCa yönünden artmış risk olması nedeniyle erken PSA ölçümü önerilmektedir (62):

- 50 yaşın üzerindeki bireyler
- 45 yaşın üzerinde ve ailesinde PCa hikayesi olan bireyler
- Afriko-Amerikan ırk mensupları
- 40 yaşında iken serum PSA değeri 1.0 ng/ml'nin üzerinde olan bireyler
- 60 yaşında iken serum PSA değeri 2.0 ng/ml'nin üzerinde olan bireyler

Sağlıklı kişilerde yapılan taramalarda anormal DRM bulguları veya PSA değerlerinde yükseklik saptandığında prostat biyopsisi alınmalıdır. Sadece PSA değerleriyle prostat biyopsisi kararı verildiğinde ise PSA değerleri dalgalanmalar gösterebildiği ve PSA hastalığa değil organa özgün bir yapı gösterdiği için ikinci bir ölçümle doğrulanmalıdır.

Özellikle BPH ve prostatitler gibi enfektif durumlarda PSA değerlerinde yükselme gözlenebilmektedir. Yine yapılan prostat biyopsisi, prostat masajı, transüretal rezeksiyon gibi girişimsel işlemler de PSA değerlerinde anlamlı yükselmelere neden olabilir. Ejakülasyon ve DRM'nin PSA üzerine etkileri üzerine farklı sonuçlar bildirilmiştir. 5 α redüktaz inhibitörü ajanların 6 aylık kullanımında PSA değerinde neredeyse yarıya kadar düşme yaptıkları gözlenmiştir.

Biyopsi yapılması için sınır olabilecek net bir PSA değeri belirlenememiştir fakat daha çok kişisel risk değerlendirmesi yapılarak karar verilmesi klinik rehberlerde önerilmiştir. Düşük PSA değerleriyle Gleason evresi yüksek adenokarsinomlar saptanabileceği gibi çok yüksek gözlenen PSA seviyelerinin nedeni de iltihabi patolojiler veya BPH gibi benign durumlar olabilmektedir. Yine nöroendokrin diferansiasyon gösteren anaplastik tümörlerde PSA değerleri normal seyredebilmektedir (63).

Eğer PSA düzeyi 4-10 ng/dl arasında ise bu durumda serbest/total PSA değerine bakılır; <%25 ise kanser olasılığı artarken, bu oran >%25 ise kanser olasılığı çok düşüktür. Ancak hiçbir zaman sadece serbest/total PSA oranı biyopsi yapıp yapılmayacağına karar vermede kullanılmaz.

1.3.4. Prostat Kanserinde Klinik Bulgular

Prostat adenokarsinomu çoğunlukla klinik bulgu vermez. Olgular nadiren üretral obstrüksiyon, pelvik ağrı veya kanama gibi bulgularla gelebilir. Eşlik eden BPH varlığı nedeniyle yapılan TUR materyallerinde de yaklaşık %10 oranında rastlantısal tümör saptanabilir (64, 65).

Prostat adenokarsinomu daha çok ileri yaş erkeklerde görülen bir tümör olduğundan, mesane tümörü nedeniyle uygulanan radikal sistoprostatektomi materyellerinde de prostatın tamamının örneklenmesi durumunda görülme sıklığı artmaktadır (66).

Bu şekilde tanı alan olgular genellikle erken evrede tespit edilirler. İleri evrelerdeki olgular rektumu infiltre etmiş bir kitle ya da metastatik hastalık ile başvurabilirler. Kemik metastazları sonucunda yaygın kemik ağrıları, supraklaviküler lenfadenopati, akciğer ya da karaciğer bulguları sonrasında bu organlara yapılacak biyopsilerde tanı koyulabilir (65, 67, 68).

1.3.5. Prostat Kanseri Tanı ve Takibinde Kullanılan Parametreler

1.3.5.1. Prostat Spesifik Antijen (PSA)

Prostat spesifik antijen, human kallikrein 3 adıyla da bilinen, genetik lokusu 19. kromozomun uzun kolunda yerleşmiş bir serin proteinazdır. Wang (69) tarafından 1979 yılında tanımlanan PSA, prostatın asinüs epitelinden salgılanan bir glikoproteindir.

Prostat spesifik antijen klinik kullanıma girdiği günden beri PCa taramasında, risk sınıflamasında ve tedavi sonrasında hastalığın takibinde kullanılmaktadır. Prostat spesifik antijen seminal sıvı içerisinde yüksek konsantrasyonda (mg/ml), serumda ise düşük konsantrasyonda (ng/ml) bulunur. Prostat spesifik antijen dokuya özgün bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Normal prostat dokusuna göre aslında kanserli dokuda daha az üretilmektedir ancak muhtemelen kanserli dokuda hücre yapının bozulmasına bağlı olarak daha yüksek miktarda kana karışmaktadır. Prostat kanseri dışında benign prostat hiperplazisi (BPH), prostatit veya transüretal girişimlere (iğne biyopsisi veya TUR gibi) bağlı yükselebilir. Karsinomdan farklı olarak bu durumlarda gözlenen yükseklik geçicidir ve tedavi sonrası PSA normal değerlerine iner (70). Normal bireylerde yüksek seyredebilir. Yaş ve ırklara göre de sonuçları farklılık göstermektedir.

Prostat bezine spesifik bir marker olan PSA'nın normal aralığı 0-4 ng/ml dir. Prostat kanserlerinin %15'inde serum PSA değerleri normal olarak görülebilmektedir (71, 72). Prostat spesifik antijen değeri 4-10 ng/ml seviyelerinde olan vakaların %25'inde yapılan prostat biyopsisi ile tanı konulabilmektedir. Prostat spesifik antijen dansitesi, PSA yükselme hızı ve serbest/total PSA oranı gibi diğer parametrelerden ,de tanıda faydalanılmaktadır (73).

1.3.5.2. Dijital Rektal Muayene (DRM)

Prostat kanseri çoğunlukla periferik zon kaynaklı olması nedeniyle, dijital rektal muayene ile tespit edilebilmektedir. Yaklaşık %18'lik bir olgu grubunda PSA değerinden bağımsız olarak DRM ile PCa tanımlanabilmektedir (74). Prostat kanserli olguların %20-25'inde PSA değeri 4ng/ml'nin altında normal değerlerdedir (75). Anormal DRM yüksek GS ile ilişkili olup, biyopsi endikasyonu doğurmaktadır (76, 77).

1.3.5.3. Prostat Biyopsisi

Prostat spesifik antijen yüksekliği ve şüpheli pozitif DRM; biyopsi endikasyonu oluşturmaktadır. Ultrason eşliğinde iğne biyopsisi tanıda altın standart olarak kullanılmaktadır. Prostat biyopsileri çoğunlukla transrektal yöntem ile yapılmaktadır. Biyopsi örnekleri, bilateral olarak apekten bazise kadar, periferik zonun en posterior ve en lateral ucuna kadar alınmalı, transrektal ultrasonografi (TRUS) ile ve DRM ile şüphelenilen alanlardan ek örneklemeler yapılmalıdır.

Daha önceden tanımlanan 'seksant biyopsi' tekniği şu anda yetersiz olarak kabul edilmekte, 8 veya daha fazla, ideal olarak 10-12 kor biyopsisi önerilmektedir (78, 79). Biyopsi yapılırken prostat bezinin periferik zonunun her bölgesinden parça alınmasına dikkat edilmeli, bu nedenle prostat bezi sağdan sola ve apekten tabana kadar taranmalı, şüpheli DRM bulguları varlığında o bölgeden ayrıca örneklemeler yapılmalıdır. Biyopsi sırasında rutin olarak 10-12 parça alınması önerilmektedir (80).

Prostat spesifik antijen değerlerinde saptanan sınırlı yükselmelerde hemen biyopsi kararı alınmamalı, PSA'yı yükseltebilme ihtimali olan idrar yolu enfeksiyonu, ejakülasyon veya prostat manipülasyonu gibi faktörler düşünülüp birkaç hafta sonra aynı laboratuvarında kontrol PSA ölçümü yapılmalıdır (81). Asemptomatik PSA yüksekliği olan olgularda ampirik antibiyotik kullanımı önerilmemektedir (82).

Prostat biyopsisi ilk tanımlandığı yıllarda parmak kılavuzluğunda yapılmış olsa da günümüzde TRUS eşliğinde veya transperineal yöntemlerle yapılmaktadır. Her iki yöntemin de PCa tanısı koymada birbirine bir üstünlüğü gösterilememiştir (83).

Aktif İzlemdeki Hastada Tekrar Biyopsi Kararı

Avrupa Üroloji Birliği (EAU) PCa Kılavuzu'nda biyopsi sonucu malignite yönünden negatif gelen biyopsilerden sonra izlem sırasında;

- Yeni rektal muayene bulgusunun ortaya çıkması,
- Total PSA değerinin yükselmeye devam etmesi durumunda,
- İlk biyopside atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) saptanması,
- Üç veya üzeri odakta yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPIN) saptanması durumunda,
- Multiparametrik MR görüntülemesinde pozitif bulgular saptanması durumunda tekrar biyopsi önerilir (84).

Tekrar biyopsi, genişletilmiş biyopsi (transizyonel zon da dahil ederek) ya da satürasyon tekniği şeklinde yapılır. Tekrar biyopsi sonucu benign ise olgu izleme alınmalı, yüksek kanser bulgusu olmadığı sürece tekrar biyopsi alınmamalıdır. Tekrar biyopsisinin genellikle ilk biyopsiden 3-6 ay sonra yapılması önerilir (85).

Multiparametrik MR görüntüleri ile ultrasonografik görüntüler karşılaştırılarak yapılan füzyon biyopsileri PCa tanısı koymada sistematik biyopsilere kıyasla daha yüksek başarı oranlarına sahiptir, ayrıca bu fark daha önce yapılan biyopsisi negatif olup rebiyopsi planlanan olgularda daha belirgindir (86, 87).

Rebiyopsilerde transizyonel zon örnekleme de mutlaka yapılmalıdır (88). Önceki biyopsi veya biyopsileri negatif olan olgularda saturasyon biyopsisi denilen, 20'den fazla örneğin alındığı biyopsi yöntemi de uygulanabilir (89). Biyopsi yapılacak olgularda profilaksi amacıyla antibiyotik kullanımı ve biyopsi sırasında lokal anestezi ile periprostatik blok yapılması önerilmektedir (84, 90). Antibiyotik profilaksisi per oral (po) veya intavenöz (IV) olarak verilebilir.

Hasta prostat biyopsisi işlemi yapılmadan önce biyopsi sonrasında hematospermi, hematüri, rektal kanama, prostatit, ateş, epididimit, üriner retansiyon gibi komplikasyonların görülebileceği konusunda ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir.

1.3.6. Patoloji

Prostat kanserinin %95'inden fazlası adenokarsinom, yaklaşık %4'ü transizyonel hücreli kanser histolojisindedir (91). Diğer tiplerini ise nöroendokrin karsinom ile sarkomlar oluşturmaktadır. Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) prekürsör lezyondur. Prostatik intraepitelyal neoplazi, sitolojik olarak prostat kanserlerine benzemekle birlikte glandüler yapısındaki bazal hücre tabakası ile PCa'dan ayrılır.

Prostat iğne biyopsisi sonucunda HGPIN tespit edildiğinde olguların yaklaşık %80'inde bu lezyona PCa eşlik ederken, bu oran LGPIN'de %20 civarındadır.

Prostat kanseri; olguların %70'inde periferik zondan, %15-20'si santral zondan ve %5-10'u transizyonel zondan gelişmektedir. Çoğu PCa multifokal olup prostatın değişik zonlarında farklı gradlarda bulunabilmektedir.

1.3.6.1. Gradlama

Prostat kanserini histolojik olarak değerlendirmede en sık olarak kullanılan Gleason sistemidir, burada glandüler yapı değerlendirilir (92). Gleason derecelendirme sistemi Donald F. Gleason (92) tarafından 1960'lı yılların sonlarına doğru geliştirilmiş olup günümüze kadar birçok kez modifiye edilmiştir (93). Gleason skorum sistemi tümör dokusundaki hücrelerin sitolojik özelliklerini değil, prostat dokusundaki glandüler yapının morfolojisini esas alan bir sistemdir (Şekil 4).

International Society of Urological Pathology" (ISUP) tarafından 2014 yılında yapılan değişiklikler sonucunda Gleason skorum sistemi günümüzdeki halini almıştır. Bu sisteme göre Gleason skoru hesaplanırken, kanser dokusunda iki adet patern birlikte izleniyorsa en sık görülen histolojik patern ilk olarak yazılır (birincil-primer patern) ve ikinci sıklıkta görülen histolojik patern (ikincil-sekonder patern) ikinci olarak not edilir. Eğer kanser dokusunda tek paterne ait görünüm mevcut ise, mevcut patern hem primer hem de sekonder patern olarak yazılır. Değerlendirilen örnekte eğer üç patern birlikte bulunuyorsa en sık görülen patern primer patern olarak yazılır ve ikinci patern sıklığına bakılmaksızın yüksek dereceli olan patern olarak not edilir, ancak %5'in altında görülen paternler sekonder olarak yazılmamalı, tersiyer (üçüncü) patern olarak ayrıca not edilmelidir. Gleason Skor 3'ün altında olan paternler

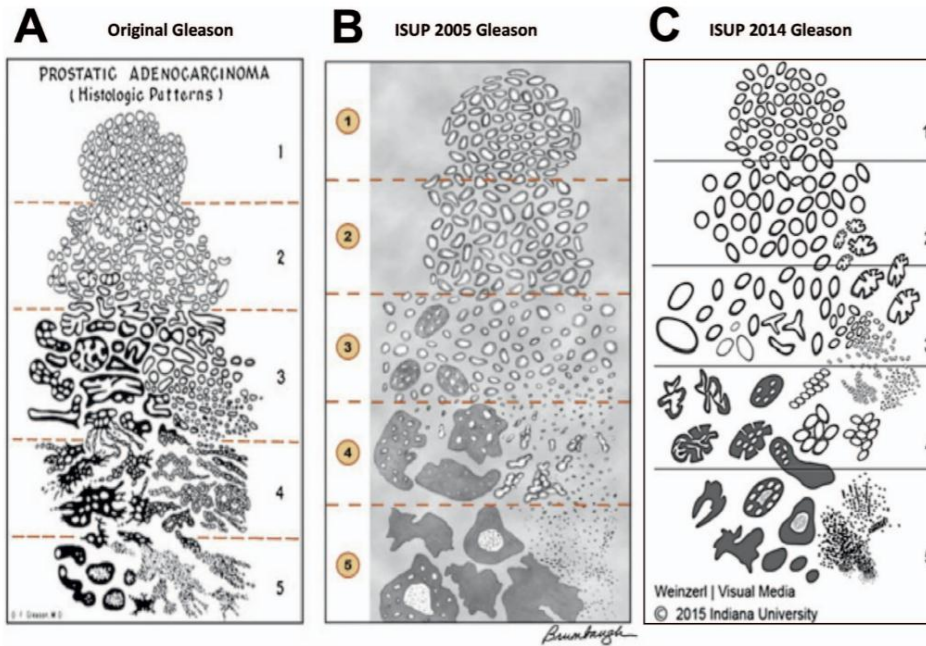
artık rapor edilmemektedir. Toplam Gleason skoru ise birincil ve ikincil paternlerin sayısal olarak toplanmasıyla hesaplanır.

Tablo 3. ISUP 2014 Gleason Skoru/Grade Karşılaştırması

Gleason skoru	ISUP grade
2-6	1
7(3+4)	2
7(4+3)	3
8 (4+4 ya da 3+5 ya da 5+3)	4
9-10	5

Gleason grad 1 ile 5 arasında değişir. En sık görülen grad ile ikinci sıklıkta görülen gradın toplamı Gleason skorunu oluşturur. Gleason skoru 2 ile 10 arasında değişmektedir. Grad 1 normal paterne yakın özellik gösterirken, grad 5'te herhangi bir glandüler patern görülmemektedir.

Gleason skoru 2-4 iyi differansiye tümör, GS 5-7 orta derece differansiye tümör, GS 8-10 kötü differansiye tümördür.



Şekil 6. Prostat Adenokarsinomunda histolojik evreler. a: Orijinal Gleason Skorlaması'na ait histolojik evreler (94) b: ISUP 2005 Gleason Skorlaması'na ait histolojik evreler (95). c: ISUP 2014 Gleason Skorlaması'na ait histolojik evreler (96).

Prostat biyopsisi için düzenlenen patoloji raporlarında GS dışında; karsinomun tipi, tersiyer patern varlığı, karsinomun yüzdesi, yüksek dereceli karsinomun total yüzdesi, seminal vezikül invazyonu (SVİ), ekstraprostatik uzanım (EPU),

lenfovasküler invazyon (LVI) ve perinöral invazyon (PNI) varlığı belirtilmelidir. İntraduktal karsinom ve kribriiform patern varsa not edilmelidir (84).

Tablo 4. Radikal Prostatektomi Spesmenlerinde Yapılan Patolojik İncelemelerde Belirtilmesi Gereken Parametreler

Histopatolojik Tip
Adenokarsinomun Tipi (Konvansiyonel asiner veya duktal gibi)
Histolojik Evre
Primer ve Sekonder Gleason Skoru
Eğer varsa Tersiyer Gleason Skoru
Total Gleason Skoru/ISUP 2014 Derecesi
Gleason 4 veya 5 varsa yaklaşık yüzdesi
Tümör Nicelikleri (Opsiyonel)
Prostattaki tümör yüzdesi
Dominant tümör nodulunun boyutları/hacmi
Patolojik Evreleme (pTNM)
Ekstraprostatik uzanım varsa; fokal/genel ayrımı yapılmalı, yer belirtilmeli, seminal vezikül tutulumu belirtilmeli
Lenf nodu varsa; yerleri, değerlendirilen lenf nodu sayısı, ve tutulum gösteren lenf nodu sayısı belirtilmeli
Cerrahi Sınır
Cerrahi sınır (CS) pozitifliği varsa yeri belirtilmeli
Diğer
Lenfovasküler invazyon/Anjiyoinvazyon varlığı
Dominant tümörün lokasyonu
Intraduktal karsinom/Kribriiform yapı varlığı

Tablo 5. EAU PCa Kılavuzu 2017 TNM Sınıflandırması.

Tx Primer tümör	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
TO	Primer tümör varlığına dair belirti yok
Klinik olarak saptanamayan tümör, Non-palpabl	
T1	T1a Rezeke edilen dokunun %5 ve azında rastgele saptanan tümör T1b Rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında rastgele saptanan tümör T1c PSA yüksekliği nedeniyle yapılan iğne biyopsisi ile saptanan tümör
Prostat içinde palpe edilebilen tümör	
T2	T2a Bir lobun yarısını veya daha azını tutan tümör T2b Bir lobun yarısından fazlasını tutan tümör T2c Her iki loba da uzanım gösteren tümör
Prostatik kapsüle doğru uzanan tümör	
T3	T3a Tek veya çift taraflı olarak ekstrakapsüler uzanım gösteren tümör (mikroskopik mesane boynu tutulumu dahil) T3b Seminal Vezikül tutulumu gösteren tümör
T4	Eksternal sfinkter, rektum, levatör kasları ve/veya pelvik duvar gibi seminal vezikül haricindeki komşu organlara fiks olan veya uzanım gösteren tümör
N-Bölgesel lenf düğümleri	
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
NO	Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok
N1	Bölgesel lenf düğümünde/düğümlerinde metastaz var
M- Uzak metastaz	
MX	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
MO	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodu tutulumu
M1b	Kemik tutulumu
M1c	Diğer tutulumlar

1.3.6.2. Prostat Kanseri Klinik Evreleme

1.3.6.2.1. (T) Evresi

Prostat kanseri tanısı alan olgularda ilk yapılacaklardan biri hastalığın klinik evresine karar vermek olmalıdır. Çünkü hastalığın klinik evresine göre prognoz ve tedavi yaklaşımları önemli farklılıklar göstermektedir. Tümörün EPU göstermesi, karsinom dokusunun periprostatik yağ dokusuna ulaşması veya prostat kapsülünü aşarak nörovasküler demet ve mesane boynu gibi dokulara uzanması olarak tanımlanır ve bu durum TNM evrelemede T3a evresine denk gelir. Seminal vezikül invazyonu varlığında ise klinik evre T3b olarak adlandırılır (84).

1.3.6.2.2. (N) Evresi

N evrelemesi tedavi planını etkileyebilecek yüksek PSA değeri, T2b-T3 evreli kanseri, kötü diferansiye tümörü ve biyopside PNI'si (+) olan olgularda yapılmalıdır (97). Gleason 4 patern varlığı lenf nodu tutulumunun (LNT) önemli belirteçlerinden olup, kor sayısından bağımsız olarak predominant Gleason 4 paterni olanlarda veya 3 kordan fazla herhangi Gleason 4 paterni olanlarda LNT riski %20-45 civarındadır (98).

1.3.6.2.3. (M) Evresi

Metastaz taraması PCa tanısı konulan olgularda kritik bir önem arz etmekte olup, metastaz varlığı veya yokluğu olguya uygulanacak tedavi algoritmalarında önemli değişikliklere neden olmaktadır.

1.3.7. Görüntüleme Yöntemleri

1.3.7.1. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)

Bilgisayarlı tomografi ve MR ile yapılan görüntülemelerde LN metastazı tespiti, LN çapı ve morfolojisine göre yapılmakta olduğundan sensitiviteyi oldukça düşük olup %40'ın altındadır (99, 100). Mikroskopik invazyonu göstermemeleri ve düşük sensitiviteyi nedeniyle düşük riskli olguların nodal evrelemesinde kullanılmamalıdır (84).

1.3.7.2. Multiparametrik Prostat MR (mpMR)

Son yıllarda PCa tanı algoritmalarındaki en önemli değişiklikler mpMR'nin klinik kullanıma girmesiyle beraber olmuştur. mpMR sırasında bir çok faktör ile değerlendirme yapılmasına rağmen, T2 ağırlıklı serilerdeki görüntüler PCa lokal evrelemesindeki en önemli bilgileri ortaya koymaktadır. mpMR bulgularının DRM, PSA ve biyopsi sonuçları ile birlikte değerlendirilmesi patolojik evreyi öngörmede kolaylık sağlayabilir (101).

1.3.7.3. Kemik Sintigrafisi

^{99m}Tc – Kemik Sintigrafisi (KS) PCa tanısı konulan olgularda en sık kullanılan yöntem olup, “Single-photon emission” bilgisayarlı tomografisi (SPECT)

ile kombine edildiğinde şüpheli lezyonların da ayrımının yüksek hassasiyetle yapılabildiği bir yöntem haline gelmektedir (102). Serum PSA seviyesi yüksekliği kemik metastazının bir belirtisi olsa da, semptomatik olgularda serum PSA değerine bakılmaksızın KS istenmesi önerilmektedir (103).

1.3.8. Prostat Kanserinde Risk Değerlendirmesi

1966 yılında Dr. Donald Floyd Gleason tarafından prostat kanserlerinin histolojik sınıflandırmada glandüler yapıların morfolojilerine göre değerlendirilmesinden sonra yapılan çalışmalar, PCa'nın prognozunu Gleason skorları ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (104, 105). Hastalığın tarama ve tanısında önemli bir yeri olan yüksek serum PSA'sının, yüksek tümör hacmi, yüksek evre ve GS, artmış EPU-SVİ-LNT-CS pozitifliği riski ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu çeşitli araştırmalarla ortaya konulmuştur (104-108).

Tablo 6. Tedavi Öncesi PCa'da Önerilen Risk Sınıflandırma Sistemleri (109).

Enstitü/Kurulu:	D ü ş ü k Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
Harvard (D'Amico) AVA EAU	cT1-2a ve GS<7 ve PSA ≤10ng/mL	cT2b Ve/veya GS=7 Ve/veya PSA 10- 20ng/mL	≥T2c veya PSA>20ng/mL veya GS8-10
GUROC* NICE	cT1-2a ve GS<7 ve PSA ≤10ng/mL	cT1-2 ve/veya GS=7 ve/veya PSA≤20ng/mL	>cT3a veya PSA>20ng/mL veya GS8-10
CAPSURE*	cT1-2a ve GS<7 ve PSA ≤10ng/mL	cT2b ve/veya GS=7 ve/veya PSA 10-20ng/mL	cT3-4 veya PSA>20ng/mL veya GS8-10
NCCN	Çok Düşük Risk T1c ve GS<6 ve PSA<10ng/mL ve 3ten az korda tutulmuş ve her bir korda %50'den az tutulmuş	cT2b veya cT2c ve/veya GS=7 ve/veya PSA 10-20ng/mL	T3a veya PSA>20ng/mL veya GS8-10
	cT1-2a ve GS2-6 ve PSA≤10ng/mL		Çok Yüksek Risk cT3b-T4
ESMO	cT1-2a ve GS<7 ve PSA <10ng/mL	Düşük veya yüksek risk grubunda olmayan hastalar	T3-4 veya PSA > 20mg/mL veya GS 8-10

* 1997 TNM sınıflandırması kullanılmıştır. (T2a: Tek lob tutulumu, T2b: Her iki lobun tutulumu, T2c kategorisi yoktur)

En sık kullanılan risk sınıflaması D'Amico'dur. Doğru evreleme ile en uygun tedavi seçeneğine ulaşılır.

Tablo 7. D'amico ile Risk Sınıflandırması

	Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk
Tanım	PSA <10 ng/ml ve Gleason skoru <7 ve cT1-2a	PSA 10-20 ng/ml veya Gleason skoru 7 veya cT2b	PSA >20 ng/ml veya Gleason skoru >7 veya cT2c
	Lokalize		Lokal-İleri

National comprehensive cancer network sınıflandırmasına göre risk grupları ve tedavi yaklaşımları şu şekildedir:

1.3.8.1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN)'a Göre Düşük Riskli Hastalık

Düşük riskli hastalığı olan hastalıklar olarak sınıflandırılır (Tablo 8).

- Prostatta aşikar tümör bulunmayan (sadece iğne biyopsisine dayalı tanı) veya prostat bezinin bir lobunda sınırlı hastalık,

- Serum PSA <10 ng/mL ve sınıf grup 1 (Gleason skoru ≤ 6)

Düşük risk taşıyan olgularda evreleme amaçlı BT ve kemik sintigrafisi incelemesine ihtiyaç yoktur.

Tedavi seçimi, farklı tedavi yaklaşımlarıyla ilişkili potansiyel avantajlar ve dezavantajlar hakkında bilgi içeren bilinçli bir hasta kararına bağlıdır.

Seri izleme ve progresyon kanıtı varsa kesin tedavinin başlatılmasıyla birlikte aktif gözetim, çoğu olgu için tercih edilen bir takip seçeneğidir (110).

1.3.8.2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN)'a Göre Orta Riskli Hastalık

Klinik olarak lokalize, orta riskli PCa olgularında daha geniş bir tümör görülebilir (ilk muayenede veya görüntülemelerde prostat lobunun yarısından fazlasını içeren (T2b) veya bilateral hastalık (T2c)), ancak EPU göstermez veya SVİ yoktur.

National comprehensive cancer network'un fikir birliğine dayalı kılavuzlarına göre, orta riskli olgular şimdi aşağıdaki gibi olumlu ve olumsuz alt gruplara ayrılmıştır:

1.3.8.2.1. Olumlu Orta Riskli Hastalık

- T2b ila T2c veya
- Gleason skoru 3 + 4 =7 (sınıf 2) veya
- PSA 10 - 20 ng/mL ve
- Biyopsi çekirdeği yüzdesi <%50

1.3.8.2.2. Olumsuz Orta Riskli Hastalık

- T2b ila T2c veya
- Gleason skoru 3 + 4 =7 (sınıf 2) veya Gleason puan 4 + 3 =7 (sınıf 3) veya
- PSA 10 ila 20 ng/mL

Orta risk grubunda, birincil Gleason skoru 4 ise kemik sintigrafisi, BT veya MR yapılması önerilmektedir.

Orta riskli olgular için tedavi seçenekleri şunları içerir:

- Bir eksternal RT ve/veya brakiterapi ile verilebilir. Nüks veya yaygın hastalık riskindeki artış nedeniyle, ADT kombinasyonu önerilmektedir. Olgular sadece RT ile tedavi edilebilse de, RT+ADT kombinasyonu alanlarda bu hastalara göre sağkalım daha uzundur.

- Açık veya minimal invaziv bir yaklaşımla gerçekleştirilebilen pelvik LND+ RP. RP yapılan olgularda cerrahi evreleme örneğindeki advers patolojik özelliklerin varlığına göre adjuvan (postoperatif) RT gerekebilir.

- Olumsuz orta risk hastalığı olan hastalar için aktif izlem yapılmamış olsa da aktif izlem, orta riskli hastalığı olanlar için bir seçenektir, ancak olgular bunun kesin tedaviyle karşılaştırıldığında daha yüksek metastaz gelişme riski taşıdığı konusunda bilgilendirilmelidir (111).

1.3.8.3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN)'a Göre Yüksek Riskli Hastalık

Klinik olarak lokalize, yüksek riskli PCa olan olgular, DRM'de (T3a) varsayılan EPU varlığına bağlı olarak daha geniş bir hastalığa sahiptir veya serum PSA yüksekliği nedeniyle yüksek risk altında olarak sınıflandırılırlar.

- PSA $\geq$ 20 ng/mL veya
- 4 veya 5 dereceli bir grup (Gleason skoru 8 ila 10)

Bu olgular için standart tedavi seçenekleri şunlardır:

- Brakiterapi ile birlikte eksternal RT veya yalnızca eksternal RT önerilir.

Uzun süreli (18 ila 36 ay) ADT bu hastalara da önerilir.

• Uzatılmış pelvik LND+RP, komşu organlara/dokuya fiksasyonu olmayan yüksek riskli olgular için bir seçenektir. RP ile tedavi edilen yüksek riskli olgular için, cerrahi evreleme örneğindeki advers patolojik özelliklerin varlığı adjuvan (postoperatif) RT ve/veya LN tutulumu (+) hastalığı olanlarda ADT başlanmasını gerektirebilir.

Eğer olgular kesin tedaviye aday değilse (örneğin, hastanın sınırlı bir yaşam beklentisi varsa) ve lokal semptomları varsa, öncelikle ADT tek başına makul bir yaklaşım olabilir (111).

1.3.8.4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN)’a Göre Çok Yüksek Riskli Hastalık

İlk değerlendirmesinde SVİ, tümörün sabitlenmesi veya komşu organlara invazyonu ile lokal olarak ileri hastalık belirtileri gösteren olgular (T3b veya T4 (tablo 6)) progresyon veya nüks için çok yüksek risk altındadırlar.

Ek olarak, primer Gleason paterni 5 olan veya Gleason skoru 8 ila 10 olan (grade grup 4 veya 5) dört veya daha fazla çekirdeği olan olgular çok yüksek riskli olarak sınıflandırılır. Bu olgular LN tutulumu açısından yüksek risk altındadır ve hepsinin tedaviden önce pelvis BT veya MR ile incelenmesi gerekir.

Biyopsi sınıf grubu 5 (Gleason skoru 9 veya 10) - Çekirdek biyopsilerinin Gleason 5 paterni olan (yani 9 veya 10’luk genel Gleason skoru, histolojik sınıf grup 5) alanları içeren olguların çoğu klinik olarak lokal ileri hastalık bulgularıyla ortaya çıkacaktır.

Yüksek risk grubundaki tüm olgulara KS, BT veya MR (mümkünse multiparametrik MR) yapılmalıdır.

1.3.9. Risk Gruplarına Göre Tedavi

Gelişmiş bölgelerde, PSA ve DRM ile yapılan taramalarla PCa’nın prostata sınırlı kaldığı vakalar giderek artmaktadır. Taramada kullanılan PSA düzeyleri

düşükçe prostat bezine sınırlı PCa hastaları erken tanı alıp, invaziv prostat tümörleri daha az sıklıkta görülebilir (112).

Bazı durumlarda tümörün moleküler özellikleri (genomik profil) de incelenebilir. Görüntüleme çalışmaları (radyonüklid kemik taraması, karın ve pelvis BT, mpMR), başlangıçta klinik evreleme ve risk tahminine bağlı olarak EPU, LN tutulumu veya uzak metastazları değerlendirmek için kullanılır.

Uzak metastaz tespiti için görüntüleme, anlattığımız klinik evreleme sistemine göre çok düşük ve düşük riskli hastalıklar için rutin olarak tavsiye edilmezken, daha ileri hastalıklar için tavsiye edilir.

Orta ve yüksek riskli hastalığı olanlara abdominal görüntüleme olsun veya olmasın kemik görüntüleme ve pelvik görüntüleme önerilmektedir (111). Multiparametrik MR, yüksek dereceli hastalığın gözden kaçmamasını sağlamak için düşük ve çok düşük risk hastalığı olan hastalarda da sıklıkla kullanılır.

Prostat kanserinde tedavi seçenekleri cerrahi, RT ve sistemik tedavi (ADT ve kemoterapi) şeklinde sayılabilir. Erken evre PCa'da RP ve/veya eksternal RT ve/veya brakiterapi; lokal ileri kanserlerde ADT ve eksternal RT; uzak metastazı olan olgulara sistemik tedavi ve palyasyon gerektiren semptom olduğunda (örneğin kemik metastazına bağlı ağrı, beyin metastazı) eksternal RT uygulanabilir (113, 114).

Tedavi yöntemi belirlenirken hastanın yaşı, genel performans durumu, ek hastalıkları, olgudan beklenen yaşam süresi, risk/zarar oranı ve tedavi düzenleyen merkezin olanakları ile birlikte hasta tercihi göz önünde bulundurulmalıdır.

Tablo 8. Risk Gruplarına Göre Tedavi Seçenekleri

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	Lokal İleri Evre
Aktif izlem	RP±PLND	RP+PLND	RP+PLND
RP	ERT±Brakiterapi+AHT	ERT±Brakiterapi+AHT	ERT+AHT
ERTveya	(6ay)	(3 yıl)	(3 yıl)
brakiterapi	Bekle ve gör	Bekle ve gör	Bekle ve gör
Bekle ve gör			

RP: Radikal prostatektomi, PLND: Pelvik lenf nodu diseksiyonu, ERT: Eksternal radyoterapi, AHT: Adjuvant hormonal tedavi

1.3.9.1. Aktif İzlem

Aktif izlem, hastanın küratif tedavi şansını kaybetmeden tedavisinin ertelenerek hastanın yakından izlenmesidir. Aktif izlemde amaç erken evre kanserlerin gereksiz tedavisinin engellenmesi ve buna bağlı morbiditenin önlenmesidir.

Aktif izlemdeki olgu seçim kriterleri;

- cT1- T2a
- Gleason ≤ 6
- PSA ≤ 10
- Transrektal prostat biyopsisinde ≤ 2 kor pozitifliği ve tutulan korlarda $\leq \%50$

tutulum

- PSA dansitesi <0.15 ng/ml/cc
- 10 yıldan fazla yaşam beklentisi.

Aktif izleme alınan olgular 6 ayda bir PSA, yılda bir DRM, 1. yılda ve sonrasında yılda bir olmak üzere prostat biyopsisi ve gereğinde mpMR ile takip edilir. Takipte; biyopsi sonucunda değişiklikler (gleason derecesinde, tutulan kor sayısında ve oranında artış), tümör evresinde artış, PSA değişikliği (özellikle doubling zamanı <3 yıl) ve hasta isteği durumlarında küratif tedaviye geçilir.

1.3.9.2. Bekle ve Gör

Ertelenmiş ya da semptomatik tedavi anlamına gelmektedir. Hastalık ile ilgili semptomla sebep olan lokal veya sistemik progresyon bulguları ortaya çıkana kadar hastayı konservatif olarak izlemeye dayanır. Yaşam beklentisi kısa (<10 yıl), yaşlı ve komorbiditesi fazla olan olgularda uygulanabilir. Amaç, hastayı tedaviye bağlı yan etkilerden korumaktır.

1.3.9.3. Radikal Prostatektomi (RP)

Prostat dokusunun eksternal sfinkter ile mesane boynu arasındaki prostatik üretra ve seminal veziküller ile birlikte negatif cerrahi sınır elde edilecek şekilde eksize edilmesidir. İleri yaş ile birlikte PCa'dan bağımsız nedenlere bağlı mortalite arttığı için yaşam beklentisi 10 yılın üzerinde olan olgulara uygulanmalıdır ve tedavi için bir yaş sınırlaması yoktur.

Radikal prostatektominin en önemli avantajı organın tamamının çıkartılması sebebiyle tümör evrelemesinin en doğru biçimde yapılabilmesidir. Kısa dönemde kanama, enfeksiyon, ürinom ve lenfösel en sık görülen komplikasyonları oluşturmaktadır. Uzun dönemde en önemli komplikasyonlar erektil disfonksiyon ve inkontinanstır.

Cerrahi; açık perineal, açık retropubik, laparoskopik ve robot yardımcı olarak uygulanabilir. Açık RP genelde retropubik yaklaşımla uygulanmaktadır. Bu yaklaşımda pelvik lenfadenektomi, sinir koruyucu uygulamalar ve cerrahi sınır negatifliği için gerekli manevralar uygulanabilmektedir.

Laparoskopik RP daha iyi görüntüleme sağlaması, daha az ağrı ve kısa hastanede kalış süresi gibi çeşitli avantajları ile açık yönteme alternatif olarak ortaya çıkmıştır. Ancak bu avantajlar hepsi aynı anda gerçekleşmeyebilir. Laparoskopik yöntem transperitoneal veya ekstraperitoneal olarak uygulanabilir.

Robotik radikal prostatektomi 3 boyutlu görüntü sağlaması, kullanılan robotik kolların fleksibilitesi ve hareket yeteneği ile laparoskopik yönteme göre önemli avantajlar sağlamaktadır. Hiçbir yöntemin uzun dönemde onkolojik ve fonksiyonel olarak birbirine üstünlüğü gösterilememiştir.

1.3.9.3.1. Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu

Düşük riskli olgu grubunda PLND endikasyonu yok iken orta risk grubunda hekim tarafından uygun görülen hasta grubunda; yüksek riskli ve lokal ileri evre hasta grubunda genişletilmiş PLND yapılmalıdır (Lateralde genitofemoral sinir, medialde mesane yan duvarı, süperiorda üreter çaprazı, distalde clouquet nodülü olacak şekilde tüm eksternal, internal iliak ve obturator lenf nodlarının çıkartılmasını içerir). Cerrahi esnasında lenf nodlarından frozen inceleme yapılmasına gerek yoktur.

1.3.9.3.2. Sinir Koruyucu Cerrahi

Preoperatif dönemde erektil disfonksiyonu olmayan düşük riskli olgu grubunda uygulanabilir. Ekstrakapsüler yayılım riski yüksek olan cT2c veya cT3 ve GS >7 olan olgularda uygulanmamalıdır.

1.3.9.3.3. Radikal Prostatektomi Sonrası Adjuvant Tedavi

Cerrahi sonrasında evresi pT3 N0 olarak saptanan olgularda adjuvant veya kurtarma (RP sonrası izlemde PSA artışı (PSA değeri 0.5 ng/ml ulaşmadan önce kurtarma RT)) tedavisi önerilir.

Cerrahi sonrası pN1 saptanan olgularda tutulan lenf nodu 2 ve üzerinde veya PSA>0.1 veya ektranodal tutulum durumlarında hastalara ADT veya ADT+ERT uygulanmalıdır.

1.3.9.4. Radyoterapi

Prostat kanserinin radyoterapisinde hedef organlar prostat ve seminal veziküldür. Prostat kanseri radyoterapisinde riskli normal doku ve organlar prostat bezi ve seminal veziküllere komşu mesane, rektum ve femur başlarıdır. Mesane büyüklüğü, şekli ve durumu bireylerin cinsine, yaşına ve içinde bulunan idrar miktarına bağlı olarak değişir. Boşken tamamen küçük pelvis içinde yer alır. Dolduğu zaman karın boşluğunda öne ve yukarıya doğru büyür. Ortalama kapasitesi yetişkin erkeklerde 220 ml (120-320)'dir. Fakat 500 ml'ye kadar kapasitesi artırılabilir.

Rektumun radyasyona yanıtı; proktit, hemoraji, fibrozis, nekroz, fibrotik yapışıklıklar, ülserasyon ve bunlara bağlı obstrüksiyon, perforasyon şeklinde görülebilir. Mesanede ise; hemoraji, fibrozis, perforasyon, hematüri, fistül, obstrüksiyon meydana gelebilir. Femur başlarında da aseptik nekroz oluşabilir. Barsaklarda ülser, hemoraji, perforasyon görülebilir (115, 116).

Lokalize PCA'nın tedavisinde RP ile RT'nin birbirine benzer etkinlikte tedaviler olduğu görülmüştür (117). Bununla beraber cerrahiye bağlı gelişen komplikasyonlarla ERT komplikasyonları karşılaştırıldığında impotans, inkontinans gibi durumlar ERT de daha az sıklıkta görülür. Cerrahiye göre ERT ile çok düşük oranda üriner inkontinans (%15,3'e %4,1) ve striktür görülür, ayrıca erektil disfonksiyon (ED) olsa bile kısa sürede (4-9 ay arasında değişir) geriye döndüğü görülmüştür (118).

1.3.9.5. Brakiterapi

Düşük doz hızlı (LDR) brakiterapi ve yüksek doz hızlı (HDR) brakiterapi olarak uygulanabilir. Düşük doz hızlı brakiterapide kalıcı implante edilen radyoaktif kaynaklar kullanılmaktadır. Yüksek doz hızlı brakiterapide ise geçici yüksek enerjili radyoaktif kaynaklar kullanılmaktadır. Transrektal USG eşliğinde yüksek litotomi pozisyonunda çekirdekçik (seed) yüklü iğneler ile transperineal olarak prostata çekirdekçikler yerleştirilerek işlem gerçekleştirilir.

Brakiterapi;

- Evre cT1b-T2a N0, M0;
- Biyopside Gleason derecesi 6 ve tutulan kordlarda tümör oranı <%50 veya Gleason derecesi 3+4 ve tutulan kordlarda tümör oranı <%33;

- PSA<10 ng/mL;
- Prostat hacmi<50 cm³;
- IPSS<12 ve Qmax>15 mL/dk olan olgularda tek başına uygulanabilir.

Orta, yüksek riskli ve lokal ileri hastalıkta ERT ile kombine kullanılabilir.

1.3.10. Hormona Duyarlı Yüksek Riskli Prostat Kanserlerinde Tedavi

Günümüzde yüksek riskli PCa olgularında uygulanması gereken optimal tedavi planı hakkında ortak bir görüş sağlanamamıştır. Yüksek riskli PCa tanılı olgularda PSA nüksü; sekonder tedavi ihtiyacı, metastaz riski ve PCa'ya bağlı ölüm açısından artmış risk taşımaktadır.

Olgulara uygulanacak tedavi planlanırken ürologlar, radyasyon onkologları, medikal onkologlar ve radyologlardan oluşan multidisipliner bir ekip tarafından tedavi planının olası fayda ve zararları tartışıldıktan sonra bu bilgiler hasta ile de paylaşılarak tedavi yöntemine karar verilmesi en uygun yaklaşımdır. Prostat kanseri tedavisinin gelişim süreci değerlendirildiğinde; özellikle lokal ileri evredeki yüksek riskli PCa vakalarında CS pozitifliği, yetersiz tedavi ve cerrahinin yol açabileceği potansiyel morbiditeler endişesiyle tedavide ilk tercih olarak adjuvan ADT ve/veya RT tercih edilebilir.

Yüksek riskli PCa'da tedavi planı yapılırken hem lokal definitif tedavi hem de sistemik tedavilerin bir arada kullanıldığı multimodal tedavi yaklaşımı gündeme gelmiştir.

1.3.10.1. Androjen Deprivasyon Tedavisi

Androjen deprivasyon tedavisi; primer androjen üreten organların cerrahi olarak çıkarılması (Bilateral orşiektomi) veya hipotalamus-hipofiz-testis aksına müdahale ile androjen üretiminin durdurulması (LHRH agonistleri/antagonistleri) ile yapılır. Antiandrojenlerin tek başına kullanımları artık önerilmemektedir. Maksimal androjen blokajının (Bilateral orşiektomi+antiandrojen, LHRH+antiandrojen) yan etki profilini arttırması ve sağ kalıma ciddi etkisinin olmaması nedeniyle ilk basamakta kullanımı önerilmemektedir.

Androjen deprivasyon tedavisi sürekli veya aralıklı olarak uygulanabilmektedir. Aralıklı tedavide hastanın PSA değeri<4 ng/ml olduğunda

tedavi kesilir (Hormonal tedavinin verildiği süre, testosteron üretiminin sağlanabilmesi için tedavi süresi 9 ayı geçmemelidir) ve PSA>20 ng/ml olduğunda tedaviye tekrar başlanmalıdır.

Lokal ileri hastalıkta kullanılan kombine tedavi (ADT+ERT) sağ kalımı arttırmakla birlikte erektil disfonksiyon riskini de artırır (119, 120).

Hormonoterapideki amaç, PCa'yı tetikleyen androjenik hormonları baskılayarak, kanser hücrelerinin çoğalmasını engellemektir. Ancak tek başına kullanıldığında kanser hücreleri zaman içinde direnç geliştirerek yeniden çoğalmaya başlayabilir. Bu nedenle, genelde RT öncesi ve sırasında, tümörün küçülmesini sağlamak için ana tedaviye destek amacıyla veya nüks ve metastaz varlığında tercih edilir (121, 122).

Prostat kanseri tedavisinde kullanılan hormonal tedavi yöntemleri :

- Kastrasyon - Bilateral Orşiektomi
- Östrojenler
- Luteinizan Hormon Salgılatıcı Hormon Agonistleri (LHRH) (löprolid, goserelin, triptorelin)
- Luteinizan Hormon Salgılatıcı Hormon Antagonistleri (Aberelix, degarelix)
- Antiandrojenler
 - a) steroidal(siproteron asetat, megestrol, medroksiprogesteron asetat)
 - b) nonsteroidal(nilutamid, flutamid, Bikalutamid)
- Yeni İlaçlar (Abirateron, Enzalutamid)

Androjen deprivasyon tedavisi, metastatik PCa için sistemik tedavinin endike olduğu veya yaygın hastalığın kanıtını olan PSA yüksekliği ve yükselme eğiliminde PSA görülmesi durumundaki olgular için başlangıç yaklaşımının standart bir bileşenidir. Androjen deprivasyon tedavisi, bilateral orşiektomi (cerrahi kastrasyon) veya tıbbi orşiektomi ile gerçekleştirilebilir.

1.3.10.1.1. Bilateral Orşiektomi

Bilateral orşiektomi (cerrahi kastrasyon) basit, maliyet-etkin bir işlemdir. Ameliyattan sonra, serum testosteron seviyeleri hızla hadım seviyesine düşer. Birçok ülkede, bilateral orşiektomi, metastatik PCa'nın başlangıç hormon tedavisi için standart tedavi olmaya devam etmektedir.

Cerrahi kastrasyon, testosteronda ani bir düşüş gerektiğinde (örneğin, medulla spinalis kompresyonu, üretra darlığı) veya tıbbi tedaviye göre maliyeti düşük ve devamlılık söz konusu olduğunda özellikle faydalı olabilir.

1.3.10.1.2. Tıbbi Orşiektomi

Tıbbi orşiektomi, hipotalamus-hipofiz eksenindeki etkileşimle testisten testosteron üretimini azaltır. En yaygın kullanılan yaklaşım, luteinize edici hormon üretimini baskılayan bir gonadotropin salgılayan hormon (GnRH) agonisti ile sürekli uyarım ve dolayısıyla testis androjenlerin sentezidir.

1.3.10.1.2.1. GnRH Agonistleri

1.3.10.1.2.1.1. Etki Mekanizması

Gonadotropin salgılayan hormon agonistleri, hipofizin gonadotropin üreten hücrelerindeki GnRH reseptörlerine bağlanır ve hem LH hem de folikül uyarıcı hormonun (FSH) ilk salınımına neden olur; bu, testisteki Leydig hücrelerinden testosteron üretiminde bir artışa neden olur.

Sentetik GnRH analogları doğal GnRH'tan daha fazla reseptör afinitesine sahiptir, enzimatik bozulmaya karşı duyarlılığı azalmıştır ve doğal GnRH molekülünden yaklaşık 100 kat daha etkilidir (123).

Gonadotropin salgılayan hormon tedavisi başlatıldığında LH'daki bu geçici artış, serum testosteronunda PCa büyümesini uyarıcı bir dalgalanmaya neden olabilir. Bu “alevlenme” kemik ağrısı, mesane obstruksiyonu veya PCa ile ilişkili diğer semptomlarda artışa neden olabilir (124). Bu nedenle, sadece GnRH ile ilk tedavi, ciddi idrar yolu tıkanıklığı veya ağrılı kemik metastazı olan hastalarda kontrendikedir. Parlama fenomeni, artmış serum testosteronun etkisini engelleyen antiandrojen tedavisi (örneğin, flutamid, bikalutamid) ile etkili bir şekilde önlenir (125).

Yaklaşık bir haftalık tedaviden sonra, GnRH reseptörlerinin gonadotropin üreten hücreleri uyarımı azalır, hipofizde LH ve FSH'nın üretiminde düşme olur (126). Serum LH'daki düşüş, tedavinin başlamasından sonraki 3-4 hafta içinde serum testosteronun kastrat seviyelerine düşmesine neden olur (127). Sürekli tedavi serum testosteronun, kastrat seviyesinde tutar.

Testosteron üretimindeki azalma, genellikle GnRH agonist tedavisinin kesilmesi ile geri dönüşümlüdür. Bununla birlikte, testosteron üretimi her zaman başlangıç seviyelerine geri dönmez ve GnRH agonist tedavisi, hasta yaşı ve diğer faktörlerin süresi ile ilişkili olabilir (128, 129).

1.3.10.1.2.1.2. Formülasyonlar

Parenteral uygulama için onaylanan GnRH agonistleri arasında loproolid, goserelin, triptorelin, buserelin ve histrelin bulunur. Buserelin hem parenteral hem de nazal formülasyonda mevcuttur. Depo formülasyonları yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlar başlangıçta testosteron seviyelerini yaklaşık bir ay süreyle baskılamak için kullanılıyordu; şimdi daha uzun süre etkili olan formülasyonlar mevcuttur ve yaygın olarak kullanılmaktadır.

Sonuçta LH, FSH sekresyonu ve buna bağlı olarak serum T düzeyi azalır. Loproolid, Goserelin ve Triptorelinin aylık, 3 ve 6 aylık depo formları mevcuttur. Serum T düzeyi genellikle 2-4 haftada kastre düzeye iner. Flare-up (Alevlenme) fenomeni nedeniyle tedaviye antiandrojen ile başlanmalı ve 1 ay kullanılmalıdır.

1.3.10.1.2.1.3. Hedef Serum Testosteron Seviyesi

Androjen deprivasyon tedavisinin amacı, serum testosteron seviyesini en azından cerrahi orşiektomi ile elde edilen seviyeye düşürmektir (130). Önceki çalışmalarda, serum T seviyesi 1,7 nmol/L (<50 ng/dL)'dir, ancak çağdaş laboratuvar testleri, orşiektomiden sonra testosteron seviyelerinin 0.7 nmol/L (<20 ng/dL)'ye düştüğünü göstermektedir (131).

Günümüzde ise NCCN'in 1.7 nmol/L (<50 ng/dL) serum testosteron seviyesini kullanan mevcut önerileri ile uyumludur. İlk tedavi ile serum testosteronun bu şekilde baskılanması sağlanamadığında ek hormonal tedaviler düşünülebilir. (132).

Serum testosteron seviyesinin tekrar kontrol edilmesi, tedaviye beklenen klinik veya biyokimyasal yanıt alınamadığında özellikle önemlidir. Bazı hastalarda kontrol edilse bile serum testosteron düzeyi >50 ng/dL'dir. Bu hastalar için serum testosteron seviyesi, kütle spektroskopisi kullanılarak tekrarlanmalıdır çünkü radyoimmünoassay ile yapılan testosteron seviyeleri yakından ilişkili androjenlerle çapraz reaksiyona girebilir.

1.3.10.1.2.2. Gonadotropin Salgılayan Hormon Antagonistleri

Saf GnRH antagonistleri (örneğin, degarelix), GnRH agonistleriyle gözlenen alevlenme olayından kaçınarak testosteronu baskılamak için geliştirilmiştir. Gonadotropin RH antagonistleri, hipofiz gonadotropin üreten hücrelerdeki GnRH reseptörlerine bağlanır, ancak LH veya FSH'nin ilk salımını uyarmaz.

Hipofizdeki LHRH reseptörlerine kompetitif olarak bağlanarak hızlı şekilde serum FSH, LH ve T seviyesini düşürürler. Flare-up fenomeni gelişmez. Abereliks ve Degarelix aylık olarak kullanılırlar. Abereliks'in uzun süreli kullanımında anafilaksi gelişme riski mevcuttur (%4).

Degarelix, hipofiz gonadotropin üreten hücrelerdeki GnRH reseptörlerine bağlanır, ancak LH ilk salımına neden olmaz. Degarelix, testosteron üretimini baskılar ve GnRH agonistleriyle gözlenen parlama olayını önler. GnRH antagonisti, testosteron seviyelerinde ani bir düşüş gerektiğinde, bir GnRH agonistine faydalı bir alternatif olabilir.

1.3.10.1.2.3. Antiandrojenler

Prostat hücre çekirdeğinde reseptör düzeyinde T ve DHT ile yarışarak apoptozisi başlatırlar.

- Steroidal (siproteron asetat, megestrol asetat, medroksiprogesteron asetat) ve
- Non-steroidal (Nilutamid, Flutamid, Bikalutamid) olarak 2 gruba ayrılır.

1.3.10.1.2.4. Sürekli ve Aralıklı Androjen Deprivasyon Tedavisi

Sürekli ve aralıklı ADT karşılaştırıldığında ADT'nin yan etkilerinin çoğu, serum testosteronun kastrat seviyelerinden kaynaklanmaktadır. Teorik olarak uzatılmış ADT, androjen bağımlılığından androjen bağımsızlığına ilerlemeyi kolaylaştırabilir. Androjen deprivasyon tedavisi kesildiğinde serum testosteron düzeyleri yavaş yavaş normale döner. Uzun etkili GnRH agonistlerinin kesilmesi, çok yavaş bir testosteron yükselmesi ile ilişkili olabilir.

Aralıklı ADT, hastalar tedaviye cevap verdikten sonra aktif tedaviyi keserek tıbbi kastrasyonun yan etkilerini en aza indirmenin bir yolu olarak önerilmiştir. Daha sonra hastalıkta progresyon kanıtı olduğunda ADT yeniden başlatılabilir. Hastaların

tedavi almadıkları dönemde yan etkilerin azalması görülebilir ve bu sayede yaşam kalitesi iyileştirilebilir.

Metastatik PCa olan olgularda aralıklı ADT düşünülmez. Yapılan çalışmalarda, genel sağkalım açısından aralıklı ADT ile sürekli ADT karşılaştırılması için yeterli veri olmadığı görülmüştür (133).

Aralıklı ADT, yalnızca yaygın PCa'nın takibinde PSA'sı yükselen bir hasta grubu için uygun olabilir. Büyük bir randomize çalışmanın ön raporunda, aralıklı ADT'nin genel sağkalım açısından yeterli olmadığı, ancak bu yaklaşımın uzun vadeli etkilerini değerlendirmek için ek veriye ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (134). Bu durumda, aralıklı ADT yaklaşımı; tedavinin potansiyel risklerini ve yararlarını anlayacak iyi bilgilendirilmiş olgularla sınırlı olmalıdır.

1.3.10.1.2.5. Androjen Deprivasyon Tedavisinin Yan Etkileri

Androjen deprivasyon tedavisinin, yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltabilen çok çeşitli yan etkileri vardır. Önemli ve/veya sık görülen yan etkiler şunlardır:

- Yağsız vücut kitlesi kaybı, vücut yağının artması ve kas gücünün azalması.
- Cinsel işlev bozukluğu; GnRH agonistlerini kullanan erkeklerde libido kaybı genellikle ilk birkaç ay içinde gelişir ve bunu erektil disfonksiyon izler.
- Osteoporoz nedeniyle kemik kırılmasına neden olabilecek kemik mineral yoğunluğu kaybı. Bu etki kemik metastazlarının varlığı ile ilişkili olabilir.
- Sıcak basmalarıyla kendini gösteren vazomotor düzensizlik.
- Jinekomasti, vücut kıllarının azalması ve daha küçük penis ve/veya testis ebadı.
- Yorgunluk veya enerji eksikliği.
- Davranışsal ve nörolojik etkiler.
- Kardiyovasküler ve metabolik anormallikler.

Bu yan etkiler potansiyel olarak önemli olsa da, ADT kullanımını uygun klinik ortamlarda engellememelidir.

1.3.10.1.2.6. Tedaviye Başlama Zamanı

Sistemik tedaviyi başlatmak için en uygun zaman kavramı belirsizdir. Yapılan çalışmalarda yaygın PCa için hormon tedavisinin iyileştirici olmadığı ve acil tedavinin gecikmiş tedaviye kıyasla sağkalımı uzatmadığı gösterilmiştir. Ayrıca tedaviyle ilişkili yan etkiler yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir.

Metastatik hastalığı olan PCa hastalarında, birkaç randomize çalışma, gecikmiş ADT ile hemen başlanan ADT karşılaştırıldığında, erken başlanan ADT nin PCa ile ilişkili ölümden istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ile ilişkili olduğunu, ancak genel sağkalıma bir yararı olmadığını göstermiştir. (135).

Serum PSA'sı yükselen olgularda ADT'nin başlatılması için en uygun zamanlama tartışmalıdır. Erken tedaviyi öneren araştırmacılar, bu yaklaşımın hastalığın ilerlemesini geciktirebileceğini ve hayatta kalma süresini uzatabileceğini savunuyorlar. Diğerleri, bu durumda ADT ile önemli bir sağkalım yararı için tutarlı bir kanıt bulunmadığından klinik metastazlar veya semptomlar gelişene kadar tedavinin ertelenebileceğini iddia ediyor.

1.3.10.1.2. Androjen Deprivasyon Tedavisi Kombinasyon Yaklaşımları

Androjen deprivasyon tedavisinin (ADT) abirateron veya dosetaksel kemoterapisi ile birleştirilmesinin yüksek riskli metastatik hastalığı olan olgularda ADT monoterapisine kıyasla genel sağkalımı önemli ölçüde uzattığı gösterilmiştir.

Doğrudan ADT+abirateron ve ADT+dosetaksel kombinasyonlarını karşılaştıran sınırlı klinik çalışma verisi vardır. Hayatta kalma süresine katkısı her iki kombinasyonla da aynıdır (136, 137).

Rejim seçimine, hastaya abirateron (hipokalemi, hipertansiyon, ödem, hepatotoksisite) ve dosetaksel (miyelosupresyon, febril enfeksiyonlar, tırnak değişiklikleri, nöropati)'in potansiyel toksisiteleri hakkında bir bilgilendirme yapıldıktan sonra karar verilmelidir.

1.3.10.1.2.1. Androjen Deprivasyon Tedavisi ve Abirateron

Androjen deprivasyon tedavisinin PCa'yı kontrol etmedeki etkinlik kaybına, steroid öncüllerinin PCa hücreleri içindeki androjenik steroidlere dönüşümü aracılık

edebilir. ADT'yi abirateron ile birleştirmenin gerekçesi, abirateronun bu dönüşümü engelleme yeteneğine dayanmaktadır.

İki büyük randomize klinik çalışma, abirateron ve ADT kombinasyonunun, kastrasyon duyarlı prostat kanserli olgularda genel sağkalımın önemli ölçüde uzattığını göstermiştir (138).

1.3.10.1.2.2. Androjen Deprivasyon Tedavisi ve Dosetaksel

Yapılan randomize klinik çalışma sonuçları, erken dosetaksel bazlı kemoterapiyle birleştirilmiş ADT'nin, yalnızca ADT ile karşılaştırıldığında, metastatik kastrasyon duyarlı PCa olan hastalarda progresyonsuz ve genel sağkalımı iyileştirdiğini göstermektedir. Bu artan etkinlik, ciddi toksisitede önemli bir artışla da ilişkilendirilmiştir (139).

1.3.10.1.2.3. Kombine Androjen Blokajı

Antiandrojenler androjen reseptörlerine bağlanır ve T ve DHT ile etkileşimlerini rekabetçi bir şekilde inhibe eder. Bir GnRH agonisti ile antiandrojenlerin kullanılmasıyla birleşik bir androjen blokajı oluşturulur.

Birinci jenerasyon antiandrojene sahip kombine androjen blokajı, testosteron seviyelerindeki geçici artıştan kaynaklanan bir hastalık pikini önlemek için bir GnRH agonisti ile tedavinin başlatılması sırasında 2-4 hafta boyunca yaygın olarak kullanılır.

1.3.10.1.3. Tedavi Süresi

Seri PSA ölçümü yapmak, PSA yükselişi ya da yaygın metastazları olan sistemik hormonal tedavi altındaki hastaların tedavi yanıtının izlenmesinde birincil yaklaşımdır. İzlemenin sıklığına, hastalığın ilerleme olasılığına göre karar verilir. PSA seviyeleri tedaviye yanıt olarak düşmezse veya daha sonra yükselmezse, testosteron supresyonunun yeterliliği kontrol edilmelidir (140).

1.3.11. Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri (CRPC)

Dolaşımdaki androjenler, hem normal prostat gelişimi için hem de androjen reseptörü ile etkileşimleri yoluyla PCa'nın başlangıcı için gereklidir. Testiküler androjenlerin cerrahi veya kimyasal kastrasyonla çıkarılması prostat tümörlerinin gerilemesini sağlamaktadır. Bununla birlikte, androjen deprivasyon tedavisi genellikle

yükselen PSA seviyeleri ile izlendiği gibi PCa'nın nüksü ile ilişkilidir ve bu tekrarlayan hastalığa “kastrasyon dirençli PCa” denir (141).

Androjen deprivasyon tedavisi alırken PCa hastalık progresyonu kanıtı olan

1. PSA serum seviyelerinin yükselmesi (biyokimyasal progresyon),
2. Önceden var olan kanserin semptomlarının gelişimi (klinik progresyon),
3. Görüntüleme ile yeni metastatik lezyonların (olguların çoğunda aksiyal iskeletteki osteoblastik lezyonlar) saptanması (radyografik progresyon) gibi kriterlerden bir veya daha fazlasını sağlarsa, serum testosteronu ADT sırasında kastrasyona dirençli olarak kabul edilir (142).

Prostat spesifik antijen artışında tedavi değişimi için net bir değer yoktur. Bazı klinik çalışmalarda, PSA iki katına çıkar çıkmaz başlatılırken, bazı çalışmalarda 2 ng/mL'den daha büyük ve 4 ardışık PSA yüksekliği ile yeni tedavi başlatılmıştır.

Hem PSA artışıyla hem de metastazla kendini gösteren progresyonun tedavisi aynıdır. Androjen yoksunluğu tedavisi (ADT), tek başına veya dosetaksel veya abiraterone ile birlikte, başlangıç tedavisinin bel kemiğidir.

Metastaz gelişimi için yüksek risk altında olan CRPC ve yüksek serum PSA'lı olan bir grup için, ek sistemik tedavi gerekebilir. Tespit edilebilir metastazları olmayan, ancak PSA'nın 2 katına çıkma süresi 10 ay ve daha kısa olan hastalarda yapılan iki çalışmada, ADT'ye bir androjen reseptör inhibitörünün (enzalutamid, apalutamid) eklenmesi progresyon free survival (PFS) süresini yaklaşık iki yıl uzatmıştır (143, 144).

Androjen yoksunluk tedavisi genellikle, ilk ADT rejimi sonrası progresyonda sekonder tedavilerle birlikte CRPC'li hastalarda devam eder (145). Androjenik steroidler PCa progresyonunda rol oynar. Hastalık süresince, GnRH agonist tedavisinin kesilmesi serum testosteronunda artışa neden olarak progresyona katkıda bulunabilir. Bu nedenle GnRH agonistleri, tedavi süresince herdaim kullanılmalıdır.

Kastrat dirençli PCa'lı hastalarda yapılan araştırmalar, faz III çalışmalarında genel sağkalımı artıran çoklu ajanların gelişmesine yol açmıştır (Tablo 9). Bunların tümü devam eden ADT ile birlikte verilmektedir.

Bu yaklaşımlar şunları içerir:

- Prostat kanseri büyümesinde androjenik stimülasyonun inhibisyonu (abirateron, enzalutamide).

- Taksan kemoterapisi (dosetaksel, kabazitaksel).
- İmmünoterapi (sipuleucel-T).
- Kemik hedefli radyofarmasötik radyum-223.
- Seçilmiş durumlarda faydalı olduğu bilinen ancak randomize çalışmalarda yeterince değerlendirilememiş eski endokrin yaklaşımlar (ketokonazol, glukokortikosteroidler, östrojen, progesteron.)

Tek hastalık kanıtı yükselen bir PSA olan olguların optimal yönetimi, yaygın hastalığı olan olgulardan farklıdır. Bu yaklaşımların doğru sıralanması çoklu faktörlerin dikkate alınmasını gerektirir (Tablo 9). Hastalığın ilerleyişinin yanı sıra hastalık tutulum bölgeleri ve kapsamı, tedavi seçiminde özellikle önemlidir. Tedavi seçimini etkileyebilecek diğer faktörler arasında uygulama şekli ve sıklığı, yan etkiler, yasal durum, maliyet, sigorta geri ödemesi ve hasta tercihleri sayılabilir.

Tablo 9. Kastrasyona Dirençli Metastatik Prostat Kanseri Tedavi Yaklaşımları

CRPC için tedaviler							
Yaklaşım	Endikasyon	Kullanım şekli ve sıklığı	Steroidler	Semptomlar	Kontrendikasyonlar	Tedaviye PSA yanıtı	Metastatik hastalıkta OS'a katkısı
Abirateron	Metastatik CRPC	Oral, günlük	Gerekli	-	Ağır KC yetm. hipokalemi Kalp yetmezliği	Evet	Dosetaksel sonrası: 4.6 ay KT naif: 4.4 ay
Enzalutamid	Metastatik CRPC	Oral, günlük	Gerekli değil	-	Nöbetler	Evet	4.8 ay
Enzalutamid	Nonmetastatik CRPC	Oral, günlük	Gerekli değil	-	Nöbetler	Evet	Metastassız sağkalım: 14.7 ay-36.6 ay
Apalutamid	Nonmetastatik CRPC	Oral, günlük	Gerekli değil	-	-	Evet	Metastassız sağkalım: 16.2 ay-40.5 ay
Darolutamid	Nonmetastatik	Oral, günlük	Gerekli değil	-	-	Evet	Metastassız sağkalım: 18.4 ay-40.4 ay
Sipuleucel-T	Dosetaksel öncesi ya da sonrası	IV, 3 doz için 2 haftada bir	Kontrendike olabilir	Asemptomatik ya da minimal semptomatik	Steroidler; Kanser ağrısı için narkotikler; GM-CSF; KC metastazı	Hayır	4.1 ay
Dosetaksel	Metastatik CRPC	IV, 3 haftada bir	Gerekli	-	Orta KC disfonksiyonu; sitopeniler	Evet	2.5 ay
Kabazitaksel	Dosetaksel sonrası	IV, 3 haftada bir	Gerekli	-	Orta KC disfonksiyonu; sitopeniler	Evet	2.4 ay
Radium-223	Semptomatik kemik metastazı bilinmeyen organ metastazı	IV, 4 haftada bir	Gerekli değil	Semptomatik kemik metastazı	Organ metastazı	Rapor edilmemiş	3.6 ay

PSA: prostat spesifik antijen. IV: intravenöz; GM-CSF: granulosit-makrofaj koloni-situmulasyon faktörü. KC: Karaciğer OS: Overall survival

1.3.11.1. Androjenik Stimulasyonu Engelleyen Tedaviler

Androjenlerin PCa büyümesindeki rolünün anlaşılması, abirateron ve enzalutamid gelişimine neden olmuştur. Bu ajanların her ikisi de, daha önce dosetaksel kemoterapisi ile tedavi edilen hastalar ve kemoterapi naif olanlar da dahil olmak üzere, CRPC'li olgularda faz III denemelerinde plaseboya kıyasla genel sağkalımı önemli ölçüde iyileştirmiştir. Hem enzalutamid hem de abirateron+prednizon kombinasyonu, ADT sonrası progresyon durumunda ilk kullanım için tercih edilen sistemik yaklaşımdır (145).

1.3.11.1.1. Abirateron

Abirateron asetat, 2011 yılında; dosetaksel almış, geç evre CRPC olgular için ve daha sonra da dosetaksel tedavisinden önce kullanılmak üzere 2012 yılında Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır (146).

Testiste üretilen androjenler, "otokrin/parakrin" sinyaliyle tümörün ilerlemesine neden olurlar. Abirateron, CYP17 geninin ürünlerini geri dönüşümsüz şekilde inhibe eden (hem 17,20-liyaz hem de 17-alfa-hidroksilaz dahil), oral androjen biyosentez inhibitörüdür (147-149).

Abirateron, testis ve adrenal bezlerin yanı sıra tümördeki androjenlerin sentezini de bloke eder. Bununla birlikte, 17-alfa-hidroksilazın inhibisyonu aynı zamanda kortizolü de azaltır ve kısmi adrenal inhibisyonu ile hipotalamustan ACTH salınımına neden olur.

Hipotalamustan ACTH salınımının artması, adrenal MK üretiminin artmasına neden olarak sıvı tutulumu, hipertansiyon ve hipokalemiyle sonuçlanabilir. Abirateron eşlik eden glukokortikoidler olmadan verildiğinde, olgular kortizol üretimi korunduğu için tipik olarak klinik adrenal yetmezlik yaşamazlar. MK fazlalığının etkileri, adrenal bezlerin ACTH aracılı stimülasyonunu azaltan prednizon ile birlikte uygulanmasıyla azaltılabilir. Bununla birlikte, uzun süreli kombine tedavi kas kaybı ve kas güçsüzlüğü ile ilişkilidir.

Yapılmış faz III çalışmalarında, abirateron+prednizon, daha önce dosetaksel almış (8) ve kemoterapi naif (150, 8) hastalarda tek başına prednizonla karşılaştırıldığında genel sağkalımı uzatmıştır.

1.3.11.1.2. Enzalutamid ve Apalutamid

Enzalutamid ve apalutamid, androjenin reseptörüne bağlanmasının engellenmesi, androjen reseptörünün nükleer translokasyonunun engellenmesi de dahil olmak üzere androjen reseptörü sinyal yolunda birden fazla bölgede etkili olan nükleer DNA ile androjen reseptörü inhibisyonuna dayalı oral verilen ajanlardır. Abirateronun aksine, steroidlerle eşzamanlı tedavi gerekli değildir.

Enzalutamide hem metastatik hem de metastatik olmayan CRPC'li hastalar için onaylanmıştır.

Enzalutamid ile yapılan faz III çalışmalarında (9) plasebo ile daha önce dosetaksel almış hastalar ve kemoterapi naif hastalarla (151) karşılaştırıldı. Genel sağkalım her iki denemede de anlamlı derecede uzamıştır.

Enzalutamid tedavisi, vakaların yaklaşık %1 ila 2'sinde nöbetlerle ilişkilendirilmiştir, ancak önceden var olan bir nöbet bozukluğu, kullanımı için kontrendikasyon değildir (152).

Apalutamid ile enzalutamidin etki mekanizması ve etkinlik profili aynıdır. Apalutamid daha az merkezi sinir sistemi toksisitesine sahiptir (Yine de nöbetlerle ilişkisi vardır). SPARTAN Faz 3 çalışmasında metastatik olmayan CRPC'de etkinlik karşılaştırıldığında, apalutamid+ADT alan hastaların, ADT+plasebo alan olgulara göre metastazsız sağkalımı önemli ölçüde geliştirmiş olduğu görülmüştür (143). Bu veriler sonucunda, 2018'de ABD'de metastatik olmayan CRPC için apalutamid onaylandı.

1.3.11.1.3. Darolutamid

Darolutamid (ODM-221), kan-beyin bariyerine düşük penetrasyonu ve gamaya düşük bağlanma afinitesi nedeniyle, enzalutamid veya apalutamid'den daha az toksik etki potansiyeli sunan, ayrı bir yapıya sahip-gama aminobütirik asit A tipi reseptörleri ile düşük bağlanma affinitesi (diğer androjen reseptörü antagonistlerinin nöbetleri tetikleme eğiliminden sorumlu olduğu düşünülmektedir) bir androjen reseptör antagonistidir. Ek olarak, darolutamid ayrıca diğer androjen reseptör antagonistlerine direnç sağlayan antiandrojen terapilere cevap olarak ortaya çıkan mutant androjen reseptörlerinin aktivitesini de bloke eder. Her ne kadar metastatik olmayan CRPC'de plasebo kontrollü faz III çalışmasında fayda görülmemiş olsa da, enzalutamid veya apalutamid ile karşılaştırmalı denemeler yapılmamıştır ve ilaç henüz hiçbir ülkede ticari olarak temin edilememektedir.

1.3.11.1.4. Diğer Endokrin Yaklaşımlar

Daha eski sekonder endokrin tedavi seçenekleri arasında, tek başına veya cerrahi orşiektomi ile GnRH agonisti ile tedavi edilen hastalara birinci nesil antiandrojenlerin eklenmesi; antiandrojen tedavisi alan hastalar için antiandrojen tedavisinin kaldırılması; ketokonazol veya steroidlerle adrenal androjen üretiminin

baskılanması; ve östrojenler veya progesteronlardır. Bu tedavilerle PSA'daki yanıt oranları yüzde 20 ila 60 arasında değişmiş olup, yanıtlar nispeten kısa sürelidir.

Spesifik sekonder endokrin tedavi yaklaşımları genel olarak büyük randomize çalışmalarda birbirleriyle karşılaştırılmamıştır ve bu yaklaşımların hayatta kalma süresine katkısı gösterilmemiştir. Bununla birlikte, kemoterapiye geçmeden önce bu tür endokrin tedavilerinin sıralı kullanımı, genellikle daha az ciddi yan etki nedeniyle tercih edilebilir. Sekonder endokrin yaklaşımlar, hastalığın sonraki aşamalarında başka tedavi seçenekleri olmadığı zaman kemoterapiden sonra da verilebilir.

- **Birinci Kuşak Antiandrojenler**

Antiandrojenler, dolaşan androjenlerin etkilerini, cerrahi veya tıbbi kastrasyon ile ilişkilendirilenden daha az yan etki (sıcak basmalar, libido kaybı, iktidarsızlık) ile bloke eder.

İlk tedavi olarak ADT ile kombinasyon halinde rollerine ek olarak, antiandrojenlerin CRPC hastalarında rolü olabilir. Mevcut nonsteroid antiandrojenler arasında bikalutamid, flutamid ve nilutamid bulunur. Steroidal antiandrojen siproteron asetat, ABD dışında bu endikasyon için onaylanmıştır. Antiandrojenler arasında eksik çapraz direnç vardır ve bir antiandrojenin başka bir tanesiyle birlikte kullanılması yararlı olabilir.

- **Antiandrojen Yoksunluğu**

"Antiandrojen yoksunluk sendromu" denilen bazen bir antiandrojenle tedavinin kesilmesinden sonra gözlenen serum PSA'sındaki düşüş anlamına gelir. Diğer bir tedavi genellikle olası bir geri çekilme yanıtını değerlendirmek için yeterli zaman geçinceye kadar başlatılmamalıdır.

- **Ketokonazol**

Ketokonazol, adrenal androjen sentezini inhibe eden bir antifungal ajandır. Ketokonazol ayrıca PCa hücreleri üzerinde doğrudan sitotoksik etkiye sahiptir. Serum testosteron seviyeleri 24 saat içinde hadım seviyelerine düşer, antitümör etkinliği hızlıdır. Yan etkiler (mide bulantısı ve kusma, deri döküntüsü, yorgunluk, asteni) ve ilaç etkileşimleri ketokonazol kullanımını sınırlayabilir (153).

- **Glukokortikoidler**

Glukokortikoidler (örneğin prednizon, deksametazon, hidrokortizon) ACTH'nin hipofiz üretimini azaltır, böylelikle adrenal androjenler de dahil olmak üzere adrenal steroidojenezin baskılanmasına neden olur. Bazı çalışmalar, glukokortikoid alan CRPC'li erkeklerde subjektif ve objektif iyileşme göstermiştir.

- **Östrojenler ve Progesteronlar**

Östrojenler, GnRH'nin hipotalamustan salınmasını engeller, böylece hipofiz luteinize edici hormon salınımını baskılayarak testisten testosteronun üretimini azaltır.

- **Dietilstilbestrol (DES)**

Artmış kardiyovasküler hastalık riski nedeniyle prostat kanserli hastalarda 5 mg/gün dozundan fazla kullanılmamaktadır. Bununla birlikte, DES, bazı hastalarda, 1 mg/gün dozunda faydalıdır. Diğer östrojen preparatları ve progesteronlar da nadir görülen hastalarda fayda sağlayabilir (154).

1.3.11.2. İmmünoterapi

1.3.11.2.1. Sipuleucel-T

Lökoferez ile elde edilen periferik kan mononükleer hücrelerinden hazırlanan bir dendritik hücre aşısıdır. Bu hücreler, insan granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktöre (GM-CSF) kaynaşmış prostatik asit fosfatazdan (PAP) oluşan yeni bir rekombinant protein immünojene ex vivo olarak maruz bırakılır. Bu aktif hücreler daha sonra hücre toplama işleminden yaklaşık üç gün sonra hastaya geri verilir. Minimal semptomatik metastatik CRPC'li erkeklerde yapılan randomize çalışmalarda, sipuleucel-T, plasebo ile karşılaştırıldığında genel sağkalımı uzatmıştır (11, 154).

Tek hastalık kanıtı yüksek PSA olan hastalarda veya semptomatik metastatik hastalığı olanlarda sipuleucel-T'nin etkinliği hakkında veri yoktur. Bu nedenle kullanımı, tedaviye nispeten hızlı bir yanıt gerekmeyen yavaş ilerleyen hastalığı olan olgularla sınırlıdır. Kanserle ilgili ağrı nedeniyle steroid veya opioid kullanan olgularda tedavi kontrendikedir ve karaciğer metastazı olan olgularda dikkatli kullanılmalıdır.

Her ne kadar sipuleucel-T genel sağkalımı uzatmış olsa da, progresyonsuz sağkalımı önemli ölçüde arttırmadığı veya serum PSA'sını etkilemediği görüldü. Bu nedenle, tedavinin bireysel olgu üzerindeki etkisini değerlendirmek zor olabilir.

1.3.11.2.2. Pembrolizumab

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 2017 yılında, yüksek düzeyde mikrosatellit kararsızlığı (MSI-H) içeren veya DNA onarım kusuru olan (dMMR) prostat adenokarsinomu da dahil çeşitli solid tümörlerin tedavisinde; tedavi sonrası progresyon veya tatmin edici bir alternatif tedavi seçeneği bulunmayan hastalar için onaylandı.

İntraduktal ve yüksek gradeli prostat kanserleri daha yüksek dMMR sıklığına sahiptir (155). Prostat kanserindeki tamir defektlerinin çoğu (yaklaşık yüzde 75'i) somatik düzeyde ortaya çıkar ve kalıtsal değildir.

1.3.11.3. Kemoterapi

Taksanlar, CRPC'li erkeklerde klinik çalışmalarda genel sağkalımı önemli ölçüde uzatan tek sitotoksik kemoterapi ajanıdır. Yapılan ilk çalışmalarda prednizonun, dosetaksel veya kabazitaksel ile birlikte kullanılması, mitoksantron+prednizon kombinasyonu ile karşılaştırıldı. Bununla birlikte, tek başına dosetaksel veya kabazitaksel'e prednizon eklenmesinin faydası hiç test edilmemiştir.

Sitotoksik bir kemoterapi olan taksan, nispeten hızlı progresyonlu semptomatik hastalığı olan olgularda, daha az toksik yaklaşımın uygun olmadığı durumlarda tercih edilir.

Kabazitaksel, dosetaksel tedavisi sonrası progrese olan olgular için bir seçenektir ve bu ortamda genel sağkalım süresini uzattığı gösterilmiştir.

1.3.11.3.1. Dosetaksel

Günlük prednizon (günde 5 mg) ile birlikte her üç haftada bir verilen Dosetaksel (75 mg/m²), TAX 327 faz III çalışmasında mitoksantron + prednizon ile karşılaştırıldığında genel sağkalımı önemli ölçüde uzatmıştır (5). Bu sonuçlara dayanarak, CRPC için kemoterapi başlanırken, dosetaksel + prednizon standart başlangıç rejimi haline gelmiştir (156).

Dosetaksel, mikrotübül oluşumunu inhibe edip, mitotik sürecin bozulmasına, hücre döngüsünde G₂/M arrestine ve apoptoza neden olan ve aynı zamanda androjene-bağımlı AR nükleer translokasyonunu inhibe ederek AR sinyalinin bozulmasını engelleyen bir taksandır (157).

Dosetaksel önemli miyelosupresyona neden olur ve infüzyon reaksiyonları riskini en aza indirmek için premedikasyon gerektirir. Kontrendikasyonları altta yatan karaciğer fonksiyon bozukluğunu veya bozulmuş kemik iliği fonksiyonunu içerir.

1.3.11.3.2. Kabazitaksel

Kabazitaksel, dosetaksel tedavisinden sonra ilerleyen olgularda aktiviteye sahip olacak şekilde geliştirilmiş sentetik bir taksan türevidir. Faz III çalışmasında, kabazitaksel+prednizon, dosetaksel kullanırken progrese olan hastalıkta başlanır ve mitoksantron+prednizon ile karşılaştırıldığında sağkalımı anlamlı derecede arttırmıştır (6).

Kabazitakselin doz miktarı için net bir şey söylenmemiştir ancak yapılan bir faz III çalışmasının ilk raporunda, 20 mg/m²'lik bir dozun onaylanmış 25 mg/m²'lik dozdan daha etkili ve daha az toksik olduğu bulunmuştur (158).

Birincil tedavi olarak dosetaksele karşı, kabazitakselin (20 veya 25 mg/m²) doğrudan dosetaksel (75 mg/m²) ile günlük oral prednizolon tedavisi alan hastaların karşılaştırıldığı FIRSTANA çalışmasında tedavi etkinlikleri incelenmiştir. Kabazitaksel ile tedavi edilenlerde ortalama sağkalımın daha yüksek olduğu; periferik nöropati, ödem, alopesi ve tırnak bozuklukları gibi yan etkilerin dosetaksel ile tedavide daha sık olduğu görüldü (159).

Daha önce dosetaksel ile tedavi edilen ileri derecede hormona dirençli PCa'nın tedavisinde ikinci nesil olarak kullanılmak üzere kabazitaksel 2010 yılında, ABD'de onaylanmıştır. Kabazitakselin yan etkileri nötropeni, gastrointestinal rahatsızlık ve böbrek yetmezliğini içerir. İkinci nesil taksan kemoterapisi olan kabazitaksel, dosetaksel dirençli CRPC için endikedir ve mitoksantron + prednizon (MP) ile tedavi edilen diğer dosetaksel dirençli olgularla karşılaştırıldığında 2.4 aylık medyan sağkalım avantajı (toplam 15.1 ay) gösterir. Kabazitaksel, MP'ye göre karakteristik olarak daha toksiktir ve MP'ye kıyasla ilaca bağlı ölümler, nötropeni, ishal ve febril nötropeni riski daha yüksektir (160).

Kabazitaksel önemli miyelosupresyona neden olabilir ve infüzyon reaksiyonları riskini en aza indirmek için premedikasyon gerektirebilir. Kontrendikasyonları altta yatan karaciğer fonksiyon bozukluğunu veya bozulmuş kemik iliği fonksiyonunu içerir.

1.3.11.3.3. Mitoksantrone

Mitoksantron, CRPC’li hastalarda, semptomlarda palyasyona etkili olan, genel sağkalım süresinin uzamasına katkısı olmayan ilk kemoterapi ajanıydı. Şimdi kullanımı, genellikle taksan kemoterapisi için ilerlemiş veya taksan kullanımına aday olmayan kemoterapi gerektiren hastalarda semptom palyasyonu ile sınırlıdır (161-163).

Mitoksantron, dosetaksel tedavisiyle progrese olan hastalarda bazı aktivitelerini korur, ancak kabazitaksel ve hayatta kalma süresini uzatan diğer ajanların mevcudiyeti bu ortamdaki rolünü en aza indirir. Daha önce dosetaksel ile tedavi edilen hastalarda kabazitaksel ile mitoksantronu karşılaştıran faz III çalışmasında; mitoksantron, %4’lük bir objektif yanıt oranına ve %18’lik PSA yanıt oranına sahipti (6).

1.3.11.3.4. Radyum-223

Radyum-223 (Ra-223), alfa partikülü yayan bir radyofarmasötiktir. Radyum, kemik arayan bir elementtir ve Ra-223’ün radyoaktif bozunması, yüksek enerjili radyasyonun beta yayan radyoizotoplara göre çok daha kısa bir mesafede birikmesine izin vererek normal kemik iliği ve diğer organlara toksisiteyi en aza indirir.

Yapılan bir faz III çalışmasında semptomatik kemik metastazı olan (hem iskelet semptomlarını hafifletmek için eksternal RT, yeni semptomatik patolojik kırık, spinal kord basısının ortaya çıkması veya tümörle ilgili ortopedik cerrahi müdahale) ve bilinen viseral metastazı olmayan olgularda Ra-223 ile tedavi iyi tolere edildi ve genel sağkalımı arttırdı (12). Etki mekanizması nedeniyle, Ra-223 kullanımı klinik olarak önemli diğer hastalık bölgeleri olmadan kemik metastazı olan olgular ile sınırlıdır.

1.3.11.3.5. Tedavilerde Değerlendirme

Hormon tedavisi sırasında serum PSA seri ölçümü, yükselen PSA veya yaygın metastazları olan hastalarda sistemik hormonal tedaviye yanıtın izlenmesinde birincil yaklaşımdır. Takip sıklığı, hastalığın ilerlemesi olasılığından etkilenir (145). PSA seviyeleri yükseliyorsa, testosteron supresyonunun yeterliliği kontrol edilmelidir.

Metastatik PCa olan hastalar için, çoğunluğu kemoterapili (örneğin, dosetaksel) veya kemoterapisiz ADT alan hastalar için sürveyans, hastalık belirtileri gelişmesi ve belirtilerin şiddetlenmesi, tedavi yetersizliğinin erken bir göstergesidir.

Kontrol sıklığına rehberlik edecek bir veri bulunmamakla birlikte, hastaları 3-6 aylık aralıklarla incelemek, genellikle uzun etkili GnRH agonist tedavisinin uygulanma zamanına denk gelmesi yaygın klinik uygulamadır. Dosetaksel gibi kemoterapi alan hastaların takibi daha sık yapılır.

Lokalize hastalıkta olduğu gibi, serum PSA seri değerlendirmesi sürveyans testinin temelini oluşturur. Her 3-6 ayda bir serum PSA ölçümü uygun bir yaklaşımdır. Potansiyel PSA yükselmeye başlarsa veya hasta semptomlardan şikayet ederse, görüntüleme çalışmaları da kullanılarak daha sık değerlendirme yapılır (164).

1.3.11.3.6. Prognostik Faktörler

Kastrat dirençli PCa'lı hastalarda sağkalımı etkileyen en önemli faktör metastatik tutulum bölgesidir. Yapılan bir çalışmada dosetaksel rejimi alan hasta grupları incelendiğinde; genel sağkalım, sadece LNT olanlar için en iyiydi ve kemik, akciğer veya karaciğer metastazı olanlar için genel sağkalımın aşamalı olarak azaldığı görüldü (sırasıyla ortalama sağkalım 31.6, 21.3, 19.4 ve 13.5 ay) (165).

Diğer bir dizi faktör de sağkalımı etkileyebilir. Kemoterapi ile tedavi edilen CRPC olan hastalarda genel sağkalımı öngörmek için bir model geliştirmek ve doğrulamak için iki büyük faz III çalışması kullanıldı (166). Daha kısa bir genel sağkalım ile ilişkili faktörler arasında hastanın düşük performans durumu, kemik dışındaki viseral metastazların varlığı veya yokluğu, ağrı gidermek için opioid kullanımı, artmış serum laktat dehidrojenaz (LDH), artan serum PSA, artmış serum alkalen fosfataz, düşük serum albümini ve düşük hemoglobin düzeyi sayılabilir. Bu faktörler, hastaları düşük, orta veya yüksek riskli olarak sınıflandırmak için bir nomogramda birleştirildi.

1.3.11.3.6.1. Yeni Prognostik Biyobelirteçler

İleri derecede PCa olan ve önemli ölçüde farklı prognozları olan olguların alt kümelerini belirleyebilmeleri için çeşitli belirteçler araştırılmaktadır. En kapsamlı veriler, dolaşımdaki tümör hücrelerinin (CTC'ler) analizlerinden gelir; daha yakın bir zamanda, çalışmalarda gen ekspresyon profillerine bakıldı. Sonuçta, bu farklı yaklaşımlar birleştirilebilir ve ilerleyen dönemlerde hasta çalışmalarında kullanılabilir.

Dolaşımdaki Tümör Hücreleri (Circulating tumor cells)

Prostat kanseri olan hastaların sistemik dolaşımında CTC (Circulating tumor cells) tespit edilebilir ve birkaç çalışmada başlangıçta artan sayıda CTC'nin varlığının daha kısa genel sağkalım ile ilişkili olduğu görülmüştür (167-169). Ek olarak, CTC sayısındaki değişiklikler tedaviye yanıtın ve daha sonra iyileşmiş hastaların sağkalımının bir göstergesi olarak da kullanılabilir (170).

1.3.11.3.6.2. Kemik Metabolizmasının Belirleyicileri

Yeni kemik oluşumu ve kemik rezorpsiyonu, kemik metastazı varlığında düzensiz olabilen süreçlerdir. Kemik metabolizmasının belirteçleri, prognostik faktörler olarak ya da belirli ajanlara cevap verebilecek hasta alt gruplarını belirlemek için faydalı olabilecek bilgileri sağlar.

Bu tür belirteçlerin potansiyel faydası, en yaygın olarak, dosetaksel/prednison artı deneysel ajan atrasentan veya plasebo ile tedavi edilen metastatik CRPC hastalarında yapılan bir faz III çalışmasında incelenmiştir (171). Bu denemede 778 hastanın bazal ve tedavi takibindeki serumları toplandı ve kemik rezorpsiyonunu gösteren iki belirteç (N-telopeptid, piridinolin) ve kemik oluşumundaki iki belirteç (C-terminal kollajen propeptidi, kemik alkalin fosfat) için test edildi.

Dört markerın her biri için, başlangıçtakinden daha yüksek bir serum seviyesi, daha kısa bir genel sağkalım ile ilişkilendirildi (medyan 22 ila 23 ila 15 ila 16 ay). Dokuz haftalık tedaviden sonra bu biyobelirteçlerin seviyelerinin artması, önemli ölçüde kötü prognoz ile ilişkilendirildi.

Bu yaklaşımın, spesifik bir terapötik yaklaşımdan faydalanabilecek hasta alt gruplarını tanımlamak için potansiyel faydası da gözlemlendi. Plasebo yerine deney ajanı atrasentan alan hastalar arasında dört biyobelirteçte anlamlı bir yükseklik görülen

hasta grubunda, genel sağkalım anlamlı şekilde artmışken (ortanca sağkalım 5 aydan 13 aya kadar), geri kalan hastaların genel sağkalımında herhangi bir fark olmamıştır.

1.3.12. Prostatın Nöroendokrin Karsinomuna Yaklaşım

Küçük hücreli PCa gibi davranan agresif varyasyonlar morfolojik olarak heterojen vakalardan gelişebilir (172). Küçük hücreli karsinomdan şüphelenilen CRPC hastaları için, mümkün olduğunda biyopsi önerilir. Küçük hücreli karsinomlu hastalardan dolaşımdaki tümör hücrelerinin, bu vakaların nöroendokrin özelliği olmayanlardan ayırt edilmesini sağlayan patolojik özellikleri olabilir (173). Biyopsi, tümörün küçük hücreli bir malignite olduğunu doğrularsa, platin bazlı bir kemoterapi rejimi seçilebilir.

1.3.13. Prostat Kanseri Takibinde Kemik Metastazlarının Yönetimi

Aksiyal iskeletteki osteoblastik lezyonlar, PCa olan birçok hastada baskın olan metastazlardır. Bu lezyonlar sıklıkla semptomatiktir ve ağrıya, işlevsel bozulmaya ve halsizliğe neden olabilir. Tedavinin amacı ağrıları azaltmak, hareket kabiliyetini artırmak ve patolojik kırıklar veya spinal kord basısı gibi komplikasyonları önlemektir.

Sistemik antitümör tedavisi kemik metastazlarındaki semptomları hafifletebilir, ancak başka tedavilere de ihtiyaç duyulabilir.

1.3.13.1. Radyasyon Tedavisi

1.3.13.1.1. Eksternal Radyoterapi

Eksternal Radyoterapi (RT); orta derece analjeziklerle kontrol edilemeyen ağrıda, tek veya birkaç odak semptomatik kemik metastazı olan hastalarda endikedir. Lokal RT, vakaların %80 ila 90'ında bir miktar yarar sağlar ve %50 ila 60'ında belirtiler tamamen giderilir. Palyatif RT'nin tekrarlayan kullanımı, özellikle aktif iliğin çoğunu kapsayan alanlara verildiğinde, yaşam kalitesini bozabilecek ve palyatif kemoterapinin kullanımını sınırlandırabilen kemik iliği baskılanmasına neden olabilir.

1.3.13.1.2. Radyofarmasötikler

Alfa parçacıkları yayan radyofarmasötik Ra-223, kemik ağrısını azaltır ve genel sağkalım üzerindeki etkisine ek olarak kemik metastazının komplikasyonlarını geciktirir veya önler.

Beta partikül yayan radyoizotoplar samarium-153 ve strontium-89, çok fokal, ağrılı osteoblastik kemik metastazı olan ve maksimum RT almasına rağmen sürekli veya tekrarlayan ağrılı olguların palyatif tedavisi için kullanılmıştır. Bununla birlikte, büyük faz III çalışmalarında değerlendirilmemiştir ve genel hayatta kalma süresini uzattığı gösterilmemiştir. Bu ajanların rolü, radyum-223'ün mevcudiyeti ile azalır.

1.3.13.1.3. Osteoklast İnhibisyonu

Kemik metastazı olan hastalar için osteoklast inhibitörü (denosumab, zoledronik asit) kullanımı, kemik metastazlarının iskelet komplikasyonlarını azaltmak için önemli bir yardımcıdır.

Prostat karsinomunda gözlenen kemik metastazları öncelikle osteoblastiktir, ancak osteoklastların aracılık ettiği önemli bir osteolitik bileşen de vardır. Patolojik kırıklara çok sık rastlanmamakla birlikte, çoğunlukla osteolitik hastalığı baskın olan kanserlerde ortaya çıkar. Ek olarak, ADT ile tedavi, osteoporozun artmasına ve kemik kaybına neden olabilir ve bu da osteoporotik kırık riskini arttırabilir.

Bununla birlikte, hormona duyarlı metastatik hastalığı olan hastalarda yapılan çalışmalarda, osteoklast inhibisyonu, iskeletle ilgili olayların oranını önemli ölçüde azaltmaz; bu nedenle, bu durumlarda tercih edilmez.

1.3.13.1.3.1. Bisfosfonatlar

Kastrasyon dirençli PCa'da kemik metastazı olan hastalarda bifosfonat kullanımı; patolojik kırıklar, kemiğe RT, kemiğe cerrahi ve spinal kord basısı gibi iskeletle ilgili komplikasyonların gelişimini geciktirir. Günümüzde, CRPC çoğu hasta için 4 haftada bir yerine, 12 haftada bir zoledronik asit dozunu desteklemek için yeterli veri vardır. Radyum-223 alan tüm hastalar da dahil olmak üzere semptomatik kemik metastazı olan hastalar için en azından başlangıçta 4 haftada bir doz alınması önerilir.

Zoledronik Asit, ABD’de CRPC ve kemik metastazı olan hastalarda kullanım için onaylanmıştır. Avrupa Tescilli Tıbbi Ürünler Komitesi, PCa’da kemik metastazı olan tüm hastalar için zoledronik asidi onaylamıştır.

1.3.13.1.3.2. Denosumab (Prolia)

Denosumab, insan RANKL olarak adlandırılan, kansere bağlı kemik yıkımına katılan bir proteini hedef alan bir monoklonal antikordur. Denosumab, kemik metastazı olan PCa olgularında iskelet ile ilişkili olayları önlemek; ADT alan hastalarda kemik kaybının tedavisi için Kasım 2010’da FDA tarafından onaylandı. Denosumab deri altı enjeksiyon olarak uygulanır. Denosumab ile ilişkili ciddi yan etkiler arasında hipokalsemi, hipofosfatemi ve çene osteonekrozu yer alır (174-175).

Denosumab, kemik metastazlı CRPC olan hastalarda iskeletle ilgili olayları önlemede zoledronik asitten daha etkilidir, ancak genel sağkalıma veya hastalık ilerlemesine katkısı yoktur.

Androjen yoksunluk tedavisi ile ilişkili kemik kaybının önlenmesinde; hem bifosfonatlar hem de denosumab, PCa için ADT ilişkili kemik turnoverını önemli ölçüde azaltır ve kemik mineral yoğunluğunu artırır.

1.3.13.1.3.3. Kalsiyum ve D vitamini

Bir osteoklast inhibitörü ile tedaviye başlamadan önce kalsiyum ve D vitamini düzeyleri değerlendirilmeli ve düşük seviyeler düzeltilmelidir. Kontrendikasyon yoksa (önceden var olan hiperkalsemi, tekrarlayan böbrek taşları gibi) osteoklast inhibitörü alan tüm hastalar, sekonder hiperparatiroidizm ve hipokalsemiyi önlemek ve kemik onarımı/iyileşmesi için yeterli kalsiyum sağlamak için kalsiyum ve D vitamini takviyesi almalıdır.

1.3.13.1.3.4. Yan Etkiler

Osteoklast inhibisyonunun yararları büyük randomize klinik çalışmalarda iyi tespit edilmiş olsa da, bu ajanlar nadiren ciddi toksisiteye neden olabilir.

Önemli potansiyel yan etkiler şunlardır:

- Çenenin osteonekrozu
- Hipokalsemi
- Böbrek yetmezliği (bifosfonatlarla ilgili olan ancak denosumab ile ilgili olmayan bir endişe)

Komplikasyonlar için potansiyel risk, osteoklast inhibitörlerinin kullanımını engellememelidir. Dikkatli hasta seçimi, bu ajanların yüksek riskli ortamlarda kullanılmasından kaçınılması ve tedavi sırasında komplikasyon potansiyeli konusunda sürekli farkındalık, ciddi komplikasyon riskini en aza indirmek için önemlidir (176, 177).

1.3.13.1.3.5. Analjezikler

İleri evre PCa hastalarında ağrının varlığında analjeziklerle acil ve agresif bir tedaviye başlanmalıdır; bununla birlikte doğrudan ağrının nedenini ele alan lokal veya sistemik tedaviler sürdürülmelidir. Opioid olmayan analjeziklerin, opioidlerin ve analjezik adjuvanların kullanımı ayrı ayrı tartışılmaktadır (178).

Özet olarak spesifik bir tedavi seçiminde göz önünde bulundurulması gereken faktörler arasında hastalığın yeri ve kapsamı, hastalık ilerlemesinin hızı, semptomatoloji, komorbiditeler, düzenleyici durum ve kombinasyonun kullanılabilirliği, tedavinin yan etkileri ve kontrendikasyonlar bulunur.

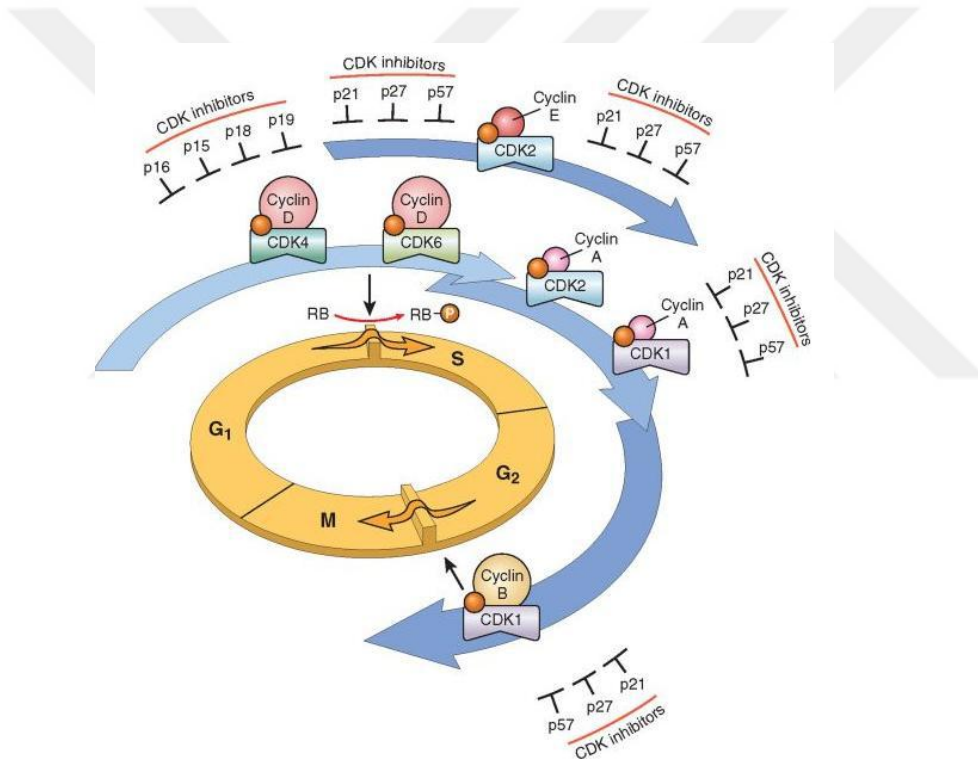
1.4. Hücre Siklusu ve Hücre Replikasyonunun Düzenlenmesi

Hücre, DNA replikasyonunu ve bölünmesini başarmak için siklus olarak bilinen çok kontrollü zincirleme olayları tamamlar. Hücre siklusu G₁ (presentetik), S (DNA sentezi), G₂ (premitotik), M (mitoz) safhalarını içerir. Her hücre siklus fazı, bir öncekinin uygun şekilde aktivasyonuna ve tamamlanmasına bağlıdır. G₁, S, G₂ bir arada interfaz olarak da isimlendirilir. Kültürde çoğalan tipik bir insan hücresinde, 24 saatlik döngünün 23 saatini interfaz, 1 saatini M safhası oluşturur.

Hücre siklusunun özellikle G₁ ve S fazları arasındaki geçişte çok sayıda kontroller ve aşırı tekrarlar vardır. Bu kontroller; aktivatörleri, inhibitörleri, hatta denetim noktası mekanizmalarını içerir. Siklusa girmek için durağan hücreler önce

hücre siklusuna giriş kapısı gibi görev yapan, Go (istirahat fazı) dan G₁'e geçiş yapmalıdır.

Presentetik faza giren hücrelerin siklus boyunca ilerlemeleri siklinler, siklin bağımlı kinazlar (CDK'lar) ve bunların inhibitörleriyle yönetilir. Siklin bağımlı kinazlar tüm hücre siklusunu boyunca inaktif formda eksprese olurlar. Siklinler adı verilen protein ailesine bağlanarak fosforile olduktan sonra aktif forma geçerler. Siklin bağımlı kinazların aksine siklinler, hücre siklusunun spesifik evrelerinde sentezlenir ve fonksiyonları CDK'ları aktive etmektedir. 15'ten fazla siklin tanımlanmıştır. Sırasıyla siklin D, E, A ve B hücre siklusunda görülürler ve bir veya birden fazla CDK'ya bağlanırlar (179).



Şekil 7. Hücre döngüsü şematik gösterimi (179)

1.4.1. Siklin D ve Rb Fosforilasyonu

Siklin D hücre siklusunda artan ilk siklin olup G₁ fazının ortasında görülür. Siklin D'nin üç formu D1, D2 ve D3 ismini alır. Hücre siklusunun G₁ fazında siklin D, CDK4'ü aktive eder ve "siklin D-CDK4" kompleksini oluşturur. Bu kompleks retinoblastom proteinini (Rb) fosforile ederek hücre siklusunda kritik bir rol oynar. İnsan kanserlerinde tanımlanan ilk tümör baskılayıcı gen Rb'dir. 13q14 üzerinde

lokalize olan Rb geni hücre siklusunun negatif düzenleyicisi görevini gören nükleer pRb'yi kodlamaktadır. Rb, hipofosforile durumdayken transkripsiyon faktörü E2F ile sıkı bir inaktif kompleks oluşturarak hücre replikasyonunu önler.

Dinlenme halindeki hücreler büyüme faktörleriyle uyarıldığında siklin D ve siklin E konsantrasyonları yükselerek, G₁/S kısıtlama noktasında siklin D-CDK4 ve siklin E CDK2 aktivasyonuna ve Rb'nin fosforilasyonuna yol açar.

Retinoblastom proteininin fosforilasyonu hücre siklusu için moleküler bir “açma-kapama” düğmesidir, hücre siklusunun ilerlemesindeki ana engeli ortadan kaldırır ve hücre replikasyonunu uyarır. Hiperfosforile Rb, kompleksden ayrılarak S fazına geçiş için gerekli olan E2F hedef genlerinin transkripsiyonunu aktive eder. M fazında hücresel fosfotazlar ile fosfat grupları Rb'den ayrılır ve hipofosforile Rb oluşur (179).

1.4.2. Hücre Siklusunda Kontrol Noktaları

1.4.2.1. p53 ve p21

Hücre siklusunda birkaç kontrol noktası mevcuttur. Bu kontrol noktaları, replike olmamış ya da hasarlı DNA'lara duyarlıdır ve DNA replikasyonunun tamamlanması ya da onarımı ile hücre döngüsünü tamamlar. Birçok hücrede bu türden 2 kontrol noktası vardır. Biri G₁ kontrol noktasıdır ve S fazına geçisi engeller, diğeri geç G₂ fazında olup mitozaya girişi engeller. Memeli hücrelerinde G₁ kontrol noktasındaki duraksama, p53'ün etkisi ile sağlanır. Transkripsiyonel düzenleyici olarak fonksiyon gören p53 proteini, CDK inhibitörü p21'in ekspresyonunu uyarır. p21 proteini birçok CDK/siklin kompleksini inhibe eder (180).

G₂ kontrol noktasında hasarlı DNA etkisini Cdc25 üzerinden gösterir. Cdc25 bir fosfataz olup, CDK'nın defosforilasyonunu, dolayısıyla aktivasyonunu katalizler, hücre siklus progresyonunu sağlar.

1.4.2.2. Ki 67

Prognoz belirlemede Ki-67, kesin sonuçlar vermese de, proliferasyon markırı olarak kullanılmaktadır. Ki-67, hücre siklusunda proliferen hücreleri belirleyen bir antikordur. “Proliferasyon veya Labelling index”, Ki-67 pozitif olan hücrelerin çekirdeklerinin sayılmasıyla ortaya konulur, boyanma gösteren hücrelerin, tüm tümör

hücrelerinin sayısına oranı olarak ifade edilir (181). Bazı çalışmalarda, özellikle düşük dereceli tümörlerde, progresyonu ön görmede yüksek mitotik aktivitenin bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (180-184).

1.4.2.3. Siklin D1(CD1)

Bu monoklonal antikor, Bcl-1 veya PRAD-1 (paratiroid adenomu 1) olarak da bilinen bir protoonkogendir. Siklin D1 antikor, hücre siklusunun G₁ fazını ilerletmek için olduğu düşünülen bazı protein kinazları düzenleyici, transkripsiyon faktörlerini serbest bırakan retinoblastoma gen ürününü fosforile ederek S fazına geçişe yardımcı olan bir alt birimdir.

Siklin D1, istirahat halindeki hücrelerin mitojenik stimülasyonuna cevap olarak indüklenir ve bir CDK4 ve CDK6 aktivatörü olarak görev yapar (185). Bu CD1/CDK kompleksi, hücre döngüsünün G₁ fazı boyunca ilerlemenin kilit düzenleyicileridir ve retinoblastoma ailesi proteinlerinin fonksiyonel olarak etkisizleştirilmesinde rol oynar. Siklin D1 ifadesi, büyüme faktörleri, onkojenler ve hücrel stres ile indüklenir ve CD1 artışı, çeşitli insan malignitelerinin büyümesinde rol oynar (186, 187). Ek olarak, CD1-bağımlı kinazlar, mitokondriyal biyogenezi düzenlemek için NRF-1'i fosforile eder (188, 189).

Bu aktive siklin D-CDK kompleksi, ayrıca sikline bağımlı kinaz inhibitörü 1B'yi de bağlar (CDKI1B, Kip1 ve p27 olarak da bilinir) (190). Siklin D1/CDK4 komplekslerinin CDKI1B'ye bağlanması, siklin D1/CDK4'ün aktivitesini arttırırken, hücre döngüsünün sonraki aşamalarında gerekli olan diğer CDK komplekslerinin inhibisyonunda görev yapan CDKI1B'yi de inhibe eder.

Bu proteinin aşırı ekspresyonu birkaç epitelyal tümörde gösterilmiştir. Lenfomalar, özellikle mantle hücreli lenfoma, saçlı hücreli lösemi ve multipl myelomların bir bölümünde ekspresyonu gözlenmiştir (191). Çalışmalar, CD1'in invaziv meme kanserinde de eksprese olduğunu göstermektedir (192). Siklin D1 genotipleri nazofaringeal karsinom riski ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar da vardır (193).

1.4.2.3.1. Siklin D1 Prostat Kanseri İlişkisi

Siklin bağımlı kinaz inhibitörü 1B geni (daha önce p27/Kip1 olarak adlandırılan CDKI1B), ileri PCa'da sıklıkla silinen bir bölge olan 12p12-13.1 ile

eşleşmektedir (194). CDKI1B, CDK4'ün bir inhibitörüdür; bu nedenle, hücre döngüsü başlangıcının negatif bir regülatörüdür. Prostat kanseriyle ilgili olarak, birkaç klinik çalışma prostat kanserlerinde ve PIN'de CDKI1B protein ekspresyonu kaybına işaret ettiğini ve bunun potansiyel olarak kanser gelişiminde erken bir olay olduğunu göstermektedir (195-198). Ayrıca, radikal prostatektomi örneklerinde CDKI1B protein ekspresyonunun kaybının, klinik olarak lokalize PCa olan olgularda ve radyasyon tedavisi başarısızlığından sonra kurtarma prostatektomisine maruz kalanlarda olumsuz bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (196, 199-204).

Yapılan bir çalışmada, PCa'da tedaviye direnç veya düşük yanıt, siklin D1'in ekspresyonunun artması ile ilişkilidir. Androjenler, DNA hasarını azaltmak için DNA hasar onarımına destek olarak hücre çoğalmasını sağlar. Siklin D1'in ayrıca DNA hasar onarımını (DDR) arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, CD1 hasarlı farelerden oluşturulan PCa hücreleri ve prostat dokuları kullanılarak androjenin DDR'deki rolünün CD1 aracılığıyla olduğu gözlemlenmiştir.

Yine aynı çalışmada primer prostat epitel hücrelerinde CD1 eksikliği olan farelerde bakılan gen analizinde, DHT'ye bağımlı gen ekspresyonu değişikliklerinin çoğunun da CD1'e bağlı olduğu gösterildi. Çalışmada elde edilen bulgular, hormon aracılığıyla CD1'in DDR bölgelerinde bulunmasının, PCa hücrelerinin DNA hasarlanması tedavilerine karşı direnci kolaylaştırabileceğini ve CD1'in inhibisyonunun PCa'da ilaç direncini önlemek için yeni bir tedavi yaklaşımının hedefi olabileceğini göstermiştir (205).

1.4.2.4. Statmin-1 (STMN1)

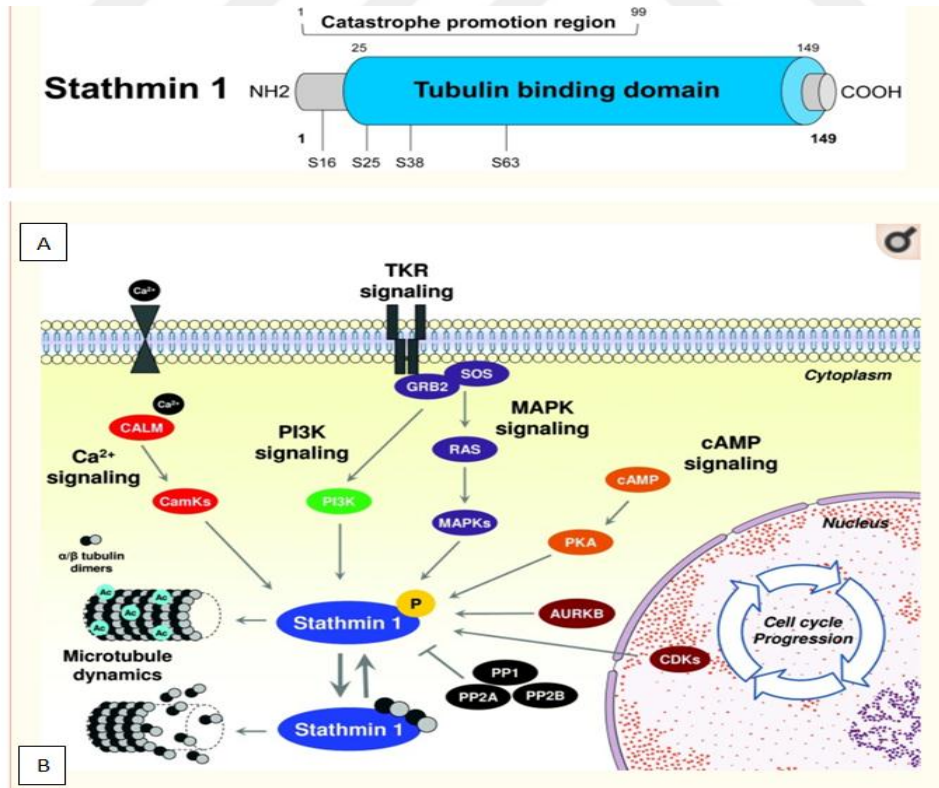
Statmin-1; Oncoprotein 18, metablastin veya lösemi ile ilişkili fosfoprotein p18 olarak da bilinen sitoplazmada bulunan 18 kDa'lık bir fosfoproteindir. Stathmin ailesinin tüm üyeleri, bir tübülün bağlanma alanına ve N-terminal bölgesinde rezidü 16, 25, 38 ve 68'i içeren dört serin fosforilasyon bölgesine sahip bir statmin benzeri alana sahiptir (206).

Statmin-1, mikrotübül harabiyeti veya alfa/beta-tübülün heterodimerlerinin sekestrasyonuna katkıda bulunarak mikrotübül stabilizasyonunu bozucu bir aktivite gösterir, mikrotübül hareketlerini düzenlemede kritik bir işlev görür (207, 208). Özellikle, mikrotübül dinamikleri, sorunsuz hücre siklusu ilerlemesi için gereklidir.

Statmin-1 mikrotübül dinamiklerini düzenleme fonksiyonuyla, kanser hücrelerinin bölünme ve çoğalmasında önemli bir rol oynar (209, 210). Ayrıca, STMN1'in çeşitli kanser dokularında artış gösterdiği ve tümör agresifliği ile korele olduğu bildirilmiştir (211, 212).

Statmin-1, hücre döngüsü ilerlemesinde, kromozomların ayrışmasında, klonojeniklikte, hücre hareketliliğinde ve hayatta kalmada önemli bir rol oynayan bir mikrotübül kararsızlaştırıcıdır. Hematopoetik malign hücrelerde STMN1 aşırı ekspresyonu bildirilmiştir ve STMN1 inhibisyonu lösemi hücre hatlarının artmış proliferatif potansiyelini azaltır. Bununla birlikte, primer hematopoetik hücrelerin farklılaşması sırasında STMN1 ekspresyonu, erken hematopoetik progenitörlerin proliferatif potansiyelindeki azalmaya paralel olarak azalır.

Statmin-1'in şematik gösterimi Şekil 6'da gösterilmektedir. STMN1'in ana işlevi, bu proteinin mikrotübül destabilizer aktivitesine dayanır; bu da, bir mikrotübül katastrofunun teşvik edilmesini veya alfa/beta-tubulin heterodimerlerinin sekestrasyonu ile mikrotübüllerin oluşumunu engeller (213-215). Statmin-1 aktivitesi, Şekil 7'de özetlenen çoklu sinyal yollarıyla düzenlenir.



Şekil 8. (A) Statmin-1'in şematik gösterilmesi (B) Statmin-1 sinyal yolu.

Siklin bağımlı kinazlar (CDK), Mitojenle aktiveleştirilen protein kinazlar (MAPKA'lar), fosfoinositid 3-kinaz (PI3K), Aurora kinaz B (AURKB), Protein kinaz A (PKA) ve Ca^{+2} /kalmodulin bağımlı protein kinazlar (CamKs) serin bölgelerinde fosforilatla STMN1 ve alfa/beta-tübülün heterodimerlerin ilişkisini düzenler.

Protein fosfataz 2A (PP2A), Protein fosfataz 2B (PP2B) ve Fosfoprotein fosfataz 1 (PP1) STMN1'i defosforile eder. STMN1'in fosforilasyon ve defosforilasyon durumundaki değişiklik, mikrotübül dinamiği düzenlemesine katkıda bulunur.

Kısaltmalar: TKR, tirozin kinaz reseptörü; P, fosforilasyon; Ac, asetilasyon (215). Statmin-1'in fosforilasyon durumu ve ekspresyon seviyesi ökaryotik hücrelerin çoğalmasını ve/veya farklılaşmasını etkileyen çeşitli sinyallere cevap olarak düzenlenir (216-218).

Hücreler S fazından G₂-M fazlarına ilerlerken STMN1 fosforilasyonunda önemli bir artış meydana gelir (219). Statmin-1 fosforilasyonundaki bu artışa p34cdc2 kinaz, mitojenle aktive olan protein kinaz ve diğer kinazlar aracılık eder (219, 220). Statmin-1'in mitoz üzerindeki doğrudan rolü yapılan genetik çalışmalarda, STMN1 ekspresyonunun engellenmesinin, hücre siklusu anormallikleri ve büyüme inhibisyonu, mitotik durma ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Daha sonra yapılan çalışmalar, STMN1'in mikrotübül depolimerizasyonunu destekleyen yıkım artışı ile ilişkili hücrel bir faktör olduğunu tanımlamıştır (221). Statmin-1'in mikrotübül depolimerizasyon aktivitesi, fosforilasyon seviyesindeki değişikliklerle düzenlenir (222-224).

Statmin-1 fosforilasyonundaki değişimler, mitotik ilerleme sırasında mikrotübül ağının yeniden şekillenmesinde kritik bir role sahiptir. Örneğin, mitoz girerken STMN1 fosforilasyonu, mikrotübül-depolimerizasyon aktivitesini kapatır, iğ şeklini almasına izin verir (222). Geç mitoz safhasında, STMN1 defosforilasyonu, mitoz iğinin dağılması ve yeni bir hücre döngüsü için gereklidir (224, 225). Bu önemli keşiflerle statmin-1, hücre döngüsüne özgü fosforilasyonla işlevi düzenlenen yeni bir mikrotübül bozucu proteinler ailesinin üyesi oldu.

Statmin-1, meme kanserinde ve diğer insan malignitelerinde yüksek seviyelerde eksprese edilir (226-228). Yapılan bir çalışmada meme kanserinde yüksek miktarda STMN1 ekspresyonu, kötü prognostik özelliklere sahip daha agresif

hastalık ile koreledir (226, 229). Ek olarak, STMN1 aşırı ekspresyonunun, daha büyük tümör boyutu, yüksek tümör derecesi ve yüksek tümör evresi ile korele olduğu bulundu (226, 230). Diğer taraftan Saal ve ark. (231), yaptıkları çalışmalarda, fosfotidilinositol 3- kinaz yolu sıklıkla meme kanserinde aktive olur ve fosfotidilinositol 3-kinazın negatif düzenleyicisi olan fosfataz ve tensin homologu kaybı, bu yolun sağlam şekilde aktifleşmesine neden olur. Yüksek düzey STMN1'in uzak metastazı öngören fosfataz ve tensin homolog-negatif tümörler ile ilişkili olduğu bulundu.

Sonuç olarak STMN1 ile kanserli olguların prognostik değerini araştırmaya odaklanan son araştırmaların sayısı artmıştır ve daha yüksek STMN1 ekspresyonunun, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu (232), safra kesesi karsinomu (233), özofagus skuamöz hücreli kanseri (234), akciğer karsinomu (235, 236), meme kanseri (237) ve endometriyal kanser (238) gibi çeşitli solid tümörlü olgularda sağkalımın daha kötü olacağını öngördüğü ileri sürülmüştür. Bununla birlikte, yayınlanmış çalışmaların çoğu, az sayıda vaka ile sınırlı olduğundan, STMN1 ekspresyonunun solid tümörlerde prognostik değere ilişkin sonuçları sınırlı kalmıştır (239).

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Olgu Seçimi ve Çalışma Metodu

Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takip edilen, 60 PCa tanılı olgu çalışma grubunu oluşturmuştur. Olgular seçilirken 2004 WHO'(240) da PCa için belirtilen histopatolojik sınıflandırmaya göre grade 1(Gleason 2-4; iyi diferansiye), grade 2 (Gleason 5-6; ılımlı diferansiye), grade 3 ve 4(Gleason 7-10; kötü diferansiye), ve mCRPC tedavi alan gruptan 15 olgu seçilmiştir. Kontrol grubu olarak da kanser tanısı olmayan, benign sebeple (BPH) prostat dokusu incelenen 15 bireyden alınan sağlıklı prostat dokusu alanları seçilmiştir. Olguların doku örneklerine ait preparatlar Fırat Üniversitesi Patoloji AD arşivinden çıkarılmıştır. Etik kurul onayı alındıktan sonra, çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri aşağıdaki şekilde uygulanmıştır:

Araştırmaya dahil olma kriterleri:

- 1- Prostat kanseri doku tanısının olması
- 2- Lokal PCa tanılı olgular
- 3- Metastatik PCa tanılı olgular
- 4- Olgulara ait patoloji preparatlarının hastane patoloji arşivinde mevcut olması

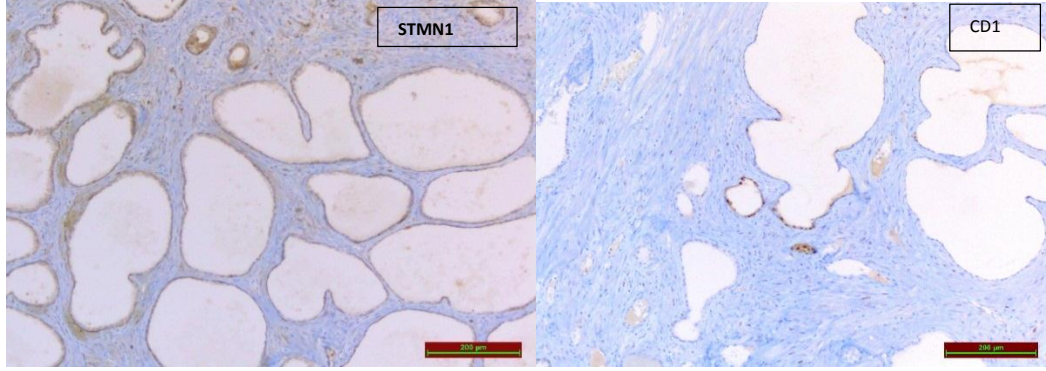
Araştırma dışı bırakılma kriterleri:

- 1-Takibi eksik olgular
- 2-Patoloji preparatı hastanemizde bulunmayan olgular
- 3-İkincil maligniteli olgular

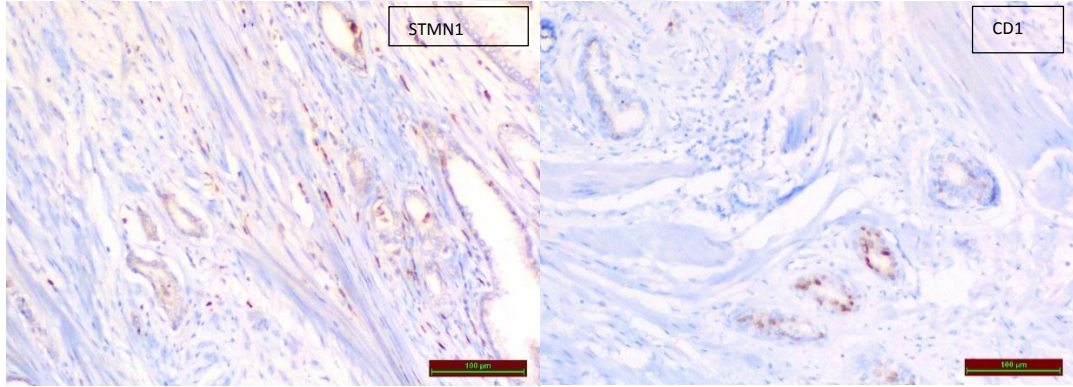
2.2. İmmunohistokimyasal Çalışmalar

Fırat Üniversitesi Patoloji AD arşivinden 2009-2017 yıllarına ait 15 adet kontrol prostat dokusu (benign prostat dokusu), 15 adet grade 1 asiner adenokarsinom, 15 adet grade 2 asiner adenokarsinom, 15 adet grade 3-4 asiner adenokarsinom ve 15 adet mCRPC olgusu seçilip yeniden değerlendirildi. Olgulara ait parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında elde edilen kesitlere Stathmin-1 (AbCam Rbmab to Stathmin-1, 100 µl, 1:200, AbCam) ve CyclinD-1 (Cyclin D-1 (SP4) 0,1 ml, 1:200, Cell Marque) boyamaları için otomatik boyama cihazında (Ventana Medical System. SN:712299, REF:750-700, Arizona,USA) işleme alındı. Elde edilen preparatlar Leica DM500 ışık mikroskobu ile değerlendirilip, Leica DFC295 cihazı ile fotoğraflandırıldı.

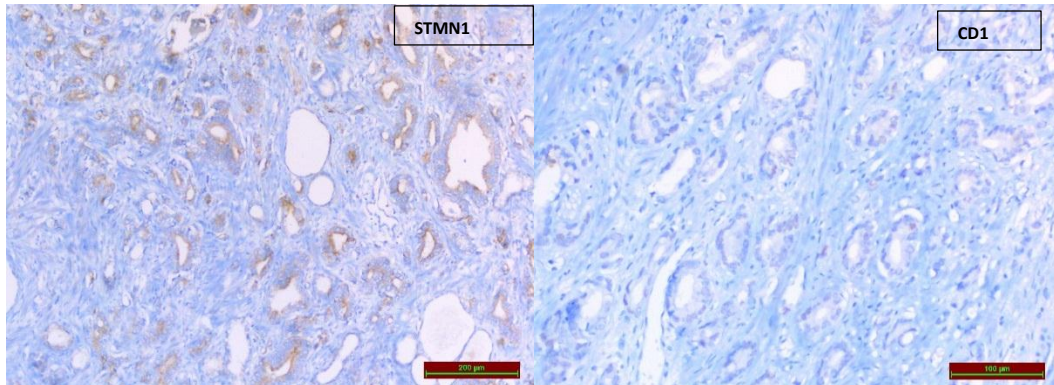
Boyamada immünreaktivitenin yaygınlığı (0.1: <%25, 0.4:%26-50, 0.6:%51-75, 0.9:%76-100) ve şiddeti (0:yok, +0.5: çok az, +1:az, +2: orta, +3:şiddetli) esas alınarak histoskor oluşturuldu (histoskor=yaygınlık x şiddet).



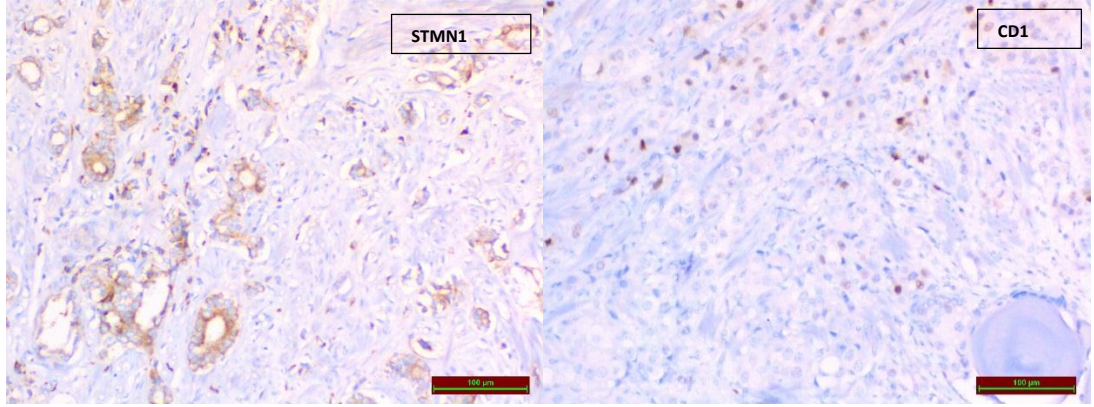
Şekil 9. Kontrol prostat dokusunda STMN1 ve CD1 immün reaktivitesi



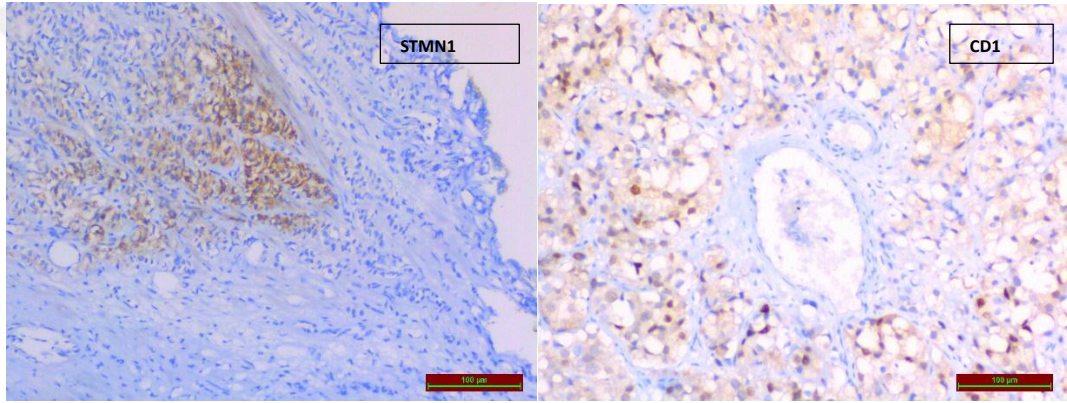
Şekil 10. Grade 1 prostat asiner adenokarsinomunda STMN1 ve CD1 immünreaktivitesi



Şekil 11. Grade 2 prostat asiner adenokarsinomunda STMN1 ve CD1 immünreaktivitesi



Şekil 12. Grade 3-4 prostat asiner adenokarsinomunda STMN1 ve CD1 immünreaktivitesi



Şekil 13. mHR prostat asiner adenokarsinomunda STMN1 ve CD1 immünreaktivitesi

2.3. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS statistics versiyon 22.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerde ortalama±standart sapma ve medyan (minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik sürekli ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında “Ki Kare” testi kullanıldı. Sürekli ölçüm değerine sahip değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov testiyle değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen sürekli ölçümlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında “Mann Whitney U” testi kullanılırken ikiden fazla grup arasında genel karşılaştırmada “Kruskal Wallis” testi kullanıldı. İkiden fazla grup karşılaştırılmasında anlamlı bulunan durumlar için grupların ikili karşılaştırılmalarında Bonferroni düzeltmesi yapılmış “Mann Whitney U” testi kullanıldı. Tümör belirteçleriyle CD1 ve STMN1 arasındaki

ilişkiye “Spearman Korelasyon” testiyle bakıldı. Yaşam süresinin tümör belirteç değişkenleri ile ilişkisini incelemeye Kaplan-Meier analizi altında “Log-Rank” testi yapıldı. Sonuçlar sağkalım eğrileriyle gösterildi. CD1 ve STMN1 değişkenleri için uygun kesim noktalarını belirlemek amacıyla ROC analizi yapıldı. Özgünlük ve duyarlılığın en yüksek olduğu düzey belirlenerek %95 güven aralığında eğri altında kalan alan hesaplandı. Belirtilen değişkenler için eşik değerler Youden indeksi kullanılarak belirlendi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi $p<0.05$ olarak alındı.



3. BULGULAR

3.1. Klinik Bulgular

Çalışmamıza 2009-2017 yılları arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalı'nda takip edilip PCa tanısı alan 60 olgu alındı.

Olgular 15'erli dört grup olarak grade-1, grade-2, grade-3 ve 4, metastatik hormonorezistan prostat ca (mHRPCa) olgularından oluşuyordu.

Lokal ileri evre ve metastatik evredeki olgular içinden Gleason Gradeleme sistemine göre grade 1, grade 2, grade 3-4 ve mHRPCa ilaç kullanan grup olarak 15'er olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların genel sağkalımı (OS) mHRPCa grupta 48(32-87) ay, grad 3-4'te 37(21-73) ay, grad 2'de 34(17-63) ay, grad 1'de 60 (27-96) aydı. Olguların yaş ortalaması 72.23 ± 6.52 idi. Gruplara göre yaş ortalamasına bakıldığında mHRPCa grupta 74.00 ± 7.96 , grad 3-4 grupta 73.73 ± 6.27 , Grad 2 grupta 66.27 ± 6.29 , Grad 1 grubunda 73.07 ± 3.63 , kontrol grubunda 74.07 ± 4.59 du.

Olgulara ait genel klinik özellikler Tablo 10'da görülmektedir.

Tablo 10. Olguların Klinikopatolojik Özellikleri

		n	%
Grup	Kontrol	15	20
	Grade 1	15	20
	Grade 2	15	20
	Grade 3-4	15	20
	mHRPCa	15	20
Yaş	65 yaş ve altı	11	14.6
	65 yaş üstü	64	85.4
Prostat operasyonu	operable	39	65
	inoperable	21	35
Metastaz	var	30	50
	yok	30	50
Metastazektomi	Var	4	11.8
	Yok	30	88.2
Metastaz yeri	Yok	30	50
	Kemik	18	30
	Akciğer	2	3.3
	Multipl	8	13.4
	Lap	2	3.3
Progresyon	Var	17	28.3
	yok	43	71.7
Hayatta		46	76.6
Exitus		14	23.4

mHRPCa: Hormonorezistan PCa

Çalışmaya katılan olguların 15'i (%20) grade 1, 15'i (%20) grade 2, 15'i (%20) grade 3 ve 4, 15'i (%20) mHRPCa tedavisi alan grup ve 15'i (%20) kontrol grubundan oluşturuldu. PCa tanısı olan 60 olgunun 39'u (%65) opere iken 21'i (%35) inoperabldı.

Metastatik HRPcCa grubu da dahil ettiğimizde çalışmaya katılan 60 PCa tanılı olgunun 15'i (%25) grade 1, 16'sı (%26.7) grade 2, 26'sı (%43.3) grade 3, 3'ü (%5) grade 4'tü. Metastazektomi bilgisi olan 34 olgu mevcuttu. Bunların 4'üne (%11.8) metastazektomi uygulanmıştı, 30'una (%88.2) metastazektomi yapılmamıştı.

Çalışmaya katılan 60 olgunun 30'u (%50) lokal, 30'u (%50) metastazikti. Metastaz yapan olgular incelendiğinde 18'i (%30) kemik metastazı, 2'si (%3.3) akciğer, 8'i (%13.4) rektum periton gibi multipl metastaz, 2'si (%3.3) LN metastazı yapmıştı.

Çalışmaya dahil edilen 60 olgunun 15'i (%25) mHRPCa tanısıyla hormonorezistan tedavi alıyordu. Bunların 5'i (%8.3) dosetaksel, 5'i (%8.3) abiretaron, 5'i (%8.3) enzalutamid kullanıyordu. Geriye kalan 45 olgunun arşiv bilgileri incelendiğinde, loproolid kullanan 13 (%21.7), bikalutamid kullanan 10 (%16.7), zoledronik asit kullanan 18 (%30) olgu vardı.

Hastaların arşiv bilgileri incelendiğinde; 17'sinin (%28.3) 1. grup hormon duyarlı tedavi aldıktan sonra progrese olduğu görüldü. 43 (%71.7) olguda progresyon bulgusuna rastlanmadı. 60 olgunun takibinde 14 (%23.4) olguda exitus gelişti, 46 (%76.6) olgu hayattaydı.

Olguların laboratuvar sonuçlarından alınan preop PSA, 6. Ay PSA, son PSA ve LDH değerleri incelendiğinde preop PSA ortanca değeri 14.12 (0.30-3931), 6. Ay PSA ortanca değeri 2.21 (0.01-267), son PSA ortanca değeri 1.86 (0.00-5638), LDH ortanca değeri 208 (133-3913) bulundu. Gleason skoru median değerinin 6.5 (4-10) olduğu görüldü.

Gruplar opere olup olmadıkları konusunda karşılaştırıldığında mHRPCa grupta 15 olgudan 7'sinin (%46.7) opere olduğu, 8'inin (%53.3) inoperabl olduğu, grade 3-4 olan grupta 15 olgudan 6'sının (%40) opere olduğu, 9'unun (%60) inoperabl olduğu, grade 2 olan grupta 15 olgudan 11'inin (%73.3) opere olduğu, 4'ünün (%26.7) inoperabl olduğu, Grad 1 olan grupta 15 olgudan 15'inin (%100) opere olduğu görüldü. Bulunan oranlar karşılaştırıldığında; beklendiği gibi grade 1 ve grade 2

gruplarında tümör yükü azaldıkça operabilite artması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p=0.002**).

Çalışmaya katılan 60 olgunun progresyon varlığı gruplara göre karşılaştırıldığında 60 olgunun 17'sinin (%28.3) progrese olduğu, 43'ünün (%71.7) progrese olmadığı görüldü. Progrese olan olguların 13'ü (%76.5) mHRPCa grupta, 4'ü (%23.5) grad 3-4 grubundaydı. Progrese olmayan olguların 2'si (%4.7) mHRPCa grupta, 11'i (%25.6) grade 3-4 grupta, 15'i (%34.9) grade 2, 15'i (%34.9) grade 1 grubundaydı. İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında **p≤0.05** olarak sınırda anlamlı bulundu.

İlaç kullanımları incelendiğinde loprolid kullanan 13 olgunun 8'i (%61.5) grade 3-4 grubunda, 4'ü (%30.76) grade 2, 1'i (%7.69) grade 1 grubundaydı. Loprolid kullanımı gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak **p=0.017** anlamlı bulundu. Bikalutamid kullanan 10 olgunun 6'sı (%60) grade 3-4 grubunda, 3'ü (%30) grade 2, 1'i (%10) grade 1 grubundaydı.

Zoledronik asit kullanan 18 olgunun 11'i (%61.1) mHRPCa grupta, 5'i (%27.8) grade 3-4, 2'si (%11.1) grade 2 grubundaydı. Grade 1 grubunda zoledronik asit kullanan olgu yoktu. Zoledronik asit kullanımı gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak **p≤ 0.05** sınırda anlamlı bulundu. Beklendiği gibi tümör yükü artıp grade arttıkça kemik metastazı riski artıyordu.

Metastaz varlığının gruplar arasında dağılımı incelendiğinde metastaz yapan 30 olgunun 15'i (%50) mHRPCa grupta, 11'i (%36.7) grade 3-4 grupta, 4'ü (%13.3) grade 2 grubundaydı. Metastaz varlığı gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak **p<0.001** anlamlı bulundu.

Tablo 11. Klinik Özellikler İle CD1 ve STMN1 Ekspresyon Oranları Arasındaki İlişki

Değişkenler		STMN1*	p değeri	CD1*	p değeri
Yaş	65 yaş ve altı	0.80 (0.40-1.80)	0.340	0.60 (0.20-0.80)	0.203
	65 yaş üstü	0.80 (0.20-2.70)		0.45 (0.10-2.70)	
Operasyon durumu	Operable	0.80 (0.20-2.70)	0.002	0.40 (0.10-2.70)	0.008
	İnoperable	1.80 (0.60-2.70)		0.80 (0.20-1.80)	
Gleason skoru	≥7	1.60(0.40-2.70)	0.007	1.15(0.2-2.7)	0.001
	<7	0.8(0.2-1.8)		0.25(0.1-0.6)	
Lokal Metastatik	30	0.80 (0.20-2.70)	0.087	0.300 (0.10-2.70)	0.001
	30	1.20(0.4-2.7)		0.850(0.2-2.7)	
Progresyon varlığı	var	0.90 (0.40-2.70)	0.622	1.20 (0.60-1.80)	0.001
	yok	1.20 (0.20-2.70)		0.40 (0.10-2.70)	
Metastaz yeri	kemik	1.20(0.4-2.70)	0.172	1.15(0.2-1.8)	0.127
	ac	1.35 (0.90-1.80)		1.0 (0.80-1.20)	
	multipl	1.80 (0.60-2.70)		0.75 (0.30-2.70)	
	lap	0.65 (0.40-0.90)		0.20 (0.20-0.20)	

*ortanca (min-maks)

Tablo 12. Olguların Bazal Özellikleri İle CD1 ve STMN1 Ekspresyonları Arasındaki Korelasyon İlişkisi

Parametre	STMN1 r (p)	CD1 r(p)
Yaş	0.74 (0.908)	0.254 (0.280)
Tanıdaki PSA	0.233 (0.740)	0.522 (< 0.001)
6. ay PSA	0.197 (0.132)	0.261 (0.044)
Son PSA	-0.087 (0.460)	0.151 (0.254)
LDH	0.207 (0.740)	0.396 (< 0.001)
OS	-0.308(0.017)	-0.047(0.719)

Yaş, tanı anındaki PSA, 6. Ay PSA, son PSA, LDH değerleri ile CD1 ve STMN1 arasındaki korelasyon ilişkisine bakıldı, 6. Ay PSA değeri ile STMN1 ekspresyonu arasında istatistiksel anlamlılık içerisinde pozitif korelasyon bulundu, fakat bu korelasyon zayıftı (p=0.132). Diğer parametrelerle CD1 ve STMN1 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı (Tablo 12). OS ile STMN1 ekspresyonu arasında istatistiksel anlamlılık içerisinde negatif korelasyon bulundu, (**p=0.017**). Yani STMN1 ekspresyonu ne kadar düşükse OS'nin o kadar uzun olduğu görüldü.

Tanıdaki PSA değeri ile CD1 ekspresyonu arasında istatistiksel anlamlılık içerisinde pozitif korelasyon bulundu (**p=0.001**). 6.ay PSA değeri ile CD1 ekspresyonu arasında istatistiksel anlamlılık içerisinde pozitif korelasyon bulundu, fakat bu korelasyon zayıftı (p=0.044). LDH değeri ile CD1 ekspresyonu arasında istatistiksel anlamlılık içerisinde pozitif korelasyon bulundu (**p=0.001**).

Son PSA değeri gruplar arasında karşılaştırıldığında grade 1 ve grade 2 de mHRPCa gruba göre anlamlı olarak düşüktü (p sırasıyla **0.001-0.001**). Son PSA değeri gruplar arasında karşılaştırıldığında grad 1 ve grad 2 de yine mHRPCa gruba göre anlamlı olarak düşüktü (p sırasıyla **0.001-0.001**).

İlk PSA, 6.ay PSA ve son PSA değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında 3 zaman noktasında 4 grup için elde edilen PSA değerlerinin değişimi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p=0.151) Yani zaman geçtikçe PSA değerleri 4 grupta da değişim göstermemektedir.

Laktat dehidrogenaz değeri mHRPCa grubuyla karşılaştırıldığında; tümör yükü düşük olan grade 1, grade 2 ve hastalık olmayan kontrol grubunda anlamlı olarak düşüktü (p değeri sırasıyla **0.029- 0.032- 0.033**'tü).

Overall survey beklendiği gibi grad 2, grad 3-4 te grad 1 grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (p değeri sırasıyla **0.004- 0.046**). mHRPCa grupla grade 1 karşılaştırıldığında OS'da anlamlı bir fark bulunamadı (p=1.00). Yeni nesil tedavilerin erken evre kanserle benzer yaşam süresi sağladığı gözlemlendi.

3.2. İmmunohistokimyasal Bulgular

Tablo 13. Kontrol Grubu ve Hasta Gruplar Arasında İmmunohistokimyasal CD1 ve STMN1 Ekspresyonlarının Değerlendirilmesi

		CD1*	p değeri	STMN1*	p değeri
Grup	Kontrol	0.40 (0.30-0.60)		0,60 (0.20-0.60)	
	Grad 1	0.30 (0.10-0.50)	0.471	0.6 (0.20-1.20)	
	Grad 2	0.20 (0.20-0.60)		1.80 (0.40-1.80)	0.768
	Grad 3-4	0.90 (0.20-2.70)		1.80 (0.80-2.70)	
	MHRPCa	1.20(0.60-2.70)		0.90 (0.40-2.70)	

*ortanca (min-maks)

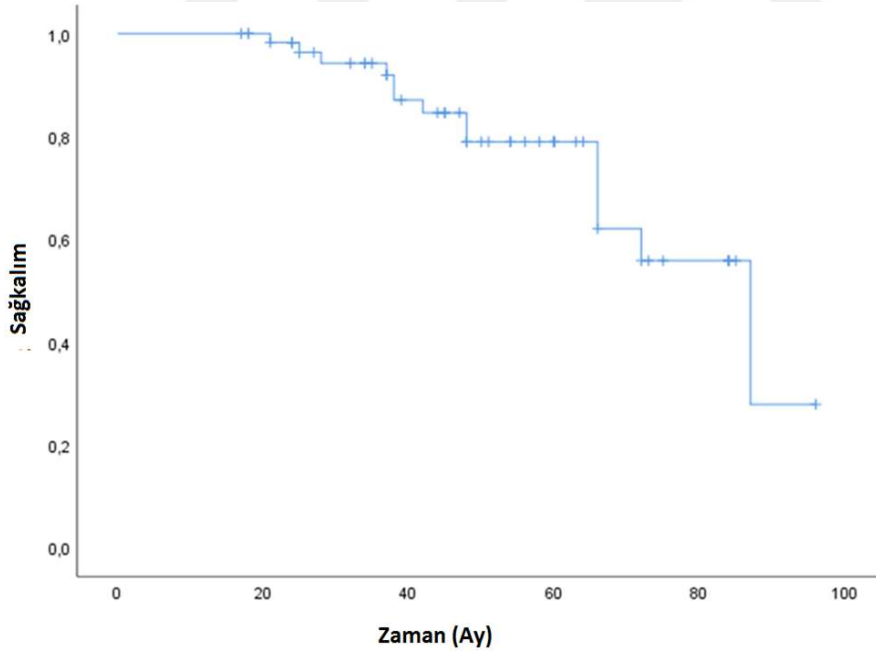
Siklin D1 değeri kontrol grubunda grade 3-4 grup ve mHRPCa gruba göre anlamlı olarak düşüktü, (p sırasıyla **0.017-0.004**). Grade 1 grubunda grade 3-4 ve mHRPCa gruba göre anlamlı olarak düşüktü, (p sırasıyla **0.001-0.001**). Grade 2 grubunda grade 3-4 ve mHRPCa gruba göre anlamlı olarak düşüktü, (p sırasıyla **0.001-**

0.001). Erken evre olgularda ve sağlıklı grupta CD1 değeri anlamlı olarak düşük bulundu. Tümör yükü arttıkça CD1 değerinin arttığı görüldü.

Statmin-1 değeri kontrol grubunda; grad 2, grad 3-4 ve mHRPCa gruba göre anlamlı olarak düşüktü (p değeri sırasıyla; **0.003, 0.001, 0.030**). Grad 1 de grad 3-4 e göre anlamlı olarak düşüktü (**p=0.001**). Erken evre olgularda ve sağlıklı grupta STMN1 değeri istatistiksel anlamlılık içerisinde daha düşük bulundu. Tümör yükü arttıkça STMN1 değerinin arttığı görüldü.

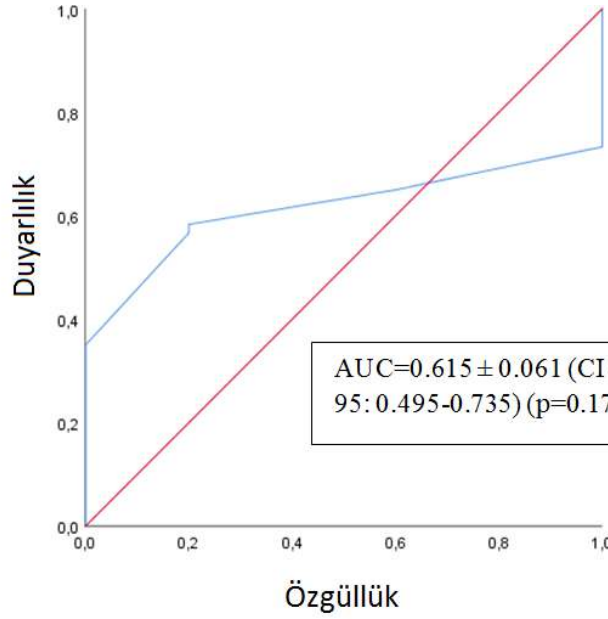
3.3. ROC Eğrisi ve Sağkalım Analizleri ile Elde Edilen Bulgular

Olguların ortalama takip süresi 74.60 ± 25.47 aydı. Takip sürecinde genel sağkalım 100.28 ± 4.17 aydı (Şekil 14). Ortalama sağ kalım lokal olgularda 93.3 ± 2.59 ay, ileri evre olgularda 59.63 ± 4.73 aydı (**p<0.001**) (Şekil 18). OS, gleason skoru yüksekliğine göre değerlendirildiğinde $GS<7$ olanlarda 93.17 ± 2.73 ay, $GS\geq 7$ olanlarda 61.48 ± 4.88 aydı (**p=0.001**).



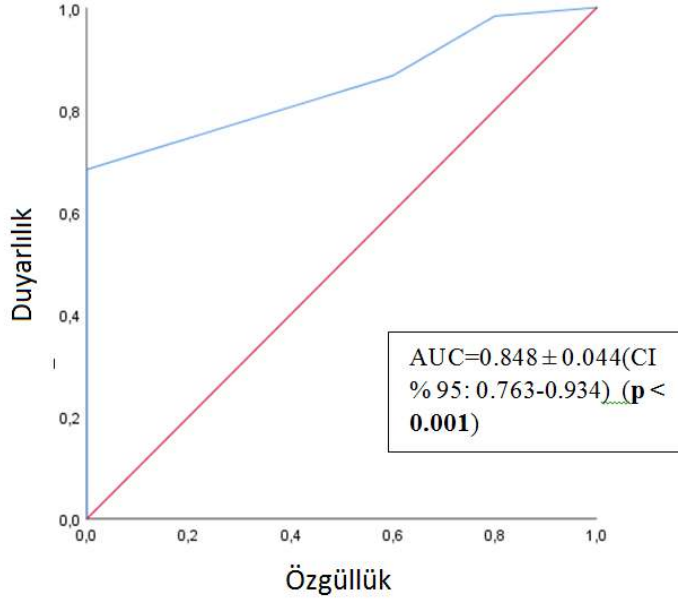
Şekil 14. Kaplan Meier Analizine Göre; Olguların Genel Sağkalım Grafiği.

Siklin D1'in prostat kanserli olgularda bir tümör belirteci olarak değeri ROC (Receiver Operation Caharacteristics) eğrisi ile test edildi. CD1 için AUC (eğrinin altındaki alan) = 0.615 ± 0.061 (CI %95:0.495-0.735) ($p=0.170$) ile 0.45 değeri prognoz açısından eşik değer olarak alındı (Sensitivitenin %58 ve spesifitenin %80 olduğu değer) (Şekil 15). 0.45 altındaki değerler CD1 düşük (low) düzeyli (LCD1), 0.45 ve üstü değerler yüksek (high) düzeyli (HCD1) olarak tanımlandı.



Şekil 15. CD1 için ROC Eğrisi

Statmin-1'in prostat kanserli olgularda bir tümör belirteci olarak değeri ROC (Receiver Operation Caharacteristics) eğrisi ile test edildi. Statmin-1 için AUC (eğrinin altındaki alan) = 0.848 ± 0.044 (CI %95:0.763-0.934) ($p<0.001$) ile 0.700 değeri prognoz açısından eşik değer olarak alındı (Sensitivitenin %68 ve spesifitenin %1 olduğu değer) (Şekil 16). Statmin-1 değeri 0.70 altındaki değerler düşük (low) düzeyli STMN1 (LSTMN1), 0.70 ve üzeri değerler yüksek (high) düzeyli STMN1 (HSTMN1) olarak tanımlandı.

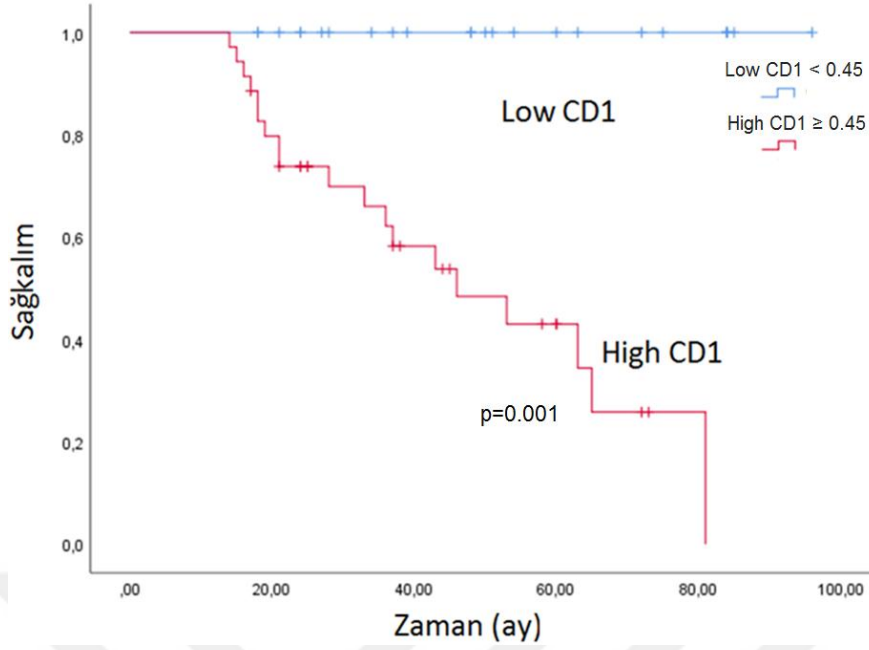


Şekil 16. Statmin-1 için ROC Eğrisi

Statmin-1 ve Siklin D1 düzeylerinin Progression Free Survival (PFS) üzerine etkisinin incelenmesi

Statmin-1 ve CD1 düzeylerinin hastalık takibinde PFS üzerine etkisi Kaplan Meier metoduyla incelendiğinde; LCD1 olan gruptaki hastalarda hiç nüks gözlenmedi. HCD1 olan gruptaki hastalarda nüks görülmesi istatistiksel olarak anlamlıydı, (**p=0.001**).

Statmin-1 değeri yüksek ve düşük olan gruba bakıldığında PFS üzerine bir etkisi olmadığı görüldü, (p=0.404).

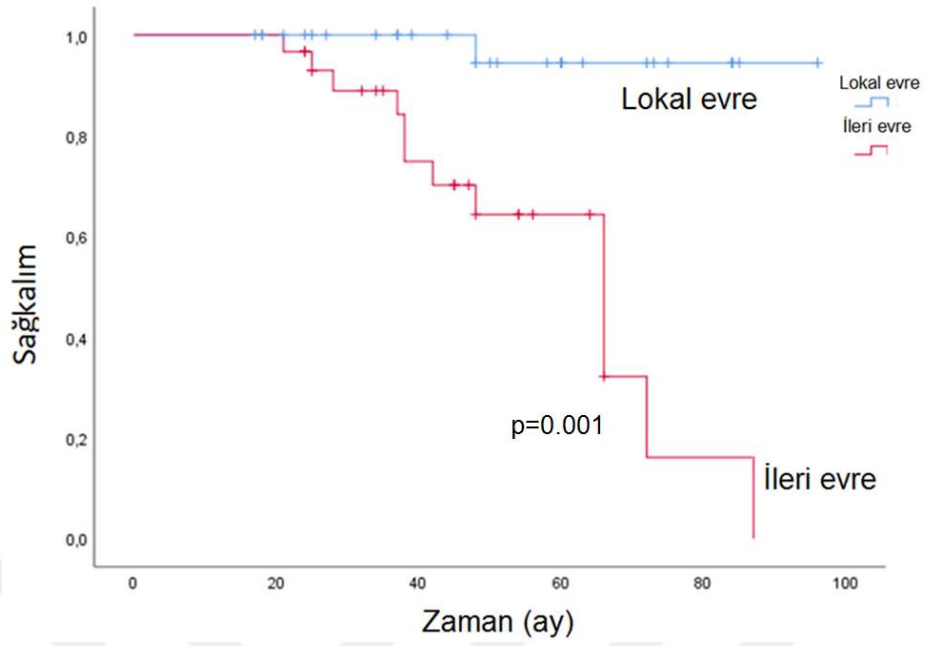


Şekil 17. Kaplan Meier yöntemiyle CD1 Düzeyinin PFS Üzerine Etkisi

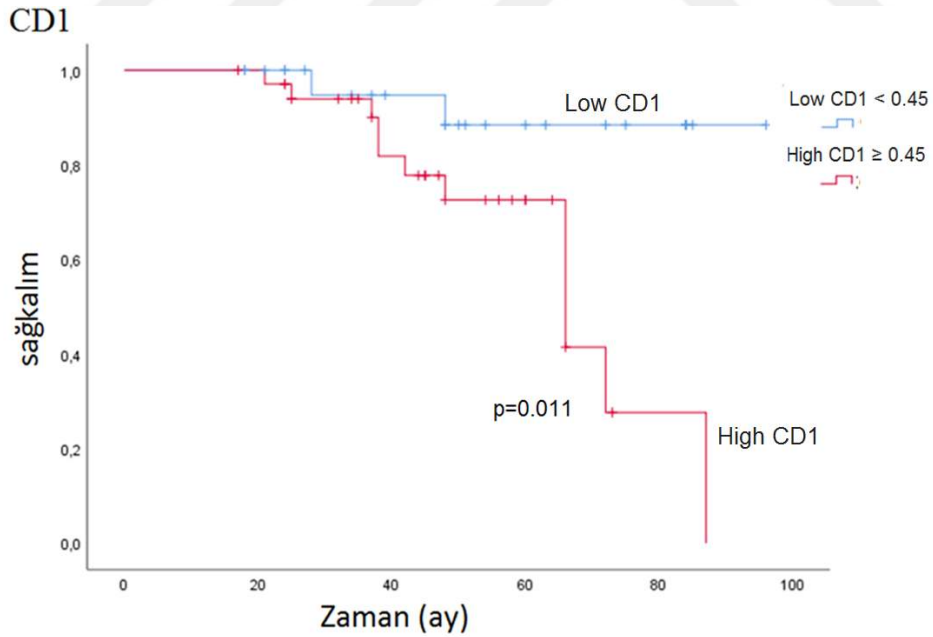
High CD1 olan hastalardaki PFS için beklenen süre ortalama 68.972 ± 4.788 aydı.

Olgular 65 yaş ve altı ve >65 yaş şeklinde gruplandırıldığında; ≤ 65 yaş olan olguların OS'si 53.17 ± 4.30 ay, >65 yaş olanlarda 76.62 ± 4.31 aydı, istatistiksel olarak anlamlılık içerisinde değerlendirildiğinde anlamlı değildi ($p=0.144$).

Operasyon durumuna göre sınıflandırıldığında inoperable grupta OS 54.12 ± 3.97 ayken, opere olan grupta 79.17 ± 4.30 aydı, istatistiksel anlamlılık içinde değerlendirildiğinde anlamlı olduğu görüldü, ($p=0.035$). Progresyon varlığına göre istatistiksel anlamlılık içinde değerlendirildiğinde progrese olan grupta OS 62.40 ± 5.75 ay, progrese olmayan grupta 85.26 ± 4.35 aydı, ($p=0.011$).



Şekil 18. Kaplan Meier analizine göre Olguların Evrelere Göre Sağkalım Grafiği

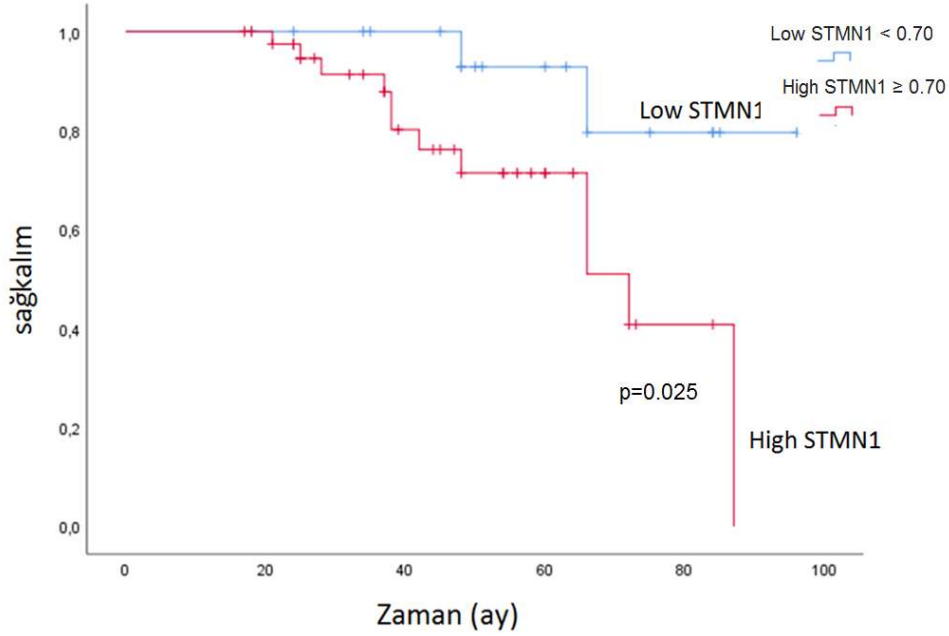


Şekil 19. Kaplan Meier'e Göre CD1 Düzeylerine Göre Ortalama Sağkalım Eğrisi

High CD1 olan grupta OS 64.68 ± 4.59 ay idi (CI %95:55.683-73.688), CD1 düşük olan grupta ortalama sağ kalım 89.38 ± 4.42 aydı (CI %95:80.713-98.066). İstatistiksel

anlamlılık içinde LCD1 grupta OS daha uzunken, HCD1’de OS daha kısa olarak değerlendirildi, ($p=0.011$) (Şekil 19).

STMN1



Şekil 20. Kaplan Meier’e Göre STMN1 Düzeylerine Göre Ortalama Sağkalım Eğrisi

High STMN1 olan grupta OS 66.63 ± 4.73 ay idi (CI %95: 57.363-75.910), LSTMN1 olan grupta OS 88.59 ± 4.75 aydı (CI %95: 79.268-97.915). LSTMN1 grupta OS daha uzunken, HSTMN1’de daha kısaydı; istatistiksel anlamlılık içinde değerlendirildiğinde anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0.025$) (şekil 20).

Tablo 14. Tek Değişkenli Analize Göre Klinik ve Histopatolojik Özelliklerinin Sağkalım Üzerine Etkileri

Değişken	P
Grup (Grad 1,Grad 2, Grad 3-4, HR Grup)	0.001
Operasyon durumu (opere/opere değil)	0.035
Yaş (65 y altı/ 65 y ve üzeri)	0.144
Gleason skoru (7 ve üzeri/7nin altı)	0.001
Metastaz (var/yok)	0.001
Progresyon (var/yok)	0.011
CD1 düzeyi (LCD1/HCD1)	0.011
STMN1 düzeyi (LSTMN1/HSTMN1)	0.025

Tek değişkenli analizle sağkalımı etkileyen faktörler incelendiğinde gruplar arası fark, operasyon durumu varlığı/yokluğu, LDH düzeyi, gleason skoru düşüklüğü/yüksekliği, metastaz varlığı/yokluğu, progresyon varlığı/yokluğu, CD1

düzeyi düşüklüğü/yüksekliği, STMN1 düzeyi düşüklüğü/yüksekliğinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Tablo 15. Cox Regresyon (çok değişkenli) Analizine Göre Sağkalımı Etkileyen Faktörler

Değişken	P	Hazard ratio	%95 güven aralığı Alt sınır-üst sınır
Yaş(65 yaş ve üzeri/65y altı)	0.007	13.112	2.047-83.993
LDH	0.065	1.003	1.000-1.006
6. ay PSA	0.010	1.015	1.004-1.027
Gleason skoru(7 ve üzeri/7nin altı)	0.005	154.476	4.530-5267.98
CD1 düzeyi (LCD1/HCD1)	0.033	22.785	1.280-405.586
STMN1 düzeyi (LSTMN1/HSTMN1)	0.379	0.451	0.076-2.664

Çok değişkenli analizle bakıldığında yaş, gleason skoru, 6. ay PSA, CD1 düzeylerinin sağ kalımı etkileyebilecek prognostik faktör olduğu bulundu. LDH ve STMN1 düzeylerinin sağ kalımı etkilemediği bulundu.

Bu sağkalım faktörleri çok değişkenli ve tek değişkenli analizlerle incelendiğinde Gleason skoru ve CD1 düzeyinin bağımsız prognostik faktörler olduğu görüldü (Tablo 16).

Tablo 16. Tek ve Çok Değişkenli Analizlere Göre Sağkalımı Etkileyen Faktörler

Değişken	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz		
	P	Hazard ratio	%95 güven aralığı Alt sınır-üst sınır	P	Hazard ratio	%95 güven aralığı Alt sınır-üst sınır
Yaş (65 yaş ve üzeri/65y altı)	0.163	0.372	0.093-1.492	0.007	13.112	2.047-83.993
LDH	0.003	1.004	1.001-1.006	0.065	1.003	1.000-1.006
6. ay PSA	0.003	1.012	1.004-1.020	0.010	1.015	1.004-1.027
Gleason skoru (7 ve üzeri/7nin altı)	0.009	14.868	1.934-114.308	0.005	154.476	4.530-5267.98
CD1 düzeyi (LCD1/HCD1)	0.026	5.554	1.226-25.153	0.033	22.785	1.280-405.586
STMN1 düzeyi (LSTMN1/HSTMN1)	0.045	4.640	1.032-20.859	0.379	0.451	0.076-2.664
Grup (Grad 1,Grad 2, Grad 3-4, HR Grup)	0.008	0.485	0.285-0.827			
Tanı anında PSA	0.007	1.000	1.000-1.001			
Son PSA	0.003	1.001	1.000-1.001			
Metastaz (var/yok)	0.006	17.700	2.278-137.557			
Progresyon (var/yok)	0.020	3.759	1.227-11.516			

4. TARTIŞMA

2017 yılında ABD’de yaklaşık 1.700.000 hastaya yeni kanser teşhisi konuldu ve 600.920 hasta kanserden ölmüştür. Prostat kanseri, erkeklerde en sık görülen malignitelerden biridir ve erkek popülasyonda kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık nedenidir (241). Bununla birlikte, PCa’lı olguların çoğu geç ve metastatik aşamada tanı alır ve olgular daha çok ek ko-morbid nedenlerden kaybedilir (242).

Prostatik adenokarsinom olgularında en önemli prognostik parametre Gleason skorudur (93). Yapılan güncellemelerle 2016 yılında ISUP skorlama sistemi ile 5 gruba ayrılmıştır (243).

Prostat kanseri patogenezinin oluşturan mekanizma, anlaşılmaya çalışılmakta ve hastalara tanı konulduktan sonra takipte kullanılan prognostik ve prediktif biyobelirteçlerin tespiti ve yeni terapötik hedeflerin gelişimi için hala çalışmalar devam etmektedir.

Prostat kanserinin yaşla artan bir insidansı vardır. İlerleyen yaş ile beraber görülme sıklığı ve riski artmaktadır. Tanı anındaki ortalama yaş genellikle 66’dır (244). Bu çalışmada da olguların %85.4’ü 65 yaş üstünde olup istatistiklerle uygun bulunmuştur.

Prostat kanseri tanısı almış hastaların prognoz süreleri uzun, hastaların çoğu başka ko-morbid nedenlerden dolayı vefat etmektedir. ABD’de kanser istatistik verilerine göre PCa teşhisi konulmuş olan 3.1 milyondan fazla hasta hala hayattadır. Bu çalışmada da istatistiklerle benzer şekilde hastaların %76.6’sı hali hazırda hayattaydı (245).

Siklin D1 hücre siklusunda G₁ kontrol noktası düzenleyicisi bir proteindir ve PCa’yı da içeren çeşitli neoplazi tiplerinin patogenezinde over ekspresyonunun fazla olmasıyla rol oynadığı bilinen bir aday protoonkogendir (245).

Siklin D1 geni, tümörigenezin başlangıcında ve ilerlemesinde rol oynayan çeşitli işlevleri yönetir. CDK4/CDK6 ile heterodimerizasyon yoluyla oluşturulan bir holoenzimin düzenleyici alt birimi olarak CD1, kültür hücrelerinin pRb proteinin fosforilasyonu yoluyla G₁/S faz ilerlemesini düzenler ve G₁-S geçişini kısaltır. CD1’in aşırı ekspresyonu, hücrelerin aşırı proliferasyona ve diferansiyasyona teşvik ettiği bilinmektedir (246). Ek olarak, CD1 bağımlı kinazlar NRF-1 fosforilatı ile mitokondriyal biyogenezi düzenler (188, 189).

Chen ve ark.'nın (247) yaptığı bir çalışmada CD1'in over ekspresyonunun, insan prostat LNCaP hücrelerinde tümörijeniteyi ve hücre büyümesini arttırdığı görüldü. Bu yaptıkları çalışmada, insan PCa ilerlemesinde rol oynayan faktörler araştırıldı, CD1 aşırı ekspresyonunun insan PCa hücresi üzerindeki etkileri incelendi. CD1'in LNCaP hücrelerine cDNA'yı içeren bir vektör transfekte edilmesiyle proliferasyon ve tümörijeniteyi arttırdığı gözlemlendi. Siklin D1'in büyüme özelliklerini değiştirdiği, tümör oluşumunu arttırdığı ve LNCaP hücrelerinde hem in vitro hem de in vivo olarak androjen stimülasyon gereksinimini azalttığı çalışmalarında bulmuşlardır.

Siklin D1 ekspresyonu, büyüme faktörleri, onkojenler ile indüklenir. Siklin D1 aşırı ekspresyonu, çoklu tümör tiplerinin büyümesini destekler.

Bazı tümörlerde CD1 aşırı ekspresyonunun malignitelerin büyümesini desteklediği gibi sınırlandırıcı olduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur. Siklin D1'in çift yönlü fonksiyonu olduğunu söyleyebiliriz (248).

Lee ve ark.'nın (249) yaptığı çalışmalarda CD1 antikoru implante edilmiş farelerde antisense ile E2F bağımlı sinyal yolağının bloke edilmesi ile oluşan fare meme ve deri tümörlerinin büyümesini ortadan kalktığı görüldü. Antisense implante edilen siklin D1 geni negatifleştirilmiş farelerde, Ras yolağıyla indüklenen transgenik deri veya meme bezindeki tümörlerin oluşmadığı görüldü (250, 251).

Hulit ve ark.'nın (252) yaptığı çalışmada APC gen mutasyonlarının indüksiyonu yoluyla oluşan kolorektal karsinomlarda CD1 etkisi incelenmiştir. Siklin D1 ekspresyonu baskılanmış farelerde APC gen mutasyonu ile gelişen kolorektal karsinomların; tümör sayısının, hücresel proliferasyonun ve farklılaşmanın azalması ile korele olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalar CD1 ekspresyonunu azaltan modalitelerin tedavide kullanılabileceğini göstermektedir.

Narayanan ve ark.'nın (253) yaptığı çalışmada metastatik PCa'da COX-2 inhibisyonu yapan antiinflamatuvar ilaçların CD1 ve androjen reseptörünü azaltarak hücre siklusunu durdurup kanser hücrelerinin büyümesini azalttığı tespit edilmiştir.

Nakamura ve ark. (254) yaptıkları çalışmada PCa hastalarında CD1 ekspresyonunun klinikopatolojik faktörlerle ilişkisini inceledi. Olguların %70'inde CD1 pozitifliği ve bu PNI ve Erβ ile anlamlı olarak ilişkiliydi. Bu çalışmada E2 (östradiol) inkübe edilen hücrelerde 48 saat sonra CD1 ekspresyonunun arttığını ve

Erβ antagonisti ile bu gen sentezinin suprese edildiğini gözlemlediler. Bu çalışmada PCa patolojisinde androjenlerden sonra önemli steroid reseptörünün Erβ olduğuna, östrojenin bu reseptör üzerinden CD1 ekspresyonunu arttırarak hücre siklusunu etkilediği sonucuna varmışlardır.

Donnellan ve Chetty (255), yaptıkları bir çalışmada, intratumoral CD1 aşırı ekspresyonunun birçok malignitenin kötü prognozu ile bağlantılı olduğunu göstermişlerdir.

Pereira ve ark.'nın (256) yaptığı çalışmada gleason skoru ve CD1 ekspresyon dereceleri arasında istatistiksel olarak pozitif bir anlamlılık buldular; ekspresyon derecelerine göre kıyaslandığında HCD1 ekspresyonu olanların, yüksek dereceli malignitelerle anlamlı ilişki içerisinde olduğu görülmüştür.

Özbek ve ark.'nın (257) yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar vardı. Bu çalışmasında diğer literatür çalışmalarından farklı olarak, ROC eğrisi kullanarak CD1 için optimal bir cut-of değerini belirleyip değerlendirmiş, bizim çalışmamıza benzer şekilde dizayn edilmiş bir çalışmaydı. Bu çalışmayla gleason skoru ve CD1 arasında pozitif korelasyon olduğunu gösterdiler. Yine benzer şekilde, CD1 over ekspresyonunun agresif PCa karsinogenezinde önemli rol oynadığı hipotezini desteklediğini gösterdi. Tüm PCa'lı olgularda CD1 pozitifliği tespit edildi (%100). Boyama yoğunluğunun büyük bir kısmı düşük dereceli olsa da boyama yoğunluğu ile Gleason derecesi arasında pozitif bir korelasyon görüldü. İyi huylu prostat dokularının epitel hücrelerinde boyanma yoktu, ancak stromada nispeten düşük boyanma seviyeleri vardı. Mevcut çalışma da Özbek ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde ileri evre hastalarda CD1 ekspresyonu yüksek bulundu.

Drobnjak ve ark. (258) yaptıkları çalışmada CD1 over ekspresyonuyla karsinogenezin başladığını ve bunun; kemik metastazlarında progresyona ve androjene bağımlı hormona duyarlı dönem ile hastalığın evrimi ile ilişkili olabileceğini göstermişlerdir.

Prostat kanserinde kemik metastazı daha çok yeni kemik oluşumu ve osteoblastik reaksiyonla görülür (259).

Siklin D1 over ekspresyonu ile blastik kemik metastazları arasındaki ilişki osteosarkomda, mantle hücreli lenfoma ve metastatik meme kanserinde de gözlemlendi (260-262). Ayrıca osteolitik kemik metastazlarıyla giden miyelom tanılı hastalarda

yapılan çalışmada, CD1 pozitifliği artan proliferasyon ve daha geniş kemik metastazlarıyla ilişkili bulunmuştur (263).

Mevcut çalışmada da literatürle uyumlu olarak tümör gradı ve metastaz arttıkça CD1 ekspresyon derecesinde artış görüldü.

Kötü prognoz ile CD1 over ekspresyonu arasında anlamlı ilişki olduğu; pankreas, meme ve özofageal karsinom dahil bir çok çalışmada tespit edilmiştir (246, 264, 265).

Gansuage ve ark. (266) yaptıkları çalışmada pankreas ca tanılı dokularda anti-CD1 antikor pozitifliğini inceledi, olguların %68.4'ünde pozitif görüldü. Bu olguların OS'si incelendiğinde CD1 aşırı ekspresyonu olan olgularda OS'in daha kısa olduğu (10.5 aya 18.1 ay) ve pankreas kanserinin agresifliğini yansıtabildiği sonucuna varıldı.

Shin ve ark. (267)'nin yaptığı çalışmada transizyonel hücreli mesane ca'lı 75 olguda CD1 ekspresyonu incelendi. Olguların 38'inde CD1 pozitifliği vardı. CD1'in over ekspresyonu güçlü pozitif(++) ve zayıf pozitif (+) olarak eşit sayıda bulundu. Tümör evresiyle ya da OS ile anlamlı ilişkisi bulunamazken CD1 (++) olan olguların diğerleriyle karşılaştırıldığında PFS açısından anlamlı olduğu bildirilmiştir.

Benzeri şekilde Kallakury ve ark. (268), 140 PCa olgusunun 31'inde (%22) CD1 pozitifliği buldular (%22) ve yüksek Gleason derecesiyle bir ilişki gösterdiler, ancak prognostik değişkenlerle karşılaştırıldığında hiçbirisi istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı.

Han ve ark.'nın (269) yaptıkları çalışmada ise, benign prostat dokularında CD1 ekspresyonu görülmezken sadece ileri evre PCa'lı olgularda CD1 over ekspresyonu gözlemlenmiştir.

Shiraishi ve ark (270). yaptıkları çalışmada; 66 PCa hastasının klinikopatolojik özellikleriyle p53, p21, CD1 ekspresyonu ilişkisini incelemiştir. Diğer çalışmaların aksine CD1 ekspresyonu ile GS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığını tespit etmişler. Çalışmada p53'ün yüksek GS (≥ 8) ile ilişkisinin anlamlı olduğu; CD1 ekspresyonu, p21 ekspresyonu ve evrenin anlamlı olmadığını ortaya koymuştur. Mevcut çalışmada bu çalışmanın aksine CD1 ekspresyonu ile yüksek GS arasında anlamlı bir ilişki vardı.

Perry ve ark. (271), EGF gibi büyüme faktörlerinin PCa proliferasyonunu etkilediği mekanizmaları incelediği çalışmasında; EGF'nin hücre mitozu için gerekli

olan CD1'i indüklediğini göstermişlerdir. PCa hücre hatlarına eklenen EGF ve bir androjen agonistinin CD1 ekspresyonuna etkisi incelendiğinde EGF'nin CD1 ekspresyonunu protein kinaz c yolağı üzerinden 4 kat arttırdığını, androjen agonistinin CD1 ekspresyonunu etkilemediğini tespit etmişlerdir.

Son zamanlarda CD1'in eksprese olduğu 11q13 lokusunun amplifikasyonunun klinik ve prognostik öneminin araştırıldığı çalışmalar ele alınmıştır. Bu amplifikasyonun mesane karsinomu, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu ve yemek borusu ve memenin karsinomları gibi çeşitli insan malignitelerinin patofizyolojisinde yer aldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (271-274).

İnsan karsinomlarındaki amplifiye edilmiş kromozom 11q13 bölgesinde, CD1 aşırı ekspresyonunu ifade eden U21B31/PRAD1 ve EMS1 iki genin tanımlandığı çalışmalar mevcuttur (275). 11q13 amplifikasyonu ile gelişen CD1'in ekspresyonunun, meme karsinomunda (276) kötü prognoz ile ilişkili olduğunu; baş-boyun skuamöz hücreli karsinomda lenf nodu tutulumu ve nüks ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (274).

Mevcut çalışmada PCa'lı vakalarda evre ile CD1 arasındaki ilişki incelendiğinde; ileri evre olgularda CD1 ekspresyonu, literature uygun olarak istatistiksel anlamlılık içerisinde yüksek bulundu.

Hücre mikrotübül düzenleyicilerinden olan STMN1 de bu çalışmada ekspresyon derecesi ve klinikopatolojik bulgularla ilişkilerinin incelendiği bir diğer biyobelirteçti.

Statmin-1'in çeşitli karsinomlarda ekspresyon durumunun incelendiği bir çok yayın olsa da (211), PCa'da STMN1 ekspresyonunun rolü ile ilgili araştırmalar sınırlıdır.

Statmin-1, çeşitli kanserlerin metastatik sürecinde yer alan bir mikrotübül-depolimerize edici moleküldür. Düzenleme mekanizması tam olarak açıklanamamış olsa da STMN1'in fosforilasyonuna CDK kompleks inhibitörlerinden p27 dahil olmak üzere bir dizi protein kinaz aracılık etmektedir. STMN1 ve p27 arasındaki ilişki önceki çalışmalarda tanımlanmıştır (277, 278). Yapılan çalışmalar STMN1'in p27 hücrelerine bağlandığını; güçlü STMN1 ekspresyonu ve zayıf p27 ekspresyonuna sahip tümör hücrelerinin proliferasyon ve invazyon kapasitesini arttırdığını gösterdiği gibi bazı

çalışmalarda da Ras-mitojenle aktifleştirilen protein kinaz aracılı sinyal yolu ile aktivasyon gösterdiği tespit edilmiştir (279).

Aksoy ve ark. (280) mevcut çalışmaya benzer şekilde metastatik CRPC hastalarında STMN1 ve osteopontin ekspresyon derecelerini incelediklerinde; gleason skoru ile STMN1 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki tespit edememişken; mevcut çalışmada GS yüksek (≥ 7) hastalarla STMN1 ekspresyonu arasındaki ilişki anlamlıydı. Aksoy ve ark.'nın çalışmasında OS ile STMN1 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamışken; bu çalışmada OS ile STMN1 ekspresyonu arasında negatif bir korelasyon bulunarak STMN1 yüksekliği kötü prognozla ilişkilendirildi.

Miceli ve ark.'nın (281) yaptığı çalışmada anti-statmin ribozimin, meme kanseri hücre hatlarında hem tek başına hem de kemoterapi ajanlarıyla etkisi değerlendirildi. Adenovirüs aracılı anti-statmin ribozimin inkubasyonu, G_2/M geçişinin durmasına ve proliferasyon ve klonojenikliğin inhibisyonuna yol ağmıştır. Düşük dozlarda anti-statmin tedavisi ve taksol ile tedavi edilen meme kanseri hücre örnekleri incelendiğinde, tümör hücrelerinin bir kısmında regresyon görölürken, bir kısmında tam yanıtı sebep olmuştur. Farklı bir kemoterapötik olan adriamisin ve anti-statmin ribozim kombinasyonu ile aynı sonuçlara ulaşılamamıştır. Bu çalışmanın sonucunda anti-statmin tedavisi ve taksol kombinasyonunun, her iki ajan da mikrotüböl yolunu hedeflediğinden tümörijenitenin aditif etki ile inhibe edildiği gösterilmiştir.

Epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT), kanser hücrelerinin metastazı, ilerlemesi ve nüksetmesini sağlamada kritik bir öneme sahiptir. Bir çok çalışmada STMN1'in, kanser hücrelerinin EMT'sinin mikrotüböl dinamiğinin düzenlenmesinde rol oynayarak tümörün progresyonuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir (282-284).

Statmin-1, tümör hücre siklusunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Azalan STMN1 ekspresyonu, G_2/M fazında tümör hücre döngüsünün durmasını indükleyebildiği gibi özofagus karsinomu, safra kesesi karsinomu ve glioma hücreleri gibi bazı karsinomlarda koloni oluşturma yeteneklerini azaltarak etki eder (285-287).

Benzer şekilde, glioblastoma ve özofageal skuamöz hücreli karsinom gibi bazı tümörlerde; STMN1 ekspresyonunun düşük olması ile proliferasyonun inhibe edildiği gösterilmiş (288).

Daha önce yapılan birkaç çalışmada, STMN1'in ekspresyonunun baskılanmasının, glioma (286), küçük hücreli dışı akciğer kanseri (289), oral kanser (290), PCa (280), ve özofagus skuamöz hücreli karsinomunda (291) hücrel apoptozu desteklediğini ortaya koyarak, STMN1'in tedavi hedefi olarak kullanılabileceği sonucuna varıldı.

Mistry ve ark.'nın (225) yaptığı PCa'da statmin hedefleme adlı çalışmada adenovirüs aracılı anti-statmin tedavisinin çeşitli biyolojik analizlerde terapötik potansiyelini araştırdığı; anti-statmin ribozim ile enfekte olmuş hücrelerin hücre döngüsü incelendiğinde, G₂-M fazlarında belirgin bir hücre duraklaması tespit edildi. Statmin inhibisyonu, mikrotübül depolimerleşmesine yol açan bir yıkım faktörü ve/veya tubulin sekresyonu inhibisyonuna neden olarak, mitoz yoluyla hücre ilerlemesini durdurduğunu gösteren literatürle uyumlu çalışmalar da vardır (222, 292).

Rong ve ark. (236) tarafından yapılan bir meta-analizde küçük hücreli dışı AC Ca vakaları incelendi. STMN1'in aşırı ekspresyonunun, yüksek tümör evresi, zayıf farklılaşma ve lenf nodu metastazı ile pozitif ilişkili olduğu doğrulanmıştır. Mevcut çalışmada benzer şekilde STMN1 ekspresyonu ile tümör evresi arasında literatürle uyumlu olarak pozitif bir ilişki bulundu.

Zhang ve ark. (239) nın yaptıkları çalışmada STMN1'in prognostik bir biyobelirteç ve solid tümörlerde potansiyel bir terapötik hedef olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Yüksek STMN1 ekspresyonunun solid tümörlerde kötü OS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Mevcut çalışmada benzer şekilde PCa'lı olgularda yüksek STMN1 ekspresyonu ile kötü OS arasında anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlendi.

Oishi ve ark. (293) yaptıkları çalışmada supraklaviküler lenf nodu metastazı olan meme kanseri olgularında güçlü STMN1 ekspresyonu olduğu tespit edilmiş ve STMN1'in LN metastazı varlığı için bir biyobelirteç olabileceği öngörülmüştür.

Walter ve ark. (294) yaptıkları başka bir çalışmada meme kanseri örneklerinde STMN1 aşırı ekspresyonu ile ER arasında negatif bir ilişki tespit etmişlerdir.

Chakravarthi ve ark. (295) yaptığı çalışmada PCa dokularında, benign prostat dokularına göre STMN1 ekspresyonunun artmış olduğunu tespit etmiştir. Literatürde yine benzeri şekilde STMN1 aşırı ekspresyonu, çeşitli kanser hücrelerinin proliferasyonu ve metastazı ile ilişkilidir (296). Statmin-1'in PCa hücre proliferasyonu, invazyon ve metastazının düzenlenmesinde ve GDF15 dahil olmak

üzere çeşitli genlerin modüle edilmiş ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynadığı bulundu.

Prostat kanseri etyopatogeneğinde Fosfoinositol-3 kinaz (PI3K) yolağının da aktif rol oynadığını gösteren çalışmalar vardır (297). PI3K yolu aktivasyonu, hücrel proliferasyon, azalmış apoptoz, azalmış androjen reseptörü (AR) sinyali ve DNA onarımının bozulması ile ilişkilidir (298, 299).

Martin ve ark. (300) yaptıkları bir çalışmada kanser hücrelerinde fosfoinositol 3-kinaz (PI3K) yolağı aktivitesinin derecesinin değerlendirilmesi için PCa patoloji preparatlarında PI3K yolağı aktivitesinin en iyi biyolojik belirleyicisini bulmak için 4 markırla (PTEN, pAKT, pS6 ve statmin-1) yaptıkları immunohistokimyasal boyamalarda en etkin olan markırın statmin-1 ve pS6'nın kombinasyonu olduğunu gördüler. İHK boyanma ile GS arasında pozitif korelasyon görüldü. Bu çalışmada da benzer şekilde STMN1 ekspresyonu GS yüksek hastalarda daha yüksekti ve kötü prognozla ilişkiliydi.

Alesi ve ark. (301) yaptıkları çalışmada, RSK2 (ribozomal S6 kinaz 2)'nin mikrotübül dinamiklerinin düzenlenmesindeki rolünü ve bunun kanser hücresi invazyonunu ve tümör metastazı üzerindeki potansiyel etkisini araştırdı. RSK2'nin yıkılması ile, metastatik insan kanser hücrelerinde serin 16'da mikrotübül stabilitesini bozdu ve mikrotübül destabilize edici bir protein olan STMN1 fosforilasyonunun azaldığı tespit edildi. Bu çalışma RSK2'nin kanser hücrelerindeki STMN1'i doğrudan bağlayıp fosforile ettiğini ve kanser hücrelerini pro-invaziv ve pro-metastatik hale getirdiği gözlemlendi. Bu nedenle, RSK2-statmin yolunun bloklanması, ileri dönem için bir terapötik hedef olabileceği ve metastatik süreçte bir prognostik marker olarak değerlendirilebileceği düşünüldü. Hedef olarak RSK2'nin baskılanmasıyla tümöral sürecin büyümesine engel olduğu görüldü.

Statmin-1, mikrotübül dinamikleri ve hücre göçündeki kritik rolü ile umut verici bir antikanser hedefi olarak değerlendirilebilir. Genel olarak, bu çalışmalar, STMN1'in bir onkogen olarak davranabileceği ve kanser progresyonunda önemli bir rol oynadığı ve STMN1'in faydalı bir prognostik biyobelirteç ve terapötik hedef olabileceğini gösteren bir görüşü desteklemektedir.

Mevcut çalışmada;

- Hem LCD1 hem de LSTMN1 ekspresyonu olan hastalarda OS'nin daha uzun olduğu,
- Hem HCD1 hem de HSTMN1 ekspresyonu olan olgularda PFS'nin daha kısa olduğu,
- High CD1 ekspresyonlu olgularda progresyonun varlığı ve
- High CD1 ekspresyonlu olguların hastalık evresinin daha ileri olduğu görüldü.

Sonuç olarak STMN1 ve CD1'in PCa'da metastatik süreçte prognostik değeri şimdiye kadar yapılan çalışmalarda farklı sonuçlarla karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmayla immunhistokimyasal olarak yüksek CD1 ve STMN1 ekspresyonlarının ileri evre prostat kansinomu olgularında OS ve PFS'yi öngörmeye ve hastalığın seyrinde kullanılabilecek prognostik biyobelirteçler olabileceğı sonucuna varıldı.

5. KAYNAKLAR

1. GLOBOCAN New Global Cancer Data: Geneva, Switzerland, 12 September 2018.
2. Akdaş A, Çevik İ. BPH-Benign Prostat Hiperplazisi. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1996.
3. Scher HI, Sawyers CL. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. J Clin Oncol 2005; 23: 8253-8261.
4. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004; 351: 1502-1512.
5. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. J Clin Oncol 2008; 26: 242-245.
6. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet 2010; 376: 1147.
7. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med 2013; 368: 138-148.
8. de Bono J, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Eng J Med 2011; 364: 1995-2005.
9. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 2012; 367: 1187-1197.
10. Enzalutamide label information,
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/203415s014lbl.pdf Erişim Tarihi 20.08.2019

- 11.** Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF , et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411.
- 12.** Parker C1, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O’Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 213-223.
- 13.** Mills SE, Hornick JL, Longacre TA, Reuter VE (eds). *Sternberg’s Diagnostic Surgical Pathology*. 6th ed, 2015.
- 14.** Mc Neal JE. Regional Morphology and Pathology of prostate. *Am J Pathol* 1968; 49: 347-357.
- 15.** Anafarta K, Bedük Y. *Temel Üroloji. Dördüncü Baskı*. Ankara: Güneş Kitapevi, 2011; 15-16.
- 16.** David G, Bostwick LC. *Urologic Surgical Pathology*. 3rd ed. 2014.
- 17.** John E H, Arthur C G. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 13th ed, 2015.
- 18.** Mills SE. *Histology for Pathologists*. 2012: 987-1001.
- 19.** Craft N, Sawyers CL. Mechanistic concepts in androgen-dependence of prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev* 17(4): 421–427.
- 20.** Humphrey PA. Histological variants of prostatic carcinoma and their significance. *Histopathology* 2012; 60(1): 59–74.
- 21.** Wang X, Julio MK, Economides KD, Walker D, Yu H, Halili MV, et al. A luminal epithelial stem cell that is a cell of origin for prostate cancer. *Nature* 2009; 461(7263): 495–500.
- 22.** Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(4): 366–81.
- 23.** Cartwright R, Mangera A, Tikkinen KAO, Rajan P, Pesonen J, Kirby AC, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Candidate Gene Association Studies of Lower Urinary Tract Symptoms in Men. *Eur Urol* 2014; 66(4): 752–68.

24. Briganti A, Capitanio U, Suardi N, Gallina A, Salonia A, Bianchi M, et al. Benign Prostatic Hyperplasia and Its Aetiologies. *Eur Urol Suppl* 2009; 8(13): 865–871.
25. Dermer GB. Basal cell proliferation in benign prostatic hyperplasia. *Cancer* 1978; 41(5): 1857–1862.
26. De Nunzio C, Ahyai S, Autorino R, Bachmann A, Bialek W, Briganti A, et al. Benign Prostatic Hyperplasia and Lower Urinary Tract Symptoms: Research Priorities. *Eur Urol* 2011; 60(6): 1205–1206.
27. Putzi MJ, De Marzo AM. Morphologic transitions between proliferative inflammatory atrophy and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology*. 2000; 56(5): 828–832.
28. De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, Nelson WG. Proliferative Inflammatory Atrophy of the Prostate. *Am J Pathol*. 1999; 155(6): 1985–1992.
29. Eminaga O, Hinkelammert R, Abbas M, Titze U, Eltze E, Bettendorf O, et al. High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia (HGPIN) and topographical distribution in 1,374 prostatectomy specimens: Existence of HGPIN near prostate cancer. *Prostate*. 2013; 73(10): 1115–1122.
30. Puhr M, De Marzo A, Isaacs W, Lucia MS, Sfanos K, Yegnasubramanian S, et al. Inflammation, Microbiota, and Prostate Cancer. *Eur Urol Focus*. 2016; 2(4): 374–82.
31. Bostwick DG. Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN): current concepts. *J Cell Biochem Suppl* 1992; 16H: 10–19.
32. Brooks JD, Weinstein M, Lin X, Sun Y, Pin SS, Bova GS, et al. CG island methylation changes near the GSTP1 gene in prostatic intraepithelial neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7(6): 531–536.
33. Nakayama M, Bennett CJ, Hicks JL, Epstein JI, Platz EA, Nelson WG, et al. Hypermethylation of the human glutathione S-transferase-pi gene (GSTP1) CpG island is present in a subset of proliferative inflammatory atrophy lesions but not in normal or hyperplastic epithelium of the prostate: a detailed study using laser-capture microdissection. *Am J Pathol* 2003; 163(3): 923–933.

34. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007; 7(4): 256– 269.
35. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol* 2016; 70(1): 106-119.
36. Kanser İnsidansları 2013.
http://kanser.gov.tr/Dosya/2016_Haberler/KANSER_İNSİDANSLARI_2013_kisa_rapor.pdf Erişim Tarihi 20.09.2019.
37. Türkiye Kanser İstatistikleri 2015. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2015.pdf. Erişim Tarihi 20.09.2019.
38. Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2015 https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2015.pdf. Erişim Tarihi 21.08.2019.
39. Rebecca L. Siegel MPH Kimberly D. Miller MPH Ahmedin Jemal DVM, Cancer statistics, 2019 (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/caac.21551>) ABD, 2018. Erişim Tarihi 21.08.2019.
40. Sartor AO, Vogelzang N, Risk factors for prostate cancer. <http://proxy.kafkas-library.com> Erişim Tarihi 20.10.2019.
41. Delongchamps NB, Singh A, Haas GP. The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer Control* 2006; 13: 158.
42. Abouassaly R, Thompson IM, Platz EA, Klein EA. Epidemiology, Etiology, and Prevention of Prostate Cancer. Walsh P, Retik A, Vaughan E, Wein A. *Campbell's Urology*, Chapter 95. 2012: 2705-2714.
43. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2017. American Cancer Society Atlanta, GA. (<https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf>) Erişim Tarihi 20.09.2019.
44. Leitzmann, M.F. and S. Rohrmann, Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol* 2012. 4: 1.

- 45.** Key TJ. Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition, Prostate Cancer Prevention. Springer, 2014; 3946.
- 46.** Allen NE, Travis RC, Appleby PN, Albanes D, Barnett MJ, Black A, et al. Selenium and prostate cancer: analysis of individual participant data from fifteen prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108.
- 47.** Zu K, Mucci L, Rosner BA, Clinton SK, Loda M, Stampfer MJ, et al. Dietary lycopene, angiogenesis, and prostate cancer: a prospective study in the prostate-specific antigen era. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: 428-430.
- 48.** Downer MK, Kenfield SA, Stampfer MJ, Wilson KM, Dickerman BA, Giovannucci EL, et al. Alcohol intake and risk of lethal prostate cancer in the health professionals follow-up study. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1499.
- 49.** Foerster B, Pozo C, Abufaraj M, Mari A, Kimura S, D'Andrea D, et al. Association of smoking status with recurrence, metastasis, and mortality among patients with localized prostate cancer undergoing prostatectomy or radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; 4: 953.
- 50.** Platz EA1, Rimm EB, Willett WC, Kantoff PW, Giovannucci E. Racial variation in prostate cancer incidence and in hormonal system markers among male health professionals. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 2009.
- 51.** Culig Z, Santer FR. Androgen receptor signaling in prostate cancer. *Cancer and Metastasis Reviews* 2014; 33(2-3): 413-427.
- 52.** Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, Roddam AW, Allen NE, et al. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 170-172.
- 53.** Sarma AV, McLaughlin JC, Wallner LP, Dunn RL, Cooney KA, Schottenfeld D et al. Sexual behavior, sexually transmitted diseases and prostatitis: the risk of prostate cancer in black men. *J Urol* 2006; 176(3): 1108-1113.

54. Huang WY, Hayes R, Pfeiffer R, Viscidi RP, Lee FK, Wang YF et al. Sexually transmissible infections and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(9): 2374-2381.
55. Giles GG, Severi G, English DR, Hopper JL. Frequency of ejaculation and risk of prostate cancer. *JAMA* 2004; 292(3): 329-332.
56. Perletti G, Monti E, Magri V, Cai T, Cleves A, Trinchieri A, et al. The association between prostatitis and prostate cancer. Systematic review and meta-analysis. *Arch Ital Urol Androl* 2017; 89: 259-265.
57. Wang YC, Chung CH, Chen JH, Chiang MH, Ti-Yin, Tsao CH, et al. Gonorrhea infection increases the risk of prostate cancer in Asian population: a nationwide population-based cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36: 813-821.
58. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Parretta E, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2013; 36(2): 132-139.
59. Polesel J, Gini A, Dal Maso L, Stocco C, Birri S, Taborelli M et al. The Impact of Diabetes and Other Metabolic Disorders on Prostate Cancer Prognosis. *J Diabetes Complications*. 2016; 30(4): 591-596.
60. Cao Y, Ma J. Body mass index, prostate cancer-specific mortality, and biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4: 486.
61. Parker AS, Thiel DD, Bergstralh E, Carlson RE, Rangel LJ, Joseph RW, et al. Obese men have more advanced and more aggressive prostate cancer at time of surgery than non-obese men after adjusting for screening PSA level and age: results from two independent nested case-control studies. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013; 16: 352-356.
62. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011; 59(1): 61-71.

63. Oesterling JE, Hauzeur CG, Farrow GM. Small cell anaplastic carcinoma of the prostate: a clinical, pathological and immunohistological study of 27 patients. *J Urol* 1992; 147: 804–807.
64. Epstein JI, Lotan TL. The lower urinary tract and male genital system. In: Kumar V, Abul KA, Aster JC (eds.), *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*, 9th ed, Chapter 21: Philadelphia: Saunders Elsevier, 2015: 859-990
65. Neşe N. Prostat ve vezikula seminalis. Yörükoğlu K, Tuna B ed. *Üropatoloji*, birinci baskı, Bölüm 5: Kongre kitabevi, İzmir: Kanyılmaz Matbaası, 2016: 319-473.
66. Moch H, Humprey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO classification tumours of the urinary system and male genital organs, 4th ed, Chapter 3: Tumours of the prostate, Lyon IARC Press, 2016: 136-183.
67. Epstein JI. The prostate and seminal vesicles. Mills SE, Carter D, Greenson JK, Oberman HA, Reuter V, Stoler MH (eds.), *Sternberg's diagnostic surgical pathology*, 5th ed, Chapter 45: Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins, 2004: 2083-2132,
68. Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology, 10th ed, Chapter 18: Male reproductive system, MosbyElsevier, Sydney 2011: 1287-1398.
69. Wang M. Purification of a human prostate specific antigen. *Investigative Urology* 1979; 17(2): 159-163.
70. Gretzer MB, Partin AW. Prostate cancer tumor markers. *Campbell-Walsh Urology* 2007. 27: 2896-2911.
71. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination: enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997; 277(18): 1452-1455.
72. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $\leq$ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350(22): 2239-2246.

73. Bazinet M, Meshref AW, Trudel C, Aronson S, Pélouquin F, Nachabe M, et al. Prospective evaluation of prostate-specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma. *Urology* 1994; 43(1): 44-51.
74. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993; 42(4): 365-374.
75. Gretzer MB, Partin AW. PSA levels and the probability of prostate cancer on biopsy. *European Urology Supplements* 2002; 1(6): 21-27.
76. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology* 2007; 70(6): 1117-1120.
77. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol* 2008; 54(3): 581-588.
78. Eskicorapci SY, Tuncay L. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006; 176: 2745-2746.
79. Shariat SF, Roehrborn CG. Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev Urol* 2008; 10(4): 262-280.
80. Donovan J, Hamdy F, Neal D, Peters T, Oliver S, Brindle L, et al. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2003; 7(14): 1-88.
81. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, Shike M, Fleisher M, Schatzkin A, et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA* 2003; 289(20): 2695-700.
82. Eggener SE, Large MC, Gerber GS, Pettus J, Yossepowitch O, Smith ND, et al. Empiric antibiotics for an elevated prostate-specific antigen (PSA) level: a randomised, prospective, controlled multi-institutional trial. *BJU International* 2013; 112(7): 925-9.

- 83.** Hara R, Jo Y, Fujii T, Kondo N, Yokoyama T, Miyaji Y, et al. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology* 2008; 71(2): 191-5.
- 84.** Mottet NBJ, Briers E, Bolla M, Bourke L, Cornford P, De Santis M, et al. members of the EAU – ESTRO – ESUR –SIOG Prostate Cancer Guidelines Panel. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer.: European Association of Urology; 2017. Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>). Erişim Tarihi 20.09.2019
- 85.** Sağlık bakanlığı PCa klinik protokolü- 2017 http://hta.gov.tr/pdf/prostat_ca_20_09_1.pdf Erişim Tarihi 20.09.2019
- 86.** Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2015; 68(3): 438-450.
- 87.** van Hove A, Savoie PH, Maurin C, Brunelle S, Gravis G, Salem N, et al. Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer: a systematic literature review of well-designed studies. *World J Urol* 2014; 32(4): 847-58.
- 88.** Lui PD, Terris MK, McNeal JE, Stamey TA. Indications for ultrasound guided transition zone biopsies in the detection of prostate cancer. *The Journal of urology*. 1995; 153: 1000-1003.
- 89.** Walz J, Graefen M, Chun FK, Erbersdobler A, Haese A, Steuber T, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol* 2006; 50(3): 498-505.
- 90.** von Knobloch R, Weber J, Varga Z, Feiber H, Heidenreich A, Hofmann R. Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomised trial. *Eur Urol* 2002; 41(5): 508-514.

- 91.** Algaba F, Epstein JI, Aldape HC. Assessment of prostate carcinoma in core needle biopsy-definition of minimal criteria for the diagnosis of cancer in biopsy material. *Cancer* 1996; 78(2): 376-81.
- 92.** Gleason DF. Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In: Tannenbaum M: *urologic Pathology: The Prostate*. Philadelphia, Pa: Lea and Febiger 1977: 171-197.
- 93.** Gleason DF and Mellinger GT, Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111(1): 58-64.
- 94.** Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Human Pathol* 1992; 23(3): 273-9.
- 95.** Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Pathol* 2005; 29(9): 1228-1242.
- 96.** Gladell PP, Jatin G, Bonnie C, Mahul BA, Essential Updates in Grading, Morphotyping, Reporting, and Staging of Prostate Carcinoma for General Surgical Pathologists <https://www.archivesofpathology.org/doi/pdf/10.5858/arpa.2018-0334-RA> Erişim tarihi 20.08.2019
- 97.** Pisansky TM, Zincke H, Suman VJ, Bostwick DG, Earle JD, Oesterling JE. Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics with histologic findings from pelvic lymphadenectomy specimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34(1): 33-39.
- 98.** Haese A, Epstein JI, Huland H, Partin AW. Validation of a biopsy-based pathologic algorithm for predicting lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 2002; 95(5): 1016-1021.
- 99.** Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, van de Kaa CH, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 348(25): 2491-2499.
- 100.** Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2008; 63(4): 387-395.

- 101.** Engelbrecht MR, Jager GJ, Severens JL. Patient selection for magnetic resonance imaging of prostate cancer. *Eur Urol* 2001; 40(3): 300-307.
- 102.** Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTcMDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18Ffluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Med* 2006; 47(2): 287-297.
- 103.** Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* 2004; 171: 2122-2127.
- 104.** Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. *Jama*. 1997; 277(18): 1445-51.
- 105.** D'amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280(11): 969-74.
- 106.** Aleman M, Karakiewicz PI, Kupelian P, Kattan MW, Graefen M, Cagiannos I, et al. Age and PSA predict likelihood of organ-confined disease in men presenting with PSA less than 10 ng/mL: implications for screening. *Urology* 2003; 62(1): 70-74.
- 107.** Shekarriz B, Upadhyay J, Bianco FJ, Tefilli MV, Tiguert R, Gheiler EL, et al. Impact of preoperative serum PSA level from 0 to 10 ng/ml on pathological findings and disease-free survival after radical prostatectomy. *The Prostate* 2001; 48(3): 136-143.
- 108.** Rodrigues G, Bae K, Roach M, Lawton C, Donnelly B, Grignon D, et al. Impact of ultrahigh baseline PSA levels on biochemical and clinical outcomes in two Radiation Therapy Oncology Group prostate clinical trials. *Int J Radia Oncol Biol Physics* 2011; 80(2): 445-52.
- 109.** Rodrigues G, Warde P, Pickles T, Crook J, Brundage M, Souhami L, et al. Pretreatment risk stratification of prostate cancer patients: A critical review. *Can Urolog Ass J* 2012; 6(2): 121-127.

- 110.** Eric AK. Prostate cancer: Risk stratification and choice of initial treatment. <https://www.uptodate.com/contents/prostate-cancer-risk-stratification-and-choice-of-initial-treatment/abstract/3> Erişim tarihi: 18.09.2019
- 111.** Bekelman JE, Rumble RB, Chen RC. Clinically localized prostate cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of an American Urological Association/American Society for Radiation Oncology/Society of Urologic Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 2018; JCO1800606.
- 112.** Barry MJ, Nelson JB. Patients present with more advanced prostate cancer since the uspstf screening recommendations. *J Urol* 2015; 194: 1534.
- 113.** Beyzadeoğlu M, Ebruli C. Genitouriner sistem kanserleri. Beyzadeoğlu M, Ebruli C: Temel Radyasyon Onkolojisi. Ankara Gulhane Askeri Tıp Basımevi, 2008: 333-428.
- 114.** Seeman WS, Carlton CE, Scardino PT. Staging of prostatic carcinoma, radiotherapy for localised prostatic cancer. *Brachytherapy of Prostatic Cancer*, 1990: 13116-13119.
- 115.** Perez CA, Brady, LW, Halperin, EC, Schmidt-Ullrich RK. Principle and Practice Oncology. Philadelphia, USA; Lippincott Williams & Wilkins. 1998: 1583- 1694.
- 116.** Dirican B. Radyoterapi Fizigi Ders Notları. Ankara. 2004.
- 117.** National Institutes of Health Consensus Development Panel. Consensus statement: the management of clinically lokalized prostate cancer. *NCI Monogr* 1988; 7: 3-6.
- 118.** Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst* 2004; 15; 96(18): 1358-1367.
- 119.** D'Amico AV, Manola J, Loffredo M. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 18; 292(7): 821-827.
- 120.** Sanda MG, Dunn RL, Michalski J. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med* 2008; 20; 358(12): 1250-1261.
- 121.** Zelefsky MJ, Leibel SA, Burman CM, et al. Neoadjuvant hormonal therapy improves the therapeutic ratio in patients with bulky prostatic cancer treated with

three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 755–761.

- 122.** Henderson A, Langley SE, Laing RW. Is bicalutamide equivalent to goserelin for prostate volume reduction before radiation therapy? A prospective, observational study. *Clin Oncol R* 2003; 15: 318–321.
- 123.** Schally AV, Coy DH, Arimura A. LH-RH agonists and antagonists. *Int J Gynaecol Obstet* 1980; 18: 318.
- 124.** Waxman J, Man A, Hendry WF. Importance of early tumour exacerbation in patients treated with long acting analogues of gonadotrophin releasing hormone for advanced prostatic cancer. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291: 1387.
- 125.** Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, Virgo KS, Somerfield MR, Ben-Josef E, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2927-2941.
- 126.** Conn PM, Crowley WF. Gonadotropin-releasing hormone and its analogues. *N Engl J Med* 1991; 324: 93-97
- 127.** Limonta P, Montagnani Marelli M, Moretti RM. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10: 709-714.
- 128.** Shahidi M, Norman AR, Gadd J, Huddart RA, Horwich A, Dearnaley DP, et al. Recovery of serum testosterone, LH and FSH levels following neoadjuvant hormone cyto-reduction and radical radiotherapy in localized prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2001; 13: 291-295.
- 129.** Hall MC, Fritsch RJ, Sagalowsky AI, Ahrens A, Petty B, Roehrborn CG. Prospective determination of the hormonal response after cessation of luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment in patients with prostate cancer. *Urology* 1999; 53: 898-902.
- 130.** Djavan B, Eastham J, Gomella L, Tombal B, Taneja S, Dianat SS, et al. Testosterone in prostate cancer: the Bethesda consensus. *BJU Int* 2012; 110: 344-352.

- 131.** Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000; 56: 1021-1024.
- 132.** NCCN Guidelines. (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site (Accessed on April 03, 2018).). Erişim tarihi:18.08.2019
- 133.** Hussain M, Tangen CM, Berry DL. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 1314-1320.
- 134.** Klotz L, O'Callaghan CJ, Ding K. A phase III randomized trial comparing intermittent versus continuous androgen suppression for patients with PSA progression after radical therapy: NCIC CTG PR.7/SWOG JPR.7/CTSU JPR.7/UK Intercontinental Trial CRUKE/01/013. *J Clin Oncol* 2011; 29: 7-8.
- 135.** Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, Somerfield MR, Ben-Josef E, Mendelson DS, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1596-1605.
- 136.** Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, Goldberg H, Chandrasekar T, Farrell AM, et al. Comparison of abiraterone acetate and docetaxel with androgen deprivation therapy in high-risk and metastatic hormone-naïve prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol* 2018; 73: 834-844.
- 137.** Sydes MR, Spears MR, Mason MD, Clarke NW, Dearnaley DP, de Bono JS, et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol* 2018; 29: 1235-1248.
- 138.** Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 686-700.
- 139.** Gravis G, Boher JM, Joly F, Soulié M, Albiges L, Priou F, et al. Androgen deprivation therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT alone in metastatic non castrate prostate

cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol* 2016; 70(2): 256-262.

140. Nancy A Dawson, Overview of the treatment of disseminated castration-sensitive prostate cancer <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-disseminated-castration-sensitive-prostate-cancer> Erişim Tarihi 20.08.2019
141. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, Lara PN, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and Estramustine Compared with Mitoxantrone and Prednisone for Advanced Refractory Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(15): 1513–1520.
142. Hotte SJ, Saad F. Current management of castrate-resistant prostate cancer. *Curr Oncol* 2010; 17: 72-79.
143. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 1408-1418.
144. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2465-2474.
145. Virgo KS, Rumble RB, Singer EA. Second-Line Hormonal Therapy for Men With Chemotherapy-Naïve, Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. *J Oncol Pract* 2017; 13(7): 459-461.
146. Nevedomskaya E, Baumgart S, Haendler B. Recent Advances in Prostate Cancer Treatment and Drug Discovery. *Int J Mol Sci* 2018; 19(5): 1359.
147. Barrie SE, Potter GA, Goddard PM, Haynes BP, Dowsett M, Jarman M, et al. Pharmacology of novel steroidal inhibitors of cytochrome P450(17) alpha (17 alpha-hydroxylase/C17-20 lyase). *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994; 50: 267-273.
148. Attard G, Reid AH, A'Hern R, Parker C, Oommen NB, Folkerd E, et al. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(23): 3742-3748.

- 149.** Potter GA, Barrie SE, Jarman M, Rowlands MG. Novel steroidal inhibitors of human cytochrome P45017 alpha (17 alpha-hydroxylase-C17,20-lyase): potential agents for the treatment of prostatic cancer. *J Med Chem* 1995; 38: 2463-2471.
- 150.** Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2167-2172.
- 151.** Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371: 424-233.
- 152.** Slovin S, Clark W, Carles J, Krivoshik A, Park JW, Wang F, et al. Seizure Rates in Enzalutamide-Treated Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and Risk of Seizure: The UPWARD Study. *JAMA Oncol* 2018; 4: 702-706.
- 153.** Eichenberger T, Trachtenberg J, Toor P, Keating A. Ketoconazole: a possible direct cytotoxic effect on prostate carcinoma cells. *J Urol* 1989; 141: 190.
- 154.** Overview of the treatment of castration-resistant prostate cancer (CRPC)<https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-castration-resistant-prostate-cancer-crpc/abstract/14>. Erişim Tarih 14.08.2019
- 155.** Antonarakis ES, Shaukat F, Isaacs P. Clinical Features and Therapeutic Outcomes in Men with Advanced Prostate Cancer and DNA Mismatch Repair Gene Mutations. *Eur Urol* 2019; 75: 378-382.
- 156.** Basch EM, Somerfield MR, Beer TM. American Society of Clinical Oncology endorsement of the Cancer Care Ontario Practice Guideline on nonhormonal therapy for men with metastatic hormone-refractory (castration-resistant) prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5313-5317.
- 157.** Kohli M, Tindall DJ. New Developments in the Medical Management of Prostate Cancer. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85(1): 77–86.
- 158.** De Bono JS, Hardy-Bessard AC, Kin CS. Phase III non-inferiority study of cabazitaxel 20 mg/m² versus 25 mg/m² in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel. Abstract 5008, 2016 American Society of Clinical Oncology Meeting. 2016

- 159.** Oudard S, Fizazi K, Sengeløv L. Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-Firstana. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3189-3193.
- 160.** Akhtar F, Bokhari SRA. Apoptosis (Internet). StatPearls. Stat Pearls Publishing, 2018.
- 161.** Tannock IF, Osoba D, Stockler MR. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1756.
- 162.** Kantoff PW, Halabi S, Conaway M. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2506-2510.
- 163.** Berry W, Dakhil S, Modiano M, Gregurich M, Asmar L. et al. Phase III study of mitoxantrone plus low dose prednisone versus low dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 2002; 168(6): 2439-2443.
- 164.** David FP. Follow-up surveillance after definitive local treatment for prostate cancer. <https://www.uptodate.com/contents/follow-up-surveillance-after-definitive-local-treatment-for-prostate-cancer> ErişimTarihi: 18.08.2019
- 165.** Halabi S, Kelly WK, Ma H, Zhou H, Solomon NC, Fizazi K, et al. Meta-analysis evaluating the impact of site of metastasis on overall survival in men with castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34(14): 1652-1659.
- 166.** Halabi S, Lin CY, Kelly WK, Fizazi KS, Moul JW, Kaplan EB, et al. Updated prognostic model for predicting overall survival in first-line chemotherapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 671-677
- 167.** Scher HI, Heller G, Molina A. Evaluation of circulating tumor cell (CTCs) enumeration as an efficacy response biomarker of overall survival (OS) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Planned final analysis (FA) of COU-AA-301, a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of abiraterone acetate (AA) plus low-dose prednisone (P) post docetaxel. *J Clin Oncol* 2011; 29: 293-298.

- 168.** Goldkorn A, Ely B, Quinn DI, Tangen CM, Fink LM, Xu T, et al. Circulating tumor cell counts are prognostic of overall survival in SWOG S0421: a phase III trial of docetaxel with or without atrasentan for metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1136-1142
- 169.** Vogelzang NJ, Fizazi K, Burke JM, De Wit R, Bellmunt J, Hutson TE, et al. Circulating Tumor Cells in a Phase 3 Study of Docetaxel and Prednisone with or without Lenalidomide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017; 71(2): 168-171.
- 170.** Heller G, McCormack R, Kheoh T, Molina A, Smith MR, Dreicer R, et al. Circulating Tumor Cell Number as a Response Measure of Prolonged Survival for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Comparison With Prostate-Specific Antigen Across Five Randomized Phase III Clinical Trials. *J Clin Oncol* 2018; 36: 572-580.
- 171.** Lara PN, Ely B, Quinn DI, Mack PC, Tangen C, Gertz E, et al. Serum biomarkers of bone metabolism in castration-resistant prostate cancer patients with skeletal metastases: results from SWOG 0421. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(4): 13-14
- 172.** Aparicio AM, Shen L, Tapia EL, Lu JF, Chen HC, Zhang J, et al. Combined Tumor Suppressor Defects Characterize Clinically Defined Aggressive Variant Prostate Cancers. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 1520-1530.
- 173.** Beltran H, Jendrisak A, Landers M, Mosquera JM, Kossai M, Louw J, et al. The Initial Detection and Partial Characterization of Circulating Tumor Cells in Neuroendocrine Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 1510-1519.
- 174.** These highlights do not include all the information needed to use XGEVA® safely and effectively. See full prescribing information for XGEVA http://pi.amgen.com/united_states/xgeva/xgeva_pi.pdf (Accessed on February 03, 2014 Erişim Tarihi 26.08. 2019)
- 175.** Dunn MW, Kazer MW. Prostate Cancer Overview. *Semin Oncol Nurs* 2011; 27(4): 241–250.
- 176.** Clarke NW. Balancing toxicity and efficacy: learning from trials and treatment using antiresorptive therapy in prostate cancer. *Eur Urol* 2014; 65: 287-292.

- 177.** Gartrell BA, Coleman RE, Fizazi K, Miller K, Saad F, Sternberg CN, et al. Toxicities following treatment with bisphosphonates and receptor activator of nuclear factor- κ B ligand inhibitors in patients with advanced prostate cancer. *Eur Urol* 2014; 65: 278-286.
- 178.** Nancy AD. MD Overview of the treatment of castration-resistant prostate cancer (CRPC), <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-castration-resistant-prostate-cancer-crpc>. Erişim Tarihi: 26.08.2019
- 179.** Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Neoplazi. Robbins Temel Patoloji, 7nci baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2003; 6: 165 -210.
- 180.** Lipponen P, Eskelinen M. Expression of epidermal growth factor receptor in bladder cancer as related to established prognostic factors, oncoprotein (c-erbB-2, p53) expression and long-term prognosis. *Br J Cancer* 1994; 69: 1120-1125.
- 181.** Messing EM. Growth factors and bladder cancer: clinical implications of the interactions between growth factors and their urothelial receptors. *Semin Surg Oncol* 1992; 8: 285-292
- 182.** Coogan CL, Estrada CR, Kapur S, Bloom KJ. HER-2/neu protein overexpression and gene amplification in human transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 2004; 63: 786-790.
- 183.** Memon AA, Sorensen BS, Melgard P, Fokdal L, Thykjaer T, Nexø E. Expression of HER3, HER4 and their ligand heregulin-4 is associated with better survival in bladder cancer patients. *Br J Cancer* 2004; 91: 2034-2041.
- 184.** Ching CB, Hansel DE. Expanding therapeutic targets in bladder cancer: the PI3K/Akt/mTOR pathway. *Lab Invest* 2010; 90: 1406-1414.
- 185.** Seto M, Yamamoto K, Iida S. Gene rearrangement and overexpression of PRAD1 in lymphoid malignancy with t(11; 14)(q13; q32) translocation. *Oncogene* 1992; 7: 1401-1408.
- 186.** Pestell RG. New roles of cyclin D1. *Am J Pathol.* 2013; 183(1): 3–9
- 187.** John F. Helliwell¹ and Robert D. Putnam² The social context of well-being . Royal Society. *Phil Trans R Soc Lond B* 2004; 359: 1435–1446

- 188.** Wang C, Li Z, Lu Y, Du R, Katiyar S, Yang J, et al. Cyclin D1 repression of nuclear respiratory factor 1 integrates nuclear DNA synthesis and mitochondrial function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(31): 11567–11572.
- 189.** Sakamaki T, Casimiro MC, Ju X, Quong AA, Katiyar S, Liu M, et al. Cyclin D1 determines mitochondrial function in vivo. *Mol Cell Biol.* 2006; 26(14): 5449–5469.
- 190.** Quintanilla-Martinez L, Davies-Hill T, Fend F. Sequestration of p27Kip1 protein by cyclin D1 in typical and blastic variants of mantle cell lymphoma (MCL): implications for pathogenesis. *Blood* 2003; 101: 3181-3187.
- 191.** Dabbs D. Diagnostic immunohistochemistry. 3 ed., Elsevier, 2010.
- 192.** El-Hafez AA, Shawky EA, Hasan B. Cyclin D1 overexpression associates with favourable prognostic factors in invasive breast carcinoma. *Cancer Biomark* 2013; 12(4-5): 149-54.
- 193.** Shih LC, Tsai CW, Tsai MH, Tsou YA, Chang WS, Li FJ, et al. Association of cyclin D1 genotypes with nasopharyngeal carcinoma risk. *Anticancer Res* 2012; 32(3): 1093-1098.
- 194.** Kibel AS, Schutte M, Kern SE, Isaacs WB, Bova GS. Identification of 12p as a region of frequent deletion in advanced prostate cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 5652-5654.
- 195.** Guo Y, Sklar GN, Borkowski A, Kyprianou N. Loss of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27(Kip1) protein in human prostate cancer correlates with tumor grade. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 2269-2272.
- 196.** Cordon-Cardo C, Koff A, Drobnjak M, Distinct altered patterns of p27KIP1 gene expression in benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1284-1288.
- 197.** Erdamar S, Yang G, Harper JW. Levels of expression of p27KIP1 protein in human prostate and prostate cancer: an immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1999; 12: 751-756.

- 198.** Fernández PL, Arce Y, Farré X, Martínez A, Nadal A, Rey MJ, et al. Expression of p27/Kip1 is down-regulated in human prostate carcinoma progression. *J Pathol* 1999; 187: 563-568.
- 199.** Yang RM1, Naitoh J, Murphy M, Wang HJ, Phillipson J, deKernion JB, et al. Low p27 expression predicts poor disease-free survival in patients with prostate cancer. *J Urol* 1998; 159: 941-945.
- 200.** Tsihlias J, Kapusta LR, DeBoer G, Morava-Protzner I, Zbieranowski I, Bhattacharya N, et al. Loss of cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 is a novel prognostic factor in localized human prostate adenocarcinoma. *Cancer Res* 1998; 58: 542-548.
- 201.** Cote RJ, Shi Y, Groshen S, Feng AC, Cordon-Cardo C, Skinner D, et al. Association of p27Kip1 levels with recurrence and survival in patients with stage C prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 916-920.
- 202.** Vis AN, van Rhijn BW, Noordzij MA, Schröder FH, van der Kwast TH. Value of tissue markers p27(kip1), MIB-1, and CD44s for the pre-operative prediction of tumour features in screen-detected prostate cancer. *J Pathol* 2002; 197: 148-154.
- 203.** Thomas GV, Schrage MI, Rosenfelt L, Kim JH, Salur G, deKernion JB, et al. Preoperative prostate needle biopsy p27 correlates with subsequent radical prostatectomy p27, Gleason grade and pathological stage. *J Urol* 2000; 164: 1987-1991.
- 204.** Cheng L, Lloyd RV, Weaver AL, Pisansky TM, Cheville JC, Ramnani DM, et al. The cell cycle inhibitors p21WAF1 and p27KIP1 are associated with survival in patients treated by salvage prostatectomy after radiation therapy. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1896-1899.
- 205.** Kogan S, Zeng Q, Ash N, Greenes RA. Problems and challenges in patient information retrieval: a descriptive study. *Proc AMIA Symp* 2001: 329–333.
- 206.** Machado-Neto JA, Saad ST, Traina F. Stathmin 1 in normal and malignant hematopoiesis. *BMB Rep* 2014; 47: 660–665.
- 207.** Honnappa S, Cutting B, Jahnke W. Thermodynamics of the Op18/stathmin-tubulin interaction. *J Biol Chem* 2003; 278(40): 38926–38934.

- 208.** Steinmetz MO. Structure and thermodynamics of the tubulin–stathmin interaction. *J Struct Biol* 2007; 158: 137–147.
- 209.** Powrozek T, Mlak R, Krawczyk P. Retrospective analysis of second-line chemotherapy outcomes with paclitaxel or docetaxel in correlation with STMN1 polymorphism in advanced non-small cell lung cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2016; 18: 33–39.
- 210.** Belletti B, Baldassarre G. Stathmin: a protein with many tasks. New biomarker and potential target in cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2011; 15 (11): 1249–1266
- 211.** Biaoxue R, Hua L, Wenlong G. Overexpression of stathmin promotes metastasis and growth of malignant solid tumors: a systemic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016; 7 (48): 78994–79007.
- 212.** Biaoxue R, Xiguang C, Hua L. Stathmin-dependent molecular targeting therapy for malignant tumor: the latest 5 years' discoveries and developments. *J Transl Med* 2016; 14 (1): 279-284.
- 213.** Steinmetz MO. Structure and thermodynamics of the tubulin-stathmin interaction. *J Struct Biol* 2007; 158: 137–147.
- 214.** Cassimeris L. The oncoprotein 18/stathmin family of microtubule destabilizers. *Curr. Opin. Cell Biol* 2002; 14: 18–24.
- 215.** Zeng Q, Ash N, Kogan S, Greenes RA. Problems and challenges in patient information retrieval: a descriptive study. *Proc AMIA Symp* 2001: 329–333.
- 216.** Mistry S, Luo X, Atweh GF. Transcriptional regulation of phosphoprotein p18 during monocytic differentiation of U937 leukemic cells. *Cell Mol Biol Res* 1995; 41: 103–110.
- 217.** Cooper H, McDuffie E, Braverman R. Human peripheral lymphocyte growth regulation and response to phorbol esters is linked to synthesis and phosphorylation of the cytosolic protein, prosolin. *J Immunol* 1989; 143: 956–963.
- 218.** Schubart UK, Xu J, Fan W, Cheng G, Goldstein H, Alpini G, et al. Widespread differentiation stage-specific expression of the gene encoding phosphoprotein p19 (metablastin) in mammalian cells. *Differentiation* 1992; 51: 21–32.

- 219.** Luo X, Mookerjee B, Ferrari A, Mistry S, Atweh GF. Regulation of phosphoprotein p18 in leukemic cells. Cell cycle regulated phosphorylation by p34cdc2 kinase. *J Biol Chem* 1994; 269: 10312–10318.
- 220.** Marklund U, Osterman O, Melander H, Bergh A, Gullberg M. The phenotype of a ‘Cdc2 kinase target site-deficient’ mutant of oncoprotein 18 reveals a role of this protein in cell cycle control. *J Biol Chem* 1994; 269: 30626–30635.
- 221.** Belmont LD, Mitchison TJ. Identification of a protein that interacts with tubulin dimers and increases the catastrophe rate of microtubules. *Cell* 1996; 84: 623–631.
- 222.** Marklund U, Larsson N, Gradin HM, Brattsand G, Gullberg M. Oncoprotein 18 is a phosphorylation-responsive regulator of microtubule dynamics. *Embo J* 1996; 15: 5290–5298.
- 223.** Horwitz S, Shen HJ, He L, Dittmar P, Neef R, Chen J, et al. The microtubule-destabilizing activity of metablastin (p19) is controlled by phosphorylation. *J Biol Chem* 1997; 272: 8129–8132.
- 224.** Mistry S, Li HC, Atweh GF. Role for protein phosphatases in the cell-cycle-regulated phosphorylation of stathmin. *Biochem J* 1998; 334: 23–29.
- 225.** Mistry S, Atweh GF. Stathmin inhibition enhances okadaic acid-induced mitotic arrest: a potential role for stathmin in mitotic exit. *J Biol Chem* 2001; 276: 31209–31215.
- 226.** Brattsand G. Correlation of oncoprotein 18/stathmin expression in human breast cancer with established prognostic factors. *Br J Cancer* 2000; 83: 311–318.
- 227.** Price DK, Ball JR, Bahrani-Mostafavi Z, Vachris JC, Kaufman JS, Naumann RW et al. The phosphoprotein Op18/stathmin is differentially expressed in ovarian cancer. *Cancer Invest* 2000; 18: 722–730.
- 228.** Roos G, Brattsand G, Landberg G, Marklund U, Gullberg M. Expression of oncoprotein 18 in human leukemias and lymphomas. *Leukemia* 1993; 7: 1538–1546.
- 229.** Bieche I, Lachkar S, Becette V, Cifuentes-Diaz C, Sobel A, Lidereau R, et al. Overexpression of the stathmin gene in a subset of human breast cancer. *Br J Cancer* 1998; 78: 701–709.

- 230.** Curmi PA, Nogues C, Lachkar S, Carelle N, Gonthier MP, Sobel A et al. Overexpression of stathmin in breast carcinomas points out to highly proliferative tumors. *Br J Cancer* 2000; 82: 142–150.
- 231.** Saal LH, Johansson P, Holm K, Gruvberger-Saal SK, She QB, Maurer M et al. Poor prognosis in carcinoma is associated with a gene expression signature of aberrant PTEN tumor suppressor pathway activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 7564–7569.
- 232.** Wu H, Deng WW, Yang LL. Expression and phosphorylation of Stathmin 1 indicate poor survival in head and neck squamous cell carcinoma and associate with immune suppression. *Biomark Med* 2018; 12 (7): 759–769.
- 233.** Bo X, Wang J, Fu Q. Stathmin 1 expression predicts prognosis and benefits from adjuvant chemotherapy in patients with gallbladder carcinoma. *Oncotarget* 2017; 8 (65): 108548–108555
- 234.** Ni PZ, He JZ, Wu ZY. Overexpression of Stathmin 1 correlates with poor prognosis and promotes cell migration and proliferation in oesophageal squamous cell carcinoma. *Oncology Reports* 2017; 38 (6): 3608–3618.
- 235.** Biaoxue R, Hua L, Tian F. Increased stathmin in serum as a potential tumor marker for lung adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2017; 47(7): 668-672.
- 236.** Rong B, Nan Y, Liu H. Increased stathmin correlates with advanced stage and poor survival of non-small cell lung cancer. *Cancer Biomark* 2017; 19: 35–43
- 237.** Kuang XY, Chen L, Zhang ZJ. Stathmin and phospho-stathmin protein signature is associated with survival outcomes of breast cancer patients. *Oncotarget* 2015; 6 (26): 22227–22238.
- 238.** Reyes HD, Miecznikowski J, Gonzalez-Bosquet J. High stathmin expression is a marker for poor clinical outcome in endometrial cancer: An NRG oncology group/gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2017; 146 (2): 247–253.
- 239.** Zhang D, Lizhen D, ZengXi Y. Association of STMN1 with survival in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Markers*. 2019; 34(2): 108-116

240. Eble JN, Sauter G, Epstein J, Sesterhenn I Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs WHO Classification of Tumours, 3rd Edition, Volume 7 <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/Pathology-And-Genetics-Of-Tumours-Of-The-Urinary-System-And-Male-Genital-Organs-2004>, Erişim Tarihi 20.10.2019
241. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics Ca. Cancer J Clin 2018; 68: 7-30
242. Wu JN, Fish KM, Evans CP, Devere White RW, Dall'Era MA. No improvement noted in overall or cause-specific survival for men presenting with metastatic prostate cancer over a 20-year period, Cancer 2014; 120(6): 818-823.
243. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. Am J Surg Pathol 2016; 40(2): 244-252.
244. Key Statistics for Prostate Cancer How common is prostate cancer? <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/about/key-statistics.html> Erişim Tarihi 20.09.2019.
245. Bartkova J, Lukas J, Strauss M. Cyclin D1 oncoprotein aberrantly accumulates in malignancies of diverse histogenesis. Oncogene 1995; 10: 775-778.
246. Sherr CY. G1 phase progression: cyclin on cue. Cell 1994; 79: 551-555.
247. Chen Y, Martinez LA, LaCava M. Increased cell growth and tumorigenicity in human prostate LNCaP cells by overexpression to cyclin D1. Oncogene 1998; 16: 1913-1920.
248. Pestell RG. New roles of cyclin D1. Am J Pathol 2013; 183(1): 3-9.
249. Lee RJ, Albanese C, Fu M, D'Amico M, Lin B, Watanabe G, et al. Cyclin D1 is required for transformation by activated Neu and is induced through an E2F-dependent signaling pathway. Molecular and Cellular Biology 2000; 20(2): 672-683.

250. Robles AI, Rodriguez-Puebla ML, Glick AB, Trempus C, Hansen L, Sicinski P, et al. Reduced skin tumor development in cyclin D1-deficient mice highlights the oncogenic ras pathway in vivo. *Genes Dev* 1998; 12(16): 2469–2474
251. Yu Q, Geng Y, Sicinski P. Specific protection against breast cancers by cyclin D1 ablation. *Nature* 2001; 411: 1017–1021.
252. Hult J, Wang C, Li Z, Albanese C, Rao M, Di Vizio D, et al. Cyclin D1 genetic heterozygosity regulates colonic epithelial cell differentiation and tumor number in ApcMin mice. *Molecular and Cellular Biology*. 2004; 24(17): 7598–611.
253. Narayanan BA, Narayanan NK, Davis L. RNA interference-mediated cyclooxygenase-2 inhibition prevents prostate cancer cell growth and induces differentiation: modulation of neuronal protein synaptophysin, cyclin D1, and androgen receptor. *Mol Cancer Ther* 2006; 5: 1117–1125.
254. Nakamura Y, Felizola SJ, Kurotaki Y, Fujishima F, McNamara KM, Suzuki T, et al. Cyclin D1 (CCND1) expression is involved in estrogen receptor beta (ERbeta) in human prostate cancer. *Prostate* 2013; 73: 590-595.
255. Donnellan R, Chetty R. Cyclin D1 and human neoplasia. *Mol Pathol* 1998; 51: 1-7.
256. Pereira RA, Ravinal RC, Costa RS, Lima MS, Tucci S, Muglia VF, et al. Cyclin D1 expression in prostate carcinoma. *Braz J Med Biol Res* 2014; 47(6): 515-521.
257. Ozbek E, Ozbek M, Buyukberber S. Cyclin-D1 protooncogen expression in prostate cancer. *Turkish J Cancer* 2000; 30: 48-52.
258. Drobnjak M, Osman I, Scher HI, Fazzari M, Cordon-Cardo C. Overexpression of Cyclin D1 Is Associated with Metastatic Prostate Cancer to Bone. *Clin Cancer Res* 2000; 6(5): 1891-1895.
259. Festuccia C, Teti A, Bianco P, Guerra F, Vicentini C, Tennina R, et al. Human prostatic tumor cells in culture produce growth and differentiation factors active on osteoblasts: a new biological and clinical parameter for prostatic carcinoma. *Oncol Res* 1997; 9: 419–431.

- 260.** Sunters A, McCluskey J, Grigoriadis AE. Control of cell cycle gene expression in bone development and during c-Fos-induced osteosarcoma formation. *Dev Genet* 1998; 22: 386–397.
- 261.** Aguilera NS, Uusafr M, Wenig BM, Abbondanzo SLJ. The blastic variant of mantle cell lymphoma arising in Waldeyer's tonsillar ring. *Laryngo Rhinol Otol* 1998; 112: 991–994.
- 262.** Chhieng C, Cranor M, Lesser ME, Rosen PP. Metaplastic carcinoma of the breast with osteocartilaginous heterologous elements. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 188–194.
- 263.** Lai R, Medeiros LJ, Wilson CS, Sun NC, Koo C, McCourty A, et al. Expression of the cell-cycle-related proteins E2F-1, p53, mdm-2, p21waf1, and Ki-67 in multiple myeloma: correlation with cyclin-D1 immunoreactivity. *Mod Pathol* 1998; 11: 642–647.
- 264.** Zukerberg LR, Yang WI, Gadb M. Cyclin D1 (PRAD1) protein expression in breast cancer: approximately one-third of infiltrating mammary carcinomas show overexpression of the cyclin D1 oncogene. *Modern Pathol* 1995; 103: 756-760.
- 265.** Naitoh H, Shibata J, Kawaguchi A. Overexpression and localisation of cyclin D1 mRNA and antigen in esophageal cancer. *Am J Pathol* 1995; 146: 1161-1169.
- 266.** Gansauge S, Gansauge F, Ramadani M. Overexpression of Cyclin D1 in human pancreatic carcinoma is associated with poor prognosis. *Cancer Res* 1997; 57: 1634-1639.
- 267.** Shin KY, Kong G, Kim WS. Overexpression of Cyclin D1 correlates with early recurrence in superficial bladder cancers. *Br J Cancer* 1997; 75: 1788-1792.
- 268.** Kallakury BV, Sheehan CE, Ambros RA. The prognostic significance of p34cdc2 and cyclin D1 protein expression in prostate adenocarcinoma. *Cancer* 1997; 80: 753-763.
- 269.** Han EK, Lim JT, Arber N. Cyclin D1 expression in human prostate carcinoma cell lines and primary tumors. *Prostate* 1998; 35: 95-101.

270. Shiraishi T, Watanabe M, Muneyuki T, Nakayama T, Morita J, Ito H, et al. A Clinicopathological Study of p53, p21 (WAF1/CIP1) and Cyclin D1 Expression in Human Prostate Cancers *Urol Int* 1998; 61: 90–94.
271. Perry JE, Grossmann ME, Tindall DJ. Epidermal growth factor induces cyclin D1 in a human prostate cancer cell line. *Prostate* 1998; 35: 117-124.
272. Evans T, Rosenthal ET, Youngblom J, Distel D, Hunt T. Cyclin: A protein specified by maternal mRNA in sea urchin eggs that is destroyed at each cleavage division. *Cell* 1983; 33: 389-396.
273. Michalides R, Hageman P, Van Tinteren H. A clinicopathological study on overexpression of Cyclin-D1 and of p53 in a series of 248 patients with operable breast cancer. *Br J Cancer* 1996; 73: 728-734.
274. Muller D, Millon R, Lidereau R, Engelmann A, Bronner G, Flesch H, et al. Frequent amplification of 11q13 DNA markers is associated with lymph node involvement in human head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994; 30: 113-120.
275. Schuurin E, Verhoeven E, Mooi WJ, Michalides RJ. Identification and cloning of two overexpressed genes, U21B31/PRAD1 and EMS1, within the amplified chromosome 11q13 region in human carcinomas. *Oncogene* 1992; 7: 355-361.
276. Schuurin E, Verhoeven E, van Tinteren H, Peterse JL, Nunnink B, Thunnissen FB, et al. Amplification of genes within the chromosome 11q13 region is indicated of poor prognosis in patients with operable breast cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 5229-5234.
277. Watanabe A, Suzuki H, Yokobori T, Tsukagoshi M, Altan B, Kubo N, et al. Stathmin1 regulates p27 expression, proliferation and drug resistance, resulting in poor clinical prognosis in cholangiocarcinoma. *Cancer Sci* 2014; 105: 690–696.
278. Mistry SJ, Atweh GF. Therapeutic interactions between stathmin inhibition and chemotherapeutic agents in prostate cancer. *Mol Cancer Ther* 2006; 5: 3248–3257.
279. Baldassarre G, Belletti B, Nicoloso MS, Schiappacassi M, Vecchione A, Spessotto P, et al. p27(Kip1)-stathmin interaction influences sarcoma cell migration and invasion. *Cancer Cell* 2005; 7: 51–53.

280. Aksoy A, Artas G, Sevindik OG. Predictive value of stathmin-1 and osteopontin expression for taxan resistance in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Pak J Med Sci* 2017; 33 (3): 560–565.
281. Miceli C, Tejada A, Castaneda A, Mistry SJ. Cell cycle inhibition therapy that targets stathmin in in vitro and in vivo models of breast cancer. *Cancer Gene Ther* 2013; 20: 298–307.
282. Williams K, Ghosh R, Giridhar PV. Inhibition of stathmin1 accelerates the metastatic process. *Cancer Res* 2012; 72 (20): 5407–5417.
283. Lu Y, Liu C, Xu YF. Stathmin destabilizing microtubule dynamics promotes malignant potential in cancer cells by epithelial-mesenchymal transition. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014; 13 (4): 386–394
284. Fife CM, Sagnella SM, Teo WS. Stathmin mediates neuroblastoma metastasis in a tubulin-independent manner via RhoA/ROCK signaling and enhanced transendothelial migration. *Oncogene* 2017; 36 (4): 501–511
285. Wang J, Yao Y, Ming Y. Downregulation of stathmin 1 in human gallbladder carcinoma inhibits tumor growth in vitro and in vivo. *Sci Rep* 2016; 6: 28833-28837.
286. Song Y, Mu L, Han X. siRNA targeting stathmin inhibits invasion and enhances chemotherapy sensitivity of stem cells derived from glioma cell lines. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2014; 46 (12): 1034–1040.
287. Wang S, Akhtar J, Wang Z. Anti-STMN1 therapy improves sensitivity to antimicrotubule drugs in esophageal squamous cell carcinoma. *Tumour Biol* 2015; 36 (10): 7797–7806.
288. Liu P, Yu J, Tian X. The effect of downregulation of Stathmin gene on biological behaviors of U373 and U87-MG glioblastoma cells. *Biol Res* 2018; 51 (1): 16-20.
289. Chen X, Liao Y, Long D. The Cdc2/Cdk1 inhibitor, purvalanol A, enhances the cytotoxic effects of taxol through Op18/stathmin in non-small cell lung cancer cells in vitro. *Int J Mol Med* 2017; 40 (1): 235–242.

- 290.** Ma HL, Jin SF, Ju WT. Stathmin is overexpressed and regulated by mutant p53 in oral squamous cell carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2017; 36 (1): 109-115.
- 291.** Han G, Wu Z, Zhao N. Overexpression of stathmin plays a pivotal role in the metastasis of esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 2017; 8 (37): 61742–61760.
- 292.** Sucharita JM, Alexander B, George FA. Targeting stathmin in prostate cancer. *Mol Cancer Ther* 2005; 4(12): 1821-1829.
- 293.** Oishi Y, Nagasaki K, Miyata S, Matsura M, Nishimura S, Akiyama F, et al. Functional pathway characterized by gene expression analysis of supraclavicular lymph node metastasis-positive breast cancer. *J Hum Genet* 2007; 52: 271–279.
- 294.** Walter-Yohrling J, Cao X, Callahan M, Weber W, Morgenbesser S, Madden SL, et al. Identification of genes expressed in malignant cells that promote invasion. *Cancer Res* 2003; 63: 8939–8947.
- 295.** Chakravarthi BVSK, Chandrashekar DS, Agarwal S, Balasubramanya SAH, Pathi SS, Goswami MT, et al. miR-34a Regulates Expression of the Stathmin-1 Oncoprotein and Prostate Cancer Progression. *Mol Cancer Res*. 2018; 16(7): 1125-1137.
- 296.** Belletti B, Baldassarre G. Stathmin: a protein with many tasks. New biomarker and potential target in cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2011; 15: 1249–1266.
- 297.** Ding Z, Wu CJ, Chu GC, Xiao Y, Ho D, Zhang J, et al. SMAD4-dependent barrier constrains prostate cancer growth and metastatic progression. *Nature* 2011; 470: 269-273.
- 298.** Puc J, Keniry M, Li HS, Pandita TK, Choudhury AD, Memeo L, et al. Lack of PTEN sequesters CHK1 and initiates genetic instability. *Cancer cell* 2005; 7(2): 193-204.
- 299.** Carver BS, Chapinski C, Wongvipat J, Hieronymus H, Chen Y, Chandarlapaty S, et al. Reciprocal feedback regulation of PI3K and androgen receptor signaling in PTEN-deficient prostate cancer. *Cancer Cell* 2011; 19(5): 575-86.
- 300.** Martin NE, Gerke T, Sinnott JA, Stack EC, Andren O, Andersson SO, et al. Measuring PI3K Activation: Clinicopathologic, Immunohistochemical, and RNA Expression Analysis in Prostate Cancer. *Mol Cancer Res* 2015; 13: 1431–1440.

- 301.** Alesi GN, Jin L, Li D, Magliocca KR, Kang Y, Chen ZG, et al. RSK2 signals through stathmin to promote microtubule dynamics and tumor metastasis. *Oncogene* 2016; 35(41): 5412–5421.



6. ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Keçiören /Ankara’da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Elazığ’da tamamladım. 2010’da Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden mezun oldum. 2014 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD’de ihtisas eğitime başladım. Halen eğitime burada devam etmekteyim. Yabancı dilim İngilizce, evli ve bir çocuk annesiyim.

