

**T. C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİMDALI**

**SERUM ANDROJEN DÜZEYİNİN PROSTAT KANSERİ
OLAN HASTALARDA GLEASON SKORUNA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa ÇELİK

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. M. Özgür TAN**

**ANKARA
OCAK 2009**

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında en büyük pay sahibi ve çalışmanın ana fikrinin ortaya çıkmasında yardımcı olan tez danışmanım Doç. Dr. M. Özgür TAN 'a, değerli hocam ve asistanlığım boyunca eğitimime katkısı olan asistanı olmaktan gurur duyduğum Prof. Dr. İbrahim BOZKIRLI' ya ve diğer tüm hocalarıma, laboratuvar analizlerindeki katkılarında dolayı Prof. Dr. Hatice Paşaoğlu'na, hasta takibi ve değerlendirilmesinde bana yardımcı olan üroloji kliniğinde çalışan bütün ARAŞTIRMA GÖREVLİLERİ'ne, AİLEM'e ve EŞİM'e TEŞEKKÜR ederim.

Dr. Mustafa Çelik

Ankara 2009

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. GLEASON SKORLAMA SİSTEMİ	5
2.2. TESTOSTERON	6
2.3. ÖSTRADIOL	8
3. GEREÇ VE YÖNTEM	9
4. BULGULAR	11
5. TARTIŞMA.....	16
6. SONUÇ	21
7. ÖZET.....	23
8. SUMMARY	24
9. KAYNAKLAR.....	25

KISALTMALAR VE SİMGELER

FSH	:	Folikül stimüle edici hormon
LH	:	Lüteinleştirici hormon
PSA	:	Prostat spesifik antijen
sPSA	:	Serbest prostat spesifik antijen
E2	:	Östradiol
tTest	:	Total testosteron
sTest	:	Serbest testosteron

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	Hastaların Özellikleri	11
Tablo 2.	Hastaların Hormon Düzeyleri.....	12
Tablo 3.	Gleason Skoru ile Hormon Düzeyleri Arasındaki İstatiksel Analiz	13
Tablo 4.	Gleason Skoru ile PSA, PSA Dansitesi ve Hacim Arasındaki İstatiksel Analiz	14
Tablo 5.	Gleason Skoru ile Düşük, Normal ve Yüksek Test Düzeyi ile Olan İlişki	15
Tablo 6.	Gleason Skoru ile Testosteron Arasındaki	15

1. GİRİŞ

Prostat kanseri ülkemizde erkeklerde kanser tanısı ve kanserle ilgili ölümlerde ikinci en sık nedendir. Farklı ülkelerde belirgin şekilde değişen insidans ve mortalite oranları ile prostat kanseri, erkekler arasında görülen dördüncü en sık kanserdir. Moleküler biyolojide ve epidemiyolojideki ilerlemeler prostat kanseri etyolojisi ve biyolojisinde yeni ufuklar açmıştır. Prostat kanserinin insidans ve mortalite oranları ülkeler arasında çok değişkendir. İskandinav ülkeleri, Güney Avrupa ülkeleri ile mukayese edildiğinde, yüksek tanı ve ölüm oranlarına sahiptir (1).

Günümüzde PSA tarama testinin yaygın olarak kullanılmasıyla prostat kanseri, erken tanı ile küratif tedavi edilecek duruma gelmiştir (1,2). PSA, prostat kanseri için çok yüksek prediktif değere sahip olmasına rağmen, parmakla rektal muayene yapılmadan PSA testinin kullanılması önerilmemektedir (1).

Prostat kanserinin başlangıcına ve ilerlemesine yol açan spesifik nedenler henüz tam olarak bilinmemekle beraber, genetik ve çevresel faktörlerin, hastalığın gelişiminde rol oynadığına dair önemli kanıtlar bulunmaktadır (1,2). Bu faktörlerden bir tanesi de vücutta bulunan androjenlerdir.

Androjenlerin direk ya da indirek etkisi ile prostat ve ona bağlı olarak patolojik veya fonksiyonel hastalık süreci merak konusu olmuştur. Prostat kanseri

tedavisinde androjen blokaj tedavisinin hastalığın ilerlemesini durdurucu hatta sağkalımı önemli derecede arttırdığı öne sürülmektedir. Benign prostat hiperplazisi ve buna bağlı prostatizm semptomları olan hastalarda 5-alfa-redüktaz enzimini bloke eden ilaçların PSA değerindeki sayısal düşüş, prostat boyutlarında azalma ile obstrüktif semptomlardaki hafifleme oluşturduğu bilinen bir gerçektir (1, 25). Buna karşın androjenlerin prostat kanseri gelişiminde etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalar yüksek veya düşük androjen düzeylerinin prostat kanseri gelişiminde ve oluşan kanser patofizyolojisinde etkili rol oynadığını ortaya çıkarmıştır (3). Bu çalışmalara ek olarak östrojenlerin de benign veya malign prostat hastalıklarında bir faktör olduğu vurgulanmıştır (4).

Çalışmamızda serum testosteron ve E2 düzeyleri ile bunların oranlarının Gleason skoru arasındaki ilişki analiz edilmiştir. Fizyolojik olarak testosteronun prostat hücrelerindeki proliferasyon derecesindeki rolü, PSA, PSA dansitesi, E2 ve androjen aktivasyonunda rol oynayan hipofizer gonadotropinlerin, prostat kanser hücrelerindeki farklılaşmadaki etkisi çalışmamızın başlıca hedefidir. Bugüne kadar olan çalışmalarda testosteron ve metabolitlerinin prostat hacminde ve prostatizm semptomlarının oluşmasında etkili olduğu gösterilmiştir (5). Testosteron ve hatta E2'nin prostat kanseri ile ilişkisi, prostatik hiperplazinin değindiğimiz hormonlarla olan ilişkisi ile karşılaştırıldığında zayıf korelasyon göstermektedir (6).

Bu çalışmanın amacı; androjen düzeyinin prostat kanserli hastalarda, prognozu önemli şekilde etkileyen Gleason skoruna etkisinin olup olmadığı ve bu etkinin testosteron seviyesinin hangi değerlerinde gerçekleştiğinin incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

Klasik ve moleküler epidemiyolojideki çalışmalar prostat kanseri gelişimi ile ilgili birtakım potansiyel risk faktörleri belirlemiştir. Bu risk faktörlerinden bir tanesi androjenlerdir. Prostat kanserinin başlangıcı ve ilerlemesi androjenler tarafından etkilenir (3). Prostat dokusundaki tümörlü hücreler androjenlere aşırı derecede duyarlıdır ve medikal ya da cerrahi kastrasyon sonrası geriler (7). Yapılan bir çalışmada Afrika kökenli Amerikalılarda prostat kanseri insidansının yüksek olmasının, dolaşımdaki androjen seviyesi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (4). Bir başka çalışmada genç Afrika kökenli Amerikalılarda dolaşımdaki testosteron seviyesinin beyazlarınkinden %15 daha yüksek olduğu bulunmuştur (9). Ayrıca genç Afrika kökenli Amerikalılarda, Japon erkeklere göre 3-alfa-17-beta androstenadiol glukronid ve androsteron glukronid gibi androjen metabolitlerinin serumda daha yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir (10). Yüksek androjen seviyesinin, prostat kanseri riskini arttırıp arttırmadığını belirlemek için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda testosteron seviyesindeki artış ile prostat kanserinde anlamlı bir artış gözlemlenmiştir (11,13). Prostatik gelişim ve büyüme için androjen stimülasyonu gerekli iken, serum testosteron seviyesinin gerekliliği, prostat dokusunda benign süreçten malign süreçte dönüşümü anlaşılamamış bir durumdur (5).

Prostat kanserinin hormonal habercileri hakkında önceden yayınlanmış çalışmaların meta analizinde, total testosteron seviyesinin yüksek olduğu erkeklerde prostat kanseri gelişme olasılığının 2,34 kat yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (14). Androjen ve androjen metabolitlerinin prostat kanseri riskine katkısının derecesi halen tartışmalıdır. Bu çalışmalar çok sayıda teknik ve teorik sorularla etkilenmektedir. Birincil olarak, tüm androjen düzeyinin ölçümü, dolaşımda olan testosteron düzeyindeki ciddi diurnal değişikliklerden etkilenmektedir (15). Bugüne kadar olan çalışmalarda bu artefaktı kısmen ortadan kaldırmak amacı ile örnek serumların erken sabah saatlerinde alınması genel düşünce olmuştur. İkincil olarak prostatın karşı karşıya kaldığı androjen hormonlarının güvenilir şekilde ölçülmesi güçtür. Üçüncül olarak bir erkeğin hayatı boyunca androjenlere erken yada geç maruz kalmasının kritik olup olmadığı yada konsantrasyonunda zamanla oluşan değişikliklerin önemi bilinmemektedir (13). Fakat bu çalışmalarda korelasyon olup olmadığı, düşük veya yüksek serum testosteron düzeylerinin bir indikatör sayılıp sayılmayacağı tartışmalı bir durumdur.

İkinci en sık çalışılan bir diğer hormon ise östradioldür. Androjen düzeyine paralel fakat ters orantılı olacak şekilde düşük östradiol seviyeleri prostat kanserinde bir risk faktörü sayılabileceği hakkında çalışmalar devam etmektedir (6,16,22).

Serum testosteron düzeyi ile ilişkili olarak hipofizden salgılanan folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinleştirici hormon (LH) ve prostat spesifik

antijen (PSA), serbest PSA ile prostat kanseri ile olan ilişkileri yeterli düzeyde çalışılmamıştır.

Çalışmamızda serum biyokimyasındaki, yukarıda bahsettiğimiz hormon düzeyleri ile Gleason skoru ile aralarındaki ilişki değerlendirilmiştir.

2.1. GLEASON SKORLAMA SİSTEMİ

Prostat adenokarsinomlarında en yaygın kullanılan sistem Gleason skora sistemidir. Gleason skora sistemi, mikroskopun küçük büyütme alanında izlenen tümöral glandların yapısal özellikleri temel alınarak yapılır. Sitolojik özellikler tümörün derecelendirilmesinde rol oynamazlar. Grade 1 en iyi diferansiye, grade 5 en az diferansiye olanı göstermek üzere 1'den 5'e kadar sıralanan derecelerden ibarettir. Patolog Gleason skorunu iki patern toplamını yazarak değerlendirir ve 1'den 10'a kadar skor elde edilmiş olur. Gleason patern toplamı kombine Gleason grade ya da Gleason skor olarak adlandırılır. Gleason skoru 4'ün altındakiler iyi diferansiye, 5 ile 6 orta diferansiye, 7 olanlar orta-kötü diferansiye, Gleason skoru 8 ve üzerinde olan kanser hücreleri kötü diferansiye olarak sınıflandırılırlar (17). Gleason 7 ise farklı değerlendirilir. Gleason 4, 3'den daha kötü prognoza sahiptir bu yüzden Gleason 4+3, 3+4'den daha kötüdür. (19)

Gleason derecelendirme sistemi hastaların yaşam oranları ile kıyaslandığında, iki farklı tümör paterni içeren tümörlerde tesbit edilen ölüm oranı, primer ile sekonder paternden beklenen ölüm oranları arasındaki bir

noktaya isabet etmektedir. Çünkü hem primer hem de sekonder tahmin edilen prognozu etkilemektedir ki bu da primer ve sekonder grade'lerin toplanması ile elde edilen Gleason toplamını ortaya çıkarmıştır (17). Gleason skarlama sisteminde grade'in artması bize prognoz, lokal yayılım ve metastaz hakkında bilgi verecektir (18).

2.2. TESTOSTERON

Testosteron; insan vücudunda çoğunluğu testisler olmak üzere, overler ve adrenal bez tarafından üretilen 19 karbonlu steroid yapıda bir hormondur. Normal erkeklerde dolaşımdaki major serum androjeninin hemen hemen tümü testiküler orijinli olan testosterondur. Sentezi, hipotalamik-pituiter-gonadal aks tarafından, temel olarak LH aracılığı ile kontrol edilir. Hipotalamusun, lüteinizan hormon releasing hormon (LHRH) olarak adlandırılan küçük bir polipeptid hormon salgılayarak stimüle ettiği hipofiz, LH'yı salgılar. LH testislere taşınır ve vücudun major serum androjeni olan testosteronun salınımı ve de novo steroid sentezini stimüle etmesi için Leydig hücreleri üzerine direkt etki eder. Sağlıklı bir erişkin erkek, günde 2.5-11 mg testosteron üretir. Erkek dolaşımında kadınlardakinden 10 kat daha fazla testosteron bulunur (10,18).

Üretilen testosteronun %44'ü SHBG (seks hormon bağlayıcı globulin)'e bağlı, %2'si ise serbest haldedir. Kalan %54'ü, gevşek olarak albumine bağlıdır ve kapiller yatakta albuminden kolayca ayrılır. Vücuttaki toplam testosteronun

albumine gevşek bağlı olan fraksiyonu ile birlikte serbest testosteronun ikisine birden biyoyararlanımı olan bağlı testosteron adı verilir ki bu yaklaşık %56' lık kısmını oluşturur (20).

Testosteron aromatisasyon ve redüksiyonla periferde östrojen ve 5 α -dihidrotestosterona (5 α - DHT) dönüşür. Testosteron; kaslarda direkt olarak, cilt ve prostatta 5 α -DHT ye dönüşerek, beyin, lipid metabolizması, kemikler ve vasküler sistem üzerinde ise E2' ye dönüşerek etki eder (10,21).

Normal erişkin erkeklerde plazmadaki ortalama testosteron konsantrasyonu yaklaşık 611 ng/dl $\pm$ 186' dır. 70 yaşından sonra bu değer yaklaşık 500 ngl dl'ye düşse de, 25 ve 70 yaşlar arasında serum testosteron düzeyleri yaşla önemli bir ilişki içinde değildir. Testosteronun plazma konsantrasyonlarının bir kişide herhangi bir günde geniş aralıklarda değişebileceği kabul edilmiştir ve bu durum, üretim oranındaki hem epizodik hem de diüurnal varyasyonları yansıtabilir.

Plazmada total serum testosteronunun %2 lik kısmı bağlı olmayıp sTest olarak adlandırılır. Sadece bu sTest prostat tarafından alınıp, DHT' ye metabolize edilmeye yada karaciğer ve barsaklar tarafından alınıp, esas olarak 17-ketosteroidlere dönüştürülmeye elverişlidir. Normal erkeklerde plazma DHT konsantrasyonu, testosteron ile karşılaştırıldığında yaklaşık 11 kat düşüktür (56 $\pm$ 20ng/dl). Düşük plazma konsantrasyonu ve plazma proteinlerine sıkı bağlanması, prostat ve seminal vezikül büyümesini etkileyen kan dolaşımındaki bir androjen olarak onun direkt önemini azaltmaktadır (6,22).

2.3. ÖSTRADIOL

Sadece düşük miktarlarda östrojen direkt olarak testisler tarafından üretilir. Genç, sağlıklı erkeklerde östrojenlerin %75-90'ı aromataz reaksiyonu aracılığı ile androstenadion ve testosteronun periferik dolaşımında östron ve östrodiol dönüşümü ile oluşur. Östradiol testesterondan ve östron androstenadiondan şekillenir; bu iki östrojen birbirine dönüşebilir. Erkeklerde östradiolün günlük üretimi 40-50 mikrogramdır ayrıca direkt testiküler sekresyon aracılığı ile üretilen östradiolün miktarı ise 5-10 mikrogramdır (11).

Testislerden direkt salgılanan az miktardaki östrojenler kısmen sertoli hücrelerinde üretilmektedir; çünkü invitro olarak bu hücreler FSH stimülasyonuna az miktarda östradiol üreterek cevap verir (11,23).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'na PSA yüksekliği ya da parmakla rektal muayenede şüpheli bulgu saptanan ve yapılan transrektal ultrasonografi eşliğinde biyopsi sonucu prostat adenokanseri tanısı almış toplam 50 hasta Gazi Üniversitesi Etik Kurulunu'dan 15/10/2008 tarihli 7452 no'lu etik komite onayı alınarak çalışmaya alındı.

Çalışmamızda prostat kanseri tedavisi, prostatizm semptomları veya erektil disfonksiyon için medikal hormon tedavisi almış ya da prostat kanseri için skrotal orşiektomi yapılmış hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların yapılan fizik muayenelerinde sekonder seks karakterleri ve dış genital organları normaldi. Tiroid, hipofiz ya da adrenal gibi diğer organ sorunu bulunan veya bu organlarla ilgili cerrahi geçirmiş hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Biyopsiler 10 kadran iğne biyopsisi olarak lokal anestezi altında alındı. B&K Medical Ultrasound Scanner Modül 100 ultrasonografi cihazı ile transrektal olarak prostat hacimleri ölçüldükten sonra işlem gerçekleştirildi. Biyopsiler 18 Gouge 20 cm biyopsi iğnesi ile Promag Ultra Type 2001 Class 1 Type-B biyopsi tabancası kullanılarak alındı. Hastalar işlemden 12 saat önce ciprofloksasin 500 mg. ile antibiyotik profilaksisine alındı ve işlemden sonra 3 gün profilaksiye günde 2 kez 500mg. olacak şekilde devam edildi.

Patoloji sonuçları tek patolog tarafından incelendi ve Gleason skorlama sistemine göre değerlendirildi. Gleason skoru 8 ve üstü olanlar yüksek dereceli, 4 ve altındakiler ise düşük dereceli prostat kanseri kategorisine alındı.

Hastaların serumundan PSA, sPSA, LH, FSH, E2, sTest, tTest çalışıldı ve PSA dansiteleri ölçüldü. Serum örnekleri diüurnal değişikliklerden etkilenmemesi için 7:30 ile 10:00 saatleri arasında önkol veninden alındı. Hastaların serumları 30 dakika oda ısısında bekletildikten sonra 3000 devirde 5 dakika santrifüj edildi. E2, FSH, LH, PSA, sPSA, testosteron Abbott firmasının Abbott Architect otoanalizörlerinde kemiluminesan mikropartikül immünassay (CMIA, Ireland) kitiyle, serbest testosteron ise Diagnostic Systems laboratories Inc. (DSL, USA) firmasının kitiyle radyoimmünassay (RIA) yöntemine göre çalışılmıştır.. PSA için 0-4ng/ml, FSH için 1,3-13,5mIU/ml, LH için 1,2-10mIU/ml, E2 için 14-60pg/ml, sTest için 8,6-54pg/ml, tTest için 1,6-8pg/ml aralıkları normal kabul edildi.

İstatiksel analiz için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 16.0 programı kullanıldı. İstatiksel karşılaştırmalarda pearson korelasyon testi kullanıldı. $P<0,05$ olması istatiksel açıdan anlamlı kabul edildi. İstatiksel analizde E2/tTest ve E2/sTest oranları da korelasyon tayini için çalışıldı.

Ayrıca tTest düzeyi açısından normal olan grup (1,6-8pg/ml), yüksek (8pg/ml<) olan ve düşük (1,6pg/ml>) olan üç grup oluşturularak Gleason skoru ile olan korelasyonuna bakıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza ortalama yaş $63 \pm 6,6$ standart sapma (SS) (47-78) yıl olmak üzere toplam 50 hasta alındı (Tablo 1). Ortalama PSA $9,5 \pm 7,1$ ng/ml (0,8-30) ve ortalama Gleason skoru $5,6 \pm 1,3$ (2-10) değerindeydi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların Özellikleri

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma
YAŞ	50	47,00	78,00	63,02	6,69904
PSA	50	0,80	30,00	9,5856	7,11530
sPSA	50	0,30	3,70	1,1466	0,68208
HACİM	50	10,00	107,00	44,2140	20,85108
GLEASON	50	2,00	10,00	5,6600	1,37929
N	50				

Hastaların serbest testosteron düzeyi ortalama $8,4 \pm 4,08$ ng/ml (2,05-17,89), total testosteron düzeyi ortalama $4,4 \pm 2,8$ ng/ml (0,4-15,5) olarak saptandı. (Tablo 2) E2 düzeyi ortalama $21,8 \pm 11,4$ ng/ml (10-70), E2/tTest ortalama 6,6 E2/sTest ise 3,03 olarak bulundu (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların Hormon Düzeyleri

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	SS
E2	50	10,00	70,00	21,8622	11,46450
sTest	50	2,05	17,89	8,4278	4,08288
tTest	50	0,40	15,50	4,4704	2,88982
E2 / tTest	50	1,03	25,00	6,6712	5,05556
E2 / sTest	50	1,10	10,56	3,0370	1,89237
FSH	50	1,94	74,88	9,2400	11,50340
LH	50	1,15	28,24	5,3392	4,34573
N	50				

Yapılan istatistiksel çalışmada serum testosteron, FSH, LH ve E2 düzeyi ile Gleason skoru arasında korelasyon saptanmazken E2/total testosteron oranının, Gleason skoru ile negatif korele olduğu görüldü (Tablo 3,4). Doğal olarak Gleason skoru ile PSA ve PSA dansitesinin pozitif korele olduğu saptandı. ($p<0,05$ pearson korelasyon katsayısı 0,282, $p<0,05$ pearson korelasyon katsayısı 0,327) (Tablo 3,4).

Tablo 3.Gleason Skoru ile Hormon Düzeyleri Arasındaki İstatistiksel Analiz

		GLEASON	FSH	LH	E2	tTest	E2/tTest
GLEASON	Korelasyon katsayısı	1,000	0,028	0,033	0,063	0,100	-,300
	P		0,848	0,820	0,666	0,490	0,034*
FSH	Korelasyon katsayısı	0,028	1,000	0,946**	-,015	0,103	-,019
	P	0,848		,000	0,918	0,476	0,897
LH	Korelasyon katsayısı	0,033	0,946**	1,000	-0,016	0,104	-,016
	P	0,820	,000		0,915	0,472	0,914
E2	Korelasyon katsayısı	0,063	-0,015	-,016	1,000	0,519**	0,319*
	P	0,666	0,918	0,915		,000	0,024
tTEST	Korelasyon katsayısı	0,100	0,103	0,104	0,519**	1,000	-0,242
	P	0,490	0,476	0,472	,000		0,091
E2/tTest	Korelasyon katsayısı	-,167	-,019	-,016	0,319*	-,242	1,000
	P	0,247	0,897	0,914	0,024	0,091	

*; $P<0,05$

**; $P<0,01$

N = 50

Tablo 4. Gleason Skoru ile PSA, PSA Dansitesi ve Hacim Arasındaki İstatiksel Analiz

		GLEASON	PSA	HACİM	sPSA	dPSA
GLEASON	Korelasyon katsayısı	1,000	0,279*	-0,125	0,048	0,299*
	P		0,050	0,386	0,743	0,035
PSA	Korelasyon katsayısı	0,279*	1,000	0,021	0,472**	0,848**
	P	0,050		0,886	0,001	,000
HACİM	Korelasyon katsayısı	-0,125	0,021	1,000	0,300*	-0,366**
	P	0,386	0,886		0,034	0,009
sPSA	Korelasyon katsayısı	0,048	0,472**	0,300*	1,000	0,280*
	P	0,743	0,001	0,034		0,049
dPSA	Korelasyon katsayısı	0,299*	0,848**	-,366**	0,280*	1,000
	P	0,035	,000	0,09	0,049	

*; P<0,05

**; P<0,01

N = 50

Çalışmamızda tTest düzeyine göre ayrılan üç grup incelendi. Bunların Gleason skoru ile olan ilişkisine bakıldığında düşük tTest düzeyi ile negatif korele olduğu görüldü. (-0,322 pearson korelasyon katsayısı p=0,023) Yüksek testosteron düzeyi ile Gleason skoru arasında ilişki bulunamadı (-0,182 pearson korelasyon katsayısı p=0,201) (Tablo 5, 6).

Tablo 5. Gleson Skoru ile Düşük, Normal ve Yüksek tTest Düzeyi ile Olan İlişki

		GLEASON	ytTest	ntTest	dtTest
GLEASON	Korelasyon katsayısı	1,000	-,184	0,184	-,322*
	P		0,201	0,201	0,023
	N	50,	3	40	7
ytTest	Korelasyon katsayısı	-,184	1,000	-1,000**	-,102
	P	0,201		,000	0,481
	N	3		40	7
ntTest	Korelasyon katsayısı	0,184	-1,000**	1,000	0,102
	P	0,201		,000	0,481
	N	40			
dtTest	Korelasyon katsayısı	-,322*	-0,102	0,102	1,000
	P	0,023	0,481	0,481	
	N	7			

*; P<0,05

**; P<0,01

Tablo 6. Gleason Skoru ile Testosteron Arasındaki Grup Analizi

	Yüksek tTest	Normal tTest	Düşük tTest	N
Gleason korelasyon katsayısı	-0,184	0.184	-0,322	50
P	0,201	0,201	0,023	
N	3	40	7	50

5. TARTIŞMA

Prostatik gelişme ve büyüme androjenik stimülasyona bağımlı bir durumdur. Klinik önemi olan serin proteaz ürünü PSA, üretimi ve sekresyonu androjenik kontrol altındadır. Bununla beraber androjen ile PSA veya prostatik hastalık korelasyonu gözden kaçmış ve çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır (1,8).

Yüksek androjen seviyesinin, prostat kanser riskini artırıp arttırmadığını belirlemek için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Her ne kadar bu çalışmaların pek çoğu, düşük olgu sayılarına ve kötü kontrollere sahip olsa da, iyi düzenlenmiş çalışmalarda dahi tartışmalı sonuçlar saptanmıştır. Bunun yanısıra testosteronun etkileri çok iyi dökumente edilmiş ve serum hormon seviyeleri ile prostatik büyüme arasında çok sıkı bir bağlantı mevcut olduğu görülmüştür (9,24,25). Carter ve arkadaşlarının (26) analizinde benign prostat hiperplazisi ve prostat kanserini geliştirecek hormon yükselişinin 15 yıl öncesinden başladığını göstermişler fakat belirgin ayrımını yapamamışlardır. Bir başka açıdan total testosteron yükselişi, 60 yaşın altında iken prostat kanseri ile, 60 yaşın üstünde iken benign prostatik hiperplazi ile birlikteliği görülmüştür (27). Bunun yanısıra, testosteron varlığı ve prostatın normal gelişimi arasında ne kadar güçlü bir ilişki olursa olsun, henüz literatürde testosteron replasman tedavisinin prostat kanserini indüklediğini doğrudan gösteren bir çalışma gösterilmemiştir. Fakat klinikte

hastalara androjen replasman tedavisi yapılmadan önce ve takiplerinde prostat kanseri riski taşıyıp taşımadığına bakılmalıdır. Benzer şekilde PSA yükselişi ile androjenlerin korelasyonunu göstermek oldukça güçtür. Prostatizm semptomlarını azaltmada kullanılan non-steroidal androjen blokaj tedavisi ajanı finasterid, 5-alfa redüktaz enzimini bloke ederek dihidrotestosteron sentezi oluşumunu kastre seviyeye ulaşmasa da engeller (21,28). Prostat hacmini azaltmasının yanı sıra PSA seviyesinde %50 düşürmesi de etkileri arasındadır. Yapılan çalışmalarda bu ilacı kullanan hastaların ilginç şekilde prostat kanseri yakalanma zamanı uzamış fakat prostat adenokanseri tesbit edildiğinde ise yüksek Gleason skoru olarak tanı konulduğu görülmüştür (21,29).

Çalışmamızda Gleason skoru ile total testosteron, serbest testosteron ve E2 ile direkt korelasyon gözlenmezken, düşük tTest seviyesi ile zayıf korelasyonu görüldü. E2' nin tTest'a oranı ile Gleason skoru arasında negatif bir korelasyon saptandı. Çalışmamız içerisinde tTest seviyeleri baz alınarak ayrılan 3 grup yapılmış ve Gleason skoru ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Düşük total testosteron seviyesi ile Gleason skoru arasında negatif korelasyon görülmüştür (Tablo 6). Bu sonuçlara göre düşük tTest seviyesinin çok agresif bir prostat kanserinde marker olabileceği fikri doğmuştur. Hoffman ve arkadaşlarının (11) çalışmasında 117 hasta grubundan Gleason skorunun 8 ve üstü olan hastaların düşük testosteron seviyesine sahip olduğunu göstermişlerdir. Benzer bir çalışmada Schatzl ve arkadaşlarından (30) gelmiş toplam 156 hasta üzerinden yapılan çalışmada 52 hastanın düşük testosteron, düşük E2 seviyelerine sahip olduğu ve bu hastaların Gleason skorunun 7 ve üstü olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmadan parsiyel

androjen eksikliği olan hastaların yüksek dereceli kanser bulunması ve hücrelerin süppressor bir mediator aracılığı ile hipotalamo-hipofizer aksın inhibisyonunu gerçekleştirebileceği tartışma konusu olmuştur (30). Ayrıca düşük Gleason skorlu kanserlerin yüksek testosteron düzeyi ile birlikteliği prostat kanserinde iyi prognostik faktör olabileceği de söz konusu olabilir.

Düşük testosteron düzeyinin açıklanmasında çeşitli hipotezler ortaya çıkmıştır. Bu hipotezlerden bazıları kronik hastalığa sekonder veya ileri evre metastatik hastalık sonucu testosteronun azalabileceğini ya da prostat kanserinin androjenleri inhibe ettiğini önermektedir (23). Metastaz saptanan hastalardaki düşük testosteron nedeninin katabolizma artışı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (23). Bu hipotezler daha da arttırılabileceği gibi bu konu üzerinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu bir gerçektir.

Miller ve arkadaşları (31) radikal retropubik prostatektomi sonrası FSH, LH, sTest ve tTest seviyelerindeki yükselişi göstermişler böylece prostat dokusunun serum androjenini inhibe edici etkisini öne sürmüşlerdir. Ghosh ve arkadaşları (32) ratlarda prostatektomi sonrası testosteron seviyesi ve testosteronun üretiminde gerekli olan enzim yükselişini rapor etmişlerdir. Bu durumdan yola çıkarak prostat kanseri hücrelerinden salgılanan PSA veya dihidrotestoterone buna bağlı olarak inhibinin negatif feedback etki ile androjenleri inhibe ettiği fikri doğmuştur. Tablo 5'te görüldüğü gibi Gleason skoru ile düşük tTest arasındaki negatif korelasyon bu fikri destekler niteliktedir.

Bazı çalışmalarda ise yüksek testosteron seviyesinin prostat kanserinde artmış risk ile ilişkisi araştırılmıştır. Gann ve arkadaşlarının (22) yaptığı çalışmada dolaşımdaki yüksek testosteron düzeyi ile düşük seks kormonu bağlayıcı globulin düzeyinin prostat kanserinde artmış risk olabileceğini ileri sürmüşlerdir. SHBG'nin plazma konsantrasyonu testosteronun metabolizma oranı ile ters orantılı olmasına rağmen, erkekteki SHBG'nin kesin fizyolojik fonksiyonu bilinmemektedir.

Masashi ve arkadaşlarının (10) yaptıkları çalışmada prostat kanseri hastalarında tedavi öncesi serum testosteron düzeyinin risk ve izlem açısından prediktör bir faktör olabileceğini öne sürmüşler, tedavi öncesi testosteron düzeyinin prostat kanserinde patolojik özellikte ve dolayısı ile Gleason skorunda prediktör bir faktör olabileceği fikrini ortaya çıkarmışlardır.

Çalışmamız, E2/tTest düzeyinin artışının sonucu olarak Gleason skorundaki düşüş ve benign süreçte ilerleyen prostat dokusunu göstermiştir. Düşük E2 seviyeleri prostat kanseri gelişiminde ek bir risk faktörü olabileceği gördüğümüz bir durumdur. Carruba ve arkadaşları (4) östrojenin hormon rezistans prostat kanseri hücrelerinde sitotoksik etkisini göstermişlerdir. Bilindiği üzere prostatta östrojen reseptörlerinin dağılımı ve bağlanması heterojendir fakat östrojenler için epitelyuma göre stroma major hedef bölgedir (12). Prostatik epitelyal hücre çekirdeğine göre stromal çekirdekte 5 kat fazla östrojen reseptörü tesbit edilmiştir (12). Erkeklerde östrojenin başlıca kaynağı androjenlerin yağ dokusunda aromatisasyonu sonucu östrojenlere dönüşümüdür. Belkide östrojenler

prostatik stromadaki etkisi ve yaşı bağımlı E2/tTest oranının benign prostatik hiperplazi gelişiminde en önemli etyolojik faktör olduğudur. Ekman ve arkadaşlarının (7) yaptığı çalışmada hiperplazi gelişmiş prostat dokusundaki östrojen reseptörlerinin normal prostat dokusundan daha az sayıda olduğunu görmüşlerdir.

Serum hormon düzeylerinin düşük veya yüksek olması prostat kanseri gelişiminde ve Gleason skorundaki etkisinde tek başına major bir risk faktörü olmadığı Shaneyfelt ve arkadaşlarının (14) yaptığı metanaliz çalışmasında gösterilmiştir. Bu çalışmada serum hormonlarının, yaşı ve vücut kitle indeksinin birlikte değerlendirilmesi gerektiği ve bu sayılan faktörlerin prostat kanserinin gelişiminde arttırıcı etkisi olduğu ortaya konmuştur.

Çalışmamız retrospektif natürde ve küçük büyüklükteki hasta grubundan yapılmış bir çalışmadır. Uzun süreli ve daha büyük boyuttaki bir klinik çalışmanın, hormon düzeylerinin Gleason skoruna olan etkisi hakkında daha iyi ipuçları vereceği kanısındayız. Çalışmada Gleason skoru yüksek prostat kanseri hastalarının total testoteron seviyesinin düşük, E2/tTest oranı düşüklüğünde ise Gleason skorunun yüksek olduğunu gördük.

6. SONUÇ

Prostat kanserinin patofizyolojisinde ve olası risk faktörleri içinde androjenlerin ayrı bir önemi vardır. Androjenler prostatik hiperplazi gelişmesinde ve prostat kanseri tanısı almış hastaların androjen blokajı ile hücrel gelişmeyi ve bölünmeyi durdurucu etki mekanizmalarının olması bu hormonların araştırılmasını gündeme getirmiştir.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda prostat kanseri tanısı almış 50 hasta bu çalışmaya alındı. Hastaların serumlarından testosteron, östradiol ve hipofizer gonadotropinler incelendi. Prostat biyopsileri transrektal ultrasonografi eşliğinde alındı. Biyopsi sonuçları Gleason skoru baz alınarak, hormon düzeyleri ile istatistiksel korelasyona bakıldı. İstatistiksel korelasyonda hipofizer gonadotropinlerin Gleason skoru ile korelasyonu gözlenmezken düşük testosteron seviyesine sahip olan hastaların yüksek gleason skoruna sahip olduğu görüldü. Ayrıca bir diğer çalışılan hormon olan E2 düzeyinin ise kanser patofizyolojisinde koruyucu rolü bulunduğunu ve bu hormonun testosterona oranının artması ile Gleason skorunun azaldığı görülmüştür. Östradiolün artışı daha iyi diferansiye prostat kanseri oluşturarak iyi prognoza işaret edebilir. Androjen eksikliği olan prostat kanserli hastalarda yüksek Gleason skoru saptanması, hipofizer hipotalamik gonadal tumor aracılı baskılayıcı bir mediator

bulunabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır. Çalışmamız içerisinde baskılanmayan hipotalamik dng görülmesine rağmen düşük östradiol seviyeleri ile olan korelasyon bu hipotezi destekler niteliktedir.

Prostat kanseri şüphesi olan hastalarda yanlış biyopsi sonuçlarını azaltması açısından da, total testosteron ve E2'nin PSA ve PSA dansitesi ile korelasyonu yanlış negatifliği azaltmada yol gösterici olabilir.

Bu ve buna benzer çalışmaların geniş hasta gruplarında yapılarak düşük testosteron seviyesinin yüksek Gleason skoru açısından markır olabileceği ve düşük testosteron seviyesi bulunan hastaların kötü prognozu işaret edebileceği fikrine varılmıştır.

7. ÖZET

Anahatar kelimeler: prostat kanseri, testosteron, gleason skoru

AMAÇ: Prostat kanseri saptanmış hastalarda serum androjen düzeylerinin Gleason skoruna etkisini incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı'na PSA yüksekliği yada parmakla rektal incelemede şüpheli bulgu saptanıp, biyopsi yapılan toplam 50 hasta çalışmaya alındı. Prostat kanseri saptanan hastaların serum FSH, LH, E2, sTest, tTest, PSA, sPSA, PSA dansitesi, E2 / tTest parametrelerine bakıldı. Bu parametrelerin Gleason skoru ile korelasyonu araştırıldı. Ayrı olarak tTest düzeyleri düşük, normal, yüksek olmak üzere 3 gruba ayrılarak incelendi.

BULGULAR: Çalışmaya toplam 50 hasta alındı. Hastaların ortalama yaşları 63, ortalama PSA 9,5 ve ortalama Gleason skoru 5,6 değeriyleydi. Yapılan istatistiksel çalışmada E2/tTest oranının, Gleason skoru ile negatif korele olduğu, PSA ve PSA dansitesinin Gleason skoru ile pozitif korele olduğu saptandı. Ayrıca tTest düzeylerine göre ayrılan 3 grupta tTest seviyesi düşük olan grubun Gleason skoru ile negatif korele olduğu saptandı.

SONUÇ: Çalışmamızda düşük testosteron düzeyine sahip olan hastaların yüksek dereceli prostat kanserine sahip olduğu görüldü. E2/tTest oranının E2 lehine artması Gleason skorunu azaltarak iyi diferansiye tümör paternine ilerleyen farklılaşma olabileceği saptandı.

8. SUMMARY

Key words: prostate cancer, testosterone, Gleason score

OBJECTIVE: The aim of the study was to evaluate the effects of serum androgen levels on Gleason score in prostate cancer.

MATERIAL AND METHOD: The study group consisted of subjected to transrectal biopsy and diagnosed as prostate cancer in GUTF Department of Urology, correlations between 2006-2007 serum levels hormones such as FSH, LH, E2, fTest, tTest, fPSA density, E2/tTest and Gleason score were investigated. Also, the analysis was repeated after classification of patient according to testosterone levels as low ($8,6\text{pg/ml}<$), normal and high.

RESULTS: 50 patients were included in our study. The median age of patients was $63\pm 6,6$, PSA levels were $9,5\text{ng/dl}\pm 7,1$ and the median Gleason score was $5,6\pm 1,3$. While E2/tTest ratios were statictically negative correlated with Gleason score; PSA and PSA density were positively correlated with Gleason score. Moreover among the three groups which are classified according to tTest levels, low tTest levels were found to be negatively correlated with Gleason score.

CONCLUSION: Our study revealed that low testosterone levels were assosicated with high grade prostate cancer. The increase of E2/tTest was associated with a decrease in Gleason score and we concluded that this could be a possible progress of differentiation to good tumor patern.

9. KAYNAKLAR

- 1) Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, et al: Human prostate cancer risk factors. Cancer 2004; 101:2371-2490
- 2) Bratt O: Hereditary prostate cancer: Clinical aspects. Journal of Urology 2002; 168:906-913.
- 3)) Pienta KJ. (1998) Etiology, epidemiology, and prevention of the carcinoma of the prostate. "Campbell' s Urology" Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. W.B.Saunders company, Philadelphia. 2489-2496.
- 4) Carruba G, Pfeffer U, Fecarotta E, Coviello DA, D'Amato E, Casto ML, Vidali G, Castagnetta L. Estradiol inhibits growth of hormone non-responsive PC3 human prostate cancer cells. Cancer Research 1994;54:1190±1193.
- 5) De Marzo et al., 2003. De Marzo AM, Nelson WG, Isaacs WB, Epstein JI: Pathological and molecular aspects of prostate cancer. Lancet 2003; 361:955-964.
- 6) Eaton et al., 1999. Eaton NE, Reeves GK, Appleby PN, Key TJ: Endogenous sex hormones and prostate cancer: A quantitative review of prospective studies. British Journal Cancer 1999; 80:930-934.
- 7) Ekman P.: Genetic and environmental factors in prostate cancer genesis: identifying high- risk cohorts. European Urology 1999; 35:362±369.

- 8) Nelson et al., 2003. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB: Prostate cancer. N England Journal Medicine 2003; 349:366-381.
- 9) Zhang et al., 2002. Zhang PL, Rosen S, Veeramachaneni R, et al: Association between prostate cancer and serum testosterone levels. Prostate 2002; 53:179-182.
- 10) Yano Masashi, Imamoto T, Suzuki H, Fukasawa S, Kojima S, Komiya A, Naya Y, Ichikawa T.: The clinical potential of pretreatment serum testosterone level to improve the efficiency of prostate cancer screening. Department of Urology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan. Eur Urol. 2007 Feb;51 (2):375-80.
- 11) Hoffman et al., 2000. Hoffman MA, DeWolf WC, Morgentaler A: Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer?. Journal of Urology, 163:824-827, 2000.
- 12) Siiteri PK, MacDonald PC: Role of extraglandular estrogen in human endocrinology. In Greep RO, Astwood EB: Handbook of Physiology, Section 7, Endocrinology, vol 2. Baltimore, Williams&Wilkins, pp 615-629, 1973.
- 13) Henderson BE, Bernstein L, Ros RK et al: The early in utero estrogen and testosterone environment of black and whites. Potential effects on male offspring. Br J Cancer 1988;57:216

- 14) Shaneyfelt T, Husein R, Bubley G, Mantzoros CS. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18: 847–53.
- 15) Kaaks et al., 2003. Kaaks R, Lukanova A, Rinaldi S, et al: Interrelationships between plasma testosterone, SHBG, IGF-I, insulin and leptin in prostate cancer cases and controls. *European Journal Cancer Prev.* 2003; 12:309-315.
- 16) Eriksson A, Carlstrom K. Prognostic value of serum hormone concentrations in prostatic cancer. *Prostate* 1988;13:249-256.
- 17) Sogani et al., 1985. Sogani PC, Israel A, Lieberman PH, et al: Gleason grading of prostate cancer: A predictor of survival. *Urology* 1985; 25:223-227.
- 18) Allsbrook et al., 1999. Allsbrook WC, Mangold KA, Yang X, Epstein JI: The Gleason grading system: An overview. *J Urol Pathol* 1999; 10:141-157.
- 19) Kong DE, Fitzsimas MJ, Presti JC JR, Kane CJ, Terris MK, Anonson WJ, Amling CL, Freedland SJ,: Risk stratification of men with gleason score 7 to 10 by primary and secondary gleason score: results form search database: *Urology* 2007;70 (2):277-82.
- 20) Ando et al., 1984. Ando S, Rubens R, Rottiers R: Androgen plasma levels in male diabetics. *Journal Endocrinology Investigation* 1984; 7:21-24.

- 21) Korur M. Prostat kanseri şüphesi olan PSA'sı yüksek hastalarda serum androjen düzeylerinin longitudinal incelenmesi ve prostat kanser riski. İstanbul, Uzmanlık tezi;Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2006.
- 22) Gann et al., 1996. Gann PH, Hennekens CH, Ma J, et al: Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. J National Cancer Institute 1996; 88:1118-1126.
- 23) Guess HA, Heyse JF, Gormley: the effect of finasteride on prostate specific antigens in men with benign prostatic hyperplasia. Prostate 1993; 327: 1185-1191.
- 24) Heikkila et al., 1999. Heikkila R, Aho K, Heliovaara M, et al: Serum testosterone and sex hormone-binding globulin concentrations and the risk of prostate carcinoma: A longitudinal study. Cancer 1999; 86:312-315.
- 25) Parsons et al., 2004. Parsons JK, Carter HB, Landis P, et al: Higher serum free testosterone is associated with an increased risk of prostate cancer: Results from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. Journal of Urology 2004; 171:116-118.
- 26) Carter, H. B., Pearson, J. D., Metter, E. J. et al: Longitudinal evaluation of serum androgen levels in men with and without prostate cancer. Prostate, 25:27, 1995.

- 27) Carlstrom, K. and Stege, R.: Testicular and adrenocortical function in men with prostatic cancer and in healthy age-matched controls. *British Journal of Urology*, 79: 427, 1997.
- 28) M. Özgür Tan, İlhan Karabıyık, M. Cemil Uygur, Yusuf Diker, Demokan Erol: Serum concentrations of sex hormones in men with severe lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *International Urology and Nephrology* 2003;35:357-363 Department of Urology, Faculty of Medicine, Gazi University; Ministry of Health Ankara Hospital, Clinic of Urology, Ankara, Turkey.
- 29) Yamamoto S, Yonese J, Kawakami S, Ohkubo Y, Tatokoro M, Komai Y, Takeshita H, Ishikawa Y, Fukui I.: Preoperative serum testosterone level as an independent predictor of treatment failure following radical prostatectomy. *European Urology*. 2007 Sep;52 (3):696-701.
- 30) Schatzl et al., 2001. Schatzl G, Madersbacher S, Thurnher T, et al: High-grade prostate cancer is associated with low serum testosterone levels. *Prostate* 2001; 47:52-58.
- 31) Miller, L. R., Partin, A. W., Chan, D. W. et al: Influence of radical prostatectomy on serum hormone levels. *Journal of Urology*, 160: 449, 1998
- 32) Ghosh, P. K., Ghosh, D., Ghosh, P. et al: Effects of prostatectomy on testicular androgenesis and serum levels of gonadotropins in mature albino rats. *Prostate*, 26: 19, 1995