

T. C.

ORDU ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**PROSTAT ADENOKARSİNOMLARINDA VE HİPERPLAZİLERİNDE
RAS VE STAT3 SİNYAL YOLAKLARI VE PROGNOSTİK
PARAMETRELERLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ZEYNEP DOĞANGÜZEL

UZMANLIK TEZİ

DOÇ. DR. HAVVA ERDEM

TEZ DANIŞMANI

ORDU 2018

**T. C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PROSTAT ADENOKARSİNOMLARINDA VE
HİPERPLAZİLERİNDE RAS VE STAT3 SİNYAL
YOLAKLARI VE PROGNOSTİK
PARAMETRELERLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ZEYNEP DOĞANGÜZEL

Danışman Öğretim Üyesi: Doç. Dr. Havva Erdem

**Bu araştırma Ordu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Tarafından
2015/TU-1504 proje numarası ile desteklenmiştir.**

ORDU 2018

İÇİNDEKİLER

KONULAR	Sayfa No
Tez Bildirimi.....	iii
Onay	iv
Teşekkür	v
Simge ve Kısaltmalar Dizini	vi-vii
Şekil Dizini	viii
Resim Dizini	ix
Tablo Dizini	x
Özet	xi
Abstract	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1-2
2. GENEL BİLGİLER	2-59
Embriyoloji	2-3
Anatomi	3-7
Histoloji	7-9
Fizyoloji	9-10
Tümör dışı hastalıkları	10-14
Neoplastik hastalıkları	15-44
Prostat adenokarsinomu epidemiyoloji- insidans	16-17
Prostat adenokarsinomu etyoloji	17-18

Klinik bulgular, tanı	19-22
Prostat kanseri patolojisi	22-28
Gleason dereceleme sistemi	29-31
Tedavi	31-33
Evreleme	33-36
Prognoz	37-41
Asiner adenokarsinom dışındaki tümör tipleri	41-44
Ras ailesi	44-49
Jak/Stat ailesi	49-53
Stat3	53-59
3. GEREÇ VE YÖNTEM	60-64
4. BULGULAR	64-70
5. TARTIŞMA	71-78
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	78-79
7. KAYNAKLAR	79-99
ÖZGEÇMİŞ	100

TEZ BİLDİRİMİ

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

Zeynep Doğangüzel

T.C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI KURUL KARARLARI

Toplantı Sayısı	Karar Sayısı	Karar Tarihi
03	2015/03	02/12/2015

KARAR NO: 2015/03

Anabilim Dalımızda Tıpta Uzmanlık Eğitimi alan Arş. Gör. Zeynep DOĞANGÜZEL'in bitirme tezi araştırma konusu ve tez danışmanının belirlenmesi konusu görüşüldü.

Anabilim Dalımızda Tıpta Uzmanlık Eğitimi alan Arş. Gör. Zeynep DOĞANGÜZEL'in tez danışmanı olarak Doç.Dr. Havva ERDEM'in atanmasına, bitirme tezi araştırma konusunun "Prostat adenokarsinomlarında ve hiperplazilerinde Ras ve Stat3 sinyal yolları ve prognostik parametrelerle değerlendirilmesi" olarak belirlenmesine toplantıya katılanların oybirliği ile karar verildi.


Doç.Dr. Havva ERDEM
Anabilim Dalı Başkanı


Mürüvvet AKÇAY ÇELİK
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

TEŞEKKÜR

Hayatımın her döneminde olduğu gibi, uzmanlık eğitimim süresince de bana en büyük destek ve ilgiyi gösteren annem, babam, kardeşlerime,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerini sabırla bana aktaran, tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Havva Erdem'e,

Tezimin değerlendirme aşamasında desteklerini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Mürüvvet Akçay Çelik'e,

Her başım sıkıştığında yardımına koşan, uzmanlığın ne demek olduğunu bana şimdiden öğreten, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Uz. Dr. Betül Duygu Şener ve Uz. Dr. Melek Büyük'e,

Bu uzun süreçte güzel bir takım olmanın ne kadar önemli olduğunu gösteren değerli teknisyen ve sekreterlerimize,

Patoloji asistanlığım süresinde ilk yıllarımı geçirdiğim Bülent Ecevit Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma ve başta Dr. Deniz Bayçelebi olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma

sonsuz teşekkürlerimi sunarım..

Dr. Zeynep Doğangüzel

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC:	American joint commission on cancer
AR:	Androjen reseptörü
ASAP:	Asiner küçük atipik proliferasyon
BPH:	Benign prostat hiperplazisi
DHT:	Dihidrotestosteron
DSÖ:	Dünya sağlık örgütü
EGFR:	Epidermal büyüme faktör reseptörü
GDP:	Guanozin difosfat
GnRH:	Gonadotropin releasing hormon
GS:	Gleason skor
GTP:	Guanozin trifosfat
HMWCK:	Yüksek molekül ağırlıklı keratin
HPC-1:	Hereditör prostat kanser-1 geni
IGF-1:	İnsülin like büyüme faktörü
ISUP:	Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği
JAK:	Janus kinaz
LMWCK:	Düşük molekül ağırlıklı keratin
LVİ:	Lenfovasküler boşluk invazyonu
MAPK:	Mitojenle aktive protein kinaz
PAS:	Periyodik asit schiff
PCA-3:	Prostat kanser antijen-3
PIAS:	Stat aktivasyonunu inhibe eden protein
PI3K:	Fosfoinositol trifosfat
PNİ:	Perinöral invazyon
PRM:	Parmakla rektal muayene

PSA:	Prostat spesifik antijen
PSAP:	Prostatik asit fosfataz
RTK:	Reseptör Tirozin kinaz
SHP:	SH2 içeren fosfatazlar
Siklik-GMP:	Siklik guanozin monofosfat
SMA:	Düz kas aktin
SOCS:	Sitokin sinyali baskılayıcı protein ailesi
STAT:	Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyonel aktivatör
SVİ:	Seminal vezikül invazyonu
TNM:	Tümör- Lenf nodu- Metastaz
TRUS:	Transüretal ultrasonografi
TUR:	Transüretal rezeksiyon
TUR-P:	Transüretal prostat rezeksiyonu
VEGF:	Vasküler endotelial büyüme faktörü
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü ('World Health Organization')
YD-PİN:	Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi

ŞEKİL DİZİNİ

S.

Şekil 1. Ras sinyal yolağı	46
Şekil 2. JAK/STAT3 yolağı.....	50
Şekil 3. A- STAT3'ün etki mekanizması	52
Şekil 3. B- STAT3 inhibitörleri	52
Şekil 4. STAT3'ün kanser dışındaki etki ettiği hastalıklar	55



RESİM DİZİNİ

S.

Resim 1. Prostat zonal anatomisinin şematik görünümü	5
Resim 2. Gleason derecelendirme sistemi	30
Resim 3. Tümör hücrelerinin PanRas ile ++/+++ nükleer boyanması	62
Resim 4. Tümör hücrelerinin STAT3 ile +/+++ sitoplazmik boyanması	62
Resim 5. Tümör hücrelerinin STAT3 ile +++/+++ sitoplazmik boyanması	63
Resim 6. Benign glandlarda da izlenebilen STAT3 boyanması.....	63

TABLO DİZİNİ

S.

Tablo 1. Prostat kanserinin prognostik gruplandırması	38
Tablo 2. Kullanılan primer antikorların özellikleri	61
Tablo 3. PanRas ekspresyonunun karşılaştırılması	65
Tablo 4. PanRas ekspresyonunun kikare ve p değeri	65
Tablo 5. PanRas ekspresyonunun Odds ratio değeri	66
Tablo 6. Stat-3 ekspresyonu karşılaştırması	66
Tablo 7. Yaş gruplarına göre PanRas ekspresyonu	67
Tablo 8. Yaş gruplarına göre STAT3 ekspresyonu	67
Tablo 9. Gleason grade'lerine göre PanRas ekspresyonu	68
Tablo 10. Gleason grade'lerine göre STAT3 ekspresyonu	68
Tablo 11. Cerrahi sınır pozitif olan vakalarda PanRas ekspresyonu	69
Tablo 12. Cerrahi sınır pozitif vakaların Kikare ve p değerleri	69
Tablo 13. Cerrahi sınır pozitif olan vakalarda STAT3 ekspresyonu	70
Tablo 14. Diğer prognostik parametreler, kikare ve p değerleri	70

ÖZET

PROSTAT ADENOKARSİNOMLARINDA VE HİPERPLAZİLERİNDE RAS VE STAT3 SİNYAL YOLAKLARI VE PROGNOSTİK PARAMETRELERLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş: Prostat karsinomu, erkek cinsiyette en sık izlenen kanser olup mortalite açısından ikinci sırada yer almaktadır. Etiyolojisinde ailesel, hormonal ve çevresel faktörleri içeren pek çok risk faktörü olduğu düşünülmektedir.

Prostat karsinomunda prognozun belirlenmesi için Gleason skor, tümör hacmi, lenfovasküler invazyon, kapsül dışına yayılım, cerrahi sınır pozitifliği, seminal vezikül invazyonu gibi parametreler değerlendirilir. Bu çalışmada PanRas ve STAT3'ün prostat karsinomu ve benign prostat hiperplazi tanısı almış hastalarda ekspresyonuna ve prognostik açıdan önemi olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Materyal ve metot: Çalışmada 2013-2017 yılları arasında 34 radikal prostatektomi, 39 prostat tru-cut iğne biyopsisi sonrası tanı almış toplam 73 prostat karsinomu, 80 benign prostat hiperplazi tanılı hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Prognostik parametreler sadece radikal prostatektomi yapılan hastalarda değerlendirilmiştir.

Bulgular: Prostat adenokarsinomu ve PanRas arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. STAT3 ile ise anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Prognostik parametrelerden olan cerrahi sınır pozitifliği ile PanRas ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmuş, diğer parametrelerle anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Sonuç: Bu bulgular ışığında prostat karsinomlu hastalarda PanRas ekspresyonu izlenebileceği görülmüştür. PanRas ekspresyonunun kötü prognostik bir parametre olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Ras, STAT3, prostat adenokarsinomu, benign prostat hiperplazisi, prognostik parametreler.

ABSTRACT

CORRELATION OF RAS AND STAT3 WITH PROGNOSTIC PARAMETERS IN PROSTATIC ADENOCARCINOMAS AND BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Objective: Prostate carcinoma is the most common cancer in male gender and is the second leading cause of mortality. It is thought that there are many risk factors in its etiology including familial, hormonal and environmental factors.

Parameters such as Gleason score, tumor volume, lymphovascular invasion, extracapsular extension, surgical border positivity, seminal vesicle invasion are examined for prognosis in prostate carcinoma. This study examined the expression and prognostic significance of PanRas and STAT3 in patients with prostate carcinoma and benign prostatic hyperplasia.

Material and methods: A total of 73 prostate carcinomas and 80 benign prostatic hyperplasia cases were studied retrospectively (34 radical prostatectomies, 39 prostate needle biopsy) diagnosed cases between 2013-2017. Prognostic parameters were only assessed in patients undergoing radical prostatectomy.

Findings: PanRas expression was found to be significant in cases with prostate adenocarcinoma. There was no significant relationship with STAT3. Among the prognostic parameters, PanRas expression of patients with tumors at the surgical margin was found to be significant, no relationship was found with other parameters.

Results: It has been shown that PanRas expression can be expressed in patients with prostate carcinoma in these findings. PanRas expression is thought to be a poor prognostic parameter.

Key Words: Ras, STAT3, prostatic adenocarcinomas, benign prostatic hyperplasia, prognostic parameters.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat, yetişkinde mesane boynunu ve üretrayı saran yaklaşık 20 gram ağırlığında retroperitoneal bir organdır. Büyümesi ve diferansiyasyonu hakkında pek çok fikir olmakla birlikte daha çok testiste sentezlenen androjenik hormonların rol oynadığı düşünülmektedir (1). Prostat glandını en sık etkileyen olaylar inflamasyon, benign prostat hiperplazisi (BPH) ve tümörlerdir. Bu üç patolojik sürecin arasından en sık gelişen ve artık neredeyse yaşlanma süreci olarak düşünülen BPH'dır. BPH, en sık elli yaşın üzerindeki erkeklerde görülür. Premalign bir lezyon olarak kabul edilmez (2). Periüretal bölgedeki gland ve stroma komponentlerinin hiperplazisi ile karakterizedir (1). Etiyolojisinde Dihidrotestosteron (DHT) suçlanmaktadır. Klinikteki ilk etkisi, büyüyüp üretraya bası yaparak idrar yapmada zorluk oluşturmasıdır. Diğerleri ise mesanede idrar birikimi sonucu mesane hipertrofisi, idrar yolları infeksiyonu ve renal infeksiyon gelişme ihtimalidir. Günümüzde erkeklerde görülme insidansı en yüksek, ölüm oranı ikinci en yüksek kanser prostat karsinomudur (2). İnsidansı yaş ile birlikte artmaktadır. 49 yaşındaki bir erkeğin prostat karsinomu olma olasılığı yaklaşık 1/403 iken, 50-59 yaş aralığında 1/58; 60-69 yaş aralığındaki erkeklerde ise 1/21'dir. Doğumdan ölüme kadar olan süre ele alındığında ihtimal 1/9'a kadar yükselmektedir. Dünyanın her tarafında her yıl prostat karsinomu tanısı alan hasta sayısı artmaktadır (3). Prostat karsinomu etiolojisinde yaş, ırk, aile öyküsü, androjenik hormon düzeyi ve çevresel etkiler gibi pek çok neden suçlanmaktadır (2). %5-10 oranında genetik bağlantı olduğu düşünülmektedir. Eğer bir erkeğin babası veya erkek kardeşinde prostat karsinomu varsa, onun da prostat karsinomu olma riski ortalamadan 2-3 kat daha fazladır (1). Prostat karsinomu olguların büyük çoğunluğunda (%70) kanser, prostat glandının periferinden, klasik olarak da posterior bölgesinden gelişir. Bu yüzden rektal muayene ile ele gelebilir. Androjen reseptörü (AR) dışında prostat karsinomu patogenezinde p53 mutasyonu primer prostat karsinomunda az, metastatik hastalıkta daha sık gözlenmiştir. PTEN ve KAI1 ise patogeneizde yer aldığı düşünülen diğer tümör baskılayıcı genlerdir. Bunlar dışında nispeten sık görülen E-cadherin ve CD44 kaybından da bahsedebiliriz (2). Biz ise bu çalışmamızla, BPH ve prostat karsinom

tanısı almış vakalarımızda panRas ve STAT3 ekspresyonunu ve bunların prognostik parametrelerle ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PROSTAT BEZİ

2.1.1. Embriyoloji

Prostat mezonefrik kanal girişinin altında ve üstünde olmak üzere 2 adet üretral epitel tomurcuktan gelişir. Epitelyal tomurcuklar dallanıp ürogenital sinüsün etrafındaki mezenkimal hücrelerle karışıp, bir kanal sistemiyle sonlanırlar. Mezenkimal hücreleri ise 16. haftada gelişmeye başlar, bezin periferinde daha çok yoğunlaşarak prostatik kapsülü oluştururlar (4).

İlk haftalardaki 2 adet üretral epitel tomurcukları zaman ilerledikçe anterior, posterior, median ve iki lateral lob olmak üzere toplamda 5 adet epitelyal tomurcuğa dönüşerek prostat bezini oluşturmaya başlar. Başlangıçta birbirinden oldukça ayırık duran bu yapılar sonrasında aralarında septa olmaksızın birleşip gelişmeye başlarlar. Anterior lobun tübül yapısı daha erken evrelerde genişlemiş olmasına, birden fazla dallanma göstermesine rağmen ilerleyen zamanlarda küçülerek dallanmalarının çoğunu kaybeder. Kontrakte oldukları için tübüllerin lümenleri izlenemez ve küçük sert embriyonik yapılar şeklinde gözlenirler. Posterior lobun anterior loba göre daha az sayıda ama daha geniş ve yaygın dallanmalar gösteren tübülleri vardır. Bu tübüller geliştikçe median ve iki lateral lobun posterioruna yayılarak prostatın rektumdan hissedilen posterior yüzeyini oluştururlar. Ejekülatör kanallar Wolf kanalı kaynaklıdır. Santral zonun da Wolf kanalı kaynaklı olabileceği iddia edilmiştir (5).

Fetal testisteki Leydig hücrelerinden salınan androjen sonucunda prostat dokusu gelişir. Fetusta androjen salınımı koryonik gonodotropin tarafından uyarılır. Bu uyarılma 8.gestasyonel haftada başlar, 13.-16. haftalar arasında pik yapar. Testosteron seviyesi doğumdan önce düşer, infantil dönemin ilk 3 ayında tekrar yükselir. Androjen seviyeleri puberteye kadar düşer, puberteyle birlikte hızlı bir

artış gösterir. Yüksek seviyelerdeki androjen asinuslardan oluşan epitelin, yetişkin epitele diferensiyasyonuna neden olur. Bu diferensiyasyondan sonra androjen üretimi dursa bile prostat gelişimi durmaz; sadece yavaşlar. Beş alfa redüktaz eksikliği olan erkeklerde seminal vezikül, duktus deferens normal bir şekilde gelişirken prostat dokusu gözlenmez. Bu hastalarda androjen, aktif hali olan DHT'ye dönüşemez. Bu durum da fetal prostat gelişiminde etkili olan DHT'nin epitelyal tomurcuklanma ve diferensiyasyondan sorumlu olduğunu bir kez daha kanıtlamıştır. Bunun dışında prostat gelişimi üzerinde maternal ve fetal östrojenlerin de etkisi olduğu söylenmektedir (6).

2.1.2. Anatomi

Prostat, mesanenin inferiorunda yerleşik, üretranın proksimal tarafını saran hem fibromusküler hem glandüler özellikte bir organdır. Şekli ters çevrilmiş bir koniye benzer (7). Erişkin erkeklerde kranio-kaudal çapı yaklaşık 4 cm, ön-arka çapı 2,5 cm, sağ-sol çapı 3 cm'dir. Normal ağırlığı ise yaklaşık 20 gramdır. Erkek genital sistemin en büyük aksesuar bezidir (8).

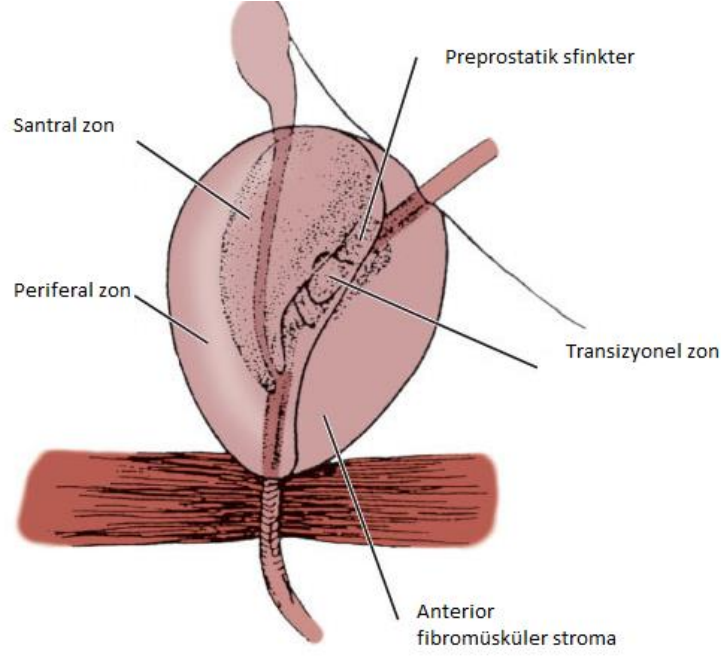
Prostatın bazis (tabanı), apeks (tepesi) ile birlikte fasies anterior, posterior, inferolateralis olmak üzere üç yüzü bulunur. Bazis prostat mesane boynuna oturur ve bu yüzün büyük bir kısmı mesane duvarına yapışıktır. Üretra bu yüzü, delerek prostata girer. Prostatın apeksi, diafragma ürogenitale'nin üstüne oturur ve çizgili üretral sfinkter ile devamlılık gösterir. Prostatın fasies posterioru ile rektum arasında ise gevşek bir bağ doku (septum rektovesikale) bulunur. Bu gevşek bağ dokusu sebebiyle rektal tuşeyle rektum duvarı prostatın üzerinde kolayca hareket ettirilebilir. Prostatın diğer bir yüzü olan fasies anterior ile simfisiz pubis arasında yaklaşık olarak iki cm mesafe bulunur. Bu mesafede Santorini ven pleksusu ve bir miktar yağ dokusu bulunur. Fasies anterior yüzü puboprostatikum ligamenti ile pubisin arka yüzünün her iki tarafına tutunur. Lateral inferiordaki komşusu levator ani kası iken, lateral süperiorundaki komşusu obturator internus kasıdır. Prostat dokusu, bu yapılardan ince fibröz kapsülü (anterior kısmının devamı olan) ve periprostatik yağ dokusu ile ayrılır. Fibromusküler stroma prostattaki kaslar ve sonrasında mesanenin

detrüör lifleri ile devamlılık gösterir. Prostat periferinde yoğunlaşarak prostatik kapsülü oluştururlar (9).

Denonvilliyer fasyası, embriyolojik dönemdeki rektovezikal boşluğun oblitere olması sonucu meydana gelir. Bu fasya prostat ve rektum arasında önemli anatomik bir bariyerdir (7). Prostat içinden geçen posterior üretra yaklaşık 2,5 cm uzunluktadır. Bu posterior üretra prostat içindeyken öne doğru 35° derece bir açı yapar. Prostatın superoposterior komşuluğunda, mesane ile rektum arasında seminal veziküller bulunur. Epididimlerin devamı olan vaz deferensler, seminal veziküllerin mediyal kısımlarıyla birleşerek ejakulatuar duktusları oluşturur. Bu ejakulatuar duktuslar posteriordan prostata girerler. Oblik bir seyir izleyerek prostatı ön ve aşağı yönünde katederler. Eksternal sfinkterin hemen üstünde verumontanumun içinden prostatik üretraya açılırlar (4).

2.1.3. Zonal Anatomi

İlk olarak McNeal'in (1968), daha sonra Blacklock ve Boushill'in (1977) anatomik diseksiyon çalışmaları ile prostatın iç yapısını ortaya koyan zonal anatomi terimi ortaya konmuştur. Bu sınıflama, prostat ile prostatik üretra arasındaki ilişkiye dayanır ve halen kullanılmaktadır. Buna göre prostat, periferal, santral, transizyonel, preprostatik sfinkterik zonlar ve anterior fibromusküler stromadan oluşmaktadır. İlk üç zon prostatın glandüler kısmını oluştururken, diğer ikisi non-glandüler kısmını oluşturur (10,11).



Resim 1: Prostat zonal anatomisinin şematik görünümü (<http://ueu.co/accesssurgery-print-25/>)

Periferal zon, glandüler dokunun büyük kısmını (yaklaşık %70) oluşturur ve prostat bezinin posterioru ile lateralini çevreler. Anteriora doğru uzanıp apeks hizasında üretrayı tamamen sarar. Glandüler kanalları verumontanum ve distal prostatik üretraya açılır. Apeks, bu bölgede prostatik kapsülün ince olması veya hiç olmaması sebebiyle anatomik olarak çok zayıftır. Bu nedenle prostat kanserlerinin yaklaşık %70'i bu zondan köken alır. Ayrıca kronik prostatitten de en çok etkilenen bölge yine periferal zondur (12).

Santral zon prostat dokusundaki glandların yaklaşık %25'ini oluşturur. Prostat içerisindeki ejakulatuar duktusları çevreler. Seminal vezikül ve vaz deferenslerin santral zona girdiği bölge, belirgin bir kapsülü olmaması sebebiyle zayıf bir bölgedir. Kanserlerin yaklaşık %10'u bu zondan kaynaklanır. Santral zondaki glandüler dokuyla ejakulatuar kanallar arasında sadece gevşek bir bağ dokusu vardır. Bu gevşek bağ dokusu, periprostatik dokunun prostat içine doğru olan girintisidir. Periferik zon ile de arasında ince bir bağ dokusu vardır. Bu nedenle periferik zondaki bir karsinom odağı kolaylıkla santral zona yayılabilir (12).

Transizyonel zon, küçük periüretral bezlerin periferinde bulunan daha kompleks yapılı glandlardan oluşan benign prostat hiperplazisinin köken aldığı esas zondur. Bunun dışında prostat kanseri de %10 oranında bu zondan gelişebilir. Komşusu periferik ve santral zondan cerrahi kapsül denilen fibromusküler doku ile ayrılır (12).

Anterior fibromusküler stroma glandüler elemanlardan yoksun, kalın bir bağ dokusudur. Prostatın ön tarafını tamamen kaplar ve kapsülün anterior bölümünü oluşturur (12).

Preprostatik sfinkterik bölge verumontanumun süperiorunda üretral düz kas dokusunun yoğunlaşmasıyla ortaya çıkar ve sfinktere yardımcı olur. Retrograd ejakülasyonu önler (11,13,14).

2.1.4. Prostatın Arteriyel Kanlanması

Prostatı besleyen ana arter internal iliak arterin bir dalı olan inferior vezikal arterdir. Alt üretere ve seminal veziküllere dallar verip saat 4 ve 8 hizasında prostata girer. İnternal pudental arter ve orta rektal arter de prostatın beslenmesine katkıda bulunmaktadır (15,16).

2.1.5. Prostatın Venöz Drenajı

Prostatın drenajını sağlayan venler, kapsülün hemen üzerinde biraraya gelerek prostatik venöz pleksusu oluştururlar. Bu venöz pleksus da derin dorsal ven ile birleşip internal iliak venlere drene olur. Prostatik venöz pleksus, süperiorıda vezikal venöz pleksus, posteriorıda internal vertebral venöz pleksus ile devamlılık gösterir (16).

2.1.6. Prostatın Lenfatik Drenajı

Prostatın lenfatik drenajı obturator, internal ve eksternal iliak lenf nodlarına olur. İliak lenf nodları sonrasında preaortik lenf nodlarına drene olurlar (16).

2.1.7. İnnervasyon

Prostatın innervasyonunu inferior hipogastrik pleksus yönetir. Prostatın parasempatik lifleri pelvik splenik sinirlerden (S2-S4 seviyesinden) köken alırlar. Bu sinirler prostatın musküler tabakasına dağılır ve detrüör kaslar ile devam ederler. Prostatın sempatik lifleri ise kapsül ve stromadaki düz kasları innerve eder (15,17).

Nörovasküler demet: Kavernöz sinirlerin prostat ile ilişkisi cerrahi açıdan önemlidir. Kavernöz sinirler, prostatik pleksustan geçip prostat damarları ile birlikte nörovasküler demet içinde yol alırlar. Bu nörovasküler demet, prostatın posterolateralinde retroperitoneal bağ dokusu içerisinde yer alır. (14).

2.1.8. Histoloji

Prostat, fibromusküler stroma ve glandüler yapılar içeren temelde bağ ve kas dokudan oluşan bir organdır. Tubüloalveolar yapıdaki glandüler doku bölgelere göre histolojik olarak farklılık gösterir. Esasen tek katlı prizmatik epitel iken yer yer çok sıralı görünüm kazanabilir. Hatta prostat taşı olduğunda yassı epitele dönüşebilir. Gland içerisinde birçok yerde epitelden lümeneye doğru papiller veya villöz özellikle yapılar uzanabilir. Gland yapılarının belirgin bazal membranları vardır ve gland yapılarının arasında fibromusküler stroma izlenmektedir. Bu glandüler yapılar verumontanum ve mesane boynu arasında prostatik üretra tabanına açılırlar (18).

Histolojisinde epitelyal hücreler ve stromal hücreler olmak üzere 2 çeşit hücre tipi vardır.

A- Epitelyal Hücreler

1. *Prostatik sekretuar hücreler:* Epitelyal hücrelerin en önemli kısmını oluştururlar. Glandın luminal yüzeyine yerleşik kolumnar veya küboidal şekilde, soluk sitoplazmalı hücrelerdir. Seminal sıvı salgısı yaparlar. Prostatik asit fosfataz (PSAP) ve prostat spesifik antijen (PSA)'nın sentezlendiği hücrelerdir. AR de içerirler. PSAP, PSA, Keratin 8 ve 18'e karşı pozitif antikor yanıt verirler. Ayrıca, vimentin ve düşük molekül ağırlıklı keratin (LMWCK) de eksprese ederler. Prostat sekresyonu, hematoksilen-eozin kesitlerde, lümende soluk eozinofilik boyanma ile kendisini gösterir. Ayrıca periyodik asit-schiff (PAS) pozitif ve yapısında nötral mukopolisakkaritler bulunduğu için diastaza dirençlidirler. Benign glandlarda nötral ve asidik müsin bulunmaz iken adenokarsinom izlenen glandlarda bulunabilir. Prostat bezlerinin lümenindeki eozinofilik salgıyla lümene dökülen dejenere epitel hücrelerinin birleşmesi sonucu daha yoğun eozinofilik konsantrik lamellasyon gösteren yapılara korpora amilasea denir. Genç erkeklerde prostatın %25'inde görülür. Lipofuskin pigmenti de benign prostat glandlarının yaklaşık yarısında görülebilmektedir (18).

2. *Bazal hücreler:* Bazal membranın üzerinde bulunan hücrelerdir. Sekretuar hücreler ile bazal membranı birbirinden ayırırlar. Dar sitoplazmalı, küboidal şekilli, hiperkromatik ve oval nükleuslu hücrelerdir. Bazal hücreler, sekretuar hücreler gibi PSAP ve PSA ile pozitif antikor yanıt oluşturmazlar. İmmunhistokimyasal incelemede bazal hücreler yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (HMWCK) ile pozitif boyanır. Myoepitelyal özellikte olmadığı için düz kas aktini (SMA) veya S-100 eksprese etmezler. Bazal hücrelerin diğer hücrelere örneğin sekretuar hücrelere, skuamöz, transizyonel ve müsinöz epitele dönüşme yetenekleri vardır. (18).

3. *Transizyonel epitel:* Duktusların proksimal bölümleri, transizyonel epitel ile döşelidir. Distal kısımlarında ve bazı asinuslarda transizyonel epitel ile karışık küboidal ve kolumnar epitel odakları izlenir. Bunlar dışında daha periferdeki duktus

ve asinuslarda transizyonel epitel izlendiğinde, transizyonel hücre metaplazisi ismini alır. Mesanedeki transizyonel epitelle karşılaştırıldığında bunların sitoplazmaları daha dardır ve lümenlerinde şemsiye hücreleri (umbrella) yoktur. Luminal yüzeyde tek sıralı kolumnar sekretuar hücreler izlenir (18).

4. *Endokrin-parakrin hücreler:* Genitoüriner sistemde en çok endokrin–parakrin hücre içeren organ prostattır. Bunlar, ince sitoplazmik granülleri olan eozinofilik sitoplazmaları ile tanınan hücrelerdir. Hücrelerin çoğu serotonin, daha azı ise kalsitonin, somatostatin veya human koryonik gonadotropin içerirler. AR içermezler (18).

B- Stroma

Fibröz doku ve musküler dokudan oluşmaktadır. Tüm prostat dokusunun yaklaşık %30-70'i stromal elemanlardan oluşur. En yoğun olduğu yer prostatın anterior bölümüdür (18).

2.1.9. Fizyoloji

Prostatın esas fonksiyonu ejakülasyon sonrası spermilerin canlılığının korunması ve beslenmesi için gerekli olan seminal sıvının yapımıdır. Bu seminal sıvının %30'u prostat tarafından, %70'i seminal vezikül, testis ve bulboüretal bezler tarafından üretilir (19). Prostat seminal sıvı içerisine laktat dehidrogenaz, kallikrein proteaz, prostoglandin, çinko, kolesterol, pepsinojen-2, aminopeptidaz, PSAP ve PSA gibi enzim ve maddeler salgılar. Bunlar dışında prostat, testis ile birlikte, detoksifikasyondan sorumlu glutatyon peroksidaz enziminin kofaktörü olan selenyumun da kaynağıdır (20). Prostat sıvısında hidrojen peroksitin detoksifikasyonundan sorumlu katalaz enzimi de vardır (21).

Bu seminal sıvı içinde bulunan PSA, bir serin proteazdır ve bu sıvının likefaksiyonundan yani akışkan hale gelmesinden sorumludur. PSA normal şartlarda serumda düşük konsantrasyondadır. Hem benign durumlarda (örneğin

abse), hem de malign süreçlerde miktarı farklı oranlarda artar. Bu sebeple hem prostat karsinomu taramasında hem de tedavi sonrası hastalığın izleminde kullanılabilir (19).

Prostat salgısının alkali pH'da olması fertilizasyonda önemlidir. Prostat salgısında yer alan enzim ve maddelerin işlevleri konusunda çok çeşitli fikirler ortaya atılmıştır. Örneğin sitratın osmotik dengenin sağlanmasında rol aldığı, çinkonun bakteriyostatik etkili olduğu düşünülmektedir. PSAP'ın seminal sıvıdaki görevi kesin olarak bilinmemekle beraber metastatik prostat adenokarsinomlu hastalarda bu enzim serumda yükseldiği için klinik olarak önemlidir (22).

Prostat bezi androjen metabolizmasında önemli role sahiptir. Serbest testosteron prostat hücrelerine difüzyon yolu ile girer. Prostatik enzimler serbest testosteronu steroidlere metabolize eder. Testosteronun büyük bir kısmı 5 α redüktaz aracılığıyla DHT'ye geri dönüşümsüz olarak çevrilir. DHT'nin, prostatın embriyolojisini de kapsayan ilk süreçlerden itibaren gelişiminde önemli etkileri bulunmaktadır. Erkek dış genital organlarının diferensiyasyonunu da sağlar (22).

2.2. PROSTAT BEZİNİN TÜMÖR DIŞI HASTALIKLARI

2.2.1. Prostatın Konjenital Hastalıkları

Konjenital hastalıkları oldukça seyrek izlenmektedir. Bunlar arasında agenezi, hipoplazi, ektopi, mezonefrik kalıntılar, konjenital üretral polip bulunmaktadır. Prostat agenezi ve hipoplazisi 5 α redüktaz enzimi eksikliğinde daha sık karşımıza çıkmaktadır. Prostat ektopisi, en çok mesane, üretra ve testiste izlenmektedir. Konjenital üretral polipler ise prostatik epitel yerine ürotelyal epitelle döşelidir (23).

2.2.2. Prostatın Enflamatuvar Hastalıkları

Çoğu olguda prostattaki bakteriyel enfeksiyonun geliş yolu belli değildir. Kimi zaman gonokokkal üretriti takiben kimi zaman sonda takılması sonrası ortaya çıkan periüretral enfeksiyonu takiben ortaya çıkar. Kültürlerde en sık rastlanan patojenler

gram pozitif bakterilerdir. Mikroskopik olarak az sayıda duktus ve asiniyi tutan lokalize bir olay şeklinde izlenir. İçi sekresyon, nötrofil baskın olmak üzere mikst tipte iltihabi hücrelerle dolu olan genişlemiş lümenler izlenir (1).

Prostatitlere de prostat karsinomları gibi sıklıkla yüksek PSA düzeyi eşlik etmektedir. Ayırıcı tanısında antibiyotik tedavisi sonrası PSA düzeyinin hızla normal seviyeye gelmesi prostatit lehine kullanılır. (1).

Akut ve kronik prostatitler dışında granülomatöz prostatitler de izlenir. Bunlar genellikle intravezikal BCG uygulamasıyla ya da vaskülitler gibi sistemik hastalıkların bir komponenti olarak ortaya çıkarlar. Histolojisi granülom yapıları olmadan birkaç bez yıkımı, dev hücreler ve histiyositler içeren odaksal halde kronik inflamasyon olarak da karşımıza çıkabilir (23).

2.2.3. Prostatik abse

Geçmişte prostatik abseler gonore kaynaklı idi. Günümüzde ise üriner obstrüksiyon sonrası göllenen rezidüel idrara bağlı sekonder enfeksiyonlar sonucu görülmektedir. Genellikle neden olan mikroorganizma E.coli'dir. Klinikte dijital rektal muayenede fluktuasyon en spesifik bulgudur. Transrektal ultrasonografi en güvenilir tanı yöntemi, antibiyotik tedavisi altında transüretral drenaj da en iyi tedavi yöntemidir (1).

2.2.4. Benign Prostat Hiperplazisi (BPH)

Yetişkin bir erkekte prostat glandının ortalama ağırlığı 18-20 gr'dir. BPH gelişen prostat dokusu zamanla büyümektedir. Bu hastalığın görülme sıklığı 40 yaş civarındaki erkeklerde yaklaşık %8, 60 yaş civarında %50 ve 90 yaş civarındaki erkeklerde %90'lara kadar çıkmaktadır. BPH hastalığında prostat dokusunun aşırı büyümesine bağlı olarak hastalar üriner obstrüksiyon şikayetleriyle gelmektedir. Üriner obstrüksiyon semptomları idrar akım gücünde azalma, idrar sonrası mesanede doluluk hissi, sık sık işeme ihtiyacı, işerken zorlanma ve gece idrara kalkmadır.

BPH'nın ilk dönemlerinde daha az izlenen bu şikayetler, 50-60 yaş grubundaki hastalarda yarı yarıya ulaşmaktadır. Yapılan bir çalışmaya göre üriner obstruksiyon semptomları olmayan fakat histopatoloji incelemesinde BPH tespit edilen olgularda ortalama prostat ağırlığı 33 gr'dir. Semptomları nedeniyle operasyona alınmış hastalarda ise bu ağırlık 52 gr'a kadar yükselmektedir (24).

Başka bir çalışmaya göre 50 ile 70 yaşları arasındaki hastalarda prostatın iki kat büyümesi 10 sene alırken, 70 yaş üzerindeki hastalarda bu süre 100 sene olarak hesaplanmıştır. Böylece BPH'nın kendi kendini sınırlayan bir hastalık olduğu ortaya çıkmıştır. Normal bir prostat dokusunda %45-60 oranında bulunan stromal elemanlar, BPH'nın erken döneminde artmaktadır. Yine BPH'ya sonuç olarak transizyonel zonda (%95) ve periüretral glandüler zonda (%5) nodüler proliferasyonlar oluşmaktadır (13).

Bu nodüller morfolojik olarak beş ana grupta incelenmektedir;

1. Musküler nodül (nadir görülür)
2. Fibromusküler nodül
3. Stromal nodül
4. Fibroadenomatöz nodül
5. Fibromyoadenomatöz nodül (en sık izlenen)

Mc Neal ve arkadaşları BPH'yı üç evrede incelemişlerdir; ilk iki evrede transizyonel zon ve periüretral glandüler zonda nodüller oluşmakta ve bu nodüller prostatın ağırlığını artırmaktadır. Üçüncü evrede ise oluşan bu nodüllerde büyüme ve belirgin glandüler proliferasyon alanları gözlenmektedir. Üçüncü evre genellikle 70 yaş üzerinde görülmekle birlikte bu evrede ilk iki evrenin tersine prostat içerisindeki glandüler dokuda artış izlenmektedir (25).

2.2.5. Prostatik Atrofi

Atrofi, yaşlılıkla birlikte ortaya çıkmaktadır. Daha çok periferik zonda izlenen prostatik bezlerin ve bezleri oluşturan hücrelerin küçüldüğü duruma verilen isimdir. Histolojisinde dar lümenli, küçük hiperkromatik nükleuslu, dar sitoplazmalı, atipi ve nükleol belirginliği olmayan hücreler gözlenir. Tamamen benign ve tedavi gerektirmeyen lezyonlardır. Çeşitli formları bulunmaktadır:

- Lobüler atrofi: Lobüler yapının korunduğu stromada düzenli dağılım gösteren atrofik bez yapıları olduğunda
- Sklerotik atrofi: Stromadaki fibrotik değişiklikler belirgin olduğunda
- Kistik atrofi: Bezler dilate olup, epitel yassılaştığında
- Basit atrofi: Bu değişikliklerin izlenmediği durumlarda
- Yaygın atrofi: Lobüler yapının görülmediği geniş alanları tutan atrofik glandlar görüldüğünde söylenmektedir (23).

2.2.6. Adenozis (Atipik Adenomatöz Hiperplazi)

Daha çok transizyonel zonda görülür. Transüretal rezeksiyon (TUR) materyallerinde %20, radikal prostatektomilerde %60 oranında bildirilmektedir. Histolojisi iyi sınırlı bir nodül içerisinde sık dizilimli, küçük ve orta boyutlarda proliferatif glandlar olarak izlenir. Soluk sitoplazmalı, küçük nükleuslu, nükleolleri belirsiz kübik veya kolumnar epitel hücreleri ve seyrelmiş, yassılaştırmış bazal tabaka hücreleri gözlenir. İri nükleollerinin olmaması ve p63 immünohistokimyasal boyamayla bazal hücrelerinin gösterilmesi adenozisi olası bir maligniteden ayırır. Aslında Gleason grade 1 olarak tanımlanmış prostat adenokarsinomlarının çoğunun adenozis olduğu düşünülmektedir (23).

2.2.7. Prostatın Epitelyal Hiperplazileri

2.2.7.1. Bazal Hücre Hiperplazisi

Sıklıkla transizyonel zondan gelişir ve BPH'nın bir komponenti olarak görülür. Fetal prostata benzer görünüme sahip lobüler yapının korunduğu, irili ufaklı, iki veya daha fazla sıra bazal hücrelerle döşeli dar lümenli gland yapıları izlenir. Glandlar ince kromatinli, nükleolsüz veya küçük bazofilik nükleollü hücrelerle döşelidir. Abartılı ve yaygın olduğunda görüntüsü infiltratif bir izlenim verebilir. %10 nükleusta nükleer atipi, nükleomegali, nükleol belirginliği izlendiğinde 'atipik bazal hücre hiperplazisi' olarak isimlendirilir. Genellikle bu durum yüksek dereceli-PİN (YD-PİN) ile karışır. YD-PİN arada stroma izlenen büyük glandları tutarken atipik bazal hücre hiperplazisi daha küçük boyutlu, proliferatif, sık dizilimli glandları tutar. Bunun dışında immünohistokimyasal yöntemlerle bazal tabaka gösterilerek de ayırım yapılabilir (23).

2.2.7.2. (Berrak Hücreli) Kribriform Hiperplazi

Kribriform yapılar ile karakterli BPH'da veya olağan prostat dokusunda izlenebilen lobüler yapının korunduğu hiperplazidir. Daha çok transizyonel zondan kaynaklanır. Glandlar belirgin bazal hücreler, berrak sitoplazmalı, küçük nükleuslu, nükleolleri belirsiz hücrelerle döşelidir (23).

2.2.9. Prostatik Enfarktüs

İleri yaşta etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış bir lezyondur. Erken döneminde hem bez yapılarında hem de stromada kaogülasyon nekrozu izlenir. Geç dönemde ise gland yapılarında skuamöz metaplazi, stromada fibrozis görülür (23).

2.3. PROSTATIN NEOPLASTİK HASTALIKLARI

2.3.1. Prostatik İntraepitelyal Proliferatif Lezyonlar

Tıpkı memede olduğu gibi prostatta da intraepitelyal atipik proliferatif değişiklikler izlenebilir. Bunlar iki kategoriye ayrılmıştır. Biri yapısal açıdan normal olup sitolojik anormallikler izlenen, diğeri hem yapısal hem sitolojik açıdan anormallikler gösterendir (26).

1) Prostatik intraepitelyal neoplazi (PİN): Eskiden intraduktal veya duktal asiner displazi olarak bilinen PİN günümüzde prostat duktus ve asinilerindeki değişiklikleri tanımlamak için çok sık kullanılmaktadır (27). Genellikle multisentriktir. Esas olarak 3 grade başlığı altında toplanmaktadır (26,28). Hücresel gruplaşma, nükleer genişleme, pleomorfizm ve nükleol belirginliği göz önüne alınarak gradeleme yapılmaktadır. Bu üç grade (I, II ve III) günümüzde artık düşük ve yüksek grade olmak üzere iki kategoride toplanmaktadır (27,29,30).

Grade I ve II düşük grade PİN, grade III ise yüksek grade PİN olarak tanımlanmıştır. Düşük grade ve yüksek grade ayrımında ki en önemli nokta nükleer ve yapısal özelliklerdir (27,29,31-33). PİN morfolojik olarak, mikropapiller, kribriform, atrofik özelliklerde olabilir. Sitolojik olarak hobnail veya köpüksü hücre şeklindedir (31,32). Radikal prostatektomi yapılan hastaların %58-%100'ünde PİN mevcuttur (33). YD-PİN'lerde prostat kanserindeki gibi glandüler yapıların bazal tabakası kaybolduğu için Devlet Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından YD-PİN, prostat sebeple patoloji raporlarında YD-PİN tanısının belirtilmesi büyük bir önem taşımaktadır.

PİN histopatolojisinde, ana yapısı bozulmamış bazal membrana dik dizilimini kaybetmiş proliferatif sekretuar hücrelerle döşeli gland yapıları izlenmektedir. İri, hiperkromatik, yuvarlaklaşmış, üst üste binmiş nükleus ve eozinofilik nükleol yapıları gözlenir. Tanımlanan bu sitolojik özellikler prostat karsinomu hücreleriyle oldukça benzer yapıdadır.

Prostat adenokarsinomunda gland lümenlerinde izlenen mavi müsin YD-PİN'de de izlenir. Bazal tabakası seyrekleştiği için p63 ekspresyonunun glandı çepeçevre sarmadığı gösterilebilir (23).

2) Atipik adenomatöz hiperplazi: Küçük büyütmede, yer yer kompleks yer yer dağınık şekilli glandüler yapılardan dolayı iyi diferansiye bir prostat adenokarsinomuna benzer. Fakat sitolojik açıdan bakıldığında nükleer anormalliği ve nükleol belirginliği yoktur (31,32,34).

2.3.2. Malignite kuşkulu odak (Atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP))

ASAP terimi prostat iğne biyopsilerinde histopatolojik olarak prostat adenokarsinomundan şüphelenilen ama kanser tanısı için yeterli bulunmayan küçük atipik gland kümeleri için önerilmiştir. Çok sık karşılaşılmaktadır. Bu durumda yapılacak tek ve en güvenli yol ikinci biyopsidir (27).

ASAP bir tanı ya da lezyon olmadığı gibi preneoplastik bir durum da değildir. ASAP saptandıktan sonra yapılan prostat iğne biyopsilerinde adenokarsinom yakalama oranı %40'lara kadar çıkmaktadır (23).

2.3.3. Prostat Adenokarsinomu

2.3.3.1. Prostat Kanseri Genel Özellikler

2.3.3.1.1. Epidemiyoloji

Prostat kanseri erkeklerde en sık rastlanan kanser olup yavaş seyirlidir. Fakat her yıl pek çok insan prostat kanseri nedeniyle ölmektedir. Erkeklerde kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (35).

Hastaların yarısında asemptomatik olması tanısının ancak PSA gibi tarama testleri ve/veya rektal muayeneyle konulabilmesi nedeniyle bazı hastalarda geç

kalınmaktadır. Buna karşın bazı hastaların bir kısmı da hiç tanı almadan yaşamlarını sürdürebilmekte, tamamen farklı bir nedenden dolayı öldükten sonra postmortem otopside tanı almaktadırlar. Çalışmalara göre, postmortem biyopsilerde insidental karsinom saptama oranı %15 - %70 olarak belirtilmiştir (36).

2.3.3.1.2. İnsidans

Prostat kanseri insidansı değerlendirildiğinde ırklar arasında büyük farklılıklar izlenmektedir. En düşük insidans uzakdoğulu erkeklerde, en yüksek insidans ise İskandinav erkeklerinde bulunmuştur. Amerika'daki siyah ırkta insidansı oldukça yüksek ($272/10^5$), Asya, Kuzey Afrika'da ($4-5/10^5$), Çin'de ise ($2.9/10^5$) oldukça düşüktür. Ülkemizdeki insidans ise $35/10^5$ 'tir (ÜR). Siyah ırk ile beyaz ırk karşılaştırıldığında, beyaz ırkta prostat kanseri görülme insidansının 1.3 kat daha fazla olduğu, kanserin daha küçük yaşta tespit edildiği ve daha mortal olduğu gözlenmiştir (35). PSA değeri yeni tanı konulmuş siyah ırkta beyaz ırka göre daha yüksek seyretmektedir. Bütün prostat karsinomu evrelerinde 5 yıllık sağ kalım siyah ırkta %62, beyaz ırkta ise %72 dir (37).

2.3.3.1.3. Etyoloji

Etyolojisinde genetik, çevresel ve hormonal faktörleri içeren birçok risk faktörünün olduğu düşünülmektedir.

Risk faktörleri;

a) Yaş: Prostat kanserlerinin tamamına yakını 45-89 yaşları arasındaki erkeklerde görülür. Tanı konulma esnasında ise ortalama yaş 72 olarak hesaplanmıştır.

b) Irk: Epidemiyolojik çalışmalarda, çok sayıda risk faktörünün biraraya gelmesi sadece ırk faktörünün değerlendirilmesini zorlaştırmıştır. Yapılan otopsilerde prostat karsinomu prevalansının ülkelerarası ve ırklar arasında belirgin olarak değiştiği gözlemlenmiştir. Örneğin prostat karsinomu ABD'deki zenci ırkta beyaz ırka oranla %70 daha fazla izlenmiştir (38).

c) Diyet: Yüksek oranda yağ ve kırmızı et içeren beslenme alışkanlığının prostat kanseri riskini arttırdığı düşünülmektedir (38,39). Yüksek kalsiyum seviyesinin kanser gelişim riskini arttırabileceği ancak aradaki bağlantının net olarak gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur. Likopen içeren domates, greyfurt, karpuz gibi sebze ve meyvelerin, vitamin E, vitamin D ve selenyumun prostat kanserine riskini azalttığı gösterilmiştir (39).

d) Ailesel Faktörler: Prostat kanseri ile arasında ilişki olabileceği düşünülen en az 9 gen tanımlanmıştır. Buna göre genetik ilişkinin %5-10 civarında olduğu düşünülmektedir. Çalışmalara göre, bir erkeğin kardeşinde veya babasında prostat kanseri varsa, onun da bu hastalığı geliştirme riskinin normal popülasyona göre 2-3 kat daha fazla olduğu söylenmektedir. Bu hastaların tanısı 6-7 yıl daha erken konulmaktadır. BRCA-2 gen mutasyonu olan erkeklerde riskin arttığı ve kanserin daha erken yaşlarda ortaya çıkarak daha kötü prognozlu olduğu bildirilmiştir. Ailesel prostat kanseri hikayesi olan hastalarda yapılan çalışmalara göre 1. kromozom, 17. kromozom ve X kromozomunda genetik değişiklikler saptanmıştır. Prostat kanserini predispoze eden herediter prostat kanser-1 (HPC-1) geni 1. kromozomda iken, insan prostat geni X kromozomunda yerleşiktir (40).

e) Hormonal: Prostat dokusunun büyümesi ve diferensiyasyonu androjen kontrolü altında olduğu için prostat kanseri oluşumunda hormonal faktörler de rol oynamaktadır. Puberteden önce hadım edilen erkeklerde ve konjenital anomalisi olanlarda prostat kanserine gelişmediği görülmüştür. Bunun dışında karaciğer sirozlu hastalarda gelişen hiperöstrojenemi sebebiyle prostat kanseri insidansının düştüğü gösterilmiştir (41). Testosteron ve DHT'nin prostat kanserindeki rolü patogenezi başlatma yönünde değil daha çok ilerletme yönündedir (23).

f) Diğer: Vazektomi yapılan hastaların prostat kanseri riskinin arttığı, kimi çalışmalarda bu hastaların kansere yakalanma yaşının 35'e kadar indiği gösterilmiştir. Düzenli yapılan fiziksel aktivitenin de kansere yakalanma riskini düşürdüğü gösterilmiştir. Prostatla alakalı hiçbir şikayeti olmadan başka nedenlerle yapılan kemik veya lenf nodu biyopsilerinde ortaya çıkan prostat kanserine okült prostat kanseri denmektedir (24,42). Prostat kanseri ile insulin-like growth factor-1 (IGF-1) arasında güçlü bir ilişki olduğu bulunmuştur (43).

2.3.3.2. Prostat Kanserinde Klinik Bulgular ve Tanı

Günümüzde lokalize prostat kanserinin küratif tedavisi yapılmakla birlikte, lokal invaziv veya metastatik süreçlerde küratif sonuç ihtimali düşmektedir. Bu sebeple etkin tedavi için hastalıkta erken tanı gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Prostat karsinomlu hastalarda semptomlar genellikle geç dönemde bulgu verir ve nonspesifiktir. 1980'li yıllardan sonra serum PSA düzeyinin yaygın olarak kullanılması sebebiyle prostat kanseri tanısı büyük bir artış göstermiştir. Rutin tarama amaçlı yapılan prostat muayenesi ve PSA tetkiki asemptomatik olguları daha erken açığa çıkartmakta ve mortaliteyi önemli oranda düşürmektedir (44).

Asemptomatik olmasının nedeni prostat kanserinin genellikle üretraya uzak olan periferik zondan köken almasıdır. Eğer bir hastada prostat kanserine bağlı semptomlar var ise bu genellikle hastanın ileri evre veya metastatik prostat karsinomu olduğunu düşündürür. Prostat karsinomunun mesane boynuna veya üretraya invaze olması obstrüktif semptomlara yol açar. Ejakülatuar kanalları obstrükte ederse hematospermiye, sperm sayısının ve semen volümünün azalmasına neden olur. Eğer hastada prostat kanseri semptomu olarak erektil disfonksiyon gelişmişse tümörün kapsül dışına çıktığı ve nörovasküler demeti invaze ettiği düşünülür. Kemik ağrısının olması iskelet sistemi metastazını, anemisinin olması da kemik iliği tutulumunu gösterir. Pelvik lenf nodu metastazı sonucu büyüyen lenf nodları iliak bölgede bulunan damarlara bası yapar ve alt ekstremitelerde ödem izlenebilir. Daha nadiren, tümör hücrelerinin periüretral lenfatikler boyunca yayılımı sonrası retroperitoneal fibrozis görülebilir. Ektopik hormon salınımıyla paraneoplastik sendromlara ve dissemine intravasküler koagülasyona da sebep olabilmektedir (44).

Prostat kanserinin tanısı bu bulgulardan çok anamnez, prostat muayenesi ve yüksek serum PSA değerleriyle konmaktadır. Ayrıca elli yaş ve üzerindeki kişilerde parmakla rektal muayene (PRM) ve PSA'ya rutin olarak bakılmasıyla erken tanı, tedavi sonucu mortalite oranı azalmıştır (45).

PRM, serum PSA seviyesi ve transrektal ultrason eşliğinde (TRUS) biyopsi erken tanıda önemli triadı oluşturmaktadır (46).

2.3.3.2.1. Parmakla Rektal İnceleme (PRM)

En eski tanı yöntemidir. Periferik zonda yerleşik tümörler palpasyonla anlaşılırken küçük boyutlu ve transizyonel zonda yerleşik tümörler PRM ile atlanabilirler. Bu yüzden PRM ile yapılan klinik evrenin doğruluğu %45-65'tir. Subjektif oluşu, duyarlılığının düşük olması nedeniyle günümüzde tarama yöntemi olmasına rağmen tek başına kullanılmasını sınırlamıştır (47).

2.3.3.2.2. Prostat Spesifik Antijen

PSA 19. kromozomun kısa kolundadır. 1980'de Papsidero ve ark.'ları prostat kanseri olan hastalarda serumdaki PSA seviyesinin arttığını göstermişlerdir (48). Bu aşamadan sonra prostat karsinomu tanı ve tedavisi için PSA çok yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Çok düşük oranda meme, endometrium, böbrek üstü bezi tümörleri ve renal hücreli karsinomda da salınabilir (49).

PSA serumda 3 ayrı moleküler formda bulunmaktadır;

1. Serbest (free) olarak,
2. Alfa 2-makroglobuline bağlı olarak (A2M-PSA),
3. Alfa anti-kimotripsine bağlı olarak (ACT-PSA).

Toplam PSA'nın %70-85'ini ACT-PSA oluşturur. Serbest PSA'nın da %5-30 kadarını oluşturur (50). PSA'nın yarı ömrü ortalama olarak 2,6 gündür (51). Serbest PSA daha düşük molekül ağırlığına sahiptir bu yüzden renal klerens ile elimine edilir. Yarı ömrü ortalama 1,5 saattir (52). PSA'nın görevi, semenogelin'in proteolizini sağlayıp seminal sıvıyı likefiye etmektir. Bu yüzden PSA'nın fertilizasyonda da rol aldığı düşünülmektedir (53,54).

2.3.3.2.2.1. Serum PSA düzeyini etkileyen faktörler

Kimi durumlar PSA'nın serum seviyesinde değişikliklere neden olabilmektedir. Çeşitli farmakolojik tedaviler, ürolojik girişimler ve prostat hastalıkları buna örnek verilebilir. Yine BPH, prostat karsinomu, prostatik infeksiyonlar, travmada da PSA düzeylerinin yükselmesinden bahsedilebilir. Bunlar arasındaki en sık neden BPH'dır. Alfa-1 adrenerjik blokerlerin PSA düzeyini değiştirmediği (55), finasterid gibi 5 α -redüktaz inhibitörlerinin ise PSA düzeyini ortalama %50 oranında azalttığı gösterilmiştir (56).

2.3.3.2.2.2. Prostat kanseri tanısında PSA

Serum PSA düzeyinde üst sınır 4.0 ng/ml'dir. Prostat kanserli hastaların sadece %25'inde serum PSA düzeyi 4-10 ng/ml arasında bulunmuştur. Bu durum sonucu olarak yaşa/ırka göre PSA değeri, PSA dansitesi, yıllık PSA artışı, serbest ve kompleks PSA gibi yeni denemelere başlanmıştır (57).

2.3.3.2.2.3. Serbest PSA

PSA'nın %5'i dolaşımda serbest olarak bulunur. Prostat karsinomlu vakalarda serbest PSA düzeyi düşük bulunmuştur (57). Serbest PSA, total PSA değeri normal olan hastalardaki, kanser saptanabilme duyarlılığını arttırmak ya da total PSA'nın yüksek olduğu durumlardaki özgünlüğü arttırmak için kullanılır. Böylece total PSA seviyesi 4-10 ng/ml olan hastalarda gereksiz biyopsi sayısı %20 oranında azalmıştır (58).

2.3.3.2.2.4. Kompleks PSA

PSA'nın büyük bir bölümü, serumda ACT ile kompleks bir şekilde bulunur. Prostat karsinomlu hastalarda, ACT-PSA düzeyi, BPH hastalarına göre daha fazla yükselir. Kompleks PSA'nın total PSA değeri 4-10 ng/ml olan hastalarda serbest

PSA gibi özgüllük gösterdiği için kullanılabilceği düşünölmüştür. Ancak günümüzdeki taramalarda rutin olarak bakılmamaktadır (58).

2.3.3.2.3. Transrektal Ultrasonografi (TRUS)

Prostat kanseri tanısında ve prostatın anatomik durumunu değerlendirmede TRUS önemli bir yöntemdir. TRUS ve beraberinde örneklenen prostat iğne biyopsileriyle kansere yüksek oranda tanı koymak mümkün olmuştur. TRUS'un kanseri tanımaktaki duyarlılığı %80, özgüllüğü ise %60'tır. En önemli özelliği, PRM ile tanınamayan veya atlanabilen kanser odağını tanımasıdır. TRUS ile şüpheli olarak değerlendirilen alanlardan yapılan iğne biyopsilerle kanseri yakalama olasılığı çok artmıştır (59).

2.3.3.3. Prostat Kanseri Patolojik Özellikler

Prostatik karsinomlar genellikle posterior lobda görölmektedir. Esas olarak periferik zondan haricinde posterior, lateral, anterior, periüretral kısımları kapsayacak şekilde çıkabilir (27). Mikroskopik olarak, prostatik glanddan ayrımı zor yapılabilen iyi diferansiye bir neoplazmdan anaplastik bir tümöre kadar geniş bir yelpazede kendini gösterebilir.

2004 DSÖ sınıflamasına göre prostat tümörleri şu şekilde sınıflanır;

1. Epitelyal Tümörler
 - a. Asiner Adenokarsinom ve Varyantları
 - i. Müsinöz Karsinom
 - ii. Atrofik Karsinom
 - iii. Psödohiperplastik Karsinom
 - iv. Köpüksü Bez Karsinom
 - v. Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom

- vi. Lenfoepitelyoma Benzeri Karsinom
- vii. Onkositik Karsinom
- b. Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (PİN)
- c. Duktal Adenokarsinom
- d. İğsi hücre Diferensiyasyonu Gösteren Karsinom
- e. Ürotelyal Tümörler
- f. Skuamöz Tümörler
 - i. Skuamöz Hücreli Karsinom
 - ii. Adenoskuamöz Karsinom
- g. Bazal Hücreli Tümörler
 - i. Bazal Hücreli Adenom
 - ii. Bazal Hücreli Karsinom

2. Nöroendokrin Tümörler

- a. Nöroendokrin Diferensiyasyon Gösteren Adenokarsinomlar
- b. Karsinoid Tümör
- c. Paragangliom
- d. Küçük Hücreli Karsinom

3. Prostatik Stromal Tümörler

- a. Malignite Potansiyeli Belirsiz Stromal Tümörler
- b. Stromal Sarkom

4. Mezenkimal Tümörler

5. Hematolenfoid Tümörler

6. Diğer Tümörler

7. Metastatik Tümörler

2.3.3.3.1. Asiner Prostat Adenokarsinomu

Prostat karsinomlarının %90-95'i asiner prostatik adenokarsinomdur. Periferik zona yerleşik, multiple odaklı ve bilateral olma eğilimleri yüksektir. Genellikle tümörün sınırlarını makroskopik olarak seçmek mümkün değildir. Bu nedenle ekstraprostatik yayılım ve cerrahi sınırdaki tümör varlığının doğru değerlendirilebilmesi için tüm prostat spesmeninin örneklenmesi gerekir. Histopatolojisinde diğer tüm organlardaki malignitelerden farklı olarak prostat adenokarsinomları daha az farkedilir görünümündedir. Tanısı, küçük büyütmede çevrede benign hiperplastik büyük bezler arasında sık dizilimli, küçük boyutlu, infiltratif özellikli, çevresindekilerden daha farklı sitolojik özellikteki hücrelerden oluşan gland yapıları izlendiğinde konulur. Bezler genellikle keskin lümenlidir. Yüksek dereceli olduğunda kribriform yapılar, solid alanlar ve tek tek hücre dizileri oluşturabilirler (23).

Prostat kanserine sitolojik açıdan bakacak olursak nükleus boyutunda artma, irregülarite, amfofilik sitoplazma, nükleer hiperkromazi ve en önemlisi de nükleol belirginliği izlenir. Nükleomegali de görülebilir. Mitoz nadiren izlenir, iyi diferansiye prostat kanserlerinde daha da nadir görülür. Görüldüğünde malignite açısından oldukça önemli bir bulgudur (26,31).

Neoplastik glandlar karakteristik olarak bazal tabaka içermezler. Tek sıralı sekretuar epitelle döşelidirler. Prostat karsinomu diğer malignitelere kıyasla stromada daha az yanıt, desmoplazi oluşturur. Bu nedenle makroskopik ve mikroskopik olarak tanınmaları daha zor olabilir. Prostat karsinomunda görülen bazı histopatolojik bulgular tanısal iken bazıları destekleyicidir. Kollajenöz mikronodüller, glomerülasyonlar, perinöral invazyon (PNİ), lenfovasküler invazyon (LVİ), seminal vezikül invazyonu (SVİ), ekstraprostatik yayılım tanısal bulgular arasında yer almaktadır. Prostat karsinomunda çok nadir görülen (%2-

13), benign glandlarda ve YD-PİN'de hiç görülmeyen birkaç gland kümesinin birleşip hücrenin olmadığı bağ dokudan zengin küçük nodüler yapılar oluşturması tanısal bir bulguyu (kollajenöz mikronodüller) ortaya çıkarmaktadır. Müsin üretimine karşı stromanın verdiği bir yanıt olarak düşünülmektedir. Benign bezlerde görülebilen kollajenöz sferüllerle karıştırılmamalıdır. Diğer tanısal bir bulgu olan glomerülasyon, geniş tümöral bir bezin kenarına tutunup lümenine doğru anormal proliferasyon gösteren düzensiz bez yumağı şeklinde tarif edilebilir (23).

Prostat karsinomunda, gland lümeninde koyu eozinofilik protein kristaloidleri bulunabilir. Bu yapıların varlığının maligniteyi desteklediği ancak tanısal olmadığı belirtilmiştir. Daha çok düşük dereceli tümörlerde görülür. Bu kristaloidler primeri bilinmeyen metastatik odakta izlendiğinde prostat kökeni için oldukça yönlendiricidir. Bez lümeninde bazofilik müsin varlığı da neoplastik glandlarda daha sık izlenen bir durumdur. Zıt bir bulgu olarak lümende corpora amylacea'nın bulunması kesin olarak glandın benign olduğunu ispatlamaz, çünkü bu birikim malign glandlarda da nadiren görülebilir (23).

2.3.3.3.2. Asiner Prostat Adenokarsinomunun Varyantları

a- Müsinöz (Kolloid) Karsinom:

Bu tanının konulabilmesi için tüm tümör alanının %25'i veya daha fazlasında müsin izlenmelidir (28,29,31). Histopatolojisinde ekstrasellüler müsin gölcükleri içinde küçük bezler, trabeküler veya solid halde tümör hücreleri, kribriform yapılar izlenmektedir (23). Kemik metastazı yapar. Hormon ve radyasyon tedavisine duyarlılığı azdır (27,29). Mikroskopik olarak memedeki müsinöz karsinomla benzerlik gösterir.

b- Atrofik Karsinom:

Prostat iğne biyopsilerinde %2, radikal prostatektomi materyallerinde %16 oranında görülür. Histopatolojisinde dar sitoplazmalı, bazofilik görünümlü, küçük düzgün atrofik glandlar izlenir. Lobüler atrofiden farklı olarak bunda, fibröz

stromal yanıt yoktur. İnfiltratif patern, büyük büyütmede iri nükleus, nükleol belirginliği görülür. Bazal tabaka izlenmez (23).

c- Psödohiperplastik Karsinom:

İğne biyopsilere saf olarak düşebilir ve hiperplastik bezler olarak değerlendirilebilirler. Glandlar, benign glandlara benzerler ve corpora amylyacea içerirler. Papiller yapı ve dallanmalarla BPH nodüllerindeki glandlara benzeyebilirler. Fakat nükleer genişleme, nükleol belirginliği, mitoz artışı, intraluminal kristaloid varlığı, PNI ve çevrede PIN olması lezyonun malign olduğunu gösterir (26,29).

d- Köpüksü Bez (Foamy Gland veya Ksantomatöz) Karsinom:

Geniş ksantomatöz sitoplazmalı, küçük ve bazal yerleşimli nükleus, nükleol belirginliği sıklıkla izlenmeyen kolumnar hücrelerden oluşan lümeninde pembe amorf salgının izlendiği bezlerle karakterlidir. Sitoplazmanın bu görünümünden lipid veya müsin sorumlu değildir. Basit bir vakuolizasyon sonucu oluşur. Ayrıca bu tümörde net bir lümen yapısı izlenir (23).

e- Taşlı yüzük hücreli karsinom:

Solid, asiner veya ard arda sıralanmış tek hücre şeklinde invazyon yapan bu tümör, intrasellüler müsin içeren taşlı yüzük hücrelerinden oluşur. Çok agresif davranışlıdır (31,32). Tümörün %25'inden fazlasının taşlı yüzük komponentinden oluşması gerekir. Kronik inflamasyon içeren TUR materyelinde koterizasyon sonrası stromadaki lenfositlerde taşlı yüzük görünümü izlenebilir. Bu hücreler, LCA eksprese etmesi, sitokeratin eksprese etmemesiyle maligniteden ayrılır (23).

f- Lenfoepitelyoma benzeri karsinom:

Nazofarenks yerleşimli lenfoepitelyomanın benzeridir (32). Oldukça nadir ve kötü prognozlu bir tiptir. Epstein Barr Virüsü (EBV) ile ilişkili değildir. Mikroskopisinde yoğun inflamasyon ile içiçe geçmiş epitelyal adalar ya da tek tek dağılmış malign epitelyal hücreler görülür (23).

g- Onkositik karsinom:

Granüler eozinofilik sitoplazmalı, perinükleer halolu hücrelerle karakterizedir. Genellikle gland oluşumu izlenmez. Bunlar dışında mikrokistik adenokarsinom, neoplastik sekretuar hücrelerin p63 pozitifliği ile karakterli tümörler, Paneth hücresi benzeri diferensiyasyon gösteren prostat adenokarsinomları, nöroendokrin diferensiyasyon da yeni tanımlanan varyantlar arasındadır (23).

2.3.3.4. Prostat Kanserinde Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal Bulgular

Prostat kanserli olguların 2/3'sinde asit mucosubstance ile müsin olduğu gösterilmiştir. Kesitlerde gland lümeninde izlenen bazofilik sekresyon malignite açısından kuşku uyandırmalıdır. Alcian blue veya koloidal demir boyaları ile bu sekresyon varlığı ortaya konulabilir. Malignite dışında radyasyon tedavisi sonrası ve adenozis alanlarında da izlenebildiği unutulmamalıdır (23).

2.3.3.4.1. Prostatik Asid Fosfataz (PSAP) ve Prostat Spesifik Antijen (PSA)

Prostat epitelinin rutin iki demonstratif belirleyicilerinden biri PSAP diğeri ise PSA'dır (31,60,61). Bu belirteçler, benign veya malign lezyonları ayırmazlar ama metastatik bir tümörün prostat orijinli olup olmadığını gösterirler (27). Ancak PSAP ve PSA'nın kolon, pankreas, meme, mesane, tükürük bezi karsinomları gibi durumlarda da ekspres olabileceği unutulmamalıdır (23). Bu iki belirteç indifferansiye vakalar ve hormon tedavisi alan hastaların takibinde de kullanılırlar (28). PSAP, esas olarak PSA'sı negatif, şüpheli prostat adenokarsinomlarında kullanılmalıdır (62).

2.3.3.4.2. AMACR/P504S

Yapılan çalışmalarda P504S'nin prostat kanseri açısından yüksek sensitivite, spesifisite gösterdiği ve benign hücreleri karsinom hücrelerinden ayıran birkaç

belirleyiciden biri olduğu izlenmiştir (63-65). Rubin ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada da karsinomlu doku örnekleri fikse edilmeden taze dokuda çalışılmış ve AMACR enzim aktivitesi izlenmiştir (66). Bunlar dışında benign lezyonlarda, low grade ve high grade PİN gibi karsinom prekürsörlerinde de AMACR ekspresyonu bulunmuştur (67-69).

2.3.3.4.3. Yüksek Molekül Ağırlıklı Sitokeratin (HMWCK, 34β12)

34β12, yüksek molekül ağırlıklı keratin olarak da bilinir, benign glandların bazal hücrelerinde eksprese edilir, adenokarsinomlu glandlarda bazal hücreler olmadığı için eksprese olmayarak tanıya yardımcı olur (27,28,70,71). HMWCK, adenozis, bazal hücre hiperplazisi, radyasyon atipisi ve atrofi gibi adenokarsinomla karışabilen benign lezyonları da boyayabilmektedir (72,73). 34β12'nin yaygın olarak kullanılma amacı, prostat iğne biyopsisindeki atipik glandlarda ve TUR yapılan olgularda görülen düşük gradeli bir adenokarsinomu adenozisten ayırmaktır (74).

2.3.3.4.4. P63

P63 tümör supresör gen ailesinin bir üyesidir. Bazal hücre diferensiyasyonunda p63 geni esansiyeldir (75). Prostat ve meme adenokarsinomlarında bazal tabaka olmadığı için ekspresyon kaybı tanıya yardımcıdır (76).

Özellikle iğne biyopsilerinde adenokarsinom kuşkulu odak varlığında p63, HMWCK, AMACR antikor kokteylleriyle daha iyi sonuçlar elde edilir. Son yıllarda prostat karsinomunda hem tanı hem prognostik açıdan c-myc'in önemi de vurgulanmaktadır (23).

2.3.3.5. Prostat Kanseri Gleason Dereceleme sistemi

Prostat kanserlerinin tamamına yakını (%95) asiner adenokarsinomlar oluşturur. Geriye kalan %5'lik bölümün de %90'ından fazlasını transizyonel hücreli karsinomlar oluşturur. Prostat adenokarsinomlarının %60-70'i periferik zondan, %10-20'si transizyonel zondan, %5-10'u da santral zondan gelişir (35). Bu karsinomların %85'inden fazlası multifokal yerleşimlidir (27).

Prostat adenokarsinomu derecelendirmesi için dünya genelinde *Gleason skorlama* (GS) sistemi kullanılmaktadır (77). Tümör dereceleri, küçük büyütmelerde gland yapılarının görünümüne göre verilir. Skorum temelde bezlerin birbiriyle ilişkilerine, şekil ve boyutlarına bakar. Sitolojik özellikler nükleer değişiklikler dikkate alınmaz (23).

Patolojik derecelemede baskın tümör paternine primer, ikinci en sık görülen patern ise sekonder patern adı verilir. 1-5 aralığında derecelendirme yapılır. Eğer tek bir tümör paterni varsa bu sayı ikiyle çarpılarak tümörün GS'si verilir. Primer ve sekonder paternlerden daha yüksek grade küçük bir odağın olması 'Tersiyer Patern' olarak adlandırılır. John Hopkins Üniversitesinde yapılan bir çalışmaya göre GS'si 5-6 olan hastalarda tersiyer paterde grade 4-5 odakların bulunması, tersiyer paterni olmayan olgularla karşılaştırıldığında hem patolojik evre hem progresyonu artırmıştır. Tersiyer paterni olan bu hastalar GS'si 7 olan hastalarla prognostik yönden benzer bulunmuştur. Yine buna benzer bir şekilde GS'si 7 olup tersiyer patern grade 5 odaklar bulunduran hastaların prognozu da GS 8 gibi davranmışlardır (78-80).

GS'si 2 olan olguların çoğunun ise adenozis ya da benign nodüller olduğu düşünülmektedir (23).

2005'te Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) Gleason Skorumuyla alakalı tartışmalar nedeniyle toplantı düzenlemiş ve Modifiye Gleason Skorum Sistemi oluşturmuştur. Buna göre çoğu glandın kribriiform özellik göstermesi patern 4 olarak değerlendirilecektir. Bu karar sonrasında, Gleason patern 3'ten Gleason patern 4'e doğru sayıca bir kayma olduğu izlenmiştir (81).

Modifiye Gleason derecelendirme sistemine göre,

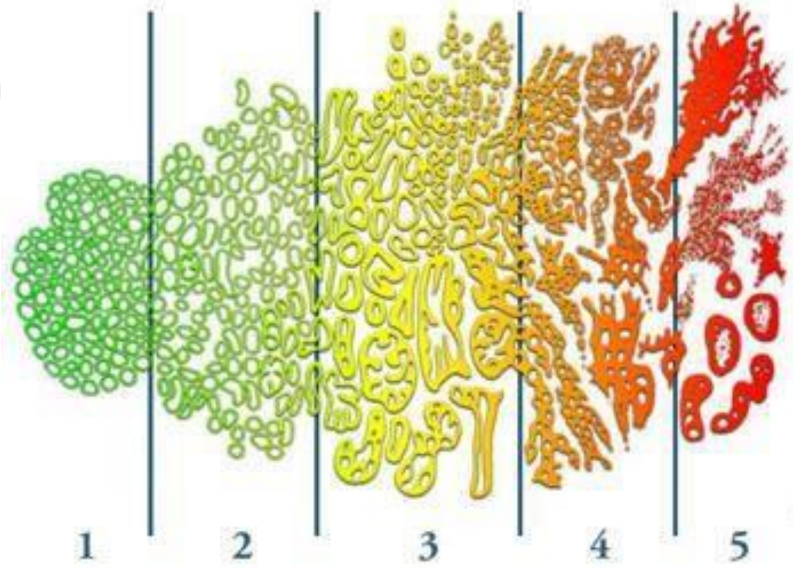
Grade 1: Bir araya gelmiş sıkışık görünümde, ancak tek tek seçilebilen yuvarlak veya oval şekilli, orta çaplı asinusların izlendiği iyi sınırlı nodül.

Grade 2: Patern 1'e benzer, fakat tümör nodülünün çevresinde yer alan glandlarda minimal infiltratif görünüm izlenmektedir.

Grade 3: Patern 1 ve 2'ye oranla daha küçük gland yapıları. Benign glandlar arasında infiltrasyon, şekil ve boyutlarda belirgin değişiklik izlenir.

Grade 4: Birbirleriyle birleşmiş lümen yapısı zor tanınan küçük abortif glandlar, büyük, düzensiz kontürlü kribriform gland yapıları izlenir.

Grade 5: Glandüler diferansiyasyon izlenmez. Solid, kordonlar halinde veya tek tek izlenen malign hücreler. Merkezinde komedonekroz izlenen papiller, kribriform, solid hücre kümeleri izlenebilir.



Resim 2: Gleason derecelendirme sistemi (<http://uroklinik.com.tr/prostat-kanseri/>)

Gleason dereceleme sistemindeki son değişiklik ISUP tarafından 2014 yılında yapılmıştır. Buna göre,

GS 6 : Prognostik derece grup 1

GS 3+4=7: Prognostik derece grup 2

GS 4+3=7: Prognostik derece grup 3

GS 8 : Prognostik derece grup 4

GS 9-10 : Prognostik derece grup 5

şeklinde Gleason skorları çeşitli gruplara ayrılmıştır. Böylece hastaların klinisyenler tarafından daha kolay değerlendirileceği ve yanlış anlaşılmaların önüne geçileceği düşünölmüştür (23).

2.3.3.6. Prostat Kanseri Tedavisi

Erken evre prostat kanserinin tedavisi seminal veziköllerle birlikte tüm prostat dokusunun çıkarılması olan radikal prostatektomidir. Bu cerrahinin ilk amacı prostat kanseri açısından kür sağlamak, metastazı ve mortaliteyi engellemektir (82). Çalışmalarda prostat kanserine özğü sağ kalımda yararlı olduğu gösterilmiş tek tedavi şekli radikal prostatektomidir (83).

Radikal prostatektomi için herhangi bir yaş sınırı yoktur (84). T3N0M0'a kadar olan tüm evrelerde, hastanın on yıllık yaşam beklentisi var ise radikal prostatektomi yapılabilir (85). Komorbid faktörler operasyon öncesinde ve esnasında morbiditeyi çok etkiler. 75 yaş üzerinde perioperatif mortalite ve morbidite oldukça artmaktadır. Bu sebeple diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, ateroskleroz, kronik obstrüktif pulmoner hastalık, obezite gibi kronik hastalıkların operasyon öncesinden belirlenmesi önemlidir. Prostat iğne biyopsisi sonrası radikal prostatektomi yapılacaksa inflamasyonun azalması için genellikle 6-8 haftalık bir zamanın geçmesinin beklenmesi tavsiye edilmektedir (82).

Radikal prostatektominin en önemli avantajı hastanın hayatının geri kalanını kansersiz olarak geçirmesi ve rekürrenslerin kolaylıkla tesbit edilmesidir. Postoperatif ağrı ve hastanede kalış süresi de oldukça kısalmıştır. Operasyonun başlıca komplikasyonları üriner inkontinans ve erektil disfonksiyon olmakla birlikte eskiye göre insidansı çok azalmıştır (86). Günümüzde tekniksel gelişmelerle üriner inkontinans riskinin belirgin azaldığı, erektil disfonksiyonunun geri dönüşünde yüksek iyileşme gözlenmektedir (27). Prostatektomi spesmenlerinde cerrahi sınırların pozitif olması artmış rekürrens riski ile yakından ilişkilidir (87).

Radikal prostatektomi haricinde kullanılan hormonal tedavi (GnRH agonistleri, AR blokerleri, 5 α -redüktaz inhibitörleri, bilateral orşiektomi), radyoterapi ve nadiren de kemoterapi daha çok yaygın hastalıkta palyatif amaçlı kullanılır. Tedavisi yapılan hasta aktif izleme alınarak düzenli PSA ölçümleri, rektal muayenesi, gerekli görülürse uygun aralıklarla re-biyopsileri yapılır (23).

2.3.3.6.1. Radyoterapiye Bağlı Mikroskopik Değişiklikler

Değişiklikler radyoterapinin dozuna ve süresine bağlıdır. Glandları döşeyen epitelde nükleer anormallikler, belirgin nükleol ve sitoplazmik vakuolizasyon görülür. Bezlerde atrofi veya atipik bazal hücre hiperplazisi izlenebilir. Stromal değişiklik olarak ilk zamanlarda fibrozis sonrasında stromal atipi ve vasküler değişiklikler görülür. Bu etki radyoterapi bitmesine rağmen uzun yıllar boyunca kalabilmektedir. Ancak radyoterapi etkisi gözlenmeyen vakaların prognozu diğerlerine göre daha kötüdür (23).

2.3.3.6.2. Hormonal Tedaviye Bağlı Mikroskopik Değişiklikler

Bu tedavilerle benign bezler atrofik glandlara dönüşürler. Nükleer büzüşme, sitoplazmik berraklaşma, bazal hücre hiperplazisi, skuamöz metaplazi, fibrotik stroma görülebilir. Malign glandlar tedavi sonrası büzüştüğü için birbirlerinden ayrılarak düzensiz boşluklar oluşturur. Tümör hücreleri stromada histiyosite benzer şekilde tek tek dağılım gösterebilirler. Sonuç olarak, hormon tedavisi ve radyoterapi

sonucu prostat boyutu küçülür. Benign ve malign glandlarda paradoksik değişiklikler olur. Tümör hücrelerindeki atipi kaybolarak daha sakin izlenirken, benign glandlar daha atipik izlenir. İki tedaviyle de YD-PİN alanları azalır, bazal hücreler belirginleşir (23).

2.3.3.7. Prostat Kanseri Evreleme ve Evre ile İlişkili Bulguları

Günümüzde prostat kanseri evrelemesinde 2010'da American Joint Commission on Cancer (AJCC) tarafından oluşturulan Tümör-Lenf Nodu-Metastaz (TNM) evreleme sistemi kullanılmaktadır (88). Evrelemede klinik (cTNM) ve patolojik olmak üzere iki çeşit evreleme (pTNM) vardır. İki evreleme de yaklaşık aynıdır, sadece patolojik evrelemede T1 kategorisi bulunmamaktadır. Evreleme pT2'den başlar. Patolojik evrelendirme için radikal prostatektomi yapılması gereklidir. Tümör içeren rektum biyopsisi varsa pT4, periprostatik yumuşak doku veya seminal vezikül tümör içeriyorsa pT3 olarak evrelendirilir. Klinikte ise T kategorisini evrelemek için PRM ve TRUS gibi yöntemler kullanılır (89).

- *TNM Patolojik Evrelemesi:*

Primer Tümör (pT)

pT2: Organa sınırlı hastalık

pT2a: Tek taraflı bir lobun yarısını veya daha azını kaplayan tümör

pT2b: Tek taraflı bir lobun yarısından fazlasını kaplayan tümör

pT2c: İki taraf lobu da kaplayan tümör

pT3: Prostat dışına yayılım mevcut

pT3a: Prostat dışına yayılım/mesane boynuna minimal invazyon var

pT3b: Seminal vezikül invazyonu var

pT4: Mesane ve/veya rektum invazyonu var

* Patolojik T1 sınıflaması yoktur

Bölgesel lenf düğümleri(N)

NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 Bölgesel lenf nodu metastazı var

Uzak metastaz(M)

MX Uzak metastaz değerlendirilemez

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz var

M1a Bölgesel olmayan lenf nodu tutulumu var

M1b Kemik metastazı var

M1c Kemik tutulumu olsun/olmasın başka bölgelere metastaz var

- *TNM Klinik Evrelemesi:*

Primer Tümör (cT)

TX Primer tümör değerlendirilemez

T0 Primer tümör için kanıt yok

T1 Klinik olarak saptanamayan, palpe edilemeyen veya görüntülenemeyen tümör

T1a Rezeke edilen dokunun %5 veya daha azında rastlantısal tümör olması

T1b Rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında rastlantısal tümör olması

T1c İğne biyopsisinde tümör saptanması

T2 Prostatta sınırlı tümör

T2a Bir lobun yarısını veya daha azını kaplayan tümör

T2b Bir lobun yarısından daha fazlasını kaplayan tümör

T2c Her iki lobu da kaplayan tümör

T3 Prostat kapsülünü aşmış tümör

T3a Ekstrakapsüler yayılım (mikroskopik mesane boynu invazyonu da dahil)

T3b Tümör seminal vezikül/vezikülleri tutmuş

T4 Tümör fikse veya seminal vezikül dışındaki diğer komşu organlara yayılmış:
Eksternal sfinkter, rektum, levator kaslar ve/veya pelvik duvar

Evreyi etkileyen bazı durumlar ele alınacak olursa;

a- Kapsül İnvazyonu ve İntraprostatik İnsizyon: Prostatta net bir kapsül yapısı olmadığı gibi tam olarak prostatı çevrelemediği için kapsül invazyonunu değerlendirmek zor olabilir. İntraprostatik insizyon ise radikal prostatektomilerde prostatın tam olarak çıkarılmadığı durumlar için kullanılır. Bu durumda materyalin cerrahi sınırında devam eden tümörün ekstraprostatik yayılım yapıp yapmadığı bilinemez. İntraprostatik insizyon alanının cerrahi sınırında non-neoplastik glandların bulunmasının prognostik bir önemi yoktur ama operasyon sonrası PSA'nın normal değere inmemesi bununla açıklanabileceği için belirtmek gereklidir (23).

b- Ekstraprostatik yayılım: Prostat kapsülünün dışına tümöral dokunun invazyonudur. Prostat dokusunun posterior ve lateralinin ekstraprostatik alanı geniş olduğu için buralarda invazyon değerlendirmesi daha kolaydır. Değerlendirmede 3 ölçüt esas alınır. İlki yağ dokuda tümör varlığı, ikincisi yağ dokuyla aynı düzeydeki gevşek bağ dokusunda tümör varlığı, sonuncusu bu bağ dokuda görülen perinöral invazyondur. Nüksü belirleyen önemli bir parametredir (23).

c- Cerrahi sınır pozitifliği: Ekstraprostatik yayılım ile ilişkilidir. Post operatif nüks ve progresyonu öngörebilen ve adjuvan radyoterapi yapılmasını belirleyen bir prognostik parametredir. Cerrahi sınıra pozitif denilebilmesi için tam sınır boyasının olduğu yerde neoplastik glandların görülmesi gereklidir (23).

d- Vezikula seminalis invazyonu: Radikal prostatektomi materyallerinde %12 oranında izlenebilir. En sık ekstraprostatik yayılımla daha az sıklıkla ejakulatuvar duktusların çevresindeki bağ doku invazyonuyla ya da lenfatiklerle metastatik olarak tutulabilir (23).

e- Çevre organların invazyonu: Prostat karsinomu nadiren çevre dokulara invaze olur. Sıklıkla mesaneyi daha az sıklıkla rektumu invaze edebilir. Yüksek dereceli prostat karsinomları ürotelyal epitele benzer bir görüntü oluşturabilir. Böyle bir durumda mesane yüzey epitelinde displazi görmemek tümörün farklı bir kaynaktan olabileceğini akla getirmelidir (23).

f- Lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastazı: Prostat karsinomu en sık obturator ve iliyak lenf nodlarına metastaz yapar. Çok nadiren periprostatik yağ dokudaki lenf nodlarına metastaz olabilir. En sık uzak organ metastazı kemikler, en sık tutulan kemikler ise vertebralar ve diğer yassı kemiklerdir. Osteoblastik metastazlarla karakterizedir. Kemik metastazını akciğer, karaciğer ve beyin takip eder. Prostat orijininin gösterilmesine PSA ve PSAP immünohistokimyasal belirteçleri yardımcı olabilir (23).

2.3.3.8. Prostat kanserinde Prognoz

Hastalığın seyrini öngörmek amaçlı pek çok nomogram vardır. Bunları oluşturan prognostik parametreler;

- İleri evre
- Yüksek Gleason skoru
- Yüksek serum PSA değeri
- Cerrahi sınır pozitifliği
- Lenfovasküler invazyon
- İleri yaş
- TMPRSS2-ETS füzyonu
- Prostat kanser antijen-3 (PCA-3) aşırı ekspresyonu
- Anöploidi
- Yüksek mikrodamar dansitesidir.

İlk 3 parametre en önemlileridir. Bunun dışında tümör hacmi, lokalizasyonu, PNI'nin tartışılan bağımsız prognostik parametre olmadıkları düşünülmektedir (23).

Risk tayini için D'Amico ve arkadaşlarının yapmış olduğu sınıflama kullanılabilir. Bu risk sınıflamasında tümör evresi (T), PSA ve Gleason skoru olmak üzere üç kategoriye bakılarak hastalar düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılır (90).

<i>iyi prognoz kriterleri (10 yıllık ölüm oranı %10)</i>	<i>Orta derece prognoz kriterleri (10 yıllık ölüm oranı %10-20)</i>	<i>Kötü prognoz kriterleri (10 yıllık ölüm oranı>%20)</i>
-PSA<10 -Gleason grade<6 -Tümör evresi<T2	-PSA:10-20 -Gleason 7 -Tümör evresi:T3	-PSA>20 -Gleason>7

Tablo 1: Prostat kanserinin prognostik gruplandırması (D'Amico AV, Moul JW, Carrol PR, ve ark. Surrogate end point for prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. J Natl Cancer Inst 2003)

2.3.3.8.1. Yaş

Yaş konusunda pek çok tartışma söz konusudur. Bazı çalışmalar (91-94) daha genç yaşta görülen prostat adenokarsinomunun daha agresif ve daha mortal seyrettiğini söylemiş, bir kısım çalışmalar (95,96) ise daha genç yaşta görülen karsinomun yaşlı hastalara göre aynı veya daha iyi prognozlu olduğunu söylemiştir. Bu yüzden yaş prognozdan daha çok tedavi yaklaşımını değiştirmektedir. 1992-1994 yıllarında 260.000 prostat karsinomlu hastanın, 50-64 yaşlar arasında olanların %48'ine radikal prostatektomi, %17'sine eksternal radyoterapi uygulanırken; hasta 75 yaş veya üstü olduğunda radikal prostatektomi oranı % 6'ya düşmekte, eksternal radyoterapi oranı ise % 35'e çıkmaktadır (97).

2.3.3.7.2. Prostat Spesifik Antijen (PSA)

Serum PSA düzeyi 4-10 ng/ml arasında olan hastalarda karsinomun organa sınırlı olma olasılığı %53-67 iken; PSA düzeyi 10-20 ng/ml arasında olan hastaların bu olasılığı % 31-56'lara kadar inmektedir (98-100). D'Amico ve ark.'ları 347 radikal prostatektomi spesmenini incelediğinde PSA \leq 4 ng/ml olan hastaların hiçbirinde SVİ tespit etmemişken; PSA 4-10 arasında olanların % 6'sında; PSA 10-20 arasında

olanların % 11'inde; PSA 20-40 arasında olanların % 36'sında; PSA'sı 40 ng/ml üzerinde olanların ise %42'sinde SVİ tespit etmiştir (101).

2.3.3.7.3. Gleason Skoru (GS)

Prostat kanseri derecelendirmesi için en yaygın kullanılan sistem *Gleason Skorlama Sistemi*'dir. Tekli veya çoklu analizlerde GS prognoz için her daim anlamlı olarak bulunmuştur (102). Prognoz için radikal prostatektomi sonrasında yapılan GS'ye bakılması prostat iğne biyopsiye kıyasla daha anlamlı çıkmıştır (103). Bunun sebebi de biyopsiyle bütün spesmene hakim olamamak ve biyopsi skorunun radikal prostatektomi skoruna göre genellikle daha düşük çıkmasıdır (81,104). Çalışmalarda radikal prostatektomi sonrası verilen GS biyopside verilen GS'ye göre % 30-40 oranında daha yüksek çıkmıştır (105,106). Bunun sonucu olarak en güçlü prognostik faktör radikal prostatektomi sonrası yapılan GS'dir (105). Vakanın karsinomu organa sınırlı olsa bile GS yüksekse daha düşük yaşam beklentisine sahiptir (107).

2.3.3.7.4. Prostat Dışına Uzanım

Tümör prostat dışına yayıldığında evresi pT3'e karşılık gelmektedir. Eğer kapsül dışına uzandıysa T3a, seminal vezikül invazyonu (SVİ) varsa T3b olarak adlandırılmaktadır (88). Periferik zonda yerleşik adenokarsinomlar daha çok prostat dışına çıkma eğilimindedirler (108). Ve genellikle kapsül dışı uzanım prostatın posterolateralinde görülür (109). Bu iki durumda tümörün nüks paterni farklılık gösterir. Kapsül dışına uzanımda cerrahi sınır pozitifliği esas sorun teşkil ederken, SVİ'de tümörün uzak metastaz yapabilmesi sorundur (110). Tedavi öncesinde bakılan serum PSA değeri, GS, pozitif kor biyopsi yüzdesi tümörün kapsül dışına yayılımı açısından önem arz etmektedir (111).

SVİ kötü prognoz göstergesidir (112-115). Günümüzde PSA düzeyi sayesinde prostat kanserinin erken tanısı sonucu SVİ oranı %10 kadar azalmıştır. Fakat buna

rağmen radikal prostatektomi yapılan hastalarda %6 gibi bir oranda görülmektedir (116).

2.3.3.7.5. Perinöral İnvazyon (PNİ)

Prostat karsinomunun çevre dokulara yayılım mekanizmalarından en önemlilerinden biri PNİ'dir (114). PNİ'nin prognozu etkileyip etkilemediği risk sınıflaması içinde yer alıp almaması tartışmalıdır (117). PSA bakılmadan önceki dönemde yapılan bir çalışmaya göre cT2 klinik evresi olan 302 hastaya biyopsi yapıldıktan sonra radikal prostatektomi uygulanmıştır. Biyopside PNİ (+) olanların %91.8'inde kapsül dışına uzanım varken, PNİ (-) olan hastaların % 62.6'sında kapsül dışı uzanım bulunmuştur (118).

2.3.3.7.6. Pozitif Kor Biyopsi Yüzdesi

Pozitif kor biyopsi yüzdesi günümüzde kullanımı giderek artan bir prognostik parametredir (119-121). Pozitif kor biyopsi yüzdesi; prostat iğne biyopsi yapılan hastada kanserli kor sayısının toplam kor sayısına oranının yüzle çarpılmasıyla bulunur (122). Kapsül dışına uzanım, SVİ gibi risklerin yanısıra operasyon sonrası tümör yükü ile ilgili önemli bilgiler de verir. Pozitif kor yüzdesinin radikal prostatektomi sonrası relaps riski ve hastalığa özgü sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (123,124). Bir çalışmaya göre alınan biyopsilerin 2/3'sinden fazlasının tümörlü olması durumunda relaps riskinin 2.1 kat, metastaz riskinin 1.7 kat ve kansere bağlı ölümlerin de 2.1 kat arttığı bildirilmiştir (125).

2.3.3.9. Prostat Adenokarsinomunda Moleküler Değişiklikler

En sık tekrarlayan moleküler anormallik ETS transkripsiyon ailesinde yer alan ERG gen mutasyonudur. Bu mutasyona olmuş gen, prostat sekretuar hücrelerinde sentezlenen bir serin proteaz olan TMPRSS2 geni ile füzyon oluşturarak androjen regülasyonunun kendi kontrolü altına girmesini sağlar. Artan ERG ekspresyonu

prostat epitel hücrelerini harekete geçirir. Bu gen füzyonunun invaziv karsinomlarda %70 oranında izlendiği ve kötü prognoz gösterdiği bildirilmiştir. Bu nedenle kanserin erken tanısında ve prognozu belirlemede kullanılabileceği öngörülmektedir. Diğer bir moleküler değişiklik, bir tümör supresör gen olan PTEN kaybıdır. ERG füzyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yüksek dereceli tümörlerde PTEN kaybının daha yaygın olduğu izlenmiştir. Prostat karsinomlarının %90-94'ünde PCA-3 geni aşırı ekspresyonu görülmektedir. Sadece prostat karsinomlarında izlendiğinden prostat için oldukça özgüdür. İdrarda veya prostat sekresyonunda saptanabilir. Bu sebeple de tanı ve takipte kullanılabilir (23).

2.3.3.10. Asiner Adenokarsinom Dışındaki Diğer Prostat Tümörleri

2.3.3.10.1. Epitelyal Tümörler

2.3.3.10.1.1. Duktal adenokarsinom

Sıklıkla periüretal bölgede yerleşik endometrium veya kolon adenokarsinomuna benzer histolojik özelliktedir. Prostatın büyük dilate duktuslarındaki malign değişim gösteren papiller odaklar ve berrak hücre değişimleriyle karakterizedir. Kimi zaman, tümöre eşlik eden pagetoid yayılım (prostatik üretraya doğru) da izlenebilir. Önceden bu vakalar, bölgenin Paget hastalığı veya Bowen hastalığı tanısıyla rapor edilmekteydi.

Bu tümörün *stage*'i asiner karsinoma göre daha ileri olmasına rağmen, hastaların kısa dönemde hayatta kalma oranı daha yüksektir (29).

2.3.3.10.1.2. İğsi hücre diferensiyasyonu gösteren karsinom (Sarkomatoid Karsinom)

Nonspesifik iğsi hücreler, kartilaj, kas, kemik, dev hücreler lehine değişen değişik komponentler içeren sarkomatoid tümördür. Epitelyal komponenti

genellikle adenokarsinom yapısında olup skuamöz özellikler de içerebilmektedir (27,31,32). Kötü prognozludur (32).

2.3.3.10.1.3. Ürotelyal Karsinom

Bu tümör, transizyonel epitelle döşeli üretradaki prostatik periüretral duktusların varlığıyla açıklanmaktadır. Tüm prostat karsinomlarının %2'sinden az bir kısmını oluşturur (27,29). Mikroskopik olarak bakıldığında mesane tümörünün benzeridir. İğne biyopsi veya TUR ile tanısı konulabilir. Ayırıcı tanısında primer mesane tümörünün prostata invazyonu akla gelmelidir (27,32).

2.3.3.10.1.4. Skuamöz Hücreli Karsinom

Prostatın transizyonel hattında iyi sınırlı nodül şeklinde ortaya çıkabilir. Sadece skuamöz hücreli karsinomun olduğu form prostatta nadiren görülür (60). Adenoskuamöz karsinomla ilişkilidir (29).

-Adenoskuamöz karsinom:

Bu karsinomların bir kısmı kendiliğinden, bir kısmı da hormon veya radyasyon tedavisi sonrası ortaya çıkmaktadır (32).

2.3.3.10.1.5. Bazal Hücreli Tümörler

a-Bazal hücreli adenom:

Bazal hücre hiperplazisinden daha büyük iyi sınırlı nodüllerle karakterizedir. Glandların birleşmesiyle oluşmuş kribriform bez yapıları izlenebilir. İnfiltratif değildir.

b-Bazal hücreli karsinom:

Nadir izlenir. Genelde sessiz klinik gidiş göstermelerine rağmen %10 vakada kötü prognozludur. 2 histolojik tipi vardır. Biri deride izlenen bazal hücreli

karsinom diğeri tükürük bezinin adenoid kistik karsinomuna benzer (23). Bcl-2 ekspresyonu ve Ki67 indeksi ayırıcı tanımlar için önemlidir (26,29).

2.3.3.10.2. Nöroendokrin Tümörler

2.3.3.10.2.1. Karsinoid Tümör

Sıklıkla asiner adenokarsinoma eşlik eder. Tek başına izlenmesi çok nadirdir. Histopatolojik olarak diğerkarsinoid tümörlere benzer.

2.3.3.10.2.2. Küçük Hücreli Karsinom

Akciğerdeki küçük hücreli karsinomun aynısıdır. Tek başına olabildiği gibi, sıradan adenokarsinomla beraber de izlenebilir (28,29). Endokrin diferansiyasyon gösteren tümörün özelliği, çok sayıda apoptotik hücre içermesi ve agresif davranışdır. Aynı tümörde morfolojik olarak değişik görüntüde nöroendokrin diferansiyasyon da izlenebilir (Paneth cell-like ve küçük hücreli gibi) (26).

2.3.3.10.2.3. Nöroendokrin özellikler gösteren karsinom

Normal ya da hiperplastik prostat dokusunda argentaffin özellikli endokrin hücreler, serotonin, kalsitonin, bombesin ve/veya somatostatin özellikli hücreler ve sekretuar granüller izlenebilmektedir (28,29). Bazı durumlarda, nöroendokrin hücrelerin granülleri geniş ve eozinofilik görüldüğünden dolayı morfolojik olarak Paneth hücreleri ile karışabilir (32). Prostatik karsinomda nöroendokrin diferansiyasyon görülmesi kötü prognoz göstergesidir (29,32). PSA ile kuvvetli pozitif olması bu tümörün gerçekte prostat bezlerinden kaynaklandığını gösterir (28,29).

2.3.3.10.3. Stromal Tümörler

2.3.3.10.3.1. Malignite Potansiyeli Belirsiz Stromal Tümör

Sıklıkla periferik veya transizyonel zon yerleşimlidirler. Az sayıda gland yapısı içerebileceği gibi genellikle tamamen stromadan kaynaklanır. Hafif atipi bulguları, hipersellüerite, miksoid değişiklik içeren stroma ile karakterlidir. Mitozun az olması, nekroz ve pleomorfizm olmaması stromal sarkomdan ayırıcı tanıda önemlidir (23).

2.3.3.10.3.2. Stromal Sarkom

Olguların yaklaşık %50'si 50 yaşın altındadır. Histopatolojisinde sellüler, iğsi, pleomorfik hücrelerle birlikte mitoz ve nekroz da sık izlenmektedir (23).

2.4. RAS AİLESİ (Ras/Raf/MEK/ERK kaskadı)

Ras geni, kromozom 12'nin kısa kolu üzerinde bulunur. Üç Ras geni dört protein kodlar: HRas, KRas4a, KRas4b ve NRas (126). Bu proteinler, moleküler anahtar olarak işlev gören GTPazlardır: GTP'ye bağlandığında "açık", GDP'ye bağlandığında "kapalı" olarak işlev görürler. Ras-GTP, "efektörler" olarak adlandırılan çok sayıda ortak proteine bağlanabilir (127).

Normal hücrelerde, Ras sinyalleme çoğalma, farklılaşma ve hayatta kalma için çok önemlidir (128). Ras kanserlerde en çok mutasyona uğramış onkogen (129) olup, çeşitli kanserlerde farklı Ras tipleri saptanmıştır (130). İçlerinde KRas en sık mutasyon geçiren izoformdur. KRas gen mutasyonları, proteinin intrinsik GTPaz aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak hücre proliferasyonunu artırır ve tümör oluşumunun erken safhasında rol aldığı düşünülmektedir (131,132). Olguların yüzdesine göre sıralanan KRas mutasyonları, pankreas, kolon, safra yolları ve akciğer kanserlerinde (çoğunlukla adenokarsinomlar) görülür.

NRas mutasyonları deride kanser (malign melanom) ve hematopoietik sistemde (akut myeloid lösemi) en yaygın; HRas mutasyonları ise, baş ve boyun kanserlerinde

(skuamöz hücreli karsinom) ve üriner sistemde (transizyonel hücreli karsinom) en yaygındır. Ras mutasyonları meme, merkezi sinir sistemi veya prostat kanserlerinde yukarıdakilere göre daha az yaygındır (133).

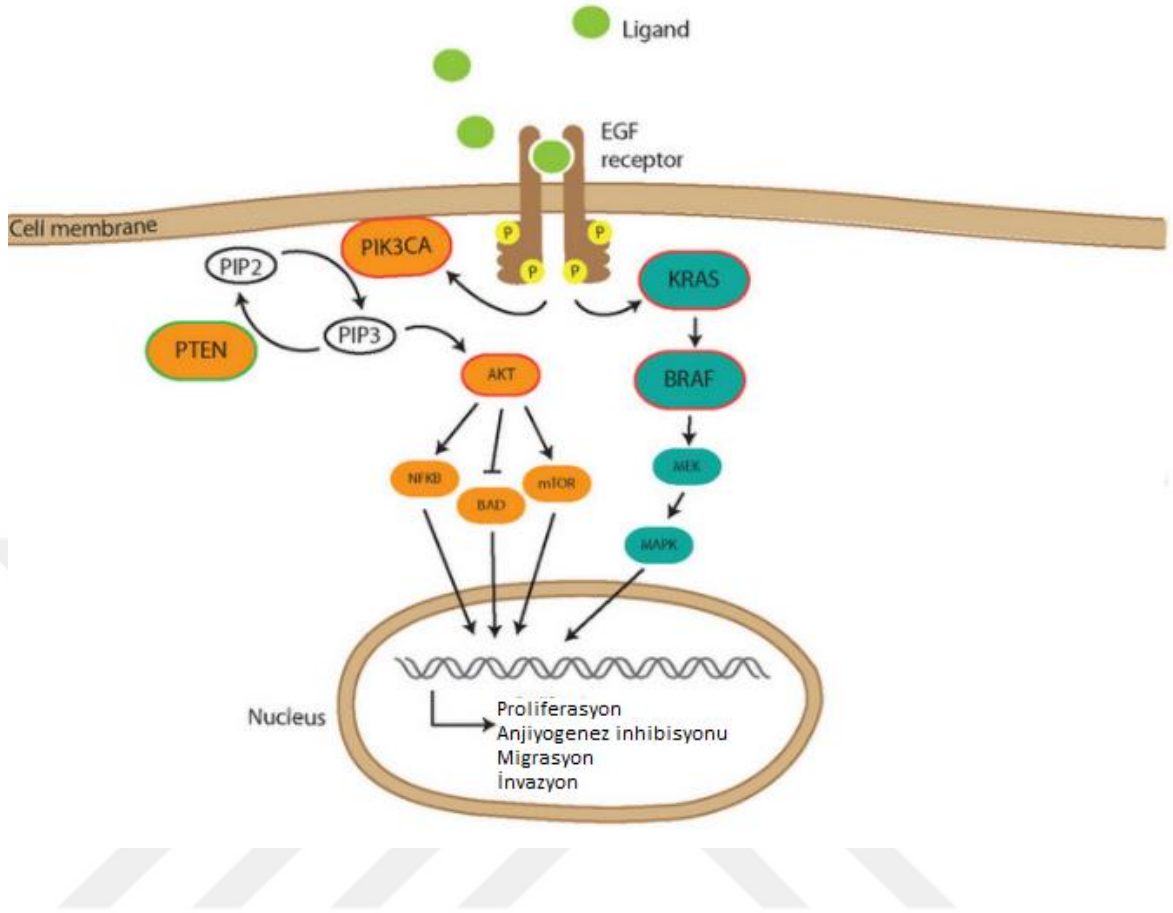
Membranda yerleşik protein kinazlar, reseptör tirozin kinazlar (RTK) olarak isimlendirilirler. Hücreler arası sinyal aktarımında önemli rol oynarlar. Yaklaşık altmış çeşit tirozin kinaz vardır ve reseptör olarak yirmi altı grup daha içerirler (134).

Mitojenle aktive protein kinaz (MAPK), ökaryotik hücrelerde yaygın olarak bulunan bir serin/treonin protein kinazdır. Çalışmalarda dört farklı MAPK bulunmuştur. Bunlar,

- ERK
- C-Jun N-terminal kinaz (JNK)
- ERK5 ve
- p38 MAPK (p38)'dir (135).

ERK kaskadı, RTK ve G proteinine bağlı reseptörler gibi çeşitli uyarılarla aktive edilebilir. Aktivasyondan sonra proliferasyon, farklılaşma ve apoptoz düzenlenebilir (136). Ras/Raf/MEK/ERK kaskad reaksiyonu, MAPK'lerde önemli bir sinyal yolağıdır. Çeşitli uyarılarla hücre yüzeyi reseptörleri ve sonrasında sinyal transdüksiyon yolağı aktive olur (137). Reseptör tarafından alınan sinyaller Ras/Raf/MEK/ERK kaskadını uyarır, transkripsiyon faktörlerini aktive eder ve gen ekspresyonunu düzenler. Kısaca bahsedecek olursak bu yoldan,

- i) Ras, protein kinaz olan Raf'ı etkinleştirir
- ii) Raf serin/treonin protein kinazı MEK1/2 (MAPK/ERK kinaz)'ı ve ERK1/2'yi aktive eder
- iii) Aktive ERK1/2 birkaç substratı fosforile eder ve farklı gen aktarımına yol açan transkripsiyon faktörlerini düzenler (138).



Şekil 1: Ras sinyal yolağı (<http://www.pathologyoutlines.com/topic/stainskras.html>)

2.4.1. Tümör hücrelerinde Ras/Raf/MEK/ERK yolağı

Çeşitli mekanizmalar, tümör hücrelerinde Ras/Raf/MEK/ERK kaskadını harekete geçirir. Bunlar, BCR-ABL gibi ektopik kromozomlar, Flt-3, Fms, Kit gibi sitokin mutasyonları ve epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) gibi mutant reseptörlerin aşırı ekspresyonudur. Ras/Raf/MEK/ERK kaskadı Bad, Bim, Mcl-1, kaspaz-9 ve Bcl-2 gibi apoptoz düzenleyici faktörleri aktive hale getirerek apoptoz sürecinde önemli bir rol oynar. Bu kaskad hücre döngüsü regülasyonu, apoptoz ve hücre farklılaşmasında görev alır (139). Çalışmalar özellikle kinazlar, transkripsiyon faktörleri, apoptoz düzenleyici faktörler ve kaspaz ailesi üzerine yoğunlaşmıştır (140).

2.4.1.1.Ras/Raf/MEK/ERK yolağında yer alan kinaz proteinleri

Ras, küçük molekül ağırlıklı bir guanozin trifosfat (GTP) bağlayıcı proteindir. Ras, HRas, NRas, KRas 4A ve KRas 4B olmak üzere 4 alt tipten oluşmuştur (141). Farklı alt tiplerin etkileri de çeşitlidir. KRas, MEK/ERK yolunda HRas'dan daha güçlüdür (142), ancak PI3K/Akt yolağındaki HRas indüksiyonu MEK/ERK yolağındakinden daha güçlüdür. Kanserlerde Ras alt tiplerinin mutasyon sıklığı da farklıdır. KRas'ın mutasyon sıklığı çoğu kanser tipinde yüksekken, NRas mutasyon sıklığı sadece bazı kanserlerde daha yüksektir.

Ras gen amplifikasyonu ve anormal aktivasyonu, devamlı bir Ras ekspresyonuna yol açar ve kanserlerin %30'unda bulunur (143).

Raf ailesi üyeleri (Raf-1, B-Raf ve A-Raf), Ras efektörleri ve ERK yolağının aktivatörleridir. Bir serin/treonin protein kinaz olan Raf, proteinleri doğrudan fosforile edebilir veya MEK/ERK aktivasyonunu azaltarak apoptozisi düzene sokabilir. Önceki çalışmalar, Ras/Raf/MEK/ERK yolağının aktivasyonunun Ras mutasyonu ile olduğuna odaklanmış ve Raf mutasyonunu göz ardı etmiştir. Son yıllardaki araştırmalar gösteriyor ki, B-Raf mutasyonu bazı kanserlerde yüksektir. Örneğin malign melanomda %27-70, papiller tiroid karsinomunda %36-53, kolon karsinomunda %5-22 ve over kanserinde %30 oranında mutasyon izlenmiştir (144-147). Mutasyona uğramış B-Raf sebebiyle, MEK ve ERK inaktive de olabilir, mutant tip B-Raf'ın, Raf-1'i aktive etmesi sonucu daha aktive de olabilir (148).

MEK1 ve MEK2, Ras/Raf/MEK/ERK sinyal kaskadında yer alan protein kinazlardır. Apoptoz, hücre döngüsü, hücre göçü, diferensiyasyon, metabolizma ve proliferasyon gibi çok çeşitli olayların düzenlenmesine katılır. MEK1, Raf kinazlar tarafından aktive olur. Raf ailesinin üç üyesi MEK aktivasyonu yapabilir, ancak biyolojik etkinlikleri benzer değildir (BRaf > Raf1 > ARaf) (149).

ERK1/2, hücre proliferasyonuna ve apoptozise aracılık eden MAPK süper ailesinin üyesidir. Dolayısıyla ERK, Raf'ın aracılık ettiği Ras/Raf/MEK/ERK sinyal yolağında anahtar bir üyedir. ERK1/2, MEK1/2 ile aktive edilebilen bir serin/treonin kinazın iki alt türüdür. Aktive edilmiş ERK, sitoplazmada, hücre zarında ve nükleustaki protein

kinazları fosforile eder (140). ERK1/2, Ets-1, c-Jun, c-Myc gibi farklı transkripsiyon faktörlerini de fosforile edebilir (150).

2.4.1.2. Ras/Raf/MEK/ERK yolağının ilaç direncindeki rolü

Ras/Raf/MEK/ERK kaskad reaksiyonu, kemoterapiye karşı hücre direnci ile ilişkilidir. Sitokine bağımlı hücrelerden ilaç direnci izole edildiğinde bu hücrelerdeki artmış ERK ekspresyonu ve Raf/MEK inhibitörlerine karşı artan duyarlılık gözlemlenmiştir (140). Bu sonuçlar gösteriyor ki, ilaç direncini azaltmak için Ras/Raf/MEK/ERK yolağını bloke ederek iyileştirici etkileri artırabiliriz.

2.4.2. Ras/Raf/MEK/ERK yolağı inhibe edilerek yapılan tümör tedavisi

Son yıllarda, Ras/Raf/MEK/ERK sinyal iletim yolları, kanser tedavisi araştırmalarında önemli hedef haline gelmiştir. Bu yolağın inhibitörleri çok çeşitli araştırmalarda kullanılmıştır (151). MEK inhibitörleri ATP ile yarışmadıkları için ilk olarak ilgi ERK üzerine olmuştur. Siklus bağımlı proteinler gibi ERK'nın da ATP bağlayan cebi olması sebebiyle inhibe edilememiştir.

2.4.2.1. Preklinik uygulamalarda MEK inhibitörünün gelişimi

Kolon kanserli fareler üzerinde yapılan deneylerden elde edilen sonuçlara göre, tümör büyümesinin %80 kadarınının MEK inhibitörü tarafından inhibe edildiği bulunmuştur (152). Mutant-tip BRaf hücrelerinin de MEK inhibitörlerine karşı daha yüksek bir duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir. Mutant tip BRaf hücrelerinde MEK inhibitörü ile ERK aktivitesinin inhibisyonu, normal BRaf hücrelerine göre Siklin D1 ekspresyonunu etkili bir şekilde azaltmıştır. Normal hücrelerde Siklin D1 ekspresyonunu azaltmak için daha yüksek dozda MEK inhibitörleri kullanmak gerekmiştir. Wild tip BRaf hücreleriyle mutant-tip BRaf hücreleri karşılaştırıldığında ise wild tipte çok daha küçük bir doz MEK inhibitörünün hücre çoğalmasını inhibe ettiği gözlenmiştir (153).

Hayvan deneylerinden elde edilen sonuçlar, kanser tedavisinde MEK inhibitörlerinin klinik olarak da denenmesini teşvik etmiştir. Meme, kolon, küçük hücreli dışı akciğer ve pankreas kanserinde MEK inhibitörleri, etkili antitümör özelliklerini gösterememiş ve klinik çalışmalar askıya alınmak zorunda kalmıştır (154). Sonrasında Klein ve arkadaşları farklı bir MEK inhibitörünü hepatokarsinom hücreleri üzerinde denemişlerdir. MEK inhibitörünün farelerde tümör oluşumunu inhibe ettiğini, ancak tümör oluşturan farelerde önemli derecede etkili olmadığını göstermişlerdir (155). Uzun vadede, MEK ekspresyonu kademeli olarak normal seviyelerine geri dönmüş, hayatta kalan hücrelerin ise MEK inhibitörlerine karşı yüksek duyarlılıklarını kaybettikleri gösterilmiştir (153).

2.4.2.2.Raf inhibitörleri

Raf inhibitörü kullanılmasıyla, melanom hücrelerindeki BRAf'ın ekspresyonu azalmış, hücredeki apoptotik oranın iyileştiği gözlemlenmiştir (156).

2.5. JANUS KİNAZ / STAT AİLESİ

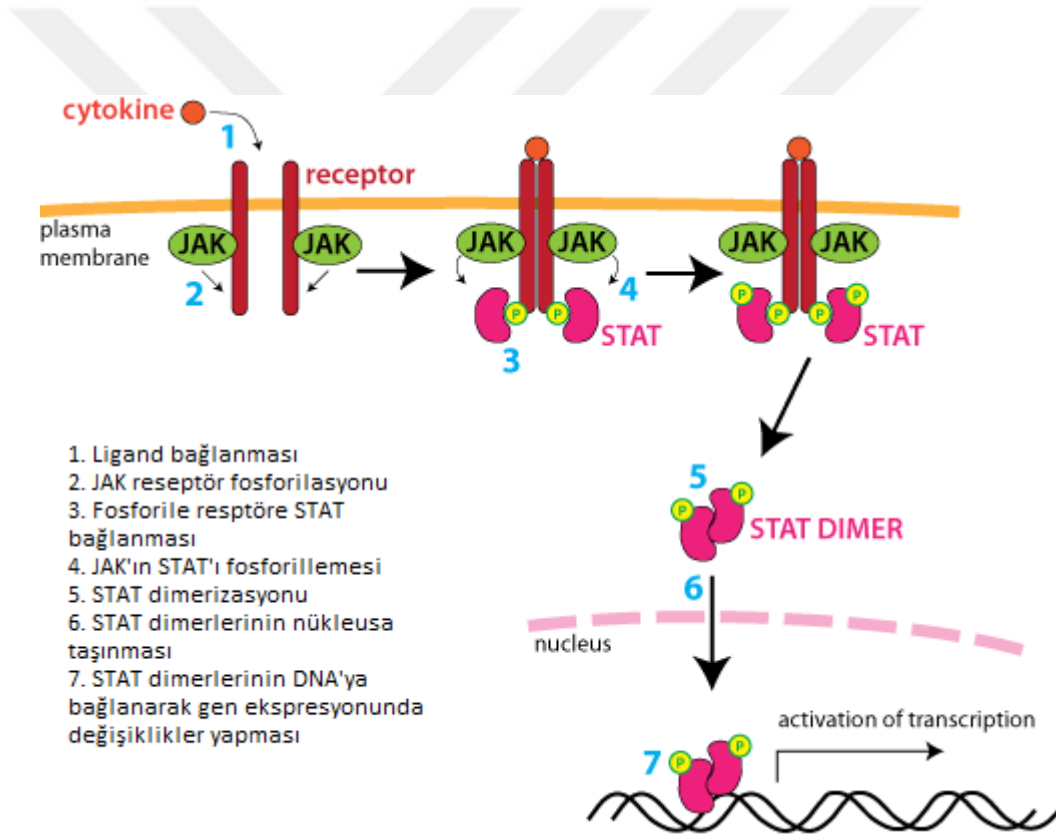
2.5.1. Janus Kinaz (JAK) Ailesi

Sitoplazmik protein kinazların arasında bulunan JAK ailesi, JAK 1,2,3 ve tirozinkinaz-2 olmak üzere dört bölümden oluşmaktadır (157,158). JAK1, JAK2 ve tirozinkinaz-2 çok çeşitli hücrelerde bulunmasına rağmen JAK3 sadece hematopoetik sistem hücrelerinde bulunur (103-stat makalesi). Ayrıca JAK ailesi dört fonksiyonel homolojik alan içermektedir. Bunlar; SH2, Psödokinaz, FERM ve Tirozin Kinaz'dır. J1 tirozin kinaz, J2 psödokinaz, J3 ve J4'ün bir parçası, SH2 olarak fonksiyon görmektedir. J4'ün diğer parçası ve J5-7 ise FERM olarak işlev görmektedir. Bunlar, sitokin reseptörü ile ilişki kurarlar (158,159). Psödokinaz bölgesinin, tirozin kinaz fonksiyonu yoktur. Bu bölge, JAK proteinlerinin inaktivasyonunu düzenler (159).

2.5.1.1. JAK/Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyonel Aktivatör Yolağı (JAK/STAT Yolağı)

Reseptörler büyüme faktörleri ile bağlanarak aktive olurlar ve sitoplazmada bulunan hedef proteinlerle etkileşerek sinyal iletimi oluştururlar. Diğer önemli tirozin kinazlar, sitoplazmik tirozin kinazlardır. Bilinen 32 çeşit vardır. Örnek olarak JAK, Src, Abl, fokal adezyon kinazı verilebilir (160). Tirozin kinazların, hem membranik hem stoplazmik, sürekli ve kontrolsüz uyarımı onkogenezi başlatır.

JAK/STAT3 yolağı, hücreler arasındaki sitokin sinyallerinin nükleusa iletilmesinde önemlidir. Hücre büyümesi ve diferensiyasyonu içeren olayları düzenler (161). Bu yüzden JAK/STAT yolağı onkogenez için kritik bir öneme sahiptir (162).



Şekil 2: JAK/STAT yolağı (<https://courses.washington.edu/conj/bess/jakstat.htm>)

2.5.1.2. JAK/STAT3 Yolağının Negatif Düzenleyicileri

Pek çok kanserin oluşumunda, JAK/STAT3 yolağının negatif geri dönüş kontrolündeki bozulmalar yer almaktadır. Bu yolak üç protein ailesi tarafından

kontrol edilir. Bunlar; STAT aktivasyonunu inhibe eden protein (PIAS), SH2 içeren fosfatazlar (SHP), Sitokin sinyali baskılayıcı protein ailesi (SOCS)'dir (162,163).

- PIAS:

STAT aktivasyonunu inhibe eden bu protein hedef DNA'lara bağlanarak transkripsiyonu baskılar. PIAS proteinleri, transkripsiyonel koregülatör olarak önemli işlevlere sahiptirler (157,164).

- SHP:

SH2 içeren fosfatazlar (SHP), daha yeni keşfedilen bir inhibitör olup, sitokin reseptörleri ve JAK'ın defosforilasyonu yoluyla inhibisyon yaptığı düşünülmektedir (162).

- SOCS:

SOCS üyelerinde karboksi terminal ucunda SH2 ve SOCS bulunur. Bağlanılan bölgenin proteozomal yıkımında önemli rol oynamaktadır (165). JAK proteinine bağlanıp aktive olmasını durdururlar ve sonuç olarak STAT proteinlerinin JAK proteinlerine bağlanması engellenmiş olur (157,164).

2.5.2. STAT Ailesi

STAT ailesi, hormon, sitokin ve büyüme faktörlerinin etkilerinin düzenlenmesinde görev alan sitoplazmik transkripsiyon faktörleridir. STAT proteinleri yedi alt bölümden oluşur. Bunlar; STAT1-4, STAT5a, STAT5b ve STAT6'dır (158,166,167).

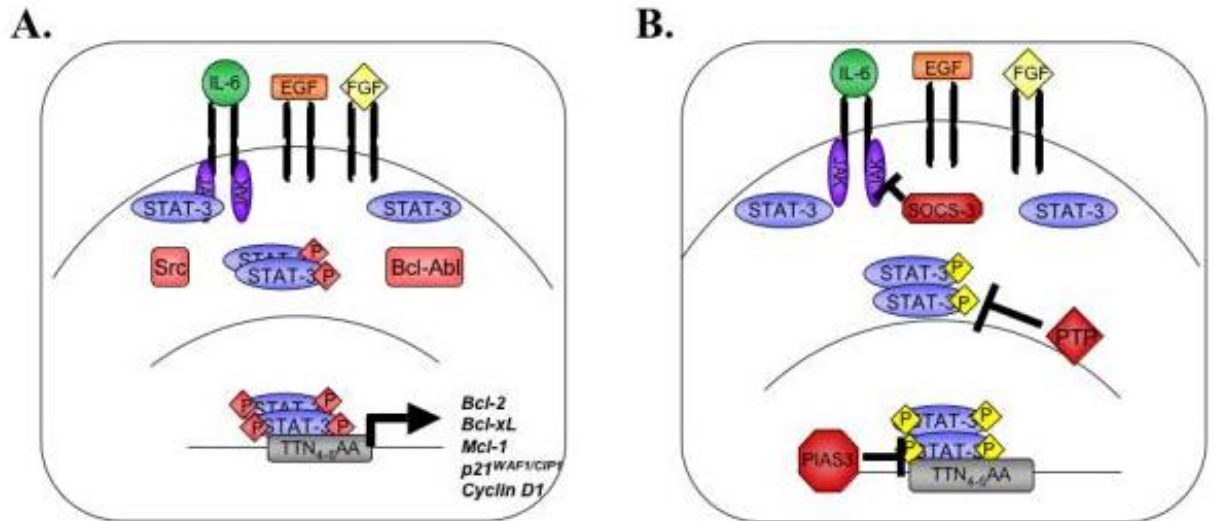
Her bir STAT proteinin 7 fonksiyonel bölgesi bulunmaktadır. Bunlar;

- Tirozin aktivasyon bölgesi
- SH2 bölgesi
- Aminouç bölgesi (NH₂)
- Kıvrılmış bölge (coiled-coil)
- DNA bağlama bölgesi

- Bağlayıcı bölge ve
- Transkripsiyonel aktivasyon bölgesidir.

Fosforile olamayan STAT'lar arasında homotipik dimer oluşumunu aminouç bölgesi desteklemektedir. Kıvrılmış bölge ise düzenleyici proteinlerle alkalıdır. Nükleer giriş-çıkışın kontrolünden sorumludur. Nükleer giriş-çıkışın düzenlenmesinden ise DNA bağlama bölgesi sorumlu tutulmaktadır. Bağlayıcı bölge, DNA bağlayıcı motif için çalışmaktadır. Aktif STAT dimerlerinin oluşumu ve reseptör zincirinde iç göç hareketinden sorumlu bölge SH2 bölgesidir. İnaktif homodimerin dış yüzünde bulunan Tirozin aktivasyon bölgesi de SH2 bölgesiyle benzer görevler yapmaktadır. İyi bir uyum yakalamak için gerekli kritik yapısal değişikliklerin yönetiminden sorumludur. Transkripsiyonel aktivasyon bölgesinde, STAT çeşitleri arasında farklılıklar izlenir. Hedef genlerin transkripsiyonel aktivasyonunu düzenlemekten sorumludur (158,159).

IL-6 uyarımı sonucu JAK/STAT yolağı ve sonrasında STAT aktifleşerek çeşitli süreçlere etki eder. Bunlar hücre yaşamı, proliferasyonu, anjiyojenezi ve metastazını etkileyen süreçlerdir. Prostat kanserinin de içinde bulunduğu birçok kanser türünde, JAK/STAT yolağının önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bu sebeple STAT3 kansere karşı ilaçlar için yeni hedef olarak kabul gösterilmektedir (168-170).



Şekil 3: A- STAT3'ün etki mekanizması, B- STAT3 inhibitörleri (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3886801/>)

STAT3'ün baskılanması, Bcl-xL, Bcl-2 gibi anti-apoptotik genlerin düzeylerinin düşmesine ve sonuç olarak bu hücrelerin apoptoza uğramasına sebep olmaktadır (169-171). STAT3 ile aktive olan genler, anti-apoptozu ve hücre çoğalmasını düzenlemektedirler. Bunlar arasında vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), c-myc, Siklin D1 yer almaktadır. Bunlar fosforile olup dimerler oluşturarak aktif formlarına geçerler. Fonksiyonel olabilmek için nükleusa giderler. STAT aktivasyonu, normalde büyüme faktörünün reseptörlere bağlanması, tirozin kalıntısının fosforillenmesiyle başlar. Nükleusta aktive olan STAT molekülü, hedef bölgenin promotor bölümündeki spesifik DNA'ya bağlanarak transkripsiyonu başlatır (171).

2.5.2.1. STAT3

STAT3, son yıllarda geniş çalışmalara sebep olmuş STAT ailesinin en önemli üyesidir. STAT3 sitokin stimülasyonuna maruz kaldıktan sonraki 15-60 dakikada STAT molekülü maksimum fosforilasyona uğrar. Fakat ilerleyen saatlerde bu fosforilasyon kademeli olarak düşer (172). STAT3, JAK ailesiyle özellikle JAK1 tarafından aktive edilir. Aktivasyondan sonra fosforile STAT3 molekülleri nükleusa giderek transkripsiyon genlerini ve proliferasyonu uyarır (173,174). Bununla birlikte STAT3, anti-apoptotik, preproliferatif ve immün yanıt genlerini de düzenler (173,175).

2.5.2.1.1. Hastalıklarda STAT3'ün Rolü

STAT3'ün aberran aktivasyonu sadece onkogeneze değil farklı hastalıklarda da gözlemlenebilir. Örnek olarak, son çalışmalar gösteriyor ki, STAT3 diyabetik nefropatide ve sitokin / beslenmeyle indüklenmiş insülin rezistansında önemli rol oynamaktadır (176,177).

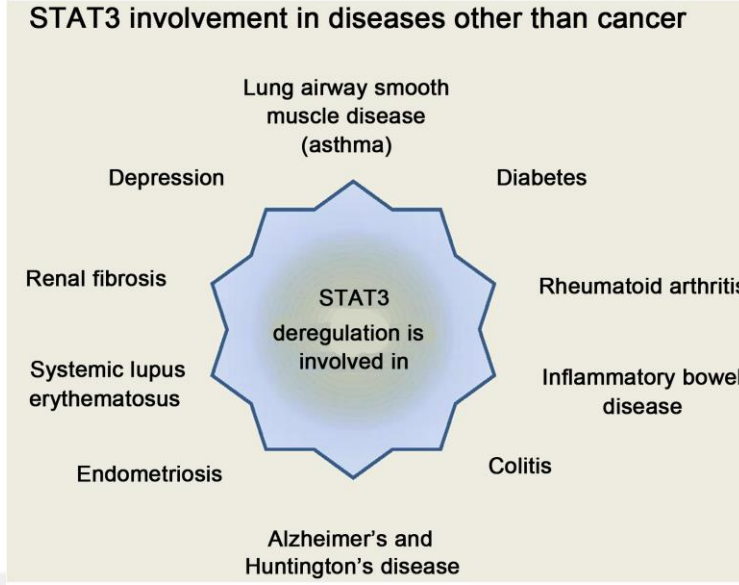
IL6/STAT3'ün aşırı sinyal uyarımı kadınlarda östrojen bağımlı olarak izlenen bir hastalık olan endometriozise de sebep olmaktadır (178).

JAK/STAT yolağı böbreği ilgilendiren pek çok hastalık durumunda aktif bulunmuştur. Matsui ve Meldrum'un yapmış olduğu çalışmada özellikle JAK2 ve STAT3'un renal fibrozis ve korunmuş renal aktiviteye neden olduğu gösterilmiştir (179).

STAT3'un hastalık yapması, IL-6'nın sinyal bozukluklarına da bağlı olabilir. alışmalar gösteriyor ki, IL-6'nın trans-sinyalinin olması (IL-6 kompleksi ve znebilir IL-6 reseptörü) akciğer havayollarında düz kas hastalıkları oluşumu patogenezinde yer almaktadır (180).

Bununla birlikte sistemik lupus eritamatozus hastalığında serumda IL-10'un yüksek seviyelere çıktığı grlmştir. Hedrich ve ark.'ları STAT3 ve STAT5'in regülasyonunu, histon asetiltransferaz p300 ile etkileşime girerek remodelinge uğrayan IL-10'un yaptığını bildirmişlerdir (181). Özellikle sistemik lupus eritamatozuslu hastalarda T hücrelerindeki STAT3'un aktivasyonunun artması, artan IL-10 ekspresyonuna rağmen, STAT3'un STAT5'le kompetitif yarışmasını ve regülatör bölgeleri daha çok kapatmasına sebep olmuştur (181). Bunun sonucu olarak Wang ve ark.'ları STAT3 inhibitörlerinin SLE inhibitörleri olarak kullanılabileceğini savunmuşlardır (182).

Bununla birlikte inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, Alzheimer, Huntington hastalığı ve depresyon gibi pek çok hastalıkta da STAT3 ekspresyon artışı görülebilmektedir (183, 184).



Şekil 4: Stat3'ün kanser dışındaki etki ettiği hastalıklar (http://file.scirp.org/Html/10-8902181_58709.htm)

2.5.2.1.2. STAT3'ün Tümörojenik Rolü

Uygunsuz STAT3 aktivasyonunun onkojeneze katkıda bulunduğu ve malign fenotipin kazanılmasında rol oynadığı gösterilmiştir (185-188). Büyüme faktörleri ve sitokinler aracılığıyla başlayan STAT3 aktivasyonu hücre proliferasyonundaki Fos, Siklin-D, CDC25A, c-Myc salınımını artırır, apoptotik genleri (Fas) baskılar, anti-apoptotik (Bcl-2, Bcl-xl ve Beta2-makroglobulin) genlerin salınımını artırır (189-191).

Persistan STAT3 salınımı pek çok solid ve hematolojik kanserlerde tanımlanmıştır. Gelecekte kanser tedavisinde hedefe yönelik STAT3 ekspresyonunun rol alacağı düşünülmektedir (192). Örneğin over ve prostat kanserleri için Src kinaz tarafından aktive edilen STAT3 salınımı gereklidir (193). Bununla birlikte BRCA-1 gen mutasyonu, prostat kanser hücrelerindeki serin ve tirozin rezidülerindeki STAT3 fosforilasyonunu, hem de STAT3 aktivatörü olan JAK1 ve JAK2'yi indükler (194). Baş ve boyun yerleşimli skuamöz hücreli karsinomunun gelişmesinde STAT3 aktivasyonunun yanı sıra TGF-alfa/EGFR sinyalinin aberran indüksiyonu daha etkili olduğu söylenmiştir (188,195). Ayrıca kolorektal kanserde aktive STAT3

ekspresyonunun tümör invazyonu, lenf nodu metastazı ve tümör grade'i ile ilişkili olduğu görülmüştür (196).

Plazma hücreli malignitelerde B hücrelerinin gelişimini ve diferensiyasyonu sağlayan ana yolak IL-6'nın uyarımı sonucu STAT3'ün transkripsiyonel aktivitesinin artmasına bağlıdır (197,198). Multiple myelomlu hastaların kemik iliğindeki mononükleer hücrelerde STAT3 aktiftir (199). STAT3 ve STAT5 T-hücreli lenfotropik virüs tip-1'de aktiftir (200). STAT3 ve STAT6 fosforilasyonu Hodgkin hastalığındaki Reed-Sternberg hücrelerinde de aktif olarak bulunmuştur (201). Akut myeloid lösemisinin daha agresif seyir izlemesinin nedeni STAT3 overekspresyonudur (202).

2.5.2.1.2.1. STAT3'ün Aşırı Aktivasyonu

Persistan STAT3 salınımının nedenleri STAT3'ün aşırı salınımı veya STAT3'ün negatif regülatörlerinin çalışmamasıdır. Src'yi içeren protein tirozin kinazlarda artmış ekspresyon, kanser hücrelerinde de STAT3 overekspresyonuna neden olurlar (185). Src, Stat3'ü o da tümörojenik hücrel transformasyonu kontrol eden genleri aktive eder (203,204). Glioblastom ve akciğer kanserinde EGFR'deki belli mutasyonlar IL-6 ve dolayısıyla STAT3 aktivasyonuna sebep olurlar (205,206).

STAT3, IL-6 ve IL-10 sitokinleriyle aktive olan bir transkripsiyon faktörüdür. STAT3'ü aktive eden sitokinler de genellikle tümör hücrelerinde bulunur. Bununla birlikte inflamatuvar hücrelerden üretilen bu sitokinler (IL-6, IL-10, IL-11, IL-21, IL-23) tümör progresyonuna da sebep olabilir (207). Bu otokrin ve/veya parakrin yollar STAT3 aktivasyonunu, STAT3 aktivasyonu IL-6 sitokin salınımını, IL-6 salınımı tekrar STAT3 aktivasyonuna neden olarak pozitif feedback sağlamış olur (208).

Çeşitli malignitelerde örneğin hepatosellüler adenom, diffüz büyük B hücreli lenfoma, CD30 pozitif T hücreli lenfomada STAT3'te somatik mutasyonlar saptanmıştır (209-213).

2.5.2.1.2.2. STAT3'ün Negatif Regülasyonunun Bozulması

Stat3'ün devamlı salınımının bir nedeni de negatif kontrolünün bozulmasıdır. SOCS ve protein tirozin fosfatazlar STAT3 fosforilasyonu için gerekli olan homeostazisi sağlarlar (214-216). Yapılan çalışmalar, çeşitli kanser hücrelerindeki SOCS3 genindeki bozuklukların STAT3 fosforilasyonuna, proliferasyon, hayatta kalma ve hareketlilik artışına sebep olduğunu göstermektedir (185).

Hematolojik malignitelerdeki protein tirozin fosfataz ailesinden olan SHP-1'deki, epigenetik değişikliklerden sonra STAT3'ün negatif regülasyonunu yapamadığı da gözlenmiştir (217-219). Bunlara örnek, ALK pozitif anaplastik büyük hücreli lenfoma, kronik myeloid lösemi ve multiple myelom verilebilir (217-220).

Son olarak, aktive STAT3 ile DNA arasına girerek transkripsiyonu düzenleyen PIAS disfonksiyonu da STAT3 negatif regülasyonunu bozar. Örneğin, glioblastomdaki PIAS3'ün disfonksiyone olması sonucu artmış STAT3 ekspresyonu hücre proliferasyonuna sebep olur (221).

2.5.2.1.2.3. STAT3'ün Tümör Supresif Rolü

STAT3'ün onkojenik rolü pek çok kanserde gösterilmiştir. Yine de, daha az sayıdaki yeni araştırmalar, STAT3'ün tümör baskılayıcı rolünü de ima etmektedir.

De la Iglesia ve ark.'ları, glioblastomlu farelerden alınan astrositlerde PTEN ekspresyonunun yokluğunda STAT3'ün tümör supresör etkisini göstermişlerdir (222). Başka bir yönden de glioblastom hücrelerinin nükleusunda EGFR-3 koekspresyonunu takiben STAT3'ün onkojenik etkisi izlenmiştir (222).

İlaç kaynaklı karaciğer karsinogenezinde farklı karsinojenleri kullanarak yapılan bir çalışmada, farelerdeki STAT3'ün rolünün verilen karsinojene göre değiştiği gözlenmiştir. Özellikle STAT3 eksprese eden hepatositlere göre STAT3 ablasyonu yapılan hepatositler karbon tetraklorür verildiğinde daha az tümör oluşumuna neden olurken, dietilnitrozamin verildiğinde daha çok tümör oluşumu izlenmiştir. Çalışmalar, STAT3'ün aynı kanserde hem tümör baskılayıcı hem tümörojenik rol

oynayabileceğini ortaya koymuştur. STAT3 işlevinin hücrelerin genetik veya biyokimyasal zemine bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca, Wang ve ark.'ları hepatik kanser hücrelerindeki STAT3'ün, tümör büyümesine neden olarak tümör evresini değiştirebileceğini de ortaya koymuşlardır (223).

Ettl ve ark.'ları 286 tükürük bezi kanserini incelemiş ve güçlü nükleer pSTAT3 ekspresyonu olan hastaların orta veya zayıf nükleer boyama gösteren hastalara göre daha iyi klinik sonuçlara sahip olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca düşük histolojik grade'li hastalarda güçlü nükleer boyanma, uzak metastaz ve lenf nodu tutulumu ile alakalı olarak bulunmuştur (224).

2.5.2.1.2.3. IL-6 / STAT3 Sinyalizasyonu ve Kanserdeki Rolü

IL-6, immün ve inflamatuvar olaylarda T hücre ve makrofajlar tarafından salınan bir sitokindir. JAK'lar özellikle JAK1 spesifik tirozin rezidülerini fosforile ederek STAT3'ü aktive eder. STAT3 fosforile olduğunda dimer formuna dönüşerek sitoplazmadan nükleusa gider. Nükleusta ki Siklin-D1, bcl-xL, c-myc, Mc11 ve VEGF'yi stimüle eder (225).

Chang ve ark.'ları IL-6'nın geçici yükselmesinin STAT3 tirozin fosforilasyonuna ve bunun da küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında, nöroendokrin diferensiyasyona ve hücre proliferasyonuna neden olduğunu ortaya koymuşlardır (226).

Dahası, Liu ve ark.'ları IL6-STAT3-AR kaskadının, prostat kanserinde enzalutamid (androjen reseptör antagonisti ilaç) direnci için önemli bir regülatör olduğunu göstermiştir. Bu çalışma niclosamide'in, IL6-STAT3-AR yolağını hedef alabileceğini böylece enzalutamid direncinin de üstesinden gelebileceğini ve ileri dönem prostat kanserinde migrasyon ve invazyonu inhibe edebileceğini göstermektedir (227).

2.5.2.1.3. Serin Fosforilasyonunda STAT3'ün Rolü

Serin fosforilasyonunun artmış nükleer translokasyon ve artmış transkripsiyonel aktivite ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (228,229). Dahası, MEK-ERK sinyalizasyonu sonucu Ser727 üzerindeki Ras'ın indüklediği STAT3'ün fosforile olduğu ve mitokondriyal STAT3'ün hücrel transformasyon sırasında Ras-MEK-ERK yolağının substratı olarak kullanılması açısından çok önemli bir molekül olduğu gösterilmiştir (230).

Buna ek olarak, Ser727 fosforilasyonunun, kronik lenfositik lösemi, prostat ve meme kanseri gibi malignitelerde büyüme ve transformasyonla alakalı olduğu ortaya konulmuştur (231,232).

Özetle, birçok çalışma, STAT3 yolağının bozulmasının çeşitli hastalıklarda, birçok kanser türünde yolağın normal çalışmasının ise hücrel stabilitede önemli rol oynadığını göstermektedir. IL-6/JAK yolağı, STAT3 sinyalizasyon kaskadını aktive ederken, STAT3 aktivasyonunun da tümör gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Daha ilgi çekici ve farklı olan sonuçlar ise STAT3'ün tümör supresör olarak etki gösterebilmesidir.

STAT3 aktivasyonunun karmaşıklığının ve bu sinyal yolağının kanserdeki öneminin anlaşılması, kanser de dahil olmak üzere çeşitli bozukluklarda yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesi için önemlidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2015/1 numaralı karar ile onay alındıktan sonra başlandı.

Bu çalışmaya Ocak 2013-Mart 2017 yılları arasında Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarına histopatolojik tetkik amacıyla gönderilmiş 153 vaka dahil edildi.

Seçilen vakalardan uygun parafin bloklar arşivden çıkarıldı. Bu parafin bloklardan poly-L-Lizin ile kaplı lam üzerine 4 mikronluk ikiye kesit alındı. PanRas ve STAT3 primer antikorları immünohistokimyasal prosedür uygulanarak Leica-Bond Max otomatik IHC/ISH boyama makinesi ile boyandı. Boyanma şiddetleri ışık mikroskopik olarak değerlendirilip derecelendirildi.

3.1. Olgu Seçimi

Bu çalışmada 34 adet radikal prostatektomi materyali, 80 adet TUR-P materyali, 39 adet prostat ince iğne biyopsi materyali kullanıldı. Patoloji sonuçlarına göre hastalar benign ve malign olmak üzere 2 gruba ayrılarak istatistiksel analize tabi tutuldu. Bu hastaların 73 tanesi malign tanı, 80 tanesi benign tanıydı. 73 malign vakanın 50'si orta derece (Gleason grade 5-7), 23'ü yüksek dereceli (Gleason grade 8-10) olarak değerlendirildi. Olguların verilerine ve evreleme bilgilerine Ordu Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı arşiv kayıtlarından ulaşıldı.

Parafin bloklardan hazırlanan, hematoksilin&eosin ile boyanan, 4 mikron kalınlığındaki arşiv kesitleri yeniden incelenerek WHO Gleason Skorumuna göre yeniden değerlendirildi. Her vakadan tümörü en iyi gösterdiğine inanılan bir kesit immünohistokimyasal çalışma için kullanıldı. Seçilen kesitte mümkün olduğunca normal prostat dokusu içermesine dikkat edildi. Böylece yapılacak olan immünohistokimyasal çalışmada kullanılan belirleyiciler için pozitif kontrol sağlanmış oldu.

3.2. İmmünohistokimyasal Boyama

Dört mikron kalınlığındaki kesitler, elektrostatik yüklü lamlara (ISOTHERM, positive charged) alındı ve deparafinize olması için etüvde 60 derecede iki saat süresince bekletildi. Sonrasında 15 dakika ksilen ve ardından 15 dakika alkol ile rehidrate edilip distile su içerisinde 5 dk bekletildi. Tüm immünohistokimyasal boyama süreci Leica Bond-max tam otomatik boyama cihazında yapıldı. Sonrasında kesitlerin dehidratasyonu, ksilen ile şeffaflaştırılması ve lamelle kapatılması elde yapılarak işleme son verildi.

ANTİKOR	KONSANTRASYON	ÜRETİCİ FİRMA	POZİTİF KONTROL	PRİMER ANTİKOR BEKLEME SÜRESİ	ENZİM AŞAMASI
PanRas	1: 200	Santa Cruz	Apendiks	20 dk	EDTA
STAT3	1: 50	Santa Cruz	Endometriozis	40 dk	EDTA

Tablo 2. Kullanılan primer antikorların özellikleri

3.3. İmmünohistokimyasal Boyanmanın Değerlendirilmesi

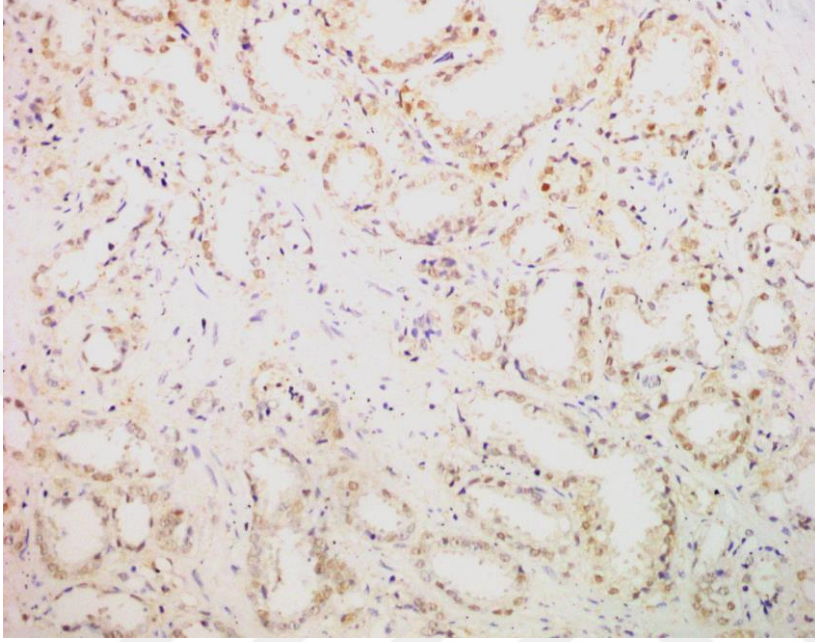
Çalışmada klinik ve patolojik parametrelerin yanısıra PanRAS ve STAT3 boyanma şiddetinin değerlendirilmesinin istatistiksel çalışmaları yapılarak, bu parametrelerin prognoz üzerine etkisinin olup olmadığı ortaya konulmak istenmiştir.

STAT3 ekspresyonu sitoplazmik ve/veya nükleer olarak izlenmiş olup toplam dokunun %0-20 arasında ise +/+++, %20-40 ise ++/+++, %40'tan fazla ise +++/+++ olarak kabul edilmiştir.

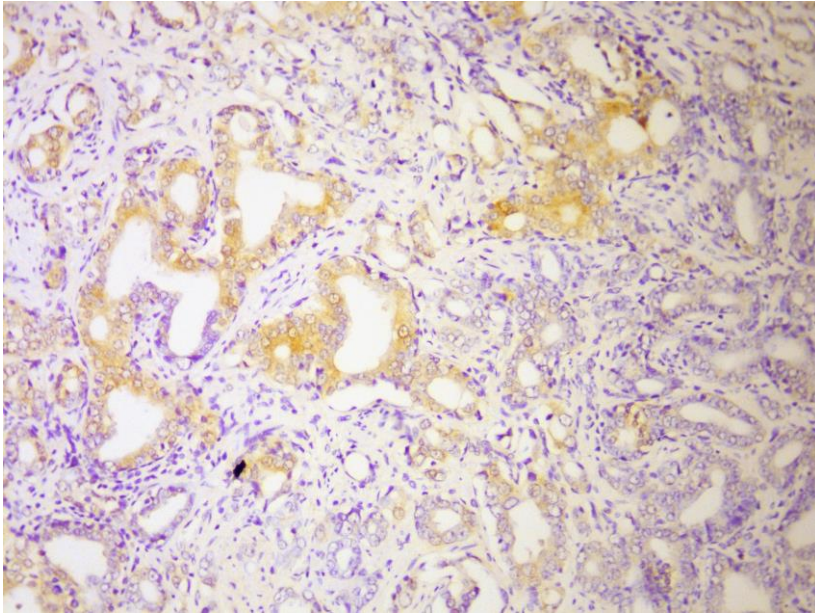
PanRas ekspresyonu nükleer olarak izlenmiş olup toplam dokunun %0-25 arasında ise +/+++, %25-50 arasında ise ++/+++, %50'den fazla ise +++/+++ olarak değerlendirilmiştir.

PanRas ve STAT3 ekspresyonunun radikal prostatektomi uygulanan 34 hastada çeşitli prognostik parametrelerle (yaş, gleason skor, tümör yüzdesi, cerrahi

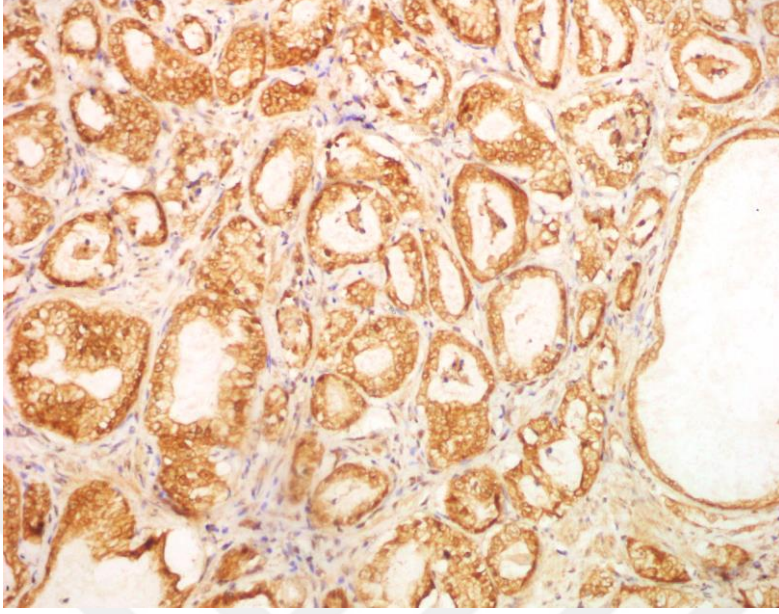
sınırdaki tümör izlenmesi, PNI, LVI, SVI, kapsülde tümör olması, duktus deferens invazyonu) istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığına bakılmıştır.



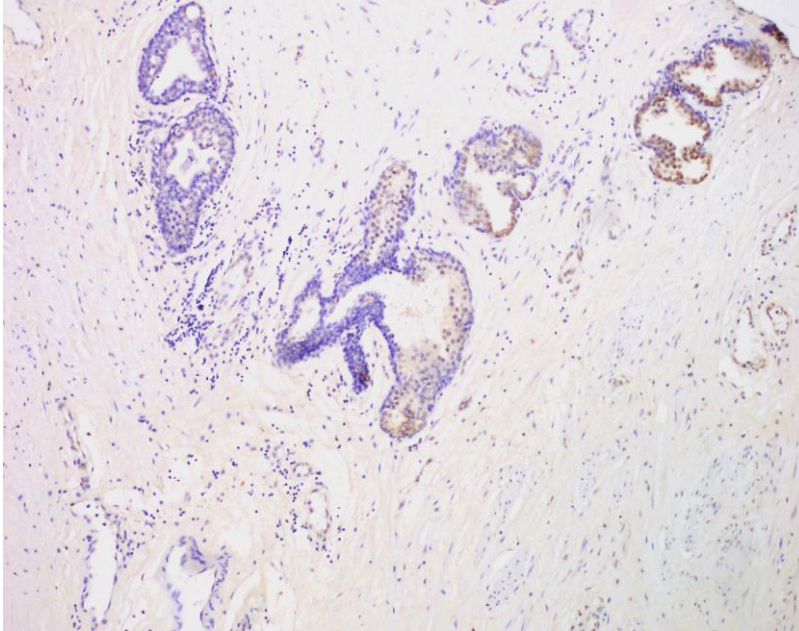
Resim 3: Tümör hücrelerinin PanRas ile ++/+++ nükleer boyanması



Resim 4: Tümör hücrelerinin STAT3 ile ++/+++ sitoplazmik boyanması



Resim 5: Tumor hücresinin STAT3 ile +++/+++ sitoplazmik boyanması



Resim 6: Benign glandlarda da izlenebilen STAT3 boyanması

3.4. İstatiksel Analiz

Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20,0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Veriler değerlendirilirken Ki-kare, Fisher Exact, Binary Lojistik Regresyon testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Olguların Genel Özellikleri

Çalışmada 2013-2017 yılları arasında 34 (%22,2) radikal prostatektomi, 39 (%25,4) prostat iğne biyopsisi sonrası tanı almış toplam 73 (%47,6) prostat karsinomu, 80 (%52,4) benign prostat hiperplazi tanılı hasta incelenmiştir. Tüm vakalar irdelendiğinde yaşları 51 ve 88 arasında olup yaş ortalaması 68,5'tir.

Prostat adenokarsinomlu 73 hastanın yaşları 51 ve 88 arasında olup ortalama yaş 68.3'tür. Benign prostat hiperplazili 80 hastanın yaşları 51 ve 85 arasında olup ortalama yaş 68.8'tür.

Çalışmaya alınan 73 adenokarsinom olgusunun 21'i (%28.7) Gleason prognostik grup 1, 19'u (%26) Gleason prognostik grup 2, 10'u (%13.7) Gleason prognostik grup 3, 10'u (%13.7) Gleason prognostik grup 4, 13'ü (%17.9) Gleason prognostik grup 5 olarak değerlendirilmiştir.

Radikal prostatektomi yapılan 34 hastada tümör yüzdesi %10 ve altında olan hasta sayısı 13 (%38.2), %11-30 arası olan 15 (%44.2), %31 ve üzerinde olan hasta sayısı 6 (%17.6)'dır. Cerrahi sınırdaki tümör izlenen hasta sayısı 20 (%58.8), izlenmeyen hasta sayısı 14 (%41.2)'tür. Lenfovasküler invazyon izlenen hasta sayısı 1 (%2.9), perinöral invazyon izlenen hasta sayısı 28 (%82,3), kapsül dışı uzanım gösteren hasta sayısı 25 (%73.5), seminal vezikül invazyonu gözlenen hasta sayısı ise 1 (%2,9)'dir.

Tümörlü 73 vakanın 26 (%35.7)'sında PanRas negatif, 41 (%56.1)'inde (+/+++), 6 (%8.2)'sında (++) şiddetinde boyanma izlenmiştir. Olguların hepsine bakıldığında (+++/++) şiddetinde boyanma izlenen vaka olmamıştır. Tümör

izlenmeyen 80 vakadaki PanRas ekspresyonu, 54 (%67.5)'ünde negatifken, 26 (%32.5)'sında (+/+++)'te şiddetinde ekspresyon göstermiştir. Diğer şiddetlerde boyanma izlenen vaka olmamıştır.

	PanRas		Toplam
	Negatif	Pozitif	
BPH	54 (%67.5)	26 (%32.5)	80 (%100)
Pca	26 (%35.6)	47 (%64.4)	73 (%100)

p< 0.001

Tablo 3: Tümörlü ve tümörsüz vakalardaki PanRas ekspresyonunun karşılaştırılması

Tümörlü ve tümörsüz vakaların PanRas ekspresyonu istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur (p<0.001).

	X ² değeri	'p' değeri
Pearson Chi-Square	15,553 ^a	0,000
Continuity Correction ^b	14,302	0,000
Likelihood Ratio	15,818	0,000
Linear-by-Linear Association	15,452 ^c	0,000
N	153	

Tablo 4: Yapılan Ki-kare testi değeri ve p değeri

Tümörlü vakaların tümörsüz vakalara göre PanRas eksprese etme oranı 3.75 kat artmıştır (odds ratio: 3.75).

	Değer	95% Confidence Interval	
		En düşük	En yüksek
Odds Ratio	3,754	1,922	7,334
RAS negatif	1,895	1,344	2,673
RAS pozitif	0,505	0,353	0,723
N	153		

Tablo 5: Odds ratio değeri

Tümörlü vakaların Stat-3 ekspresyonuna bakıldığında 22 (%39.7)'sinde (+/+++), 18 (%30.2)'inde (++)/+++), 4 (%5.4)'ünde (+++/+++) şiddetinde boyanma izlenmiştir. 29 (%39.7) vakada hiç boyanma gözlenmemiştir. Tümörsüz 80 vakaya baktığımızda 57 (71.25)'sinde (+/+++)'de boyanma izlenirken, 23 (%28.75) vakada hiç boyanma izlenmemiştir. Tümörlü ve tümörsüz vakalardaki Stat-3 ekspresyonu istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

	STAT3			Toplam
	Negatif	(+) boyanma	(++) boyanma	
BPH	23 (%28.8)	34 (%42.5)	23 (%28.8)	80 (%100)
Pca	29 (%39.7)	22 (%30.1)	22 (%30.1)	73 (%100)

p= 0.2

Tablo 6: Tümörlü ve tümör izlenmeyen vakaların Stat-3 ekspresyonu karşılaştırması

Bunlar irdelendikten sonra PanRas ve Stat-3 ekspresyonunun diğer prognostik parametrelerle (yaş, cerrahi sınır pozitifliği, perinöral invazyon vb.) olan ilişkisine bakılmıştır. Prostat adenokarsinomunun yaş ile ilişkisi incelenmiştir. Prostat adenokarsinomlu hastalar yaşına göre gruplara ayrılmıştır. 50 yaşından daha küçük hasta olmadığı için sınıflama 51 yaşından başlatılarak 51-59 yaş grup 1, 60-69 yaş grup 2, 70 yaş ve üzeri grup 3 olarak ele alınmıştır. Bu grupların PanRas ve Stat-3 boyanmasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır.

	PanRas	
	Negatif	Pozitif
Grup 1	5 (%6.8)	7 (%9.5)
Grup 2	10 (%13.6)	17 (%23.2)
Grup 3	11 (%15)	23 (%31.5)
Toplam	26 (%35.6)	47 (%64.3)

p= 0.83

Tablo 7: Malign vakalarda yaş gruplarına göre PanRas ekspresyonu

	STAT3		
	Negatif	(+) boyanma	(++) boyanma
Grup 1	4 (%5.4)	6 (%8.2)	2 (%2.7)
Grup 2	12 (%16.4)	14 (%19.1)	1 (%1.3)
Grup 3	13 (%17.8)	20 (%27.3)	1 (%1.3)
Toplam	29 (%39.7)	40 (%54.7)	4 (%5.4)

p= 0.43

Tablo 8: Malign vakalarda yaş gruplarına göre Stat-3 ekspresyonu

Prostat adenokarsinomu olan hastaların Gleason skoruna göre PanRas ve Stat-3 ekspresyonlarına bakılmıştır. Gleason grade'i (3+3) olan hastalar grup 1, (3+4) olan hastalar grup 2, (4+3) olan hastalar grup 3, Gleason grade'i toplamda 8 yapan hastalar grup 4, toplamda 9-10 olan hastalar grup 5 olarak sınıflandırılmıştır. Gleason grade'lere göre bakılan PanRas ve Stat-3 ekspresyonlarında anlamlı farklılık izlenmemiştir.

	PanRas		Toplam
	Negatif	Pozitif	
Grup 1	8 (%38.1)	13 (%61.9)	21 (%100)
Grup 2	5 (%26.3)	14 (%73.7)	19 (%100)
Grup 3	4 (%40)	6 (%60)	10 (%100)
Grup 4	3 (%30)	7 (%70)	10 (%100)
Grup 5	6 (%46.2)	7 (%53.8)	13 (%100)
Toplam	26	47	73

p= 0.8

Tablo 9: Gleason grade'lerine göre PanRas ekspresyonu

	STAT3			Toplam
	Negatif	(+) boyanma	(++) boyanma	
Grup 1	9 (%42.9)	11 (%52.4)	1 (%4.8)	21 (%100)
Grup 2	9 (%47.4)	8 (%42.1)	2 (%10.5)	19 (%100)
Grup 3	2 (%20)	8 (%80)	0 (%0)	10 (%100)
Grup 4	4 (%40)	5 (%50)	1 (%10)	10 (%100)
Grup 5	5 (%38.5)	8 (%61.5)	0 (%0)	13 (%100)
Toplam	29	40	4	73

p= 0.67

Tablo 10: Gleason grade'lerine göre Stat-3 ekspresyonu

Diğer prognostik parametreler, PanRas ve Stat-3 boyanma şiddetine göre değil de var/yok olarak değerlendirilmiştir. Bunlardan biri, cerrahi sınırdaki tümör izlenip izlenmemesidir.

	PanRas		Toplam
	Negatif	Pozitif	
Cs negatif	10 (%71.4)	4 (%28.6)	14 (%100)
Cs pozitif	7 (%35)	13 (%65)	20 (%100)

p= 0.037

Tablo 11: Cerrahi sınır pozitif olan vakalarda PanRas ekspresyonu

PanRas ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı (p=0.037) olup, cerrahi sınırı pozitif olan olgularda negatif olan olgulara göre PanRas ekspresyonunun 4.64 kat daha fazla olduğu ortaya çıkmıştır.

	X ² değeri	'P' değeri
Pearson Chi-Square	4,371 ^a	0,037
Likelihood Ratio	4,485	0,034
Linear-by-Linear Association	4,243 ^c	0,039
N	34	

Tablo 12: Cerrahi sınır pozitifliği izlenen vakaların kıkare ve 'p' değerleri

Stat-3 ekspresyonu ile cerrahi sınır arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

	STAT3		Toplam
	Negatif	Pozitif	
Cs negatif	4 (%28.6)	10 (%71.4)	14 (%100)
Cs pozitif	7 (%35)	13 (%65)	20 (%100)

p= 0.69

Tablo 13: Cerrahi sınır pozitif olan vakalarda Stat-3 ekspresyonu

Bunlar dışındaki diğer prognostik parametreler kapsül dışına yayılım, seminal vezikül, duktus deferens, lenfovasküler boşluk ve perinöral invazyonlardır. Bunlardaki PanRas ve Stat-3 ekspresyonlarına bakıldığında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır.

		PanRas		STAT3	
		Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif
LVİ	yok	16 (%48.5)	17 (%51.5)	11 (%33.3)	22 (%66.7)
	var	1 (%100)	0 (%)	0 (%)	1 (%100)
	x ² değeri	1.030		0.493	
	p değeri	0.31		0.48	
PNİ	yok	5 (%83.3)	1 (%16.7)	3 (%50)	3 (%50)
	var	12 (%42.9)	16 (57.1)	8 (%28.6)	20 (71.4)
	x ² değeri	3.238		1.037	
	p değeri	0.72		0.309	
SVİ	yok	16 (%48.5)	17 (51.5)	11 (%33.3)	22 (%66.7)
	var	1 (%100)	0 (%)	0 (%)	1 (%100)
	x ² değeri	1.030		0.493	
	p değeri	0.31		0.48	
Kaps inv	yok	5 (%55.6)	4 (%44.4)	2 (%22.2)	7 (%77.8)
	var	12 (%48)	13 (%52)	9 (%36)	16 (%64)
	x ² değeri	0.151		0.574	
	p değeri	0.69		0.44	

Tablo 14: Diğer prognostik parametreler, ki-kare ve p değerleri

5.TARTIŞMA

Prostat kanseri, erkeklerde en sık görülen kanserdir (2). Görülme sıklığı yaş ile doğru orantılı olarak artmaktadır. 49 yaşından küçük bir erkeğin prostat kanseri olma olasılığı yaklaşık 1/403 iken, 70 yaşından büyük erkeklerin 1/12'dir (3). Dünyanın her yerinde her geçen gün prostat kanseri tanısı alan hasta sayısı artmaktadır. Prostat kanserine bağlı ölümler erken tanı ve tarama testleriyle her geçen yıl azalmakla birlikte akciğerden sonra erkeklerde kanser ölümlerinden sorumlu ikinci hastalıktır (2).

Tedavinin düzenlenmesi açısından prognozu belirlemek çok önemlidir. Üzerinde hala çalışılan prognostik faktörler; yaş, Gleason skoru, serum PSA düzeyi, kapsül dışına uzanım, LVI, PNI, SVI ve duktus deferens invazyonudur. Literatürde, prostat karsinomu tedavi rejimlerine katkı sağlamak ve prognozu değerlendirmek için birçok çalışma mevcuttur. PanRas ve STAT3 ile ilgili prostat dışında (serviks, meme, akciğer kanserleri gibi) pek çok çalışma olması fakat prostat ile ilgili çalışmaların az olması dikkati çekmiştir.

Bu çalışmada JAK-STAT yolağı STAT3 ile, MAP-Kinaz yolağı PanRas ile değerlendirilmiştir. Bu iki yolağın birbirlerini etkileyip etkilemedikleri irdelenmeye çalışılmıştır. Ayrıca malign vakalar ile benign vakalar arasında ve prognostik parametreler arasında ilişki olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Ras mutasyonlarının prostat gibi bazı organlarda daha az izlendiği belirtilmiştir (233). BPH ve prostat kanserli hastalar üzerinde yapılan Ras çalışmaları bu nedenle daha az sayıdadır.

Sun ve ark.'larının 2009 yılında yapmış olduğu bir çalışmada, prostat dokusunda Ras'ın karsinogenezde yer aldığını, vazodilatör ve kaliüretik peptidin de siklik GMP yoluyla Ras'ı inhibe ederek antikanser etki gösterdiğini rapor edilmiştir (234).

Pearson ve ark.'larının 2009'da yapmış olduğu bir çalışmada K-ras ve β -katenin kombine onkojenik mutasyonlarının, AR, siklooksijenaz-2 ve c-Myc'in de bu olaya sinerjik artış göstermesinin, prostat tümörünün invaziv karsinomaya hızla ilerlemesine neden olduğu gösterilmiştir (235).

2011 yılında Agell ve ark.'ları Ras-MAPK yolları ile ilgili bir çalışma yapmışlar ve bu çalışmada Fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K)-AKT ve Ras-MAPK yollarının bileşenlerinde olan işlev kaybı veya ekspresyon artışının çok sayıda kanser türünde rol aldığını gözlemlemişlerdir. PIK3CA, BRaf, KRas ve AKT1 mutasyonlarının, prostat tümörlerinde çok seyrek olduğunu ortaya koymuşlardır (236).

Carter ve ark.'larının yapmış olduğu bir çalışmada Hras, Kras ve Nras genlerinin nokta mutasyonlarının normal hücre genleri, aktive edilmiş kanserojenlere dönüştürebileceği gösterilmek istenmiş ve prostat kanserinde Ras gen mutasyonları incelenmiştir. Sonuç olarak prostat tümörlerinde Ras gen mutasyonlarının sıklığı düşük olmakla birlikte, bu mutasyonların varlığı hastalığın ilerlemesinde veya prostatik adenokarsinomun duktal varyantının gelişiminde rol oynayabileceği ortaya konulmuştur (237).

Bu çalışmada da PanRas ekspresyonunun malign vakalarda benign vakalara göre 3.75 kat daha fazla olduğu ve kötü prognostik parametre olan cerrahi sınır pozitifliği ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Cho ve ark.'larının 2006 yılında yapmış oldukları bir çalışmada prostat adenokarsinomlarında BRaf ve KRas mutasyonları araştırılmıştır. BRaf ve KRas mutasyonunun ikisini birden içeren hiçbir tümör tipi izlenmemiştir. BRaf mutasyonu bulunan prostat adenokarsinomlarında, serum PSA düzeyi, Gleason skorları ve tümör evreleri KRas mutasyonu olanlara kıyasla daha yüksek görülmüş ve ikisinde de farklı klinikopatolojik özellikler izlenmiştir (238).

Bu çalışmada Gleason skor ile ilişkisi değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p= 0.8$). Tümör evrelemesi açısından veriler yeterli olmadığı için daha ileri yorum yapılamamıştır.

2013 yılında Pan ve ark.'ları prostat kanserinde Ras ilişkili alan ailesi protein 1A (RASSF1A)'nın patolojik özellikler ve tümör evresi arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlı yayınlanmış çalışmaların bir meta-analizini yapmışlardır. Bu araştırmada toplam 1431 olgu ve 565 kontrol içeren 16 çalışma toplanmıştır. Yapılan meta-analiz sonucunda RASSF1A promotör metilasyonunun prostat karsinom tanısında ve tedavisinde potansiyel bir biyobelirteç olduğu düşünülmüştür (239).

2017 yılında Lang ve ark.'ları birçok prostat kanserinin standart ajanlarla tedaviye dirençli kalmaya devam etmesi üzerine yeni moleküler hedeflerin belirlenmesi ve onlara yönelik yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesi amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada Ras ve Arf1 gibi GTPazların ileri dönem prostat kanserinde upregüle olduğu ve ilaç direncine sebebiyet verdiği düşünülmüştür. Çalışmanın sonucunda ise eşzamanlı Arf1 ve Ras blokajının prostat kanseri gelişimini önlemede potansiyel terapötik bir strateji olabileceği düşünülmüştür (240).

Bu çalışmada da BPH ve prostat kanserli hastaların PanRas ekspresyonları karşılaştırıldığında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür. Prognostik parametrelerle olan ilişkisi değerlendirilmiş ve ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Yine bu çalışmada da BPH ve prostat kanserli hastaların PanRas ekspresyonları karşılaştırıldığında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür ($p < 0.001$).

Diğer prognostik parametrelerden olan kapsül dışına yayılım, SVİ, LVİ, PNI, duktus deferens invazyonu açısından PanRas ve STAT3 ekspresyonu değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.

1986 yılında Viola ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada olağan ve neoplastik prostat hücrelerinde değişmemiş ve mutasyon geçirmiş Ras onkogen proteininin (p21) ekspresyonu değerlendirilmiştir. Olağan prostat dokusunda ve 19 benign prostat hiperplazide negatif olan bu antijen, Grade I tümörlü 6 prostatın 2'sinde, Grade II tümörlü 6 hastanın 4'ünde, daha yüksek grade'li hastaların 17'sinde pozitif tespit edilmiştir. p21 antijen ekspresyonunun nükleer anaplazi ile kuvvetli korele olduğu ve glandüler diferansiyasyon derecesi ile ters orantılı olduğu izlenmiştir. P21 antijeninin tümör karsinoembriyogenik antijen ve PSA'sı ile karşılaştırılması sonucu, Ras p21'in histolojik tümör grade'i ile korele olan tek fenotipik belirteç olduğunu görülmüştür.

Bu sebeple, Ras onkogen p21'in, prostat kanseri olan hastaların prognozlarının belirlenmesinde histopatolojik olarak yararlı bir belirteç olabileceği düşünülmüştür (241).

Bu çalışmada ise %28.7'i Gleason prognostik grup1, %26'sı Gleason prognostik grup 2, %13.7'si Gleason prognostik grup 3, %13.7'si Gleason prognostik grup 4, %17.9'u Gleason prognostik grup 5 olarak değerlendirilmiş olup PanRas (p= 0.8) ve STAT3 (p= 0.067) ile anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Ras ile ilgili farklı çalışmalarda, Ras3 için guanil nükleotid salıcı proteinin ekspresyonu (RasGRP3) araştırılmıştır. Artmış RasGRP3 ekspresyonunun prostat kanseri invazyonu ve metastazında önemli rol oynayabileceği ve rekürrensi belirlemek için potansiyel bir işaret olabileceği düşünülmüştür. Veriler, RasGRP3'ün normal prostat koşullarına kıyasla metastatik prostat karsinomunda belirgin olarak arttığını ortaya koymuştur (242,243). Yang ve ark.'ları da prostat tümörlerinde RasGRP3'ün aşırı ekspresyonunu doğrulamıştır. Buna ek olarak, RasGRP3'ün azalmış ekspresyonunun karsinom hücrelerinde proliferasyon, migrasyon ve azalan apoptozu inhibe ettiğini göstermişlerdir (244).

Yang ve ark.'ları RasGRP3'ün prostat karsinomunda potansiyel olarak değerli bir prognostik biyolojik belirteç olduğu hipotezini doğrulamaya çalışmışlardır. RasGRP3, karsinomun erken tanı ve prognozunun doğruluğunu değerlendirmek için potansiyel tümör biyomarkeri olarak önerilmiştir. RasGRP3'ün tüm karsinomlu hücre dizilerinde fazla eksprese edildiği tespit edilmiş ve bu hücrelerinin oldukça malign ve metastatik karakterli olanlarında yüksek düzeyde RasGRP3 ekspresyonu gözlenmiştir. Malign potansiyeli düşük ve metastatik olmayanlarda ise daha az ekspresyon izlenmiştir. RasGRP3'ün inhibisyonunun hücre büyümesi, migrasyon ve invazyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (244).

Başka bir çalışmada ise, prostat karsinomlu dokularda BPH dokularından daha fazla RasGRP3 ekspresyonu saptanmıştır. Yapılan istatistiksel çalışmalar, RasGRP3 ekspresyonunun kansere özgü sağkalım ve PSA rekürrensinde önemli bir faktör

olduğunu göstermiştir. Bulgular, prostat karsinomu ilerlemesinde RasGRP3'ün belirli prognostik bir öneme sahip olduğunu düşündürmüştür (245).

Ras mutasyonlarının prognostik önemi prostat dışında da pek çok tümörde çalışılmıştır. Örneğin, Kras gen mutasyonunun kolorektal kanserde azalmış sağkalım için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (246,247).

Rezeke edilemeyen pankreas kanserli hastalarda Kras mutasyonlarının prognostik önemi üzerine yapılan çalışmalarda (248-250) Kras mutasyonu TNM tümör evrelemesi ve karaciğer metastazlarının varlığı ile anlamlı derecede korele bulunmuştur. Ayrıca, Kras mutasyonlarının, rezeke edilemeyen pankreas kanseri hastalarda düşük sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (251).

Serviks kanserinde de KRas mutasyon varlığı incelenmiştir. Mevcut çalışmalar, serviks kanserinde KRas mutasyonunun nadir olduğunu, skuamoz hücreli karsinomlarda kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Endometriyum kanserli hastalarda da KRas mutasyonu olanlarda daha kötü klinik gidiş izlenmiştir (252).

Luminal meme kanserinde Ras aktivasyonunun kanserin yaygınlaşması ve kötü prognoz için önemli bir belirteç olduğu, bu kanserlerde Ras'a yönelik desteklenmiş hormonoterapinin yararlı olabileceği düşünülmüştür (253).

İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde Ras ilişkili protein 25 (Rab25)'in rolü araştırılmıştır. Rab25 ekspresyonu olan hastalarda, olmayanlara göre daha düşük kemoterapi yanıtı ve sağkalım oranının daha düşük olduğu izlenmiştir (254).

Yapılan bir çalışmaya göre, G3BP1 (Ras inhibitörü) aşırı ekspresyonunun tümör heterojenitesini belirlemede potansiyel bir mekanizma olabileceği ve gastrik kanser tedavisi için olumlu sonuçlar ortaya konulabileceğini söylenmiştir. Gastrik kanserde yüksek G3BP1 ekspresyonunun, daha büyük tümör boyutu, tümör invazyonu ve lenf nodu metastazı ile korele olduğu sonuç olarak gastrik kanser prognoz takibi için yeni bir biyobelirteç olabileceği düşünülmüştür (255).

Undiferensiye pleomorfik sarkomda da Ras/MAPK yolağının hiperaktivasyonunun tümörün agresivitesini gösterdiği izlenmiştir (256). Ras/MAPK yolağının harekete geçmesi, kanserlerin çoğunda önemli bir itici güce sahiptir (257,258).

Gough ve ark.'larının 2009 yılında yapmış olduğu bir çalışmada, Ras ve STAT3'ün ilişkisine bakılmıştır. Ras, STAT3'ün tirozin fosforilasyonunu veya nükleer translokasyonunu indüklememesine rağmen, aktive Ras ile malign transformasyonun STAT3 olmadan bozulduğunu bildirmişlerdir. Fosforile edilemeyen STAT3 mutantlarının sitoplazmada biriktiğini belirtmişlerdir. Mitokondride tespit edilen STAT3'ün nükleer birikim Ras aracılı dönüşümü desteklediğini izlemişlerdir. Mitokondriyal STAT3, kanser hücrelerinin sürekli değişen glikolitik ve oksidatif fosforilasyon aktivitelerini sürdürdüğünü sonuç olarak, STAT3'ün nükleer transkripsiyonel rolüne ilave olarak, Ras'a bağlı malign transformasyonu desteklediğini ve mitokondrideki metabolik fonksiyonu düzenlediği anlaşılmıştır (259).

Bu çalışmada kapsül invazyonu olan hastalarda değerlendirilen PanRas ekspresyonunun kapsül invazyonu olmayan gruba göre daha anlamlı bulunduğu için Ras mutasyonunun prostat kanserinde kötü prognoz üzerinde etkisi olduğu düşünülmüştür. Ras aktivasyonu ve STAT3 aktivasyonunun birbirlerini negatif yada pozitif yönde etkileyip etkilemedikleri araştırılmak istense de STAT3 ile pozitif ya da negatif anlamlı ilişki bulunamadığı için bu durum değerlendirilememiştir.

Han ve ark.'larının 2014 yılında yapmış olduğu bir çalışmaya göre STAT3 ekspresyonu düştüğünde prostat kanser hücrelerinin prostat adenokarsinomuna dönüşümü azaldığı gösterilmiştir. STAT3 sinyalinin engellenmesi prostat kanserinde hem tümör başlangıcı hem de ileri dönem tümör hücresi topluluklarında efektif bir eradikasyon sağlamıştır. Bu veriler sonucunda hem tümörü başlatan hem de farklılaşmış hücre popülasyonlarında STAT3 inhibisyonunun prostat kanseri tedavisi için büyük bir etkinliğe sahip olabileceği öngörülmüştür (260).

Weerasinghe ve ark.'larının 2008'de yapmış olduğu bir çalışmaya göre STAT3, apoptoz inhibitörlerini, hücre döngüsü regülatörlerini ve anjiyogenezin uyarıcılarını kodlayan kanserleri upregüle ettiği için prostat kanseri tedavisi açısından çok önemli bir moleküler hedef haline gelmiştir. Çünkü STAT3, prostat kanseri olan hastaların %82'sinde aktif izlenmiştir. Prostat kanseri tedavisi için STAT3 inhibe edici ajan fareler üzerinde kullanılmış ve sonuç olarak, STAT3 aktivasyonunu önemli ölçüde inhibe etmesi ve kanser hücrelerinde apoptozu uyarması anjiyogenezini azaltması nedeniyle prostat tümörünün büyümesini önemli derecede inhibe ettiği gözlenmiştir (261).

Sun ve ark.'larının 2012 yılında yaptığı bir çalışmada, prostat kanseri hücrelerini seçici olarak öldüren STAT3'ün aktivasyonunu inhibe eden bir ajan kullanılmıştır. STAT3 inhibisyonunun prostat kanseri büyümesini, migrasyonunu ve invazyonunu durdurduğu tespit edilmiştir (262).

Bu çalışmada adenokarsinom vakalarının STAT3 ekspresyonuna bakıldığında %30.1'inde hafif, %30.1'inde orta ve şiddetli boyanma izlenmiştir. %39.7'sinde ise boyanma izlenmemiştir. BPH vakalarının %42.5'inde hafif boyanma, %28.8'inde orta şiddette boyanma izlenmiştir. %28.8'inde ise boyanma izlenmemiştir. Prostatik adenokarsinom ve BPH vakalarındaki STAT3 ekspresyonu istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p=0.2$).

Yousuf ve ark.'larının 2014'te yapmış olduğu bir çalışma Raf kinaz inhibitörü protein (RKIP) ve STAT3 arasındaki ilişkiyi tanımlamaya çalışmıştır. Meme ve prostat kanseri hücrelerinde RKIP ekspresyonu arttığında, STAT3'ün aktivasyonu ile indüklenen tümör büyümesi engellendiği gösterilmiştir. RKIP'in, apoptozu indüklediği, meme ve prostat kanseri hücrelerinin STAT3 aktivasyonunu inhibe ettiği izlenmiştir. Böylece RKIP'in, proonkojenik STAT3 aktivasyonuna karşı kritik bir rol oynadığını göstermişlerdir (263).

Schroeder ve ark.'larının 2015 yılında yaptığı bir çalışmada prostat kanseri hücrelerinde androjen reseptör (AR) ekspresyonu kaybının STAT3 aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. AR ekspresyonunun indirgenmesi, STAT3 gerektiren prostat kanseri kök hücrelerinin gelişimine yol açtığı tam tersi olarak, tümör

hücrelerinde STAT3 ekspresyonunu azaltmak ise prostat tümörü büyümesini ve kanser kök hücre sayısını önemli ölçüde azalttığını göstermişlerdir. Ek olarak AR ekspresyonunun azalmasının, STAT3 ekspresyonunun artmasının prostat kanseri gelişiminde önemli rol oynadığını ortaya koymuşlardır (264).

Bu çalışmaya AR dahil edilmediği için bu yönde değerlendirme yapılamamıştır.

Bu çalışmada PanRas ile prognostik ilişki ortaya konulmakla birlikte STAT3 arasında pozitif ya da negatif bir ilişki tespit edilememiştir.

Yine bu çalışmada BPH ve prostat karsinomlu vakalardaki STAT3 ekspresyonu ve prognostik parametrelerle olan ilişkisi karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmemiştir.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmaya Ocak 2013-Mart 2017 yılları arasında Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarına histopatolojik tetkik amacıyla gönderilmiş 34 radikal prostatektomi, 80 TUR-P, 39 prostat ince iğne biyopsi materyali olmak üzere toplamda 153 vaka dahil edilmiştir.

50 yaşından küçük hasta izlenmemiştir. Yaş skalası 51 ve 88 arasındadır.

Radikal prostatektomi ve prostat iğne biyopsi yapılan 73 hasta malign, TUR-P yapılan 80 hasta benign tanı almıştır.

Malign vakalarda Gleason gradeleme sistemi göz önüne alındığında 21'i Gleason prognostik grup 1, 19'u Gleason prognostik grup 2, 10'u Gleason prognostik grup 3, 10'u Gleason prognostik grup 4, 13'ü Gleason prognostik grup 5 olarak değerlendirilmiştir.

Radikal prostatektomi yapılan hastalarda tümör yüzdesi %10 ve altında olan hasta sayısı 13, %11-30 arası olan 15, %31 ve üzerinde olan hasta sayısı 6 olarak değerlendirilmiştir.

Olguların 20'sinde cerrahi sınırdaki tümör izlenmiştir. Olguların birinde LVİ, birinde SVİ, 28'inde PNİ, 25'inde kapsül dışı uzanım izlenmiştir.

Tümörlü ve tümörsüz vakaların PanRas ekspresyonu istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur (odds ratio: 3,75). Stat-3 ekspresyonunda ise anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

Radikal prostatektomi yapılan hastalarda diğer prognostik faktörler (GS, tümör hacmi, cerrahi sınırdaki tümör varlığı, LVI, PNI, SVI, kapsül dışına uzanım ve duktus deferens invazyonu) ile PanRas ve STAT3 ekspresyonu arasındaki ilişki irdelenmiştir.

Cerrahi sınırdaki tümör izlenen vakalardaki PanRas ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Diğer prognostik parametrelerle Panras ve STAT3 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Sonuç olarak bu çalışma prostat kanserinde Ras mutasyonunun izlenebileceği ve kötü prognostik bir parametre olabileceği konusunda yol göstermektedir. Bununla birlikte STAT3 aktivasyonunun prostat adenokarsinomlarında anlamlı bulunmamasının PanRas aktivasyonu ile ilişkili olup olmadığı sorusunun farklı tekniklerle ve geniş serilerle incelenmesi faydalı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Özdamar Ş (2015). Rosai ve Ackerman'ın Cerrahi Patolojisi. 10. baskı. Cilt 1. Ankara. Güneş kitabevi. S: 1287-334.
2. Özdamar Ş, Sav A (2009). Robins ve Cotran Hastalığın Patolojik Temeli. Güneş Kitabevi. S: 1047-56.
3. American Cancer Society (2018). Cancer Facts and Figures. Erişim: 13 Şubat 2018, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21442/full>
4. Anafarta K, Arıkan N (2007). Ürogenital Organların Anatomik ve Histolojik Yapısı. Temel Üroloji. 3. baskı. Güneş Kitabevi. S: 1-19
5. Kirby RS, Christmas TJ (1997). Benign Prostatic Hyperplasia. Ed. 2. London Mosby International. S: 11-29.
6. Hemat R. Orthomolecularism for prostate cancer, Urotext. S: 1-5.
7. Brooks J, Walsh P, Vaughan E, et al (2004). Alt üriner sistem ve erkek genital sistem anatomisi. Campbell Üroloji. 8. baskı. Vol 1. Güneş Kitabevi. S: 42-79.

8. Tanagho E, McAninch J (1999). Smith Genel Üroloji. 14. baskı. Appleton&Lange/Nobel. S: 392-433.
9. Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y (2012). Temel Üroloji. Güneş Kitabevi. S: 14-6.
10. McNeal J (1972). The prostate and prostatic urethra, A morphologic study. J Urol (107) S :1008-16.
11. Coffey D, Walsh P, Retik A, et al (1992). The Molecular Biology, endocrinology and physiology of the prostate and seminal vesicles. Campbell's Urology Ed. 6. Vol 1. Philadelphia. WB Saunders Co. S: 221-226.
12. Mc Neal J (1985). Normal anatomy of the prostate gland. axial and sagittal planes presented in TRUS of the prostate. Stanford University School of Medicine Postgraduate Medical Education Course. California.
13. Tanagho E, Walsh P, Retik A, et al (1992). Anatomy of the lower urinary tract. Campbell's Urology. Vol 1. Ed 6. Philadelphia, W.B. Saunders Co. S: 40-69.
14. Hinman F Jr (1993). Atlas of Urosurgical Anatomy. Philadelphia. W.B Saunders Co.
15. Joseph C, Presti CJ (2004). Neoplasms of the prostate gland. Smith's General Urology. 16. baskı. East Norwalk, Prentice-Hall International Inc. S: 367.
16. Moore K, Dalley A (1999). Clinically Oriented Anatomy. 4. baskı. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, S: 368.
17. Hinman F Jr. (1998). Atlas of Urosurgical Anatomy. 2. baskı. Philadelphia, W. B. Saunders, S: 411.
18. Tanagho E. (1995). Anatomy of the genitourinary tract; in Tanagho TA, McAninch JE (eds), Smith's General Urology. ed 14. Nonvalk. Appleton & Lange. S: 1-16.
19. Halperin E, Perez C, Brady L (2009). Principles and Practice of Radiation Oncology. Lippincott Williams & Wilkins.
20. Oldereid N, Thomassen Y, Purvis K (1998). Selenium in human male reproductive organs. Hum Reprod. 13(8). S: 2172-6.
21. Ball BA, Gravance CG, Medina V et al (2000). Catalase activity in equine semen. American Journal of Veterinary Research. 61(9). S: 1026-30.
22. Montie J, Meyers S (1997). Defining the ideal marker for prostate cancer. Urol Clin. North Am;24. S: 247-52.
23. Yörükoğlu K, Tuna B (2016). Üropatoloji. Kongre kitabevi. S: 319-475.
24. Stamey T.A, McNeal J.E (1992). Adenocarcinoma of the prostate. Campbell's Urology, 6th ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia. S: 1159-1221.
25. Krongrad A, Droller J.M (1993). Anatomy of the prostate, prostate disease. W.B. Saunders Company. S: 17-27.

26. Rosai J. (2004). Rosai and ackerman's surgical pathology. Volume One. 9.ed. Newyork. Mosby. S: 1361-412.
27. Walsh P.C. (2002). Campbell's urology. Vol.4. Philadelphia: Saunders. S: 3003-82.
28. Sternberg S, Antonioli DA, Carter D, et al (1999). Diagnostic surgical pathology. Philadelphia. W.B.Saunders Company. S: 1899-934.
29. Eble JN, Sauter G, Epstein JI (2004). Sesterhenn Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: World Health Organization Classification of Tumours. S: 159-214.
30. Soler AP, Harner GD, Knudsen KA, et al (1997). Expression of p-cadherin identifies prostate-specific-antigen-negative cells in epithelial tissues of male sexual accessory organs and in prostatic carcinomas. Implications for prostate cancer biology. Am J Pathol 151(2). S: 471-8.
31. Michael R, Pins MD (2002) Differential diagnosis in surgical pathology. Philadelphia: W.B. Saunders Company. S: 540-6.
32. Korkud G, Karabay K (1993). Üroloji, İstanbul. İstanbul Üniversitesi Basımevi.S:584 -92.
33. Epstein JI, Grignon DJ, Humphrey PA, et al (1995). Interobserver reproducibility in the diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. Am J Surg Pathol; 19 (8). S: 873-86.
34. Gaudin PB, Epstein JI (1995). Adenosis of the prostate. Am J Surg Pathol; 19 (7). S: 737-47.
35. Presti JC, Jr. Hovey R, Bhargava V, et al (1997). Prospective evaluation of prostate specific antigen and prostate specific antigen density in the detection of carcinoma of the prostate, ethnic variations. The Journal of urology;157(3). S:907-11.
36. Gites RE (1991). Carcinoma of the prostate. N Eng J Med 324. S:236-245.
37. Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB (1994). Radical prostatectomy for impalpabl prostate cancer: The Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stage T1A and T1B) and on needle biopsy (stage T1C). J Urol,152. S: 1721.
38. Begun FP (1993). Epidemiology and natural history of prostate cancer, prostate disease. W.B. Saunders Company. S: 257-268.
39. Mettin C, Selinihas S, Natarajan N, et al (1989). Beta carotene and animal fats and their relationship to prostate cancer. Cancer 64. S: 605-612.

40. Montironi R, Scarpelli M, Lopez Beltran A (2004). Carcinoma of the prostate; inherited susceptibility, somatic gene defects and androgen receptors. *Virchows Arch.*444(6). S:503-8.
41. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D (2004). Human prostate cancer risk factors. *Cancer.*101. S:2371-490.
42. Narayan P (1992). Neoplasms of the prostate gland. *Smith's General Urology*, 13th edition. S: 392-408.
43. Reiter RE, deKernion JB (2002). Epidemiology, etiology and prevention of prostate cancer. *Campbell's Urology* (Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al, ed). Sekizinci baskı. Philadelphia, W.B. Saunders Company. Cilt 4. S: 3003.
44. Carter HB, Partin AW (2002). Diagnosis and staging of prostat cancer. In *Campbell's Urology*. Edited by Walsh PC, Reik AB, Stamey TA and Vaughan ED. Philadelphia: WB Saunders Company. 8. edition. Vol. 4 chapt. 88. S: 3055-3079.
45. Feightner JW (1994). The early detection and treatment of prostate cancer. The perspective of the Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *J Urol*, 152. S: 1682,1994.
46. Bangma CH, Kranse R, Blijenberg BG, et al (1995). The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Part 1. Results of a retrospective evaluation of 1726 men. *Urology*, 46. S: 773.
47. Savci G (1998). Prostat kanserinde radyolojik algoritim. *TRD*: 33 (3). S: 183-191.
48. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, et al (1980). A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res*;40(7). S:2428-32.
49. Clements J, Mukhtar A (1994). Glandular kallikreins and prostate-specific antigen are expressed in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab*;78. S: 1536-9.
50. Stephan C, Jung K, Diamandis EP, et al (2002). Prostate-specific antigen, its molecular forms, and other kallikrein markers for detection of prostate cancer. *Urology* 59. S: 2-8.
51. Pruthi RS (2000). The dynamics of prostate specific antigen in benign and malignant diseases of the prostate. *BJU Int* 86. S: 652-8.
52. Bjork T, Abrahamsson PA, Lilja A (1995). Rates of clearance of free and complexed forms of PSA in serum after radical prostatectomy and transurethral microwave therapy. *J Urol* 153. S: 295.
53. Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, Laurell CB (1987). Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *J Clin Invest* 80. S: 281-5.

54. McGee RS, Herr JC (1988). Human seminal vesicle-specific antigen is a substrate for prostate specific antigen (or P-30), *Biol Reprod* 39. S:499-510.
55. Roehrborn CG, Oesterling JE, Olson PJ, et al (1997). Hytrin Community Assessment Trial: Serial prostate-specific antigen measurements in men with clinically benign prostatic hyperplasia during a 12- month placebo-controlled study with terazosin. *Urology* 50. S: 556-61.
56. Stenman UH, Alfthan H (1996). Effect of long term treatment with finasteride on free and total PSA in serum. *J Urol*, part 2, 155. S:1547.
57. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert, et al. (1995). Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA*, 274. S: 1214-20.
58. Catalona WJ, Parin AW, Slawin K, et al (1997). A multicenter clinical trial evaluation of free PSA in the differentiation of prostate cancer from benign disease. *J.Urol* part 2, 157. S: 111.
59. Lee F, Littrup PJ, Torp-Pedersen ST, et al. (1988). Prostate Cancer: Comparison of transrectal ultrasonography and digital rectal examination for screening. *Radiology*, 168. S: 394-398.
60. İnci O. (1995). Ürogenital tümörler. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri. S: 106-34.
61. Fink DJ, Galen RS. (1978). Immunologic dedection of prostatic acid phosphatase. *Human Pathology*; 9 (6). S: 621-3.
62. Epstein JI (2004). Pathology and genetics of tumor of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumors.Tumors of the prostate, Chapter 3. IARC Pres Lyon. S:159-215.
63. Yang XJ, Wu CL, Woda BA (2002). Expression of alpha–Methylacyl-CoA racemase (P504S) in atypical adenomatous hyperplasia of the prostate. *American Journal of Pathology* 26. S: 921-925.
64. Luo J, Zha S, Gage W (2002). Alpha-methylacyl-CoA racemase: A new molecular marker for prostate cancer. *Cancer Research* 62. S: 2220-2226.
65. Beach R, Gown AM, De Peralta, et al (2002). P504S immunohistochemical detection in 405 prostatic specimens including 376, 18-gauge needle biopsies. *American Journal of Surgical Pathology*: 26. S: 1588-1596.
66. Rubin MA, Zhou M. Dhanasekaran SM, et al. (2002). Alpha –Methylacyl coenzyme A racemase as a tissue biomarker for prostate cancer. *JAMA*: 287. S:1662-70.
67. Moline V, Herve JM, Lugafne PM, et al (2004). p63 and P504S coctail is useful in ambiguous lesions of the prostate. *Histopathology*: 44. S: 403-404.

68. Jiang Z, Wu CL, Woda BA, et al (2002). P504S/alpha-methylacyl-CoA racemase: a useful marker for diagnosis of small foci of prostatic carcinoma on needle biopsy. *American Journal of Pathology*: 26. S: 1169-1174.
69. Bostwick DG, Srigley J, Grignon D, et al. (1993). Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate: morphologic criteria for its distinction from well- differentiated carcinoma. *Human Pathology*: 24. S: 819-32.
70. Wojno KJ, Epstein JI (1995). The utility of basal cell-specific anti-cytokeratin antibody (34Be12) in the diagnosis of prostate cancer. *Am J Surg Pathol*;19 (3). S: 251-60.
71. Tolunay Ö (1999). Prostat kanseri tanısında immünohistokimya. *Ege Patoloji Derneği*, 14. Ulusal Patoloji Kongresi. İzmir. S: 11-17.
72. Zhong J, Bruce AW (2004) Diagnostic Utility of alpha-Methylacyl CoA Racemase (P504S) on Prostate Needle Biopsy. *Anatomic Pathology*:11. S: 316-321.
73. Lowe FC, Trauzzi SJ. (1993). Prostatic acid phosphatase. Its limited clinical utility. *Urology Clinical North America*: 20. S: 589-595.
74. Oesterling JE, Brendler CB, Epstein JI, et al. (1987). Correlation of clinical stage, serum prostatic acid phosphatase and preoperative Gleason grade with final pathological stage in 275 patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *Journal of Urology*:138. S: 92-98.
75. Takeshi K, Roanna T, Medina A, et al (2004). Role of p63 and basal cells in the prostate. *Development*: 131. S: 4955-4964.
76. Di Como CJ, Urist MJ, Babayan I, et al (2002). P63 expression Profiles in Human Normal and Tumor Tissues. *Clinical Cancer Research* Vol.8. S: 494-501.
77. Epstein JI. (2011). Update on the Gleason grading system. *Ann Pathol*;31(5 Suppl). S:20-6.
78. Hattab EM, Koch MO, Eble JN, et al. (2006). Tertiary Gleason pattern 5 is a powerful predictor of biochemical relapse in patients with Gleason score 7 prostatic adenocarcinoma. *J Urol*;75(5). S: 1695-9.
79. Pan CC, Potter SR, Partin AW, et al. (2000). The prognostic significance of tertiary Gleason patterns of higher grade in radical prostatectomy specimens: a proposal to modify the Gleason grading system. *Am J Surg Pathol*, 24(4). S: 563-9.
80. Whittemore DE, Hick EJ, Carter MR, et al (2008). Significance of tertiary Gleason pattern 5 in Gleason score 7 radical prostatectomy specimens. *J Urol*; 179(2). S: 516-22.

81. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, et al (2005). The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*; 29(9). S: 1228-42.
82. Lepor H (2003). Practical considerations in radical retropubic prostatectomy. *Urol Clin N Am*; 30. S: 363.
83. Holmberg L, Biil-Axelsson A, Helgesen F, et al. (2002). A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*;347. S: 781.
84. Corral DA, Bahnson RR (1994). Survival of men with clinically localized prostate cancer detected in the eighth decade of life. *J Urol*; 151. S: 1326.
85. Aus G, Abbou CC, Bolla M, et al. (2005). Guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*; 48. S: 546.
86. Scardino PT, Abbas F, Adolfson J, et al (2003). Management of localized and regional diseases. In *Prostate Cancer. 3rd international Consultation on Prostate Cancer. Paris.* S: 219-247.
87. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, et al. (2002). Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive patients. *J Urol*; 167. S: 528.
88. Edge SB, Compton CC (2010). The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*; 17(6). S: 1471-4.
89. Sobin LH, Wittekind C (2002). *TNM Classification of Malignant Tumors. 6th ed.* New Jersey. John Wiley & Sons. S:184-187.
90. D'Amico AV, Moul JW, Carrol P (2003). Surrogate end point for prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst*; 95. S: 1376–83.
91. Bratt O, Kristoffersson U, Olsson H, et al (1998). Clinical course of early onset prostate cancer with special reference to family history as a prognostic factor. *Eur Urol*; 34(1). S: 19-24.
92. Cook GB, Watson FR (1968). A comparison by age of death rates due to prostate cancer alone. *J Urol*; 100(5). S: 669-71.
93. Johnson DE, Lanieri Jr, Ayala AG (1972). Prostatic adenocarcinoma occurring in men under 50 years of age. *J Surg Oncol*; 4(3). S: 207-16.
94. Sandhu DP, Munson KW, Benghiat A, et al (1992). Natural history and prognosis of prostate carcinoma in adolescents and men under 35 years of age. *Br J Urol*;69(5). S: 525-9.

95. Aprikian AG, Zhang ZF, Fair WR (1994). Prostate adenocarcinoma in men younger than 50 years. A retrospective review of 151 patients. *Cancer*; 74(6). S: 1768-77.
96. Huben R, Natarajan N, Pontes E, et al (1982). Carcinoma of prostate in men less than fifty years old. Data from American College of Surgeons' National Survey. *Urology*; 20(6). S: 585-8.
97. Mettlin CJ, Murphy GP, Cunningham MP, et al (1997). The National Cancer Data Base report on race, age, and region variations in prostate cancer treatment. *Cancer*; 80(7). S: 1261-6.
98. Narayan P, Gajendran V, Taylor SP, et al (1995). The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer. *Urology*, 46(2). S: 205-12.
99. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al (1997). Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA*; 277(18). S: 1445-51.
100. Perrotti M, Pantuck A, Rabbani F, et al (1999). Review of staging modalities in clinically localized prostate cancer. *Urology*; 54(2). S: 208-14.
101. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al (1995). A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol*; 154(1). S: 131-8.
102. Bostwick DG (1994). Grading prostate cancer. *Am J Clin Pathol*, 102(4 Suppl 1). S: 38-56.
103. Köksal IT, Ozcan F, Kadioglu TC, et al (2000). Discrepancy between Gleason scores of biopsy and radical prostatectomy specimens. *Eur Urol*; 37(6). S: 670-4.
104. Lattouf JB and Saad F (2002). Gleason score on biopsy: is it reliable for predicting the final grade on pathology? *BJU Int*, 90(7). S: 694-8.
105. Egevad L, Norlen BJ, Norberg M (2001). The value of multiple core biopsies for predicting the Gleason score of prostate cancer. *BJU Int*, 88(7). S: 716-21.
106. Coogan CL, Latchamsetty KC, Greenfield J, et al (2005). Increasing the number of biopsy cores improves the concordance of biopsy Gleason score to prostatectomy Gleason score. *BJU Int*, 96(3). S: 324-7.
107. Rioux-Leclercq NC, Chan DY, Epstein JI (2002). Prediction of outcome after radical prostatectomy in men with organ-confined Gleason score 8 to 10 adenocarcinoma. *Urology*; 60(4). S: 666-9.

108. Villers A, McNeal JE, Redwine EA, et al (1989). The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. *J Urol*; 142(3). S: 763-8.
109. Hassan MO and Maksem J (1980). The prostatic perineural space and its relation to tumor spread: an ultrastructural study. *Am J Surg Pathol*; 4(2). S: 143-8.
110. Kasibhatla M, Peterson B, Anscher MS (2005). What is the best postoperative treatment for patients with pT3bN0M0 adenocarcinoma of the prostate? *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 8(2). S: 167-73.
111. Özgür A, Onol FF, Turkeri LN (2004). Important preoperative prognostic factors for extracapsular extension, seminal vesicle invasion and lymph node involvement in cases with radical retropubic prostatectomy. *Int Urol Nephrol*; 36(3). S: 369-73.
112. Epstein JI, Carmichael M, Walsh PC (1993). Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: definition and relation of tumor volume, grade and margins of resection to prognosis. *J Urol*, 149(5). S: 1040-5.
113. Jewett HJ, Bridge RW, Gray GF Jr, et al (1968). The palpable nodule of prostatic cancer. Results 15 years after radical excision. *JAMA*; 203(6). S: 403-6.
114. Villers AA, McNeal JE, Redwine EA, et al (1990). Pathogenesis and biological significance of seminal vesicle invasion in prostatic adenocarcinoma. *J Urol*; 143(6). S: 1183-7.
115. Pierorazio PM, Ross AE, Schaeffer EM, et al (2011). A contemporary analysis of outcomes of adenocarcinoma of the prostate with seminal vesicle invasion (pT3b) after radical prostatectomy. *J Urol*; 185(5). S: 1691-7.
116. Eggener SE, Roehl KA, Smith ND, et al (2005). Contemporary survival results and the role of radiation therapy in patients with node negative seminal vesicle invasion following radical prostatectomy. *J Urol*; 173(4). S: 1150-5.
117. Lee IH, Roberts R, Shah RB, et al (2007). Perineural invasion is a marker for pathologically advanced disease in localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 68(4). S: 1059-64.
118. Bastacky SI, Walsh PC, Epstein JI (1993). Relationship between perineural tumor invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B adenocarcinoma of the prostate. *Am J Surg Pathol*; 17(4). S: 336-41.
119. D'Amico AV, Schultz D, Silver B, et al (2001). The clinical utility of the percent of positive prostate biopsies in predicting biochemical outcome following external-beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 49(3). S: 679-84.

120. Lieberfarb ME, Schultz D, Whittington R, et al (2002). Using PSA, biopsy Gleason score, clinical stage, and the percentage of positive biopsies to identify optimal candidates for prostate-only radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 53(4). S: 898-903.
121. Selek U, Lee A, Levy L, et al (2003). Utility of the percentage of positive prostate biopsies in predicting PSA outcome after radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 57(4). S: 963-7.
122. Wong WW, Schild SE, Vora SA, et al (2004). Association of percent positive prostate biopsies and perineural invasion with biochemical outcome after external beam radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 60(1). S: 24-9.
123. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al (2000). Clinical utility of percent-positive prostate biopsies in predicting biochemical outcome after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *Mol Urol*; 4(3). S: 171-5.
124. Kestin LL, Goldstein NS, Vicini FA, et al (2002). Percentage of positive biopsy cores as predictor of clinical outcome in prostate cancer treated with radiotherapy. *J Urol*; 168(5). S: 1994-9.
125. Qian Y, Feng FY, Halverson S, et al (2011). The percent of positive biopsy cores improves prediction of prostate cancer-specific death in patients treated with dose-escalated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 81(3). S: 135-42.
126. Barbacid M (1987). Ras genes. *Annu Rev Biochem*; 56. S: 779–827.
127. Mitin N, Rossman KL, Der CJ. (2005). Signaling interplay in Ras superfamily function. *Curr Biol CB*; 15. S: 563–574.
128. Bourne HR, Sanders DA, McCormick F. (1990). The GTPase superfamily: a conserved switch for diverse cell functions. *Nature*; 348. S: 125–32.
129. Downward J. (2003). Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*; 3. S: 11–22.
130. Karnoub AE, Weinberg RA (2008). Ras oncogenes: split personalities. *Nat Rev Mol Cell Biol*; 9. S: 517–31.
131. Forrester K, Almoguera C, Han K, et al. (1987). Detection of high incidence of K-ras oncogenes during human colon tumorigenesis. *Nature*;327. S: 298–303.
132. Fearon ER (1980). K-ras gene mutation as a pathogenetic and diagnostic marker in human cancer. *J Natl Cancer Inst*;85. S: 1978–80.

133. Forbes SA, Bindal N, Bamford S, et al. (2011). COSMIC: mining complete cancer genomes in the Catalogue of Somatic Mutations in Cancer. *Nucleic Acids Res*; 39. S: 945–50.
134. Pawson T. (2002). Regulation and targets of receptor tyrosine kinases. *Eur J Cancer*;38 Suppl 5. S: 3-10.
135. Iyoda K, Sasaki Y, Horimoto M, et al (2003). Involvement of the p38 mitogen-activated protein kinase cascade in hepatocellular carcinoma. *Cancer Am Cancer Soc* 97. S: 3017-30.
136. Huynh H, Nguyen TT, Chow KH, et al (2003). Over-expression of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) kinase (MEK)-MAPK in hepatocellular carcinoma: its role in tumor progression and apoptosis. *BMC Gastroenterol* 3. S: 19.
137. Chung E and Kondo M (2011). Role of Ras/Raf/MEK/ERK signaling in physiological hematopoiesis and leukemia development. *Immunol Res* 49. S: 248-268.
138. Zhang Z, Zhou X, Shen H, et al (2009). Phosphorylated ERK is a potential predictor of sensitivity to sorafenib when treating hepatocellular carcinoma: evidence from an in vitro study. *BMC Med* 7. S: 41.
139. Steelman LS, Pohnert SC, Shelton JG, et al (2004). JAK/STAT, Raf/MEK/ERK, PI3K/Akt and BCR-ABL in cell cycle progression and leukemogenesis. *Leukemia* 18. S: 189-218.
140. McCubrey JA, Steelman LS, Chappell WH, et al (2007). Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance. *Biochim Biophys Acta* 1773. S: 1263-84.
141. Chappell WH¹, Steelman LS, Long JM, et al (2011). Ras/Raf/MEK/ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR inhibitors: Rationale and importance to inhibiting these pathways in human health. *Oncotarget* 2. S: 135-164.
142. Yan J, Roy S, Apolloni A, et al (1998). Ras isoforms vary in their ability to activate Raf-1 and phosphoinositide 3-kinase. *J Biol Chem* 273. S: 24052-6.
143. Stirewalt DL, Kopecky KJ, Meshinchi S, et al (2001). FLT3, RAS, and TP53 mutations in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 97. S: 3589-95.
144. Garnett MJ, Marais R (2004). Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene. *Cancer Cell* 6. S. 313-319.
145. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al (2002). Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 417. S: 949-954.

146. Libra M, Malaponte G, Navolanic PM, et al (2005). Analysis of BRAF mutation in primary and metastatic melanoma. *Cell Cycle* 4. S: 1382-1384.
147. Fransén K, Klintonäs M, Osterström A, et al (2004). Mutation analysis of the BRAF, ARAF and RAF-1 genes in human colorectal adenocarcinomas. *Carcinogenesis* 25. S: 527-533.
148. Rushworth LK, Hindley AD, O'Neill E et al (2006). Regulation and role of Raf-1/B-Raf heterodimerization. *Mol Cell Biol* 26. S: 2262-72.
149. Alessi DR, Saito Y, Campbell DG, et al (1994). Identification of the sites in MAP kinase kinase-1 phosphorylated by p74raf-1. *EMBO J* 13. S: 1610-9.
150. Nakano H, Shindo M, Sakon S, et al (1998). Differential regulation of IkappaB kinase alpha and beta by two upstream kinases, NF-kappaB-inducing kinase and mitogen-activated protein kinase/ERK kinase kinase-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 95. S: 3537-42.
151. Friday BB, Adjei AA (2008). Advances in targeting the Ras/Raf/ MEK/Erk mitogen-activated protein kinase cascade with MEK inhibitors for cancer therapy. *Clin Cancer Res* 4. S: 342-346.
152. Sebolt-Leopold JS, Dudley DT, Herrera R, et al (1999). Blockade of the MAP kinase pathway suppresses growth of colon tumors in vivo. *Nat Med* 5. S: 810-816.
153. Solit DB, Garraway LA, Pratilas CA, et al (2006). BRAF mutation predicts sensitivity to MEK inhibition. *Nature* 439. S: 358-62.
154. Rinehart J, Adjei AA, Lorusso PM, et al (2004). Multicenter phase II study of the oral MEK inhibitor, CI-1040, in patients with advanced non-small-cell lung, breast, colon, and pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 22. S: 4456-62.
155. Klein PJ, Schmidt CM, Wiesenauer CA, et al (2006). The effects of a novel MEK inhibitor PD184161 on MEK-ERK signaling and growth in human liver cancer. *Neoplasia* 8. S: 1-8.
156. Chambard JC, Lefloch R, Pouyssegur J, et al (2007). ERK implication in cell cycle regulation. *Biochim Biophys Acta* 1773. S: 1299-1310.
157. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, et al (2003). Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J*;374(Pt 1). S: 1-20.
158. Schindler C, Plumlee C (2008). Inteférons pen the JAK-STAT pathway. *Semin Cell Dev Biol*;19(4). S: 311-8.
159. Jatiani SS, Baker SJ, Silverman LR, et al (2010). JAK/STAT Pathways in Cytokine Signaling and Myeloproliferative Disorders: Approaches for Targeted Therapies. *Genes Cancer*;1(10). S: 979-993.

160. Blume-Jensen P, Hunter T. (2001). Oncogenic kinase signalling. *Nature* 17;411(6835). S: 355-65.
161. Brakensiek K, Länger F, Schlegelberger B, et al (2005). Hypermethylation of the suppressor of cytokine signalling-1 (SOCS-1) in myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*;130(2). S: 209-17.
162. Rakesh K, Agrawal DK. (2005). Controlling cytokine signaling by constitutive inhibitors. *Biochem Pharmacol*;70(5). S: 649-57.
163. Johan MF, Bowen DT, Frew ME, et al (2005). Aberrant methylation of the negative regulators RASSF1A, SHP-1 and SOCS-1 in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*;129(1). S: 60-5.
164. Brantley EC, Benveniste EN. (2008). Signal transducer and activator of transcription-3: a molecular hub for signaling pathways in gliomas. *Mol Cancer Res*;6(5). S: 675-84.
165. Neuwirt H, Pühr M, Santer FR, et al (2009). Suppressor of cytokine signaling (SOCS)-1 is expressed in human prostate cancer and exerts growth-inhibitory function through down-regulation of cyclins and cyclin-dependent kinases. *Am J Pathol*;174 (5). S: 1921-30.
166. Chaix A, Lopez S, Voisset E, et al (2011). Mechanisms of STAT protein activation by oncogenic KIT mutants in neoplastic mast cells. *J Biol Chem*;286(8). S: 5956-66.
167. Shea-Donohue T, Fasano A, Smith A, et al (2010). Enteric pathogens and gut function: Role of cytokines and STATs. *Gut Microbes*;1(5). S: 316-324.
168. Flowers LO, Subramaniam PS, Johnson HM. (2005). A SOCS-1 peptide mimetic inhibits both constitutive and IL-6 induced activation of STAT3 in prostate cancer cells. *Oncogene*;24(12). S: 2114-20.
169. Klampfer L. (2006). Signal transducers and activators of transcription (STATs): Novel targets of chemopreventive and chemotherapeutic drugs. *Curr Cancer Drug Targets*;6(2). S: 107-21.
170. Lee Lee J, Kang WK, Park JO, et al (2009). Expression of activated signal transducer and activator of transcription 3 predicts poor clinical outcome in gastric adenocarcinoma. *APMIS*;117(8). S: 598-606.
171. Zhang X, Yue P, Fletcher S, et al (2010). A novel small-molecule disrupts Stat3 SH2 domain-phosphotyrosine interactions and Stat3-dependent tumor processes. *Biochem Pharmacol*;79(10). S: 1398-409.

172. Subramaniam A, Shanmugam MK, Perumal E, et al. (2013). Potential Role of Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT)3 Signaling Pathway in Inflammation, Survival, Proliferation and Invasion of Hepatocellular Carcinoma. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, 1835. S: 46-60.
173. Siveen KS, Sikka S, Surana R, et al (2014). Targeting the STAT3 Signaling Pathway in Cancer: Role of Synthetic and Natural Inhibitors. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1845. S: 136-154.
174. Chen RJ, Ho YS, Guo H et al (2008). Rapid Activation of Stat3 and ERK1/2 by Nicotine Modulates Cell Proliferation in Human Bladder Cancer Cells. *Toxicological Sciences*, 104. S: 283-293.
175. Grivennikov SI, Karin M (2010). Dangerous Liaisons: STAT3 and NF- κ B Collaboration and Crosstalk in Cancer. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 21. S: 11-19.
176. Lu TC, Wang ZH, Feng X, et al (2009). Knockdown of Stat3 Activity in Vivo Prevents Diabetic Glomerulopathy. *Kidney International*, 76. S: 63-71.
177. Mashili F, Chibalin AV, Krook A et al (2013). Constitutive STAT3 Phosphorylation Contributes to Skeletal Muscle Insulin Resistance in Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 62. S: 457-465.
178. Kim BG, Yoo JY, Kim TH, et al. (2015). Aberrant Activation of Signal Transducer and Activator of Transcription-3 (STAT3) Signaling in Endometriosis. *Human Reproduction*, 30. S: 1069-1078.
179. Matsui F, Meldrum KK. (2012). The Role of the Janus Kinase Family/Signal Transducer and Activator of Transcription Signaling Pathway in Fibrotic Renal Disease. *Journal of Surgical Research*, 178. S: 339-345.
180. Robinson MB, Deshpande DA, Chou J, et al (2015). IL6 Trans-Signaling Increases Expression of Airways Disease Genes in Airway Smooth Muscle. *American Journal of Physiology—Lung Cellular and Molecular Physiology*, 309. S: 129-38.
181. Hedrich CM, Rauen T, Apostolidis SA, et al. (2014). Stat3 Promotes IL-10 Expression in Lupus T Cells through Trans-Activation and Chromatin Remodeling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111. S: 13457-62.
182. Wang LG, Han LY, Fallon J, et al (2013). Natura-Alpha, a Novel STAT3-Y705 Inhibitor in Treating Systemic Lupus Erythematosus in NZB/W Female Mice (P5157). *The Journal of Immunology*, 190. S: 68-9.

183. Sugimoto K (2008). Role of STAT3 in Inflammatory Bowel Disease. *World Journal of Gastroenterology*, 14. S: 5110-4.
184. Mori T, Miyamoto T, Yoshida H, et al. (2011). IL-1 β and TNF α - Initiated IL-6-STAT3 Pathway Is Critical in Mediating Inflammatory Cytokines and RANKL Expression in Inflammatory Arthritis. *International Immunology*, 23. S: 701-12.
185. Zhang HF, Lai R. (2014). STAT3 in Cancer-Friend or Foe? *Cancers (Basel)*, 6. S: 1408-1440.
186. Vultur A, Cao J, Arulanandam R, et al. (2004). Cell-to-Cell Adhesion Modulates Stat3 Activity in Normal and Breast Carcinoma Cells. *Oncogene*, 23. S: 2600-2616.
187. Steinman RA, Wentzel A, Lu Y, et al (2003). Activation of Stat3 by Cell Confluence Reveals Negative Regulation of Stat3 by Cdk2. *Oncogene*, 22. S: 3608-15.
188. Gkouveris I, Nikitakis N, Karanikou M, et al (2014). Erk1/2 Activation and Modulation of STAT3 Signaling in Oral Cancer. *Oncology Reports*, 32. S: 2175-82.
189. Yan S, Li Z, Thiele CJ (2013). Inhibition of STAT3 with Orally Active JAK Inhibitor AZD1480 Decreases Tumor Growth in Neuroblastoma and Pediatric Sarcomas in Vitro and in Vivo. *Oncotarget*, 4. S: 433-445.
190. Ivanov VN, Bhoumik A, Krasilnikov M, et al (2001). Cooperation between STAT3 and c-Jun Suppresses Fas Transcription. *Molecular Cell*, 7. S: 517-528.
191. Barre B, Avril S, Coqueret O (2003). Opposite Regulation of Myc and p21waf1 Transcription by STAT3 Proteins. *The Journal of Biological Chemistry*, 278. S: 2990-6.
192. Bournazou E, Bromberg J (2013). Targeting the Tumor Microenvironment: JAK-STAT3 Signaling. *JAK-STAT*, 2, Article ID: e23828.
193. Garcia R, Yu CL, Hudnall A, et al. (1997). Constitutive Activation of Stat3 in Fibroblasts Transformed by Diverse Oncoproteins and in Breast Carcinoma Cells. *Cell Growth & Differentiation*, 8. S: 1267-76.
194. Gao B, Shen X, Kunos G, et al (2001). Constitutive Activation of JAK-STAT3 Signaling by BRCA1 in Human Prostate Cancer Cells. *FEBS Letters*, 488. S: 179-84.
195. Nikitakis NG, Siavash H, Sauk JJ (2004). Targeting the STAT Pathway in Head and Neck Cancer: Recent Advances and Future Prospects. *Current Cancer Drug Targets*, 4. S: 637-51.
196. Kusaba T, Nakayama T, Yamazumi K, et al (2006). Activation of STAT3 Is a Marker of Poor Prognosis in Human Colorectal Cancer. *Oncology Reports*, 15. S: 1445-51.

197. Hirano T, Ishihara K, Hibi M (2000). Roles of STAT3 in Mediating the Cell Growth, Differentiation and Survival Signals Relayed through the IL-6 Family of Cytokine Receptors. *Oncogene*, 19. S: 2548-56.
198. Rawat R, Rainey GJ, Thompson CD, et al (2000). Constitutive Activation of STAT3 Is Associated with the Acquisition of an Interleukin 6-Independent Phenotype by Murine Plasmacytomas and Hybridomas. *Blood*, 96. S: 3514-21.
199. Catlett-Falcone R, Landowski TH, Oshiro MM, et al. (1999). Constitutive Activation of Stat3 Signaling Confers Resistance to Apoptosis in Human U266 Myeloma Cells. *Immunity*, 10. S: 105-115.
200. Skinnider BF, Elia AJ, Gascoyne RD, et al (2002). Signal Transducer and Activator of Transcription 6 Is Frequently Activated in Hodgkin and Reed-Sternberg Cells of Hodgkin Lymphoma. *Blood*, 99. S: 618-26.
201. Lowenberg B, Touw IP (1993). Hematopoietic Growth Factors and Their Receptors in Acute Leukemia. *Blood*, 81. S: 281-292.
202. Redell MS, Ruiz MJ, Alonzo TA, et al (2011). Stat3 Signaling in Acute Myeloid Leukemia: Ligand-Dependent and -Independent Activation and Induction of Apoptosis by a Novel Small-Molecule Stat3 Inhibitor. *Blood*, 117. S: 5701-5709.
203. Azare J, Leslie K, Al-Ahmadie H, et al (2007). Constitutively Activated Stat3 Induces Tumorigenesis and Enhances Cell Motility of Prostate Epithelial Cells through Integrin Beta 6. *Molecular and Cellular Biology*, 27. S: 4444-53.
204. Turkson J, Bowman T, Garcia R, et al (1998). Stat3 Activation by Src Induces Specific Gene Regulation and Is Required for Cell Transformation. *Molecular and Cellular Biology*, 18. S: 2545-52.
205. Gao SP, Mark KG, Leslie K, et al. (2007). Mutations in the EGFR Kinase Domain Mediate STAT3 Activation via IL-6 Production in Human Lung Adenocarcinomas. *Journal of Clinical Investigation*, 117. S: 3846-56.
206. Inda MM, Bonavia R, Mukasa A, et al. (2010). Tumor Heterogeneity Is an Active Process Maintained by a Mutant EGFR-Induced Cytokine Circuit in Glioblastoma. *Genes & Development*, 24. S: 1731-45.
207. Yu H, Pardoll D, Jove R (2009). STATs in Cancer Inflammation and Immunity: A Leading Role for STAT3. *Nature Reviews Cancer*, 9. S: 798-809.
208. Iliopoulos D, Jaeger SA, Hirsch HA, et al (2010). STAT3 Activation of miR-21 and miR-181b-1 via PTEN and CYLD Are Part of the Epigenetic Switch Linking Inflammation to Cancer. *Molecular Cell*, 39. S: 493-506.

209. Ohgami RS, Ma L, Merker JD, et al (2013). STAT3 Mutations Are Frequent in CD30+ T-Cell Lymphomas and T-Cell Large Granular Lymphocytic Leukemia. *Leukemia*, 27. S: 2244-7.
210. Pilati C, Amessou M, Bihl MP, et al. (2011). Somatic Mutations Activating STAT3 in Human Inflammatory Hepatocellular Adenomas. *Journal of Experimental Medicine*, 208. S: 1359-66.
211. Fasan A, Kern W, Grossmann V, et al (2013). STAT3 Mutations Are Highly Specific for Large Granular Lymphocytic Leukemia. *Leukemia*, 27. S: 1598-600.
212. Koskela HL, Eldfors S, Ellonen P, et al. (2012). Somatic STAT3 Mutations in Large Granular Lymphocytic Leukemia. *The New England Journal of Medicine*, 366. S: 1905-13.
213. Jerez A, Clemente MJ, Makishima H, et al. (2012). STAT3 Mutations Unify the Pathogenesis of Chronic Lymphoproliferative Disorders of NK Cells and T-Cell Large Granular Lymphocyte Leukemia. *Blood*, 120. S: 3048-57.
214. Julien SG, Dube N, Hardy S et al (2011). Inside the Human Cancer Tyrosine Phosphatome. *Nature Reviews Cancer*, 11. S: 35-49.
215. Ostman A, Hellberg C, Bohmer FD (2006). Protein-Tyrosine Phosphatases and Cancer. *Nature Reviews Cancer*, 6. S: 307-20.
216. Yoshimura A, Naka T, Kubo M (2007). SOCS Proteins, Cytokine Signalling and Immune Regulation. *Nature Reviews Cancer*, 7. S: 454-65.
217. Chim CS, Fung TK, Cheung WC, et al (2004). SOCS1 and SHP1 Hypermethylation in Multiple Myeloma: Implications for Epigenetic Activation of the JAK/STAT Pathway. *Blood*, 103. S: 4630-35.
218. Galm O, Yoshikawa H, Esteller M, et al (2003). SOCS-1, a Negative Regulator of Cytokine Signaling, Is Frequently Silenced by Methylation in Multiple Myeloma. *Blood*, 101. S: 2784-88.
219. Zhang Q, Wang HY, Marzec M, et al (2005). STAT3- and DNA Methyltransferase 1-Mediated Epigenetic Silencing of SHP-1 Tyrosine Phosphatase Tumor Suppressor Gene in Malignant T Lymphocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102. S: 6948-53.
220. Oka T, Ouchida M, Koyama M, et al. (2002). Gene Silencing of the Tyrosine Phosphatase SHP1 Gene by Aberrant Methylation in Leukemias/ Lymphomas. *Cancer Research*, 62. S: 6390-4.

221. Brantley EC, Nabors LB, Gillespie GY, et al (2008). Loss of Protein Inhibitors of Activated STAT-3 Expression in Glioblastoma Multiforme Tumors: Implications for STAT-3 Activation and Gene Expression. *Clinical Cancer Research*, 14. S: 4694-704.
222. Iglesia DL, Konopka N, Puram G, et al. (2008). Identification of a PTEN-Regulated STAT3 Brain Tumor Suppressor Pathway. *Genes & Development*, 22. S: 449-62.
223. Wang H, Lafdil F, Wang L, et al. (2011). Hepatoprotective versus Oncogenic Functions of STAT3 in Liver Tumorigenesis. *American Journal of Pathology*, 179. S: 714-24.
224. Ettl T, Stiegler C, Zeitler K, et al. (2012). EGFR, HER2, Survivin, and Loss of pSTAT3 Characterize High-Grade Malignancy in Salivary Gland Cancer with Impact on Prognosis. *Human Pathology*, 43. S: 921-31.
225. Wanq SW, Sun YM (2014). The IL-6/JAK/STAT3 Pathway: Potential Therapeutic Strategies in Treating Colorectal Cancer (Review). *International Journal of Oncology*, 44. S: 1032-40.
226. Chang KT, Tsai CM, Chiou YC, et al (2005). IL-6 Induces Neuroendocrine Dedifferentiation and Cell Proliferation in Non-Small Cell Lung Cancer Cells. *American Journal of Physiology—Lung Cellular and Molecular Physiology*, 289. S: 446-53.
227. Liu C, Lou W, Armstrong C, et al (2015). Niclosamide Suppresses Cell Migration and Invasion in Enzalutamide Resistant Prostate Cancer Cells via Stat3-AR Axis Inhibition. *The Prostate*.
228. Hazan-Halevy I, Harris D, Liu Z, et al (2010). STAT3 Is Constitutively Phosphorylated on Serine 727 Residues, Binds DNA, and Activates Transcription in CLL Cells. *Blood*, 115. S: 2852-63.
229. Aggarwal BB, Kunnumakkara AB, Harikumar KB, et al. (2009). Signal Transducer and Activator of Transcription-3, Inflammation, and Cancer: How Intimate Is the Relationship? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1171. S: 59-76.
230. Gough D, Koetz L, Levy D (2013). The MEK-ERK Pathway Is Necessary for Serine Phosphorylation of Mitochondrial STAT3 and Ras-Mediated Transformation. *PLoS ONE*, 8. S: 833-95.
231. Chapman RS, Lourenco PC, Tonner E, et al (1999). Suppression of Epithelial Apoptosis and Delayed Mammary Gland Involution in Mice with a Conditional Knockout of Stat3. *Genes & Development*, 13. S: 2604-16.

232. Takeda K, Kaisho T, Yoshida N, et al (1998). Stat3 Activation Is Responsible for IL-6-Dependent T Cell Proliferation through Preventing Apoptosis: Generation and Characterization of T Cell-Specific Stat3-Deficient Mice. *The Journal of Immunology*, 161. S: 4652-60.
233. Forbes SA, Bindal N, Bamford S, et al. (2011). COSMIC: mining complete cancer genomes in the Catalogue of Somatic Mutations in Cancer. *Nucleic Acids Res*; 39. S:945–50.
234. Sun Y, Eichelbaum EJ, Skelton WP, et al (2009). Vessel dilator and kaliuretic peptide inhibit Ras in human prostate cancer cells. *Anticancer Res.*;29(4). S: 971-5.
235. Pearson HB, Pheasant TJ, Clarke AR. (2009). K-ras and Wnt signaling synergize to accelerate prostate tumorigenesis in the mouse. *Cancer Res.*;69(1). S: 94-101.
236. Agell L, Hernández S, Salido M, et al (2011). PI3K signaling pathway is activated by PIK3CA mRNA overexpression and copy gain in prostate tumors, but PIK3CA, BRAF, KRAS and AKT1 mutations are infrequent events. *Mod Pathol.*;24(3). S: 443-52.
237. Carter BS, Epstein JI, Isaacs WB. (1990). Ras gene mutations in human prostate cancer. *Cancer Res.*;50(21). S: 6830-2.
238. Cho NY, Choi M, Kim BH, et al (2006). BRAF and KRAS mutations in prostatic adenocarcinoma. *Int J Cancer*;119(8). S: 1858-62.
239. Pan J, Chen J, Zhang B, et al (2013). Association between RASSF1A promoter methylation and prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*;8(9). S: 752-83.
240. Lang L, Shay C, Zhao X, et al (2017). Combined targeting of Arf1 and Ras potentiates anticancer activity for prostate cancer therapeutics. *J Exp Clin Cancer Res.*;36(1). S: 112.
241. Viola MV, Fromowitz F, Oravez S, et al (1986). Expression of ras oncogene p21 in prostate cancer. *N Engl J Med.*;314(3). S: 133-7.
242. Yu YP, Landsittel D, Jing L, et al. (2004). Gene expression alterations in prostate cancer predicting tumor aggression and preceding development of malignancy. *J Clin Oncol*; 22. S: 2790–9.
243. Tomlins SA, Mehra R, Rhodes DR, et al. (2007). Integrative molecular concept modeling of prostate cancer progression. *Nat Genet*; 39. S: 41–51.
244. Yang D, Kedei N, Li L, et al. (2010). RasGRP3 contributes to formation and maintenance of the prostate cancer phenotype. *Cancer Res*; 70. S: 7905–17.

245. Zeng X, Hu Z, Wang Z, et al (2014). Upregulation of RASGRP3 expression in prostate cancer correlates with aggressive capabilities and predicts biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* (2). S: 119-25.
246. Bazan V, Migliavacca M, Zanna I, et al. (2002). Specific codon 13 K-ras mutations are predictive of clinical outcome in colorectal cancer patients, whereas codon 12 K-ras mutations are associated with mucinous histotype. *Ann Oncol.*;13. S: 1438–46.
247. Conlin A, Smith G, Carey FA, et al (2005). The prognostic significance of K-ras, p53, and APC mutations in colorectal carcinoma. *Gut.*;54. S: 1283–86.
248. Castells A, Puig P, Mora J, et al. (1999). K-ras mutations in DNA extracted from the plasma of patients with pancreatic carcinoma: diagnostic utility and prognostic significance. *J Clin Oncol*;17 (2). S: 578–84.
249. Dabritz J, Preston Ro, Hanfler J, et al. (2009). Follow-up study of K-ras mutations in the plasma of patients with pancreatic cancer correlation with clinical features and carbohydrate antigen 19-9. *Pancreas*;38(5). S: 534–41.
250. Wang M, Block TM, Steel L, et al. (2004). Preferential isolation of fragmented DNA enhances the detection of circulating mutated K-ras DNA. *Clin Chem*;50(1). S: 211–3.
251. Chen H, Tu H, Meng ZQ, et al (2010). K-ras mutational status predicts poor prognosis in unresectable pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol.*;36(7). S: 657-62.
252. Wegman P, Ahlin C, Sorbe B. (2011). Genetic alterations in the K-Ras gene influence the prognosis in patients with cervical cancer treated by radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer*;21(1). S: 86-91.
253. Wright KL, Adams JR, Liu JC, et al (2015). Ras Signaling Is a Key Determinant for Metastatic Dissemination and Poor Survival of Luminal Breast Cancer Patients. *Cancer Res.*;75(22). S: 4960-72.
254. Ma YF, Yang B, Li J, et al (2015). Expression of Ras-related protein 25 predicts chemotherapy resistance and prognosis in advanced non-small cell lung cancer. *Genet Mol Res.*;14(4). S: 3998-4008.
255. Min L, Ruan Y, Shen Z, et al (2015). Overexpression of Ras-GTPase-activating protein SH3 domain-binding protein 1 correlates with poor prognosis in gastric cancer patients. *Histopathology*;67(5). S: 677-88.
256. Serrano C, Romagosa C, Hernández-Losa J, et al (2016). RAS/MAPK pathway hyperactivation determines poor prognosis in undifferentiated pleomorphic sarcomas. *Cancer*;122(1). S: 99-107.

257. Karnoub AE, Weinberg RA. (2008). Ras oncogenes: split personalities. *Nat Rev Mol Cell Biol.*;9. S: 517-31.
258. Malumbres M, Barbacid M. (2003). RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer*;3. S: 459-465.
259. Gough DJ, Corlett A, Schlessinger K, Wegrzyn J, et al (2009). Mitochondrial STAT3 supports Ras-dependent oncogenic transformation. *Science*;324(5935). S: 1713-6.
260. Han Z, Wang X, Ma L, et al (2014). Inhibition of STAT3 signaling targets both tumor-initiating and differentiated cell populations in prostate cancer. *Oncotarget*;5(18). S: 8416-28.
261. Weerasinghe P, Li Y, Guan Y, et al (2008). T40214/PEI complex: a potent therapeutics for prostate cancer that targets STAT3 signaling. *Prostate*;68(13). S: 1430-42.
262. Sun M, Liu C, Nadiminty N, et al (2012). Inhibition of Stat3 activation by sanguinarine suppresses prostate cancer cell growth and invasion. *Prostate*;72(1). S: 82-9.
263. Yousuf S, Duan M, Moen EL, et al (2014). Raf kinase inhibitor protein (RKIP) blocks signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) activation in breast and prostate cancer. *PLoS One*;9(3). S:924-78.
264. Schroeder A, Herrmann A, Cherryholmes G, et al (2014). Loss of androgen receptor expression promotes a stem-like cell phenotype in prostate cancer through STAT3 signaling. *Cancer Res.*;74(4). S: 1227-37.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Zeynep Doğangüzel
Doğum Yeri : Ş.koçhisar / Ankara
Doğum Tarihi : 24/03/1987
Yabancı Dili : İngilizce (Yökdil Mart-2017 : 66.25)
E-mail : zynp_dgngzl@hotmail.com
İletişim Bilgileri : 05418343732

Öğrenim Durumu:

Lisans: Zonguldak Karaelmas Üni. – Tıp fakültesi – 2005-2011

Yüksek Lisans: Ordu Üni. Tıp Fak. – Tıbbi Patoloji – 2013-halen

İş Deneyimi:

Pratisyen hekim: Şabanözü İlçe Hastanesi – 2011

Ankara EAH Aile Hekimliği Asistanlığı: 2011 – 2013