

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**METASTATİK PROSTAT ADENOKARSİNOMU TANILI HASTALARDA  
LİPOKALİN-2 EKSPRESYONUNUN PREDİKTİF VE PROGNOSTİK DEĞERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. Mehmet Hakan ULUSOY

**TEZ DANIŞMANI**

Doç. Dr. Yalçın ÇIRAK

Çanakkale 2020

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

METASTATİK PROSTAT ADENOKARSİNOMU TANILI HASTALARDA  
LİPOKALİN-2 EKSPRESYONUNUN PREDİKTİF VE PROGNOTİK DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Hakan ULUSOY

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Yalçın ÇIRAK

Çanakkale 2020

## KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
**ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

İç Hastalıkları uzmanlık  
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından  
Dr. Mehmet Hakan ULUSOY'un **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 28/05/2020

### TEZ KONU BAŞLIĞI

Metastatik Prostat Adenokarsinomu Tanılı Hastalarda Lipokalin-2  
Ekspresyonunun Prediktif ve Prognostik Değeri

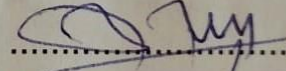
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Yalçın ÇIRAK

### Tez Jürisi Üyeleri:

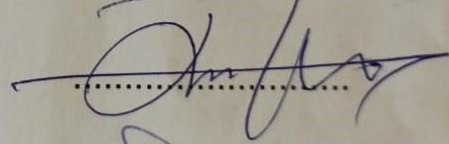
Adı Soyadı

İmzası

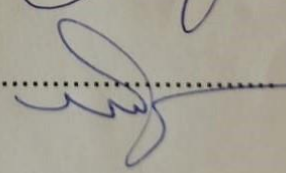
Doç. Dr. Yalçın ÇIRAK



Fatih KEMİŞ



Mustafa ERGİL



ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki  
jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim  
Kurulunun 28/05/2020 tarih ve /.../.../... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Tamer DEMİR  
Dekan

## TEŞEKKÜR

4 yıllık iç hastalıkları asistanlık eğitimim süresince bizden bilgi, tecrübe ve yardımlarını esirgemeyerek gelişmemizde büyük emekleri bulunan tüm değerli hocalarıma,

Tez çalışmam sırasında her zaman bilimsel açıdan destek olan ve deneyimleri ile yol gösteren, çalışma süresince her zaman beni motive eden değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Yalçın ÇIRAK'a,

Tezimin gerçekleşmesinde büyük emeği olan, daima pozitif olup sevecen yaklaşımı ile bilimsel desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli hocam Doç. Dr. Yasemen ADALI'ya,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarım, hemşireler, sekreter ve sağlık personellerine,

Hayatım boyunca bana daima güvenen, ihtiyacım olan her zamanda yanımda olan, bana maddi ve manevi her konuda sabırla destek olup fedakârlıklarını esirgemeyen çok sevdiğim anneme, babama ve kardeşime sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Hakan ULUSOY

## ÖZET

### **Metastatik Prostat Adenokarsinomu Tanılı Hastalarda Lipokalin-2 Ekspresyonunun Prediktif Ve Prognostik Değeri**

**Giriş ve Amaç:** Biz bu çalışmamızda, farklı Gleason skoruna sahip insan prostat kanseri dokularında Lipokalin-2 (NGAL-nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin) ekspresyon seviyelerini tespit etmek ve ekspresyon seviyeleri ile dozetaksel tedavisine yanıt, Gleason skoru, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımı içeren klinikopatolojik parametreler arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

**Materyal-Metod:** Metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri için en az üç kür dozetaksel alan ve klinik sonuçları takip edilen 33 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların parafin blokları retrospektif olarak Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi patoloji arşivlerinden elde edildi. Lipokalin-2 ekspresyon durumu, anti-Lipokalin-2 antikoru kullanılarak immünohistokimyasal (IHC) yöntem ile belirlendi.

**Bulgular:** Çalışma grubunda Lipokalin-2 yaklaşık %37 oranında eksprese edilmiştir. Lipokalin-2 ekspresyonu pozitifliği, yüksek Gleason skoru ile anlamlı derecede ilişkiliydi ( $P = 0.027$ ). Lipokalin-2 ekspresyonu ile dozetaksel yanıtı arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Lipokalin-2 ekspresyonu pozitif olan grupta hastaların genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri numerik olarak daha kısa olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Bu klinikopatolojik çalışma, farklı kanser tiplerinde görülen yüksek lipokalin-2 ekspresyonunun prognoza olan olumsuz etkisini destekler niteliktedir.

**Sonuç:** Verilerimiz, yüksek Lipokalin-2 ekspresyonunun yüksek Gleason skoru ve kısa sağkalım ile ilişkisi nedeniyle prostat kanserinde kötü prognoz ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Sonuç olarak bu çalışma Lipokalin-2 ekspresyonunun prostat kanserinde prediktif belirteçten ziyade ümit verici bir prognostik belirteç olabileceğini desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat adenokarsinomu, Dozetaksel, Lipokalin-2, Gleason skoru, Prediktif ve Prognostik Belirteçler

## ABSTRACT

### **Predictive and Prognostic Value of Lipocalin-2 Expression in Patients with Metastatic Prostate Adenocarcinoma**

**Introduction and Purpose:** The aim of this study is to detect the expression levels of Lipocalin-2 (NGAL- neutrophile gelatinase associated lipocalin) in human prostate cancer tissues having different Gleason score, and to investigate whether there is a relationship between their expression levels and clinicopathologic parameters including response to docetaxel treatment, Gleason score, progression free survival and overall survival.

**Material-Method:** Thirty three patients who received at least three cycles of docetaxel for metastatic castration resistant prostate cancer and whose clinical results were followed were included in the study. Paraffin blocks of the patients were obtained retrospectively from the pathology archives of Çanakkale Onsekiz Mart University Medical Faculty hospital and Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Public Hospital. Lipocalin-2 expression status was determined by immunohistochemical (IHC) method using anti-Lipocalin-2 antibody.

**Findings:** Lipocalin-2 was expressed approximately 37% of the study group. The positivity of Lipocalin-2 expression was significantly associated with higher Gleason score ( $P=0.027$ ). There was no significant association between the expression levels of Lipocalin-2 and docetaxel response. In the group with positive lipocalin-2 expression, the overall survival and progression-free survival times of the patients were numerically shorter, but no statistically significance was found. In this clinicopathological study, findings were confirmed the negative effect of high Lipocalin-2 expression observed in discrete cancer types to prognosis.

**Conclusion:** Our data indicate that high Lipocalin-2 expression might be correlated with poor prognosis in prostate cancer due to its relationship with high Gleason score and short survival. In conclusion, this study supports that Lipocalin-2 expression may be a promising prognostic marker rather than a predictive marker in prostate cancer.

**Keywords:** Prostate adenocarcinoma, Docetaxel, Lipocalin-2, Gleason score, Predictive and Prognostic Markers

# İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI .....	i
KABUL VE ONAY SAYFASI .....	ii
TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
KISALTMALAR .....	vii
ŞEKİLLER .....	x
TABLolar .....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 PROSTAT KANSERLERİ.....	3
2.1.1 Epidemiyoloji ve İnsidans .....	3
2.1.2 Risk Faktörleri .....	7
2.1.3 Klinik Bulgular .....	11
2.1.4 Patolojik Özellikleri .....	12
2.1.4.1 Adenokarsinom.....	13
2.1.5 Tarama - Tanı .....	13
2.1.6 Evreleme .....	22
T Evresi.....	23
N-evresi.....	23
M-evresi.....	24
2.1.7 Gleason Grade ve Skorlama Sistemi .....	25
2.1.8 Tedavi .....	29
2.1.9 Prediktif ve Prognostik Belirteçler.....	39
2.2 LİPOKALİN 2.....	41
Lipokalin 2 İle Kanser Arasındaki İlişki: .....	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	44
4. BULGULAR .....	46
4.1 Tedavi Yanıtı – Lipokalin-2 İlişkisi.....	48
4.2 Progresyonsuz Sağkalım (PFS) – Lipokalin-2 İlişkisi.....	48
4.3 Genel Sağkalım (OS) – Lipokalin-2 İlişkisi.....	49
4.4 Gleason Skoru – Lipokalin-2 İlişkisi .....	51
5. TARTIŞMA .....	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	57
7. KAYNAKÇA .....	58

## KISALTMALAR

NGAL	: Nötrofil-jelatinaz ilişkili lipokalin (Lipokalin-2)
PSA	: Prostat spesifik antijen
PFS	: Progression-free survival (progresyonsuz sağkalım)
OS	: Overall survival (genel sağkalım)
PcaP	: Prostat kanseri için predispozan gen
BRCA-2	: Breast cancer susceptibility (göğüs kanseri duyarlılık)
HPC1	: Herediter prostat cancer 1
SELECT	: Selenyum ve E vitamini kanseri önleme denemesi
DRM	: Dijital rektal muayene
PSAD	: Prostat spesifik antijen dansitesi
fPSA	: Serbest prostat spesifik antijen
tPSA	: Total prostat spesifik antijen
ERSPC	: Avrupa prostat kanser tarama çalışması
BPH	: Benign prostat hiperplazisi
FDA	: The food and drug administration
TRUS	: Transrektal ultrasonografi
PHI	: Prostate health index
NCCN	: The national comprehensive cancer network
ESMO	: European society for medical oncology
PCA 3	: Prostate cancer gen 3
PSMA	: Prostat spesifik membran antijeni
ISUP	: International society of ürological pathology



EBRT	: Eksternal ışın radyasyon tedavisi ( External beam radyoterapi )
ADT	: Androjen deprivasyon tedavisi
RP	: Radikal prostatektomi
LHRH	: Lütein hormonu salgılatan hormonu
PSADT	: Prostat spesifik antijen dubling time
KDPK	: Kastrasyona dirençli prostat kanseri
MKDPK	: Metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri
PARP	: Poly ADP-riboz polimeraz
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
MSI	: Mikrosatellit instabilitesi
uPA	: Ürokinaz tipi-plazminojen aktivatörü
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör 1
Onkot Dx	: Oncotype Dx
MMP	: Matriks metalloproteinaz
ER	: Estrojen reseptörü
PR	: Progesteron reseptörü
EGFR	: Epidermal growth faktör reseptörü
ALK	: Anaplastik lenfoma kinaz
BRAF	: B-raf proto-onkogen
KRAS	: Kirsten rat sarcoma viral oncogene
KHDAK	: Küçük hücre dışı akciğer kanseri
AFP	: Alfa-fetoprotein
LDH	: Laktat dehidrojenaz

HCG	: Human koryonik gonadotropin
HER2	: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptör
KİT	: Tirozin protein kinaz
GİST	: Gastrointestinal stromal tümör
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
EMT	: Epitelyal mezenkimal transisyon
KML	: Kronik miyeloid lösemi
HİF	: Hypoxia-inducible factor
ROS	: Reaktif oksijen türleri ( Reactive oxygen species )
Nrf-2	: Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2
HO-1	: Hem oksijenaz-1
AR	: Androjen reseptörü

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 1:</b> Dünyada yaşa göre düzeltilmiş prostat kanseri insidans oranları.....	4
<b>Şekil 2:</b> Yaşa göre düzeltilmiş prostat kanseri insidans oranlarındaki zaman içindeki eğilimler.....	5
<b>Şekil 3:</b> Dünyada yaşa göre düzeltilmiş prostat kanseri mortalite oranları.....	6
<b>Şekil 4:</b> Amerika Birleşik Devletleri'nde prostat kanseri insidans grafiği.....	14
<b>Şekil 5:</b> Örnek Farklı Gleason desenleri ile Giga-piksel tam slayt görüntüsü...	25
<b>Şekil 6:</b> Gleason derecelendirme sistemi.....	26
<b>Şekil 7:</b> Yaşa ve cinsiyete göre yaşam beklentisi tablosu.....	29
<b>Şekil 8:</b> Yaşa göre erkekler için yaşam beklentisi tablosu.....	30
<b>Şekil 9:</b> Pozitif Kontrol Dokularının Boyanması.....	47
<b>Şekil 10:</b> Tümör Dokularının Boyanması.....	47
<b>Şekil 11:</b> Progresyonsuz Sağkalım – Lipokalin-2 İlişkisi.....	49
<b>Şekil 12:</b> Genel Sağkalım – Lipokalin-2 İlişkisi.....	50

## TABLolar

<b>Tablo 1:</b> Kalıtsal prostat kanseri - predispozan genler ve bilinen mutasyonlar...8	8
<b>Tablo 2:</b> Prostat kanseri patolojik sınıflaması..... 12	12
<b>Tablo 3:</b> Yaşa ve ırka göre PSA değerleri..... 15	15
<b>Tablo 4:</b> Prostat kanserinde TNM evrelemesi.....22	22
<b>Tablo 5:</b> Güncel kılavuzların prostat kanseri evrelemesi esnasında görüntüleme yöntemlerinin kullanımı ile ilgili önerileri.....24	24
<b>Tablo 6:</b> ISUP 2014 grade grupları.....27	27
<b>Tablo 7:</b> Prostat kanserinde risk grupları.....30	30
<b>Tablo 8:</b> Metastatik kastrasyon dirençli prostat kanserinde tedavi seçenekleri.38	38
<b>Tablo 9:</b> Onkolojide klinik olarak kullanılan prognostik belirteçlerden bazıları.. 39	39
<b>Tablo 10:</b> Farklı kanserli hastalarda tedaviyi seçmek için halihazırda mevcut olan prediktif biyobelirteçler..... 40	40
<b>Tablo 11:</b> Tedavi Yanıtı – Lipokalin-2 İlişkisi.....48	48
<b>Tablo 12:</b> Progresyonsuz Sağkalım – Lipokalin-2 İlişkisi.....48	48
<b>Tablo 13:</b> Genel Sağkalım – Lipokalin-2 İlişkisi.....50	50
<b>Tablo 14:</b> Gleason Skoru – Lipokalin-2 İlişkisi.....51	51

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri; Avrupa'da 70 yaş üstü erkeklerde cilt kanseri haricinde en sık görülen kanser tipidir [1]. ABD'de 2016 yılında 180.890 yeni prostat kanseri vakası ve 26.120 buna bağlı ölüm tahmin edilmektedir [2]. Avrupada'ki kansere bağlı ölümlerin %9'undan sorumludur [3]. Dünya çapında ise, prostat kanseri dördüncü sıklıkta görülen malign neoplazidir. Mortalitesi ve insidansı etnik gruplar ve ülkeler arasında değişkenlik göstermektedir [4]. Prostat Kanseri Derneğinin 2014 yılı verilerine göre, ülkemizde görülme sıklığı 100.000'de 37 olup, bu oran 100.000'de 28 olan dünya ortalamasının üzerindedir [5]. Bu veriler günümüz tıp bilimi için prostat kanserinin önemini vurgulamaktadır.

Prostat kanseri sırasıyla lokalize (organa sınırlı) hastalık, lokal ileri evre hastalık, metastatik hastalık ve hormonal tedaviye dirençli hastalık evrelerinden oluşur. Prostat spesifik antijenin (PSA) klinik kullanıma girmesi; prostat kanserinin daha erken evrede tanı alıp tedavi edilmesini sağladı. Tanı anında hastaların yaklaşık %81'i klinik lokal evrede; yaklaşık %4'ü metastatik evrededir [6].

Tıp bilimindeki ilerlemelere rağmen metastatik hastalıkta kür elde etmek günümüzde mümkün değildir. Bu başarısızlıktaki en önemli sebep mevcut tedavilere kanser hücrelerinin ya başlangıçta ya da tedavinin ilerleyen süreçlerinde direnç geliştirmesidir. Bu nedenle kullandığımız tedavilere alacağımız cevapları ve hastalığın seyrini öngörmemizi sağlayacak belirteçlerin (prediktif ve prognostik markerlar) saptanması oldukça önemli görünmektedir.

Lipokalin-2 (NGAL-nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin), vücutta birçok hücre tarafından salınan; inflamasyon, iskemi, enfeksiyon ve böbrek hasarında biyokimyasal belirteç olarak kullanılabilen bir moleküldür [7]. Aynı zamanda Lipokalin-2 düzeylerinin birçok farklı organın kanserinde artmış olduğu gösterilmiştir, ancak tüm bu kanserlerde Lipokalin-2 fonksiyonu tam olarak aydınlatılamamıştır. Bazı kanser tiplerinde Lipokalin-2 düzeylerinde artış ile tümör invazyonu ve metastazı arasında ilişki olduğu ve belirli bir kanserin farklı evrelerinde veya farklı kanser türlerinde pro- veya anti-kanser etki gösterebildiği öne sürülmüştür. Dahası, Lipokalin-2'nin çeşitli insan kanserlerinde potansiyel bir prediktif ve prognostik biyobelirteç olduğu gösterilmiştir [8]. Ancak diğer kanser

türlerinin aksine, Lipokalin-2 ekspresyonu ile prostat adenokarsinomu arasındaki ilişki hakkında çok az şey bilinmektedir.

Biz bu çalışmada prostat adenokarsinomlu hastaların patoloji bloklarında Lipokalin-2 ekspresyon düzeyi ile dozetaksel tedavisine yanıt, Gleason skoru, progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) içeren klinikopatolojik parametreler arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 PROSTAT KANSERLERİ

#### 2.1.1 EPİDEMİYOLOJİ VE İNSİDANS

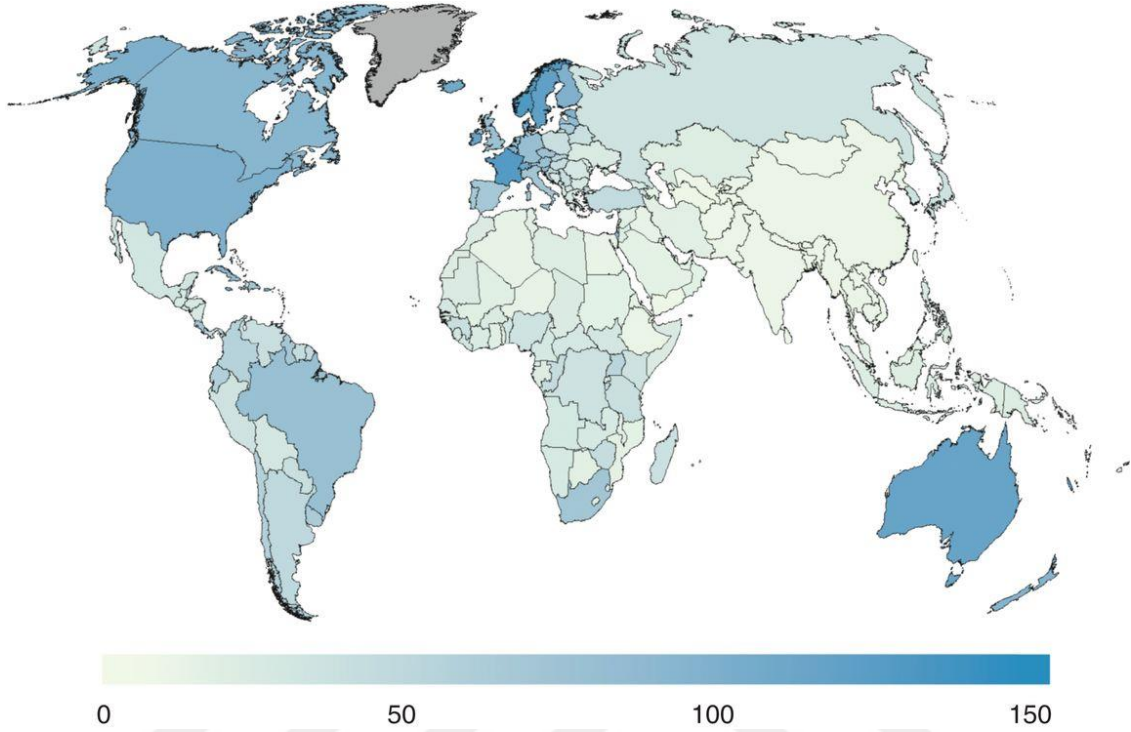
Prostat kanserinin küresel yükü, insidans ve mortalite açısından ilk beş kanser arasında yer almaktadır [9].

#### **İNSİDANS;**

Global olarak 2015 yılında yaklaşık 1,6 milyon vaka ile prostat kanseri erkeklerde en sık teşhis edilen kanserdir [10]. Prostat kanseri özellikle gelişmiş ülkelerde yaygındır. 79 yaşına kadar prostat kanseri tanısı olasılığı, düşük-orta sosyodemografik indekse sahip ülkeler arasında 47'de birdir, buna karşılık sosyodemografik indeksi yüksek olan ülkeler arasında altıda birdir [10].

Prostat kanseri insidansı, önemli global çeşitliliği nedeniyle dikkat çekicidir (Şekil 1). En yüksek (ABD'de yaşayan Afrikalı erkekler) ve en düşük (kendi ülkelerinde yaşayan Asyalı erkekler) insidansı arasında yaşa göre ayarlanmış insidans oranlarında 40 kat fark vardır [11] [12].

Kısmen, popülasyonlar arasındaki insidans oranlarındaki bu değişiklik, prostata özgü antijen taramasının uygulanmasından kaynaklanan tanısız yoğunluktaki farklılıklara bağlanabilir. Bununla birlikte, PSA taramasının uygulanmasından önceki prostat kanseri insidansındaki coğrafi varyasyonun kanıtları, yaşam tarzı faktörlerinin hastalık riskindeki potansiyel rolünü vurgulamaktadır. Ayrıca, göç çalışmalarından elde edilen kanıtlar yaşam tarzı faktörlerinin rolü için destek sağlamaktadır. Örneğin, düşük riskli (ör. Asya) yüksek riskli (ör. ABD) ülkelere göç eden erkekler arasında, oranlar ev sahibi ülkelerin oranlarının altında kalmasına rağmen yine de kendi ülkelerindekilere kıyasla prostat kanseri insidansı ve mortalite oranları artmaktadır [13].

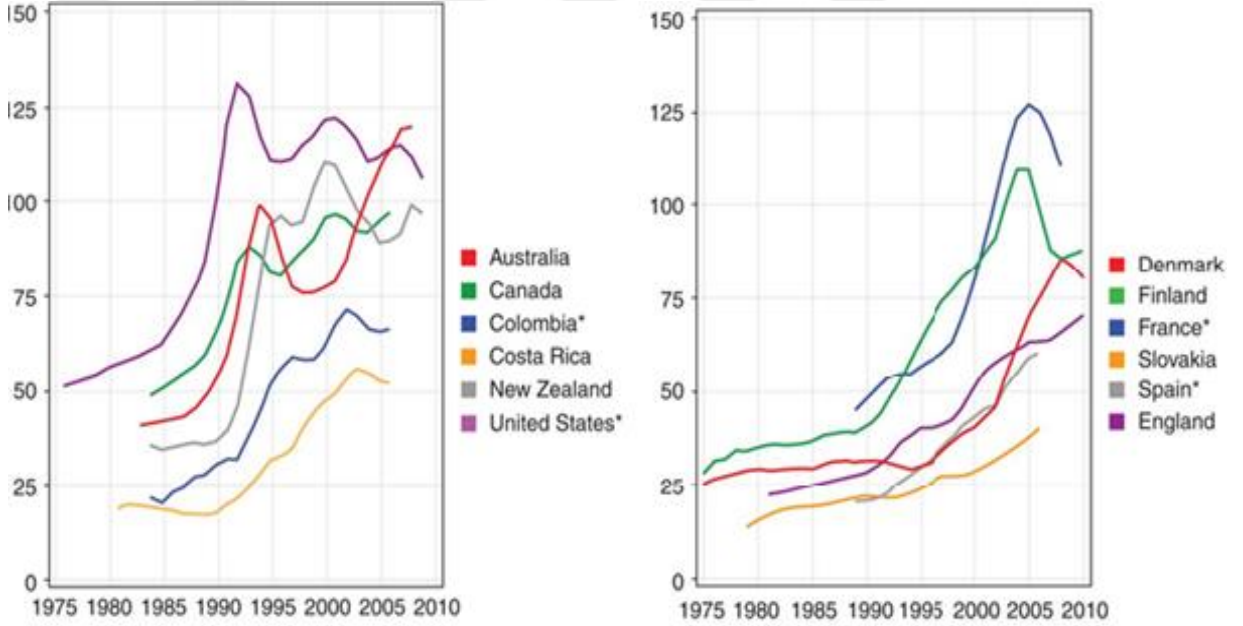


**Şekil 1:** Dünyada yaşa göre düzeltilmiş prostat kanseri insidans oranları. Oranlar, ülkeler arasındaki karşılaştırmalar için yaşa göre ayarlanmıştır ve popülasyonda 100.000'de sunulmaktadır. Gri, veri yok [14].

Zamanla insidans oranlarındaki global değişim paternleri PSA taramasının prostat kanseri epidemiyolojisi üzerindeki etkisini göstermektedir. Son 40 yılda, dünya genelinde yaşa göre düzeltilmiş insidans oranları genel olarak arttı (Şekil 1 - 2). Özellikle, bu artış eğilimi ABD, Avrupa ve Avustralya gibi belirli bölgelerde PSA taraması alımına paralel olmuştur. Örneğin; Amerika Birleşik Devletleri'nde, PSA taramasının ilk kez popülasyon düzeyinde uygulanmaya başlatıldığı 1990'ların başında prostat kanseri insidansında büyük bir tepe noktası gözlenmektedir. PSA taramasının ortaya çıkması tanı aşamasında da bir değişikliğe yol açmıştır, lokalize hastalık tanısı konan erkeklerin oranı yükselmiştir. Ayrıca, prostat kanseri ile ilişkili, 3 ila 10 yıl arasında olduğu tahmin edilen öncül (öngörü) zamanı nedeniyle, erkeklere daha erken yaşta teşhis



konulmaktadır [15]. PSA taramasının bir başka sonucu, aşırı tanı olarak kabul edilen kanser insidansının artması olmuştur (yani, klinik olarak ortaya çıkmayacak veya taramanın yokluğunda mortaliteye yol açmayacak kanserler) [16] [17]. Bununla birlikte, Japonya ve diğer bazı Asya ve Doğu Avrupa ülkelerinde olduğu gibi PSA testinin henüz yaygın olarak kullanılmadığı bölgelerde insidans oranları da artmıştır [18]. Bu bölgelerdeki eğilim, çevresel veya yaşam tarzı faktörlerinin prostat kanseri insidansını da etkileyebileceğini düşündürmektedir.

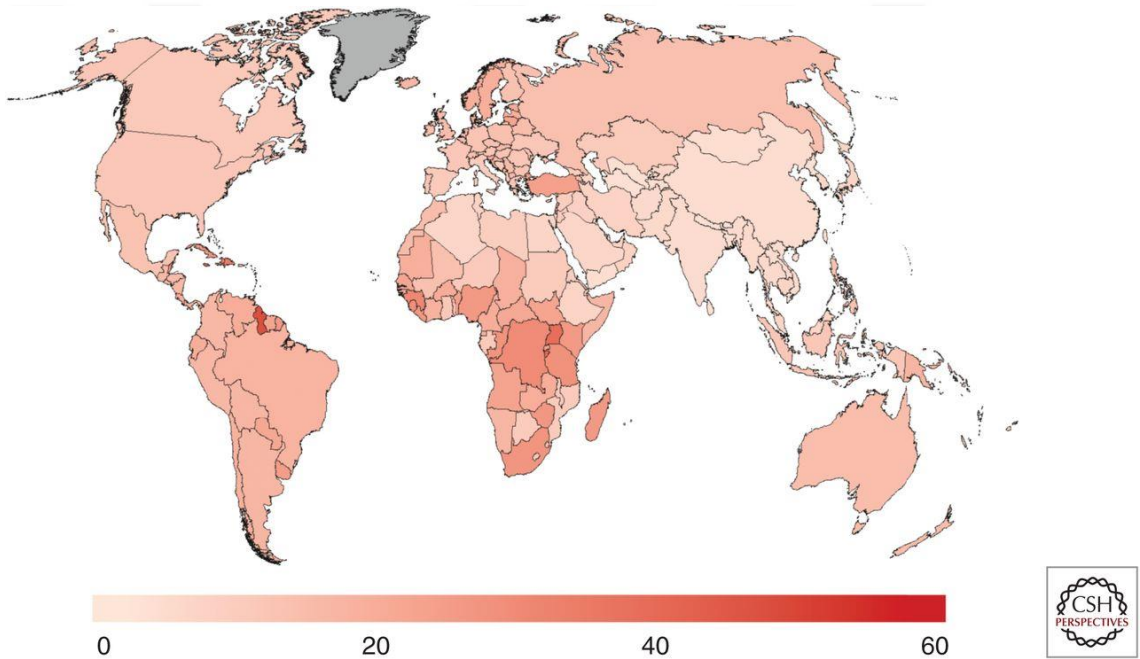


**Şekil 2:** Yaşa göre düzeltilmiş prostat kanseri insidans oranlarındaki zaman içindeki eğilimler (100.000'de). \* Bölgesel veriler [14].

## MORTALİTE;

Prostat kanseri, dünya çapında kanser ölümünün en yaygın beşinci nedenidir [10]. Prostat kanseri insidans oranlarıyla karşılaştırıldığında, ölüm oranlarında daha az küresel farklılık vardır ve ülkeler arasında yaklaşık 10 kat fark vardır (Şekil 3). En yüksek prostat kanseri mortalite oranları Karayipler ve

Orta ve Güney Afrika'daki popülasyonlar arasındadır. Buna karşılık, en düşük prostat kanseri mortalite oranları Asya'da, özellikle Doğu ve Güney-Orta Asya'da görülmektedir. Prostat kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde erkekler arasında en yaygın ikinci kanser ölüm nedenidir [12]. ABD de dahil olmak üzere bir dizi batılılaşmış ülkede prostat kanseri mortalitesinde kayda değer düşüşler olmuştur. Bu azalmanın altında yatan nedenler belirsizdir. Bununla birlikte, azalmanın bir kısmının erken PSA taraması ve sonuçta ortaya çıkan erken tedavi ile prostat kanserinin tanımlanmasıyla açıklanması muhtemeldir [19]. Taraması düşük olan veya taraması olmayan bazı ülkelerde (Afrika gibi) prostat mortalitesinde artış olduğu dikkat çekicidir.



**Şekil 3:** Dünyada yaşa göre düzeltilmiş prostat kanseri mortalite oranları. Oranlar, ülkeler arasındaki karşılaştırmalar için yaşa göre düzenlenmiş ve popülasyonda 100.000'de sunulmaktadır. Gri, veri yok [14].

Ülkeler arasında insidansın mortaliteye oranında önemli bir değişkenlik vardır, en yüksek oran Kuzey Amerika'da (10: 1), Avustralya'da daha düşük (2:1) ve Karayipler'de ve Afrika'nın bazı bölgelerinde (1.2: 1). Bu farklılıklar kısmen PSA taraması yapılan ülkelerde teşhis edilen yavaş büyüyen kanserlerin büyük bir kısmı ile açıklanabilir [20] [21]. Yüksek insidansı ve uzun süre hayatta

kalmasının bir sonucu olarak; prostat kanseri, tüm kanser türlerinin en yüksek 5 yıllık prevalansına sahiptir ve tüm yaygın kanserlerin% 25'ini oluşturur [11].

## **2.1.2 RİSK FAKTÖRLERİ**

Prostat kanseri, sadece genetik ve biyolojik faktörleri değil, aynı zamanda çevresel ve kişisel yaşam tarzı faktörlerini de içerdiği için çok faktörlü bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Prostat kanseri için bazı risk faktörleri değiştirilemez ( yaş, genetik yatkınlık ve etnik köken ) ancak diyet gibi diğerleri değiştirilebilir.

### **2.1.2.1 Yaş**

50 yaşından önce, prostat kanseri olan erkeklerin oranı çok düşüktür. Çoğu durumda, hastalık 65 yaş ve üstünde daha fazla teşhis edilir. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde, 55-64 yaş grubundaki erkeklerin% 30,7'sinde prostat kanseri görülürken 35-44 yaş grubundaki erkeklerde sadece% 0,6 [22]. Prostat kanseri böylelikle yaşlı hastalığı ve sanayileşmiş ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak nitelendirilir.

### **2.1.2.2 Genetik ve prostat kanseri**

Bir Mendel kalıtım paternine uyan kalıtsal geçiş vakaların sadece% 5'inde bulunurken, ailesel formlar prostat kanseri vakalarının % 20'sinden daha azını oluşturur. Erken yaş başlangıcı hariç, kalıtsal prostat kanseri formları, sporadik formlardan ayıran tek bir spesifik klinik-anatomik işaret göstermez [23]. Ailesel prostat kanseri formunda genetik heterojenite vardır, çünkü farklı gen lokuslarında birkaç predispozan gen keşfedilmiştir (Tablo 1). Duyarlılık geninin ilk tanımı 2000 yılında Xu tarafından yayınlandı. Xu'nun ekibi, kromozom 1'e (HPC1 (herediter prostat kanseri 1) dedikleri gen) eşlenen bir genin kalıtsal bir prostat kanserine duyarlılık geni olduğunu göstermeyi başardı [24]. Kromozom 1 ile de eşleştirilen PcaP (prostat kanseri için predispozan) adı verilen bir başka predispozan gen, daha sonra 1998'den 2001'e kadar Avrupa ekipleri tarafından keşfedildi [25] [26]. Epidemiyoloji çalışmaları, kalıtsal prostat kanseri ile ilişkinin

bu farklı kanserler tarafından paylaşılan predispozan genlere dayandığı ve diğer kanserler (meme kanseri, beyin tümörleri...) ile arasında bir ilişkiye işaret etmektedir [27] [28]. Meme kanseri ile birinci derece akrabası olan erkeklerde prostat kanseri gelişme riski 1.4 kat daha fazladır. Meme kanseri ile ilişkili BRCA2 (Breast cancer susceptibility) genindeki mutasyonların erken başlangıçlı prostat kanseri gelişen erkeklerin % 2'sinde bulunduğu bildirilmektedir [29].

Hastalık	Genler	Mutasyonlar / Varyantlar
Kalıtsal prostat kanseri	HPC1/RNAS EL (1q24-25)  PCaP (1q42-43)  PG1 / MSR1 (8q 22-23)	<b>Mutasyonlar:</b> E265X, MetIle,471dAAAG; <b>Varyantları:</b> Arg462Gin,Glu541Asp  Tanımlanamayan  <b>Mutasyonlar:</b> Arg293X,Asp174Tyr, Pro36Ala,Ser41Tyr,Val113Ala, Gly369Ser, His441Arg <b>Varyantlar:</b> Pro275Ala, PRO3, INDEL1, IVS5-59, INDEL7
Kalıtsal prostat kanseri / meme kanseri	BRCA2 (13q12-13)	6051delA (ekson11), 999del5, 617del5
Kalıtsal prostat kanseri / beyin kanseri	CAPB (1q36)	tanımlanamayan

**Tablo 1:** Kalıtsal prostat kanseri - predispozan genler ve bilinen mutasyonlar. Prostat kanseri ve diğer kanserler için yaygın olan predispozan genler: meme kanseri ve beyin kanseri [30].

### 2.1.2.3 Etnik Köken

Prostat kanseri insidansı coğrafi bölgeye göre değişir. Globocan verilerine göre, Afrika ve Asya'da prostat kanseri oranları Avrupa ve ABD'den daha

düşüktür. Ayrıca, insidans ulusal sınırlar içindeki etnik alt gruplar arasında da farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, Afrikalı-Amerikalı erkeklerde prostat kanseri gelişme riski beyaz Amerikalılara göre% 60 daha yüksektir [31]. Bu eşitsizlik, öncelikle hormonal regülasyon ve prostat gelişimine katılan genlerdeki polimorfizmlerle bağlantılı görünmektedir [30] [32] [33].

#### **2.1.2.4 Diyet**

Şimdiye kadar saptanan en iyi çevresel faktör, diyetin prostat kanseri başlangıcı üzerindeki etkisidir. Diyetin prostat kanseri başlangıcında doğrudan bir rol oynadığı ilk kez 1991 yılında öne sürülmüştür [34].

##### **2.1.2.4.1 Hayvansal ve bitkisel yağlar**

Risk altındaki gıdalar arasında aşırı miktarda hayvansal yağ alımı prostat kanserinin başlangıcında rol oynayabilir. Bu bağlantı vaka-kontrol çalışmaları ve retrospektif çalışmalar ile ortaya çıkmıştır [35] [36]. Aşırı doymuş yağ alımı prostatektomi sonrası tekrarlayan prostat kanseri riskini hızlandırır [37]. % 10 doymuş yağ içeren yüksek enerji girişi prostat kanseri olan erkeklerde PSA sayısını azaltabilir. Doymamış yağ asitleri, özellikle büyük ölçüde bitkisel yağlardan elde edilen  $\omega$ -6 yağ asitleri alımı da yüksek prostat kanseri riski ile ilişkilidir [37]. Buna karşılık, öncelikle balıktan elde edilen  $\omega$ -3 yağ asitlerinin alımı, prostat kanseri riskinin azalmasıyla ilişkilidir [38].

##### **2.1.2.4.2 Süt Ürünleri**

Fransa'da yürütülen bir kohort çalışması, süt kaynaklı kalsiyum ve prostat kanseri riski arasında bir ilişki olduğunu kanıtladı. Sütün kalsiyum içeriğinin prostat kanseri riskini arttırdığı gösterilmiş [39]. Diğer epidemiyoloji ve vaka kontrol çalışmaları yüksek kalsiyum alımı ile prostat kanseri gelişme riski arasında pozitif bir korelasyon gösterdiğini belirtmektedir [40] [41] [42].

##### **2.1.2.4.3 Vitaminler ve mineraller**

Birçok çalışma, bazı vitaminlerin prostat kanserine karşı önleyici bir etkisi olabileceğini göstermek için birleşmektedir. D ve E belirtilen vitaminlerdir. Kohort

ve vaka kontrol çalışmaları, D vitamininin prostat kanseri riskini azalttığını göstermiştir [43]. E vitamini için Heinonen ve ark. (1998), 50 mg / gün  $\alpha$ - tokoferol (bir E vitamini formu) diyet alımının prostat kanseri gelişme riskini % 32 azalttığını göstermiştir [44].

Mineraller içinde sadece selenyum takviyesi prostat kanseri insidansını önemli ölçüde azaltabilir (% 63) [45]. E vitamini artı selenyum kombinasyonuna bakıldığında, Lippman ve ark. (2009), Selenyum ve E Vitamini Kanseri Önleme Denemesi (SELECT) ile ilgili raporlar, prostat kanserini önlemek için selenyum artı E vitamininin gerçek bir koruyucu faydasını bulamadı [46]. Bununla birlikte, 2011 için güncellenen aynı SELECT deneme verilerinden elde edilen veriler, E vitamini ile diyet takviyesinin prostat kanseri riskini önemli ölçüde artırdığını buldu [47].

#### 2.1.2.4.4 Meyve ve sebzeler

Meyve ve sebzeler, prostat kanserinin önlenmesinde potansiyel olarak yararlı etkileri olan mikro besin kaynağıdır. Domates, havuç, nar ve soğan gibi meyve ve sebzelerde bulunan mikrobislerin, prostat kanseri hücreleri üzerinde antioksidan ve antiproliferatif etkileri olduğu bildirilmektedir.

Deneysel çalışmalar, nar ekstraktının prostat karsinomu hücre hattında doza bağımlı inhibisyon ve apoptoza neden olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, nar meyve ekstraktının oral uygulamasının faralarda tümör büyümesinde önemli bir inhibisyona yol açtığı bir in vivo çalışma ile doğrulanmıştır [48]. Sarımsak ve soğandaki organosülfür bileşiklerinin, hücre kültürlerinde prostat tümör hücresi büyümesi üzerinde engelleyici bir etkiye sahip olduğu bildirilmektedir [49]. Üzüm çekirdeği ve şarabın prostat tümör hücresi büyümesini engellediğine dair kanıtlar bildirilmiştir [50].

#### 2.1.2.4.5 Yeşil Çay

Yeşil çay, hücre kültürlerinde prostat tümör hücresi büyümesini azalttığı bildirilen güçlü anti-oksidan polifenoller ve epigallokateşin gallat (EGCG) gibi kateşinler içerir. Hücre büyümesi ve proliferasyonundaki bu azalmaya

muhtemelen hücre döngüsünün durması aracılık eder. Literatür ayrıca yeşil çay polifenollerinin anti-apoptotik etkisine dair kanıtlar da bildirmektedir [51] [52].

### **2.1.2.5 Diğer Risk Faktörleri**

Prostat kanseri için diğer risk faktörleri arasında, çalışmalar obeziteyi göstermektedir [53]. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada da, sigara içmenin belirli bir alt popülasyonda daha yüksek prostat kanseri insidansı ile ilişkili olduğu bulunmuştur ( XPC (xeroderma pigmentosum, tamamlayıcı grup C) geninin belirli bir polimorfizmini taşıyan bir Çin popülasyonunda ) [54].

### **2.1.3 KLİNİK BULGULAR**

1987 öncesi PSA'nın sık kullanılmadığı dönemlerde prostat kanseri daha çok ileri evrelerde tanı alırken, günümüzde daha çok erken evrede tanı koyulmaktadır. Prostat kanserinin hastalarda hem erken hem de geç evrede semptom oluşturmayabileceği unutulmamalıdır. Prostat bezinde gelişen büyüme, işeme fonksiyonunda bozulmayı işaret eden semptomlara neden olabilir. Bu semptomlar sıkışma hissi, gece idrara kalkma, ağrılı idrar yapma, idrar yapmada zorluk, idrar sıklığında artma gibi geniş bir yelpazede olabilir. Bu semptomların mesane boynunun fonksiyonel ya da mekanik olarak tıkanmasından kaynaklandığı düşünülmektedir [55].

Hematüri, prostatik üretranın ve trigonun lokal tutulumu ile gelişir ve hastaların %15'inden azında görülen bir bulgudur [56]. Hematospermi de az görülen bir bulgudur. Hastalığın bölgesel progresyonu ve ejakülatör kanalların tutulumu ile bağlantılıdır. Rektal tutulum, çoğunlukla prostat kanserinin geç lokal ileri invazyonundan kaynaklanır ve ileri metastatik hastalığın bir öncülüdür. Rektal tutulum genelde denonvillier fasyası tarafından önlenir. Ancak rektal tutulum geliştiğinde bulgular rektosigmoid kanserin bulgularıyla ( Rektal kanama, aralıklı diyare, abdominal ağrı ve konstipasyon gibi ) benzerlik gösterir [57] [58].

İleri evre hastalıkta sistemik bulgular izlenir. İlk planda sıklıkla bölgesel lenf nodlarına ve kemiklere metastaz görülür [59]. Kemik metastazı en sık vertebralar (%74 en sık lomber ve torasik bölge), kostalar (%70), pelvis (60%), femur (%44) ve omuz (%41) bölgelerinde saptanır [60]. Vertebra korpusu büyük tümör kitlesi ile tutulup epidural alana invazyon olduğunda kord basısına neden olabilir. Lenf nodlarına metastaz genellikle klinik olarak sessiz seyreder. Ancak ilerlemiş vakalarda iliak venlere bası yapacak kadar büyümüş pelvik lenf düğümlerinin varlığında alt ekstremitte ödemi görülebilir. Visseral metastazı sıklıkla akciğer, karaciğer ve adrenal bezlerde izlenir. İleri evrelerde hematolojik komplikasyonlar (anemi, dissemine intravasküler koagülasyon) , paraneoplastik sendromlar nadir de olsa görülebilir. Metastaz nedeniyle gelişen bir semptom kötü prognoz göstergesidir [59].

#### 2.1.4 PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Prostat kanserleri %98 oranında adenokanserdir (Tablo 2) ve %70 oranında periferik zondan, %10-15 oranında santral zondan, geri kalanı ise transizyonel zondan köken alır. Prostat kanseri %85 olguda multifokaldır ve 40 yaşındaki her 100 erkeğin 30'unda mikroskobik latent prostat kanseri vardır. Çok yavaş geliştikleri için bir çoğu klinik olarak bulgu vermezler [61] [62].

EPİTELYAL TÜMÖRLER	STROMAL TÜMÖRLER	SEKONDER TÜMÖRLER
Adenokarsinom	Rabdomyosarkom	Lenfoma
Saf duktal	Leiomyosarkom	Mesaneden direkt invazyon
Müsinöz		Kolon adenokarsinomu
Transizyonel Hücreli karsinom		Metastaz
Küçük Hücreli Karsinom		
Adenoskuamöz Karsinom		
Nöroendokrin Karsinom		

**Tablo 2:** Prostat kanseri patolojik sınıflaması



#### **2.1.4.1 Adenokarsinom**

Prostat adenokarsinomu, benign bezlerle ayırımı zor olabilen iyi diferansiye bez yapılarından prostat kökenli olduğu zor anlaşılabilen kötü diferansiye tümörlere kadar değişen geniş bir spektrumu içerir. Prostat adenokarsinomunun morfolojik kriterleri nükleer anaplazi, invazyon ve yapısal bozukluktur [63] [64].

Adenokarsinomların makroskopik olarak gözle seçilebilmeleri için en az 5 mm çapa ulaşmış olmaları gerekir. Genellikle beyaz renkte olduklarından normal prostattan ayırt edilmeleri zordur. Transizyonel zonda meydana gelenlerse daha sarı renkli olup, seçilmeleri daha kolaydır. Prostat adenokarsinomları genellikle parmakla muayenede sert olarak palpe edilebilmektedir, az bir kısmı ise yumuşaktır [65].

Prostat adenokarsinomlarının %10'unda nöroendokrin yapılar yer almaktadır, bunlar hematoksilen–eosin boyaması ile her zaman fark edilmeyebilirler. Ancak, büyük geniş nörosekretuar granüllerin (paneth cell metaplazi) varlığında teşhis edilebilirler [66].

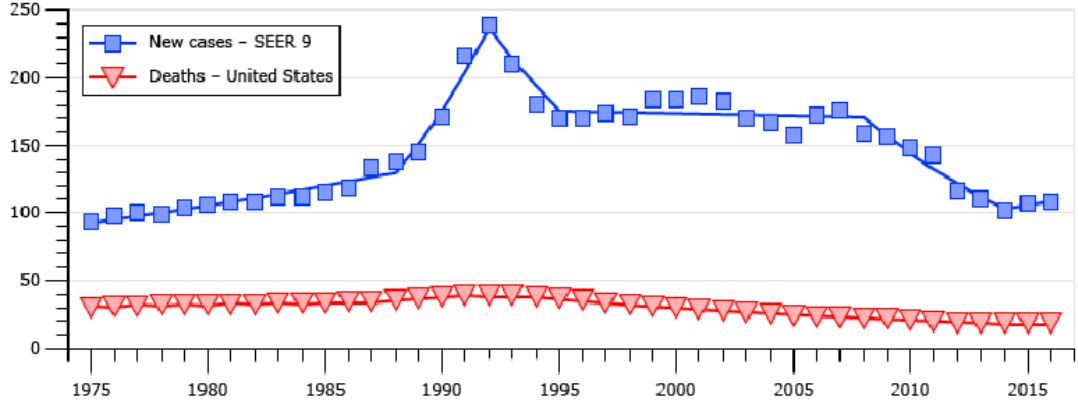
#### **2.1.5 TARAMA - TANI**

##### **2.1.5.1 TARAMA;**

Tarama, toplumdaki sağlıklı ve asemptomatik kişilerin, henüz belirli bir hastalık bulgusu mevcut değilken değerlendirilmesi anlamına gelmektedir. Amaç prostat kanseri mortalitesini azaltırken aynı zamanda kalıcı olarak yaşam kalitesini de iyileştirmek olmalıdır.

Tarama, erkekler arasında prostat kanseri tespitini arttırır. Amerika Birleşik Devletleri'nde prostat kanseri insidansı, PSA testinin ortaya çıkmasını izleyen ilk

yıllarda keskin bir şekilde arttı ve PSA testi oranı düştükçe testin başlamasından önce görülen seviyelere geri döndü [67] (Şekil 4).



**Şekil 4:** Amerika Birleşik Devletleri'nde prostat kanseri insidans grafiği [68]

Serum PSA testi, prostat kanseri taraması için devrim niteliğinde olmuştur. 1990'lı yılların başında yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır, bu nedenle de prostat kanseri tanısı yıllar içinde artmıştır. PSA taramasının başlaması ile, prostat kanseri insidansı 1992'de pik yapmıştır, 1992-1995 arası düşmüş, sonrasında da yılda ortalama %1 artarak devam etmiştir [69].

### PSA:

PSA, prostat epitel hücrelerinden salgılanan bir glikoproteindir. Proteaz aktivitesi ile ejakulatın içindeki sperm motilitesini artırır. Prostat kanserli erkeklerde PSA seviyesi yükselebilir, çünkü PSA üretimi artar ve prostat bezi lümeni ile kılcal damarlar arası bariyer bütünlüğü bozulması sonucu daha çok PSA kana geçer. PSA, benign prostat hiperplazisi (BPH) ve prostatit gibi benign durumlarda da yükselebilir. Ayrıca, prostat biyopsisi, sistoskopi, transüretal prostat rezeksiyonu (TURP), ejakulasyon, dijital rektal muayene (DRM) gibi durumlar sonrasında da yükselebilir. PSA yarı ömrü 2.2 gündür [70].

PSA ölçümünün ertelenmesi gereken durumlar:

- DRM ( dijital rektal muayene ): PSA seviyesi üzerine çok az etkisi vardır. Sadece 0.20-0.4 ng/ml yükselmelere sebep olabilir. PSA ölçümü DRM sonrası hemen yapılabilir [71] [72].
- Ejakulasyon: PSA düzeyini 0.8 ng/ml yükseltebilir, normal seviyeye inmesi 48 saat sürer [73] [74].
- Bakteriyel prostatit: PSA seviyesini yükseltebilir. Normal seviyeye gelmesi semptomların düzelmesinden sonra 6-8 hafta içinde olur [75].
- Prostat biyopsisi: İşlemi takiben 4-24 saat içinde PSA seviyesi ortalama 7.9 ng/ml artar ve 2-4 hafta yüksek kalabilir [76].

PSA normal değerleri yaşa ve ırka göre değişkenlik gösterebilmektedir (Tablo 3) [77]. Ana tarama çalışmalarında PSA cut-off değeri 4 ng/ml olarak alınmıştır [78] [79]. Cut-off 4 ng/ml, tüm prostat kanserlerinin %21'ini, yüksek dereceli (Gleason $\geq$ 8) prostat kanserlerinin %51'ini saptamıştır.

YAŞ	BEYAZ IRK (ng/ml)	SİYAH IRK (ng/ml)
40-49	0-2,5	0-2,4
50-59	0-3,5	0-6,5
60-69	0-4,5	0-11,3
70<	0-6,5	0-12,5

**Tablo 3:** Yaşa ve ırka göre PSA değerleri [77]

PSA prostat kanserli erkeklerde, sağlıklı erkeklere göre daha hızlı yükselir. PSA artış hızı 0.75 ng/ml/ yıl'dan daha fazla olanlarda prostat kanseri tanısı konma ihtimali daha yüksek bulunmuştur ve PSA artış hızı, PSA cutoff 4 ng/ml'den daha spesifiktir [80]. PSA 2.5-4 ng/ml arasında ise yılda >0.35 ng/ml artış, PSA >4 ng/ml ise yılda >0.75 ng/ml artış biyopsi endikasyonudur.

Tek seferlik tarama ile karşılaştırıldığında, seri PSA testi genel hassasiyeti artırır. Seri tarama ayrıca saptanan tümörlerin klinik olarak organla sınırlı olma ve orta veya iyi diferansiye olma olasılığını artırır, böylece başarılı tedaviye daha yatkındır [78] [81]. Örnek olarak, dört yıllık tarama aralığına sahip Avrupa Prostat Kanseri Tarama Çalışması'nda (ERSPC), klinik evre I ve II kanserlerin oranı ilk turda yüzde 81.5'ten ikinci turda yüzde 96.3'e yükseldiği ve kötü diferansiye kanserlerin oranı yüzde 8.1'den yüzde 3.3 azaldığı saptandı [82].

İki ve dört yıllık tarama aralıklarının, randomize olmayan bir çalışmada potansiyel olarak hayatı tehdit eden kanserlerin saptanmasında benzer etkinliğe sahip olduğu görülmüştür. Toplam 10 yıllık prostat kanseri insidansı, iki yıllık bir süre ile dört yıllık bir aralığa kıyasla (yüzde 13.1'e karşılık yüzde 8.4) daha yüksek olmasına rağmen, agresif kanserlerin kümülatif oranları her iki grupta da benzer ve düşüktü (yüzde 0.11'e karşı yüzde 0.12); çalışmanın takip süresi mortalite oranlarını karşılaştıracak kadar uzun değildi [83].

#### SERBEST PSA (fPSA):

fPSA/total PSA (tPSA) oranı prostat kanserli erkeklerde düşüktür. Çalışmalarda bu oranın düşük olduğu hastalara biyopsi yapılması düşünülmüştür, ancak ideal cutoff değeri belirlenememiştir. Oran >%30 ise benign durumlara bağlı PSA yüksekliği düşündürür, oran < %10 ise prostat kanseri ile ilişkili PSA yüksekliği düşündürür.

#### PSA DENSİTESİ (PSAD):

PSAD, prostat hacminin transrektal ultrasonografi (TRUS) ile ölçülmesini gerektirir ve PSA değerinin (ng/ml cinsinden) prostat hacmine (cc) bölünmesiyle elde edilir. PSAD, prostat kanserini BPH'dan ayırt etmenin bir yoludur; PSAD ne kadar düşükse BPH ihtimali o kadar yüksektir [84] [85].

### PROSTAT KANSER ANTİJEN 3 GENİ (PCA3):

1999'da tanımlanmıştır. Prostat dokusuna özel RNA olup, hemen hemen tüm prostat kanserli dokularda overeksprese edilir. Prostat masajı ve DRM sonrasında alınan idrar örneğinde ölçülür. PSA seviyelerinin 2,5-10 ng/ml arası belirsiz olduğu durumlarda ve biyopsi sonucu negatif gelen ancak PSA yüksekliği devam eden hastalarda, TRUS kararını vermede yardımcı olabilir. Yapılan çalışmalar ışığında, PCA3 gereksiz biyopsileri engellemede faydalı gibi görünse de, rutin kullanımı için yeterli veri yoktur [86].

The Food and Drug Administration (FDA), PCA3 testinin diğer faktörlerle birlikte geçmişte bir veya daha fazla negatif prostat biyopsisi sonucuna sahip, 50 yaş ve üzerindeki erkeklerde biyopsi tekrarının gerekli olup olmadığına karar vermede yardımcı olacağını onaylamıştır.

### PROSTATE HEALTH İNDEX (PHI):

PHI, tPSA, fPSA ve proPSA testlerinin birleşimidir [87] [88]. Birçok merkezli çalışmada, serum PSA konsantrasyonları 2 ng/ml ile 10 ng/ml arasında olanlarda kanser tespitinde fPSA/tPSA'nın sensitivitesini yaklaşık olarak iki katına çıkardığı kaydedilmiştir [89]. Bu çalışma, PHI'nin ideal eşik değerinin 24 olması gerektiğini belirlemiştir.

FDA, 2012 yılında PHI'nin serum PSA değerleri 4 ng/ml ile 10 ng/ml arasındaki bireylerde kullanılmasını onaylamıştır.

Avrupa Prostat Kanser Tarama Çalışması'nda (ERSPC) 50-74 yaş arası 182160 hasta PSA taramasına alınmış veya kontrol grubuna randomize edilmiştir [90]. Bu çalışmada biyopsi yapılması gereken PSA sınır değeri 2,5-4 ng/ml arası alınmıştır. Tarama grubuna randomize edilenlere ortalama 4 yılda bir PSA taraması yapılmış. Prostat kanserinden ölüm birincil sonlanım noktasıdır. Takip süresi ortanca 11 yıldır. Tarama grubunda prostat kanseri kümülatif insidansı %7,4, kontrol grubunda %5,1 bulunmuştur. Tarama grubunda 299 prostat

kanserinden ölüm, kontrol grubunda 462 prostat kanserine bağlı ölüm gözlenmiştir. Tarama grubu /kontrol grubu prostat kanseri ölüm oranı 0,79 bulunmuştur (p=0.001). Araştırmacılar PSA bazlı tarama programının prostat kanserine bağlı ölümü %21 azalttığı sonucuna varmıştır.

2010'da yapılan metaanalizde altı randomize çalışma katılmıştır, taramanın kanser tanısı koymayı anlamlı olarak artırdığı ancak, prostat kanserine bağlı ölümü azaltmadığı sonucu çıkmıştır [91].

The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ve European Society for Medical Oncology (ESMO) kılavuzları, randomize klinik çalışmalar ışığında, 45 (NCCN)-50 (ESMO) ile 75 yaşları arasındaki, sağlıklı ve iyi bilgilendirilmiş erkeklerde başlangıç PSA testinin yapılmasını önermektedir. Başlangıç testi DRM ile desteklenebilir. Amerikan Üroloji Derneği ise, 55-69 yaş arası erkeklerde, hastayla tartışarak tarama programına başlamayı önermektedir. Prostat kanseri riski yüksek kişilerle (siyah ırk, ailede özellikle 65 yaş altı prostat kanseri öyküsü olanlar, BRCA1-2 mutasyonu olanlar), 40-54 yaşları arası tarama programına alınıp alınmayacağı tartışılabilir.

Eğer tarama yapılmasına karar verilir ise 2-4 yılda bir PSA ölçümü yapılması önerilir. PSA değeri 1-3 ng/ml arasında olan erkeklerde test 1-2 yılda bir yapılmalıdır. DRM tarama programında önerilmemektedir. DRM, prostat bezinin sadece lateralindeki ve posteriorundaki tümörleri saptayabilir ve bunlar prostat kanserinin %85'ini oluşturur, ayrıca T1 kanserler muayenede palpe edilemez [92].

**Prostat Kanseri Aşırı Teşhisi:** Prostat kanseri taraması için, otopsi serisinde saptanan tanı konulmamış prostat kanseri prevalansı göz önüne alındığında, aşırı tanı potansiyeli önemli görünmektedir. Tarama teşhisi prostat kanseri olan erkeklerin çoğunda erken evre hastalık vardır ve uzun süreli yan etkiler (örn. İktidarsızlık, idrar tutamama) oluşturabilen agresif tedaviler önerilebilir. Bununla birlikte, agresif tedaviden ziyade aktif sürveyans alımının

artması, prostat kanserinin aşırı teşhisinin tedaviyle ilişkili zararlarını azaltmaya yardımcı olabilir [93].

Tarama ile aşırı tanı, özellikle düşük dereceli olmak üzere prostat kanseri tanısı sıklığının arttığını gösteren, ancak tarama ve tarama dışı gruplar arasında sağkalım farkı göstermeyen çalışmalarla önerilmektedir [94] [95].

#### **Taramanın sonlandırılması;**

- **Yaşam beklentisi;** Profesyonel toplum yönergeleri genellikle 10 yıldan az [96] [97] veya 10-15 yıl [98] [99] yaşam beklentisine sahip erkeklerin taranmamasını önerir .
- **Yaş;** Yaşam beklentisi en az 10 yıl olan erkekler için, çoğu klinisyen 70 yaşına kadar tarama hizmeti sunar; bazıları hasta isterse 75 yaşına kadar taramaya devam edebilir. Kılavuzlar arasında, prostat kanseri taramasının kesilmesi için önerilen yaş 69-75 arasında değişmektedir [100] [98] [101].

#### **2.1.5.2 KLİNİK TANI;**

- **Dijital Rektal Muayene (DRM)**

Prostat kanserlerinin büyük çoğunluğu periferik zonda lokalizedir ve volümü 0,2 ml'den büyükse DRM ile saptanabilir. PSA'dan bağımsız olarak şüpheli DRM ile prostat kanserli hastaların %18'ine tanı konulabilmektedir [102]. Şüpheli parmakla rektal muayene bulgusu prostat biyopsisi için güçlü bir endikasyondur [103] [104].

- **Prostat Spesifik Antijen (PSA)**

Bağımsız bir değişken olarak PSA, DRM veya TRUS'dan daha iyi bir kanser belirleyicisidir [105]. PSA için üzerinde fikir birliği sağlanmış bir normal değer aralığı yoktur [106]. PSA velositesi ve PSA ikileme zamanı prostat kanseri tedavisinde prognostik role sahiptir, ancak tanısız değeri sınırlıdır [107].

Prostate cancer gen 3 (PCA 3) prostat spesifik prostat masajı sonrası idrarda saptanan mRNA biyobelirtecidir. Gleason skorundan bağımsız olarak prostat kanseri vakalarında artmakta olup, günümüzde esas olarak tekrarlayan negatif biyopsisi olan hastalarda prostat kanseri riskini tahmin etmekte kullanılmaktadır [108] [109].

PSA değeri özellikle radikal prostatektomi (RP) sonrası nükslerin saptanmasında büyük öneme sahiptir. RP'den sonra PSA "0" a inmelidir; inmemesi rezidüel kanser varlığını düşündürür [110].

- **Prostat Biyopsisi**

Prostat biyopsisi PSA değerine ve/veya şüpheli DRM'e ve/veya görüntüleme nedeniyle uygulanır. Biyopsi öncesi yaş, ek hastalıklar ve terapötik sonuçlar değerlendirilmeli ve hasta ile tartışılmalıdır. Gereksiz biyopsileri önlemek için risk sınıflaması yapılmalıdır [111]. Ultrason eşliğinde hem transrektal hem de transperineal uygulanabilir. Daha öncesinde görüntüleme yapılmadığı takdirde her iki yöntemin birbirine üstünlüğü bulunmamakla birlikte enfeksiyon kontrolü açısından transperineal yöntemin daha düşük riske sahip olduğu gösterilmiştir [112].

Biyopsi yapılırken prostat bezinin periferal zonunun her bölgesinden örnek alınmasına dikkat edilmeli, bu sebeple prostat bezi sağdan sola ve apeksten tabana kadar taranmalı, şüpheli DRM bulguları varlığında o bölgeden ayrıca örnekleme yapılmalıdır. Biyopsi sırasında rutin olarak 10-12 parça alınması önerilmektedir [113]. Prostat kanseri tanısı koymak amacıyla prostatın transüretral rezeksiyonu (TUR-P) yapılması önerilmemektedir [114].



Transizyonel zon örnekleme ilk biyopside uygulanmamalı ve sadece tekrar biyopsilerde örnek alınmalıdır [115].

**Biyopsi Endikasyonları:** İlk kez yapılacak olan bir prostat biyopsisi için iki kesin endikasyon vardır;

- Prostat muayenesinde ele gelen sert nodül ya da asimetri gibi şekilsel anomaliler (genellikle daha agresif histoloji ile ilişkilidir (Gleason $\geq$  7)).

- Artmış serum PSA değeri

- **Klinik Tanıda Görüntüleme Yöntemleri ;**

**Transrektal Ultrason (TRUS):**

TRUS prostat kanseri tespitinde güvenilir bir yöntem değildir. Bu nedenle, ultrason hedefli biyopsilerin sistematik biyopsilerin yerini alabileceğine dair bir kanıt bulunmamaktadır [116].

TRUS ile ilgili yapılan çalışmalar ultrasonografi eşliğindeki sistematik biyopsilerin, kanseri en doğru biçimde evrelendirip, derecesinin belirlenmesini sağladığını göstermiştir [110].

**Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (mpMRG):**

MpMRG'nin RP ile korelasyonu yapıldığında T2 ağırlıklı görüntülemenin en az bir fonksiyonel görüntüleme tekniği ile olması Gleason skoru  $\geq$ 7 tümörlerin saptanması ve lokalizasyonunda duyarlılığının yüksek olduğunu göstermektedir [117] [118] [119].

**Kemik Sintigrafisi:**

Prostat kanserinde sistemik kemik metastazlarını değerlendirmek açısından sık kullanılan güvenilir bir yöntemdir [110].

## 2.1.6 EVRELEME

Prostat kanserinde kullanılan sınıflandırma tümör-node-metastaz (TNM)'dir (Tablo 4).

<b>Primer Tümör(T)</b>	
TX	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör kanıtı yok
T1	Ele gelmeyen klinik olarak yetersiz tümör
T1a	İnsidental olarak saptanan ve rezeke edilen dokunun %5'den daha az miktarında tümör mevcut
T1b	İnsidental olarak saptanan ve rezeke edilen dokunun %5'den daha fazla miktarında tümör mevcut
T1c	Bir veya her iki tarafta bulunan fakat ele gelmeyen iğne biyopsisi ile tanımlanan tümör
T2	Tümör palpe edilebilir ve prostat içinde sınırlıdır
T2a	Tümör bir tarafın yarısını veya daha azını içerir
T2b	Tümör, bir tarafın yarısından fazlasını içerir, ancak her iki tarafı da içermez
T2c	Tümör her iki tarafı da içerir
T3	Sabit olmayan veya bitişik yapıları istila etmeyen ekstraprostatik tümör
T3a	Ekstraprostatik uzama (tek taraflı veya iki taraflı)
T3b	Tümör seminal vezikülleri işgal eder
T4	Tümör sabittir veya dış sfinkter, rektum, mesane, levator kasları ve / veya pelvik duvar gibi seminal veziküller dışındaki bitişik yapıları işgal eder
<b>Bölgesel Lenf Nodları (N)</b>	
NX	Bölgesel düğümler değerlendirilmedi
N0	Olumlu bölgesel düğüm yok
N1	Bölgesel düğüm (ler) deki metastazlar
<b>Uzak metastaz (M)</b>	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodları
M1b	Kemikler
M1c	Kemik hastalığı olan veya olmayan diğer bölgeler
NOT: Birden fazla metastaz bölgesi olduğunda, en gelişmiş kategori kullanılır. M1c en ileri düzeydedir.	

**Tablo 4:** Prostat kanserinde TNM evrelemesi [120]

- **T Evresi:**

Ekstraprostatik uzanım, karsinom dokusunun periprostatik yağ dokusuna ulaşması veya prostat kapsülünü aşarak nörovasküler demet ve mesane boynu gibi dokulara uzanması olarak tanımlanır ve bu durum TNM evrelemede T3a evresine denk gelir. Seminal vezikül invazyonu varlığındaki klinik evre ise T3b olarak adlandırılır [121].

İlk değerlendirme lokal tümör evresidir, burada organa sınırlı (T1/T2) ve ekstraprostatik hastalık olup olmadığı ayrımı yapılır ve bu sayede tedavi planı yapılır. DRM ile tümör evresi arasında hastaların yaklaşık %50'sinde pozitif korelasyonu mevcuttur [122].

Serum PSA değeri tümör evresi ile artmaktadır, ancak son patolojik evreyi öngörmede sınırlı öneme sahiptir [123].

Prostat iğne biyopsisinde kanserli dokunun yüzdesi; pozitif cerrahi sınır, seminal vezikül invazyonu (SVĞ) ve organa sınırlı olmayan hastalığın kuvvetli bir belirteçidir [123].

- **N-evresi:**

Metastatik olmayan lenf nodlarının normal boyut aralığı farklı anatomik bölgelere göre değişiklik gösterebilir. Genellikle kısa aksı pelvis'te 8 mm'den pelvis dışı bölgelerde 10 mm'den büyük olan lenf nodları malign olarak kabul edilsede literatürde net bir eşik değer yoktur [124] [125]. Gleason skoru 8'in altı, PSA değeri 20 ng/ml'nin altındaki veya lokalize hastalığa sahip olan hastalarda lenf noduna olan mikroskopik invazyonun BT ile tespiti %1'in altındadır [126] [127].

Prostat spesifik membran antijen pozitron emisyon tomografisi (PSMA PET/BT) yüksek lezyon saptama oranı, kullanımını gün geçtikçe yaygınlaştırmaktadır. Diğer malignitelere prostatik olmayan dokularda yüksek PSMA ekspresyonuna bağlı yalancı pozitifliğe neden olsa dahi PSMA prostat dokusu için yüksek özgüllüğe sahiptir [128] [129]. Yüksek riskli prostat kanserine sahip ve kemik taraması negatif olan 51 hastanın PSMA PET/BT ve lenf nodu

diseksiyonu karşılaştırıldığı prospektif ve çok merkezli bir çalışmada hasta bazında PSMA PET/BT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %53 ile %86 bulunmuştur [130].

- **M-evresi:**

Prostat kanserinin kemik metastazının değerlendirilmesinde 99mTc kemik sintigrafisi (KS) sıklıkla kullanılan yöntemdir. Güncel bir meta-analizde hasta ve lezyon seviyesinde duyarlılık ve özgüllüğü sırası ile %79 ve %82, %59 ve %75 olarak bulunmuştur [131]. Kemik sintigrafisinin tanısal verimliliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, klinik evre, PSA değeri ve tümör Gleason skorunun pozitif kemik taramasının bağımsız değişkenleri olduğu saptanmıştır [132].

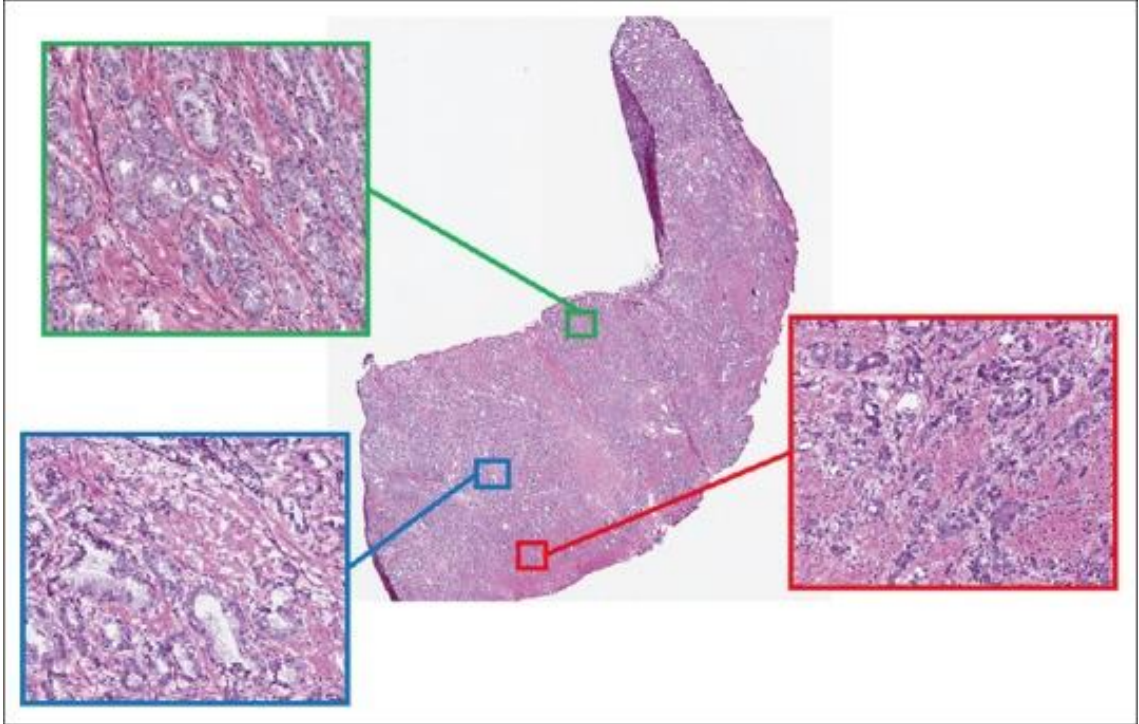
**Tablo 5:** Güncel kılavuzların prostat kanseri evrelemesi esnasında görüntüleme yöntemlerinin kullanımı ile ilgili önerileri [133]

<b>NCCN</b>	<b>ESMO</b>
<p>Herhangi birisinin varlığında kemik sintigrafisi yapılmalıdır.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• T1 ve PSA &gt;20 ng/ml</li><li>• T2 ve PSA &gt;10 ng/ml</li><li>• Gleason skoru ≥ 8</li><li>• T3,T4</li><li>• Kemik ağrısı varlığı</li></ul>	<p>Orta ya da yüksek risk grubundaki hastalarda BT, MRG, PET/BT veya pelvik nodal diseksiyon ile nodal evreleme yapılmalıdır.</p>
<p>Herhangi birisinin varlığında pelvik BT veya MRG yapılmalıdır</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• T3-T4</li><li>• T1-T2 ve nomogramda &gt;%10 lenf nodu tutulumu</li></ul>	<p>Orta ya da yüksek risk grubundaki hastalarda kemik tarama, torakoabdominal BT, tüm vücut MRG ya da PET/BT ile metastaz evrelemesi yapılmalıdır.</p>

(ESMO: Avrupa Medikal Onkoloji Derneği, NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı)

## 2.1.7 GLEASON GRADE VE SKORLAMA SİSTEMİ

Prostat kanseri için Gleason skorumlama sistemi, prostat kanseri ilerlemesi ve nüksü için en iyi belirteçlerden biri olmaya devam etmektedir [134] [135] [136]. İlk olarak Donald Gleason tarafından 1960'lı yıllarda tanımlanmış ve 2005'te modifiye edilerek güncellenmiştir [137] [138]. Gleason skorumlaması tümöral glandüler yapı inceler (Şekil 5). Tümörün derecelendirmesinde sitolojik özellikler dikkate alınmaz [139]. Daha yakın zamanda uyarlanmış bir derecelendirme sistemi, hastaları beş prognostik sınıf grubuna katmaktadır [140]. Gleason modellerine göre: Sınıf Grubu 1 (Gleason  $\leq 3 + 3 = 6$ ), Sınıf Grubu 2 (Gleason  $3 + 4 = 7$ ), Sınıf Grubu 3 (Gleason  $4 + 3 = 7$ ), Sınıf Grubu 4 (Gleason  $4 + 4 = 8$ ,  $3 + 5 = 8$  ve  $5 + 3 = 8$ ) ve Sınıf Grubu 5 (Gleason  $4 + 5 = 9$ ,  $5 + 4 = 9$  ve  $5 + 5 = 10$ ).



**Şekil 5:** Örnek Farklı Gleason desenleri ile Giga-piksel tam slayt görüntüsü. Yeşil çerçeveli yama Gleason desen 3'ü içerir; mavi çerçeveli yama Gleason desen 4'ü içerir ve kırmızı çerçeveli yama Gleason desen 5'i içeriyor

**Gleason Paternleri** [137] [138] [141] [63] (Şekil 6):

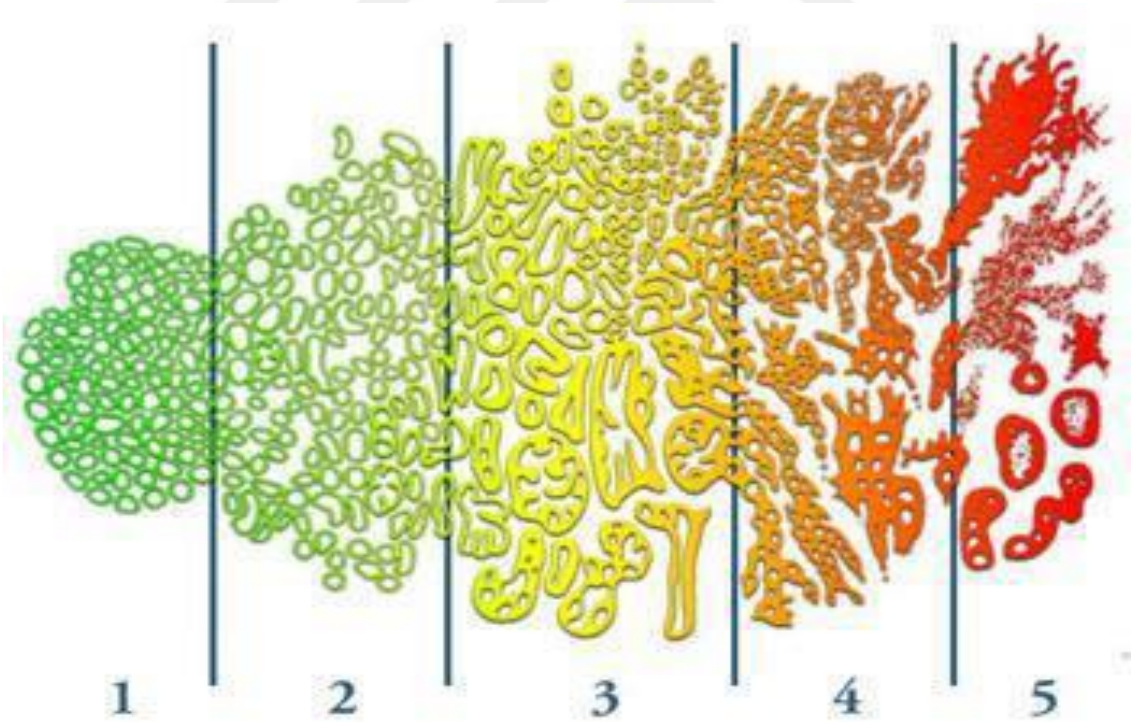
**Patern 1:** Uniform, yakın düzenlenme gösteren, benign bezlere benzer oval yuvarlak orta boy bezlerin oluşturduğu iyi sınırlı nodül şeklinde.

**Patern 2:** İyi sınırlı, orta boy neoplazik bezlerin yer yer çevreye uzanım gösterdiği çeşitli şekil ve boyutta, benign bezlere benzer orta boy bezler şeklinde.

**Patern 3:** İnfiltratif, çeşitli boyut ve şekillerde bezler. Patern 1 ve 2'deki bezlerden küçük, aynı veya daha büyük bezler arada belirgin stromal alan mevcut

**Patern 4:** İnfiltratif, iç içe geçmiş bezler, kötü sınırlı, lümeni belirli olmayan küçük bezler, geniş kribriform yapılar, renal hücreli karsinoma benzer alanlar.

**Patern 5:** Glandüler diferansiasyon olmaksızın solid alanlar, kordonlar, tek tek hücreler, ortalarında nekroz olan solid, kribriform yapılar.



**Şekil 6:** Gleason derecelendirme sistemi [63]

Prostat kanseri heterojen bir yapı gösterir ve aynı tümörde iki veya daha fazla "grade" tümör bir arada bulunabilir. Gleason skoru, en fazla görülen patern ile ikincil görülen paternin toplanmasıyla elde edilir (Gleason skoru 3+4=7 gibi). Sadece tek patern görüldüğünde skor paternin kendisiyle toplanması ile elde edilir (Gleason skoru 4+4= 8 gibi). İğne biyopsilerinde en sık paternden sonra izlenen en kötü diferansiye patern ikinci olarak yazılmalıdır. Örneğin biyopsilerin %60'ı patern 3, %30'u patern 4 ve %10'u patern 5'ten oluşuyorsa Gleason skoru 3+5=8 olarak belirtilmelidir. Bu durum RP'lilerde, Gleason skoru 3+4=7 olarak verilmeli ve 3. paternin (tersiyer) derecesi "5" yazılarak, yüzdesi verilmelidir [142]. Önerilen, her biyopsinin ayrı ayrı skorlanması ve hepsinin ortak Gleason skorunun verilmesidir [137].

Prostat kanserini diğer kanserlere benzer bir derecelendirme sistemi getirmek ve de en iyi diferansiye prostat kanserinin, Gleason skoru 6 olan kanser olduğu yanlış algısını ortadan kaldırmak amacıyla 2014 yılında ISUP ("International Society of Urological Pathology"), grade grup sistemini ortaya koydu [141] [143] (Tablo 6).

Grade grup sistemi Gleason derecelendirme sisteminin yerini alması için düzenlenmemiştir, aksine Gleason skoruna dayanmaktadır ve daha doğru bir risk sınıflaması yapılmasını sağlamaktadır [63] [142] [144].

Gleason Skoru	Grade grubu
2-6	1
7(3+4)	2
7(4+3)	3
8(4+4) veya 8(3+5) veya 8(5+3)	4
9-10	5

**Tablo 6:** ISUP 2014 grade grupları [63] [142] [144].

Gleason skoru ve mortalite arasındaki korelasyon çok önemli olduğu için hala yaygın olarak kullanılmaktadır [145] [146]. Gleason skoru 6 düşük dereceli kanser, 7 orta dereceli ve 8 ila 10 skoru yüksek dereceli kanserdir. Düşük dereceli adenokarsinomlu hastalar neredeyse hiç agresif hastalık geliştirmeden, yüksek dereceli (Gleason skoru 8 ila 10) hastalar çoğu durumda prostat kanserinden ölür [147].

Klinik evreleme ve Gleason skoru kombinasyonu hala prognoz için en iyi belirleyicidir [147] [148]. Gleason skoru arttıkça tedaviye yanıt azalmakta ve hastalısız sağkalım kısalmaktadır [149]. Şu anda prostat kanseri için oluşturulan prognostik faktörler 'Malign Tümörlerin TNM Sınıflandırması', cerrahi sınır durumu, PSA serum seviyesi ve Gleason skorudur [135] [150] [151] [152]. Gleason sınıflandırması en yaygın kullanılan olmasına rağmen, tümör davranışını netleştirmek için yetersizdir [145]. Ayrıca bazı histopatolojik varyantlarda uygulanamaz; örn. küçük hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, transizyonel hücreli karsinom ve basaloid / adenoid kistik karsinom [147].

Prostat kanserinin Gleason skoru olarak sınıflandırılması, zaman testine dayanan sağlam bir göstergedir [151] . Bununla birlikte, sübjektif bir yöntemdir ve sadece parankim özelliklerine dayanır. Değerlendirme ve algoritma sınıflandırması iki temel kritere dayanmaktadır: Glandüler farklılaşma derecesi ve tümör gelişimi mimari desenidir [63].

Prognoz özellikleri ve Gleason skoru ile ilişkili prostat kanseri stromasını oluşturan elementlerin kantitatif analizi, ilerleme ve metastazda bir korelasyon gösterir ve yeni prognostik yaklaşımlara katkıda bulunabilir [63] [153].



## 2.1.8 TEDAVİ

Prostat kanseri tedavi planlaması yapılırken 3 kriter dikkate alınır. Bu kriterler klinik evre, beklenen yaşam süresi ve hastalığın risk durumudur.

### Beklenen yaşam süresi;

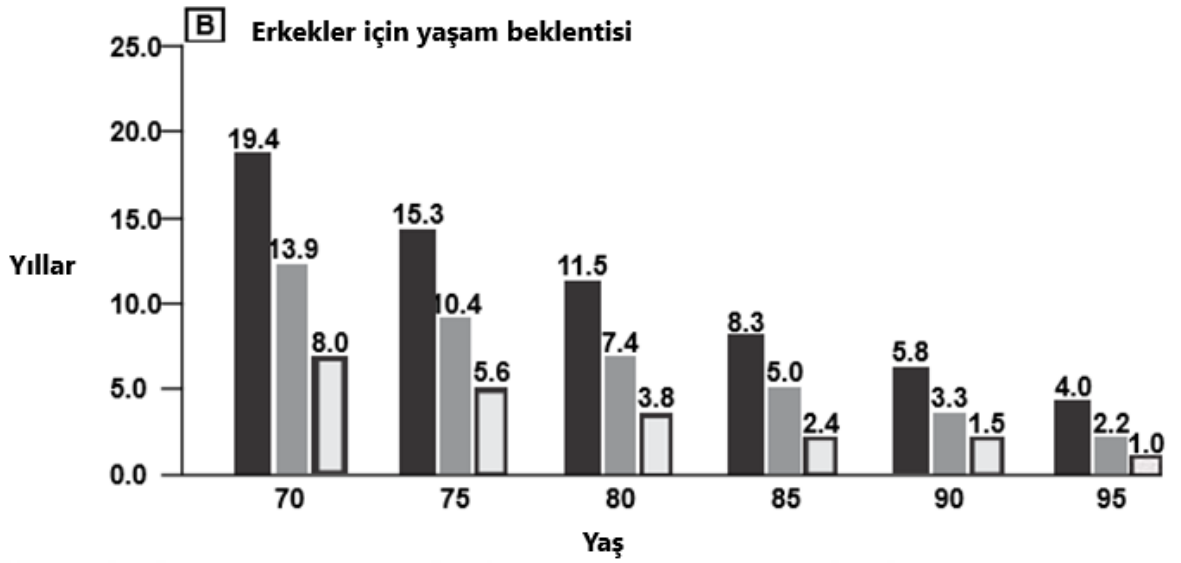
filter table | reset table  
Last updated: 2017-07-06

Download filtered data as: CSV table | XML (simple) | JSON (simple)  
Download complete data set as: CSV table | Excel | CSV list | more

Indicator	Age Group	2015		2014		2013		2012		2011	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Life expectancy of life at age x	40-44 years	36.3	41.4	36.1	41.3	35.9	41.1	35.7	41	35.5	40.8
	45-49 years	31.8	36.7	31.7	36.6	31.5	36.4	31.3	36.3	31.1	36
	50-54 years	27.4	32.1	27.3	31.9	27.1	31.8	26.9	31.6	26.7	31.5
	55-59 years	23.1	27.5	23	27.3	22.8	27.2	22.6	27.1	22.5	27
	60-64 years	19	23	18.9	22.9	18.7	22.8	18.6	22.6	18.4	22.5
	65-69 years	15.1	18.7	15	18.6	14.9	18.5	14.7	18.4	14.6	18.5
	70-74 years	11.5	14.7	11.4	14.5	11.3	14.4	11.2	14.3	11.1	14.2
	75-79 years	8.5	11	8.4	10.9	8.3	10.8	8.2	10.7	8.1	10.6
	80-84 years	6	7.9	6	7.8	5.9	7.8	5.8	7.7	5.7	7.6
	85+ years	4.2	5.5	4.1	5.4	4.1	5.4	4.1	5.3	4	5.2

**Şekil 7:** Yaşa ve cinsiyete göre yaşam beklentisi tablosu

Dünya sağlık örgütünün ülkelere ve cinsiyete göre beklenen yaşam sürelerinin gösterildiği tabloları mevcuttur (Şekil 7). Hastalarda yaşam beklentisi süresini hesaplarken hastada komorbid hastalık yok ve genel sağlık durumu en iyi üst quartil de ise beklenen yaşam süresine %50 eklenir. Eğer hastada komorbid hastalıkları var, genel sağlık durumu en alt quartilde ise beklenen yaşam süresinden %50 çıkarılır. Hastanın genel sağlık durumu orta iki quartilde ise beklenen yaşam süresinde değişiklik yapılmaz (Şekil 8).



**Şekil 8:** Yaşa göre erkekler için yaşam beklentisi tablosu

**Hastalığın risk durumu (Tablo 7);**

Risk Grubu	Klinik / Patolojik Özellikleri
Çok düşük	<ul style="list-style-type: none"> <li>T1c VE</li> <li>Gleason skoru <math>\leq 6</math> / grade grup 1 VE</li> <li>PSA <math>&lt;10</math> ng/mL VE</li> <li>3'ten az prostat biyopsisi fragmant / çekirdek pozitif, Her fragman / çekirdekte <math>\leq\%</math> 50 kanser VE</li> <li>PSA dansitesi <math>&lt;0.15</math> ng/mL/g</li> </ul>
Düşük	<ul style="list-style-type: none"> <li>T1 - T2a VE</li> <li>Gleason skoru <math>\leq 6</math> / grade grup 1 VE</li> <li>PSA <math>&lt;10</math> ng/mL</li> </ul>
Orta	<ul style="list-style-type: none"> <li>T2b - T2c VEYA</li> <li>Gleason skoru 3+4=7/grade grup 2 VEYA Gleason skoru 4+3=7/grade grup 3 VEYA</li> <li>PSA 10-20 ng/mL</li> </ul>
Yüksek	<ul style="list-style-type: none"> <li>T3a VEYA</li> <li>Gleason skoru 8/grade grup 4 VEYA Gleason skoru 4+5=9/grade grup 5 VEYA</li> <li>PSA <math>&gt; 20</math> ng/mL</li> </ul>
Çok Yüksek	<ul style="list-style-type: none"> <li>T3b – T4 VEYA</li> <li>Primer Gleason paterni 5 VEYA</li> <li>4'ten fazla çekirdekte Gleason skoru 8-10/ grade grup 4-5</li> </ul>

**Tablo 7:** Prostat kanserinde risk grupları [154]

\***AKTİF İZLEM:** Düşük riskli prostat kanseri hastalarının; belirli aralıklarla yapılan PSA ölçümleri, DRM ve tekrarlanan prostat biyopsileri ile takip edilmesine dayanan ve böylece hastalığın ilerlemesinin erken bulgularının saptanarak küratif amaçlı tedavi uygulama şansının korunduğu bir yaklaşımdır.

\***GÖZLEM:** Gözlem (dikkatli bekleme) bazen, daha az test anlamına gelebilecek ve tedaviye gerek olup olmadığına karar vermek için hastanın semptomlarındaki değişikliklere daha fazla güvenebileceği daha az yoğun bir takip tipini tanımlamak için kullanılır. Bu seçenek çoğunlukla kanserin semptomlarını kontrol etmek içindir.

## **1 - LOKALİZE HASTALIK: [154]**

Lokalize hastalıkta tedavi planlanması yapılırken beklenen yaşam süresi ve hastalığın risk durumu değerlendirilir.

Çok düşük risk grubunda olan hastada yaşam beklentisi 10 yılın altındaysa genellikle gözlem tercih edilir. Eğer yaşam beklentisi 10-20 arasındaysa genellikle aktif izleme alınır. Eğer hastanın yaşam beklentisi 20 yılın üstündeyse lokal tedaviler yani eksternal ışın radyasyon tedavisi (EBRT) veya radikal prostatektomi (RP) tercih edilir.

Düşük risk grubunda olan hastada yaşam beklentisi 10 yılın altındaysa genellikle gözlem tercih edilir. Eğer hastanın yaşam beklentisi 10 yılın üstündeyse aktif izlem veya lokal tedaviler (EBRT veya RP) tercih edilir.

Orta risk grubunda olan hastada yaşam beklentisi 10 yılın altındaysa genellikle gözlem veya EBRT + androjen deprivasyon tedavisi (ADT) (4-6 ay) tercih edilir. Eğer hastanın yaşam beklentisi 10 yılın üstündeyse RP veya EBRT + adjuvan ADT (4-6 ay) tercih edilir.

Yüksek ve çok yüksek risk grubunda olan hastada yaşam beklentisi 5 yılın altındaysa asemptomatik hastalar için genellikle gözlem tercih edilir. Eğer hastanın yaşam beklentisi 5 yılın üstündeyse EBRT + adjuvan ADT (2-3 yıl) ve seçilmiş hasta grubunda RP tercih edilir.

## **2 – LOKOREJİONAL HASTALIK (pelvik lenf nodu metastazı): [154]**

Prostat kanserinde tümör hücrelerinin pelvik lenf nodlarına metastaz yapma durumu lokorejional hastalık olarak tanımlanır. Lokorejional hastalık tedavisinde yaşam beklentisi 5 yılın altındaysa genellikle gözlem (asemptomatik hastalar için) tercih edilir. Yaşam beklentisi 5 yılın üstündeyse tedavide EBRT ve ADT (2-3 yıl) veya ADT tercih edilir. Lokorejional hastalıkta RP'nin yeri yoktur.

## **3 – METASTATİK HASTALIK: [154]**

Kastrasyon sensitif (kastrasyon naive) hastalık ve kastrasyon dirençli (kastrasyon rezistan) hastalık olmak üzere iki gruba ayrılır.

### **Kastrasyon Sensitif Prostat Kanserinde Sistemik Tedavi:**

Kastrasyon sensitif prostat kanserlerinde M0 hastalık grubunda tedavi seçeneği cerrahi (orşiektomi) veya medikal (lutein hormonu salgılatan hormon-LHRH agonistleri) yöntemlerle kastrasyon sağlanmasıdır. Yapılan çalışmalarda bu tedavi seçeneklerinin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir. M1 hastalık grubunda ise tedavi seçeneği olarak ADT tedavisi uygulanmakta bununla beraber yüksek volümlü (tümör yükü fazla) hastalık varlığında tedaviye kemoterapi tedavisinin eklenmesi önerilmektedir.

**\*Yüksek volümlü hastalık:** En az biri pelvis ve vertebra kemikleri dışında olan dört veya daha fazla kemik metastazı ve / veya visseral metastaz mevcudiyeti olarak tanımlanmaktadır.

## ANDROJEN DEPRİVASYON TEDAVİ (ADT) PRENSİPLERİ [154]

- LHRH analogu (goserelin, histerelin, leuprolid ve triptorelin) veya LHRH antagonisti (degarelix) ile serum testesteron düzeyinin 50 ng/dl altına düşürülmesine medikal kastrasyon denir.
- Bilateral orşiektomi ile oluşturulan kastrasyon ise cerrahi kastrasyon denir.
- Her iki yöntem eşit etkinliktedir. Fakat güncel kanıtlar orşiektominin daha güvenli olduğu yönündedir (kalp ve T lenfositler LHRH reseptörü içerdiği için kardiyak kontraktilite, plak insitabilitesi ve inflamasyona katkı sağladığı düşünülüyor).
- Orşiektomi kardiyovasküler komplikasyonlar, fraktür riski ve periferik arter hastalığı açısından daha az riskli bulunmuş.
- Kombine androjen blokajı: Medikal veya cerrahi kastrasyona antiandrojen (bicalutamid ) eklenmesidir.
- ADT lokalize hastalıkta monoterapi olarak kullanılmamalıdır.
- Tek başına Yüksek doz (150 mg) bicalutamid lokalize hastalıkta rekürensi geciktirmekle birlikte sağkalım avantajı göstermemiştir ve kullanımı önerilmemektedir.
- Tek başına standart doz (50 mg) biculutamit (antiandrojen monoterapi), medikal veya cerrahi kastrasyondan daha az etkilidir ve kullanımı önerilmemektedir.
- Prospektif randomize çalışmalarda kombine androjen blokajı tek başına LHRH analogu / antogonisti ve cerrahi kastrasyon ile kıyaslandığında, üstünlüğü gösterilememiştir. Retrospektif verilerde kombinasyonun minimal etkinlik artışı bildirilmiştir.
- Eğer LHRH analogu kullanılacak ise eş zamanlı ya da 1 hafta önceden antiandrojen başlanmalıdır (negatif feedback etki ile LHRH baskılanması zaman alacağından agonistik etkiye bağlı hastalık progresyonundan kaçınma için ).

## **ADT BAŞLAMA ZAMANLAMASI VE İNTERMİTANT KULANIMI [154]**

ADT'nin sürekli kullanımını sonrası muhtemel yan etkileri nedeniyle başlama zamanlaması önem arz etmektedir. RP sonrası lenf nodu pozitifliğinde erken başlanması geç başlamaya göre sağkalım farkı göstermiştir. Böyle hastalarda ADT hemen başlanmalıdır. Metastaz olmaksızın definitif tedavi sonrası PSA yükselmesi olanlarda tedavi hasta anksiyetesi yaşam, beklentisi ve PSA dubling time'a (PSADT) göre bireyselleştirilmelidir. Kısa (<10 ay ) PSADT'li ve uzun yaşam beklentili hastalarda erken başlanması önerilmektedir. Uzun PSADT (>12 ay ) ve kısa yaşam beklentili hastalarda ADT başlanmadan hasta izlenebilir.

Sürekli ADT'nin olası yan etkilerinden kaçınmak için ikinci strateji intermitant ADT dir. Meta-analizler özellikle metastatik hastalıkta intermitant ADT devamlı kullanımla kıyasladığında sağkalım farkı göstermeksizin yaşam kalitesinde anlamlı iyileşme sağlamıştır.

ADT başlamayı geciktirmek için stratejilerden bir diğeri oligometastatik hastalıkta lokal tedavilerdir. Retrospektif verilerde oligometastatik hastalıkta ADT başlamadan lokal tedavilerin uygulanması (cerahi rezeksiyon – Lenf nodu diseksiyonu veya Stereotaktik vücut radyasyon tedavisi) PFS'yi iyileştirdiği bildirilmiştir. Faz 2 prospektif güncel bir çalışmada (subat 2018) oligometastatik hastalıkta (3 veya daha az ekstrakranial metastaz) ADT başlamadan metastaza yönelik lokal tedavilerin progresyonu dolayısıyla ADT başlanmasını geciktirdiği gösterilmiştir.

### **ADT İSTENMEYEN ETKİLERİ [154]**

- ✓ Ateş basması, vazomotor insitabilite
- ✓ Osteopozis ve fraktür riskinde artış
- ✓ Obezite, insülin rezistansı, lipit parametrelerinde artmış, diabet riski
- ✓ Kardüyovasküler hastalık riskinde artış.
- ✓ Bilişsel fonksiyonlarda bozulma
- ✓ Alzheimer riskinde artış
- ✓ Kas kitlesinde azalma

## **Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri (KDPK):**

Kastrasyon dirençli hastalık, klinik çalışmalarda, kastrasyon düzeyindeki testesteron (50 ng/dl'nin altı) seviyelerine rağmen biyokimyasal ya da radyolojik progresyon olarak kabul edilmektedir. Biyokimyasal progresyon birer hafta ara ile en az üç kez PSA yükselmesi ve en az iki ölçümde en düşük düzeyin %50 sinin üzerinde artışı; radyolojik progresyon ise yeni lezyonların oluşması ya da iki veya daha fazla yeni kemik metastazı gelişimi olarak tanımlanmaktadır [155]. Fakat klinik pratikte konsensus olmamakla birlikte, 50 ng/dl altındaki testesteron düzeylerinde PSA da 2 ng/ml üzerinde 1 aydan uzun süren artış veya 2 katı artış ya da radyolojik progresyonun olması kastrasyon direnci için genel kabul gören görüştür. Kastrasyon direncinin gelişmesinde ana mekanizma androjen reseptör (AR) aşırı ekspresyonudur. Ayrıca AR'yi kodlayan genlerde mutasyonlar sonucu değişik AR varyantlarının oluşması, AR aktivitesinin devamını sağlayan bazı transkripsiyon faktörlerini uyaran sinayal ileti yolları arasındaki çapraz bağlantıların gelişmesi de direç mekanizmalarından sorumludur [156].

Küratif cerrahi ya da radyoterapi sonrası metastaz geliştirmeyen ve hastalık aktivitesinin sadece PSA artışına bağlı olduğu ve maksimal androjen blokajı (MAB) ile izlenen hastalardaki kastrasyon direncinde tedavi kararı PSA'nın iki katına çıkma zamanına göre planlanmaktadır. Güncel klavuzlarda 10 aydan uzun PSA ikilenme süresine sahip hastalarda, kastrasyon düzeyindeki testesteron seviyesinin devamı ile birlikte ketakanazol, kortikosteroidler, dietil sitil besterol veya diğer östrojenlerden oluşan ikincil hormonal manipülasyonların kullanılabileceği önerilmektedir. 10 aydan kısa PSA ikilenme süresine sahip hastalarda ise kastrate serum testesteron düzeyinin sürdürülmesi yanısıra yeni kuşak antiandrojenlerin kullanılması önerilmektedir. Üç farklı yeni kuşak antiandrojenin (apalutamid, daralutamid ve enzalutamid), M0 (metastazsız) kastrasyon dirençli hatalarda pleseboyla karşılaştırıldığı faz 3 randomize çalışmalarda, metastazsız sağkalımı anlamlı şekilde uzattığı gösterilmiştir [157] [158] [159]. Metastatik kastrasyon dirençli prostat kanserinde (MKDPK) 2004 yılında dosetakaselin mitoksantrona üstünlüğünün gösterildiği faz 3 randomize

çalışma ile birlikte dozetaksel 2010 yılına kadar MKDPK nin standart birinci basamak tedavisi olmuştur. 2010-2014 yılları MKDPK tedavisinde birçok yeni ajanın tedaviye girmesi ile birlikte altın çağını yaşamıştır (Tablo 8). İlk olarak 2010 yılında, Lokoferez ile periferik kandan toplanan mononükleer hücrelerin, hücre dışında immünojen olarak rekombin prostatik asit fosfataz (PAP) proteini ve GM-CSF maruz bırakıldıktan sonra elde edilen ürünün tekrar hastaya verilmesi esasına dayanan spileucel-T isimli aktif hücreli immünoterapinin dozetaksel kullanılmamış, visceral organ metastazı olmayan asemptomatik hastalarda randomize faz 3 çalışma ile plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir [160]. Bu gelişmeyi dozetaksel sonrası ilerleme gösteren hastalarda sıra ile kabazitaksel, abireteron ve enzalutamidin plaseboya üstünlüklerinin (sıra ile 15.1, 14.8 ve 18.4 ay OS) gösterildiği randomize faz 3 çalışmalar takip etmiş ve FDA tarafından bu 3 molekül dozetaksel sonrası progresyon gösteren hastaların tedavisinde onaylanmıştır [161] [162] [163]. Kabazitakselin kemik iliği toksitesi ve diğer yan etkileri ile kıyaslandığında oldukça iyi tolere edilen abireteron ve enzalutamidin dozetaksel öncesi etkinliği de randomize faz 3 çalışmalarla araştırılmıştır. Her iki molekülde de elde edilen yaklaşık 35 aylık OS plasebodan anlamlı şekilde üstün bulunmuştur. Mevcut sonuçlardan sonra her iki molekül de FDA tarafından dozetaksel öncesi dönem için de kullanım onayı almıştır. Abireteron 17 alfa hidroksilaz ve 17,20 liyaz gibi CYP17 gen ürünlerini inhibe ederek testosteron sentezini engeller. Prednizon ile birlikte kullanılır. Tedavi sırasında artmış minerelokortikoid aktiviteye bağlı hipokalemi, hipertansiyon, ödem, halsizlik, karaciğer toksisitesi beklenen yan etkileridir. Enzalutamid ise androjen reseptörüne bağlanarak antiandrojenik etki gösterir. Epilipsi eşliğinde düşme, halsizlik ve nadir nörolojik yan etkiler görülebilir. 2013 yılında dozetaksel sonrası etkinliği gösterilen bir diğer tedavi radyum 223 dür. Doku penetrasyonu çok kısa olan (2-10 hücre) ve kemik dokusunda yoğun tutulan bir radyoaktif alfa partikül yayıcı radium 223 dozetaksel refrakter izole kemik metastazına sahip KDPK hastalarında faz 3 randomize çalışmada plasebo ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada bildirilen 14,9 aylık OS plasebodan anlamlı şekilde üstün bulunmuş ve FDA tarafından izole kemik metastazlı dozetaksel refrakter olgularda onaylanmıştır [164].



Son yıllarda klavuzları değiştirecek yeni tedaviler konusunda çok az gelişme elde edilebilmiştir. Günümüzün popüler tedavileri olan immün checkpoint inhibitörleri prostat kanserinde beklentileri karşılamamıştır. Ancak mikrosatellit instabilitesi yüksek (MSI-high) tümörlerde pembrolizumab ile mikrosatellit stabil tümörlere kıyasla anlamlı cevap oranları (%50) ve sağkalım üstünlüğü bildirilmiştir [165]. Son yıllarda prostat kanseri tedavisindeki yeniliklerden bir diğeri de Poly ADP-riboz polimeraz (PARP) inhibitörleridir. Çift zincir DNA kırıklarının tamirinden sorumlu olan homolog rekombinanat repair sistem ile ilişkili genlerdeki (BRCA1-2, ATM, PALB2, CHEK2, NBN) mutasyonların neden olduğu kanserlerde, genomun bütünlüğü tek zincir kırıklarının tamiri ile sürdürülmektedir. PARP tek zincir kırıklarının tamirinde rol alan önemli bir enzimdir. Dolayısı ile hücrede bu enzim sisteminin inhibisyonu DNA tamirinin sürdürülememesi sonucu apoptozis ile sonuçlanmaktadır. Rekombinant tamir gen mutasyonlu (özellikle BRCA1-2) dosataksel ve abireteron ya da enzalutamid sonrası ilerleme gösteren hastalarda, PARP inhibitörleri (olaparib, rucaparib, niraparib ve veliparib) ile faz 2 çalışmalarda %30-63 arası cevap oranları bildirilmiştir. Bu alanda devam eden faz 3 çalışmalardan biri olan olaparibin çalışmasının (PROfound) ilk sonuçları ESMO 2019 da sunulmuştur. BRCA1, BRCA2 veya ATM mutasyonluların bir kohort, diğer tamir gen mutasyonluların diğer bir kohortta toplandığı bu çalışmada radyolojik PFS, olaparib kolunda hekimin seçimine bırakılan tedavi koluna göre 2 kat uzamıştır (3,5 aya karşılık 7,39 ay,  $p < 0,0001$ ) [166]. Tedavi seçeneklerinin tükendiği prostat kanserli hastalarda son zamanlarda kullanıma giren bir diğer tedavi seçeneği lutesyum 177-PSMA radyoligant tedavisidir. Ga68-PSMA PET de yüksek afinite (hedef lezyonlarda karaciğer parankiminden fazla tutulum) gösteren hastalarda, radyoaktif beta partükül yayıcı lutesyum 177 nin PSMA inhibitörü PSMA-617 ye bağlanamsı ile elde edilen ve radyoaktivitenin sadece PSMA reseptörü barındıran hücrelere verilmesini hedefleyen bir tedavidir. 22 retrospektif ve bir faz 2 çalışmanın metanalizinde hastaların %46 sında yarıdan fazla olmak üzere toplam %75'inde PSA düşüşü, %37'sinde radyografik parsiyel remisyon 11,8 aylık OS ve 11 aylık PFS bildirilmiştir [167]. Halen devam eden radyoligant tedavinin en iyi destek tedavisi ile karşılaştırdığı faz 3 randomize

çalışmanın (VISION trial) sonuçları bu değişik tedavi modalitesi için daha kapsamlı kanıtlar sunacaktır.

**Tablo 8:** Tabloda metastatik kastrasyon dirençli prostat kanserinde tedavi seçenekleri FDA'dan onay aldığı çalışmalar ile birlikte kısaca özetlenmiştir.

<b>1. SIRA TEDAVİ</b>	<b>KEMOETRAPİ SONRASI TEDAVİ</b>
<b>Dosataksel</b> TAX 327-2004*	<b>Kabazitaksel</b> (TROPİC-2010)*
<b>Spiluciel-T</b> IMPACT -2010*	<b>Abireteron</b> COU-301-2014*
<b>Abireteron</b> COU-302*	<b>Enzalutamid</b> AFFİRM-2012*
<b>Enzalutamid</b> PREVAİL 2014*	<b>Radium-223</b> ALPSYMPCA-2013*
<b>Olaparib</b> TOPARP, faz-2, 2016	
<b>Rucaparib</b> TRİTON-2, faz 2,2018	
<b>Pembrolizumab</b> MSI-high,2017	
<b>Olaparib</b> PROfound,faz3,2019	

\* Prostat kanserinde kullanılan ilaçların FDA tarafında onay aldığı klinik çalışmalar.

## 2.1.9 PREDİKTİF VE PROGNOTİK BELİRTEÇLER

Doğru ve kişiselleştirilmiş tedavi, en etkili tedavinin optimum dozda uygulanabilmesi için hastanın hastalığının biyolojik özelliklerinin kullanılması olarak tanımlanabilir. Prediktif belirteçler, spesifik tedaviye duyarlı veya dirençli olan hastaların saptanabilmesi için kullanılır. Prognostik belirteçler ise indolan ve hayatı tehdit eden hastalıkların ayrımının yapılarak, primer tümörün cerrahi olarak tedavisi sonrasında hangi hastaların adjuvan sistemik tedavi alıp almaması gerektiğini belirlemede kullanılırlar. Bu nedenle, prediktif ve prognostik belirteçler her hastanın en etkili ve en az toksik olabilecek tedaviyi alması ve sonuç olarak önlenebilir toksisitelerden ve gereksiz maliyetlerden kaçınılmasında yardımcı olmaktadır [168].

Prognostik belirteçler, nüks veya hastalık progresyonu riski gibi hastalığın olası sonuçlarını öngören faktörlerdir [169] (Tablo 9).

MARKER	KANSER
PSA	Prostat
AFP, HCG, LDH	Seminomatoz olmayan germ hücreli tümör
LDH	Seminom
MSI	Kolorektal kanser
CEA	Kolorektal kanser
uPA ve PAI-1	Meme
Onkot Dx	Meme

\* uPA (Ürokinaz tipi-plazminojen aktivatörü), PAI-1 (Plazminojen aktivatör inhibitör 1), Onkot Dx (Oncotype Dx), AFP (Alfa-fetoprotein), LDH (Laktat dehidrojenaz), HCG (Human koryonik gonadotropin), CEA (Karsinoembriyonik antijen)

**Tablo 9:** Onkolojide klinik olarak kullanılan prognostik belirteçlerden bazıları [168]

Uygulanan tedavi tipinin belirlenmesinde belirgin etkileri olması nedeniyle, prediktif belirteçlerin prognostik belirteçlere göre daha önemli oldukları düşünülür. Aynı histolojik tipe sahip kanserlerin spesifik tedaviye yanıtları oldukça farklı olabileceğinden, prediktif belirteçler kanser tedavi planlanmasında kritik öneme sahiptir (Tablo 10). Aslında, çoğu kanser tipleri için, belirli bir antikanser ajandan sadece küçük bir hasta grubu fayda görmektedir. Tedaviye yanıt vermesi muhtemel hastaların saptanması, hem hastaların gereksiz yan etkilere maruz kalmasını engeller hem de en çok fayda görmesi beklenen tedaviyi almalarını sağlar [170] [171]. Dahası, net prediktif belirteçlere sahip olunması ile sadece fayda görmesi beklenen hastalara tedavi verilerek maddi olarak belirgin bir kayıp önlenir. Yeni gelişen biyolojik tedavilerin görece daha pahalı olması ve sadece küçük bir hasta grubunda etkili olması nedeniyle, bu ajanların gereksiz kullanımından kaçınılarak elde edilecek maddi kazanç önemlidir. Bu nedenle, prediktif belirteçlerin ölçümü hem klinik ve hem de ekonomik bir gereklilik haline gelmiştir.

Biyomarker	Kanser	Tedavi seçeneği
ER, PR	Meme	Anti-östrojen (tamoksifen, aromataz inhibitörleri)
HER2	Meme	Anti-HER2 (trastuzumab, lapatinib, pertuzumab, TDM-1)
KRAS	Kolorektal kanser	Anti-EGFR (setuksimab, panitumumab)
EGFR	KHDAK	Anti-EGFR (gefitinib, erlotinib)
BRAF	Melanom	Anti-BRAF (vemurafenib, dabrafenib)
EML4- ALK	KHDAK	Anti-ALK (krizitonib)
HER2	Mide	Anti-HER2 (trastuzumab)
KİT	GİST	İmatinib
BRCA ½	Meme/Over	PARP inhibitörleri (olaparib)

\*ER (Estrojen reseptörü), PR (Progesteron reseptörü), EGFR (Epidermal growth faktör reseptörü), ALK (Anaplastik lenfoma kinaz), BRAF (B-raf proto-onkogen), KRAS (Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene), KHDAK (Küçük hücre dışı akciğer kanseri), HER2 (İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör), KİT (Tirozin protein kinaz), GİST (Gastrointestinal stromal tümör)

**Tablo 10:** Farklı kanserli hastalarda tedaviyi seçmek için halihazırda mevcut olan prediktif biyobelirteçler [168].

## 2.2 LİPOKALİN 2

Lipokalin 2, lipokalin protein ailesinin bir üyesidir. Lipokalinler, primer sekansları açısından kısıtlı benzerlik taşıyan ancak yüksek derecede korunan tersiyer yapıları paylaşan -8 sarmallı anti-paralel Beta-halkası- tipik olarak küçük (160-180 aminoasitli) ekstrasellüler proteinlerdir [8]. Bazı lipokalinler orosomukoid (alfa-1 asit glikoprotein), Protein HC (alfa-1 mikroblobulin), apolipoprotein D, retinol bağlayıcı protein, kompleman C8 ve prostaglandin D sentaz gibi insan hastalıkları ile ilgili biyokimyasal belirteçler olarak bilinirler [172].

Lipokalin-2 olarak da bilinen bir lipokalin ailesi üyesi glikoprotein nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin (NGAL), bir kanser biyomarkeri olarak ön plana çıkmaktadır [173] [174] [175]. 178 aminoasitten oluşan yaklaşık 25 kDa ağırlığında bir biyobelirteçtir ve hücreSEL demir emilimi, antibakteriyel aktivite ve epitel hücre farklılaşması ile ilişkilidir. NGAL ilk olarak nötrofillerde keşfedildi ve daha sonra birçok doku ve hücrede eksprese edildiği gösterildi. NGAL üzerinde birçok hastalığın teşhisi ve izlenmesi için bir araç olarak kullanılabileceğini gösteren çok sayıda çalışma vardır [173] [174] [175]. Akut faz reaktanında olduğu gibi akut ve kronik inflamatuvar durumlarda ve ayrıca farklı kanser türlerinde (yumurtalık, kolorektal, meme, özofagus, endometriyal ve prostat kanserleri) daha yüksek ekspresyon seviyeleri ve NGAL salımı gösterilmiştir. Bu çalışmalar NGAL ve matriks metalloproteinazların (MMP) bir kompleks oluşturarak hücre dışı matriks degradasyonunda rol oynadığını ve NGAL'ın kanserin gelişimi, ilerlemesi ve istilasında önemli bir rol oynayabileceğini ileri sürmüştür [176] [177] [178] [179].

Normal ve neoplastik dokuların apoptozu, karsinogenezi, büyümesi ve farklılaşması, kanser hücrelerinin invazyonu ve metastazında rol oynar. Artmış serum NGAL konsantrasyonları, farklı kanser türlerinde prognoza bağlı bağımsız değişken olarak kabul edilmiştir [176] [178] [179] [180].

Proapoptotik aktivitelerinin aksine, Lipokalin-2 bir sağkalım faktörü olarak da değerlendirilmiştir. Lipokalin-2 düzeylerinin artması ile tiroid kansinom hücrelerinin apoptozisi inhibe olur [181]. Benzer şekilde, Lipokalin-2 aşırı ekspresyonu ile PDK1 (phosphoinositide-dependant kinase 1) inhibitörü varlığında akciğer adenokarsinomu A549 hücrelerinde apoptozun azaldığı in vitro çalışmalarda gösterilmiştir [182].

- **Lipokalin 2 İle Kanser Arasındaki İlişki:**

Lipokalin-2 düzeylerinin birçok farklı organın kanserinde artmış olduğu saptanmıştır, ancak tüm bu kanserlerde Lipokalin-2 fonksiyonu tam olarak aydınlatılamamıştır. Bazı kanser tiplerinde Lipokalin-2 düzeylerindeki artışın protümöral etki ile tümör invazyonu ve metastazı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bazı kanserlerde ise Lipokalin-2 ekspresyonunun anti-tümöral etki ve sağkalım artışı ile korele olduğu gösterilmiştir.

Lipokalin-2, meme kanseri ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir. Lipokalin-2 ekspresyonunun meme kanseri hücre hatlarında ve meme kanseri dokularında östrojen reseptörü negatif durumu ile ilişkili olduğu bulunmuştur [183] [184]. Aynı zamanda göğüs kanseri dokusunda Lipokalin-2 seviyeleri; kötü histolojik derecesi, lenf düğümü metastazı ve yüksek şekilde çoğalmayı içeren kötü prognoz özellikleri ile ilişkilidir. Şaşırtıcı olmayan bir şekilde, azalmış sağkalım için bağımsız bir prognostik belirteç olduğu da gösterilmiştir [185].

Pankreas kanseri hücre hatlarında ve pankreas kanseri örneklerinde yüksek Lipokalin-2 ekspresyonu bildirilmiştir [186] [187] [188]. Yapılan bir çalışmada, Lipokalin-2 ve pankreas kanseri farklılaşması arasındaki ilişki belgelenmiştir, bu da iyi diferansiye örneklerden daha iyi veya orta derecede farklılaşmış örneklerde daha güçlü Lipokalin-2 boyaması ile Lipokalin-2'nin erken hastalık için potansiyel bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir [189]. Lipokalin-2'nin aşırı ekspresyonunun pankreatik kanser hücre çizgilerinin yapışmasını, istilasını ve anjiyogenezini inhibe ettiği gözlemleri, Lipokalin-2'nin pankreas kanserinin ilerlemesini baskılayıcı bir faktör olabileceğini ve ileri pankreas

kanserinde nispeten düşük Lipokalin-2 seviyeleri için potansiyel bir açıklama sağlayabileceğini düşündürmektedir [190].

Yapılan bir çalışmada iyi huylu veya düşük dereceli over kanseri olan hastaların doku ve serum örneklerinde en yüksek Lipokalin-2 seviyeleri tespit edildi. Bu sonuç Lipokalin-2'nin erken evre over kanseri için bir belirteç olabilme potansiyelini desteklemektedir [191].

Özofagus yassı epitel hücreli karsinom doku örneklerinde Lipokalin-2 düzeyleri normal mukoza örneklerine kıyasla yükselmiştir [192]. Özofagus adenokarsinomunun premalign durumlarının bir gen profillemeye çalışmasında, Lipokalin-2'nin Barrett özofagus ile ilişkili yüksek dereceli displazi içinde, displastik olmayan örneklerle kıyasla artmış olarak bulundu [193]. Yüksek dereceli displazi, Barrett özofagusundan özofagus adenokarsinomuna ilerlemede geçiş aşaması olarak kabul edilir [194].

İnsan tiroid karsinomlarında da güçlü Lipokalin-2 ekspresyonu gözlemlendi [181]. Tiroid kanseri hücrelerindeki ekspresyonunun düşürülmesi, bu hücrelerin hem yumuşak agarda hem de farelerde büyüme kabiliyetini bozmuştur, bu da Lipokalin-2'nin tiroid kanseri sağkalımını teşvik edebileceğini düşündürmektedir. Lipokalin-2'nin demiri hücrelerin içine taşıyarak tiroid kanseri hücrelerinin hayatta kalmasını desteklediği de gösterilmiştir [181].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

ÇOMÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda 2014-2019 yılları arasında metastatik prostatadenokarsinomu tanısı nedeniyle takip edilen 33 hastanın arşivdeki dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi. Hasta seçimi yapılırken kastrasyona dirençli metastatik prostat adenokarsinom tanısı ile ilk sıra dozetaksel tedavisi alan, tıbbi onkoloji poliklinik arşivinde dosyası olan ve klinik izlem kayıtları düzenli tutulmuş hastalar, patoloji parafin bloklarına erişilebilecek hastalar ve sağkalım analizleri için akıbeti (ölüp ölmediği) bilinen hastalar seçildi. Prostat adenokarsinom histopatolojisine sahip olmayan hastalar, dozetaksel kemoterapisi almayan hastalar ve metastazı olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların dosya incelemesi sonucu dozetaksel tedavisine verdikleri cevaplar (progresyon var, progresyon yok), PFS ve OS süreleri belirlendi. PFS hastaların dozetaksel tedavisine başlandığı andan progresyon saptanan döneme kadar geçen süre, genel sağkalım (OS) ise hastaların tanı aldıkları andan öldükleri tarihe kadar geçen süre olarak kabul edildi. Ayrıca Gleason skorlamasında da Gleason skoru 8 ve altında olanlar grade grup 1-4, Gleason skoru 9-10 olanlar ise grade grup 5 olarak iki gruba ayrılarak Lipokalin-2 ekspresyonu ile karşılaştırıldı. Çalışmaya dahil edilen olgulara ait TRUS eşliğinde alınan biyopsi, TURP biyopsi ve radikal rezeksiyon materyallerinden tümörü demonstre edilen kesitler tespit edildi. İlgili kesitlere ait parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında pozitif şarjlı lamlara kesitler alındı. Kesitlere Leica Bond Max tam otomatik immünohistokimya cihazında, anti-Lipokalin-2 antikoru, klon PA348-26.3.5 ile, cihazın ve antikorun kullanım talimatları uyarınca immünohistokimyasal boyama işlemi gerçekleştirildi. Boyanan kesitler entellan kullanılarak lamel ile kapatılıp ışık mikroskopunda (Olympus BX46, Japan) değerlendirildi.

Kesitlerde 100 x büyütmede herhangi bir boyanma saptandığında, yoğunluğuna bakılmaksızın pozitif olarak; hiç boyanmanın olmadığı durumda ise negatif olarak değerlendirildi. Verilerin analizi SPSS Paket Programı 20.0



sürümü kullanılarak yapıldı. Lipokalin-2 ekspresyonu negatif ve pozitif olarak belirlenen gruplar arasında hastaların PFS ve OS süreleri, dozetaksel tedavisine verdikleri cevaplar ve Gleason skorları istatistiksel yöntemlerle karşılaştırıldı. Tedavi cevapları ki kare/Fisher's extract test, sağkalım analizleri ise Kaplan Meier sağkalım eğrileri oluşturulduktan sonra log-rank test ile karşılaştırıldı.

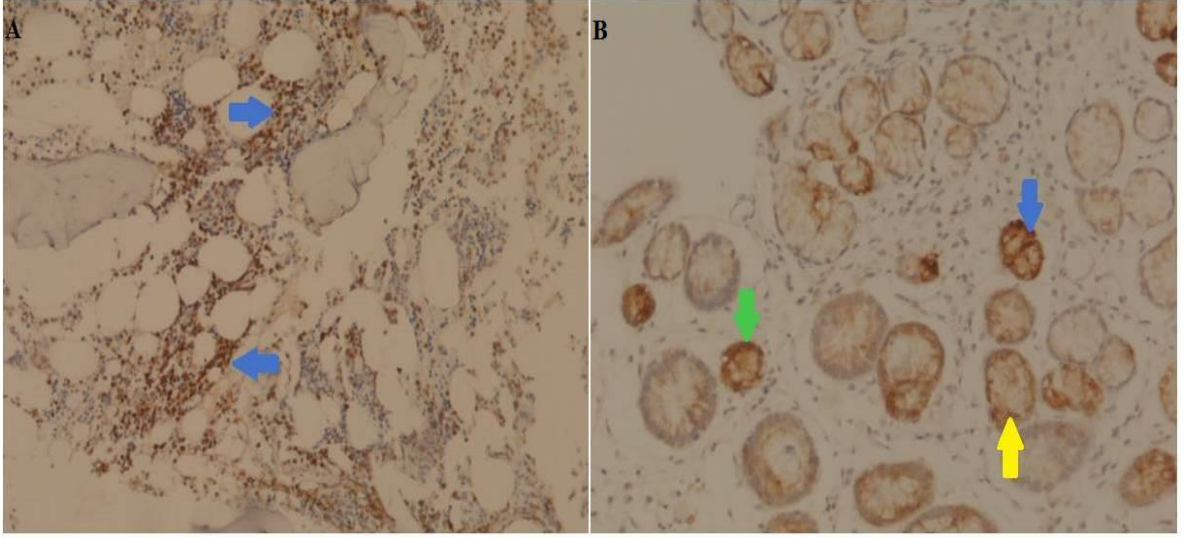


## 4. BULGULAR

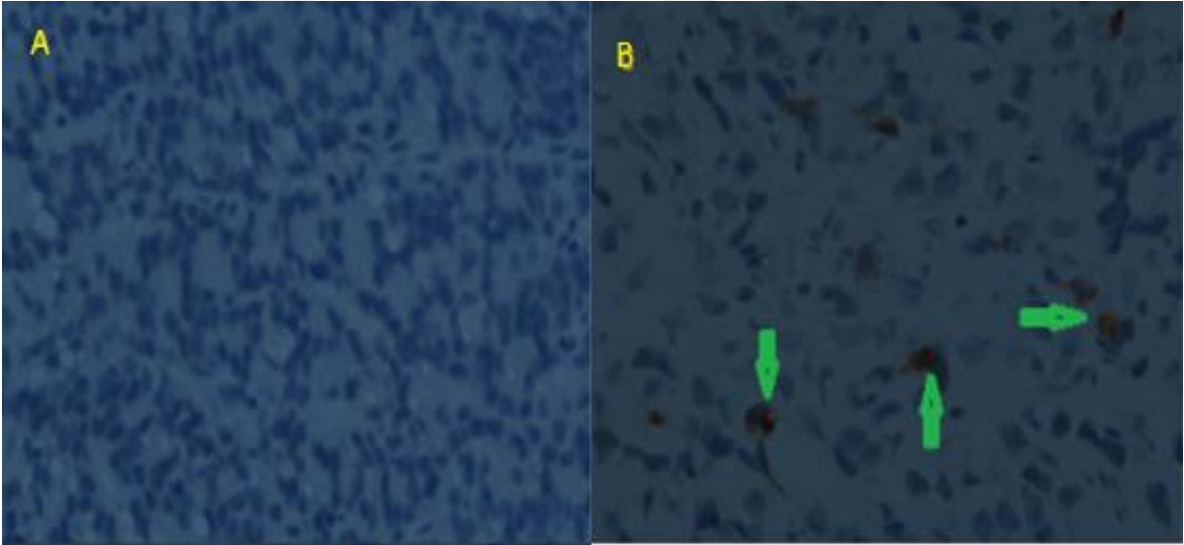
Çalışmaya 2013-2020 yılları arasında hastanemiz Tıbbi Onkoloji bölümünde takip edilen ve çalışma kriterlerine uyan 33 hasta dahil edildi. Çalışma tamamlandığı zaman itibariyle hastaların 17'si sağ iken (%51.5), 16'sı ölmüştü (%48.5).

İstatistiksel analiz açısından Gleason skoru değerlendirilirken grade grup 1-4 (Gleason skoru 8 ve altında olanlar ) ve grade grup 5 (Gleason skoru 9-10 olanlar ) olarak iki grupta değerlendirildi. Hastalardan 14 tanesi Gleason skoru grade grup 1-4 içerisinde iken (%42.4), 19 hastada Gleason skoru grade grup 5 içerisinde idi (%57.6). Tüm hasta grubunda dozetaksel tedavisine yanıt alınan hasta sayısı 20 (%60.6) iken 13 hastada (%39.4) yanıt alınamamıştır.

Tümör ve tümörü temsil eden dokularda immünohistokimyasal olarak Lipokalin-2 boyanma düzeyleri belirlendi. Hastaların 21'inde (%63.6) Lipokalin-2 ekspresyonu negatif iken, 12 hastada (%36.4) ekspresyon pozitif bulundu (Şekil 9,10).



**Şekil 9:** A- Kemik iliği pozitif kontrol (mavi ok), Lipocalin ab- 100x; B- Mide dokusu pozitif kontrol (mavi ok- 3+; yeşil ok- 2+; sarı ok- 1+), Lipocalin ab- 200x



**Şekil 10:** A- Anti-lipocalin antikoru ile negatif boyanma (400x), B- Anti-lipocalin antikoru ile kuvvetli düzeyde pozitif boyanma (400x)

#### 4.1 Tedavi Yanıtı – Lipokalin-2 İlişkisi

Lipokalin-2 ekspresyonu pozitif bulunan 12 hastanın 5'inde (%41.7) dozetaksel tedavisine yanıt varken, Lipokalin-2 ekspresyonu negatif olan 21 hastanın 15'inde (%71.4) dozetaksel tedavisine yanıt alındı (Tablo 11). Fisher's exact testi sonucunda p değeri 0.095 ile istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber numeric olarak ekspresyonun negatif olduğu grupta dozetaksel tedavisine yanıt daha iyi bulundu.

		Yanıt Durumu		Toplam
		Yanıt yok	Yanıt var	
Lipokalin-2 ekspresyonu	Negatif	6	15	21
	Pozitif	7	5	12
Toplam		13	20	33
<b>p = 0.095</b>				

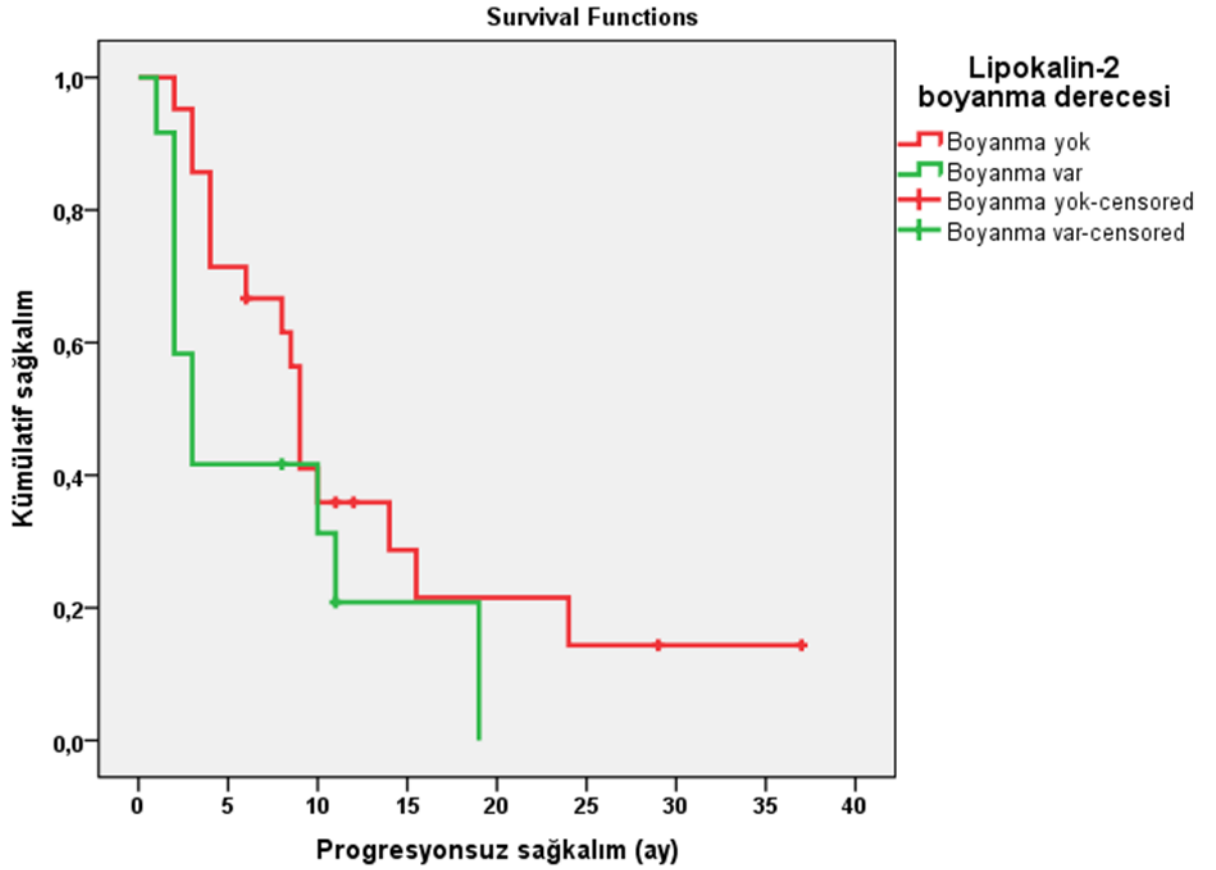
Tablo 11: Tedavi Yanıtı – Lipokalin-2 İlişkisi

#### 4.2 Progresyonsuz Sağkalım (PFS) – Lipokalin-2 İlişkisi

Takip süremiz sonunda Lipokalin-2 ekspresyonu pozitif hastaların %83.3'ünde, negatif grupta ise %76'sında progresyon saptanmıştır (Tablo 12). Pozitif ve negatif grupların PFS süreleri için Kaplan-Meier eğrileri oluşturularak Log-Rank test ile karşılaştırılmıştır.

Lipokalin-2 ekspresyonu	Toplam	Olay sayısı (progresyon)	Ortalama PFS (ay)	Sansürlü veri	
				Sayı	Yüzde
Negatif	21	16	9	5	%23.8
Pozitif	12	10	3	2	%16.7
Toplam	33	26	6.8	7	%21.2

Tablo 12: Progresyonsuz Sağkalım – Lipokalin-2 İlişkisi



**Şekil 11:** Progresyonsuz Sağkalım – Lipokalin-2 İlişkisi

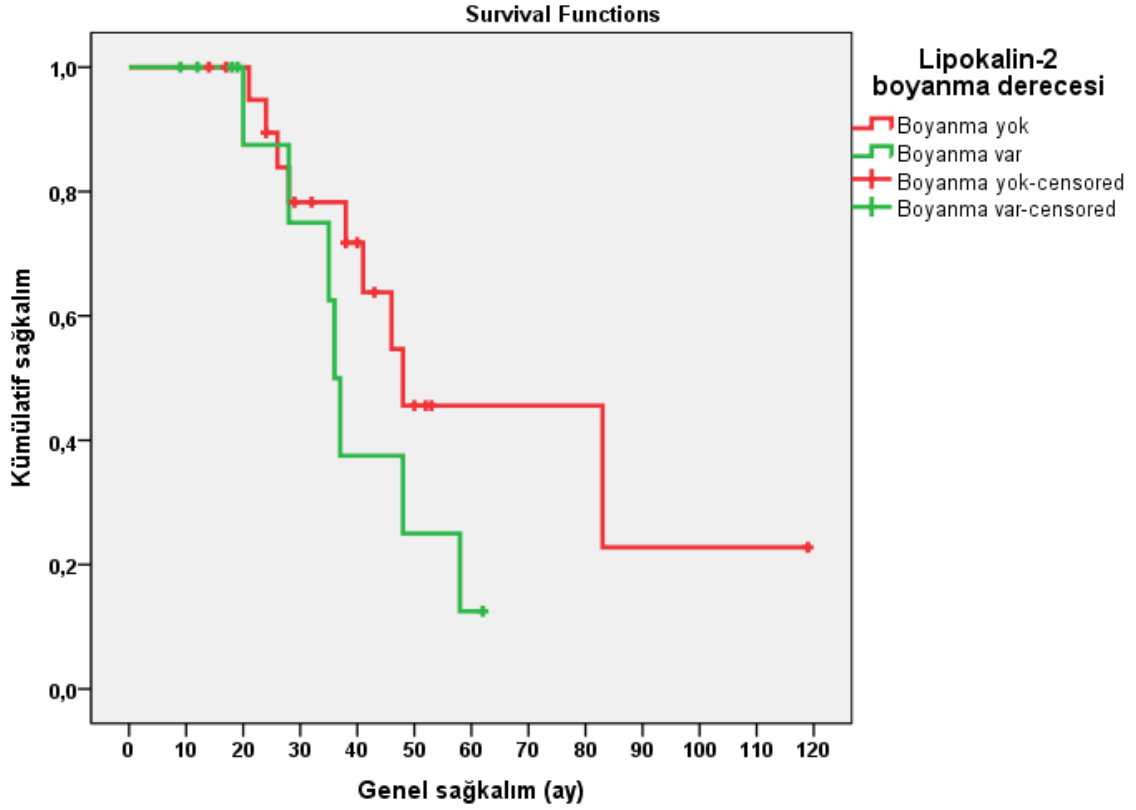
Lipokalin-2 negatif grupta PFS ortalama 9 ay, pozitif grupta ise ortalama 3 ay olarak saptanmıştır. Negatif boyananların pozitif boyananlara göre numeric olarak daha uzun PFS'leri olmasına rağmen aradaki fark Log-Rank test ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi (p:0.150)(Şekil 11).

### 4.3 Genel Sağkalım (OS) – Lipokalin-2 İlişkisi

Lipokalin-2 ekspresyonu pozitif olan 12 hastanın 7'si (%58.3) ve negatif olan 21 hastanın 9'u (%42.8) takip süresinde ölmüştü (Tablo 13). Lipokalin-2 pozitif ve negatif grupların OS için Kaplan-Meier eğrileri oluşturularak Log-Rank test ile karşılaştırıldı.

Lipokalin-2 ekspresyonu	Toplam	Olay sayısı (ex)	Ortalama OS (ay)	Sansürlü veri	
				Sayı	Yüzde
Negatif	21	9	48	12	%57.1
Pozitif	12	7	36	5	%41.7
Toplam	33	16	43.6	17	%51.5

**Tablo 13:** Genel Sağkalım – Lipokalin-2 İlişkisi



**Şekil 12:** Genel Sağkalım – Lipokalin-2 İlişkisi

Lipokalin-2 negatif grupta OS ortalama 48 ay, pozitif grupta ise ortalama 36 ay olarak saptandı. Negatif boyananların pozitif boyananlara göre numeric olarak daha uzun OS'leri olmasına rağmen aradaki fark Log-Rank test ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.166) (Şekil 12).

#### 4.4 Gleason Skoru – Lipokalin-2 İlişkisi

		Lipokalin-2 ekspresyonu		Toplam
		Negatif	Pozitif	
Gleason Skoru	Grade Grup 1-4	12	2	14
	Grade Grup 5	9	10	19
Toplam		21	12	33
<b>p = 0.027</b>				

**Tablo 14:** Gleason Skoru – Lipokalin-2 İlişkisi

Lipokalin-2 ekspresyonu pozitif olan grupta 12 hastanın 10'unda (%83.3) Gleason skoru grade grup 5 iken, negatif olan grupta 21 hastanın 9'unda (%42.8) Gleason skoru grade grup 5 olarak saptandı (Tablo 14). Fisher's exact testi sonucunda p değeri 0.027 ile istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu. Bu durum, Lipokalin-2 ekspresyonu yüksek olan grupta Gleason skorunun yüksek olduğunu göstermektedir.

## 5. TARTIŞMA

Prostat kanseri erkek sağlığı için önemli bir sorundur ve invazivlik karakteri bu tümörün kötü prognozunda temel bir faktördür [195]. Ding ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Lipokalin-2'nin prostat kanseri hücrelerinin invazivliğinde önemli bir rol oynadığını ve Lipokalin-2'nin epitelyal mezenkimal transisyonun (EMT) ERK / SLUG eksenine bağımlı indüksiyonu ile prostat kanseri hücrelerinin invaziv kapasitesini desteklediğini göstermişlerdir [196]. Benzer başka bir çalışmada Tung ve arkadaşları Lipokalin-2'nin prostat tümörü diferansiyasyonu ve Gleason derecesi ile yakından ilişkili olduğunu, prostat kanserinin gelişimi ve ilerlemesinde kritik bir rol oynadığını göstermişlerdir [197].

Bizim çalışmamız tamamen klinik şartlarda gerçekleşmiştir ve 2014-2019 yılları arasında Tıbbi Onkoloji kliniğimizde takip edilen 33 metastatik prostat adenokarsinomu tanılı hasta değerlendirilmiştir. Lipokalin-2 ekspresyonu pozitif olan grupta Gleason skorunun yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmıştır. Bu durum Ding ile arkadaşlarının ve Tung ile arkadaşlarının yaptığı çalışmaların klinik bir versiyonu olarak Lipokalin-2'nin prostat kanseri hücrelerinin invaziv kapasitesini artırdığını ve prognostik bir belirteç olabileceğini desteklemektedir.

Benzer şekilde Bauer ve arkadaşlarının 207 meme kanseri ile yaptığı çalışmada, Lipokalin-2 ekspresyonunun HER2/neu aşırı ekspresyonu, kötü histolojik grade, lenf nodu metastazı varlığı ve yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi ile korele olduğunu göstermişlerdir [185]. Yine başka çalışmalarda da; Lipokalin-2 aktif olarak meme kanseri hücrelerinin invazivliğini artırarak [198] ve meme kanseri dokularında anjiyogenezi teşvik ederek meme tümörünün ilerlemesinde rol aldığı gösterilmiştir [199].

Lipokalin-2 ekspresyonunun kanser ile ilişkisi açısından yapılan diğer bazı çalışmalarda; aşırı ekspresyonun servikal tümör hücrelerinde invazyon ve migrasyonu artırdığı [200]. KML (Kronik Miyeloid Lösemi) hastalarındaki BCR-ABL ekspresyon düzeyi ile Lipokalin-2'nin kandaki ekspresyon düzeyinin paralel



olduğu ve BCR-ABL onkoproteininin varlığı tümör hücrelerinde Lipokalin-2 ekspresyonunu tetikleyerek, normal hematopoietik hücrelerde apoptozu indüklediği ve tümör hücrelerinin kemik iliği ve dalakta ekspansiyon ve invazyonunu artırdığı [201], hepatosellüler karsinomda Lipokalin-2 ağırı ekspresyonunun olumsuz klinikopatolojik özelliklerle korele olduğu ve hastalar için bağımsız bir kötü prognostik ve sağkalım faktörü olduğu [202] sonucuna varılmığtır.

Bu bulgular tümör dokusunda Lipokalin-2 ekspresyonundaki artığın kanser prognozunda ktleğe ve sağkalımda azalma ile iliğe olabileceğini dğndrmektedir.

Biz alığmamızda Lipokalin-2 ekspresyonu negatif grupta ortalama PFS 9 ay, pozitif ekspresyon olan grupta ise 3 ay olarak saptadık. Negatif boyananların pozitif boyananlara göre numeric olarak daha uzun PFS'leri olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Lipokalin-2 ekspresyonu negatif olan grupta OS ortalama 48 ay, pozitif grupta ise ortalama 36 ay olarak saptadık. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte halen yağayan sansürlü vaka sayımızın çok olduğu ve süreç içinde anlamlılık durumunun değiğekenlik gösterebileceği akılda tutulmalıdır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa bile alığmamız Lipokalin-2 ekspresyonu pozitif olan grupta ortalama OS'nin daha kısa olduğunu göstermektedir.

Bizim alığmamızı destekler nitelikte farklı kanser tiplerinde de Lipokalin-2 ile ilişkili benzer sonuçların elde edildiği alığmalar mevcuttur. Bunlara rnek olarak; Maier ve arkadaşlarının 179 hasta ile yaptığı bir alığmada, kolorektal karsinomlu hastaların kanserli dokularında Lipokalin-2 ekspresyon düzeylerinin yoğun olduğu hasta grubunda metastaz ve kanser evresi ile belirgin bağlantılı olduğu; sağkalım analizinde ise Lipokalin-2 ekspresyon düzeylerinin yüksek olduğu grupta ortalama OS'nin daha az (55 ay - 13 ay) olduğu sonucuna varılmığtır [203].

Bauer ve arkadaşlarının 207 meme kanseri hastası ile yaptığı alığmada da, Lipokalin-2 ekspresyonunun hastalıksız sağkalımda azalma ile ilişkili olduğunu gstermiğlerdir [185].

Bununla birlikte Lipokalin-2'nin anti-tümöral etkinliğinin gösterildiği çalışmalarda bulunmaktadır. Lin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, oral skuamöz hücreli karsinomlu hastalarda Lipokalin-2 ekspresyonunda artış ile in vitro hücre migrasyonu ve invazyonu, in vivo tümör büyümesi ve lenf nodu metastazında baskılanma ile ilişkili olduğu ve bunu daha çok HIF-1 (hypoxia-inducible factor-1)  $\alpha$  karbonik anhidraz IX baskılaması ile yaptığı gösterilmiştir. Ayrıca Lipokalin-2 ekspresyonu yüksek olan grupta sağkalım sürelerinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir [204].

Kolon kanseri hücre serileri ile yapılan bir çalışmada, ektopik Lipokalin-2 ekspresyonunun in vitro olarak invazyon yeteneğinin baskılandığı ve hayvan modelinde karaciğer metastazını inhibe ettiği gösterilmiş ve böylece Lipokalin-2'nin kolon kanser hücrelerinde metastazı baskılayıcı özellikte bir molekül olduğu gösterilmiştir [205].

Xu ve arkadaşları ise Lipokalin-2 ekspresyonu ile pankreas adenokarsinomu arasındaki ilişkiyi üzerinde çalışmışlar ve Lipokalin-2 yüksek eksprese edilen grupta EMT yolağında baskılanma, E-kadherin ekspresyonunda artma ve pankreas kanser hücrelerinin migrasyon ve invazyonunda azalma olduğunu öne sürmüşlerdir [206].

Song ve arkadaşları insan akciğer adenokarsinom dokularında, normal akciğer dokularına nazaran Lipokalin-2 ekspresyon düzeyi daha yüksek saptamışlardır. İn vitro hücre kültürleri ile sonrasında prelinik in vivo yapılan çalışmada Lipokalin-2 down-regülasyonunun hücre içi ROS (Reaktif oksijen türleri) üretimi ve Nrf2/HO-1 (nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2/ hem oksijenaz-1) sinyal yolağında baskılanma sonucu tümör hücrelerinde proliferasyonun azaldığını ve apoptozun indüklendiğini göstermişlerdir [207].

Çalışmamızda ayrıca Lipokalin-2 ekspresyon düzeyleri ile dozetaksel kemoterapisine yanıt durumu arasında ilişki olup olmadığını araştırarak lipokalin-2 ekspresyonunun dozetaksel tedavisi için prediktif bir belirleyici, olup olmayacağını araştırdık. Lipokalin-2 ekspresyonu pozitif bulunan 12 hastanın 5'inde (%41.7) dozetaksel tedavisine yanıt varken, Lipokalin-2 ekspresyonu negatif olan 21 hastanın 15'inde (%71.4) dozetaksel tedavisine yanıt mevcuttu.

Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber numeric olarak ekspresyonun negatif olduğu grupta dozetaksel tedavisine yanıtın daha iyi olduğunu göstermektedir.

Güncel literatürde Lipocalin-2 ekspresyonunun prediktif değerine vurgu yapan yalnızca bir çalışma bulunabilmiştir. Wenners AS ve arkadaşları, lenf nodu negatif, hormon reseptörü pozitif, düşük dereceli meme kanserlerinde neoadjuvan kemoetrapiyeye patolojik tam yanıt oranlarının lipokalın-2 overekspresyon grupta anlamlı şekilde daha fazla olduğunu ve lipokalın-2 nin düşük risk grup meme kanserlilerde neoadjuvan kemoetrapisi için prediktif bir belirleyici olabileceğini bildirmişlerdir [208].

Çalışmamızın kısıtlaması arasında en önemli etken hasta sayısının 33 ile sınırlı olmasıdır. Sayının az olmasına rağmen anlamlı sonuçlar ortaya konmakla birlikte, istatistiksel olarak daha güçlü sonuçlar elde edebilmek için daha fazla hasta sayısı içeren gruplar ile çalışma yapılması gerekmektedir. Bir diğer etkense çalışmamızda sansürlü verilerin çok olması ve bu durumun özellikle OS ile Lipokalın-2 arasında ki ilişki hakkında istatistiksel olarak daha güçlü sonuçlar elde edebilmemiz konusunda kısıtlayıcı neden olmuştur. Lipokalın-2'nin literatürde immünohistokimyasal skorlama açısından net bir kriter ortaya konulmamış olması, değerlendirmenin patoloğa bağlı olması ve tümörün kendi içerisinde ekspresyon açısından heterojenite göstermesi diğer kısıtlayıcı nedenler arasında sayılabilir.

Lipokalın-2'nin onkolojik hastalıklardaki rolünü araştırmak için son dönemlerde oldukça fazla sayıda çalışma yapılmaya başlanmış ve yapılan çalışmalarda şaşırtıcı olarak bu proteinin farklı kanser tiplerinde pro-tümöral ve anti-tümöral etkileri olduğu gösterilmiştir. Kanser dokularında heterojen bir ekspresyon düzeyi olduğu saptanan Lipokalın-2 bazı kanser tiplerinde up-regüle ve bazılarında down-regüle olarak saptanmıştır.

Lipokalın-2 ile ilgili yapılan çalışmalar artan düzeyde devam etmekle birlikte, bu proteinin fizyolojik fonksiyonları ve kanser dokusu üzerindeki etkileri henüz net olarak tanımlanamamıştır. Lipokalın-2 ekspresyon düzeyleri ile prostat adenokanseri arasındaki ilişki açısından yapılan çalışmalar bulunmakla birlikte,

kastrasyon dirençli metastatik hasta grubunda ve dosetaksel tedavisine yanıt açısından klinik değerlendirme daha önce yapılmamıştır. Bizim çalışmamızın sonuçları göz önünde bulundurulduğunda Lipokalin-2'nin kastrasyon dirençli metastatik prostat adenokarsinomunda Gleason skoru ile korele olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber dosetaksel tedavisine yanıt ve OS ile ilişkili olabileceği öngörülmüştür.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tıp bilimindeki ilerlemelere rağmen metastatik prostat adenokarsinomunda kür elde etmek günümüzde mümkün değildir. Bu başarısızlıktaki en önemli sebep mevcut tedavilere kanser hücrelerinin ya başlangıçta ya da tedavinin ilerleyen süreçlerinde direnç geliştirmesidir. Bu nedenle kullandığımız tedavilere alacağımız cevapları ve hastalığın seyrini öngörmemizi sağlayacak belirteçlerin (prediktif ve prognostik markerlar) saptanması oldukça önemli görünmektedir. Lipokalin-2 (NGAL), vücutta çeşitli fonksiyonları tanımlanan ve aynı zamanda birçok farklı kanser türlerinde pro-veya anti-kanser etki gösterebildiği öne sürülen bir moleküldür. Yapılan çalışmalar sonucunda Lipokalin-2'nin çeşitli insan kanserlerinde potansiyel bir prediktif ve prognostik belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Ancak diğer kanser türlerinin aksine, Lipokalin-2 ekspresyonu ile metastatik prostat adenokarsinomu ve dosetaksel tedavisine yanıt arasındaki ilişki hakkında bilgiler sınırlıdır.

Biz bu çalışma ile metastatik prostat adenokarsinomlu hastaların patoloji bloklarında Lipokalin-2 ekspresyon düzeyi ile Gleason skoru, dosetaksel tedavisine yanıtı, PFS ve OS arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Lipokalin-2 ekspresyonu pozitif olan grupta Gleason skorunun daha yüksek, dosetaksel tedavisine yanıtın numeric olarak daha az, PFS sürelerinin numeric olarak daha kısa olduğu ve OS sürelerinin de numeric olarak daha kısa olduğu sonucuna vardık. Bu sonuçlar Lipokalin-2'nin prostat adenokarsinomu tanısı olan hastalarda prediktif belirteç olmaktan ziyade umut verici bir prognostik belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte hasta sayısı artırıldığında dosetaksel tedavisine yanıtıda predikte edebileceği düşünülmektedir.

Birçok farklı kanser tipinde pro-tümöral ve anti-tümöral etkili olabileceği gösterilen Lipokalin-2'nin bu hasta grubunda prediktif ve prognostik bir belirteç olarak kullanılabilmesi için literatürde immünohistokimyasal skorlama açısından net bir kriter ortaya koyulması ve tümör dokularındaki ekspresyon düzeyleri ile ilgili daha fazla hasta sayısı içeren ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

## 7. KAYNAKÇA

- [1] *Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Byrnes G, Antilla A, Ferlay J, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. European journal of cancer. 2015;51(9):1164-87.*
- [2] *Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016;66(1):7-30.*
- [3] *Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. Eur J Cancer 2002;38:99-166.*
- [4] *Klein E, Platz E, Thompson I. Epidemiology, etiology and prevention of prostate cancer. In: Wein, Kavoussi, Novick, Partin, Peters, eds. Campbell-Walsh Urology [9th ed]. Philadelphia: Saunders Elsevier 2007, 2854-80.*
- [5] *Loeb S, Eastham J. Diagnosis and Staging of Prostate Cancer. In: Wein AJ, Kavoussi LR, editors. Campbell- Walsh Urology. 11th edition, Philadelphia: Elsevier; 2016. p.2601- 2608.*
- [6] *DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. CA: a cancer journal for clinicians. 2014;64(4):252-71.*
- [7] *Moschen AR, Adolph TE, Gerner RR, et al. Lipocalin-2: A Master Mediator of Intestinal and Metabolic Inflammation. Trends Endocrinol Metab. 2017; 28(5): 388–397.*
- [8] *Yang J, Moses MA. Lipocalin 2: A multifaceted modulator of human cancer. Cell Cycle 2009, 8, 2347–2352.*
- [9] *Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. 2015. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 136: E359–E386.*
- [10] *Global Burden of Disease Cancer Collaboration. 2016. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: A systematic analysis for the global burden of disease study. JAMA Oncol 3: 524–548.*
- [11] *Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. 2013. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and*

mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.

- [12] Howlader N, Noone A, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse S, Kosary C, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, et al. 2016. SEER Cancer Statistics Review 1975–2013. National Cancer Institute, Bethesda, MD.
- [13] Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. 1991. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 63: 963–966.
- [14] Şekil Globocan 2012'den [globocan.iarc.fr] alınan verilere dayanmaktadır.
- [15] Etzioni R, Gulati R, Falcon S, Penson DF. 2008. Impact of PSA screening on the incidence of advanced stage prostate cancer in the United States: A surveillance modeling approach. *Med Decis Making* 28: 323–331.
- [16] Etzioni R, Penson DF, Legler JM, di Tommaso D, Boer R, Gann PH, Feuer EJ. 2002. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: Lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst* 94: 981–990.
- [17] Ciatto S, Gervasi G, Bonardi R, Frullini P, Zendron P, Lombardi C, Crocetti E, Zappa M. 2005. Determining overdiagnosis by screening with DRE/TRUS or PSA (Florence pilot studies, 1991–1994). *Eur J Cancer* 41: 411–415.
- [18] Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. 2010. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19: 1893–1907.
- [19] Chu KC, Tarone RE, Freeman HP. 2003. Trends in prostate cancer mortality among black men and white men in the United States. *Cancer* 97: 1507–1516.
- [20] Johansson JE, Andren O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, Adami HO. 2004. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 291: 2713–2719.
- [21] Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 2005. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 293: 2095–2101.
- [22] O.W. Brawley Prostate cancer epidemiology in the United States *World J Urol*, 30 (2) (2012), pp. 195-200.
- [23] G. Fromont, M. Yacoub, A. Valeri, P. Mangin, G. Vallancien, G. Cancel-Tassin, et al. Differential expression of genes related to androgen and estrogen metabolism in hereditary versus sporadic prostate cancer *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 17 (6) (2008), pp. 1505-1509.

- [24] J. Xu Combined analysis of hereditary prostate cancer linkage to 1q24-25: results from 772 hereditary prostate cancer families from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics *Am J Hum Genet*, 66 (3) (2000), pp. 945-957.
- [25] P. Berthon, A. Valeri, A. Cohen-Akenine, E. Drelon, T. Paiss, G. Wöhr, et al. Predisposing gene for early-onset prostate cancer, localized on chromosome 1q42.2-43 *Am J Hum Genet*, 62 (6) (1998), pp. 1416-1424.
- [26] G. Cancel-Tassin, A. Latil, A. Valeri, P. Mangin, G. Fournier, P. Berthon, et al. PCAP is the major known prostate cancer predisposing locus in families from south and west Europe *Eur J Hum Genet*, 9 (2) (2001), pp. 135-142.
- [27] G. Fournier, A. Valeri, P. Mangin, O. Cussenot [Prostate cancer epidemiology. Risk factors. Pathology] *Ann Urol (Paris)*, 38 (5) (2004), pp. 187-206.
- [28] A. Valeri, G. Fournier, V. Morin, J.F. Morin, E. Drelon, P. Mangin, et al. Early-onset and familial predisposition to prostate cancer significantly enhance the probability for breast cancer in first-degree relatives *Int J Cancer*, 86 (6) (2000), pp. 883-887.
- [29] S.M. Edwards, Z. Kote Jarai, J. Meitz, R. Hamoudi, Q. Hope, P. Osin, et al. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene *Am J Hum Genet*, 72 (1) (2003), pp. 1-12.
- [30] O. Cussenot, G. Cancel-Tassin [Genetic susceptibility to prostate cancer] *Med Sci (Paris)*, 20 (5) (2004), pp. 562-568.
- [31] P. Kheirandish, F. Chinegwundoh Ethnic differences in prostate cancer *Br J Cancer*, 105 (4) (2011), pp. 481-485.
- [32] R.A. Irvine, M.C. Yu, R.K. Ross, G.A. Coetzee The CAG and GGC microsatellites of the androgen receptor gene are in linkage disequilibrium in men with prostate cancer *Cancer Res*, 55 (9) (1995), pp. 1937-1940.
- [33] P.L. Paris, P.A. Kupelian, J.M. Hall, T.L. Williams, H. Levin, E.A. Klein, et al. Association between a CYP3A4 genetic variant and clinical presentation in African-American prostate cancer patients *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 8 (10) (1999), pp. 901-905.
- [34] C.S. Muir, J. Nectoux, J. Staszewski The epidemiology of prostatic cancer. Geographical distribution and time-trends *Acta Oncol*, 30 (2) (1991), pp. 133-140.
- [35] W.K. Chung, Leibel RL: The links between obesity, leptin, and prostate cancer *Cancer J*, 12 (3) (2006), pp. 178-181.
- [36] W.R. Fair, N.E. Fleshner, W. Heston Cancer of the prostate: a nutritional disease? *Urology*, 50 (6) (1997), pp. 840-848.



- [37] S.S. Strom, Y. Yamamura, M.R. Forman, C.A. Pettaway, S.L. Barrera, J. DiGiovanni Saturated fat intake predicts biochemical failure after prostatectomy *Int J Cancer*, 122 (11) (2008), pp. 2581-2585.
- [38] F. Desgrandchamps, L. Bastien [Nutrition, dietary supplements and prostate cancer] *Prog Urol*, 20 (8) (2010), pp. 560-565.
- [39] E.Kesse, S. Bertrais, P. Astorg, A. Jaouen, N. Arnault, P. Galan, et al. Dairy products, calcium and phosphorus intake, and the risk of prostate cancer: results of the French prospective SU.VI.MAX (Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants) study *Br J Nutr*, 95(3) (2006), pp. 539-545.
- [40] M. Tseng, R.A. Breslow, B.I. Graubard, R.G. Ziegler Dairy, calcium, and vitamin D intakes and prostate cancer risk in the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study cohort *Am J Clin Nutr*, 81 (5) (2005), pp. 1147-1154.
- [41] Close L.M. Butler, A.S. Wong, W.P. Koh, R. Wang, J.M. Yuan, M.C. Yu Calcium intake increases risk of prostate cancer among Singapore Chinese *Cancer Res*, 70 (12) (2010), pp. 4941-4948.
- [42] S. Raimondi, J.B. Mabrouk, B. Shatenstein, P. Maisonneuve, P. Ghadirian Diet and prostate cancer risk with specific focus on dairy products and dietary calcium: a case-control study *Prostate*, 70 (10) (2010), pp. 1054-1065.
- [43] M. Stacewicz Sapuntzakis, G. Borthakur, J.L. Burns, P.E. Bowen Correlations of dietary patterns with prostate health *Mol Nutr Food Res*, 52 (1) (2008), pp. 114-130.
- [44] O.P. Heinonen, D. Albanes, J. Virtamo, P.R. Taylor, J.K. Huttunen, A.M. Hartman, et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial *J Natl Cancer Inst*, 90 (6) (1998), pp. 440-446.
- [45] L.C. Clark, G.F. Combs Jr., B.W. Turnbull, E.H. Slate, D.K. Chalker, J. Chow, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group *JAMA*, 276 (24) (1996), pp. 1957-1963.
- [46] S.M. Lippman, E.A. Klein, P.J. Goodman, M.S. Lucia, I.M. Thompson, L.G. Ford, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) *JAMA*, 301 (1) (2009), pp. 39-51.
- [47] E.A. Klein, I.M. Thompson Jr., C.M. Tangen, J.J. Crowley, M.S. Lucia, P.J. Goodman, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) *JAMA*, 306 (14) (2011), pp. 1549-1556.

- [48] A. Malik, F. Afaq, S. Sarfaraz, V.M. Adhami, D.N. Syed, H. Mukhtar Pomegranate fruit juice for chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102 (41) (2005), pp. 14813-14818.
- [49] Close C. Galeone, C. Pelucchi, F. Levi, E. Negri, S. Franceschi, R. Talamini, et al. Onion and garlic use and human cancer *Am J Clin Nutr*, 84 (5) (2006), pp. 1027-1032.
- [50] R.P. Singh, A.K. Tyagi, S. Dhanalakshmi, R. Agarwal, C. Agarwal Grape seed extract inhibits advanced human prostate tumour growth and angiogenesis and upregulates insulin-like growth factor binding protein-3 *Int J Cancer*, 108 (5) (2004), pp. 733-740.
- [51] N. Khan, V.M. Adhami, H. Mukhtar Review: green tea polyphenols in chemoprevention of prostate cancer: preclinical and clinical studies *Nutr Cancer*, 61 (6) (2009), pp. 836-841.
- [52] V.S. Thakur, K. Gupta, S. Gupta Green tea polyphenols increase p53 transcriptional activity and acetylation by suppressing class I histone deacetylases *Int J Oncol*, 41 (1) (2012), pp. 353-361.
- [53] M.R. Hoda, N. Mohammed, G. Theil, K. Fischer, P. Fornara [Obesity and prostate cancer. Role of adipocytokines and clinical implications] *Urologe A*, 51 (9) (2012), pp. 1253-1260.
- [54] Y. Liu, Z. Chen, Q. Wei, F. Yuan, Y. Zhi, B. Song, et al. Poly (AT) polymorphism in the XPC gene and smoking enhance the risk of prostate cancer in a low-risk Chinese population *Cancer Genet*, 205 (5) (2012), pp. 205-211.
- [55] Barnes RW. Cancer of the prostate. *Calif Med* 1948;69:468-70.
- [56] Brawn PN, Johnson EH, Speights VO, Riggs M, Kuhl D, Abel PD et al. Incidence, racial differences, and prognostic significance of prostate carcinomas diagnosed with obstructive symptoms. *Cancer* 1994;74:1607-11.
- [57] Gengler L, Baer J, Finby N. Rectal and sigmoid involvement secondary to carcinoma of the prostate. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*.1975;125:910-7.
- [58] Papa MZ, Koller M, Klein E, Bersuck D, Sarely M, Ben Arie G. Prostatic cancer presenting as a rectal mass: a surgical pitfall. *Br J Surg*. 1997;84:69-70.
- [59] De la Monte SM, Moore GW, Hutchins GM. Metastatic behavior of prostate cancer. Cluster analysis of patterns with respect to estrogen treatment. *Cancer* 1986;58:985-93.
- [60] Dodds PR, Caride VJ, Lytton B. The role of vertebral veins in the dissemination of prostatic carcinoma. *J Urol*. 1981;126:753-5.

- [61] Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ Jr. A pathologist's view of prostatic carcinoma. *Cancer* 1993 Feb 1;71(3):906-32.
- [62] World Health Organization classification of tumors. *Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs, 2004 Lyon: IARCC Press* (Erişim tarihi: 20.02.2017) <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb7/BB7.pdf>.
- [63] Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol* 1992;233:273-9.
- [64] DeMarzo AM, Nelson WG, Isaacs WB, Epstein JI. Pathological and molecular aspects of prostate cancer. *Lancet* 2003;361:955-64.
- [65] Smith Genel Üroloji. Editörler; Emil A. Tanagha, Jack W. McAninch. Çeviri editörü;Yrd. Doç.Dr.Gürkan Kazancı. Nobel Tıp Kitapevleri. 1999. Sayfa; 410-433.
- [66] Hark A.T., Schoenherr C.J., Katz D.J., Ingram R.S., Levorse J.M., and Tilghman S.M.(2000). CTCF mediates methylation-sensitive enhancer blocking activity at the H19/Igf2 locus. *Nature.*; 405, 486-489.
- [67] LAG, Eisner, MP, Kosary, CL, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1999. National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2002.
- [68] Cancer Stat Facts: Prostate Cancer. *Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program. National Cancer Institute. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html> (Accessed on May 20, 2019).*
- [69] National cancer institute. *Surveillance, epidemiology and end results (SEER) Cancer Statistics Review, 1973-1999. 2002.*
- [70] Chybowski FM, Bergstralh EJ, Oesterling JE. The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: results of a randomized study. *J Urol* 1992; 148(1):83.
- [71] Effect of digital rectal examination on serum prostatespecific antigen in a primary care setting. *The Internal Medicine Clinic Research Consortium. Arch Intern Med* 1995;155(4): 389-92.
- [72] Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ. Effect of ejaculation on serum total and free prostate-specific antigen concentrations. *Urology* 1997; 50(2):239.
- [73] Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, Jacobsen SJ, Oesterling JE. Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 1996;47(4):511-6.
- [74] Kawakami J, Siemens DR, Nickel JC. Prostatitis and prostate cancer: implications for prostate cancer screening. *Urology* 2004; 64(6):1075.

- [75] *Tchetgen MB, Oesterling JE. The effect of prostatitis, urinary retention, ejaculation, and ambulation on the serum prostate-specific antigen concentration. Urol Clin North Am 1997; 24(2):283.*
- [76] *Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessella RL, Lange PH. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. J Urol 1992;147(3 Pt 2):841.*
- [77] *Bircan MK: Prostat Kanserinde Tümör Belirleyicileri; Balbay MD (ED), Prostat 225-234,2008.*
- [78] *Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. JAMA 1993;270(8):948.*
- [79] *Mettlin C, Lee F, Drago J, Murphy GP. The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. Findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. Cancer 1991;67(12):2949.*
- [80] *Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA 1992; 267(16):2215.*
- [81] *Brawer MK, Beatie J, Wener MH, et al. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen: results of the second year. J Urol 1993; 150:106.*
- [82] *Postma R, Schröder FH, van Leenders GJ, et al. Cancer detection and cancer characteristics in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)--Section Rotterdam. A comparison of two rounds of screening. Eur Urol 2007; 52:89.*
- [83] *Roobol MJ, Grenabo A, Schröder FH, Hugosson J. Interval cancers in prostate cancer screening: comparing 2- and 4-year screening intervals in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, Gothenburg and Rotterdam. J Natl Cancer Inst 2007; 99:1296.*
- [84] *Veneziano S, Pavlica P, Querzé R, Nanni G, Lalanne MG, Vecchi F. Correlation between prostate-specific antigen and prostate volume, evaluated by transrectal ultrasonography: usefulness in diagnosis of prostate cancer. Eur Urol 1990;18(2):112-116.*
- [85] *Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. J Urol 1992;147(3 Pt 2):815-816.*
- [86] *Bradley LA, Palomaki GE, Gutman S, Samson D, Aronson N. Comparative effectiveness review: prostate cancer antigen 3 testing for the diagnosis and management of prostate cancer. J Urol 2013; 190(2):389.*

- [87] Filella X, Giménez N. Evaluation of [-2] pro PSA and Prostate Health Index (phi) for the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2013;51(4):729-39.
- [88] Loeb S. Prostate cancer: Prostate Health Index-improving screening in men with family history. *Nat Rev Urol* 2013;10(9):497-98.
- [89] Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, et al. A multicenter study of [-2] proprostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol* 2011; 185(5):1650-5.
- [90] Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360(13): 1320.
- [91] Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010;341:c4543.
- [92] Epstein JI. Pathology of prostatic neoplasia. In: Campbell's Urology, 8th ed, Walsh PC (ed), Saunders, Philadelphia 2002.
- [93] Cooperberg MR, Carroll PR. Trends in Management for Patients With Localized Prostate Cancer, 1990-2013. *JAMA* 2015; 314:80.
- [94] Ries, LAG, Melbert, D, Krapcho, M, et al (Eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004, National Cancer Institute, Bethesda, MD 2007. Available at: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2004/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/) (Accessed on October 16, 2009).
- [95] Martin RM, Donovan JL, Turner EL, et al. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 319:883.
- [96] Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60:70.
- [97] Basch E, Oliver TK, Vickers A, et al. Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen testing: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol* 2012; 30:3020.
- [98] Qaseem A, Barry MJ, Denberg TD, et al. Screening for prostate cancer: a guidance statement from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2013; 158:761.

- [99] [www.auanet.org/education/guidelines/prostate-cancer-detection.cfm](http://www.auanet.org/education/guidelines/prostate-cancer-detection.cfm) (Accessed on September 14, 2017).
- [100] US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2018; 319:1901.
- [101] Horwich A, Hugosson J, de Reijke T, et al. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. *Ann Oncol* 2013; 24:1141.
- [102] Richie, J.P., et al., Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*, 1993. 42(4): p. 365-374.
- [103] Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*. 2007;70:1117-20.
- [104] Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schroder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*. 2008;54:581-8.
- [105] Catalona, W.J., et al., Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *The Journal of urology*, 2017. 197(2): p. S200-S207.
- [106] Semjonow, A., et al., Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate specific antigen values. *The Prostate*, 1996. 29(S7): p. 3-16.
- [107] Arlen, P.M., et al., Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *The Journal of urology*, 2008. 179(6): p. 2181-2186.
- [108] Deras, I.L., et al., PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *The Journal of urology*, 2008. 179(4): p. 1587-1592.
- [109] Nicholson, A., et al., The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA (R) prostate cancer antigen 3 assay and the Prostate Health Index in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2015. 19(87): p. 1191.
- [110] Combes, Burton.; Stakelum, Geneva Sue (1961). A liver enzyme that conjugates sulfobromophthalein sodium with glutathione. *J Clin Invest*. Jun; 40 (6):981-988.
- [111] Roobol, M.J., et al., A risk-based strategy improves prostate-specific antigen–driven detection of prostate cancer. *European urology*, 2010. 57(1): p. 79-85.

- [112] Xue, J., et al., *Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis*. *Oncotarget*, 2017. 8(14): p. 23322.
- [113] Donovan, J., et al., *Prostate testing for cancer and treatment ( ProtecT) feasibility study*. 2003: Core Research on behalf of the NCCHTA.
- [114] Zigeuner, R., et al., *Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies*. *Urology*, 2003. 62(5): p. 883-887.
- [115] Pelzer, A.E., et al., *Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection?: Results from the Tyrol screening project*. *European urology*, 2005. 48(6): p. 916-921.
- [116] Smeenge, M., et al., *Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel*. *BJU international*, 2012. 110(7): p. 942-948.
- [117] Turkbey, B., et al., *Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds*. *The Journal of urology*, 2011. 186(5): p. 1818-1824.
- [118] Fütterer, J.J., et al., *Can clinically significant prostate cancer be detected with multiparametric magnetic resonance imaging? A systematic review of the literature*. *European urology*, 2015. 68(6): p. 1045-1053.
- [119] Le, J.D., et al., *Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with wholemount histopathology*. *European urology*, 2015. 67(3): p. 569-576.
- [120] *The AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing. Corrected at 4th printing, 2018.*
- [121] Mottet, N., et al., *EAU - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2018, in European Association of Urology Guidelines. 2018 Edition. 2018, European Association of Urology Guidelines Office: Arnhem, The Netherlands.*
- [122] Spigelman, S.S., et al., *Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations*. *The Journal of urology*, 1986. 136(6): p. 1228-1230.
- [123] Partin, A.W., et al., *Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia*. *The Journal of urology*, 1990. 143(4): p. 747-752.

- [124] Abuzallouf, S., I. Dayes, and H. Lukka, *Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. The Journal of urology*, 2004. 171(6): p. 2122-2127.
- [125] Kiss, B., H.C. Thoeny, and U.E. Studer, *Current status of lymph node imaging in bladder and prostate cancer. Urology*, 2016. 96: p. 1-7.
- [126] Flanigan, R.C., et al., *Limited efficacy of preoperative computed tomographic scanning for the evaluation of lymph node metastasis in patients before radical prostatectomy. Urology*, 1996. 48(3): p. 428432.
- [127] Tiguert, R., et al., *Lymph node size does not correlate with the presence of prostate cancer metastasis. Urology*, 1999. 53(2): p. 367371.
- [128] Maurer, T., et al., *Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. Nature Reviews Urology*, 2016. 13(4): p. 226.
- [129] Froehner, M., et al., *PSMA-PET/CT-positive Paget disease in a patient with newly diagnosed prostate cancer: imaging and bone biopsy findings. Case reports in urology*, 2017. 2017.
- [130] Öbek, C., et al., *The accuracy of 68Ga-PSMA PET/CT in primary lymph node staging in high-risk prostate cancer. European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2017. 44(11): p. 18061812.
- [131] Shen, G., et al., *Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Skeletal radiology*, 2014. 43(11): p. 1503-1513.
- [132] Briganti, A., et al., *When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. European urology*, 2010. 57(4): p. 551-558.
- [133] Koparal MY, Polat F. *Prostat kanseri tarama, tanı ve evreleme. Seçkiner İ, Bayrak Ö: Güncel üroloji, Birinci Baskı, Türk Üroloji Akademisi Yayınları, 2017 pp. 419-431.*
- [134] Egevad L, Granfors T, Karlberg L, Bergh A, Stattin P. *Prognostic value of the Gleason score in prostate cancer. BJU Int. 2002;89:538-42.*
- [135] Gleason DF, Mellinger GT. *Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol. 1974;111:58-64.*
- [136] Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC. *Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. Am J Surg Pathol. 1996;20:286-92.*



- [137] Epstein JI, Allsbrook Jr WC, Amin MB, Egevad LL, Committee IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(9):1228-42.
- [138] Gleason D. Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. *Urologic pathology: the prostate*. 1977:171-97.
- [139] Jonathan I. Epstein. Pathology of Prostatic Neoplasia. In: Wein AJ, Kavoussi LR, editors. *Campbell- Walsh Urology*. 11th edition, Philadelphia: Elsevier; 2016:2593-2600.
- [140] Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: Data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int*. 2013;111:753–60.
- [141] Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *The American journal of surgical pathology*. 2016;40(2):244-52.
- [142] Kunz GM, Epstein JI. Should each core with prostate cancer be assigned a separate gleason score? *Hum Pathol* 2003;34(9):911-4.
- [143] Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol*. 2016;69(3):428-35.
- [144] Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *J Urol*. 2010;183:433-40.
- [145] Delahunt B, Miller RJ, Srigley JR, Evans AJ, Samarasinghe H. Gleason grading: past, present and future. *Histopathology*. 2012;60(1):75–86. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.04003.x.
- [146] Park J, Yoo S, Cho MC, Cho MH, Jeong CW, Ku JH, Kwak C, Kim HH, Jeong H. Gleason skor 7 prostat kanserinin patolojik olarak yükseltilmesinin radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nüks riski üzerine etkisi . *Biomed Res Int*. 2018; 2018 : 4510149–45101.
- [147] Rosai J. *Rosai & Ackerman's surgical pathology*. 10ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2011.
- [148] Sathianathan NJ, Konety BR, Crook J, Saad F, Lawrentschuk N. Landmarks in prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2018;15(10):627–642. doi: 10.1038/s41585-018-0060-7.
- [149] *Clinical and pathologic outcome after radical prostatectomy for prostate- cancer patients with a preoperative Gleason sum of 8 to 10*. Bastian PJ, Gonzalgo ML,

Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, Presti JC 30 Jr, Mangold LA, Humphreys E, Epstein JI, Partin AW, Freedland SJ. *Cancer* 2006 September 15; 107(6):1265-72.

- [150] Bostwick DG, Qian J, Bergstralh E, Dundore P, Dugan J, Myers RP, Oesterling JE. Prediction of capsular perforation and seminal vesicle invasion in prostate cancer. *J Urol*. 1996;155(4):1361–1367.
- [151] Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol*. 2004;17(3):292–306. doi: 10.1038/modpathol.3800054.
- [152] Kornberg Z, Cooperberg MR, Spratt DE, Feng FY. Genomic biomarkers in prostate cancer. *Transl Androl Urol*. 2018;7(3):459–471. doi: 10.21037/tau.2018.06.02.
- [153] Barron DA, Rowley DR. The reactive stroma microenvironment and prostate cancer progression. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(6):R187–R204. doi: 10.1530/ERC-12-0085.
- [154] Prostate Cancer. Version 4.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. August 19, 2019.
- [155] Mottet N et al, EAU–ESTRO–ESRU–SIOG Guidelines on Prostate Cancer, 2018.
- [156] Obinata D, Takayama K, Takahashi S et al. Crosstalk of the Androgen Receptor with Transcriptional Collaborators: Potential Therapeutic Targets for Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*. 2017 Feb 28;9(3).
- [157] Saad F, Cella D, Basch E et al. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Oct; 19(10):1404-1416.
- [158] Fizazi K, Shore N, Tammela TL et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Mar 28;380(13):1235-1246.
- [159] Hussain M, Fizazi K, Saad F et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jun 28;378(26):2465-2474.
- [160] Philip W. Kantoff, M.D., Celestia S. Et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:411-422.
- [161] de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54.

- [162] de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 26;364(21):1995-2005.
- [163] Scher HI, Fizazi K, Saad F et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012 Sep 27;367(13):1187-97.
- [164] Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jul 18;369(3):213-23.
- [165] Abida W, Cheng ML, Armenia J et al. Analysis of the Prevalence of Microsatellite Instability in Prostate Cancer and Response to Immune Checkpoint Blockade. *JAMA Oncol*. 2019 Apr 1;5(4):471-478.
- [166] Hussain M, Mateo J, Fizazi K et al. Profound: phase 3 study of olaparib versus enzalutamide or abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer (MCRPC) with homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Annals of Oncology (2019) 30 (suppl\_5): v851-v934*.
- [167] Yadav MP1, Ballal S1, Sahoo RK2 et al. Radioligand Therapy With 177Lu-PSMA for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2019 Aug;213(2):275-285.
- [168] Duffy MJ, Crown J. Precision treatment for cancer: role of prognostic and predictive markers. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2014;51:30–45.
- [169] Sawyers CL. The cancer biomarker problem. *Nature* 2008;548–52.
- [170] Khleif SN, Doroshow JH, Hait WN; AACR-FDA-NCI Cancer Biomarkers Collaborative. AACR-FDA-NCI Cancer Biomarkers Collaborative consensus report: advancing the use of biomarkers in cancer drug development. *Clin Cancer Res* 2010;452: 16:3299–318.
- [171] Poste G, Carbone DP, Parkinson DR, et al. Levelling the playing field: bringing development of biomarkers and molecular diagnostics up to the standards for drug development. *Clin Cancer Res* 2012;18:1515–23.
- [172] Xu S, Venge P. Lipocalins as biochemical markers of disease. *Biochim Biophys Acta*. 2000; 1482:298–307.
- [173] Flower DR, North AC, Sansom CE. The lipocalin protein family: structural and sequence overview. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1482:9–24.
- [174] Abella V, Scotece M, Conde J, Gómez R, Lois A, Pino J, et al. The potential of lipocalin-2/NGAL as biomarker for inflammatory and metabolic diseases. *Biomarkers*. 2015;20:565–71.

- [175] Chakraborty S, Kaur S, Guha S, Batra SK. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1826:129–69.
- [176] Marchewka Z, Tacik A, Piwowar A. KIM-1 and NGAL as potential biomarkers for the diagnosis and cancer progression. *Postepy Hig Med Dosw*. 2016;70:329–36.
- [177] Ricci S, Bruzzese D, Di Carlo A. Evaluation of MMP-2, MMP-9, TIMP1, TIMP2, NGAL and MMP-9/NGAL complex in urine and sera from patients with bladder cancer. *Oncology Lett*. 2015;10:2527–32.
- [178] Lippi G, Meschi T, Nouvenne A, Mattiuzzi C, Borghi L. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in cancer. *Adv Clin Chem*. 2014;64:179–219.
- [179] Martí J, Fuster J, Solà AM, Hotter G, Molina R, Pelegrina A, et al. Prognostic value of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in metastatic and nonmetastatic colorectal cancer. *World J Surg*. 2013;37:1103–9.
- [180] Cho H, Kim JH. Lipocalin2 expressions correlate significantly with tumor differentiation in epithelial ovarian cancer. *J Histochem Cytochem*. 2009;57:513–21.
- [181] Iannetti A, Pacifico F, Acquaviva R, Lavorgna A, Crescenzi E, Vascotto C, et al. The neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), a NF-kappaB-regulated gene, is a survival factor for thyroid neoplastic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:14058–14063.
- [182] Tong Z, Wu X, Ovcharenko D, Zhu J, Chen CS, Kehrer JP. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a survival factor. *The Biochemical journal*. 2005;391:441–448.
- [183] Stoesz SP, Friedl A, Haag JD, Lindstrom MJ, Clark GM, Gould MN. Heterogeneous expression of the lipocalin NGAL in primary breast cancers. *Int J Cancer*. 1998;79:565–572.
- [184] Gruvberger S, Ringner M, Chen Y, Panavally S, Saal LH, Borg A, et al. Estrogen receptor status in breast cancer is associated with remarkably distinct gene expression patterns. *Cancer Res*. 2001;61:5979–5984.
- [185] Bauer M, Eickhoff JC, Gould MN, Mundhenke C, Maass N, Friedl A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is a predictor of poor prognosis in human primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;108:389–397.
- [186] Friedl A, Stoesz SP, Buckley P, Gould MN. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in normal and neoplastic human tissues. Cell type-specific pattern of expression. *Histochem J*. 1999;31:433–441.

- [187] Han H, Bearss DJ, Browne LW, Calaluce R, Nagle RB, Von Hoff DD. Identification of differentially expressed genes in pancreatic cancer cells using cDNA microarray. *Cancer Res.* 2002;62:2890–2896.
- [188] Missiaglia E, Blaveri E, Terris B, Wang YH, Costello E, Neoptolemos JP, et al. Analysis of gene expression in cancer cell lines identifies candidate markers for pancreatic tumorigenesis and metastasis. *Int J Cancer.* 2004;112:100–112.
- [189] Moniaux N, Chakraborty S, Yalniz M, Gonzalez J, Shostrom VK, Standop J, et al. Early diagnosis of pancreatic cancer: neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of pancreatic intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer.* 2008;98:1540–1547.
- [190] Tong Z, Kunnumakkara AB, Wang H, Matsuo Y, Diagaradjane P, Harikumar KB, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel suppressor of invasion and angiogenesis in pancreatic cancer. *Cancer Res.* 2008;68:6100–6108.
- [191] Lim R, Ahmed N, Borregaard N, Riley C, Wafai R, Thompson EW, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) an early-screening biomarker for ovarian cancer: NGAL is associated with epidermal growth factor-induced epithelio-mesenchymal transition. *Int J Cancer.* 2007;120:2426–2434.
- [192] Zhang H, Xu L, Xiao D, Xie J, Zeng H, Wang Z, et al. Upregulation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in oesophageal squamous cell carcinoma: significant correlation with cell differentiation and tumour invasion. *J Clin Pathol.* 2007;60:555–561.
- [193] Sabo E, Meitner PA, Tavares R, Corless CL, Lauwers GY, Moss SF, et al. Expression analysis of Barrett's esophagus-associated high-grade dysplasia in laser capture microdissected archival tissue. *Clin Cancer Res.* 2008;14:6440–6448.
- [194] Shaheen N, Ransohoff DF. Gastroesophageal reflux, barrett esophagus, and esophageal cancer: scientific review. *Jama.* 2002;287:1972–1981.
- [195] Mimeault M, Batra SK. Recent advances on multiple tumorigenic cascades involved in prostatic cancer progression and targeting therapies. *carcinogenesis* 2006;27:1-22.
- [196] Ding G, Fang J, Tong S, Qu L, Jiang H, Ding Q, Liu J. Over-expression of lipocalin 2 promotes cell migration and invasion through activating ERK signaling to increase SLUG expression in prostate cancer. *Prostate.* 2015;75:957–968.
- [197] Tung MC, Hsieh SC, Yang SF, Cheng CW, Tsai RT, Wang SC, Huang MH, Hsieh YH. Knockdown of lipocalin-2 suppresses the growth and invasion of prostate cancer cells. *Prostate.* 2013;73:1281–1290.

- [198] Yang J, Bielenberg DR, Rodig SJ, Doiron R, Clifton MC, Kung AL, Strong RK, Zurakowski D, Moses MA. Lipocalin 2 promotes breast cancer progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106:3913–3918.
- [199] Yang J, McNeish B, Butterfield C, Moses MA. Lipocalin 2 is a novel regulator of angiogenesis in human breast cancer. *FASEB J* 2013; 27:45–50.
- [200] Chung I, Wu T, Liao C, Hu J, Lin Y, Tai P, et al. Overexpression of lipocalin 2 in human cervical cancer enhances tumor invasion. *Oncotarget*. 2016;7:11113-26.
- [201] Leng X, Lin H, Ding T, Wang Y, Wu Y, Klumpp S, et al. Lipocalin 2 is required for BCR-ABL- induced tumorigenesis. *Oncogene*. 2008; 27: 6110-6119.
- [202] Zhang Y, Fan Y, Mei Z. NGAL and NGALR overexpression in human hepatocellular carcinoma toward a molecular prognostic classification. *Cancer Epidemiol*. 2012, 36, e294–e299.
- [203] Maier HT, Aigner F, Trenkwalder B. Up-regulation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in colorectal cancer predicts poor patient survival. *World J Surg*. 2014; 38(8): 2160–2167.
- [204] Lin CW, Yang WE, Lee WJ. Lipocalin 2 prevents oral cancer metastasis through carbonic anhydrase IX inhibition and is associated with favourable prognosis. *Carcinogenesis* 2016; 37: 712–722.
- [205] Lee HJ, Lee EK, Lee KJ, Hong SW, Yoon Y and Kim JS: Ectopic expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin suppresses the invasion and liver metastasis of colon cancer cells. *Int J Cancer*. 118:2490–2497. 2006.
- [206] Xu B, Jin DY, Lou WH and Wang DS: Lipocalin-2 is associated with a good prognosis and reversing epithelial-to-mesenchymal transition in pancreatic cancer. *World J Surg*. 37:1892–1900. 2013.
- [207] Song B, Zhang H, Jiang L, Chi Y, Tian J, Du W, Yu B, Han Z. Down-regulation of lipocalin 2 suppresses the growth of human lung adenocarcinoma through oxidative stress involving Nrf2/HO-1 signaling. *Acta Biochim. Biophys. Sin*. 2015, 47, 805–814.
- [208] *PLoS One*. 2012;7(10):e45826. doi: 10.1371/journal.pone.0045826. Epub 2012 Oct 9. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) predicts response to neoadjuvant chemotherapy and clinical outcome in primary human breast cancer. Wenners AS1, Mehta K, Loibl S, Park H, Mueller B, Arnold N, Hamann S, Weimer J, Ataseven B, Darb-Esfahani S, Schem C, Mundhenke C, Khandan F, Thomssen C, Jonat W, Holzhausen HJ, von Minckwitz G, Denkert C, Bauer M.