



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ANTALYA EğİTİM ARAşTIRMA HASTANESİ**  
**ÜROLOJİ KLİNİğİ**

**PROSTAT ADENOKARSİNOMUNDA SERUM PAPP-A**  
**SEVİYELERİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Kamil Saraç**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANTALYA/2020**



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ANTALYA EğİTİM ARAşTIRMA HASTANESİ**  
**ÜROLOJİ KLİNİğİ**

**PROSTAT ADENOKARSİNOMUNDA SERUM PAPP-A**  
**SEVİYELERİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Kamil Saraç**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mutlu Ateş**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANTALYA/2020**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, eğitimimde büyük katkısı olan, hekim ve insan olarak kendime örnek aldığım değerli ve saygıdeğer hocam Doç. Dr. Mutlu Ateş'e,

Birlikte yıllarca çalıştığımız, desteğini benden esirgemeyen, engin bilgilerini benimle paylaşan kıymetli hocam Doç. Dr. Murat Savaş'a,

Yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, bilgileri ve tecrübeleri ile bana önder olan çok değerli hocalarım Doç. Dr. Ekrem İslamoğlu, Dr. Öğr. Üyesi Kayhan Yılmaz ve Dr. Öğr. Üyesi Mahmut Taha Ölçücü'ye,

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgilerini ve cerrahi deneyimlerini aktararak mesleki pratiğimin gelişmesinde katkıları olan Op. Dr. Mehmet Salih Boğa, Op. Dr. Deniz Bayar, Op. Dr. Selim Taş, Op. Dr. Yahya Okuducu, Op. Dr. Algan Özdemir, Doç. Dr. Hamit Afşar, Op. Dr. Sadi Hatipoğlu'na,

Bilgi ve deneyimi ile bu süreçte bana yardımcı olan Biyokimya kliniğinden sayın hocam Doç. Dr. Hamit Yaşar Elidağ'a,

Yoğun mesai saatlerinde birbirimize destek olduğumuz, bu ekibin bir parçası olmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım tüm hemşire, teknisyen ve sekreter arkadaşlarıma,

Bugünlere gelirken bana hep destek olan, sonsuz fedakarlıklarda bulunan annem ve babama,

Teşekkürlerimi borç bilirim.

Dr. Kamil Saraç

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	21
BULGULAR.....	24
TARTIŞMA .....	34
SONUÇLAR .....	40
KAYNAKLAR .....	41
EKLER.....	49

## SİMGELER VE KISALTMALAR

**BPH:** Benign Prostat Hiperplazisi

**BRCA:** Breast Cancer Gene

**BT:** Bilgisayarlı Tomografi

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**EAU:** European Association of Urology

**Ga-68 PSMA PET/BT:** Galyum-68 Prostat Spesifik Membran Antijen Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

**GS:** Gleason Skoru

**hK2:** Human kallikrein 2

**IGF:** Insulin-like Growth Factor

**IGFBP:** Insulin-like Growth Factor Binding Protein

**IGFR:** Insulin-like Growth Factor Receptor

**IL:** İnterlökin

**INF- $\gamma$ :** İnterferon- $\gamma$

**ISUP:** International Society of Urological Pathology

**kolin PET/BT:** Kolin Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

**MAPK:** Mitogen Activated Protein Kinase

**mpMRG:** Multiparametrik Magnetic Rezonans Görüntüleme

**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**PAPP-A:** Pregnancy-Associated Plasma Protein-A

**PCA3:** Prostate Cancer Antigene 3

**PCR:** Polymerase Chain Reaction

**PHI:** Prostate Healty Index

**PI3K:** Fosfatidilinositol 3-Kinaz

**PIRADSv2:** Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2

**PK:** Prostat Kanseri

**PRM:** Parmakla Rektal Muayene

**proMBP:** Proform of Eosinophil Major Basic Protein

**PSA:** Prostat Spesifik Antijen

**sPSA:** Serbest Prostat Spesifik Antijen

**STC:** Stanniocalcin

**Tc99m-MDP:** Teknesyum 99m-Metilendifosfonat

**TGF- $\beta$ :** Transforming Growth Factor- $\beta$

**TMPRSS2:ERG:** Transmembrane Protease Serine 2:v-ets Erythroblastosis Virus E26 Oncogene Homolog

**TNF- $\alpha$ :** Tumor Necrosis Factor alfa

**TNM:** Tümör-Nod-Metastaz

**tPSA:** Total Prostat Spesifik Antijen

**TRUS:** Transrektal Ultrasonografi

**TUR-P:** Transüretral Prostat Rezeksiyonu

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1. DSÖ prostat epitelyal tümör sınıflandırması

Tablo 2. Gleason skorlamasına göre ISUP derecelendirme (grade grup) sistemi

Tablo 3. Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC: American Joint Committee on Cancer )  
2017 TNM Sınıflaması

Tablo 4. Prostat Kanseri D'Amico Risk Sınıflandırılması

Tablo 5. Gruplar arası boy, kilo ve VKİ karşılaştırması

Tablo 6. Prostat kanserli hastalarda klinik ve patolojik evre dağılımları

Tablo 7. PK ve BPH gruplarında tPSA ve prostat hacimlerinin karşılaştırılması

Tablo 8. Gruplar arasında ortalama PAPP-A düzeyleri sonuçlarının karşılaştırması

Tablo 9. Gruplar arasında komorbid hastalıkların karşılaştırması

Tablo 10. Prostat kanserli hastalarda PAPP-A düzeylerinin klinik ve patolojik özelliklere göre karşılaştırılması.

Tablo 11. Prostat kanserli hastalarda ortalama PAPP-A düzeylerinin klinik ve patolojik evreye göre karşılaştırılması

Tablo 12. Hastalarda PAPP-A ilişkili korelasyon analizleri

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Ükelere göre prostat kanseri sıklık ve mortalite istatistiği

Şekil 2. Normal prostat dokusu

Şekil 3. Gleason derecelendirme şeması

Şekil 4. Gleason patern örnekleri

Şekil 5. IGF'nin PAPP-A aracılığı ile lokal kontrolü

Şekil 6. Prostat biyopsi gleason skorlaması dağılımı

Şekil 7. D'Amico risk sınıflandırması

Şekil 8. Gruplar arası ortalama PAPP-A seviyelerinin karşılaştırılması

Şekil 9. Tüm gruplarda bakılan PAPP-A ROC curve analizi

Şekil 10. PK ve BPH gruplarında bakılan PAPP-A ROC curve analizi



## ÖZET

**Amaç:** Pregnancy-associated plasma protein-a (PAPP-A), insulin-like growth factor binding protein-4 (IGFBP-4) başta olmak üzere IGFBP-2 ve IGFBP-5 'in proteolizinden sorumlu bir proteazdır. IGFBP ile bağlı olan insulin-like growth factor (IGF) reseptörü ile etkileşime giremez. IGFBP'lerin proteolitik aktivite ile parçalanmalarından sonra serbest kalan IGF, hücre zarında bulunan insulin-like growth factor receptor (IGFR) ile etkileşime girerek tümör gelişiminde de rol oynayan hücre içi sinyal yollarını aktif etmektedir. Bu çalışmada, prostat kanseri (PK) gelişiminde PAPP-A'nın rolü araştırılarak, PK'nin tanısı ve tedavisi için kullanılabilir bir belirteç olup olmadığını göstermek ve bu konu ile ilgili yapılacak çalışmalara ışık tutmak amaçlanmaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji kliniğinde 01/04/2019–01/01/2020 tarihleri arasında PK nedeni ile robot yardımlı laparoskopik radikal prostatektomi operasyonu yapılan 60 erkek hasta PK grubu olarak, benign prostat hiperplazisi (BPH) nedeni ile transüretal prostat rezeksiyonu (TUR-P) yaptığımız 50 erkek hasta BPH grubu olarak ve hastanemize çeşitli ürolojik yakınmalarla başvuran, malignitesi ve BPH'ı olmayan 50 erkek hasta kontrol grubu olarak toplamda 160 hasta dahil edildi. Tüm katılımcılardan 10-12 saat açlık sonrası 5 ml jelli vakumlu biyokimya tüpüne alınan venöz kan örnekleri, santrifüj (4000 rpm, 10 dakika) ile serumu ayrıldıktan sonra immunoassay teknik ile çalışan otoanalizör cihazında (Siemens marka Immulite 2000) ölçülerek serum PAPP-A seviyeleri kaydedildi. Ölçülen serum PAPP-A seviyeleri PK grubu ve diğer iki grup arasında ayrıca PK grubunu oluşturan hastaların kendi aralarında kıyaslandı.

**Bulgular:** PK grubunun yaş ortalaması  $66.67 \pm 5.26$ , BPH grubunun yaş ortalaması  $68.48 \pm 5.90$  ve kontrol grubunun yaş ortalaması  $34.24 \pm 6.07$  olarak saptandı. Gruplar

arasında ortalama PAPP-A düzeyleri karşılaştırıldığında PK grubunda  $0.224 \pm 0.038$  mIU/mL (95% confidence interval (CI): 0.214-0.234), BPH grubunda  $0.206 \pm 0.028$  mIU/mL (95% CI: 0.198-0.214) ve kontrol grubunda  $0.208 \pm 0.032$  mIU/mL (95% CI: 0.199-0.217) olarak hesaplandı. PK grubunda PAPP-A seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı ( $p=0.020$ ). PK grubundaki hastaların kendi aralarında karşılaştırılan serum PAPP-A seviyelerine göre, kanserin evresi, histolojik derecelendirmede kullanılan gleason skorları, hastaların D'amico risk sınıflaması ve radikal prostatektomi patoloji spesmenindeki tümör yüzdesi ile serum PAPP-A seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** PK grubunda, BPH ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde artmış serum PAPP-A seviyeleri gösterilmiştir. Dolayısıyla çalışmamızda, PAPP-A molekülünün PK tanısında kullanılabileceği ve PK etyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmüştür. Fakat PK'nin farklı evreleri ve histolojik dereceleri ile serum PAPP-A seviyeleri arasında korelasyon gösterilememiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat kanseri, PAPP-A, BPH, IGF, IGFR, IGFBP

## ABSTRACT

**Aim:** Pregnancy-associated plasma protein-a (PAPP-A) is a protease responsible for the proteolysis of insulin-like growth factor binding protein-4 (IGFBP-4), IGFBP-2 and IGFBP-5. Insulin-like growth factor (IGF) bound by IGFBP cannot interact with its receptor. IGF which is released after the breakdown of IGFBPs by proteolytic activity activates intracellular signaling pathways that also play a role in tumor development by interacting with insulin-like growth factor receptor (IGFR) in the cell membrane. This study aims to investigate the role of PAPP-A in the development of prostate cancer (PCa) to show whether it is a marker that can be used for the diagnosis and treatment of PCa and to shed light on the studies to be carried out on this subject.

**Materials and Methods:** The study included 160 patients who applied at the Urology Clinic of the Antalya Training and Research Hospital of the Health Sciences University between 01/04/2019 – 01/01/2020. Of these 160 patients, 60 were patients who underwent robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy for PCa, 50 were patients who operated for benign prostatic hyperplasia (BPH), and 50 were patients who applied with various urological complaints other than malignancy or BPH. Serum PAPP-A levels were recorded by measuring centrifugation (4000 rpm, 10 minute) of venous blood samples taken from 5 ml gel vacuum biochemistry tube from patients after 10 to 12 hours of fasting using an autoanalyzer immunoassay technique (Siemens brand Immulite 2000). The measured serum PAPP-A levels were compared between the PCa group and the other two groups as well as among the patients forming the PCa group.

**Results:** The mean age of the PCa group, BPH group, and control group was  $66.67 \pm 5.26$ ,  $68.48 \pm 5.90$  and  $34.24 \pm 6.07$  respectively. The average PAPP-A levels were compared between the groups, it was calculated as  $0.224 \pm 0.038$  mIU/mL (95% confidence interval (CI): 0.214-0.234) in the PCa group,  $0.206 \pm 0.028$  mIU/mL (95% CI: 0.198-0.214) in the BPH group and  $0.208 \pm 0.032$  mIU/mL (95% CI: 0.199-0.217)

in the control group. PAPP-A levels were found statistically significantly higher in the PCa group ( $p = 0.020$ ). When the patients in the PCa group were compared according to serum PAPP-A levels, there was no statistically significant correlation between the cancer stage, the Gleason scores used in histological grading, the percentage of tumors in the radical prostatectomy sample and the D'amico risk classification ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** Serum PAPP-A levels were significantly increased in the PCa group compared to the BPH and control group. Therefore, in our study, it was thought that PAPP-A molecule can be used in the diagnosis of PCa and may play a role in PCa etiology. However, no significant correlation was observed in serum PAPP-A levels at different stages of PCa and different histological degrees.

**Keywords:** Prostate cancer, PAPP-A, BPH, IGF, IGFR, IGFBP

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

PK, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'ndeki erkek popülasyonunda en sık görülen ve kansere bağlı ölüm sebepleri arasında ikinci sırada gelen kanser türüdür (1). Türkiye'de ise erkekler arasında görülen kanserlerde %11.8 oranı ile ikinci sırada yer almaktadır (2).

PK'nin tanısı, hastaların şüpheli serum prostat spesifik antijen (PSA) seviyelerine ve parmakla rektal muayene (PRM) bulgularına göre, transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde tru-cut iğne ile yapılan prostat biyopsisi doku örneklerinin histopatolojik incelenmesi ile konulur.

PRM, serum total PSA (tPSA) seviyelerinden bağımsız olarak PK hastalarının %18'ini saptayabilmektedir (3).

PSA, PK'ye özgü bir serum belirteci değildir. BPH'ı olan hastalarda, prostatit hastalarında ve prostatın mekanik manipülasyonlarında (sonda uygulaması, prostat masajı) serum tPSA seviyesi yükselebilir ayrıca serum tPSA seviyesi düşük (< 4 ng/ml) olan hastalarda da PK görülebilir (4).

PK için optimize edilmiş bir serum tPSA seviyesinin olmaması ve PRM bulgularının subjektif olup PK tanısında duyarlılığının düşük olması yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara yol açmaktadır. Yanlış pozitif sonuçlar, hastaların gereksiz yere invaziv bir işlem olan prostat biyopsisine maruz kalmasına ve yanlış negatif sonuçlar ise hastaların yıllar sonra ileri evre PK tanısı alıp küratif tedavi şansının azalmasına neden olmaktadır (5).

Serum tPSA seviyelerinin PK tanısında yeterliliğinin sınırlı olması sebebiyle, PK tanısı için yeni biyobelirteç arayışları yıllardır sürmektedir (6). Kanda bakılan Pro-PSA (7), human kallikrein 2 (hK2) (8), idrarda ölçülen prostate cancer antigen 3 (PCA3) mRNA seviyesi (9), transmembrane protease serine 2:v-ets erythroblastosis virus E26 oncogene homolog (TMPRSS2:ERG) gen füzyonunun idrarda saptanması (10), Prostate Healty Index (PHI) testi (11) ve 4K skor testi (12) bu amaçla bulunmuş bazı biyobelirteçlerdir. Bu biyobelirteçler, verilerin sınırlı olması, maliyetlerinin yüksek olması ve kolay ulaşılabilir olmadıkları için rutin kullanıma girememişlerdir.

PAPP-A, ilk olarak gebelerin serumunda yüksek konsantrasyonda bulunmasıyla keşfedilmiş, sonraki çalışmalarda da PAPP-A'nın erkek ve kadınlarda birçok doku tarafından sentezlendiği gösterilmiştir (13-14). PAPP-A, IGFBP-4 başta

olmak üzere IGFBP-2 ve IGFBP-5 'in proteolizinden sorumlu bir proteazdır (15-17). IGFBP'ler IGF'e bağlanarak onların serumda taşınmasından sorumludur. IGFBP ile bağlı olan IGF, reseptörü ile etkileşime giremez (14). IGFBP'lerin proteolitik aktivite ile parçalanmalarından sonra serbest kalan IGF'ler, hücre zarında bulunan IGFR ile etkileşime girerek tümör gelişiminde de rol oynayan hücre içi sinyal yollarını aktif etmektedir (18).

PAPP-A ile ilgili yapılan birçok çalışmada dokuda artan PAPP-A ekspresyonunun serbest IGF-1 molekülü artışına ve tümör gelişiminde rol alan sinyal yollarının daha çok aktif olmasına neden olduğu ve bunun da malign transformasyona dönüşümü hızlandığı gösterilmiştir (19).

Bu çalışmamızda, PK olan hastalar ile PK olmayan hastaları gruplara ayırarak serum PAPP-A seviyeleri karşılaştırılacak ve PK olan grupta serum PAPP-A seviyeleri ile PK'nin agresifliği arasındaki ilişki araştırılacaktır. PK gelişiminde PAPP-A'nın rolü olabileceği gösterilirse bundan sonra yapılacak çalışmalar ile desteklenmesi halinde PK'nin tanı ve tedavisi için yeni bir molekül ortaya konulabilir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. PROSTAT KANSERİ

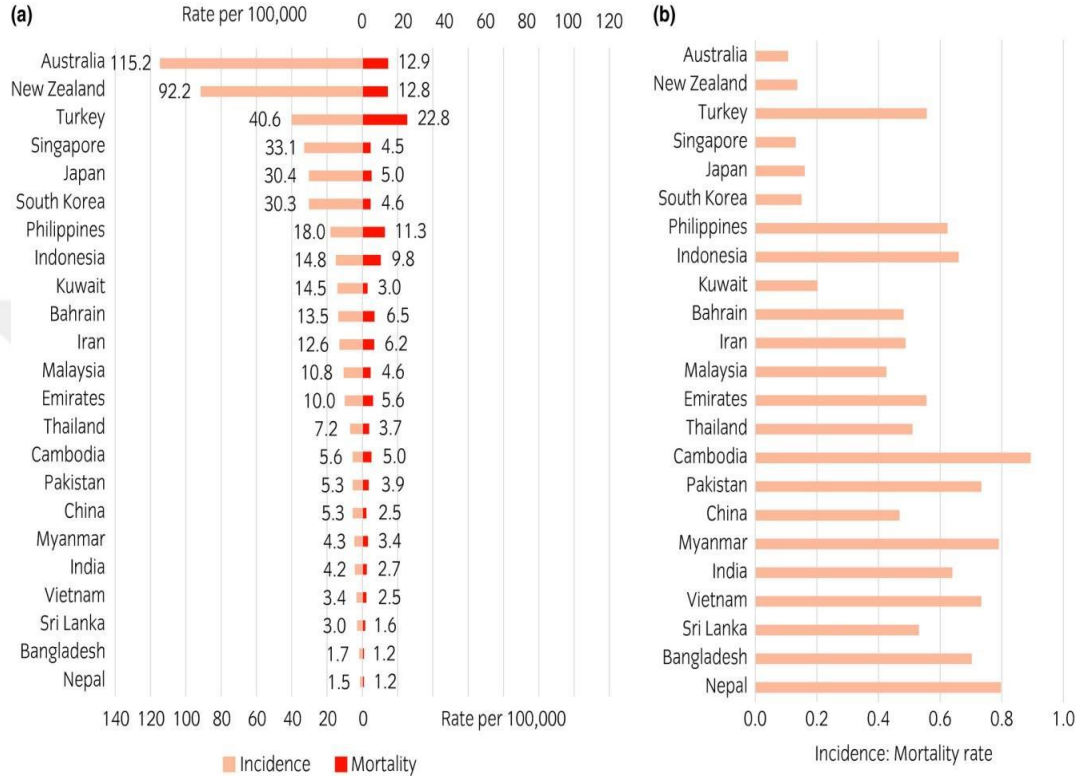
#### 2.1.1. Epidemiyoloji

Prostat, üretra ve mesane boynunu çevreleyen retroperitoneal ekzokrin fonksiyonlu bir organdır. Prostat hastalıkları, yetişkin erkeklerde yüksek oranlarda morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir. Sıklıkla BPH, inflamasyonlar (prostatit) ve PK olarak ortaya çıkan bu rahatsızlıklardan özellikle BPH'nin ve PK'nin yaşla artan insidansları ve oldukça yavaş progresyonları tipik karakteristikleridir (20). PSA taramasının global olarak yaygınlaşması ile PK prevalansında doğru orantılı şekilde artış gözlenmiş ancak bu durum ölüm oranlarındaki artışın önüne geçememiştir (21). Öyle ki PK'nin küratif tedaviye uygun evrede erken tanısı, mortalite oranlarını düşürmek adına hayattır (22).

Yüzseksendört ülkede görülen kanser tipleri için insidans, mortalite ve prevalans verilerini bir araya getiren GLOBOCAN verilerine göre 2018 yılında dünya genelinde, PK için 1.276.106 yeni olgu bildirilmiş ve PK ilişkili 358.989 ölüm rapor edilmiştir (23). PK dünyanın birçok bölgesinde erkeklerde en sık görülen kanserdir. Ancak insidansı da ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Örneğin Hindistan'da 4.2/100.000 olan insidansı, Avustralya'da 115.2/100.000'e kadar ulaşmaktadır. Genel olarak gelişmiş batı ülkelerinde yüksek, gelişmekte olan ülkelerde ve Asya kıtasında düşük prevalans bildirilmektedir (24).

Global olarak PK insidansı 1990'lardan bu yana artmaktadır. Bu yükün 2030 yılına kadar dünya nüfusunun yaşlanma hızı göz önüne alındığında 1.7 milyon yeni vaka ve 499.000 ölüm ile sonuçlanacağı öngörülmektedir (25). Özellikle gelişmiş ülkelerde izlenen bu artış, tarama yöntemlerinin yaygın kullanımıyla açıklanabilir. Ayrıca gelişmekte olan ülkelere sağlıklı veri alınmadığı da göz önünde tutulmalıdır. Örneğin Avustralya ve Yeni Zelanda'da gözlenen yüksek insidans ile uyumsuz düşük mortalite oranları, Türkiye'de ise düşük insidansa rağmen oldukça yüksek mortalite oranları göze çarpmaktadır (Şekil 1). Bu durum, Avustralya ve Yeni Zelanda gibi ülkelere PSA taraması ve biyopsi gibi tanı yöntemlerinin yaygın

kullanılması ile düzenli kayıt depolama ve yayınlama sistematiğine bağlanabilir. Ayrıca mortalite/insidans oranlarının bu ülkelerde düşük olmasının bir diğer sebebi de kanser sürveyansının uzun dönemde başarılı yönetimi olabilir (24).



Şekil 1. Ülkelere göre prostat kanseri sıklık ve mortalite istatistiği

(a) İnsidans ve mortalite oranları (b) İnsidans/Mortalite oranı (GLOBOCAN 2012) (24)

### 2.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Prostat kanserinin etiyojisi bugün net olarak ortaya konulamamıştır. Ancak PK için risk faktörleri iyi tanımlanmıştır. Başlıca iyi bilinen ve en önemli risk faktörleri ileri yaş, aile hikayesi, ırk ve genetik faktörler gibi değiştirilmesi mümkün olmayan faktörlerdir (26). Bunların yanında diyet, obezite, sigara ve alkol kullanımı, enfeksiyonlar ve kimyasallara maruziyet gibi değiştirilebilir risk faktörlerinin de PK gelişiminde etkisi olabileceğini araştıran çalışmalar bulunmaktadır (26).



### **2.1.2.1. Yaş**

PK görölme yaşı ortalama 66 yaş olarak bildirilmekte ve her 10 hastadan 6'sı 65 yaş üzerinde tanı almaktadır. PK insidansı 40 yaş altında oldukça nadirdir. Erkeklerde özellikle 50 yaşından sonra, ailesinde PK öyküsü olan erkeklerde ise 45 yaşından sonra PK riskinin arttığı bildirilmiştir (27,28).

### **2.1.2.2. Aile öyküsü ve genetik faktörler**

PK'ye sahip birinci dereceden bir akraba varlığı (baba, erkek kardeş), kişide PK'ye yakalanma riskini 1.8 kat artırmaktadır. Kişinin babası ve erkek kardeşi PK ise 5.5 kat, 2 erkek kardeşi de PK ise 7.7 kat artmış PK'ye yakalanma riski mevcuttur (29). Herediter PK, ailede 3 ya da daha fazla PK olması veya 55 yaşından önce PK tanısı almış 2 akrabanın olması şeklinde tanımlanır. Güçlü genetik ilişkiye rağmen gerçek herediter PK'ler tüm PK'lerin küçük (%9) bir bölümünü oluşturur (30)

HOXB13 ve Breast Cancer Gene (BRCA) artmış PK riski ile ilişkili bulunmuş olup, ailesel risk olan hastalarda bu genlerin taramalarının yapılması ile ilgili çalışmalar sürmektedir (31).

### **2.1.2.3. Irk**

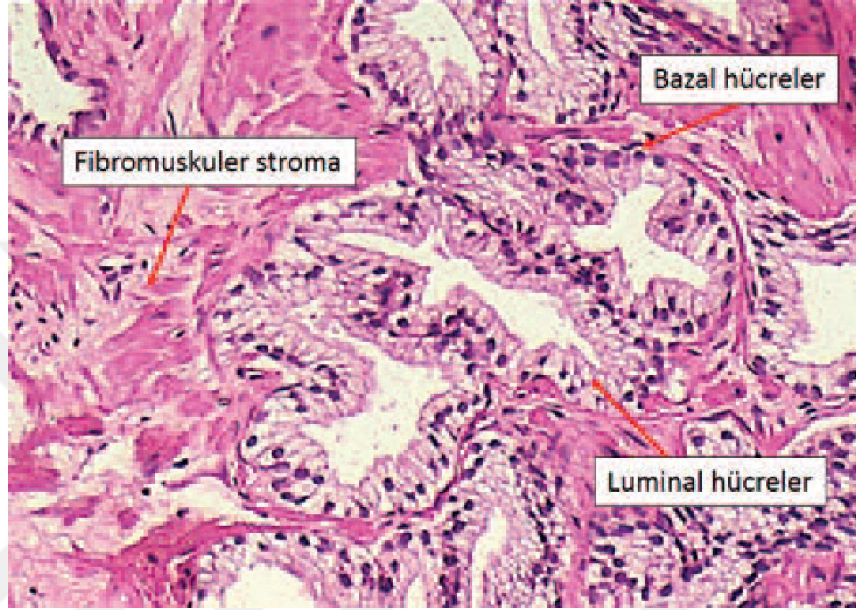
PK insidansı ırklar arasında anlamlı farklılıklar göstermektedir. Afrika kökenli Amerikalılarda (223/100,000) insidansı ile dünya üzerindeki en yüksek orana sahiptir ve Amerika'da yaşayan beyaz ırktan (139.9 / 100,000) daha yüksek insidans gösterir. Ayrıca siyah ırkın beyaz ırka göre PK için daha fazla mortalite oranına sahip olduğu bildirilmiştir (32).

### **2.1.3. Histopatoloji**

PK'nin histopatolojik özelliklerini anlayabilmek için normal prostat dokusunun histolojik özellikleri iyi bilinmelidir.

### 2.1.3.1. Prostat dokusu

Prostat, ürogenital diyaframın üstünde, mesanenin arka alt yüzü altında, prostatik uretranın çevresinde yer alan ovoid şekilli bir organdır. Embriyolojik olarak ürogenital sinüsten köken alır. Prostat ince fibröz kapsülle sarılıdır. Kapsül altında içinde epitelyal glandların yerleştiği bağ doku, elastik doku ve düz kas liflerinden oluşan prostatik stroma bulunur (Şekil 2).



Şekil 2. Normal prostat dokusu (H&EX200).

Prostat glandları bazal, luminal ve nöroendokrin hücrelerden oluşur. Bazal hücreler, prostat bezi ile stromayı ayıran bazal membran üzerinde dizili hücrelerdir. Prostat patolojisinde gland içerisinde bu hücrelerin varlığının gösterilmesi, o glandın adenokarsinom olmadığına göstergesidir. Luminal hücreler, bazal hücrelerin üzerinde yer alan, PSA ve prostatik asit fosfataz salgılayan sekretuar hücrelerdir. Nöroendokrin hücreler, duktus ve glandlarda dağınık olarak bulunan hücrelerdir (33).

### 2.1.3.2. Prostat kanserleri

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) prostat tümörlerini epitelyal, nöroendokrin, mezenkimal, hematolenfoid, metastatik ve diğer başlıkları altında toplamaktadır. Prostatın en sık görülen tümörleri epitelyal tümörlerdir. DSÖ verilerine göre prostatın epitelyal tümörleri sınıflandırması Tablo 1’de gösterilmiştir (33).

**Tablo 1.** DSÖ prostat epitelyal tümör sınıflandırması

<b>Glandüler neoplaziler</b>	* Adenokarsinom (asiner): Atrofik tip, pseudohiperplastik tip, köpüksü hücreli tip, kolloid tip, taşlı yüzük hücreli tip, onkositik tip, lenfoepitelyoma benzeri tip. * İğsi hücre diferansiyasyonu gösteren karsinom (karsinosarkom, sarkomatoid karsinom). * Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN). * Duktal adenokarsinom: Kribriform tip, papiller tip, solid tip.
<b>Ürotelyal tümörler</b>	* Ürotelyal karsinom.
<b>Skvamöz tümörler</b>	* Adenoskuamöz karsinom. * Skvamöz hücreli karsinom.
<b>Bazal hücreli tümörler</b>	* Bazal hücreli adenom. * Bazal hücreli karsinom.

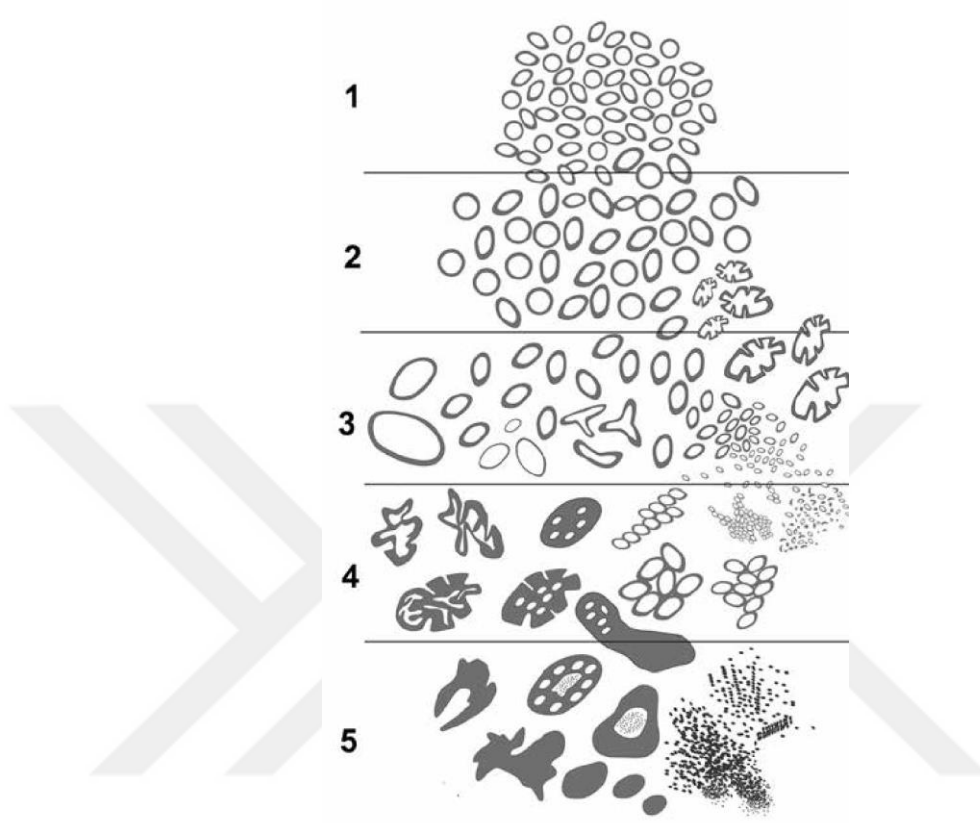
PK'nin %95'ini adenokarsinomlar (asiner) oluşturmaktadır (34). Prostat adenokarsinomu, neoplastik özellik kazanmış glandlardan oluşur. Kanser hücreleri hiperkromatik, belirgin çekirdekçiklere sahip büyük çekirdekler içerir. Sitoplazma sıklıkla hafif mavi renkli veya bazofiliktir. Prostat adenokarsinomlarında temel olarak ortak özellik glandlardaki bazal hücre tabakasının yokluğudur (33).

Prostat adenokarsinomlarının değişik varyantları tanımlanmış olup bu varyantlar genellikle tipik asiner adenokarsinoma eşlik eder. Atrofik, pseudohiperplastik, taşlı yüzük hücreli, kolloid, onkositik, lenfoepitelyoma benzeri ve sarkomatoid varyantlar mevcuttur (33).

### 2.1.3.3. Histolojik değerlendirme-gleason skorlaması

Gleason skorlama sistemi, prostat adenokarsinomlarının histolojik derecelendirilmesinde yaygın kullanılan bir sistemdir. Bu sistemin en güncel revizyonu International Society of Urological Pathology (ISUP) tarafından 2014 yılında gerçekleştirilmiş ve 2016 yılında DSÖ sınıflandırılmasına adapte edilmiştir. Gleason skorlama sistemi, tümörün glandüler ve yapısal paterni göz önüne alınarak oluşturulmuş olup sitolojik özellikler değerlendirmeye alınmaz. Farklılaşma

derecesine göre iyiden kötüye doğru 1 ile 5 arasında derecelendirme yapılır (Şekil 3) (35).



Şekil 3. Gleason derecelendirme şeması

**Gleason Patern 1:** Birbirlerinden eşit aralıklarla ayrılmış aynı boyut ve şekildeki yuvarlak glandların oluşturduğu çok iyi sınırlı nodüllerdir (36).

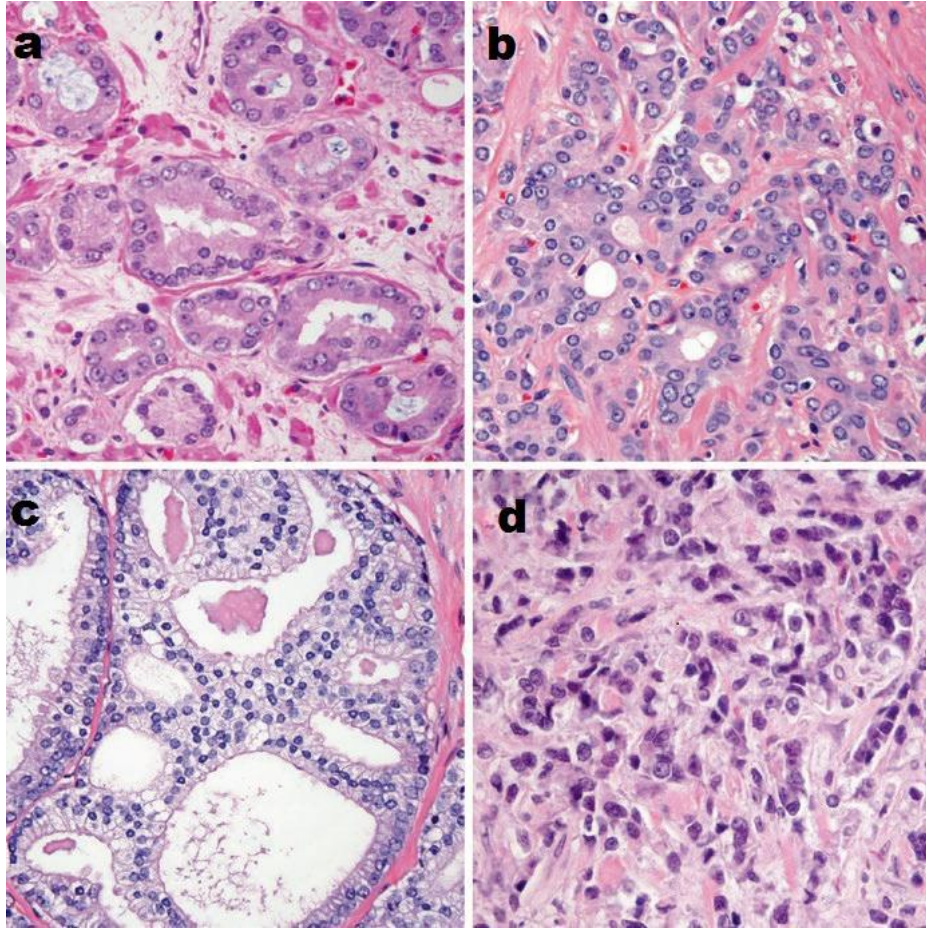
**Gleason patern 2:** Patern 1 gibi iyi oluşmuş, dışı doğru minimal çıkıntılanma sergileyebilse de düzgün sınırlı nodüllerdir. Glandların şekil ve boyutunda bir miktar heterojenite gözlenir ancak şekilleri hala yuvarlak ve düzgündür (36).

**Gleason patern 3:** En sık izlenen paternidir. Glandlar, stroma içinde çoğunlukla normal duktuslar arasında gelişigüzel dağılmış olup glandlar arasındaki mesafe değişkendir. Tümör nodülünün sınırları düzensizdir ve neoplastik glandlar birbirinden farklı şekil ve boyuttadır (Şekil 4) (36).

**Gleason patern 4:** Belli belirsiz lümenlere sahip abortif glandlar bu patern altında yer alırlar. Glandlar birleşmiş, ağ şeklinde adalar oluşturmuşlardır. Kribriform veya

glomerüloid şekilli tüm glandlar, şekil ve boyut gözetmeksizin patern 4 kabul edilir (Şekil 4) (36).

**Gleason patern 5:** Stroma içinde tek tek infiltrasyon gösteren hücreler veya hücre kordonları ile glandüler yapı oluşturmayan solid hücre tabakaları ile karakterizedir. Normal yapılar itilmiş veya ortadan kalkmıştır. Komedonekroz sergileyen kribriiform glandlar da patern 5 olarak değerlendirilir (Şekil 4) (36).



**Şekil 4.** Gleason patern örnekleri (H&EX400) (a) Gleason patern 3 (b) Gleason patern 4 (c) Gleason patern 4, kribriiform bez grupları (d) Gleason patern 5, komedo nekrozları

#### 2.1.3.4. Raporlama

Histopatolojik incelemerde gleason skorlaması raporlanırken temel olarak en sık görülen iki patern toplanır (36). İğne biyopsilerinin histopatolojik değerlendirilmesinde 2'den fazla patern var ise en sık ve en kötü paternin toplanması ile skor belirlenir (Gleason skoru (GS): en sık +en kötü patern). Radikal prostatektomi materyalinin histopatolojik değerlendirilmesinde ikiden fazla patern varsa en sık

görülen patern ve ikinci en sık görülen patern toplanarak skor elde edilir (GS: en sık görülen patern + en sık görülen 2. patern). Tersiyer patern ise ayrıca bildirilir. Bununla beraber tüm biyopsi materyallerinde tümör yüzdesinin raporlanması gereklidir (36).

Günümüzde ise patoloji raporlarında gleason skoru ile birlikte 1'den 5'e kadar olan ISUP dereceleri de verilmektedir. Bu derecelendirme ile çok sayıda farklı gleason skoru, beş kategoriye indirgenmiştir. ISUP derecelendirme sistemi, standart gleason skorlaması ile karşılaştırıldığında daha iyi bir prognostik risk ayırımı sağlamaktadır (35,36) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Gleason skorlamasına göre ISUP derecelendirme (grade grup) sistemi

<b>Grade grup 1</b>	Gleason skor $\leq 6$
<b>Grade grup 2</b>	Gleason skor 3+4=7
<b>Grade grup 3</b>	Gleason skor 4+3=7
<b>Grade grup 4</b>	Gleason skor 8 (3+5, 5+3, 4+4)
<b>Grade grup 5</b>	Gleason skor 9 (4+5, 5+4) ve 10

#### 2.1.4. Evreleme

PK olan hastalarda, prognoz tayininin ve tedavi protokolünün belirlenmesi için evrelemenin doğru yapılması gerekmektedir. PK evrelemesinde en sık kullanılan TNM (Tümör-Nod-Metastaz) sınıflaması 2017 yılında güncellenmiştir (37) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC: American Joint Committee on Cancer) 2017 TNM Sınıflaması (37)

Klinik Kriterler		Patolojik Kriterler	
T Kategorisi		T Kategorisi	
<b>Tx</b>	Primer tümör değerlendirilemez	<b>T2</b>	Tümör prostat ile sınırlı
<b>To</b>	Primer tümör bulgusu yok	<b>T3</b>	Kapsül dışı yayılım var
<b>T1</b>	Palpe edilemeyen tümör	<b>T3a</b>	Kapsül dışı yayılım var; tek veya çift taraf veya mesane boynunda mikroskopik invazyon
<b>T1a</b>	Tümör, TUR ile rezeke edilen dokunun %5 'inden azında mevcut	<b>T3b</b>	Seminal vezikül infiltrasyonu; tek veya çift taraf
<b>T1b</b>	Tümör TUR ile rezeke edilen dokunun %5 'inden fazlasında mevcut	<b>T4</b>	Tümör fikse, rektum, mesane, eksternal sfinkter, levator adele ve pelvik duvara infiltre
<b>T1c</b>	İğne biyopside saptanan tümör var (bir veya iki lobta), palpe edilen tümör yok	<b>N Kategorisi</b>	
<b>T2</b>	Tümör palpe ediliyor, prostat ile sınırlı	<b>NX</b>	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
<b>T2a</b>	Bir lobun yarısından az	<b>NO</b>	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
<b>T2b</b>	Bir lobun yarısından fazla	<b>N1</b>	Bölgesel lenf nodlarında metastaz var
<b>T2c</b>	Her iki lobta tümör var	<b>M Kategorisi</b>	
<b>T3</b>	Kapsül dışına yayılmış tümör var, fikse değil	<b>M0</b>	Uzak metastaz yok
<b>T3a</b>	Kapsül dışı yayılım; tek veya çift taraf	<b>M1</b>	Uzak metastaz var
<b>T3b</b>	Seminal vezikül infiltrasyonu; tek veya çift taraflı	<b>M1a</b>	Bölgesel olmayan lenf nodları
<b>T4</b>	Tümör fikse, rektum, mesane, eksternal sfinkter, levator adele ve pelvik duvara infiltre	<b>M1b</b>	Kemik metastazı
		<b>M1c</b>	Kemik dışı uzak organ metastazları

**T Evreleme:** PK'de T evrelemesi yapılırken ilk değerlendirmede önemli olan, tümörün organa sınırlı olup olmadığının belirlenmesidir. Bu amaçla multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG) lokal evreleme için en kullanışlı yöntemdir. Ekstraprostatik yayılım için duyarlılığı %57, özgüllüğü %91, seminal vezikül invazyonu için duyarlılığı %58, özgüllüğü %96 olarak bildirilmiştir (38).

**N Evreleme:** Radyolojik olarak nodal invazyon varlığı, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile lenf nodunun çapı ve morfolojisi kullanılarak değerlendirilmektedir. Yapılan çalışmalarda BT ve MRG T1-T2 ağırlıklı tekniklerinin, nodal invazyon için duyarlılığı %40'ın altında saptanmıştır. (39).

Kolin pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografisinin (kolin PET/BT), nodal metastazları saptamada özgüllüğü iyi olmasına rağmen duyarlılığı düşüktür. Yapılan bir çalışmada lenf nodu metastazında %92 özgüllük, %62 duyarlılık göstermiş (40) fakat prospektif başka bir çalışmada ise duyarlılığı %8 olarak bulunmuştur. Bu nedenle kolin PET/BT'nin, geniş aralıktaki ve düşük duyarlılık sonuçları nedeniyle nodal evrelemede kullanılması önerilmemektedir (41).

Galyum-68 prostat spesifik membran antijen PET/BT (Ga-68 PSMA PET/BT) kullanımı, yüksek duyarlılığı nedeniyle artmaktadır. Operasyon öncesi nodal evrelemesi Ga-68 PSMA PET/BT ile yapılan hastalar ile bu hastaların lenfadenektomi sonuçlarının karşılaştırıldığı prospektif bir çalışmada Ga-68 PSMA PET/BT'nin duyarlılığı %53, özgüllüğü %86 oranında saptanmıştır (42). Başka bir prospektif çalışmada ise metastatik lenf nodunun ortalama 5 mm'nin altında olduğu durumlarda Ga-68 PSMA PET/BT'nin metastazı saptayamadığı gözlenmiştir (43).

**M Evreleme:** Teknesyum 99m-metilendifosfonat (Tc99m-MDP) kemik sintigrafisi, kemik metastazını değerlendirmek için en çok kullanılan yöntemdir. Bir meta-analiz, hasta düzeyinde duyarlılığının ve özgüllüğünün sırasıyla %79 ve %82 olduğunu, lezyon düzeyinde ise %59 ve %75 olduğunu göstermiştir (44). Kemik sintigrafisinin tanısal değeri anlamlı bir şekilde serum PSA seviyesi, klinik evre ve gleason skorundan etkilenmektedir (45).

F-18 sodyum florid (NaF) PET/BT kemik sintigrafisine göre daha duyarlıdır. Ancak kolin PET/BT'nin aksine lenf nodu metastazı ile ilgili bilgi vermez (46).

MRG'nin, Kolin PET/BT ve kemik sintigrafisine göre yüksek riskli PK'de kemik metastazını göstermede daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (44).

Ga-68 PSMA PET/BT ile yapılan çalışmalarda, Ga-68 PSMA PET/CT'nin kemik metastazlarını saptamada, hasta düzeyinde %66-%90 arasında duyarlılığının ve %67-%99 arasında özgüllüğünün olduğunu; lezyon düzeyinde ise duyarlılığının %33-%92 , özgüllüğünün %82-%100 olduğu gösterilmiştir (47).

### **2.1.5. D'Amico Risk Sınıflandırılması**



PK'de klinik evrelendirme yapıldıktan sonra hastalar, serum tPSA ve gleason skoru/ISUP derecelendirilmesi ile birlikte değerlendirilerek risk grupları ortaya konulur ve tedavi seçenekleri risk gruplarına göre belirlenir (48) (Tablo 4).

**Tablo 4.** Prostat Kanseri D'Amico Risk Sınıflandırılması

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	
tPSA<10 ng/ml ve	tPSA 10-20 ng/ml veya	tPSA > 20 ng/ml veya	herhangi bir tPSA düzeyi
GS <7 (ISUP grade 1) ve	GS 7 (ISUP grade 2/3) veya	GS>7 (ISUP grade 4/5) veya	herhangi bir GS (ISUP grade
cT1-2a	cT2b	cT2c	cT3-4 veya cN+
	Lokalize Hastalık		lokal İleri Hastalık

### 2.1.6. Tanı

PRM bulguları, serum PSA ölçümü, TRUS eşliğinde biyopsi ve mpMRG PK tanısında kullanılan yöntemlerdir. Aile öyküsü olan erkeklerde 45 yaş üstüne, aile öyküsü olmayanlarda 50 yaş üstüne PSA taraması ve PRM yapılması kılavuzlarda kuvvetle önerilmektedir. Bununla beraber son yıllarda serum, idrar ve dokuda PK için tümör belirteç arayışları üzerine yayınlanmış çalışmalar hızla artmaktadır ve araştırmacılar ümit veren PSA dışı tümör belirteçlerine yoğunlaşmaktadır (49).

#### 2.1.6.1. Parmakla rektal muayene

PK için bilinen en eski tanı yöntemidir. PRM'de prostatta düzensizlik, sertlik ve palpe edilen nodül olması PK'yi düşündürür. Palpe edilen prostat nodüllerinin sadece 1/3'ü aslında PK'dir. Geri kalan 2/3'ü ise BPH, prostat taşı, prostatit, seminal vezikül anomalileri ve rektal patolojilerdir (50). Bir çalışmada, serum tPSA seviyesi < 2 ng/ml olan hastalarda PRM'nin pozitif öngörü değeri %5-%30 olarak belirlenmiştir (51). Normal PRM bulguları PK'yi tam olarak ekarte ettirmez. Şüpheli PRM bulgusu olan hastalara PSA düzeyleri ne olursa olsun prostat biyopsisi yapma gerekliliği vardır (52). PRM, subjektif bir yöntem olması, duyarlılığının düşük oluşu ve düşük pozitif öngörü değeri nedeniyle tek başına tanı yöntemi olarak kullanılamaz (50).

### 2.1.6.2. Prostat spesifik antijen

PSA, 237 aminoasit ve 4 karbonhidrat yan zinciri içeren, molekül kitlesi 33.000 dalton (Da) olan tek zincirli bir glikoproteindir (53). Sistemik steroid hormonların androjen reseptörlerine bağlanması ile transkripsiyonu artan PSA, prostatın duktal ve gland epitel hücrelerinde sentezlenir ve ekzositoz yolu ile prostat kanallarının lümenine salgılanarak seminal sıvıya karışır. PSA'nın vücuttaki asıl fonksiyonu bir seminal protein olan semenogelinin proteolizini sağlayarak seminal sıvının likefaksiyonunu oluşturmaktır (54).

Prostatik kanal lümenleri yoğun konsantrasyonda PSA içerir ve PSA'nın dolaşıma geçmesi epitelyal bazal membran, kapiller bazal membran ve kapiller endotelial hücre tabakası gibi bariyerlerle engellenir. Bu bariyerlere hasar verecek herhangi bir etken dolaşımdaki PSA seviyesinde artışa neden olur. PSA'nın serum seviyelerindeki artışına PK ve BPH (en sık) dışında enfeksiyon, inflamasyon, apse, prostat iğne biyopsisi, PRM, ejakülasyon ve sistoskopi gibi girişimsel işlemler de neden olur (55).

PK için optimize edilmiş bir serum tPSA seviyesi bulunmamaktadır. PK olan hastalarda genelde yüksek tPSA düzeyleri izlenmesine rağmen, serum tPSA seviyesi düşük (< 4 ng/ml) olan hastalarda da PK görülebilir (4). Yüksek serum tPSA seviyesi saptanması durumunda prostat biyopsisi önerilse de, yüksek saptanan ilk tPSA değeri sonrası hemen biyopsi kararı alınmamalıdır. Birkaç hafta sonra ejakülasyon olmadan, üretral kataterizasyon ile sistoskopi gibi girişimsel işlemler yapılmadan ve idrar yolu enfeksiyonu olmadığı kanıtlandıktan sonra serum PSA ölçümünün tekrar edilmesi önerilmektedir (56).

PSA'nın %5-35'i kanda serbest olarak bulunur. PK'de sPSA/tPSA oranı daha düşük olarak saptanmaktadır. PRM bulguları normal ve tPSA'nın 4-10 ng/ml aralığında olduğu durumlarda serbest/total PSA oranına bakılarak prostat biyopsisi sayısını azaltmak amaçlanmaktadır. Bir çalışmada tPSA 4-10 ng/ml aralığında olan hastalarda sPSA/tPSA oranı < 0.1 ng/ml ise %56, sPSA/tPSA oranı > 0.25 ng/ml ise %8 oranında PK görülme ihtimali olduğu gösterilmiştir (57). Bununla beraber PSA dansitesi ilişkili yapılan çalışmalarda belirlenen eşik değeri yardımıyla ciddi oranında gereksiz biyopsi yapılması önlenirken, yaklaşık %35 oranında kanser tanısı

atlanmış olduğu gözlenmiştir (58). Dolayısıyla bahsi geçen yöntemlerin hiçbirinin tek başına yüksek duyarlılık ve özgüllüğü sağlayamadığı gösterilmiştir.

### **2.1.6.3. Transrektal ultrasonografi ve prostat biyopsisi**

Gri skala TRUS PK'yi tespit etmede kullanılan bir tanı yöntemi değildir. TRUS'da kanser odakları bazen hipoekoik görülebilir ancak bazı tümörler izoekoik veya hiperekojen olabilir. TRUS, PK şüphesi olan hastalarda prostat biyopsisi için kullanılmaktadır (59).

PK tanısında altın standart yöntem TRUS eşliğinde alınan sistematik prostat biyopsisidir (60). Prostat biyopsisinde hem transperineal hem de transrektal yaklaşım uygulanabilir. Transperineal biyopsi ile transrektal biyopsinin kanseri tespit etme oranları benzerdir (60). Prostat hacmi 30 cc civarında olan hastalarda 8 adet kor biyopsi önerilirken (61), prostat hacmi 30 cc'den büyük hastalarda 10-12 adet kor biyopsi önerilmektedir (62). TRUS eşliğinde yapılan transrektal prostat biyopsisi kısa uygulama süresi, daha ucuz ve daha kolay öğrenilebilir olması, özel ekipman gerektirmemesi ve kullanılan ekipmanların tekrar kullanılabilirliği nedeniyle günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır(63).

Prostat biyopsi sonrası en sık görülen komplikasyonlar ise hematospermi, hematüri, rektal kanama, prostatit, ateş (>38.5 °C) ve üriner retansiyondur (60).

### **2.1.6.4. Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme**

Gereksiz tekrar biyopsileri önlemek, tümörün lokalizasyonunu belirlemek, yüksek kanser saptama oranı elde etmek ve tümörün lokal evrelendirilmesini sağlamak için geliştirilmiş mpMRG ile, kanser şüpheli lezyonlar yüksek duyarlılık ve özgüllükle saptanabilir (64). MpMRG ile PK, T2 ağırlıklı görüntülerde %50-90, difüzyon ağırlıklı görüntülerde %81-86, dinamik kontrastlı görüntülerde %72-91, MR spektroskopik görüntülerde %82-90 oranında tespit edilir (65).

MRG hedefli biyopsiler; önceki prostat biyopsisi negatif olup PK şüphesi devam eden, tPSA yüksekliği ile çekilen mpMRG'de şüpheli lezyonu olan ve daha önce biyopsi yapılmamış hastalarda, radyoterapi sonrası biyokimyasal nüks olan hastalarda ve aktif izlem hastalarında kullanılmaktadır. Bir meta-analizde ortalama kanser saptama oranı standart biyopsi için %43.4, MRG/TRUS füzyon biyopsi için

%50.5 olarak verilmiştir ve MRG/TRUS füzyon biyopsi tekniğinin klinik olarak anlamlı PK'yi tesbit etmede daha etkin olduğu gösterilmiştir (66).

MpMRG görüntüleri, Prostate imaging reporting and data system version 2 (PIRADSv2)'ye göre 1'den 5'e kadar derecelendirilmektedir. Bu sisteme göre 1 ve 2 negatif, 3 şüpheli olarak değerlendirilirken, 4 ve 5 pozitif olarak değerlendirilmektedir (67).

#### **2.1.6.5. PSA dışı belirteçler**

Araştırmacılar, özellikle son 10 yıl içerisinde PK için yeni tümör belirteçleri üzerinde yoğunlaşmışlardır. Henüz ideal tümör belirteci bulunamamış olmasına rağmen gelecek için ümit veren PSA dışı tümör belirteçleri ortaya konulmuştur. Bunlar serum, doku ve ürin bazlı biyobelirteçler şeklinde sınıflandırılabilir.

**2.1.6.5.1. Serum bazlı belirteçler:** Kan bazlı tarama yöntemleri minimal invaziv özelliği ile oldukça yaygın kullanılan ve nispeten ucuz yöntemlerdir. Daha önce bahsi geçen PSA dansitesi, sPSA/tPSA oranı, proPSA, PHI ve 4K skor testi gibi yöntemler serum bazlı belirteçlerdir. Bunlardan PHI (tPSA, sPSA ve [-2]pro-PSA (p2PSA)) ve 4K skor testlerinin (tPSA, sPSA, iPSA ve hK2), sPSA/tPSA oranından daha yüksek pozitif öngörü ile kanser saptadıkları ve tPSA 2-10 ng/ml arasında olan hastalarda gereksiz biyopsileri azalttıkları gösterilmiştir (68).

**2.1.6.5.2. Doku bazlı belirteçler:** Bunların başında epigenetik testler gelmektedir. Bu testler prostat dokusunda tümör supresör genlerdeki metilasyon ile ilişkili mutasyonları polymerase chain reaction (PCR) yolu ile ortaya koymaktadır. ConfirmMDx en yaygın kullanılan epigenetik testtir. Bu test normal prostat dokusundaki üç genin promoter bölgelerinin metilasyon seviyesini ölçmektedir. Çok merkezli bir çalışma, her üç gende metilasyon olmadığında % 88'lik bir negatif öngörü değeri saptamış ve bu hastalarda tekrar biyopsinin önlenebileceğini göstermiştir (69).

**2.1.6.5.3. Ürin bazlı belirteçler:** ProgenSA testi, idrar numunelerindeki PCA3 mRNA ekspresyonunu ölçen bir testtir. PK için duyarlılığı %42, özgüllüğü %91 ve pozitif öngörü değeri %80 olarak gösterilmiştir. PK şüphesi olan hastalarda biyopsi

kararı için ve önceki biyopsisi negatif gelen hastalarda tekrar biyopsi kararı vermek için kullanılmaktadır (70).

PK'de, androjen bağımlı transmembran serin 2 gen (TMPRSS2) ile PK gelişiminde rol oynayan bir onkogen olan ERG geni arasında füzyon varlığı gösterilmiştir. Bu füzyon PK'de en sık saptanan genetik bozukluktur. İdrarda TMPRSS2:ERG füzyonunun saptanmasının, PK için duyarlılığın düşük olmasına rağmen, %90 özgüllüğü ve %94 pozitif öngörü değeri vardır (71).

SelectMDX (DLX1 ve HOXC6 genlerini hedefleyen mRNA testi) (72) ve Mi prostate score (MiPS: PSA, PCA-3 ve TMPRSS2:ERG kombine modeli) PK için ürün bazlı diğer biyobelirteçlerdir (73).

## **2.2. PAPP-A**

PAPP-A, 1974 yılında Lin ve arkadaşları tarafından, serumdaki yüksek konsantrasyonu ile gebelerde saptanan 4 proteinden biridir (13). Gebelik boyunca plasental sinsitiotrofoblastlarda üretilip maternal sirkülasyona salınan PAPP-A'nın konsantrasyonu terme ulaşana dek artar. İlk trimesterde dolaşımdaki düşük PAPP-A düzeyleri, Down sendromu riski, prematür doğum, düşük doğum ağırlığı, gestasyonel diyabet ve preeklampsi ile ilişkilendirilirken, artmış serum PAPP-A düzeyleri diyabetik nefropati ile ilişkilendirilmiştir (14). PAPP-A IGF'lerin aktivatörüdür. Bu etkiyi IGFBP-4 başta olmak üzere IGFBP-2 ve IGFBP-5 'i proteoliz ederek, serbest kalan IGF miktarını artırarak yapmaktadır. Başlangıçta biyolojik fonksiyonu tam olarak anlaşılamayan ve gebelikle ilişkili gibi gözükten bu proteazın daha sonra erkek ve kadınlarda böbrek ve kemik dokularından da yüksek düzeyde eksprese edildiği anlaşılmıştır. Zaman içerisinde fibroblastlar, osteoblastlar, over granüloza hücreleri, akciğer hücreleri ve düz kas hücrelerinde, IGFBP-4'ye karşı proteolitik aktivitesi olan PAPP-A sentezinin olduğu ortaya çıkarılmıştır (14,74).

### **2.2.1. PAPP-A'nın Moleküler Yapısı**

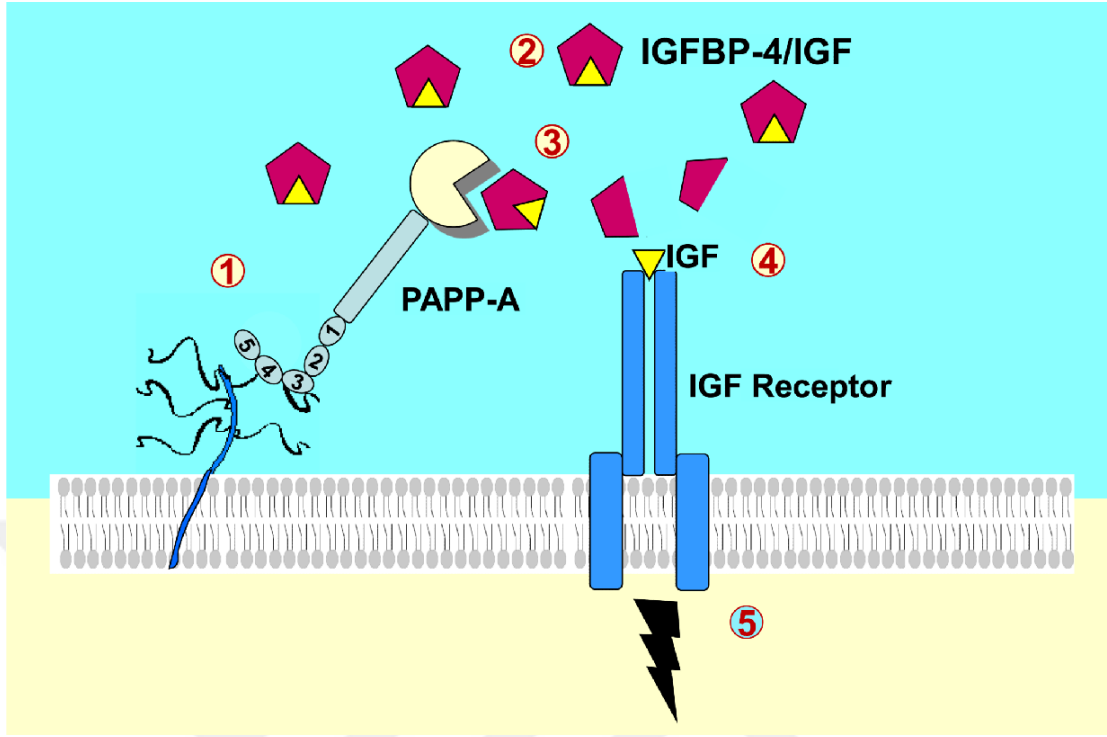
PAPP-A sentezinden sorumlu olan gen kromozom 9q33.1.'de bulunmaktadır (75). Bu gen 200 kDa'luk monomer yapıda 1547 aminoasitten oluşan polipeptidi

kodlamaktadır. PAPP-A, metalloproteniazların metzincin süper ailesi üyesidir. Metzincin süper ailesi üyelerinde görülen ortak yapısal özellikler dışında hidrofobik valin kalıntısı, çinko bağlayıcı motifi takiben görülen kalsiyum bağlayıcı 3 Lin-nocht motifi (LNR1-3) ve 5 kısa konsensus tekrarı (SCR1-5) içermesi ile pappalysin alt ailesinin üyesi olmuştur (76). Aktif PAPP-A iki tane PAPP-A monomerinin oluşturduğu homodimer yapıdadır. Gebelerin serumunda genel olarak (%99) iki PAPP-A monomeri, iki proMBP (proform of eosinophil major basic protein) ile disülfat bağı kurarak (2:2) kompleks heterotetramerik yapıda bulunmaktadır. Gebelerdeki bu kompleks oluşum nedeni ile PAPP-A substratlarına karşı inaktif hale gelmektedir. Gebelerde dolaşımdaki PAPP-A seviyesi normal insanlara göre yaklaşık 10.000 kat artmıştır. Fakat gebelerde görülen PAPP-A aktivitesi, kompleks halde bulunmayan aktif PAPP-A sayesinde sağlanmaktadır (77).

### **2.2.2. PAPP-A'nın Fonksiyonu**

PAPP-A, IGF bağlayıcı proteinleri tek bir noktadan (IGFBP-4'ü Met135-Lys136, IGFBP-2'yi Gln165-Met166, IGFBP-5'i Ser143-Lys144 aminoasitleri arasından) bölerek proteolitik aktivite gösterir (78). Bu bölünme sayesinde IGFBP'lerin N- ve C- terminal bölgelerinin IGF'ler için afinitesini azaltarak IGF'lerin IGFBP'lerden ayrılmasını sağlar (79).

PAPP-A, IGFBP'ler üzerindeki proteolitik aktivitesini otokrin ve parakrin etki ile hücre yüzeyine bağlı şekilde gerçekleştirir ve IGF'leri hücre yüzeyinde bulunan IGF reseptörlerine yakın bir noktada serbest bırakır (Şekil 5). Böylece aktif ve serbest IGF'ler reseptörlerine hızlı bir şekilde bağlanarak hücre içi sinyal yollarını aktif etmektedir (80).



Şekil 5. IGF'nin PAPP-A aracılığı ile lokal kontrolü

### 2.2.3. PAPP-A'nın Regülasyonu

PAPP-A; plesanta, fibroblastlar, osteoblastlar, akciğer hücreleri ve granüloza hücreleri dahil olmak üzere birçok hücre ve dokuda eksprese edilir (14). Fibroblastlarda, düz kas hücrelerinde ve koroner arter endotel hücrelerinde PAPP-A ekspresyonunun en güçlü uyarıcıları, proinflatuar sitokinler olan tumor necrosis factor alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin (IL)-1 $\beta$ 'dir. Diğer proinflatuar sitokinler olan transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) ve IL-6, oksidatif stres ve doku hasarında PAPP-A ekspresyonunu uyarır (14). Diğer yandan interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ )'nın fibroblastlarda PAPP-A ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (81). Bir antioksidan olan N-asetil sistein ve kırmızı şarap gibi üzüm ürünlerinde bulunan resveratrolün de PAPP-A ekspresyonunu inhibe edici etkileri bulunmaktadır (74).

PAPP-A'nın bilinen inhibitörü olan proMBP dışında yakın zamanda inhibitör özellikleri gösterilen stanniocalcin (STC)'ler bulunmuştur. STC-1 substrat afinitesine etki ederek, STC-2 ise PAPP-A ile kovalent yapı oluşturarak PAPP-A'nın IGFBP-4'e karşı aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (82,83).

#### **2.2.4. PAPP-A'nın Biyolojik Etkileri**

PAPP-A ekspresyonunun başta plasental gelişim olmak üzere (14); kemik kırıklarının onarımında (84), yaraların iyileşmesi sürecinde (85), stabil olmayan aterosklerotik plaklarda ve tümör hücrelerinde arttığı gösterilmiştir. (75). Ayrıca PAPP-A'nın aşırı eksprese edilmesinin kemik oluşumuna ve iskelet kasında kütle artışına yol açtığı gözlenmiştir (14).

#### **2.2.5. PAPP-A ve Kansere İlişkisi**

Yapılan çalışmalarda PAPP-A ekspresyonunun kanser hücrelerinde arttığı gösterilerek PAPP-A'nın onkojenik etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu onkolojik etki, IGF biyoyararlanımını artırarak tümör proliferasyonu, invazyonu ve metastazında rol oynayan NF- $\kappa$ B ( Nuclear Factor kappa B), PI3K ( Fosfatidilinositol 3-kinaz )/AKT ve MAPK (Mitogen activated protein kinase) sinyal yollarının aşırı aktif edilmesiyle ortaya çıkmaktadır (86).

Akciğer kanseri ile ilgili yapılan bir çalışmada akciğer kanseri olan hastaların serum PAPP-A seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (87).

Meme kanseri olan 46 hasta ile yapılan çalışmada, meme kanserinin moleküler alt tipleri olan luminal B tipi meme kanserlerinde luminal A tipi meme kanserlerine kıyasla dokuda PAPP-A ekspresyonunun anlamlı şekilde artmış olduğu gösterilmiştir (88). Yine meme kanseri tanısı almış 301 hasta ve kontrol grubu olarak sağlıklı 516 kişi ile yürütülen bir çalışmada, serum PAPP-A seviyelerinin meme kanseri tanısı almış grupta sağlıklı kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca araştırmacılar uzun dönem (median=68 ay) tedavi takibi yaptıkları hasta grubunda zaman içerisinde artan serum PAPP-A seviyeleri ile anlamlı şekilde kötüleşen prognoz ve azalan sağkalım ilişkisini göstermişlerdir (89).

Ewing sarkom ile yapılan bir çalışmada PAPP-A'nın tümör gelişiminde etkisi olduğu ve terapötik hedef olabileceği gösterilmiştir (90).

Over kanseri hücrelerinde yapılan çalışmalar ile PAPP-A'nın aşırı ekspresyonunun tümör agresifliğini artırdığı, ekspresyonunun azalmasının da over kanseri hücrelerinin büyümesini ve migrasyonunu azalttığı gösterilmiştir (91).



### 3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma 01/04/2019–01/01/2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı'nda 14/03/2019 tarihli ve 9/8 numaralı etik kurul onayı ile prospektif olarak yürütülmüştür. Çalışmaya PK nedeni ile kliniğimizde robot yardımlı laparoskopik radikal prostatektomi operasyonu yapılan 50-75 yaş arasındaki 60 kişi, BPH nedeni ile kliniğimizde TUR-P yapılan 50-80 yaş arasındaki 50 kişi ile kliniğimize başvuran 20-40 yaş arasında genç sağlıklı 50 kişi olmak üzere toplamda 160 kişi dahil edilmiştir.

Kliniğimize alt üriner sistem semptomlarıyla veya kontrol amaçlı gelen 50-75 yaş arası hastalardan serum tPSA değeri  $\geq 4$  ng/ml olan veya şüpheli PRM bulguları bulunan hastalara TRUS eşliğinde transrektal tru-cut prostat biyopsisi yapılarak elde edilen biyopsi örnekleri hastanemizin patoloji bölümünde değerlendirildi. Biyopsi yapılan hastalara oral siprofloksasin profilaksisi ve işlem sabahı lavman uygulandı. Biyopsi sonucu prostat adenokarsinomu gelen hastalara evreleme amaçlı dinamik kontrastlı abdomen MRG ve Tc99m-MDP tüm vücut kemik sintigrafisi çekildi. Küratif tedavi olarak radikal prostatektomi ameliyatı olmak isteyen ve kliniğimizde robot yardımlı laparoskopik radikal prostatektomi ameliyatına uygun olan ve ameliyat olmayı kabul eden 60 kişi PK grubunu oluşturdu. Radikal cerrahi prostat spesmenleri hastanemizin patoloji bölümünde incelendi.

Alt üriner sistem semptomlarıyla kliniğimize başvuran, prostat adenokarsinomu dışlanmış (PSA, PRM ve/veya histopatolojik değerlendirme sonrası), BPH nedeni ile TUR-P endikasyonu verdiğimiz ve kliniğimizde bipolar rezektoskopta TUR-P yaptığımız 50 kişi BPH grubunu oluşturdu. TUR-P'den elde edilen prostat rezeksiyon spesmenleri hastanemizin patoloji bölümünde incelendi ve benign olarak raporlandı.

Malignite dışı sebeplerle kliniğimize başvuran 20-40 yaş arası sağlıklı 50 kişi de kontrol grubunu oluşturdu.

Çalışmamızda kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve koroner arter hastalığı olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. PK grubunda, PK dışında bilinen herhangi bir malignitesi veya metastatik PK olan hastalar çalışma dışında tutuldu. Yine BPH grubu ve kontrol grubunda herhangi bir malignitesi olan

olgular çalışma dışında bırakıldı. Bununla beraber tüm katılımcılardan aydınlatılmış sözlü ve yazılı onam alınarak çalışmaya dahil edildi.

Bütün katılımcıların başvuru anındaki şikayetleri, fizik muayene bulguları, ürolojik muayene sonuçları, demografik özellikleri yanında hipertansiyon ve diabetes mellitus (DM) hastalığı olup olmadığı kaydedildi ve dosyalandı.

Tüm katılımcılardan 10-12 saat açlık sonrası 5 ml jelli vakumlu biyokimya tüpüne alınan venöz kan örnekleri, serumu santrifüj (4000 rpm, 10 dakika) ile ayrıldıktan sonra immunoassay teknik ile çalışan otoanalizör cihazında (Siemens marka İmmulite 2000) ölçülerek serum PAPP-A seviyeleri, mIU/mL olarak raporlandı.

PK ve BPH grubundaki kişilerden bakılan serum tPSA seviyeleri ve transabdominal ultrason ile ölçülen prostat hacimleri bu iki grupta kaydedildi.

PK olan hastaların klinik evrelemesi, PRM bulguları ve görüntüleme sonuçlarıyla birlikte 2017 TNM sınıflamasına uygun şekilde yapıldı. Patolojik evreleme ise radikal prostatektomi spesmenlerinin patoloji raporuna göre yapıldı. Prostat biyopsi ve radikal prostatektomi spesmenlerinin patoloji raporlarında verilen gleason skorları, 2014 ISUP derecelendirme sistemi ile derecelendirildi. Yine bu gruptaki hastalar serum tPSA sonuçları, biyopsi gleason skoru ve klinik evrelerine göre D'Amico risk sınıflamasına göre sınıflandırıldı.

Radikal prostatektomi spesmenlerinin patolojik incelenmesiyle ortaya konulan tümör yüzdesi (tümör hacmi / prostat hacmi) ve cerrahi sınır pozitifliğinin olup olmaması kaydedildi.

### **3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programının 21.0 versiyonu (IBM, Armonk, NY, USA) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli ve sürekli sayısal değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (minimum- maksimum) biçiminde kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve % şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo istatistikleri kullanılmıştır (Ki-kare, Fisher). Normal dağılım gösteren parametrik özellikteki veriler Student t-testi ve ANOVA ile, normal dağılıma uymayan non-parametrik veriler ise Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri ile karşılaştırılmıştır.

Post Hoc Tukey analizi ile çoklu gruplar arası karşılaştırmalar yapılmıştır. Değişkenlerin dağılımı göz önünde bulundurularak ölçümler arası korelasyon Serman's Rho Test ve Pearson test ile değerlendirildi. 0.05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



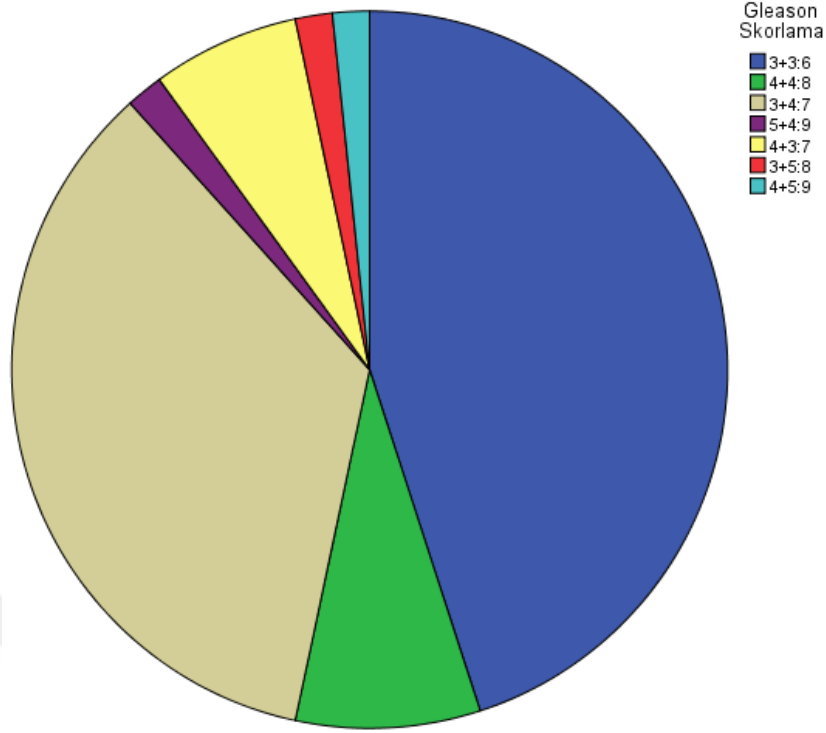
## 4. BULGULAR

Çalışmamıza 60'ı PK (%37.5), 50'si BPH hastası (%31.3) ve 50'si (%31.3) kontrol grubu olmak üzere toplam 160 kişi dahil edilmiştir. PK grubu hastaların yaş ortalaması  $66.67\pm 5.26$ , BPH grubu hastaların yaş ortalaması  $68.48\pm 5.90$  ve kontrol grubunun yaş ortalaması  $34.24\pm 6.07$  olarak hesaplandı. Gruplar arasında ortalama boy uzunluğu, kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Sırasıyla  $p= 0.236, 0.413, 0.316$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Gruplar arası boy, kilo ve VKİ karşılaştırması

	<b>PK</b> <b>(Ort±SS)</b>	<b>BPH</b> <b>(Ort±SS)</b>	<b>Kontrol</b> <b>(Ort±SS)</b>	<b>p</b>
<b>Boy (cm)</b>	173.76±5.31	172.72±5.49	174.28±5.55	0.236
<b>Kilo (kg)</b>	75.83±7.01	74.14±7.34	74.76±7.95	0.413
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25.17±2.70	24.85±2.17	24.66±2.90	0.316

PK olan hastaların prostat biyopsi sonuçlarına göre ortalama GS (PKn=60)  $6.7\pm 0.7$  olarak hesaplanmıştır. 27 hastanın (%45) GS 6 (3+3), 21 hastanın (%35) GS 7 (3+4), 5 hastanın (%8.3) GS 8 (4+4), 4 hastanın (%6.7) GS 7 (4+3), 1 hastanın (%1.7) GS 9 (4+5), 1 hastanın (%1.7) GS 8 (3+5) ve 1 hastanın (%1.7) GS 9 (5+4) olarak saptanmıştır (Şekil 6). Bununla beraber hastaların ISUP dereceleri değerlendirildiğinde ise 27 hastanın (%45) ISUP grade 1, 21 hastanın (%35) ISUP grade 2, 6 hastanın (%10) ISUP grade 4, 4 hastanın (%6.7) ISUP grade 3 ve 2 hastanın (%3.3) ISUP grade 5 olduğu belirlenmiştir.



**Şekil 6.** Prostat biyopsi gleason skorlaması dağılımı

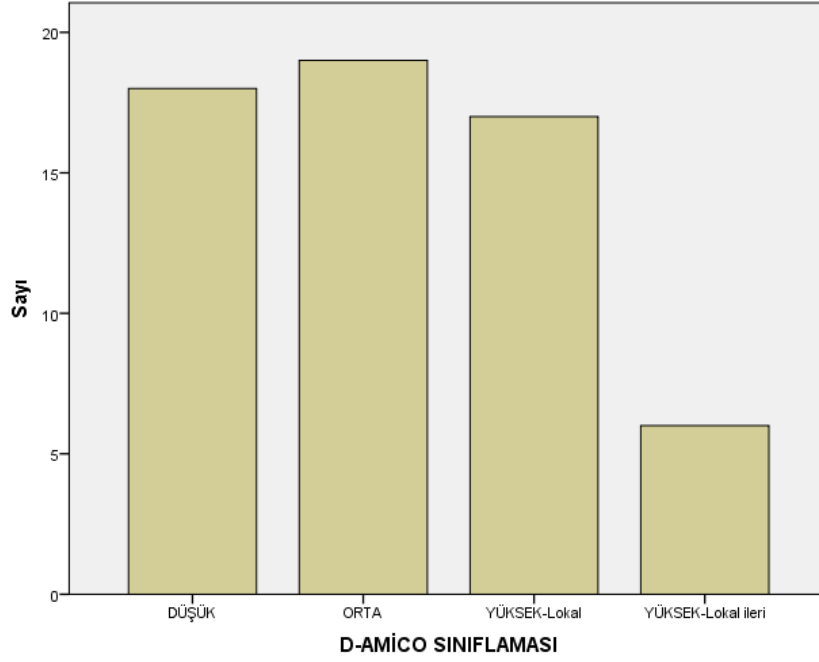
PK olan hastaların radikal prostatektomi spesmenlerinin patoloji sonuçlarına göre hastalarda ortalama GS  $6.9 \pm 0.9$  olarak hesaplandı. 22 hastanın (%36.7) GS 6 (3+3), 21 hastanın (%35) GS 7 (3+4), 7 hastanın (%11.7) GS 7 (4+3), 5 hastanın (%8.3) GS 9 (4+5), 2 hastanın (%3.3) GS 9 (5+4), 2 hastanın (%3.3) GS 8 (3+5) ve 1 hastanın (%1.7) GS 8 (4+4) olarak saptanmıştır. Hastaların radikal prostatektomi spesmenlerinin patoloji sonuçlarına göre ISUP dereceleri değerlendirildiğinde ise 22 hastanın (%36.7) ISUP grade 1, 21 hastanın (%35) ISUP grade 2, 7 hastanın (%11.7) ISUP grade 3, 7 hastanın (%11.7) ISUP grade 5 ve 3 hastanın (%5) ISUP grade 4 olduğu belirlenmiştir.

PK'li hastaların klinik ve patolojik evre dağılımları Tablo 6'da sunulmuştur. Buna göre hastalarda klinik evrelerinin dağılımı incelendiğinde %31.7 oranı (n=19) ile en sık T2a N0 M0 gözlenirken, bunu %26.7 (n=16) ile T2c N0 M0 ve %21.7 (n=13) ile T1c N0 M0 izlemiştir. Bununla beraber en sık patolojik evre %46.7 (n=28) oranı ile T2 NX iken, bunu %20 (n=12) ile T2 N0 ve %10 (n=6) ile T3a N0 izlemiştir (Tablo 6).

**Tablo 6.** Prostat kanserli hastalarda klinik ve patolojik evre dağılımları

<b>KLİNİK EVRE</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>PATOLOJİK EVRE</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>T2c N0 M0</b>	16	26.7	<b>T3a N0</b>	6	10
<b>T1c N0 M0</b>	13	21.7	<b>T2 NX</b>	28	46.7
<b>T2a N0 M0</b>	19	31.7	<b>T3b N1</b>	2	3.3
<b>T2c N1 M0</b>	2	3.3	<b>T3b N0</b>	3	5
<b>T3b N0 M0</b>	2	3.3	<b>T2 N0</b>	12	20
<b>T2b N0 M0</b>	5	8.3	<b>T3a NX</b>	4	6.7
<b>T3b N1 M0</b>	1	1.7	<b>T2 N1</b>	2	3.3
<b>T3a N0 M0</b>	2	3.3	<b>T3a N1</b>	1	1.7
-	-	-	<b>T3b NX</b>	2	3.3

Radikal prostatektomi spesmenlerinin patolojik incelenmesi ile ortalama tümör yüzdesi  $13.97 \pm 17.08$  olarak hesaplanırken, pozitif cerrahi sınır oranı  $28.3$  ( $n=17$ ) olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda D'Amico risk sınıflandırmasına göre hastaların  $30$ 'u ( $n=18$ ) düşük riskli,  $31.7$ 'si ( $n=19$ ) orta riskli,  $28.3$ 'ü ( $n=17$ ) yüksek riskli lokalize ve  $10$ 'unun ( $n=6$ ) yüksek riskli lokal ileri PK olduğu saptanmıştır (Şekil 7).



Şekil 7. D'Amico risk sınıflandırması

Çalışmamızda tanı sırasında elde edilen laboratuvar ve görüntüleme bulguları değerlendirildiğinde ortalama tPSA değeri PK grubunda  $10.35 \pm 9.44$   $\mu\text{g/L}$ , BPH grubunda ise  $3.88 \pm 4.01$   $\mu\text{g/L}$  olarak saptanmıştır. Dolayısıyla PK grubunda, BPH grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek ortalama tPSA değeri saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). Bununla beraber ortalama prostat hacmi PK grubunda ( $50.50 \pm 28.24$  cc), BPH grubuna kıyasla ( $78.70 \pm 39.54$  cc) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuştur ( $p < 0.001$ ) (Tablo 7).

Tablo 7. PK ve BPH gruplarında tPSA ve prostat hacimlerinin karşılaştırılması

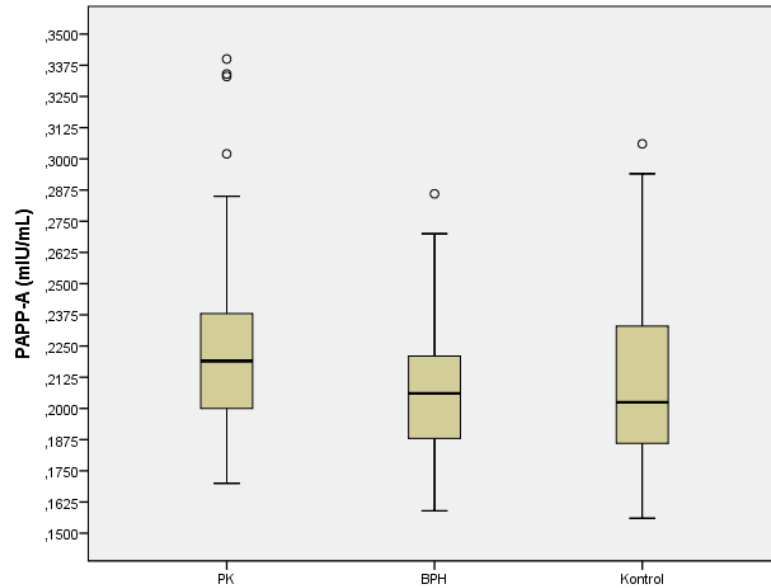
	PK (Ort $\pm$ SS)	BPH (Ort $\pm$ SS)	p
tPSA ( $\mu\text{g/L}$ )	$10.35 \pm 9.44$	$3.88 \pm 4.01$	<b>&lt;0.001</b>
Prostat Volume (cc)	$50.50 \pm 28.24$	$78.70 \pm 39.54$	<b>&lt;0.001</b>

Çalışmamızda, tüm katılımcılarda ortalama PAPP-A düzeyi  $0.213 \pm 0.034$  mIU/mL (Median=0.208, Dağılım aralığı=0.156-0.340) olarak belirlenirken, gruplar arasında ortalama PAPP-A düzeyleri karşılaştırıldığında PK grubunda  $0.224 \pm 0.038$  mIU/mL (95% confidence interval (CI): 0.214-0.234), BPH grubunda  $0.206 \pm 0.028$  mIU/mL (95% CI: 0.198-0.214) ve kontrol grubunda  $0.208 \pm 0.032$  mIU/mL (95% CI: 0.199-0.217) olarak hesaplanmıştır. Dolayısıyla gruplar arasında PAPP-A seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılık gösterdiği belirlenmiştir ( $p=0.02$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8.** Gruplar arasında ortalama PAPP-A düzeyleri sonuçlarının karşılaştırması

	<b>PK</b> (Ort±SS)	<b>BPH</b> (Ort±SS)	<b>Kontrol</b> (Ort±SS)	<b>p</b>
<b>PAPP-A</b> (mIU/mL)	0.224±0.038	0.206±0.028	0.208±0.032	<b>0.02</b>

Üstelik PK'li hastalarda belirlenen ortalama PAPP-A düzeylerinin hem BPH grubunda ölçülen ortalama PAPP-A düzeylerinden hem de kontrol grubunda ölçülen ortalama PAPP-A düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (Sırasıyla  $p=0.013$  ve  $0.025$ ) (Şekil 8).



**Şekil 8.** Gruplar arası ortalama PAPP-A seviyelerinin karşılaştırılması



Çalışmamızda olgu grupları arasında komorbid hastalıkların oranları karşılaştırıldığında, PK (%28.3) ve BPH (%40) grupları arasında tanı alan hipertansiyon oranlarının istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir (p=0.197). Benzer şekilde tanı koyulan DM oranlarının PK (%16.7) ve BPH (%28.0) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır (p=0.152) (Tablo 9).

**Tablo 9.** Gruplar arasında komorbid hastalıkların karşılaştırması

	<b>Klinik Değişken</b>	<b>PK n (%)</b>	<b>BPH n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Hipertansiyon</b>	Yok	43 (%71.7)	30 (%60)	0.197
	Var	17 (%28.3)	20 (%40)	
<b>Diabetes mellitus</b>	Yok	50 (%83.1)	36 (%72)	0.152
	Var	10 (%16.7)	14 (%28)	

Çalışmamızda PK tanısı almış hastalarımıza ait klinik ve patolojik özellikler ( prostat biyopsisi ve radikal prostatektomi spesmeninin ISUP derecesi, D'Amico risk sınıflandırması, cerrahi sınır pozitifliği, lenf nodu pozitifliği ve komorbid hastalıklar(HT,DM)) PAPP-A seviyelerine göre değerlendirildiğinde PAPP-A seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p>0.05) (Tablo 10).

**Tablo 10.** PK'li hastalarda PAPP-A düzeylerinin klinik ve patolojik özelliklere göre karşılaştırılması

	<b>Klinik Değişken</b>	<b>n (%)</b>	<b>PAPP-A (Ort±SS)</b>	<b>p</b>
<b>Prostat biyopsi ISUP grade</b>	1	27 (%45)	0.225±0.038	0.939
	2	21 (%35)	0.219±0.037	
	3	4 (%6.7)	0.240±0.067	
	4	6 (%10)	0.222±0.014	
	5	2 (%3.3)	0.232±0.039	
<b>Radikal prostatektomi spesmeni ISUP grade</b>	1	22 (%36.7)	0.214±0.026	0.655
	2	21 (%35)	0.221±0.038	
	3	7 (%11.7)	0.247±0.059	
	4	3 (%5)	0.228±0.028	
	5	7 (%11.7)	0.238±0.043	
<b>D'Amico Sınıflandırması</b>	Düşük risk	18 (%30)	0.227±0.045	0.787
	Orta risk	19 (%31.7)	0.231±0.047	
	Yüksek riskli lokalize	17 (%28.3)	0.217±0.020	
	Yüksek riskli lokal ileri	6 (%10)	0.213±0.015	
<b>Cerrahi Sınır</b>	Negatif	43 (%71.7)	0.229±0.040	0.085
	Pozitif	17 (%28.3)	0.211±0.029	
<b>Nodal Tutulum</b>	Yok	55 (%91.7)	0.226±0.039	0.138
	Var	5 (%8.3)	0.204±0.013	
<b>Hipertansiyon</b>	Yok	43 (%71.7)	0.225±0.040	0.806
	Var	17 (%28.3)	0.221±0.032	
<b>Diabetes mellitus</b>	Yok	50 (%83.1)	0.226±0.040	0.394
	Var	10 (%16.7)	0.212±0.020	

PK'li hastalarda ortalama PAPP-A seviyelerinin klinik ve patolojik evre sınıflandırmalarına göre detaylı şekilde incelenmesi Tablo 11'de sunulmuştur. Buna göre klinik ve patolojik evre sınıflandırmalarına göre ortalama PAPP-A seviyeleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir ( $p>0.05$ ).

**Tablo 11.** PK'li hastalarda ortalama PAPP-A düzeylerinin klinik ve patolojik evreye göre karşılaştırılması

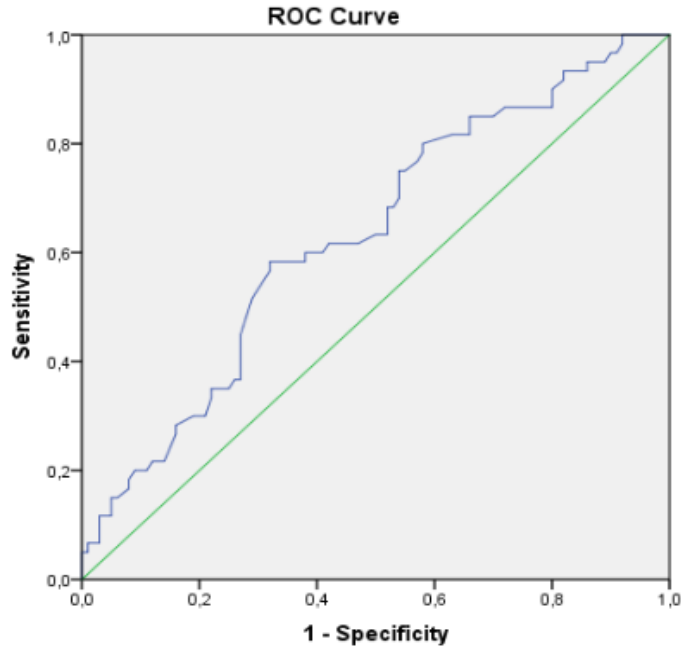
Klinik Değişken		n (%)	PAPP-A (Ort±SS)	p
<b>Klinik Evre</b>	T1 N0	13 (%21.7)	0.232±0.044	0.675
	T2 N0	40 (%66.7)	0.223±0.038	
	T2 N1	2 (%3.3)	0.204±0.017	
	T3 N0	4 (%6.7)	0.218±0.013	
	T3 N1	1 (%1.7)	0.201	
<b>Patolojik Evre</b>	T2 NO	40 (%66.7)	0.224±0.034	0.520
	T2 N1	2 (%3.3)	0.205±0.019	
	T3 NO	15 (%25)	0.231±0.050	
	T3 N1	3 (%5)	0.203±0.013	
<b>Patolojik Evre</b>	Lokalize	40 (%66.7)	0.222±0.034	0.666
	Lokal İleri	20 (%33.3)	0.226±0.046	

PK'li hastalarda PAPP-A ilişkili korelasyon analizleri incelendiğinde serum PAPP-A seviyesi ile yaş, kilo, boy, tPSA seviyeleri, prostat hacmi, prostat biyopsi GS, radikal spesmen GS ve tümör yüzdesi arasında herhangi bir anlamlı korelasyon ilişkisi saptanmamıştır (Tablo 12).

**Tablo 12.** Hastalarda PAPP-A ilişkili korelasyon analizleri.

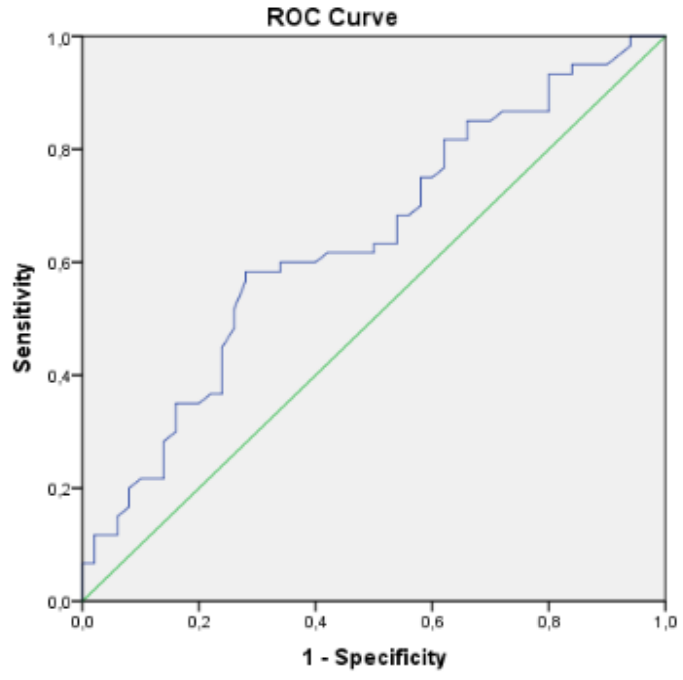
	PAPP-A	
	<i>r</i>	<i>p</i>
<b>Yaş</b>	0.065	0.620
<b>Kilo</b>	0.127	0.109
<b>Boy</b>	0.021	0.872
<b>tPSA</b>	- 0.186	0.155
<b>Prostat Hacmi</b>	- 0.045	0.731
<b>Biyopsi GS</b>	0.010	0.938
<b>Radikal s. GS</b>	0.170	0.195
<b>Tümör Yüzdesi</b>	0.050	0.704

Serum PAPP-A ekspresyonunun prediktif değerinin incelenmesi amacıyla tüm gruplarla yapılan ROC curve analizine göre PAPP-A için cut-off değeri = 0.212 olarak belirlenmiştir (Sensitivity %60, Specificity %62) (Eğri altındaki alan=%63.1,  $p=0.005$ ) (Şekil 9). Belirlenen cutt-off değeri PK grubunda (%60), BPH ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek oranda pozitif çıkmıştır ( $p=0.019$ ). (Ancak BPH grubunda %34 ve kontrol grubunda %42 yalancı pozitiflik olduğu göz ardı edilmemelidir).



Şekil 9: Tüm gruplarda bakılan PAPP-A ROC curve analizi

Serum PAPP-A ekspresyonunun prediktif değerinin incelenmesi amacıyla PK ve BPH grubunda yapılan ROC curve analizine göre, PAPP-A için cut-off değeri = 0.212 olarak belirlenmiştir (Sensitivity %60, Specificity %66) (Eğri altındaki alan=%63.8,  $p=0.013$ ) (Şekil 10). Buna göre belirlenen cut-off değerinin üstünde kalan hastalarımızda ölçülen ortalama PSA ( $7.757\pm6.63$ ), cut-off değerinin altında kalan hastalarımızda ölçülen ortalama PSA değerinden ( $7.089\pm9.34$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p=0.019$ ). Bu analize göre belirlenen cut-off değerinin üstünde ölçülen serum PAPP-A seviyelerinin, PK için pozitif öngörü değeri %67.9 olup, negatif öngörü değeri ise %57.8 olarak saptanmıştır.



Şekil 10. PK ve BPH gruplarında bakılan PAPP-A ROC curve analizi

## 5. TARTIŞMA

PK için tanımlanmış kısıtlı sayıdaki risk faktörleri içerisinde en fazla öne çıkan ileri yaştır (92). European Association of Urology (EAU), 50 yaş üstü (Afro-Amerikan >45 yaş), ailede PK öyküsü olan, PSA >1 ng/ml - > 40 yaş ve PSA >2 ng/ml - > 60 yaş olan erkeklerin PK için artmış risk taşıdığını belirtmektedir (27,28). Li ve arkadaşları tarafından 1.310.373 PK olgusunun dahil edildiği bir çalışmada, hastaların %36.3'ünün (n=475.625) 60-69 yaş aralığında ve %31,2'sinin (n=409.460) 70-79 yaş aralığında olduğu rapor edilmiştir (93). Bu veriler ile uyumlu olacak şekilde çalışmamızda da PK grubu hastaların yaş ortalaması  $66.67 \pm 5.26$  olarak saptanmıştır.

Histolojik derecelendirme, klinik ve patolojik evreleme PK'nin prognozunu ve uygun tedavi seçeneklerini belirlemek adına önemlidir. Gleason skorlaması PK'nin histolojik derecelendirilmesinde, TNM evrelemesi ise klinik ve patolojik evrelemede kullanılan yöntemlerdir (35,37). Reese ve arkadaşlarının, 225 adet GS:7 olan kanserli prostat biyopsilerini ve 618 adet radikal prostatektomi spesmenlerini inceledikleri çalışmalarında, prostat biyopsilerinde %84 oranı ile GS:7 (3+4), radikal prostatektomi spesmenlerinde ise %38 oranı ile GS:6 (3+3) en sık GS olarak bildirilmiştir. Yine radikal prostatektomi spesmenlerinde %34 oranı ile GS:7 (3+4) ikinci sıklıkta görülmüştür. Aynı çalışmada radikal prostatektomi olan hastalarda klinik T evrelemesi %57 oranı ile en sık cT2, patolojik T evrelemesi ise %69 oranı ile en sık pT2 olarak bildirilmiştir (94). Tolonen ve arkadaşları 236 PK hastasında ortalama 7.6 GS, Rapiti ve arkadaşları ise 371 PK hastanın klinik T evrelemelerini incelediklerinde %73'ünde cT1-cT2a rapor etmişlerdir (95,96). Çok merkezli yürütülen, lokalize PK olan 4.899 hasta ile yapılan bir çalışmada %51.9 oranı ile en sık T1c ve ikinci sıklıkta %23 oranı ile T2a klinik T evresi rapor edilmiştir. Ancak araştırmacılar klinik evrenin patolojik evre ve histolojik gleason skorlaması kadar prognostik değeri olmadığı sonucuna varmışlardır (97). PK olan hastalarda D'Amico risk sınıflandırması prognozu ve tedavi seçeneklerini belirlemede kullanılmaktadır (48). Hernandez ve arkadaşlarının radikal prostatektomi uygulanan 6.652 hasta ile yürüttükleri bir çalışmada hastaların %59.6'sının (n=3.963) D'Amico risk sınıflandırmasına göre düşük, %31.4'ünün (n=2.090) orta ve %9'unun (n=599) yüksek riskli grupta olduklarını rapor etmişlerdir (98). Çalışmamızda ortalama biyopsi GS skoru  $6.7 \pm 0.7$  olarak hesaplanırken, %45 (n=27) oranı ile en sık GS: 6 (3+3) saptanmıştır. Radikal prostatektomi spesmenlerinin

patoloji sonuçlarına göre hastalarda ortalama GS:  $6.9 \pm 0.9$  olarak hesaplanırken, %36.7 (n=22) oranı ile GS: 6 (3+3) saptanmıştır. Bununla beraber %31.7 (n=19) oranı ile en sık T2a N0 M0 klinik evresi gözlenirken, en sık patolojik evre %46.7 (n=28) oranı ile T2 NX olarak belirlenmiştir. Bunlara ek olarak D'Amico risk sınıflandırmasına göre hastaların %30'u (n=18) düşük riskli, %31.7'si (n=19) orta riskli, %28.3'ü (n=17) lokalize yüksek riskli ve %10'unun (n=6) lokal ileri yüksek riskli PK olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda yüksek riskli PK olan hastaların oran olarak fazla çıkması, aktif izlemi tercih eden ve düşük-orta riskli grupta olup küratif tedavi için radyoterapi almak isteyen hastaların çalışmaya dahil edilmemesi ile açıklanabilir.

PSA'nın organ spesifik karakteristiği, PK için nispeten düşük prediktif değeri ve düşük duyarlılığının olması bu biyomarkırı tartışmalı hale getirirse de, PK tanısı için en sık kullanılan tarama yöntemidir (99). Otsubo ve arkadaşları 365 hasta ile yaptıkları bir çalışmada BPH hastalarında ortalama prostat volümünü (55.5 ml), PK hastalarından (47 mL) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek hesaplamışlardır (p=0.0365). Ayrıca PK grubunda (7.14 ng/ml), BPH grubuna (4.50 ng/ml) kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek PSA ortalaması bildirmişlerdir (p=0.0107) (100). Çalışmamızda bu verilerle uyumlu şekilde PK grubunda (10.35  $\mu\text{g/L}$ ), BPH grubuna (3.88  $\mu\text{g/L}$ ) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek ortalama PSA değeri saptanmıştır (p<0.001). Bununla beraber ortalama prostat hacmi PK grubunda (50.5 ml), BPH grubuna kıyasla (78.7 ml) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuştur (p<0.001).

Son yıllarda, IGFBP-4'ün proteolizisini sağlayarak dokularda IGF'nin aktivatörü olan PAPP-A molekülüne ait çeşitli kanser türlerinde malign proliferasyon, invazyon ve metastaz süreçlerine ait kanıtlar elde edilmiş ve PAPP-A'nın malignite ilişkili biyomarkır olarak kullanımı literatürde popülerite kazanan bir çalışma alanı olarak ortaya çıkmıştır (86). Bununla beraber insan ve hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda PAPP-A'nın malignite ilişkili artan ekspresyonu meme kanserinde, over kanserinde, akciğer kanserinde, ewing sarkomda gösterilmiştir (19). Espelund ve arkadaşlarının meme kanseri tanısı almış 301 hasta ve kontrol grubu olarak sağlıklı 516 kişi ile yürüttükleri çalışmada, serum PAPP-A seviyelerinin meme kanseri tanısı almış grupta (0.82  $\mu\text{g/L}$ ), sağlıklı kontrollere (0.8  $\mu\text{g/L}$ ) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğunu bildirmişlerdir (p=0.03).

Ayrıca araştırmacılar uzun dönem (median=68 ay) tedavi takibi yaptıkları hasta grubunda zaman içerisinde artan serum PAPP-A seviyeleri ile anlamlı şekilde kötüleşen prognoz ve azalan sağkalım ilişkisi kurmuşlardır (89). Mansfield ve arkadaşları meme kanseri olan 46 hasta ile yaptıkları çalışmalarında, meme kanserinin moleküler alt tipleri olan luminal B tipi meme kanserlerinde luminal A tipi meme kanserlerine kıyasla dokuda PAPP-A ekspresyonunun anlamlı şekilde arttığını göstermişlerdir (p=0.01) (88)

Over kanseri hücrelerinde yapılan çalışmalar ile PAPP-A'nın aşırı ekspresyonunun tümör agresifliğini artırdığını, ekspresyonunun azalması da over kanseri hücrelerinin büyümesini ve migrasyonunu azalttığı gösterilmiştir (91). Thomsen ve arkadaşlarının 22 over kanserli ve 15 sağlıklı kadın ile yürüttükleri çalışmalarında, serum PAPP-A seviyelerinin kanserli kadınlarda (0.83 µg/L) kontrol grubuna göre (0.67 µg/L) anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Yine aynı çalışmada kanserli kadınların asit sıvılarında ölçülen PAPP-A seviyeleri ile serum PAPP-A seviyeleri karşılaştırıldığında asit sıvısında ortalama 46 kat daha yüksek PAPP-A seviyeleri rapor edilmiştir (101). Düşük tümörjenik potansiyele sahip SKOV3 over kanser hücreleri kullanılarak yapılan bir çalışmada, hücrelerin bir kısmına PAPP-A bir kısmına ise boş vektörler transfekte edilerek karşılaştırma yapılmış, PAPP-A transfer edilen hücrelerde tümör oluşma süresinin kısaldığı ve tümör büyümesinin önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (102).

Bulut ve arkadaşlarının 83 akciğer kanserli ve 33 sağlıklı katılımcı ile yürüttükleri çalışmada, serum PAPP-A seviyelerinin akciğer kanserli grupta (10.7 ng/mL), sağlıklı kontrol grubuna (6.2 ng/mL) kıyasla anlamlı şekilde yükseldiğini bildirmişlerdir (p=0.001). Bununla beraber bazı olgularda PAPP-A'nın prognostik özellik kazandığını vurgulamışlardır (87). Pan ve arkadaşları, akciğer kanserlerinde artan serum PAPP-A seviyelerinin kanser dokusundan kaynaklanıp kaynaklanmadığını tespit etmek için, sağlıklı insan bronşiyal epitel hücre hatları ile küçük hücreli dışı akciğer kanseri hücre hatlarını, PAPP-A ekspresyonu yönünden karşılaştırılmış ve kanserli hücre hatlarından ekspere edilen PAPP-A'nın anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (103). Mikkelsen ve arkadaşları yüksek PAPP-A ekspresyonu olduğu bilinen akciğer kanseri A549 hücre hatlarında, PAPP-A ekspresyonunu azaltarak tümör büyümesinin azaldığını göstermişlerdir. Ayrıca bu



hücrelerde PAPP-A'ya karşı inhibe edici bir monoklonal antikorun haftalık olarak uygulanmasının, IGFBP-4 proteolizini azaltarak tümör büyümesini inhibe ettiğini ortaya koymuşlardır (104).

Heitzeneder ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ewing sarkom olan 56 hasta ile kontrol grubunu oluşturan 50 adet sağlıklı bireyin serum PAPP-A seviyeleri karşılaştırılmış ve hasta grubunda anlamlı yüksek PAPP-A seviyeleri elde edilmiştir ( $p=0.01$ ). Aynı çalışmada ewing sarkom olan hastalarda 11 adet genin aşırı ekspresyonu gösterilmiş ve ikinci sıklıkta PAPP-A geninin olduğu ortaya konulmuştur (90).

PAPP-A ve kanser ilişkisini gösteren bir çok çalışma olmasına rağmen, PAPP-A ve kanser ilişkisi kurulamamış çalışmalar da mevcuttur. Cechova ve arkadaşları yaptıkları bir prospektif çalışmada renal hücreli kanseri olan 121 hasta ile kontrol grubu arasında serum PAPP-A düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemişlerdir. Araştırmacılar renal hücreli kanser hastalarında PAPP-A serum konsantrasyonunun kullanışlı bir biyomarkır olmadığı sonucuna varmışlardır (105)

Son yıllarda yapılan çalışmalarda PAPP-A'nın aterosklerozda rol oynadığı gösterilmiştir. 2001 yılında yapılan bir çalışmada serum PAPP-A seviyelerinin, stabil olmayan aterosklerotik plağı olan hastalar ile akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır (106). Aktive olan makrofajlardan sentezlenen TNF-a ile IL-1 $\beta$ 'nin damar düz kas hücreleri ve endotelden PAPP-A ekspresyonunu artırdığını, bunun da aterosklerotik plak oluşumuna yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur (107). KOAH olan 75 hasta ile KOAH olmayan 35 hastanın serum PAPP-A seviyelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, hasta grubunda serum PAPP-A seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu gösterilmiştir (108 ). PAPP-A, artmış ateroskleroza bağlı akut koroner sendromla ilişkilendirilmiş ve KOAH hastalarında serum seviyeleri yüksek saptanmıştır. Bu nedenle çalışmamızda akut sendrom öyküsü olan veya akut koroner sendrom nedeni ile girişim uygulanmış (stent, by-pass cerrahisi) hastalar ile KOAH hastalarını çalışmaya dahil etmedik.

Litaratürde PK'de serum PAPP-A seviyelerini inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma PK ve serum PAPP-A ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır. Bu da çalışmamızın orjinalliğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda,

yayınlanmış veriler içerisinde kanser ile PAPP-A ekspresyonundaki artışı anlamlı şekilde ilişkilendiren veriler ile uyumlu olacak şekilde PK grubunda ölçülen ortalama serum PAPP-A seviyelerinin ( $0.224 \pm 0.038$  mIU/mL) hem BPH grubunda ( $0.206 \pm 0.028$  mIU/mL) hem de kontrol grubunda ( $0.208 \pm 0.032$  mIU/mL) ölçülen ortalama PAPP-A seviyelerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir. PK olan hastalarda yüksek saptanan PAPP-A seviyeleri bu molekülünün PK tanısı için yardımcı bir biyobelirteç olarak kullanılabilceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda belirlenen cut-off değerinin ( $0.212$  mIU/mL) üzerindeki serum PAPP-A seviyelerinin PK için pozitif öngörü değeri %67.9 olup negatif öngörü değeri ise % 57.8 olarak hesaplanmıştır. Daha çok hasta ile yapılacak olan çalışmalarla bu değerler yükseltilebilir. Ayrıca PK olan hastalarda anlamlı yüksek çıkan ve onkojenik etkiye sahip olan PAPP-A'nın, PK etyolojisinde rol oynayabileceğini ve PK için terapötik hedef olabileceğini düşünmekteyiz. PAPP-A otokrin ve parakrin etki ile proteolitik etkisini göstermektedir. Her ne kadar PK olan hastalarda yüksek serum PAPP-A seviyeleri olduğunu göstersek de bu yüksekliğe kanser dokusundan aşırı sentez edilen PAPP-A'nın sebep olup olmadığı çalışmamızda gösterilmemiştir. Doku düzeyinde yapılacak olan çalışmalarla bu aydınlatılmış olacaktır.

Ayrıca çalışmamızda kanserin evresi, histolojik derecelendirmede kullanılan gleason skorları, D'amico risk sınıflaması ve radikal spesmendeki tümör yüzdesi ile serum PAPP-A seviyeleri arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Çalışmamızda elde edilen bu veriler ile PAPP-A'nın PK'de prognozu, tümör agresifliğini ve tedavi şeklini belirlemede kullanışlı olmadığını göstermektedir. Eğer PK etyolojisinde PAPP-A'nın da rolü mevcut ise bu durum, tümör oluşum sürecinde şu an için bilemediğimiz inhibitör mekanizmalar ile PAPP-A sentezinin daha fazla artmasının engellenmesi olabilir. Metastatik hastalar dahil edilerek yapılan, doku düzeyinde PAPP-A mRNA ekspresyonunun da gösterildiği, çok sayıda hasta ile yapılan çalışmalarla bu durum aydınlatılabilir.

PK olan hastalarda, kanserli doku düzeyinde PAPP-A ekspresyonun çalışılmaması ve metastatik PK olan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi bu çalışmanın limitasyonlarıdır.



## 6. SONUÇLAR

Bugüne kadar PK’de serum PAPP-A seviyelerini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda PK tanısı almış hastalarda hem BPH hemde sağlıklı genç hastalardan oluşan kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde artmış ortalama serum PAPP-A seviyeleri gösterilmiştir. Dolayısıyla çalışmamızda, PAPP-A molekülünün PK tanısında kullanılabileceği ve PK etyolojisinde rol oynayabileceği gösterilmiştir. Fakat PK’nin farklı evrelerinde ve farklı histolojik derecelerinde serum PAPP-A seviyelerinde anlamlı herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Dolayısıyla ileride daha geniş örneklem grupları ile yapılacak olan daha kapsamlı araştırmalar ile PK tanısında ve tedavisinde PAPP-A molekülünün kullanılmasına yönelik çalışmalara verilerimizin katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians* 2019;69(1):7-34.
2. Gültekin M, Boztaş G. Türkiye kanser istatistikleri. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2014; 43.
3. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993;42(4):365-374.
4. Tompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL et al. Prevalance of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $\leq$  4.0 ng per milliliter. *The New England journal of Medicine* 2004;350(22):2239-2246.
5. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *The Prostate Supplement* 1996;7:3-16.
6. Romero Otero J, Garcia Gomez B, Campos Juanatey F, Touijer KA. Prostate cancer biomarkers: an update. *Urologic Oncology* 2014;32:252-260.
7. Hori S, Blanchet JS, McLoughlin J. From prostate-specific antigen (PSA) to precursor PSA (proPSA) isoforms: a review of the emerging role of proPSAs in the detection and management of early prostate cancer. *BJU International* 2013;112:717-728.
8. Vickers AJ, Cronin AM, Aus G, Pihl CG, Becker C, Pettersson K et al. A panel of kallikrein markers can reduce unnecessary biopsy for prostate cancer: data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Goteborg, Sweden. *BMC Medicine* 2008;6:19.
9. Vedder MM, de Bekker-Grob EW, Lilja HG, Vickers AJ, van Leenders GJ, Steyerberg EW et al. The added value of percentage of free to total prostate-specific antigen, PCA3, and a kallikrein panel to the ERSPC risk calculator for prostate cancer in prescreened men. *European Urology* 2014;66:1109.
10. Leyten GH, Hessels D, Jannink SA, Smit FP, de Jong H, Cornel EB et al. Prospective multicentre evaluation of PCA3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate cancer. *European Urology* 2014;65(3):534-42.
11. Boegemann M, Stephan C, Cammann H, Vincendeau S, Houlgatte A, Jung K et al. The percentage of prostate-specific antigen (PSA) isoform [-2]proPSA and the Prostate Health Index improve the diagnostic accuracy for clinically relevant prostate cancer at initial and repeat biopsy compared with total PSA and percentage free PSA in men aged  $\leq$ 65 years. *BJU International* 2016;117(1):72-9.
12. Bryant RJ, Sjoberg DD, Vickers AJ, Robinson MC, Kumar R, Marsden L et al. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *Journal of the National Cancer Institute* 2015;107(7). pii: djv095.
13. Lin TM, Halbert SP, Kiefer D, Spellacy WN, Gall S. Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1974;118(2):223-36.
14. Conover CA. Key questions and answers about pregnancy-associated plasma protein- A. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*. 2012;23(5):242-9.

15. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG, et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1999;96(6):3149-53.
16. Laursen LS, Overgaard MT, Soe R, Boldt HB, Sottrup-Jensen L, Giudice LC, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) cleaves insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-5 independent of IGF: implications for the mechanism of IGFBP-4 proteolysis by PAPP-A. *FEBS Lett.* 2001;504(1-2):36-40
17. Monget P, Mazerbourg S, Delpuech T, Maurel MC, Manière S, Zapf J, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A is involved in insulin-like growth factor binding protein-2 (IGFBP-2) proteolytic degradation in bovine and porcine preovulatory follicles: identification of cleavage site and characterization of IGFBP-2 degradation. *Biol Reprod* 2003;68(1):77-86
18. Pollak M. The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update. *Nat Rev Cancer* 2012;12(3):159-69
19. Conover CA, Oxvig C. PAPP-A and cancer. *J Mol Endocrinol.* 2018;61(1):T1-T10
20. Bright E, Abrams P. Diseases of the prostate. *Reviews in Clinical Gerontology* 2010;20(1):10-9.
21. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *bmj.* 2018;362:k3519.
22. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014;384(9959):2027-35
23. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394- 424
24. Kimura T, Egawa S. Epidemiology of prostate cancer in Asian countries. *International Journal of Urology* 2018;25(6):524-31.
25. Bashir MN. Epidemiology of prostate cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(13):5137-41.
26. Perdana NR, Mochtar CA, Umbas R, Hamid AR. The Risk Factors of Prostate Cancer and Its Prevention: A Literature Review. *Acta Med Indones* 2016;48(3):228-238.
27. Carlsson S, Assel M, Ulmert D, Gerdtsen A, Hugosson J, Vickers A et al. Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50-54 Years. A Population-based Cohort Study. *European Urology* 2017;71(1):46-52.
28. Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, Teerlink CC, Lowrance WT, Farnham JM et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate* 2015;75(4):390-8.
29. Stewart RW, Lizama S, Peairs K, Sateia HF, Choi Y. Screening for prostate cancer. *Seminars in Oncology* 2017;44(1):47-56.
30. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol.* 2012;30(2):143-8.

31. Lynch HT, Kosoko-Lasaki O, Leslie SW, Rendell M, Shaw T, Snyder C et al. Screening for familial and hereditary prostate cancer. *International Journal of Cancer* 2016;138(11):2579-91.
32. Tan DS, Mok TS, Rebbeck TR. Cancer Genomics: Diversity and Disparity Across Ethnicity and Geography. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34(1):91-101.
33. Taştekin E, Sarıkaş N. Prostat Kanseri Patolojisi. *Türkiye Klinikleri Urology-Special Topics*. 2014;7(4):23-34.
34. Lee CH, Akin-Olugbade O, Kirschenbaum A. Overview of prostate anatomy, histology, and pathology. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2011;40(3):565-75.
35. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; 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.
36. Baydar DE. Prostat Kanseri Patolojisi. *Türk Radyoloji Derneği* 2017;(5):373-377.
37. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB et al. Prostate cancer—major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians* 2017;67(3):245-53.
38. De Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *European Urology* 2016;70(2):233-45.
39. Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clinical Radiology* 2008;63(4):387-95.
40. Von Eyben FE, Kairemo K. Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nuclear Medicine Communications* 2014;35(3):221-30.
41. Van den Bergh L, Lerut E, Haustermans K, Deroose CM, Oyen R, Isebaert S et al. Final analysis of a prospective trial on functional imaging for nodal staging in patients with prostate cancer at high risk for lymph node involvement. *Urologic Oncology* 2015;33(3):109.e23-31.
42. Öbek C, Doğanca T, Demirci E, Ocak M, Kural AR, Yıldırım A 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):1806-1812.
43. Van Leeuwen PJ, Emmett L, Ho B, Delprado W, Ting F, Nguyen Q et al. Prospective evaluation of 68Gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer. *BJU International* 2017;119(2):209-215.
44. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. 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):1503-13.
45. Briganti A, Passoni N, Ferrari M, Capitanio U, Suardi N, Gallina 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):551-8.

46. Tateishi U, Morita S, Taguri M, Shizukuishi K, Minamimoto R, Kawaguchi M et al. A meta-analysis of (18)F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor. *Annals of Nuclear Medicine* 2010;24(7):523-31.
47. Corfield J, Perera M, Bolton D, Lawrentschuk N. 68Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. *World Journal of Urology* 2018;36(4):519-527.
48. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Du Chane J et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *The Journal of Urology* 2005;173(6):1938-42.
49. Litwin MS, Tan HJ. The diagnosis and treatment of prostate cancer: a review. *Jama* 2017;317(24):2532-42.
50. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O et al. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Family Medicine* 2018;16(2):149-154.
51. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *The Journal of Urology* 1999;161(3):835-9.
52. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *European Urology* 2008;54(3):581-8.
53. Sokoll LJ, Chan DW. Prostate-specific antigen. Its discovery and biochemical characteristics. *Urol Clin North Am* 1997;24:253-9.
54. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol* 2003;21:383-91.
55. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC 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* 1994;151(5):1283-90.
56. Stephan C, Klaas M, Müller C, Schnorr D, Loening SA, Jung K. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clinical Chemistry* 2006;52(1):59-64.
57. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998 ;279(19):1542-7.
58. Nordström T, Akre O, Aly M, Grönberg H, Eklund M. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2018;21(1):57-63.
59. Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, de la Rosette J, de Reijke T, Eggener S et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU International* 2012;110(7):942-8.



60. Xue J, Qin Z, Cai H, Zhang C, Li X, Xu W 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):23322-23336.
61. Donovan J, Hamdy F, Neal D, Peters T, Oliver S, Brindle L et al. Prostate Testing for Cancer and Treatment ( ProtecT) feasibility study. *Health Technology Assessment* 2003;7(14):1-88.
62. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *The Journal of Urology* 2006;175(5):1605-12.
63. Kang SG, Tae BS, Min S, et al. Efficacy and cost analysis of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy under monitored anesthesia. *Asian Journal of Andrology* 2011;13:724-727.
64. Turkbey B, Mani H, Shah V, 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;186:1818-1824.
65. Rouse P, Shaw G, Ahmed HU, et al. Multi-parametric magnetic resonance imaging to rule-in and rule-out clinically important prostate cancer in men at risk: a cohort study. *Urologia Internationalis* 2011;87:49-53.
66. Valerio M, Donaldson I, Emberton M, Ehdai B, Hadaschik BA, Marks LS et al. Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance ImagingUltrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review. *European Urology* 2015;68(1):8-19.
67. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *European Urology* 2016;69(1):16-40.
68. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate 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. *The Journal of Urology* 2011;185(5):1650-5.
69. Partin AW, Van Neste L, Klein EA, Marks LS, Gee JR, Troyer DA et al. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. *The Journal of Urology* 2014;192(4):1081-7.
70. Wei JT, Feng Z, Partin AW, Brown E, Thompson I, Sokoll L et al. Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer? *Journal of Clinical Oncology* 2014;32(36):4066-72.
71. Hessels D, Smit FP, Verhaegh GW, Witjes JA, Cornel EB, Schalken JA. Detection of TMPRSS2-ERG fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer. *Clinical Cancer Research*. 2007;13(17):5103-8.
72. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, Trooskens G, Cornel EB, Jannink SA et al. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. *European Urology* 2016 ;70(5):740-748.
73. Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, Hovelson DH, Siddiqui J, Kunju LP et al. Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment. *European Urology* 2016;70(1):45-53.

- 74.** Boldt HB, Conover CA. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A): A local regulator of IGF bioavailability through cleavage of IGFBPs. *Growth Horm IGF Res* 2007; 17.1:10-18.
- 75.** Hjortebjerg R. IGFBP-4 and PAPP-A in normal physiology and disease. *Growth Horm IGF Res* 2018; 41:7-22.
- 76.** Boldt HB, Overgaard MT, Laursen LS, Weyer K, Sottrup-Jensen L, Oxvig C. Mutational analysis of the proteolytic domain of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A): Classification as a metzincin. *Biochem J*, 2001, 358.2: 359-367
- 77.** Overgaard MT, Haaning J, Boldt HB, Olsen IM, Laursen LS, Christiansen M, Gleich GJ, Sottrup-Jensen L, Conover CA, Oxvig, C. Expression of recombinant human pregnancy-associated plasma protein-A and identification of the proform of eosinophil major basic protein as its physiological inhibitor. *J Biol Chem* 2000; 275(40):31128-31133.
- 78.** Forbes B, McCarthy P, Norton R. Insulin-like growth factor binding proteins: A structural perspective. *Front endocrinol* 2012; 3:38.
- 79.** Laursen LS, Kjaer-Sorensen K, Andersen MH, Oxvig C. Regulation of insulin-like growth factor (IGF) bioactivity by sequential proteolytic cleavage of IGF binding protein-4 and-5. *Mol Endocrinol* 2007; 21(5):1246–1257
- 80.** Oxvig, C. The role of PAPP-A in the IGF system: Location, location, location. *Journal of cell communication and signaling* 2015; 9(2):177-187
- 81.** Muhl H, Pfeilschifter J. Anti-inflammatory properties of pro-inflammatory interferon gamma. *Int Immunopharmacol* 2003; 3(9):1247–1255
- 82.** Kloverpris S, Mikkelsen JH, Pedersen JH, Jepsen MR, Laursen LS, Petersen SV Oxvig C. Stanniocalcin-1 potently inhibits the proteolytic activity of the metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein-A. *J Biol Chem* 2015; 290(36):21915–21924
- 83.** Chang AC, Hook J, Lemckert FA, McDonald MM, Nguyen MA, Hardeman EC, Little DG, Gunning PW, Reddel RR. The murine stanniocalcin 2 gene is a negative regulator of postnatal growth. *Endocrinology* 2008; 149(5):2403–2410.
- 84.** Miller, B. S., Bronk, J. T., Nishiyama, T., Yamagiwa, H., Srivastava, A., Bolander, M. E., & Conover, C. A. Pregnancy associated plasma protein-A is necessary for expeditious fracture healing in mice. *J endocrinol* 2007; 192(3):505-513.
- 85.** Chen BK, Leiferman KM, Pittelkow MR, Overgaard MT, Oxvig C, Conover CA. Localization and regulation of pregnancy-associated plasma protein a expression in healing human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(9):4465-4471.
- 86.** Guo Y, Bao Y, Guo D, Yang W. Pregnancy-associated plasma protein a in cancer: expression, oncogenic functions and regulation. *J Mol Endocrinol* 2018;61(1):T1-T10
- 87.** Bulut I, Coskun A, Ciftci A, Cetinkaya E, Altıay G, Caglar T and Gulcan E. Relationship between pregnancy-associated plasma protein-A and lung cancer. *Am J Med Sci* 2009;337: 241-244.
- 88.** Mansfield AS, Visscher DW, Hart SN, Wang C, Goetz MP, Oxvig C et al. Pregnancy-associated plasma protein-A expression in human breast cancer. *Growth Horm IGF Res* 2014;24(6):264-7

- 89.** Espelund U, Renehan AG, Cold S, Oxvig C, Lancashire L, Su Z et al. Prognostic relevance and performance characteristics of serum IGFBP-2 and PAPP-A in women with breast cancer: a long-term Danish cohort study. *Cancer medicine* 2018;7(6):2391-404.
- 90.** Heitzeneder S, Sotillo E, Shern JF, Sindiri S, Xu P, Jones R et al. Pregnancy-Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) in Ewing Sarcoma: Role in Tumor Growth and Immune Evasion. *J Natl Cancer Inst* 2019;111(9):970-982
- 91.** Tanaka Y, Kobayashi H, Suzuki M, Hirashima Y, Kanayama N, Terao T. Genetic downregulation of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) by bikunin reduces IGF-I-dependent Akt and ERK1/2 activation and subsequently reduces ovarian cancer cell growth, invasion and metastasis. *Int J Cancer*. 2004;109(3):336-47
- 92.** Zhou CK, Check DP, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Ferlay J, Bray F, Cook MB, Devesa SS. Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: an analysis of time trends overall and by age group. *International journal of cancer*. 2016;138(6):1388-400.
- 93.** Li J, Djenaba JA, Soman A, Rim SH, Master VA. Recent trends in prostate cancer incidence by age, cancer stage, and grade, the United States, 2001–2007. *Prostate cancer* 2012;2012:691380.
- 94.** Reese AC, Cowan JE, Brajtbord JS, Harris CR, Carroll PR, Cooperberg MR. The quantitative Gleason score improves prostate cancer risk assessment. *Cancer*. 2012;118(24):6046-54.
- 95.** Tolonen TT, Kujala PM, Tammela TL, Tuominen VJ, Isola JJ, Visakorpi T. Overall and worst Gleason scores are equally good predictors of prostate cancer progression. *BMC urology* 2011;11(1):21.
- 96.** Rapiti E, Schaffar R, Iselin C, Miralbell R, Pelte MF, Weber D, Zanetti R, Neyroud-Caspar I, Bouchardy C. Importance and determinants of Gleason score undergrading on biopsy sample of prostate cancer in a population-based study. *BMC urology* 2013;13(1):19.
- 97.** Reese AC, Cooperberg MR, Carroll PR. Minimal impact of clinical stage on prostate cancer prognosis among contemporary patients with clinically localized disease. *The Journal of urology* 2010;184(1):114-9.
- 98.** Hernandez DJ, Nielsen ME, Han M, Partin AW. Contemporary evaluation of the D'amico risk classification of prostate cancer. *Urology* 2007;70(5):931-5.
- 99.** Loeb S, Lilja H, Vickers A. Beyond PSA: Utilizing Novel Strategies to Screen Men for Prostate Cancer. *Current opinion in urology* 2016;26(5):459.
- 100.** Otsubo S, Yokomizo A, Mochida O, Shiota M, Tatsugami K, Inokuchi J et al. Significance of prostate-specific antigen-related factors in incidental prostate cancer treated by holmium laser enucleation of the prostate. *World journal of urology* 2015;33(3):329-33.
- 101.** Thomsen J, Hjortebjerg R, Espelund U, Ørtoft G, Vestergaard P, Magnusson NE et al. PAPP-A proteolytic activity enhances IGF bioactivity in ascites from women with ovarian carcinoma. *Oncotarget* 2015;6(31):32266.

- 102.** Boldt HB, Conover CA. Overexpression of pregnancy-associated plasma protein-A in ovarian cancer cells promotes tumor growth in vivo. *Endocrinology* 2011;152(4):1470-1478.
- 103.** Pan H, Hanada S, Zhao J, Mao L, Ma MZQ. Protein secretion is required for pregnancy-associated plasma protein-A to promote lung cancer growth in vivo. *PLoS one* 2012;7(11):48799.
- 104.** Mikkelsen JH, Resch ZT, Kalra B, Savjani G, Kumar A, Conover CA et al. Indirect targeting of IGF receptor signaling in vivo by substrate-selective inhibition of PAPP-A proteolytic activity. *Oncotarget* 2014;5(4):1014–1025.
- 105.** Cechova M, Chocholaty M, Zima T, Babjuk M, Kalousova M. The Significance of Pregnancy-associated Plasma Protein a Serum Concentration in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Anticancer research* 2019;39(6):3249-53.
- 106.** Bayes-Genis A1, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes DR Jr et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *The New England Journal of medicine* 2001;345(14):1022-9.
- 107.** Conover CA. Role of PAPP-A in aging and age-related disease. *Experimental Gerontology* 2013;48(7):612-3.
- 108.** Talay F, Tosun M, Yaşar ZA, Kar Kurt Ö, Karğı A, Öztürk S et al. Evaluation of Pregnancy-Associated Plasma Protein-A Levels in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Associations with Disease Severity. *Inflammation* 2016;39(3):1130-3.

## 7.EKLER

### 7.1 ÖZGEÇMİŞ

#### I. Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: Dr. Kamil Saraç

Doğum Yeri ve Tarihi: Kütahya 27.03.1987

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni Durumu: Bekar

İletişim adresi ve telefonu: kamilsaracdr@gmail.com tel: 05054372650

Yabancı dili: İngilizce

#### II- Eğitimi

SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği 2020

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi 2011

Özel Zafer Lisesi 2005

Kazım Özer İlköğretim Okulu 1998

#### III- Ünvanları

Asistan doktor

#### IV- Mesleki Deneyimi

SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği 2014- Halen

#### V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

#### VI- Bilimsel İlgi Alanları

**Yayınları:** Islamoglu E, Cekic B, Yildiz A, Sarac K, Karamik K, Savas M.

Does Robot-Assisted Radical Prostatectomy Affect Renal Intravascular Parameters and Glomerular Filtration Rate?. Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques 2019 ;29(4):445-448

#### VII- Bilimsel Etkinlikleri

27. Ulusal Üroloji Kongresi K.K.T.C. Ekim 2018

12. Ulusal Androloji Kongresi Bodrum Mayıs 2017

