



T.C.

İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI

PROSTAT KANSERİ TANILI HASTALARDA ÜROTENSİN 2
PLAZMA DÜZEYİNİN KLİNİK ÖNEMİ

UZM.DR. ÇİĞDEM DİNÇKAL
ORCID ID: 0000-0002-0780-295X
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF.DR. YÜKSEL KÜÇÜKZEYBEK

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR. ZEYNEP GÜLSÜM GÜÇ

İZMİR-2024

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI

PROSTAT KANSERİ TANILI HASTALARDA ÜROTENSİN 2
PLAZMA DÜZEYİNİN KLİNİK ÖNEMİ

UZM.DR. ÇİĞDEM DİNÇKAL
ORCID ID: 0000-0002-0780-295X
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF.DR. YÜKSEL KÜÇÜKZEYBEK

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR. ZEYNEP GÜLSÜM GÜÇ

İZMİR-2024

İÇİNDEKİLER

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI.....	ii
ETİK BEYAN.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER.....	xii
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi.....	1
1.2. Araştırmanın Amacı.....	2
1.3. Araştırmanın Hipotezleri.....	2
1.4. Araştırmanın Önemi ve Yaygın Etkisi.....	2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi.....	3
2.2. Prostat Kanseri Risk Faktörleri	5
2.3. Prostat Kanseri Histolojisi ve Patolojisi.....	9
2.4. Prostat Karsinogenezi	15
2.5. Prostat Kanseri Tanı ve Tedavisi	21
2.6. Prostat Kanseri Prognozu.....	34
2.7. Prostat Kanserinde Biyobelirteç Kullanımı	35
2.8. Prostat Kanserinde Ürotensin 2'nin Yeri	46
2. GEREÇ VE YÖNTEM	55
3.1. Araştırmanın Türü.....	55
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman.....	55
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örnekleme	55
3.4. Çalışma Materyali	56
3.5. Araştırmanın Değişkenleri	56
3.6. Veri Toplama Araçları	56
3.7. İstatistiksel Analiz.....	57
3.8. Araştırma Takvimi	58
3.9. Etik İzinler	58
3. BULGULAR.....	59
4. TARTIŞMA	72
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	79
6. KAYNAKLAR	80

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Uzmanlık tez jürisi tarafından onaylanan uzmanlık tezimin tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir şekilde kullanıma açma iznini İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi'ne verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır. Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

24/04/2024

İmza

Çiğdem DİNÇKAL

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, “Prostat Kanseri Tanılı Hastalarda Ürotensin 2 Plazma Düzeyinin Klinik Önemi” başlıklı çalışmamın, Tez danışmanım Prof.Dr Yüksel Küçükzeybek ve ikinci tez danışmanım Doç.Dr.Zeynep Gülsüm Güç danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

24/04/2024

İmza

Çiğdem DİNÇKAL

TEŞEKKÜR

Başta tez danışmanım olan ve akademik yolculuğumda bana destek olan, bu süreçte desteğini her zaman hissettiğim sayın hocam Sayın Prof.Dr.Yüksel Küçükzeybek'e, tezimin oluşum sürecinde desteklerini benden esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Zeynep Gülsüm Güç'e, Sayın Doç. Dr. Tarık Salman'a, Sayın Prof. Dr. Ahmet Alacacioğlu'na saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca yan dal uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, emeği geçen Sayın Uzm.Dr Sinan Ünal'a, Sayın Doç.Dr. Yaşar Yıldız'a, Sayın Doç.Dr. Utku Oflazoğlu'na teşekkürü borç bilirim.

Hacettepe Tıp Fakültesi'nde iken aynı sıraları paylaştığım, yıllar sonra aynı hastanede birlikte çalışma fırsatı bulduğum hastanemiz Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Dr. Öğretim Üyesi olan çok değerli arkadaşım ve meslektaşım Dr. Huriye Erbak Yılmaz'a örneklerin analizi için kıymetli desteği için teşekkürlerimi sunarım.

Hastanemizde İç Hastalıkları asistanı olarak çalışan Sayın Dr. Gamze Özkan'a hasta dosyalarının taranması husundaki yardımları için, Ege Üniversitesi Biyoistatistik Ana Bilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalışan Dr. Semiha Özgül'e istatistiksel analiz konusunda kıymetli destekleri için ve de kliniğimizde birlikte çalıştığım meslektaşlarıma, tüm sağlık personelimize ayrı ayrı teşekkürlerimi borç bilirim.

En büyük teşekkür ve minnetlerimi yaşadığımız bu coğrafyada bize öncelikle kadın kimliğimizle bilimin izinde olmanın yollarını açan, önderimiz Gazi Mustafa Kemal Atatürk'e arz ederim.

Her zaman bana inanan ve güvenen, hedeflerim için yürüdüğüm bu zorlu yolda hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen; sabretmeyi, mutlu olmanın yollarını, şükretmeyi, keşfetmeyi, merak etmeyi, hayal etmeyi öğreten biricik annem ve babama; bana paylaşmayı öğreten canım kardeşime, ve tabiki beyaz düşüm, o çok sevdiğimiz denizlere her zaman aşk dolu baktığım sevgili eşim Dr. Mustafa DİNÇKAL'a, ve de bu düşün gerçeğe yansıyan beyaz, yumuk elleriyle bizi ideallerimizde tutan ailemizin en tatlı üyesi Mete DİNÇKAL'a...

ÖZET

PROSTAT KANSERİ TANILI HASTALARDA ÜROTENSİN 2 PLAZMA DÜZEYİNİN KLİNİK ÖNEMİ

Çiğdem DİNÇKAL

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı,

Yan Dal Uzmanlık Tezi İzmir, Türkiye, 2024

Amaç: Ürotensin-II, güçlü vazokonstriktör aktivitesi ile tanımlanan somatostatin benzeri siklik küçük bir peptittir(1). Ürotensin-II (ÜT-2) ve reseptörü (ÜTR), farklı epitel kanserlerinin oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir(2). Prostat kanserinde bugüne kadar, karsinogenezi için tanısal, prognostik ve terapötik potansiyele sahip genetik katkı sağlayan çok sayıda çalışma rapor edilmiştir. Bununla birlikte, ÜT-2'nin prostat karsinogenezindeki rolü henüz aydınlatılamamıştır. Prostat kanseri takibinde Prostat Spesifik Antijen (PSA)'ninin bir biyobelirteç olarak kullanılmasının çeşitli sınırlamaları vardır(3). Prostat kanserinin teşhisini ve izlenmesini iyileştirmek için daha doğru ve spesifik biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Çalışmamızda metastatik prostat kanseri hastalarında plazma ÜT-2 düzeyinin klinik öneminin ortaya konması, PSA düzeyi gibi klinik ve Gleason Skoru gibi patolojik parametrelerle korelasyonun ve prognostik öneminin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza 2023 yılı içerisinde İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne başvuran hastalar dahil edilmiştir. Hastaların demografik bilgileri onkoloji dosya sisteminden taranarak kaydedilmiştir. Plazma ÜT-2 düzeyinin ölçümleri İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda biyokimya uzmanı tarafınca yapılmıştır. ELİSA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi için Biotek (ELx800, USA) marka yarı otomatik ELİSA cihazında Urotensin 2 ELİSA (Elabscience lot no: E-EL-2047) kiti kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza 100 metastatik 47 kontrol grubu olmak üzere toplam 147 hasta dahil edildi. ÜT-2 düzeyi ile ilişkili olabilecek ek hastalıklar sırasıyla

Diabetes Mellitus, hipertansiyon, periferik arter hastalığı, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği ve sigara kullanım özellikleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$). ÜT-2 düzeyi de-novo ve de-novo olmayan metastaz grupları ile kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında her iki metastaz grubu da kontrol gruplarına göre daha yüksek ortalamaya sahipti ($p=0,004$). ÜT-2 için kesim noktası değeri 1,269 ng/mL olarak belirlendi. ÜT-2 duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer sırasıyla %81, %53, %79 ve %57 olarak bulundu.

Sonuçlar: Günümüzde PSA'nın verimini arttırmak ve yeni tümör belirteçleri bulabilmek için çalışmalar hızla devam etmektedir. Çalışmamızda metastatik prostat kanseri hastalarında ÜT-2 düzeyi istatistiksel olarak diğer gruplardan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Literatürde prostat kanserinde ÜT-2 plazma düzeyinin çalışıldığı ilk araştırma olup, ÜT-2 prostat kanserinde prognozu ön görmede önemli bir biyomarker olabilir.

Anahtar Kelimeler: Prostat Kanseri, Ürotensin 2 Plazma Düzeyi

ABSTRACT

CLINICAL SIGNIFICANCE OF UROTENSIN 2 PLASMA LEVEL IN PATIENTS DIAGNOSED WITH PROSTATE CANCER

Çiğdem DİNÇKAL

İzmir Kâtip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital

Department of Internal Medicine, Department of Medical Oncology,

Speciality Thesis, İzmir, Türkiye, 2024

Aim: Urotensin-II is a small somatostatin-like cyclic peptide characterized by its potent vasoconstrictor activity(1). Urotensin-II (UT-II) and its receptor (UTR) have been shown to play a role in the formation of different epithelial cancers (2). To date, many studies have been reported in prostate cancer that provide genetic contributions with diagnostic, prognostic and therapeutic potential for carcinogenesis. However, the role of urotensin-II in prostate carcinogenesis has not yet been elucidated. There are several limitations to using PSA as a biomarker in prostate cancer follow-up(3). More accurate and specific biomarkers are needed to improve diagnosis and monitoring of prostate cancer. Our study aimed to reveal the clinical importance of plasma UT-2 level in metastatic prostate cancer patients and to investigate its correlation and prognostic importance with clinical parameters such as PSA level and pathological parameters such as Gleason Score.

Methods: Patients who applied to Izmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital Medical Oncology Polyclinic in 2023 were included in our study. The demographic information of the patients was scanned from the oncology file system and recorded. Measurements of plasma ÜT-2 level were made by a biochemistry specialist at İzmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital Biochemistry Laboratory. For the ELISA method, Urotensin 2 ELISA (Elabscience lot no: E-EL-2047) kit was used in the Biotek (ELx800, USA) semi-automatic ELISA device.

Results: A total of 147 patients, 100 metastatic and 47 control groups, were included in our study. No statistically significant difference was observed between the groups

in terms of additional diseases that may be related to UT-2 level: Diabetes Mellitus, hypertension, peripheral artery disease, coronary artery disease, chronic renal failure and smoking characteristics ($p>0.05$). When the PT-2 level was compared between the de-novo and non-de-novo metastasis groups and the control groups, both metastasis groups had a higher average than the control groups ($p = 0.004$). The cut-off value for UT-2 was determined as 1.269 ng/mL. UT-2 sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were found to be 81%, 53%, 79% and 57%, respectively.

Conclusion: Today, studies are continuing rapidly to increase the efficiency of PSA and to find new tumor markers. In our study, UT-2 levels in metastatic prostate cancer patients were found to be statistically higher than other groups. This is the first study in the literature to study the UT-2 plasma level in prostate cancer, and UT-2 may be an important biomarker in predicting prognosis in prostate cancer.

Keywords: Prostate Cancer, Urotensin 2 Plasma Level

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADT	: Androjen Deprivasyon Tedavisi
AIPC	: Androjen Bağımsız Prostat Kanseri
AMACR	: Alfa-Metilasil-Coa Rasemaz
APC	: Adenomatöz Polipozis Koli
AR	: Androjen Reseptörü
AR-V7	: Androgen Receptor Splice Variant 7
ARPI	: Androjen Reseptör Inhibitörleri
ASI	: Androjen Sinyal Inhibitörü
ATM	: Ataksi-Telanjiektazi Gen Mutasyonu
ATR	: Ataksi-Telanjiektazi ve Rad3 İlişkili Gen
AUC	: Eğri Altındaki Alan
AVPC	: Agresif Varyant Prostat Kanseri
BAI1	: Brain angiogenesis inhibitor 1 (BAI1)
BCL-2	: B-hücreli lenfoma 2
BRCA1/2	: BReast CAncer gene 1 /2
BPH	: Benign Prostat Hiperplazisi
CAF	: Kansere İlişkili Makrofajlar
CAFs	: Kansere İlişkili Fibroblastlar
cfDNA	: Dolaşan Hüresiz (Cf) Dna
CGA	: Chromogranin A
CLIA	: Klinik Laboratuvar İyileştirme Değişiklikleri
CRPC	: Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri
CSC	: Kansere Kök Hücre
CTC	: Dolaşan Tümör Hüresi
ctDNA	: Tümör (Ct) Dna'sı
CXCL12	: C-X-C Motifli Kemokin 12
CXCR4	: C-X-C chemokine receptor type 4
DBD	: DNA Bağlayıcı Alan
DDR	: DNA Hasar Yanıtı
DNPC	: Çift Negatif Prostat Kanseri

DRM	: Dijital Rektal Muayane
EAU	: Avrupa Üroloji Birliği
ELİSA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMT	: Epitelyal Mezenkimal Transformasyon
ERK 1/2	: Ekstraselüler Signal Regulated Kinase
ET-1	: Endothelin-1
EZH2	: Enhancer of Zeste Homolog 2
FFPE	: Formalinle Sabitlenmiş Parafine Gömülü
FOXA1	: Forkhead box A1
Ga-68 PSMA	: Galyum 68 Prostat Spesifik Membran Antijeni Pozitron Emisyon
PET/BT	Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi
GSTP1	: Glutasyon S-transferaz pi 1 Geni
GPS	: Genomik Prostat Skoru
GS	: Gleason Skoru
GSTP1	: Glutasyon S-Transferazı 1
H&E	: Hematoksilen ve Eosin
HSP	: Heat Shock Proteins
ISUP	: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği
KEGG	Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes
LBD	: Ligand Bağlayıcı Alan
MAPK	: Mitogen Activated Protein Kinases
mCRPC	: Metastatik Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri
mCSPC	: Metastatik Kastrasyon Duyarlı Prostat Kanseri
MIBC	: Kasa Invaziv Mesane Kanseri
miRNA	: Mikro RNA
mRNA	: Messenger RNA
MYC	: MYC proto-onkogeni
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NE	: Nöroendokrin Hücreler
NEPC	: Nöroendokrin Prostat Kanseri
NGS	: Yeni Nesil Dizileme
NKX3. 1	: NK3 Homeobox 1
nmCRPC	: Nonmetastatik Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri

NMIBC	: Kasa Invaze Olmayan Mesane Kanseri
OS	: Overall Survival
PARPi	: Poli ADP-Riboz Polimeraz Inhibitörleri
PCSC	: Prostat Kanseri Kök Hücreleri
PFS	: Progression-Free Survival
PHI	: Prostate Health Index
PIN	: Prostatik Intraepitelyal Neoplazi
PKC	: Protein Kinase C
PRAD	: Prostat Adenokarsinomu
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
PSMA	: Prostate Specific Membrane Antigen
PTEN	: Phosphatase and Tensin Homolog
RAD51	: DNA repair protein RAD51 homolog 1
RANK/RAN	: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa Beta/ Ligand
KL	
RASSF2	: RAS Association Domain Family Member 2
RB1	: Retinoblastoma Protein
RP	: Radikal Prostatektomi
RT-PCR	: Ters Transkripsiyon-Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SMAD4	: SMAD Family Member 4
SPOP	: Speckle Type BTB/POZ Protein
SYP	: Synaptophysin
TAM	: Tümör İlişkili Makrofajlar
TME	: Tümör Mikroçevresi
TMPRSS2-	: Transmembrane Protease Serine 2:ETS-Related Gene
ERG	
TNM	: Tümör-Nod-Metastaz
ÜRİP	: Ürotensin ile İlişkili Peptit
USPSTF	: ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücü
ÜT-2	: Ürotensin-2
ÜTR	: Ürotensin-2 Reseptörü
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

Şekil 1: Erkek Kanserlerinin İnsidans Oranlarındaki Eğilimler, ABD, 1975–2020....	4
Şekil 2: Prostat Kanseri ve Predispozan Faktörler	6
Şekil 3: Prostat Bezi Histolojisi.....	10
Şekil 4: Prostat Epitelinin Hücresel Mimarisinin Şematik Gösterimi.....	11
Şekil 5: Prostat kanserinin histolojik özellikleri(38)	13
Şekil 6: Androjenden Bağımsız Prostat Kanserinin Özellikleri	14
Şekil 7: Prostat İnflamasyonu Gelişimine Yatkınlık Sağlayan Potansiyel Risk Faktörleri ve Bunların Prostat Kanseri Başlangıcı ve İlerlemesi Üzerindeki Etkileri	15
Şekil 8: Prostat Kanseri Karsinogenezisi.....	16
Şekil 9: Prostat Kanseri Gelişiminde PI3K/AKT, RAS/MAPK ve STAT3 Sinyal Yolakları.....	17
Şekil 10: Prostat Tümörögenезisinde Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Gelişimi	18
Şekil 11: KEGG Prostat Kanseri Yolakları	19
Şekil 12: İnsan Prostat Kanserinin Histopatolojik ve Moleküler İlerlemesi	20
Şekil 13: CRPC Gelişiminde Tümör Mikroçevresinin Etkisi	21
Şekil 14: Prostat Kanseri Yönetimi	27
Şekil 15: Prostat kanseri tedavi şeması, NCCN Version 2023	34
Şekil 16: Prostat kanseri biyobelirteçlerinin tanımlanması için biyomateryaller.....	37
Şekil 17: Androjen Reseptörü (AR-FL) ve AR-V7 Ek Varyantı	44
Şekil 18: Prostat kanseri yönetiminde biyobelirteçlerin rolü	45
Şekil 19: İnsan ÜT-2 için Aminoasit Dizisinin Temsili ve Çeşitli Türlerden ÜT-2 ve ÜRP'nin Birincil Yapılarının Karşılaştırılması.....	47
Şekil 20: İnsan Ürotensin 2 Reseptör Yapısının Şematik Gösterimi.....	48
Şekil 21: ÜTR'nin Intraselüler Etki Mekanizması (132)	49
Şekil 22: ÜT-2'nin Tümör Biyolojisindeki Rolü	50
Şekil 23: Hasta Popülasyonu	56
Şekil 24: Ürotensin 2 Düzeyinin Metastatik ve Diğer Gruplar Arasındaki Dağılımı	67
Şekil 25: Ürotensin 2 Düzeyinin De-novo ve De-novo Olmayan Metastatik Grup ve Diğer Gruplar Arasındaki Dağılımı	67
Şekil 26: Ürotensin 2 Düzeyinin metastaz ve kontrol grup ayırt ediciliği: ROC analizi	68

TABLULAR

Tablo 1: Prostat Kanseri Seçilmiş Risk Faktörleri	9
Tablo 2: İlerlemiş veya ölümcül prostat kanserinin seçilmiş risk faktörleri	9
Tablo 3: Prostat Tümörlerinin Hiyerarşik Taksonomik Sınıflandırılması WHO 2022	12
Tablo 4: Prostat Kanseri TNM evrelemesi AJCC 8, 2017	24
Tablo 5: Lokalize Prostat Kanserinde Klinik Risk Sınıflaması, NCCN 2024	25
Tablo 6: Metastatik kastrasyona duyarlı prostat kanserinde sistemik tedavinin pivotal randomize kontrollü çalışmaların özeti (51)	29
Tablo 7: Kastrasyona dirençli prostat kanserinde pivotal randomize kontrollü çalışmaların özeti	30
Tablo 8: Prostat Kanserinde FDA veya CLIA Tarafından Onaylanmış Kan, İdrar ve Doku Temelli Biyobelirteçler	38
Tablo 9: Prostat Kanserinde Potansiyel Prognostik veya Prediktif Biyobelirteçler..	46
Tablo 10: Neoplastik Olmayan Hastalıklarda ÜTR Durumu (2)	52
Tablo 11: Neoplastik Hastalıklarda ÜTR Durumu (2).....	53
Tablo 12: Sağlıklı Kontrol Grupları ve Hastalıklı Gruplardaki ÜT-2 Seviyeleri (138)	54
Tablo 13: ÜT-2 ELİSA Kit Özellikleri	57
Tablo 14: Metastatik Hastalar ile Kontrol Grupları Arasındaki Klinik ve Demografik Verilerin Karşılaştırılması.....	59
Tablo 15: Patolojik Veriler.....	61
Tablo 16: De-Novo ve De-Novo Olmayan Metastatik Hastalar ile Kontrol Grupları Arasındaki Demografik ve Klinik Verilerin Karşılaştırılması.....	62
Tablo 17: Metastatik Hastaların Klinik ve Patolojik Özellikleri.....	63
Tablo 18: Komorbiditeler ile Ürotensin 2 düzeyi (ng/mL) ilişkisi	64
Tablo 19: Metastaz ve Kontrol Grupları Arasında Ürotensin 2 Karşılaştırılması	66
Tablo 20: Metastatik (de-novo vs de-novo olmayan) ve Kontrol Grupları Arasında Ürotensin 2 Karşılaştırılması	66
Tablo 21: Belirlenen Kesim Noktası Değerine Göre Ürotensin 2'nin Doğruluk Göstergeleri	69
Tablo 22: Metastatik Hastaların Gleason Skorları ile Ürotensin 2 düzeylerinin karşılaştırılması	69

Tablo 23: Kastrasyon dirençli ve duyarlı metastatik hastaların Ürotensin 2 düzeyi açısından karşılaştırılması	70
Tablo 24: Metastaz bölgeleri ile Ürotensin 2 düzeyi karşılaştırılması.....	70
Tablo 25: Gruplarda Ürotensin 2 Korelasyonları.....	71



1. GİRİŞ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Prostat kanseri dünya genelinde ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) en sık tanı alan kanserlerden biridir ve erkekler arasında kanserden ölümlerde ikinci sıradadır (4). Biyobelirteçler, prostat kanseri tanısı, prognozu ve tedavi yönetimi için önemli bir rol oynar. PSA (Prostat Spesifik Antijen), prostat kanseri taramasında ve tedaviye yanıt takibinde yaygın olarak kullanılan bir belirteçtir. Ancak PSA, spesifik olmaması nedeniyle yanlış pozitif sonuçlara ve gereksiz biyopsilere yol açabilir (5). Yeni biyobelirteçler, prostat kanserinin daha doğru bir şekilde tanımlanmasına ve tedavi planının kişiselleştirilmesine yardımcı olabilir. Klinisyenler için çeşitli tanısal biyobelirteçler mevcut olsa da, bu biyobelirteçlerin klinik etkinliğini değerlendirmek için çok az sayıda karşılaştırmalı çalışma yapılmıştır (6). Bu nedenle, metastatik prostat kanserinde daha spesifik ve güvenilir biyobelirteçler arayışı devam etmektedir.

Ürotensin-2 (ÜT-2) ve reseptörü (ÜTR), farklı epitel kanserlerinin oluşumunda rol oynar. Son yıllarda özellikle ÜTR'nin prostat, kolon, mesane, meme kanseri ve glioblastoma, hepatoselüler kanser hücrelerinde aşırı eksprese edildiği bulunmuştur (2). ÜT-2, güçlü vazokonstriktör aktivitesi ile tanımlanan somatostatin benzeri siklik küçük bir peptittir (1). Keşfedilmesinden kısa bir süre sonra, birçok hastalık durumunda yer aldığı ve tümörler dahil olmak üzere çeşitli dokularda ekspresyonu gösterilmiştir. Ayrıca, ÜT-2'nin anjiyogenezin yanı sıra hücre proliferasyonu ve tümör biyolojisinin önemli katkısı olduğunu gösteren güçlü kanıtlar vardır (7). Prostat kanserinde bugüne kadar, karsinogenezis için tanısal, prognostik ve terapötik potansiyele sahip genetik katkı sağlayan çok sayıda çalışma rapor edilmiştir. Bununla birlikte, ÜT-2'nin prostat karsinogenezindeki rolü henüz aydınlatılamamıştır. Bu bilgiler ışığında metastatik prostat kanseri hastalarında kontrol grubuna göre (benign prostat hiperplazisi, lokal/lokal ileri grup olacak şekilde) plazma ÜT-2 düzeyinin klinik parametrelerle korelasyonunu inceledik. ÜT-2 prognozu ön görmede önemli bir biyomarker olabilir.

1.2. Araştırmanın Amacı

PSA'nın prostat kanseri için bir biyobelirteç olarak kullanılmasının çeşitli sınırlamaları vardır. Özgüllükten yoksundur, genellikle yanlış pozitiflere yol açar ve hastalığın hafif ve agresif formları arasında ayırım yapamaz (3). Ayrıca, organa özgü değildir, bu da iyi huylu durumlarda yüksek seviyelere yol açabilir (8). Sonuç olarak, prostat kanserinin teşhisini ve izlenmesini iyileştirmek için daha doğru ve spesifik biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Bening prostat hiperplazisi, lokal/lokal ileri prostat kanseri ve metastatik prostat kanseri hastalarında plazma ÜT-2 düzeyinin PSA düzeyi gibi klinik ve Gleason Skoru gibi patolojik parametrelerle korelasyonun ve prognostik öneminin araştırılması amaçlanmıştır.

1.3. Araştırmanın Hipotezleri

Çalışmamızın hipotezi; prostat kanseri hastalarında serum ÜT-2 düzeyinin klinik parametrelerle korelasyonu prognozu ön görmede ve klinik takipte önemi vardır. ÜT-2 prostat kanserinde prognozu ön görmede önemli bir biyomarker olabilir.

1.4. Araştırmanın Önemi ve Yaygın Etkisi

PSA tümör belirteci olarak kullanılmaya başlaması, prostat kanserinin tedavi ve takibinde yeni bir çığır açmıştır. PSA'nın yaygın kullanımı ve tarama yöntemleri, tanı sıklığını arttırmış olsa da prostat kanserine bağlı metastaz ve ölümleri belirgin olarak azaltmıştır (9). Günümüzde PSA'nın verimini arttırmak ve yeni tümör belirteçleri bulabilmek için çalışmalar devam etmektedir. Prostat kanserinde biyobelirteçlerin asıl amacı tanısal ve prognostik doğruluğun iyileştirilmesidir. Günümüzde biyomarker araştırmaları, birçok alan için giderek daha ilgi çekici hale gelmeye başlamıştır. Prostat kanserinde kullanılan PSA teşhis ve prognozda için önemli bir parametredir, fakat spesifitesi yüksek olmadığından hastalığın takibi için her zaman uygun bir marker olmayabilir (8). Biz de çalışmamızda yeni bir biyomarker arayışı ile öncelikle ÜT-2'nin prostat kanserinde biyomarker olabileceğini ortaya koymak ve bu konuda ileri düzey araştırmaların temelini atmayı amaçlıyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi

Prostat kanseri dünya genelinde erkeklerde en sık görülen ikinci kanser türü ve erkeklerde kanserden ölümlerin beşinci en yaygın nedenidir; ABD’de ise erkeklerde en sık görülen kanser türü ve erkeklerde kanserden ölümlerin ikinci en yaygın nedenidir (10, 11). 2024 kanser istatistik verilerine göre ABD’de beklenen yeni prostat kanseri vaka sayısı 299.010 iken, beklenen ölüm sayısı ise 35,250’dir (4).

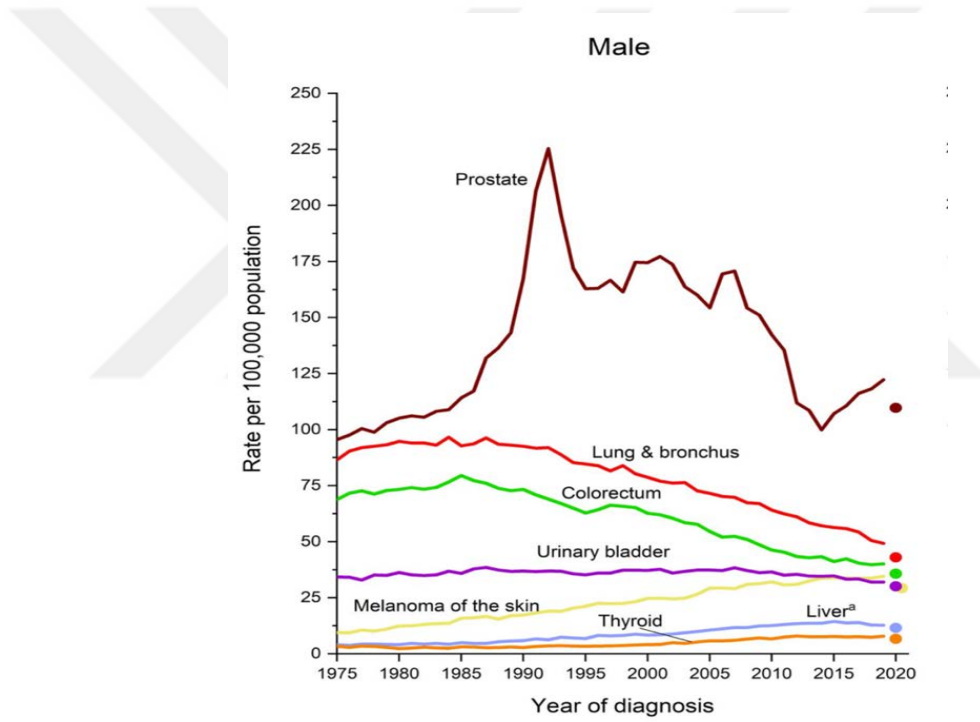
Prostat kanseri ülkemizde erkeklerde akciğer kanserinden sonra en sık görülen kanserlerin başında gelmektedir. Türkiye’de en son 2018 yılında yapılan kanser istatistikleri analizine göre yaşa standardize kanser hızı erkeklerde yüz binde 262,4 kadınlarda ise yüz binde 188,0’dır. Toplamda kanser insidansı ise yüz binde 225,2’dir. Cinsiyete göre en sık görülen 10 kanserin yaşa standardize edilmiş hızlar içerisinde 100.000 de 40.3 ile prostat kanseri 2.sırada yer almaktadır (12).

Türkiye’de kanser görülme sıklığı hem erkeklerde hem de kadınlarda Avrupa, Kanada, Amerika, Avusturalya gibi bölgelere göre daha düşüktür. Dünyada ilk sırada görülen kanserler örüntüsü benzerlik göstermektedir. GLOBOCAN 2020 verilerine göre erkeklerde Kuzey Amerika, Güney Amerika, Avrupa’nın Batısı, Avustralya ve Afrika bölgelerinde prostat kanseri ilk sırada yer almakta iken; Türkiye’nin de içinde yer aldığı Asya ve Doğu Avrupa bölgelerinde ise akciğer kanseri ilk sırada yer almaktadır (10).

Tüm yaş gruplarında cinsiyete göre en sık görülen bazı kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları incelediğinde Türkiye’de akciğer kanseri 1.sırada %21, prostat kanseri ise %15 ile 2.sırada yer almaktadır. Erkeklerde en sık görülen kanserlerin yaşa özel hızları incelendiğinde 50 yaşından itibaren prostat kanseri görülme sıklığı yaşa göre belirgin şekilde artmaktadır (12).

Ülkemizde en sık görülen kanserin tanı sırasında evre dağılımları göz önüne alındığında prostat kanseri %70,9 lokalize, %12,4 bölgesel ve %16,7 uzak metastatik hastalıkla tanı almaktadır (12). ABD’de ise prostat kanserinin evre dağılımı, 2016–2020 yılları arasında ırka göre farklılık göstermektedir (4).

Şekil 1’de gösterilen 1990’ların başındaki erkeklerde görülme sıklığındaki artış, daha önce tarama yapılmamış erkekler arasında PSA testinin hızlı ve yaygın bir şekilde uygulanmasının bir sonucu olarak asemptomatik prostat kanserinin tespit edilmesindeki artışı yansıtmaktadır (13). Bundan sonra, erkeklerde kanser görülme sıklığı 2013 yılına kadar genel olarak azalmış ancak o zamandan beri stabilize olmuştur. Prostat kanseri insidansı, ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücü’nün (USPSTF) aşırı teşhis ve aşırı tedaviden kaynaklanan zararları azaltmak için 2008 yılında 75 yaş ve üzeri erkekler ve 2012 yılında tüm erkekler için tarama yapılmamasını önermesinin ardından PSA testi ile teşhis edilen lokalize tümörlerin oranındaki düşüşler nedeniyle 2007’den 2014’e kadar neredeyse %40 oranında azalmıştır (5).



Şekil 1: Erkek Kanserlerinin İnsidans Oranlarındaki Eğilimler, ABD, 1975–2020

Bununla birlikte, 2014 yılından bu yana prostat kanseri insidans oranı yılda %3 oranında artmış olup, bu artış çoğunlukla 2011 yılı gibi erken bir tarihte başlayan bölgesel evre ve uzak evre tanıları için yıllık %4-%5’lik artışlardan kaynaklanmaktadır. Lokalize evre hastalık da 2014 yılında 100.000’de 73,5 iken 2019 yılında 100.000’de 84,8’e yükselmiştir, ancak bu eğilim henüz istatistiksel olarak anlamlı değildir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, ABD’de metastatik prostat

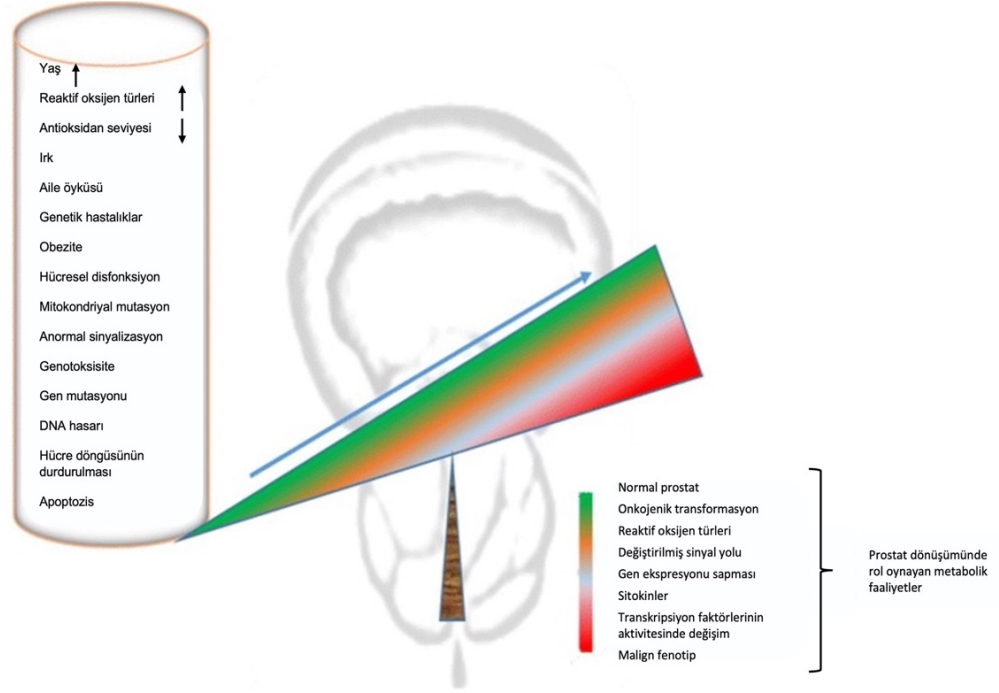
kanseri ile yaşıyan erkeklerin yarısından fazlasına başlangıçta lokalize veya bölgesel evre hastalık teşhisi konulduğu tahmin edilmektedir (14).

USPSTF'nin 2018 yılında son halini alan 2017 taslak bildirisinde 55-69 yaş arası erkeklerde bilgilendirilmiş karar verme tavsiyesini yükseltmesinin ardından PSA testi kullanımını biraz artmıştır, ancak genel olarak 50 yaş ve üzeri erkeklerde yalnızca %35 ve daha agresif hastalık nedeniyle en çok fayda sağlayan siyah erkekler arasında %31 oranında yetersiz kullanılmaya devam etmektedir (5).

Prostat kanseri taramasını teşvik eden çabalar neticesinde PSA tarama programları ile ABD'de 1975-2019 yılları arasında 5 yıllık göreceli sağkalım oranları %68 den %97'lere ulaşmıştır (15).

2.2. Prostat Kanseri Risk Faktörleri

Prostat kanseri için iyi bilinen risk faktörleri arasında etnik köken, yaş ve yaşadığı ülke bulunmaktadır. Aile geçmişi ve genetik yatkınlık da ek risk faktörleridir. Çeşitli predispozan faktörlerin prostat kanseri başlangıcına ve ilerlemesine katkıda bulunduğu varsayılmıştır. Yaş, ırk ve aile öyküsü baskın rol oynamakla birlikte kronik prostatit, diyet, ilaçlar ve radyasyona maruz kalma gibi çevresel faktörler prostat kanseri ile ilişkilidir. Anormal sinyalizasyon, genotoksisite, gen mutasyonu, DNA hasarı, hücre döngüsü durması, apoptoz ve mitokondriyal mutasyon gibi hücresel işlev bozuklukları da prostat kanseri karsinogenezini ve metastazını etkiler. Prostat kanserinde oksidatif stres, antioksidan ajanlar ve yaş, cinsiyet, ırk ve aile öyküsü gibi diğer predispozan faktörler arasındaki ilişki Şekil 2'de gösterilmektedir (16).



Şekil 2: Prostat Kanseri ve Predispozan Faktörler

Yaş

Prostat kanserinin yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Yaşın önemli bir risk faktörü olduğunu ortaya koyan 1954 yılında yayımlanan ve hala geçerliliğini koruyan bir otopsi serisinde, 6-7. dekatta olan vakaların %33'ünde, 8. dekatta %50'sinde, 9. dekatta %66'sında ve 10. dekatta neredeyse tüm vakalarda latent prostat kanseri odakları tespit edilmiştir (17).

Aile Öyküsü ve Germline Mutasyonlar

İnsan genomu üzerine yapılan çalışmalarda, prostat kanseri riskini arttıran, özellikle agresif prostat kanseri riskinde artışa sebebiyet veren 100'den fazla gen lokusu tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar arasında başlıca HOXB13, BRCA1, BRCA2, DNA eşleşme onarım genleri, ATM, CHEK2, PALB2, NBN ve RAD51D bulunmaktadır. Klinik kohort çalışmalarında, herhangi bir evreden bağımsız olarak vakaların %15 ile %17'sinin germline mutasyon barındırdığı gösterilmiştir. Non-metastatik prostat kanserli erkeklerin genetik verileri incelendiğinde, hastaların %15,6'sının patojenik genetik varyantlara (BRCA1, BRCA2, HOXB13, MLH1, MSH2, PMS2, MSH6, EPCAM, ATM, CHEK2, NBN ve TP53) sahip olduğu bulundu ve %10,9'unda DNA onarım genlerinde germline patolojik varyanti saptandı. Bu

patojenik varyantlar en yaygın olarak BRCA2 (%4,5), CHEK2 (%2,2), ATM (%1,8) ve BRCA1'de (%1,1) olarak tanımlanmıştır (18). Bu mutasyonların keşfi, bu mutasyonların varlığını güçlü bir şekilde gösteren aile öyküsüne sahip erkekler ve metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri olan erkekler için genetik test düşünülmesi için önerilere yol açmıştır (19). Genetik test için başvuran erkeklerin yaklaşık %20'sinde bilinen genetik varyasyon bulunurken, sadece %63'ünde genetik test kararını yönlendirecek önemli bir aile öyküsü bulunmaktadır (20).

BRCA1/2 ve ATM mutasyonları, ölümcül prostat kanseri olan erkeklerde önemli ölçüde daha yüksek oranlarda bulunmuştur. Genel olarak, genetik test, prostat kanseri araştırmasının yeni ve gelişmekte olan bir alanı olmaya devam etmektedir, ancak sonunda taramayı, risk stratifikasyonunu, tedavi agresifliğini ve ileri hastalık için hedeflenmiş sistemik tedaviyi bilgilendirebilir (21).

Obezite ve Metabolik Sendrom

Hem artmış vücut kitle indeksi hem de metabolik sendromun ek bileşenleri (örneğin, hiperinsülinemi, bel çevresi), hem artmış prostat kanseri insidansı hem de muhtemelen kesin tedavi sonrası artmış nüks riski ile değişken bir şekilde ilişkilendirilmiştir (22). Popülasyon düzeyinde bakıldığında, metformin kullananların, kullanmayanlara göre daha düşük prostat kanseri tanısı riskine sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak metaanaliz çalışmalarının verileri incelendiğinde metformin kullanımı ile prostat kanseri arasında ilişki saptanmamıştır (23).

Mikrobiyota

Artan kanıtlar, bağırsak ve ürogenital mikrobiyomun prostat kanserinde bir rol oynadığını göstermektedir. Banerjee ve arkadaşları, prostat kanseri örneklerindeki mikrobiyom imzasının (viral, bakteriyel, fungal ve parazitik unsurlar) benign prostat hiperplazisi (BPH) kontrol grubundaki mikrobiyom imzasından farklı olduğunu bulmuşlardır. Bu yazarlar ayrıca farklı kanser dereceleri, evreleri ve skorları ile ilişkilendirilen üç ayrı prostat kanseri özgül mikrobiyom imzası tespit etmişlerdir (24). Bu bulgular, prostat kanserinin mikroorganizmaların varlığına ve etkisine dair yeni bir anlayışın kapısını aralamaktadır.

Hurst ve arkadaşları, dijital rektal muayene sonrası toplanan idrarda ve prostat ameliyatı örneklerinden salgılarda bakteri tespit ettiler ve bakteri varlığı ile prostat kanseri riski arasında bir ilişki olduğunu bildirdiler. Düşük riskli prostat kanseri olan hastalarda bakteri pozitif idrar örneklerinin yüzdesi %17 iken, yüksek riskli hastalarda bu oran %100'e yükseldi. Ayrıca, prostat kanseri metastazı olan hastaların idrar ve kanser dokusunda beş bakteri türünün *Fenollaria*, *Peptoniphilus*, *Anaerococcus*, *Porphyromonas* ve *Fusobacterium* artmış agresif prostat kanseri riski ile ilişkilendirildiğini belirttiler (25).

Beslenme ve Sigara

Sigara içme, beslenme takviyeleri ve/veya eksiklikleri ve diyet bileşenleri prostat kanseri insidansı ve/veya mortalitesi ile değişken bir ilişki göstermiştir. Örneğin Selenyum ve E vitamini takviyesi, prostat kanserinin önlenmesi için prospektif olarak değerlendirildi. Selenyum ve E Vitamini Kanser Önleme Çalışması'nın (SELECT) ilk raporunda, selenyum veya E vitamini takviyelerinin prostat kanseri riskini azaltmadığı, ancak E vitamini ile prostat kanseri riskinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış olduğu tespit edilmiştir (26).

Prostat kanserinin beslenme risk faktörleri açısından yapılan pek çok araştırmanın sonuçları henüz güçlü kanıtlar sunmamaktadır. Süt ürünleri ve kalsiyum tüketimi, günlük alınan kahve miktarı, uzun zincirli omega-3, çoklu doymamış yağ asitlerinin alımı, domates, kırmızı et ve işlenmiş et tüketimi, fitoöstrojenler, soya içeren gıda tüketimi, D vitamini, ilaçlar (testosteron, 5 alfa redüktaz inhibitörleri...), mesleki maruziyet (kadmiyum) gibi prostat kanseri ile ilişkili pek çok risk faktörü veya koruyucu faktör olarak literatürde verilmiştir. Prostat kanseri için seçilmiş risk faktörlerinin özeti Tablo 1 ve ilerlemiş veya ölümcül prostat kanserinin seçilmiş risk faktörleri için kanıt özeti ise Tablo 2'de özetlenmiştir (27). Bu risk faktörleri arasındaki heterojenlik, bunların prostat kanseri için risk faktörleri veya prostat kanseri şiddeti olarak sınıflandırılmadan önce daha ayrıntılı bir değerlendirmeye ihtiyaç duyduğunu göstermektedir (28).

Tablo 1: Prostat Kanseri Seçilmiş Risk Faktörleri

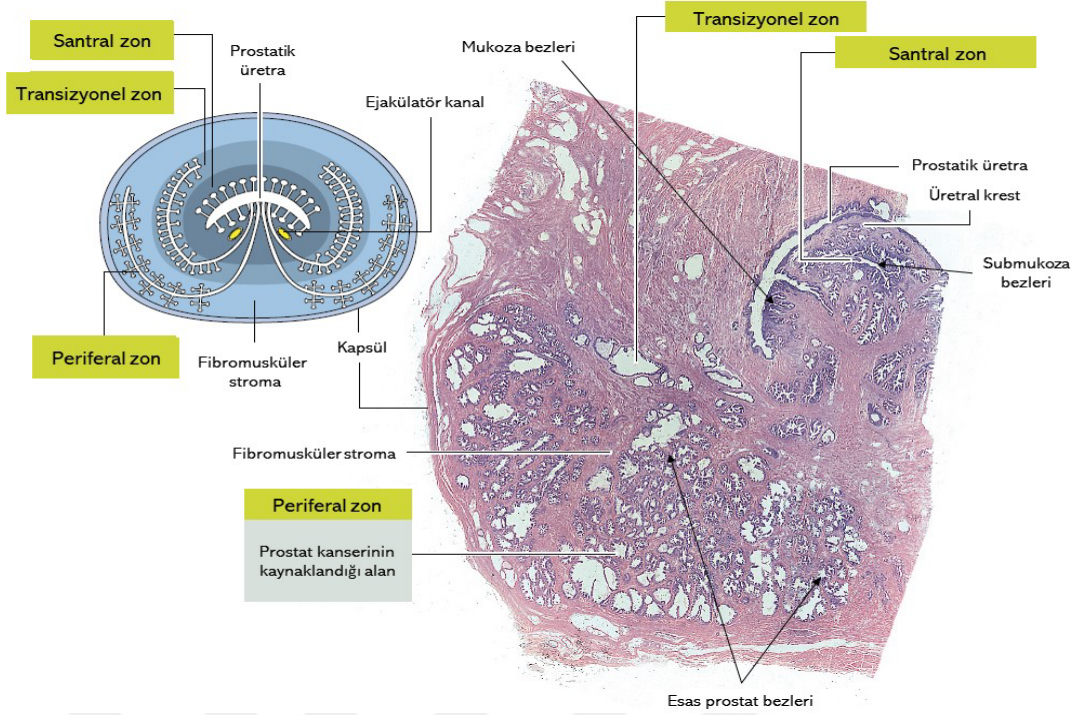
Risk Faktörü	Kanıt Düzeyi
Artmış Risk	
İleri yaş	Güçlü
Afrika kökenli olmak	Güçlü
Aile Öyküsü	Güçlü
Genetik Risk Lokusları	Güçlü

Tablo 2: İlerlemiş veya ölümcül prostat kanserinin seçilmiş risk faktörleri

Risk Faktörü	Kanıt Düzeyi
Artmış Risk	
Daha uzun boylu olmak	Güçlü
Obezite	Güçlü
Sigara	Güçlü
Azalmış Risk	
Fiziksel Aktivite	Güçlü

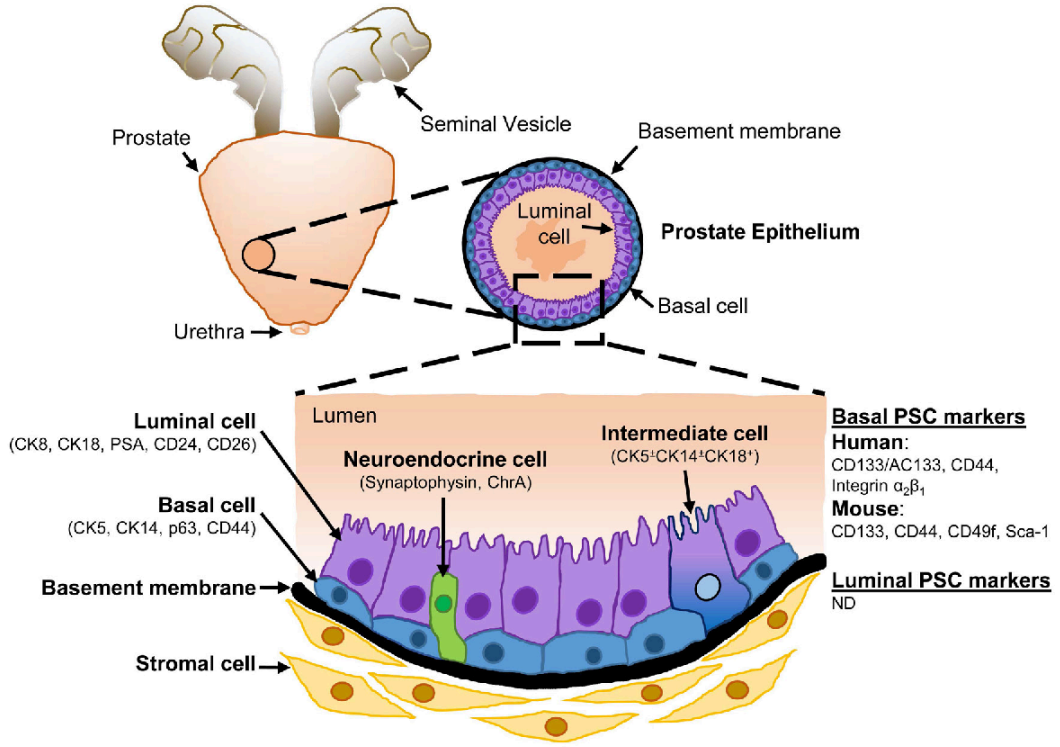
2.3. Prostat Kanseri Histolojisi ve Patolojisi

Prostat glandular dokuyu oluşturan çeşitli epitel hücreleri içerir. Yetişkin erkeklerde, prostat bezi seminal sıvı içinde bulunan salgı proteinlerinin üretimi sağlar. Prostat histolojisi üç ayrı bölgeden oluşur: Santral zon yalancı çok katlı epitelden oluşur ve bez hacminin %25'ini oluşturur. Periferal zon ise bezin %70'ini oluşturur. Transizyonel zon prostatın glandüler dokusunun %5-10'unu oluşturur ve periüretral alanda yerleşmiştir. Farklı bir fibromusküler bant dokusu transizyonel zon ile geri kalan glandüler kompartmanları birbirinden ayırır. Prostatın tübüloalveolar bezleri tek katlı ya da yalancı çok katlı (psödostratifiye) prizmatik epitel ile döşelidir. Bezleri son derece zengin bir fibromusküler stroma çevreler. Prostat bezi, düz kas liflerinden zengin bir fibroelastik kapsül ile örtülüdür (Şekil 3). Hücreler, granüllü endoplazmik retikulum ve Golgi aygıtı bakımından zengindir. Salgı ürünleri prostat-spesifik asit fosfataz, PSA, amilaz ve fibrinolizin içerir (29).



Şekil 3: Prostat Bezi Histolojisi

Prostat epiteli içinde, üç epitel hücre tipi mevcuttur: lüminal salgı hücreleri, bazal hücreler ve intermediate hücreler. Lüminal hücreler farklılaşmış androjen bağımlı hücre tipidir ve prostatik salgı proteinlerini lümene salgılar ve ejakülasyon sırasında semen pıhtılaşmasını önler. Lüminal hücreler androjen reseptörü (AR), CD24 ve CD26 hücre yüzeyi proteinlerinin yanı sıra CK8 ve CK18 ekspresyonu ile karakterize edilir. Bazal hücreler, lüminal hücreler ile bazal hücreler arasında bulunan membran, CD44, p63 ve CK5/14 proteinlerini ifade eder, düşük AR protein seviyeleri gösterir ve PSA eksikliği ile ifade edilir. İntermediate hücreler lüminal yerleşimli prostat gelişimi sırasında tomurcuklanan asinilerdeki hücreler bazal ve luminal hücrelerde bulunan sitokeratinleri ifade eder, ve bazal hücrelerin lüminal farklılaşması ile ilişkili hücrelerdir. Ayrıca bazal ve luminal hücreler arasında dağılmış olan nadir bir AR-negatif hücre tipi olan nöroendokrin hücreler prostat epitelinde şematize edilmiştir (Şekil 4)(30).



Şekil 4: Prostat Epitelinin Hüresel Mimarisinin Şematik Gösterimi

ChrA Kromogranin A; ND(not determined) belirlenmemiştir PSC:Prostat Stem Cell Prostat epiteli, salgı yapan luminal hücrelerden oluşan bir iç tabakadan oluşur. Bazal hücreler, luminal hücrelerin etrafında ve epitel ile stromal kompartman arasında bir bariyer görevi gören bazal membran ile temas halinde sürekli bir hücre tabakası oluşturur. Ara hücreler hem bazal hem de luminal belirteçleri gösterirken, nadir nöroendokrin hücreler epitel boyunca dağılmıştır. Her hücre tipini ayırt etmek için kullanılan belirteçler, insan ve murin prostat kök hücrelerini (PSC'ler) tanımlamak için kullanılan yüzey belirteçleri ile birlikte parantez içinde belirtilmiştir (30).

Prostat anatomik olarak lobar veya bölgesel 2 alt bölüme ayrılır. Sistoüretroskopide sıklıkla kullanılan lobar sınıflama anterior, posterior, median, sağ lateral ve sol lateral olmak üzere beş lobdan oluşur. Bölgesel inceleme ise sıklıkla patolojik incelemede kullanılır (31). McNeal prostatı dört bölgeye ayırır: periferik zon, santral zon (ejakülatör kanalları çevreler), transizyonel zon (üretrayı çevreler), anterior fibromusküler stroma (32, 33). Transizyonel zon genellikle benign prostat hiperplazisinin ortaya çıktığı zon olup prostat adenokarsinomunun %20'sinin bu zondan köken aldığı düşünülmektedir. Santral zon prostatın glandüler dokusunun %25'ini oluşturur ve ejakülatör kanalları çevreleyerek mesane tabanına kadar bir koni şeklinde uzanır. Periferik zon, prostat glandüler dokusunun en büyük kısmını (%70) oluşturur ve bezin posterolateral kısmında yerleşir. Prostat kanserinin %70'i bu zondan kaynaklanır ve kronik prostatitin en sık görüldüğü glandüler zondur (34).

Prostatik asiner adenokarsinom en sık görülen histolojik tip olup, benign epitelyal-stromal ilişkilerin bozulmasıyla birlikte anormal bir glandüler yapısal model gösterir. Prostat adenokarsinomunun yaklaşık 3/4'ü periferal zondan gelişmektedir. Prostat adenokarsinomunun patolojik tanısında çok büyük veya düzensiz infiltratif küçük bezlerin veya kribriform bezlerin varlığı, bazal hücrelerin kaybı ve nükleer atipi majör kriterleri oluşturmaktadır (35).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2016 prostat kanserinin taksonomik sınıflaması 2022 yılında güncellenmiş olup high grade prostatik intrepitelyal neoplazi ve tedavi ilişkili nöroendokrin prostatik karsinoma tanımı epitelyal prostat kanserinde güncel sınıflamada yerini almıştır (Tablo 3)(36).

Tablo 3: Prostat Tümörlerinin Hiyerarşik Taksonomik Sınıflandırılması WHO 2022

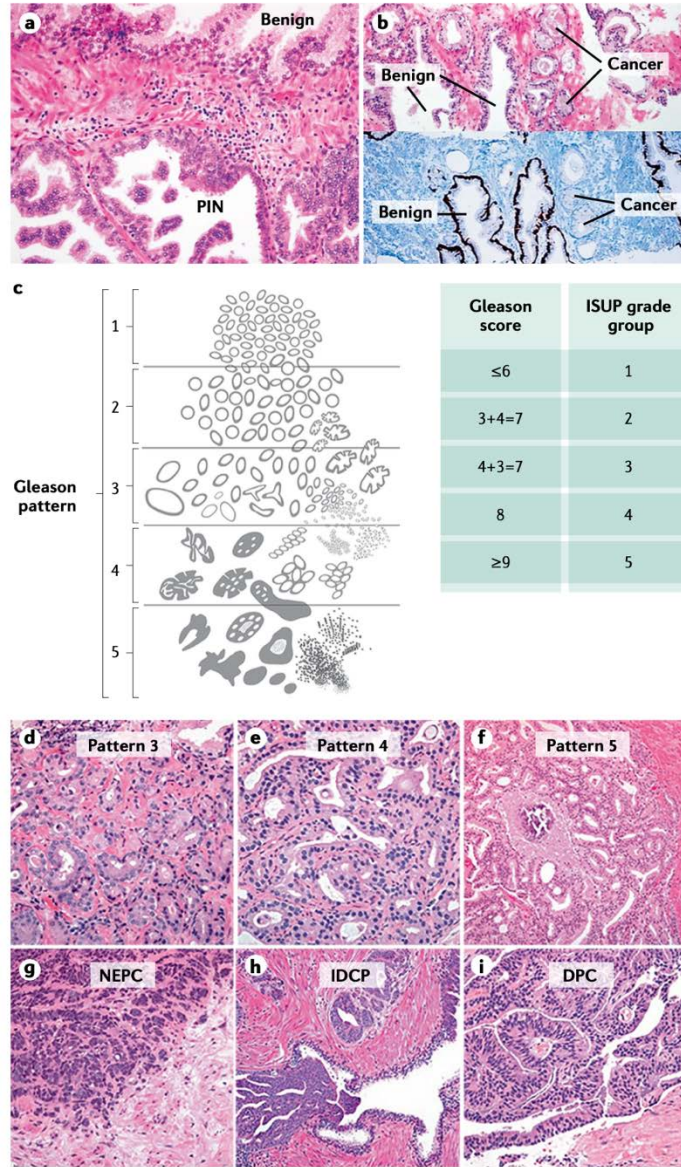
Kategori	Tip
Prostatın epitelyal tümörleri	
Glandüler neoplazmlar	Prostatik kistadenom Yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi İntraduktal karsinom Asiner adenokarsinom* Duktal adenokarsinom Tedavi ilişkili nöroendokrin karsinom
(Bazo)skumöz neoplazmlar	Adenoskumöz karsinom Skumöz hücreli karsinom Adenoid kistik (bazal hücreli) karsinom
Prostata özgü mezenkimal tümörler	
Stromal tümörler	Malignite potansiyeli belirsiz prostatik stromal tümörler Prostatik stromal sarkom

**Asiner Prostat Kanseri, alt tipleri olan tek tümör tipidir; bunlar taşlı yüzük hücresi benzeri (≥%25 taşlı yüzük hücresi bileşeni), sarkomatoid karsinom, pleomorfik dev hücreli adenokarsinom ve PIN benzeri karsinomdur. Atrofik (p63-pozitif dahil), psödohiperplastik, mikrokistik, köpüklü gland ve müsinoz (≥%25 ekstraselüler müsinoz içeren glandlardan oluşur) histolojik paternler olarak kabul edilir. PIN, prostatik intraepitelyal neoplazi.*

Prostat adenokarsinomu için histopatolojik derecelendirme prognozu belirlemede son derece önemli bir belirteç olup bunun için en sık kullanılan derecelendirme sistemi Gleason derecelendirme sistemidir. Donald Gleason tarafından 1966 yılında ilk kez tanımlanmıştır ve yıllar içerisinde modifiye edilmiştir (37).

Prostat kanseri şiddetini puanlamak için Gleason Skoru; Gleason desenlerini gösteren şema, artan sayıların artan şiddete eşdeğer olduğu bir sistemdir. Gleason skorları, en belirgin ve ikinci en belirgin Gleason deseni numaralarının toplamı olarak

hesaplanır ve Gleason derecesi 7 tümörlerinin farklı prognozunu daha iyi hesaplayan Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) derece grupları 1–5'e dönüştürülebilir. Şekil 5'de Gleason Skoru, ISUP derece grupları, prostat kanserinin histolojisi, benign, düşük dereceli lezyonlardan yüksek dereceli neoplastik bez lezyonlarına kadar ayrıntılı olarak özetlenmiştir(38).



Şekil 5: Prostat kanserinin histolojik özellikleri(38)

a | Benign bezler, yüksek dereceli PIN ile aynı mimariyi sergiler, ancak PIN, çekirdek sitonükleer atipisi, özellikle belirgin nükleoller ile ayırt edilir. Hematoksilen ve eosin (H&E) boyama, ×200.

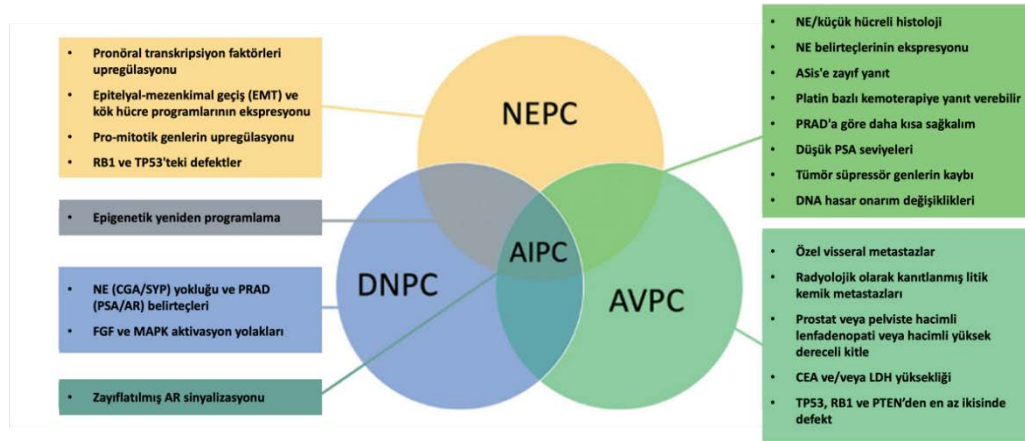
b | Üst panel: Adenokarsinom, bazal epitelyum eksikliği gösteren küçük, yuvarlak asinilerle benign bezler arasına serpiştirilmiştir. H&E boyama

Alt panel: Bazal epitelyum eksikliği, yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratin için güçlü boyama ile karşılaştırıldığında immun boyama yokluğu ile vurgulanır. Hematoksilen karşı boyama, ×100.

c | Prostat kanseri Gleason paternleri, skorları ve ISUP derece grupları

- d | Gleason deseni 3 adenokarsinom, tek bir lümeni olan küçük, sıkıca paketlenmiş bireysel asinilerle karakterizedir. H&E boyama, ×200.
- e | Retiform (birleşmiş) bir desen oluşturan Gleason deseni 4 adenokarsinom. H&E boyama, ×200.
- f | Gleason deseni 5 adenokarsinom, büyük bir süzgeç benzeri mimarinin bağlamında komedo nekrozunun merkezi bir tıkaçını gösterir. H&E boyama, ×100.
- g | Nöroendokrin prostat kansinomu (NEPC), H&E boyama, ×200.
- h | Prostatın intraduktal kansinomu (IDCP), bir öncü prostat kanalı içinde kansinom hücrelerinin proliferasyonu ile belirgin hale gelir ve lümeni doldurur. H&E boyama, ×50.
- i | Tipik papiller mimariye sahip ve uzun sütunlu kansinoma hücreleri tarafından astarlanan duktal prostat kanseri (DPC). H&E boyama, ×200.

İlerlemiş prostat kanseri için birçok sistemik tedavi androjen reseptör sinyalini bozarak çalışır. Agresif varyant prostat kanseri (AVPC), nöroendokrin prostat kanseri (NEPC) ve çift negatif prostat kanseri (DNPC) dahil olmak üzere androjen farklı prostat kanseri (AIPC) varyantları, metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri olan erkeklerde androjen reseptör sinyalleme inhibitörleri ile tedaviyi takiben giderek daha yaygın ve sıklıkla örtüşen direnç fenotipleridir ve kötü sonuçlarla ilişkilidir. Androjen bağımsız tümörler prostat kanserinin heterojen bir alt kümesini temsil etmektedir. AIPC'nin moleküler karakterizasyonu, aşağıdaki şekilde açıklandığı gibi tekrarlayan moleküler özellikler ve çeşitli yollardaki değişiklikleri tanımlanmıştır ve androjenden bağımsız prostat kanseri varyantlarının benzersiz ve örtüşen klinik, histolojik ve moleküler özelliklerini vurgulanmaktadır (Şekil 6)(39).

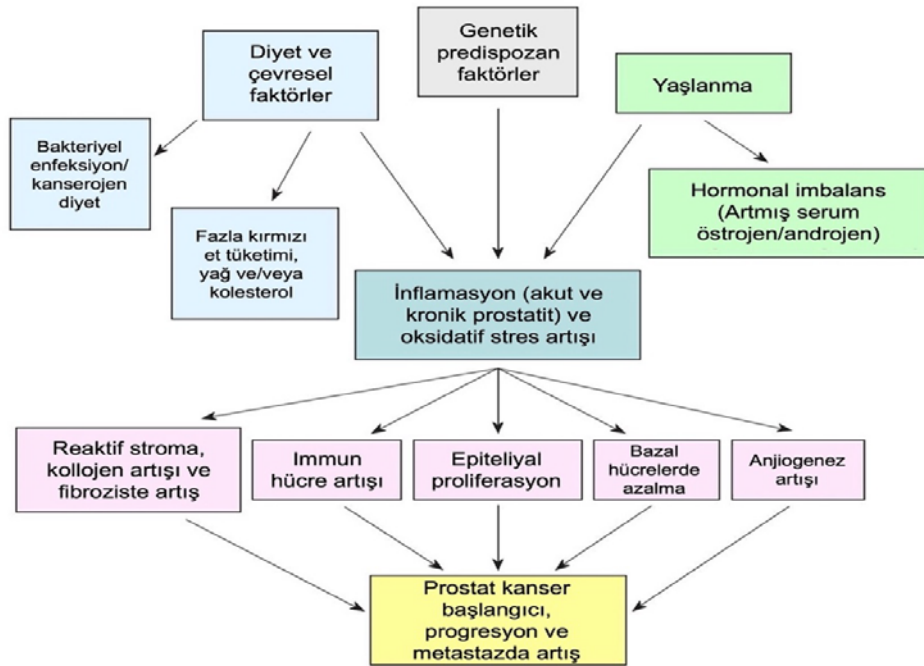


Şekil 6: Androjenden Bağımsız Prostat Kanserinin Özellikleri

NEPC nöroendokrin prostat kanseri, AVPC agresif varyant prostat kanseri, DNPC çift negatif prostat kanseri, AIPC androjen bağımsız prostat kanseri, PRAD prostat adenokarsinomu, ASI androjen sinyal inhibitörü, CGA chromograninA, SYP synaptophysin, AR androjen reseptörü, PSA prostat spesifik antijen.

2.4. Prostat Karsinogenezi

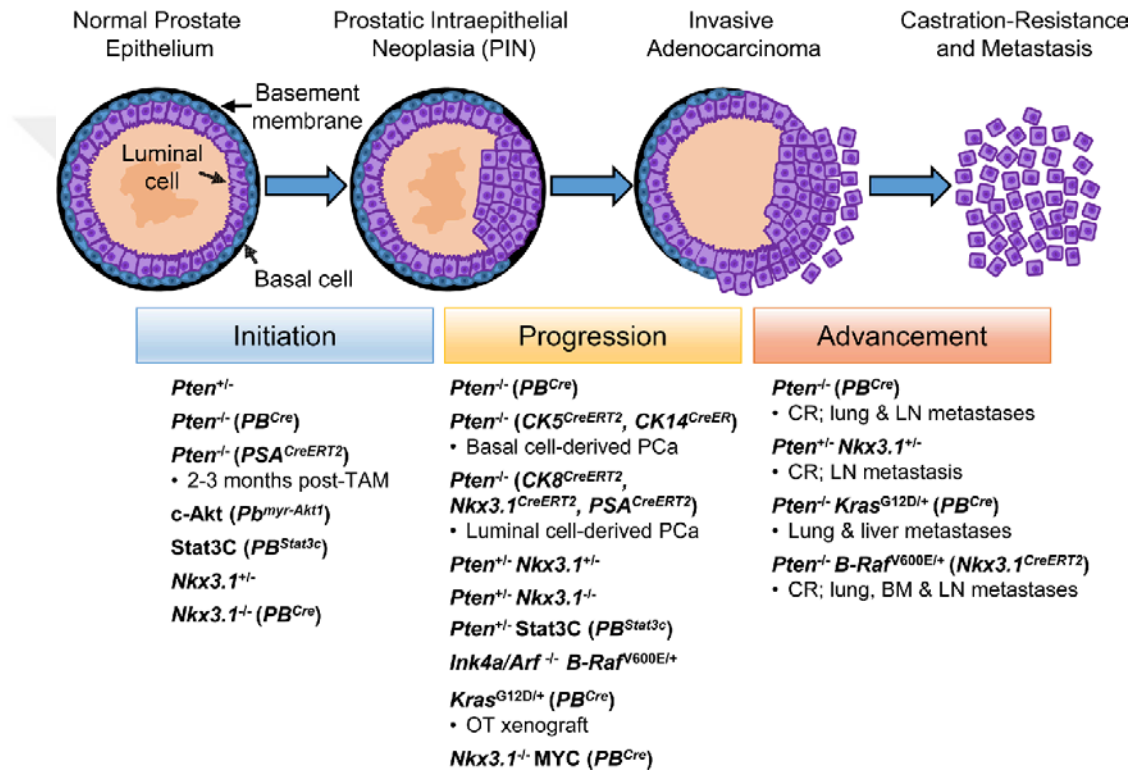
Prostat kanseri karmaşık, heterojen ve multifaktöriyel bir hastalıktır. Bu bağlamda, epidemiyolojik veriler, beyaz Amerikalı ve Asyalı erkeklere kıyasla siyah Amerikalı erkeklerde daha yüksek agresif prostat kanseri görülmesi de dahil olmak üzere, prostat kanseri insidansı ve mortalitesinde önemli coğrafi ve irksal eşitsizlikler olduğunu göstermiştir. Bu durum, diyet ve davranış da dahil olmak üzere genetik ve çevresel faktörlerin prostat kanseri gelişimini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Daha da önemlisi, giderek artan sayıda kanıt, prostat kök/progenitor hücrelerinde ve bunların farklılaşmış hücrelerinde genetik ve epigenetik değişikliklerin birikiminin, reaktif stromal hücreler de dahil olmak üzere yerel mikro çevrelerindeki değişikliklerle eş zamanlı olarak, prostat bezinin ciddi yaralanması, enflamasyonu, oksidatif stresi ve yaşlanması sırasında ortaya çıkabileceğini ve prostat kanseri gelişimine yol açabileceğini ortaya koymuştur (Şekil 7)(40).



Şekil 7: Prostat İnflamasyonu Gelişimine Yatkınlık Sağlayan Potansiyel Risk Faktörleri ve Bunların Prostat Kanseri Başlangıcı ve İlerlemesi Üzerindeki Etkileri

Prostat kanserinin başlaması, ilerlemesi ve gelişimi proto-onkogen aktivasyonu ve PI3K/AKT, RAS/MAPK ve STAT3 sinyalizasyonunda yer alan tümör baskılayıcı genlerin inhibisyonu ile ilişkilidir. Prostat epitelindeki anormallikler, prostatik

intraepitelyal neoplazi (PIN) adı verilen, lüminal epitelyal hiperplazi ve bazal hücre sayısında azalma içeren pre-neoplastik lezyonlarla sonuçlanır. PIN lezyonları, bazal hücre tabakasının ve bazal membranın kaybı ile invaziv adenokarsinoma (luminal fenotip) ilerler ve bu da çeşitli tümör dereceleri ile sonuçlanır; Prostat kanserinin daha agresif formlarına ve ardından metastaz ve kastrasyon direncinin gelişmesine neden olur. Murin prostat kanseri modellerini içeren çalışmalar, PI3K/AKT, RAS/MAPK ve STAT3 sinyalizasyonunda yer alan proteinlerin prostat kanseri gelişiminin çeşitli aşamalarındaki rolünü desteklemektedir (Şekil 8)(30).

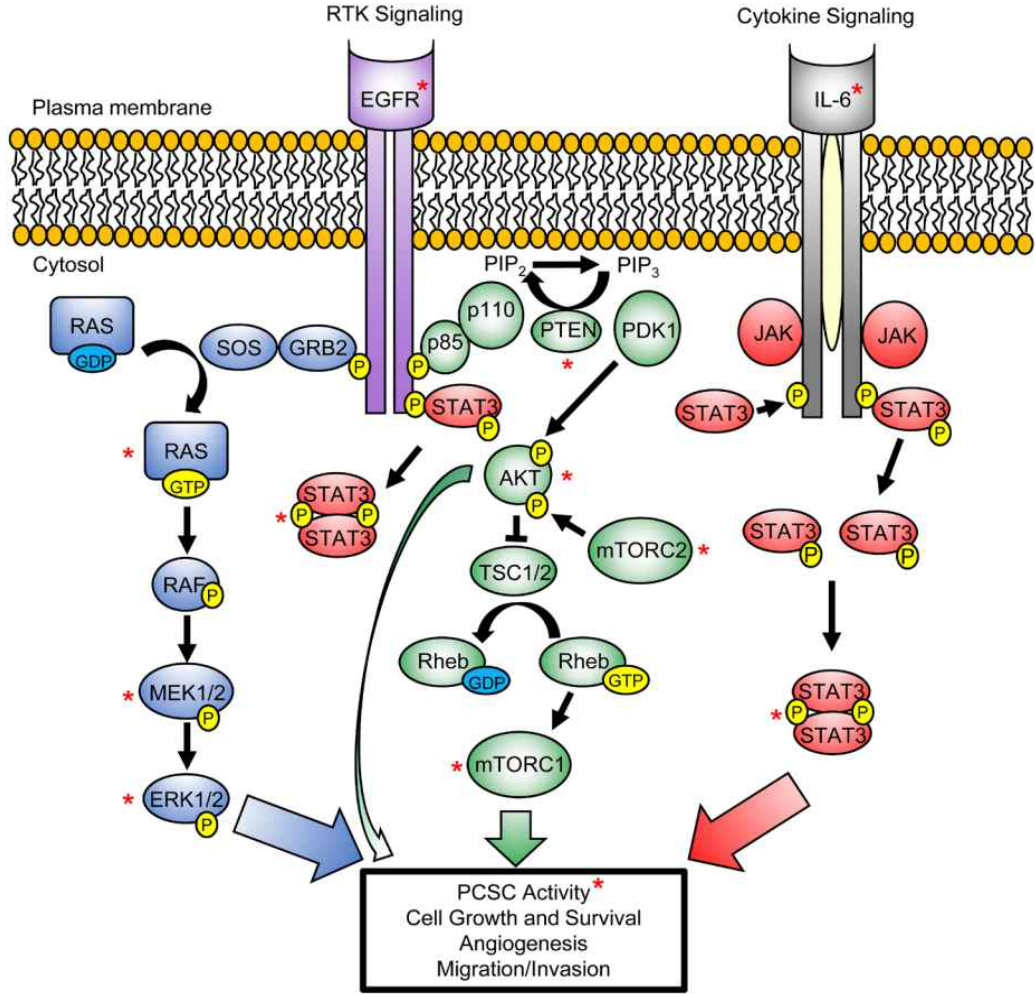


Şekil 8: Prostat Kanseri Karsinogenezisi

Murin prostat kanseri modelleri, parantez içinde belirtilen spesifik promotör odaklı gen nakavt veya transgen aşırı ekspresyonu ile gösterilmiştir

Prostat karsinogenezisi, sadece Prostat kanseri kök hücrelerinin (PCSC) tümör içinde muhafaza edilmesinin ötesinde önemli olan birçok ayırt edici özelliği içeren karmaşık bir süreçtir. İn vivo PCSC oluşumu için birçok faktör gereklidir ve ikincil olayların sonraki tümör kitlesinin büyümesini ve devamlılığını yönettiği öngörülebilir. PCSC'lerin kendi kendilerini yenilemek ve tümör içindeki varlıklarını sürdürmek için PI3K/AKT, RAS/MAPK ve STAT3 sinyallerini kullanmaları ilgi çekici olsa da, aynı

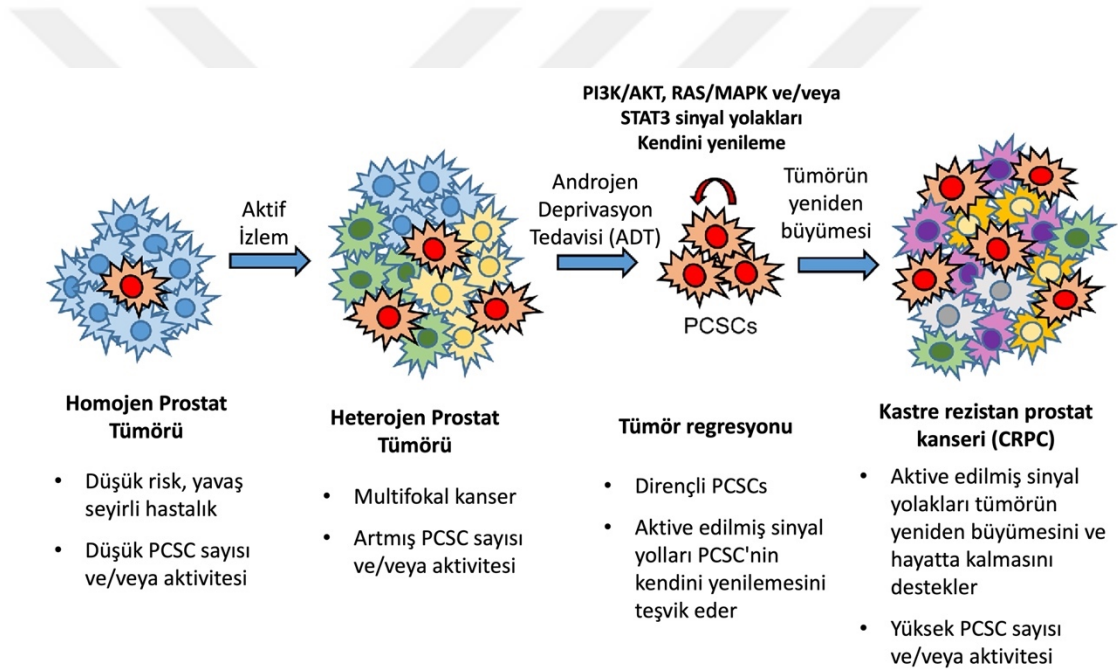
yolaklar prostat kanseri hücre çoğalması ve hayatta kalması, tümör anjiyogenezi ve metastazı için de gereklidir (Şekil 9)(30).



Şekil 9: Prostat Kanseri Gelişiminde PI3K/AKT, RAS/MAPK ve STAT3 Sinyal Yolakları

PI3K/AKT, RAS/MAPK ve STAT3 sinyal yolakları PCSC büyümesini düzenlemek için birleşir ve tümör oluşumunu teşvik eder. PI3K/AKT (yeşil), RAS/MAPK (mavi) ve STAT3 (kırmızı) sinyal yolaklarının aktivasyonunun aracılık ettiği Büyüme faktörü odaklı reseptör tirozin kinaz (RTK) (örn. Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR)) veya sitokin (örn. IL6) sinyalizasyonunun aktivasyonu, PCSC'nin kendini yenileme aktivitesini ve prostat kanseri gelişiminin çeşitli ayırt edici özelliklerini teşvik eder. Bu sinyal yolları doğrudan etki eder, veya çapraz konuşma aktivasyonu yoluyla prostat tümörigenezine aracılık eder. P, proteinin belirli kalıntı(lar)da fosforilasyonunu gösterir, ki bu aktivasyonu için gereklidir (sarı). Kırmızı yıldız işareti (*), PCSC'de yer alan bu sinyal yollarındaki aktive anahtar proteinleri işaretler.

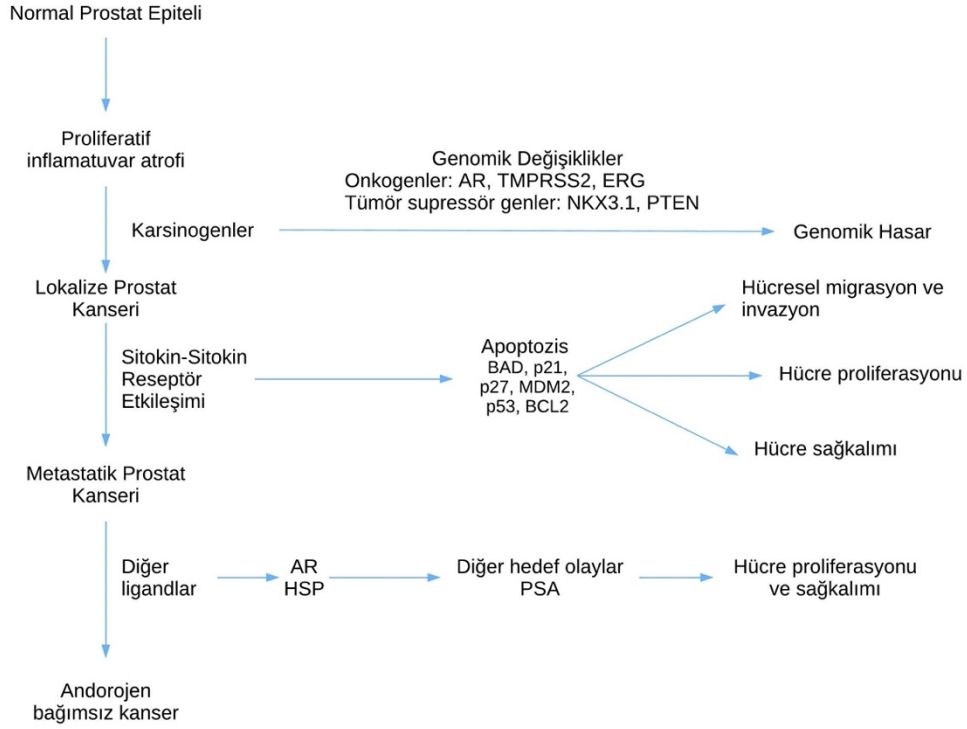
AR sinyaline bağımlılığın azalması, PCSC idamesi ve tümörigenezini düzenlemek için PI3K/AKT, RAS/MAPK ve STAT3 yolları arasında aktivasyonu ve ardından çapraz konuşmayı teşvik eder. Düşük riskli (indolent) prostat kanseri, aktif gözetim sırasında doğası gereği multifokal olan heterojen bir tümöre ilerler. Androjen deprivasyon tedavisi (ADT) androjene duyarlı prostat kanseri hücrelerini hedef alarak tümör regresyonuna neden olur. AR sinyalinin inhibisyonu, hayatta kalan androjenden bağımsız PCSC'lerde PI3K/AKT, RAS/MAPK ve STAT3 gibi hücre sağkalım yollarının doğrudan veya çapraz konuşma yoluyla aktivasyonunu teşvik eder. Hayatta kalan PCSC'ler tümörün yeniden büyümesini ve kastrasyona dirençli prostat kanserinin (CRPC) gelişmesini sağlar ve kastrasyona dirençli hastalıkta hücre sinyali aktivasyonu sürdürülür (Şekil 10)(30).



Şekil 10: Prostat Tümörigenezinde Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Gelişimi

Androjen sinyalizasyonu, prostat kanserinin ilerlemesi için itici güçtür. Prostat kanserinde androjen sinyalizasyonu sağlıklı prostata kıyasla daha fazla düzenlenir. İmmünohistokimya, iyi huylu ve kötü huylu prostat hastalıklarında AR ekspresyonunu doğrulamıştır. AR sayısı BPH ile karşılaştırıldığında prostat kanserinde daha fazla bulunmuştur. Dolaşımdaki androjenlerin etkisi altında eylemini düzenler, AR tarafından düzenlenen çeşitli genlerin transkripsiyonu ve ekspresyonu ile ilgili AR aktivitesini artırır. Bu nedenle, AR ile düzenlenen genlerin ve prostat kanseri ile ilişkili moleküler yolağın tanımlanması özellikle ilgi çekicidir. AR'nün prostat

kanserindeki rolü KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) yolları üzerinden şekil 11’de gösterilmiştir(41).

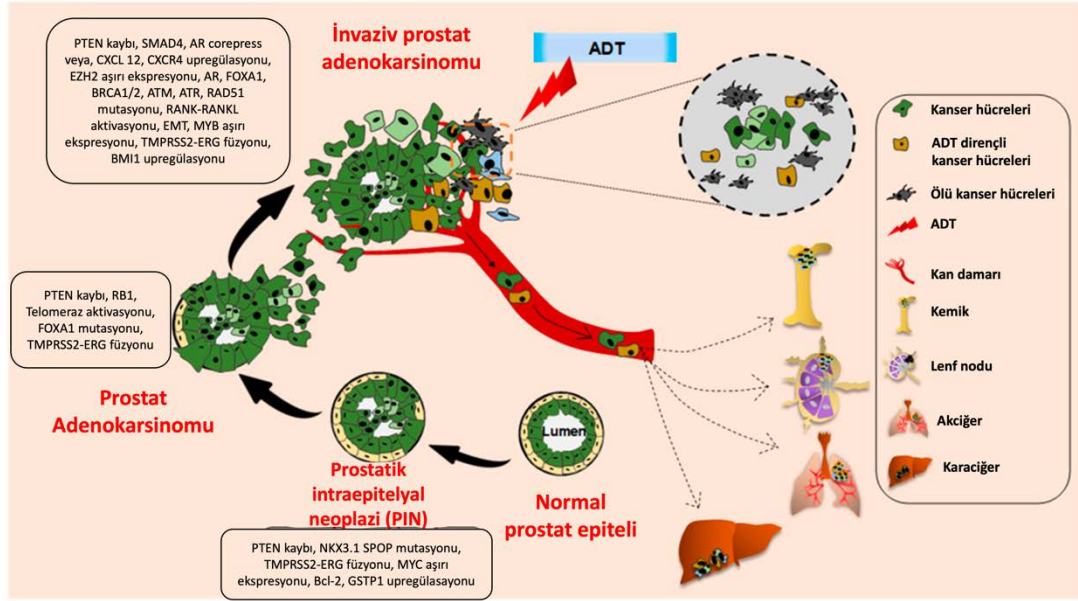


Şekil 11: KEGG Prostat Kanseri Yolakları

HSP:Heat Shock Proteins

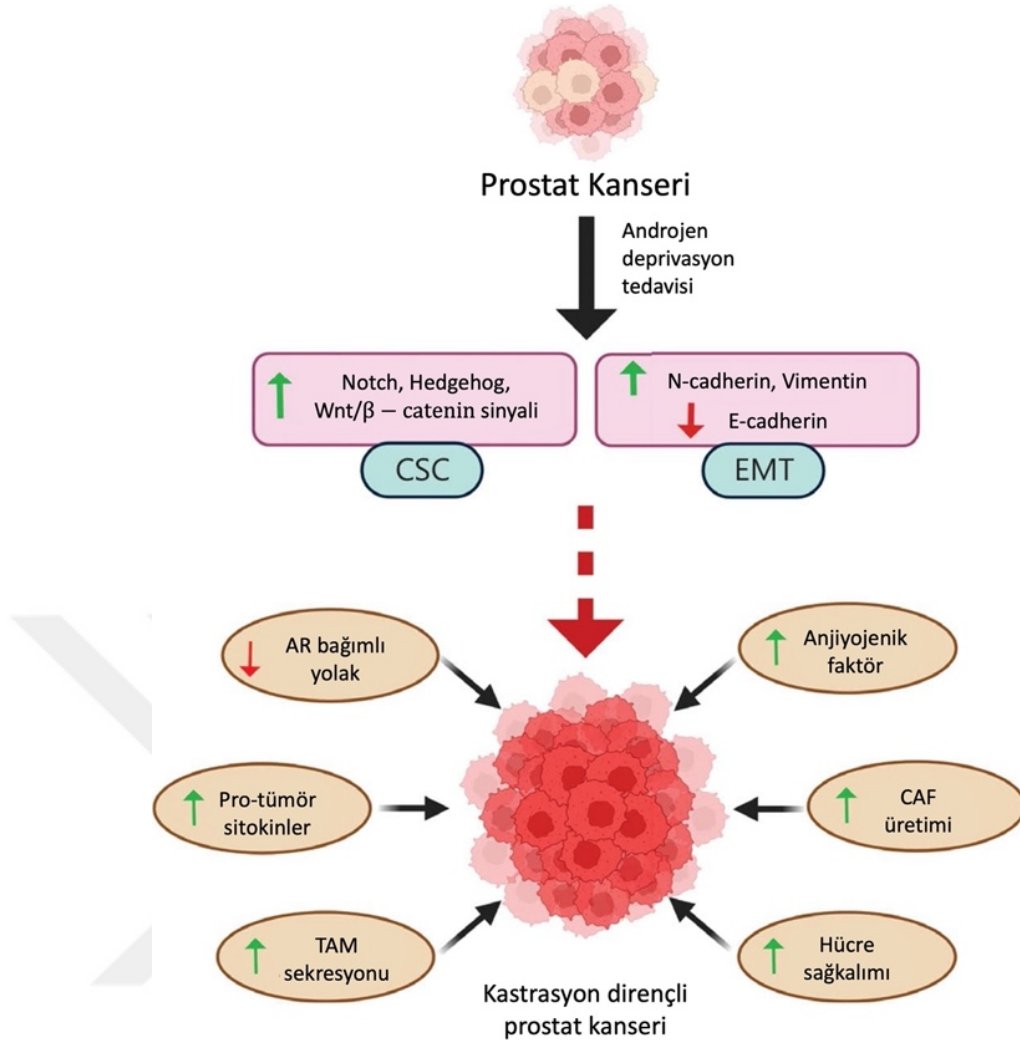
Metastatik prostat kanseri, PIN ve invazif adenokarsinom ilerleme şekil 13’te gösterildiği gibi çeşitli moleküler değişikliklerin kazanılmasıyla gelişir. İnvaziv adenokarsinom hücreleri ve androjen yoksunluğu tedavisine dirençli kanser hücreleri kemik, lenf nodu, akciğer ve karaciğere metastaz yapar. Prostat kanserinin hücre kökeni, kısmen iyi karakterize edilmiş prostat epitelyal kökeninin olmaması nedeniyle çok net değildir. Prostat kanseri normal prostat epitelyal kökeninden, altta yatan çeşitli moleküler değişikliklerle yönetilen çok aşamalı bir histolojik dönüşüm süreci yoluyla gelişir. Düşük dereceli ve yüksek dereceli PIN lezyonları, normal prostat epitelyal kökeninden PTEN, NK3 Homeobox 1 (NKX3. 1), MYC proto-onkogeni, B-hücreli lenfoma 2 (BCL-2) ve glutatyon S-transferaz pi 1 geninin (GSTP1) aşırı ekspresyonu, SPOP mutasyonu ve Transmembran Serin Proteaz 2- ETS ile ilişkili gen (TMPRSS2-ERG) füzyonu eşlik eder. Telomeraz aktivasyonu ve sık görülen Forkhead Box A1 (FOXA1)

mutasyonu ile birlikte retinoblastoma proteininin (RB1) daha fazla kaybı, ilerlemiş PIN lezyonundan prostat adenokarsinomunun gelişmesine yol açar. SMAD4 kaybı, AR corepressorleri, AR, FOXA1, BRCA1/2, ATM, ATR ve RAD51'deki mutasyonlar ile AR koaktivatörü, CXCL12, CXCR4, RANK-RANKL, EMT, BAI1 ve EZH2'nin işlev kazanması gibi diğer moleküler sapmalar metastatik prostat kanseri gelişimine yol açar (Şekil 12)(42).



Şekil 12: İnsan Prostat Kanserinin Histopatolojik ve Moleküler İlerlemesi

Androjen yoksunluğu tedavisi, kastre rezistan prostat kanseri (CRPC) adı verilen agresif bir prostat kanseri türüne yol açmaktadır. Androjen yoksunluğu tedavisi kanser kök hücre (CSC) yolaklarını ve epitelyal mezenkimal transformasyon (EMT) sürecini uyarır, böylece AR bağlı yolakların inhibisyonuna yol açar. Bununla birlikte, alternatif sağkalım yolları aktive olur. Ayrıca, tümör mikroçevresinde (TME) anjiyojenik faktör salgılanması, pro-tümörijenik sitokin salgılanması ile tümör ilişkili makrofajlar (TAM) ve kanser ilişkili makrofajlar (CAF) artar. TME'deki bu değişiklikler ve hedeflenen sinyal yolakları CRPC gelişimini indükler(Şekil 13)(43).



Şekil 13: CRPC Gelişiminde Tümör Mikroçevresinin Etkisi

2.5. Prostat Kanseri Tanı ve Tedavisi

Klinik semptomları

Erken evre prostat kanseri olan hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir. Semptomlar genellikle lokal ilerlemiş veya metastatik hastalıkta ortaya çıkar. Hematüri, obstrüktif veya irritatif işeme şikayetleri, tümörün üretra veya mesane boynuna doğru lokal büyümesinden veya mesane trigonuna doğrudan uzanmasından kaynaklanabilir. Bununla birlikte, çok daha yaygın olarak, bu semptomlar bir arada var olan benign prostat hiperplazisinde de görülebilir. Kemik metastazları kemik ağrısı dışında vertebral kolona metastaza bağlı kord kompresyonu sonucu; parestezi, alt ekstremitte zayıflığı, idrar ve dışkı inkontinansı gibi bir dizi semptomu yol açabilir (31).

Tanı

Serum PSA seviyeleri ve dijital rektal muayane (DRM) ile prostat kanserinden şüphelenilse de kesin tanı prostattan yapılan iğne biyopsilerin histopatolojik analizine dayanmaktadır. PSA'nın üzerinde uzlaşmış belirli bir eşik değeri yoktur. Dinamik bir parametredir ve daha yüksek seviyeler prostat kanser olasılığının daha yüksek olduğunu gösterir. Düşük PSA seviyelerinde de PK oluşumunu görülebilmektedir. Nomogramların ve biyobelirteçlerin kullanımı, sessiz PK'yi tahmin etmede yardımcı olabilir. Yükselmiş bir PSA durumunda (10 ng/mL'ye kadar), bir sonraki adıma geçmeden önce artışı doğrulamak için testin tekrarlanması düşünülmelidir (18). Klinik olarak anlamlı prostat kanserinin saptanması için PSA'yı rafine etmek amaçlı pek çok strateji ortaya konmuştur. Bu stratejilerin genel olarak ortak hedefleri; yanlış pozitif test sonuçlarının sayısını azaltarak aşırı tanı ve aşırı tedaviyi azaltmak, yüksek dereceli lezyonlar için testin özgüllüğünü ve pozitif prediktif değerini arttırmak, daha az gereksiz biyopsiye yol açmak, maliyetleri düşürmek ve kanser tespiti ile ilgili morbiditenin azaltılmasıdır. PSA'nın rafine edilmesine yönelik girişimler arasında; PSA hızı (zaman içerisinde PSA'nın değişimi), PSA dansitesi (prostatın büyüklüğüne göre standartlaştırma seviyeleri) ve PSA izoformları (serbest ve protein formlarına bağlı) gibi değişik PSA parametreleri yer almaktadır (44, 45).

PSA dansitesi

PSA'nın bez hacmine oranı PSA dansitesi olarak tanımlanır. Özellikle küçük prostatlarda 0,15 ng/mL/cc'lik bir PSA dansitesi eşik değeri uygulandığında, PSA dansitesi ne kadar yüksekse, PK'nin klinik olarak anlamlı olma olasılığı o kadar fazladır (46).

Serbest/total (f/t) PSA birkaç preanalitik ve klinik faktörden olumsuz etkilenebilir. Serbest PSA'nın 4°C'de ve oda sıcaklığında kararsızlığı, değişken tahlil özellikleri ve prostat büyüklüğü olumsuz etkileyebilen başlıca örneklerdir. PSA'sı 4-10 ng/mL olan erkeklerde %70'lik bir duyarlılık gözlenmesine rağmen f/t PSA, total PSA > 10 ng/mL ise veya bilinen prostat kanseri takibi sırasında klinik olarak kullanılması önerilmez (47). f/t PSA'nın klinik değeri, MRG'yi içeren yeni teşhis yöntemleri nedeniyle sınırlı kalmıştır (48).

PSA hızı (velositesi), serum PSA'sının değişim hızını ifade eder. PSA ikiye katlanma süresi ise, PSA'nın iki katına çıkması için gereken süreyi gösterir. Serum PSA'sı yılda 0,75 ng/mL artan hastaların kansere yakalanma riskinde artış olduğu görülmektedir. PSA hızı dikkatli yorumlanmalı ve en az 18 aylık bir süre içinde ve aynı laboratuvar tarafından serum PSA testi yapıldığında anlamlı olabilir. Çok hızlı PSA artışları kanser yerine prostatitin göstergesi de olabilir (31).

Prostat biyopsisi ihtiyacı, PSA, PSA dansitesi, diğer biyobelirteçler, şüpheli DRE ve görüntüleme sonuçlarına bağlıdır. Yaş, potansiyel komorbidite ve terapötik sonuçlar önceden dikkate alınmalı ve tartışılmalıdır. Risk sınıflandırması, gereksiz biyopsileri azaltmak için potansiyel bir araç olarak kullanılabilir. PSA seviyesi birkaç hafta sonra, aynı laboratuvarında, aynı yöntemle ve standart koşullar altında (rektal muayene olmadan, ejakülasyon olmadan, üriner sistem enfeksiyonu olmadığından emin olarak) tekrar edilmelidir. Günümüzde ultrasonografi kılavuzluğunda ve/veya MRG hedefli biyopsi standart yaklaşımdır. PK'nin kesin tanısı prostat bezinden yapılan tru-cut iğne biyopsisi ile konur(18).

Evreleme

Hastanın doğru evrelenmesi, tanı sonrası uygun tedavinin ve prognozun belirlenmesinde önemli bir rol oynar. Bu amaçla prostat kanseri için klinik Tümör-Nod-Metastaz (TNM) evreleme sistemi kullanılır ve güncel haliyle TNM evrelemesi AJCC 8, 2017 göre yapılmaktadır (Tablo 4)(49).

Günümüzde metastatik hastalığın evrelendirilmesinde konvansiyonel yöntemlerin yerini Galyum 68 Prostat Spesifik Membran Antijeni Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi (Ga-68 PSMA PET/BT) almaya başlamıştır. Bununla birlikte non metastatik ve lokal hastalıkta metastaz taramasındaki yeri halen tartışmalıdır. Ga-68 PSMA PET/BT'nin klinik uygulamada ve literatürde bildirilen en yüksek yararlılığı definitif tedavi sonrası biyokimyasal rekürrense rağmen konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinde metastatik odak saptanamamasıdır. Özellikle düşük PSA değerlerinde metastatik hastalık ya da lokal nüksü tespit etmek son derece önemlidir (18).

Klinik olarak lokalize hastalıklar için başlangıç risk gruplandırılması ve evreleme çalışmaları “National Comprehensive Cancer Network (NCCN)” kılavuzlarında belirtilmiştir (Tablo 5). NCCN 2024 başlangıçta lokalize prostat kanseri saptanan olguların klinik risk sınıflaması verilmektedir. Risk sınıfına göre tedavi yönetim basamakları NCCN kılavuzuna göre yapılmalıdır (50).

Tablo 4: Prostat Kanseri TNM evrelemesi AJCC 8, 2017

T – Primer Tümör (yalnızca DRE’ye dayalı evreleme)

- Tx** : Primer tümör değerlendirilememiştir
T0 : Primer tümör için kanıt yok
T1 : Klinik olarak belirlenemeyen, **palpe edilemeyen** tümör
T1a : Doku örneklerinin %5’inden azında insidental histolojik bulgu olarak saptanmış tümör
T1b : Doku örneklerinin %5’inden fazlasında insidental histolojik bulgu olarak saptanmış tümör
T1c : Yüksek PSA nedeniyle yapılan iğne biyopsisinde saptanan tümör
T2 : Tümör prostat bezinde sınırlı ve palpe edilebilir
T2a : Prostatın bir lobunun yarısı ve daha azında tümör var
T2b : Prostatın bir lobunun yarısından fazlasında tümör var fakat her iki lobda yok
T2c : Her iki lobda da tümör var
T3 : Tümör prostatik kapsülü palpe edilebilir şekilde aşmış
T3a : Ekstrakapsüler yayılım (tek veya çift taraflı)
T3b : Tümör seminal vezikül(leri) tutmuş
T4 : Tümör seminal vezikül dışındaki diğer komşu organları da tutmuş: eksternal sfinkter, rektum, levator kaslar ve/veya pelvik duvar

N – Bölgesel (pelvik) lenf düğümleri

- Nx** : Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilememiş
N0 : Bölgesel lenf düğümü metastazı yok
N1 : Bölgesel lenf düğümü metastazı var

M – Uzak Metastaz

- M0** : Uzak metastaz yok
M1 : Uzak metastaz
M1a: Bölgesel olmayan lenf düğüm(ler)i
M1b: Kemik metastaz(lar)ı
M1c: Diğer alan metastaz(lar)ı

Tablo 5: Lokalize Prostat Kanserinde Klinik Risk Sınıflaması, NCCN 2024

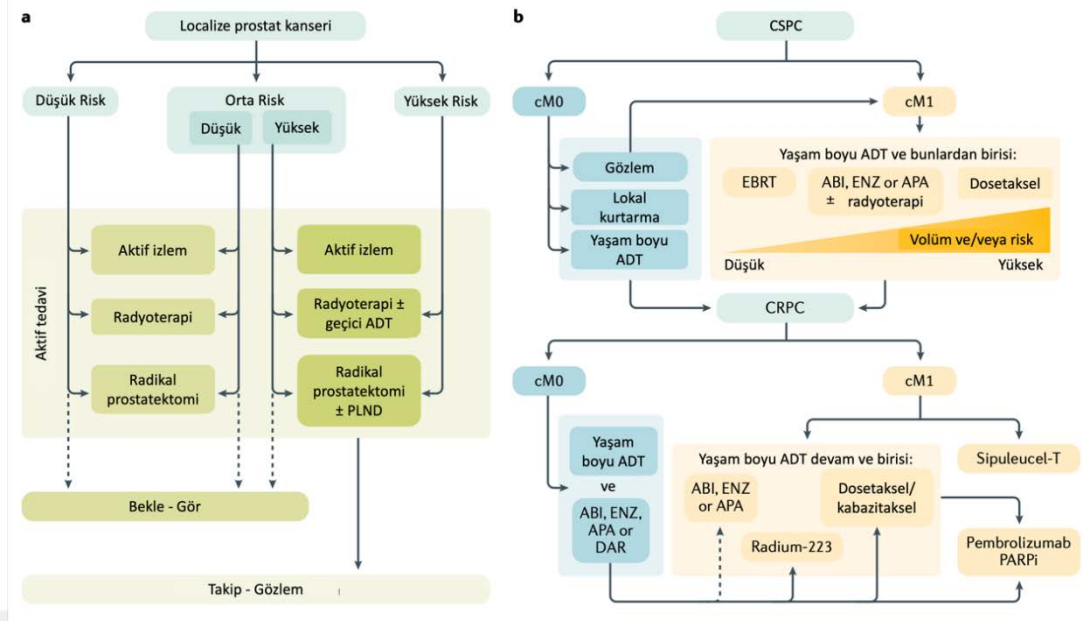
Risk Grubu	Klinik/Patolojik Özellikler
Çok Düşük	Aşağıdakilerin hepsine sahip: <ul style="list-style-type: none">- cT1c- Derece Grup 1- PSA <10 ng/mL- 3'ten az prostat biyopsi parçası/kor pozitif, Her parça/korda ≤%50 kanser- PSA dansitesi <0,15 ng/mL/g
Düşük	Aşağıdakilerin hepsine sahip ancak çok düşük risk için uygun değil: <ul style="list-style-type: none">- cT1-cT2a- Derece Grup 1- PSA <10 ng/mL
Orta	Aşağıdakilerin tümüne sahiptir: “Favorable” <ul style="list-style-type: none">- Yüksek risk grubu özelliği yok- Çok yüksek riskli grup özelliği yok- Bir veya daha fazla orta risk faktörüne sahiptir:<ul style="list-style-type: none">· cT2b-cT2c· Derece Grubu 2 veya 3· PSA 10-20 ng/mL “Unfavorable” Aşağıdakilerin hepsine sahiptir: <ul style="list-style-type: none">- 1 orta risk faktörü- Derece Grubu 1 veya 2- <%50 biyopsi kolları pozitif (örneğin, kolların 12'den <6'sı) Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasına sahiptir aşağıdaki: <ul style="list-style-type: none">- 2 veya 3 orta risk faktörü- Derece Grubu 3- ≥ %50 biyopsi kolları pozitif (örneğin, kolların ≥ 12'nin 6'sı)
Yüksek	Çok yüksek riskli özelliği yoktur ve tam olarak bir yüksek riskli özelliği vardır: <ul style="list-style-type: none">- cT3a VEYA- Derece Grubu 4 veya Derece Grubu 5 VEYA- - PSA >20 ng/mL
Çok Yüksek	Aşağıdakilerden en az birine sahiptir: <ul style="list-style-type: none">- cT3b-cT4- Primer Gleason paterni 5- 2 veya 3 yüksek riskli özellik- - Derece Grubu 4 veya 5 olan >4 kor

Prostat Kanseri Tedavisi

Prostat kanserinin lokal ve lokal ileri hastalık için sunulan tedavinin yoğunluğu, Gleason skorunu, ISUP derecesi, PSA konsantrasyonları, klinik tümör evresi ve histolojik derece dahil olmak üzere temel klinikopatolojik faktörlere dayanmaktadır. Düşük riskli, orta riskli ve yüksek riskli prostat kanserine yönelik standart yaklaşımın ötesinde, pozitif biyopsi örneklerinin sayısı, biyopsi çekirdeklerindeki tümörün uzunluğu, görüntüleme bulguları ve moleküler imzalar gibi faktörleri giderek daha fazla faktörü bir araya getirmektedir. Bu parametreler, aktif izlem ya da tek yönlü (yani prostatektomi, radyoterapi veya brakiterapi) veya çok yönlü tedavi seçeneklerinde belirleyici olmaktadır (51).

Erken teşhis ve gelişmiş lokal tedaviler mortalitede azalmaya neden olsa da, hastaların %20-40'ında nüks gelişecektir. İlk başvuruda metastatik hastalığı olan hastalar tipik olarak daha agresif bir biyolojiye sahip kanserlere sahiptir ve primer prostat kanserinin ilk tanısından yıllar sonra metastatik nüks gelişen hastalara kıyasla daha kısa bir genel sağkalım süresine sahiptir (52).

Metastatik hastalığın sistemik tedavisinde tarihsel olarak önemli olan dosetaksel 2004 yılında CRPC hastalarının yaşam süresini uzatmak için tanıtıldığından bu yana, etkili sistemik ajanların sayısında hızlı bir artış yaşanmıştır. Bu ajanlar arasında yeni androjen reseptör inhibitörleri (ARPI), Poli ADP-riboz polimeraz inhibitörleri (PARPi), immünoterapötik, kemoterapötik ve radyofarmasötik ilaçlar yer almaktadır. Metastatik kastrasyon duyarlı prostat kanseri (mCSPC) için hormonal tedavinin başlangıcında eşzamanlı dosetaksel tedavisi, hormonal tedaviye kıyasla daha uzun toplam sağkalım ile sonuçlanmıştır. Uygun bir tedavi sırasının belirlenmesi, CSPC ve CRPC hastalarında klinik faydayı en üst düzeye çıkarmak için önemlidir(Şekil 14)(53).



Şekil 14: Prostat Kanseri Yönetimi

a: Lokalize prostat kanseri

b: Kastrasyon duyarlı ve dirençli prostat kanseri

cM0: klinik non-metastatik cM1: klinik metastatik CSPC: kastrasyon duyarlı prostat kanseri CRPC: kastrasyon dirençli prostat kanseri ABI: abirateron ENZ: enzalutamid APA: apalutamid DAR: darolutamid ADT: androjen deprivasyon tedavisi PARPi: Poli ADP-riboz polimeraz inhibitörleri

Mitoksantron (prednizolon ile birlikte), iyileştirilmiş palyasyon temelinde mCRPC için onaylanan ilk terapötik ajandı, ancak büyük ölçüde dosetaksel gibi daha etkili kemoterapiler yerini almıştır ve artık yaygın olarak kullanılmamaktadır (54). Dosetaksel ile mitoksantron artı prednizolon arasında yapılan iki büyük faz 3 çalışmanın her ikisi de dosetaksel ile estramustini birleştiren çalışmada artan toksisiteye rağmen, yaklaşık 3 aylık genel sağkalım avantajı göstermiştir (55).

İkinci nesil yarı sentetik bir taksan olan Kabazitaksel, faz 3 TROPIC çalışmasında dosetaksel tedavisinden sonra ilerleme gösteren mCRPC hastalarında mitoksantron ile karşılaştırılmıştır. Kabazitaksel (3 haftada bir 25 mg/m²) medyan genel sağkalımı 2-4 ay iyileştirmiş ve dosetaksel'e dirençli olan veya abiraterone veya enzalutamide ile progresyon gösteren hastalarda antitümör etkinliğini korumuştur (56).

Bununla birlikte, FIRSTANA çalışmasının birinci basamak kemoterapi olarak kabazitaksel 20 mg/m² veya 25 mg/m² ve dosetaksel 75 mg/m²'nin benzer bir genel

sağkalımla sonuçlandığını göstermesiyle, kemoterapiye dirençli mCRPC hastalarına ilk basamak tedavi olarak kabazitaksel kullanmanın açık bir avantajı yoktur (57).

Platin bazlı kemoterapi, ilerlemiş prostat kanseri için yaygın olarak kullanılmamaktadır; satraplatinin randomize kontrollü bir çalışması, mCRPC'li seçilmemiş hastalar için bir sağkalım avantajı göstermemiştir (58). Bununla birlikte, DNA hasar yanıtı(DDR) gen defektleri, nöroendokrin özellikler veya agresif varyant prostat kanseri (AR bağımsızlığının hızlı başlangıcı ve eş zamanlı RB1 kaybı, PTEN delesyonları, TP53 mutasyonları veya hepsinin varlığı ile karakterize) olan mCRPC'li hastaların bir alt kümesinin platin bazlı kemoterapiden önemli bir klinik fayda sağladığını gösteren veriler vardır (59).

Kimyasal veya cerrahi kastrasyon yoluyla dolaşımdaki testosteronun azaltılması, metastatik prostat kanseri için sistemik tedavinin temelidir. Başlangıçta ilerlemiş kastrasyona dirençli prostat kanserinin tedavisinde etkinlik gösteren androjen yolu inhibitörleri ve dosetaksel'in, hastalığın erken dönemlerinde uygulandığında oldukça faydalı olduğu gösterilmiştir. Adrenal bez, tümör ve testiste androjen biyosentezini bloke eden güçlü bir CYP17A1 inhibitörü olan abirateron (60) gibi androjen yolu inhibitörleri ve AR antagonistleri apalutamid (61) ve enzalutamid (62), androjen yoksunluğu tedavisi ile sürekli olarak verildiğinde sağkalımı önemli ölçüde iyileştirir. Sürekli androjen yoksunluğu tedavisi ile birlikte 6 siklus boyunca her 3 haftada bir intravenöz olarak 75 mg/m² dozunda verilen dosetaksel, mCSPC'li hastalarda androjen yolu inhibitörlerine benzer şekilde sağkalım sonuçlarında iyileşme göstermektedir (63).

mCSPC hastalarında kemoterapi (CHAARTED, STAMPEDE) veya bir androjen sinyal yolu inhibitörü (LATITUDE, STAMPEDE, TITAN, ARCHES, ENZAMET) ile ADT + ile ikili tedavinin genel sağkalım (OS) faydasını ortaya koydu. Ek olarak, CHAARTED ve LATITUDE çalışmaları, yüksek hacimli/yüksek riskli hastalığın daha ayrıntılı tanımlanmasını sağladı. CHAARTED yüksek hacimli hastalarda kemoterapinin faydasını gösterdi. Yalnızca yeni tanı yüksek riskli hastalığı olan hastaları içeren LATITUDE, metastatik yüksek riskli prostat kanseri olan hastalarda abirateronun faydasını gösterdi. Androjen yoksunluğu tedavisi ile birlikte androjen yolu inhibitörü veya dosetaksel arasındaki seçim tipik olarak hastalık hacmi,

komorbiditeler, ilaca erişim ve hasta tercihi gibi klinik özelliklere dayanmaktadır. Önceden dosetaksel ve androjen yolu inhibitörlerini destekleyen çalışmalar performans durumu kötü olan ve önemli komorbiditeleri olan hastaları hariç tutmuştur; bu nedenle, bu ortamda androjen yoksunluğu tedavisinin ötesinde tedavi yoğunlaştırması, bir birey için riskler ve faydalar temelinde dengelenmelidir(62). Tablo 6’da metastatik kastrasyona duyarlı prostat kanserinde sistemik pivotal çalışmaların özeti sunulmuştur.

Tablo 6: Metastatik kastrasyona duyarlı prostat kanserinde sistemik tedavinin pivotal randomize kontrollü çalışmaların özeti (51)

	İlaçlar	Genel Sağkalım	HR (%95 GA)
STAMPEDE (n=1917)	Abirateron–prednizon vs plasebo	3 yılda karşı %83'e karşı %76	0,63 (0,52–0,76); p<0,001
LATITUDE (n=1209)	Abirateron–prednizon vs plasebo	3 yılda karşı %66'ya karşı %49	0,62 (0,51–0,76); p<0,001
TITAN (n=1052)	Apalutamid vs plasebo	2 yılda karşı %82'ye karşı %74	0,67 (0,51–0,89); p=0,005
ENZAMET (n=1125)	Enzalutamid vs non-steroid anti-androjen	3 yılda karşı %80'e karşı %72	0,67 (0,52–0,86); p=0,002
STAMPEDE (n=1086 [metastatik altgrup])	Dosetaksel ADT vs yalnız ADT	+ 5 yılda karşı %49'a karşı %37	0,81 (0,69–0,95); p=0,009
CHAARTED (n=790)	Dosetaksel ADT vs yalnız ADT	+ 57,6 aya karşılık 44 ay (medyan)	0,61 (0,47–0,80); p<0,001

Nonmetastatik Nonmetastatik Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri (nmCRPC), yükselen PSA ve kastre serum testosteron seviyeleri ile tanımlanır ve konvansiyonel görüntülemelerde (kemik sintigrafisi ve BT taraması) metastatik hastalık kanıtı yoktur ve lokalize prostat kanseri için kesin tedaviden sonra biyokimyasal nüks sırasında kullanılan androjen deprivasyon tedavisinin bir sonucudur. NmCRPC'li hastalar genellikle asemptomatiktir ve değişken PSA ikiye katlanma sürelerine ve yaşam beklentisine sahiptir. NmCRPC'ye yönelik klinik ilgi, PSA ikiye katlanma süresi 10 aydan az olan yüksek riskli hastalarda güçlü androjen yolu inhibitörlerini değerlendiren faz 3, plasebo kontrollü randomize çalışmalar tarafından yönlendirilmiştir (Tablo 7). Bu çalışmaların her biri benzer tasarımlara sahipti ve medyan metastazsız sağkalımda yaklaşık 20 aylık bir artış ile tutarlı sonuçlar gösterdi.

Her çalışma, iyi tolere edilebilirlik ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin korunması ile metastatik ilerleme oranında belirgin bir azalma gösterdi ve hepsi daha sonraki takipte önemli bir genel sağkalım faydası gösterdi. Bu ilaçlar yüksek riskli nmCRPC hastaları için düşünülebilirken, PSA dinamikleri daha indolent olan (PSA ikiye katlanma süresi 10 aydan fazla olan) hastalar için önerilen bakım standardı gözlemdir (64-68).

mCRPC tedavisi için yeni AR hedefli tedaviler Faz 3 COUAA301 ve COUAA302 çalışmaları ile hem pre docetaxel hem de post docetaxel hastalık durumunda abiraterone/prednisone ile plaseboya göre yaklaşık 4 aylık bir sağkalım avantajı sağlamıştır (69, 70). Abirateron ayrıca yaşam kalitesini, ağrı kontrolünü iyileştirmiş ve iskeletle ilgili olayları azaltmıştır. AR nükleer translokasyonunu ve DNA üzerindeki androjen yanıt elementlerine bağlanmayı bozan güçlü AR antagonisti enzalutamid, abirateron ile aynı endikasyonlar için onaylanmıştır ve AFFIRM ve PREVAIL çalışmalarında genel sağkalım ve hasta tarafından bildirilen çoklu sonuçlar üzerinde benzer bir etkiye sahiptir (Tablo 7)(71, 72).

Tablo 7: Kastrasyona dirençli prostat kanserinde pivotal randomize kontrollü çalışmaların özeti

	İlaçlar	Genel Sağkalım	HR(95% GA)
Metastatik olmayan, dosetaksel öncesi			
PROSPER (n=1401)	Enzalutamid vs plasebo	67 aya karşı 56,3 ay (medyan)	0,73 (0,61–0,89); p=0,0011
SPARTAN (n=1207)	Apalutamid vs plasebo	73,9 aya karşı 59,9 ay (medyan)	0,78 (0,64–0,96); p=0,016
ARAMIS (n=1509)	Darolutamid vs plasebo	3 yılda %83'e karşı %77	0,69 (0,53–0,88); p=0,003
Metastatik, dosetaksel öncesi			
COU-AA-302 (n=1088)	Abirateron–prednizon vs plasebo–prednizon	34,7 aya karşı 30,3 ay	0,81 (0,70–0,93); p=0,0033
PREVAIL (n=1717)	Enzalutamid vs plasebo	35,3 aya karşı 31,3 ay (medyan)	0,71 (0,60–0,84); p<0,001
Metastatik, dosetaksel sonrası			
COU-AA-301 (n=1195)	Abirateron– prednizon vs plasebo– prednizon	15,8 aya karşı 11,2 ay (medyan)	0,74 (0,64–0,86); p<0,0001
AFFIRM (n=1199)	Enzalutamid vs plasebo	18,4 aya karşı 13,6 ay (medyan)	0,63 (0,53–0,75); p<0,001

Kemik metastazları metastatik prostat kanserli hastaların çoğunda görülür ve önemli morbiditeye katkıda bulunur. Radyum 223 (223Ra) kalsiyumu taklit eder ve osteoblastik kemik metastazında tutulur. ALSYMPCA çalışmasında 223Ra önemli sağkalım ve yaşam kalitesi faydaları sağlamış ve mCRPC'li hastalarda iskeletle ilişkili olayların başlamasını geciktirmiştir (medyan genel sağkalım 14-9 ay vs plasebo ile 11-3 ay; $p < 0,001$), 223Ra'nın bu endikasyon için yaygın olarak kullanılmasına yol açmıştır (73).

Osteoklastik aktivitenin inhibisyonunun mCRPC'li hastalar için faydalı olduğu gösterilmiştir; bifosfonat zoledronik asit (her 3 haftada bir intravenöz 4 mg) 15 ayda iskeletle ilişkili olayları %11 azaltmıştır (74). Nükleer faktör kappaB ligandının (RANKL olarak da bilinir) reseptör aktivatörünü hedef alan monoklonal bir antikor olan denosumab, zoledronik asit ile karşılaştırıldığında ilk iskeletle ilgili olaya kadar geçen medyan süreyi 3-6 ay daha uzatmıştır. Denosumab ile daha yüksek osteo nekroz (%2'ye karşı %1) ve hipokalsemi (%13'e karşı %6) oranları görülmüş ve her iki ajan da genel sağkalım üzerinde bir etki göstermemiştir (75). Modern androjen yolu inhibitörleri çağındaki çalışmalara bakıldığında, posthoc analizler mCRPC tedavisine denosumab veya zoledronik asit eklenmesinde devam eden bir fayda olduğunu göstermektedir (76).

mCRPC'nin yaklaşık %23'ü BRCA2, BRCA1, ATM ve CHEK2 gibi DDR genlerinde kayıp fonksiyon somatik veya germ hattı değişiklikleri barındırmaktadır. Bu DDR kusurları, sentetik ölümcüllüğü indüklemek için PARPi ile terapötik olarak kullanılabilen genomik instabilite ve tümöre özgü hassasiyetlerle sonuçlanmaktadır. Çoklu tedavi altında progrese olan mCRPC hastalarında, TOPARPA çalışması erkeklerin %32'sinin olaparibe yanıt verdiğini ve bu yanıt verenlerin %88'inin DDR genlerinde, yani BRCA1, BRCA2, ATM ve FANC'de değişiklikler olduğunu göstermiştir (77).

Faz 3 PROfound çalışmasında, bir androjen yolu inhibitörü kullanırken ilerlemiş ve altta yatan bir DDR gen defekti olan (dosetaksel maruziyetinden bağımsız olarak) mCRPC'li erkekler 2:1 oranında olaparibe veya alternatif bir androjen yolu inhibitörüne randomize edilmiştir. Kohort A'ya BRCA1 ve BRCA2 ve ATM gen değişiklikleri olan hastalar, Kohort B'ye ise önceden belirlenmiş diğer DDR gen

değişiklikleri olan hastalar dahil edilmiştir. Kontrol grubundaki hastaların %66'sının olaparib grubuna geçmesine rağmen, kohort A'da medyan radyolojik progresyonsuz sağkalım alternatif androjen yolu inhibitörüne kıyasla olaparib ile medyan genel sağkalım artış gözlenmiştir. Kombine A ve B kohortlarında radyolojik progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda da iyileşme gözlenmiştir. Bu çalışma, altta yatan DDR kusurları olan mCRPC'li hastalarda PARP inhibisyonunun rolünü ortaya koymuş ve mCRPC'li hastalar için moleküler olarak tabakalandırılmış tedavi çağını başlatmıştır (78). Rucaparib, niraparib ve talazoparib gibi diğer PARP inhibitörleri de benzer etkinlik göstermiştir, PARP inhibisyonuna verdikleri yanıt, rutin uygulamanın bir parçası olarak hem germline hem de tümör genetik dizilemesinin rolünü desteklemektedir (79). Bu alanda hızla yeni gelişmeler literatüre girmeye devam etmektedir.

Otolog hücrel aşı sipuleucel T, 2010 yılında, 4.1 aylık bir medyan sağkalım avantajı göstererek, FDA tarafından onaylanan ilk solid malignite aşı tedavisi olmuştur. Ancak, bu hücrel immünoterapinin karmaşık ve maliyetli üretimi ve kontrol grubunun tasarımı ve prognostik etkisine ilişkin endişeler, tıp camiası tarafından benimsenmesini sınırlamıştır (80).

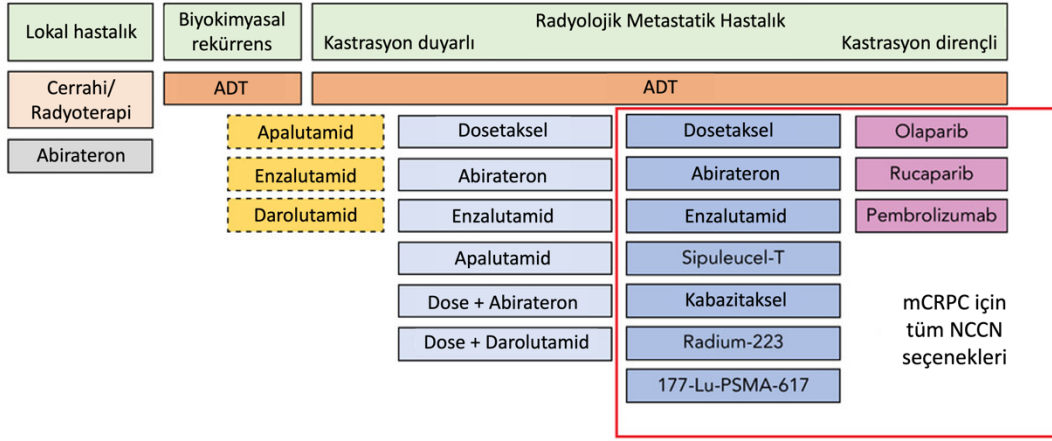
CTLA4'ü, protein PD1'i veya onun ligandı PDL1'i hedef alan monoklonal antikolar gibi immün kontrol noktası inhibitörleri, birçok kanser için tedavi paradigmasını değiştirmiştir. Ancak bu tedavilerin prostat kanseri hastaları üzerindeki rolü henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Bir anti CTLA4 monoklonal antikor olan ipilimumab, minimal düzeyde minimal düzeyde etki gösteren iki faz 3 çalışmada plaseboya kıyasla genel bir sağ kalım avantajı göstermedi (81, 82).

Kombinasyon immünoterapi stratejileri, mCRPC'li seçilmemiş erkeklerde marjinal olarak daha yüksek antitümör aktivitesi ile sonuçlanmıştır. mCRPC olup enzalutamid alırken progrese olan erkeklerde enzalutamide pembrolizumabın eklendiği bir faz 2 çalışmada, 28 hastanın beşinde (%18) PSA'da %50'ye eşit veya daha fazla bir düşüş rapor edildi (83). Hastalar için ipilimumab ve nivolumab ile ilgili CheckMate 650 çalışması mCRPC ile yapılan bir çalışma, daha önce kemoterapi görmemiş mCRPC'li hastalarda %25'lik bir objektif yanıt oranı bildirirken, daha önce

kemoterapi görmüş hastalarda bu oran %10'dur (84). Şaşırtıcı bir şekilde, DDR gen kusurları olan hastalarda objektif yanıt oranı %50 idi (85).

PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen) çoğu prostat tümöründe eksprese edilir ve mCRPC'de ekspresyonu artar, bu da onu eşleştirilmiş görüntüleme ve tedavi için çekici bir teranostik hedef haline getirir. Ga-68 PSMA PET CT tüm tümör bölgelerinde PSMA ekspresyonunu değerlendirmek için kullanılabilir ve uygun hastalara PSMA'ya yönelik tedavi önerilebilir. mCRPC'li erkeklerde VISION çalışmasında lutesyum-177 prostat spesifik membran antijenini (177Lu-PSMA-617) yalnızca en az bir taksan ve en az bir yeni androjen reseptör inhibitörü ile önceden tedavi edilmiş mCRPC'li erkeklerde en iyi standart tedavi ile karşılaştırıldığında progresyon free survival (PFS) ve overall survival(OS) iyileştirdi (86).

Prostat Kanseri için NCCN Kılavuzları, prostat kanserli hastaların muayenesi, risk sınıflandırması ve lokalize hastalığın yönetimi, tedavi sonrası izleme ve nüks ve ilerlemiş hastalığın tedavisi ile ilgili kararların dayandırılacağı bir çerçeve sağlar. mCSPC olan hastalar için tedavinin yoğunlaştırılmasıyla birlikte ADT şiddetle tavsiye edilir. Metastatik olmayan CRPC'li hastalar için, prostat spesifik antijenin iki katına çıkma süresine bağlı olarak bazı ikincil hormon tedavileri eklenerek veya eklenmeden ADT'ye devam edilir. mCRPC ortamında ADT, belirli ikincil hormon tedavilerinin, kemoterapilerin, immünoterapilerin, radyofarmasötiklerin ve/veya hedefe yönelik tedavilerin ardışık olarak eklenmesiyle sürdürülür. NCCN Prostat Kanseri Paneli, tüm hastalık ortamlarında hasta tercihlerine, önceki tedavi maruziyetlerine, visseral organ hastalığının varlığına veya yokluğuna, semptomlara ve potansiyel yan etkilere dayalı olarak ortak bir karar verme yaklaşımını vurgulamaktadır (Şekil 15)(87).



Şekil 15: Prostat kanseri tedavi şeması, NCCN Version 2023

ADT, Androjen Deprivasyon Tedavisi; Doce, dosetaksel; mCRPC, metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri

Triplet tedavilerin öneminin ortaya konulduğu 2 önemli çalışmanın birincisi; Faz III ARASENS çalışması olup bu çalışma ADT + dosetaksel + darolutamid ile üçlü tedavinin etkili olduğunu ortaya çıkarmıştır. Diğer triplet çalışma olan Faz III PEACE-1 çalışmasında ise ADT + dosetaksel + abirateron, ikili tedaviye kıyasla OS sonuçlarını iyileştirmiş gibi görünse de, bu fayda büyük ölçüde yüksek hacimli hastalığı olan hastalardan kaynaklanmıştır (87). Bu güncel çalışma sonuçları ile prostat kanserine optimal tedavi yaklaşımı değişmiş olup mHSPC’de kemoterapiye uygun adaylar için triplet rejimler ön plana çıkmaktadır. Ancak hasta popülasyonunun heterojen olması ile optimal tedavi sıralaması halen bireysel risk faktörlerine göre yönetilmelidir (Şekil 17)(88).

2.6. Prostat Kanseri Prognozu

Prostat kanseri olan bireylerin prognozu oldukça değişken olup temelde tanıda tümör derecesine ve evresine bağlıdır. Mevcut erken teşhis yöntemleri, PSA testi ve DRM gibi, çoğu erkekte hastalığın erken evresinde tanı koymayı mümkün kılar. Yaklaşık olarak erkeklerin %80’i organ sınırlı hastalık, %15’i bölgesel metastaz ve %5’i uzak metastazlar ile tanı alır. Erken evrede tanı konulan lokalize prostat kanseri olan erkeklerin yaşam beklentisi, 10 yıl içinde %99’a kadar yüksek olabilir. Bu uzun süreli sağkalım, PSA taraması ile tanı süresindeki iyileştirmelere büyük ölçüde atfedilebilir. PSA taraması, klinik olarak yavaş ilerleyen tümörlerin yüksek tanı oranına yol açar ve etkili bir şekilde tedavi edilebilir. Geç evre hastalığı (uzak

metastazlar) tanı alan erkeklerin 5 yıllık genel sağkalım oranı sadece %30'dur. En sık metastaz bölgesi pelvik lenf nodları (%99) ve kemiklerdir (%84) (pelvik, kalça, aksiyel iskelet) olup daha nadiren uzak lenf nodu metastazı (%10,6), karaciğer (%10,2), akciğer (%9,1), beyin metastazı (<%2) görülür (51). Lokalize hastalığın erken teşhisi, metastatik hastalığın başlangıcını da önlemek için prostat kanserli hastaların yaşam beklentisini artırmak için önemli bir rol oynayabilir (89).

Prostat kanseri prognozu, Gleason skoru, tümör hacmi ve prostatektomi sırasında kapsüler penetrasyon veya marj pozitifliği gibi birkaç önemli ve kabul görmüş göstergeye dayanır. Yüksek dereceli prostat kanseri (GS 4 ve 5) olumsuz patoloji bulguları ve hastalık ilerlemesi ile ilişkilidir. Öte yandan, düşük dereceli prostat tümörleri nadiren tehlikelidir. Eggener ve arkadaşları radikal prostatektomi uygulanan 11,521 hastanın incelendiği bir çalışmada 15 yıllık prostat kanseri özgül mortalite oranını %7 olarak rapor etti. Mortaliteyi etkileyen faktörler arasında yüksek dereceli kanser ve seminal vezikül invazyonu yer almaktadır (90).

PSA değerine, patolojik evreye ve tümörün histolojik derecesine bağlı olarak, klinik olarak lokalize prostat kanserlerinin yaklaşık %30'unun tedavi amaçlı başlangıç tedavisine rağmen ilerleyeceği tahmin edilmektedir. Bu nedenle prognozu tahmin etmek önemli hale gelmiştir. Prognozu tahmin etmek için Prostat Kanseri Risk Değerlendirmesi (CAPRA) skoru geliştirilmiştir. PSA düzeyi, Gleason skoru, kanser için pozitif biyopsi çekirdeklerinin yüzdesi, klinik tümör evresi ve teşhis yaşı bu skorun temelini oluşturmaktadır (91).

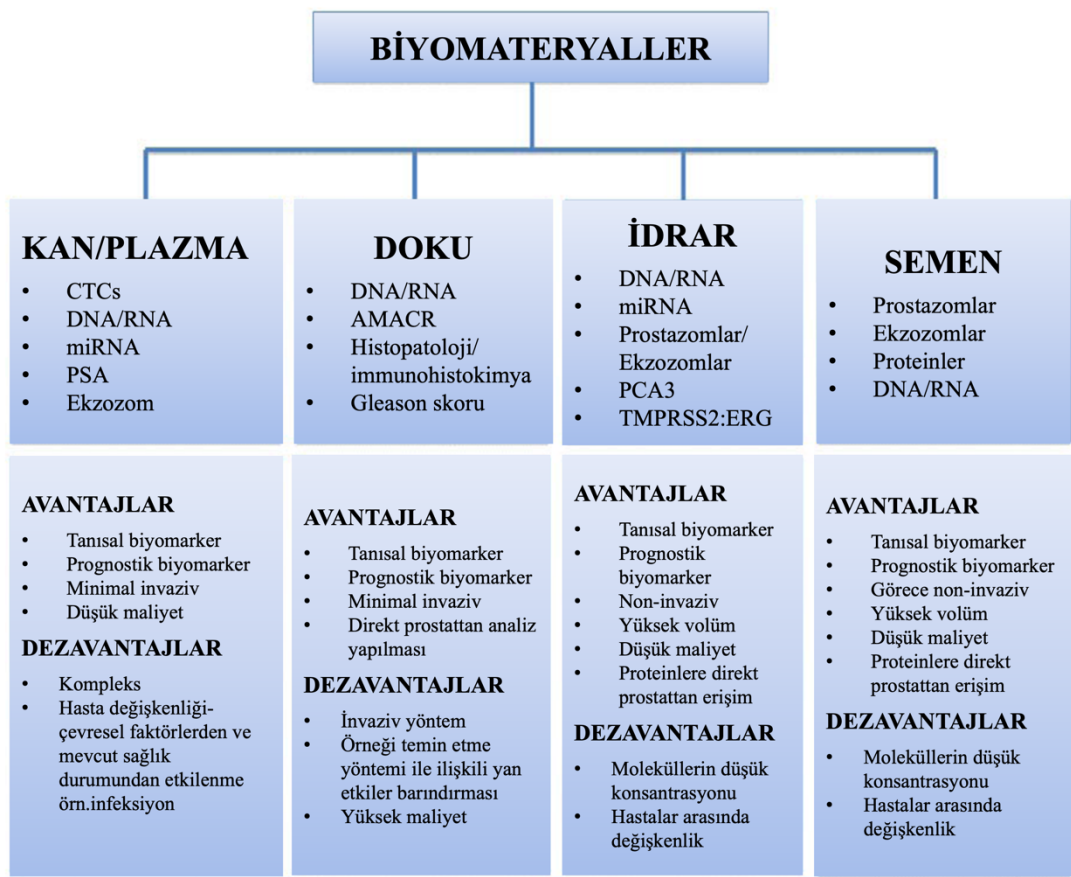
Lokalize prostat kanserli hastalar için agresif hastalık riskini belirlemede çeşitli prognostik testlerin yardımcı olduğu görüldükten sonra moleküler prognostik belirteçler geliştirme yolunda hızlı gelişmeler yaşanmıştır. Klinik senaryolara dayalı olarak farklı belirteçlerin uygulanabilirliğine ilişkin fikir birliği halen zor olmakla beraber bu konuda ilerlemeler devam etmektedir (92).

2.7. Prostat Kanseri Biyobelirteç Kullanımı

Prostat kanserinin erken teşhisi büyük ölçüde yaygın olarak kullanılan bir PSA ölçümü ile yapılır, kesin tanı biyopsi ile konulur. Prostat kanseri hastalığın erken evresinde asemptomatiktir, çeşitli klinik-patolojik ve progresyon özelliklere sahiptir

ve indolent kanser türünün büyük bir alt kümesi ile karakterizedir. Bu nedenle, aşağıdakilerin yapılması kritik önem taşımaktadır: erken teşhis, hastalık sınıflandırması (indolent vs. agresif) için bireyselleştirilmiş bir yaklaşım geliştirmek, ve prostat kanseri için tedavi yanıtının öngörülmesi. Prostat kanseri biyobelirteç keşfinde büyük ölçüde genomik teknolojilerdeki ilerlemeler sayesinde kayda değer bir ilerleme kaydedilmiştir. Prostat kanseri tanı ve prognostik takibi açısından birçok test dizisi ortaya çıkmıştır. Bu testlerin geliştirilmesi kanser teşhisi, prognozu ve tedavi kararları açısından prostat kanserinin iyileştirilmesi için yeni fırsatlar yaratmıştır. Bu gelişmeler aynı zamanda, prostat kanseri hasta bakımının sürekliliğine yönelik testlerin seçilmesi ve bir araya getirilmesi açısından da benzersiz zorluklar ortaya çıkarmaktadır (93).

Prostat kanseri araştırması için yaygın biyolojik örnekler arasında kan, idrar, semen ve prostat dokusu bulunur. Her biyolojik numunenin, biyobelirteçlerin klinik olarak doğrulanmasını ve rutin testlere uyarlanmasını etkileyebilecek avantaj ve dezavantajları vardır (Şekil 16). İnsan plazması, prostat kanseri tanısı ve prognozu için potansiyel belirteçler olarak hizmet edebilecek en büyük miktarda insan proteinini içerir. İdrar, invaziv olmayan doğası nedeniyle proteomik biyobelirteç keşfi ve analizi için popüler bir kaynak haline geldi. Sağlıklı BPH ile malign prostat kanserini ayırt edebilecek çok çeşitli belirteçler içerir. Semen, prostat biyobelirteçlerini analiz etmek için nispeten invazif olmayan bir materyaldir. Doğrudan prostattan gelen proteinlere kolayca erişilebilir; ancak hastalar arasında sorun yaratan bileşimsel bir değişkenlik vardır. Son olarak, prostat dokusu, potansiyel prostat kanseri biyobelirteçleri açısından zengin bir kaynak olmasına rağmen, örnekleme bölgeleri açısından en olanıdır (94).



Şekil 16: Prostat kanseri biyobelirteçlerinin tanımlanması için biyomateryaller

CTC'ler, dolaşımdaki tümör hücreleri; miRNA, mikro RNA; AMACR; alfa-metilasil-CoA rasemaz.

Onkoloji alanında bir biyobelirteç kullanmanın rasyoneli, aşırı teşhisi azaltma, lezyon tiplerini ayırt etme, hastaları farklı tedavi seçenekleri için seçme yeteneğine ek olarak erken teşhis, terapötik yanıt ve evrelemeyi tahmin etme yeteneğini içerir, yaşam beklentisini artırır ve hasta için daha iyi bir yaşam kalitesi sağlar. Bir biyobelirteç çoğunlukla uygulamasına göre sınıflandırılmıştır. Tarama veya erken teşhis biyobelirteçleri, asemptomatik durumda bir hastalığı tahmin edebilir. Tanısal biyobelirteçler hastalarda kanseri öngörebilir bir hastalığa sahip olduğundan şüphelenilirken, prognostik biyobelirteçler hastalığın ilerleme seyrini tahmin eder. Öngörücü biyobelirteçler hasta popülasyonunun bir alt kümesinde hastalığın başlama/ilerleme riskini veya belirli bir tedaviye yanıtı öngörebilir. İdeal bir tanısal biyobelirteç yüksek özgüllüğe (testin hastalığı olmayanları doğru bir şekilde belirleme yeteneği; gerçek negatif oranı), yüksek duyarlılığa (bir testin hastalığı olanları doğru bir şekilde belirleme yeteneği hastalık; gerçek pozitif oran), basit kullanım kolaylığı,

tekrarlanabilirlik, klinisyenler için net okumalar, maliyet etkinliği ve elde edilmesi kolay bir biyolojik sıvı veya numuneden ölçülebilir ölçümlere sahip olmalıdır (95).

Prostat kanseri tanı ve prognostik takibi açısından birçok test dizisi ortaya çıkmıştır. Bu bölümde serum (4K, PHI), idrar (Progensa, T2-ERG, ExoDx, SelectMDx) ve tümör dokusu (ConfirmMDx, Prolaris, Oncoytype DX, Decipher) olacak şekilde prostat kanseri biyobelirteçleri sırasıyla ele alınacaktır. Tablo 8’de serum, idrar ve doku bazlı biyobelirteçler ayrıntılı olarak sınıflandırılarak verilmiştir(93).

Tablo 8: Prostat Kanserinde FDA veya CLIA Tarafından Onaylanmış Kan, İdrar ve Doku Temelli Biyobelirteçler

Biyobelirteç Testi	Moleküler Belirteçler	Uygunluk
Serum bazlı		
Prostat Spesifik Antijeni (tPSA)	PSA	FDA
PHI (Beckman Coulter Inc., Brea, CA, ABD)	Total PSA, fPSA, p2PSA	FDA
4K (OPKO lab, Miami, FL, ABD)	Total PSA, fPSA, intact PSA, hK2	CLIA-onaylı
İdrar bazlı		
PCA3 (Progensa) Hologic, Marlborough, MA, ABD	PCA3	FDA
ExoDX Prostate (Intelliscore) Exosome Diagnostics Inc., Waltham, MA, ABD	Ekzozomal RNA (PCA3, ERG)	CLIA-onaylı
MiPS (Detroit, MI, ABD)	PCA3 and TMPRSS2-ERG mRNA	CLIA-onaylı
SelectMDX (MDx Health, Irvine, CA, ABD)	HOXC6, DLX1	CLIA-onaylı
Doku bazlı		
ConfirmMDx (MDxHealth, Irvine, CA, ABD)	DNA hipermetilasyonu (GSTP1; APC; RASSF1)	CLIA-onaylı
Prolaris (Myriad Genetics, Salt Lake City, UT, ABD)	mRNA ekspresyonu; 31 gen (hücre döngüsü ilerlemesi)	FDA
Oncoytype Dx (Genomic Health, Redwood City, CA, ABD)	mRNA ekspresyonu; 17 gen	CLIA-onaylı
Decipher (GenomeDx Biosciences, San Diego, CA, ABD)	mRNA ekspresyonu; 22 gen (hücre proliferasyonu, göç, tümör motilitesi, androjen sinyali ve bağışıklık sisteminden kaçınma)	CLIA-onaylı
Promark (Metamark, Cambridge, MA, ABD)	Protein biyobelirteç testi (8 protein)	CLIA-onaylı

CLIA: Klinik Laboratuvar İyileştirme Değişiklikleri

Serum Bazlı Biyobelirteçler

Prostat Spesifik Antijen (PSA)

PSA, 19q 13.3-13.4 kromozomu üzerindeki Kallikrein 3 (KLK3) geni tarafından kodlanan 33 kDa'lık bir serin proteazdır. Prostatın duktal ve asiner epiteli tarafından üretilir ve salgılanır. PSA'nın keşfi 20. yüzyılın dönüm noktası keşiflerinden biri olarak işaretlenmiştir. Dr. T. Ming Chu ve meslektaşları PSA'yı saflaştıran ve karakterize eden ilk gruptur ve prostat spesifik olduğunu göstermiştir (96). PSA, ilk olarak, human semen bir belirteci olarak tanımlanmış ve karakterize edilmiştir(97).

PSA testi ilk olarak 1986 yılında FDA tarafından hastalık teşhisi konmuş erkeklerde prostat kanserinin ilerlemesini izlemek için onaylanmıştır. 1994 yılında FDA, klinikte prostat kanserinin tanısal taraması için dijital rektal muayene (DRE) ile birlikte serum PSA testini onayladı (98). PSA taraması ile erken teşhis ve tedavi ile prostat kanseri mortalitesinde hızlı bir düşüş yaşanmıştır (99).

Anormal DRM'si olan hastalarda 4 ng/mL'lik bir serum PSA eşiği hala bir cut-off olarak kullanılsa da, 4 ng/mL'nin altındaki seviyelerde bile zaman içinde yükselen PSA değerlerinin gözlemlenmesinin daha önemli bir tanı parametresi olduğu bulunmuştur (100). Prostatit ve BPH gibi non-kanseroz durumlar da serum PSA değerini tetikleyebilir ve gereksiz biyopsilerin sayısında artışa yol açabilir. Anormal PSA seviyeleri nedeniyle yapılan gereksiz biyopsiler, hastalarda üriner inkontinans ve erektil disfonksiyonun da aralarında bulunduğu sayısız komplikasyona yol açmıştır. Bu nedenle prostat kanseri için PSA tabanlı taramanın zararları ve faydaları üzerine sürekli tartışmalar olmuştur (101).

Prostat Health Index (PHI)

Prostate Health Index (PHI) biyopside Gleason 7 hastalığı riskini öngörmek için fPSA, tPSA ve [-2]proPSA (p2PSA) seviyelerini analiz eden kan bazlı bir testtir(102). PHI tahlili 2012 yılında FDA tarafından şüpheli olmayan DRM bulguları olan serum tPSA düzeyleri 4 ila 10 ng/mL arasında değişen 50 yaş üstü erkeklerde diğer iyi huylu hastalıklar prostat kanserini diğer kanser türlerinden ayırt etmek için onaylanmıştır(103).

4K Skoru

4Kscore® Testi, prostat biyopsisinin gerekli olup olmadığını belirlemede ve agresif prostat kanseri olasılığını belirleyen, hastanın klinik bilgileriyle birlikte dört prostat spesifik biyobelirtecini birleştiren basit bir kan testidir. (104). 4K Skoru Testi dört kallikrein proteininin kombinasyonunu temsil eden bir skor sağlar: tPSA, fPSA, intakt PSA ve hK2. Bu test klinik ile birlikte biyopsi pozitif prostat kanseri olasılığına ilişkin bir tahmin sağlar (105). 4Kscore'u tPSA ve yaşa kıyasla klinik olarak prostat kanseri için doğru tahmin gücünü artırdığını ayrıca gereksiz biyopsilerin yaklaşık %48 ila %56'sının önlenebileceğini göstermiştir(106).

Dolaşan Tümör Hücreleri (CTC)

Dolaşan Tümör Hücreleri (CTC), ilerlemiş prostat kanseri olan hastalarda biyobelirteç olarak aktif bir şekilde araştırılmaktadır. Çok sayıda çalışma, tümör hücrelerinin prostat kanseri hastalarının kanında ve kemik iliğinde tespit edilebileceğini bildirilmiştir. Bu testler tümör genomu/biyolojisinin yanı sıra tümör yükünü izlemek için tedavi öncesi ve sonrası izlemde minimal invaziv yaklaşımlar sunmaktadır. “CellSearch™” immüno manyetik yakalama ve floresan görüntüleme teknolojisi kullanılarak CTC'lerin sayılması için prostat kanserinde prognostik kullanım için FDA onaylı bir platformdur (107). Metastatik prostat kanserinde CellSearch™ CTC testi, genel ve progresyonsuz sağkalımın bağımsız bir öngörücüsüdür (108, 109). Likit biyopsi halihazırda onkoloji alanında kendine bir yer bulmuş olsa da prostat kanserinde kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi gerekir (93).

İdrar Bazlı Biyobelirteçler

Prostat kanseri antijeni 3 (PCA3)

Prostat kanseri antijeni 3 (PCA3), normal ve tümörlü prostat dokularının transkriptom değerlendirmeleri yoluyla keşfedilmiştir (110). DRE sonrası idrarda PCA3 RNA'nın tanısal faydası kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. “Progensa PCA3 testi”, yüksek serum PSA'sı ve önceki negatif biyopsi sonuçları olan 50 yaş ve üzeri erkeklerde kullanım için FDA onaylı bir prostat kanseri tanı testidir. Progensa PCA3 testi, biyopsi tekrarına karar vermek için Avrupa Üroloji Birliği (EAU) kılavuzlarına dahil edilmiştir. PCA3 skorları, bir DRE sonrasında hastanın idrar örneğinde tespit edilen PCA3 RNA moleküllerinin PSA RNA moleküllerine oranını yansıtır. Whitman ve arkadaşları da RP öncesi idrar PCA3'ün ektrakapsüler yayılımı ve tümör hacmini öngörebileceğini bulmuştur; ancak PCA3'ün agresif hastalık için öngörücü değeri çelişkilidir (111).

İdrar biyobelirteçleri ile kombine multipleks biyomarker analizi yöntemleri de mevcuttur. TMPRSS2-ERG Füzyon ve PCA3 birlikte analizi DRE sonrası idrarda bakılan çok merkezli bir çalışması, biyopside klinik olarak ilgili kanserin tespiti için serum PSA'ya göre önemli bir gelişme göstermiştir (112). Serum PSA ile birlikte idrar PCA3 ve T2-ERG kombinasyonunun ilk biyopside agresif hastalığın (Gleason skoru

≥ 7) saptanmasını önemli ölçüde iyileştirdiği ve gereksiz biyopsilerin %42 oranında azaltıldığı gösterilmiştir (113).

Diğer multipleks biyomarker analizi SelectMDx testi olup bu test biyopsi sırasında prostat kanseri tespit etme olasılığını ve eğri altındaki alan (AUC) ile yüksek dereceli ve düşük dereceli hastalık olasılığını sağlar. SelectMDx, prostat kanseri için klinik risk faktörleri olan ve biyopsi için değerlendirilen hastalardan alınan DRE sonrası idrar örnekleri üzerinde gerçekleştirilen bir qRT-PCR testidir. Test, prostat biyopsisi için hasta seçimine yardımcı olmak amacıyla KLK3 ekspresyonunu dahili referans olarak kullanarak DLX1 ve HOXC6 genlerinin mRNA seviyelerini ölçer (114). HOXC6, TDRD1 ve DLX1'den oluşan üç genli bir panelin de PSA ve PCA3 ile karşılaştırıldığında klinik olarak anlamlı prostat kanserinin tespitini önemli ölçüde iyileştirdiği bulunmuştur(115).

Doku Bazlı Biyobelirteçler

ConfirmMDx

ConfirmMDx prostat dokusu biyopsisi tabanlı DNA metilasyon analizidir. Bu çoğullanmış epigenetik test, Glutasyon S-Transferazı 1 (GSTP1), Adenomatöz Polipozis Koli (APC) ve Ras birleşme alanı aile üyesi 2 (RASSF2)'den oluşur. GSTP1'i tamamlayan APC ve RASSF2 genlerinin metilasyonu prostat kanserinde sıklıkla bulunur. İlginç bir şekilde, bu belirteçler prostat kanserinde "alan etkisi", patoloji tarafından belirlenen kanser negatif biyopsi için pozitif bir ConfirmMDx testi anlamına gelir. Biyopsi prosedürü tarafından gözden kaçırılan bir kanser hücresi/bölgesi olduğunu gösterir. Gerçek negatif prostat biyopsilerini olası gizli kanserli olanlardan tahmin etmeyi amaçlamaktadır (116).

Oncotype DX Genomik Prostat Skoru (GPS)

Oncotype DX GPS testi tümörün büyümesinden ve hücrenin hayatta kalmasından sorumlu 17 genin mRNA ifadesini ölçen biyopsi tabanlı bir genomik testtir. 4500 hastanın ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) tabanlı testler ve 441 düşük ile orta riskli prostat kanseri hastasından alınan formalinle sabitlenmiş paran gömülü (FFPE) radikal prostatektomi (RP) örnekleri kullanılmıştır. Seçilen 732 genden 288'i klinik rekürrensi (local rekürrens veya uzak metastaz) ve 198

gen PSA, Gleason skoru (GS) ve klinik evreye göre ayarlandıktan sonra agresif hastalıkla ilişkilendirilmiştir (117). Yapılan validasyon çalışması GPS'in RP örneklerinde metastaz ve advers patoloji ile güçlü bir şekilde korele olduğunu doğrulamıştır. Birlikte ele alındığında, bu çalışmalar düşük ve orta riskli hastaların yönetiminde Oncotype DX GPS testinin prognostik değerini vurgulamaya devam etmektedir (118).

Decipher

Decipher testi 22 farklı genin RNA ekspresyon seviyelerini ölçen genomik odaklı bir testtir. Genler, retrospektif, iç içe geçmiş bir vaka-kontrol çalışmasında 192 erken metastatik vakada (PSA'nın yükseldiği 5 yıl içinde) 271 kontrole kıyasla benzersiz diferansiyel ekspresyon modellerine dayanarak seçilmiştir (119). Bu genler hücre döngüsü ilerlemesi, hücre çoğalması, farklılaşma, yapışma, AR ve bağışıklık tepkisini düzenleyen sinyal yolları dahil olmak üzere önemli biyolojik yollarda yer almaktadır. Decipher testi, hem RP hem de prostat biyopsi örnekleri için mevcuttur ve 0 ila 1.0 arasında bir skor olarak gösterilir (daha yüksek skor, klinik metastaz olasılığının daha yüksek olduğunu gösterir). NCCN kılavuzlarına göre, RP sonrası olumsuz patolojisi olan hastalar için önerilmektedir (120). Decipher testi, yüksek riskli patolojisi veya RP sonrası yüksek riskli klinik özellikleri olan erkeklerde RP'den sonraki 5 yıl içinde klinik metastaz olasılığını ve 10 yıllık prostat kanserine özgü mortaliteyi hesaplar. Test, doğrulama çalışmalarında klinik metastazı ve kansere özgü mortaliteyi öngörmeye çok yüksek bir ayrımcılık göstermiş ve mevcut klinikopatolojik özelliklerden önemli ölçüde daha iyi performans göstermiştir (121). Decipher testi ayrıca cerrahi sonrası biyokimyasal nüksü olan hastalarda klinik metastazın tek bağımsız öngörücüsü olmuştur (122).

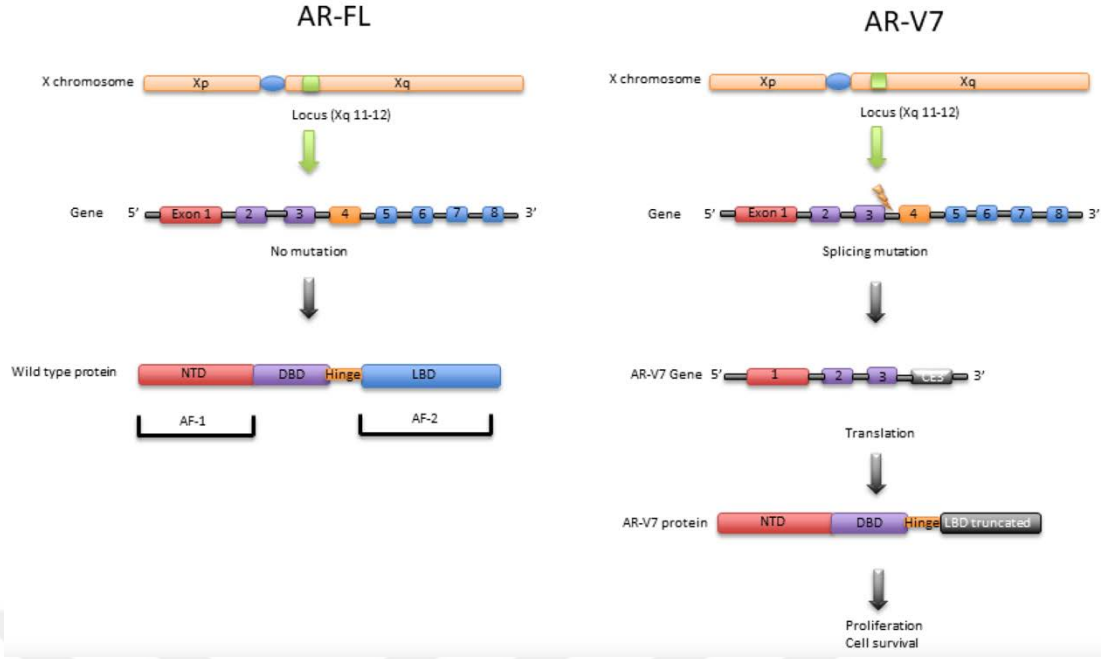
Diğer Biyobelirteç Çalışmaları

Eksozomlar proteinler, lipitler ve nükleik asit içeren küçük (30-150 nm) çift lipit membrana bağlı hücre dışı veziküllerdir ve çoğu hücre tipi tarafından salgılanırlar. Kan, idrar, semen, tükürük ve hücre kültürü ortamı dahil olmak üzere vücut sıvılarında tespit edilebildikleri ve oldukça stabil oldukları göz önüne alındığında, eksozomlar kullanılarak biyobelirteç keşfi önemli ölçüde ilgi çekmektedir (123). Prostat kaynaklı eksozomlar, prostat kanseri teşhisi ve prognozu için zengin bir moleküler belirteç

(protein, RNA, miRNA) kaynağıdır (124). miR 34 dosetaksele yanıt için öngörücü bir belirteç olarak bulunmuştur (125). Plazma kaynaklı eksozomal survivin ve claudin 3 gibi biyobelirteçler de prostat kanseri hastalarında yüksek bulunmuştur ve bu da prostat kanseri tanısındaki rolünü düşündürmektedir (126).

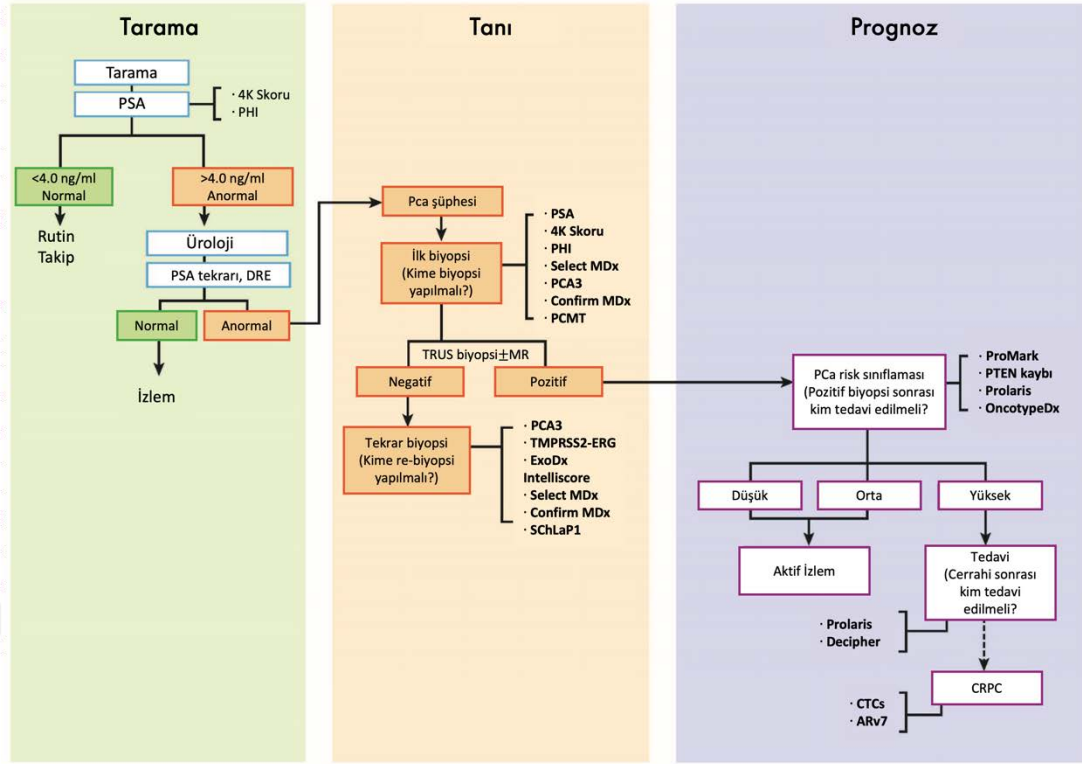
Tümörögenez, kanser hücrelerinin TME ile etkileşimleriyle oldukça ilişkilidir. TME'nin önemli bileşenleri fibroblastlar ve miyofibroblastlar, mezenkimal kök hücreler, nöroendokrin hücreler (NE), adipoz hücreler, immün ve inflamatuvar hücreler ile kan ve lenfatik vasküler ağlardır. Kanserle ilişkili fibroblastlarda (CAFs) Galektin-1 aşırı ekspresyonu, prostat kanseri de dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinde kötü prognozla ilişkilidir (127). Öte yandan, NE hücreleri prostat kanseri hücrelerinin çoğalmasını ve saldırganlığını etkileyerek NE hücre-tümör gelişiminde kilit bir rol oynamıştır (128). Bu bulgular, TME'nin prostat kanseri tedavisi için potansiyel olarak umut verici hedefler sunduğunu göstermektedir.

Androgen receptor splice variant 7 (AR-V7) kastrasyon dirençli prostat kanserinde (CRPC), yeni nesil hormonal tedaviye değişken yanıtlar nedeniyle tedaviye yanıtı tahmin etmek ve bu hastalarda yönetimi potansiyel olarak daha iyi bilgilendirmek için kullanılabilir bir protein biyobelirteçtir (129). Yeni anti-androjenlerin onaylanmasına yol açan bu alandaki büyük ilerlemeye rağmen, prognoz hala kötüdür. Hastaların önemli bir kısmı, yapısal olarak aktive olan ve nükleer lokalizasyon sinyalini ve DNA bağlayıcı alanı (DBD) korurken ligand bağlayıcı alandan (LBD) yoksun olan bir androjen reseptörü ek varyantı 7 (AR-V7) edinir. Bu konformasyonel değişiklik, ligandın yokluğunda bile, çekirdek içinde tutulmasına izin verir ve burada önemli tümör baskılayıcı genleri baskılayan bir transkripsiyon faktörü olarak işlev görür (Şekil 17). AR-V7 önemli bir onkojenik sürücüdür ve bir takım antagonistler için terapötik bir hedef olmanın yanı sıra erken tanı ve prognostik bir belirteç olarak da rol oynar(130).



Şekil 17: Androjen Reseptörü (AR-FL) ve AR-V7 Ek Varyantı

Prostat kanseri moleküler biyobelirteçleri, risk değerlendirmesini iyileştirmede, aşırı tedaviyi azaltmada ve yüksek riskli hastalığı olan hastalar için daha seçici tedavi sağlamada muazzam bir potansiyele sahiptir. Şematik bir gösterim (Şekil 18), iyi çalışılmış biyobelirteçlerden bazılarının şüpheli veya riskli bir hastanın klinik yönetiminde kullanımını ve kanıtlanmış prostat kanseri uygun zamanlamasını tasvir etmektedir. PHI, 4Kscore ve PSA testleri hangi hastaların biyopsi için sevk edilmesi gerektiği konusunda bilgi sağlar. PSA, 4Kscore, PHI, SelectMDx, PCA3 ve Confirm MDx testleri, ilk biyopsi yapılması gereken şüpheli prostat kanseri hastaları hakkında bilgi sağlar. PCA3, TMPRSS2-ERG, Select MDx ve Confirm MDx dahil olmak üzere tahliller, ilk biyopsinin kanser açısından negatif olduğu tespit edilen ve yeniden biyopsi yapılması gereken hastalar için potansiyel taşımaktadır. Prognostik biyobelirteç testleri Prolaris ve Oncotype DX, prostat kanseri için pozitif biyopsi sonrasında hangi hastaların tedavi edilmesi gerektiği konusunda bilgi vererek prostat kanseri risk sınıflandırması sağlar, ayrıca Prolaris, Decipher gibi prognostik belirteçler ameliyat sonrası tedavi edilmesi gereken hastalar hakkında da bilgi sağlayabilir(93).



Şekil 18: Prostat kanseri yönetiminde biyobelirteçlerin rolü

Görüldüğü üzere prostat kanseri moleküler biyobelirteçleri, prostat kanseri tedavisinde önemli bir rol oynamaya başlamıştır. Ayrıca teşhis ve tedavinin iyileştirilmesinde önemli bir rol oynayacaktır. İyi haber şu ki, biyobelirteçlerin bulunması halihazırda umut verici; ancak, yeni belirteçlerin nasıl değerlendirileceği ve önceliklendirileceği konusunda klinisyenler ve geri ödeme kurumları için gerçek bir zorluk da söz konusudur. Biyopsi ihtiyacının belirlenmesinde, özellikle PSA seviyeleri 4.0 ila 10.0 ng/mL arasında gri bölgede olan hastalarda, böylece gereksiz biyopsilerden kaçınılmış olur. Bu biyobelirteçler klinik olarak anlamlı prostat kanserini ayırt etmek ve böylece tedavi rejimini belirlemek için de önemli bir rol oynayabilir(93). Prostat kanserinde potansiyel klinik ve laboratuvar bazlı pek çok prognostik veya prediktif biyobelirteç tanımlanmıştır(Tablo 9)(53).

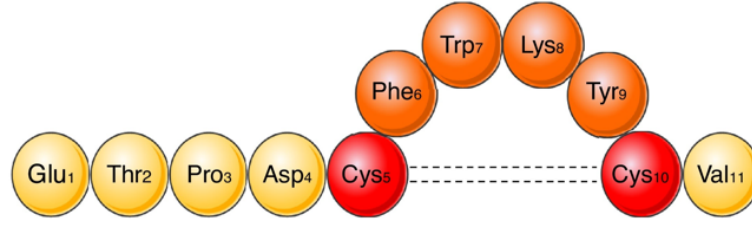
Tablo 9: Prostat Kanserinde Potansiyel Prognostik veya Prediktif Biyobelirteçler

Biyobelirteç	Kaynak	Klinik uygunluk	Progresyon vs Tahmin
Metastatik durum	Klinik	Kemik mets sayısı (EOD), visceral mets	Progresyon/Tahmin
Performans durumu	Klinik	ECOG performans durumu (0-4)	Progresyon/Tahmin
CRPC'ye Geçiş Süresi	Klinik	ADT'den CRPC'ye kadar geçen süre	Tahmin
Prior treatment	Klinik	Antiandrojen veya steroid sayısı	Tahmin
PSA	Kan	Prostat bezinden özel olarak ekstrakte edilen protein	Progresyon
PSA kinetiği	Kan	Tedavi altında PSA azalma oranı	Progresyon
Gleason skoru	Doku	Patolojik özellikler prognozu güçlü bir şekilde ilişkilidir	Progresyon/Tahmin
Laktat dehidrogenaz	Kan	Yaralanmalar ve kanser de dahil olmak üzere çeşitli hastalıklar nedeniyle yükselir	Progresyon/Tahmin
Alkalen fosfataz	Kan	Kemiklere veya karaciğere yayılan kanser nedeniyle yükselir	Progresyon
Albumin	Kan	Beslenme durumu indeksi	Progresyon
Hemoglobin	Kan	Anemi ile azalır	Progresyon/Tahmin
Nötrofil-lenfosit oranı (NLO)	Kan	Yüksek NLO, çeşitli kanser hastalarında daha kötü OS öngördü	Progresyon
Testosteron	Kan	Prostat kanseri proliferasyonunu ilişkilendiren AR ligandı	Progresyon/Tahmin
Dolaşımdaki tümör hücrelerinin sayısı (CTS'ler)	Kan	Daha kötü kanser prognozu ile ilişkili artan CTC sayısı	Progresyon
CTC de AR ekleme varyantları (özellikle AR-V7)	Kan	ENZA ve ABI'ye zayıf yanıt, ancak Kemoterapi'ye iyi yanıt ile ilişkilidir	Tahmin
Hüresiz DNA konsantrasyonu (cfDNA)	Kan	Artan cfDNA daha kötü kanser prognozu ile ilişkilidir	Progresyon
cfDNA'da AR mutasyonu ve kopya sayısı	Kan	ENZA ve ABI'nin daha kötü etkinliği ile ilişkili	Tahmin
Somatik DNA onarım mutasyonları	Doku	ADT'ye zayıf yanıt ile ilişkili, ancak PARP inhibitörlerine iyi yanıt	Progresyon/Tahmin

2.8. Prostat Kanserinde Ürotensin 2'nin Yeri

ÜT-2, güçlü bir vazoaaktif peptiddir ve bir ÜTR olarak adlandırılan bir orphan G protein-bağlı reseptör GPR14 için endojen bir liganddır (131). ÜT-2 onun güçlü vazokonstriktör etkinliği ile tanımlanan bir somatostatin benzeri halkalı küçük peptit yapıda bir moleküldür (132). Bir siklik petid olan ÜT-2 ilk olarak 1969 yılında kayabalığı nörosekretuar sisteminden izole edilmiştir (133). ÜT-2'nin izolasyonundan sonra Ames ve arkadaşları insan ÜT-2 ile ilişkili 688 adet temel çift komplementer DNA sekans kodu izole etmiştir (134). Ardından ÜTR olarak adlandırılan ve ÜT-2'nin endojen ligandı olduğu bilinen G proteinine bağlı reseptörü; GPR14 olarak tanımlamıştır (134).

ÜT-2'nin biyokimyasal yapısına baktığımızda, somatostatinle benzer bir sekansı paylaşan siklik bir peptiddir. İnsan, maymun, domuz, sıçan, fare ve kayabalığındaki ÜT-2 izoformlarını incelediğimizde, ÜT-2 biyokimyasal yapısında ÜT-2 peptidine biyolojik aktivite kazandıran C-terminal siklik hegzapeptid dizisi (Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys) dir. ÜT-2 peptidinin C-terminal bölümü sabit, N-terminal bölümü ise hayvan türlerine bağlı olarak farklı uzunluk ve sekansta olmaktadır (Şekil 19)(135).



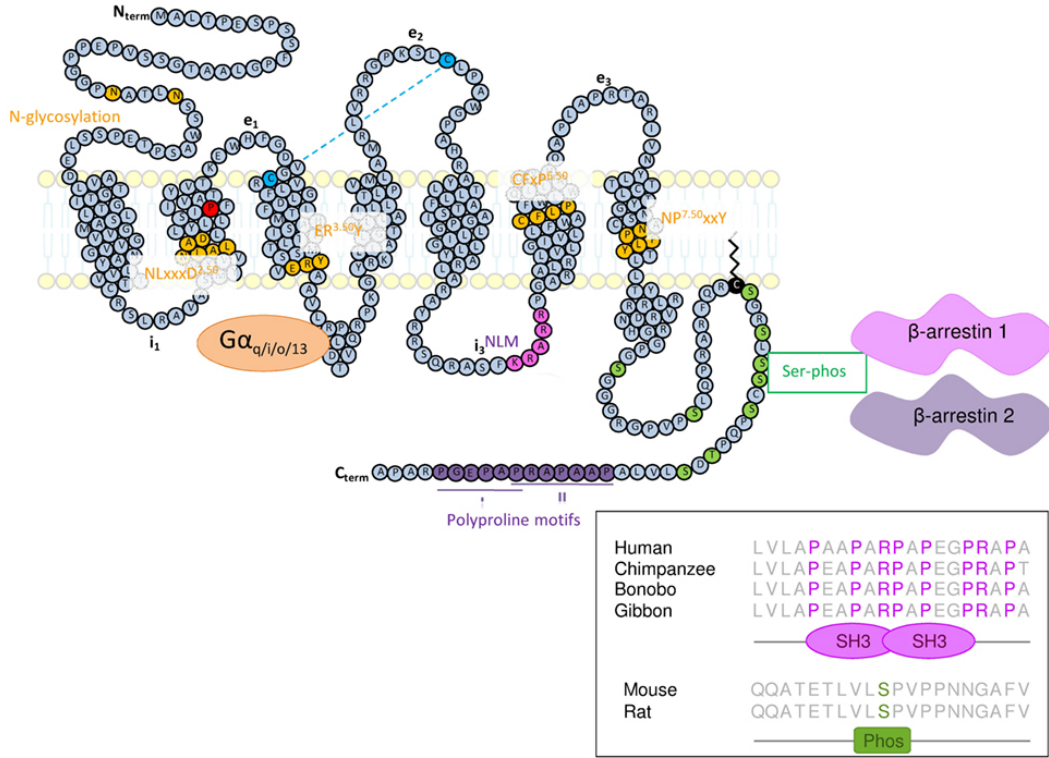
	Human and monkey	H-Glu-Thr-Pro-Asp-Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys-Val-OH
UII	Mouse	<Gln-His-Lys-Gln-His-Gly-Ala-Ala-Pro-Glu-Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys-Ile-OH
	Rat	<Gln-His-Gly-Thr-Ala-Pro-Glu-Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys-Ile-OH
	Goby fish	H-Ala-Gly-Thr-Ala-Asp-Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys-Val-OH
URP	Human and monkey	H-Ala-Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys-Val-OH
	Mouse	H-Ala-Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys-Val-OH
	Rat	H-Ala-Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys-Val-OH

Şekil 19: İnsan ÜT-2 için Aminoasit Dizisinin Temsili ve Çeşitli Türlerden ÜT-2 ve ÜRP'nin Birincil Yapılarının Karşılaştırılması.

Korunmuş siklik heksapeptid kırmızı renkle vurgulanmıştır.

ÜT-2'nin insan genomunda ÜT-2 1p36 konumunda bulunmaktadır. ÜTR'nin insan genomundaki yeri ise; ÜTR'yi kodlayan gen ise 17q25.3 konumunda ve intronsuz olarak bulunmaktadır (131). ÜTR'nin biyokimyasal yapısına baktığımızda ise ÜTR 389 aminoasit içeren ve yedi transmembranda etki alanı olan bir resöptördür. ÜTR, sıçan GPR14'ünün homologudur ve somatostatin reseptörü olan SST4 ile benzer yapıdadır (Şekil 20)(131).

ÜT-2, ÜTR antagonizmine dayanan umut verici terapötik uygulamalarla kardiyovasküler regülasyona dahil edilmiştir. ÜTR'nin endojen ligandları: ÜT-2 ve ürotensin ilişkili peptid (ÜRP), bu reseptöre farklı şekilde bağlanır ve aktive eder. Ayrıca, reseptör lokalizasyonu plazma membranı ile sınırlı değildir ve muhtemelen tutarsız, ancak güçlü vazodilatör aktivitesini destekleyebilecek farklı fizyolojik tepkilere neden olur. Bu özellikler, kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, ateroskleroz ve diabetes mellitus ile ilgili olumlu prelinik sonuçların aksine, klinik çalışmalarda hayal kırıklığı yaratan sonuçları açıklayabilir (135).



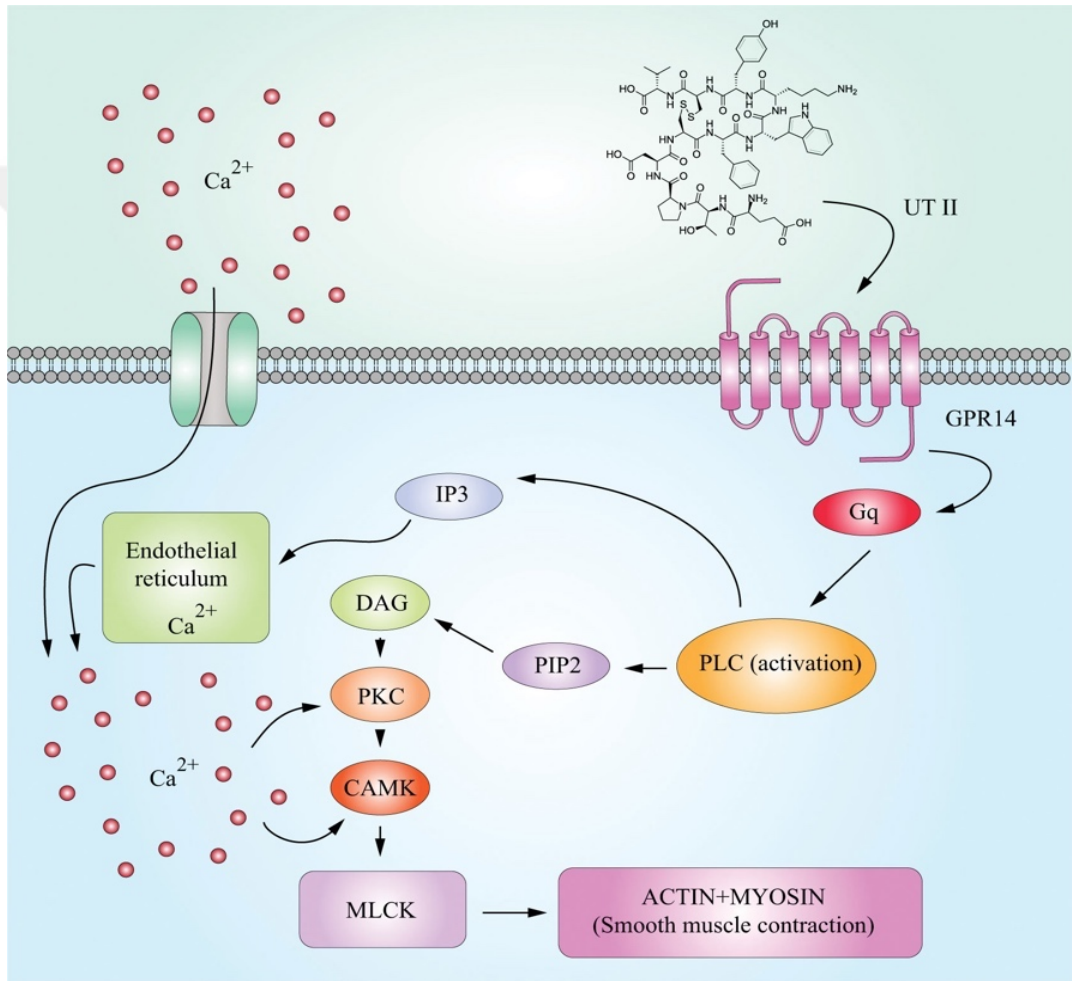
Şekil 20: İnsan Ürotensin 2 Reseptör Yapısının Şematik Gösterimi

Sarı renkle temsil edilen amino asitler, UT'nin ait olduğu *A sınıfı/Rodopsin G proteinine bağlı reseptör* içinde yüksek oranda korunmuş kalıntılardır. Bu, N-terminal bölümde iki N-glikosilasyon bölgesini (Nterm), TM2'de NLxxxD motifini, TM3'ün sitoplazmik ucundaki ERY motifini, TM6'da CFXP motifini ve TM7 içinde NPxxY'yi içerir. 2.58 pozisyonundaki önemli prolin, TM2 içinde kırmızı olarak görünür. TM3'ün hücre dışı ucundan e2 döngüsüne kadar olan disülfid köprüsünde yer alan iki sistein kalıntısı mavi renkte gösterilir. I3 döngüsünde ayrıca nükleer lokalizasyon motifinin (NLM) dizisi (pembe renkte) tanımlanmıştır. Bu konsensüs motiflerine ek olarak, UT'nin C-terminal kuyruğu, β-arrestin 1 ve 2 bağlama potansiyeli olan serin fosforilasyon bölgeleri (yeşil renkte), sistein, palmitoilasyon bölgesi ve plazma membran bağlama bölgeleri (siyah renkte) ile birlikte, Scansite tarafından yapılan analizden çıkarılan iki poliprolin tip I ve II motifi (mor renkte) içerir. Ek olarak, UT C-terminal (C-term) dizisinin hizalaması, SH3 protein alanı ile etkileşime izin veren prolin-prolin motifi, özellikle hominoidlerde korunmuştur (131).

ÜRP, şu ana kadar genom dizilimi yapılmış tüm omurgalılarda bulunan siklik bir nöropeptittir. Uzun süreli hipotansif etkiye sahiptir ve üremeyi de düzenleyebilir. ÜT-2 sisteminin bir parçasıdır ve sıçanlar, fareler ve muhtemelen insanlar için iki endojen ligandan biridir (129).10 yıldan fazla süre önce keşfedilmesine rağmen insan fizyolojisindeki önemi üzerine çok çalışma bulunmamaktadır (1).

ÜT-2, hücrel homeostazın önemli bir faktör olup birçok bozukluğun patofizyolojisinde rol oynar. Örneğin akut ve kronik hastalıkların patogeneğinde, vücudun stresli ve adaptif reaksiyonlarında, kardiyovasküler patolojilerin gelişmesinde, metabolik sendrom, inflamasyon, karaciğer sirozu, böbrek yetmezliği,

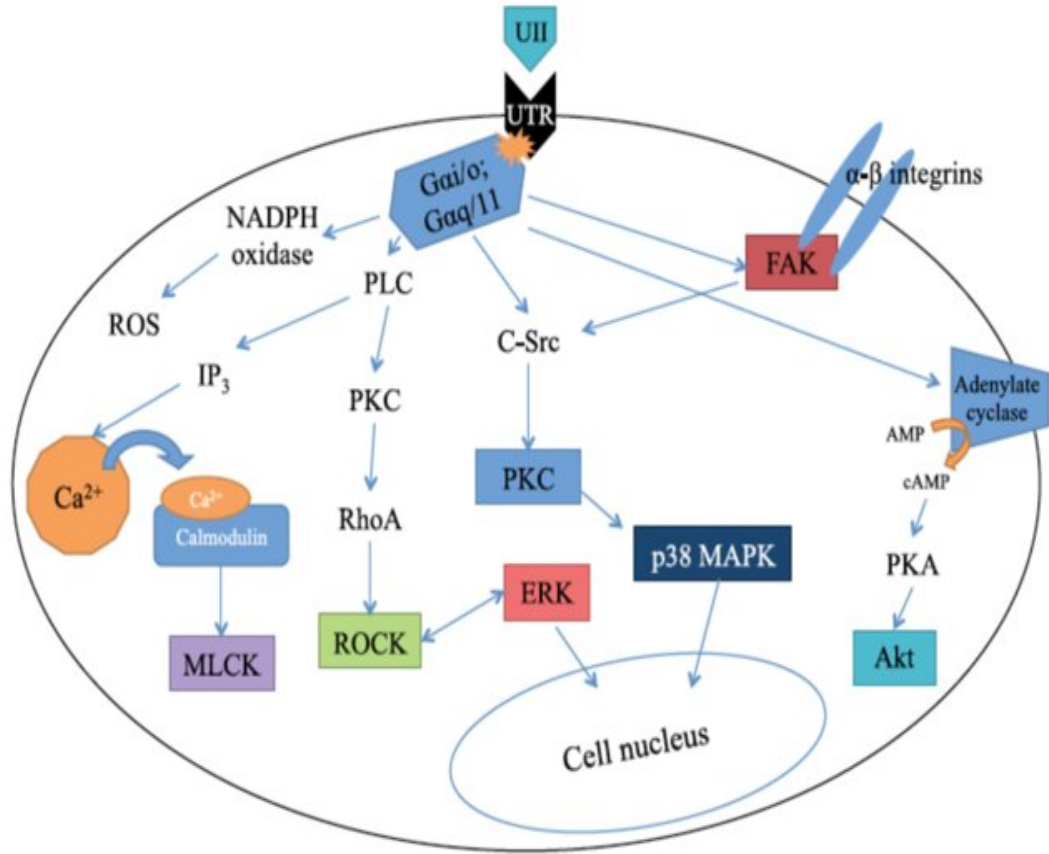
diyabetik nefropati, üreme bozukluğu, psikosomatik, ve psikoendokrin hastalıklarda önemli rol oynar. ÜT-2'nin birçok sürecin patofizyolojisine dahil olması, tedavide ürotensin reseptörlerinin bloke edicilerinin geliştirilmesine yönelik perspektifleri belirler. ÜT-2 biyolojik aktivitesinin mevcut moleküler mekanizmalarını, vazokonstriksiyona yol açan intraselüler mekanizması, ÜT-2'nin düzenleyici işlevlerini, ayrıca potansiyel terapötik hedefler olarak GPR14'e olası yolları aşağıda görülmektedir (Şekil 21)(132).



Şekil 21: ÜTR'nin Intraselüler Etki Mekanizması (132)

ÜT-2 ve ÜTR, vazokonstriksiyonu ve kan basıncı regülasyonundaki anormalliklerle bağlantılı tüm hastalıkları (hipertansiyon, böbrek hastalıkları, siroz vb.) düzenleyen önemli moleküler faktörler olması yanı sıra yakın zamandaki güçlü bulgular, ÜT-2 ve reseptörünün farklı epitel kanserlerinin başlangıcı ve gelişiminde rol oynadığını göstermektedir. Nitekim insan meme, mesane, prostat, kolorektal ve

glioblastoma kanser hücrelerinde hücre büyümesi, hareketliliği ve invazyonunun ÜT-2 ve ÜTR ekseni tarafından düzenlendiği bildirilmiştir. Bu eksen ayrıca, ÜTR'nin aracılık ettiği hareketlilik ve istilada muhtemelen bir role sahip olan fokal yapışma kinazı ve küçük Guanosine-5'-trifosfat bağlama proteinlerini de düzenlemektedir. Ek olarak, tümör dokuları üzerindeki ekspresyonu, hastaların klinik sonucunun tahminiyle değişken şekilde ilişkilidir ve insan kanserlerinde prognostik faktör olarak kullanılacak alternatif bir moleküler marker olarak düşünülebilir. Sonuç olarak, ÜT-2 insan kanserlerinin tedavisinde gelecek için yeni bir senaryonun kilit bir molekülü olabilir (2). Son yıllarda anjiogenezde, hücre çoğalması ve tümör biyolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir. ÜT-2 bu etkilerini promotojenik patway PKC (Protein Kinase C)- ERK1/2 (Ekstraselüler Signal Regulated Kinase) ve p38 MAPK (Mitogen Activated Protein Kinases) üzerinden otokrin ve parakrin büyümeyi uyararak yaptığı düşünülmektedir(Şekil 22)(2).



Şekil 22: ÜT-2'nin Tümör Biyolojisindeki Rolü

ÜT-2 bugüne kadar keşfedilen en güçlü endojen vazokonstriktör olarak kabul edilmiştir. ÜT-2'nin fizyolojik mekanizması endotelin-1 gibi güçlü vazoaktif peptidlere benzemektedir. Şöyle ki, iki peptid de Ca²⁺ aracılığı ile güçlü vasküler düz kas bağımlı vazokonstriksiyona sebep olmaktadır. Bununla birlikte ÜT-2 belirli damarlarda çeşitli endotel bağımlı mekanizmalar aracılığı ile vazodilatasyon yapmaktadır (136). Bunun dışında hücre hipertrofisi ve çoğalması, motilite, adezyon ve invazyonu tetikleyen hücre içi mekanizmaları düzenlediği düşünülmektedir (2).

ÜT-2 ve ÜTR'nin vücudumuzdaki yaygın dağılımı, fizyolojik ve patofizyolojik etkileri hakkındaki bilgiler her geçen gün artmaktadır. PKC/ cSrc/ERK ve RhoA/Rho kinaz yolları üzerinden mitojenik aktive gösteren ÜT2'nin kardiyovasküler, renal hastalıklar ve diyabet gibi pek çok hastalığın patofizyolojisinde önemli etkileri olduğu bulunmuştur. ÜT-2 ve ÜTR'nin PKC/cSrc/ERK ve RhoA/Rho kinaz yolları üzerinden mitojenik aktivite göstermesi, araştırmacılara ÜT-2 ve ÜTR'nin kanser patogenezinde rol oynayan bir marker olabileceğini düşündürmüştür. Bununla birlikte çeşitli tümörlerden vazoaktif peptidlerin salgılanması, bilim adamlarını ÜT-2'nin de vazoaktif peptid olarak çeşitli kanser türleri ve tümör gelişimi ile ilgili etkilerini araştırmaya yöneltmiştir. ÜT-2'nin çeşitli kanser türlerinde önemli roller üstlenebilecek bir potansiyeli olduğu hem hücre kültürü çalışmalarında hem de klinik çalışmalarda gösterilmiştir (137).

Neoplastik olmayan hastalıklarda UTR reseptörüne ilişkin kanıtlar Tablo 10'da özetlenmiştir. ÜTR pek çok tümör dokusunda tanımlanmıştır. ÜT-2 ve reseptörünün bir diğer önemli işlevleri tümör hücrelerinin hücre çoğalması, invazyon, motilite ve metastaz yeteneği üzerine olduğu gösterilmesi üzerine pek çok araştırmacı, ÜT-2 ve ilişkili peptitlerin tümör hastalıklarında hücre proliferasyonunu teşvik etmesini sağlayan mekanizmaları bulmaya çalışmıştır. Neoplastik hastalıklarda ÜTR'ye ait kanıtlar giderek artmaktadır (Tablo 11)(2).

Tablo 10: Neoplastik Olmayan Hastalıklarda ÜTR Durumu (2)

Hastalık	Kanıtlar
Pulmoner arteriyel hipertansiyon	ET-1 inhibitörü bosentana karşı ÜT-2 inhibitörlerinin değerlendirme çalışması
Pulmoner arteriyel hipertansiyon	Plasental dokularda ÜT-2 ve endoplazmik retikulum stres belirteçleri ekspresyon düzeyi arasında pozitif korelasyon
Hipertrofik kardiyomiopati	Kronik aşırı basınç yüküne sahip sıçanlarda miyokardiyal fibrozis
Eretil disfonksiyon	Sıçan İntra-Korpus Kavernozum basıncının modülasyonu
Böbrek hastalığı	Glomerüler sklerozun ilerlemesindeki rol
Siroz	ÜT-2 mRNA ekspresyonu ve plazmadaki protein seviyeleri, hastalığın şiddeti ve portal basınç seviyeleri ile ilişkili olarak artmaktadır
Metabolik sendrom	ÜTR antagonisti ile tedavi edilen obez fareler sendrom parametrelerinde iyileşme göstermiştir Farelerde ÜT-2 gen nakli metabolik sendrom şiddetinde önemli bir azalmaya neden oldu

ÜT-2, Ürotensin 2; ÜTR, Ürotensin 2 reseptörü; ET-1, Endothelin-1

Tablo 11: Neoplastik Hastalıklarda ÜTR Durumu (2)

Hastalık	Kanıtlar
Prostat Kanseri	ÜT-2, prostat kanseri hücrelerinin çoğalmasını, invazyonu ve hareketliliğini kontrol eder; ÜTR ifadesi ile Gleason derecesi arasında ters korelasyon
Prostat Kanseri	ÜTR ekspresyonu Gleason yükselmesinin önemli bir belirleyicisi
Mesane Kanseri	ÜTR, mesane kanseri hücrelerinin çoğalmasını, invazyonu ve hareketliliğini kontrol eder; ÜTR düşük ekspresyonu ile NMIBC'nin tekrarlama oranı arasındaki korelasyon
Hepatosellüler Karsinom	Farelerde DEN'e maruz kalmanın neden olduğu kanser öncesi lezyonlar ile plazma ve dokuda ÜTR ve ÜT-2 ekspresyonu seviyesi arasında ilişki bulundu
Hepatosellüler Karsinom	Aynı hastaların sağlıklı dokularına kıyasla kanser dokusunda daha yüksek ÜT-2 ve ÜTR mRNA ve protein ekspresyonu; ÜT-2 fosforile edilmiş PKC, ERK ve p38 MAPK'yi arttırdı ve hücre büyümesini uyardı
Kolorektal Kanseri	UTR, kolorektal kanser hücrelerinin çoğalmasını, hareketliliğini ve invazyonunu düzenler; UTR ekspresyonu ile in vivo kolorektal kanser derecelendirmesi arasındaki ters korelasyon
Meme Kanseri	ÜT-2 ve ÜTR sırasıyla 55 ve 53 tümör örneğinde eksprese edildi. ÜTR ve ÜT-2 ekspresyonu, ektranodal invazyonun yokluğu ile koreledir
Meme Kanseri	Tümör dokularında ÜTR ve ÜT-2 ekspresyonu ve ÜT-2 protein serum seviyeleri iyi prognostik belirleyicilerdir, oysa ÜT-2'de Thr21 Met mutasyonunun ortaya çıkması, tümör başlangıcının güçlü bir prediktörüdür
Glioblastom	ÜT-2, UT/G13 ve Rho/ROCK yoluyla hücre göçünü başlatan bir kemokin gibi davranır

ÜT-2, Ürotensin 2; ÜTR, Ürotensin 2 reseptörü, NMIBC: Kasa invaze olmayan mesane kanseri; DEN, Diethylnitrosamine

ÜT-2'nin plazma konsantrasyonu sağlıklı kişilerde sürekli olarak düşük bulunmaktadır, normal şartlar altında dolaşımda bulunan bir hormon değildir. Yapılan çalışmalarda ÜT-2 peptidi sağlıklı bireylerde ve çeşitli hastalıkları olan bireylerde plazmada ölçülmüştür. Sağlıklı bireylerde ÜT-2'nin dolaşımdaki konsantrasyonu 6 pg/ml ile 3.6 ng/ml arasında değişmektedir. Tablo 12'de sağlıklı kontrol grupları ve

hastalıklı gruplardaki ÜT-2 seviyeleri özetlenmiştir (138).Yapılan bu deneysel çalışmalarda ÜT-2 düzeylerinin kontrol grubuna göre artış veya azalışları farklı hipotezlerle savunulmuştur.

Tablo 12: Sağlıklı Kontrol Grupları ve Hastalıklı Gruplardaki ÜT-2 Seviyeleri (138)

Hastalık	Sağlıklı Kontrol	Hastalıklı
Kronik Kalp Yetmezliği	9,16 pg/mL	30,6 pg/mL
Akut Miyokart İnfarktüsü	0,58 pg/mL	1,94 pg/mL
Konjestif Kalp Yetmezliği	4,35 pg/mL	1,41 pg/mL
Koroner Kalp Hastalığı	3,20 pg/mL	1,61 pg/mL
Akut Koroner Sendrom	3300 pg/mL	2530-3450 pg/mL
Kalp Yetmezliği	2,6 pg/mL	5,4 pg/mL
Konjenital Kalp Hastalığı (Çocuk)	1,18 pg/mL	2,9 pg/mL
Hipertansiyon	12,2 pg/mL	18,9 pg/mL
Siroz ve Portal Hipertansiyon	3600 pg/mL	1290-1100 pg/mL
Renal Disfonksiyon	6,11 pg/mL	HD'siz 2 kat, HD'li 3 kat artış
Diabetes Mellitus	7,22 pg/mL	GFR >70 15,3pg/mL GFR<30 22,1pg/mL
Nefrotik Sendrom (Çocuk)	37,31 pg/mL	31,9 pg/mL
Son Dönem Böbrek Yetmezliği	3100 pg/mL	6500 pg/mL
Preeklampsi	23,5 pg/mL	21,88 pg/mL

2. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü

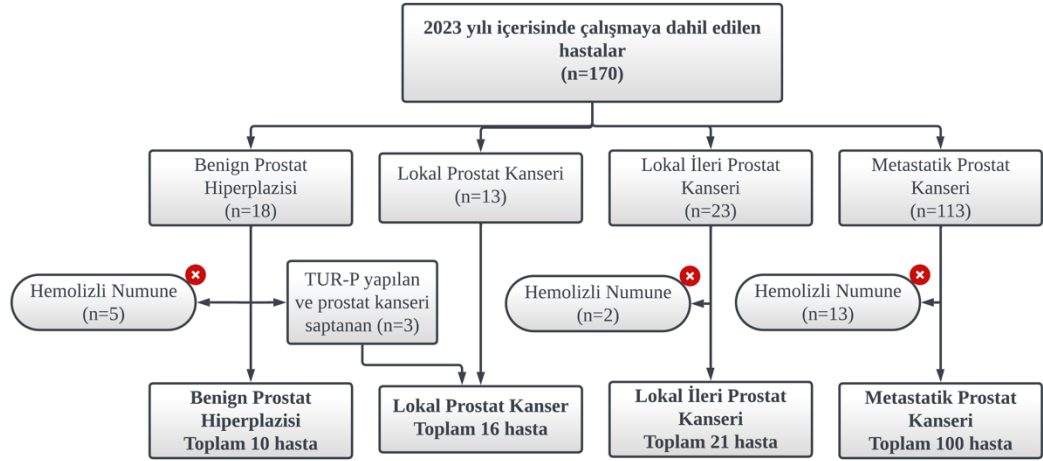
Bilimsel araştırmanın türü niceliksel ve kesitsel (crosssectional) araştırmadır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Çalışmamıza 2023 yılı içerisinde İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne başvuran hastalar dahil edilmiştir.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Prostat kanseri tanısı olan, herhangi bir yaş sınırı olmayan ancak 18 yaş üzerinde olan, çalışmaya katılmayı kabul eden, metastatik prostat kanseri tanılı hastalar ve kontrol grubu olarak evre ve tedaviden bağımsız prostat kanseri hastaları ile birlikte BPH hastaları çalışmaya dahil edilmiştir. Prostat Kanseri hastalarının evrelemesi en son güncel hali ile TNM evrelemesinin AJCC 8.baskısına göre yapılmıştır. 18 yaş üstü, herhangi bir evredeki prostat kanseri hastaları çalışmaya alınırken 18 yaş altı, bilinen 2.primer kanser tanısı olan, kontrol altında olmayan HT, DM, KAH, periferik arter hastalığı gibi ek hastalığı olanlar ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışmaya alınmamıştır. Çalışmada veri toplama amacı ile hastane elektronik ortamındaki onkoloji izlem dosyası kullanılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonu şekil 23'te görülmektedir.



Şekil 23: Hasta Popülasyonu

3.4. Çalışma Materyali

Bilgilendirilmiş Onam Formu'nu imzalayan hastalardan kontrol sırasında alınan kan tetkikleriyle eş zamanlı serum ÜT-2 düzeyinin tespiti için 1 tüp biyokimya analizi için kan alınmıştır.

3.5. Araştırmanın Değişkenleri

Bağımlı değişkenler: ÜT-2 düzeyi

Bağımsız değişkenler: BPH, lokal prostat kanseri, lokal ileri prostat kanseri, metastatik prostat kanseri

3.6. Veri Toplama Araçları

Hastaların demografik bilgileri onkoloji dosya sisteminden taranarak kaydedilmiştir. Kişisel/Tıbbi verilerin işlenmesi hakkında aydınlatılmış onam alınmıştır. Bilgilendirilmiş Onam Formu'nu imzalayan hastalardan kontrol sırasında alınan kan tetkikleriyle eş zamanlı serum ÜT-2 düzeyinin tespiti için kan alınarak ÜT-2 düzeyi çalışılmıştır. Çalışma için hastalardan kan alınırken herhangi bir randomizasyon yapılmamıştır. Hastalardan bir kere kan alımı rutin tetkikleri yapıldığı sırada yapıldığı için ekstra bir uyum sağlanması gerekmemiştir.

ÜT-2 ölçümü İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda biyokimya uzmanı tarafınca yapıldı. Antikor ile kaplı kuyucuklara hasta plazması pipetlendi. Her kuyucuğa biotin işaretli antikor eklendi. 45 dakika 37°C de inkübe edildikten sonra 350 mikrolitre yıkama solusyonu ile 3 kere yıkandı. Streptavidin işaretli Horseradishperoxidase (HRP) enzimi eklenerek yarım saat 37°C de inkübe edildikten sonra 5 kez 350 mikrolitre yıkama solusyonuyla otomatik yıkama yapıldı. HRP enzimi için substrat eklendikten sonra 37°C' de karanlıkta inkübasyon sonrası H₂SO₄ kullanılarak reaksiyon sonlandırıldı. ELİSA plate okuyucuda 450nm'de absorbanslar okunup standart absorbans eğrisine göre konsantrasyon hesaplandı. ELİSA yöntemi için Biotek (ELx800, USA) marka yarı otomatik ELİSA cihazında Urotensin 2 ELİSA (Elabscience lot no: E-EL-2047) kiti kullanıldı (Tablo 13). ÜT-2 düzeyleri ng/ml olarak hesaplandı.

Tablo 13: ÜT-2 ELİSA Kit Özellikleri

Duyarlılık	0,19 ng/mL
Saptama aralığı	0,31-20 ng/mL
Özgüllük	Bu kit numunelerdeki İnsan ÜT-2'yi tanıır. İnsan ÜT-2 ve analogları arasında önemli bir çapraz reaktivite veya girişim gözlenmemiştir
Tekrarlanabilirlik	Varyasyon katsayısı <%10'dur

3.7. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler olarak kategorik değişkenler için frekans ve yüzdeler verilirken, nümerik değişkenler için ortalama, standart sapma (SS), medyan ve değişim aralığı (minimum-maksimum) verilmiştir. Tanı grupları arasında kategorik değişkenlerin düzeylerinin dağılımı Fisher'in kesin olasılık testi ile analiz edilmiştir. Nümerik değişkenlerin tanı grupları arasındaki karşılaştırmalar varyans analizi (ANOVA) ile yapılmış, ikili grup karşılaştırmaları varyans homojenliği Levene testi ile kontrol edildikten sonra Benjamini Hochberg düzeltmeli verilmiştir. Ayrıca ürotensinin metaztaz ve kontrol ayırt ediciliği alıcı işletim karakteristik eğrisi (Receiver Operating Characteristic-ROC) ile belirlenmiş eğri altında kalan alan %95 güven aralıklarıyla (GA) birlikte verilmiştir. Ürotensinin mestastazı en iyi tahminleyen kesim noktası Youden indeksi'nin maksimal olduğu nokta ile belirlenmiştir. Bu kesim noktasına ait özgüllük, duyarlılık, pozitif prediftif değer ve negaratif prediftif değerler

ve bunların kesin binom güven aralıkları verilmiştir. Tanı gruplarında ÜT-2 ile tanıdan ÜT-2 kan alımına kadar geçen süre, tanı yaşı, tanı psa, GS ve ISUP skorları ile arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir. Bu karşılaştırmalar dışında ikiden fazla grup karşılaştırmalarında değişkenlerin normal dağılım varsayımına göre ANOVA veya Kruskal Wallis testi kullanılırken, iki grup karşılaştırmalarında bağımsız örneklem t-test veya Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ 'te değerlendirildi ve tüm istatistiksel analizler R yazılımı (R yazılımı, sürüm 4.0.5, paket: arsenal, R Foundation for Statistical Computing, Viyana, Avusturya; <http://rproject.org>) kullanılarak yapıldı.

3.8. Araştırma Takvimi

Literatür taraması, araştırma örnekleminin belirlenmesi, veri tabanı oluşturulması, araştırma örneklerinin toplanması, örneklerin analizi, veri analizi ve tez yazımı şeklinde sırasıyla araştırma takvimi oluşturuldu. Son bir yıl içerisinde onkoloji polikliniğinde aktif takipli onkoloji hastalarından polikliniğe başvuru sırasında random kan örnekleri toplanması planlandı. Araştırma örneklemini oluşturulduktan sonra ÜT-2 kit temini sonrası yaklaşık 1 hafta içinde ölçümlerin tamamlanması, 2 ay süre içerisinde veri analizi yapılması ve tez yazımı tamamlanması planlanmıştır.

3.9. Etik İzinler

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başvuru Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 05.10.2023 tarihli 2023-KAE-0062 nolu etik kurul onayı mevcuttur.

3. BULGULAR

Çalışmamıza 100 metastatik 47 kontrol grubu olmak üzere toplam 147 hasta dahil edildi. Ortalama tanı yaşı tüm popülasyon için 67,47 (SS: 8,09), metastatik grup için 68,62 (SS: 7,64), BPH grubu için 71,80 (SS: 8,11), lokal grup için 61,56 (SS: 6,94), lokal ileri grup için 64,43 (SS: 8,33) bulundu. Grupların yaş ortalamaları istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ($p<0,001$). Tanı sırasındaki medyan PSA değeri tüm popülasyon için 23,38 ng/mL (min:0,70, maks:3360,00), metastatik grup için 100,00 ng/mL (min:1,83, maks:3360,00), BPH grubu için 2,76 ng/mL (min:1,10, maks:6,86), lokal grup için 5,57 ng/mL (min:0,70, maks:26,00), lokal ileri grup için 9,00 ng/mL (min:0,80, maks:108,00) bulundu. 16 hastanın tanı PSA değerlerine ulaşamadı. Tanı sırasındaki PSA değerlerinin medyan değerleri gruplar arasında farklı bulundu ($p<0,001$). Diabetes Mellitus, hipertansiyon, periferik arter hastalığı, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği ve sigara kullanım özellikleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$). Metastatik grup ile kontrol grupları arasındaki klinik ve demografik verilerin karşılaştırılması Tablo 14’te verilmiştir.

Tablo 14: Metastatik Hastalar ile Kontrol Grupları Arasındaki Klinik ve Demografik Verilerin Karşılaştırılması

	Metastatik (N=100)	BPH (N=10)	Lokal (N=16)	Lokal ileri (N=21)	Toplam (N=147)	p değeri
Tanı yaşı (yıl)						<0,001¹
Ortalama (SS)	68,62 (7,64)	71,80 (8,11)	61,56 (6,94)	64,43 (8,33)	67,47 (8,09)	
Medyan (min-maks)	67,50 (45,00-88,00)	71,00 (61,00-83,00)	62,50 (48,00-71,00)	66,00 (51,00-80,00)	67,00 (45,00-88,00)	
Tanıda PSA (ng/mL)						<0,001²
Kayıp veri	13	1	0	2	16	
Ortalama (SS)	289,64 (606,15)	3,33 (2,26)	8,34 (6,70)	14,16 (23,38)	195,66 (510,64)	
Medyan (min-maks)	100,00 (1,83-3360,00)	2,76 (1,10-6,86)	5,57 (0,70-26,00)	9,00 (0,80-108,00)	23,38 (0,70-3360,00)	
Diabetes Mellitus						0,575³
Yok	81 (%67,5)	8 (%6,7)	15 (%12,5)	16 (%13,3)	120 (%100,0)	
Var	19 (%70,4)	2 (%7,4)	1 (%3,7)	5 (%18,5)	27 (%100,0)	

Tablo 14 (Devam): Metastatik Hastalar ile Kontrol Grupları Arasındaki Klinik ve Demografik Verilerin Karşılaştırılması

	Metastatik (N=100)	BPH (N=10)	Lokal (N=16)	Lokal ileri (N=21)	Toplam (N=147)	p değeri
Hipertansiyon						0,808 ³
Yok	64 (%70,3)	6 (%6,6)	10 (%11,0)	11 (%12,1)	91 (%100,0)	
Var	36 (%64,3)	4 (%7,1)	6 (%10,7)	10 (%17,9)	56 (%100,0)	
Periferik arter hastalığı						0,539 ³
Yok	99 (%68,3)	10 (%6,9)	16 (%11,0)	20 (%13,8)	145 (%100,0)	
Var	1 (%50,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%50,0)	2 (%100,0)	
Koroner arter hastalığı						0,825 ³
Yok	81 (%68,1)	8 (%6,7)	12 (%10,1)	18 (%15,1)	119 (%100,0)	
Var	19 (%67,9)	2 (%7,1)	4 (%14,3)	3 (%10,7)	28 (%100,0)	
Kronik böbrek yetmezliği						0,651 ³
Kayıp veri	0	0	0	1	1	
Yok	87 (%66,4)	10 (%7,6)	15 (%11,5)	19 (%14,5)	131 (%100,0)	
Var	13 (%86,7)	0 (%0,0)	1 (%6,7)	1 (%6,7)	15 (%100,0)	
Sigara kullanımı						0,815 ³
Kayıp veri	0	0	0	1	1	
Yok	81 (%69,2)	7 (%6,0)	13 (%11,1)	16 (%13,7)	117 (%100,0)	
Var	19 (%65,5)	3 (%10,3)	3 (%10,3)	4 (%13,8)	29 (%100,0)	

Metastatik, Lokal ve Lokal ileri gruplar prostat kanseri hastalarının evrelerini göstermektedir, BPH: Benign Prostat Hiperplazisi, PSA: Prostat Spesifik Antijen, 1. ANOVA, 2. Kruskal Wallis testi, 3. Fisher'in tam olasılık testi

Patolojik veriler incelendiğinde; 127 hasta adenokarsinom histopatolojik özelliklerine sahipti ve bu hastaların 95'i (%74,8) metastatik grupta, 14'ü (%11,0) lokal grupta, 18'i (%14,2) lokal ileri grupta yer almaktaydı. 1 hasta adenokarsinom+duktal karsinom, 2 hasta adenokarsinom+nöroendokrin differansiasyon, 1 hasta duktal karsinom, 1 hasta küçük hücreli karsinom histopatolojik özelliklerine sahipti ve 15 hastanın histopatolojik verilerine ulaşılamadı. Gleason skorları incelendiğinde; 20 hastanın Gleason skoru 3+3'tü ve bu hastaların büyük çoğunluğunu lokal ve lokal ileri prostat kanseri grubunda yer alan hastaların oluşturduğu görüldü. 3+4 Gleason skoru olan toplam 23 hastadan 15'i (%65,2) metastatik grupta, 5'i (%21,7) lokal grupta, 3'ü (%13,0) lokal ileri grupta yer almaktaydı. 4+3 Gleason skoru olan toplam 22 hastadan 18'i (%81,8) metastatik

grupta, 1'i (%4,5) lokal grupta, 3'ü (%13,6) lokal ileri grupta yer almaktaydı. 4+4 Gleason skoru olan toplam 25 hastadan 23'ü (%92,0) metastatik grupta, 2'si (%8,0) lokal ileri grupta yer almaktaydı. Gleason skoru 9 ve üzeri olan toplam 36 hasta bulunmaktaydı ve bu hastaların 34'ünü (%94,4) metastatik gruptaki, 2'sini (%5,6) lokal ileri gruptaki hastalar oluşturmaktaydı. Metastatik gruptaki hastalar diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha yüksek Gleason skorlarına sahip olduğu görüldü ($p<0,001$). Patolojik veriler Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15: Patolojik Veriler

	Metastatik (N=100)	Lokal (N=16)	Lokal ileri (N=21)	Toplam (N=137)	p değeri
Histopatoloji					0,608 ¹
Kayıp veri	1	2	2	5	
Adenokarsinom	95 (%74,8)	14 (%11,0)	18 (%14,2)	127 (%100,0)	
Adenokarsinom+Duktal karsinom	1 (%100,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%100,0)	
Adenokarsinom+Nöroendokri n differansiasyon	2 (%100,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	2 (%100,0)	
Duktal karsinom	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%100,0)	1 (%100,0)	
Küçük hücreli karsinom	1 (%100,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%100,0)	
Gleason Skoru					<0,001 ¹
Kayıp veri	5	2	3	10	
3+3	5 (%23,8)	8 (%38,1)	8 (%38,1)	21 (%100,0)	
3+4	15 (%65,2)	5 (%21,7)	3 (%13,0)	23 (%100,0)	
4+3	18 (%81,8)	1 (%4,5)	3 (%13,6)	22 (%100,0)	
4+4	23 (%92,0)	0 (%0,0)	2 (%8,0)	25 (%100,0)	
4+5, 5+4, 5+5	34 (%94,4)	0 (%0,0)	2 (%5,6)	36 (100,0)	

Metastatik, Lokal ve Lokal ileri gruplar prostat kanseri hastalarının evrelerini göstermektedir, BPH: Benign Prostat Hiperplazisi 1. Fisher'in tam olasılık testi

Ayrıca metastatik grubu de-novo ve de-novo olmayan metastatik hastalar olarak ikiye ayırıp kontrol grupları ile arasındaki demografik ve klinik verileri karşılaştırdığımızda ek hastalıkların dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16: De-Novo ve De-Novo Olmayan Metastatik Hastalar ile Kontrol Grupları Arasındaki Demografik ve Klinik Verilerin Karşılaştırılması

	De-novo olmayan (N=33)	De-novo (N=67)	BPH (N=10)	Lokal (N=16)	Lokal ileri (N=21)	p değeri
Tanı yaşı (yıl)						<0,001¹
Ortalama (SS)	67,30 (5,86)	69,27 (8,34)	71,80 (8,11)	61,56 (6,94)	64,43 (8,33)	
Medyan (min-maks)	67,00 (58,00-80,00)	68,00 (45,00-88,00)	71,00 (61,00-83,00)	62,50 (48,00-71,00)	66,00 (51,00-80,00)	
Tanıda PSA (ng/mL)						0,008¹
Kayıp veri	5	8	1	0	2	
Ortalama (SS)	117,82 (384,23)	371,18 (674,58)	3,33 (2,26)	8,34 (6,70)	14,16 (23,38)	
Medyan (min-maks)	25,94 (1,83-2056,78)	108,99 (2,55-3360,00)	2,76 (1,10-6,86)	5,57 (0,70-26,00)	9,00 (0,80-108,00)	
Diabetes Mellitus						0,701 ²
Yok	26 (%21,7)	55 (%45,8)	8 (%6,7)	15 (%12,5)	16 (%13,3)	
Var	7 (%25,9)	12 (%44,4)	2 (%7,4)	1 (%3,7)	5 (%18,5)	
Hipertansiyon						0,869 ²
Yok	20 (%22,0)	44 (%48,4)	6 (%6,6)	10 (%11,0)	11 (%12,1)	
Var	13 (%23,2)	23 (%41,1)	4 (%7,1)	6 (%10,7)	10 (%17,9)	
Periferik arter hastalığı						0,621 ²
Yok	33 (%22,8)	66 (%45,5)	10 (%6,9)	16 (%11,0)	20 (%13,8)	
Var	0 (%0,0)	1 (%50,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%50,0)	
Koroner arter hastalığı						0,580 ²
Yok	24 (%20,2)	57 (%47,9)	8 (%6,7)	12 (%10,1)	18 (%15,1)	
Var	9 (%32,1)	10 (%35,7)	2 (%7,1)	4 (%14,3)	3 (%10,7)	
Kronik böbrek yetmezliği						0,544 ²
Kayıp veri	0	0	0	0	1	
Yok	28 (%21,4)	59 (%45,0)	10 (%7,6)	15 (%11,5)	19 (%14,5)	
Var	5 (%33,3)	8 (%53,3)	0 (%0,0)	1 (%6,7)	1 (%6,7)	
Sigara kullanımı						0,705 ²
Kayıp veri	0	0	0	0	1	
Yok	29 (%24,8)	52 (%44,4)	7 (%6,0)	13 (%11,1)	16 (%13,7)	
Var	4 (%13,8)	15 (%51,7)	3 (%10,3)	3 (%10,3)	4 (%13,8)	

Metastatik grup de-novo ve de-novo olmayan şeklinde ayrılmıştır. De-novo, De-novo olmayan,,Lokal ve Lokal ileri gruplar prostat kanseri hastalarının evrelerini göstermektedir, BPH: Benign Prostat Hiperplazisi, PSA: Prostat Spesifik Antijen, 1. ANOVA testi, 2. Pearson 'ın Ki Kare testi.

Metastatik grupta yer alan 100 hastanın klinik ve patolojik verilerini incelediğimizde, 18 (%18,0) hastanın primer tedavi olarak definitif radyoterapi aldığı, 11 (%11,0) hastanın radikal prostatektomi operasyonu geçirdiği ve opere olan 5 hastanın adjuvan/salvage radyoterapi tedavisi aldığı görüldü. 100 metastatik hastanın 37'sinin (%37,0) palyatif radyoterapi tedavisi aldığı, 67'sinde (%67,0) De-novo metastaz olduğu ve 3 (%3) tanesinin takipte nöroendokrin differansiasyon geliştirdiği görüldü. Metastatik bölge dağılımlarının çoğunluğunu Kemik metastazı (32 hasta (%32,0)) ve Kemik + Lenf nodu metastazı (37 hasta (%37,0)) oluşturmaktaydı (Tablo 17).

Tablo 17: Metastatik Hastaların Klinik ve Patolojik Özellikleri

Özellikler	Değer (N=100)
Radikal prostatektomi öyküsü	
Yok	89 (%89,0)
Var	11 (%11,0)
Operasyon histopatolojisi	
Adenokarsinom	8 (%8,0)
Adenokarsinom+Nöroendokrin differansiasyon	1 (%1,0)
Asiner adenokarsinom+Duktal karsinom	2 (%2,0)
Operasyon Gleason Skoru	
4+3	3 (%3,0)
4+4	3 (%3,0)
4+5, 5+4, 5+5	5 (%5,0)
Operasyon evresi	
Kayıp veri	3 (%3,0)
T3a	1 (%1,0)
T3b	7 (%7,0)
Operasyon cerrahi sınır	
Kayıp veri	1 (%1,0)
Negatif	3 (%3,0)
Pozitif	7 (%7,0)
Operasyon lenf nodu metastazı	
Kayıp veri	2 (%2,0)
Yok	8 (%8,0)
Var	1 (%1,0)
Adjuvan/Salvage radyoterapi öyküsü	
Yok	95 (%95,0)
Var	5 (%5,0)
Definitif radyoterapi öyküsü	
Yok	82 (%82,0)
Var	18 (%18,0)
Palyatif radyoterapi öyküsü	
Yok	63 (%63,0)
Var	37 (%37,0)

Tablo17 (Devam): Metastatik Hastaların Klinik ve Patolojik Özellikleri

Özellikler	Değer (N=100)
Denova metastaz	
Yok	33 (%33,0)
Var	67 (%67,0)
Metastaz bölgesi	
Kemik	32 (%32,0)
Viseral	0 (%0,0)
Lenf nodu	14 (%14,0)
Kemik + Viseral	3 (%3,0)
Kemik + Lenf nodu	37 (%37,0)
Viseral + Lenf nodu	3 (%3,0)
Kemik + Viseral + Lenf nodu	11 (%11,0)
Takipte nöroendokrin differansiasyon	
Kayıp veri	3 (%3)
Yok	94 (%94)
Var	3 (%3)

Hastaların Diabetes Mellitus, hipertansiyon, periferik arter hastalığı, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği gibi komorbiditeleri ve sigara kullanım durumu ile ÜT-2 düzeyi karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 18)

Tablo 18: Komorbiditeler ile Ürotensin 2 düzeyi (ng/mL) ilişkisi

Değişken	Var	Yok	p değeri
Diabetes Mellitus	N= 27	N= 120	0,128 ¹
Ortalama (SS)	2,04 (0,92)	1,79 (0,89)	
Medyan (min-maks)	2,19 (0,28-4,10)	1,74 (0,45-5,04)	
Hipertansiyon	N= 56	N= 91	0,072 ¹
Ortalama (SS)	1,67 (0,86)	1,94 (0,90)	
Medyan (min-maks)	1,63 (0,28-4,10)	1,90 (0,50-5,04)	
Periferik arter hastalığı	N= 2	N= 145	0,477 ¹
Ortalama (SS)	2,31 (1,24)	1,83 (0,89)	
Medyan (min-maks)	2,31 (1,43-3,19)	1,77 (0,28-5,04)	
Koroner arter hastalığı	N= 28	N= 119	0,792 ¹
Ortalama (SS)	1,88 (0,89)	1,83 (0,90)	
Medyan (min-maks)	1,80 (0,47-4,10)	1,75 (0,28-5,04)	

Tablo 18 (Devam): Komorbiditeler ile Ürotensin 2 düzeyi (ng/mL) ilişkisi

Değişken	Var	Yok	p değeri
Kronik böbrek yetmezliği	N= 15	N= 131	0,721 ¹
Ortalama (SS)	1,91 (0,98)	1,84 (0,89)	
Medyan (min-maks)	1,90 (0,28-3,84)	1,75 (0,45-5,04)	
Sigara kullanımı	N= 29	N= 117	0,278 ¹
Ortalama (SS)	2,01 (0,89)	1,80 (0,89)	
Medyan (min-maks)	1,82 (0,63-3,88)	1,75 (0,28-5,04)	

1. Mann Whitney U

Prostat kanseri tanısı ile ÜT-2 düzeyi ölçümü arasında geçen ortalama süre metastatik grupta 3,87 yıl (SS:4,02), de-novo metastatik grupta 2,36 yıl (SS:2,86), de-novo metastatik olmayan grupta 6,93 yıl (SS:4,32), BPH grubunda 6,56 yıl (SS:4,42), lokal grupta 1,37 yıl (SS:2,95) ve lokal ileri grupta 2,29 yıl (SS:4,33) olarak bulundu. Tanı tarihinden ÜT-2 kan alımı tarihine kadar geçen süre gruplar arasında karşılaştırıldığında en geç kan alımı BPH grubunda ardından metastaz grubunda olduğu gözlenmiştir ($p < 0,001$). Ancak kan alım süresi ile ÜT-2 düzeyi arasında ilişki bulunmadığından (metastatik grup [$r = -0,13$ ve $p = 0,193$], BPH grubu [$r = -0,03$ ve $p = 0,922$], Lokal grup [$r = -0,13$ ve $p = 0,587$], Lokal ileri grup [$r = -0,30$ ve $p = 0,405$]) ÜT-2 için grupların karşılaştırmasında kan alım süresi dikkate alınmamıştır. ÜT-2 düzeyi metastatik grupta ortalama 2,03 (SS:0,91), de-novo metastatik grupta ortalama 2,01 (SS:0,89), de-novo metastatik olmayan grupta ortalama 2,08 (SS:0,98), BPH grubunda ortalama 1,42 (SS:0,61), lokal grupta ortalama 1,46 (SS:0,71) ve lokal ileri grupta ortalama 1,41 (SS:0,76) olarak bulundu. Metastaz grubu en yüksek ÜT-2 ortalamasına sahip olup bu grup ile kontrol gruplarının ÜT-2 düzeyi ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,002$ ve $\eta^2 = 0,102$) (Tablo 19). ÜT-2'nin gruplar arasındaki dağılımı açısından bakılan etki büyüklüğü orta düzeyde saptandı ($\eta^2 = 0,102$). Gruplar ikili karşılaştırıldığında metastaz grubu ile lokal ve lokal ileri gruplar arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p = 0,042$ ve $p = 0,017$) (Şekil 24). ÜT-2 düzeyi de-novo ve de-novo olmayan metastaz grupları ile kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında her iki metastaz grubu da kontrol gruplarına göre daha yüksek ortalamaya sahipti ($p = 0,004$) (Tablo 20). Ancak ikili karşıştırmalarda metastaz grupları ile sadece lokal ileri grup arasındaki fark anlamlılığını korumuştur (Şekil 25).

Tablo 19: Metastaz ve Kontrol Grupları Arasında Ürotensin 2 Karşılaştırılması

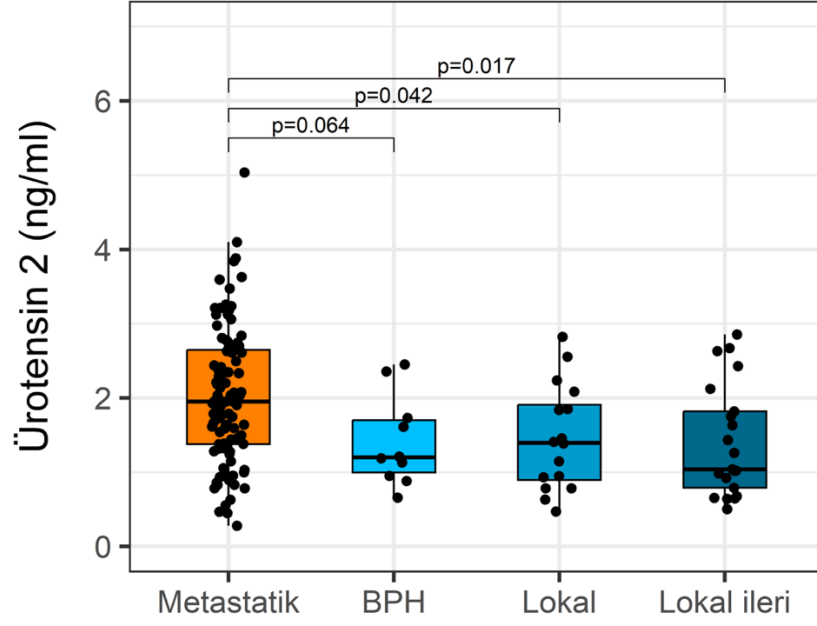
	Metastatik (N=100)	BPH (N=10)	Lokal (N=16)	Lokal ileri (N=21)	p değeri
Süre* (yıl)					<0.001¹
Ortalama (SS)	3,87 (4,02)	6,56 (4,42)	1,37 (2,95)	2,29 (4,33)	
Medyan (min- maks)	2,48 (0,08-15,15)	7,75 (0,01-13,27)	0,22 (0,00-11,38)	0,27 (0,00-13,43)	
ÜT-2 düzeyi (ng/mL)					0.002²
Ortalama (SS)	2,03 (0,91)	1,42 (0,61)	1,46 (0,71)	1,41 (0,76)	
Medyan (min- maks)	1,95 (0,28-5,04)	1,20 (0,66-2,45)	1,40 (0,47-2,83)	1,04 (0,50-2,86)	

(*) Prostat kanseri tanısı ile urotensin 2 ölçümü arasında geçen süre. Metastatik, Lokal ve Lokal ileri gruplar prostat kanseri hastalarının evrelerini göstermektedir, BPH: Benign Prostat Hiperplazisi, ÜT-2: Ürotensin 2, 1. Kruskal Wallis testi, 2. ANOVA, etki büyüklüğü ($\eta^2=0.102$)

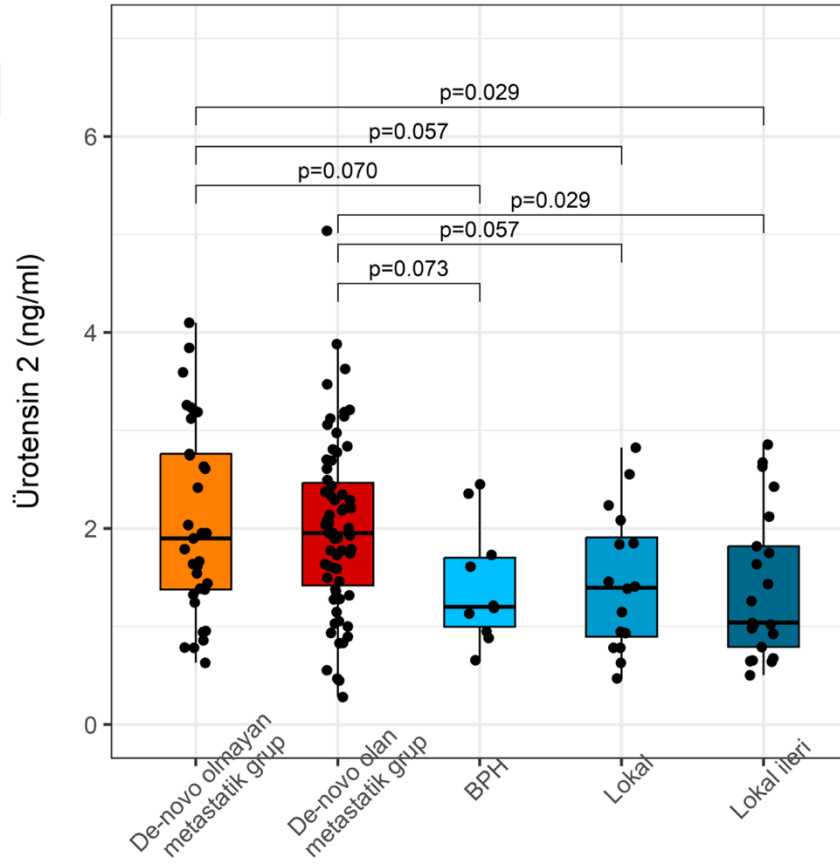
Tablo 20: Metastatik (de-novo vs de-novo olmayan) ve Kontrol Grupları Arasında Ürotensin 2 Karşılaştırılması

	De-novo olmayan (N=33)	De-novo (N=67)	BPH (N=10)	Lokal (N=16)	Lokal ileri (N=21)	p değeri
Süre* (yıl)						<0,001¹
Ortalama (SS)	6,93 (4,32)	2,36 (2,86)	6,56 (4,42)	1,37 (2,95)	2,29 (4,33)	
Medyan (min- maks)	5,65 (0,75- 15,15)	1,28 (0,08- 12,79)	7,75 (0,01- 13,27)	0,22 (0,00- 11,38)	0,27 (0,00- 13,43)	
ÜT-2 düzeyi (ng/mL)						0,004¹
Ortalama (SS)	2,08 (0,98)	2,01 (0,89)	1,42 (0,61)	1,46 (0,71)	1,41 (0,76)	
Medyan (min- maks)	1,90 (0,63-4,10)	1,95 (0,28-5,04)	1,20 (0,66-2,45)	1,40 (0,47-2,83)	1,04 (0,50-2,86)	

(*) Prostat kanseri tanısı ile urotensin 2 ölçümü arasında geçen süre. Metastatik grup de-novo ve de-novo olmayan şeklinde ayrılmıştır. De-novo, De-novo olmayan, Lokal ve Lokal ileri gruplar prostat kanseri hastalarının evrelerini göstermektedir, BPH: Benign Prostat Hiperplazisi, ÜT-2: Ürotensin 2, 1. Kruskal Wallis

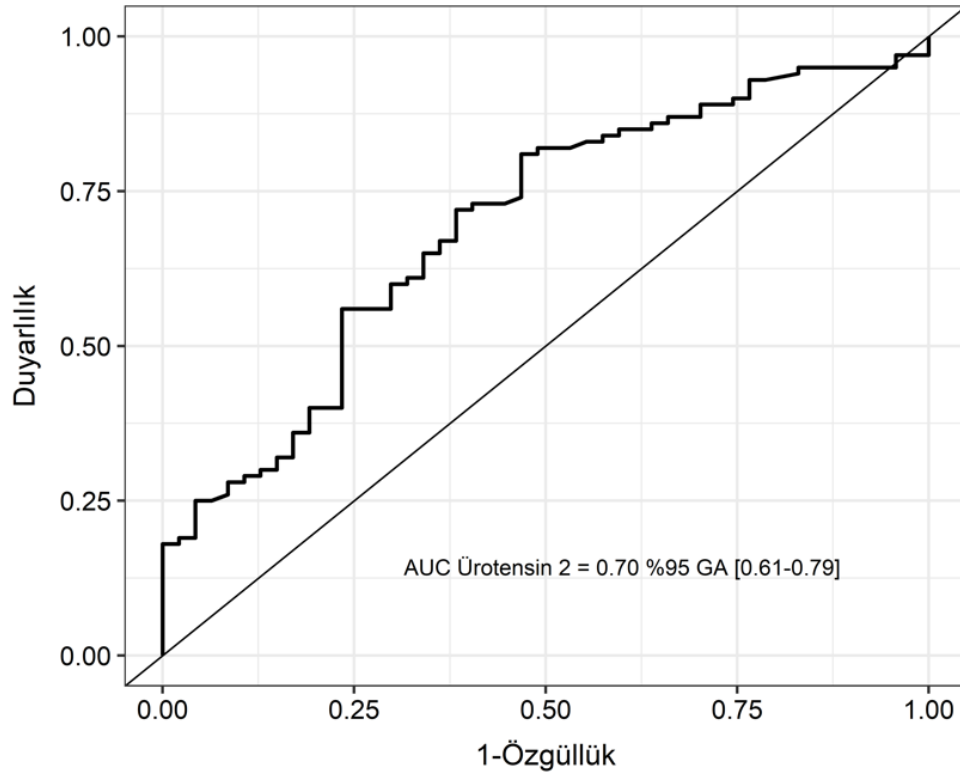


Şekil 24: Ürotensin 2 Düzeyinin Metastatik ve Diğer Gruplar Arasındaki Dağılımı



Şekil 25: Ürotensin 2 Düzeyinin De-novo ve De-novo Olmayan Metastatik Grup ve Diğer Gruplar Arasındaki Dağılımı

BPH, lokal ve lokal ileri grupları birleştirilerek tek bir kontrol grubu haline getirildi ve ÜT-2 düzeyinin metastaz ve kontrol grubu ayırt ediciliği ROC eğrisi ile incelendi. Eğri altında kalan alan 0,70 bulundu ve bu değer kabul edilebilir düzey olarak sınıflandırılmaktadır (Şekil 26).



Şekil 26: Ürotensin 2 Düzeyinin metastaz ve kontrol grup ayırt ediciliği: ROC analizi

ÜT-2 için kesim noktası değeri 1,269 ng/mL olarak bulundu. Bu değer in altında metastaz yok, bu değere eşit veya üzerinde olanlar metastaz var şeklinde kabul edilerek hesaplanan duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer sırasıyla %81, %53, %79 ve %57 olarak bulundu. Tablo 21’de güven aralıkları ile birlikte verilmiştir.

Tablo 21: Belirlenen Kesim Noktası Değerine Göre Ürotensin 2’nin Doğruluk Göstergeleri

	Değer (%)	%95GA (alt sınır-üst sınır)
Duyarlılık	81	0,72 – 0,88
Özgüllük	53	0,38 – 0,68
Pozitif prediktif değer	79	0,69 – 0,86
Negatif prediktif değer	57	0,41 – 0,72

GA: Güven aralığı

Metastatik hastaların Gleason skorları ile ÜT-2 düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırdığımızda; Gleason skoru 3+3, 3+4, 4+3, 4+4 ve 4+5, 5+4, 5+5 olan hastaların ortalama ÜT-2 düzeyleri sırasıyla; 2,62 ng/mL (SS: 1,27), 1,82 ng/mL (SS:0,53), 2,38 ng/mL (SS:0,75), 1,87 ng/mL (SS:0,92) ve 1,93 ng/mL (SS:1,05) olarak bulundu. Gleason skor grupları ile ÜT-2 medyan değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0,162) (Tablo 22).

Tablo 22: Metastatik Hastaların Gleason Skorları ile Ürotensin 2 düzeylerinin karşılaştırılması

	3+3 (N=5)	3+4 (N=15)	4+3 (N=18)	4+4 (N=23)	4+5, 5+4, 5+5 (N=34)	p değeri
ÜT-2 düzeyi (ng/mL)						0,162 ¹
Ortalama (SS)	2,62 (1,27)	1,82 (0,53)	2,38 (0,75)	1,87 (0,92)	1,93 (1,05)	
Medyan (min- maks)	3,19 (1,15- 4,10)	1,62 (0,95- 2,70)	2,25 (1,05- 3,88)	1,91 (0,45- 3,63)	1,84 (0,28- 5,04)	

ÜT-2: Ürotensin 2, 1. Kruskal-Wallis

100 metastatik hastanın yarısını kastrasyon dirençli prostat kanseri hastaları oluşturmaktaydı. Kastrasyon dirençli ve duyarlı grupların ortalama ÜT-2 düzeyleri sırasıyla 1,88 ng/mL (SS:0,74) ve 2,19 ng/mL (SS:1,04) olarak bulundu. İki grup arasında ÜT-2 düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,107) (Tablo 23)

Tablo 23: Kastrasyon dirençli ve duyarlı metastatik hastaların Ürotensin 2 düzeyi açısından karşılaştırılması

	Kastrasyon Dirençli (N=50)	Kastrasyon Duyarlı (N=50)	p değeri
ÜT-2 düzeyi (ng/mL)			0,107 ¹
Ortalama (SS)	1,88 (0,74)	2,19 (1,04)	
Medyan (min-maks)	1,79 (0,56-3,60)	2,11 (0,28-5,04)	

ÜT-2: Ürotensin 2, 1. Mann Whitney U

Metastatik hasta grubundaki hastalar metastaz bölgelerine göre (Kemik; LAP; Kemik ve Viseral; Kemik ve LAP; Viseral ve LAP; Kemik, Viseral ve LAP) gruplandırılarak ÜT-2 düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldığında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p=0,627) (Tablo 24).

Tablo 24: Metastaz bölgeleri ile Ürotensin 2 düzeyi karşılaştırılması

	Kemik (N=32)	LAP (N=14)	Kemik ve Viseral (N=3)	Kemik ve LAP (N=37)	Viseral ve LAP (N=3)	Kemik, Viseral ve LAP (N=11)	p değeri
ÜT-2 düzeyi (ng/mL)							0,627 ¹
Ortalama (SS)	2,03 (0,81)	2,36 (0,88)	1,74 (0,76)	2,04 (1,06)	1,74 (0,84)	1,76 (0,79)	
Medyan (min- maks)	1,95 (0,78- 3,63)	2,30 (1,36- 4,10)	1,32 (1,28- 2,61)	2,04 (0,28- 5,04)	1,90 (0,83- 2,50)	1,64 (0,56- 3,21)	

ÜT-2: Ürotensin 2, 1. Kruskal-Wallis

Grupların ISUP, Gleason skoru, tanı sırasındaki PSA değeri, tanı tarihi ile ÜT-2 için kan alımı arasında geçen süre ve tanı yaşının ÜT-2 düzeyi ile korelasyonuna bakıldığında bu parametreler ile ÜT-2 düzeyi arasında ilişki saptanmadı (Tablo 25).

Tablo 25: Gruplarda Ürotensin 2 Korelasyonları

	Metastatik		Lokal		Lokal İleri		BPH	
	r	p	r	p	r	p	r	p
ISUP skoru	-0,12	0,232	0,00	1,000	0,03	0,901	-	-
Gleason skoru	-0,13	0,219	0,00	1,000	0,03	0,901	-	-
Tanıda PSA (ng/mL)	0,02	0,874	-0,59	0,017	0,09	0,726	-0,32	0,406
Süre*(yıl)	-0,13	0,193	-0,03	0,922	0,13	0,587	-0,30	0,405
Tanı yaşı	-0,18	0,080	-0,03	0,920	-0,26	0,255	-0,27	0,444

(* Prostat kanseri tanısı ile ürotensin 2 ölçümü arasında geçen süre, BPH: Benign prostat hiperplazisi, ISUP: The International Society of Urological Pathology, PSA: Prostat spesifik antijen.

4. TARTIŞMA

Araştırmalar ÜT-2 düzeyleri ile bazı hastalıklar arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Gruson ve ark., genellikle hipertansiyonla ilişkili bir durum olan metabolik sendromlu tip 2 diyabet hastalarında ÜT-2'nin yükseldiğini bulmuştur (139). Bu bulgu, hipertansif hastaların normotansif kontrollere kıyasla daha yüksek ÜT-2 seviyelerine sahip olduğunu ve bu seviyelerin kan basıncı ile pozitif korelasyon gösterdiğini tespit eden Peng ve ark. tarafından da desteklenmiştir (140). ÜT-2 ve hipertansiyon arasındaki ilişkinin nitrik oksit metabolitlerinden bağımsız olduğu da saptanmıştır. Ayrıca kronik böbrek yetmezliğinde artış gösterdiği yapılan hayvan çalışmalarında ortaya konmuştur (141). Bazı çalışmalar koroner arter hastalığının şiddeti ve sigara kullanımı ile ÜT-2 seviyeleri arasında potansiyel bir bağlantı olduğunu göstermiştir (142, 143). ÜT-2 seviyelerinin bu hastalıklardan etkilenmesi nedeniyle çalışmamızda diabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, sigara kullanımı ve böbrek yetmezliği gibi ek hastalıkları ve bu hastalıkların ÜT-2 düzeyine etkisini gruplar arasında karşılaştırdık. Metastaz ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırmada bu hastalıklar açısından fark olmamasının çalışmamızın sonuçlarını daha değerli hale getirdiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hastaların tanı sırasındaki yaş dağılımı gruplar arasında farklılık göstermekteydi. Ortalama yaş metastatik grup ve BPH grubunda daha fazlaydı. Çünkü hastalığın doğası gereği bu grubu daha yaşlı hastalar oluşturmaktadır (144, 145). Bununla paralel olarak prostat kanseri tanısı ile ÜT-2 değerlendirilmesi için kan alımı arasında geçen süre gruplar arasında farklılık göstermekteydi. Ortalama süre metastatik grup ve BPH grubunda daha fazla gözlemlendi. Özellikle metastatik grupta bu farkı oluşturan de-novo metastatik olmayan hasta grubuydu. Çünkü bu hasta grubunun büyük çoğunluğu primer tedavi olarak geçmişte radyoterapi ya da radikal prostatektomi gibi definitif tedavi seçeneklerinden birini almıştır ve prostat kanseri tanısı daha uzak geçmişe dayanmaktadır. Çalışmamıza dahil ettiğimiz BPH tanılı hastaların hepsi transüretal prostat rezeksiyonu (TUR-P) ya da açık prostatektomi gibi cerrahiler geçirerek histopatolojik tanısı konmuştur. Bu hasta grubunun ilk tanı zamanından cerrahiye kadar geçen süreçte medikal tedavi altında izlemde olması tanı ile ÜT-2 alımı arasındaki sürenin uzunluğunu açıklamaktadır. Yaptığımız korelasyon analizinde tanı yaşının ve tanı tarihi ile ÜT-2 için kan alımı arasında geçen süre ile

ÜT-2 düzeyi arasında ilişki olmadığını gördük. Yapılan çalışmalar yaş ve ÜT-2 seviyeleri arasındaki ilişkinin karmaşık olduğunu ve farklı sağlık koşullarına göre değişebildiğini göstermektedir (146, 147).

ÜT-2 düzeyi metastatik grupta, BPH, lokal prostat kanseri ve lokal ileri prostat kanseri gruplarına göre daha yüksek bulundu ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı. Gruplar ikili karşılaştırıldığında metastaz grubu ile lokal ve lokal ileri gruplar arasında istatistiksel anlamlılık gösterdiğini bulduk. ÜT-2 düzeyinin gruplar arasındaki ayırt ediciliği, BPH, lokal ve lokal ileri grubu birleştirip tek bir kontrol grubu olarak metastatik grupla ROC eğrisi ile incelendi. Eğri altında kalan alan 0,70 olarak bulundu ve bu değer kabul edilebilir olarak sınıflandırılmaktadır (148). Yaptığımız istatistiksel analiz sonrasında ÜT-2 için kesim değerini 1,269 ng/mL olarak bulduk ve bu kesim değerine göre ÜT-2'nin duyarlılık ve pozitif prediktif değer göstergelerinin daha iyi çalıştığını gördük. Metastatik grupta subgruplar ile ÜT-2 düzeyini karşılaştırdığımızda, Gleason skoru, metastaz bölgeleri ve kastrasyon dirençli olup olmaması ile istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ve Gleason, ISUP skoru ve tanı PSA'sı ile ÜT-2 arasında herhangi bir ilişki görülmedi.

ÜT-2 ve kanser ilişkisi ilk kez 2001 yılında Takahashi ve ark. Tarafından incelenmiştir. Bu çalışmada revers transkriptaz PCR yöntemiyle çeşitli insan tümör hücre hatlarında ÜT-2 ve ÜTR mRNA'larının ekspresyonunu ve radyoimmünoassay ile bu kültürlü hücrelerden ÜT-2 salgılanmasını incelemiştir (149). ÜT-2 mRNA'sının glioblastom, nöroblastom, koryokarsinom, adrenokortikal karsinom, kolorektal karsinom ve servikal karsinom hücre hatlarında eksprese edildiğini göstermişlerdir. Radyoimmünoassay ile sadece adrenokortikal karsinom hücrelerinde kültür ortamında önemli miktarda ÜT-2 benzeri immüno-reaktivite tespit edilmiştir. ÜT-2'nin hücre içi kalsiyum mobilizasyonunu uyarabileceği ve belki de otokrin/parakrin bir faktör olarak tümör hücrelerinin büyümesini etkileyebileceği düşünülmüştür. Daha sonra yaptıkları çalışmada ekzojen olarak eklenen ÜT-2'nin spesifik hücre hatlarında (adrenokortikal karsinom ve renal hücreli karsinom) hücre proliferasyonunu uyardığını bulunmuşlardır (150).

ÜT-2 ve ÜTR'nin insan akciğer adenokarsinom hücrelerinde eksprese edildiği ve ekzojen ÜT-2'nin hücre proliferasyonunu uyarabildiği ve tümör büyümesini teşvik

edebildiği ve ÜT-2'nin akciğer adenokarsinomunun patogeneğinde potansiyel bir rolü olduğu gösterilmiştir (151). ÜTR kolon kanseri dokularında aşırı eksprese edildiği ve kolon kanseri hastalarında tümör evresi ve lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur (152). ÜT-2 ve ÜTR mRNA ekspresyonları hem meme kanseri hem de normal meme dokularında bulunmuştur. Premenopozal grupta daha yüksek ÜT-2 seviyeleri, premenopozal grup ve ekstra nodal invazyonu olmayan grupta daha yüksek ÜTR ekspresyonu ve lenfatik invazyonu olmayan grupta daha yüksek ÜT-2 seviyeleri bulunmuştur (153). ÜTR ekspresyonunun hepatoselüler karsinom hastalarında klinikopatolojik özelliklerle ilişkili olduğu, sağkalım sonuçları ile korelasyon gösterip hepatoselüler karsinom için bir biyobelirteç ve terapötik hedef olabileceği belirtilmiştir (154). Mesane kanseri üzerinde yapılan bir başka çalışma ÜTR'nin belirlenmesinin hücre motilitesi/invazyonunu öngördüğü gösterilmiştir. Kasa invaze olmayan mesane kanseri (NMIBC) ve kasa invaziv mesane kanseri (MIBC) farklı gen profiline ve klinik seyre sahiptir. ÜTR ifadesinin NMIBC ve MIBC arasında ayırım yapıp yapamayacağını ve NMIBC'lerde nüks riskini tahmin edip edemeyeceğini değerlendirildiği çalışmada yüksek ÜTR ekspresyonu, NMIBC için mesane kanserinin motilitesini ve invazyonunu düzenleyen iyi prognoz için bağımsız bir prognostik faktör olabileceğini düşündürmüştür (155).

Literatürde prostat kanseri özelinde ÜT-2 ve ÜTR'nin çalışıldığı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Grieco ve ark. yaptığı çalışmada, ÜT-2'nin insan prostat tümörogeneindeki potansiyel etkisi hem in vivo hem de in vitro olarak değerlendirilmiştir (156). Bu yolağın prostat kanseri hücrelerinin proliferasyon ve invazyon gibi önemli fenotipik özelliklerinin düzenlenmesinde rol oynadığını ve ÜTR ekspresyonunun değerlendirilmesinin prostat kanseri hastalarında yararlı prognostik bilgiler sağlayabileceğini öne sürmüşlerdir. ÜTR, neoplastik alana yakın BPH'de hafifçe eksprese edilirken, kanser hücrelerinde derecelendirme skoru ile ters orantılı bir yoğunlukla değişken ekspresyon gözlenmiştir. ÜTR'nin androjene bağımlı prostat kanseri hücrelerinde (LNCaP) yüksek oranda eksprese edilirken androjenden bağımsız prostat kanseri hücre hatlarında düşük oranda eksprese edildiğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda kastrasyon duyarlı hastalarda ortalama ÜT-2 düzeyi kastrasyon dirençli gruba göre daha yüksek bulunmuş ancak istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Bu çalışmada ayrıca, bir ÜTR antagonisti olan Urantid'in LNCaP hücrelerinin migrasyonu ve invazyonu üzerindeki etkilerini değerlendirmişlerdir.

Urantid, karakteristik ameboid hareketi maligniteleri için avantajlı gibi görünen LNCaP hücrelerinin motilite ve invazyonunda doza bağlı bir azalmaya neden olmuştur (156).

Prostatektomi yapılan 58 hastadan alınan tümör dokusunun ve biyopsi örneklerinin retrospektif olarak incelenmesini ve ÜTR ekspresyonunun biyopsi örneklerinde immünohistokimya kullanılarak değerlendirilmesini içeren bir çalışmada; biyopside ÜTR ekspresyonu prostat kanseri hastalarında Gleason ve patolojik evre yükselmesi ile ilişkilendirilmiştir. ÜTR ekspresyonu, boyanan hücrelerin yüzdesine bakılmaksızın, boyanma yoğunluğuna göre 'düşük' veya 'yüksek' olarak kategorize edilmiştir. Hastaların yaklaşık %30'unda Gleason 6'dan 7'ye ve Gleason 7'den 8'e spesifik değişikliklerle birlikte anlamlı Gleason skoru yükselmesi gözlenmiştir. Gleason yükselmesinin ve ileri evrenin düşük ÜTR ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (157). İn vitro ve in vivo çalışmadan elde edilen veriler oldukça önemli ve umut verici olmakla birlikte laboratuvar verileri klinik olarak korelasyon göstermeyebilir.

Giulianelli ve ark. 140 hasta üzerinde yaptıkları bir başka çalışmada radikal prostatektomi uygulanan prostat kanserli hastalarda ÜTR ekspresyonunu tanımlamayı amaçlamışlardır (158). Bu çalışmada ÜTR ekspresyonunu değerlendirmek için üç farklı parametre dikkate alınmıştır: lokalizasyon, granül boyutları ve ekspresyon yoğunluğu. ÜTR ekspresyon yoğunluğunu sınıflandırmak için yeni bir skor kullanılmıştır. ÜTR renk yoğunluğu hafif, orta, yüksek olarak; neoplastik hücrelerde ÜTR'nin intrasitoplazmik konumu bazal, orta/apikal, apikal/apokrin olarak ve ÜTR granüllerinin boyutu küçük, orta, büyük olarak tanımlanmıştır. Her parametre için kısmi bir skor atfedilmiştir (aralık 0-3). Daha sonra üç alt skor toplanarak toplam skor hesaplanmıştır. Gleason yükselmesi derecelendirme sisteminde ≤ 2 'den ≥ 3 'e ve 3'ten ≥ 4 'e artış olarak tanımlanmıştır. Evre yükselmesi pT $\geq 3a$ olarak tanımlanmıştır. Reseptörün apikal dağılımı, daha büyük granüller, daha yoğun ekspresyon ve toplam skor tek değişkenli analizde yüksek dereceli hastalığın belirleyicileri olarak saptanmıştır. Yaş ve PSA'ya göre ayarlanmış çok değişkenli analizde, toplam skorun radikal prostatektomide yüksek dereceli hastalığın öngörücüsü olduğu bulunmuştur. Bu üç faktörü dikkate alan toplam skor, derece yükselmesi olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti. Çok değişkenli analizde, yaş ve PSA'ya göre ayarlandığında,

toplam skor derece yükselmesinin bağımsız bir belirleyicisi olarak bulunmuştur. ROC analizinde, toplam skor için derece yükselme tahmini eğrisi altında kalan alan 0,73 (%95CI: 0,64- 0,82; P = 0,001) olarak bulunmuştur. Bunun yanı sıra, ÜTR skoru %15-60 olasılık aralığında derece yükselmesinin öngörülmesinde net bir fayda sağladığı ortaya konmuştur.

Kanser hücreleri üzerinde aşırı eksprese edilen reseptörleri spesifik olarak bağlayabilen ligandların lipozom yüzeyine konjugasyonu, ilaç dağıtım sistemlerinin seçiciliğini ve verimliliğini artırmak için etkili bir aktif hedefleme stratejisini temsil edebileceği düşüncesinden yola çıkılarak yapılan bir çalışmada; kemotöropotik ilacın ÜT-2 hedefli lipozomlarda kapsülmesi, ÜTR'yi aşırı eksprese edildiği ve hücrelerde iletimini güçlendirdiği gösterildi (159). Bu da prostat kanserinin hedeflenmesi için yeni bir aracı temsil edebilir.

Literatürde çoğunlukla prostat kanseri ve diğer kanserler ile ÜTR'nin dokulardaki mRNA ekspresyonları araştırılmış olup ÜT-2 plazma seviyelerini inceleyen prostat kanseri ile ilgili herhangi bir çalışma yoktur. ÜT-2 plazma seviyeleri ve kanser ilişkisi daha önce meme kanseri üzerinde çalışılmış olup meme kanseri hastalarının plazmasında ÜT-2 protein düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı belirtilmiştir (160). Çalışmamızda kontrol grupları arasında ÜT-2 düzeyi açısından anlamlı fark bulunmadı. Bu durumu oluşturan faktörün çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu olmayıp BPH grubunun ise kontrol grubunun yalnızca %21'ini oluşturması olduğunu düşünmekteyiz. Metastatik prostat kanseri grubunda ise ÜT-2 düzeyinin belirgin yüksek olduğunu gösterdik.

Hücre hatlarını ve hayvan modellerini kullanan birçok çalışma, ÜT-2 antagonistlerinin ateroskleroz, pulmoner arteriyel hipertansiyon, kalp yetmezliği ve bir çok kanser tiplerini tedavi etmek için potansiyel terapötik maddeler olarak faydalı olabileceğini göstermiştir. Ne yazık ki, ÜT-2 antagonisti adaylarının klinik araştırmaları, insanlarda sınırlı etkinlik göstermiştir. Henüz etkili bir şekilde hedeflenmemiş olan bu sistem, bu nedenle terapötik olarak kullanılmayı beklemektedir (1).

Çalışma kısıtlılıkları:

Çalışmamızda araştırma örneklemini 4 grupta incelenmek üzere dizayn edilmesine rağmen çalışmanın gücünü çok düşürmemekle beraber BPH kontrol grubu içerisinde hemoliz, değişen patoloji sonucu gibi nedenlerle araştırmaya dahil olan hasta sayısı beklenenin altında kalmıştır. ÜT-2 düzeylerinin plazma seviyesi metastatik grupta ilk tanı sırasında her hasta için alınması mümkün olmayıp herhangi bir visitte alınmıştır. Her ne kadar çalışmamızda metastatik hastaların kastrasyon dirençli ve duyarlı olmasına, Gleason skoruna ve metastaz bölgelerindeki farklılığa göre ÜT-2 düzeyi anlamlı farklılık göstermese de metastatik hastalığın herhangi bir aşamasında ÜT-2 seviyelerinin farklı şekilde etkilenebileceğini düşünüyoruz. Ayrıca daha iyi bir biyomarker analizi için hastalığın teşhisi sırasında ve takipte, tedaviye yanıtta tekrarlayan ölçümler ile daha iyi bir analiz yapılabilirdi. İdeal bir biyobelirtecın duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olması beklenir. Bizim bulgularımızda ÜT-2 için duyarlılığın iyi ancak özgüllüğün düşük olduğu saptandı.

Çalışmanın Faydaları:

Çalışmamız prostat kanseri hastalarında ÜT-2 plazma düzeylerini araştıran ve bunu olgu kontrol bazlı yapan ilk çalışmadır. Ayrıca literatürdeki birçok çalışma lokal ya da lokal ileri prostat kanseri hastalarının doku örneklerinde ÜT-2 ve ÜTR'nin araştırılmasını içermektedir. Biz çalışmamızda metastatik grupta ÜT-2 düzeylerini kontrol grubu olarak seçtiğimiz lokal ve lokal ileri prostat kanseri hastaları ile karşılaştırdığımız için ÜT-2'nin prostat kanseri prognozunu belirlemedeki rolünü daha iyi gösterdiğimizi düşünmekteyiz.

Prostat kanserinde biyobelirteçlerin yeri tanı, evreleme, hastalık prognozunun belirlenmesi, tedavi yanıtının izlenmesi, farklı tedavi seçenekleri için hasta seçimi, klinik çalışmalarda hedef son noktaya aracılık etme ve tedavi hedefi olabilir. İdeal bir biyomarker sensitivitesi, spesifitesi yüksek olup, genel popülasyonda varyasyon göstermemeli, kolay uygulanabilir ve maliyet etkin olmalıdır. Ayrıca ölçümü kolay, pratik uygulanabilir, hastalığın evreleri ile uyumlu, vücut doku ve sıvılarından uygun ve güvenilir temin edilmelidir (161). ÜT-2 Elisa kiti kolaylıkla ulaşılabilen, kolay uygulanabilir olması, hastalarımızın evreleri ile uyumlu sonuçları olması nedeniyle

ileride kapsamlı çalışmalar ışığında belki ÜT-2'nin alternatif bir prognostik marker olarak insan kanserlerinde kullanımı mümkün olacaktır.

Prostat kanserli hastalar genellikle daha yaşlı hastalardan oluşup ek DM, HT, KAH gibi ek komorbiditeleri daha fazla görülebilmektedir. Bu ek komorbideteler ile ilişkili de ÜT-2 yükselebilir. Bunun bir kısıtlılık olacağı beklenirken aksine çalışmamızda ek hastalıklarla ÜT-2 düzeyi arasında ilişki bulunmamıştır.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Metastatik prostat kanseri tedavisi almakta olan hastalarda yanıt değerlendirme ve prognozu ön görmede tek başına PSA'nın yetersiz olması nedeniyle bu konuda biyobelirteç arayışları devam etmektedir. Günümüzde PSA'nın verimini arttırmak ve yeni tümör belirteçleri bulabilmek için çalışmalar hızla sürmektedir.

Prostat kanserinde bugüne kadar, karsinogenezis için tanısal, prognostik ve terapötik potansiyele sahip genetik katkı sağlayan çok sayıda çalışma rapor edilmiştir. Prostat kanseri prognozunda biyobelirteçlerin önemi büyüktür ve gelecekte daha spesifik ve hassas tanı yöntemleri geliştirme konusunda umut vericidir. Bununla birlikte, ÜT-2'nin prostat karsinogenezindeki rolü henüz aydınlatılamamıştır. Bu bilgiler ışığında benign prostat hiperplazisi, lokal/lokal ileri prostat kanseri ve metastatik prostat kanseri hastalarında plazma ÜT-2 düzeyinin klinik parametrelerle korelasyonunu inceledik. Çalışmamızda metastatik hastalardaki ÜT-2 düzeyi istatistiksel olarak diğer gruplardan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak, literatürde prostat kanserinde ÜT-2 plazma düzeyinin çalışıldığı ilk araştırma olup, ÜT-2 prostat kanserinde prognozu ön görmede önemli bir biyomarker olabilir. Daha fazla araştırma ve klinik çalışma ile bu alandaki ilerlemeyi destekleyeceğine inanıyoruz.

6. KAYNAKLAR

1. Nassour H, Iddir M, Chatenet D. Towards Targeting the Urotensinergic System: Overview and Challenges. *Trends Pharmacol Sci.* 2019;40(10):725-34.
2. Federico A, Zappavigna S, Dallio M, Misso G, Merlino F, Loguercio C, et al. Urotensin-II Receptor: A Double Identity Receptor Involved in Vasoconstriction and in the Development of Digestive Tract Cancers and other Tumors. *Curr Cancer Drug Targets.* 2017;17(2):109-21.
3. Bickers B, Aukim-Hastie C. New molecular biomarkers for the prognosis and management of prostate cancer--the post PSA era. *Anticancer Res.* 2009;29(8):3289-98.
4. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(1):12-49.
5. Force USPST, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2018;319(18):1901-13.
6. Boehm BE, York ME, Petrovics G, Kohaar I, Chesnut GT. Biomarkers of Aggressive Prostate Cancer at Diagnosis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3).
7. Yu XT, Wang PY, Shi ZM, Dong K, Feng P, Wang HX, et al. Up-regulation of urotensin II and its receptor contributes to human hepatocellular carcinoma growth via activation of the PKC, ERK1/2, and p38 MAPK signaling pathways. *Molecules.* 2014;19(12):20768-79.
8. Saxby H, Mikropoulos C, Boussios S. An Update on the Prognostic and Predictive Serum Biomarkers in Metastatic Prostate Cancer. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(8).
9. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1310-9.
10. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
11. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17-48.
12. TÜRKYILMAZ M, HACIKAMİLOĞLU E, DENİZ EB, BOZTAŞ G, DÜNDAR S, ERGÜN AK, et al. TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ 2015. İLTER H, KESKİNKILIÇ B, editors. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; 2018.
13. Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, Kramer BS. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA.* 1995;273(7):548-52.
14. Devasia TP, Mariotto AB, Nyame YA, Etzioni R. Estimating the Number of Men Living with Metastatic Prostate Cancer in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2023;32(5):659-65.

15. Jemal A, Culp MB, Ma J, Islami F, Fedewa SA. Prostate Cancer Incidence 5 Years After US Preventive Services Task Force Recommendations Against Screening. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(1):64-71.
16. Udensi UK, Tchounwou PB. Oxidative stress in prostate hyperplasia and carcinogenesis. *J Exp Clin Cancer Res.* 2016;35(1):139.
17. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer.* 2015;137(7):1749-57.
18. N. Mottet PC, R.C.N. van den Bergh, E. Briers. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023 ed: EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.; 2023.
19. Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK, Abida W, Andriole GL, Bangma CH, et al. Role of Genetic Testing for Inherited Prostate Cancer Risk: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2017. *J Clin Oncol.* 2018;36(4):414-24.
20. Nicolosi P, Ledet E, Yang S, Michalski S, Freschi B, O'Leary E, et al. Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines. *JAMA Oncol.* 2019;5(4):523-8.
21. Marshall CH, Sokolova AO, McNatty AL, Cheng HH, Eisenberger MA, Bryce AH, et al. Differential Response to Olaparib Treatment Among Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Harboring BRCA1 or BRCA2 Versus ATM Mutations. *Eur Urol.* 2019;76(4):452-8.
22. Cao Y, Ma J. Body mass index, prostate cancer-specific mortality, and biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011;4(4):486-501.
23. He K, Hu H, Ye S, Wang H, Cui R, Yi L. The effect of metformin therapy on incidence and prognosis in prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1):2218.
24. Banerjee S, Alwine JC, Wei Z, Tian T, Shih N, Sperling C, et al. Microbiome signatures in prostate cancer. *Carcinogenesis.* 2019;40(6):749-64.
25. Hurst R, Meader E, Gihawi A, Rallapalli G, Clark J, Kay GL, et al. Microbiomes of Urine and the Prostate Are Linked to Human Prostate Cancer Risk Groups. *Eur Urol Oncol.* 2022;5(4):412-9.
26. Klein EA, Thompson IM, Jr., Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 2011;306(14):1549-56.
27. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(12).
28. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol.* 2019;10(2):63-89.
29. Abraham L. Kierszenbaum LLT. HISTOLOGY AND CELL BIOLOGY An Introduction to Pathology. Fifth ed: Elsevier; 2019. 712 - 4 p.

30. Rybak AP, Bristow RG, Kapoor A. Prostate cancer stem cells: deciphering the origins and pathways involved in prostate tumorigenesis and aggression. *Oncotarget*. 2015;6(4):1900-19.
31. Jack W. McAninch TFL. *Smith & Tanagho's General Urology*. Nineteenth ed: McGraw-Hill; 2021.
32. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate*. 1981;2(1):35-49.
33. Myers RP, Cheville JC, Pawlina W. Making anatomic terminology of the prostate and contiguous structures clinically useful: historical review and suggestions for revision in the 21st century. *Clin Anat*. 2010;23(1):18-29.
34. Alan J. Wein LRK, Andrew C. Novick, Alan W. Partin, Craig A. Peters. *Campbell-Walsh Urology*. 10th ed: Saunders; 2011.
35. Humphrey PA. *Histopathology of Prostate Cancer*. Cold Spring Harb Perspect Med. 2017;7(10).
36. Netto GJ, Amin MB, Berney DM, Comperat EM, Gill AJ, Hartmann A, et al. The 2022 World Health Organization Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Urinary Tract Tumors. *Eur Urol*. 2022;82(5):469-82.
37. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep*. 1966;50(3):125-8.
38. Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Reiter RE, et al. Prostate cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):9.
39. Berchuck JE, Viscuse PV, Beltran H, Aparicio A. Clinical considerations for the management of androgen indifferent prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2021;24(3):623-37.
40. Mimeault M, Batra SK. Development of animal models underlining mechanistic connections between prostate inflammation and cancer. *World J Clin Oncol*. 2013;4(1):4-13.
41. Shah A, Shah AA, K N, Lobo R. Mechanistic targets for BPH and prostate cancer-a review. *Rev Environ Health*. 2021;36(2):261-70.
42. Saranyutanon S, Deshmukh SK, Dasgupta S, Pai S, Singh S, Singh AP. Cellular and Molecular Progression of Prostate Cancer: Models for Basic and Preclinical Research. *Cancers (Basel)*. 2020;12(9).
43. Banerjee P, Kapse P, Siddique S, Kundu M, Choudhari J, Mohanty V, et al. Therapeutic implications of cancer stem cells in prostate cancer. *Cancer Biol Med*. 2023;20(6):401-20.
44. Omri N, Kamil M, Alexander K, Alexander K, Edmond S, Ariel Z, et al. Association between PSA density and pathologically significant prostate cancer: The impact of prostate volume. *Prostate*. 2020;80(16):1444-9.
45. Nordstrom T, Akre O, Aly M, Gronberg H, Eklund M. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2018;21(1):57-63.

46. Stephan C, Lein M, Jung K, Schnorr D, Loening SA. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer*. 1997;79(1):104-9.
47. Huang Y, Li ZZ, Huang YL, Song HJ, Wang YJ. Value of free/total prostate-specific antigen (f/t PSA) ratios for prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen between 4 and 10 ng/mL: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(13):e0249.
48. Maggi M, Panebianco V, Mosca A, Salciccia S, Gentilucci A, Di Pierro G, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System 3 Category Cases at Multiparametric Magnetic Resonance for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2020;6(3):463-78.
49. James D. Brierley MKG, Christian Wittekind. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th ed: Wiley-Blackwell; 2017.
50. Network NCC. Prostate Cancer (Version 1.2024) 2024 [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf].
51. Sandhu S, Moore CM, Chiong E, Beltran H, Bristow RG, Williams SG. Prostate cancer. *Lancet*. 2021;398(10305):1075-90.
52. Gravis G, Boher JM, Chen YH, Liu G, Fizazi K, Carducci MA, et al. Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. *Eur Urol*. 2018;73(6):847-55.
53. Terada N, Akamatsu S, Kobayashi T, Inoue T, Ogawa O, Antonarakis ES. Prognostic and predictive biomarkers in prostate cancer: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Med Oncol*. 2017;9(8):565-73.
54. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol*. 1996;14(6):1756-64.
55. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, Jr., Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1513-20.
56. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1147-54.
57. Oudard S, Fizazi K, Sengelov L, Daugaard G, Saad F, Hansen S, et al. Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA. *J Clin Oncol*. 2017;35(28):3189-97.
58. Sternberg CN, Petrylak DP, Sartor O, Witjes JA, Demkow T, Ferrero JM, et al. Multinational, double-blind, phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castrate-refractory prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPARC trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5431-8.

59. Aparicio AM, Shen L, Tapia EL, Lu JF, Chen HC, Zhang J, et al. Combined Tumor Suppressor Defects Characterize Clinically Defined Aggressive Variant Prostate Cancers. *Clin Cancer Res.* 2016;22(6):1520-30.
60. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 2017;377(4):338-51.
61. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(1):13-24.
62. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(2):121-31.
63. Scott E. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RS. Department of Medicine; Department of Biostatistics and Computational Biology; Dana-Farber Cancer Institute, Boston; Harvard Medical School, Boston; Johns Hopkins University, Baltimore; University of Wisconsin Carbone Cancer Center; School of Medicine and Public Health; Madison; Fox Chase Cancer Center, Temple University Health System, Philadelphia; Indiana University Melvin and Bren Simon Cancer Center, Indianapolis; Mayo Clinic, Rochester, MN; University Hospitals Case Medical Center, Seidman Cancer Center; Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute; Both in Cleveland; University of Virginia Cancer Center, Charlottesville; Comprehensive Cancer Centers of Nevada, Las Vegas; Siteman Cancer Center, Washington University School of Medicine, St. Louis; NorthShore University Health System, Evanston, IL; University of Michigan Comprehensive Cancer Center, Ann Arbor; Rutgers Cancer Institute of New Jersey, New Brunswick. *N Engl J Med.* 2015 Aug 20;373(8):737-46. [Epub 2015 Aug 5]. doi: 10.1056/NEJMoa1503747. *Urol Oncol.* 2017;35(3):123.
64. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgi U, Penson DF, et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2197-206.
65. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2021;79(1):150-8.
66. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med.* 2020;383(11):1040-9.
67. Tombal B, Saad F, Penson D, Hussain M, Sternberg CN, Morlock R, et al. Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(4):556-69.
68. Saad F, Cella D, Basch E, Hadaschik BA, Mainwaring PN, Oudard S, et al. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(10):1404-16.

69. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012;13(10):983-92.
70. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):152-60.
71. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol.* 2017;71(2):151-4.
72. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1187-97.
73. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213-23.
74. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(19):1458-68.
75. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011;377(9768):813-22.
76. Smith MR, Saad F, Oudard S, Shore N, Fizazi K, Sieber P, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol.* 2013;31(30):3800-6.
77. Mateo J, Porta N, Bianchini D, McGovern U, Elliott T, Jones R, et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):162-74.
78. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2091-102.
79. Gillessen S, Bristow RG. The tip of the iceberg: predicting PARP inhibitor efficacy in prostate cancer. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):17-9.
80. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(5):411-22.
81. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, Fizazi K, Bossi A, van den Eertwegh AJ, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-

- 043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):700-12.
82. Fizazi K, Drake CG, Beer TM, Kwon ED, Scher HI, Gerritsen WR, et al. Final Analysis of the Ipilimumab Versus Placebo Following Radiotherapy Phase III Trial in Postdocetaxel Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Identifies an Excess of Long-term Survivors. *Eur Urol.* 2020;78(6):822-30.
83. Antonarakis ES, Piulats JM, Gross-Goupil M, Goh J, Ojamaa K, Hoimes CJ, et al. Pembrolizumab for Treatment-Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Multicohort, Open-Label Phase II KEYNOTE-199 Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):395-405.
84. Sharma P, Pachynski RK, Narayan V, Flechon A, Gravis G, Galsky MD, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Preliminary Analysis of Patients in the CheckMate 650 Trial. *Cancer Cell.* 2020;38(4):489-99 e3.
85. Abida W, Cheng ML, Armenia J, Middha S, Autio KA, Vargas HA, et al. Analysis of the Prevalence of Microsatellite Instability in Prostate Cancer and Response to Immune Checkpoint Blockade. *JAMA Oncol.* 2019;5(4):471-8.
86. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(12):1091-103.
87. Ajmera A, McKay RR, Stratton KL. Management of Metastatic Prostate Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2023;21(5.5):548-51.
88. Virgo KS, Rumble RB, Talcott JA. Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update: ASCO Guideline Q and A. *JCO Oncol Pract.* 2023;19(10):843-6.
89. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7-30.
90. Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC, Han M, Partin AW, Trock BJ, et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J Urol.* 2011;185(3):869-75.
91. Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR. Risk assessment for prostate cancer metastasis and mortality at the time of diagnosis. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(12):878-87.
92. Lamy PJ, Allory Y, Gauchez AS, Asselain B, Beuzeboc P, de Cremoux P, et al. Prognostic Biomarkers Used for Localised Prostate Cancer Management: A Systematic Review. *Eur Urol Focus.* 2018;4(6):790-803.
93. Kohaar I, Petrovics G, Srivastava S. A Rich Array of Prostate Cancer Molecular Biomarkers: Opportunities and Challenges. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8).
94. Velonas VM, Woo HH, dos Remedios CG, Assinder SJ. Current status of biomarkers for prostate cancer. *Int J Mol Sci.* 2013;14(6):11034-60.
95. Purkayastha K, Dhar R, Pethusamy K, Srivastava T, Shankar A, Rath GK, et al. The issues and challenges with cancer biomarkers. *J Cancer Res Ther.* 2023;19(Supplement):S20-S35.

96. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol.* 1979;17(2):159-63.
97. Filella X, Alcover J, Molina R, Luque P, Corral JM, Auge JM, et al. Usefulness of proprostate-specific antigen in the diagnosis of prostate cancer. *Anticancer Res.* 2007;27(1B):607-10.
98. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med.* 1991;324(17):1156-61.
99. Moul JW, Sesterhenn IA, Connelly RR, Douglas T, Srivastava S, Mostofi FK, et al. Prostate-specific antigen values at the time of prostate cancer diagnosis in African-American men. *JAMA.* 1995;274(16):1277-81.
100. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2239-46.
101. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol.* 2013;64(6):876-92.
102. 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. *J Urol.* 2011;185(5):1650-5.
103. Lazzeri M, Haese A, de la Taille A, Palou Redorta J, McNicholas T, Lughezzani G, et al. Serum isoform [-2]proPSA derivatives significantly improve prediction of prostate cancer at initial biopsy in a total PSA range of 2-10 ng/ml: a multicentric European study. *Eur Urol.* 2013;63(6):986-94.
104. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, Bahnson RR, Castle EP, Catalona WJ, et al. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2016. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(5):509-19.
105. Vickers AJ, Gupta A, Savage CJ, Pettersson K, Dahlin A, Bjartell A, et al. A panel of kallikrein marker predicts prostate cancer in a large, population-based cohort followed for 15 years without screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(2):255-61.
106. Voigt JD, Zappala SM, Vaughan ED, Wein AJ. The Kallikrein Panel for prostate cancer screening: its economic impact. *Prostate.* 2014;74(3):250-9.
107. Cohen JD, Li L, Wang Y, Thoburn C, Afsari B, Danilova L, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science.* 2018;359(6378):926-30.
108. Schwarzenbach H, Alix-Panabieres C, Muller I, Letang N, Vendrell JP, Rebillard X, et al. Cell-free tumor DNA in blood plasma as a marker for circulating tumor cells in prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15(3):1032-8.
109. Thalgott M, Rack B, Maurer T, Souvatzoglou M, Eiber M, Kress V, et al. Detection of circulating tumor cells in different stages of prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013;139(5):755-63.

110. Fradet Y, Saad F, Aprikian A, Dessureault J, Elhilali M, Trudel C, et al. uPM3, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer. *Urology*. 2004;64(2):311-5; discussion 5-6.
111. Whitman EJ, Groskopf J, Ali A, Chen Y, Blase A, Furusato B, et al. PCA3 score before radical prostatectomy predicts extracapsular extension and tumor volume. *J Urol*. 2008;180(5):1975-8; discussion 8-9.
112. 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. *Eur Urol*. 2014;65(3):534-42.
113. Salami SS, Schmidt F, Laxman B, Regan MM, Rickman DS, Scherr D, et al. Combining urinary detection of TMPRSS2:ERG and PCA3 with serum PSA to predict diagnosis of prostate cancer. *Urol Oncol*. 2013;31(5):566-71.
114. Leyten GH, Hessels D, Smit FP, Jannink SA, de Jong H, Melchers WJ, et al. Identification of a Candidate Gene Panel for the Early Diagnosis of Prostate Cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21(13):3061-70.
115. 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. *Eur Urol*. 2016;70(5):740-8.
116. Van Neste L, Partin AW, Stewart GD, Epstein JI, Harrison DJ, Van Criekinge W. Risk score predicts high-grade prostate cancer in DNA-methylation positive, histopathologically negative biopsies. *Prostate*. 2016;76(12):1078-87.
117. Klein EA, Cooperberg MR, Magi-Galluzzi C, Simko JP, Falzarano SM, Maddala T, et al. A 17-gene assay to predict prostate cancer aggressiveness in the context of Gleason grade heterogeneity, tumor multifocality, and biopsy undersampling. *Eur Urol*. 2014;66(3):550-60.
118. Cullen J, Rosner IL, Brand TC, Zhang N, Tsiatis AC, Moncur J, et al. A Biopsy-based 17-gene Genomic Prostate Score Predicts Recurrence After Radical Prostatectomy and Adverse Surgical Pathology in a Racially Diverse Population of Men with Clinically Low- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015;68(1):123-31.
119. Karnes RJ, Bergstralh EJ, Davicioni E, Ghadessi M, Buerki C, Mitra AP, et al. Validation of a genomic classifier that predicts metastasis following radical prostatectomy in an at risk patient population. *J Urol*. 2013;190(6):2047-53.
120. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, D'Amico AV, Davis BJ, Eastham JA, et al. Prostate Cancer, Version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(1):19-30.
121. Den RB, Yousefi K, Trabulsi EJ, Abdollah F, Choeurng V, Feng FY, et al. Genomic classifier identifies men with adverse pathology after radical prostatectomy who benefit from adjuvant radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2015;33(8):944-51.
122. Ross AE, Feng FY, Ghadessi M, Erho N, Crisan A, Buerki C, et al. A genomic classifier predicting metastatic disease progression in men with biochemical recurrence after prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2014;17(1):64-9.
123. Keller S, Ridinger J, Rupp AK, Janssen JW, Altevogt P. Body fluid derived exosomes as a novel template for clinical diagnostics. *J Transl Med*. 2011;9:86.

124. Tavoosidana G, Ronquist G, Darmanis S, Yan J, Carlsson L, Wu D, et al. Multiple recognition assay reveals prostasomes as promising plasma biomarkers for prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(21):8809-14.
125. Corcoran C, Rani S, O'Driscoll L. miR-34a is an intracellular and exosomal predictive biomarker for response to docetaxel with clinical relevance to prostate cancer progression. *Prostate*. 2014;74(13):1320-34.
126. Intasqui P, Bertolla RP, Sadi MV. Prostate cancer proteomics: clinically useful protein biomarkers and future perspectives. *Expert Rev Proteomics*. 2018;15(1):65-79.
127. van den Brule FA, Waltregny D, Castronovo V. Increased expression of galectin-1 in carcinoma-associated stroma predicts poor outcome in prostate carcinoma patients. *J Pathol*. 2001;193(1):80-7.
128. Tanaka M, Suzuki Y, Takaoka K, Suzuki N, Murakami S, Matsuzaki O, et al. Progression of prostate cancer to neuroendocrine cell tumor. *Int J Urol*. 2001;8(8):431-6; discussion 7.
129. Gravestock P, Clark E, Morton M, Sharma S, Fisher H, Walker J, et al. Using the AR-V7 biomarker to determine treatment in metastatic castrate resistant prostate cancer, a feasibility randomised control trial, conclusions from the VARIANT trial. *NIHR Open Res*. 2022;2:49.
130. Sobhani N, Neeli PK, D'Angelo A, Pittacolo M, Sirico M, Galli IC, et al. AR-V7 in Metastatic Prostate Cancer: A Strategy beyond Redemption. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11).
131. Castel H, Desrues L, Joubert JE, Tonon MC, Prezeau L, Chabbert M, et al. The G Protein-Coupled Receptor UT of the Neuropeptide Urotensin II Displays Structural and Functional Chemokine Features. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:76.
132. Svistunov AA, Tarasov VV, Shakhmardanova SA, Sologova SS, Bagaturiya ET, Chubarev VN, et al. Urotensin II: Molecular Mechanisms of Biological Activity. *Curr Protein Pept Sci*. 2018;19(9):924-34.
133. Bern HA, Pearson D, Larson BA, Nishioka RS. Neurohormones from fish tails: the caudal neurosecretory system. I. "Urophysiology" and the caudal neurosecretory system of fishes. *Recent Prog Horm Res*. 1985;41:533-52.
134. Ames RS, Sarau HM, Chambers JK, Willette RN, Aiyar NV, Romanic AM, et al. Human urotensin-II is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR14. *Nature*. 1999;401(6750):282-6.
135. Pereira-Castro J, Bras-Silva C, Fontes-Sousa AP. Novel insights into the role of urotensin II in cardiovascular disease. *Drug Discov Today*. 2019;24(11):2170-80.
136. Onan D, Hannan RD, Thomas WG. Urotensin II: the old kid in town. *Trends Endocrinol Metab*. 2004;15(4):175-82.
137. Dincer B, Çadirci E. Ürotensin2 ve Ürotensin Reseptörlerinin Kanserdeki Rolü (The Role of Urotensin2 and Urotensin Receptors in Cancers). *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014;39(1):33.
138. Duygu K, Erol A. The importance of urotensin and urotensin receptors in cardiovascular system. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. 2014;5:136-42.

139. Gruson D, Rousseau MF, Ketelslegers JM, Hermans MP. Raised plasma urotensin II in type 2 diabetes patients is associated with the metabolic syndrome phenotype. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2010;12(8):653-60.
140. Peng H, Zhang M, Cai X, Olofindayo J, Tan A, Zhang Y. Association between human urotensin II and essential hypertension--a 1:1 matched case-control study. *PLoS One*. 2013;8(12):e81764.
141. Eyre HJ, Speight T, Glazier JD, Smith DM, Ashton N. Urotensin II in the development and progression of chronic kidney disease following (5/6) nephrectomy in the rat. *Exp Physiol*. 2019;104(3):421-33.
142. Wen-hui D. Correlation between serum levels of urotensin II and severity of coronary artery disease. *Journal of China-japan Friendship Hospital*. 2008.
143. Gold SJ, Thompson JP, Williams JP, Helm EE, Sadler J, Song W, et al. Does cigarette smoking increase plasma urotensin II concentrations? *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(3):253-7.
144. Herold DM, Hanlon AL, Movsas B, Hanks GE. Age-related prostate cancer metastases. *Urology*. 1998;51(6):985-90.
145. Lim KB. Epidemiology of clinical benign prostatic hyperplasia. *Asian J Urol*. 2017;4(3):148-51.
146. Cheung BM, Leung R, Man YB, Wong LY. Plasma concentration of urotensin II is raised in hypertension. *J Hypertens*. 2004;22(7):1341-4.
147. Kilinc F, Gozel N, Evren B, Pekkolay Z, Cakmak E, Ozdemir FA. Is urotensin 2 levels related to disease progression in acromegaly. 2021.
148. Nahm FS. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean J Anesthesiol*. 2022;75(1):25-36.
149. Takahashi K, Totsune K, Murakami O, Shibahara S. Expression of urotensin II and urotensin II receptor mRNAs in various human tumor cell lines and secretion of urotensin II-like immunoreactivity by SW-13 adrenocortical carcinoma cells. *Peptides*. 2001;22(7):1175-9.
150. Takahashi K, Totsune K, Murakami O, Arihara Z, Noshiro T, Hayashi Y, et al. Expression of urotensin II and its receptor in adrenal tumors and stimulation of proliferation of cultured tumor cells by urotensin II. *Peptides*. 2003;24(2):301-6.
151. Wu YQ, Song Z, Zhou CH, Xing SH, Pei DS, Zheng JN. Expression of urotensin II and its receptor in human lung adenocarcinoma A549 cells and the effect of urotensin II on lung adenocarcinoma growth in vitro and in vivo. *Oncol Rep*. 2010;24(5):1179-84.
152. Federico A, Zappavigna S, Romano M, Grieco P, Luce A, Marra M, et al. Urotensin-II receptor is over-expressed in colon cancer cell lines and in colon carcinoma in humans. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(3):285-94.
153. Balakan O, Kalender ME, Suner A, Cengiz B, Oztuzcu S, Bayraktar R, et al. The relationship between urotensin II and its receptor and the clinicopathological parameters of breast cancer. *Med Sci Monit*. 2014;20:1419-25.

154. Wei H, Yu X, Xue X, Liu H, Wang M, Li Y, et al. Urotensin II receptor as a potential biomarker for the prognosis of hepatocellular carcinoma patients. *Oncol Lett.* 2017;14(3):2749-56.
155. Franco R, Zappavigna S, Gigantino V, Luce A, Cantile M, Cerrone M, et al. Urotensin II receptor determines prognosis of bladder cancer regulating cell motility/invasion. *J Exp Clin Cancer Res.* 2014;33(1):48.
156. Grieco P, Franco R, Bozzuto G, Toccaceli L, Sgambato A, Marra M, et al. Urotensin II receptor predicts the clinical outcome of prostate cancer patients and is involved in the regulation of motility of prostate adenocarcinoma cells. *J Cell Biochem.* 2011;112(1):341-53.
157. De Cobelli O, Buonerba C, Terracciano D, Bottero D, Lucarelli G, Bove P, et al. Urotensin II receptor on preoperative biopsy is associated with upstaging and upgrading in prostate cancer. *Future Oncol.* 2015;11(22):3091-8.
158. Giulianelli R, Nardoni S, Bruzzese D, Falavolti C, Mirabile G, Bellangino M, et al. Urotensin II receptor expression in prostate cancer patients: A new possible marker. *Prostate.* 2019;79(3):288-94.
159. Zappavigna S, Abate M, Cossu AM, Lusa S, Campani V, Scotti L, et al. Urotensin-II-Targeted Liposomes as a New Drug Delivery System towards Prostate and Colon Cancer Cells. *J Oncol.* 2019;2019:9293560.
160. Yumrutas O, Oztuzcu S, Buyukhatipoglu H, Bozgeyik I, Bozgeyik E, Igci YZ, et al. The role of the UTS2 gene polymorphisms and plasma Urotensin-II levels in breast cancer. *Tumour Biol.* 2015;36(6):4427-32.
161. Aronson JK. Biomarkers and surrogate endpoints. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59(5):491-4.