



**METASTATİK KASTRASYONA DİRENÇLİ PROSTAT
KANSERİNDE KEMOHORMONAL TEDAVİYE DİRENCİN
BELİRLEMESİNDE SOX2 VE AGR2
BİYOBELİRTEÇLERİNİN KULLANILABİLİRLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Mahsa BAYRAMI

Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Esra LALOĞLU**

Doktora Tezi-2024



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

**METASTATİK KASTRASYONA DİRENÇLİ PROSTAT
KANSERİNDE KEMOHORMONAL TEDAVİYE
DİRENCİN BELİRLEMESİNDE SOX2 VE AGR2
BİYOBELİRTEÇLERİNİN KULLANILABİLİRLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Mahsa BAYRAMI

**Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr.Esra LALOĞLU**

**ERZURUM
2024**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	V
ÖZET	VI
ABSTRACT.....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Prostat bezi.....	3
2.2. Prostat Fizyolojisi	3
2.3. Prostatın Histopatolojisi.....	4
2.3.1. Glandüler Yapılar	4
2.3.2. Non-Glandüler Yapılar	5
2.4. Epidemiyoloji.....	5
2.5. Prostat Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri	6
2.6. Endojen Risk Faktörleri	7
2.6.1. Yaş	7
2.6.2. Coğrafi Özellikler	7
2.6.3. Aile Öyküsü	8
2.6.4. Hormonlar	8
2.6.5. Genetik Faktörler	8
2.7. Ekzojen Risk Faktörleri	9
2.7.1. Diyet.....	9

2.8. Prostat Kanseri Patolojisi.....	10
2.8.1. Lokalize Prostat Kanseri.....	11
2.9. Androjenler ve Androjen Reseptör Sinyal Yolağı.....	12
2.9.1. Androjenlerin ve Androjen Reseptörünün Normal Fonksiyonları	12
2.9.2. Androjen Reseptör Yapısı.....	13
2.9.3. Androjen Reseptörünün Prostat Kanserindeki Rolü	16
2.9.4. Kastrasyona Dirençli Prostat Kanserinde Androjenin ve Androjen Reseptörünün Fonksiyonları	17
2.9.4.1. Aşırı Duyarlı AR Yolağı.....	18
2.9.4.2. Özgül Olmayan ve Kural Dışı AR Yolağı	19
2.9.4.3. AR'yi Bypass Eden Yolaklar.....	19
2.9.4.4. Lurker Hücre Yolağı.....	19
2.10. Klinik Bulgular	20
2.11. Prostat Kanserinde Tanı.....	21
2.11.1. Parmakla Rektal Muayene	22
2.11.2. PSA (Prostat Spesifik Antijen)	22
2.11.3. TRUS ve TRUS-Bx	23
2.12. Prostat Kanserinde Histolojik Grade	24
2.13. Evreleme	26
2.14. Prostat Kanseri Tedavisi	27
2.14.1. Lokalize Prostat Kanserinde Tedavi	28
2.14.1.1. Aktif İzlem.....	28
2.14.1.2. Radikal Prostatektomi (RP)	28
2.14.1.3. Lokal İleri Evre Prostat Kanseri	28
2.14.2. Metastatik Prostat Kanserinde Tedavi	29

2.14.2.1. Hormonal tedavi: (Androjen deprivasyon tedavisi (ADT)).....	29
2.14.2.2. 5 α -Redüktaz İnhibitörleri.....	30
2.14.3. Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri (MKDPK) Tedavisi	31
2.14.3.1. Abirateron Asetat.....	31
2.14.3.2. Enzalutamid ve Bicalutamid.....	32
2.14.3.3. Dosetaksel ve Kabazitaksel	32
2.14.3.4. Sipuleucel-T.....	32
2.14.3.5. Radyum-223 Diklorid	32
2.14.3.6. Kemik Koruyucu Tedaviler	33
2.15. Prostat Kanseri ve Yeni Biyobelirteçler	33
2.15.1. SOX2	33
2.15.1.1. SOX2'nin Yapısı ve Fonksiyonu.....	34
2.15.1.2. SOX2 ve Kansere İlişkisi	35
2.15.1.3. SOX2'nin Prostat Kanseri İle İlişkisi	35
2.15.1.4. SOX2 ve Androjen Bağımsızlık	36
2.15.1.5. Metastatik Potansiyel ve SOX2	36
2.15.1.6. Tedaviye Direnç.....	36
2.15.1.7. SOX2'nin Kansere Kök Hücreleri İle İlişkisi	36
2.15.1.8. SOX2'nin Kansere Tedavisinde Hedeflenmesi.....	37
2.15.2. AGR2	37
2.15.2.1. AGR2'nin Prostat Kanseriindeki Fonksiyonları	38
2.15.2.2. AGR2'nin Prostat Kanseriindeki Etkili Olduğu Sinyal Yolları.....	39
3. MATERYAL VE METOT.....	42
3.1. Kan Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması.....	43
3.2. Analitlerin Tayin Yöntemleri.....	43

3.3. İmmünohistokimyasal Değerlendirme.....	44
3.4. İstatistiksel Analiz.....	45
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	59
KAYNAKLAR	61
EKLER	92
EK-1. Etik Bildirim ve İntihal Beyan Formu.....	92
EK-2. Etik Kurul Onay Formu	93

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince; bilgi, birikim ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, hem tez hazırlama sürecinde hem de Atatürk Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda geçen dört yıllık doktora eğitimim boyunca bana yol gösteren ve bilimsel olarak yetişmemde büyük emeği olan değerli danışman hocam Sayın Doç. Dr.Esra LALOĞLU'na, tez hazırlama ve yazım süresince bana rehberlik eden Sayın Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ, Doç. Dr. Hilal KIZILTUNÇ ÖZMEN, Uzm. Dr. Aykut TURHAN ve Doç. Dr. Onur CEYLAN hocalarıma ve eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, bilgi ve tecrübelerini hoşgörüsüyle bana aktaran arkadaşım Arş. Gör. Neslihan YÜCE'ye teşekkürü borç bilirim.

Bu çalışmayı TDK-2024-13858 nolu proje numarası kapsamında destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her türlü fedakârlıktan kaçınmayan, varlıklarıyla hayatıma anlam katan, sevgi ve destekleri ile bugünlere gelmemde en büyük katkıları olan değerli eşim ve aileme sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Mahsa BAYRAMİ

ÖZET

Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanserinde Kemohormonal Tedaviye Direncin Belirlenmesinde SOX2 ve AGR2 Biyobelirteçlerinin Kullanılabilirliğinin Araştırılması

Amaç: Bu çalışma, SOX2 ve AGR2 biyobelirteçlerinin metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinde tedaviye direnci belirlemede kullanılıp kullanılamayacağını araştırmayı amaçlamaktadır.

Materyal ve Metot: Çalışmamıza, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji bölümünde metastatik prostat kanser tanısı nedeniyle takip edilen veya yeni tanı alan 93 hasta dahil edildi. 93 hastanın 30'u androjen baskılama tedavisine duyarlı idi. Geriye kalan 60 hastada tedavi süresince almış oldukları ilaçlara karşı direnç gelişti. Kontrol grubu olarak hastalar ile aynı sosyodemografik verilere sahip 30 sağlıklı birey çalışma kapsamına dahil edildi. Serum AGR2 ve SOX2 düzeyleri enzim bağılı immünosorbent testi (ELISA) ile ölçüldü.

Bulgular: En düşük serum SOX2 düzeyleri androjen baskılama tedavisine duyarlı olan grup 2'de seyretmekteydi. Ancak hasta gruplarında tedaviye direnç geliştikçe serum SOX2 düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde yükselmekteydi ($p<0.001$, tüm gruplar için). Hasta gruplarının hepsinde serum AGR2 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$, tüm gruplar için). Ayrıca hasta gruplarında tedaviye direnç geliştikçe serum AGR2 düzeylerinin de anlamlı bir şekilde yükseldiği belirlendi ($p<0.05$, tüm gruplar için). Hastaların doku biyopsi materyallerinde nonneoplastik prostatik gland yapılarında AGR2 için immünreaktivite izlenmedi. 83 olgunun 73 'ünde prostatik adenokarsinom alanlarında pozitif immünreaktivite izlendi ve kanser gruplarının AGR2 ekspresyon düzeyi benzerdi ($p=0.089$). Ayrıca 83 olgunun doku biyopsilerinin prostatik adenokarsinom alanlarında SOX2 için pozitif immünreaktivite izlenmedi. 83 olgunun 80'inde nonneoplastik prostatik glandların bazal hücrelerinde SOX2 için pozitif immünreaktivite izlendi.

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamız metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinde kemohormonal tedaviye direnç gelişimi ile serum SOX2 ve AGR2 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulmuştur. İmmunohistokimyasal inceleme için alınan doku örnekleri tedavi öncesi tanı amaçlı alınan materyallerden oluştuğu için direnç gelişimi ile SOX2 ve AGR2 ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişkiyi göstermede yetersiz kalmıştır. Özellikle hastaların kan örneklerinin tedaviye direnç geliştikten sonra alınabilme kolaylığı, serum SOX2 ve AGR2 düzeylerinin tedaviye direnci erken dönemde belirlemede yeni biyobelirteçler olarak kullanılabilmelerine olanak sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: AGR2, kemohormonal tedavi, prostat kanseri, SOX2

ABSTRACT

Investigation of The Usability of SOX2 and AGR2 Biomarkers in Determining Resistance to Chemohormonal Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

Aim: This study aims to investigate whether SOX2 and AGR2 biomarkers can be used to determine treatment resistance in metastatic castration-resistant prostate cancer.

Material and Method: In our study, 93 patients diagnosed with metastatic prostate cancer who were either being followed up or newly diagnosed at the Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Atatürk University, were included. Of the 93 patients, 30 were sensitive to androgen deprivation therapy. In the remaining 60 patients, resistance developed against the medications they had received during the treatment. As a control group, 30 healthy individuals with the same sociodemographic characteristics as the patients were included in the study. Serum AGR2 and SOX2 levels were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results: The lowest serum SOX2 levels were observed in Group 2, which was sensitive to androgen deprivation therapy. However, in the patient groups, as resistance to treatment developed, serum SOX2 levels increased significantly ($p < 0.001$ for all groups). In all patient groups, serum AGR2 levels were significantly higher compared to the control group ($p < 0.001$ for all groups). Additionally, it was found that as resistance to treatment developed in the patient groups, serum AGR2 levels also increased significantly ($p < 0.05$ for all groups). Immunoreactivity for AGR2 was not observed in non-neoplastic prostatic glandular structures in the tissue biopsy specimens of the patients. In 73 of 83 cases, positive immunoreactivity was observed in the prostate adenocarcinoma areas, and the AGR2 expression levels were similar across the cancer groups ($p = 0.089$). Furthermore, positive immunoreactivity for SOX2 was not observed in the prostate adenocarcinoma areas of the tissue biopsies from 83 cases. However, positive immunoreactivity for SOX2 was observed in the basal cells of non-neoplastic prostatic glands in 80 of the 83 cases.

Conclusion: In conclusion, our study found a significant relationship between the development of chemohormonal therapy resistance and serum SOX2 and AGR2 levels in metastatic castration-resistant prostate cancer. However, the tissue samples collected for immunohistochemical analysis were obtained prior to treatment as diagnostic material, which limited the ability to demonstrate the relationship between resistance development and the expression levels of SOX2 and AGR2. Specifically, the ease of obtaining blood samples from patients after the development of treatment resistance could allow serum SOX2 and AGR2 levels to serve as new biomarkers for the early detection of treatment resistance.

Key Words: AGR2, chemohormonal therapy, prostate cancer, SOX2

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADPC	: Androjene Bağımlı Prostat Kanseri
AR	: Androjen reseptörlerine
AGR2	: Anterior Gradient 2
BPH	: Benign Prostat Hiperplazisi
DHEA	: Dehidro Epiandrosteron
DHT	: Dihidro Testosteron
DHEAS	: Dehidro Epiandrosteron Sülfat
DBD	: DNA Bağlanma Bölgesi
ECM	: Hücre Dışı Matriksi
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
ER	: Endoplazmik Retikulum
ER- α	: Östrojen reseptörü alfa
ERB-B3	: Erb-b2 Reseptör Tirozin Kinaz 3
EMT	: Epitel-Mezenkimal Geçiş
GTA	: Genel Transkripsiyon Aparatları
GR	: Glukokortikoid Reseptörü
GS	: Gleason Skor
HIFU	: Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
KRPC	: Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri
LHRH	: luteinize Edici Hormon Salınım Hormonu
mpMRG	: Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme
MAB	: Maksimum Androjen Blokajı
MKDPK	: Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri

MAPK	: Mitogen Activated protein kinase
NCCN	: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
PDI	: Protein Disülfür İzomeraz
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
PRM	: Parmakla Rektal Muayene
PI3K/AKT	: Phosphatidylinositol 3- Kinase
RP	: Radikal Prostatektomi
RT	: Radyoterapi
SHBG	: Seks Hormon Taşıyıcı Globulin
SOX-2	: Sex Determining Region-Y
TAD	: Transactivation Domain
TRUS	: Transrektal Ultrasonografi
TRUS-Bx	: Transrektal Ultrasonografi Eşliğinde Yapılan Biyopsi
UPR	: Katlanmamış Protein Yanıtı
YAP-1	: Yes-associated Protein

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Prostatın şematik şekli.....	3
Şekil 2.2. Prostat kanserinde androjenden-bağımsızlığın gelişim süreci şu aşamalardan geçer.....	13
Şekil 2.3. Androjen reseptörünün (AR) fonksiyonel alanları şunlardır:.....	14
Şekil 2.4. Androjenler ve androjen reseptörünün harekete geçiş mekanizması	15
Şekil 2.5. SOX2'nin şematik çizimi ve kristal yapısı	34
Şekil 4.1. AGR için hastaların immünreaktivite izlenimi	50
Şekil 4.2. SOX2 için hastaların immünreaktivite izlenimi	51

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Gleason skor	24
Tablo 2.2. Gleason derecelendirme sistemi	25
Tablo 2.3. Ulusal kapsamlı kanser ağı evreleme sistemi	26
Tablo 4.1. Hasta gruplarının klinik ve laboratuvar bulguları.....	48
Tablo 4.2. Hastalarda metastaz görülen yerlerin sıklığı.....	48
Tablo 4.3. Grupların serum SOX2 ve AGR2 düzeylerinin karşılaştırılması	49
Tablo 4.4. AGR2 düzeylerinin immünohistokimyasal değerlendirilmesi.....	51

1. GİRİŞ

Prostat kanseri erkeklerde sık görülen kanser türlerinden biridir. Metastatik prostat kanseri, prostat kanserinin ilerlediği ve diğer vücut bölgelerine yayıldığı bir aşama olarak kabul edilir ve tedavi seçenekleri sınırlıdır (Achard ve ark., 2022). Kemohormonal tedavi, kanser hücrelerini hedeflemek ve büyümelerini kontrol etmek için kullanılan bir tedavi yöntemidir (Damodaran ve ark., 2019). Bu tür kanserlerde, kemohormonal tedaviye karşı direnç gelişebilir. Bu nedenle, prostat kanserinde kemohormonal tedaviye direnç gelişimini belirlemek ve daha etkili tedavi stratejileri geliştirmek için biyobelirteçlerin kullanılması önemlidir. Böylece, hastaların hangi tedaviye yanıt vereceğini tahmin etmek ve tedavi seçeneklerini optimize etmek için biyobelirteçlerin kullanılması önemli bir araştırma konusu olabilir (Lotan ve ark., 2020).

Kastrasyon kişinin, cinsel faaliyette bulunma ve üreme yeteneğini geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz olarak sonlandırmak amacıyla yapılan tıbbi müdahalelerdir. Kastrasyona dirençli prostat kanseri (KRPC) serum testosteron seviyesinin kastre düzeyde olmasına rağmen biokimyasal ya da radyolojik progresyon gelişmesi durumudur. KRPC teşhisi için ön şart ise tüm sekonder hormonal manipulasyon seçeneklerinin mutlak kastrasyon düzeyinde denenmiş olmasıdır. Testosteronun kastre düzeyi $< 50 \text{ ng/dL}$ ($< 1.7 \text{ nmol/L}$) olarak kabul edilir (Achard ve ark., 2022; Delom ve ark., 2020). Biyokimyasal progresyon, Prostat Spesifik Antijen (PSA) değerinin 2 ng/dL 'nin üzerinde olmak koşulu ile bir hafta ara ile ölçülen üç PSA değerinin ikisinde PSA değerinin %50'sinden fazla artış olmasıdır. Radyolojik progresyon ise kemik sintigrafisinde 2 ya da daha fazla yeni metastaz olması ya da yumuşak doku metastazlarında solid tümörlerde cevap değerlendirme kriterlerine göre yumuşak doku lezyonu olmasıdır (Mahmoud ve ark., 2024).

SOX2 (SRY[Sex Determining Region-Y]-Box-2) ve AGR2 (Anterior Gradient 2) çeşitli kanserlerin tanısında, prognozunun tahmin edilmesinde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılan proteinlerdir. Bu proteinler, kanser hücrelerinin özelliklerini ve davranışını etkileyen genlerdir ve bu genlerin ifadesinin kanser hücrelerinin kemoterapi veya hormon tedavisine olan duyarlılığını etkileyebileceği düşünülmektedir (Rachmadi ve ark., 2019; Zhang ve ark., 2023). SOX2, bir transkripsiyon faktörüdür ve hücrelerin büyümesini ve farklılaşmasını düzenleyen bir rol oynar. SOX2 ekspresyonu ile meme, akciğer ve prostat kanserleri dahil olmak üzere farklı tümör tiplerinin saldırganlığı arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gözlemlenmiştir (Mohamed ve ark., 2024; Quintanal-Villalonga ve ark., 2023). AGR2, kanser hücrelerinin yayılması ve tümör büyümesi üzerinde etkilidir. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında akciğer, prostat ve yumurtalık kanseri hastalarının serum ve/veya plazma numunelerinde yüksek AGR2 protein seviyeleri tespit edilmiştir; bu durum, AGR2'nin umut verici bir kanser serum biyobelirteci olduğunu düşündürmektedir (Martisova ve ark., 2022; Yan ve ark., 2023).

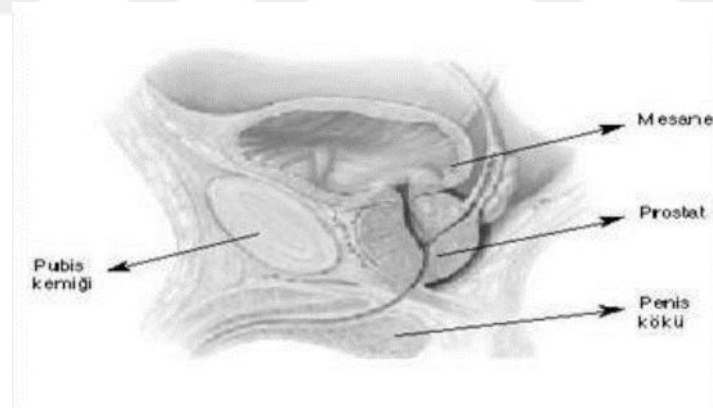
Bu bilgiler ışığında metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinde SOX2 ve AGR2 biyobelirteçlerinin, kemohormonal tedaviye dirençli hastaları belirlemede kullanılabilirliğini araştırmayı hedefledik. Çalışmamız kanser tedavisi alanında yeni stratejiler geliştirmeye yardımcı olabilir ve tedaviye yanıtı öngörmek veya daha kişiselleştirilmiş tedavi seçenekleri sağlamak için kullanılabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat bezi

Prostat bezi, erkek üreme sisteminin önemli bir parçası olup, rektumun anteriorunda, mesane ile penis arasında yer alan ve pelviste bulunan en önemli cinsel salgı bezidir (Daniyal ve ark., 2014), (Şekil 2.1). Normalde yaklaşık 15-20 gram ağırlığındadır. Seminal veziküller, prostatın tabanında yer alır ve her iki tarafında simetrik olarak bulunur. İnsan prostatı, periferik, geçişsel ve merkezi bölgeler gibi farklı histolojik alanlara sahip olan tek bir bez olarak yapılandırılmıştır (Ittmann, 2018).

Prostat bezi, ürogenital ve endokrin fonksiyonlar açısından kritik göreve sahiptir. Bu bez semen üretimi için gerekli olan sıvıyı salgılar ve üreme fonksiyonları üzerinde önemli bir rol oynar. Prostat, mesaneden idrarın vücut dışına atılmasını sağlayan prostatik üretrayı çevreleyen bir yapıdır. Bu fonksiyonlar, prostat dokusunun histolojik yapısına ve fizyolojik işlevlerine dayanmaktadır (Ittmann, 2018).



Şekil 2.1. Prostatın şematik şekli

2.2. Prostat Fizyolojisi

Prostat bezinin yapısı, yaklaşık %30 oranında fibromüsküler stroma ve %70 oranında glandüler dokulardan oluşur. Prostatın anterior yüzüne yakın olan prostatik üretra, transizyonel epitel ile kaplanmış olup, bu bölge üretranın epitel yapısının özelleştiği alandır. Prostatik üretranın tabanında, orta hatta yer alan ve çizgili sfinktere

kadar devam eden üretral kabarıntı bulunur. Bu kabarıntının her iki yanında, prostatik sıvıların salgılanacağı sinüsler yer alır (Verma & Rajesh, 2011). Ayrıca, bu kabarıntının ortasında, üretranın açılanması görülebilir. Bu açılanma, prostatik üretrayı fonksiyonel ve segmental olarak proksimal (preprostatik) ve distal bölgeler olarak ayıran önemli bir yapısal özelliktir (Brunocilla ve ark., 2012).

Semen üretimi, idrar kontrolü ve endokrin fonksiyonlar, prostatın fizyolojik görevleri olarak tanımlanmaktadır. Prostat, semen sıvısını üretmekle sperm hücrelerine besin sağlar, onları korur ve vajinal asiditeye karşı bir tampon görevi görür (Simoes ve ark., 2018). Prostat bezi, mesane ile üretra arasında yer aldığı için, idrar akışını kontrol eden önemli bir yapıdır. Prostatın içindeki prostatik üretra, mesaneden gelen idrarı taşıyan kanaldır. Ayrıca, prostatın etrafındaki kas yapıları, idrarın düzgün bir şekilde atılmasına yardımcı olan sfinkterleri oluşturur. Prostat, androjenlere (özellikle testosteron) duyarlı bir bezdir ve bu hormonlar prostat fonksiyonlarını düzenler (Pillai, 2018).

2.3. Prostatın Histopatolojisi

Histolojik olarak prostat dokusu, glandüler ve non-glandüler olarak ikiye ayrılır. Glandüler yapı, sıvı üretiminde ve non-glandüler yapılar destekleyici fonksiyonlara sahiptir (Zaichick & Zaichick, 2016).

2.3.1. Glandüler Yapılar

McNeal tarafından yapılan araştırmalara göre prostatın glandüler yapıları, periferik zon, santral zon ve transizyonel zon olarak üç ana histolojik bölgeye ayrılır. Bu bölgeler, prostatın fonksiyonel ve histolojik özelliklerine göre farklılaşmaktadır. Periferik zon prostatın glandüler dokularla zengin olan ve en büyük kısmını oluşturan bölgesidir. Prostat kanseri genellikle periferik zondan kaynaklanır ve bu zon, klinik değerlendirmelerde kanserin saptanmasında en önemli bölge olarak kabul edilir (Selman, 2011).

Santral zon, glandüler yapılardan oluşur ve üretrayı, verru montanumun (seminal kollikül) arkasında saracak şekilde yerleşir. Ejekülatuar kanallar bu zonun içinden geçerek seminal kollikülden üretraya doğru drene olur (Khmara ve ark., 2023). Transizyonel zon ise, distal ve proksimal prostatik üretranın birleşim bölgesinde yer alan, üretrayı saran küçük bir glandüler yapıdır. Bu zon tüm prostatın sadece %5'ini oluştursa da, benign prostat hiperplazisinin (BPH) geliştiği bölge olması nedeniyle klinik olarak önemli bir fonksiyona sahiptir. Ayrıca, prostat kanserlerinin yaklaşık %20'si de transizyonel zondan kaynaklanmaktadır (Selman, 2011).

2.3.2. Non-Glandüler Yapılar

Prostatın non-glandüler yapıları ise anterior fibromüsküler stroma ve preprostatik sfinkter olarak iki ana bileşenden oluşmaktadır. Anterior fibromüsküler zon, prostatın ön yüzünde yer alan, detrusor kasından köken alır ve prostatın destekleyici dokusunu oluşturur. Preprostatik sfinkter ise, prostatik üretrayı çevreleyen düz kaslardan oluşan bir sfinkter yapısıdır ve retrograd ejakülasyonu engelleyen önemli bir mekanizmaya sahiptir (Selman, 2011).

2.4. Epidemiyoloji

Prostat kanseri, prostat bezinin içinde bulunan ve prostat bezini oluşturan epitel hücrelerinin kanalcıklarda kontrolsüz çoğalması ile meydana gelir (Coleman ve ark., 2008; Jemal ve ark., 2009).

Prostat kanserlerinin ilk ön aşamaları genç erkeklerde ortaya çıkmasına rağmen, birçok erkekte bu ön aşamalar ömür boyunca durağan kalır ve karsinom haline gelmezler. Ancak bazı erkeklerde ön aşamalardaki hücreler prostat kanserli hücreler haline dönüşür. Prostat kanserleri 70-74 yaşlarda en sık insidansa sahip olmasına rağmen tanı konulmuş olguların %85'i 65 yaş üzerindedir. Genç erkeklerde (<50yaş) nadiren görülür ve tüm hastaların %2'lik kısmını oluşturur (Salinas ve ark., 2014). Bu yaşa bağlı artış, prostat

kanserinin yavaş seyirli doğası ve yaşla birlikte artan biyolojik risk faktörlerine bağlanmaktadır. Prostat kanseri olan birçok erkek, klinik olarak herhangi bir semptom ortaya çıkmadan çok önce başka nedenlerden dolayı hayatını kaybetmektedir (Bell ve ark., 2015).

Prostat kanseri uluslararası sağlık sorunlarından biridir ve erkeklerde akciğer kanserinden sonra en çok kanser ölümlerinden sorumludur. Prostat kanseri, insidans ve mortalite oranları popülasyona göre önemli ölçüde değişerek, (Rebbeck, 2017) dünya genelinde ikinci ve tüm kanserlerin dörtte birini oluşturmaktadır (Bray ve ark., 2018; Ferlay ve ark., 2015).

İstatistiklere göre her 6 erkekten birinin hayatında prostat kanserine yakalanması ve her 34 erkekten birinin ise bu hastalıktan hayatını kaybetmesi beklenmektedir (Bray ve ark., 2010). Prostat kanseri, etnik gruplar arasında belirgin mortalite farkları gösteren bir hastalıktır. Afrika kökenli erkeklerde daha yüksek mortalite oranları, erken tanı ve tedaviye ilişkin zorluklar, genetik yatkınlıklar ve yaşam tarzı faktörleri ile ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle, prostat kanseri konusunda daha fazla araştırma yapılması ve etnik gruplara özgü sağlık politikalarının geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır (Rebbeck, 2017). Günümüzde artan yaşam süresi, prostat kanseri teşhisi konan erkek sayısının yükselmesine ve hastalığın yakın gelecekte daha büyük bir halk sağlığı sorunu haline gelmesine yol açacaktır. Bu bağlamda, prostat kanserini yönetmeye veya tedavi etmeye yönelik yeni yaklaşımların geliştirilmesi, giderek daha fazla önem kazanmaktadır (Orrason ve ark., 2022).

2.5. Prostat Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Prostat kanserinin etiyolojisi, yani hastalığın nedenleri ve gelişim süreçleri üzerine yapılan araştırmalar, pek çok faktörün bir arada etkili olduğunu göstermektedir. Ancak hastalığın kesin nedeni henüz tam olarak belirlenebilmiş değildir. Etiyolojik faktörler

genellikle çevresel ve genetik faktörlerin bir kombinasyonu olarak kabul edilmektedir. Hastalığa yakalanmadaki risk faktörleri olarak; yaş, coğrafi özellikler, aile öyküsü, diyet, genetik faktörler, hormonlar ve daha birçok faktör düşünülmektedir (Gann ve ark., 2010).

Risk faktörleri, endojen veya eksojen olarak sınıflandırılabilir; ancak bazı faktörler tek bir sınıflama içinde değerlendirilememektedir (örneğin, ırk, yaşlanma, oksidatif stres). Bununla birlikte, bazı faktörlerin hem endojen hem de eksojen etkilerin bir yansıması olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Gann ve ark., 2010).

2.6. Endojen Risk Faktörleri

Prostat kanseri için endojen risk faktörleri arasında yaş, aile öyküsü ve hormonlar yer almaktadır (Damaschke ve ark., 2013).

2.6.1. Yaş

Prostat kanseri etyolojisinde en önemli risk faktörlerinden biri yaş olarak kabul edilmektedir. Yaş ilerledikçe prostat kanseri riski artar. 40 yaşın altındaki erkeklerde prostat kanseri nadiren teşhis edilse de, yaşın ilerlemesiyle bu risk belirgin bir şekilde artmakta ve 80'li yaşlar ile 8. dekada en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. 50 yaşını aşan erkeklerin yaklaşık %30'unda, 80 yaşını geçen bireylerin ise %70'inde klinik belirtiler göstermeyen histolojik prostat kanseri vakaları mevcuttur. (Canatan ve ark., 2004; Grönberg, 2003; Siegel ve ark., 2013).

2.6.2. Coğrafi Özellikler

Çeşitli çalışmalar, prostat kanserinin farklı coğrafi bölgelerde ve etnik gruplar arasında farklı oranlarda görüldüğünü ortaya koymuştur. Örneğin, Globocan verilerine göre, Afrika ve Asya'daki prostat kanseri oranları, Avrupa ve ABD'ye kıyasla daha düşüktür. Ancak, belirli ülkeler ve etnik alt gruplar arasında ciddi farklar bulunmaktadır. Özellikle, Amerika Birleşik Devletleri'nde, Afrika kökenli Amerikalı erkeklerin prostat kanserine yakalanma riski, beyaz Amerikalı erkeklere göre %60 daha yüksek olarak

saptanmıştır (Kheirandish & Chinegwundoh, 2011). Bu durum, etnik kökenin genetik ve çevresel faktörlerle nasıl etkileşime girdiğini gösteren önemli bir bulgudur (Jayadevappa ve ark., 2011; Kheirandish & Chinegwundoh, 2011; Wu & Modlin, 2012)

2.6.3. Aile Öyküsü

Prostat kanserinin insidansını artıran bir başka önemli risk faktörü, aile öyküsüdür. Erken evre prostat kanseri vakalarının %64'ünde aile öyküsü olduğu ve %40'ından fazlasında birinci derece yakınlarında prostat kanseri olduğu saptanmıştır (Bashir, 2015).

Bu veriler, prostat kanserinin genetik bir bileşeni olduğunu ve özellikle, birinci derece yakınların, hastalığın gelişme olasılığını artıran önemli bir faktör olarak öne çıktığını göstermektedir (Kiciński ve ark., 2011; Lange ve ark., 2012; Nemesure ve ark., 2013).

2.6.4. Hormonlar

Androjenler, özellikle testosteron ve onun metaboliti dihidrotestosteron (DHT), prostat kanseri büyümesini önemli ölçüde etkiler. Prostat kanserinin erken evrelerden klinik olarak anlamlı aşamalara ilerlemesi, kısmen androjen metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanabilir (Mostaghel, 2013). Yüksek testosteron ve DHT seviyeleri, uzun yıllar boyunca prostat kanseri riskini artırabilir, ancak bu ilişkiye dair araştırma sonuçları tutarsızdır. Hormon seviyeleri, endojen faktörler (örneğin genetik faktörler) ve ekzojen faktörler (çevresel etmenler, yaşam tarzı ve tıbbi müdahaleler gibi) tarafından etkilenebilir. Androjen metabolizmasındaki veya reseptör aktivitesindeki değişiklikler, prostat kanseri gelişimi ve ilerlemesine katkıda bulunabilir (Bostwick ve ark., 2004; Lundgren ve ark., 2020).

2.6.5. Genetik Faktörler

Genetik çalışmalarda, prostat kanseri ile ilişkili olan 1000'den fazla genin bulunduğu belirlenmiştir. Ayrıca, metastatik prostat kanseri gelişimi gösteren erkeklerde,

DNA onarımı sağlayan genlerdeki germ hattı mutasyonlarının insidansı %11,8 oranında tespit edilmiştir (Khan & Cheng, 2022). Prostat kanseri riskindeki artışla bağlantılı olan BRCA1/2 ve HOXB13 genlerindeki germ hattı mutasyonları, yüksek risk taşıyan aileleri tanımlamak ve bu genlerin hedeflenen genomik analizini gerçekleştirmek adına bir seçenek oluşturabilir. Prostat kanseriyle ilgili yapılan genomik analizlerde ise, onkojenik özelliğe sahip bir transkripsiyon geni olan TMPRSS2 (androjen duyarlı transmembran serin proteaz geni) füzyonlarının sıkça yer aldığı gözlemlenmiştir (Ewing ve ark., 2012; Lynch ve ark., 2016).

2.7. Ekzojen Risk Faktörleri

Diyet, prostat kanserinin ekzojen risk faktörüdür.

2.7.1. Diyet

Diyet prostat kanseri gelişiminde önemli bir faktör olarak öne çıkmaktadır. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, diyetin prostat kanseri insidansı ve mortalitesiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Yağ tüketimi, özellikle poliansatüre yağlar, prostat kanseri riskini artırmaktadır; bu etki, hormon seviyeleri, yağ metabolitlerinin etkisi ve oksidatif stres ile açıklanabilir (Giovannucci ve ark., 1993). Retinoidler (A Vitamini), hücre diferansiasyonunu düzenlerken, prostat kanseriyle pozitif bir ilişki göstermektedir (Chan ve ark., 2005). C Vitamini ise antioksidan özelliklere sahip olmakla birlikte, prostat kanseri riski ile tutarlı bir ilişki göstermemektedir (Jiang ve ark., 2010). D Vitamini eksikliği, prostat kanseri için bir risk faktörü olabilir, çünkü aktif formu hücre büyümesini inhibe eder ve kanserin yayılmasını engeller (Golabek ve ark., 2016). E Vitamini, antioksidan etkisiyle prostat kanseri hücrelerinin büyümesini baskılar ve yapılan klinik çalışmalarda riskin %32 oranında azaldığı bulunmuştur. Çinko, prostatta yüksek düzeyde bulunmasına rağmen, prostat kanseriyle ilişkisi kesinleşmemiştir. Selenyum ise

hayvanlarda kanser önleyici özellikler göstermiştir, ancak insanlarda etkisi sınırlıdır (Klein ve ark., 2012).

2.8. Prostat Kanseri Patolojisi

Prostat kanseri, erkeklerde en sık görülen malign tümörlerden biri olup, genellikle düşük dereceli, yavaş ilerleyen bir hastalık olarak başlar. Ancak zamanla, bazı vakalar daha agresifleşebilir ve metastaz yapabilir (Archer ve ark., 2020).

Prostat kanseri, periferik duktus ve asinilerin adenokarsinomu (sekonder) ve büyük duktusların karsinomu (primer) olmak üzere iki ana morfolojik kategoriye ayrılır. Periferik duktuslardan köken alan adenokarsinomlar genellikle posterior lobda yerleşir ve periferik zondan başlayarak hastalığın ilerleyen evrelerinde posterior, lateral veya anterior alanlara yayılabilir (Dong ve ark., 2022).

Prostat kanserinin önemli varyantları arasında atrofik prostatı taklit eden ve benign hiperplastik glandlara benzeyen iki farklı tümör tipi bulunur. İlk varyant, atrofik değişikliklere sahip prostat adenokarsinomu olarak tanımlanır ve genellikle infiltratif büyüme, nükleer genişleme ve makronükleol içeren malign hücreler görülür. İkinci varyant, psödohiperplastik prostat adenokarsinomu olarak adlandırılır; bu tümörler benign glandlara benzer şekilde yapılandırılmış, papiller yapılar içeren glandüler formasyonlar sergiler (Kaleem ve ark., 1998). Bu varyantlar çoğu zaman bir arada gözlemlenir ve her iki durumda da Gleason skoru sistemi kullanılarak tümörlerin agresiflik dereceleri belirlenmelidir. Büyük duktusların karsinomu, genellikle periüretral bölgede bulunan büyük duktuslardan kaynaklanır ve sistoskopik incelemede polipoid villöz ya da infiltratif üretral yapılar şeklinde görünür (Öğüt, 2017).

Prostat kanseri, genellikle lokalize ve metastatik olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılır. Bu gruplar, kanserin evresine ve yayılma durumuna göre belirlenir.

2.8.1. Lokalize Prostat Kanseri

Lokalize prostat kanseri sadece prostat kapsülü içinde sınırlı olan ve başka dokulara yayılmanın olmadığı evre olarak tanımlanır. Bu evre genellikle semptomsuzdur ve genel tarama yöntemleriyle tespit edilir. Lokalize prostat kanseri, genellikle tedaviye daha iyi yanıt verir. Cerrahi müdahale (prostatektomi), radyoterapi, aktif izleme ve hormon tedavisi tedavi seçenekleri arasında yer alır (Katz ve ark., 2014).

2.8.2. Metastatik Prostat Kanseri

Metastatik prostat kanseri, prostat kanserinin ileri evresini ifade eder ve tedavi edilmediğinde letal seyir izler. Metastatik hastalık genellikle kastrasyona dirençli prostat kanseri formunu alır; bu aşamada kanser hücreleri, androjenlere karşı direnç geliştirdiği için testosteron seviyeleri baskılsa bile büyümeye devam eder (Achard ve ark., 2022; Ritch & Cookson, 2016).

Kastrasyona dirençli prostat kanserinde, hormon tedavilerine karşı direnç gelişmektedir ve daha agresif bir seyir görülmektedir. Bu evrede, tedavi seçenekleri sınırlı olup, immünoterapiler, hedefe yönelik tedaviler ve yeni hormon terapileri gibi yenilikçi tedavi yaklaşımları kullanılmaktadır. Metastatik prostat kanserinin tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım gereklidir; tedavi süreci, hastanın genel durumu, metastazın yayılımı ve tedaviye cevaba göre şekillenir (Schaeffer ve ark., 2023).

Bu evrede, kanser hücreleri prostat dışındaki uzak organlara, özellikle karaciğer, akciğer, beyin ve kemik gibi bölgelere metastaz yapar (Carey ve ark., 2021). Kanser hücrelerinin metastatik potansiyelini artırabilmesi için çevresindeki stromal dokuyu dejenere etmeleri gerekmektedir. Bu süreç, proteazların aşırı ekspresyonu ile gerçekleşir; proteazlar, hücre dışı matriksi (ECM) parçalayan enzimlerdir ve tümör hücrelerinin invazyon yapabilmesini sağlar (Vasiljeva ve ark., 2019). Prostat kanseri progresyonunda, E-kaderin ekspresyonunun baskılanması ve N-kaderin ekspresyonunun artması, kanserin

metastatik yayılma kapasitesini artıran önemli faktörlerdir. İlerleyen prostat kanseri tedavisinde temel yaklaşım, androjen ablasyonu ile tümör büyümesini baskılamaktır. Androjene bağımlı prostat kanseri (ADPC) bu tedaviye yanıt verirken, birçok hasta tedaviye direnç geliştirmekte ve kastrasyona dirençli prostat kanseri oluşmaktadır. Androjen ablasyonunun başarısız olmasının başlıca sebepleri arasında androjen reseptöründeki mutasyonlar, alternatif büyüme sinyalleri ve genetik değişiklikler yer almaktadır (Cai ve ark., 2009; Feldman & Feldman, 2001).

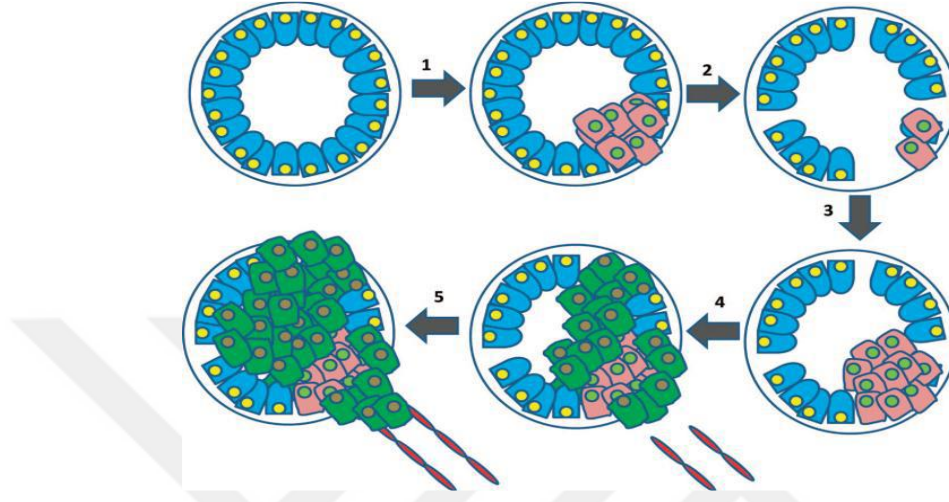
2.9. Androjenler ve Androjen Reseptör Sinyal Yolağı

2.9.1. Androjenlerin ve Androjen Reseptörünün Normal Fonksiyonları

Androjenler, normal maskülinizasyon, eksternal genital organların gelişimi, kemik ve kardiyovasküler sağlık, eritrosit sayısının korunması, spermatogenez, cinsel istek, prostat bezinin fizyolojik büyümesi ve fonksiyonu için temel öneme sahiptir. Dolaşımdaki androjenlerin yaklaşık %90-95'i testisler tarafından üretilirken, geri kalan %5-10'luk kısmı adrenal bezler tarafından salgılanan androstenedion, dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) oluşturur (Hammes & Levin, 2019). Androjenler, prostatta epitelyal ve stromal hücrelerin proliferasyon ve diferansiyasyonunu uyarırken, androjen yokluğu apoptozise neden olur. Benign prostat dokusunda epitelyal hücrelerin büyüme ve gelişmesi, stromal hücrelere bağımlıdır. Androjenlerin prostatik stromal hücrelerdeki androjen reseptörlerine (AR) bağlanması, andromedinler adı verilen çözünebilir peptidlerin salınımını tetikler. Bu süreç, prostat dokusunun sağlıklı gelişimi ve fonksiyonunu sürdürebilmesi için kritik öneme sahiptir (Çal & Şimşir, 2005).

Testosteron, dolaşımdaki ana androjen olup (%98), seks hormon taşıyıcı globulin (SHBG) ve albümin ile bağlanarak taşınır. Hücre içine girdikten sonra, testosteron, 5-alfa redüktaz enzimi aracılığıyla daha güçlü bir metabolit olan dehidrotestosteron'a (DHT)

dönüşür. DHT'nin, androjen reseptörüne (AR) bağlanma afinitesi, testosterona kıyasla 5 kat daha yüksektir. Her iki steroid de AR'ye bağlanabilmekle birlikte, bu iki farklı ligand için yalnızca bir AR cDNA'sı tanımlanmış ve klonlanmıştır (Hanahan & Weinberg, 2011; Jemal ve ark., 2006) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Prostat kanserinde androjenden-bağımsızlığın gelişim süreci

1. Kontrol Dışı Proliferasyon: Prostat hücrelerinin bazıları, çevresel faktörlerin ve karsinojenlerin etkisiyle kontrol dışı çoğalmaya başlar, bu da çeşitli kanserleşme aşamalarını tetikler. 2. Androjen Bağımlılığı: Başlangıçta, prostat kanseri hücreleri androjenlere bağımlıdır; dolayısıyla, androjen ablasyon tedavisi bu aşamada başarılı olur ve tümör büyümesi baskılanır. 3. Tedaviye Dirençli Hücreler: Ancak, bazı kanser hücreleri androjen ablasyon tedavisine rağmen hayatta kalır ve proliferasyonlarını sürdürür. 4. Androjen Bağımsızlığa Geçiş: Zamanla, hayatta kalan hücreler androjen bağımsız hale gelir ve bu süreçte anjiyogenezin artması ile kanser hücrelerinde yapısal ve işlevsel değişiklikler meydana gelir. 5. Metastaz: Androjen-bağımsız prostat kanseri hücreleri, bu aşamadan sonra vücudun uzak bölgelerine metastaz yapmaya başlar.

2.9.2. Androjen Reseptör Yapısı

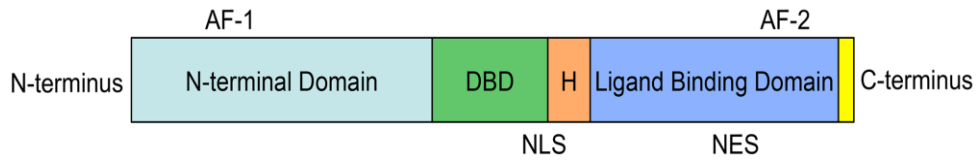
AR, steroid – tiroid – retinoid nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesi olup üç ana işlevsel alandan oluşur: N-terminal transkripsiyonel düzenleme bölgesi, DNA bağlanma bölgesi (DBD) ve ligand bağlanma bölgesi (Hanahan & Weinberg, 2011; Jemal ve ark., 2006).

- N-terminal Bölge: AR'nin en değişken olan bölümüdür ve transkripsiyonel düzenleme işlevi görür. Bu alan, AR'nin hedef genlerin ekspresyonunu uyarmasını veya

baskılamasını sağlar (Youseff, 1977; Yu & Yi, 2021).

- DBD: Steroid hormon nükleer reseptör ailesindeki diğer reseptörlerle karşılaştırıldığında en yüksek oranda korunan bölgedir. DBD, iki çinko parmağından oluşur ve bu parmaklar, AR'nin DNA'nın belirli konsensüs dizilerini tanımasını sağlar. Bu bağlanma, AR'nin genetik düzenleme yapmasına olanak tanır. AR, genellikle kendi düzenlediği genlerin promotör ve güçlendirici bölgelerine bağlanır, böylece N-terminal ve ligand bağlanma alanlarının aktivasyonu, genlerin transkripsiyonunu uyarmak veya baskılamak için devreye girer. DBD'nin yapısal korunmuşluğu, selektif androjen tepki elemanları (ARE'ler) ile bağlanmasını sağlar, bu da AR'nin belirli genlerin aktivasyonunu düzenlemesine olanak verir (Helsen ve ark., 2012).

- Ligand Bağlanma Bölgesi: DBD'ye bir menteşe bölgesi aracılığıyla bağlı olan ligand bağlanma bölgesi, nükleer reseptörler arasında benzer bir yapıya sahiptir. Bu bölge, AR'nin ligandları, yani androjenleri bağlamasını sağlar ve ısı şok proteinleri ile şaperon proteinlerinin etkileşimine aracılık eder. Ayrıca, ligand bağlanma bölgesi, bağlı androjenlerin stabilizasyonuna yardımcı olmak için AR'nin N-terminal bölgesiyle etkileşime girer. Bu yapılar, AR'nin gen ekspresyonunu düzenlerken hem ligandların bağlanmasını hem de AR'nin hedef genlere etkin bir şekilde etki etmesini sağlayan kritik mekanizmaları içerir (Spencer ve ark., 1991) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Androjen reseptörünün (AR) fonksiyonel alanları

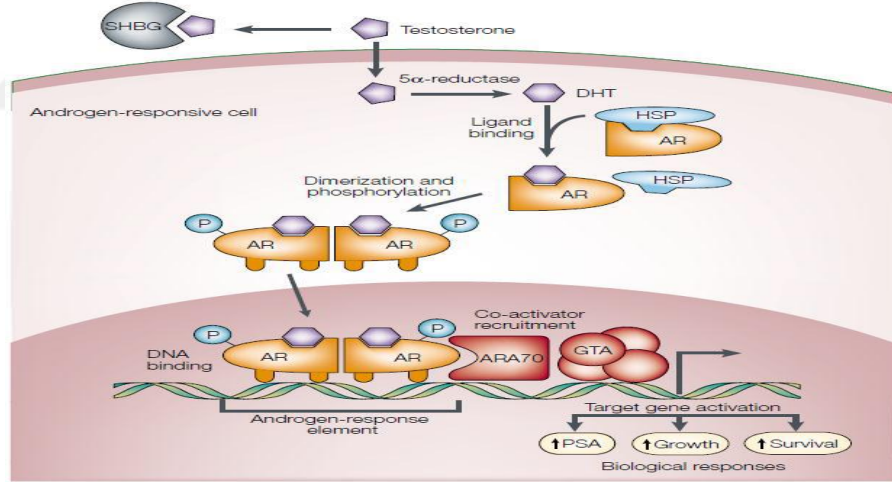
- N-terminal alan (AF-1): Transkripsiyonel aktivasyon işlevi görür. DNA bağlanma alanı (DBD): AR'nin DNA'ya bağlanmasını sağlar, hedef genlerin düzenlenmesinde rol oynar. Ligand bağlanma alanı (LBD): Androjenlerle bağlanır ve reseptörün aktivasyonunu sağlar. Menteşe bölgesi (H): DBD ve LBD arasında bağlantı kurar. Transkripsiyonel Aktivasyon Fonksiyonları (AF-1): N-terminalde yer alır ve gen

transkripsiyonunu uyarır. AF-2: LBD içinde yer alır ve ligand bağımlı transkripsiyonel aktivasyonu sağlar. Nükleer Lokalizasyon Sinyali (NLS): AR'nin nükleusa taşınmasını sağlar. Nükleer İhracat Sinyali (NES): AR'nin nükleustan sitoplazmaya taşınmasını sağlar.

AR geninin genomik organizasyonu, memeli evriminde kemirgenlerden insanlara kadar büyük ölçüde korunmuştur. İnsanlarda, dalak ve kemik iliği dışında, bu gen vücudun çoğu dokusunda ifade edilmektedir (Spencer ve ark., 1991).

AR kompleksine, ARA70 gibi koaktivatörler ve korepresörler bağlanır. In vitro çalışmalar, ARA54, ARA55, ARA70, ARA160 ve BRCA1 gibi koaktivatörlerin AR'nin transkripsiyonel aktivitesini önemli ölçüde artırdığını göstermektedir (Yeh & Chang, 1996; Yeh ve ark., 1999).

Bu koaktivatörler, hedef genlerin aktivasyonunu ve represyonunu, büyüme, sağkalım ve PSA üretimi gibi biyolojik süreçleri düzenleyen faktörler olarak etkiler (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Androjenler ve androjen reseptörünün harekete geçiş mekanizması

Şu şekilde işler: Kan dolaşımındaki testosteron, albümin (şekilde gösterilmemektedir) ve seks hormon bağlayıcı globülinden (SHBG) ayrılarak serbest testosteron formuna dönüşür. Serbest testosteron, prostat hücrelerine girer ve burada 5α-redüktaz enzimi aracılığıyla dehidrotestosterona (DHT) dönüşür. DHT'nin androjen reseptörüne bağlanması, ısı şok proteinlerinin AR'den ayrılmasına ve reseptörün fosforilasyonuna neden olur. Bu süreç sonucunda AR reseptörü dimerize olarak hedef genlerin promotor bölgelerindeki androjen yanıt elementlerine bağlanır. Ayrıca, ARA70 gibi koaktivatörler ve korepresörler (şekilde gösterilmemektedir) AR kompleksine bağlanarak genel transkripsiyon aparatları (GTA) ile etkileşime girerler. Bu etkileşim, hedef genlerin aktivasyonuna veya represyonuna yol açarak büyüme, sağkalım gibi biyolojik yanıtları tetikler ve PSA üretiminin artmasını sağlar.

2.9.3. Androjen Reseptörünün Prostat Kanserindeki Rolü

Prostat kanseri, erkeklerde kanserle ilgili ölümlerin başlıca sebeplerindendir. Huggins ve Hodges'in prostat kanserinin androjen yoksunluğuna verdiği yanıtı ilk kez tanımlamalarıyla birlikte, bu kanser hücrelerinin büyümesinin ve hayatta kalmasının AR aktivasyonuna bağlı olduğu ortaya çıkmıştır (Huggins & Hodges, 2002). Androjen yoksunluk tedavisi (AYT), ileri evre prostat kanserinin tedavisinde temel yaklaşım olup, aynı zamanda yüksek riskli lokalize prostat kanseri bulunan seçilmiş hastalarda prognozu iyileştirebilmektedir (Grossmann ve ark., 2013). Geleneksel AYT, testislerden üretilen testosteronun AR üzerinde etkisini engellemeyi hedefler ve bu, cerrahi veya medikal orşidektomiyle gerçekleştirilir. Bazen bu tedaviye, "tam androjen blokajı" sağlamak amacıyla bir AR antagonisti eklenir, ama birinci nesil AR antagonistlerinin eklenmesinin sağladığı fayda genellikle sınırlıdır. Ancak, AYT küratif bir tedavi değildir ve genellikle 1–2 yıl süren bir tedavi sonucu klinik ilerleme yaşanır. Bu durum geçmişte androjen-bağımsız prostat kanseri olarak değerlendirilse de, günümüzde bu anlayışın genellikle yanlış olduğu kabul edilmektedir. Aksine, çoğu AYT'ye dirençli prostat kanseri, hala androjenlere bağımlı kalmakta olup, bu evre kastrasyon dirençli prostat kanseri (KRPC) olarak adlandırılmaktadır (Beltran ve ark., 2011). Düşük serum testosteron düzeylerine rağmen, AR sinyal iletimi; AR mutasyonları, AR amplifikasyonu veya aşırı ekspresyonu, AR koaktivatörlerinin aşırı sentezi, intakrin androjen üretimi gibi çeşitli mekanizmalarla sürdürülmektedir (Knudsen & Scher, 2009).

KRPC'nin hala androjenle yönlendirildiği fikri, son dönemlerde yapılan klinik çalışmalarla doğrulanmıştır. Örneğin, Abirateron adlı bir androjen biyosentez inhibitörü, sadece testiküler androjen üretimini değil, aynı zamanda adrenal bezler ve tümör dokusunda da androjen üretimini engelleyerek KRPC hastalarında hayatta kalma oranını artırmaktadır (Bono ve ark., 2011; Scher ve ark., 2012). Benzer şekilde, Enzalutamid gibi

ikinci nesil AR antagonistleri, daha güçlü bir afiniteye sahip olup, AR'yi etkin bir şekilde bloke ederek KRPC tedavisinde olumlu sonuçlar elde edilmesinde rol oynamaktadır (Scher ve ark., 2012). Ancak, bu yeni tedavilere karşı da direnç gelişimi gözlemlenmektedir. Bu nedenle, AR aktivasyonunu daha etkin bir şekilde engellemeye yönelik ek stratejiler araştırılmakta ve bu konudaki çalışmalar klinik denemelerle sürdürülmektedir. Prostat kanseri tedavisinde, KRPC'ya yönelik farklı tedavi seçenekleri hızla artmakta olsa da, bu tedavi ajanlarının optimal kullanımı, zamanlaması, sıralaması ve kombinasyonlarıyla ilgili kesin kararlar, devam eden klinik çalışmalardan elde edilecek verilere dayalı olarak şekillenecektir. Ayrıca, ileri evre prostat kanserinin tamamen androjen duyarlı hale gelmesi mümkündür. Bu durum, AR duyarlılığını bypass eden sinyal yollarının aktive edilmesiyle gerçekleşebilir; örneğin, glukokortikoid reseptörü (GR) gibi alternatif steroid reseptör yollarının devreye girmesi söz konusu olabilir (Arora ve ark., 2013).

2.9.4. Kastrasyona Dirençli Prostat Kanserinde Androjenin ve Androjen Reseptörünün Fonksiyonları

Normal prostat epitel hücrelerinin büyümesi, androjenlerin fizyolojik seviyelerine bağımlıdır. Androjenler, hücre proliferasyonunu uyarırken, aynı zamanda apoptotik ölümü inhibe ederek hücrel homeostazı destekler. Bu sebeple, androjen baskılama tedavisi metastatik prostat kanseri hastaları için birinci basamak tedavi olarak uygulanmaktadır. Erken evredeki hastaların çoğu, androjen ablasyon tedavisine başlangıçta olumlu yanıt verirken, zamanla KDPC hücrelerinin büyümesi nedeniyle hastalık nüks etmektedir (J. De Bono ve ark., 2011; Huggins & Hodges, 1941). KDPC, prostat kanserinin letal formunu temsil eder ve günümüze kadar etkili bir tedavisi bulunmamaktadır.

KDPC evresine ait moleküler mekanizmalar henüz tam anlamıyla çözülememiş

olsa da, bu evredeki en belirgin bulgu androjen reseptörünün yüksek ekspresyonudur. AR ekspresyonundaki artış, androjene duyarlı hücrelerin kastrasyona dirençli forma dönüşmesinde kritik bir rol oynamaktadır (Chen ve ark., 2004; Holzbeierlein ve ark., 2004; Stanbrough ve ark., 2006). Yüksek ekspresyon seviyeleri, AR'nin artmış stabilitesine ve nükleer lokalizasyonuna yol açarak prostat kanseri hücrelerini düşük androjen seviyelerine karşı daha duyarlı hale getirir ve bu süreç hücre sağkalımını artırır (Gregory ve ark., 2001; Waltering ve ark., 2009). Bunun yanı sıra, kastrasyona dirençli prostat kanseri hücrelerinin, AR'yi aktif tutabilmek için yeterli düzeyde androjen sentezlediği, mevcut literatürle desteklenen bir bulgudur (Ja, 2008; Montgomery ve ark., 2008).

Düşük androjen koşullarında, KDPC hücrelerinin hayatta kalması ve proliferasyonu, aktif AR sinyalinin devamını sağlayan çeşitli mekanizmalarla mümkün olmaktadır. Bu mekanizmalar:

- AR yolaklarının aşırı duyarlı hale gelmesi,
- Özgül olmayan ve kural dışı AR yolağı,
- AR'yi bypass eden yolaklar ve
- lurker hücre yolağını içermektedir (Ja, 2008; Montgomery ve ark., 2008).

2.9.4.1. Aşırı Duyarlı AR Yolağı

•**AR Mutasyonları veya Amplifikasyonu:** AR genindeki mutasyonlar veya amplifikasyonlar, AR'nin daha duyarlı hale gelmesine neden olabilir. Bu değişiklikler, hücrelerin düşük androjen seviyelerinde bile AR'nin aktive olmasını sağlar. Bu durumda, düşük androjen ortamında bile hücreler, AR üzerinden aktif sinyal alarak proliferasyona devam ederler. Örneğin, tedavi sonrası bazı tümör hücreleri, AR genini amplifiye ederek, sınırlı androjenle bile büyümeye devam edebilir (Taplin & Balk, 2004).

•**Artan AR Duyarlılığı:** AR'nin ekspresyonundaki artış, stabilitesindeki iyileşme

ve nükleer lokalizasyonundaki değişiklikler sonucu, tümör hücreleri DHT (dehidrotestosteron) gibi androjenlerin düşük seviyelerine karşı aşırı duyarlı hale gelir. Bu duyarlılık, kastrasyona rağmen hücrelerin büyümeye devam etmesine olanak tanır (Gregory ve ark., 2001; Waltering ve ark., 2009).

2.9.4.2. Özgül Olmayan ve Kural Dışı AR Yolağı

•**Özgül Olmayan AR Aktivasyonu:** Bu mekanizmada, AR'nin aktivasyonu sadece androjenler tarafından değil, aynı zamanda diğer moleküller tarafından da tetiklenebilir. Örneğin, bazı büyüme faktörleri veya hücrel stres sinyalleri, AR'yi aktif hale getirebilir. Bu, AR'nin androjene duyarlı olmasına gerek kalmadan hücrelerin proliferasyonunu sürdürebilmesini sağlar.

•**Kural Dışı AR Aktivasyonu:** AR, genellikle androjen bağlandığında aktifleşir, ancak bu mekanizmada, AR'nin aktifleşmesi için androjenin dışındaki faktörler de devreye girebilir. Örneğin, bazı hücrel yollar, androjene bağımlı olmayan bir şekilde AR'yi aktive edebilir. Bu durumda, kastrasyon sonrası bile hücreler AR üzerinden sinyal olarak büyümeye devam eder (Bushati & Cohen, 2007; Zhang ve ark., 2011).

2.9.4.3. AR'yi Bypass Eden Yolaklar

•**Alternatif Yolakların Aktivasyonu:** AR, androjen bağımlı sinyal yolları üzerinden hücre büyümesini kontrol eder. Ancak bazı kanser hücreleri, AR sinyal yolunu bypass ederek büyümeye devam edebilir. Bu durumda, hücreler, AR'yi kullanmak yerine başka büyüme faktörleri veya hücrel yollar aracılığıyla proliferasyonunu sürdürebilir. Örneğin, fosfatidylinositol 3- kinase (PI3K/AKT) veya mitogen activated protein kinase (MAPK) gibi hücrel yollar, AR'nin etkisi olmadan hücrelerin büyümesini sürdürebilir (Feldman & Feldman, 2001).

2.9.4.4. Lurker Hücre Yolağı

•**Dormant (Uykuda Olan) Hücrelerin Aktivasyonu:** Lurker hücreleri, genellikle

düşük proliferasyon seviyelerinde olan ve uykuda kalmış hücrelerdir. Bu hücreler, androjen seviyeleri düşük olsa bile çevresel sinyaller aracılığıyla aktive olabilirler. KDPK, bu lurker hücrelerinin aktive olması ile ilerleyebilir ve bu hücreler, daha önce düşük hızda çoğalan ancak sonunda hızla çoğalabilen hücreler olarak tanımlanabilirler (Haile & Sadar, 2011; Tepper ve ark., 2002).

Bu mekanizmalar, KDPC hücrelerinin androjenin düşük olduğu ortamlarda dahi hayatta kalmasını ve çoğalmasını mümkün kılar. AR sinyal yollarının modifikasyonu, hücrelerin androjene bağımlılığını aşmalarına ve kanserin progresyonunun devam etmesine olanak tanır. Bu süreçlerin anlaşılması, KDPC'nin tedavisi için yeni stratejiler geliştirilmesine olanak sağlayabilir (Maughan & Antonarakis, 2015).

2.10. Klinik Bulgular

Lokalize erken evre prostat kanseri (T1-2) çoğunlukla asemptomatiktir ve genellikle yükselen PSA seviyeleri veya parmakla rektal muayeneye ait şüpheli bulgular ile tespit edilir. Semptomatik hastalarda, alt üriner sistem semptomları, hematüri, hematospermi, perineal ağrı ve idrar yaparken yanma gibi belirtiler daha sık görülür. İleri evre prostat kanserlerinde (T3-4 N0M0), üreter obstrüksiyonuna bağlı renal yetmezlik ve anüri gibi daha ciddi durumlar gelişebilir; nadiren de malign priapizm ve rektum invazyonu sonucu obstrüksiyon semptomları gözlenebilir (Khatiwada ve ark., 2024). Metastatik prostat kanseri (M+, N+) hastaları genellikle asemptomatik olsa da, serum PSA düzeyindeki artış ve rektal muayene ile tanı konulabilir. Lenfatik obstrüksiyon, alt ekstremitelerde şişlik ve lenfödemle sonuçlanabilir, ayrıca metastazlara bağlı kemik ağrıları, patolojik kırıklar, anemi, dispne, sarılık, koagülopati, anoreksiya ve kilo kaybı gibi sistemik bulgular da görülebilir. Spinal kord basısına bağlı nörolojik bulgular, alt ekstremitelerde güçsüzlük veya spastisite şeklinde kendini gösterebilir ve bu durum acil müdahale gerektirir (Gkotsamanidou ve ark., 2018).

Prostat kanseri, genellikle prostatın periferik ve posterior kısımlarında lokalize olduğundan, rektal muayene ile palpe edilebilir. Anormal rektal tuşe bulguları, genellikle prostat kanseri ile ilişkilidir, ancak benign prostat hiperplazisi, prostat kalsifikasyonları, kronik prostatit veya radyoterapi sonrası değişiklikler de benzer bulgulara yol açabilir. Normal PSA seviyelerine rağmen, parmakla rektal muayene bulgularında anormallik olması, prostat kanseri olasılığını %30 oranında gösterebilir (Reynard ve ark., 2013).

2.11. Prostat Kanseri Tanı

Prostat kanserinin tanısında:

- Transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde biyopsi,
- Parmakla rektal muayene (PRM),
- Prostat spesifik antijen (PSA) testi

-Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG) gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler, kanserin varlığını ve evresini belirlemede önemli rol oynar. Ayrıca, prostat kanseri riski taşıyan hastaların değerlendirilmesinde:

- PRM,
- PSA seviyeleri ve

-mpMR görüntüleme teknikleri kullanılmaktadır. Bu tetkikler, kanserin erken tespiti ve riskin belirlenmesinde klinik yönetimi şekillendiren temel parametrelerdir (Yencilek ve ark., 2018).

Tarama, asemptomatik ve sağlıklı bireylerde henüz tanı konmamış hastalıkların hızlı ve etkili bir şekilde tespit edilmesini sağlayan testler, prosedürler veya tetkikler aracılığıyla yapılan bir süreçtir. Tarama, erken evrede organla sınırlı ve asemptomatik kanserlerin tespit edilmesini sağlarken, aynı zamanda klinik olarak önemsiz kanserlerin de belirlenmesini sağlayabilir. 50 yaş ve üzerindeki erkekler için uygulanan PRM ve PSA testleri, basit ve invaziv olmayan tarama yöntemleridir. Ancak, PSA testinin

özgüllüğünün ve duyarlılığının artırılması, daha doğru ve etkili sonuçların elde edilmesine olanak tanımaktadır. (Kamangar ve ark., 2023).

Erken tanı ve tarama stratejileri doğrultusunda, Afro-Amerikan erkeklerinde 45 yaş, aile öyküsü bulunan erkeklerde 45 yaş ve aile öyküsü olmayanlarda ise 50 yaş ve sonrasında PSA testi yapılması, ulusal kılavuzlar tarafından güçlü bir şekilde önerilmektedir (Albright ve ark., 2015).

2.11.1. Parmakla Rektal Muayene

Prostat kanseri için bilinen en eski tanı yöntemidir. Parmakla rektal muayenede prostatın düzensiz, sert ve rölatif fıkse olması prostat kanserini düşündürür. Palpabl prostat nodüllerinin sadece 1/3'ü aslında prostat kanseridir. Geri kalan 2/3 ise BPH, prostat taşı, prostatit, seminal vezikül anomalileri ve rektal patolojilerdir. Normal PRM bulguları prostat kanseri riskini tam olarak ekarte ettirmez. Bugün için PRM'nin pozitif öngörü değeri %23 ile %56 arasında değişmektedir (Cooner ve ark., 2002).

Belirgin prostat kanseri riski nedeniyle, PRM'sinde patoloji saptanan erkeklerden PSA düzeyleri ne olursa olsun biyopsi alma gerekliliği vardır. Çünkü prostat kanserinin %30'unda serum PSA değeri normal kabul edilen 2,5 ng/mL'nin altındadır. PRM sübjektif bir değerlendirme olması, duyarlılığının yalancı negatiflik nedeniyle düşük oluşu ve düşük prediktivitesi nedeniyle tek başına tanı yöntemi olarak kullanılamaz (Stamey ve ark., 1988).

2.11.2. PSA (Prostat Spesifik Antijen)

PSA, prostat bezinin epitelyal hücreleri tarafından üretilen ve glikoprotein yapısında olan bir bileşiktir. Kadınlarda ise periüretral bezlerde ve meme dokusunda da bulunabilir. PSA'nın %93'ü protein yapısındadır ve 237 amino asitten oluşur, geri kalan %7'lik kısmı ise karbonhidratlardan oluşmaktadır. PSA geninin bulunduğu bölge, 19. kromozomun uzun kolunda yer alır. Bu gen, 5 ekzon, 4 intron ve 2 promotor bölgesi ile

translasyona uğramayan bir 3' ucundan oluşur. Promotor bölgelerinden biri, androjen reseptörüne bağlanır ve bu bağlanma, PSA geninin ifadesini artırır (Levitt & Slawin, 2007; Wang ve ark., 2024).

PSA, kimotripsine benzer bir etki gösteren serin proteaz özelliği taşır. Bu enzim, semende bulunan pıhtılaşma faktörlerinin parçalanmasını ve sıvılaşmasını sağlar. Ayrıca, protein C'yi bağlayarak inhibe edebileceği, TGF- β büyüme faktörünü ve parathormon ilişkili peptidi aktive edebileceği ve prekürsör proteinlerden vazoaktif peptidlerin sentezini uyarabileceği düşünülmektedir (Charrier ve ark., 1999). Serumda PSA, farklı formlarda bulunur. Bunlar, serbest PSA, alfa-1 antitripsine bağlı PSA ve alfa-2 makroglobuline bağlı PSA'dır. En yaygın form, alfa-1 antitripsine bağlı PSA (PSA-ACT kompleksi) olup, günümüzde laboratuvar testleri ile hem serbest PSA hem de PSA-ACT kompleksi ölçülebilmektedir (Mikolajczyk ve ark., 2004).

PSA'nın yaygın kullanımı, erken evre prostat kanseri vakalarının daha fazla tespit edilmesine yol açmıştır. PSA seviyesindeki yükselme, artmış prostat kanseri riski ile ilişkilidir. PSA değeri 4 ng/ml ve üzerindeyse ve PRM sırasında şüpheli bulgular varsa, prostat kanseri olasılığının %42-72 arasında olduğu bulunmuştur. Ancak, PSA'nın 4 ng/ml'nin altında olduğu ve PRM'de şüpheli bulgu olmadığı durumlarda da prostat kanseri gelişebileceği bildirilmiştir (Bülbül, 2020; Descotes, 2019). PSA, prostat bezindeki benign hastalıklar, ejakülasyon veya fiziksel aktivite gibi fizyolojik durumlar nedeniyle de yükselebileceğinden, prostat kanseri tanısında PSA'nın spesifitesinin düşük olduğu bilinmektedir (Descotes, 2019).

2.11.3. TRUS ve TRUS-Bx

Prostat kanserinin tanısında, transrektal ultrasonografi eşliğinde yapılan biyopsi (TRUS-Bx) en güvenilir yöntemlerden biridir. PSA seviyesi ve/veya PRM sonuçlarına göre biyopsi kararı verilir. TRUS ile yapılan incelemede prostat kanseri genellikle

periferal zonda hipoekoik lezyonlar olarak gözlemlenir. TRUS eşliğinde çoğunlukla 12 çekirdekli prostat biyopsisi yapılır (Nerli ve ark., 2021).

2.12. Prostat Kanserinde Histolojik Grade

1960'lı yıllarda Dr. Donald Gleason tarafından geliştirilen Gleason skrolama sistemi, (Tablo 2.1) prostat adenokarsinomunun histolojik derecelendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan yöntemdir (Gleason, 1966). Bu sistem, tümörün sitolojik özelliklerinden ziyade, prostat dokusundaki mikroskobik yapıların düzenine dayanır ve bu yapıların düşük ile orta büyütmede incelenmesini temel alır. Tümörün farklılaşması 1'den 5'e kadar derecelendirilir; 1 en iyi, 5 ise en kötü farklılaşmayı temsil eder (Tablo 2.2). Gleason skoru, en sık görülen primer ve sekonder grade'in toplanmasıyla hesaplanır ve 2 ile 10 arasında bir skor elde edilir Eğer tek bir patern baskınsa, bu hem primer hem de sekonder olarak yazılır (Tablo 2.1). Üç farklı paternin bulunduğu örneklerde, en yaygın patern primer olarak, en yüksek dereceli patern ise sekonder olarak belirtilir; %5'in altındaki paternler ise tersiyer olarak not edilir (Epstein, 2010; Epstein ve ark., 2005).

Tablo 2.1. Gleason skor

Gleason skor (GS)		
G1	GS 2-4	İyi diferansiye
G2	GS 5-7	Orta diferansiye
G3	GS 8-10	Kötü diferansiye

Tablo 2.2. Gleason derecelendirme sistemi

Grade Grup	Gleason Skoru	Tanım
Grade Grup 1	≤ 6 Sadece	Bireysel olarak ayrılmış düzgün şekilli bezlerin olması
Grade Grup 2	$3+4=7$	Büyük oranda düzgün şekilli bez yapıları olmakla birlikte, az miktarda kötü şekilli, kaynaşmış ya da kribriform yapıdaki bezleri içermesi
Grade Grup 3	$4+3=7$	Büyük oranda kötü şekilli, kaynaşmış ya da kribriform yapıdaki bezler olmakla birlikte, az miktarda düzgün şekilli bez yapıları olması
Grade Grup 4	$4+4=8$	(3+5): Büyük oranda düzgün şekilli bez yapıları olmakla birlikte, az miktarda bez
	$3+5=8$	yapısı oluşturmayan tek tek hücreler; (4+4):
	$5+3=8$	sadece kötü şekilli, kaynaşmış ya da kribriform yapıdaki bezler; (5+3): Büyük oranda bez yapısı oluşturmayan tek tek hücreler olmakla birlikte, az sayıda düzgün şekilli bez yapıları
Grade Grup 5	$4+5=9$	Kötü şekilli, kaynaşmış ya da kribriform
	$5+4=9$	yapıdaki bezlerin eşlik ettiği ya da hiç bez
	$5+5=10$	yapısının görülmediği, nekrozun var olduğu ya da olmadığı farklılaşmamış tek tek hücrelerin olması

2.13. Evreleme

Günümüzde prostat kanseri evrelemesinde, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) tarafından kabul edilen Tümör-Lenf Nodu-Metastaz (TNM) evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu sistem, klinik (cTNM) ve patolojik (pTNM) olmak üzere iki farklı evreleme yöntemi sunar. Patolojik evreleme, klinik evreleme ile benzer olmakla birlikte, pTNM sisteminde T1 kategorisi yer almaz ve evreleme pT2 ile başlar. Patolojik evreleme yapmak için genellikle radikal prostatektomi uygulanması gerekmekle birlikte, bazı durumlarda sadece pozitif rektum biyopsisi pT4, veya pozitif periprostatik yumuşak doku ya da seminal vezikül biyopsisi pT3 evresi için yeterli olabilir. Prostat kanserinin TNM evrelendirilmesi, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı evreleme sistemi doğrultusunda Tablo 2.3'de yer almaktadır (Cannistraci ve ark., 2014).

Tablo 2.3. Ulusal kapsamlı kanser ağı evreleme sistemi

Tümörün klinik (cT) evresi	
	Tx Primer tümör değerlendirilemez
	T0 Primer tümör bulgusu yok
	T1 Tümör klinik olarak palpe edilemez ve görüntüleme yöntemiyle görünemez
	T1a Tümör rezeke edilen dokunun raslantısal olarak %5'den azında mevcut
	T1b Tümör rezeke edilen dokunun raslantısal olarak %5'den fazlasında mevcut
	T1c İğne biyopsisiyle saptanan tümör (PSA yüksekliği nedeniyle alınan biyopside)

Tablo 2.3. (Devamı)

Tümörün klinik (cT) evresi		
	T2	Tümör prostata sınırlıdır
	T2a	Tümör bir lobun yarısında ya da daha azında mevcut
	T2b	Tümör bir lobun yarısından fazlasında mevcut
	T2c	Her iki lobda da tümör mevcut
 Tümör Hücreleri	T3	Prostat kapsülü boyunca uzanan tümör mevcuttur
	T3a	Prostat kapsülü dışına çıkan tümör
 Dolaşımda Tümör Hücreleri	T3b	Seminal vezikül invazyonu yapan tümör
	T4	Tümör seminal vezikül dışındaki mesane, levator adalesi ve pelvik duvar gibi çevre yapılara invazyon yapmıştır
 Metastaz Hücreleri		

2.14. Prostat Kanseri Tedavisi

Prostat kanseri tedavisi hastanın genel sağlık durumuna göre değişkenlik gösterir. Erken evre prostat kanseri genellikle cerrahi müdahale veya ışın tedavisi ile tedavi edilirken, ileri evrelerde hormon tedavisi, kemoterapi ve hedefe yönelik tedaviler devreye girmektedir. Ancak tedavi seçenekleri hastalığın evresine ve türüne göre değişmektedir (Brawley ve ark., 2018).

Genel tedavi yöntemleri

2.14.1. Lokalize Prostat Kanserinde Tedavi

2.14.1.1. Aktif İzlem

Hastanın tedavisini erteleyerek küratif tedavi şansını kaybetmeden yakından izlenmesini sağlayan bir yaklaşımdır. Bu yöntem, klinik olarak önemsiz kanserlerin gereksiz tedavisini engellemeyi ve buna bağlı morbiditeyi azaltmayı amaçlar. Aktif izlem uygulanabilecek hastalar, düşük risk grubunda olup, intraprostatik yerleşim gösteren ve küçük tümörlere sahip olmalıdır (Klotz ve ark., 2015). Bu gruptaki hastalar için kriterler arasında Gleason Skoru (GS) ≤ 6 , biyopsilerde iki veya daha az odakta %50'den az tümöral oluşum, klinik evre T1c veya T2a, PSA seviyesinin < 10 ng/ml olması ve 10 yıldan fazla yaşam beklentisi bulunması yer alır. (Thomsen ve ark., 2013).

2.14.1.2. Radikal Prostatektomi (RP)

Lokalize prostat kanseri tedavisinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu cerrahi müdahalede, prostat dokusu eksternal sfinkter ile mesane boynu arasındaki prostatik üretra ve seminal veziküllerle birlikte, negatif cerrahi sınır sağlanacak şekilde çıkarılır. İleri yaşla birlikte, prostat kanseri dışındaki nedenlerden dolayı mortalite artışı görüldüğü için, yaşam beklentisi 10 yıl ve üzerinde olan hastalara uygulanması önerilir. (Briganti ve ark., 2012).

2.14.1.3. Lokal İleri Evre Prostat Kanseri

Klinik olarak uzak organ veya lenf nodu tutulumu olmayan, ancak kapsül dışı invazyon gösteren T3-4N0M0 evresindeki hastalık olarak tanımlanmaktadır. Lokal ileri evre prostat kanseri oranı genellikle yaklaşık %20 civarında bildirilmiştir. Bu hastalığın en uygun tedavi şekli konusunda ise günümüzde bir görüş birliği bulunmamaktadır. Tedavi seçenekleri arasında radikal prostatektomi (RP), radyoterapi (RT), kombine

adjuvan ya da neoadjuvan hormonoterapi, ya da sadece hormonoterapi yer almaktadır (Mottet ve ark., 2015).

2.14.2. Metastatik Prostat Kanserinde Tedavi

2.14.2.1. Hormonal Tedavi (Androjen deprivasyon tedavisi (ADT))

Genellikle metastazların olduğu ileri evre hastalıklarda, tümör progresyonunu yavaşlatmak ve semptomları hafifletmek amacıyla kullanılır. Amaç, testosteron seviyelerini kastre seviyelerine düşürerek maksimum androjen blokajı (MAB) sağlamaktır ve bu durumu, kastreye dirençli hastalık gelişene kadar sürdürmektir (Francini & Taplin, 2017).

ADT, ayrıca radikal prostatektomi öncesinde, çeşitli sebeplerle, neoadjuvan bir tedavi olarak da uygulanabilir. Sınırlı ADT, prostat hacmini azaltmak amacıyla yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU) gibi ablasyon tedavilerinden önce de kullanılabilir (Brown ve ark., 2004; Efsthathiou ve ark., 2010).

MAB, medikal veya cerrahi kastrasyon yoluyla elde edilebilir; ancak cerrahi kastrasyon şu anda daha az sıklıkla tercih edilmektedir. Medikal kastrasyon, testosteron sentezini engelleyen veya AR'yi bloke eden ilaçların kullanılmasıyla yapılır. Bu ilaçlar, tek başına veya kombinasyon halinde kullanılabilir. Testosteron sentezini engelleyen ilaçlara luteinize edici hormon salınım hormonu (LHRH) agonistleri (örneğin, leuprolid ve goserelin), LHRH antagonistleri (örneğin, degarelix) ve sitokrom p450 inhibitörleri (örneğin, abirateron ve ketokonazol) örnek verilebilir (Têtu, 2008). Androjen reseptörünü bloke eden ilaçlar ise steroid (örneğin, siproteron asetat) veya nonsteroidal (örneğin, flutamid, bikalutamid ve enzalutamid) olabilir. 5 α -redüktaz enzimini inhibe eden ilaçlar (5ARI; örneğin, finasterid ve dutasterid) ise genellikle semptomatik benign prostat hiperplazisi (BPH) tedavisinde kullanılan daha hafif bir ADT formu olarak kabul

edilir, ancak prostat kanserinin primer önleyici tedavisinde 5ARİs'in etkinliğini araştıran birkaç klinik deneme yapılmıştır. (Srigley ve ark., 2012).

2.14.2.2. 5α-Redüktaz İnhibitörleri

Finasterid ve dutasterid gibi 5ARİ'ler, genellikle semptomatik BPH'nin tedavisinde kullanılır (Oelke ve ark., 2013). Bu ajanlar, ADT'nin spesifik ve nispeten hafif bir formunu temsil eder. 2003 yılında yayınlanan Prostat Kanseri Önleme Denemesi (PCPT), finasterid veya plasebo ile tedavi edilen ve 3 yıl süreyle prospektif olarak izlenen biyopsi-negatif erkeklerde prostat kanseri gelişimini önlemede 5ARİ'lerin potansiyelini inceledi (Arya ve ark., 2024). Bu deneme, finasterid grubunda biyopsi ile tespit edilen prostat kanserlerinin sayısında önemli bir azalma bildirse de, bu ilacı alan erkeklerde yüksek dereceli kanserlerin sayısında da belirgin bir artış gözlemlenmiştir (Thompson ve ark., 2003). ADT'nin prostat kanseri morfolojisi üzerindeki etkileri göz önüne alındığında, yüksek Gleason puanlarının 5ARİ tedavisinin bir artefaktı olup olmadığı sorusu mantıklı bir şekilde gündeme gelmiştir. Lucia ve arkadaşları, PCPT vakalarını inceleyen ürolojik patoloğların, 5ARİ tedavisi hakkında bilgi sahibi olmadan vakaları değerlendirdikleri bir çalışma yapmışlardır (Lucia ve ark., 2007). Bu patoloğlara, ADT'ye bağlı tedavi etkilerinin varlığına dayanarak 5ARİ ile tedavi edilen hastaları tanıyıp tanımadıkları sorulmuştur. Çalışma, uzman patoloğların prostat kanseri morfolojisi üzerinde 5ARİ'lerin herhangi bir etkisini tanımlayamadıkları için olumsuz bir sonuç vermiştir (Savin ve ark., 2024). Finasterid grubunda yüksek dereceli kanserlerin artışı, 5ARİ tedavisinin yarattığı bir morfolojik artefakt olarak kabul edilmemiş ve bu artış, 5ARİ tedavisiyle boyutu küçülen bir bezde daha yüksek dereceli kanserlerin daha iyi örneklenmesiyle açıklanmıştır (Kearns ve ark., 2021; Serfling ve ark., 2007).

2.14.3. Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri (MKDPK) Tedavisi

MKDPK tanısı konabilmesi için, serum testosteron seviyesinin <50 ng/dL veya <1,7 nmol/L olması gerekir. Bunun yanı sıra, biyokimyasal veya radyolojik progresyonun da belirlenmesi gerekir (Westaby ve ark., 2021).

Biyokimyasal progresyon: Bir hafta arayla ölçülen üç PSA değerinden ikisinin, en düşük PSA seviyesinden en az %50 daha yüksek olması ile tanımlanır. Radyolojik progresyon: Kemik sintigrafisinde iki veya daha fazla yeni kemik metastazının veya RECIST kriterlerine göre yeni ortaya çıkan yumuşak doku lezyonlarının gözlemlenmesidir (Cornford ve ark., 2017).

MKDPK tanısı konduğunda, eğer hasta antiandrojen tedavi kullanmıyorsa, tedaviye antiandrojen eklenir. Eğer antiandrojen tedavisi altında progresyon gözlemlenirse, bu ilaç kesilmelidir (Schweizer ve ark., 2015). İlaç kesildikten sonra, PSA düzeyinde %50'den fazla bir azalma görülür ve bu süreç yaklaşık 4 ay sürer. Antiandrojen tedavisinin kesilmesinin ardından progresyon gösteren hastalarda, östrojen ve adrenolitik ajanlar gibi ikinci sıra hormonal tedavi seçenekleri başlanabilir (Rice ve ark., 2019).

Bu tedavilere rağmen progresyon gösteren hastalarda birkaç tedavi alternatifi daha mevcuttur:

2.14.3.1. Abirateron Asetat

Abirateron asetat, androjen sentezinde yer alan CYP17A1 enzimini inhibe ederek 17-alfa hidroksilaz ve 17,20 liyaz aktivitelerini bloke eder. Bu tedavi, progresyonsuz sağkalım süresini artırır (Fizazi ve ark., 2012).

Ancak, ACTH etkisi ile mineralokortikoid üretimi artabilir ve bu durum hipertansiyon, sıvı birikimi ve hipokalemi gibi yan etkilere yol açabilir. Bu yan etkilerin önlenmesi için düşük doz prednizon kullanımı önerilir. Ayrıca, hepatotoksisite riski nedeniyle karaciğer enzimleri aylık olarak izlenmelidir (Nuhn ve ark., 2019).

2.14.3.2. Enzalutamid ve Bicalutamid

Enzalutamid ve bicalutamid, ikinci jenerasyon androjen reseptör inhibitörleridir. Bu ilaçlar, androjen reseptörüne bağlanarak nükleer translokasyonunu engeller. Enzalutamid, bicalutamidden daha güçlü bir reseptör afinitesine sahiptir (Nuhn ve ark., 2019). Her iki ilaç da hayat kalitesini artırır ve sağkalım süresini uzatır (Cornford ve ark., 2017).

2.14.3.3. Dosetaksel ve Kabazitaksel

Dosetaksel ve kabazitaksel, mikrotübül fonksiyonunu bozarak mitoz hücre bölünmesini inhibe eden kemoterapi ajanlarıdır. Dosetaksel tedavisi, ilk tedavi olarak uygulandıktan sonra PSA yanıtı gösteren hastaların %60'ında MKDPK geliştiğinde etkili olmuştur. Dosetaksele dirençli hastalarda, kabazitaksel tedavisi sağkalım süresini artırabilir (Cornford ve ark., 2017). Ayrıca, kabazitakselin ağrı semptomlarını azalttığı da gözlemlenmiştir (Bahl ve ark., 2013).

2.14.3.4. Sipuleucel-T

MKDPK'de sağkalım süresini artıran ilk immünoterapi tedavisidir. Asemptomatik veya minimal semptomatik hastalarda kullanılabilir. Kanseri aşısı, periferik kandan elde edilen otolog antijen sunan hücreler ile granülosit-makrofaj koloni stimülatör faktör (GM-CSF) içeren prostatik asid fosfataz kompleksini içerir. Aşının en sık görülen yan etkileri infüzyon sonrası bir gün içinde gelişen titreme, ateş, yorgunluk, mide bulantısı ve baş ağrısıdır (Kantoff ve ark., 2010).

2.14.3.5. Radyum-223 Diklorid

Radyum-223 diklorid, alfa ışıması yapan, hedefe yönelik bir radyonüklid tedavi ajanıdır. Osteoblastik kemik metabolizmasının yoğun olduğu metastatik odaklara selektif bir şekilde bağlanır ve DNA üzerinde çift zincir kırıkları oluşturarak yüksek sitotoksik etki yaratır. Alfa ışınlarının menzili 100 µm'den az olduğu için, bu tedavi yüksek toksisite

riski taşımaz. Radyum-223 diklorid, viseral organ metastazı olmayan, sadece kemik metastazı bulunan MKDPK hastalarında sağkalımı artırır (Parker ve ark., 2013).

2.14.3.6. Kemik Koruyucu Tedaviler

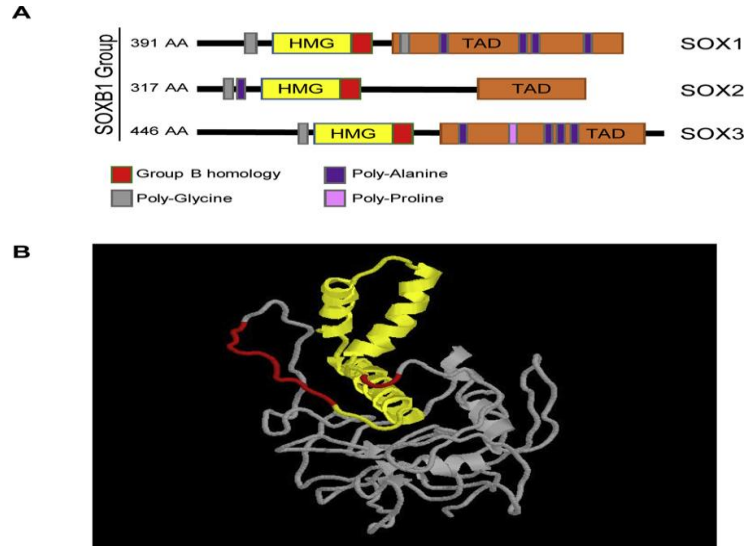
MKDPK hastalarında, kemik metastazlarına bağlı spinal kord basısı, patolojik kırıklar veya cerrahi/radyoterapi gereksinimi gibi durumların yönetimi için kemik koruyucu tedaviler kullanılır. Zoledronik asit, kemik metastazlarına bağlı sorunları azaltmada etkili bulunmuş, ancak sağkalım üzerinde belirgin bir etkisi olmamıştır. (Parker ve ark., 2013; Saad ve ark., 2002).

Denosumab, osteoklast inhibisyonu ile kemik rezorpsiyonunu engelleyen bir monoklonal insan antikorudur ve spinal kord basısı, patolojik kırıklar gibi sorunları azaltmada zoledronik asitten daha etkin bulunmuştur. Ancak sağkalımı artırmamaktadır (Cornford ve ark., 2017).

2.15. Prostat Kanseri ve Yeni Biyobelirteçler

2.15.1. SOX2

SOX2, 1990 yılında keşfedilen ve testis gelişimi ile ilişkili olan bir transkripsiyon faktörüdür. Bu faktör, SRY (Sex-determining Region Y) geni ile ilişkili olan ve yüksek hareketlilik grubuna (HMG) ait bir alan taşıyan SOX ailesinin bir üyesidir (Wegner, 2010; Weina & Utikal, 2014)(Şekil 2.5).



Şekil 2.5. SOX2'nin şematik çizimi ve kristal yapısı

A: SOX2, SOX1 ve SOX3 ile birlikte SOX ailesinin SOXB1 grubuna aittir. Tüm aile üyeleri ortak DNA bağlayıcı HMG alanına sahiptir. **B:** RasMol ile modüle edilmiş SOX2'nin kristal yapısı. Sarı ve kırmızı kısım NMR sonuçlarına göre yeniden yapılandırılmıştır, gri kısım ise 0,3263'lük global model kalite puanına sahip IntFOLD hesaplamalarına dayalı teorik bir modeldir. HMG alanı sarı ile etiketlenmiştir. (HMG: High-mobility-group box DNA-binding domain; TAD: Transactivation domain)

SOX2, SOXB1 alt ailesinin bir parçası olup, pluripotent özelliklerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar ve kanser kök hücrelerinin hayatta kalmasını destekleyerek tedaviye karşı direnç gelişimine neden olabilir. Özellikle prostat kanseri gibi kanserlerde, SOX2'nin aşırı ekspresyonu, kanserin agresifleşmesine ve tedaviye direnç göstermesine yol açmaktadır (Castillo & Sanchez-Cespedes, 2012; Takahashi & Yamanaka, 2006).

2.15.1.1. SOX2'nin Yapısı ve Fonksiyonu

SOX2, insan genomunun 3. kromozomunun q26.3–27 bölgesinde yer alır ve 317 amino asitten oluşan bir protein kodlar. SOX2 proteini, HMG (yüksek hareketlilik grubu) bölgesi içerir ve bu alan, proteinlerin DNA'ya bağlanmasını sağlar. SOX2'nin protein yapısında, nükleer lokalizasyon sinyali ve nükleer ihracat sinyali bulunur (Zhang & Cui, 2014). SOX2, belirli DNA dizilerini tanıyarak genetik aktivasyonu veya baskılanmasını

başlatır, böylece hücrelerin pluripotent özelliğini ve farklılaşmasını kontrol eder. SOX2'nin biyolojik fonksiyonu, embriyonik kök hücrelerinin ve kanser kök hücrelerinin yenilenmesinde kritik bir rol oynamasıdır. Ayrıca, kanser hücrelerinin proliferasyonunu, hayatta kalmasını, invazyonunu ve metastaz yapma yeteneklerini artırarak, kanserin ilerlemesini teşvik eder (Castillo & Sanchez-Cespedes, 2012; Takahashi & Yamanaka, 2006).

2.15.1.2. SOX2 ve Kanser İle İlişkisi

SOX2, birçok kanser türünde, özellikle de kanser kök hücrelerinde yüksek ekspresyon gösterir. Kanser kök hücreleri, tümörlerin gelişimi, metastazı ve tedaviye karşı direnç göstermesi ile ilişkilidir. SOX2'nin aşırı ekspresyonu, bu hücrelerin hayatta kalmasına yardımcı olur ve kanserin daha agresif hale gelmesine yol açar (Chou ve ark., 2013). Bu durum, kanserin tedavisinde büyük bir zorluk yaratır çünkü kanser hücreleri tedaviye karşı direnç kazanabilir. Birçok çalışmada, SOX2'nin kanserin ilerlemesine ve tedaviye karşı direnç göstermesine yol açan etkileri net bir şekilde gösterilmiştir (Ghazaghi ve ark., 2021). SOX2'nin aşırı ekspresyonu, kanser hücrelerinin çoğalma hızını artırırken, metastatik potansiyellerini de güçlendirir. Ayrıca, SOX2'nin kanser hücrelerindeki epitel-mezenkimal geçiş (EMT) sürecini tetikleyerek invazyon ve metastazı kolaylaştırdığı gösterilmiştir (Hüser ve ark., 2018; Weina & Utikal, 2014).

2.15.1.3. SOX2'nin Prostat Kanseri İle İlişkisi

Prostat kanseri, androjenlere bağımlı olarak başlar, ancak hastalığın ilerleyen evrelerinde bu bağımlılık kaybolur ve androjen bağımsız hale gelir. Bu süreçte SOX2'nin önemli bir rolü vardır (Lin ve ark., 2012). Yüksek SOX2 ekspresyonu, prostat kanseri hücrelerinin büyümesini ve invazyonunu artırırken, metastatik potansiyeli de güçlendirir. Özellikle, prostat kanseri hücrelerinde SOX2 seviyelerinin artması, kemoterapötik ajanlar ve hormon tedavilerine karşı direnç gelişmesine neden olabilir (Vaddi ve ark., 2019).

2.15.1.4. SOX2 ve Androjen Bağımsızlık

SOX2, androjen reseptörünün (AR) aktivitesini modüle edebilir. Androjenler, prostat kanseri hücrelerinin büyümesini uyarır, ancak SOX2'nin etkisiyle bu büyüme sinyalleri direnç kazanabilir ve kanser hücreleri androjen bağımsız hale gelebilir. Bu durum tedaviye karşı direnç gelişmesine yol açar. Androjen bağımsız prostat kanseri, tedaviye dirençli hale gelir ve bu da tedavi seçeneklerini sınırlayabilir (Weina & Utikal, 2014).

2.15.1.5. Metastatik Potansiyel ve SOX2

SOX2, prostat kanserinin metastatik potansiyelini artırabilir. Prostat kanseri özellikle kemiklere yayılma eğilimindedir ve SOX2'nin yüksek ekspresyonu, tümör hücrelerinin kemiklere yerleşmesini ve bu bölgelerde invazyon yapmasını kolaylaştırabilir. Yüksek SOX2 seviyeleri, kanser hücrelerinin diğer organlara yayılma kapasitesini artırarak metastaz sürecini hızlandırabilir (Bae ve ark., 2016).

2.15.1.6. Tedaviye Direnç

SOX2'nin en önemli etkilerinden biri de tedaviye karşı direnç göstermesine yardımcı olmasıdır. SOX2, kanser kök hücrelerinin hayatta kalmasını sağlayarak kemoterapi, radyoterapi ve hormon tedavilerine karşı direnç geliştirilmesine yol açar. Özellikle, SOX2'nin PI3K/Akt yolunu aktive etmesi, kanser hücrelerinin hayatta kalma sinyallerini güçlendirerek tedaviye karşı direnç kazanmalarına neden olabilir (Li ve ark., 2014; Wuebben ve ark., 2016).

2.15.1.7. SOX2'nin Kanser Kök Hücreleri İle İlişkisi

Kanser kök hücreleri, tümörlerin yeniden büyümesini sağlayan hücrelerdir ve tedaviye karşı direnç göstermeleri ile bilinirler. SOX2, bu hücrelerin hayatta kalmasına yardımcı olarak kanserin tekrarlamasına, metastaz yapmasına ve tedaviye direnç göstermesine neden olur. Özellikle SOX2'nin, kanser kök hücrelerinin kök hücre

özelliklerini sürdürmelerini sağladığı gösterilmiştir. Bu özellikler, kanserin tedaviye karşı daha dirençli hale gelmesine yol açar (Lai ve ark., 2017; Singh ve ark., 2004; Singh ve ark., 2003).

2.15.1.8. SOX2'nin Kanser Tedavisinde Hedeflenmesi

SOX2'nin kanser kök hücrelerini koruyarak tedaviye karşı direnç geliştirilmesine yardımcı olduğu düşünüldüğünde, SOX2'nin hedeflenmesi kanser tedavisinde yeni bir strateji oluşturabilir. SOX2'nin ekspresyonunu inhibe etmek veya bu genin fonksiyonlarını engellemek, kanser kök hücrelerini yok edebilir ve bu da kanserin tekrar etmesini engelleyebilir (Cox ve ark., 2014).

SOX2 genel olarak, prostat kanseri dahil olmak üzere birçok kanser türünün patogenezi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Yüksek SOX2 ekspresyonu, kanser hücrelerinin invazyonunu, metastazını ve tedaviye karşı direnç gelişimini artırabilir (Bae ve ark., 2016). SOX2'nin hedeflenmesi, kanser tedavisinde yeni stratejiler geliştirilmesi için önemli bir alan sunmaktadır. Ancak, SOX2'nin kanser üzerindeki etkilerine dair daha fazla klinik veri ve araştırma gerekmektedir. SOX2'nin prostat kanseri gibi kanser türlerinde terapötik hedef olarak kullanılabilmesi, tedaviye direnç geliştiren hastalar için önemli bir fırsat sunmaktadır (Cox ve ark., 2014).

2.15.2. AGR2

AGR2 (Anterior Gradient-2), prostat kanserinde önemli bir biyobelirteç ve tedavi hedefi olarak dikkat çekmektedir (Bergström ve ark., 2014). AGR2, endoplazmik retikulumda (ER) bulunan (Bergström ve ark., 2014; Park ve ark., 2009) ve protein katlanmasında görevli bir enzim olan protein disülfür izomeraz (PDI) ailesine ait bir proteindir. Kanser hücrelerinde AGR2'nin ekspresyonunun artması, hücresel büyüme, hayatta kalma ve çoğalma gibi süreçlere katkı sağlar. Prostat kanserinde AGR2, hücre içi sinyal yollarıyla etkileşime girerek, kanser hücrelerinin proliferasyonunu ve metastazını

artırabilir (Gupta ve ark., 2013).

2.15.2.1. AGR2'nin Prostat Kanserindeki Fonksiyonları

Androjen Bağımlı ve Bağımsız Sinyal Yolları

Prostat kanseri, genellikle androjenlerin etkisi altında gelişir. AR, prostat kanseri hücrelerinde AGR2'nin ekspresyonunu düzenleyen önemli bir faktördür. Androjenler, AR aracılığıyla AGR2'nin promotörüne bağlanarak AGR2 ekspresyonunu artırır. Bu etkileşim, AGR2'nin artan seviyeleriyle prostat kanserinin ilerlemesine katkı sağlar. AGR2, bu süreçte hücrel stres yanıtlarını modüle ederek, kanser hücrelerinin hayatta kalmasına yardımcı olur ve hücrel büyümeyi teşvik eder (Leach ve ark., 2022). Ayrıca, östrojen reseptörü alfa (ER- α), AGR2'nin ekspresyonunu artırabilecek bir diğer önemli moleküldür. Prostat kanseri hücrelerinde ER- α ve AGR2'nin etkileşimi, hücrel büyüme sinyal yollarını aktive edebilir ve bu da prostat kanserinin daha hızlı ilerlemesine neden olabilir. ErbB3 (erb-b2 reseptör tirozin kinaz 3) de AGR2 ekspresyonunu arttıran sinyal yollarından biridir ve bu yol, kanserin yayılmasına yardımcı olabilir (Gupta ve ark., 2013).

Metastaz ve Hücre Göçü

AGR2'nin kanser hücrelerinde aşırı ekspresyonu, hücre göçünü teşvik ederek metastaz süreçlerini hızlandırabilir. AGR2'nin düzenlediği Hippo sinyal yolu, hücrelerin büyümesini ve çoğalmasını kontrol ederken, metastatik potansiyeli de etkileyebilir. Hippo yolunun ko-aktivatörü olan YAP-1 (Yes-associated protein), AGR2 ile etkileşime girerek kanser hücrelerinde proliferasyonu artırabilir ve hücrelerin dokular arasında hareketini kolaylaştırabilir (Dong ve ark., 2011).

İnflamasyon ve Stres Yanıtı

AGR2, hücrel stres koşulları altında aktif hale gelir. Endoplazmik retikulum (ER) stresinin arttığı durumlarda, AGR2, katlanmamış protein yanıtı (UPR) yolunu aktive

eder. UPR, hücrenin stresle başa çıkabilmek için başvurduğu bir mekanizmadır ve AGR2, bu mekanizmada önemli bir rol oynar (Madden ve ark., 2019). Prostat kanseri hücrelerinde ER stresi, AGR2'nin artan ekspresyonuyla ilişkilidir ve bu durum, kanser hücrelerinin hayatta kalmasını sağlayabilir. AGR2'nin UPR yolunu aktive etmesi, kanser hücrelerinin daha fazla stres altında bile hayatta kalabilmesine olanak tanır, bu da tümörlerin daha agresif hale gelmesine neden olabilir (Nguyen ve ark., 2018).

Protein Katlanması ve Stabilizasyonu

AGR2, endoplazmik retikulumda yüksek oranda bulunan bir protein disülfür izomeraz (PDI) ailesinin bir üyesi olarak, protein katlanmasını düzenler. Prostat kanseri hücrelerinde AGR2'nin aşırı ekspresyonu, proteinlerin düzgün katlanmasını sağlayarak, protein homeostazını korur. Bu, kanser hücrelerinin stres altında daha uzun süre hayatta kalmasına ve daha hızlı çoğalmasına olanak tanır. AGR2, kanser hücrelerinde protein kalitesinin korunmasında önemli bir rol oynar ve bu mekanizma, kanserin ilerlemesine katkıda bulunabilir (Bu ve ark., 2011).

2.15.2.2. AGR2'nin Prostat Kanserindeki Etkili Olduğu Sinyal Yolları

Hippo/YAP-1 Sinyal Yolu

Hippo sinyali yolu, hücrenin büyümesini ve proliferasyonu düzenleyen bir yoldur. AGR2, bu yolun ko-aktivatörü YAP-1 ile etkileşime girerek hücrenin büyümesini teşvik eder. YAP-1, TEAD (TEA alan ailesi transkripsiyon faktörleri) ile birleşerek, hücrenin büyüme ve çoğalmayı destekleyen genlerin ekspresyonunu artırır. AGR2'nin YAP-1 ile olan etkileşimi, prostat kanseri hücrelerinde metastatik potansiyeli artırabilir (Coffey, 2021; Mills ve ark., 2024).

Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR) Yolu

EGFR sinyali yolu, hücrenin büyüme ve çoğalma süreçlerini düzenler. AGR2, EGFR ile etkileşime girerek bu yolu aktive edebilir. EGFR aktivasyonu, hücrenin

çoğalmasını teşvik eder ve kanserin ilerlemesine katkı sağlar. Ayrıca, AGR2'nin EGFR ile etkileşimi, kanser hücrelerinin hayatta kalmasını sağlayarak, tümörlerin daha agresif hale gelmesine yol açabilir (Wodziak ve ark., 2016).

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1 (IGF-1) Yolu

IGF-1, hücrel büyüme destekleyen bir moleküldür. AGR2, IGF-1 yolunun aktivasyonuna yardımcı olabilir. IGF-1 sinyalleme, kanser hücrelerinde proliferasyonu artırarak kanserin progresyonunu hızlandırabilir. IGF-1, özellikle AGR2'nin ER- α ile etkileşiminden sonra daha etkin hale gelir, bu da prostat kanserinin ilerlemesine katkı sağlar (Li ve ark., 2016).

p53 Geninin İnaktivasyonu

AGR2, kanser hücrelerinde p53'ün işlevini inhibe edebilir. p53, hücre döngüsünü kontrol eden ve kanser hücrelerinin apoptoz (programlanmış hücre ölümü) yoluyla öldürülmesini sağlayan tümör baskılayıcı bir gendir. AGR2'nin p53'ü inhibe etmesi, kanser hücrelerinin hayatta kalmasına ve kontrolsüz bir şekilde çoğalmasına izin verir. AGR2'nin p53 üzerindeki etkisi, prostat kanseri gibi agresif kanserlerin ilerlemesinde önemli bir faktör olabilir (Takabatake ve ark., 2021; Zhang ve ark., 2021).

Östrojen Reseptörü Alfa (ER- α) ve ErbB3 Yolu

Prostat kanseri hücrelerinde, ER- α ile AGR2'nin etkileşimi hücrel büyüme ve hayatta kalma yollarını aktive edebilir. ER- α , hormonların etkisiyle hücrelerin büyümesini destekler (Delom ve ark., 2020). ErbB3, bir başka önemli molekül olup AGR2 ile etkileşime girerek kanser hücrelerinde büyüme ve çoğalmayı artırabilir. ErbB3 bağlayıcı protein 1 (EBP1), bu etkileşimi modüle ederek prostat kanseri hücrelerinin biyolojik davranışını etkileyebilir (Bu ve ark., 2013). AGR2'nin bu sinyal yollarındaki rolü, onun prostat kanseri tedavisinde potansiyel bir hedef haline gelmesini sağlar. AGR2'nin biyobelirteç olarak kullanılması, kanserin erken teşhisi ve prognozunun

belirlenmesi açısından önemli bir adım olabilir (Xie ve ark., 2021).



3. MATERYAL VE METOT

Araştırma 26.10.2023 tarihli 78 karar no'lu, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alındıktan sonra düzenlenmiştir (Ek-2).

Çalışma Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından desteklenmiştir (Proje kodu: TDK-2024-13858). Çalışmamıza, Kasım 2023-Kasım 2024 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji bölümünde metastatik prostat kanser tanısı nedeniyle takip edilen veya yeni tanı alan 93 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan takipli hastalar 2020 yılından itibaren onkoloji bölümünde takip edilmekteydi. 93 hastanın 30'u androjen tedavisine duyarlı idi.

Geriye kalan 63 hastada tedavi süresince almış oldukları ilaçlara karşı direnç gelişti. Kontrol grubu olarak hastalar ile aynı sosyodemografik verilere sahip 30 sağlıklı birey çalışma kapsamına dahil edildi. Hastalar tedavi protokolüne göre 4 gruba ayrıldı.

Kemohormonal tedavi olarak hastalara sırası ile androjen baskılama tedavisi, ikincil hormon tedavisi ve hormon olmayan tedaviler (kemoteropatik ilaçlar) verilmektedir.

Hastaların tedavisi belirlenirken ilaçlara direnç gelişimi gözönünde bulunduruldu ve tedavi protokolüne karşı direnç gelişen hastalarda sıradaki tedavi seçeneğine geçildi.

Çalışma grupları şu şekilde oluşturuldu:

1. grupta yer alan 30 hasta aşağıda verilen tedavi protokollerinden herhangi birini almaktaydı. Bu gruptaki hastalar androjen baskılama tedavisine duyarlı idi.

- ADT (LHRH analogu → Luprolid, Goserelin, Bicalutamid)
- ADT + Dosetaksel
- ADT + Enzalutamid
- ADT + Abirateron

2. grupta yer alan 25 hasta androjen baskılama tedavisine direnç gelişen hastalardan oluşmaktaydı.

3. grupta yer alan 20 hasta dosetaksel, enzalutamid ve abirateron tedavisi sırasında direnç gelişen hastalardan oluşmaktaydı.

4. grupta yer alan 18 hasta Kabazitaksel, Enzalutamid, Abirateron tedavisi sırasında direnç gelişen hastalardan oluşmaktaydı.

Dışlanma kriterleri:

- Prostat kanseri tanısı dışında başka kanser tanısı almış olan hastalar
- Kronik ya da sistemik hastalığı olan hastalar
- Sigara ya da alkol kullanan hastalar
- Farklı bir tanı nedeniyle immünoterapi, radyoterapi ya da kemoterapi almış ya da almakta olan hastalar

3.1. Kan Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması

Çalışma kapsamına dahil edilen hasta ve kontrol gruplarından, biyokimyasal analizler için kan örnekleri alındı. Kan örnekleri, pıhtılaşmanın tamamlanabilmesi amacıyla 10-20 dakika süreyle tüplerde dik pozisyonda bekletildi. Ardından, örnekler +4°C'de 4000 rpm hızda 15 dakika süreyle santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri, daha sonraki analizler için -80°C'deki derin dondurucularda saklanmak üzere alikotlara ayrıldı.

3.2. Analitlerin Tayin Yöntemleri

Serum düzeylerinin günler arası varyasyondan etkilenmemesi amacıyla tüm ölçümler aynı gün içinde gerçekleştirildi. SOX2 ve AGR2 düzeyleri, serum örneklerinde enzim bağlı immünosorbent test (ELISA) yöntemiyle belirlendi. Human SOX2 Elisa Kit (BT LAB, Cat No: E2331Hu, Çin) ve Human AGR2 Elisa Kit (BT LAB, Cat No:

E4384Hu, Çin) kullanılarak, üretici firmanın belirttiği protokoller doğrultusunda analiz yapıldı. Kitlerin ölçüm aralıkları sırasıyla 0.05-15 ng/ml ve 0.05-30 ng/ml olarak tanımlandı.

Ölçüm işlemleri şu şekilde gerçekleştirildi: İnsan SOX2 ve AGR2'ye özgü monoklonal antikorlarla kaplanmış 96 kuyucuktan oluşan mikropate'lere, serum örnekleri ve sırasıyla azalan konsantrasyonlarda hazırlanan standart çözeltiler eklendi. Örneklerde bulunan SOX2 ve AGR2 molekülleri, bu antikorlara bağlanarak tutundu. Bağlanmayan moleküller yıkama işlemi ile temizlendi. Ardından, her iki analit için özel olarak tasarlanmış, biyotinle işaretlenmiş ikinci bir antikor eklendi. Tekrar yapılan yıkama işleminden sonra, streptavidin ile bağlı peroksidaz enzimi ortamda bırakıldı. Bu enzim, 3,3',5,5'-tetrametilbenzidini oksitleyerek, numunelerdeki SOX2 ve AGR2 konsantrasyonlarına orantılı bir renk değişikliği sağladı. Reaksiyon, asit ilavesiyle durduruldu. Kuyucuklardan elde edilen absorban değerleri, 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Standart çözeltilerin kullanıldığı bir grafikten yararlanarak, her örnekteki SOX2 ve AGR2 konsantrasyonları belirlendi.

Serum PSA (ng/ml) düzeyleri Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yakutiye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında bulunan Dxi 800 (Beckman Coulter, Inc., USA) otoanalizöründe radyoimmünoassay yöntemle ölçüldü.

3.3. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen olguların Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Bölümüne gelen prostatik adenokarsinom tanısı alan prostat ince iğse biyopsi materyali ve prostat TUR materyalleri geriye dönük olarak incelendi. 53'ü prostat ince iğse biyopsi materyali, 4'ü prostat TUR materyali olmak üzere toplam 57 olgunun parafin bloklarına ulaşıldı. Bloklarına ulaşılabilen olguların prostatik adenokarsinom ve komşuluğunda nontümöral alan içeren parafin bloklarından alınan 4 mikronluk kesitler şarjlı camlar

üzerine yerleştirildi. Şarjlı camlar üzerine alınan kesitler 70 derecede 15 dakika kurutulduktan sonra Roche Ventana otomatik immünohistokimya boyama cihazına yerleştirilip sırasıyla deparafinize ve dehidrate edildi. Daha sonra bu dokular Ultra Hücre Şartlandırma Solüsyonu, hidrojen peroksit ve Anti-SOX-2 antibody ve AGR2 Antibody (sırasıyla poliklonal antibody, 4°C'de, 1:100 seyreltme; monoklonal, 4°C'de, 1:100 seyreltme) ile muamele edildi. Son olarak kesitler bir peroksidaz substrat çözeltisi ile muamele edildikten sonra hematoksilen ile zıt boyanıp, kurutulup sabitlendi. Değerlendirme aşamasında Anti-SOX-2 için testis germ hücreleri, AGR2 için meme kanseri hücreleri pozitif kontrol olarak kullanıldı. Elde edilen kesitler patoloji uzmanı tarafından ışık mikroskopunda incelendi. AGR2 için immünreaktivitenin olmaması veya tümöral hücrelerin %5'inden az olması negatif, tümöral hücrelerin %5 ve daha fazlasındaki sitoplazmik immünreaktivite pozitif boyanma olarak değerlendirildi. Pozitif olarak değerlendirilen örnekler yoğunluğuna göre zayıf sitoplazmik boyanma (+1), orta şiddette sitoplazmik boyanma (+2), şiddetli sitoplazmik boyanma (+3) olarak üçe ayrıldı. Anti-SOX-2 için ise immünreaktivitenin olmaması veya tümöral hücrelerin %5'inden az olması negatif, tümöral hücrelerin %5 ve daha fazlasındaki nükleer immünreaktivite pozitif boyanma olarak değerlendirildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, Statistical Package for Social Science (SPSS) Versiyon 20.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) yazılımı kullanılarak yapıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistikleri, kategorik değişkenler için frekans ve yüzdelik, sayısal değişkenler için ise medyan (minumum, maksimum) veya ortalama $\pm$ standart sapma biçiminde raporlandı. Verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma sahip birden fazla grup arasındaki farklar, One-way ANOVA testi ile incelendi ve gruplar arasındaki anlamlı farklılıklar post hoc Tukey testi ile belirlendi. Normal dağılım

göstermeyen gruplar için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İkili grup karşılaştırmaları ise Mann-Whitney U testi ile yapıldı. $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

G1 grubunun yaş ortalaması 58.83 ± 10.44 yıl, G2 grubunun 61.16 ± 11.32 yıl, G3 grubunun 60.12 ± 10.92 yıl, G4 grubunun 61.04 ± 11.19 yıl ve kontrol grubunun ise 62.0 ± 9.25 yıl idi. Hasta grupları ile kontrol grubunun yaş ortalaması benzerdi ($p=0.818$). Hasta grupları kendi aralarında yaş bakımından karşılaştırıldığında ise, istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.844$).

Hastaların, kemoterapi öncesi PSA düzeyi, kemoterapi sayısı, PSA düşüş yüzdesi, gleason skoru, tedaviye direnç gelişme süresi ile ilgili bilgiler tablo 4.1'de verildi. Kontrol grubunun kemoterapi öncesi PSA medyan düzeyi 1.31 (0.12-3.6) ng/ml idi. Hasta gruplarının kemoterapi önce PSA medyan düzeyleri benzerdi. Ancak hasta gruplarının PSA düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$). Kemoterapi sayısı bakımından hasta gruplarının arasında anlamlı bir fark yoktu ($p= 0.277$).

Grup 1'de 6 hasta tedaviye %100 cevap vermiştir ve tedaviye cevap vermeyen hasta ise tespit edilmemiştir. Grup 2'de 12 hasta, grup 3'de 8 hasta ve grup 4 'de 13 hasta tedaviye cevap vermemiştir. Grup 1 PSA düşüş yüzdesi en fazla olan gruptur. Ayrıca grup 1'deki hastaların PSA düşüş yüzdesi diğer gruplarla kıyaslandığında istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir fark vardır ($p<0.001$ tüm gruplar için). Grup 1 dışındaki hasta gruplarının PSA düşüş yüzdesi ise benzerdir ($p=0.504$) (Tablo 4.1).

Hasta gruplarının gleason skoru birbirine benzerdi ($p=0.329$). Ayrıca grupların almış olduğu hormonal tedaviye karşı direnç gelişmesi için geçen süreler de birbirine yakındı ($p=0.386$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hasta gruplarının klinik ve laboratuvar bulguları

	G1 (n=30)	G2 (n=25)	G3 (n=20)	G4 (n=18)	P
Kemoterapi	38.41	38.86		40.38	
öncesi PSA	(25.09-	(25.55-	37.71	(27.08-	
düzeyi (ng/ml)	87.94)	78.03)	(23.08-141.23)	124.05)	0.337*
Kemoterapi					
sayısı	8(3-14)	10 (4-16)	8(3-20)	7.5(3-18)	0.277*
PSA düşüş	62.5 (40-				<0.001 ^a
yüzdesi (%)	100)	30 (0-55)	27.5 (0-40)	25 (0-40)	0.504 ^b
Gleason skoru	7.5 (6-9)	8 (6-10)	8 (7-10)	8 (7-11)	0.329*
Teadviye					
direnç gelişme					
süresi (ay)	-	12 (5-25)	13 (3-37)	14 (4-44)	0.386*

Değerler ortalama±standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. *: Tüm grupların karşılaştırılması, a: Grup 1 ile diğer grupların ikili karşılaştırılması, b: Grup2, grup3 ve grup4'ün kendi arasında karşılaştırılması.

Hastalar total olarak değerlendirildiğinde metastaz görülen yerler tablo 4.2'de verildi. En fazla kemiğe metastaz görülmekle beraber tek başına kemik metastazı %75.2 idi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastalarda metastaz görülen yerlerin sıklığı

Metastaz yeri	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kemik	70	75.2
Lenf nodu	6	6.45
Kemik ve kemik iliği	7	7.52
Karaciğer ve kemik	8	8.60
Lenf nodu ve kemik	6	6.45
Kemik ve kraniyal	4	4.30
Retroperiton	2	2.15
En az 3 farklı bölge	2	2.15

Değerler n(%) olarak verilmiştir.

Grupların serum SOX2 ve AGR2 düzeyleri Tablo 3’de verildi. Tedaviye dirençli gruplarda serum SOX2 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$, tüm gruplar için). Serum SOX2 düzeyleri en düşük androjen baskılama tedavisine duyarlı olan Grup 2’de seyretmekteydi. Ancak hasta gruplarında tedaviye direnç geliştikçe serum SOX2 düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde yükselmekteydi ($p<0.001$, tüm gruplar için).

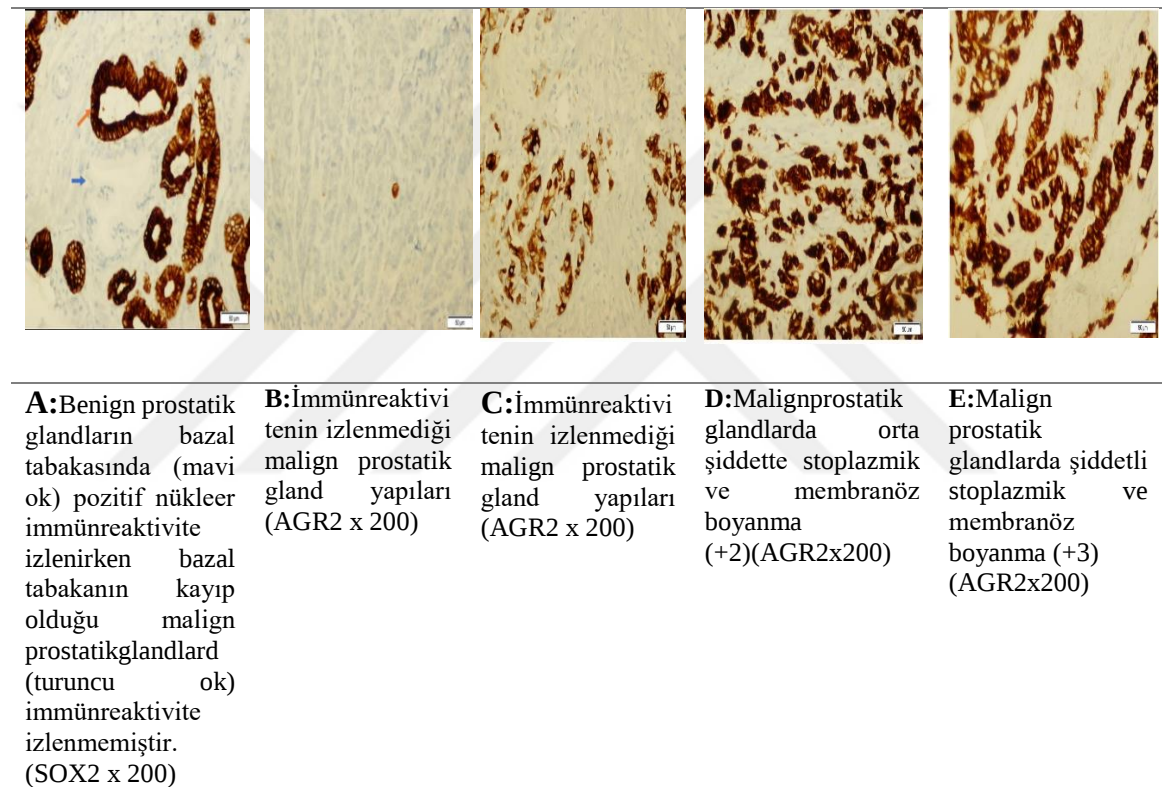
Hasta gruplarının hepsinde serum AGR2 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$, tüm gruplar için). Ayrıca hasta gruplarında tedaviye direnç geliştikçe serum AGR2 düzeylerinin de anlamlı bir şekilde yükseldiği belirlendi ($p<0.05$, tüm gruplar için) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Grupların serum SOX2 ve AGR2 düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	SOX2 (ng/ml)	AGR2 (ng/ml)
Grup1	0.81 (0.21-4.2)	8.71 (7.19-11.63)
Grup2	6.21 (5.19-9.71)	11.75 (5.98-19.33)
Grup3	9.21 (6.40-13.15)	15.75 (8.25-25.91)
Grup4	12.49 (11.65-14.81)	20.36 (18.84-31.58)
Grup5	1.64 (0.63-3.83)	2.82 (1.41-4.79)
	P değeri	
G1 ve G2	<0.001	<0.001
G1 ve G3	<0.001	<0.001
G1 ve G4	<0.001	<0.001
G1 ve G5	0.022	<0.001
	P değeri	
G2 ve G3	<0.001	0.01
G2 ve G4	<0.001	<0.001
G2 ve G5	<0.001	<0.001
	P değeri	
G3 ve G4	<0.001	<0.001
G3 ve G5	<0.001	<0.001
	P değeri	
G4 ve G5	<0.001	<0.001

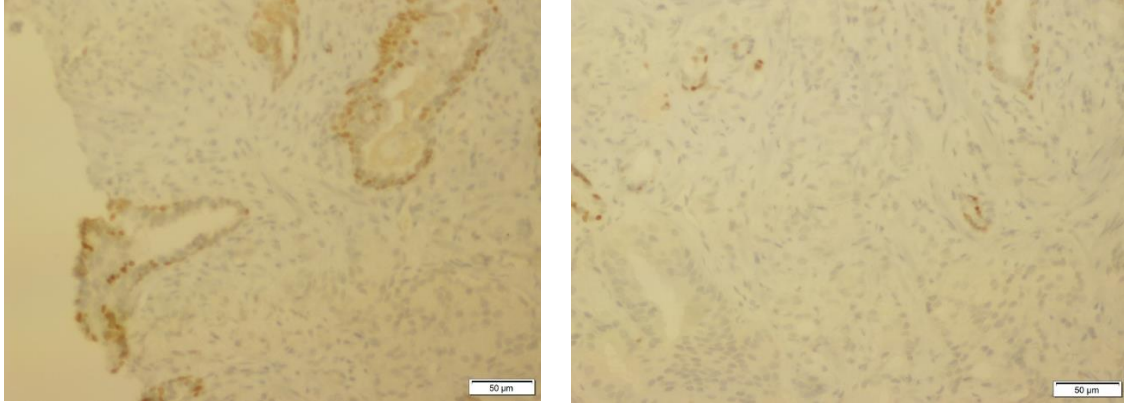
Değerler medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

İmmünohistokimyasal değerlendirme için 93 hastanın 83'nün prostat ince işse biyopsi materyali veya prostat TUR materyallerine ulaşılabildi. Hastaların hiçbirinde nonneoplastik prostatik gland yapılarında AGR2 için immünreaktivite izlenmedi. 83 olgunun 73'ünde prostatik adenokarsinom alanlarında pozitif immünreaktivite izlenirken 10'unda immünreaktivite izlenmedi. Pozitif immünreaktivite izlenen 73 olgunun 55'inde şiddetli sitoplazmik boyanma (+3), 14'ünde orta şiddette sitoplazik boyanma (+2), 4'ünde zayıf sitoplazmik boyanma (+1) izlendi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. AGR için hastaların immünreaktivite izlenimi

Kanser gruplarının AGR2 ekspresyon düzeyi benzerdi ($p=0.089$) (Tablo 4.4). Ayrıca 83 olgunun hiçbirinde prostatik adenokarsinom alanlarında SOX2 için pozitif immünreaktivite izlenmedi. 83 olgunun 80'ninde nonneoplastik prostatik glandların bazal hücrelerinde pozitif immünreaktivite izlendi. SOX2 için hastaların immünreaktivite izlenimi Şekil 4.2'de verildi.



Benign prostatik glandların bazal tabakasında (mavi ok) pozitif nükleer immünreaktivite izlenirken bazal tabakanın kayıp olduğu malign prostatik glandlarda (turuncu ok) immünreaktivite izlenmemiştir. (SOX2 x 200)

Şekil 4.2. SOX2 için hastaların immünreaktivite izlenimi

Tablo 4.4. AGR2 düzeylerinin immünhistokimyasal değerlendirilmesi

	Negatif İmmünreaktivite	Pozitif İmmünreaktivite			
		Zayıf Şiddette Sitoplazmik Boyanma (+1)	Orta Şiddette Sitoplazmik Boyanma (+2)	Şiddetli Sitoplazmik Boyanma (+3)	P Değeri
G1 (n=25)	3	1	6	15	0.089 ^a
G2 (n=25)	5	2	5	13	
G3 (n=15)	0	0	0	15	
G4 (n=18)	2	1	3	12	

a: Tüm grupların karşılaştırması

5.TARTIŞMA

Prostat kanseri, androjenlere bağımlı bir hastalık olarak tanımlanmakta ve tedavi genellikle androjen ablasyonu ile başlatılmaktadır. Bu tedavi yöntemi, dolaşımdaki androjen seviyelerinin azaltılması veya androjen reseptörlerinin aktivasyonunun engellenmesi yoluyla etkinlik göstermektedir. Ancak zamanla, hastaların bu tedaviye yanıt vermemesi durumu ortaya çıkmakta ve bu durum prostat kanserinin kastrasyona dirençli hale geçtiğini göstermektedir. Kastrasyona dirençli prostat kanseri (KDPK) evresinde, etkili bir tedavi stratejisinin geliştirilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır (Zhang ve ark., 2011).

Kanser progresyonu ve tanısı ile ilişkili olarak çeşitli biyobelirteçler tanımlanmıştır. Literatürdeki bulgular, insan SOX2 geninin birçok gelişimsel sürecin sağlıklı bir şekilde ilerleyebilmesi için hayati öneme sahip bir proteini kodladığını ortaya koymaktadır (Avilion ve ark., 2003; Samir Kumar Patra, 2023). Bununla birlikte, SOX2 ifadesindeki düzensizlik, kanser patogeneğinde önemli bir etken olarak dikkat çekmektedir. Yapılan çeşitli araştırmalar, SOX2 gen lokusunun amplifikasyonunun ve artan SOX2 ekspresyonunun, kanserin progresyonunda kritik bir rol oynadığını ortaya koymuştur. (Kelberman ve ark., 2006; Kregel ve ark., 2013).

Zamzam ve ark. (Zamzam ve ark., 2021) yaptıkları bir çalışmada ER-pozitif meme kanseri hastalarının tümör dokusundaki SOX2 ve AGR2 biyobelirteçlerinin ekspresyonunu belirlemek ve bu biyobelirteçlerin tamoksifen direncinin erken belirleyicileri olarak değerlendirilip/değerlendirilemeyeceğini araştıran bir çalışma, 224 ER pozitif meme kanseri hastası üzerinde yürütülmüştür. Çalışma sonunda, SOX2 ve AGR2 biyobelirteçlerinin ER-pozitif meme kanseri hastalarında tamoksifen direncinin erken tespiti için öngörücü belirteçler olarak gelecekte kullanılabileceği ileri sürülmüştür (Zamzam ve ark., 2021).

Başka bir çalışmada Bass ve meslektaşları (Bass ve ark., 2009), SOX2 lokusunun özofagus ve akciğer skuamöz hücreli karsinomlarında (SCC'ler) amplifiye edildiğini, bunun da SOX2 ekspresyonunun artmasıyla SCC'lerin büyümesini ve çoğalmasını gösterdiler. Ancak birçok çalışma SOX2'nin kanser hücresinde ekspresyonun arttığını gösterirken, mide kanserinde SOX2 ekspresyonunun azaldığı gözlemlendi.

Otsubo ve ark.(2008) SOX2'nin hücre döngüsünün durmasına neden olarak mide kanseri hücreleri üzerinde antiproliferatif bir etkisi olduğunu ve SOX2'nin ekzojen ekspresyonunun, gastrik epitel hücrelerinde hücre proliferasyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Ayrıca SOX2'nin proapoptotik bir etkisi olduğunun sonucuna vardılar (Otsubo ve ark., 2008).

Wang ve ark. (2015) düşük SOX2 seviyelerinin kötü hasta prognozu ile ilişkili olduğunu gösterdiler. SOX2'nin, PTEN/AKT yolunu doğrudan düzenleyerek mide kanseri hücreleri üzerinde antiproliferatif, antimetastatik ve pro-apoptotik etki gösterdiğini iddia ettiler (Wang ve ark., 2015).

Chen ve ark. (2016) yaptıkları çalışmalarında, amaçları, SOX2'nin gastrik kanser metastazındaki rolünü araştırmaktı. Sonuçlarına göre, SOX2 ekspresyonunun gastrik kanser dokularında eşleşen normal dokulara kıyasla daha düşük olduğunu, yüksek SOX2 ekspresyonunun ise daha az lenf nodu metastazı ve daha iyi tedavi sonuçları ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, SOX2'nin gastrik kanser için önemli bir metastatik biyobelirteç olabileceğini ve klinik prognozu iyileştirme potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymaktadır (Chen ve ark., 2016).

Özetle akciğer kanseri (LaFlamme, 2014) ve prostat kanserinde (Rybak & Tang, 2013) onkogen rol üstlenen SOX-2, gastrik kanserlerde anti-onkogen özellik taşımaktadır. Çünkü farklı orjinli tümörler, tümör gelişiminde farklı moleküler mekanizmalara sahip olabilmektedirler. Bu fenomen tümör gelişiminde görülebilen

yaygın bir durumdur. Örneğin P21 gastrik ve kolorektal kanserlerde tümör baskılayıcı iken, prostat ve over kanserinde tümör gelişimini uyarıcıdır (Abbas & Dutta, 2009).

Yu ve arkadaşları çalışmalarında (Yu et al., 2014), 30 benign prostat hiperplazisi (BPH) örneğinden 26'sında SOX2'nin ekspresyonunu buldular. Bu BPH örneklerinde, SOX2'nin ekspresyonu yalnızca bazal epitel hücreleriyle sınırlıydı. Primer prostat adenokarsinomlarında SOX-2 ekspresyonunun kaybolduğunu ancak kastrasyona dirençli metastatik prostat kanserinde ve nöroendokrin prostat kanserinde tespit ettiklerini belirtmişlerdir. Bu durumu artan androjen düzeyinin SOX-2 üzerine inhibe edici etkisinin, androjen blokaj tedavisinin ise uyarıcı etkisinin olmasıyla açıklamışlardır.

Çalışmamızın bulguları, literatürdeki verilerle uyum göstermektedir. Araştırmamızda, kastrasyona dirençli metastatik prostat kanserli bireylerde serum SOX2 düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede arttığını saptadık. Ayrıca, uygulanan tedavi protokollerine karşı direnç geliştikçe serum SOX2 düzeylerinin de bu dirence paralel olarak gruplar arasında arttığını belirledik. Buna karşın, androjen baskılama tedavisine duyarlı metastatik prostat kanserli hastalarda serum SOX2 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir.

Bu gruptaki Hastalardan kan örnekleri, ADT (androjen baskılama tedavisi) öncesinde, yani androjen düzeylerinin yüksek olduğu dönemde alınmıştır. Bu durum, artmış androjen düzeylerinin SOX2 ekspresyonunu azalttığını düşündürmektedir. ADT'ye direnç gelişen grupta ise yüksek olarak saptanan serum SOX2 düzeyleri, androjen baskılama tedavisinin etkisiyle artan SOX2 ekspresyonunun tedaviye direnç mekanizmalarını tetikleyebileceğini işaret etmektedir. Tedavi protokollerine karşı direnç geliştikten sonra hastalardan kan örnekleri kolaylıkla alınabilmiş, ancak eş zamanlı doku biyopsisi temin edilememiştir. SOX2 ve AGR2 ekspresyonlarının kanserli dokuda tespiti için, hastaların tedavi öncesinde tanı amaçlı alınan doku biyopsi örnekleri kullanılmıştır.

Bu dönemde, hastalardaki yüksek androjen düzeyleri nedeniyle prostat kanserine ait doku biyopsi materyallerinde SOX2 için pozitif immünreaktivite tespit edilmemiştir. SOX2, birçok genin ekspresyonunu kontrol ederek çeşitli hücresel süreçleri ve biyolojik yolları etkilemektedir. Bu bağlamda, yapılan çalışmalar SOX2'nin kanserdeki rolüne ilişkin araştırmaların önemini açıkça ortaya koymaktadır.

Prostat kanserinin progresyonu ve tanısıyla ilişkili olduğu öne sürülen bir diğer biyobelirteç ise AGR2'dir. AGR2 ekspresyonundaki artış, prostat kanserinde kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. AGR2 ile yapılan çalışmalar AGR2'nin tedavi direncinde belirgin bir işleve sahip olabileceğini belirtmektedir(Ramachandran ve ark., 2008; Wambach ve ark., 2024).

Wang ve ark. yaptıkları çalışmada (Stendahl ve ark., 2004) Pankreas kanserlerinde AGR2 geninin susturulmasının, in vitro hücre çoğalmasını, istilasını ve hayatta kalmasını önemli ölçüde engellediğini, in vivo tümör büyümesini inhibe ettiğini ve kanser hücrelerini hem in vitro hem de in vivo olarak Gempitabine karşı duyarlı hale getirdiğini buldular. Bu bulgular, AGR2'nin tamoksifen tedavisine dirençle bağlantılı olduğunu gösteren analizlerle uyumludur; bu da, yüksek AGR2 ekspresyonunun, tümör direncinin veya ilaç tedavisine duyarlılığın boyutlarına katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Bu ifadeler aynı zamanda AGR2 aşırı ekspresyonunun, menopoz sonrası meme kanseri hastalarında tamoksifen direnci için negatif bir öngörücü faktör olarak iyi bilinen siklin D1 ekspresyonu ile ilişkili olduğu gerçeğiyle de desteklenmektedir (Ortiz ve ark., 2017).

Klinik çalışmalar AGR2 ekspresyonunun meme kanseri hastalarında kötü prognozu öngördüğünü göstermiştir, bu da proteinin östrojen agonisti olarak oynadığı rolle tutarlıdır ki AGR2 yolunun yüksek ekspresyonuna dayanarak hastanın ilaç direncinin tahmin edilebileceğini düşündürmektedir (Hrstka ve ark., 2010) Hrstka ve arkadaşları yaptıkları çalışma'da AGR2 ekspresyonunun klonojenik analizlerde kanser

hücrelerinin hayatta kalmasını desteklediğini ve çeşitli kanser hücre hattında hücre proliferasyonunu ve yaşayabilirliğini artırdığını gösterdiler. AGR2 ekspresyonunun tamoksifene yanıt olarak inhibe edilmek yerine arttığını gözlediler. Bu bulgu, ilacın belirli bir pro-onkojenik yol üzerindeki agonistik etkilerini açıklayan yeni bir mekanizmanın varlığını işaret etmektedir (Hrstka ve ark., 2010). Klinik verilerle tutarlı olarak, AGR2 ekspresyonunun, tamoksifenle tedavi edilen ERa pozitif meme kanserlerinde tedavi başarısızlığı ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Buna karşılık, AGR2, anti-hormonal tedavi olan letrozol ile tedavi edilen ve tedaviye yanıt veren hastaların kanserlerinde en fazla baskılanan genlerden biri olarak belirlenmiştir. Bu bulgular, AGR2 yolunun, özellikle tamoksifenin agonist etkilerini aşan tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde dikkate alınması gereken yeni bir pro-onkojenik yol olduğunu göstermektedir (Neeb ve ark., 2014).

AGR2'nin prostat kanser'lerinde androjenler tarafından indüklendiği ve hormona bağımlı başka bir kanser modeli sağladığı rapor edilmiştir (Ferraldeschi ve ark., 2016; Zhang ve ark., 2005). Her ne kadar bazı kanserlerde AGR2 ve/veya AGR3 ekspresyonunun östrojen veya androjenlerle bağlantılı olduğu bildirilse de, karaciğer, kolorektal, akciğer ve pankreasta bunların indüksiyonunu tetikleyen hormondan bağımsız yollar vardır (Chevet ve ark., 2013; Lepreux ve ark., 2011).

Hrstka ve ark. (2013) tarafından yapılan çalışmada AGR2 ekspresyonunun, kanser hücrelerinin hayatta kalmasını desteklediğini ve çeşitli kanser hücre hatlarında hücre proliferasyonunu ve canlılığını artırdığını gösterdiler. Ayrıca AGR2'nin östrojen reseptörü alfa yoluyla östrojen tarafından transkripsiyonel olarak aktive edildiğini belirtmişlerdir. Bununla birlikte, tamoksifene yanıt olarak AGR2 ekspresyonunun inhibe edilmek yerine yükseldiğini buldular, böylece ilacın spesifik bir pro-onkojenik yol üzerindeki agonistik etkisini açıklayacak yeni bir mekanizma tanımladılar. Bu verilerle

tutarlı olarak klinik analiz, AGR2 ekspresyonunun tamoksifen ile tedavi edilen ER pozitif meme kanserlerinde tedavi başarısızlığı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Buna karşılık AGR2, antihormonal ilaç olan letrozol ile tedavi edilen kanser hastalarında en yüksek oranda baskılanan genlerden biridir (Hrstka ve ark., 2013).

Bu veriler, AGR2 yolunun, anti-kanser ilaç gelişmeleri, özellikle de tamoksifenin agonist etkilerini bypass eden tedaviler olarak değerlendirilmesi için yeni bir pro-onkogenik yolu temsil ettiğini göstermektedir (Hrstka ve ark., 2010).

Çalışmamızda, AGR2 düzeyleri ile kanser arasındaki ilişkiyi literatürle uyumlu bir şekilde tespit ettik. Serum AGR2 düzeyleri, ADT'ye duyarlı metastatik prostat kanserli hastalarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, yüksek androjen düzeylerinin AGR2 ekspresyonu üzerinde artırıcı bir etkisi olabileceği ile ilişkilendirilmiştir.

Ayrıca, sırasıyla uygulanan tedavi protokollerine karşı direnç geliştikçe serum AGR2 düzeylerinin de bu dirence paralel olarak gruplarda yükseldiği gösterilmiştir. Bu bulgular, artan AGR2 düzeylerinin, kanser direnç mekanizmalarında rol oynayan sinyal yollarını uyararak metastatik prostat kanserli hastalarda kemohormonal tedaviye direnç gelişiminde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamız, metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinde kemohormonal tedaviye direnç gelişimi ile serum SOX2 ve AGR2 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte, immünohistokimyasal inceleme için kullanılan doku örneklerinin, tedavi öncesinde tanı amaçlı alınan materyallerden oluşması, tedaviye direnç gelişimi ile SOX2 ve AGR2 ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişkiyi yeterince değerlendirmede sınırlı kalmıştır. Özellikle hastaların kan örneklerinin tedaviye direnç geliştikten sonra kolaylıkla alınabilmesi, serum SOX2 ve AGR2 düzeylerinin tedaviye direnç gelişimini erken dönemde

belirlemede potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılabileceğini göstermektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada, serum SOX2 ve AGR2 düzeylerinin, prostat kanseri tedavisine yanıt ve dirençle ilişkili olabileceği gösterilmiştir. En düşük serum SOX2 düzeyleri, androjen baskılama tedavisine duyarlı olan grup 2'de gözlemlenmişken, tedaviye direnç geliştikçe serum SOX2 düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı belirlenmiştir ($p<0.001$). Bu bulgu, SOX2'nin tedaviye dirençle ilişkilendirilebileceğini ve bu biyomarkörün tedavi sürecinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, SOX2'i nonneoplastik prostatik glandlarda bazal hücrelerde pozitif immünreaktivite göstermiştir. Bu durum, SOX2'nin sağlıklı prostat dokusunda eksprese edildiğini göstermektedir. Ancak prostatik adenokarsinom alanlarında ise pozitif immünreaktivite gözlemlenmemiştir. Bu durum çalışmada kullanılan tüm prostat doku biyopsi materyallerinin tedavi öncesi androjen düzeyinin henüz baskılanmadığı zamanda alınması ile açıklanabilir. Bu nedenle kanserli doku biyopsi örnekleri direnç gelişimine paralel artan serum SOX2 düzeylerini desteklemekte yetersiz kalmıştır. Hastalardan direnç geliştikten hemen sonra alınan kan örnekleri, direnç gelişimine paralel artan serum SOX2 düzeylerini göstermede kolaylık sağlamıştır. Benzer şekilde hastalardan direnç gelişimini takiben biyopsi örnekleri alınabilseydi artan serum SOX2 düzeylerini dokudaki SOX2 ekspresyon düzeylerinin destekleyeceğini düşünmekteyiz. Serum AGR2 düzeyleri de, hasta gruplarında kontrol grubuna kıyasla belirgin bir şekilde yüksek bulunmuş ($p<0.001$), ve tedaviye direnç geliştikçe AGR2 düzeylerinde de anlamlı bir artış gözlemlenmiştir ($p<0.05$). Bu bulgu, AGR2'nin tedaviye direnç gelişiminde rol oynayabileceğini göstermektedir. AGR2, doku biyopsilerinde prostatik adenokarsinom alanlarında pozitif immünreaktivite göstermiş ve direnç gelişen kanser grupları arasında AGR2 ekspresyon düzeyleri benzer bulunmuştur ($p=0.089$). Bu durum çalışmada kullanılan tüm prostat doku biyopsi materyallerinin tedavi öncesi androjen düzeyinin henüz baskılanmadığı zamanda alınması ile

açıklanabilir. Hastalardan direnç geliştikten hemen sonra alınan kan örnekleri , direnç gelişimine paralel artan serum AGR2 düzeylerini göstermede kolaylık sağlamıştır. Benzer şekilde hastalardan direnç gelişimini takiben biyopsi örnekleri alınabilseydi artan serum AGR2 düzeylerini dokudaki AGR2 ekspresyon düzeylerinin destekleyeceğini düşünmekteyiz. Sonuç olarak, hem SOX2 hem de AGR2'nin prostat kanseri tedavisine yanıt ve tedaviye direnç gelişimiyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular, prostat kanseri tedavi sürecinde SOX2 ve AGR2'nin özellikle serum düzeylerinin izlenmesinin, tedaviye direnç gelişimini erken dönemde tespit etmede önemli bir araç olabileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Abbas, T., & Dutta, A. (2009). p21 in cancer: intricate networks and multiple activities. *Nature Reviews Cancer*, 9(6), 400-414. <https://doi.org/10.1038/nrc2657>
- Achard, V., Putora, P. M., Omlin, A., Zilli, T., & Fischer, S. (2022). Metastatic prostate cancer: treatment options. *Oncology*, 100(1), 48-59. <https://doi.org/10.1159/000519861>
- Albright, F., Stephenson, R. A., Agarwal, N., Teerlink, C. C., Lowrance, W. T., Farnham, J. M., & Albright, L. A. C. (2015). Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *The Prostate*, 75(4), 390-398. <https://doi.org/10.1002/pros.22925>
- Archer, M., Dogra, N., & Kyprianou, N. (2020). Inflammation as a driver of prostate cancer metastasis and therapeutic resistance. *Cancers*, 12(10), 2984. <https://doi.org/10.3390/cancers12102984>
- Arora, V. K., Schenkein, E., Murali, R., Subudhi, S. K., Wongvipat, J., Balbas, M. D., Shah, N., Cai, L., Efstathiou, E., & Logothetis, C. (2013). Glucocorticoid receptor confers resistance to antiandrogens by bypassing androgen receptor blockade. *Cell*, 155(6), 1309-1322. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.012>
- Arya, G. C., Rathee, A., Mehla, S., Bisht, P., & Sharma, R. (2024). A review of the azasteroid-type 5-alpha reductase inhibitors for the management of benign prostatic hyperplasia. *Letters in Drug Design & Discovery*, 21(12), 2271-2287. <https://doi.org/10.2174/0115701808241219230923154750>
- Avilion, A. A., Nicolis, S. K., Pevny, L. H., Perez, L., Vivian, N., & Lovell-Badge, R. (2003). Multipotent cell lineages in early mouse development depend on SOX2 function. *Genes & Development*, 17(1), 126-140. <https://doi.org/10.1101/gad.224503>

- Bae, K.-M., Dai, Y., Vieweg, J., & Siemann, D. W. (2016). Hypoxia regulates SOX2 expression to promote prostate cancer cell invasion and sphere formation. *American Journal of Cancer Research*, 6(5), 1078.
- Bahl, A., Oudard, S., Tombal, B., Özgüroğlu, M., Hansen, S., Kocak, I., Gravis, G., Devin, J., Shen, L., & De Bono, J. (2013). Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Annals of Oncology*, 24(9), 2402-2408. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt194>
- Bashir, M. N. (2015). Epidemiology of prostate cancer. *Asian Pacific Journal of cancer Prevention*, 16(13), 5137-5141. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.13.5137>
- Bass, A. J., Watanabe, H., Mermel, C. H., Yu, S., Perner, S., Verhaak, R. G., Kim, S. Y., Wardwell, L., Tamayo, P., & Gat-Viks, I. (2009). SOX2 is an amplified lineage-survival oncogene in lung and esophageal squamous cell carcinomas. *Nature Genetics*, 41(11), 1238-1242. <https://doi.org/10.1038/ng.465>
- Bell, K. J., Del Mar, C., Wright, G., Dickinson, J., & Glasziou, P. (2015). Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *International Journal of Cancer*, 137(7), 1749-1757. <https://doi.org/10.1002/ijc.29538>
- Beltran, H., Beer, T. M., Carducci, M. A., De Bono, J., Gleave, M., Hussain, M., Kelly, W. K., Saad, F., Sternberg, C., & Tagawa, S. T. (2011). New therapies for castration-resistant prostate cancer: efficacy and safety. *European Urology*, 60(2), 279-290. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.04.038>
- Bergström, J. H., Berg, K. A., Rodríguez-Piñeiro, A. M., Stecher, B., Johansson, M. E., & Hansson, G. C. (2014). AGR2, an endoplasmic reticulum protein, is secreted into the gastrointestinal mucus. *PLoS One*, 9(8), e104186. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104186>

- Bostwick, D. G., Burke, H. B., Djakiew, D., Euling, S., Ho, S. m., Landolph, J., Morrison, H., Sonawane, B., Shifflett, T., & Waters, D. J. (2004). Human prostate cancer risk factors. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 101(S10), 2371-2490. <https://doi.org/10.1002/cncr.20408>
- Brawley, S., Mohan, R., & Nein, C. D. (2018). Localized prostate cancer: treatment options. *American Family Physician*, 97(12), 798-805. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2018/0615/p798>
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Bray, F., Lortet-Tieulent, J., Ferlay, J., Forman, D., & Auvinen, A. (2010). Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: an overview. *European Journal of Cancer*, 46(17), 3040-3052. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.09.013>
- Briganti, A., Larcher, A., Abdollah, F., Capitanio, U., Gallina, A., Suardi, N., Bianchi, M., Sun, M., Freschi, M., & Salonia, A. (2012). Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *European Urology*, 61(3), 480-487. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.10.044>
- Brown, J. A., Garlitz, C., Strup, S. E., Hubosky, S. G., & Gomella, L. (2004). Laparoscopic radical prostatectomy after neoadjuvant hormonal therapy: an apparently safe and effective procedure. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*, 14(6), 335-338. <https://doi.org/10.1089/lap.2004.14.335>

- Brunocilla, E., Pultrone, C., Perneti, R., Schiavina, R., & Martorana, G. (2012). Preservation of the smooth muscular internal (vesical) sphincter and of the proximal urethra during retropubic radical prostatectomy: description of the technique. *International Journal of Urology*, 19(8), 783-785. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2012.03028.x>
- Bu, H., Bormann, S., Schäfer, G., Horninger, W., Massoner, P., Neeb, A., Lakshmanan, V. K., Maddalo, D., Nestl, A., & Sültmann, H. (2011). The anterior gradient 2 (AGR2) gene is overexpressed in prostate cancer and may be useful as a urine sediment marker for prostate cancer detection. *The Prostate*, 71(6), 575-587. <https://doi.org/10.1002/pros.21273>
- Bu, H., Schweiger, M. R., Manke, T., Wunderlich, A., Timmermann, B., Kerick, M., Pasqualini, L., Shehu, E., Fuchsberger, C., & Cato, A. C. (2013). Anterior gradient 2 and 3—two prototype androgen-responsive genes transcriptionally upregulated by androgens and by oestrogens in prostate cancer cells. *The FEBS Journal*, 280(5), 1249-1266. <https://doi.org/10.1111/febs.12118>
- Bülbül, O. (2020). *Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinde Lu-177 PSMA tedavisinin etkinlik, nefrotoksisite ve hematotoksisitesinin değerlendirilmesi* [Dokuz Eylül Üniversitesi (Turkey)].
- Bushati, N., & Cohen, S. M. (2007). microRNA functions. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 23(1), 175-205. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.23.090506.123406>
- Cai, C., Wang, H., Xu, Y., Chen, S., & Balk, S. P. (2009). Reactivation of androgen receptor-regulated TMPRSS2: ERG gene expression in castration-resistant prostate cancer. *Cancer Research*, 69(15), 6027-6032. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-09-0395>

- Çal, Ç., & Şimşir, A. (2005). Prostat kanseri hücrelerinde androjen baskılama tedavisine direnç gelişiminin mekanizmaları. *Türk Üroloji Dergisi/Turkish Journal of Urology*, 31(1), 21-30.
- Canatan, H., Halifeoğlu, İ., ferit Gürsu, M., Ardıçoğlu, A., Dinçoğlu, D., & Bakan, İ. (2004). Serum leptin düzeylerinin prostat kanserli ve benign prostat hiperplazili hastalarda ve sağlıklı kontrollerde (genç ve yaşlı) saptanması. *Fırat Tıp Dergisi*, 9(4), 112-115.
- Cannistraci, A., Di Pace, A. L., De Maria, R., & Bonci, D. (2014). MicroRNA as new tools for prostate cancer risk assessment and therapeutic intervention: results from clinical data set and patients' samples. *Biomed Research International*, 2014(1), 146170. <https://doi.org/10.1155/2014/146170>
- Carey, P., Low, E., Harper, E., & Stack, M. S. (2021). Metalloproteinases in ovarian cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(7), 3403. <https://doi.org/10.3390/ijms22073403>
- Castillo, S. D., & Sanchez-Cespedes, M. (2012). The SOX family of genes in cancer development: biological relevance and opportunities for therapy. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 16(9), 903-919. <https://doi.org/10.1517/14728222.2012.709239>
- Chan, J. M., Gann, P. H., & Giovannucci, E. L. (2005). Role of diet in prostate cancer development and progression. *Journal of Clinical Oncology*, 23(32), 8152-8160. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.03.1492>
- Charrier, J. P., Tournel, C., Michel, S., Dalbon, P., & Jolivet, M. (1999). Two-dimensional electrophoresis of prostate-specific antigen in sera of men with prostate cancer or benign prostate hyperplasia. *Electrophoresis: An International*

- Journal*, 20(4-5), 1075-1081. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1522-2683\(19990101\)20:4/5%3C1075](https://doi.org/10.1002/(sici)1522-2683(19990101)20:4/5%3C1075)
- Chen, C. D., Welsbie, D. S., Tran, C., Baek, S. H., Chen, R., Vessella, R., Rosenfeld, M. G., & Sawyers, C. L. (2004). Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nature Medicine*, 10(1), 33-39. <https://doi.org/10.1038/nm972>
- Chen, Y., Huang, Y., Zhu, L., Chen, M., Huang, Y., Zhang, J., He, S., Li, A., Chen, R., & Zhou, J. (2016). SOX2 inhibits metastasis in gastric cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 142, 1221-1230. <https://doi.org/10.1007/s00432-016-2125-4>
- Chevet, E., Fessart, D., Delom, F., Mulot, A., Vojtesek, B., Hrstka, R., Murray, E., Gray, T., & Hupp, T. (2013). Emerging roles for the pro-oncogenic anterior gradient-2 in cancer development. *Oncogene*, 32(20), 2499-2509. <https://doi.org/10.1038/onc.2012.346>
- Chou, Y.-T., Lee, C.-C., Hsiao, S.-H., Lin, S.-E., Lin, S.-C., Chung, C.-H., Chung, C.-H., Kao, Y.-R., Wang, Y.-H., & Chen, C.-T. (2013). The emerging role of SOX2 in cell proliferation and survival and its crosstalk with oncogenic signaling in lung cancer. *Stem Cells*, 31(12), 2607-2619. <https://doi.org/10.1002/stem.1518>
- Coffey, K. (2021). Targeting the Hippo pathway in prostate cancer: what's new? *Cancers*, 13(4), 611. <https://doi.org/10.3390/cancers13040611>
- Coleman, M. P., Quaresma, M., Berrino, F., Lutz, J.-M., De Angelis, R., Capocaccia, R., Baili, P., Rachet, B., Gatta, G., & Hakulinen, T. (2008). Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *The Lancet Oncology*, 9(8), 730-756. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(08\)70179-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(08)70179-7)

- Cooner, W. H., Mosley, B., Rutherford Jr, C. L., Beard, J. H., Pond, H. S., Terry, W. J., Igel, T. C., & Kidd, D. D. (2002). Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *The Journal of Urology*, 167(2), 966-974. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)40211-4](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)40211-4)
- Cornford, P., Bellmunt, J., Bolla, M., Briers, E., De Santis, M., Gross, T., Henry, A. M., Joniau, S., Lam, T. B., & Mason, M. D. (2017). EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *European Urology*, 71(4), 630-642. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.002>
- Cox, J. L., Wilder, P. J., Wuebben, E. L., Ouellette, M. M., Hollingsworth, M. A., & Rizzino, A. (2014). Context-dependent function of the deubiquitinating enzyme USP9X in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Biology & Therapy*, 15(8), 1042-1052. <https://doi.org/10.4161/cbt.29182>
- Damaschke, N., Yang, B., Bhusari, S., Svaren, J., & Jarrard, D. (2013). Epigenetic susceptibility factors for prostate cancer with aging. *The Prostate*, 73(16), 1721-1730. <https://doi.org/10.1002/pros.22716>
- Damodaran, S., Lang, J. M., & Jarrard, D. F. (2019). Targeting metastatic hormone sensitive prostate cancer: chemohormonal therapy and new combinatorial approaches. *Journal of Urology*, 201(5), 876-885. <https://doi.org/10.1097/ju.0000000000000117>
- Daniyal, M., Siddiqui, Z. A., Akram, M., Asif, H., Sultana, S., & Khan, A. (2014). Epidemiology, etiology, diagnosis and treatment of prostate cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(22), 9575-9578. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.22.9575>

- De Bono, J., Logothetis, C., Molina, A., Fizazi, K., North, S., Chu, L., Chi, K., Jones, R., Goodman, O., & Saad, F. (2011). COU-AA-301 investigators. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, 364(21), 1995-2005. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1014618>
- De Bono, J. S., Logothetis, C. J., Molina, A., Fizazi, K., North, S., Chu, L., Chi, K. N., Jones, R. J., Goodman Jr, O. B., & Saad, F. (2011). Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 364(21), 1995-2005. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1014618>
- Delom, F., Mohtar, M. A., Hupp, T., & Fessart, D. (2020). The anterior gradient-2 interactome. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 318(1), C40-C47. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00532.2018>
- Descotes, J.-L. (2019). Diagnosis of prostate cancer. *Asian Journal of Urology*, 6(2), 129-136. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2018.11.007>
- Dong, A., Gupta, A., Pai, R. K., Tun, M., & Lowe, A. W. (2011). The human adenocarcinoma-associated gene, AGR2, induces expression of amphiregulin through Hippo pathway co-activator YAP1 activation. *Journal of Biological Chemistry*, 286(20), 18301-18310. <https://doi.org/10.1074/jbc.m110.215707>
- Dong, X., Xue, H., Mo, F., Lin, Y.-y., Lin, D., Wong, N. K., Sun, Y., Wilkinson, S., Ku, A. T., & Hao, J. (2022). Modeling androgen deprivation therapy–induced prostate cancer dormancy and its clinical implications. *Molecular Cancer Research*, 20(5), 782-793. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.mcr-21-1037>
- Efstathiou, E., Abrahams, N. A., Tibbs, R. F., Wang, X., Pettaway, C. A., Pisters, L. L., Mathew, P. F., Do, K.-A., Logothetis, C. J., & Troncoso, P. (2010). Morphologic characterization of preoperatively treated prostate cancer: toward a post-therapy

- histologic classification. *European Urology*, 57(6), 1030-1038.
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.10.020>
- Epstein, J. I. (2010). An update of the gleason grading system. *The Journal of Urology*, 183(2), 433-440. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.10.046>
- Epstein, J. I., Allsbrook Jr, W. C., Amin, M. B., Egevad, L. L., & Committee, I. G. (2005). The 2005 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on gleason grading of prostatic carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology*, 29(9), 1228-1242.
<https://doi.org/10.1097/01.pas.0000173646.99337.b1>
- Epstein, J. I., Egevad, L., Amin, M. B., Delahunt, B., Srigley, J. R., Humphrey, P. A., & Committee, G. (2016). The 2014 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *The American Journal of Surgical Pathology*, 40(2), 244-252.
<https://doi.org/10.1097/pas.0000000000000530>
- Ewing, C. M., Ray, A. M., Lange, E. M., Zuhlke, K. A., Robbins, C. M., Tembe, W. D., Wiley, K. E., Isaacs, S. D., Johng, D., & Wang, Y. (2012). Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *New England Journal of Medicine*, 366(2), 141-149. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1110000>
- Feldman, B. J., & Feldman, D. (2001). The development of androgen-independent prostate cancer. *Nature Reviews Cancer*, 1(1), 34-45.
<https://doi.org/10.1038/35094009>
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D. M., Forman, D., & Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide:

- sources, methods and major patterns in Globocan 2012. *International Journal of Cancer*, 136(5), E359-E386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
- Ferraldeschi, R., Welte, J., Powers, M. V., Yuan, W., Smyth, T., Seed, G., Riisnaes, R., Hedayat, S., Wang, H., & Crespo, M. (2016). Second-generation HSP90 inhibitor onalespib blocks mRNA splicing of androgen receptor variant 7 in prostate cancer cells. *Cancer Research*, 76(9), 2731-2742. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-15-2186>
- Fizazi, K., Scher, H. I., Molina, A., Logothetis, C. J., Chi, K. N., Jones, R. J., Staffurth, J. N., North, S., Vogelzang, N. J., & Saad, F. (2012). 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. *The Lancet Oncology*, 13(10), 983-992. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(12\)70379-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70379-0)
- Francini, E., & Taplin, M. E. (2017). Prostate cancer: developing novel approaches to castration-sensitive disease. *Cancer*, 123(1), 29-42. <https://doi.org/10.1002/cncr.30329>
- Gann, P. H., Fought, A., Deaton, R., Catalona, W. J., & Vonesh, E. (2010). Risk factors for prostate cancer detection after a negative biopsy: a novel multivariable longitudinal approach. *Journal of Clinical Oncology*, 28(10), 1714-1720. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.20.3422>
- Ghazaghi, F., Saffar, H., Yazdani, F., & Etebarian, A. (2021). Clinical significance and prognostic value of SOX2 protein expression in patients with oral squamous cell carcinoma. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, 29(9), 700-705. <https://doi.org/10.1097/pai.0000000000000942>

- Giovannucci, E., Rimm, E. B., Colditz, G. A., Stampfer, M. J., Ascherio, A., Chute, C. C., & Willett, W. C. (1993). A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 85(19), 1571-1579. <https://doi.org/10.1093/jnci/85.19.1571>
- Gkotsamanidou, M., Lazaris, A. C., Spapis, V., Spetsieris, N., & Tsagaraki, P. (2018). Prostate gland pathology. *Clinical Genitourinary Pathology: A Case-Based Learning Approach*, 267-395.
- Gleason, D. F. (1966). Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemotherapy Reports*, 50, 125-128. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.04039.x>.
- Golabek, T., Bukowczan, J., Sobczynski, R., Leszczyszyn, J., & Chlosta, P. L. (2016). The role of micronutrients in the risk of urinary tract cancer. *Archives of Medical Science*, 12(2), 436-447. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.59271>
- Gregory, C. W., Johnson Jr, R. T., Mohler, J. L., French, F. S., & Wilson, E. M. (2001). Androgen receptor stabilization in recurrent prostate cancer is associated with hypersensitivity to low androgen. *Cancer Research*, 61(7), 2892-2898.
- Grönberg, H. (2003). Prostate cancer epidemiology. *The Lancet*, 361(9360), 859-864. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)12713-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)12713-4)
- Grossmann, M., Cheung, A. S., & Zajac, J. D. (2013). Androgens and prostate cancer; pathogenesis and deprivation therapy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 27(4), 603-616. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.05.001>
- Gupta, A., Wodziak, D., Tun, M., Bouley, D. M., & Lowe, A. W. (2013). Loss of anterior gradient 2 (Agr2) expression results in hyperplasia and defective lineage maturation in the murine stomach. *Journal of Biological Chemistry*, 288(6), 4321-4333. <https://doi.org/10.1074/jbc.m112.433086>

- Haile, S., & Sadar, M. D. (2011). Androgen receptor and its splice variants in prostate cancer. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 68, 3971-3981. <https://doi.org/10.1007/s00018-011-0766-7>
- Hammes, S. R., & Levin, E. R. (2019). Impact of estrogens in males and androgens in females. *The Journal of Clinical Investigation*, 129(5), 1818-1826. <https://doi.org/10.1172/jci125755>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Helsen, C., Dubois, V., Verfaillie, A., Young, J., Trekels, M., Vancraenenbroeck, R., De Maeyer, M., & Claessens, F. (2012). Evidence for DNA-binding domain–ligand-binding domain communications in the androgen receptor. *Molecular and Cellular Biology*. <https://doi.org/10.1128/mcb.00151-12>
- Holzbeierlein, J., Lal, P., LaTulippe, E., Smith, A., Satagopan, J., Zhang, L., Ryan, C., Smith, S., Scher, H., & Scardino, P. (2004). Gene expression analysis of human prostate carcinoma during hormonal therapy identifies androgen-responsive genes and mechanisms of therapy resistance. *The American Journal of Pathology*, 164(1), 217-227. [https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)63112-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)63112-4)
- Hrstka, R., Brychtova, V., Fabian, P., Vojtesek, B., & Svoboda, M. (2013). AGR2 predicts tamoxifen resistance in postmenopausal breast cancer patients. *Disease Markers*, 35(4), 207-212. <https://doi.org/10.1155/2013/761537>
- Hrstka, R., Nenutil, R., Fourtouna, A., Maslon, M., Naughton, C., Langdon, S., Murray, E., Larionov, A., Petráková, K., & Muller, P. (2010). The pro-metastatic protein anterior gradient-2 predicts poor prognosis in tamoxifen-treated breast cancers. *Oncogene*, 29(34), 4838-4847. <https://doi.org/10.1038/onc.2010.228>

- Huggins, C., & Hodges, C. V. (1941). Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Research*, 1(4), 293-297.
<https://doi.org/10.3322/canjclin.22.4.232>
- Huggins, C., & Hodges, C. V. (2002). Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *The Journal of Urology*, 168(1), 9-12.
[https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(05\)64820-3](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(05)64820-3)
- Hüser, L., Novak, D., Umansky, V., Altevogt, P., & Utikal, J. (2018). Targeting SOX2 in anticancer therapy. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 22(12), 983-991.
<https://doi.org/10.1080/14728222.2018.1538359>
- Ittmann, M. (2018). Anatomy and histology of the human and murine prostate. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(5), a030346.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030346>
- Ja, L. (2008). Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res*, 68, 6407-6415.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-07-5997>
- Jayadevappa, R., Chhatre, S., Johnson, J. C., & Malkowicz, S. B. (2011). Association between ethnicity and prostate cancer outcomes across hospital and surgeon volume groups. *Health Policy*, 99(2), 97-106.
<https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2010.07.014>
- Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Hao, Y., Xu, J., & Thun, M. J. (2009). Cancer statistics, 2009. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 59(4), 225-249.
<https://doi.org/10.3322/caac.20006>

- Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Murray, T., Xu, J., Smigal, C., & Thun, M. J. (2006). Cancer statistics, 2006. *CA-Atlanta-*, 56(2), 106. <https://doi.org/10.3322/canjclin.56.2.106>
- Jiang, L., Yang, K.-h., Tian, J.-h., Guan, Q.-l., Yao, N., Cao, N., Mi, D.-h., Wu, J., Ma, B., & Yang, S.-h. (2010). Efficacy of antioxidant vitamins and selenium supplement in prostate cancer prevention: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition and Cancer*, 62(6), 719-727. <https://doi.org/10.1080/01635581.2010.494335>
- Kaleem, Z., Swanson, P. E., Vollmer, R. T., & Humphrey, P. A. (1998). Prostatic adenocarcinoma with atrophic features: a study of 202 consecutive completely embedded radical prostatectomy specimens. *American Journal of Clinical Pathology*, 109(6), 695-703. <https://doi.org/10.1093/ajcp/109.6.695>
- Kamangar, F., Dores, G. M., & Anderson, W. F. (2023). Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *Journal of Clinical Oncology*, 41(34), 5209-5224. <https://doi.org/10.1200/jco.23.00864>
- Kantoff, P. W., Higano, C. S., Shore, N. D., Berger, E. R., Small, E. J., Penson, D. F., Redfern, C. H., Ferrari, A. C., Dreicer, R., & Sims, R. B. (2010). Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 363(5), 411-422. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1001294>
- Katz, B., Reis, S. T., Viana, N. I., Morais, D. R., Moura, C. M., Dip, N., Silva, I. A., Iscaife, A., Srougi, M., & Leite, K. R. (2014). Comprehensive study of gene and microRNA expression related to epithelial-mesenchymal transition in prostate cancer. *Plos One*, 9(11), e113700. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113700>

- Kearns, J. T., Matulay, J. T., Anderson, W. E., Hetherington, T. C., Grigg, C., Zhu, J., Gaston, K. E., Riggs, S. B., Burgess, E. F., & Clark, P. E. (2021). Impact of 5-ALPHA reductase inhibitor use on prostate cancer risk at the time of urology referral. In: *American Society of Clinical Oncology*. <https://doi.org/10.1097/upj.0000000000000257>
- Kelberman, D., Rizzoti, K., Avilion, A., Bitner-Glindzicz, M., Cianfarani, S., Collins, J., Chong, W. K., Kirk, J. M., Achermann, J. C., & Ross, R. (2006). Mutations within Sox2/SOX2 are associated with abnormalities in the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in mice and humans. *The Journal of Clinical Investigation*, 116(9), 2442-2455. <https://doi.org/10.1172/jci28658>
- Khan, H. M., & Cheng, H. H. (2022). Germline genetics of prostate cancer. *The Prostate*, 82, S3-S12. <https://doi.org/10.1002/pros.24340>
- Khatiwada, P., Dhakal, B., & Adhikari, G. (2024). Understanding prostate cancer: causes, risks, diagnosis, and treatment. *The American Journal of Patient Health Info*, 1(01).
- Kheirandish, P., & Chinegwundoh, F. (2011). Ethnic differences in prostate cancer. *British Journal of Cancer*, 105(4), 481-485. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.273>
- Khmara, T. V., Vlasova, O. V., Bilyk, Y. O., Kryvchanska, M. I., Vlasova, K. V., Stravskyy, Y. S., & Fedoniuk, L. Y. (2023). Features of prenatal morphogenesis and peculiarities of the utriculus prostat ticus fetal anatomy. *Polski Merkurusz Lekarski*, 28(2), 41-45. <https://doi.org/10.36740/merkur202302105>
- Kiciński, M., Vangronsveld, J., & Nawrot, T. S. (2011). An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: a meta-analysis. *Plos One*, 6(10), e27130. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027130>

- Klein, E., Thompson, I., Tangen, C., Lucia, M., Goodman, P., Minasian, L., Ford, L., Parnes, H., Gaziano, J., & Karp, D. (2012). Vitamin E and the risk of prostate cancer: Updated results of the Selenium and vitamin E cancer prevention trial.
- Klotz, L., Vesprini, D., Sethukavalan, P., Jethava, V., Zhang, L., Jain, S., Yamamoto, T., Mamedov, A., & Loblaw, A. (2015). Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 33(3), 272-277. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.55.1192>
- Knudsen, K. E., & Scher, H. I. (2009). Starving the addiction: new opportunities for durable suppression of AR signaling in prostate cancer. *Clinical Cancer Research*, 15(15), 4792-4798. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-08-2660>
- Kregel, S., Kiriluk, K. J., Rosen, A. M., Cai, Y., Reyes, E. E., Otto, K. B., Tom, W., Paner, G. P., Szmulewitz, R. Z., & Vander Griend, D. J. (2013). Sox2 is an androgen receptor-repressed gene that promotes castration-resistant prostate cancer. *Plos One*, 8(1), e53701. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053701>
- LaFlamme, B. (2014). PRKCI and SOX2 drive lung cancer. *Nature Genetics*, 46(4), 325-325.
- Lai, Y.-J., Tsai, J.-C., Tseng, Y.-T., Wu, M.-S., Liu, W.-S., Lam, H.-I., Yu, J.-H., Nozell, S. E., & Benveniste, E. N. (2017). Small G protein rac GTPases regulate the maintenance of glioblastoma stem-like cells in vitro and in vivo. *Oncotarget*, 8(11), 18031. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14949>
- Lange, E. M., Salinas, C. A., Zuhlke, K. A., Ray, A. M., Wang, Y., Lu, Y., Ho, L. A., Luo, J., & Cooney, K. A. (2012). Early onset prostate cancer has a significant genetic component. *The Prostate*, 72(2), 147-156. <https://doi.org/10.1002/pros.21414>

- Leach, D. A., Fernandes, R. C., & Bevan, C. L. (2022). Cellular specificity of androgen receptor, coregulators, and pioneer factors in prostate cancer. *Endocrine Oncology*, 2(1), R112-R131. <https://doi.org/10.1530/eo-22-0065>
- Lepreux, S., Bioulac-Sage, P., & Chevet, E. (2011). Differential expression of the anterior gradient protein-2 is a conserved feature during morphogenesis and carcinogenesis of the biliary tree. *Liver International*, 31(3), 322-328. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02438.x>
- Levitt, J. M., & Slawin, K. M. (2007). Prostate-specific antigen and prostate-specific antigen derivatives as predictors of benign prostatic hyperplasia progression. *Current Urology Reports*, 8, 269-274. <https://doi.org/10.1007/s11934-007-0072-y>
- Li, D., Zhao, L.-N., Zheng, X.-L., Lin, P., Lin, F., Li, Y., Zou, H.-F., Cui, R.-J., Chen, H., & Yu, X.-G. (2014). Sox2 is involved in paclitaxel resistance of the prostate cancer cell line PC-3 via the PI3K/Akt pathway. *Molecular Medicine Reports*, 10(6), 3169-3176. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2630>
- Li, Z., Zhu, Q., Chen, H., Hu, L., Negi, H., Zheng, Y., Ahmed, Y., Wu, Z., & Li, D. (2016). Binding of anterior gradient 2 and estrogen receptor- α : dual critical roles in enhancing fulvestrant resistance and IGF-1-induced tumorigenesis of breast cancer. *Cancer Letters*, 377(1), 32-43. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.04.003>
- Lin, F., Lin, P., Zhao, D., Chen, Y., Xiao, L., Qin, W., Li, D., Chen, H., Zhao, B., & Zou, H. (2012). SOX2 targets cyclin E, p27 and survivin to regulate androgen-independent human prostate cancer cell proliferation and apoptosis. *Cell Proliferation*, 45(3), 207-216. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.2012.00812.x>

- Lotan, T. L., Tomlins, S. A., Bismar, T. A., Van der Kwast, T. H., Grignon, D., Egevad, L., Kristiansen, G., Pritchard, C. C., Rubin, M. A., & Bubendorf, L. (2020). Report from the international society of urological pathology (ISUP) consultation conference on molecular pathology of urogenital cancers. I. molecular biomarkers in prostate cancer. *The American Journal of Surgical Pathology*, 44(7), e15-e29. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000001450>
- Lucia, M. S., Epstein, J. I., Goodman, P. J., Darke, A. K., Reuter, V. E., Civantos, F., Tangen, C. M., Parnes, H. L., Lippman, S. M., & La Rosa, F. G. (2007). Finasteride and high-grade prostate cancer in the prostate cancer prevention trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 99(18), 1375-1383. <https://doi.org/10.1093/jnci/djm117>
- Lundgren, P. O., Kjellman, A., Norming, U., & Gustafsson, O. (2020). Association between dihydrotestosterone and long-term risk for prostate cancer mortality: A prospective cohort study. *The Prostate*, 80(10), 777-781. <https://doi.org/10.1002/pros.23991>
- Lynch, H. T., Kosoko-Lasaki, O., Leslie, S. W., Rendell, M., Shaw, T., Snyder, C., D'Amico, A. V., Buxbaum, S., Isaacs, W. B., & Loeb, S. (2016). Screening for familial and hereditary prostate cancer. *International Journal of Cancer*, 138(11), 2579-2591. <https://doi.org/10.1002/ijc.29949>
- Madden, E., Logue, S. E., Healy, S. J., Manie, S., & Samali, A. (2019). The role of the unfolded protein response in cancer progression: from oncogenesis to chemoresistance. *Biology of the Cell*, 111(1), 1-17. <https://doi.org/10.1111/boc.201800050>
- Mahmoud, M. H., Alorabi, M. O., Ali, D. M., Kelany, M. R., & Ismail, S. S. (2024). Importance of PSA kinetics as a prognostic factor in locally advanced/metastatic

- prostate cancer patients with prior androgen deprivation therapy. *QJM: An International Journal of Medicine*, 117(Supplement_2), hcae175. 607.
<https://doi.org/10.1093/qjmed/hcae175.607>
- Martisova, A., Sommerova, L., Krejci, A., Selingerova, I., Kolarova, T., Zavadil Kokas, F., Holanek, M., Podhorec, J., Kazda, T., & Hrstka, R. (2022). Identification of AGR2 gene-specific expression patterns associated with epithelial-mesenchymal transition. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(18), 10845.
- Maughan, B. L., & Antonarakis, E. S. (2015). Androgen pathway resistance in prostate cancer and therapeutic implications. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 16(10), 1521-1537. <https://doi.org/10.3390/ijms231810845>
- Mikolajczyk, S. D., Catalona, W. J., Evans, C. L., Linton, H. J., Millar, L. S., Marker, K. M., Katir, D., Amirkhan, A., & Rittenhouse, H. G. (2004). Proenzyme forms of prostate-specific antigen in serum improve the detection of prostate cancer. *Clinical Chemistry*, 50(6), 1017-1025.
<https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.026823>
- Mills, K. R., Misra, J., & Torabifard, H. (2024). Allosteric modulation of the YAP/TAZ-TEAD interaction by palmitoylation and small-molecule inhibitors. *The Journal of Physical Chemistry B*, 128(16), 3795-3806.
<https://doi.org/10.1021/acs.jpcb.3c07073>
- Mohamed, D. I., Kamel, A. A., & Kherbetawy, M. K. (2024). Assessment of immunohistochemical expression of SOX2 and its prognostic significance in prostatic adenocarcinoma. *Suez Canal University Medical Journal*, 27(1), 65-72.
<https://dx.doi.org/10.21608/scumj.2024.343084>
- Montgomery, R. B., Mostaghel, E. A., Vessella, R., Hess, D. L., Kalhorn, T. F., Higano, C. S., True, L. D., & Nelson, P. S. (2008). Maintenance of intratumoral androgens

- in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Research*, 68(11), 4447-4454. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-08-0249>
- Mostaghel, E. A. (2013). Steroid hormone synthetic pathways in prostate cancer. *Translational Andrology and Urology*, 2(3), 212. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2013.09.16>
- Mottet, N., Bellmunt, J., Briers, E., Van den Bergh, R., Bolla, M., Van Casteren, N., Cornford, P., Culine, S., Joniau, S., & Lam, T. (2015). Guidelines on prostate cancer. *European Association of Urology*, 56, e137. book
- Neeb, A., Hefele, S., Bormann, S., Parson, W., Adams, F., Wolf, P., Miernik, A., Schoenthaler, M., Kroenig, M., & Wilhelm, K. (2014). Splice variant transcripts of the anterior gradient 2 gene as a marker of prostate cancer. *Oncotarget*, 5(18), 8681. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2365>
- Nemesure, B., Wu, S.-Y., Hennis, A., & Leske, M. C. (2013). Family history of prostate cancer in a black population. *Journal of Immigrant and Minority Health*, 15, 1107-1112. <https://doi.org/10.1007/s10903-012-9710-7>
- Nerli, R., Sharma, M., & Ghagane, S. C. (2021). Transrectal ultrasonography and biopsy of the prostate. *Indian Journal of Health Sciences and Biomedical Research Kleu*, 14(2), 188-193. https://doi.org/10.4103/kleuhsj.kleuhsj_5_19
- Nguyen, H. G., Conn, C. S., Kye, Y., Xue, L., Forester, C. M., Cowan, J. E., Hsieh, A. C., Cunningham, J. T., Truillet, C., & Tameire, F. (2018). Development of a stress response therapy targeting aggressive prostate cancer. *Science Translational Medicine*, 10(439), eaar2036. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aar2036>
- Nuhn, P., De Bono, J. S., Fizazi, K., Freedland, S. J., Grilli, M., Kantoff, P. W., Sonpavde, G., Sternberg, C. N., Yegnasubramanian, S., & Antonarakis, E. S. (2019). Update

- on systemic prostate cancer therapies: management of metastatic castration-resistant prostate cancer in the era of precision oncology. *European Urology*, 75(1), 88-99. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.03.028>
- Oelke, M., Bachmann, A., Descazeaud, A., Emberton, M., Gravas, S., Michel, M. C., N'dow, J., Nordling, J., & de la Rosette, J. J. (2013). EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *European Urology*, 64(1), 118-140. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.004>
- Öğüt, S. (2017). *Prostat kanserli hastalarda radyoterapi uygulamalarında miRNA-34a ve miRNA-521 ekspresyon düzeylerinin incelenmesi* Sakarya Üniversitesi (Turkey).
- Orrason, A. W., Westerberg, M., Albertsen, P., Stycke, J., Robinson, D., Garmo, H., & Stattin, P. (2022). Diagnostic activity impacts lifetime risk of prostate cancer diagnosis more strongly than life expectancy. *Plos One*, 17(11), e0277784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277784>
- Ortiz, A. B., Garcia, D., Vicente, Y., Palka, M., Bellas, C., & Martin, P. (2017). Prognostic significance of cyclin D1 protein expression and gene amplification in invasive breast carcinoma. *Plos One*, 12(11), e0188068. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188068>
- Otsubo, T., Akiyama, Y., Yanagihara, K., & Yuasa, Y. (2008). SOX2 is frequently downregulated in gastric cancers and inhibits cell growth through cell-cycle arrest and apoptosis. *British Journal of Cancer*, 98(4), 824-831. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604193>
- Park, S.-W., Zhen, G., Verhaeghe, C., Nakagami, Y., Nguyen, L. T., Barczak, A. J., Killeen, N., & Erle, D. J. (2009). The protein disulfide isomerase AGR2 is

- essential for production of intestinal mucus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(17), 6950-6955. [https://doi.org/ 10.1073/pnas.0808722106](https://doi.org/10.1073/pnas.0808722106)
- Parker, C., Nilsson, S., Heinrich, D., Helle, S. I., O'Sullivan, J. M., Fosså, S. D., Chodacki, A., Wiechno, P., Logue, J., & Seke, M. (2013). Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 369(3), 213-223. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213755>
- Pillai, M. (2018). *The identification and study of transcription factors and co-factors other than androgen receptor that could have important role in the regulation of gene expression in prostate tumor*
- Quintanal-Villalonga, A., Durani, V., Sabet, A., Redin, E., Kawasaki, K., Shafer, M., Karthaus, W. R., Zaidi, S., Zhan, Y. A., & Manoj, P. (2023). Exportin 1 inhibition prevents neuroendocrine transformation through SOX2 down-regulation in lung and prostate cancers. *Science Translational Medicine*, 15(707), eadf7006. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adf7006>
- Rachmadi, L., Siregar, N. C., Kanoko, M., Andrijono, A., Bardosono, S., Suryandari, D. A., Sekarutami, S. M., & Hernowo, B. S. (2019). Role of cancer stem cell, apoptotic factor, DNA repair, and telomerase toward radiation therapy response in stage IIIB cervical cancer. *Oman Medical Journal*, 34(3), 224. <https://doi.org/10.5001/omj.2019.43>
- Ramachandran, V., Arumugam, T., Wang, H., & Logsdon, C. D. (2008). Anterior gradient 2 is expressed and secreted during the development of pancreatic cancer and promotes cancer cell survival. *Cancer Research*, 68(19), 7811-7818. [https://doi.org/ 10.1158/0008-5472.CAN-08-1320](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-1320)
- Rebbeck, T. R. (2017). Prostate cancer genetics: variation by race, ethnicity, and geography. *Seminars in radiation oncology*,

- Reynard, J., Brewster, S., & Biers, S. (2013). *Oxford Handbook of Urology*. OUP oxford.
- Rice, M. A., Hsu, E.-C., Aslan, M., Ghoochani, A., Su, A., & Stoyanova, T. (2019). Loss of Notch1 activity inhibits prostate cancer growth and metastasis and sensitizes prostate cancer cells to antiandrogen therapies. *Molecular Cancer Therapeutics*, 18(7), 1230-1242. [https://doi.org/ 10.1158/1535-7163.MCT-18-0804](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-18-0804)
- Ritch, C. R., & Cookson, M. S. (2016). Advances in the management of castration resistant prostate cancer. *Bmj*, 355. [https://doi.org/ 10.1136/bmj.i4405](https://doi.org/10.1136/bmj.i4405)
- Rybak, A. P., & Tang, D. (2013). SOX2 plays a critical role in EGFR-mediated self-renewal of human prostate cancer stem-like cells. *Cellular Signalling*, 25(12), 2734-2742. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2013.08.041>
- Saad, F., Gleason, D. M., Murray, R., Tchekmedyian, S., Venner, P., Lacombe, L., Chin, J. L., Vinholes, J. J., Goas, J. A., & Chen, B. (2002). A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 94(19), 1458-1468. <https://doi.org/10.1093/jnci/94.19.1458>
- Salinas, C. A., Tsodikov, A., Ishak-Howard, M., & Cooney, K. A. (2014). Prostate cancer in young men: an important clinical entity. *Nature Reviews Urology*, 11(6), 317-323. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.91>
- SamirKumarPatra, S. N. A. (2023). Overexpression of SOX2 gene by histone modifications: SOX2 enhances human prostate and breast cancer progression by prevention of apoptosis and enhancing cell proliferation. *Oncology*, 101, 591-608. [https://doi.org/ 10.1159/000531195](https://doi.org/10.1159/000531195)
- Savin, Z., Shem-Tov Dlugy, A., Grinbaum, M., Mendelson, T., Lifshitz, K., Mano, R., Keren-Paz, G., Bar-Yosef, Y., Neeman, R., & Yossepowitch, O. (2024). Do 5-alpha reductase inhibitors influence the features of suspicious lesions on magnetic

- resonance imaging and targeted biopsy results for prostate cancer diagnosis? *Diagnostics*, 14(22), 2567. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14222567>
- Schaeffer, E. M., Srinivas, S., Adra, N., An, Y., Barocas, D., Bitting, R., Bryce, A., Chapin, B., Cheng, H. H., & D'Amico, A. V. (2023). Prostate cancer, version 4.2023, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 21(10), 1067-1096. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0050>
- Scher, H. I., Fizazi, K., Saad, F., Taplin, M.-E., Sternberg, C. N., Miller, K., De Wit, R., Mulders, P., Chi, K. N., & Shore, N. D. (2012). Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *New England Journal of Medicine*, 367(13), 1187-1197. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207506>
- Schweizer, M. T., Antonarakis, E. S., Wang, H., Ajiboye, A. S., Spitz, A., Cao, H., Luo, J., Haffner, M. C., Yegnasubramanian, S., & Carducci, M. A. (2015). Effect of bipolar androgen therapy for asymptomatic men with castration-resistant prostate cancer: results from a pilot clinical study. *Science Translational Medicine*, 7(269), 269ra262-269ra262. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3010563>
- Selman, S. H. (2011). The McNeal prostate: a review. *Urology*, 78(6), 1224-1228. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.07.1395>
- Serfling, R., Shulman, M., Thompson, G., Xiao, Z., Benaim, E., Roehrborn, C. G., & Rittmaster, R. (2007). Quantifying the impact of prostate volumes, number of biopsy cores and 5 α -reductase inhibitor therapy on the probability of prostate cancer detection using mathematical modeling. *The Journal of Urology*, 177(6), 2352-2356. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.01.116>
- Siegel, R., Naishadham, D., & Jemal, A. (2013). Cancer statistics, 2013. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 63(1), 11-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21166>

- Simoes, G. F., Sakuramoto, P., dos Santos, C. B., Furlan, N. K. C., & Augusto, T. M. (2018). An overview on prostate pathophysiology: new insights into prostate cancer clinical diagnosis. *Pathophysiology-Altered Physiological States*, 2018.
- Singh, S. K., Clarke, I. D., Hide, T., & Dirks, P. B. (2004). Cancer stem cells in nervous system tumors. *Oncogene*, 23(43), 7267-7273. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207946>
- Singh, S. K., Clarke, I. D., Terasaki, M., Bonn, V. E., Hawkins, C., Squire, J., & Dirks, P. B. (2003). Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Research*, 63(18), 5821-5828.
- Spencer, J., Watson, J., Lubahn, D., Joseph, D., French, F., Wilson, E., & Graves, J. M. (1991). The androgen receptor gene is located on a highly conserved region of the X chromosomes of marsupial and monotreme as well as eutherian mammals. *Journal of Heredity*, 82(2), 134-139. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jhered.a111047>
- Srigley, J. R., Delahunt, B., & Evans, A. J. (2012). Therapy-associated effects in the prostate gland. *Histopathology*, 60(1), 153-165. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.04079.x>
- Stamey, T. A., McNeal, J. E., Freiha, F. S., & Redwine, E. (1988). Morphometric and clinical studies on 68 consecutive radical prostatectomies. *The Journal of Urology*, 139(6), 1235-1240. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)42876-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)42876-x)
- Stanbrough, M., Bubley, G. J., Ross, K., Golub, T. R., Rubin, M. A., Penning, T. M., Febbo, P. G., & Balk, S. P. (2006). Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Research*, 66(5), 2815-2825. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-4000>

- Stendahl, M., Kronblad, Å., Rydén, L., Emdin, S., Bengtsson, N.-O., & Landberg, G. (2004). Cyclin D1 overexpression is a negative predictive factor for tamoxifen response in postmenopausal breast cancer patients. *British Journal of Cancer*, 90(10), 1942-1948. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601831>
- Takabatake, K., Konishi, H., Arita, T., Kataoka, S., Shibamoto, J., Furuke, H., Takaki, W., Shoda, K., Shimizu, H., & Yamamoto, Y. (2021). Anterior gradient 2 regulates cancer progression in TP53-wild-type esophageal squamous cell carcinoma. *Oncology Reports*, 46(6), 1-11. <https://doi.org/10.3892/or.2021.8211>
- Takahashi, K., & Yamanaka, S. (2006). Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 126(4), 663-676. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>
- Taplin, M. E., & Balk, S. P. (2004). Androgen receptor: a key molecule in the progression of prostate cancer to hormone independence. *Journal of Cellular Biochemistry*, 91(3), 483-190. <https://doi.org/10.1002/jcb.10653>
- Tepper, C. G., Boucher, D. L., Ryan, P. E., Ma, A.-H., Xia, L., Lee, L.-F., Pretlow, T. G., & Kung, H.-J. (2002). Characterization of a novel androgen receptor mutation in a relapsed CWR22 prostate cancer xenograft and cell line. *Cancer Research*, 62(22), 6606-6614.
- Têtu, B. (2008). Morphological changes induced by androgen blockade in normal prostate and prostatic carcinoma. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 22(2), 271-283. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2008.01.005>
- Thompson, I. M., Goodman, P. J., Tangen, C. M., Lucia, M. S., Miller, G. J., Ford, L. G., Lieber, M. M., Cespedes, R. D., Atkins, J. N., & Lippman, S. M. (2003). The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 349(3), 215-224. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030660>

- Thomsen, F. B., Røder, M. A., Hvarnæs, H., Iversen, P., & Brasso, K. (2013). Active surveillance can reduce overtreatment in patients with low-risk prostate cancer. *Histopathology*, 2(18), 10.18.
- Vaddi, P. K., Starnes, M. A., Cao, H., & Chen, S. (2019). Elimination of SOX2/OCT4-associated prostate cancer stem cells blocks tumor development and enhances therapeutic response. *Cancers*, 11(9), 1331. <https://doi.org/10.3390/cancers11091331>
- Vasiljeva, O., Hostetter, D. R., Moore, S. J., & Winter, M. B. (2019). The multifaceted roles of tumor-associated proteases and harnessing their activity for prodrug activation. *Biological Chemistry*, 400(8), 965-977. <https://doi.org/10.1515/hsz-2018-0451>
- Verma, S., & Rajesh, A. (2011). A clinically relevant approach to imaging prostate cancer. *American Journal of Roentgenology*, 196(3_supplement), S1-S10. <https://doi.org/10.2214/AJR.09.7196>
- Waltering, K. K., Helenius, M. A., Sahu, B., Manni, V., Linja, M. J., Janne, O. A., & Visakorpi, T. (2009). Increased expression of androgen receptor sensitizes prostate cancer cells to low levels of androgens. *Cancer Research*, 69(20), 8141-8149. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-0919>
- Wambach, M., Montani, M., Runz, J., Stephan, C., Jung, K., Moch, H., Eberli, D., Bernhardt, M., Hommerding, O., & Kreft, T. (2024). Clinical implications of AGR2 in primary prostate cancer: Results from a large-scale study. *APMIS*, 132(4), 256-266. <https://doi.org/10.1111/apm.13382>
- Wang, S., Kozarek, J., Russell, R., Drescher, M., Khan, A., Kundra, V., Barry, K. H., Naslund, M., & Siddiqui, M. M. (2024). Diagnostic performance of prostate-specific antigen density for detecting clinically significant prostate cancer in the

- era of magnetic resonance imaging: a systematic review and meta-analysis. *European Urology Oncology*, 7(2), 189-203. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.08.002>
- Wang, S., Tie, J., Wang, R., Hu, F., Gao, L., Wang, W., Wang, L., Li, Z., Hu, S., & Tang, S. (2015). SOX2, a predictor of survival in gastric cancer, inhibits cell proliferation and metastasis by regulating PTEN. *Cancer Letters*, 358(2), 210-219. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.12.045>
- Wegner, M. (2010). All purpose Sox: the many roles of Sox proteins in gene expression. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 42(3), 381-390. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2009.07.006>
- Weina, K., & Utikal, J. (2014). SOX2 and cancer: current research and its implications in the clinic. *Clinical and Translational Medicine*, 3, 1-10. <https://doi.org/10.1186/2001-1326-3-19>
- Westaby, D., Viscuse, P. V., Ravilla, R., de la Maza, M., Hahn, A., Sharp, A., de Bono, J., Aparicio, A., & Fleming, M. T. (2021). Beyond the androgen receptor: The sequence, the Mutants, and new avengers in the treatment of castrate-resistant metastatic prostate cancer. *American Society of Clinical Oncology*.
- Wodziak, D., Dong, A., Basin, M. F., & Lowe, A. W. (2016). Anterior gradient 2 (AGR2) induced epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling is essential for murine pancreatitis-associated tissue regeneration. *Plos One*, 11(10), e0164968.
- Wu, I., & Modlin, C. S. (2012). Disparities in prostate cancer in African American men: what primary care physicians can do. *Cleve Clin J Med*, 79(5), 313-320.
- Wuebben, E. L., Wilder, P. J., Cox, J. L., Grunkemeyer, J. A., Caffrey, T., Hollingsworth, M. A., & Rizzino, A. (2016). SOX2 functions as a molecular rheostat to control

- the growth, tumorigenicity and drug responses of pancreatic ductal adenocarcinoma cells. *Oncotarget*, 7(23), 34890.
- Xie, J., Kusnadi, E. P., Furic, L., & Selth, L. A. (2021). Regulation of mRNA translation by hormone receptors in breast and prostate cancer. *Cancers*, 13(13), 3254.
- Yan, T., Wang, H., Ma, X., Cao, J., Tong, Y., Guo, L., & Lu, R. (2023). Clinical value of serum and tissue AGR2 for diagnosis and prognosis in epithelial ovarian cancer. *Biomarkers in Medicine*, 17(6), 325-336.
- Yeh, S., & Chang, C. (1996). Cloning and characterization of a specific coactivator, ARA70, for the androgen receptor in human prostate cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(11), 5517-5521.
- Yeh, S., Chang, H.-C., Miyamoto, H., Takatera, H., Rahman, M., Kang, H.-Y., Thin, T. H., Lin, H.-K., & Chang, C. (1999). Differential induction of the androgen receptor transcriptional activity by selective androgen receptor coactivators. *The Keio Journal of Medicine*, 48(2), 87-92.
- Yencilek, F., Koca, O., & Kuru, M. (2018). Diagnosis in Prostate Cancer/Prostat Kanserinde Tani. Nuclear medicine seminars,
- Youseff, H. (1977). Endodontic endosseous crown implant. *Egyptian Dental Journal*, 23(1), 57-68.
- Yu, X., Cates, J. M., Morrissey, C., You, C., Grabowska, M. M., Zhang, J., DeGraff, D. J., Strand, D. W., Franco, O. E., & Lin-Tsai, O. (2014). SOX2 expression in the developing, adult, as well as, diseased prostate. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 17(4), 301-309.
- Yu, X., & Yi, P. (2021). Structural insights of transcriptionally active, full-length androgen receptor coactivator complexes. *Journal of the Endocrine Society*, 5(Suppl1), A817.

- Zaichick, V., & Zaichick, S. (2016). Variations in concentration and distribution of several androgen-dependent and-independent trace elements in nonhyperplastic prostate gland tissue throughout adulthood. *Journal of Andrology & Gynaecology*, 4(1), 1-10.
- Zamzam, Y., Abdelmonem Zamzam, Y., Aboalsoud, M., & Harras, H. (2021). The utility of SOX2 and AGR2 biomarkers as early predictors of tamoxifen resistance in ER-positive breast cancer patients. *International Journal of Surgical Oncology*, 2021(1), 9947540. <https://doi.org/10.1155/2021/9947540>
- Zhang, H. L., Yang, L. F., Zhu, Y., Yao, X. D., Zhang, S. L., Dai, B., Zhu, Y. P., Shen, Y. J., Shi, G. H., & Ye, D. W. (2011). Serum miRNA-21: elevated levels in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer and potential predictive factor for the efficacy of docetaxel-based chemotherapy. *The Prostate*, 71(3), 326-331. <https://doi.org/10.1002/pros.21246>
- Zhang, J. S., Gong, A., Cheville, J. C., Smith, D. I., & Young, C. Y. (2005). AGR2, an androgen-inducible secretory protein overexpressed in prostate cancer. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 43(3), 249-259. <https://doi.org/10.1002/gcc.20188>
- Zhang, K., Li, Y., Kong, X., Lei, C., Yang, H., Wang, N., Wang, Z., Chang, H., & Xuan, L. (2023). AGR2: a secreted protein worthy of attention in diagnosis and treatment of breast cancer. *Frontiers in Oncology*, 13, 1195885. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1195885>
- Zhang, S., & Cui, W. (2014). Sox2, a key factor in the regulation of pluripotency and neural differentiation. *World Journal of Stem Cells*, 6(3), 305. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v6.i3.305>
- Zhang, Z., Li, H., Deng, Y., Schuck, K., Raulefs, S., Maeritz, N., Yu, Y., Hechler, T., Pahl, A., & Fernandez-Saiz, V. (2021). AGR2-dependent nuclear import of RNA

polymerase II constitutes a specific target of pancreatic ductal adenocarcinoma in the context of wild-type p53. *Gastroenterology*, 161(5), 1601-1614. e1623. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.030>



EKLER

EK-1. Etik Bildirim ve İntihal Beyan Formu

	SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ Graduate School of Health Sciences	
ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU¹		
Öğrencinin Adı ve Soyadı	Mahsa BAYRAMI	
Öğrencinin Numarası		
Ana Bilim Dalı	Tıbbi Biyokimya	
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Doktora	
Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.		
Bölümler	Benzerlik Oranı	Maksimum Benzerlik Oranları
I. Giriş	%15	% 15
II. Genel Bilgiler	%19	% 35
III. Materyal ve Metod	%33	% 35
IV. Bulgular	%15	% 15
V. Tartışma	%2	% 20
<i>Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan alın benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.</i>		

EK-2. Etik Kurul Onay Formu



**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU**



Bölümü : Dekanlık
Servisi : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/785
Konu : Etik Kurul Kararı

26.10.2023

Sayın: Doç. Dr. Esra LALOĞLU
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz
"Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinde kemohormonal tedaviye direncin
belirlenmesinde SOX2 ve AGR2 biyobelirteçlerinin kullanılabilirliğinin araştırılması"
isimli bilimsel tez çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Eki



**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU**



KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Doç. Dr. Esra LALOĞLU
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinde kemohormonal tedaviye direncin belirlenmesinde SOX2 ve AGR2 biyobelirteçlerinin kullanılabilirliğinin araştırılması
KARAR BİLGİLERİ	Toplantı Sayısı:7 Karar No:78	Tarih:26.10.2023
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin BAP tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi.	
	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	