T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ENZALUTAMİD VEYA ABİRATERON KULLANAN PROSTAT KANSERİ TANILI HASTALARDA AR-V7 GEN MUTASYONUNUN TEDAVİ YANITI ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ufuk TUTUCU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mehmet BİLİCİ

ERZURUM-2025

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Ufuk TUTUCU	**Sınav tarihi:** 19 / 08 / 2025
Anabilim Dalı : İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI	
Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Prof.Dr.Mehmet BİLİCİ/ 14.05.2025	
Tezin Konusu ve Başlığı : Enzalutamid veya Abirateron Kullanan Prostat Kanseri Tanılı Hastalarda AR-V7 Genetik Mutasyonunun Tedavi Yanıtı Üzerine Olan Etkisinin Değerlendirilmesi **Belirlenme Tarihi** : 10.06.2024	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi ☐ Klinik Çalışmalar () Prospektif (X) Retrospektif ( ) Kesitsel ☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Mehmet BİLİCİ	İç Hastalıkları Onkoloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Fatih ALBAYRAK	İç Hastalıkları Gastroenteroloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Gülden SİNCAN	İç Hastalıkları Hematoloji	Atatürk Üniversitesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iv**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **v**
TEŞEKKÜR ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **x**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Prostat Kanseri 3
2.1.1. Epidemiyoloji 3
2.1.2. Risk Faktörleri 3
2.1.3. Klinik Bulgular 5
2.1.4. Klinik Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri 6
2.1.4.1. PSA 6
2.1.4.2. Digital Rektal Muayene 7
2.1.4.3. Transrektal Ultrasonografi (TRUS) 8
2.1.4.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) 8
2.1.4.5. Biyopsi 9
2.1.5. Patoloji 9
2.1.5.1. Adenokarsinom 9
2.1.5.2. Gleason Skorlama Sistemi 10
2.1.6. Evreleme 11
2.1.7. Tedavi 13
2.1.7.1. Lokalize Hastalık 13
2.1.7.2. Metastatik Hastalık 14
2.1.7.3. Kastrasyon Duyarlı Hastalık 15
2.1.7.4. Kastrasyon Dirençli Hastalık 16
2.2. Androjen Reseptörü ve Splice Varyantları 18
3. GEREÇ VE YÖNTEM **20**
3.1. Gereç 20

3.2. Yöntem 20
3.2.1. Deparafinizasyon ve RNA izolasyonu 20
3.2.2. RNA Miktar Tayini 22
3.2.3. cDNA Sentezi 22
3.2.4. Gen Ekspresyonu 23
3.2.5. Q-PCR Aşaması 23
3.2.6. RT-PCR Veri Analizi 23
3.3. İstatistiksel Analiz 24
4. BULGULAR 25
5. TARTIŞMA 32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 35
KAYNAKLAR 36

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Yaşa Bağlı Ortalama Normal PSA Değerleri 7
Tablo 2. PI-RADS Skorlama Sistemi 8
Tablo 3. Gleason Skorlarına Göre Belirlenen ISUP Grupları 10
Tablo 4. AJCC ve UICC TNM Evrelemesi 11
Tablo 5. NCCN Kılavuzlarına Göre Risk Sınıflaması 12
Tablo 6. Hastaların Demografik Verileri ve Klinik Bulguları 26
Tablo 7. Abirateron (Grup 1) ve Enzalutamid (Grup 2) kullanan hastalarda ACTB referans genine kıyasla AR-V7 izolasyonu 26
Tablo 8. Tüm hastalar için tanı anındaki ve tedavinin 3. ayındaki PSA değerleri 28
Tablo 9. Abirateron kullanan hastalar (Grup 1) için tanı anındaki ve tedavinin 3. Ayındaki PSA değerleri 28
Tablo 10. Enzalutamid kullanan hastalar (Grup 2) için tanı anındaki ve tedavinin 3. Ayındaki PSA değerleri 28
Tablo 11. Kontrol grubu için tanı anındaki ve tedavinin 3. Ayındaki PSA değerleri 28
Tablo 12. AR-V7 ile tanı anındaki metastaz oranları arasındaki ilişki 30
Tablo 13. AR-V7 ekspresyon düzeyiyle Gleason skorlarının karşılaştırılması 31

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Androjen reseptörü ve varyantları 18
Şekil 2. Abirateron (Grup 1) ve Enzalutamid (Grup 2) kullanan hastalarda ACTB referans genine kıyasla AR-V7 izolasyon grafiği 27

KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH : Adrenokortikotropik Hormon
ADT : Androjen Deprivasyon Tedavisi
AJCC : Amerikan Ortak Kanser Komitesi
AR : Androjen Reseptörü
ARE : Androgen Response Element
AR-V7 : Androjen Reseptör Splice Varyant 7
BPH : Benign Prostat Hiperplazisi
BT : Bilgisayarlı Tomografi
CBP : Kortizol Bağlayan Protein
cDNA : Kopya Deoksiribonükleik Asit
CYP17 : Sitokrom P450 c17
DHT : Dihidrotestosteron
DNA : Deoksiribonükleik Asit
FDA : Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FFPE : Formalin-Fixed Paraffin-Embedded
Ga-68 : Galyum-68
HSP : Heat Shock Protein
ISUP : Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği
LHRH : Luteinize Hormon Salgılatıcı Hormon
MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCCN : Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
NR3C4 : Nuclear Receptor Subfamily3, Group C, Member 4
Q-PCR : Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PCR : Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PET : Pozitron Emisyon Tomografi
PI-RADS : Prostat Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi
PKD : Proteinaz K Sindirim
PSA : Prostat Spesifik Antijen
PSMA : Prostat Spesifik Membran Antijeni
RNA : Ribonükleik Asit

RT-PCR **:** Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu

TNM **:** Malign Tümör Sınıflaması

TRUS **:** Transrektal Ultrasonografi

UICC **:** Uluslararası Kanser Kontrol Birliği

VACURG **:** Veterans Administration Cooperative Urological Research Group

TEŞEKKÜR

Tez aşamasında ve uzmanlık eğitimimde bilgilerini ve tecrübelerini esirgemeyen saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Mehmet BİLİCİ ve yardımlarını esirgemeyen hocam Prof. Dr. Salim Başol TEKİN'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimize katkıda bulunan, bilgi ve tecrübelerini bizden esirgemeyen, klinik ve teorik anlamda gelişimimize katkı sağlayan anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Fuat ERDEM ve Atatürk Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarımıza teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimi boyunca beraber çalıştığım, bu zorlu süreçte her zaman yanımda olan, arkadaşlıkları ve bilgileriyle bana destek olan kıymetli asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda olan ve desteklerini her zaman hissettiğim aileme teşekkür ederim.

Dr. Ufuk TUTUCU

ÖZET

Enzalutamid Veya Abirateron Kullanan Prostat Kanseri Tanılı Hastalarda AR-V7 Gen Mutasyonunun Tedavi Yanıtı Üzerine Olan Etkisinin Değerlendirilmesi

Amaç: Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen ikinci kanser türü olup dünya genelinde kanserden ölüm nedenleri arasında beşinci sırada gelir. Prostat kanseri nedeniyle yılda tahmini olarak 1.600.000 vaka ve 366.000 ölüm bildirilmektedir. Ülkemizde ise akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülür. Prostat kanseri tedavisinde kullanılan çeşitli ajanlar bulunmaktadır. AR-V7 gen mutasyonunun prostat kanserinde ortaya çıkan ilaç direnci ile ilişkisi olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı AR-V7 gen mutasyonunun tedavi yanıtı üzerine olan ilişkisini araştırmaktır.

Materyal ve Metot: Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Medikal Onkoloji kliniğimizde takip edilen 2018-2024 yılları arasındaki enzalutamid veya abirateron kullanan metastatik prostat karsinomu tanılı 30 hasta ile enzalutamid veya abirateron kullanmayan prostat karsinomu tanılı 15 hasta dahil edildi. Bu hastalardan 38 tanesinin tanı anındaki biyopsi parafin bloklarına ulaşıldı. Ulaşılan parafin bloklarından RT-PCR yöntemi ile AR-V7 gen mutasyonu çalışıldı. Hastaların laboratuvar ve klinik bulguları, hasta dosyaları ve hastanemizin otomasyon sistemindeki veriler kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel değerlendirme ve analiz için SPSS istatistik programı kullanıldı.

Bulgular: Hastalar, enzalutamid kullananlar, abirateron kullananlar ve bu iki ilacı da kullanmayanlar (kontrol grubu) olarak 3 gruba ayrıldı. Enzalutamid kullanan hastaların tanı anındaki AR-V7 ekspresyon düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Gleason skorlarına ve metastaz oranlarına bakıldığında AR-V7 ekspresyonu yüksek olan grupta, Gleason skorları ve metastaz oranları daha yüksek olarak tespit edildi. Metastaz durumları veya Gleason skorlarına bakılmaksızın tanı anındaki ortalama PSA değerleri kıyaslandığında, AR-V7 ekspresyonu yüksek olan gruptaki PSA değerleri, kontrol grubuna göre daha yüksek olarak saptandı. Gruplar

arasındaki metastaz oranları ve Gleason skorları benzer olmaması nedeniyle, tedavi sonrası kontrol PSA düzeylerine yönelik net bir karşılaştırma yapılamadı.

Sonuç: AR-V7 gen mutasyonu, daha yüksek gleason skorları ve daha yüksek metastaz oranları nedeniyle kötü prognoz olarak değerlendirilebilir. Ancak, gruplar arasındaki Gleason skorları ve metastaz oranları farklı olması nedeniyle kontrol PSA değerleri ve tedavi yanıtı üzerine net bir yorum yapılamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, AR-V7, enzalutamid, abirateron

ABSTRACT

Evaluation of the Effect of AR-V7 Gene Mutation on Treatment Response in Prostate Cancer Patients Using Enzalutamide or Abiraterone

Objective: Prostate cancer is the second most common type of cancer in men and ranks fifth among cancer-related deaths worldwide. It is estimated that there are approximately 1,600,000 new cases and 366,000 deaths each year due to prostate cancer. In Turkey, it is the second most common malignancy after lung cancer. Various agents are used in the treatment of prostate cancer. The AR-V7 gene mutation is thought to be associated with drug resistance that develops in prostate cancer. The aim of this study is to investigate the relationship between the AR-V7 gene mutation and treatment response.

Materials and Methods: Our study included 30 patients diagnosed with metastatic prostate carcinoma who were being followed up at the Medical Oncology Clinic of Atatürk University Faculty of Medicine between 2018 and 2024 and were receiving enzalutamide or abiraterone, as well as 15 patients with prostate carcinoma who were not using either drug. Diagnostic biopsy paraffin blocks were available for 38 of these patients. AR-V7 gene mutation analysis was performed on sections obtained from the paraffin blocks using the RT-PCR method. The patients' laboratory and clinical data were collected from patient files and the hospital's automation system and compared. Statistical evaluation and analysis were performed using the SPSS statistical software.

Results: Patients were divided into three groups: those treated with enzalutamide, those treated with abiraterone, and those who did not receive either drug (control group). The expression level of AR-V7 at the time of diagnosis was found to be statistically significantly higher in patients treated with enzalutamide. When Gleason scores and metastasis rates were evaluated, the group with high AR-V7 expression demonstrated higher Gleason scores and metastasis rates. When the mean PSA levels at diagnosis were compared regardless of metastasis status or Gleason scores, PSA levels were found to be higher in the high AR-V7 expression group

compared to the control group. Due to the heterogeneity of metastasis rates and Gleason scores between groups, a definitive comparison regarding post-treatment control PSA levels could not be made.

Conclusion: The AR-V7 gene mutation may be considered a marker of poor prognosis due to its association with higher Gleason scores and increased metastasis rates. However, due to the differences in Gleason scores and metastasis rates between the groups, definitive conclusions regarding control PSA levels and treatment response could not be established.

Keywords: Prostate cancer, AR-V7, enzalutamide, abiraterone

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen ikinci kanser türü olup dünya genelinde kanserden ölüm nedenleri arasında beşinci sırada gelir (1). Prostat kanseri nedeniyle yılda tahmini olarak 1.600.000 vaka ve 366.000 ölüm bildirilmektedir (2). Ülkemizde ise akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülür. 2018 yılı sağlık bakanlığı verilerine göre prostat kanseri insidansı 100.000' de 40,3' tür (3).

Tanı anında hastaların yaklaşık %80' i lokalize kanser, %14' ü bölgesel lenf nodlarına yayılım gösterir. %6' ı ileri evrede, yani uzak metastatik olarak saptanır. Lokalize olan ve bölgesel lenf nodlarına yayılım göstermiş prostat kanserlerinde 5 yıllık sağ kalım oranı %100' e yakınken, ileri evre uzak metastatik olanlarda bu oran %36 düzeyindedir (4).

Hastalığın evrelemesine ve tedavi yanıtına göre değişmekle beraber radikal prostatektomi, radyoterapi, brakiterapi, hormonal tedavi, medikal veya cerrahi kastrasyon, kemoterapi gibi tedavi alternatifleri bulunmaktadır.

Enzalutamid, kastrasyon dirençli prostat karsinomunda kullanılan non steroidal anti androjen grubunda bir ajandır. Androjen reseptörüne afinitesi oldukça yüksektir. Dihidrotestosteronun androjen reseptörüne bağlanmasını engeller. Ayrıca androjen reseptörünün nükleer translokasyonunu ve DNA' ya bağlanmasını engeller. Buna bağlı olarak androjen gen ekspresyonunu azaltır.

Abirateron asetat CYP17' yi geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Buna bağlı olarak androjen sentezinde önemli rol oynayan sitokrom p450 c17 inhibisyonu gerçekleşir. 17 alfa hidroksilaz ve 17-20 liyazı bloke eder. Testislerde, tümör hücresinde ve adrenal bezlerde androjen sentezini baskılar.

Androjen reseptörü (AR), androjenden sorumlu genlerin transkripsiyonunu başlatarak, testosteron ve dihidrotestosteron (DHT)' nin aktivitesine ortam hazırlayan, NR3C4 (nuclear receptor subfamily3, group C, member 4) olarak adlandırılan ve

nükleer steroid reseptör ailesinin bir üyesidir. (2) AR-V7 gen mutasyonunun metastatik prostat kanserinde ortaya çıkan ilaç direnci ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir (5).

Bu çalışmada, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Medikal Onkoloji bölümünde takip edilen, enzalutamid veya abirateron kullanan metastatik prostat kanseri tanılı hastaların tanı anındaki biyopsi materyalinden çalışılacak olan AR-V7 gen mutasyonunun tedavi yanıtı üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji

Prostat kanseri, erkeklerde en sık görülen ikinci kanser türü olup, dünya genelinde kanserden ölüm nedenleri arasında beşinci sırada gelir (1). Prostat kanseri nedeniyle yılda tahmini olarak 1.600.000 vaka ve 366.000 ölüm bildirilmektedir (2). Amerika' da bulunan erkeklerin %11' i prostat kanseri tanısıyla takip edilmektedir. Bu oran yaşla birlikte artış göstermektedir (6). Amerika' da ortalama yıllık 268.490 prostat kanseri vakası ve prostat kanseri nedeniyle 34.500 ölüm bildirilmektedir (7).

50 yaşından sonra prostat kanserinin görülme sıklığında belirgin artış gözlenmektedir. Ancak ailede prostat kanseri öyküsü olanlarda 40 yaşından sonra prostat kanseri görülme sıklığı artmaya başlar. Yaş ilerledikçe prostat kanseri riskinde artış görülmektedir. Ortalama tanı konulma yaşı 67 olarak görülmüştür (8).

Dünyada prostat kanseri görülme sıklığı Japonya ve Çin' de en düşük olarak görülmekteyken, Amerika' da yaşayan siyahı ırktaki insanlarda en yüksek olarak saptanmıştır. Bu farkın nedeni etnisiteyle açıklanamamakta olup hormonal durum, beslenme, genetik faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmüştür (9).

2.1.2. Risk Faktörleri

Prostat kanserinin gelişme riskindeki en önemli faktörlerden birisi yaş olarak kabul edilmektedir (10). 40 yaşın altında nadir olarak görülür. Yaş ilerledikçe prostat kanseri görülme sıklığı artar. Hastaların %95' i 45-89 yaş aralığında tanı alır. Genç yaşta tanı konulan prostat kanserli hastaların progresyonu daha hızlı olarak saptanmıştır (11).

Siyahi ırktaki insanlarda, beyaz veya esmer ırka kıyasla prostat karsinomu görülme sıklığı artmıştır. Bunun nedeninin beslenme alışkanlıkları veya genetik

faktörlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ek olarak Afrikalı-Amerikalı hastalarda tanı anında serum PSA düzeyleri ve Gleason skorları daha yüksek olarak saptanmaktadır (12-14).

Prostat kanseri risk faktörleri arasında aile öyküsü de önemli rol oynamaktadır. Birinci derece yakınlarında prostat kanseri tanısı olanlarda prostat kanseri görülme sıklığı önemli ölçüde artmış olarak saptanmıştır (15-19). Ek olarak, ailede genetik geçişli olduğu düşünülen kanser öyküsü olanlarda da (50 yaş altı meme kanseri, erkek hastada meme kanseri, pankreas kanseri, over kanseri, malign melanom, kolorektal kanserler) prostat kanseri görülme sıklığında artış olabileceği düşünülmektedir. Ailesinde meme kanseri öyküsü olanlarda da prostat kanseri görülme sıklığında artış olduğu saptanmıştır (20).

Beslenme alışkanlarıyla prostat kanseri riski arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (21-22). Hayvansal yağ içeriğinden zengin beslenmenin prostat kanseri gelişmesinde önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (23-27). Ek olarak alfa linoleik asitten zengin, linoleik asitten fakir beslenmenin prostat kanseri riskini artırabileceği düşünülmektedir (27, 28).

Vitamin A ve Vitamin D ile ilişkili yapılan çalışmalarda prostat kanseri riskini azaltıcı etkisi olduğu görülmüştür (10, 29). Reichman' ın yapmış olduğu bir çalışmada, düşük vitamin A seviyesinin artmış prostat kanseri riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (30).

Genç siyah ırktaki insanlarda dolaşımdaki testosteron seviyesi, beyaz ırktaki insanlara kıyasla %15 daha yüksek olarak saptanmıştır. Buna bağlı olarak siyahi ırkta prostat kanseri gelişme riskinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Metastatik prostat kanserli hastalarda Huggins ve Hodges'in yaptığı çalışmada östrojen uygulamasının ve kastrasyonun prostat kanserinde regresyona yol açtığı gösterilmiştir. Yapılan gözlemler sonucu androjenlerin prostat kanseri gelişme riskini artırdığını düşündürmüştür (31).

Yapılan çalışmalarda prostat kanseri riskiyle sigara arasında net bir ilişki saptanamamıştır (32). Ancak bazı çalışmalarda ileri evre prostat kanseriyle ilişkili olduğu gözlenmiştir (33-38). Alkol alımı ile ilişkili yapılan çalışmalarda ise prostat kanseri riskiyle alkol alımı arasında bir ilişki saptanmamıştır (39).

Benign prostat hiperplazili (BPH) hastalarda prostat kanseri görülme sıklığının, aynı yaş grubundaki diğer hastalara oranla daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ancak bazı çalışmalar bu veriyi desteklememektedir (40).

Vazektominin prostat kanseri riskini artırabileceğine dair yapılan çalışmalar mevcuttur. Ancak yapılan bazı çalışmalarda, prostat kanseri riskiyle vazektomi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (41-43).

2.1.3. Klinik Bulgular

Önceki dönemlerde prostat kanseri daha çok metastatik evrede teşhis edilirken, günümüzde PSA nın yaygın kullanımına bağlı olarak hastalara çoğunlukla erken evrede tanı konulmaktadır.

Prostat bezindeki büyümeye bağlı olarak hastalarda dizüri, pollaküri, idrar yapamama, idrar retansiyonu, glob vezikale gibi semptom ve fizik muayene bulgularına rastlanabilmektedir. Bu klinik bulguların mesane boynundaki obstrüksiyona bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (44).

Hastaların bir kısmında prostatik üretra ve trigon invazyonuna bağlı olarak hematüri bulgusuna rastlanmaktadır. Ek olarak ejakülatuar kanalların invazyonuna bağlı olarak hematospemi bulgusuna da rastlanabilir.

Prostat kanserinin lokal ileri invazyonunda rektal tutulum olabilir. Rektal tutulum olması halinde, daha çok rektosigmoid kanserlerde görülen rektal kanama, kabızlık, karın ağrısı, ağrılı dışkılama gibi semptom ve bulgular gelişebilir (45-47).

Tümörün progresyonuna bağlı olarak üretral obstrüksiyon gelişmesiyle idrar yapamama ve ilerleyen dönemde renal yetmezlik, akciğer ödemi görülebilir (48).

İleri evre prostat kanseri hastalarında lenf nodları, kemik, solid organ metastazlarına bağlı bulgular görülebilir (49). Lenf nodu metastazları çoğunlukla asemptomatik olarak seyreder. Ancak progresyon gösteren vakalarda inguinal bölgedeki lenf nodu basılarına bağlı olarak alt ekstremitelerde ödem, şişlik gözlenebilir.

Kemik metastazlarının en sık görüldüğü yerler vertebra, kosta, pelvis, femur ve omuz bölgesidir (50). Kemik metastazlarına bağlı olarak bel ağrısı, sırt ağrısı, bacak ağrısı, ekstremitelerde kuvvet kaybı semptomları olabilir. Ek olarak kemik metastazlarına bağlı olarak patolojik kemik fraktürleri görülebilir.

Karaciğer, akciğer, sürrenal bez metastazları görülebilir. Metastatik hastalığa bağlı olarak ileri evrelerde ektopik hormon salınımına bağlı paraneoplastik sendromlar, hematolojik patolojiler (dissemine intravasküler koagülasyon, anemi) gelişebilir.

2.1.4. Klinik Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri

2.1.4.1. PSA

Prostat spesifik antijen (PSA) kanda tetkik edilebilen, prostat dokusuna özgü bir glikoproteindir (51). Yetişkin bireylerde normal PSA değeri 0-4 ng/ml aralığındadır. Kanser dokusuna spesifik olmaması nedeniyle, prostat kanseri dışında benign prostat hiperplazisi (BPH), prostatit gibi durumlarda da PSA düzeyinde yükselme görülebilir. Prostat kanserli vakaların büyük bir kısmında serum PSA düzeylerinde artış izlenir. Ancak organa sınırlı vakaların %20' lik bir kısmında 4 ng/ml' den düşük olarak görülür. Riskli gruplarda PSA düzeyinin erken tanı için kullanılabileceği, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (52). PSA' nın yaygın kullanılmasıyla birlikte, prostat kanserinin erken evrede tespit edilme sıklığının arttığı,

metastatik evredeki prostat kanseri vakalarında azalma olduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (53).

Yaşa bağlı olarak prostat bezinde büyüme olması nedeniyle PSA değerlerinde ileri yaşlarda artış görülebilir (54). Yaşa bağlı ortalama normal PSA değerleri Tablo-1' de gösterilmiştir. İleri yaşlarda biyopsi kararı verilmeden önce PSA düzeyiyle yaş arasındaki ilişki göz önüne alınmalıdır.

PSA düzeyi, tanı dışında hastalığın takibinde de kullanılmaktadır. Örneğin, radikal prostatektomi sonrasında PSA düzeyinin "0" a inmesi beklenmektedir. Daha yüksek değerlerde saptanması rezidü tümör dokusu veya nüks olabileceğini düşündürür.

Tablo 1. Yaşa Bağlı Ortalama Normal PSA Değerleri

Yaş	**PSA aralığı**
40-49 yaş arası	0-2.5 ng/ml
50-59 yaş arası	0-3.5 ng/ml
60-69 yaş arası	0-4.5 ng/ml
70-79 yaş arası	0-6.5 ng/ml

2.1.4.2. Digital Rektal Muayene

Prostat kanseri tanısı için kullanılan temel tanı yöntemlerinden bir tanesidir. Digital rektal muayene yöntemiyle prostat bezinin hacmi, şekli ve kıvamı değerlendirilebilir.

Prostat dokusunun sert olması, yüzeyinde düzensizlikler olması ve hacminin artmış olması şüpheli rektal muayene bulguları olarak değerlendirilir. Artmış PSA düzeyiyle beraber rektal muayenede şüpheli bulgu varlığı, prostat kanseri riskinin arttığını göstermektedir. Bu hastalarda tanıyı kesinleştirmek adına biyopsi yapılması önerilmektedir (55).

2.1.4.3. Transrektal Ultrasonografi (TRUS)

Digital rektal muayene ile tespit edilen anormallikler, TRUS yöntemiyle daha ayrıntılı olarak değerlendirilebilir. 2 boyutlu ve 3 boyutlu ultrasonografik değerlendirme seçenekleri mevcuttur. 2 boyutlu ultrasonografi yöntemi, genellikle prostat bezinin hacmini değerlendirmede kullanılır. 3 boyutlu değerlendirmede ise ek olarak tümörlü dokunun lokalizasyonu ve etraf dokulara yayılımının olup olmadığı tespit edilebilir. Ancak 3 boyutlu değerlendirme için kullanılan cihazlar yaygın olarak kullanılmadığı için, daha çok 2 boyutlu ultrasonografi kullanılmaktadır.

TRUS yöntemi, görüntüleme dışında prostat biyopsisi için de kullanılır. Şüpheli bulguların varlığında, TRUS eşliğinde yapılan biyopsi, en yaygın kullanılan biyopsi yöntemleri arasındadır.

2.1.4.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG yöntemiyle prostat bezinin boyutu, tümörlü dokunun lokalizasyonu, karakteri tespit edilebilmektedir. Ayrıca biyopsi kararı vermede yaygın olarak kullanılan Prostat Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (PI-RADS) risk sınıflaması, MRG yöntemiyle yapılmaktadır. PI-RADS skorlama sistemi Tablo-2' de gösterilmiştir. Ek olarak hastalığın takibinde, görüntü kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsilerinde ve tedavi sonrasındaki nüks değerlendirmelerinde de MRG yöntemi kullanılmaktadır (56).

Tablo 2. PI-RADS Skorlama Sistemi

PI-RADS 1	Klinik olarak kanser olma ihtimali çok düşük
PI-RADS 2	Klinik olarak kanser olma ihtimali düşük
PI-RADS 3	Klinik olarak kanser olma ihtimali orta riskli, şüpheli
PI-RADS 4	Klinik olarak kanser olma ihtimali yüksek
PI-RADS 5	Klinik olarak kanser olma ihtimali çok yüksek

2.1.4.5. Biyopsi

Prostat kanserinin kesin tanısı biyopsi yöntemiyle konulur. Biyopsi kararı verilirken, PSA düzeyi, anormal digital rektal muayene bulguları ve MRG bulguları değerlendirilir.

Prostat kanseri erken tanı kılavuzlarına göre:

- 45-75 yaş aralığında, PSA düzeyi 3 ng/ml' nin üzerinde olan veya anormal digital rektal muayene bulguları olan hastalar
- 75 yaş üzerinde, PSA düzeyi 4 ng/ml' nin üzerinde olan veya anormal digital rektal muayene bulguları olan hastalar

MRG eşliğinde değerlendirilir. MRG' de PI-RADS 3 ve üzerinde risk skoru olması halinde TRUS eşliğinde sistematik biyopsi yapılması önerilir (57). Tanı konulabilmesi açısından, 8-12 kadrandan görüntüleme eşliğinde sistematik biyopsi yapılması önerilmektedir (51). TRUS eşliğinde yapılan biyopsiyle tanı konulamaması halinde, klinik şüphe devam ediyorsa MRG kılavuzluğunda biyopsi tekrarı yapılması önerilmektedir (58).

2.1.5. Patoloji

Prostat kanserinin %95' inden büyük bir kısmı adenokarsinom morfolojisindedir. Geriye kalan kısmını ise nöroendokrin diferansiyasyonlar, ürotelyal (transizyonel hücreli) karsinomlar, karsinosarkomlar, bazal hücreli karsinomlar, lenfomalar veya stromal sarkomlar oluşturmaktadır (59).

2.1.5.1. Adenokarsinom

Adenokarsinomlar, prostat kanserinde en yaygın olarak görülen malignitelerdir ve yüksek dereceli tümörlerdir. 5 mm çaptan daha büyük boyutlarda gözle makroskobik olarak seçilebilir. Genellikle beyaz renkli olmaları nedeniyle normal prostat dokusundan ayrılması zordur. Büyük bir çoğunluğu digital rektal muayenede

sert olarak palpe edilir (44). Asiner ve duktal olmak üzere 2 tipi bulunmaktadır. Asiner tipteki adenokarsinomlar daha yaygın olarak görülmektedir (60). Her iki tipteki adenokarsinom hücreleri de infiltratif ve gelişigüzel yayılım gösterme paternine sahiptir.

2.1.5.2. Gleason Skorlama Sistemi

Gleason skorlama sistemi, Donald F. Gleason ve Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (VACURG) üyeleri tarafından tanımlanmıştır. 2005 ve 2014 yıllarında Uluslararası Ürolojik Patoloji Cemiyeti tarafından revizyona uğramıştır. Mikroskobik olarak tümörün diferansiyasyon derecesi, büyüme paterni ve stroma ile ilişkisi göz önüne alınarak 1 ile 5 arasında puanlama yapılır. 1 en iyi diferansiye, 5 en az diferansiye olarak kabul edilir. En sık ve 2. sıklıkta görülen histolojik paternlerin puanı toplanarak Gleason skoru elde edilir. Örneğin, Gleason skor 4+5=9. Gleason skoru, prostat kanserinin prognozunu belirlemede rol oynayan önemli faktörlerden biridir (61). Ancak bu derecelendirmede Gleason 7 skoruna sahip prostat karsinomlarında 4+3=7 skoruna sahip olanların, 3+4=7 skoruna sahip olanlardan daha mortal seyrettiği çalışmalarda gösterilmiştir (62). Bu sebeple, Gleason skorlamasına göre yapılan, Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) derecelendirmesiyle bu iki grup birbirinden ayrılmıştır (63). Gleason skorlarına karşılık gelen ISUP derece grupları Tablo-3' te gösterilmiştir.

Tablo 3. Gleason Skorlarına Göre Belirlenen ISUP Grupları

Gleason Skoru	ISUP Derece Grubu
≤6	1
3+4=7	2
4+3=7	3
8 (4+4 , 3+5 veya 5+3)	4
9 veya 10 (4+5 , 5+4 veya 5+5)	5

ISUP (Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği)

2.1.6. Evreleme

Prostat kanserinde evreleme ve risk sınıflaması, digital rektal muayene, görüntüleme yöntemleri, PSA düzeyi ve Gleason skoruna göre belirlenen ISUP gruplarına bakılarak yapılır. Evrelemede görüntüleme yöntemi olarak genellikle Ga-68 PSMA PET-BT kullanılmaktadır. Görüntülemede, primer tümörün lokalizasyonu, bölgesel lenf nodlarına metastaz durumu ve uzak metastaz durumu değerlendirilir. Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) tarafından hazırlanan Malign Tümör Sınıflaması (TNM) evrelemesi yaygın olarak kullanılmaktadır. TNM evrelemesi Tablo-4' te gösterilmiştir.

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzlarına göre, TNM sınıflaması, ISUP grupları ve PSA düzeyleri değerlendirilerek risk sınıflaması yapılmaktadır (64). NCCN risk sınıflaması Tablo-5'te gösterilmiştir

Tablo 4. AJCC ve UICC TNM Evrelemesi

TNM	**Primer Tümör (T)**
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör varlığına dair bir bulgu yok
T1	Tümör klinik olarak saptanamıyor, palpe edilemiyor,
T1a	Tümör, rezeke edilen dokunun %5'inden az bir kısmında insidental olarak saptanıyor
T1b	Tümör, rezeke edilen dokunun %5'inden fazla bir kısmında insidental olarak saptanıyor
T1c	Tümör, iğne biyopsisiyle bir veya iki tarafta saptanabiliyor ancak palpe edilemiyor
T2	Tümör, palpe edilebiliyor ve prostat dokusunda sınırlı
T2a	Tümör, tek bir lobun yarısında veya daha azında sınırlı
T2b	Tümör, tek bir lobun yarısından daha fazla yer kaplıyor
T2c	Tümörlü doku, her iki prostat lobunu da kapsıyor
T3	Tümör, kapsül dışına yayılmış ancak komşu yapılara invaze olmamış
T3a	Tümör, kapsül dışına tek taraflı veya çift taraflı olarak yayılmış
T3b	Tümör, seminal vezikülleri invaze etmiş
T4	Tümör fikse veya seminal vezikül dışındaki dokulara invaze olmuş (mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kasları ve / veya pelvis duvarı)
	Bölgesel Lenf Nodları (N)
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı tespit edilmedi
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut

Tablo 4. (Devamı)

	Uzak Metastaz (M)
M0	Uzak metastaz izlenmedi
M1	Uzak metastaz mevcut
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodlarına metastaz mevcut
M1b	Kemik metastazı mevcut
M1c	Kemik metastazı olsun veya olmasın diğer bölgelere metastaz mevcut

Tablo 5. NCCN Kılavuzlarına Göre Risk Sınıflaması

Risk Grubu	**Klinik Bulgular**
Çok Düşük Riskli	• TNM evrelemesine göre T1c ve daha düşük evrede olması • ISUP derecelendirmesine göre 1. grupta olması • PSA düzeyinin 10 ng/ml'nin altında olması • Sistematik biyopside alınan 3 kor biyopsi parçasından daha az sayıda tümör pozitif doku olması, bu dokunun %50' sinden az miktarında kanserli doku saptanması • PSA dansitesinin 0.15 ng/ml/g'ın altında olması
Düşük Riskli	• TNM evrelemesine göre T1 ile T2a arasında olması • ISUP derecelendirmesine göre 1. grupta olması • PSA düzeyinin 10 ng/ml'nin altında olması • Çok düşük riskteki grup kriterlerini karşılamaması
Favorable Orta Riskli	• Yüksek veya Çok Yüksek riskli grup kriterlerinin karşılamaması • Orta risk kriterlerinin birden fazlasını karşılamaması (T2b veya T2c olması, ISUP 2. veya 3. derece grubunda olması, PSA düzeyinin 10-20 ng/ml arasında olması) • ISUP 1. veya 2. grupta olması • Sistematik biyopsideki pozitif biyopsi kor sayısının %50 den az olması
Unfavorable Orta-Riskli	• Yüksek veya çok yüksek riskli grup kriterlerinin karşılamaması • Orta risk kriterlerinin 2 veya 3 kriterini karşılaması (T2b veya T2c olması, ISUP 2. veya 3. derece grubunda olması, PSA düzeyinin 10-20 ng/ml arasında olması) ve / veya • ISUP 3. Grupta olması ve / veya • Sistematik biyopsideki pozitif biyopsi kor sayısının %50 den fazla olması
Yüksek Riskli	• Çok yüksek riskli grup kriterlerini karşılamaması • T3a grubunda olması veya • ISUP 4. veya 5. grupta olması veya • PSA düzeyinin 20 ng/ml' in üzerinde olması
Çok Yüksek Riskli	• T3b ile T4 arasında olması veya • Primer Gleason paterninin 5 olması veya • 2 veya 3 adet yüksek riskli grup kriterlerinin olması veya • Sistematik biyopside alınan korların 4 veya daha fazlasının ISUP 4. veya 5. grupta olması

2.1.7. Tedavi

2.1.7.1. Lokalize Hastalık

Yüksek dereceli olmayan lokalize prostat karsinomlu hastalarda tedavi planlaması yapılırken, seçilecek tedavi protokolünün avantajları ve dezavantajları göz önünde bulundurulmalıdır. Hastanın tercihi de göz önünde bulundurularak tedavi planı belirlenmesi önerilmektedir. Tedavi ve takip seçenekleri arasında aktif izlem, radyoterapi, brakiterapi ve radikal prostatektomi bulunmaktadır.

Aktif izlem yöntemi, tedavi uygulanmadan düzenli aralıklarla PSA düzeyi takibi, klinik muayene ve görüntüleme takibiyle yapılmaktadır (51). Aktif izlemin amacı, hastaların gereksiz tedavi almasının önüne geçilmesi ve lokalize hastalıkta progresyon olması halinde doğru zamanda tedavi başlanmasını sağlamaktır (65).

NCCN risk sınıflamasına göre, çok düşük riskli grupta olan ve 10 yıldan uzun yaşam beklentisi olan lokalize prostat kanserli hastalarda aktif izlem önerilmektedir (66). Düşük riskli olan gruplarda ise hasta uyumu ve hastalığın progresyon ihtimali göz önüne alınarak aktif izlem, radyoterapi veya radikal prostatektomi seçenekleri tercih edilebilir (66). Aktif izlem yöntemi, düzenli aralıklarla takip gerektirmesi nedeniyle bazı hastalarda anksiyeteye yol açabilir. İlerleyici bulgu olmasa bile bu hastaların tedaviye yönelmesine neden olabilir. Bu nedenle, hastaların risk sınıflamasıyla beraber psikolojik durumunun da dikkate alınması gerekmektedir.

NCCN risk sınıflamasına göre, orta riskli gruptaki hastalarda radyoterapi, tedavi seçenekleri arasında yer alır. Unfavorable orta risk grubundaki hastalarda nüks veya progresyon riskinin artmış olması nedeniyle radyoterapiyle birlikte androjen deprivasyon tedavisi (ADT) uygulanması önerilmektedir (66). Pelvik lenf nodu diseksiyonu ve radikal prostatektomi uygulaması da bu grupta önerilen tedavi seçenekleri arasındadır. Cerrahi evreleme materyalinde kötü prognoz düşündüren patolojik bulguların olması halinde mevcut tedaviye ek olarak adjuvan radyoterapi uygulanması önerilmektedir. Aktif izlem yöntemi favorable orta risk grubundaki hastalarda denenebilir, ancak hastalığın metastaz yapma ihtimalinin yüksek olduğu

hakkında hastaya gerekli bilgilendirme yapılmalıdır ve yakın takip edilmesi gerekmektedir (66). Unfavorable orta riskli grubundaki hastalarda aktif izlem yöntemi önerilmemektedir.

NCCN risk sınıflamasına göre, yüksek riskli gruptaki hastalarda radyoterapi uygulaması tek başına veya brakiterapi ile kombine olarak önerilmektedir. Bu grupta uzun süreli (18-36 ay arası) ADT de önerilen tedavi seçenekleri arasındadır. Komşuluğundaki doku veya organlara fikse olmayan kanserler için radikal prostatektomi ve genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu da önerilmektedir. Evreleme cerrahisinde kötü prognoz düşündüren patolojik bulgu varlığında adjuvan radyoterapi veya ADT önerilmektedir. Sınırlı yaşam beklentisi olan veya lokal semptomları olan hastalarda tek başına ADT uygulaması da önerilen tedavi seçenekleri arasındadır (66).

Lokal ileri hastalıkta veya NCCN risk sınıflamasına göre çok yüksek riskli gruptaki hastalarda, uzun süreli ADT ile birlikte radyoterapi uygulaması tedavi seçenekleri arasındadır. Bir diğer tedavi seçeneği de genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu ve radikal prostatektomi uygulamasıdır. Bu gruptaki hastalarda cerrahi sonrası PSA düzeyleri, rezidü tümör dokusu, nüks veya metastaz varlığını belirlemede ve ek tedavi açısından karar vermede önemli rol oynar. Cerrahi sonrası serum PSA düzeylerine bakılır:

- PSA düzeyleri tespit edilemeyecek düzeydeyse 3-6 ayda bir digital rektal muayene ve PSA düzeyiyle takip edilir.
- PSA düzeyleri tespit edilemeyecek düzeye gerilemezse veya sonradan tekrar yükselirse rezidü veya rekürren hastalık olarak değerlendirilir. Metastaz açısından ek inceleme yapılır ve tedavisi yeniden planlanır.

2.1.7.2. Metastatik Hastalık

Metastatik prostat kanseri tedavisi, kastrasyon duyarlı ve kastrasyon dirençli hastalık olmak üzere iki ana başlık altında incelenir. Tedavide ilk seçenek olarak hormonal tedaviler tercih edilmektedir. Hormonal tedaviyle takip edilen hastaların ortalama sağ kalımı 28-53 ay arasında olarak izlenmiştir (67). Hormonal tedaviyle

takip edilen hastaların 10 yıl ve üzeri sağ kalım oranı ise %7 olarak tespit edilmiştir (68). Sağ kalım oranı PSA düzeyi, Gleason skoru, metastatik hastalık boyutu ve kemik semptomları gibi parametrelere göre değişkenlik göstermektedir. Hormon duyarsız hücrelerin artışına bağlı olarak, tedavi yanıtında zamanla azalma görülebilir. Ortalama 18-20 ay sonra hormonal tedavi direnci geliştiği görülmüştür (69).

2.1.7.3. Kastrasyon Duyarlı Hastalık

Androjen Deprivasyon Tedavisi (ADT):

Androjen deprivasyon tedavisi, metastatik prostat kanserinde temel tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Androjen üretiminin baskılanması, cerrahi veya medikal kastrasyon yöntemleriyle yapılmaktadır. Cerrahi olarak bilateral orşiektomi işlemi uygulanmaktadır. Orşiektomi sonrası serum testosteron düzeylerinin, 12 saatten daha kısa sürede kastrasyon için istenilen düzeylere (15 ng/dl' nin altına) düşmesi beklenir. Medikal kastrasyon yönteminde ise luteinize hormon salgılatıcı hormon (LHRH) agonistleri (goserelin, histrelin, löprolid veya triptorelin) veya LHRH antagonistleri (degarelix, relugolix) kullanılmaktadır. ADT ile hedeflenen testosteron düzeyleri 50 ng/dl' nin altındadır (70).

Antiandrojenler:

Prostat hücre nükleusunda bulunan androjen reseptörlerine bağlanarak, testosteron ve dihidrotestosteronu (DHT) yarışmalı olarak inhibe ederler. Böylece kanserli dokunun büyümesini ve gelişmesini engelleyerek apopitoza sebep olurlar. Steroidal ve non-steroidal olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Steroidal yapıda olanlar siproteron asetat, megestrol asetat ve medroksiprogesteron asetattır. Non-steroidal yapıda olanlar ise flutamid, nilutamid ve bikalutamiddir (71). Non-steroidal antiandrojenler, testosteron seviyesini düşürmediği için libido kaybı, fiziksel performansta düşüş, erektil disfonksiyon, kemik mineral dansitesinde azalma gibi yan etkiler diğer gruba göre daha az görülmektedir. Sıcak basması, jinekomasti gibi yan etkiler iki grupta da benzer şekilde görülür. Non steroidal antiandrojenler arasında yan etki gelişme ihtimali en düşük olan ajanın bikalutamid olduğu tespit edilmiştir (72).

Metastatik prostat kanserli hastalar üzerine yapılan çalışmalardan oluşturulan bir meta-analizde, LHRH agonistleri ile tedavi edilen hastaların, non-steroidal antiandrojenlerle tedavi edilen hastalara kıyasla sağ kalım oranlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (67). Lokal ileri evre veya metastatik prostat kanserli hastaların yer aldığı başka bir çalışmada ise, bikalutamid ile tedavi edilen hastaların semptomlarında daha yüksek düzeyde iyileşme görülmüşken, genel sağ kalım oranlarına bakıldığında, kastrasyon yöntemiyle tedavi edilen hastaların sağ kalım oranlarının daha yüksek düzeyde olduğu görülmüştür (73).

2.1.7.4. Kastrasyon Dirençli Hastalık

Uzun süreli kullanımlarda ADT' ye direnç geliştiği ve 2-3 yıl içerisinde progresyon gösterdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Güncel androjen deprivasyon tedavileriyle serum testosteron düzeylerinin 50 ng/dl'nin altında saptanması, kastrasyon için hedeflenen düzey olarak kabul edilir. Kastrasyon seviyesi yeterli düzeyde olmasına rağmen progresyon gösteren prostat kanserleri kastrasyon dirençli olarak tanımlanmaktadır (74, 75).

Abirateron Asetat:

Sitokrom p 450 üyesi olan CYP17A1 enzimini inhibe ederek sürrenal bezden ve kanserli dokudan testosteron salınımı baskılar. CYP17' i bloke etmesine bağlı olarak kortizol sentezini de baskılar. Bu duruma bağlı olarak adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımında artış gözlenir. Neticesinde mineralokortikoid sentezinde artışa yol açacağı için hastalarda hipervolemi, hipertansiyon, hipokalemi yan etkileri görülebilir. Olası yan etkileri önlemek amacıyla prednizon veya prednizolonla birlikte kullanılması önerilmektedir (76).

Abirateron, ilk olarak 2011 yılında kullanıma girmiştir ve Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almıştır. Başlangıçta kastrasyona dirençli hastalık için kullanılmıştır. Sonrasında, kemoterapi öncesi dönemde ve kastrasyon duyarlı prostat kanseri hastalarında da kullanılmaya başlanmıştır. 42 adet kastrasyon dirençli prostat kanseri vakasının dahil edildiği bir çalışmada hastalara günlük 1000

mg abirateron asetat tedavisi verilmiş. Hastaların PSA düzeylerinde anlamlı gerileme izlenmiştir (77). Kastrasyon dirençli hastaların dahil edildiği başka bir çalışmada ise dosetaksel tedavisi sonrası günlük 1000 mg abirateron tedavisi uygulanmış. Takibinde hastaların PSA düzeylerinde anlamlı düzeyde gerileme izlenmiştir (78).

Enzalutamid:

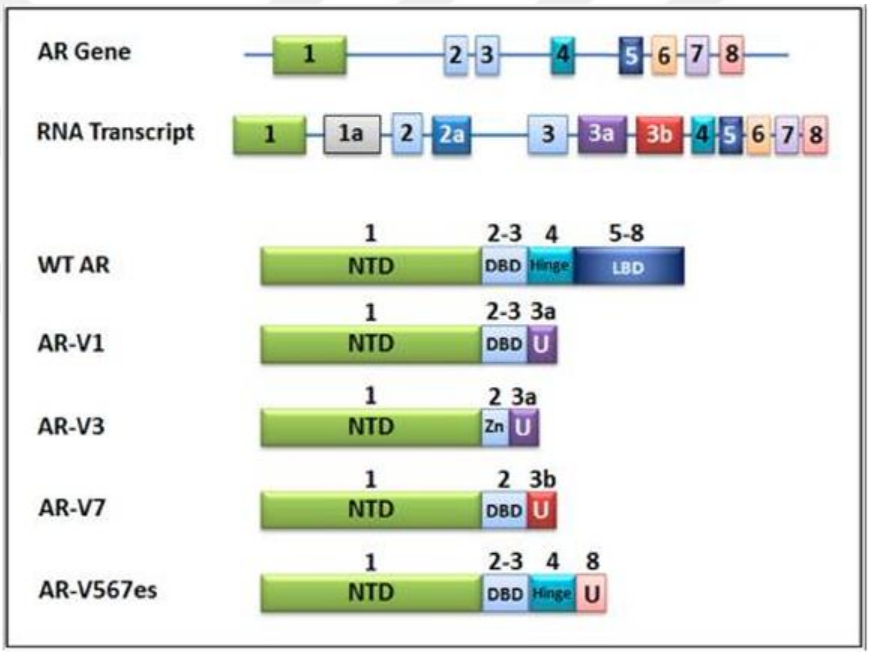
Bikalutamide göre 5-8 kat daha güçlü afiniteye sahip olan AR (Androjen Reseptör) inhibitörüdür. AR' ye bağlanarak nükleer translokasyonu ve transkripsiyonu bloke eder. 2012 yılında yayınlanan faz-3 AFFIRM çalışmasından sonra FDA onayı almıştır. Bu çalışmada enzalutamid kullanan hastaların ortalama yaşam süresi, plasebo grubuna göre daha uzun olarak görülmüştür (79). 2014 yılında yayınlanan PREVAIL çalışmasına göre enzalutamid kullanan hastalar, plasebo grubuyla kıyaslanmıştır. 12 aylık takipte enzalutamid kullananların progresyonsuz sağ kalım oranları, plaseboya göre belirgin olarak daha yüksek (%65'e %14) bulunmuştur (80).

Kemoterapi:

Prostat kanserinde kemoterapiyle ilgili çalışmalar ilk olarak 1989 yılında yapılmaya başlanmıştır. Tannock ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada sistemik prednizon tedavisinin prostat kanserinde ağrı ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (81). Devamında Tannock ve arkadaşları, prednizon ve mitoksantron kombinasyon tedavisi alan hastaları sadece prednizon kullanan hastalarla kıyaslamışlardır. Mitoksantron kombinasyon tedavisi alan hastaların semptomlarında iyileşme oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak sağ kalım üzerinde anlamlı bir etki görülmemiştir (82). 2004 yılı itibariyle yapılan Faz 3 çalışmalarında dosetaksel tedavisiyle takip edilen prostat kanserli hastaların sağ kalım oranlarında artış olduğu tespit edilmiştir (83). Dosetaksel tedavisine yanıt alınamayan hastalarda, kabazitaksel tedavisi alternatif tedavi seçenekleri arasındadır. Dosetaksel tedavisi sonrası progrese olan hastaların olduğu bir çalışmada, kabazitaksel + prednisolon tedavisi alan hastalar mitoksantron + prednisolon tedavisi alanlarla karşılaştırılmıştır. Kabazitaksel + prednisolon tedavisi alan hastaların sağ kalım oranlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (84).

2.2. Androjen Reseptörü ve Splice Varyantları

Androjen reseptörü (AR), androjenden sorumlu genlerin transkripsiyonunda önemli rol oynamaktadır. Testosteron ve DHT' nin aktivitesine zemin hazırlar. Nükleer steroid reseptör grubuna dahil olan NR3C4 (nuclear receptor subfamily3, group C, member 4) ismiyle bilinen bir reseptördür (85). AR geni Xq11-12 bölgesinde bulunmaktadır. Erkeklerde bu gen tek kopya halinde bulunmaktadır. Mutasyona uğraması sonucunda androjen duyarsızlık sendromu gelişir (86). AR geninde yaklaşık 919 aminoasit içeren proteinin kodlayan 8 ekson bulunmaktadır. AR ve varyantları Şekil 1'de gösterildiği gibidir (87).



Şekil 1. Androjen reseptörü ve varyantları

AR veya NR3C4 olarak adlandırılan reseptör, steroidal nükleus reseptörüdür. Liganda özgü olmasını sağlayan C-terminal hormon bağlayıcı bölge, androjen ilişkili genlere bağlanan DNA bağlayıcı bölge ve transkripsiyon etkinliği üzerinde rol oynayan N-terminal bölgeden oluşmaktadır (88). Birinci ekson, geniş amino-termal bölgeyi kodlar ve yüksek oranda polimorfik CAG tekrarlarını içerir. DNA bağlayıcı bölge ise ikinci ve üçüncü ekson tarafından kodlanır. Dördüncü eksondan sekizinci eksona kadar olanlar ise steroid hormon bağlayıcı bölgeyi kodlar (89). Fizyolojik koşullarda prostatik hücrelerin sitoplazmasında HSP' ye (Heat-Shock Protein) bağlı

olarak bulunan AR, ligand bağlanması sonucunda HSP' den ayrılır. DHT-AR kompleksinin translokasyonunu sağlayan değişiklikleri indükler. DHT-AR, hücre çekirdeğinin içine girerek hedef genlerin promotör bölgesindeki Androgen-Response Element (ARE)' e bağlanır (90). ARA54, ARA55, ARA70, ARA160, p160, BRCA1, AIB1 ve CBP (kortizol bağlayan protein) gibi belirli koaktivatörler, AR' nin transkripsiyonel aktivitesinin birkaç kat artırır veya azaltır (91). Çekirdekte ise DNA' ya bağlanır ve androjen yanıtlı genlerin transkripsiyonunu sağlayarak prostat hücre metabolizmasını düzenler (92). Hedef genlerin aktive olması veya suprese olması sonucunda, prostat hücrelerinin proliferasyonu ve PSA üretimi düzenlenmektedir (93).

AR, yapısal olarak N-terminal, C-terminal, DNA bağlayıcı ve menteşe bölgelerinden oluşmaktadır. Alternatif splicing, proteinlerin düzenlenmesi açısından yaygın rastlanılan bir özelliktir. Atipik splicing, prostat kanserinde meydana gelebilecek değişikliklerden biridir. AR splice varyantları normal prostat dokusunda gösterilememiştir. Ancak kastrasyon dirençli prostat kanserinde birçok AR splice varyantı tespit edilmiştir (94). Bu varyantlar, DNA bağlayıcı bölgeyi kodlayan eksonlar üzerine yerleşen kriptik eksonların inversiyonları veya ligand bağlayıcı bölgeyi kodlayan ekson delesyonları olarak karşımıza çıkmaktadır. Neticede AR' nin okuma çerçevesinde bozulma ve anormal protein ekspresyonu görülür (94).

Özellikleri en çok tespit edilen AR varyantı AR-V7' dir (AR 3 olarak da isimlendirilmektedir) (94). AR-V7, DNA' yı androjenlerden bağımsız olarak bağlar ve prostat karsinomu hücrelerinde büyümeye sebep olur. AR geni üzerinde olan mutasyonlar, protein kinazlar, büyüme faktörleri, nükleer reseptör ko-aktivatörler, steroid metabolizma enzimleri ve alternatif splicing varyantları, AR sinyalizasyonunu değiştirerek kastrasyon direncine sebep olurlar (95). Prostat kanserinde AR varyantlarının, hastalığın progresyonuna neden olduğu hakkında birbirinden bağımsız yapılmış klinik korelasyon çalışmaları mevcuttur (96-99).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Çalışmaya, Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji bölümünde takip edilen 2018-2024 yılları arasındaki enzalutamid veya abirateron kullanan prostat karsinomu tanılı 30 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak da enzalutamid veya abirateron kullanmayan prostat karsinomu tanılı 15 hasta dahil edildi. Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı ile görülüşülerek enzalutamid veya abirateron kullanan prostat karsinomu tanılı 30 hastadan 27 tanesinin prostat doku FFPE parafin bloklarına ulaşıldı, kontrol grubundaki 15 hastadan 11 tanesinin prostat doku FFPE parafin bloklarına ulaşıldı. Parafin bloklarının çalışma için uygun olduğu, deneyimli bir patoloji uzmanı tarafından doğrulandı. Hastaların tanı yaşı, sigara içme durumu, tanı anındaki PSA değerleri, tedaviden 3 ay sonraki kontrol PSA değerleri, tanı anındaki görüntüleme ve metastaz durumları, Gleason skorları kaydedildi. AR-V7 analizi için gerekli malzemeler temin edildikten sonra ulaşılan parafin doku bloklarından AR-V7 çalışıldı.

3.2. Yöntem

FFPE doku örneklerinin temini açısından Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı ile görüşüldü. Kanserli dokunun en yoğun olduğu bölgeler seçilecek şekilde parafin bloklardan her hasta için 5’ er mikron kalınlığında 8 kesit alınarak eppendorf tüplerine yerleştirildi. Sonrasında sırasıyla deparafinizasyon ve RNA izolasyonu, RNA miktar tayini, cDNA sentezi, gen ekspresyonu, Q-PCR aşaması ve RT-PCR veri analizi aşamalarından geçerek dokulardaki AR-V7 ekspresyon analizi uygulandı.

3.2.1. Deparafinizasyon ve RNA izolasyonu (RNA izolasyonu için RNeasy FFPE kiti kullanıldı)

1. 5 mikron kalınlığında 8 kesit ependorflara alındı. Fazla parafin uzaklaştırıldı.

2. Her tüpe 1 mL ksilen eklendi, 50 °C'de 5 dakika inkübe edildi ve ardından vortekslendi.
3. Tüpler maksimum hızda 2 dakika santrifüj edildikten sonra ksilen fazı dikkatlice uzaklaştırıldı.
4. Örneğe 1 mL %96–100 etanol eklendi ve vortekslendi.
5. Tüpler maksimum hızda 2 dakika santrifüj edildi ve süpernatant uzaklaştırıldı.
6. 4 ve 5. adımlar tekrar edildi.
7. Etanolün tamamen uzaklaştırılması için peletler oda sıcaklığında yaklaşık 10 dakika kurutuldu
8. Deparafinizasyon işlemi sonrasında örnek PKD (Proteinaz K Sindirim) tamponu içeren bir kaba yerleştirildi ve uygun hacime ayarlandı.
9. 10 µl proteinaz K eklenerek, pipetle yukarı-aşağı yavaşça çekip bırakma yöntemiyle karıştırıldı.
10. 56°C'de 15 dakika, ardından 80°C'de 15 dakika inkübe edildi, her 3-5 dakikada bir vorteks yapılarak karıştırıldı.
11. 3 dakika buz üzerinde bekletildi. Ardından 20.000 × g (13.500 rpm) hızında 15 dakika santrifüj yapıldı
12. Süpernatant yeni bir mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı
13. Toplam hacmin onda birine (yaklaşık 16 µl) eşdeğer DNase Booster Tamponu ve 10 µl DNase I stok çözeltisi eklendi. Tüp ters çevrilerek karıştırıldı. Tüpün yan duvarlarındaki sıvı kalıntısını toplamak için kısa süreli santrifüj yapıldı. Oda sıcaklığında 15 dakika inkübe edildi.
14. Bağlanma koşullarını ayarlamak için 320 µl RBC Tamponu eklendi ve lizat iyice karıştırıldı.
15. Numuneye 720 µl %100 etanol eklendi ve pipetle iyice karıştırıldı.
16. Numunenin 700 µl'sini, oluşabilecek çökeltilerle birlikte, 2 ml'lik toplama tüpü içine yerleştirilmiş RNeasy MinElute spin kolona aktarıldı. Kapağı kapatıldı ve ≥8000 × g (≥10.000 rpm) hızında 15 saniye santrifüj yapıldı. Akıntı (flow-through) atıldı
17. Tüm numune spin kolondan geçene kadar 10. adımı tekrarlandı

18. Spin kolona 500 µl RPE Tamponu eklendi. Kapağı kapatıldı ve ≥8000 × g (≥10.000 rpm) hızında 15 saniye santrifüj yaparak membranı yıkandı. Akıntı atıldı.
19. Spin kolona tekrar 500 µl RPE Tamponu eklendi. Kapağı kapatıldı ve ≥8000 × g (≥10.000 rpm) hızında 2 dakika santrifüj yapıldı. Akıntı atıldı.
20. Spin kolonu yeni bir 2 ml toplama tüpüne yerleştirildi. Kapağı açıldı ve tam hızda 5 dakika santrifüj yapıldı. Akıntı tüpü atıldı.
21. Spin kolonunu 1,5 ml'lik yeni bir toplama tüpüne yerleştirildi. 30 µl RNase'siz su ekleyerek RNA'yı membrandan doğrudan elüsyon yapıldı. Kapağı kapatıldı ve tam hızda 1 dakika santrifüj yapıldı.

3.2.2. RNA Miktar Tayini

İzole edilen RNA örneklerinin miktar tayini ve saflık derecesinin belirlenmesi amacıyla, spektrofotometre kullanılarak 260 nm ve 280 nm dalga boylarında ölçüm yapıldı. Ölçüm sırasında A260 X dilüsyon faktörü kullanılarak RNA miktarı hesaplandı.

3.2.3. cDNA Sentezi (Bu aşamanın tamamı buz üzerinde yapıldı ve RT2 First Strand cDNA sentez kiti kullanıldı.)

1. 1µl RNA'da 100 nanogram konsantrasyon olacak şekilde ayarlama yapıldı. Toplam Hacim 10µl'ye tamamlandı.
2. 1µl Random Hexamer eklendi.
3. 42 ˚C de 2 dakika thermal cycler'da inkübe edildi.
4. Sürenin bitiminde çıkarılan tüpler üzerine: 5X Reaction Buffer 4 µL, RNase Inhibitor (20 U/µL) 1 µL, 10 mM dNTP Mix, 2 µL M-MuLV Reverse Transcriptase (20 U/µL) 2 µL eklenip, toplam hacim 20µl'ye tamamlandı.
5. 15 dakika 42°C de ardından 3 min at 95°C.(Reverse Transcritase'ı inaktive etmek için) Thermal Cycler cihazında reaksiyon gerçekleştirildi. Elde edilen ürünler çok yoğun olduğu için 90ul RNase DNase free H2O ile seyreltilerek konsantrasyonları dengelendi

3.2.4. Gen Ekspresyonu

Kantitatif gen ekspresyonu için Qiagen Rotorgene Q cihazı kullanıldı. Çalışma SyberGreen tabanlı bir çalışma olup, toplam 2 hedef gen(PON-2, PON-3) ve 1 referans gen(ACTB) olmak üzere 3 gen üzerinden gerçekleştirildi.(Qiagen SyberGreen master mixi kullanıldı.) (Çalışmada kullanılan primerler Qiagen marka olup diziler saklı tutulmuştur.

Mix Protokolü:

- 12.5 µL SyberGreen Master Mix,
- 1 µL Forward ve Reverse Primer
- 5.5 µL H2O eklenir toplam hacim 20 µL ye ayarlanır.
- Son olarak 5 µL cDNA eklenir. Böylece reaksiyon hacmi 25 µL olur

3.2.5. Q-PCR Aşaması

- 10 dakika 95°C de HOLD
- 15 saniye 95°C Denaturasyon,
- 30 saniye 60°C de Annealing, CYCLING 40 Tekrar.
- 10 saniye 72°C de Extension

3.2.6. RT-PCR Veri Analizi

GeneGlobe Veri Analizi Merkezi, kontrol ve kat değişim kriteri olarak ACTB referans genini kullandı. Ham veri normalizasyonu ile delta delta CT yöntemine dayalı gerçek zamanlı RT- PCR verileri analiz etmek için kullanıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

AR-V7 analizi için GeneGlobe Veri Analizi Merkezi, kontrol ve kat değişim kriteri olarak ACTB referans genini kullandı. Ham veri normalizasyonu ile delta delta CT yöntemine dayalı gerçek zamanlı RT- PCR verileri analiz etmek için kullanıldı.

Çalışmada hastaların yaşı, sigara içme durumu, aldığı tedavi, Gleason skorlarının dağılımında frekans analizi yöntemi kullanıldı. Kategorik verilerin kıyaslanmasında Ki-kare testi kullanıldı. Eşleştirilmiş iki grubun başlangıç ve kontrol ölçümlerinin arasındaki ilişkinin analiz edilmesinde Wilcoxon testi kullanıldı. P değeri <0.05 olması halinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin analiz edilmesinde IBM SPSS 22 istatistik programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji bölümünde takip edilen 45 hasta dahil edilmesi planlandı. Çalışma grubundaki hastalardan 27, kontrol grubundaki hastalardan 11 olmak üzere toplam 38 hastanın patoloji parafin bloklarına ulaşıldı. Parafin bloklarına ulaşılan hastaların 7 (%18,4)' i abirateron kullanırken, 20 (%52,6)' i enzalutamid kullanmaktaydı. 11 (%28,9) tanesi ise kontrol grubu olarak enzalutamid veya abirateron dışındaki tedavileri almaktaydı.

Hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 69,3 ± 9 olarak saptandı. Abirateron kullananların tanı anındaki ortalama yaşı 65,8 ± 7, enzalutamid kullananların tanı anındaki ortalama yaşı 69,8 ± 10,8, kontrol grubunun ise tanı anındaki ortalama yaşı 70 ± 7 olarak görüldü. Hastaların 20 (%52,6)' i sigara kullanmıyorken 18 (%47,4)' i sigara kullanmaktaydı. Hastaların tanı anındaki PSA değerlerinin ortalaması 216,17 ± 402,4 ng/ml olarak tespit edildi.

Hastaların Gleason skorlarına bakıldığında 5 (%13,2) hastanın Gleason skoru 6, 8 (%21) hastanın Gleason skoru 3+4=7, 8 (%21) hastanın Gleason skoru 4+3=7, 5 (%13,2) hastanın Gleason skoru 8, 9(%23,7) hastanın Gleason skoru 9, 3 (%7,9) hastanın Gleason skoru 10 olarak görüldü. Tanı anındaki metastaz durumları değerlendirildiğinde ise 16 (%42) hastada kemik metastazı, 6 (%15,8) hastada bölgesel lenf nodu metastazı, 3 (%7,9) hastada akciğer metastazı, 3 (%7,9) hastada karaciğer metastazı, 2 (%5,3) hastada uzak lenf nodu metastazı, 1 (%2,6) hastada mesane metastazı tespit edildi. 7 (%18,4) hastada ise metastaz tespit edilemedi. Hastaların demografik verileri, klinik ve laboratuvar bulguları Tablo-6' da gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında ex olan hasta yoktu. Hastaların hepsi tedavisi ve takibi devam eden hastalardı. Hastaların tanı anındaki patoloji preparatından AR-V7 ekspresyon analizi yapılırken, abirateron kullananlar, enzalutamid kullananlar ve kontrol grubu olacak şekilde 3 gruba ayrılarak incelendi. ACTB referans genine göre ekspresyon düzeyleri kıyaslanan gruplarda kat değişimi analizi yapıldı. Abirateron kullanan (Grup 1) hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir değişiklik saptanmadı (p=0,34). Enzalutamid

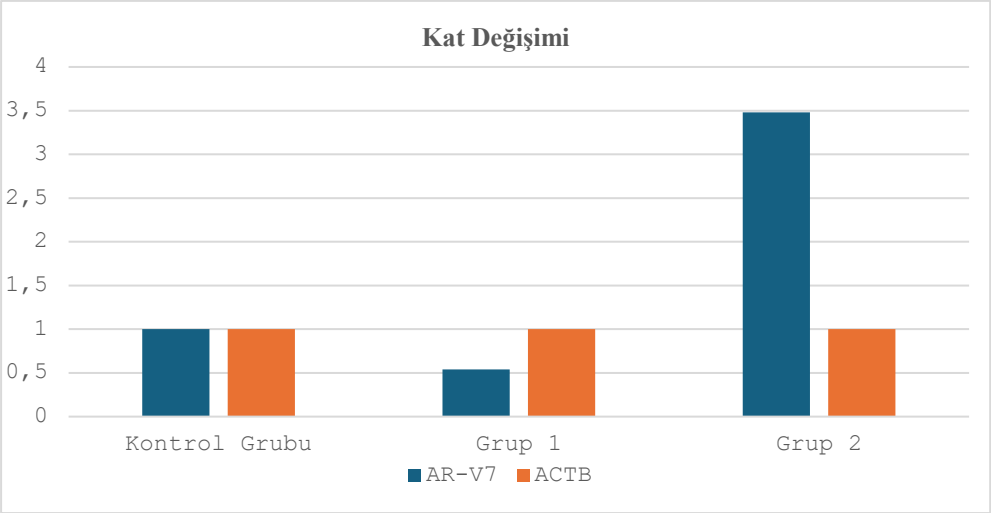
kullanan (Grup 2) hasta grubunda ise 3,48 kat daha yüksek oranda AR-V7 izolasyonu saptandı. Bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi (p=0,049). Yapılan kat değişimi analizi Tablo 7 ve Şekil 2'de gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların Demografik Verileri ve Klinik Bulguları

	Ortalama ± Standart Sapma
Tanı Yaşı	69,3±9
Tanı anındaki PSA değeri (ng/ml)	216,17 ± 402,4
	Sayı (%)
Sigara kullanma durumu	20 (%52,6) kullanmıyor 18 (%47,4) kullanıyor
Gleason skoru	
6	5 (%13,2)
3+4=7	8 (%21)
4+3=7	8 (%21)
8	5 (%13,2)
9	9(%23,7)
10	3 (%7,9)
Metastaz durumu	
Kemik	16 (%42)
Bölgesel lenf nodu	6 (%15,8)
Akciğer	3 (%7,9)
Karaciğer	3 (%7,9)
Uzak lenf nodu	2 (%5,3)
Mesane	1 (%2,6)
Metastaz yok	7 (%18,4)

Tablo 7. Abirateron (Grup 1) ve Enzalutamid (Grup 2) kullanan hastalarda ACTB referans genine kıyasla AR-V7 izolasyonu

Gen Sembolü	**Kontrol Grubuna Kıyasla Kat Değişimi**			
	Grup 1		**Grup 2**	
	Kat Değişimi	**p**	**Kat Değişimi**	**p**
AR-V7	0,54	0,345732	**3,48**	**0,049686**
ACTB	1,00	-	1,00	-



Şekil 2. Abirateron (Grup 1) ve Enzalutamid (Grup 2) kullanan hastalarda ACTB referans genine kıyasla AR-V7 izolasyon grafiği

Hastaların tanı anındaki PSA düzeyleriyle tedavinin 3. ayındaki PSA düzeyleri kıyaslandı. Bütün hastalar için bakıldığında tanı anındaki PSA düzeylerinin ortalaması 216,17 ± 402 ng/ml olarak saptanırken, tedavinin 3. ayındaki kontrol PSA ortalaması ise 46,42 ± 118,7 ng/ml olarak saptandı. Bu aradaki düşüş, istatistiksel olarak anlamlıydı (p = 0,000). Gruplar arasında kıyaslama yapılacak olursa, abirateron kullananlarda (Grup 1) tanı PSA değerlerinin ortalaması 577,24 ± 658,09 ng/ml iken, tedavinin 3. ayındaki kontrol PSA ortalaması ise 146,7 ± 260,04 ng/ml olarak tespit edildi. Bu aradaki düşüş, istatistiksel olarak anlamlıydı. (p=0,018) Enzalutamid kullananlarda ise (Grup 2) tanı PSA değerlerinin ortalaması 180,63 ± 328,44 ng/ml iken, tedavinin 3. ayındaki kontrol PSA ortalaması ise 29,42 ± 35,18 ng/ml olarak görüldü. Bu aradaki düşüş de istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,000) Kontrol grubu PSA açısından değerlendirildiğinde ise kontrol grubunda da tanı PSA ve 3. ay kontrol PSA arasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş mevcuttu. (tanı PSA: 51,05 ± 103,12 ng/ml, 3. ay kontrol PSA: 13,53 ± 27,07 ng/ml) (p=0,005) (Tablo 8,9,10,11)

Tablo 8. Tüm hastalar için tanı anındaki ve tedavinin 3. ayındaki PSA değerleri

Gruplar	N	$\bar{x}$	ss	Sıra Ort.	Sıra Top.	**Wilcoxon**	
						z	**p**
Tanı PSA (ng/ml)	38	216,17	402,43	19,03	685,00	-5,031	**,000**
Kontrol PSA (ng/ml)	38	46,42	118,75	18,00	18,00		

Tablo 9. Abirateron kullanan hastalar (Grup 1) için tanı anındaki ve tedavinin 3. Ayındaki PSA değerleri

Gruplar	N	$\bar{x}$	ss	Sıra Ort.	Sıra Top.	**Wilcoxon**	
						z	p
Tanı PSA (ng/ml)	7	577,24	658,09	4,00	28,00	-2,366	**,018**
Kontrol PSA (ng/ml)	7	146,70	260,04	,000	,00		

Tablo 10. Enzalutamid kullanan hastalar (Grup 2) için tanı anındaki ve tedavinin 3. Ayındaki PSA değerleri

Gruplar	N	$\bar{x}$	ss	Sıra Ort.	Sıra Top.	**Wilcoxon**	
						z	**p**
Tanı PSA (ng/ml)	20	180,63	328,44	10,63	202,00	-3,621	**,000**
Kontrol PSA (ng/ml)	20	29,42	35,18	8,00	8,00		

Tablo 11. Kontrol grubu için tanı anındaki ve tedavinin 3. Ayındaki PSA değerleri

Gruplar	N	$\bar{x}$	ss	Sıra Ort.	Sıra Top.	**Wilcoxon**	
						z	**p**
Tanı PSA (ng/ml)	11	51,05	103,12	5,50	55,00	-2,803	**,005**
Kontrol PSA (ng/ml)	11	13,53	27,07	,00	,00		

AR-V7 ekspresyon düzeyiyle ortalama tanı yaşını karşılaştıracak olursak, AR-V7 ekspresyonunun düşük olduğu ve istatistiksel olarak da anlamlı olmadığı grupta (Grup 1) ortalama tanı yaşı 65,8 ± 7,2 iken, AR-V7 ekspresyonunun yüksek olduğu grupta ise (Grup 2) ortalama tanı yaşı 69,8 ± 10,8 olarak görüldü. Kontrol grubundaki ortalama tanı yaşı ise 70,5 ± 6,7 idi.

AR-V7 ekspresyon düzeyiyle tanı anında metastaz durumu incelendiğinde, AR-V7 ekspresyon düzeyi yüksek olan grupta metastaz oranlarının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu grupta en sık kemik metastazı [10 hasta (%50)], ikinci sıklıkta ise bölgesel lenf nodu metastazı [5 hasta (%25)] görülmüştür. AR-V7 ekspresyonu düzeyi düşük olan grupta kemik [3 hasta (%42)], akciğer ve karaciğer [ikişer hasta (%28,6- %28,6)] metastazları görülmüştür. Kontrol gurubunda ise çoğunluğunda [7 hasta (%63,6)] metastaz izlenmemiştir. Metastaz yerine göre oranlar karşılaştırıldığında ise kemik metastazları ve bölgesel lenf nodu metastazları, en çok AR-V7 ekspresyonunun yüksek olduğu hastalarda görülmüştür. Akciğer ve karaciğer metastazları, en çok AR-V7 ekspresyonunun düşük olduğu grupta görülmüştür. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001). AR-V7 ile metastaz oranları arasındaki ilişki Tablo-12 de belirtilmiştir.

AR-V7 ekspresyon düzeyiyle Gleason skorlarını karşılaştıracak olursak, AR-V7 düzeyi yüksek olan grupta Gleason skorlarının, diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise Gleason skoru, en düşük olan Gleason 6 skoru ağırlıkta idi. (Tablo-13) Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,017).

Tablo 12. AR-V7 ile tanı anındaki metastaz oranları arasındaki ilişki

AR-V7* metastaz çapraz tablosu										
			Metastaz							Toplam
			Kemik	Akciğer	Karaciğer	Bölgesel	Uzak	Mesane	Yok	
AR-V7	Ekspresyon düzeyi düşük (istatistiksel olarak anlamlı değil)	Sayı	3	2	2	0	0	0	0	7
		AR-V7 grup içi %	42,9%	28,6%	28,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
		Metastaz bölgesine göre %	18,8%	66,7%	66,7%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	18,4%
	Ekspresyon düzeyi yüksek	Sayı	10	1	1	5	2	1	0	20
		AR-V7 grup içi %	50,0%	5,0%	5,0%	25,0%	10,0%	5,0%	0,0%	100,0%
		Metastaz bölgesine göre %	62,5%	33,3%	33,3%	83,3%	100,0%	100,0%	0,0%	52,6%
	Kontrol Grubu	Sayı	3	0	0	1	0	0	7	11
		AR-V7 grup içi %	27,3%	0,0%	0,0%	9,1%	0,0%	0,0%	63,6%	100,0%
		Metastaz bölgesine göre %	18,8%	0,0%	0,0%	16,7%	0,0%	0,0%	100,0%	28,9%
Total		Sayı	16	3	3	6	2	1	7	38
		AR-V7 grup içi %	42,1%	7,9%	7,9%	15,8%	5,3%	2,6%	18,4%	100,0%
		Metastaz bölgesine göre %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Ki-kare testi kullanılmıştır (p=0,001).

Tablo 13. AR-V7 ekspresyon düzeyiyle Gleason skorlarının karşılaştırılması

AR-V7 * GleasonSkor Çapraz Tablosu									
			GleasonSkoru						Total
			6	3+4=7	4+3=7	8	9	10	
AR-V7	Ekspresyon düzeyi düşük (istatistiksel olarak anlamlı değil)	Sayı	0	2	0	1	4	0	7
		AR-V7 grubundaki %	0,0%	28,6%	0,0%	14,3%	57,1%	0,0%	100,0%
		GleasonSkor grubundaki %	0,0%	25,0%	0,0%	20,0%	44,4%	0,0%	18,4%
	Ekspresyon düzeyi yüksek	Sayı	0	4	6	3	5	2	20
		AR-V7 grubundaki %	0,0%	20,0%	30,0%	15,0%	25,0%	10,0%	100,0%
		GleasonSkor grubundaki %	0,0%	50,0%	75,0%	60,0%	55,6%	66,7%	52,6%
	Kontrol Grubu	Sayı	5	2	2	1	0	1	11
		AR-V7 grubundaki %	45,5%	18,2%	18,2%	9,1%	0,0%	9,1%	100,0%
		GleasonSkor grubundaki %	100,0%	25,0%	25,0%	20,0%	0,0%	33,3%	28,9%
Total		Sayı	5	8	8	5	9	3	38
		AR-V7 grubundaki %	13,2%	21,1%	21,1%	13,2%	23,7%	7,9%	100,0%
		GleasonSkor grubundaki %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Ki-kare testi kullanılmıştır (p=0,017).

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza, Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji bölümünde takip edilen, enzalutamid veya abirateron kullanan prostat karsinomu tanılı 30 hasta çalışma grubu olarak, enzalutamid veya abirateron kullanmayan 15 hasta ise kontrol grubu olarak dahil edilmiştir. Çalışma grubundaki hastalardan 27 tanesinin, kontrol grubundaki hastalardan 11 tanesinin parafin doku bloğuna ulaşılmıştır. Bu hastalar çalışmamızda incelenmiştir. Hastaların tanı yaşı, sigara kullanım durumu, aldığı tedaviler, tanı anındaki PSA değerleri, tedavinin 3. Ayındaki kontrol PSA değerleri, Gleason skorları, tanı anındaki metastaz durumları incelendi. Tanı anındaki parafin doku bloklarından AR-V7 analizi yapıldı. AR-V7 ekspresyon analiziyle birlikte hastaların diğer parametreleri karşılaştırıldı.

Hastaların ortalama tanı yaşı 69,3 ± 9 idi. Literatüre bakıldığında da ortalama tanı yaşı 67 olarak görülmüştür ve çalışmamızla benzerdir (8). AR-V7 ekspresyonuna göre ortalama tanı yaşı incelendiğinde AR-V7 ekspresyonunun yüksek olduğu grupta ortalama tanı yaşı 69,8 ± 10,8 olarak görülmüştür. Joshi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, prostat adenokarsinom tanısı olan 499 hastanın AR-V7 ekspresyon düzeyi incelenmiştir. AR-V7 ekspresyon düzeyine göre yüksek, normal ve düşük olarak gruplandırılmıştır. Ekspresyon düzeyi yüksek olanların diğer gruplara göre ortalama tanı yaşının daha yüksek olduğu (70 ve üzeri) görülmüştür (100). AR-V7 ekspresyon düzeyi arttıkça hastaların ortalama tanı yaşının daha yüksek olduğu düşünülebilir. Ancak yapılan çalışmada yaş ile doğrudan korelasyon analizi yapılmamıştır. Ayrıca, kendi çalışmamızda AR-V7 izolasyonunun yüksek olmadığı kontrol grubunun ortalama tanı yaşına bakıldığında, diğer grupla benzer yaş aralığında (70,5 ± 6,7) olduğu görülmüştür. Mevcut bulgularla yaş ile AR-V7 arasında doğrudan bir ilişki bulunamamıştır.

Yapılan çalışmalarda prostat kanseri gelişme riskiyle sigara arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (32). Bizim çalışmamızda da hastaların 20 (%52,6)' i kullanmıyor, 18 (%47,4)' i kullanıyor olarak tespit edildi.

Hastaların tanı anındaki PSA düzeyleri kıyaslandığında hastaların ortalama PSA düzeyi 216,17 ± 402 ng/ml olarak tespit edildi. Metastaz durumları veya Gleason skorlarına bakılmaksızın, AR-V7 düzeyine göre kıyaslandığında, AR-V7 ekspresyon düzeyinin yüksek olduğu grupta ortalama PSA düzeyi 180,63 ± 328 ng/ml olarak izlendi. Kontrol grubuyla kıyaslandığında, tanı anındaki PSA değerlerinin (51,05 ± 103,12 ng/ml), AR-V7 ekspresyon düzeyi yüksek saptanan grupta daha yüksek olduğu görülmüştür. Antonarakis ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, abirateron kullanan 31 hasta, enzalutamid kullanan 31 hasta incelenmiştir. Hastaların AR-V7 pozitif veya negatif olma durumuna göre PSA düzeyleri kıyaslanmıştır. AR-V7 pozitif olanların ortalama tanı PSA' sı 189 ng/ml iken AR-V7 negatif olan hastaların ortalama tanı PSA' sı 102 ng/ml olarak görülmüştür (101). Yuanyuan Qu ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada da AR-V7 pozitif olan hastaların PSA değerlerinin, AR-V7 negatif olanlara kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiştir (102). Gruplar arasındaki metastaz durumu veya Gleason skoru oranlarına bakılmaksızın, AR-V7 ekspresyonu yüksek olan hastaların ortalama tanı PSA değerleri, bizim çalışmamızda da AR-V7 ekspresyonu düşük olan kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olarak saptanmıştır. AR-V7 ekspresyonunun düşük olduğu diğer grubumuzda ise (Grup 1) tanı anındaki PSA değerleri daha yüksek (577,2 ± 658 ng/ml) olarak görülmüştür. Ancak bu gruptaki AR-V7 ekspresyon analiz değerleri, istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0,34) Bu değer, grupların hasta sayısının, metastaz durumlarının ve Gleason skorlarının benzer olmaması ile ilişkilendirilebilir. Bu nedenlerle daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Hastaların tanı anındaki ve tedavi sonrası kontrol PSA düzeyleri kıyaslandığında ise Enzalutamid kullanan, AR-V7 ekspresyon düzeyi yüksek olarak saptanan grupta PSA düşme oranının diğer gruplara oranla daha yüksek olduğu görülmüştür (Tanı PSA: 180,63 ± 328,44 ng/ml , kontrol PSA 29,42 ± 35,18 ng/ml) Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,000) Antonarakis ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, enzalutamid kullanan hastalar arasında AR-V7 pozitif olarak saptanan hastaların PSA yanıt oranları, AR-V7 negatif olarak saptanan hastaların PSA yanıtlarına göre daha düşük izlenmiştir (101). Bizim çalışmamızda, hasta grupları arasındaki metastaz oranları ve Gleason skorları farklılık göstermektedir. Bu nedenle,

tedavi sonrası PSA yanıtının değerlendirilmesi üzerine net bir kıyaslama yapılamamaktadır.

Metastaz durumu açısından değerlendirecek olursak çalışmamızdaki AR-V7 ekspresyonu yüksek olan hastalarda metastaz oranı daha yüksek görülmüştür ve en çok kemik metastazı (%50) izlenmiştir. İkinci sıklıkta ise bölgesel lenf nodu metastazı izlenmiştir (%25). Rizzo ve arkadaşları tarafından hazırlanan, 14 adet prospektif çalışma ve toplamda 1944 prostat kanseri tanılı hasta içeren (AR-V7 pozitif:467, AR-V7 negatif:1477) meta-analizde, AR-V7 pozitif hastalarda kemik metastazı ve herhangi bölgeye metastaz görülme oranı, AR-V7 negatif hastalara kıyasla belirgin olarak yüksekti (103). Bizim çalışmamız da literatürdeki veriyi destekler nitelikteydi. AR-V7 pozitifliğiyle, başta kemik metastazı olmak üzere, diğer bölgesel metastazlar arasında anlamlı ilişki olduğu düşünülmüştür.

Gleason skorlama sistemi, prostat kanserinin prognozunda rol oynayan önemli faktörlerden biridir (61). Gleason skoru arttıkça daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda AR-V7 ekspresyonunun düşük olduğu kontrol grubunda, en düşük skor olan Gleason 6 skoru en çok oranda görülmüştür. AR-V7 ekspresyon düzeyinin yüksek olduğu grupta ise diğer gruplara oranla daha yüksek Gleason skorları görülmüştür. Wang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, AR-V7 pozitif olan hastaların Gleason skorlarının AR-V7 negatif olanlara kıyasla daha yüksek (8.63 ± 1.08 vs. 7.42 ± 1.01, $p = 0.009$) olduğu tespit edilmiştir (104). Antonarakis ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir diğer çalışmada da AR-V7 pozitif olanlarda, AR-V7 negatif olanlara kıyasla daha yüksek Gleason skorları saptanmıştır (105). Bizim çalışmamız da literatürle benzerlik göstermektedir. AR-V7 ekspresyon düzeyleriyle Gleason skorları arasında da anlamlı ilişki olduğu düşünülmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Hastaların ortalama tanı yaşı literatürle benzerlik göstermekteydi.
2. AR-V7 ekspresyon düzeyi yüksek olan grupta ortalama tanı yaşı literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermekteydi. Ancak korelasyon analizi yapılmadığı için ve kontrol grubunda da yaş ortalaması benzer seviyede olduğu için tanı yaşı ile AR-V7 arasında anlamlı ilişki düşünülmedi.
3. Sigara içme durumlarıyla prostat kanseri riski arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
4. Metastaz oranları ve Gleason skorlarına bakılmaksızın, AR-V7 ekspresyon düzeyi yüksek saptanan grupta tanı PSA ortalaması, literatürdeki çalışmalarla benzerdi ve AR-V7 ekspresyon düzeyi yüksek olan grupta, kontrol grubuna kıyasla, ortalama tanı PSA değerleri daha yüksek olarak görüldü.
5. Çalışmaya dahil edilen hasta gruplarımız arasındaki metastaz oranları ve Gleason skorları benzer olmaması nedeniyle, tedavi sonrası kontrol PSA düzeyleri ve PSA yanıtları üzerine net bir yorum yapılamadı.
6. AR-V7 ekspresyon düzeyi yüksek olarak saptanan hastalarda metastaz oranlarının daha yüksek olduğu görüldü. Bu bulgu literatürle uyumluydu.
7. AR-V7 ekspresyon düzeyi yüksek olarak saptanan hastaların Gleason skorlarının daha yüksek olduğu görüldü. Bu bulgu literatürle uyumluydu.
8. Daha yüksek gleason skorları ve daha yaygın metastaz oranları göz önüne alındığında, AR-V7 ekspresyon düzeyinin yüksek olması kötü prognostik faktör olarak kabul edilebilir.
9. Hastaların tedavi sonrası PSA yanıtları üzerine net bir yorum yapılamadığı için, tedavi yanıtı değerlendirilmesi açısından anlamlı bir kıyaslama yapılamamıştır. Bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J. Clin. 2020;70:7–30. doi: 10.3322/caac.21590.
2. Fıtzmaurıce, Christina, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA oncology*, 2017, 3.4: 524-548.
3. Bray, Freddie, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2024, 74.3: 229-263.
4. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013;63(1):11-30.
5. Sobhanı, Navid, et al. AR-V7 in metastatic prostate cancer: a strategy beyond redemption. *International journal of molecular sciences*, 2021, 22.11: 5515.
6. Cronin, Kathleen A., et al. "Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics." *Cancer* 124.13 (2018): 2785-2800.
7. Sıegel, Rebecca L., et al. Cancer statistics, 2022. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2022, 72.1.
8. Raychaudhuri, Ruben, Daniel W. Lin, and R. Bruce Montgomery. "Prostate cancer: a review." *JAMA* (2025).
9. Platz, Elizabeth A., et al. Racial variation in prostate cancer incidence and in hormonal system markers among male health professionals. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2000, 92.24: 2009-2017.
10. Pienta K.J.: Etiology, Epidemiology and Prevention of Carcinoma the Prostate, in Campbell's Urology.eds.Walsh PC, Retik A.B, Vaughan ED, Jr, Wein AJ. Seventh edition, W.B. Saunders Co., Philadelphia, Vol. 3, Chapter 80, pp. 2489-2495 1998.
11. Winkelstein W.Jr., Ernster R.: Epidemiology and etiology. In Murphy GP (Ed.). Prostate Cancer. Littleton, Massachussets, PGS Publishing, 1-17, 1979.
12. Hoffman, Richard M., et al. Racial and ethnic differences in advanced-stage prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *Journal of the National Cancer Institute*, 2001, 93.5: 388-395.
13. Powell, Isaac J., et al. Should African-American men be tested for prostate carcinoma at an earlier age than white men?. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 1999, 85.2: 472-477.
14. Cross, Chaundre K., et al. Impact of race on prostate-specific antigen outcome after radical prostatectomy for clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *Journal of clinical oncology*, 2002, 20.12: 2863-2868.
15. Barber, Lauren, et al. Family history of breast or prostate cancer and prostate cancer risk. *Clinical Cancer Research*, 2018, 24.23: 5910-5917.

16. Bratt, Ola, et al. Family history and probability of prostate cancer, differentiated by risk category: a nationwide population-based study. *Journal of the National Cancer Institute*, 2016, 108.10: djw110.

17. Madersbacher, Stephan, et al. The influence of family history on prostate cancer risk: implications for clinical management. *BJU international*, 2011, 107.5: 716-721.

18. Kalısh, Leslie A.; Mcdougal, W. Scott; Mckınlay, John B. Family history and the risk of prostate cancer. *Urology*, 2000, 56.5: 803-806.

19. Mucci, Lorelei A., et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic countries. *Jama*, 2016, 315.1: 68-76.

20. Chen, Yen-Ching, et al. Family history of prostate and breast cancer and the risk of prostate cancer in the PSA era. *The Prostate*, 2008, 68.14: 1582-1591.

21. Schulman, C. C.; Ekane, Samuel; Zlotta, A. R. Nutrition and prostate cancer: evidence or suspicion?. *Urology*, 2001, 58.3: 318-334.

22. Chan, June M.; Gann, Peter H.; Giovannucci, Edward L. Role of diet in prostate cancer development and progression. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, 23.32: 8152-8160.

23. Kolonel, Laurence N.; Nomura, Abraham MY; Cooney, Robert V. Dietary fat and prostate cancer: current status. *Journal of the National Cancer Institute*, 1999, 91.5: 414-428.

24. Colli, Janet Laura; Colli, Albert. International comparisons of prostate cancer mortality rates with dietary practices and sunlight levels. In: *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. Elsevier, 2006. p. 184-194.

25. Giovannucci, Edward, et al. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 1993, 85.19: 1571-1579.

26. Sinha, Rashmi, et al. Meat and meat-related compounds and risk of prostate cancer in a large prospective cohort study in the United States. *American journal of epidemiology*, 2009, 170.9: 1165-1177.

27. Gann, Peter H., et al. Prospective study of plasma fatty acids and risk of prostate cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 1994, 86.4: 281-286.

28. Allen, N. E., et al. Animal foods, protein, calcium and prostate cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *British journal of cancer*, 2008, 98.9: 1574-1581.

29. Graham, Saxon, et al. Diet in the epidemiology of carcinoma of the prostate gland. *Journal of the National Cancer Institute*, 1983, 70.4: 687-692.

30. Reichman, Marsha E., et al. Serum vitamin A and subsequent development of prostate cancer in the first National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Cancer research*, 1990, 50.8: 2311-2315.

31. Huggins, Charles; Hodges, Clarence V. 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*, 2002, 168.1: 9-12.

32. Roger S.Kirby, Timothy J.Christmas, Michael K.Brawer, Mosby. Prostate Cancer: Second Edition 2001.

33. Murphy, Adam B., et al. Smoking and prostate cancer in a multi-ethnic sample. *The Prostate*, 2013, 73.14: 1518-1528.

34. Ho, Tammy, et al. Smoking and risk of low-and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Clinical Cancer Research*, 2014, 20.20: 5331-5338.

35. Pouresmaeılı, Farkhondeh, et al. Evaluation of environmental risk factors for prostate cancer in a population of Iranian patients. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15.24: 10603-5.

36. Shahabı, Ahva, et al. Tobacco smoking, polymorphisms in carcinogen metabolism enzyme genes, and risk of localized and advanced prostate cancer: results from the California Collaborative Prostate Cancer Study. *Cancer medicine*, 2014, 3.6: 1644-1655.

37. Bashır, Muhammad Naeem; Ahmad, Muhammad Riaz; Malık, Akram. Risk factors of prostate cancer: a case-control study in Faisalabad, Pakistan. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15.23: 10237-40.

38. Tang, Bo, et al. Smoking increased the risk of prostate cancer with grade group≥ 4 and intraductal carcinoma in a prospective biopsy cohort. *The Prostate*, 2017, 77.9: 984-989.

39. Bagnardı, V., et al. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *British journal of cancer*, 2001, 85.11: 1700-1705.

40. Smith Genel Üroloji. Editörler; Emil A. Tanagha, Jack W. McAninch. Çeviri editörü;Yrd. Doç.Dr.Gürkan Kazancı. Nobel Tıp Kitapevleri. 1999. Sayfa; 410-433.

41. Jacobs, Eric J., et al. Vasectomy and prostate cancer incidence and mortality in a large US cohort. *Journal of clinical oncology*, 2016, 34.32: 3880-3885.

42. Smıth, Karl, et al. Vasectomy and prostate cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Journal of Clinical Oncology*, 2017, 35.12: 1297-1303.

43. Sıddıquı, Mohummad Minhaj, et al. Vasectomy and risk of aggressive prostate cancer: a 24-year follow-up study. *Journal of Clinical Oncology*, 2014, 32.27: 3033-3038.

44. Barnes RW. Cancer of the prostate. Calif Med. 1948;69:468-70.

45. Gengler, Leon; Baer, Jeanne; Fınby, Nathanıel. Rectal and sigmoid involvement secondary to carcinoma of the prostate. *American Journal of Roentgenology*, 1975, 125.4: 910-917.

46. Fry DE, Amin M, Harbrecht PJ. Rectal obstruction secondary to carcinoma of the prostate. Ann Surg. 1979;189:488-92.

47. Papa, M. Z., et al. Prostatic cancer presenting as a rectal mass: a surgical pitfall. *Journal of British Surgery*, 1997, 84.1: 69-70.

48. Venable DD, Hastings D, Misra RP. Unusual metastatic patterns of prostate adenocarcinoma. J Urol. 1983;130:980-5.

49. De la Monte SM, Moore GW, Hutchins GM. Metastatic behavior of prostate cancer. Cluster analysis of patterns with respect to estrogen treatment. Cancer. 1986;58:985-93.

50. Dodds PR, Caride VJ, Lytton B. The role of vertebral veins in the dissemination of prostatic carcinoma. J Urol. 1981;126:753-5.

51. N. Mottet , P.C.V.-c., R.C.N. van den Bergh,, et al., EAU - EANM- ESTRO - ESUR -ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer, European Guidelines of Prostate Cancer Limited Update March 2022. 2022.

52. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer (Version 1.2023 — September 16, 2022)

53. Aus, G., et al., Prostate cancer screening decreases the absolute risk of being diagnosed with advanced prostate cancer--results from a prospective, population-based randomized controlled trial. Eur Urol, 2007. 51(3): p. 659- 64.

54. Crawford, E. D. (1997). Prostate Cancer Awareness Week: September 22 to 28, 1997. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *47*(5), 288-296.

55. Gosselaar, C., et al., The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. Eur Urol, 2008. 54(3): p. 581-8.

56. NCCN_prostate_detection_2022.pdf

57. Moses, Kelvin A., et al. NCCN guidelines® insights: prostate cancer early detection, version 1.2023: featured updates to the NCCN guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2023, 21.3: 236-246.

58. Moore, Caroline M., et al. Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging–derived targets: a systematic review. *European urology*, 2013, 63.1: 125-140.

59. Epstein JI, Yang XJ. Prostate biopsy interpretation, 3rd ed, Lippincott, Williams, and Wilkins, Philadelphia 2002

60. Chow, Ken, et al. Ductal variant prostate carcinoma is associated with a significantly shorter metastasis-free survival. *European Journal of Cancer*, 2021, 148: 440-450.

61. Heıdenreıch, Axel, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *European urology*, 2008, 53.1: 68-80.

62. Stark, J.R., et al., Gleason score and lethal prostate cancer: does 3 + 4 = 4 + 3? J Clin Oncol, 2009. 27(21): p. 3459-64

63. Epstein, J.I., et al., The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol, 2016. 40(2): p. 244-52.

64. NCCN clinical practice guidelines in oncology

65. Bruınsma, Sophie M., et al. Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer—results of a modified Delphi consensus procedure. *Nature reviews urology*, 2017, 14.5: 312-322.

66. Bekelman, Justin E., et al. Clinically localized prostate cancer: ASCO clinical practice guideline endorsement of an American Urological Association/American Society for Radiation Oncology/Society of Urologic Oncology guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 2018, 36.32: 3251-3258.

67. Seıdenfeld, Jerome, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 2000, 132.7: 566-577.

68. Tangen, Catherine M., et al. Ten-year survival in patients with metastatic prostate cancer. *Clinical prostate cancer*, 2003, 2.1: 41-45.

69. Locke, Jennifer A., et al. Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer. *Cancer research*, 2008, 68.15: 6407-6415.

70. Oefeleın, Michael G., et al. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology*, 2000, 56.6: 1021-1024.

71. Anderson, J. (2003). The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU international*, *91*(5), 455-461.

72. McLeod, D. G. (1997). Tolerability of nonsteroidal antiandrogens in the treatment of advanced prostate cancer. *The oncologist*, *2*(1), 18-27.

73. Tyrrell, C. J., et al. A randomised comparison of 'Casodex'TM (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *European urology*, 1998, 33.5: 447-456.

74. Murat, Francois-Joseph, et al. Mid-term results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally radiorecurrent prostate cancer. *European urology*, 2009, 55.3: 640-649.

75. Scher, Howard I., et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *Journal of clinical oncology*, 2008, 26.7: 1148-1159.

76. Attard, Gerhardt, et al. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *Journal of clinical oncology*, 2008, 26.28: 4563-4571.

77. Attard, Gerhardt, et al. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *Journal of clinical oncology*, 2009, 27.23: 3742-3748.

78. Reıd, Alison HM, et al. Significant and sustained antitumor activity in post-docetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate. *Journal of clinical oncology*, 2010, 28.9: 1489-1495.

79. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 2012;367:1187-1197.

80. Beer, Tomasz M., et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *New England Journal of Medicine*, 2014, 371.5: 424-433.

81. Tannock, I., et al. Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *Journal of Clinical Oncology*, 1989, 7.5: 590-597.

82. Tannock, Ian F., et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *Journal of clinical oncology*, 1996, 14.6: 1756-1764.

83. Tannock, Ian F., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 2004, 351.15: 1502-1512.

84. De Bono, Johann Sebastian, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *The Lancet*, 2010, 376.9747: 1147-1154.

85. Lu, Nick Z., et al. International Union of Pharmacology. LXV. The pharmacology and classification of the nuclear receptor superfamily: glucocorticoid, mineralocorticoid, progesterone, and androgen receptors. *Pharmacological reviews*, 2006, 58.4: 782-797.

86. Hughes, Ieuan A., et al. Androgen insensitivity syndrome. *The Lancet*, 2012, 380.9851: 1419-1428.

87. Gelmann, E. P. (2002). Molecular biology of the androgen receptor. *Journal of clinical oncology*, *20*(13), 3001-3015.

88. Stanford, Janet L., et al. Polymorphic repeats in the androgen receptor gene: molecular markers of prostate cancer risk. *Cancer research*, 1997, 57.6: 1194-1198.

89. Madjunkova, S., et al. CAG repeat number in the androgen receptor gene and prostate cancer. *Balkan Journal of Medical Genetics: BJMG*, 2012, 15.1: 31.

90. Feldman, Brian J.; Feldman, David. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nature Reviews Cancer*, 2001, 1.1: 34-45.

91. Yeh, Shuyuan, et al. Differential induction of the androgen receptor transcriptional activity by selective androgen receptor coactivators. *The Keio journal of medicine*, 1999, 48.2: 87-92.

92. Velasco, Anne Marie, et al. Identification and validation of novel androgen-regulated genes in prostate cancer. *Endocrinology*, 2004, 145.8: 3913-3924.

93. Chuu, Chih-pin, et al. Androgen causes growth suppression and reversion of androgen-independent prostate cancer xenografts to an androgen-stimulated phenotype in athymic mice. *Cancer research*, 2005, 65.6: 2082-2084.

94. Guo, Zhiyong, et al. A novel androgen receptor splice variant is up-regulated during prostate cancer progression and promotes androgen depletion–resistant growth. *Cancer research*, 2009, 69.6: 2305-2313.

95. Sun, Shihua, et al. Castration resistance in human prostate cancer is conferred by a frequently occurring androgen receptor splice variant. *The Journal of clinical investigation*, 2010, 120.8: 2715-2730.

96. Hörnberg, Emma, et al. Expression of androgen receptor splice variants in prostate cancer bone metastases is associated with castration-resistance and short survival. *PloS one*, 2011, 6.4: e19059.

97. Karantanos, Theodoros, et al. Understanding the mechanisms of androgen deprivation resistance in prostate cancer at the molecular level. *European urology*, 2015, 67.3: 470-479.

98. Lu, Ji, et al. The cistrome and gene signature of androgen receptor splice variants in castration resistant prostate cancer cells. *The Journal of urology*, 2015, 193.2: 690-698.

99. Nakazawa M, Antonarakis ES, Luo J. Androgen receptor splice variants in the era of enzalutamide and abiraterone. Horm Cancer 2014;5:265-273

100. Joshı, Himanshu; Pınskı, Jacek K. Association of ARV7 expression with molecular and clinical characteristics in prostate cancer. 2016.

101. Antonarakıs, Emmanuel S., et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 2014, 371.11: 1028-1038.

102. Qu, Yuanyuan, et al. Impact of AR-V7 expression on overall survival for patients with metastatic prostate cancer. *Zhonghua wai ke za zhi [Chinese Journal of Surgery]*, 2014, 52.8: 622-626.

103. Rızzo, Alessandro, et al. Exploring the association between metastatic sites and androgen receptor splice variant 7 (AR-V7) in castration-resistant prostate cancer patients: A meta-analysis of prospective clinical trials. *Pathology-Research and Practice*, 2021, 222: 153440.

104. Wang, Shuo, et al. The association of AR-V7 with resistance to Abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Journal of Men's Health*, 2022, 18.3: 61.

105. Antonarakıs, Emmanuel S., et al. Androgen receptor splice variant 7 and efficacy of taxane chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *JAMA oncology*, 2015, 1.5: 582-591.