



T.C.  
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**RADİKAL PROSTATEKTOMİ YAPILAN  
HASTALARDA SERUM CYSTATİN 4'ÜN  
PROSTAT KANSERİNDEKİ TANISAL VE  
PROGNOSTİK ROLÜNÜN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Bekir DEMİRTAŞ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Ağustos 2024  
İSTANBUL**



T.C.  
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**RADİKAL PROSTATEKTOMİ YAPILAN  
HASTALARDA SERUM CYSTATİN 4'ÜN  
PROSTAT KANSERİNDEKİ TANISAL VE  
PROGNOSTİK ROLÜNÜN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Bekir DEMİRTAŞ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Asif YILDIRIM**

**TEZ DANIŞMANI YARDIMCISI  
Op. Dr. Ahmet KELEŞ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Ağustos 2024  
İSTANBUL**

## ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Bekir Demirtaş'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "Radikal Prostatektomi Yapılan Hastalarda Serum Cystatin 4'ün Prostat Kanserindeki Tanısal ve Prognostik Rolünün Değerlendirilmesi" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

### JÜRİ ÜYELERİ

### İMZA

#### Asil Üyeler:

#### Tez Danışmanı

Prof. Dr. Asif YILDIRIM

(imza) .....

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Mehmet Çağlar ÇAKICI

(imza) .....

Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Ahmet TAHRA

(imza) .....

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve

Araştırma Hastanesi

Üroloji Anabilim Dalı

#### Yedek Üyeler:

Prof. Dr. Ramazan Gökhan ATIŞ

(imza) .....

İstanbul Arel Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Özgür EFİLOĞLU

(imza) .....

Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

Üroloji Kliniği

Tez Savunma Tarihi: 01/08/2024

## YAZAR BİLDİRİMİ

“RADİKAL PROSTATEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA SERUM CYSTATİN 4'ÜN PROSTAT KANSERİNDEKİ TANISAL VE PROGNOSTİK ROLÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Bekir DEMİRTAŞ

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Ağustos, 2024

Dr. Bekir DEMİRTAŞ

İmza:

---

## BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.
- Bu tezin hazırlanmasında, dataların elde edilmesi ve değerlendirilmesinde Prof. Dr. Asıf Yıldırım, Op. Dr. Ahmet Keleş; laboratuvar sonuçlarının analizinde Prof. Dr. Ferruh Kemal İşman ve Dr. Ahmad Kado; verilerin analizinde, çalışma sonuçlarının değerlendirilmesi ve son halinin yazılması konusunda tez danışmanım Prof. Dr. Asıf Yıldırım, Op. Dr. Ahmet Keleş ve Op. Dr. Özgür Arıkan katkıda bulunmuştur. Her birine teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Bekir DEMİRTAŞ

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim sürecimde her zaman yanımda olan ve bu tez çalışmasının gerçekleşmesine olanak sağlayan, sadece bir akademisyen olarak değil, bir abi ve bir baba gibi hissettirdiği samimi yaklaşımıyla asistanlık hayatım boyunca beni her zaman huzur ve güven içinde hissettiren, en zor anlarımda ve en zor vakalarda yanımda olduğunu bilerek huzurla çalışmama olanak sağlayan, harikulade bir cerrah ve akademisyen olmasının yanında, insani değerlere verdiği önem ve sevecen kişiliğiyle hepimizin rol modeli olan, mentörüm, klinik şefim ve tez danışmanım Prof. Dr. Asıf Yıldırım'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Asistanlık sürecimde eğitim, cerrahi disiplin ve akademik yönelim konularında üzerimde büyük katkıları olan, tecrübelerinden her zaman istifade ettiğim ve bu tez çalışmasının gerçekleşmesinde yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Op. Dr. Ahmet Keleş'e, çok iyi bir hekim ve cerrah olmasının yanında insani ve ahlaki değerleri ile hepimize büyük bir örnek olan, sevecen ve beyefendi kişiliği ile bütün asistanların sevgisini kazanmış olan Doç. Dr. Özgür Efiloğlu'na, engin cerrahi tecrübelerinin yanı sıra derin bilgi birikimleri, sakin halleri ve gülyüzleri ile hep örnek aldığım, uzmanlık eğitimim boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen Op. Dr. Osman Fatih Ural ve Op. Dr. Ömer Faruk Memiş'e, hekimlik ve cerrahlik alanlarındaki değerli tecrübelerinden bolca faydalanmanın yanı sıra her birinin kendine has insani değerleri ile ayrı ayrı örnek aldığım, Prof. Dr. R. Gökhan Atış, Doç.Dr. Meftun Çulpan, Doç.Dr. Ahmet Tahra, Doç. Dr. M. Çağlar Çakıcı, Op. Dr. Özgür Arıkan, Op. Dr. Erol Peltekoğlu, Op. Dr. Utku Sarı, Op. Dr. Alpaslan Yüksel'e ve beyefendi ve mütevazi kişiliği ile örnek aldığım hekimlik ve cerrahlik alanlarındaki değerli tecrübelerinden bolca faydalandığım Op. Dr. H. Özgür Kazan'a, asistanlık dönemimde kıdemlilerim olan maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen ve şimdi uzman doktor olarak mecburi hizmetlerini ifa eden Op. Dr. Kenan Toprak, Op. Dr. Ferhat Keser, Op. Dr. Muhammet Çiçek, Op. Dr. M. Kaan Akalın ve Op. Dr. Ayberk İplikçi'ye, aynı ortamda olmaktan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, zorlu olan bu süreçte yükümü hafifleten ve bir kardeşim gibi gördüğüm Dr. Burak Tüfekci, Dr. Adem Alçın, Dr. İlkin Hamit-zada, Dr. Muhammed Köse, Dr. Elbrus Fehruzlu, Dr. Ümit Furkan Somun, Dr. H. Enes Canpolat, Dr. Alihan Parpuçcu, Dr. Samer Hadi Alhaddad, Dr. Mammad Khalilov, Dr. Burak Çalışkan, Dr. M. Talha Nuroğlu, Dr. Alper Gökalp'a teşekkür ederim.

Servis, poliklinik ve ameliyathanede birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen tüm hemşire, personel, sekreter ve hastane çalışanlarına teşekkür ederim.

Beni hayata hazırlarken sonsuz sevgi ve destekleriyle yanımda olan, bu günlere gelmem onların sabrı, özverisi ve rehberliği sayesinde olan, her zaman beni cesaretlendiren, başarılarımı kutlayan ve zor zamanlarda yanımda olan, öğrettikleri değerler, ahlaki prensipler ve yaşam bilgisi benim en büyük hazinem olan canım babam Rıfat Demirtaş ve canım annem Ayseri Demirtaş'a ve canım ailemin her bir ferdine sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Bekir DEMİRTAŞ



# İÇİNDEKİLER

|   |          |
|---|----------|
| YAZAR BİLDİRİMİ .....   | iii      |
| BİLGİLENDİRME .....   | iii      |
| TEŞEKKÜR .....  | v        |
| İÇİNDEKİLER .....   | vii      |
| KISALTMALAR .....   | ix       |
| TABLO LİSTESİ .....   | xii      |
| ŞEKİL LİSTESİ .....   | xiii     |
| ÖZET .....  | xiv      |
| ABSTRACT .....  | xvi      |
| <b>1. GİRİŞ ve AMAÇ .....</b>   | <b>1</b> |
| 1.1. CYSTATİN 4 (CST4) .....  | 1        |
| <b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>  | <b>3</b> |
| 2.1. EPİDEMİYOLOJİ .....  | 3        |
| 2.2. ETİYOLOJİ .....  | 4        |
| 2.3. SINIFLANDIRMA VE EVRELENDİRME .....  | 4        |
| 2.3.1. TNM evrelendirmesi .....   | 4        |
| 2.3.2. Gleason skoru (GS) ve Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) 2019<br>derecelendirme sistemi ..... | 5        |
| 2.3.3. Klinik olarak anlamlı prostat kanseri .....  | 6        |
| 2.3.4. D'Amico risk sınıflaması .....   | 7        |
| 2.4. TANISAL DEĞERLENDİRME .....  | 7        |
| 2.4.1. Tarama ve erken teşhis .....   | 7        |
| 2.4.1.1. Klinik tanı .....  | 8        |
| 2.4.1.1.1. Dijital rektal muayene (DRM) .....   | 8        |
| 2.4.1.1.2. Prostat spesifik antijen (PSA) .....   | 8        |
| 2.4.1.1.2.1. Yaşa özel PSA .....  | 9        |
| 2.4.1.1.2.2. PSA dansitesi (PSAD) .....   | 9        |
| 2.4.1.1.2.3. PSA velositesi (PSAV) .....  | 9        |
| 2.4.1.1.2.4. Serbest/total (F/T)PSA oranı .....   | 10       |
| 2.4.1.1.3. Biyobelirteçler .....  | 10       |
| 2.4.1.1.3.1. Kan bazlı biyobelirteçler .....  | 10       |

|   |           |
|---|-----------|
| 2.4.1.1.3.2. İdrar biyobelirteçleri .....                             | 10        |
| 2.4.1.1.4. Prostat biyopsisi .....                                    | 11        |
| 2.5. GÖRÜNTÜLEME .....  | 11        |
| 2.5.1. Transrektal ultrasonografi (TRUS) .....                        | 11        |
| 2.5.2. Multiparametrik prostat MR görüntüleme (mpMRG) .....           | 12        |
| 2.5.3.1. Prostat görüntüleme-raporlama ve veri sistemi (PI-RADS)..... | 12        |
| 2.5.3. Kemik sintigrafisi.....  | 13        |
| 2.5.4. PSMA PET BT .....  | 13        |
| 2.6. TEDAVİ MODALİTELERİ .....  | 13        |
| 2.6.1. Radikal prostatektomi (RP).....                                | 13        |
| 2.6.2. Radyoterapi .....  | 14        |
| 2.6.3. Aktif izlem .....  | 14        |
| 2.6.4. Bekle-gör (watchful-waiting).....                              | 15        |
| 2.6.5. Hormonoterapi .....  | 15        |
| 2.7. CYSTATİN 4 (CYSTATİN S, CST4, SALİVARY ACİDİC PROTEİN 1).....    | 15        |
| <b>3. GEREÇ ve YÖNTEM .....</b>                                       | <b>18</b> |
| 3.1. ETİK KURUL ONAYI VE AYDINLATILMIŞ ONAM.....                      | 18        |
| 3.2. ÇALIŞMA DİZAYNI VE HASTA POPÜLASYONU .....                       | 18        |
| 3.3. DAHİL EDİLME KRİTERLERİ.....                                     | 19        |
| 3.4. DIŞLANMA KRİTERLERİ .....  | 19        |
| 3.5. CST4 ÖLÇÜMÜ VE ELISA ANALİZİ .....                               | 20        |
| 3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....                                       | 24        |
| <b>4. BULGULAR.....</b>   | <b>26</b> |
| <b>5. TARTIŞMA.....</b>   | <b>44</b> |
| 5.1. TANISAL DEĞERLENDİRME.....                                       | 44        |
| 5.2. PROGNOSTİK DEĞERLENDİRME .....                                   | 49        |
| <b>6. SONUÇ .....</b>   | <b>55</b> |
| <b>KAYNAKLAR.....</b>   | <b>56</b> |
| <b>EKLER .....</b>  | <b>63</b> |
| EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU.....                                      | 63        |
| EK 2: İNTİHAL RAPORU .....  | 65        |

## KISALTMALAR

|                |   |
|----------------|---|
| <b>ADC</b>     | : Apparent diffusion coefficient                            |
| <b>ADT</b>     | : Androjen deprivasyon tedavisi                             |
| <b>AFP</b>     | : Alfa fetoprotein  |
| <b>aRT</b>     | : Adjuvan radyoterapi                                       |
| <b>ATM</b>     | : Ataksi telenjiektazi mutated                              |
| <b>AUC</b>     | : Area under the curve                                      |
| <b>AÜSS</b>    | : Alt üriner sistem semptomları                             |
| <b>BKN</b>     | : Biyokimyasal nöks   |
| <b>BPH</b>     | : Benign prostat hiperplazisi                               |
| <b>BMI</b>     | : Body mass index   |
| <b>BRCA</b>    | : Breast cancer gene  |
| <b>BT</b>      | : Bilgisayarlı tomografi                                    |
| <b>CA</b>      | : Cancer antigen  |
| <b>CEA</b>     | : Carcinoembryonic antigen                                  |
| <b>cPSA</b>    | : Complex PSA   |
| <b>CRP</b>     | : C-reaktif protein   |
| <b>CST</b>     | : Cystein proteaz inhibitör, cystatin                       |
| <b>CST4</b>    | : Cystatin 4  |
| <b>DCE</b>     | : Dynamic contrast-enhanced                                 |
| <b>DNA</b>     | : Deoksiriboz nükleik asit                                  |
| <b>DRM</b>     | : Digital rektal muayene                                    |
| <b>DWI</b>     | : Diffusion-weighted imaging                                |
| <b>EAU</b>     | : European Association of Urology                           |
| <b>EBRT</b>    | : External beam radiation therapy                           |
| <b>ELISA</b>   | : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay                         |
| <b>EPE</b>     | : Extraprostatic extension                                  |
| <b>ESUR</b>    | : European Society of Urogenital Radiology                  |
| <b>F/T PSA</b> | : Free/ total prostat spesifik antijen                      |
| <b>FDA</b>     | : U.S. Food and Drug Administration                         |
| <b>FIGO</b>    | : The International Federation of Gynecology and Obstetrics |
| <b>FSH</b>     | : Follicle-stimulating hormone                              |

|                          |  |
|--------------------------|--|
| <b>Ga-68 PSMA PET-BT</b> | : Galyum <sup>68</sup> prostat spesifik membran antijeni pozitron emisyon tomografisi bilgisayarlı tomografisi |
| <b>GG</b>                | : Gleason grade  |
| <b>GS</b>                | : Gleason skoru  |
| <b>GTE<sub>x</sub></b>   | : The genotype-tissue expression   |
| <b>hK2</b>               | : Human kallikrein 2   |
| <b>HRP</b>               | : Horseradish peroksidaz   |
| <b>IGBP-3</b>            | : Insulin-like growth factor-binding protein 3   |
| <b>IGF</b>               | : Insulin-like growth factor   |
| <b>IL-6</b>              | : Interleukin-6  |
| <b>ISUP</b>              | : International Society of Urological Pathology  |
| <b>KBL</b>               | : Kolorektal benign lezyonlar  |
| <b>KC</b>                | : Karaciğer  |
| <b>kDA</b>               | : Kilodalton   |
| <b>KRK</b>               | : Kolorektal kanser  |
| <b>LH</b>                | : Luteinizing hormone  |
| <b>LHRH</b>              | : Luteinizing hormone-releasing hormone  |
| <b>LN</b>                | : Lenf nodu  |
| <b>LVİ</b>               | : Lenfovasküler invazyon   |
| <b>MK</b>                | : Mide kanseri   |
| <b>mpMRI</b>             | : Multiparametric magnetic resonance imaging   |
| <b>MRG</b>               | : Manyetik rezonans görüntüleme  |
| <b>NCCN</b>              | : National Comprehensive Cancer Network  |
| <b>NPV</b>               | : Negative predictive value  |
| <b>PCA3</b>              | : Prostate cancer gene 3   |
| <b>PCPT</b>              | : Prostate cancer prevention trial   |
| <b>PFS</b>               | : Progression-free survival  |
| <b>p-GS</b>              | : Final patoloji gleason skoru   |
| <b>PHI</b>               | : Prostate Healt Index   |
| <b>PI-RADS</b>           | : Prostate Imaging–Reporting and Data System   |
| <b>PKa</b>               | : Prostat kanseri  |
| <b>PPV</b>               | : Positive predictive value  |
| <b>PRIAS</b>             | : Prostate cancer research international active surveillance   |
| <b>ProTECT</b>           | : The Prostate Testing for Cancer and Treatment  |

|                    |  |
|--------------------|--|
| <b>PSA</b>         | : Prostat spesifik antijen                               |
| <b>PSAD</b>        | : Prostat spesifik antijen dansitesi                     |
| <b>PSA-DT</b>      | : Prostat spesifik antijen- doubling time                |
| <b>PSAV</b>        | : Prostat spesifik antijen velositesi                    |
| <b>PTEN</b>        | : Phosphatase and tensin homolog                         |
| <b>PV</b>          | : Prostat volümü   |
| <b>RKÇ</b>         | : Randomize kontrollü çalışma                            |
| <b>RNA</b>         | : Ribonükleik asid                                       |
| <b>RNA-seq</b>     | : RNA sequencing   |
| <b>ROC</b>         | : Receiver operating characteristic                      |
| <b>ROS</b>         | : Reactive oxygen species                                |
| <b>RRP</b>         | : Retropubik radikal prostatektomi                       |
| <b>sRT</b>         | : Salvage radyoterapi                                    |
| <b>SV</b>          | : Seminal vezikül  |
| <b>T2WI</b>        | : T2 weighted image                                      |
| <b>TGF-beta(1)</b> | : Transforming growth factor-beta (1)                    |
| <b>TNM</b>         | : Tümör, nod, metastaz                                   |
| <b>TPM</b>         | : Transcripts per kilobase million                       |
| <b>TPP-bx</b>      | : Transperineal prostat biyopsisi                        |
| <b>TRUS-bx</b>     | : Transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi |
| <b>TUR-P</b>       | : Transüretral rezeksiyon- prostat                       |
| <b>UICC</b>        | : Union Internationale Contre le Cancer                  |
| <b>WHO</b>         | : World Health Organization                              |
| <b>5-ARİ</b>       | : 5- alfa redüktaz inhibitörü                            |
| <b>99mTc</b>       | : Technetium-99m   |

## TABLO LİSTESİ

|             |   |    |
|-------------|---|----|
| Tablo 2.1.  | Erkeklerde en sık görülen İlk 5 kanser türü ve insidansları, GLOBOCAN 2020 .....                      | 3  |
| Tablo 2.2.  | Prostat kanseri TNM evrelemesi .....  | 5  |
| Tablo 2.3.  | Lokalize ve lokal olarak ilerlemiş prostat kanserinin biyokimyasal nüksü için EAU risk grupları ..... | 7  |
| Tablo 2.4.  | Düşük PSA seviyelerine göre PKa biyopsisi ile tanımlanan PKa riski.....                               | 9  |
| Tablo 2.5.  | Yaşa özel PSA eşik değerleri .....  | 9  |
| Tablo 3.1.  | Normallik varsayımının sınanması.....   | 25 |
| Tablo 4.1.  | Demografik ve klinik ölçümlerin gruplara göre karşılaştırılması. ....                                 | 26 |
| Tablo 4.2.  | Serum CST4 düzeyinin gruplara göre karşılaştırılması.....   | 28 |
| Tablo 4.3.  | Hasta grubunda PI-RADS skoru ve D'Amico risk sınıflamasının dağılımı...29                             |    |
| Tablo 4.4.  | Hasta grubunda histopatolojik özelliklerin dağılımı. ....   | 30 |
| Tablo 4.5.  | Hasta grubunda takip özelliklerin dağılımı. ....  | 34 |
| Tablo 4.6.  | Hasta grubunda histopatolojik ölçümlerin betimsel istatistikleri. ....                                | 34 |
| Tablo 4.7.  | Hasta grubunda takip PSA ölçümlerinin zamana göre karşılaştırılması. ....                             | 35 |
| Tablo 4.8.  | Serum CST4 düzeyinin PI-RADS ve risk grubuna göre karşılaştırılması. ....                             | 35 |
| Tablo 4.9.  | Hasta grubunda serum CST4 düzeyinin histopatolojik özelliklere göre karşılaştırılması.....            | 36 |
| Tablo 4.10. | Hasta grubunda CST4 düzeyinin takip verilerine göre karşılaştırılması.....                            | 37 |
| Tablo 4.11. | CST4 ölçümünün gruplarda demografik veriler ve klinik ölçümler ile ilişkisi. ....                     | 37 |
| Tablo 4.12. | Hasta grubunda ölçümlerin betimsel istatistikleri. ....   | 38 |
| Tablo 4.13. | CST4 (ng/ml) ölçümünün hasta grubunda klinik ölçümler ile ilişkisi. ....                              | 38 |
| Tablo 4.14. | CST4 (ng/ml) düzeyinin hasta grubunda histopatolojik ölçümler ile ilişkisi. ....                      | 38 |
| Tablo 4.15. | CST4 (ng/ml) ölçümünün hasta grubunda takip PSA ölçümler ile ilişkisi. ....                           | 39 |
| Tablo 4.16. | CST4, PSA, PSA/CST4 ve PSAD ROC analiz sonuçları. ....  | 39 |
| Tablo 4.17. | Yaş, BMI, PSA, CST4 ve testosteronun lojistik regresyon analizi. ....                                 | 43 |

## ŞEKİL LİSTESİ

|             |  |    |
|-------------|--|----|
| Şekil 2.1.  | ISUP yayımında sunulan yeni değiştirilmiş Gleason derecelendirme diyagramı.....  | 6  |
| Şekil 2.2.  | Prostatın zonal anatomisi.....   | 12 |
| Şekil 2.3.  | Açık Retropubik Radikal prostatektomi patoloji materyalleri .....  | 14 |
| Şekil 2.4.  | Sistatin ailesinin şematik gösterimi .....   | 16 |
| Şekil 2.5.  | Cystatin 4, human recombinant.....   | 17 |
| Şekil 2.6.  | CST4 RNA-seq: Tüm protein kodlayan genlerin dokuya özgüllüğünü belirlemek için 27 farklı dokuyu temsil eden 95 insan bireyinden alınan doku örneklerinde RNA-seq gerçekleştirilmiştir..... | 17 |
| Şekil 3.1.  | Çalışma akış diagramı. ....  | 20 |
| Şekil 3.2.  | BioTek marka ELISA okuyucu cihaz.....  | 23 |
| Şekil 3.3.  | BioTek marka yıkama cihazı.....  | 23 |
| Şekil 3.4.  | CST4 ölçümlerinden elde edilen kalibrasyon grafiği.....  | 24 |
| Şekil 4.1.  | Power (güç) analizi.....   | 26 |
| Şekil 4.2.  | Demografik ve klinik ölçümlerin gruplara göre karşılaştırılması. ....  | 28 |
| Şekil 4.3.  | Serum CST4 düzeyinin gruplara göre karşılaştırılması.....  | 29 |
| Şekil 4.4.  | Hasta grubunda klinik özelliklerin dağılımı. ....  | 30 |
| Şekil 4.5.  | Hasta grubunda histopatolojik özelliklerin dağılımı. ....  | 32 |
| Şekil 4.6.  | Hasta grubunda takip özelliklerin dağılımı. ....   | 34 |
| Şekil 4.7.  | CST4 ROC eğrisi.....   | 40 |
| Şekil 4.8.  | PSA ROC eğrisi.....  | 41 |
| Şekil 4.9.  | PSA / CST4 ROC eğrisi. ....  | 41 |
| Şekil 4.10. | PSAD ROC eğrisi.....   | 42 |
| Şekil 4.11. | PSA, PSAD, Cystatin 4 ve PSA/Cystatin 4 ROC eğrilerinin karşılaştırması.....   | 42 |

## ÖZET

### **RADİKAL PROSTATEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA SERUM CYSTATİN 4'ÜN PROSTAT KANSERİNDEKİ TANISAL VE PROGNOSTİK ROLÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Kapsamlı araştırmalar, Sistein Proteaz İnhibitörlerinin (CST'ler) büyüme, anjiyogenez, invazyon ve metastaz dahil olmak üzere tümör gelişiminin çeşitli yönleri üzerindeki önemli etkisini ortaya çıkarmıştır ve sonuç olarak, tümör teşhisi ve prognostik değerlendirme için değerli göstergeler olarak umut vaat etmektedirler. Özellikle, önceki araştırmalar CST4'ü mide, kolorektal, over ve özofagus kanserleri için potansiyel bir serum biyobelirteç olarak tanımlamıştır. Bu çalışmanın birincil amacı prostat kanseri tanısı konulan hastalarda CST4'ün tanisal ve prognostik rolünü değerlendirmektir.

Çalışmaya prostat kanseri tanısıyla Temmuz 2021 ile Ağustos 2023 tarihleri arasında kliniğimizde retropubik radikal prostatektomi (RRP) yapılan ardışık 135 hasta ve kontrol grubu olarak sağlıklı 40 erkek hasta dahil edilmiştir. Hastalardan RRP prosedürlerinden önce serum örnekleri toplanmış ve bu örnekler daha sonra çift antikorlu sandviç enzime bağlı immünosorbent testi (ELISA) kullanılarak CST4 seviyeleri açısından değerlendirilmiştir. Bu araştırmada analiz edilen veri seti hasta demografisi, ameliyat öncesi parametreler ve ameliyat sonrası verilerden oluşmaktadır. Bu değişkenler arasındaki ilişkileri analiz etmek için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Ayrıca, ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi ile biyobelirtecin hastalık teşhisi için öngörücü potansiyeli ve optimum kesme değerleri belirlendi.

Hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında yaş, boy, ağırlık veya BMI açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0.005$ ). Her iki grupta PSA ve CST4 seviyeleri karşılaştırıldığında prostat kanseri olan hastalarda PSA ve CST4 seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur

(sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0,001$ ). Bununla birlikte, yaptığımız analizlerde CST4 değeri p-Gleason skoru  $\geq 7$  olan hastalarda daha yüksek bulunmasına ( $2,01\pm 2,77$ ,  $p=0,035$ ) rağmen Gleason skor grupları arasında CST4 düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

ROC analizi, CST4 ölçümlerinin 0,613 AUC ve 0,64 ng/mL kesme değeri ile hastalığı tespit etmede anlamlı bir yetenek gösterdiğini ortaya koymuştur ( $p = 0,03$ ). Ayrıca CST4 ile PSA birlikte değerlendirildiğinde (PSA/CST4) daha iyi tanı koyma kapasitesine sahip olduğu görüldü (AUC=0,784, kesme değeri=8,1,  $p<0,001$ ).

Bu çalışma CST4'ün prostat kanserini saptamada potansiyel değeri olduğuna dair yeni kanıtlar sunmaktadır. Prognozu öngörmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** CST4, Gleason skoru, prostat kanseri, PSA

## **ABSTRACT**

### **THE ASSESSMENT OF THE DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC ROLE OF SERUM CYSTATIN 4 IN PATIENTS WHO UNDERWENT RADICAL PROSTATECTOMY**

Extensive research has unveiled the substantial influence of Cysteine Protease Inhibitors (CSTs) on various facets of tumor development, including growth, angiogenesis, invasion, and metastasis. Consequently, they hold promise as valuable indicators for tumor diagnosis and prognostic assessment. Notably, prior investigations have identified CST4 as a potential blood-based marker for gastric, colorectal, ovarian and esophageal cancers. The primary objective of this study was to assess the diagnostic and prognostic utility of CST4 specifically in the context of prostate cancer (PCa).

This study included a cohort of 135 patients diagnosed with PCa and an additional group of 40 healthy volunteers served as the control group for comparison, excluding those with concomitant malignancies. These patients had undergone radical prostatectomy (RP) at our institution within the period spanning from July 2021 to August 2023. Serum samples were collected from the patients before their RP procedures, and these samples were subsequently assessed for CST4 levels using a double-antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The dataset analyzed in this research consisted of patient demographics, pre-operative parameters, and postoperative data. To analyze the relationships between these variables, we used the Spearman correlation test. Additionally, we determined the biomarkers predictive potential and optimal cut-off values for disease diagnosis through ROC analysis.

When the patient group was compared with the control group, no statistically significant difference was observed in terms of age, height, weight or BMI ( $p > 0.005$ ). When comparing PSA and CST4 levels between both groups, patients with PCa were found to have statistically significantly higher PSA and CST4 levels compared to the control group

( $p < 0.001$  for both variables). However, in our analysis, although the CST4 levels were found to be higher in patients with p-Gleason score  $\geq 7$  ( $2.01 \pm 2.77$ ,  $p = 0.035$ ), there was no statistically significant difference in CST4 levels among Gleason score groups. ROC analysis revealed that CST4 measurements showed a significant ability to detect disease with an AUC of 0.613 and a cut-off value of 0.64 ng/mL ( $p = 0.03$ ). In addition, CST4 was found to have a better diagnostic ability when evaluated together with PSA (PSA/CST4) (AUC=0.784, cut-off value=8.1,  $p < 0.001$ ).

Together, our results provide new evidence that CST4 has potential value in detecting PCa. More comprehensive studies are needed to predict the prognosis.

**Keywords:** CST4, Gleason score, prostate cancer, PSA



# 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Prostat kanseri (PKa) dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunudur. GLOBOCAN'nın 2020 yılındaki verilerine göre PKa dünya genelinde tahminen yaklaşık 1,4 milyon yeni vaka ve 375.000 ölümlle, erkekler arasında en sık görülen ikinci kanser ve beşinci önde gelen kansere bağlı ölüm nedenidir (1). PKa taramasının en yaygın yolu kandaki toplam PSA konsantrasyonunu ölçmektir. PSA, prostat bezindeki epitel hücreleri tarafından salgılanan bir serin proteaz enzimidir ve kanda diğer proteinlere bağlı ya da serbest (bağlanmamış) olarak bulunur. PSA testi, ilk kez 1986 yılında PKa'nın teşhis ve yönetimine yardımcı olmak üzere klinik uygulamaya giren bir kan testidir ve 1990 yılına gelindiğinde Kanada ve ABD'de PKa taraması için kullanılmaya başlanmıştır (2). Ancak PSA organa özgü olsa da kansere özgü değildir ve PSA, BPH ve prostatit gibi iyi huylu durumlarda yükselebilir. Bu nedenle, PSA taraması iyi huylu prostatlarda gereksiz biyopsilere, hafif hastalıkların aşırı teşhisine ve aşırı tedavisine ve ayrıca görünüşte normal PSA'ya sahip bazı erkeklerde atlanmış tanılara yol açabilir (3). Herhangi bir PKa'nın saptanması için 1,1, 2,1, 3,1 ve 4,1 PSA kesme değerleri sırasıyla %83,4, %52,6, %32,2 ve %20,5 duyarlılık ve %38,9, %72,5, %86,7 ve %93,8 özgüllük değerleri sağlamıştır (4). PSA'nın kullanıma girmesi PKa tespiti ve tedavisi alanında kesinlikle devrim yaratmış olsa da, daha yeni biyobelirteçler karmaşık ve incelikli PKa'da karar verme sürecini iyileştirebilir (3). Bu bağlamda birçok PSA türevi veya kapsayıcı biyobelirteçler ve klinik testlerin kanser tespiti veya yüksek dereceli hastalığın öngörülmesinde tek başına PSA'ya göre daha iyi özgüllük veya performansa sahip olduğu gösterilmiştir. PSA hala hem tanısal hem de prognostik prosedürlerin önemli ve standart bir parçası olmaya devam etmektedir. PSA değerlerinin PKa progresyonunun bir biyobelirteci olarak yorumlanmasıyla ilgili zorluklar ve sınırlamalar göz önüne alındığında, PKa'yı tümör gelişiminin başlangıcında tespit edebilen, indolent ve agresif hastalığı ayırt edebilen ve terapötik direnci öngörebilen yeni biyobelirteçlere ihtiyaç vardır (5).

## 1.1. CYSTATİN 4 (CST4)

Sistatin (CST), insan vücudunda yaygın olarak bulunan doğal bir sistein proteaz inhibitörüdür (6). Sistatinler ilk olarak Anastas ve arkadaşları tarafından afinite

kromatografisi kullanılarak yumurta akından izole edilmiştir. Çalışmalar, CST'lerin tümör büyümesi, anjiyogenez, invazyon ve metastazda önemli bir rol oynadığını ve tümör tanısı ve prognoz değerlendirmesi için bir belirteç olarak kullanılma potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymuştur (7). Sistatin süper ailesinin bir üyesi olan CST4 (tükürük asidik protein 1 veya sistatin-SA-III olarak da bilinir) yaklaşık 15 kD moleküler ağırlığa ve C terminalinde iki özel disülfid bağına sahiptir (8). Akiba ve arkadaşlarına göre, CST4 spesifik olarak sistein proteaz ile birleşerek sistein proteaz aktivitesini regüle eder ve hücre dışı matrisin hidrolizini önler (9). Yapılan çalışmalarda sitoplazmada bulunan CST4'ün, bir kan biyobelirtecinin gerekli özelliklerine sahip olduğu kanıtlanmıştır (düşük moleküler ağırlık, kanda salgılanma vb.) (8).

Önceki çalışmalarda, kanserli dokulardaki bazı CST'lerin anormal ekspresyonlarının malignitelerle yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir; bunlardan CST4'ün kanserli hücre proliferasyonunu, göçünü ve invazyonunu teşvik etme kabiliyeti ile kolorektal kanser, mide kanseri, over kanseri ve meme kanseri dahil olmak üzere bazı malignitelerin gelişimine katıldığı gösterilmiştir (10). Önceki çalışmalar, CST4'ün mide kanseri dokularında önemli ölçüde yukarı regüle edildiğini ve aşırı ekspresyonunun mide kanseri hücrelerinin proliferasyonunu, göçünü ve invazyonunu önemli ölçüde desteklediğini ortaya koymuştur(8). Buna ek olarak, çalışmalar KRK dokularında ve hücre hatlarında CST4'ün aşırı ekspresyonunun yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğunu ve mide kanseri ve KRK için yeni bir kan belirteci olabileceğini doğrulamıştır (11). Yine özofagus kanseri üzerine yapılan bir çalışmada CST4'ün aşırı eksprese edildiğinde, özofagus kanseri hücrelerinin çoğalma, istila etme ve göç etme yeteneklerinde bir artış olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, CST4'ün aşırı ekspresyonu özofagus kanseri hücrelerinin apoptozunu inhibe ettiğini ve özafagus kanseri hücrelerinde G2/M hücre döngüsünün durmasına ve S fazının azalmasına neden olduğunu saptanmıştır (12).

Bu zamana kadar sistatin ailesinden CST3 ve CST6 PKa hastalarında test edilmiştir. Bu çalışmalar bu belirteçlerinin tümör dokularında normal dokulara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir (13–15). Yaptığımız geniş kapsamlı literatür taraması sonucunda bu zamana kadar PKa için CST4'ün tanısal ve prognostik rolü hakkında yapılan bir çalışmanın olmadığını görmekteyiz. Bu bağlamda, bu özgün çalışma, radikal prostatektomi yapılan hastalarda serum CST4' ün prostat kanserindeki tanısal değerini araştırmayı ve prostat kanseri prognozu hakkında yeni fikirler ve yöntemler sağlamayı amaçlamaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Prostat kanseri dünya genelinde erkekler arasında en sık görülen ikinci kanser ve beşinci önde gelen kanserden ölüm nedenidir. Gelişmiş ülkelerdeki insidans oranları gelişmekte olan ülkelere göre 3 kat daha yüksekken (sırasıyla 100.000’de 37,5 ve 11,3), ölüm oranları ise daha az farklılık göstermektedir (sırasıyla 100.000’de 8,1 ve 5,9). Dünya ülkelerinin yarısından fazlasında (185 ülkenin 112’sinde) erkeklerde en sık teşhis edilen kanserdir. İnsidans oranları coğrafi bölgelere göre değişmektedir, her 100.000 erkek başına düşen vakalar 6,3 ile 83,4 arasında değişirken, en yüksek oranlar Kuzey ve Batı Avrupa, Karayipler, Avustralya/Yeni Zelanda, Kuzey Amerika ve Güney Afrika gibi bölgelerde görülürken, en düşük oranlar Asya ve Kuzey Afrika’da gözlenmektedir. Türkiye’de ise PKa, erkekler arasında akciğer kanserinden sonra en sık karşılaşılan 2. kanser türü olarak belirtilmektedir (1). (bkz. Tablo 2.1).

Prostat kanseri insidansı, dünya genelinde çeşitli coğrafi bölgelerde ve etnik gruplar arasında değişiklik göstermektedir. Siyah erkekler, dünya genelinde en yüksek PKa insidans oranına sahip olan bir etnik grup olarak öne çıkmaktadır (16). Küresel olarak, PKa’nın 2030 yılına kadar yaklaşık 1,7 milyon yeni vaka ve 499.000 ölümlle sonuçlanacak şekilde artması beklenmektedir. Bu artış, nüfusun katlanarak artması ve 65 yaş ve üzerindeki büyük erkek nüfusunun etkisiyle öngörülmektedir (17).

**Tablo 2.1. Erkeklerde en sık görülen İlk 5 kanser türü ve insidansları, GLOBOCAN 2020 (1)**

| <b>Türkiye*</b>   | <b>Afrika</b>    | <b>Latin Amerika Karayipler</b> | <b>Kuzey Amerika</b> | <b>Asya</b>       | <b>Avrupa</b>     | <b>Okyanusya</b>  |
|-------------------|------------------|---------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Akciğer (55.5)    | Prostat (29.7)   | Prostat (59.2)                  | Prostat (73.0)       | Akciğer (32.7)    | Prostat (63.4)    | Prostat (70.3)    |
| Prostat (40.3)    | Karaciğer (11.8) | Kolorektal (18.5)               | Akciğer (35.7)       | Kolorektal (21.1) | Akciğer (43.6)    | Melanom (35.3)    |
| Kolorektal (24.8) | Akciğer (9.8)    | Akciğer (15.6)                  | Kolorektal (29.4)    | Mide (20.4)       | Kolorektal (37.9) | Kolorektal (33.8) |
| Mesane (20.0)     | Kolorektal (9.4) | Mide (11.1)                     | Melanom (18.5)       | Karaciğer (17.3)  | Mesane (20.0)     | Akciğer (27.4)    |
| Mide (14.1)       | Mesane (7.2)     | Mesane (6.5)                    | Mesane (18.1)        | Prostat (13.6)    | Böbrek (13.1)     | NHL (14.3)        |

\* Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2018.

## **2.2. ETİYOLOJİ**

Prostat kanseri için temel bir risk faktörü, yakın akrabalarında prostat kanseri teşhisi konulmuş olmasıdır. Birinci derece akrabalarında PKa olan erkeklerin PKa geliştirme riskinin iki kat arttığı bilinmektedir. PKa riski ayrıca ailede herhangi bir kanser türü öyküsü ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (18). Birinci derece akrabalarda PKa teşhisi konmuş bireylerde genellikle erken başlangıçlı PKa sıkça gözlemlenmektedir (19).

Epidemiyolojik incelemeler, PKa'ya yatkınlık oluşturan genlerin (ATM, BRCA1 ve BRCA2 gibi) kalıtsal bir özellik taşıdığını göstermiştir. Vaka-kontrol, ikiz ve aile çalışmalarının analizleri, PKa riskinin kalıtsal faktörlerin bir sonucu olabileceği düşüncesine ulaşmıştır. Yapılan araştırmalar, kalıtsal PKa'da belirgin gen mutasyonlarını tanımlamış ve bu mutasyonlara sahip bireylerde hastalık riskinin arttığını ortaya koymuştur (20).

İyi bilinen PKa risk faktörleri ilerleyen yaş, etnik köken (siyah ırk), bazı genetik mutasyonlar ve bu malignitenin aile öyküsüdür (21). Diyet, tütün ve alkol tüketimi, obezite ve fiziksel hareketsizlik gibi yaşam tarzı ve kimyasallara veya iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma gibi çevresel faktörler de ilerlemiş PKa riskini artırabilir (22).

## **2.3. SINIFLANDIRMA VE EVRELENDİRME**

### **2.3.1. TNM evrelendirmesi**

Prostat kanseri yaygın tümör, nod, metastaz sınıflandırması (TNM) kullanılarak evrelendirilir (Tablo 2.2). Klinik olarak dijital rektal muayene (DRM), PSA ve genellikle MRG, BT ve uygun olduğunda kemiklerdeki metastatik hastalığı değerlendirmek için kemik taramasını içeren görüntüleme yöntemlerinin bir kombinasyonu kullanılarak evrelendirilir (23).

**Tablo 2.2. Prostat kanseri TNM evrelemesi (24)**

| <b>T – Primer tümör</b>                        |  |
|--|--|
| TX   | Primer tümör değerlendirilememiştir  |
| T0   | Primer tümör için kanıt yok  |
| T1   | Klinik olarak saptanamayan, palpasyon ile tespit edilemeyen tümör  |
| T1a  | Rastlantısal histolojik bulgu olarak doku örneklerinin %5'inden azında saptanmış tümör   |
| T1b  | Rastlantısal histolojik bulgu olarak doku örneklerinin %5'inden fazlasında saptanmış tümör                                       |
| T1b  | Yüksek prostat spesifik antijen [PSA] seviyeleri nedeniyle yapılan iğne biyopsisinde tespit edilmiş tümör                        |
| T2   | Tümör prostat içine sınırlı ve palpe edilebilir  |
| T2a  | Prostatın bir lobunun yarısı ve daha azında tümör var  |
| T2b  | Prostatın bir lobunun yarısından fazlasında tümör var fakat her iki lobda yok  |
| T2c  | Her iki lobda da tümör invazyonu var   |
| T3   | Tümör prostat kapsülünü aşmış  |
| T3a  | Ekstrakapsüler yayılım (tek veya çift taraflı)   |
| T3b  | Tümör seminal vezikül(leri) tutmuş   |
| T4   | Tümör seminal vezikül dışındaki diğer komşu organları da tutmuş: eksternal sfinkter, rektum, levator kaslar ve/veya pelvik duvar |
| <b>N - Bölgesel Lenf Düğümleri<sup>1</sup></b> |  |
| NX   | Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilememiş  |
| N0   | Bölgesel lenf düğümü metastazı yok   |
| N1   | Bölgesel lenf düğümü metastazı var   |
| <b>M - Uzak Metastaz<sup>2</sup></b>           |  |
| M0   | Uzak metastaz yok  |
| M1   | Uzak metastaz  |
| M1a  | Bölgesel olmayan lenf düğüm(ler)i  |
| M1b  | Kemik metastaz(lar)ı   |
| M1c  | Diğer alan metastaz(lar)ı  |

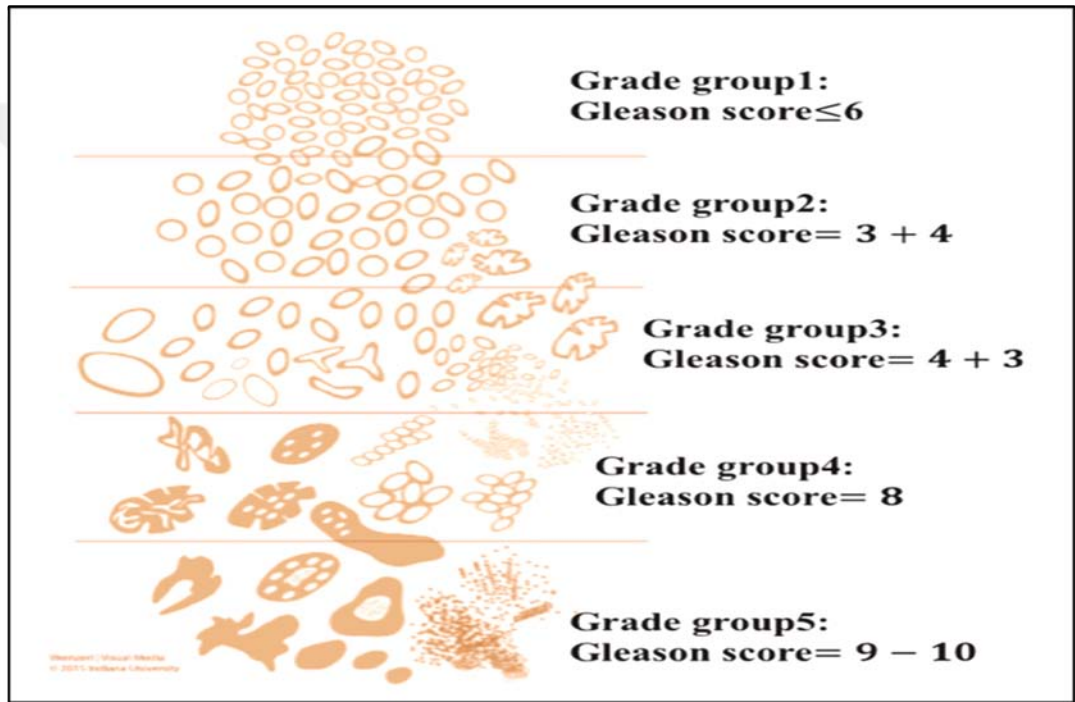
<sup>1</sup> 0,2 cm'den büyük olmayan metastaz pNmi olarak tanımlanabilir  
<sup>2</sup> Birden fazla alanda metastaz varlığında en ileri kategori kullanılmalıdır. (p)M1c en ileri kategoridir.

Patolojik evreleme (pTNM) histopatolojik doku değerlendirmesine dayanır ve klinik evre T1 ve T2 alt evreleri haricinde klinik TNM ile büyük oranda paralellik gösterir. Patolojik evre pT1a/b/c mevcut değildir ve RP sonrası histopatolojik olarak doğrulanmış organla sınırlı PKa'lar pT2'dir. Mevcut Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) artık pT2 alt evrelerini tanımamaktadır (25).

### **2.3.2. Gleason skoru (GS) ve Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) 2019 derecelendirme sistemi**

1966'da oluşturulan Gleason derecelendirme sistemi, PKa'nın mimarisine dayanmaktadır (26). Gleason derecelendirme sistemi PKa prognozunun belirlenmesi ve klinik karar verme açısından önemlidir. Gleason skoru tamamen adenokarsinom büyüme paternlerinin sınıflandırılmasına dayanmaktadır. Bu paternlere 1'den 5'e kadar bir Gleason derecesi atanır. Prostat kanseri çok heterojen bir hastalık olduğundan, Gleason skoru biyopsilerdeki en yaygın derece ile en yüksek derecenin ve radikal prostatektomi (RP) örneklerindeki en baskın iki derecenin toplanmasıyla belirlenir (27).

Gleason derecelendirmesinde önemli değişiklikler 2005 yılında ISUP tarafından toplanan bir konsensüs konferansı ile yapılmıştır. Daha yakın zamanlarda, PKa derecelendirmesinde daha fazla değişiklik yapılması gerekliliği ortaya çıkmış ve 2014 yılında ISUP tarafından bir uzlaşma konferansı düzenlenmiştir. Bu konferanstan çıkan değişiklikler arasında tüm kribriform kanser ve glomerüloid paternlerin Gleason grade 4 olarak sınıflandırılması, müsinöz adenokarsinomun bu tümörleri tek tip patern 4 olarak değerlendirmek yerine altta yatan mimariye göre derecelendirilmesi ve Gleason derecelendirme sistemine 2014 değişikliklerini içeren Gleason skoru tabanlı 5 dereceli bir sistemin getirilmesi yer almıştır (28).



Şekil 2.1. ISUP yayınında sunulan yeni değiştirilmiş Gleason derecelendirme diyagramı (29).

### 2.3.3. Klinik olarak anlamlı prostat kanseri

‘Klinik açıdan anlamlı’ tanımlayıcısı, belirli bir hastada morbiditeye veya ölüme neden olabilen PKa’yı, yapmayan PKa türlerinden ayırmak için yaygın olarak kullanılır. Zarar vermeyen önemsiz PKa’nın çok yaygın olması nedeniyle bu ayırım özellikle önemlidir (30). Bu ayırım yapılmadığı sürece bu tür kanserlerin aşırı tedavi edilme riski yüksektir ve tedavinin kendisi de hastalara zararlı yan etkiler oluşturma riski taşır. Önemsiz PKa’ların aşırı tedavisi de PSA testinin ve erken tespitin önemli bir dezavantajı olarak eleştirilmiştir (31).

Patolojik açıdan bakıldığında, yalnızca ISUP derece 1 hastalık gösteren RP numuneleri üzerinde yapılan büyük çalışmalarda EPE (%0,3) ve biyokimyasal nüks (%3,5)

nadir görülmüş ve seminal vezikül (SV) invazyonu veya lenf nodu (LN) metastazı hiç görülmemiştir (32–34). Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği'nin RP'deki 1. derece hastalığı bu nedenle klinik olarak önemsiz kabul edilebilir. ISUP evre 1 histolojik olarak kanserin ayırt edici özelliklerini taşıırken, RP'de ISUP evre 1'in kendisi klinik olarak malign bir şekilde davranmaz (35).

#### 2.3.4. D'Amico risk sınıflaması

1998'de D'Amico ve ark., PKa'lı hastalarda cerrahi sonrası biyokimyasal nüks riskini düşük, orta veya yüksek olarak sınıflandıran bir model önermişlerdir. Bu model, hastaların klinik TNM evresi, biyopsi Gleason skoru ve ameliyat öncesi PSA düzeyi gibi faktörlere dayanmaktadır (36).

**Tablo 2.3. Lokalize ve lokal olarak ilerlemiş prostat kanserinin biyokimyasal nüksü için EAU risk grupları (25)**

| Tanımlama  |   |  |  |
|--|---|--|--|
| Düşük risk   | Orta risk   | Yüksek risk  |  |
| PSA < 10 ng/mL<br>ve GS < 7 (ISUP evre 1)<br>ve cT1-2a | PSA 10-20 ng/mL<br>veya GS 7 ISUP evre 2/3<br>veya cT2b | PSA > 20 ng/mL<br>veya GS > 7 (ISUP evre 4/5)<br>veya cT2c | Herhangi PSA<br>herhangi GS (herhangi<br>ISUP evresi)<br>T3-4 veya cN+ |
| <b>Lokalize</b>  |   |  | <b>Lokalize ileri</b>  |

GS = Gleason skoru, ISUP = International Society for Urological Pathology (Uluslararası Ürolojik Patoloji Cemiyeti); PSA = prostat-spesifik antijen.

## 2.4. TANISAL DEĞERLENDİRME

### 2.4.1. Tarama ve erken teşhis

Prostat kanseri erken dönemde genellikle belirti göstermez; bu nedenle tarama amaçlı testler yapılması gerekliliği önem kazanmaktadır. Bu testler arasında dijital rektal muayene (DRM), PSA kan testi yer almaktadır. Tarama, kanserleri erken ve tedavi edilebilir bir aşamada tespit etmeyi amaçlar, böylece başarılı tedavi şansını artırırken hastanın gelecekteki yaşam kalitesini de iyileştirir (37).

PSA taraması döneminden önceki 6 dekatta, PKa ölüm oranları giderek artmıştır, çünkü daha fazla erkek PKa'ya yenik düşecek kadar uzun yaşamıştır ve çoğu PKa hastasına tedavi edilemez hastalık teşhisi konmuştur (38).

Risk faktörlerine sahip erkeklerde (yaş > 50; 45 yaşından büyük ve aile bireylerinde PKa öyküsü olan erkekler; 45 yaşından büyük Afrika kökenli erkekler; 40 yaşından büyük

BRCA2 mutasyonu taşıyan erkekler) erken teşhis bireysel düzeyde başlatılabilir. Bir tarafta hastalığa özgü mortalitenin azalması, diğer tarafta ise aşırı tedavi riskiyle birlikte insidansın artması erkeklerle tartışılmalıdır (39).

#### **2.4.1.1. Klinik tanı**

Prostat kanserinden genellikle DRM ve/veya PSA düzeyleri temelinde şüphelenilir. Kesin tanı, prostat biyopsi örneklerinde adenokarsinomun histopatolojik olarak doğrulanmasına dayanır (39).

##### **2.4.1.1.1. Dijital rektal muayene (DRM)**

Prostatın rektum yoluyla parmakla palpasyonu, prostat karsinomunun saptanmasında uzun zamandır önemli bir klinik araç olmuştur. Malignite açısından şüpheli bir DRM, karsinom tanısı için özellikle hassas olmadığı gibi spesifik de değildir. DRM, taranan tüm erkeklerin yaklaşık %7'sinde malignite açısından şüphelidir. DRM, karsinomun tespiti için serum PSA'dan daha düşük bir pozitif öngörülse değere sahiptir ve serum PSA yüksekliği nedeniyle yapılan prostat biyopsisi ile tespit edilen PKa'nın dörtte biri ile yarısını gözden kaçırmaktadır. DRM'nin pozitif öngörülse değeri PSA seviyesine, ırka ve yaşa bağlıdır (40). DRM subjektiftir ve muayene eden kişiler arasında önemli değişkenlik gösterir. Prostat kanserinin erken teşhisini savunanlar hem serum PSA hem de DRM kullanılmasını önermektedir (41).

##### **2.4.1.1.2. Prostat spesifik antijen (PSA)**

Serum PSA şu anda prostat adenokarsinomu için en önemli tümör belirteçidir ve bazı ciddi sınırlamalara rağmen PKa'nın saptanması, evrelendirilmesi ve tedavi sonrası izlenmesinde hayati bir role sahiptir (41). PKa tanısı olasılığı serum PSA düzeyleri arttıkça artmaktadır. Prostat Kanseri Önleme Çalışması (PCPT), PSA düzeyi  $\leq 4,0$  ng/mL ve normal DRM olan erkeklerin %15'ine PKa tanısı konulduğunu göstermiştir (PSA düzeyi 2-4 ng/mL olan erkeklerin  $>20$ 'sine) (38). PSA düzeyi 4-10 ng/mL olan erkeklerin yaklaşık %30-35'ine ve PSA düzeyi  $>10$  ng/mL olan erkeklerin  $>67$ 'sine PKa tanısı konulmaktadır (42,43). PSA seviyeleri, yüksek dereceli tümörlü hastaların oranı, progresyonsuz sağkalım oranı ve PKa mortalitesi ile ilişkilidir (44).

**Tablo 2.4. Düşük PSA seviyelerine göre PKa biyopsisi ile tanımlanan PKa riski (39)**

| PSA seviyesi (ng/ml) | PCa Riski (%) | ISUP derecesi riski $\geq 2$ PCa (%) |
|----------------------|---------------|--------------------------------------|
| 0,0-0,5              | 6,6           | 0,8                                  |
| 0,6-1,0              | 10,1          | 1,0                                  |
| 1,1-2,0              | 17,0          | 2,0                                  |
| 2,1-3,0              | 23,9          | 4,6                                  |
| 3,1-4,0              | 26,9          | 6,7                                  |

#### **2.4.1.1.2.1. Yaşa özel PSA**

Bir bireyin PSA değerinin kendi yaş grubundaki seviyelerle karşılaştırılarak yüksek olup olmadığı konusunda yol göstermeye yardımcı olur (Tablo 2.5). Kırklı ve 50'li yaşlardaki erkeklerde başlangıçtaki PSA seviyeleri, on yıllar sonra PKa metastazı ve ölüm riskinin en güçlü belirleyicileridir (45,46).

**Tablo 2.5. Yaşa özel PSA eşik değerleri (47)**

| Hasta Yaşı (yıl) | PSA nın Eşik Değeri (ng/ml) |
|------------------|-----------------------------|
| 40-49            | 2,5                         |
| 50-59            | 3,5                         |
| 60-69            | 4,5                         |
| 70 ve üzeri      | 6,5                         |

#### **2.4.1.1.2.2. PSA dansitesi (PSAD)**

(PSA  $\div$  prostat hacmi) ölçümleri, serum PSA düzeyiyle ilişkili olarak prostat boyutunu hesaba katar, çünkü büyümüş bir prostat daha yüksek serum PSA düzeyleri üretir. PSAD, klinik olarak anlamlı PKa riskini değerlendirmek için değerli bir parametredir. PSAD  $>0,10-0,15$  ng/mL/cc yüksek riske işaret eder (38).

#### **2.4.1.1.2.3. PSA velositesi (PSAV)**

PSA Hızı (PSAV) hem PKa riski hem de agresiflik ile ilişkilidir. PKa'sı olmayan erkeklerde PSA hızı  $\sim 0,15$  ng/mL/yıl artarken, PKa'lı erkeklerde  $\sim 0,35-0,40$  ng/mL/yıl

artmaktadır. Prostatitin neden olmadığı  $> 2,0$  ng/mL/yıl PSA hızları tedavi edilemez PKa'yı yansıtabilir (38).

#### 2.4.1.1.2.4. Serbest/total (F/T)PSA oranı

(serbest PSA  $\div$  total PSA  $\times$  100) Serbest/total (F/T)PSA PKa olasılığı ve agresif hastalık varlığı ile ilişkilidir. F/T oranı  $< \%10$  ise, biyopsinin PKa gösterme olasılığı  $> \%50$ 'dir. Buna karşılık,  $> \%25$ 'lik bir oran, PKa tanısı için  $< \%10$  olasılıkla ilişkilidir (48).

#### 2.4.1.1.3. Biyobelirteçler

##### 2.4.1.1.3.1. Kan bazlı biyobelirteçler

**Kscore Test:** Bu test toplam dört farklı kallikrein proteinini birleştirir: total PSA, serbest PSA, intakt PSA ve insan kallikrein 2 (hK2) ile hasta yaşı, DRM sonuçları (anormal veya normal) ve önceki prostat biyopsilerinin sonuçları klinik olarak anlamlı PKa tespitinde  $\%0$ - $100$  arasında bir olasılık skoru sağlar. 4Kscore Testi, 2015 yılından beri NCCN PKa Erken Teşhis Kılavuzlarına dahil edilmiştir (49).

**Prostat Sağlık Endeksi (PHI):** PHI testi, normal DRM ve  $4$ - $10$  ng/mL serum PSA değerine sahip en az  $50$  yaşındaki erkeklerde kullanım için 2012 yılında FDA onayı almıştır. Belirsiz serum PSA'sı olan erkeklerde biyopside  $\geq$  GG 2 PKa tespit etme kararını bildirmek için 2015 yılında NCCN kılavuzlarına dahil edilmiştir (50).

**Dolaşımdaki Tümör Hücreleri:** Prostat tümörü erken kanser testi (ProTECT) çalışması kapsamında, PKa taraması için 409 erkek üzerinde yapılan bir değerlendirme, dolaşımdaki kötü huylu prostat hücrelerinin sayısının yaş ve PSA seviyesi ile önemli ölçüde arttığını ve biyopside kanser-pozitif durumu ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Test, yüksek PSA ve/veya anormal DRM'si olan erkeklerde PKa'yı tespit etmek için  $\%86,2$ 'lik bir duyarlılık,  $\%90,8$ 'lik bir özgüllük,  $\%78,9$ 'luk bir PPV ve  $\%94,3$ 'lük bir NPV elde etmiştir (51).

##### 2.4.1.1.3.2. İdrar biyobelirteçleri

**Select MDx:** SelectMDx (MDxHealth, Irvine, CA, ABD) testi, agresif PKa'da aşırı eksprese edildiği bilinen HOXC6 ve DLX1 adlı iki genin mRNA seviyelerini ölçer (52). mRNA değerleri DRM sonrası idrar örneğinin ardından ölçülür ve PSA'yı kodlayan gen olan KLK3 mRNA'ya normalize edilir. HOXC6 ve DLX1 mRNA değerleri daha sonra tek bir RNA değerinde birleştirilir ve bu değer bilinen klinik risk faktörlerine (hasta yaşı, PSAD ve DRM sonucuna ek olarak ilk prostat biyopsisinde Gleason Grade Grup 2 (3 + 4) veya

daha yüksek PKa tanımlama olasılığını belirlemek için kullanılır. Test, CLIA sertifikalı bir laboratuvar testidir ve 2020 NCCN PKa Erken Teşhis Kılavuzuna dahil edilmiştir (49).

**ExoDx Prostate (IntelliScore):** PCA3 ve Select MDx tahlillerinin aksine ExoDx prostat Intelliscore (Exosome Diagnostics Inc., Cambridge, MA, ABD), bir kontrol geni olan SPEDF ile birlikte PCA3 ve ERG (V-ets erythroblastosis virus E26 oncogene homologs) RNA seviyelerini ölçen DRM olmayan idrar eksozom bazlı bir tahlildir. Daha sonra biyopside  $\geq$  GGG 2 PKa tespit etme riskini belirlemek için moleküler belirteçleri standart bakım değişkenleriyle (PSA, ırk, yaş, aile öyküsü) birleştirir. Şu anda bu test, ilgili DRM ve/veya PSA seviyeleri nedeniyle ilk prostat biyopsisi için planlanan 2-10 ng/mL PSA değerine sahip  $\geq$  50 yaş erkekler için endikedir (53).

**MiPS (Mi-Prostat Skoru):** MiPS (Michigan Üniversitesi, MLabs), T2-ERG füzyonu, PCA3 ve serum PSA'nın (KLK3) multipleks analizine dayanan, DRM sonrası idrar bazlı CLIA sertifikalı bir laboratuvar testidir (49).

#### 2.4.1.1.4. Prostat biyopsisi

Prostat biyopsisi, tarama sonuçları temelinde gerçekleştirilir ve tanı için altın standart bir yöntemdir. Bu, son zamanlarda biyopsi öncesi multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG) kullanımı ile desteklenmiştir. mpMRG, prostat biyopsisinin duyarlılığını ve özgüllüğünü artırır (54). Dünya genelinde her yıl iki milyondan fazla erkeğe prostat biyopsisi yapıldığı tahmin edilmektedir (55).

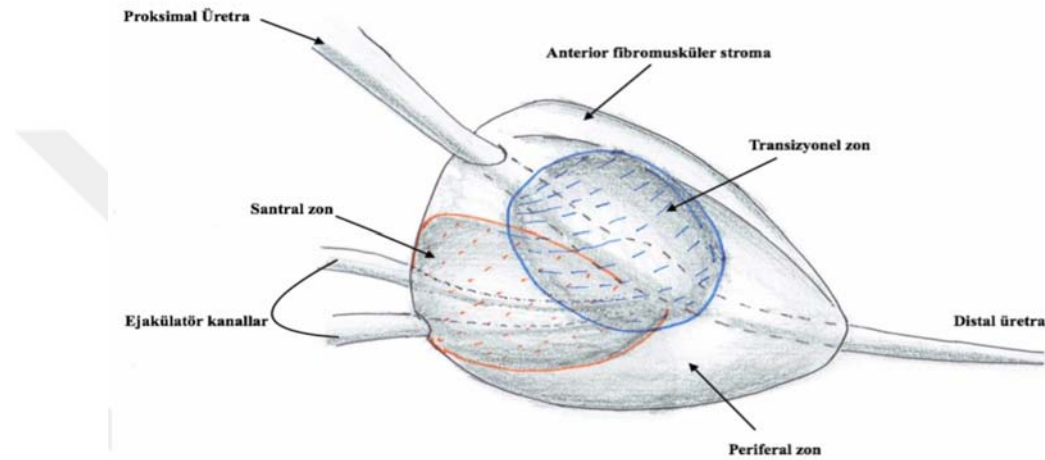
Doku biyopsisi, transrektal ultrason kılavuzluğunda biyopsi (TRUS-bx) veya transperineal prostat biyopsisi (TPP-bx) kullanılarak elde edilebilir. TRUS-biyopsi, lokal anestezi ile klinik ortamında gerçekleştirilebildiği için dünya çapında en yaygın olarak sunulan yöntemdir. TPP-biyopsi ise genellikle genel anestezi gerektiren gününbirlik bir işlemdir (55). Günümüz biyopsi protokolleri tipik olarak biyopsi başına 10-12 kor alınmasını içerir (56).

## 2.5. GÖRÜNTÜLEME

### 2.5.1. Transrektal ultrasonografi (TRUS)

TRUS yaygın olarak bulunur, hastalar tarafından iyi tolere edilir ve nispeten ucuzdur. Yüksek frekanslı TRUS problemleri ile en iyi şekilde gerçekleştirilir ve tüm prostat transvers ve sagittal düzlemde görüntülenir. Prostat hacmi, prostatın yüksekliği, derinliği ve genişliği 0,52 ile çarpılarak yaklaşık olarak hesaplanabilir (prolate elipsoid formülü) (57).

Prostat kanserleri izoekoik normal periferik zon içinde hipoeikoik nodüller olarak görüntülenebilir, ancak izoekoik, hiperekoik veya multifokal de olabilirler, bu nedenle TRUS Pka'larını tam olarak gösterme konusunda önemli sınırlamalara sahiptir. Ayrıca, TRUS'un özgüllüğü düşüktür çünkü birçok malign olmayan durum (örneğin, prostatit, prostatik atrofi, enfarktüs, granülomatöz prostatit) prostatın periferik bölgesinde benzer şekilde hipoeikoik alanlar olarak görünebilir. Bu nedenle, TRUS'un duyarlılığı ve özgüllüğü sonografik Pka taraması için çok düşüktür ve bu nedenle TRUS'un ana rolleri prostat hacmini ölçmek (PSAD tahmini için) ve prostat biyopsisi için rehberlik sağlamaktır (58).



Şekil 2.2. Prostatın zonal anatomisi.

### 2.5.2. Multiparametrik prostat MR görüntüleme (mpMRG)

Prostat kanseri için MRG değerlendirmesi, bir veya daha fazla fonksiyonel teknik (difüzyon ağırlıklı görüntüleme, dinamik kontrastlı MRG ve/veya spektroskopi) tamamlanan morfolojik görüntülemeyi (T1- ve T2 ağırlıklı) içerir. Bu nedenle teknik multiparametrik MRG (mpMRG) olarak adlandırılır (59). MRG'nin potansiyel rolleri prostat biyopsisine rehberlik etmek, biyopsi ile kanıtlanmış kanserlerin lokal evrelemesi, tedavi planlaması ve tedavi sonrası gözetimdir (60). Yerel evreleme için bildirilen duyarlılıklar %14 ile %100 arasında, özgüllükler ise %67 ile %100 arasında değişmektedir (61)

#### 2.5.3.1. Prostat görüntüleme-raporlama ve veri sistemi (PI-RADS)

2012 yılında Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği (ESUR) PI-RADS adı verilen standartlaştırılmış bir prostat MRG değerlendirmesi yayınladı (PI-RADS versiyon 1). PI-RADS sınıflandırmasının kullanıma girmesi ile ürologlar arasında prostat MRG'sinin daha fazla kabul görmesine neden olmuştur. Bu skorlama sisteminde her lezyon ve her

multiparametrik yöntem için 1 ila 5 arasında bir puan değeri atanır. Daha sonra her lezyon için klinik olarak anlamlı prostat kanseri olasılığını gösteren toplam bir skor belirlenir; 1 yüksek olasılıkla benign ve 5 yüksek olasılıkla maligndir. Bu prosedürü objektif hale getirmek için, bireysel skorlardan bir kümülatif skor oluşturulması önerilmiştir. Kümülatif skor daha sonra PI-RADS toplam skoruna dönüştürülebilir (62).

### **2.5.3. Kemik sintigrafisi**

<sup>99m</sup>Tc-Kemik taraması, iskelette malign ve benign hastalıkla ilişkili aktif kemik oluşumunun dağılımını değerlendiren oldukça hassas bir konvansiyonel görüntüleme tekniğidir. Bir meta-analiz, hasta düzeyinde %79 ve %82 kombine duyarlılık ve özgüllük göstermiştir (63). Kemik taraması tanı verimi PSA düzeyi, klinik evre ve tümör ISUP derecesinden önemli ölçüde etkilenmektedir (64,65). Kemik taraması semptomatik hastalarda PSA düzeyi, ISUP derecesi veya klinik evreden bağımsız olarak yapılmalıdır (65)

### **2.5.4. PSMA PET BT**

PSMA, prostat dokusunda ve tümörle ilişkili neovaskülatürde eksprese edilen bir yüzey reseptör antijenidir. PSMA neredeyse tüm PKa'larda normal seviyenin yaklaşık 100-1000 katı kadar aşırı eksprese edilir, ancak bunun kesin nedeni belirsizliğini korumaktadır. Prostat kanserinin tanı ve evrelemedeki faydası, o zamandan beri uluslararası üroloji uygulamalarını ilerleten son derece avantajlı bir görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. PSMA PET-BT primer tanı ve evrelemede, küratif tedavi sonrası biyokimyasal nüksün saptanmasında ve metastaza yönelik tedavide rol oynamaktadır (66).

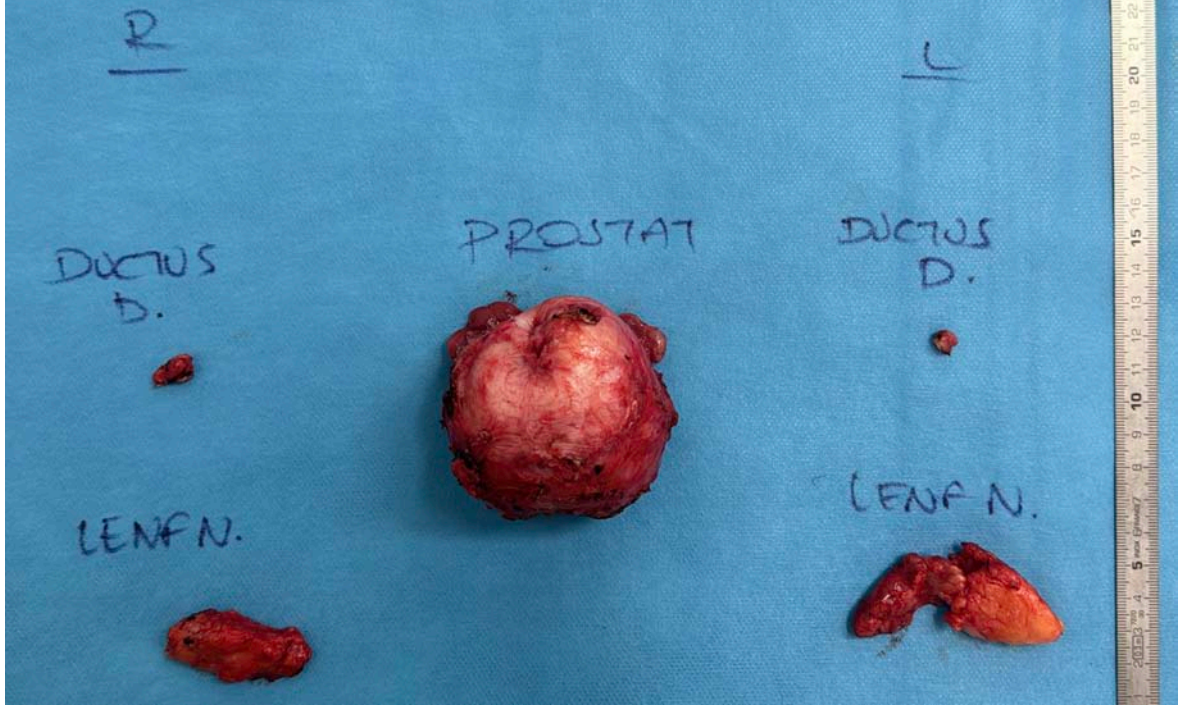
## **2.6. TEDAVİ MODALİTELERİ**

Prostat kanserinin klinik evresine ve tahmini yaşam süresinin yanı sıra kişisel değerler ve tercihleri de içeren bireysel hasta koşullarına bağlı olarak, farklı tedavi seçenekleri mevcuttur. Bunlar genel olarak, kanseri tedavi şansı ile tamamen ortadan kaldırmayı amaçlayan seçenekler olarak kategorize edilir ve radikal prostatektomi ve çeşitli lokal radyasyon tedavisi biçimlerini içerir (67).

### **2.6.1. Radikal prostatektomi (RP)**

Radikal prostatektomi, negatif sınır elde etmek amacıyla prostat bezinin tamamının yeterli çevre doku (prostat, seminal veziküller, duktus deferensler, gerekirse çevresel lenf nodları) ile birlikte çıkarılmasını içerir (Şekil 2.3). Radikal prostatektominin amacı tümörü tamamen çıkarmak ve idrar kaçırma ve cinsel fonksiyonda azalma gibi cerrahi morbiditeden

kaçınmaktır. Retropubik prostatektomi eskiden standart cerrahi yaklaşımdı. Ancak birçok ülkede daha düşük transfüzyon riski ve daha kısa yeniden konvalesans avantajı sunabilen robot yardımlı laparoskopik prostatektomi tarafından desteklenmektedir. Seçilen yaklaşım ne olursa olsun, cerrahların beceri ve deneyimlerinin cerrahi sonuçların önemli belirleyicileri olduğu gösterilmiştir(67).



Şekil 2.3. Açık Retropubik Radikal prostatektomi patoloji materyalleri (prostat ve seminal veziküller (enblok olarak çıkarıldı), duktus deferensler, bilateral pelvik lenf nodları (Görüntü kliniğimiz ameliyathanesinde çekilmiştir).

### 2.6.2. Radyoterapi

Radyasyon tedavisi, yüksek radyasyon kullanarak PKa hücrelerini öldüren en etkili tedavilerden biri olarak kabul edilmektedir. Radyasyonlar kanserli hücrelere brakiterapi (vücuda yerleştirilen çekirdeklerin kullanılması) ve eksternal ışın (enerjinin ciltten yansıtılması) gibi çeşitli tekniklerle kanserli bölgelere gönderilir (68). Bu tedavi, cerrahi prosedürler için uygun olmayan hastalar için kabul edilebilir bir tedavi olarak kabul edilir (69).

### 2.6.3. Aktif izlem

Aktif gözetim veya aktif izleme, periyodik klinik değerlendirme, semptomların takibi, PSA testi ve biyopsi tekrarını içeren yakın takip olarak tanımlanmaktadır. Son zamanlarda, aktif gözetimin takip rutinine MRG eklenmiştir. Aktif gözetimin amacı, tipik olarak ilgili hastalık ilerlemesine dair kanıt bulunduğu anda, küratif tedaviyi mümkün

olduğunca uzun süre ertelemek, ilerleme olasılığı düşük olan PKa'lı erkeklerde tedaviye bağlı komplikasyonları önlemek veya ertelemektir (67).

#### **2.6.4. Bekle-gör (watchful-waiting)**

Dikkatli bekleme, PKa tedavisinde başlangıç tedavisi uygulanmamasına karar verilen ve küratif amaçlı lokal tedavinin planlanmadığı konservatif bir yaklaşım olarak tanımlanmaktadır. Progresyon ve PKa'ya bağlı komplikasyonların ortaya çıkması durumunda palyatif tedavi uygulanır. Beklemeli tedavi genellikle sınırlı bir yaşam beklentisi olan yaşlı veya komorbid hastalara uygulanır (70). Beklemede kalma, küratif amaçlı lokal tedavinin gerekli olmadığı varsayımına dayanır ve böylece tedavinin yan etkilerinden kaçınılır (67).

#### **2.6.5. Hormonoterapi**

Hormonal tedavi aynı zamanda androjen deprivasyon tedavisi (ADT) olarak da bilinir. Bu teknik, ilerlemiş ve/veya metastaz yapmış PKa'nın tedavisinde uygulanır. Terapötik mekanizması, testosteron üretiminin ve diğer erkeklik hormonlarının bloke edilerek PKa hücrelerini beslemelerinin önlenmesine dayanır (71). Bu genellikle bilateral orşiektomi veya lüteinizan hormon salgılatıcı hormon (LHRH) analogları veya antagonistlerinin uygulanması yoluyla tıbbi kastrasyon kullanılarak elde edilir. LHRH analogu öncelikle hipofiz reseptörlerini uyararak lüteinizan hormonu (LH) ve folikül uyarıcı hormonu (FSH) yükseltir, böylece ilacın hipofiz reseptörlerini aşağı regüle etmesini sağlayarak LH ve FSH seviyelerinin eşzamanlı olarak azalmasını sağlar ve testosteron üretiminin baskılanmasına yol açar. Leuprolide, goserelin, triptorelin ve histrelin yaygın LHRH agonistleri arasındadır. Antagonistler, hipofiz reseptörlerini bloke ederek etkiye neden olur ve böylece testosteron sentezinin derhal inhibisyonunu tetikler (68). Bununla birlikte, ADT hiperlipidemi, yorgunluk, sıcak basması, alevlenme etkisi, osteoporoz, insülin direnci, kardiyovasküler hastalık, anemi ve cinsel işlev bozukluğu gibi akut ve uzun vadeli yan etkilerle ilişkilendirilmiştir (72).

### **2.7. CYSTATİN 4 (CYSTATİN S, CST4, SALİVARY ACİDİC PROTEİN 1)**

Keşfedildiklerinden bu yana sistatin ailesi büyümüş ve şu anda üç ana aileye ayrılabilen bir süper aile haline gelmiştir (73). Bunlar;

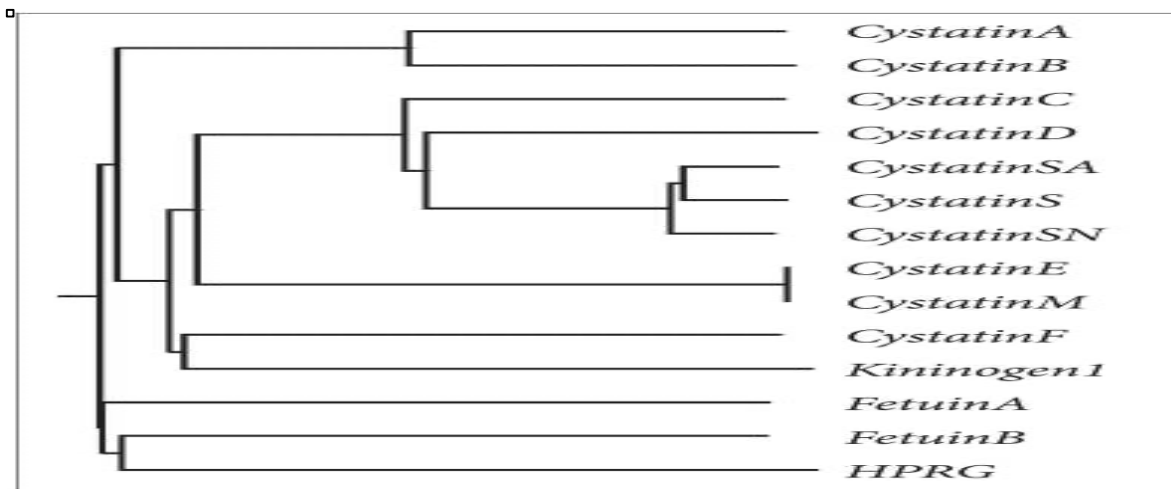
1) Aile 1'e ait olan Stefinler (stefin A ve B; sistatin A ve B olarak da bilinir); ~11 kDa'lık glikozillenmemiş inhibitörlerdir, sinyal dizisi ve disülfid bağları yoktur ve genellikle hücre içinde ifade edilirler.

2) Aile 2 (sistatinler); 13-14 kDa aralığında moleküler kütle sahiptir, sinyal dizisi ve molekülün karboksi terminalinde disülfid bağları içerir. Ailenin bazı üyeleri glikozile edilmiştir. Bu aile sistatin C, D, S, SA ve SN ile temsil edilmektedir. Tip 2 sistatin proteinleri, çeşitli insan sıvılarında ve salgılarında bulunan bir sistein proteinaz inhibitörleri sınıfıdır. Kromozom 20 üzerindeki sistatin lokusu, tip 2 sistatin genlerinin ve psödogenlerinin çoğunu içerir. Bu gen, sistatin lokusunda bulunur ve bir tip 2 tükürük sistein peptidaz inhibitörünü kodlar. Protein, tükürük, gözyaşı ve seminal plazmadaki yüksek ekspresyon seviyesine bağlı olarak S-tipi bir sistatindir. Bu sıvılardaki spesifik rolü belirsizdir, ancak koruyucu bir işlevle tutarlı olarak antibakteriyel ve antiviral aktivite mevcuttur (74).

3) Aile 3 (kininojenler); 88-114 kDa aralığında moleküler ağırlığa sahiptir, glikozillenmiştir ve ikisi (2 ve 3 numaralı domainler) proteaz inhibitör aktiviteye sahip olan üç aile-2 sistatin domainine sahiptir.

Bu aileyi oluşturan sistatinlerin başlıca rolleri şunlardır: (73)

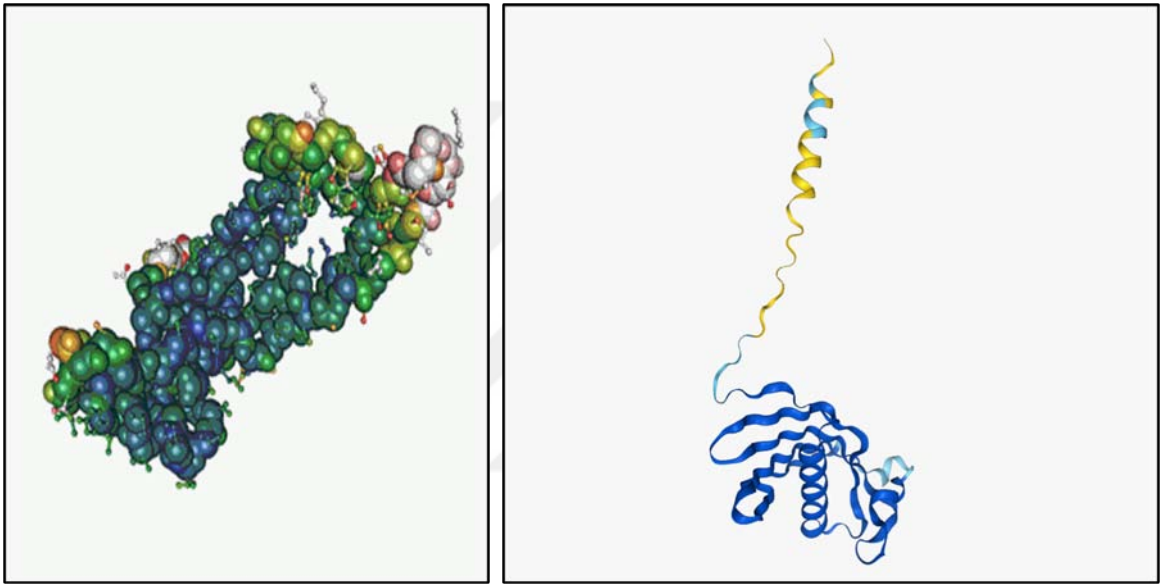
- 1) tümörigenez,
- 2) matris metalloproteinazların stabilizasyonu,
- 3) glomerüler filtrasyon hızı,
- 4) immünomodülasyon ve
- 5) nörodejeneratif hastalıklar



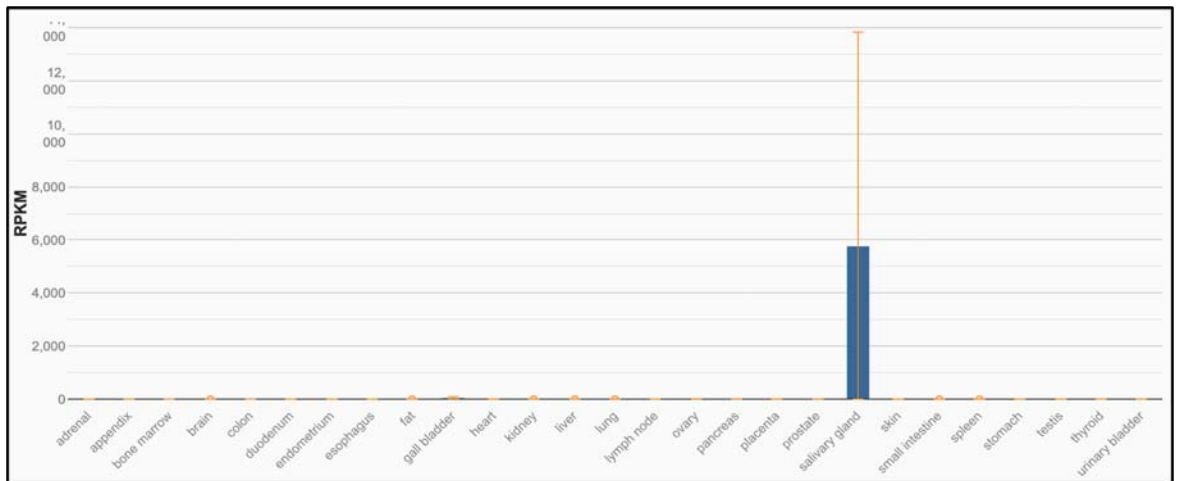
Şekil 2.4. Sistatin ailesinin şematik gösterimi (75).

Önceki çalışmalar, sistatinlerin tümör invazyonu ve metastazında rol oynadığını bildirmiştir (76). Daha öncede belirttiğimiz gibi sistatin süper ailesinin bir üyesi olan CST4

(tükürük asidik protein 1 veya sistatin-SA-III olarak da bilinir) yaklaşık 15 kD moleküler ağırlığa ve C terminalinde iki özel disülfid bağına sahiptir(77). CST4, 141 amino asitten oluşan salgılanmış bir protein olan bir sistein proteaz inhibitörüdür. CST4 büyük ölçüde parotis ve diğer bezlerde bulunur ve aktivitesini düzenlemek için spesifik olarak sistein proteazı bağlar, böylece hücre dışı matrisin hidrolizini modüle eder (78). Birkaç çalışma sistatin süper ailesine ait olan CST4'ü araştırmıştır. Bu ailenin üyeleri, normal fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde hayati bir rol oynayan sistatin alanı ile karakterize edilir. Dengesiz proteaz aktivitesi nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz, artrit ve kanser gibi birçok hastalığa yol açar (79).



Şekil 2.5. Cystatin 4, human recombinant (80)(81).



Şekil 2.6. CST4 RNA-seq: Tüm protein kodlayan genlerin dokuya özgüllüğünü belirlemek için 27 farklı dokuyu temsil eden 95 insan bireyinden alınan doku örneklerinde RNA-seq gerçekleştirilmiştir (82).

## 3. GEREÇ ve YÖNTEM

### 3.1. ETİK KURUL ONAYI VE AYDINLATILMIŞ ONAM

Çalışmamız İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (Karar No: 2023/0370, 07 Haziran 2023). Çalışma öncesi tüm hastalardan yazılı ve sözlü onay alınmıştır. Bu çalışma 1964 Helsinki Bildirgesi ve sonraki değişikliklerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir (83).

### 3.2. ÇALIŞMA DİZAYNI VE HASTA POPÜLASYONU

Bu çalışma İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Üroloji Kliniğinde gerçekleştirilmiştir. Temmuz 2021 ve Ağustos 2023 tarihleri arasında üroloji polikliniğine AÜSS veya herhangi bir üriner sistem şikayeti ile başvurup yapılan tetkiklerde PSA yüksekliği ve/veya şüpheli DRM bulgusu sonrası prostat biyopsisi yapıldıktan sonra PKa tanısı alıp küratif tedavi amaçlı radikal prostatektomi yapılan ardışık 135 PKa hastası (Hasta Grubu) ve polikliniğimize çeşitli yakınmalarla başvuran 50 yaş üstü herhangi bir komorbiditesi olmayan PSA değerleri (0-4 ng/ml) ve dijital rektal muayenesi normal olan PKa açısından şüpheli labaratuvar ve muayene bulguları olmayan 40 sağlıklı gönüllü erkek hasta (Kontrol Grubu) çalışmaya dahil edildi. PKa tanısı, yüksek PSA düzeyleri ve/veya şüpheli dijital rektal muayene bulguları olan hastalara sol lateral dekübit pozisyonunda dizleri ve kalçaları 90 derece açıyla bükülü vaziyetteyken lokal anestezi altında standart 12 kadran transrektal biyopsi (TRUS-bx) yapılarak konulmuştur. Bütün hastalara TRUS-bx öncesi mpMRG çekilmiş olup PI-RADS skorları değerlendirilmiştir. Operasyon öncesinde tüm hastalardan 2 tüp venöz kan alınmış olup (2 adet antikoagülan içermeyen sarı kapaklı biyokimya tüpü) serviste pıhtılaşma süreci tamamlanması için 30 dk. oda sıcaklığında bekletildikten sonra santrifüj edilmek üzere hastanemiz biyokimya labaratuvarına ulaştırılmıştır. Hastaların yaş, boy, ağırlık, BMI gibi demografik verileri; operasyon öncesi serum PSA ve testosteron değerleri, enflamasyon parametresi olarak serum CRP değeri, prostat volümü, PSA dansitesi, TRUS- bx patoloji verileri (Gleason ve ISUP skoru, pozitif kor tutulum oranları vb.), mpMRG'deki PI-RADS

skoru, D' amico risk sınıflaması gibi preoperatif klinik ve histopatolojik verileri tarandı ve kayıt edildi. Radikal prostatektomi final patoloji verileri (Gleason skoru, ISUP skoru, TNM evresi, lenfovasküler invazyonu (LVI), cerrahi sınır pozitifliği, kribriform patern varlığı, tümör lokalizasyonu ve tümör boyutu vb.) tarandı ve kayıt edildi. Ameliyat sonrası takipleri serum PSA ve rektal muayene ile yapıldı. Biyokimyasal nüks RP sonrası 0,2 ng/mL veya daha yüksek en az iki PSA değeri olarak tanımlandı (84). Takiplerinde biyokimyasal nüks saptanan ve rektal muayenesinde rezidü hastalık bulgusu saptanan hastalara yeniden evreleme amaçlı (Ga-68 peptid) PSMA PET görüntülemesi yapıldı. Lokal nüks, kemik ve/veya visceral metastaz gelişimi, adjuvan tedavi (hormonoterapi, radyoterapi, kemoterapi), sağkalım verileri gibi takip verileri tarandı ve kayıt edildi. Tüm hastalara kurumumuzda yetkin bir uzman tarafından açık retropubik RP tekniği uygulanmıştır. Ayrıca lenf nodu diseksiyonu gerektirecek hastalara genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu tekniği kullanılmıştır. Hastaların patoloji spesmenleri kurumumuzda yetkin genitoüriner patolog tarafından incelenmiştir.

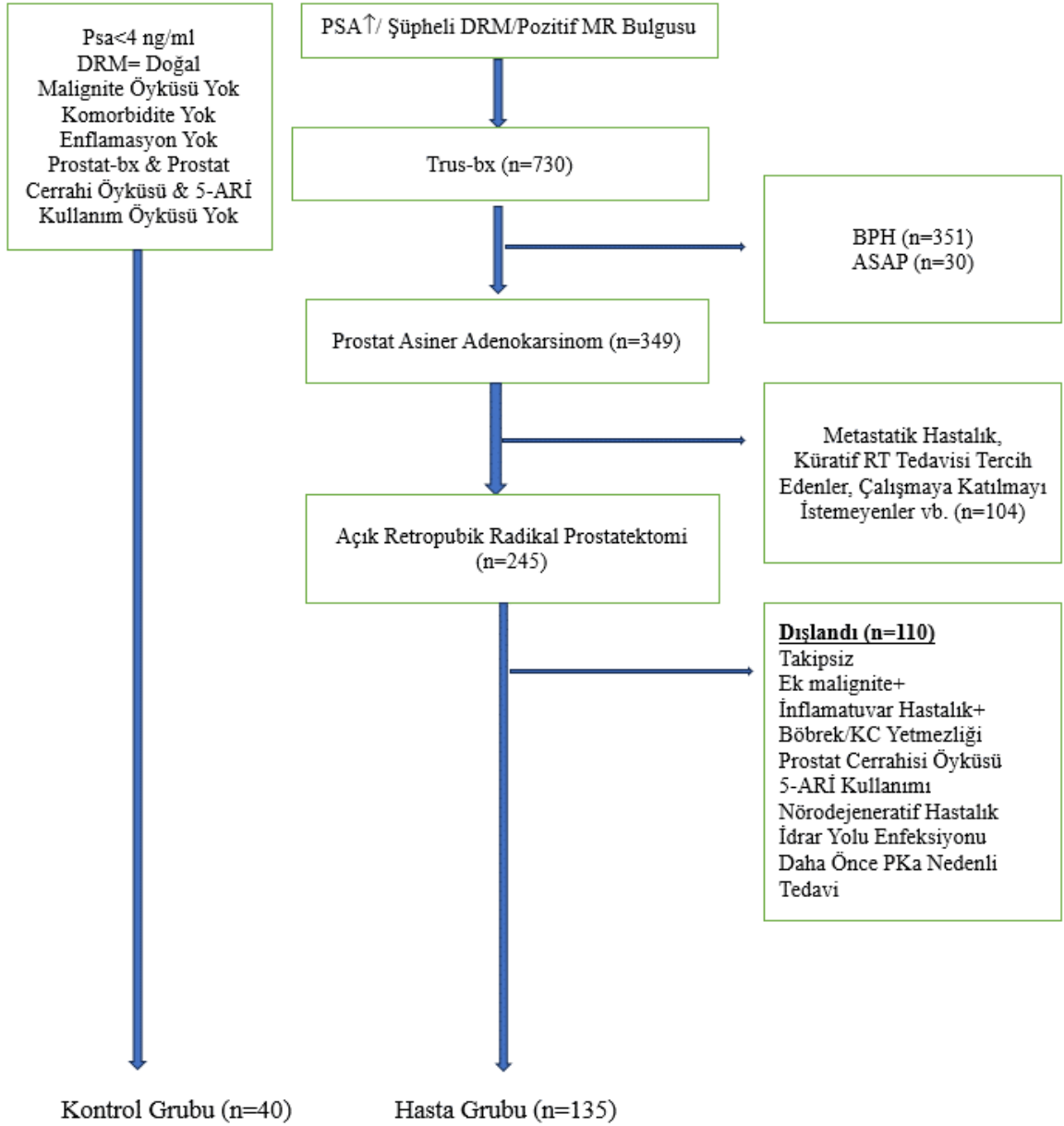
### **3.3. DAHİL EDİLME KRİTERLERİ**

Prostat kanseri nedeniyle daha önce herhangi bir tedavi almayan küratif amaçlı RP yapılan takipleri düzenli olan ve çalışmaya katılmayı kabul etmiş 135 PKa hastası ile polikliniğimize çeşitli yakınmalarla başvuran 50 yaş üstü herhangi bir komorbiditesi olmayan, PSA değerleri (0-4 ng/ml) ve rektal tuşe muayenesi normal olan PKa açısından şüpheli laboratuvar ve muayene bulguları olmayan çalışmaya katılmayı kabul etmiş 40 sağlıklı erkek hasta çalışmaya dahil edildi.

### **3.4. DIŞLANMA KRİTERLERİ**

- Daha önce PKa nedeniyle tedavi almış (neoadjuvan hormonoterapi, radyoterapi, kemoterapi vb.)
- PKa dışında malignite tanısı olanlar
- Daha önce herhangi bir kanser nedeni ile tedavi almış olanlar
- Tanı anında metastaz varlığı
- Akut/kronik inflamatuvar hastalığı olan hastalar
- Prostat cerrahisi geçmişi olan hastalar
- Böbrek yetmezliği/ karaciğer yetmezliği olanlar
- İdrar yolu enfeksiyonu olanlar
- Bilinen nörodejeneratif hastalık tanısı olanlar
- İmmünespresif ilaç kullanım öyküsü olan hastalar

- 5 a-redüktaz inhibitörü tedavisi geçmiş olanlar
- Takip verileri eksik olanlar
- Çalışmaya katılmak istemeyen hastalar



Şekil 3.1. Çalışma akış diagramı.

### 3.5. CST4 ÖLÇÜMÜ VE ELISA ANALİZİ

Prostat kanseri hastalarından 12 saat açlık sonrası ameliyat öncesi sabah 08.00-09.00 arasında üroloji servisinde, kontrol hastalarından ise aynı saatte üroloji polikliniğinde dirsek ön kısmındaki antekubital bölgeden'den 5'er ml'lik 2 tüp venöz kan (antikoagülan içermeyen 2 sarı kapaklı biyokimya tüpü) alınmıştır. Alınan kan numuneleri pıhtılaşma sürecini tamamlaması için 30 dk. oda sıcaklığında bekletildikten sonra hastanemiz biyokimya laboratuvarına ulaştırılmış olup kan örnekleri 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj

edilmiş ve serum süpernatantı üzerine hasta adı ve numarası yazılmış olan polipropilen eppendorf tüplere konularak analiz edilene kadar -80°C’de saklanmıştır. Gereken hasta sayısı elde edildikten sonra, çalışma günü tüm serum örnekleri -80 derece dondurucudan çıkarıldı ve çözündürüldü.

İnsan CST4 (Sistatin-S) testi, serum örneğinde ELISA (Enzyme –Linked Immunosorbent Assay) yöntemi kullanılarak Özel ULTRALAB Tanı Labratuvarında çalışılmıştır. CST4 ELISA kiti (Katalog No: E2804Hu, BT LAB, Shanghai Korain Biotech Co., Ltd, China) OPAKGEN Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. ve Dış Tic. Ltd. Şti.’den satın alınmıştır. Kitin Standart Eğri Aralığı 0,05-15ng/ml, sensitivitesi 0,015ng/ml’dir. Çalışmanın maliyeti kliniğimiz tarafından karşılanmıştır. Aynı serum örneklerinden total testosteron (Katalog No: E0041Hu BT LAB, Shanghai Korain Biotech Co., Ltd, China ve CRP kitleri (Katalog No: E1798Hu, BT LAB, Shanghai Korain Biotech Co., Ltd, China) çalışıldı.

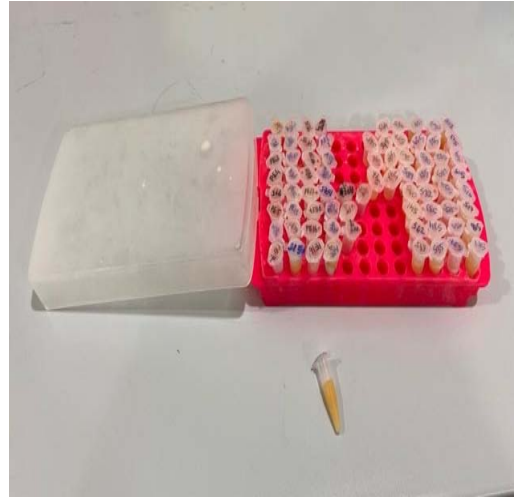
Enzime Bağlı İmmünosorbent Test’e (ELISA) dayanan bu yöntemde; insan CST4 antikoruna ile önceden kaplanmış kuyucuklara serum eklendi. Böylece serumda mevcut olan CST4 antijenleri kuyucuklar üzerinde kaplanmış antikorlara bağlandı. Daha sonra aynı kuyucuklara biyotinlenmiş insan CST4 antikoruna eklendi ve bu eklenen yeni antikorlar kuyucuktaki insan CST4 antikorlarına bağlanmış olan serum CST4 antijenlerine bağlandı (Sandwich assay). Daha sonra Streptavidin-HRP (Horseradish peroksidaz) karışıma eklendi ve bu eklenen Streptavidin-HRP’nin kompleksteki biyotinlenmiş CST4 antikoruna bağlanması sağlandı. İnkübasyondan sonra yıkama ile komplekse bağlanmamış Streptavidin-HRP uzaklaştırıldı. Daha sonra karışıma substrat çözeltisi eklenince insan CST4 miktarıyla orantılı olarak renk gelişti. Asidik durdurma solüsyonunun eklenmesiyle reaksiyon sonlandırıldı ve serumdaki CST4 miktarı ile doğru orantılı gelişen renk absorbansı 450 nm’de ölçüldü, analizde kullanılan Biotek mikro-ELISA markalı cihazın bilgisayar programı aracılığı ile elde edilen absorbansları CST4 değerlerine dönüştürüldü.

Çalışmada kullanılan cihazlar:

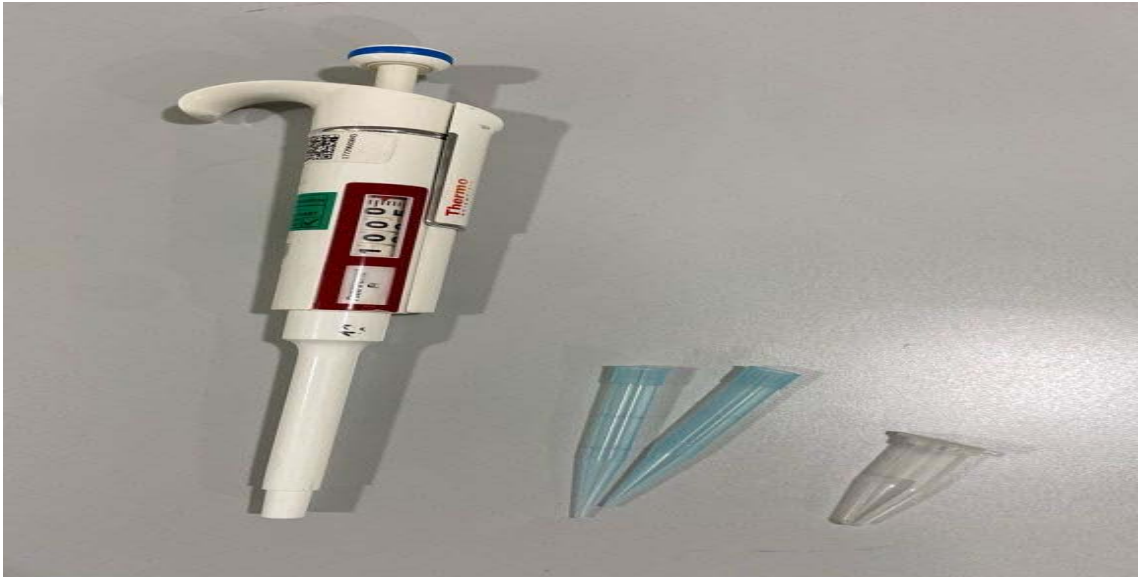
- Antikoagulan İçermeyen Sarı Kapaklı Tüp – Eppendorf
- -80 °C Dondurucu
- Otomatik Mikropipet - Pipet Ucu
- Santrifüj Cihazı
- Eppendorf Saklama Kabı
- Biotek Marka Elisa Okuyucu Cihaz
- Biotek Marka Yıkama Cihazı



A) Antikoagulan içermeyen sarı kapaklı tüp – eppendorf



B) Eppendorf saklama kabı



C) Otomatik mikropipet - pipet ucu-eppendorf



D) Santrifüj cihazı



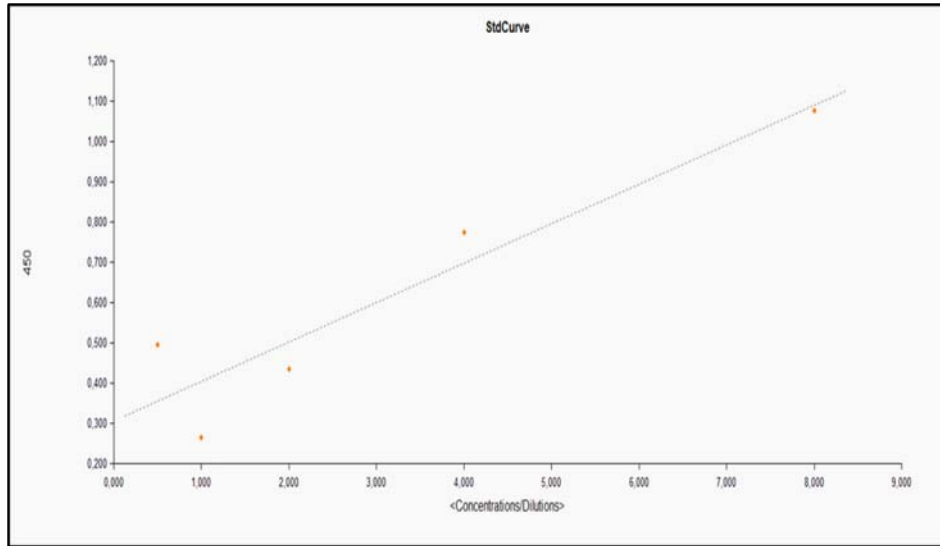
E) -80 °C dondurucu



Şekil 3.2. BioTek marka ELISA okuyucu cihaz (Görüntü ULTRALAB laboratuvarından alınmıştır).



Şekil 3.3. BioTek marka yıkama cihazı (Görüntü ULTRALAB laboratuvarından alınmıştır).



Şekil 3.4. CST4 ölçümlerinden elde edilen kalibrasyon grafiği.

### 3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

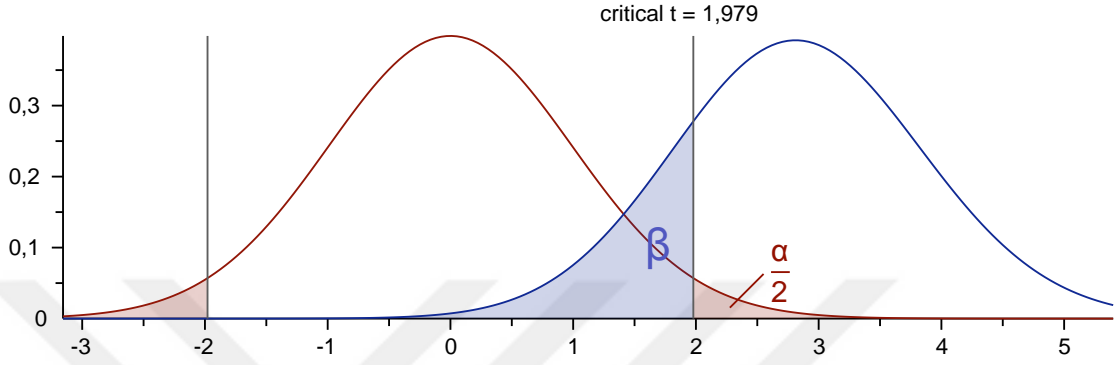
Çalışma kapsamında örneklem sayısı G\*Power (Version 3.1.9.6) ile yapılan güç analizi sonucunda hesaplanmıştır. Power analizinde güvenilirlik %95, güç %80 ve etki düzeyi 0,50 alınmıştır. Verilerin analizi SPSS 27.0 programı ile yapılmış ve %95 güven düzeyi ile çalışılmıştır. Kategorik (nitel) değişkenler için frekans ve yüzde (n(%)), sayısal (nicel) değişkenler için ortalama, standart sapma (Ort±ss), minimum, maksimum ve medyan (M) istatistikleri verilmiştir. Çalışmada kontrol grubunda 40, hasta grubunda 135 hasta bulunmaktadır. Çalışmada ölçümlerin ilişkisi Pearson/Spearman korelasyon testi, ölçümlerin belirlenen gruplara göre karşılaştırılması bağımsız gruplar t ve tek yönlü ANOVA testi, ölçümlerinde zamana göre karşılaştırılması Friedman testi, PKa risk faktörleri lojistik regresyon ile analiz edilmiştir. Cystatin 4 (ng/ml), PSA kesme değerlerinin hastalığı tahmin etme düzeyleri, olasılıkları için ROC analizi kullanılmıştır. Pearson/Spearman korelasyon; iki nicel ölçüm arasındaki ilişkinin yönünün ve gücünün belirlenmesinde kullanılan test tekniğidir. Bağımsız gruplar t/Mann Whitney; bağımsız iki grubun nicel bir değişken açısından karşılaştırılmasında kullanılan test tekniğidir. Tek yönlü ANOVA/Kruskal Wallis; bağımsız ikiden fazla grubun nicel bir değişken açısından karşılaştırılmasında kullanılan test tekniğidir. Friedman; ikiden fazla zamanda ölçülen ölçümler arasında farkında incelenmesi için kullanılan test tekniğidir. ROC analizi; tanı testlerinde ilgili hastalık değişkeninin ölçümlerin kesme değerlerine göre tahmin edildiği test teknikleridir. Duyarlılık (Hastalığı tespit edebilme oranı), özgüllük (sağlamlığı tespit edebilme oranı), pozitif öngörü (ölçümün pozitif değerinin hasta oranı), negatif öngörü (ölçümün negatif değerinin sağlam olma oranı) olasılıkları hesaplanmıştır. Lojistik regresyon; kategorik bir sonuç değişkeni bağımlı değişken alınarak analiz edilen regresyon modelidir.

**Tablo 3.1. Normallik varsayımının sınanması.**

|                                      | n  | Kontrol (n=40) |              | n   | Hasta Grubu (n=135) |               |
|--------------------------------------|----|----------------|--------------|-----|---------------------|---------------|
|                                      |    | Çarpıklık      | Basıklık     |     | Çarpıklık           | Basıklık      |
| Yaş                                  | 40 | -0,048         | -0,732       | 135 | -0,709              | 0,103         |
| Boy (cm)                             | 40 | -0,439         | 0,388        | 135 | -0,124              | 0,086         |
| Ağırlık (kg)                         | 40 | 0,578          | 1,325        | 135 | 0,293               | 0,503         |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )             | 40 | 0,381          | 0,043        | 135 | 0,449               | 0,068         |
| CRP (mg/L)                           | 40 | 0,516          | -0,680       | 135 | 0,849               | -0,901        |
| Testosteron (ng/ml)                  | 40 | 1,910          | 2,606        | 135 | 1,805               | 2,246         |
| Cystatin 4 (ng/ml)                   | 40 | 2,227          | 5,578        | 135 | 1,687               | 1,443         |
| <b>Başvuru PSA (mikrogram/litre)</b> | 40 | 0,730          | -0,145       | 135 | <b>4,745</b>        | <b>33,705</b> |
| <b>Prostat volüm</b>                 | 40 | 2,905          | <b>9,807</b> | 135 | 2,329               | <b>7,180</b>  |
| <b>PSAD</b>                          | 40 | 1,077          | 0,872        | 135 | <b>3,822</b>        | <b>21,123</b> |
| Pozitif kor                          | x  | x              | x            | 134 | 0,712               | -0,437        |
| Tümör boyutu (cm)                    | x  | x              | x            | 134 | 0,447               | -0,878        |
| <b>1.AY PSA</b>                      | x  | x              | x            | 135 | <b>6,196</b>        | <b>41,401</b> |
| <b>3.AY PSA</b>                      | x  | x              | x            | 135 | <b>6,702</b>        | <b>51,411</b> |
| <b>6.AY PSA</b>                      | x  | x              | x            | 135 | <b>6,293</b>        | <b>43,199</b> |
| <b>12.AY PSA</b>                     | x  | x              | x            | 135 | <b>6,159</b>        | <b>40,185</b> |
| <b>15.AY PSA</b>                     | x  | x              | x            | 53  | <b>6,549</b>        | <b>45,207</b> |

Ölçümlerin basıklık ve çarpıklık değerlerinin +3 ile -3 arasında olması normal dağılım için yeterli görülmektedir (85). Gruplara göre karşılaştırmalarda parametrik yöntem kullanmak için ölçümün her iki grupta da normal dağılımı sağlaması gerekmektedir. Grup ayırımında değerlendirilen karşılaştırmalarda ise gruplar bağımsız normallik sonucu değerlendirilmektedir. Buna göre normalliği sağlamayan durumlarda parametrik olmayan yöntemler, normalliğin sağlandığı durumda parametrik testler kullanılmıştır.

## 4. BULGULAR



Şekil 4.1. Power (güç) analizi.

Çalışma kapsamında örneklem sayısı G\*Power (Version 3.1.9.6) ile yapılan güç analizi sonucunda hesaplanmıştır. Power analizinde güvenilirlik %95, güç %80 ve etki düzeyi 0,50 alınmış ve en düşük örneklem sayısı 128 olarak hesaplanmıştır. Buna göre en az 128 örneklem ile yapılan çalışmanın gücü %80 olacaktır.

Güç analizi yapıldıktan sonra çalışmaya kriterleri karşılayan 135 PKa (hasta grubu) ve 40 sağlıklı hasta (kontrol grubu) olmak üzere 175 hasta dahil edildi. Çalışmanın medyan takip süresi 13 aydır (12 ay -17 ay).

Tablo 4.1. Demografik ve klinik ölçümlerin gruplara göre karşılaştırılması.

| Ölçüm                      | Kontrol Grubu (n=40) |             | Hasta Grubu (n=135) |             | p             |
|----------------------------|----------------------|-------------|---------------------|-------------|---------------|
|                            | Min-Max (M)          | Ort±ss      | Min-Max (M)         | Ort±ss      |               |
| Yaş                        | 45-81 (62)           | 62,13±8,69  | 45-77 (66)          | 64,64±6,72  | 0,097         |
| Boy (cm)                   | 155-184 (173)        | 172,95±6,19 | 155-190 (172)       | 171,98±6,44 | 0,399         |
| Ağırlık (kg)               | 58-108 (76)          | 77,35±9,81  | 45-111 (79)         | 79,18±11,78 | 0,373         |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )   | 19,4-34 (25,79)      | 25,83±3,24  | 18,71-36 (26,47)    | 26,73±3,59  | 0,160         |
| PSA (mikrogram/litre)      | 0,2-3,9 (1,39)       | 1,52±0,95   | 1,96-92,87 (8,32)   | 11,23±10    | <b>0,000*</b> |
| Prostat volümü (ml)        | 17-135 (30)          | 37,03±22,44 | 13-190 (42)         | 48,90±27,85 | <b>0,000*</b> |
| PSAD (ng/ml <sup>2</sup> ) | 0,01-0,13 (0,04)     | 0,05±0,03   | 0,05-2,21 (0,19)    | 0,28±0,27   | <b>0,000*</b> |
| CRP (mg/L)                 | 0,07-4,81 (1,62)     | 1,93±1,13   | 0,05-3,35 (0,73)    | 1,27±1,18   | <b>0,002*</b> |
| Testosteron (ng/ml)        | 0,38-25,13 (3,84)    | 6,41±6,73   | 0,38-25,13 (4,73)   | 7,1±6,51    | 0,562         |

\* $p < 0,05$  anlamlı fark var;  $p > 0,05$  anlamlı fark yok; bağ.gr.t/Mann Whitney testleri

Demografik veriler tablo 4.1' de gösterilmiştir. Her iki grupta da yaş, boy, ağırlık ve BMI açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0,005$ ).

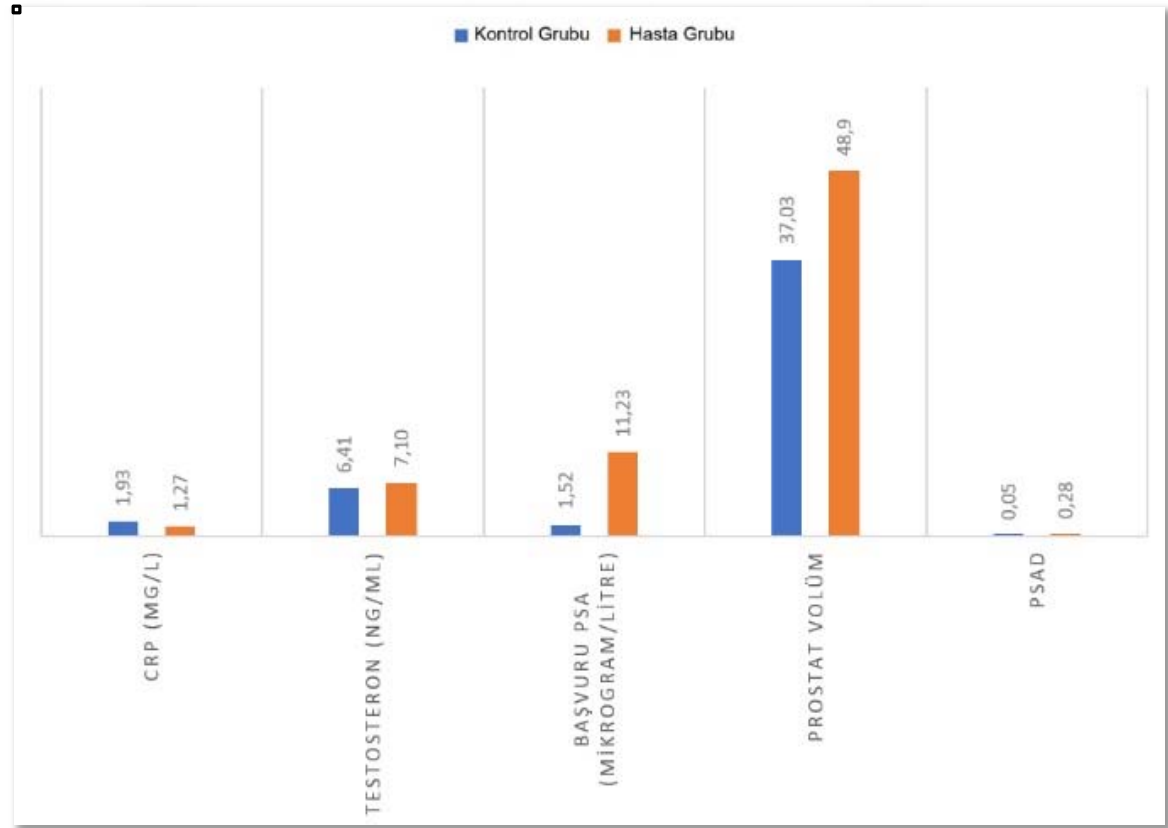
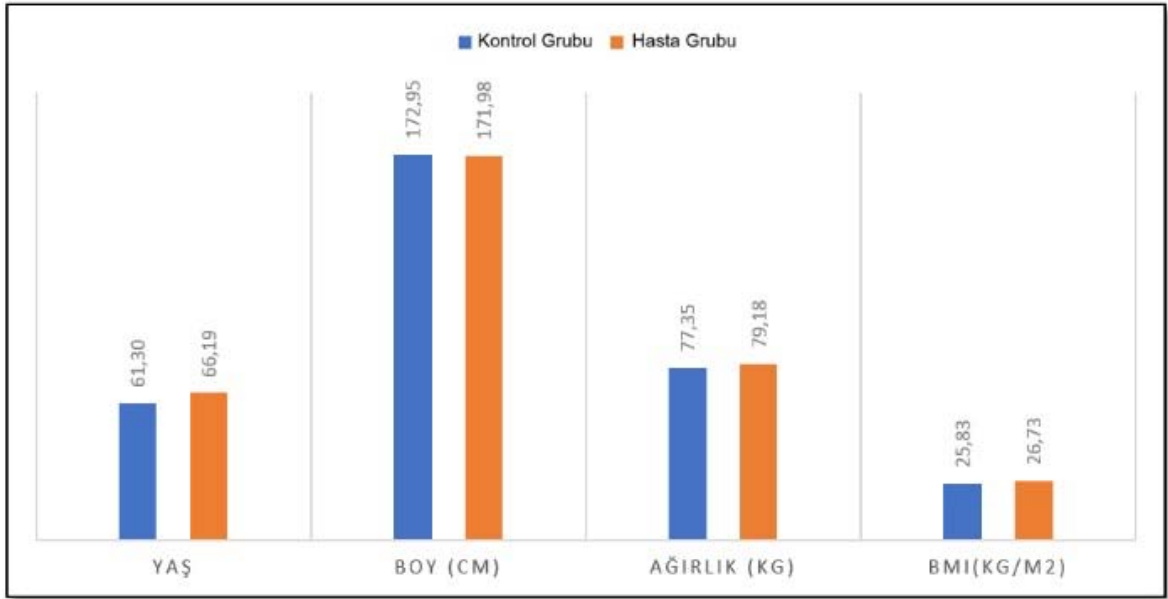
Kontrol grubu için prostat volüm ortalaması  $37,03 \pm 22,44$  iken, Hasta grubunda  $48,90 \pm 27,85$ 'tir. Bu durumda gruplar arasında prostat volüm bakımından anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Hasta grubunda prostat volüm ölçümü daha yüksektir.

Kontrol grubu için PSAD ortalaması  $0,05 \pm 0,03$  iken hasta grubunda  $0,28 \pm 0,27$ 'dir. Bu durumda gruplar arasında PSAD bakımından anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Hasta grubunda PSAD ölçümü daha yüksektir.

Kontrol grubu için PSA ortalaması  $1,52 \pm 0,95$  iken, hasta grubunda  $11,23 \pm 10$ 'dir. Bu durumda gruplar arasında PSA bakımından anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Hasta grubunda başvuru anındaki PSA ölçümü daha yüksektir.

Kontrol grubu için CRP ortalaması  $1,93 \pm 1,13$  iken, hasta grubunda  $1,27 \pm 1,18$ 'dir.. Bu durumda gruplar arasında CRP bakımından anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ( $p=0,002$ ). Kontrol grupta CRP ölçümü daha yüksektir.

Gruplar arasında testosteron düzeyleri bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,562$ ).



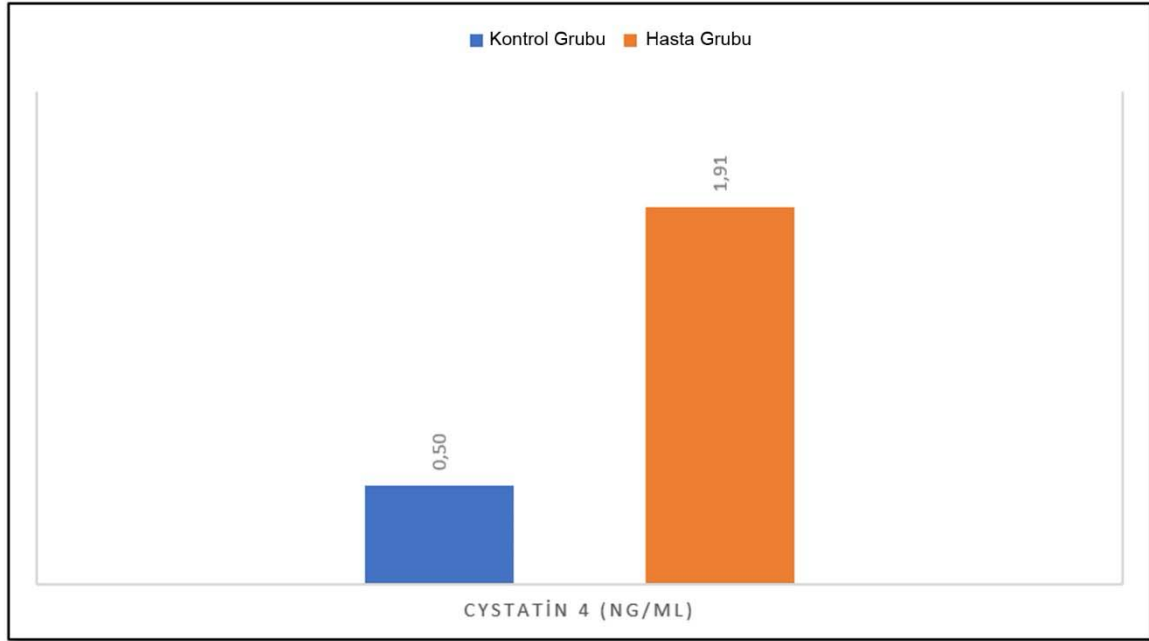
Şekil 4.2. Demografik ve klinik ölçümlerin gruplara göre karşılaştırılması.

Tablo 4.2. Serum CST4 düzeyinin gruplara göre karşılaştırılması.

| Ölçüm              | Kontrol Grubu (n=40) |          | Hasta Grubu (n=135) |           | P             |
|--------------------|----------------------|----------|---------------------|-----------|---------------|
|                    | Min-Max (M)          | Ort±ss   | Min-Max (M)         | Ort±ss    |               |
| Cystatin 4 (ng/ml) | 0,07-1,55 (0,43)     | 0,5±0,28 | 0,13-8,38 (0,54)    | 1,91±2,64 | <b>0,000*</b> |

\* $p < 0,05$  anlamlı fark var;  $p > 0,05$  anlamlı fark yok; bağı. gr. t/Mann Whitney testleri

Kontrol grubunda CST4 düzeyi  $0,5 \pm 0,28$  iken, hasta grubunda  $1,91 \pm 2,64$ 'tir. Bu durumda gruplar arasında CST4 düzeyi bakımından anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ( $p < 0,001$ ). Hasta grubunda CST4 düzeyi daha yüksektir (Tablo 4.2).

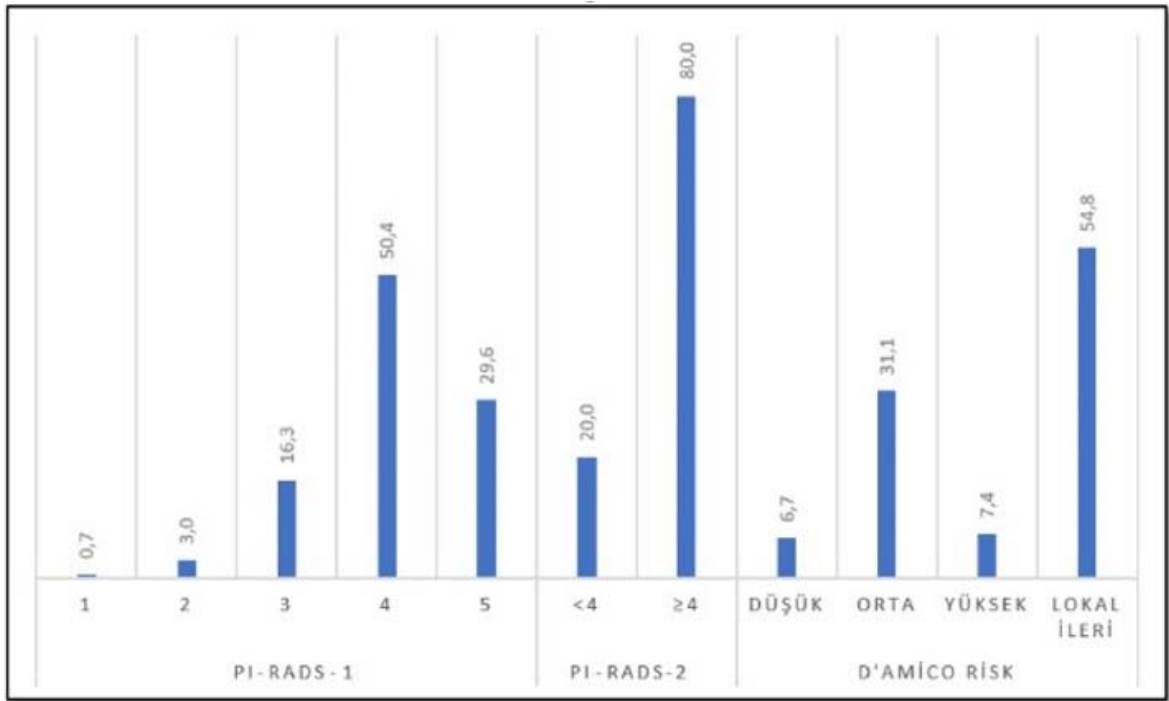


Şekil 4.3. Serum CST4 düzeyinin gruplara göre karşılaştırılması.

Tablo 4.1. Hasta grubunda PI-RADS skoru ve D'Amico risk sınıflamasının dağılımı.

|                         |             | n (%)     |
|-------------------------|-------------|-----------|
| PI-RADS-1               | 1           | 1 (0,7)   |
|                         | 2           | 4 (3)     |
|                         | 3           | 22 (16,3) |
|                         | 4           | 68 (50,4) |
|                         | 5           | 40 (29,6) |
| PI-RADS-2               | <4          | 27 (20)   |
|                         | ≥4          | 108 (80)  |
| D'Amico risk kategorisi | Düşük       | 9 (6,7)   |
|                         | Orta        | 42 (31,1) |
|                         | Yüksek      | 10 (7,4)  |
|                         | Lokal ileri | 74 (54,8) |

Hastaların PI-RADS değerlendirmelerine bakıldığında, en yaygın değerlendirme PI-RADS 4 (%50,4) ve PI-RADS 5 (%29,6) olarak görülmektedir. PI-RADS değerlendirmesi  $\geq 4$  olanların oranı %80,0'dir. D'Amico risk sınıflandırmasına göre, hastaların çoğunluğunda lokal ileri risk sınıfında olduğu görülmektedir (%54,8).



Şekil 4.4. Hasta grubunda klinik özelliklerin dağılımı.

Tablo 4.4. Hasta grubunda histopatolojik özelliklerin dağılımı.

|              |              | n (%)     |
|--------------|--------------|-----------|
| TRUS-bx GS-1 | 3+3          | 42 (31,1) |
|              | 3+4          | 36 (26,7) |
|              | 3+5          | 2 (1,5)   |
|              | 4+3          | 24 (17,8) |
|              | 4+4          | 18 (13,3) |
|              | 4+5          | 8 (5,9)   |
|              | 5+3          | 2 (1,5)   |
|              | 5+4          | 3 (2,2)   |
|              | 5+5          | 0 (0)     |
|              | TRUS-bx GS-2 | 6         |
| 7            |              | 60 (44,4) |
| 8            |              | 22 (16,3) |
| 9            |              | 11 (8,1)  |
| TRUS-bx GS-3 | <7           | 42 (31,1) |
|              | ≥7           | 93 (68,9) |
| pGS-1        | 3+3          | 15 (8,6)  |
|              | 3+4          | 51 (29,1) |
|              | 3+5          | 0 (0)     |
|              | 4+3          | 22 (12,6) |
|              | 4+4          | 30 (17,1) |
|              | 4+5          | 10 (5,7)  |
|              | 5+3          | 1 (0,6)   |
|              | 5+4          | 5 (2,9)   |
| 5+5          | 0 (0)        |           |
| pGS-2        | 6            | 15 (11,2) |
|              | 7            | 73 (54,5) |
|              | 8            | 31 (23,1) |
|              | 9            | 15 (11,2) |

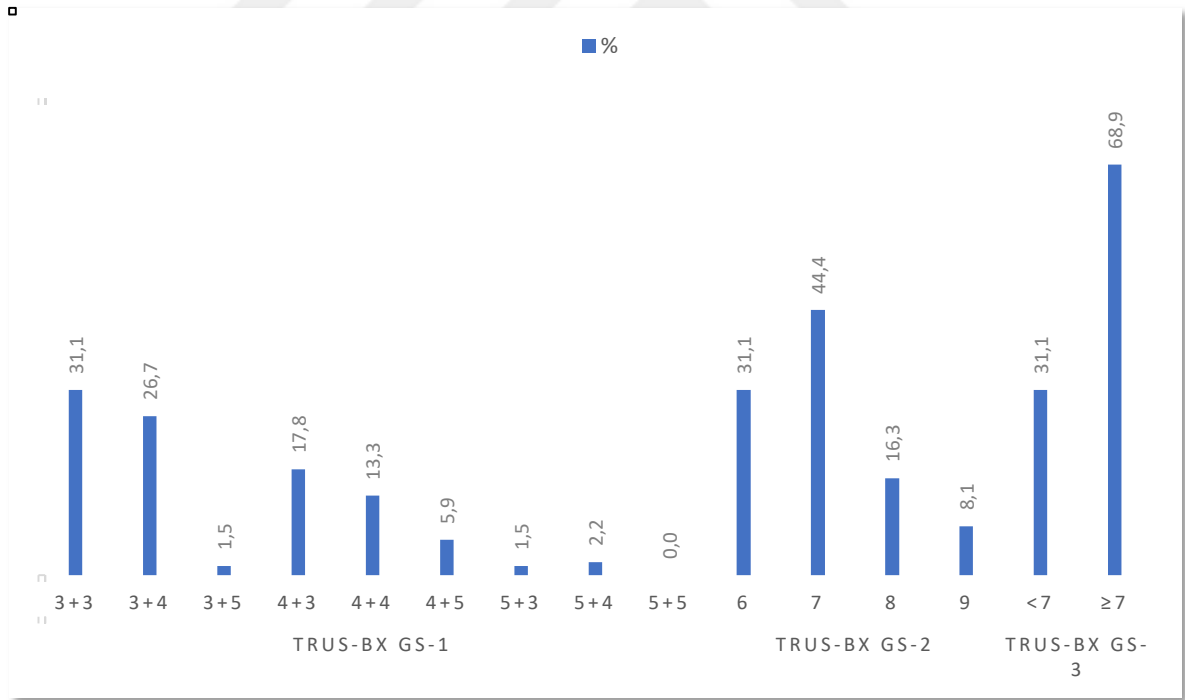
**Tablo 4.4 (devam). Hasta grubunda histopatolojik özelliklerin dağılımı.**

|                   |                  | n (%)      |
|-------------------|------------------|------------|
| pGS-3             | <7               | 15 (11,2)  |
|                   | ≥7               | 119 (88,8) |
| ISUP Grade        | 1                | 15 (11,1)  |
|                   | 2                | 49 (36,3)  |
|                   | 3                | 24 (17,8)  |
|                   | 4                | 30 (22,2)  |
|                   | 5                | 17 (12,6)  |
| Lokalizasyon      | Sol lob          | 25 (18,5)  |
|                   | Sağ lob          | 19 (14,1)  |
|                   | Bilateral loblar | 91 (67,4)  |
| pT                | T2a              | 56 (41,5)  |
|                   | T2b              | 2 (1,5)    |
|                   | T2c              | 2 (1,5)    |
|                   | T3a              | 45 (33,3)  |
|                   | T3b              | 30 (22,2)  |
|                   | T4               | 0 (0)      |
| pN                | Nx               | 112 (83)   |
|                   | N0               | 19 (14,1)  |
|                   | N1               | 4 (3)      |
| pL                | Lx               | 1 (0,7)    |
|                   | L0               | 129 (96,3) |
|                   | L1               | 4 (3)      |
| pV                | Vx               | 1 (0,7)    |
|                   | V0               | 128 (95,5) |
|                   | V1               | 5 (3,7)    |
| pR                | Rx               | 19 (14,2)  |
|                   | R0               | 96 (71,6)  |
|                   | R1               | 19 (14,2)  |
| Kribriform patern | Yok              | 57 (42,2)  |
|                   | Var              | 78 (57,8)  |

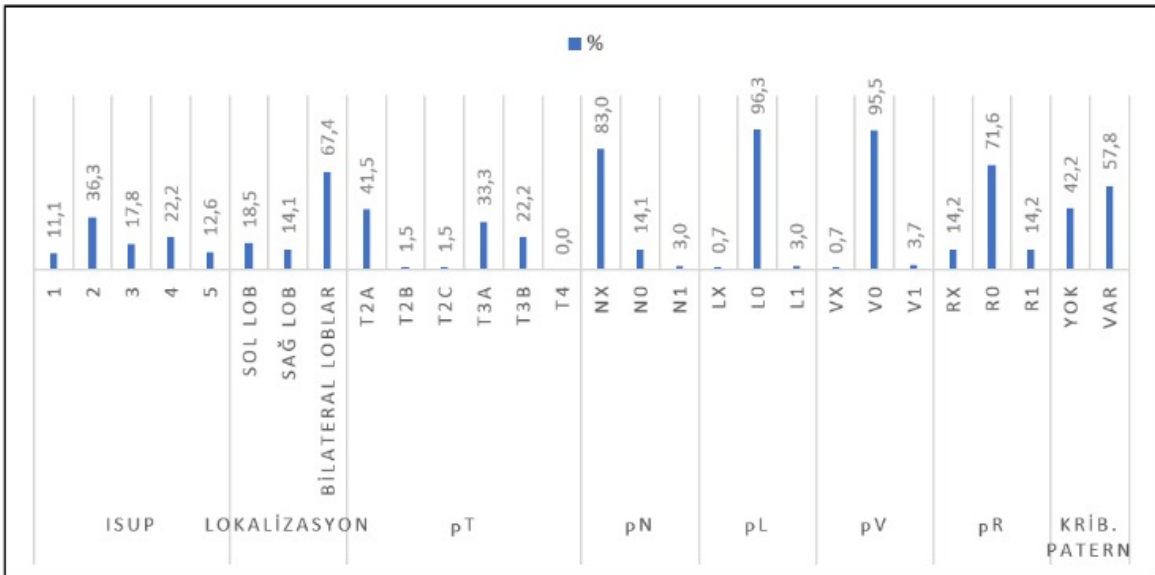
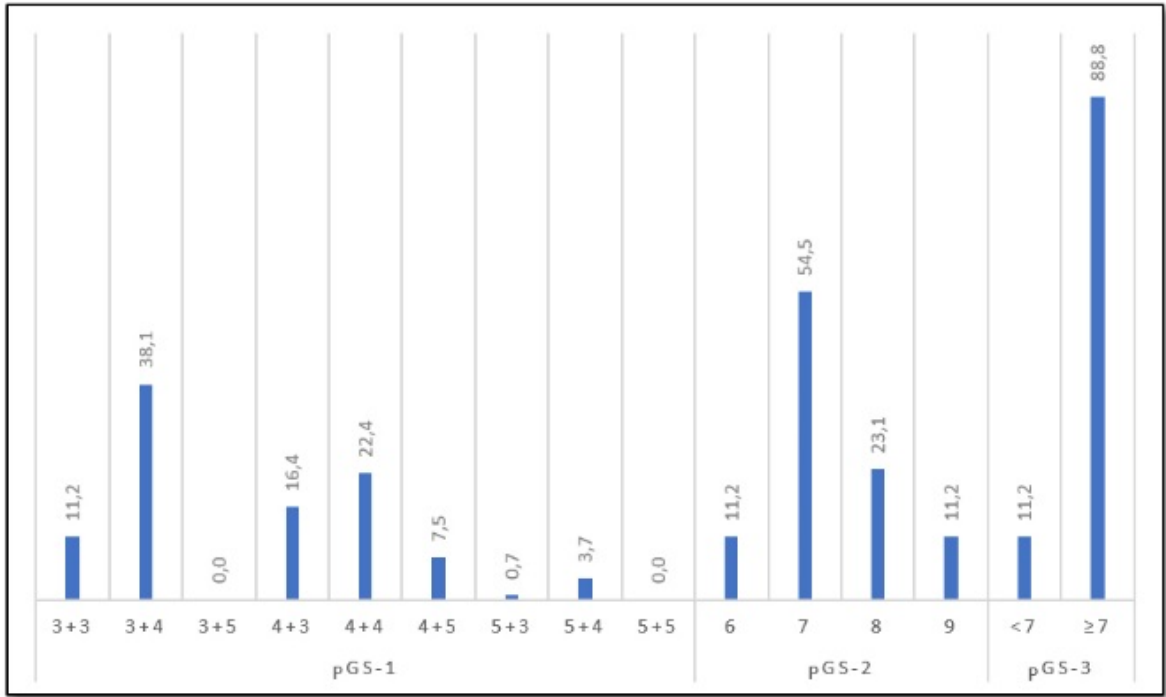
TRUS-bx Gleason Skoru (GS) değerlendirmelerine bakıldığında, en yaygın GS derecesinin 7 olduğu (%44,4) görülmektedir. Ardından sırasıyla GS 8 (%16,3), GS 6 (%31,1) ve GS 9 (%8,1) bulunmaktadır. En sık görülen değerlendirme %31,1 oranla 3+3'tür. 7 ve üstü oranı hastalarda daha sık görülmüştür (%68,9). P-Gleason Skoru (RRP Gleason skoru) değerlendirmelerine göre, en yaygın değerlendirmenin GS 7 olduğu görülmektedir (%54,9). Ardından sırasıyla GS 8 (%22,6), GS 6 (%11,3) ve GS 9 (%11,3) bulunmaktadır. En sık görülen değerlendirme %29,1 oranla 3+4'tür. 7 ve üstü oranı hastalarda daha sık görülmüştür (%88,8).

Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) değerlendirmelerine göre, en yaygın ISUP grade derecesinin 2 olduğu (%36,3) görülmektedir. Prostat kanseri lokalizasyonuna bakıldığında, çoğunlukla bilateral loblarda görüldüğü (%67,4) gözlemlenmektedir.

En sık görülen patolojik tümör evresi T3a (%33,3) ve T2a (%41,5) olarak belirlenmiştir. Diğer patolojik tümör evreleri, T2b (%1,5), T2c (%1,5) ve T3b (%22,2) olmak üzere daha düşük oranlarda gözlemlenmiştir. Patolojik lenf nodu tutulumu (pN) değerlendirildiğinde, çoğu hastanın patolojik lenf nodu durumu belirlenemediği (Nx) (%83) görülmüştür. Lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalar arasında (n=23) en yaygın durum N0 (%14,1), daha nadir olarak N1 (%3) olarak belirlenmiştir. Lenfatik invazyon durumu (pL) değerlendirildiğinde, hastaların (%0,7 ) lenfatik invazyon durumu belirlenemediği (Lx) gözlemlenmiştir. Lenfatik inceleme yapılabilen hastalara bakıldığında yaygın durum lenfatik invazyon izlenmediği (L0) (%96,3), daha nadir olarak lenfatik invazyonun izlendiği (L1) (%3) olarak belirlenmiştir. Vasküler invazyon durumu (pV) değerlendirildiğinde en yaygın durum vasküler invazyon izlenmediği V0 (%95,5) olarak belirlenmiştir. Hastalar cerrahi sınır tutulumu (pR) açısından değerlendirildiğinde, çoğu hastada cerrahi sınır tutulumunu olmadığı (R0) (%71,6) sadece 19 (14,2) cerrahi sınır pozitifliği (R1) hasta belirlenmiştir. Kribriiform paternin varlığı (%57,8) hastaların yarısından fazlasında gözlemlenmiştir.



Şekil 4.5. Hasta grubunda histopatolojik özelliklerin dağılımı.

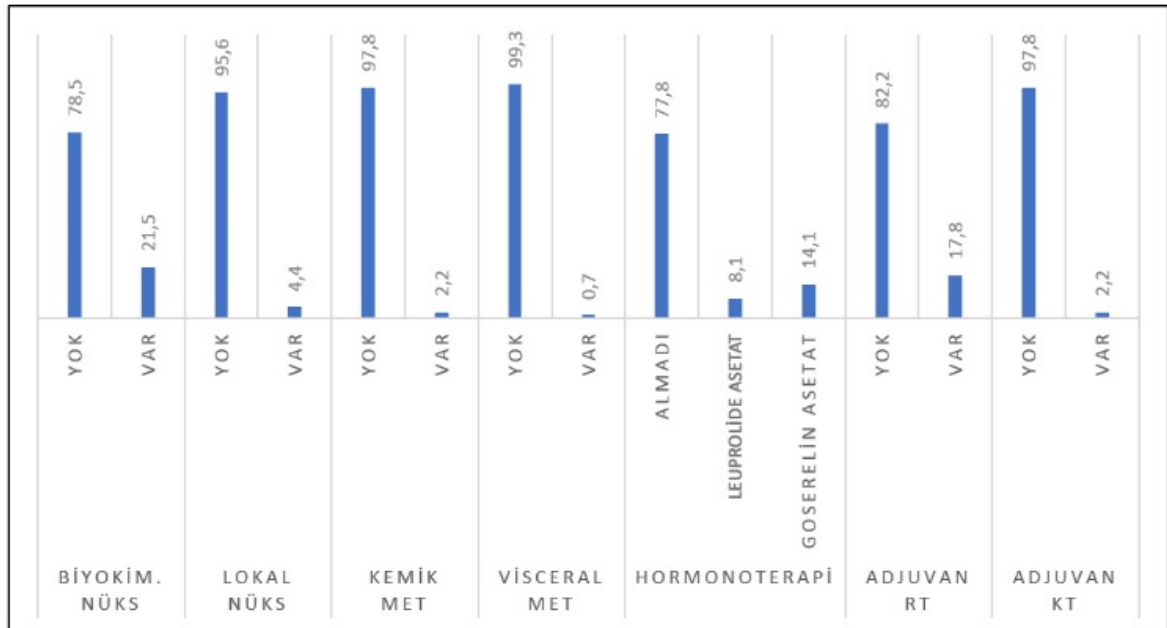


Şekil 4.5 (devam). Hasta grubunda histopatolojik özelliklerin dağılımı.

**Tablo 4.5. Hasta grubunda takip özelliklerin dağılımı.**

|                   |                   | n (%)      |
|-------------------|-------------------|------------|
| Biyokimyasal nüks | Yok               | 106 (78,5) |
|                   | Var               | 29 (21,5)  |
| Lokal nüks        | Yok               | 129 (95,6) |
|                   | Var               | 6 (4,4)    |
| Kemik met         | Yok               | 132 (97,8) |
|                   | Var               | 3 (2,2)    |
| Visceral met      | Yok               | 134 (99,3) |
|                   | Var               | 1 (0,7)    |
| Hormonoterapi     | Almadı            | 105 (77,8) |
|                   | Leuprolide asetat | 11 (8,1)   |
|                   | Goserelin asetat  | 19 (14,1)  |
| Adjuvan RT        | Yok               | 111 (82,2) |
|                   | Var               | 24 (17,8)  |
| Adjuvan KT        | Yok               | 132 (97,8) |
|                   | Var               | 3 (2,2)    |

29 hastada (%21,5) biyokimyasal nüks gelişmiş olup, sadece 6 hastada(%4,4) lokal nüks saptanmıştır. Takip döneminde 3 hastada (%2,2) kemik metastazı, 1 hastada da visceral metastaz saptanmıştır (%0,7). 30 hastada adjuvan hormonoterapi başlanmıştır (%22,2). Yirmi dört hasta adjuvan radyoterapi (%17,8), 3 hasta ise adjuvan kemoterapi almıştır (%2,2).

**Şekil 4.6. Hasta grubunda takip özelliklerin dağılımı.****Tablo 4.2. Hasta grubunda histopatolojik ölçümlerin betimsel istatistikleri.**

|                   | Min-Max (M) | Ort±ss    |
|-------------------|-------------|-----------|
| Pozitif kor       | 1-14 (4)    | 5,37±3,19 |
| Tümör boyutu (cm) | 0,6-5 (2,1) | 2,45±1,14 |

Pozitif kor değerleri 1 ile 14 arasında değişmektedir, ortalama pozitif kor ise  $5.37 \pm 3.19$ 'dir. Tümör boyutu 0.6 ile 5 cm arasında değişmektedir, ortalama boyut ise  $2.45 \pm 1.14$ 'tir.

**Tablo 4.7. Hasta grubunda takip PSA ölçümlerinin zamana göre karşılaştırılması.**

| Ölçüm     | Min-Max (M)       | Ort±ss    | p     |
|-----------|-------------------|-----------|-------|
| 1.AY PSA  | 0,002-8,94 (0,01) | 0,28±1,17 | 0,065 |
| 3.AY PSA  | 0,001-7,4 (0,007) | 0,19±0,81 |       |
| 6.AY PSA  | 0,001-4,3 (0,006) | 0,13±0,51 |       |
| 12.AY PSA | 0-3,99 (0,006)    | 0,12±0,49 |       |
| 15.AY PSA | 0-4,47 (0,006)    | 0,15±0,63 |       |

\* $p < 0,05$  anlamlı fark var;  $p > 0,05$  anlamlı fark yok; Friedman testi

1.ay PSA değerleri 0 ile 8.94 arasında değişmektedir, ortalama ise  $0.28 \pm 1.17$ 'dir. 3. ay PSA değerleri 0 ile 7.4 arasında değişmektedir, ortalama ise  $0.19 \pm 0.81$ 'dir. 6. ay PSA değerleri 0 ile 4.3 arasında değişmektedir, ortalama ise  $0.13 \pm 0.51$ 'dir. 12. ay PSA değerleri 0 ile 3.99 arasında değişmektedir, ortalama ise  $0.12 \pm 0.49$ 'dir. 15. ay PSA değerleri 0 ile 4.47 arasında değişmektedir, ortalama ise  $0.15 \pm 0.63$ 'tür.

Hastalarda PSA ölçümleri ölçüm zamanına göre istatistiksel anlamlı fark göstermemektedir ( $p=0,065$ ).

**Tablo 4.8. Serum CST4 düzeyinin PI-RADS ve risk grubuna göre karşılaştırılması.**

|              |             | n   | Min-Max (M)      | Ort±ss    | p     |
|--------------|-------------|-----|------------------|-----------|-------|
| PI-RADS      | <4          | 27  | 0,13-8,38 (0,52) | 1,6±2,24  | 0,497 |
|              | ≥4          | 108 | 0,13-8,38 (0,56) | 1,98±2,74 |       |
| D'Amico risk | Düşük       | 9   | 0,13-2,71 (0,46) | 0,89±1,03 | 0,528 |
|              | Orta        | 42  | 0,13-8,38 (0,5)  | 1,72±2,64 |       |
|              | Yüksek      | 10  | 0,13-8,38 (0,96) | 2,48±3,18 |       |
|              | Lokal ileri | 74  | 0,13-8,38 (0,61) | 2,05±2,71 |       |

\* $p < 0,05$  anlamlı fark var;  $p > 0,05$  anlamlı fark yok; bağı. gr. t/Tek yönlü ANOVA testleri

PI-RADS grupları arasında CST4 düzeyleri bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,497$ ).

D'Amico risk kategorileri arasında CST4 düzeyleri bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,531$ ).

**Tablo 4.9. Hasta grubunda serum CST4 düzeyinin histopatolojik özelliklere göre karşılaştırılması.**

|                   |                  | n   | Min-Max (M)      | Ort±ss    | p             |
|-------------------|------------------|-----|------------------|-----------|---------------|
| TRUS-bx GS-2      | 6                | 42  | 0,13-8,38 (0,5)  | 1,36±1,88 | 0,219         |
|                   | 7                | 60  | 0,13-8,38 (0,67) | 2,41±3,08 |               |
|                   | 8                | 22  | 0,13-8,38 (0,67) | 1,81±2,57 |               |
|                   | 9                | 11  | 0,13-8,38 (0,46) | 1,41±2,47 |               |
| TRUS-bx GS-3      | <7               | 42  | 0,13-8,38 (0,5)  | 1,36±1,88 | 0,060         |
|                   | ≥7               | 93  | 0,13-8,38 (0,66) | 2,15±2,9  |               |
| pGS-2             | 6                | 15  | 0,13-3,21 (0,5)  | 1,19±1,09 | 0,510         |
|                   | 7                | 73  | 0,13-8,38 (0,46) | 1,86±2,77 |               |
|                   | 8                | 31  | 0,13-8,38 (0,95) | 2,43±2,95 |               |
|                   | 9                | 15  | 0,13-8,38 (0,7)  | 1,91±2,46 |               |
| pGS-3             | <7               | 15  | 0,13-3,21 (0,5)  | 1,19±1,09 | <b>0,035*</b> |
|                   | ≥7               | 119 | 0,13-8,38 (0,58) | 2,01±2,77 |               |
| ISUP grade grup   | 1                | 15  | 0,13-3,21 (0,5)  | 1,19±1,09 | 0,524         |
|                   | 2                | 49  | 0,13-8,38 (0,44) | 1,67±2,63 |               |
|                   | 3                | 24  | 0,13-8,38 (0,56) | 2,24±3,05 |               |
|                   | 4                | 30  | 0,13-8,38 (0,82) | 2,46±3    |               |
|                   | 5                | 17  | 0,13-8,38 (0,7)  | 1,76±2,35 |               |
| Lokalizasyon      | Sol lob          | 25  | 0,13-8,38 (1,03) | 2,11±2,65 | 0,783         |
|                   | Sağ lob          | 19  | 0,13-8,38 (0,44) | 2,17±3,12 |               |
|                   | Bilateral loblar | 91  | 0,13-8,38 (0,54) | 1,8±2,55  |               |
| pT                | T2a,b,c          | 60  | 0,13-8,38 (0,51) | 1,74±2,59 | 0,681         |
|                   | T3a              | 45  | 0,13-8,38 (0,76) | 2,19±2,68 |               |
|                   | T3b              | 30  | 0,13-8,38 (0,44) | 1,83±2,74 |               |
| pR                | Rx               | 19  | 0,13-8,38 (0,43) | 1,82±2,76 | 0,894         |
|                   | R0               | 96  | 0,13-8,38 (0,56) | 1,98±2,72 |               |
|                   | R1               | 19  | 0,13-8,38 (0,54) | 1,68±2,27 |               |
| Kribriform patern | Yok              | 57  | 0,13-8,38 (0,53) | 1,74±2,47 | 0,524         |
|                   | Var              | 78  | 0,13-8,38 (0,56) | 2,03±2,77 |               |

\* $p < 0,05$  anlamlı fark var;  $p > 0,05$  anlamlı fark yok; bağı. gr. t/Tek yönlü ANOVA testleri

TRUS-bx Gleason skorları grupları arasında CST4 düzeyleri bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,219$ ). TRUS-bx Gleason skorları kesme değere göre gruplar arasında CST4 düzeyleri bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,06$ ).

p-Gleason skorları grupları arasında CST4 düzeyleri bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,510$ ). p-GS <7 ve ≥7 grupları arasında CST4 düzeyleri bakımından anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p=0,035$ ). p-Gleason skoru ≥7 olan hastalarda CST4 ölçümü daha yüksektir ( $2,01±2,77$ ). ISUP derecesi arttıkça CST4 düzeylerinde bir eğilim görülmekle birlikte, test sonucuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,524$ ). Tümör lokalizasyonu sol lob, sağ lob ve bilateral loblar arasında CST4 düzeyleri bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,783$ ). pT2 a, b, c ve T3a, T3b grupları arasında CST4 düzeyleri bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,681$ ). pR grupları arasında CST4 düzeyleri bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,894$ ). Kribriform paternin varlığı ile yokluğu arasında CST4 düzeyleri bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,524$ ).

**Tablo 4.10. Hasta grubunda CST4 düzeyinin takip verilerine göre karşılaştırılması.**

|                   |                   | n   | Min-Max (M)      | Ort±ss    | p     |
|-------------------|-------------------|-----|------------------|-----------|-------|
| Biyokimyasal nüks | Yok               | 106 | 0,13-8,38 (0,54) | 2,04±2,82 | 0,153 |
|                   | Var               | 29  | 0,13-6,21 (0,66) | 1,42±1,78 |       |
| Hormonoterapi     | Almadı            | 105 | 0,13-8,38 (0,53) | 2,05±2,84 | 0,496 |
|                   | Leuprolide asetat | 11  | 0,13-6,21 (0,51) | 1,36±2    |       |
|                   | Goserelin asetat  | 19  | 0,13-6,12 (0,79) | 1,43±1,64 |       |
| Adjuvan RT        | Yok               | 111 | 0,13-8,38 (0,58) | 2,02±2,78 | 0,171 |
|                   | Var               | 24  | 0,13-6,21 (0,52) | 1,38±1,83 |       |

\* $p < 0,05$  anlamlı fark var;  $p > 0,05$  anlamlı fark yok; bağı. gr. t/Tek yönlü ANOVA testleri

Biyokimyasal nüks olan ve olmayan gruplar arasında CST4 düzeyleri bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,153$ ).

Hormonoterapi alan ve almayan gruplar arasında CST4 düzeyleri bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,496$ ).

Adjuvan radyoterapi alan ve almayan gruplar arasında CST4 düzeyleri bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,171$ ).

**Tablo 4.11. CST4 ölçümünün gruplarda demografik veriler ve klinik ölçümler ile ilişkisi.**

|                          |   | Cystatin 4 (ng/ml)   |                     |
|--------------------------|---|----------------------|---------------------|
|                          |   | Kontrol grubu (n=40) | Hasta grubu (n=135) |
| Yaş                      | r | 0,028                | 0,004               |
|                          | p | <b>0,866</b>         | <b>0,960</b>        |
| Boy (cm)                 | r | 0,040                | -0,020              |
|                          | p | <b>0,808</b>         | <b>0,814</b>        |
| Ağırlık (kg)             | r | -0,089               | -0,061              |
|                          | p | <b>0,587</b>         | <b>0,483</b>        |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | r | -0,125               | -0,042              |
|                          | p | <b>0,444</b>         | <b>0,633</b>        |
| PSA (mikrogram/litre)    | r | -0,279               | -0,006              |
|                          | p | <b>0,081</b>         | <b>0,945</b>        |
| CRP (mg/L)               | r | 0,113                | ,416**              |
|                          | p | <b>0,487</b>         | <b>0,000</b>        |
| Testosteron (ng/ml)      | r | 0,149                | ,533**              |
|                          | p | <b>0,360</b>         | <b>0,000</b>        |

\*\* $p < 0,001$ , \* $p < 0,05$  anlamlı ilişki var;  $p > 0,05$  anlamlı ilişki yok,  $0 \leq r \leq 0,25$  çok zayıf,  $0,26 \leq r \leq 0,49$  zayıf,  $0,50 \leq r \leq 0,69$  orta,  $0,70 \leq r \leq 0,89$  güçlü,  $0,90 \leq r \leq 1$  çok güçlü; Pearson/Spearman korelasyon testi

Kontrol grubunda CST4 (ng/ml) ölçümü ile yaş, boy, ağırlık, BMI, başvuru PSA, CRP, Testosteron ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ ).

Hasta grubunda CRP ölçümü ile CST4 (ng/ml) ( $r=0,416$ ) ölçümü arasında pozitif yönlü, anlamlı ilişki bulunmaktadır ( $p < 0,05$ ).

Hasta grubunda testosteron ölçümü ile CST4 (ng/ml) ( $r=0,533$ ) ölçümü arasında pozitif yönlü, anlamlı ilişki bulunmaktadır ( $p<0,05$ ). Diğer ölçümler arası ilişkiler anlamlı değildir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.3. Hasta grubunda ölçümlerin betimsel istatistikleri.**

|                            | Min-Max (M)      | Ort±ss     |
|----------------------------|------------------|------------|
| Prostat volüm (ml)         | 13-190 (42)      | 48,9±27,85 |
| PSAD (ng/ml <sup>2</sup> ) | 0,05-2,21 (0,19) | 0,28±0,27  |

Prostat volümü, 13 ile 190 arasında değişen bir aralığa sahiptir, ortalama volüm ise  $48,9 \pm 27,85$ 'tir. PSAD değerleri 0,05 ile 2,21 arasında değişmektedir, ortalama ise  $0,28 \pm 0,27$ 'dir.

**Tablo 4.4. CST4 (ng/ml) ölçümünün hasta grubunda klinik ölçümler ile ilişkisi.**

|                            |          | CST4 (ng/ml) |
|----------------------------|----------|--------------|
| Prostat volüm (ml)         | r        | -0,079       |
|                            | <b>p</b> | <b>0,363</b> |
| PSAD (ng/ml <sup>2</sup> ) | r        | -0,060       |
|                            | <b>p</b> | <b>0,489</b> |

*\*\* $p<0,001$ , \* $p<0,05$  anlamlı ilişki var;  $p>0,05$  anlamlı ilişki yok,  $0 \leq r \leq 0,25$  çok zayıf,  $0,26 \leq r \leq 0,49$  zayıf,  $0,50 \leq r \leq 0,69$  orta,  $0,70 \leq r \leq 0,89$  güçlü,  $0,90 \leq r \leq 1$  çok güçlü; Pearson/Spearman korelasyon testi*

Hasta grubunda prostat volüm, PSAD ölçümleri ile CST4 (ng/ml) düzeyi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.5. CST4 (ng/ml) düzeyinin hasta grubunda histopatolojik ölçümler ile ilişkisi.**

|                   |          | CST4 (ng/ml) |
|-------------------|----------|--------------|
| Pozitif kor       | r        | 0,147        |
|                   | <b>p</b> | <b>0,089</b> |
| Tümör boyutu (cm) | r        | -0,046       |
|                   | <b>p</b> | <b>0,602</b> |

*\*\* $p<0,001$ , \* $p<0,05$  anlamlı ilişki var;  $p>0,05$  anlamlı ilişki yok,  $0 \leq r \leq 0,25$  çok zayıf,  $0,26 \leq r \leq 0,49$  zayıf,  $0,50 \leq r \leq 0,69$  orta,  $0,70 \leq r \leq 0,89$  güçlü,  $0,90 \leq r \leq 1$  çok güçlü; Pearson/Spearman korelasyon testi*

Hasta grubunda pozitif kor, tümör boyutu ölçümleri ile CST4 düzeyi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.6. CST4 (ng/ml) ölçümünün hasta grubunda takip PSA ölçümler ile ilişkisi.**

|           |          | CST4 (ng/ml) |
|-----------|----------|--------------|
| 1.Ay PSA  | r        | -0,024       |
|           | <b>p</b> | <b>0,786</b> |
| 3.Ay PSA  | r        | -0,047       |
|           | <b>p</b> | <b>0,592</b> |
| 6.Ay PSA  | r        | -0,036       |
|           | <b>p</b> | <b>0,676</b> |
| 12.Ay PSA | r        | -0,025       |
|           | <b>p</b> | <b>0,770</b> |
| 15.Ay PSA | r        | -0,058       |
|           | <b>p</b> | <b>0,678</b> |

*\*\*p<0,001, \*p<0,05 anlamlı ilişki var, p>0,05 anlamlı ilişki yok, 0≤r≤0,25 çok zayıf, 0,26≤r≤0,49 zayıf, 0,50≤r≤0,69 orta, 0,70≤r≤0,89 güçlü, 0,90≤r≤1 çok güçlü; Pearson/Spearman korelasyon testi*

Hasta grubunda PSA ölçümleri ile CST4 (ng/ml) düzeyi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

**Tablo 4.16. CST4, PSA, PSA/CST4 ve PSAD ROC analiz sonuçları.**

|                       | CST4 (ng/ml)  | PSA (µg/L )   | PSA /<br>CST4 | PSAD (ng/ml <sup>2</sup> ) |
|-----------------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------|
| Alan                  | 0,613         | 0,994         | 0,784         | 0,971                      |
| <b>p</b>              | <b>0,030*</b> | <b>0,000*</b> | <b>0,000*</b> | <b>0,000*</b>              |
| Kesme değer (cut-off) | 0,645         | 3,930         | 8,100         | 0,085                      |
| Duyarlılık            | 0,489         | 0,933         | 0,652         | 0,926                      |
| Özgüllük              | 0,875         | 0,999         | 0,900         | 0,925                      |
| Pozitif Pre.          | 0,930         | 0,999         | 0,957         | 0,977                      |
| Negatif Pre.          | 0,337         | 0,816         | 0,444         | 0,787                      |
| Doğruluk              | 0,577         | 0,949         | 0,709         | 0,926                      |

*\*p<0,05*

Hastalığı ve sağlam grubu tahmin olasılıkları Tablo 4.16’da verilmiştir. Duyarlılık (Hastalığı tespit edebilme oranı), özgüllük (sağlamlığı tespit edebilme oranı), pozitif prediktif (ölçümün pozitif değerinin hasta oranı), negatif prediktif (ölçümün negatif değerinin sağlam olma oranı), doğruluk (doğru tespit edilenlerin oranı) olasılıkları verilmiştir.

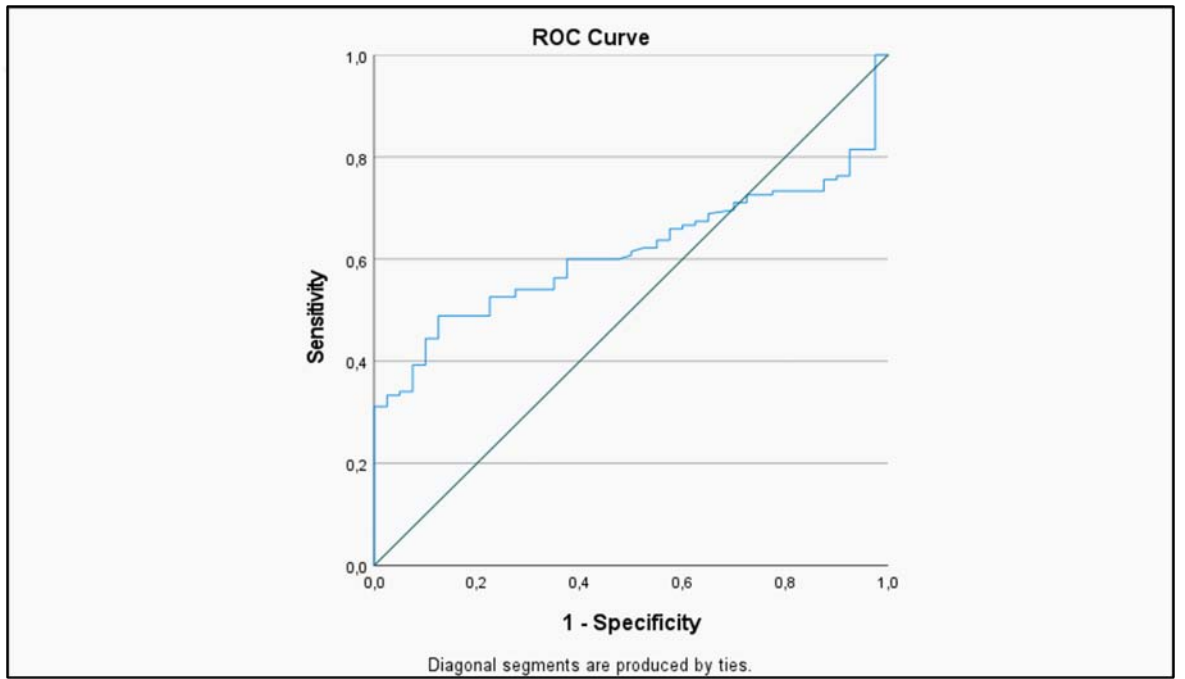
ROC Analizi sonuçlarına göre CST4 (ng/ml) ölçümü hastalığı tespit etmede anlamlı ölçümdür (p=0,03). CST4 (ng/ml) için toplam doğru tespit oranı %57,7’dir. Testin sonucuna göre belirlenen kişilerin gerçekte de hasta kişiler olma oranı %93,0’dır.

ROC Analizi sonuçlarına göre PSA ölçümü hastalığı tespit etmede anlamlı ölçümdür (p<0,001). PSA için toplam doğru tespit oranı %94,9’dur. Testin sonucuna göre belirlenen kişilerin gerçekte de hasta kişiler olma oranı %99,9’dur.

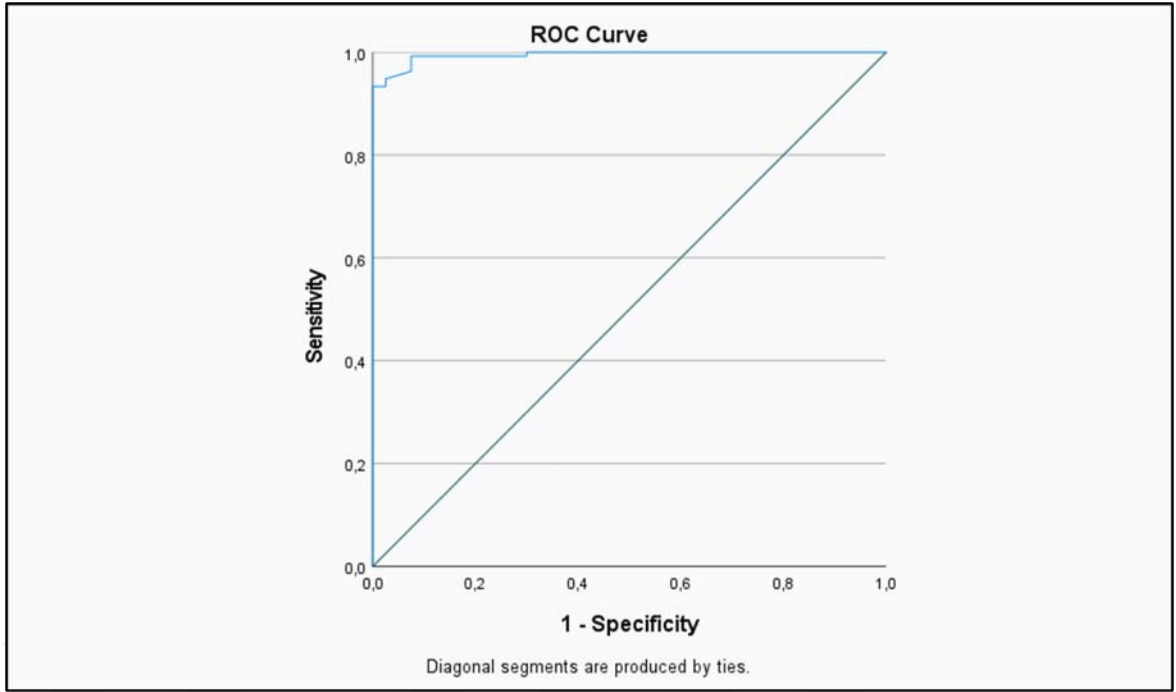
ROC Analizi sonuçlarına göre PSA / CST4 ölçümü hastalığı tespit etmede anlamlı ölçümdür ( $p<0,001$ ). PSA / CST4 için toplam doğru tespit oranı %70,9'dur. Testin sonucuna göre belirlenen kişilerin gerçekte de hasta kişiler olma oranı %95,7'dir.

ROC Analizi sonuçlarına göre PSAD ölçümü hastalığı tespit etmede anlamlı ölçümdür ( $p<0,001$ ). PSAD için toplam doğru tespit oranı %92,6'dır. Testin sonucuna göre belirlenen kişilerin gerçekte de hasta kişiler olma oranı %97,7'dir.

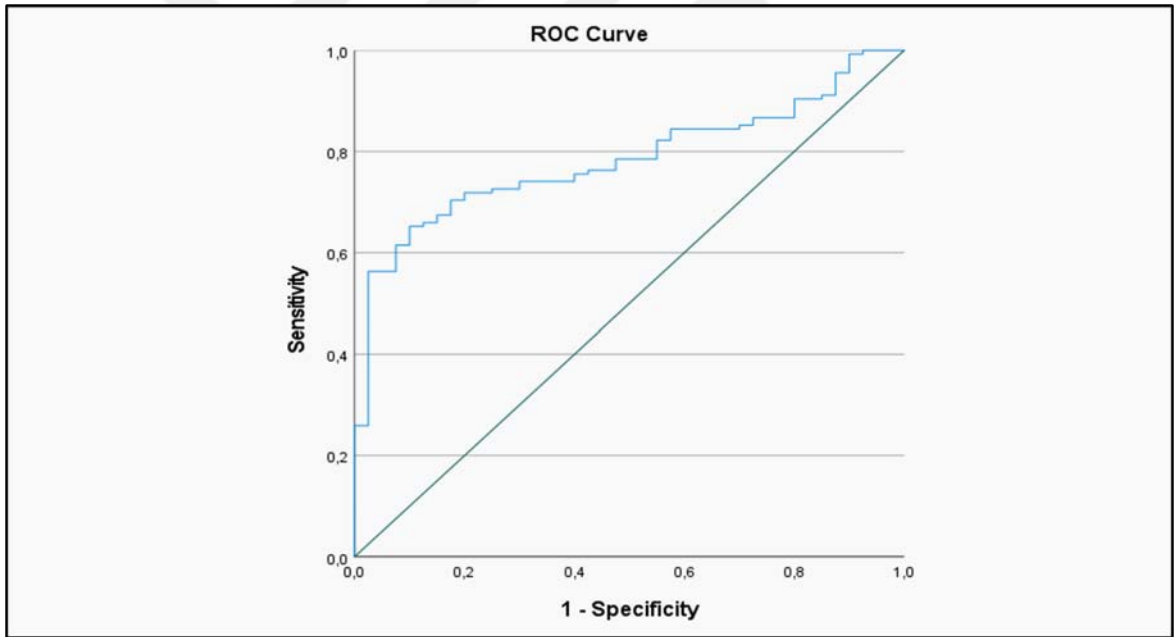
Tüm sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde en iyi sonucu PSA'nın verdiği görülmektedir. CST4 (ng/ml) ölçümü tek başına değerlendirilmesinin yanında PSA ile birlikte değerlendirildiğinde (PSA / CST4) ise daha iyi tanı tespiti yaptığı görülmektedir.



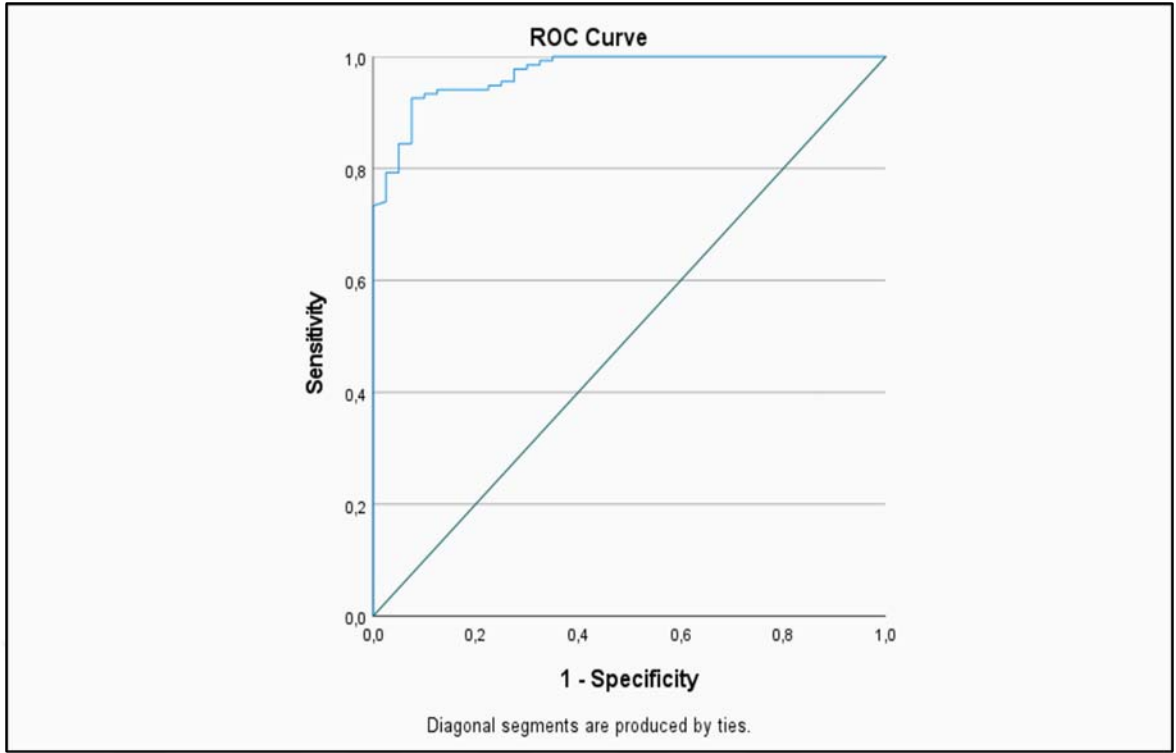
Şekil 4.7. CST4 ROC eğrisi.



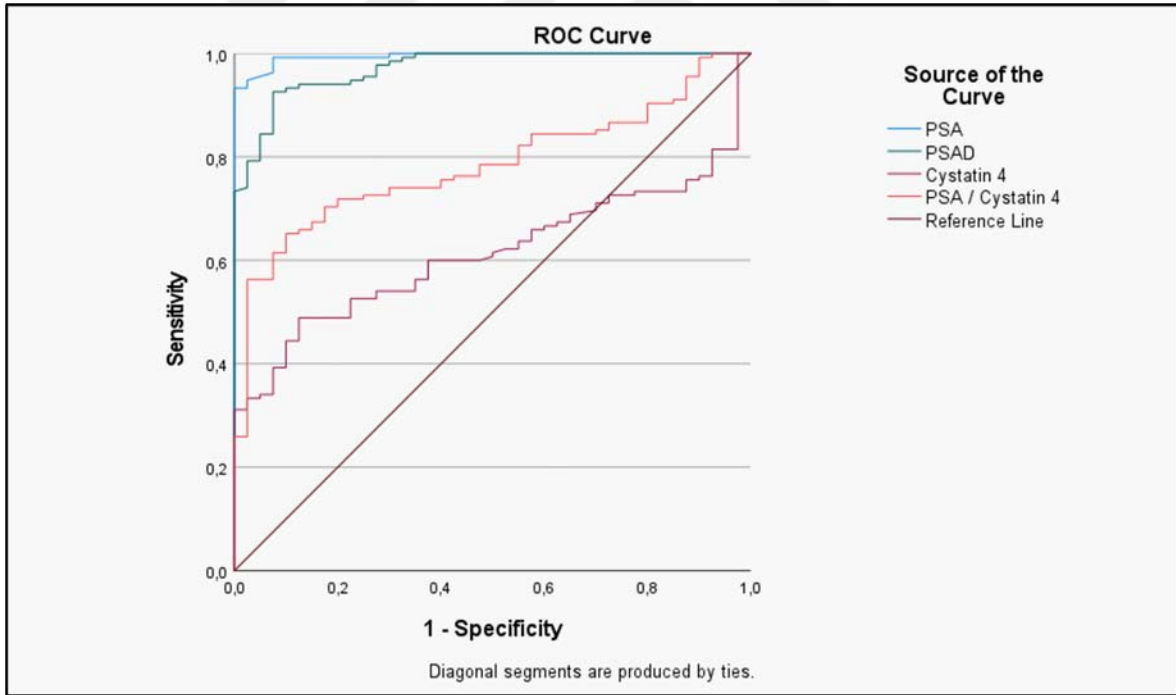
Şekil 4.8. PSA ROC eğrisi.



Şekil 4.9. PSA / CST4 ROC eğrisi.



Şekil 4.10. PSAD ROC eğrisi.



Şekil 4.11. PSA, PSAD, Cystatin 4 ve PSA/Cystatin 4 ROC eğrilerinin karşılaştırması.

**Tablo 4.17. Yaş, BMI, PSA, CST4 ve testosteronun lojistik regresyon analizi.**

|                       | <b>B</b> | <b>sh</b> | <b>p</b>      | <b>ODDS</b> |
|-----------------------|----------|-----------|---------------|-------------|
| Yaş                   | -0,132   | 0,158     | 0,405         | 0,877       |
| BMI (kg/m2)           | 0,082    | 0,207     | 0,692         | 1,085       |
| PSA (mikrogram/litre) | 3,591    | 1,433     | <b>0,012*</b> | 36,275      |
| CST4 (ng/ml)          | 3,664    | 1,825     | <b>0,045*</b> | 39,026      |
| Testosteron (ng/ml)   | -0,085   | 0,245     | 0,730         | 0,919       |

Model:  $X^2=175,199$ ,  $p<0,05$ , Nagelkerke  $R^2=0,960$

Lojistik regresyon analizinde hasta grup=1, kontrol grup=0 olarak ele alınmıştır. Hastalık sonuç değişkenidir. İki grupta ortak olan tüm değişkenler modele alınmıştır. Kurulan model istatistiksel olarak anlamlıdır (Model  $p=0,000<0,05$ ). PSA ve CST4 PKa üzerinde anlamlı etkili faktörlerdir ( $p<0,05$ ). PSA (B=3,591) ve CST4 (B=3,664) arttıkça PKa riski artmaktadır. Yaş, BMI, testosteron istatistiksel anlamlı faktörler değildir ( $p>0,05$ ).

## 5. TARTIŞMA

PSA PKa yönetimi için önemli bir parametre olmasına rağmen, önemli sınırlamaları vardır ve artmış PSA değeri ile yapılan tüm biyopsilerin %60-80'i PKa göstermez ve bu nedenle gereksizdir. PSA'nın kanser için bu düşük özgüllüğü, inflamasyon, travma veya benign prostat hiperplazisi gibi çeşitli benign durumların PSA seviyelerini artırabileceği gerçeğinden kaynaklanmaktadır. PSA özgüllüğünü artırmak için 1990'ların başında PSAD ve PSAV gibi farklı stratejiler geliştirilmiştir. Ayrıca total PSA (tPSA) testinde yüzde serbest PSA (%fPSA) ve kompleks PSA (cPSA) gibi bazı modifikasyonlar da kullanılmıştır. fPSA, çoğunlukla tanısız gri zonda olmak üzere, PKa'yı iyi huylu durumlardan ayırt etmede bazı klinik değerler sağlarken, cPSA, PKa tespitinde tPSA'nın klinik faydasına çok az ek değer katmıştır (86). Bu bağlamda bu zamana kadar hem PSA'nın duyarlılık ve özgüllüğünü artırmak için hem de daha ideal bir marker bulabilmek için bir dizi çalışmalar yapılmış ve halen de sürdürülmektedir.

Bu çalışmada, ilk basamakta serum CST4 düzeyinin PKa teşhisinde tek başına veya PSA ile birlikte kullanılabilirliğinin araştırılması hedeflenmiştir.

### 5.1. TANISAL DEĞERLENDİRME

İlk önce şunu belirtmek istiyoruz ki sitoplazmada bulunan CST4, bir kan biyobelirteci için gerekli özelliklere sahiptir (düşük moleküler ağırlık, kanda salgılanma vb.) (77). Bu zamana kadar yapılan çalışmalar, CST'lerin tümör büyümesi, anjiyogenez, invazyon ve metastazda önemli bir rol oynadığını ve tümör tanısı ve prognoz değerlendirmesi için bir belirteç olarak kullanılma potansiyeline sahip olduğunu bulmuştur (87). Yakın zamanda CST4'ün mide, kolorektal, over ve özofagus kanserleri ile ilişkisi araştırılmış olup elimizdeki bilgilere göre, prostat kanseri teşhisinde serum CST4 seviyelerini araştırılan bir çalışma uluslararası literatürde mevcut değildir. Bu bağlamda, bu çalışmamız, PKa ve sağlıklı kontrol hastaları arasında serum CST4 düzeylerini karşılaştıran ve serum CST4'ün prostat kanserindeki tanısız rolünü değerlendiren ilk çalışmadır.

Yaling Dou ve ark. mide kanseri (MK) ve kolorektal kanserlerde (KRK) CST4'ün tanısal rolünü değerlendirdikleri çalışmada mide, kolorektal kanseri ve kontrol hastaları olmak üzere toplamda 588 serum örneğini incelemişlerdir. Çalışmanın neticesinde CST4'ün MK ve KRK için pozitif tespit oranı (sırasıyla %84,09 ve %87,03) bulmuşlardır. CST4 tespitinin duyarlılığı MK'de %72,3 ve KRK'de %88,4; MK ve KRK için karşılık gelen özgüllükler ise sırasıyla %80,9 ve %81,8 olarak bulmuşlardır. CST4'ün, MK ve KRK'de çok büyük potansiyel klinik tanı değerine sahip olduğu sonucuna varmışlardır. Yine yaptıkları çalışmada 100 MK ve 100 KRK örneğinin yanı sıra 60 gastrik ve 60 kolorektal benign hastalık örneği, 50 diğer kanser örneği ve kontrol olarak 250 sağlıklı örnek toplamışlar. ROC analizlerine göre MK ve KRK'nin ROC altındaki alanları(AUC) sırasıyla 0,841 (0,797-0,588, %95) ve 0,836 (0,791-0,880, %95) idi. MK ve KRK için kesme değerleri 101,07 ve 101,59 pg-mL-1 olarak seçilmiş, duyarlılıklar sırasıyla %69,0 ve %69,0 ve özgüllükler %85,6 ve %83,6 olduğunu saptamışlardır. CST4'ün CEA, CA1, 9-9, CA125 ve CA72-4'den daha iyi performans gösterdiğini belirtmişlerdir (77). Yine Meiyuan Huang ve ark. 291 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, KRK ve KRK olmayan gruplar arasında serum CST4 ekspresyonundaki farkı karşılaştırmışlardır. Sonuçlar, KRK grubundaki CST4 seviyesinin KRK olmayan gruptan önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir ( $p < .001$ , AUC =0.7739). Bu nedenle, serum CST4'ün KRK'nin erken teşhisi için yeni bir belirteç olabileceğini önermişlerdir (87). Cai ve ark. 288 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada hastaları KRK, kolorektal benign lezyonlara (KBL) sahip hastalar ve sağlıklı kontrol hastaları (KH) olarak ayırmışlardır. Yaptıkları analizlerin sonucunda serum CST4 düzeyleri KRK grubunda KBL grubu/KH grubuna göre anlamlı derecede yüksek buldular ( $p < 0.001$ ); serum CST4 KRK hastaları için %95.3 özgüllükte %57.8 duyarlılık ile 0.927 AUC değeri sunduğunu görmüşlerdir. Serum CST4'ün KRK için tanısal değeri olduğu sonucuna varmışlardır (10). Wang ve ark. 379 over kanseri materyalini inceledikleri bir çalışmada klinik örneklerin immünohistokimyasal boyama analizi yapılmış ve CST4'ün over kanseri grubunda anlamlı ve yüksek oranda eksprese edildiği ve ekspresyonunun FIGO evreleriyle ilişkili olduğu bulunmuştur. CST4 ekspresyonu yüksek olan hastaların sağkalım süresi önemli ölçüde kısaldığı saptanmıştır. CST4 ün over kanserlerinde kötü prognoz ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (78). Zhou ve ark. sindirim sistemi malign tümörlerinin tanısında insan serum CST4'ün uygulama değerini araştırmak amacı ile sindirim sistemi malign tümörü olan 100 hastada ve benign hastalığı olan 100 hastada serum CST4, AFP, CEA, CA199, CA125, CA153 ve CA724 biyobelirteçlerini karşılaştırmışlardır. Yaptıkları analizlerin sonucunda sindirim sistemi malign tümörlerinin tanısında CST4'ün duyarlılığı diğer göstergelerden daha yüksek olduğunu ( $p < 0.001$ , duyarlılık %38, özgüllük %83) ve

CST4'ün AFP, CEA, CA199, CA125, CA153 ve CA724 ile kombine edildiğinde spesifiteyi azaltmadığını ve tespit duyarlılığı, doğruluğu ve pozitif olabilirlik oranı önemli ölçüde iyileştirdiğini saptamışlardır. Yine aynı çalışmada hastaları metastaz olan ile olmayan şeklinde karşılaştırdığında serum CST4 düzeyinin metastaz gelişen hastalarda uzak metastazı olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır ( $p < 0,05$ ) (88). Guo ve ark. özofagus kanseri üzerine yaptıkları çalışmada CST4'ün aşırı eksprese edildiğinde, özofagus kanseri hücrelerinin çoğalma, istila etme ve göç etme yeteneklerinde bir artış olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte, CST4'ün aşırı ekspresyonu özofagus kanseri hücrelerinin apoptozunu inhibe ettiğini ve özofagus kanseri hücrelerinde G2/M hücre döngüsünün durmasına ve S fazının azalmasına neden olduğunu saptamışlardır. Ayrıca, CST4 aşırı eksprese edildiğinde, özofagus kanseri hücrelerinin proliferasyon, invazyon ve migrasyon yeteneklerinin arttığını, ancak CST4 aşırı ekspresyonunun özofagus kanseri hücrelerinin apoptozunu inhibe ettiğini ortaya koymuşlardır (12).

Biz de bu çalışmamızda radikal prostatektomi uyguladığımız ardışık 135 PKa hastası (hasta grubu) ve polikliniğimize başvuran 40 sağlıklı erkek hasta (kontrol grubu) olmak üzere toplamda 175 hastanın serum örneklerinin ELISA yöntemi ile analizini yaptık ve analizleri karşılaştırdık. Çalışmaya dahil ettiğimiz iki grup arasında yaş, boy, ağırlık, BMI ve total testosteron ortalamaları açısından bir fark olmaması ( $p > 0,005$ ), bu parametrelere bağlı değişkenlerin sonuçlarımıza etki etmediğini göstermektedir. Kontrol grubu için CRP ortalaması  $1,93 \pm 1,13$  iken, hasta grubunda  $1,27 \pm 1,18$ 'dir. Bu durumda gruplar arasında CRP bakımından anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ( $p = 0,002$ ). Kontrol grupta CRP ölçümü daha yüksektir. Ayrıca kontrol grubunda CST4 (ng/ml) ölçümü ile yaş, boy, ağırlık, BMI, başvuru anındaki PSA, CRP, Testosteron ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ ). Hasta grubunda ise CRP ölçümü ile CST4 (ng/ml) ( $r = 0,416$ ) ölçümü arasında pozitif yönlü, anlamlı ilişki bulunmaktadır ( $p < 0,05$ ). CRP ile PKa gelişimi riski arasındaki ilişkiyi araştıran önceki çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermiştir; bazı çalışmalarda inflamasyonla ilişkili biyobelirteçlerin düzeyi ile PKa riski arasında pozitif ilişki bulunurken, diğerlerinde bulunmamıştır (89). Bu çalışmamızdaki sonuçlar yüksek CRP'nin artmış PKa riski ile ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar ile uyumludur (90). Ayrıca hem PKa grubunda hem de kontrol grubunda hastaları seçerken akut/kronik enflamatuvar hastalığa sahip hastaları çalışma dışında bırakmıştık. Bu iki grup arasında CRP ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı çıkmasının sonuçlarımıza etki etmediğini düşünüyoruz.

ELISA verilerine bakıldığında, kontrol grubunda ortalama CST4 düzeyi  $0,5 \pm 0,28$  iken, hasta grubunda  $1,91 \pm 2,64$ 'tir ( $p < 0,001$ ). Bu da PKa hastalarında serum CST4 seviyesinin normal insan bireylerinkinden önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca yapılan ROC Analizi sonuçlarına göre CST4 (ng/ml) ölçümünün hastalığı tespit etmede anlamlı çıktığını gördük ( $p = 0,03$ ). CST4 için toplam doğru tespit oranı %57,7'dir. Çalışmamızda CST4'ün 0,645 kesme değerinde (cut-off) özgüllüğünü %87,5 duyarlılığı %47,5 olarak ölçtük ( $AUC = 0,613$ ). Bu çalışmada PSA'nın hastalığı tespit etmede anlamlı çıktığını ( $p < 0,001$ ) 3,93'lük bir kesme değerinde duyarlılığının %93,3 özgüllüğünün %99,9 olduğunu saptadık ( $AUC = 0,994$ ). PSAD ölçümünün hastalığı tespit etmede anlamlı çıktığını saptadık ( $p < 0,001$ , duyarlılık %92,6, özgüllük %92,5  $AUC = 0,971$ ). CST4'ün PSA ile birlikte bakıldığında tanısal rolünü PSA/CST4 şeklindeki bir formül geliştirerek açıklamaya çalıştık. PSA / CST4 için toplam doğru tespit oranı %70,9'dur. PSA/CST4 'ün tek başına CST4'e göre hastalığı tespit etmede daha değerli olduğunu saptadık ( $p < 0,001$ , duyarlılık %65,2, özgüllük %90,  $AUC = 0,784$ ). Ayrıca yaptığımız lojistik regresyon analizinde PSA ve CST4'ün PKa tanısında anlamlı etkili faktörler olduğunu saptadık ( $p = 0,012$ ,  $p = 0,045$  sırasıyla). PSA ( $B = 3,591$ ) ve CST4 ( $B = 3,664$ ) arttıkça PKa riski artmaktadır. Tüm sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde en iyi sonucu PSA'nın verdiği görülmektedir ( $PSA > PSAD > PSA/CST4 > CST4$ ). CST4'ün tek başına değerlendirilmesinin yanında PSA ile birlikte değerlendirildiğinde ( $PSA / CST4$ ) daha iyi tanı tespiti yaptığı görülmektedir.

PKa teşhisinde ana zorluk özgüllüktür, çünkü mevcut biyobelirteçler çok iyi duyarlılık göstermesine rağmen, özgüllükleri düşük olduğundan yanlış pozitif sonuçlara yol açarak hastalara gereksiz biyopsiler yapılmasına neden olmaktadır. Bu bağlamda değerlendirdiğimiz parametrelerin özgüllüklerini hesaplayarak, performanslarını karşılaştırmak istedik. Değerlendirme sonucunda en iyi özgüllüğü PSA'nın verdiğini görüyoruz (%99,9). CST4'ün özgüllüğü %87,5, PSA/CST4'ün ise %90, PSAD'nin ise %92,5 olduğunu saptadık ( $PSA > PSAD > PSA/CST4 > CST4$ ).

Çalışmamızda elde ettiğimiz tüm bu sonuçlar CST4'ün PKa tespitinde potansiyel bir serum biyobelirteci olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Elde edilen sonuçlar ile bu çalışmanın en önemli bulgusu, CST4'ün PKa tanısında güçlü bir biyobelirteç görevi görmesidir.

Serum tPSA, 1994 yılında FDA tarafından onaylanan ve PKa taramasında en çok kabul gören ve en yaygın kullanılan bir biyobelirteçtir. PKa hastaları ile sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdığımız bu çalışmada tPSA'nın hastalığı tespit etmede anlamlı çıktığını

( $p<0,001$ ), 3,93'lük bir kesme değerinde duyarlılığının %93.3 özgüllüğünün %99,9 olduğunu saptadık (AUC=0,994). Bu sonuçlar bize çalışmamızın bulgularının daha önceki tPSA'nın PKa tanısındaki rolünü gösteren çalışmalarla uyumlu olduğunu gösterdi (4).

Daha küçük prostat volümü (PV)'nün biyopside PKa tespit etme riskinin daha yüksek olduğunu göstermesinin nedeni bir tartışma olmaya devam ediyor. Wu ve ark. 1486 erkek hasta ile yapmış olduğu çalışmasında TRUS güdümlü prostat biyopsisinde PV'nin artmasıyla PKa tespit etme riskinin azaldığını tespit etmişlerdir (91). Chen ve ark. 180 prostatektomi örneği inceledikleri çalışmada büyük prostatlarda gözlenen düşük kanser tespit oranının bu prostatlarda düşük hacimli kanser oranının daha yüksek olmasından kaynaklandığı sonucuna varmışlardır (92). Bununla birlikte bazı farklı görüşler de mevcuttur; Tsivian ve ark. radikal prostatektomi yapılan 859 hastanın retrospektif analizini yaptıkları çalışmada, prostatı > 40 g olan erkeklerin daha yüksek tümör hacimlerine sahip olduğunu ve daha küçük prostatlı olanlara göre tek taraflı PKa'ya sahip olma olasılığının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (93). Biz de bu çalışmamızda yaptığımız analizlerde prostat hacminin ortalama olarak PKa grubunda anlamlı ölçüde daha az belirlendiğini saptadık ( $p<0,001$ ). Bu bulgu, prostat hacminin PKa teşhisinde dikkate alınması gerektiğini gösterdi.

PKa tanısında bir diğer yol gösterici parametre PSAD'dir. Catalona ve ark. 379 PKa ve 394 BPH hastasını karşılaştırdıkları çok merkezli prospektif çalışmada %25 fPSA veya 0,078 PSAD kesme değerleri kullanıldığında %fPSA ve PSAD tespit için eşit derecede iyi performans gösterdiğini (%95 duyarlılık); yaygın olarak kullanılan 0,15 ng/ml<sup>2</sup> PSAD eşliğinin kanserlerin yalnızca %59'unu tespit ettiğini saptamışlardır (94). Nordström ve ark. 5291 hastanın prostat biyopsi sonuçlarını araştırdıkları çalışmasında PSA 3-10 ng/ml olan erkeklerde PSAD için 0,07 ng/ml<sup>2</sup> kesme değeri kullanıldığında GS  $\geq 7$  kanseri tespit etmek için %91,5 duyarlılık gösterdiğini saptamışlardır. PSAD kesme değeri 0,10 ng/ml<sup>2</sup> ve 0,15 ng/ml<sup>2</sup> olarak belirlenmesi, GS  $\geq 7$  olan tümörlerin %77'sinin (729/947) ve %49'unun (461/947) saptanmasıyla sonuçlandığını bulmuşlardır. Yine Stephan ve ark. toplamda 1809 (PKa=1148, BPH=661) hasta üzerinde yapmış oldukları PSAD ve f-PSA parametrelerini karşılaştırdıkları çalışmada, PSAD herhangi bir prostat kanserini tespit etmek için t-PSA'dan daha iyi ve f-PSA ile eşit derecede iyi performans gösterdiğini (sırasıyla AUC 0.81, 0.66, 0.80) göstermiştir (95). Bu çalışmalarla uyumlu olarak bizim analizlerimizde de kontrol grubu için başvuru anındaki PSAD ortalaması  $0,05 \pm 0,03$  ng/ml<sup>2</sup> iken, hasta grubunda  $0,28 \pm 0,27$  ng/ml<sup>2</sup>'dir. Bu durumda gruplar arasında başvuru PSAD bakımından anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). PKa grupta PSAD ölçümü daha yüksektir. Yaptığımız

ROC analizi sonuçlarına baktığımızda ise PSAD ölçümü hastalığı tespit etmede anlamlı çıktığını görüyoruz (p:0,000, duyarlılık %92,6, özgüllük %92,5 AUC:0,971). Ancak PSAD ile CST4 düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelediğimizde PKa grupta PSAD ölçümleri ile CST4 ölçümü arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulamadık (p=0,489). Bu ilişkiyi incelemek için daha heterojen ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

PKa tanısında faydalandığımız bir diğer tanısal araç PI-RADS ise mpMRG kullanarak MRG raporlamasını standartlaştırmıştır. (96). Westphalen ve ark. 538 hasta ve 780 mpMR görüntülerini inceledikleri çalışmada, PI-RADS skorları 3, 4 ve 5 olan hastaların sırası ile %8,0'ı (16/201), %22,8'i (90/395) ve %59,2'si (109/184) klinik olarak anlamlı kanser saptamışlar (96). Cabello ve ark. PSAD ve PI-RADS'ın PKa için tanısal geçerliliğini değerlendirmek amacı ile 336 erkek hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada, malignite ve önemli tümör ile yaş, DRM, PSAD ve PI-RADS arasında anlamlı pozitif ilişki vurgulanmıştır. Bu çalışmalarında PSAD ve PI-RADS  $\geq 3$  maligniteyi saptamada en yüksek duyarlılığı sunmuş ve bunların kombinasyonu yaklaşık %95 duyarlılık göstermiştir (AUC:0.803) (97). Yine Wang ve ark. 2125 hastanın mpMRG değerlendirdikleri çok merkezli prospektif çalışmalarında PI-RADS skorunun klinik anlamlı PKa'yı öngörmedeki başarısını değerlendirmişlerdir. Yaptıkları analizlerde yüksek PSAD, PI-RADS skorunun 4 veya 5 olması, klinik anlamlı PKa'nın önemli bağımsız belirleyicileri olduğunu gösterdi (98). Bu çalışmamızda hasta grubunda tüm hastaların ameliyat öncesi mpMRG ve PI-RADS skorlamaları mevcuttur. Kontrol grubunda ise mpMRG ve PI-RADS değerlendirmesi mevcut değildi. Yaptığımız analizlerde PKa grubunda PI-RADS değerlendirmesini sırasıyla 1'den 5 e ayırdık. Hastaların çoğu PI-RADS 4 ve 5 idi (sırası ile %50,4,%29,6). PI-RADS 1 ve 2 grubunda hasta sayısı istatistiksel analiz için yeterli sayıda olmadığı için hastaları pirads  $< 4$ ,  $\geq 4$  şeklinde iki sınıfa ayırdık PI-RADS  $\geq 4$  olanların oranı %80 idi. Yaptığımız analizler neticesinde PI-RADS grupları arasında CST4 düzeyleri bakımından anlamlı bir fark saptamadık (p=0,497). Daha heterojen ve kapsamlı çalışmalarla bu ilişki daha net ortaya çıkarılabilir.

## 5.2. PROGNOSTİK DEĞERLENDİRME

PKa çeşitli özelliklere sahiptir, tanıdan sonraki prognoz büyük ölçüde değişkendir. Bazı hastalar 15 yıl boyunca mortalite üzerinde önemli bir etkisi olmayan inaktif hastalık formuna sahipken, diğer yandan bazı hastalar 2 yıl içinde metastaz meydana gelebileceği için hastalığın agresif formuna sahiptir. Metastaz kanser mortalitesinde önemli bir role sahiptir. PKa'nın klinik yönetimini iyileştirmek için özellikle hastalığın inaktif ve agresif formunu ayırt edebilecek yeni ve yüksek hassasiyetli prognostik biyobelirteçlere ihtiyaç

vardır. Bu hedefleri sağlayan ek belirteçlerin bulunması için araştırmalar devam etmektedir. Yeni terapötikler için daha güvenilir biyobelirteçlerin geliştirilmesi gerekmektedir (99). Bu bağlamda birçok yeni test, PKa prognozu yönetiminde klinik kullanım ve fayda sağlamıştır. PKa teşhisi konulduktan sonra, hastalar agresif kanserleri (tedavi gerektiren) agresif olmayan kanserlerden (güvenli bir şekilde gözlemlenebilen) ayırt etmek için geliştirilen testlerin bazıları şunlardır: Prolaris (Myriad Genetic Laboratories, Inc. ), Decipher testi (GenomeDx Biosciences Inc.), OncotypeDX (Genomic Health, Inc.), ProstaVysion (Bostwick Laboratories), Mi-Prostate Score (MiPS; MLabs) ve ProMark (Metamark Genetics, Inc.) (100). 4Kscore testi yüksek dereceli PKa gelişme riskini belirlemede yüksek hassasiyet gösterirken, yüksek Prostat Sağlık Endeksi (PHI) seviyeleri tümörün agresif olduğunu göstermektedir. miRNA'ların PKa'yı BPH'den ayırt etmek ve hastalığın agresifliğini değerlendirmek için biyobelirteç olarak etkinliğini destekleyen bazı kanıtlar da vardır (101). Daha öncede belirttiğimiz gibi şu ana kadar CST4'ün PKa prognozundaki rolü araştırılmamıştır. Bu konuda bu çalışmamıza benzer literatürde PKa prognozu ile ilgili yapılan örnek çalışmaları incelediğimizde;

Shariat ve ark. klinik olarak lokalize PKa nedeniyle radikal prostatektomi yapılan 120 hastayı herhangi bir kanser öyküsü olmayan sağlıklı kontrol hastaları ve metastatik PKa olan hastalarla karşılaştırdıkları çalışmada klinik olarak lokalize PKa olan hastalarda, ameliyat öncesi plazma IL-6 ve IL-6sR düzeyleri, muhtemelen radikal prostatektomi sırasında mevcut olan gizli metastatik hastalık ile bir ilişki nedeniyle, ameliyat sonrası biyokimyasal ilerlemeyi bağımsız olarak öngördüğü sonucuna varmışlardır. Ayrıca IL-6 seviyesinin yüksek final gleason skoru ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır ( $p \leq 0,042$ ) (102). Yine lokalize PKa nedeni ile radikal prostatektomi yapılan hastaları sağlıklı kontrol hastaları ve metastatik PKa hastaları ile karşılaştırdıkları başka bir çalışmada plazma TGF- $\beta$ 1 düzeylerinin bölgesel lenf nodlarına ve kemiğe metastatik PKa olan erkeklerde belirgin şekilde yükseldiğini saptamışlardır. Klinik veya patolojik metastaz kanıtı olmayan erkeklerde, ameliyat öncesi plazma TGF- $\beta$ 1 düzeyinin ameliyat sonrası biyokimyasal ilerlemenin güçlü bir öngörücüsü olduğu sonucuna varmışlardır (103). Isshiki ve ark. 108 PKa hastası ve 68 BPH hastalarını karşılaştırdıkları çalışmalarında kötü diferansiye adenokarsinom iyi diferansiye hastalığa göre daha yüksek kromogranin A ile ilişkili olduğunu saptamışlardır ( $p=0.044$ ) ve PSA ile birlikte kullanıldığında prognozu daha iyi öngerebileceği sonucuna varmışlardır (104). Mehta ve ark. düşük IGBP-3 (insulin-like Growth Factor Binding Proteins-3) seviyesi, agresif ve metastatik PKa riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu bulmuşlardır (105). Yine Shariat ve ark. IGFBP-2 düzeyi ile yüksek

Gleason skoru, ekstra prostatik uzanım ve seminal vezikül tutulumu gibi agresif özellikler arasında ters korelasyon olduğunu saptamışlardır (106).

Bu zamana kadar yapılan çalışmalar, CST'lerin tümör büyümesi, anjiyogenez, invazyon ve metastazda önemli bir rol oynadığını ve tümör tanısı ve prognoz değerlendirmesi için bir belirteç olarak kullanılma potansiyeline sahip olduğunu bulmuştur(87). Bunlardan CST4'ün kanserli hücre proliferasyonunu, göçünü ve invazyonunu teşvik etme kabiliyeti ile KRK, mide kanseri, over kanseri ve meme kanseri dahil olmak üzere bazı malignitelerin gelişimine katıldığı gösterilmiştir (10). Wang ve ark. 379 over kanseri materyalini inceledikleri bir çalışmada klinik örneklerin immünohistokimyasal boyama analizi yapılmış ve CST4'ün over kanseri grubunda anlamlı ve yüksek oranda eksprese edildiği ve ekspresyonunun FIGO evreleriyle ilişkili olduğu bulunmuştur. CST4 ekspresyonu yüksek olan hastaların sağkalım süresi önemli ölçüde kıaldığı saptanmıştır. CST4'ün over kanserinde kötü prognoz ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (78). Yine 100 sindirim sistemi malign tümörü olan hastalarla 100 benign hastanın karşılaştırıldığı başka bir çalışmada hastaları metastaz olan ile olmayan şeklinde karşılaştırıldığında serum CST4 düzeyinin metastaz gelişen hastalarda uzak metastazı olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptanmıştır (88). Zhang ve ark. yaptıkları çalışmada 46 mide kanseri doku örnekleri ve 32 normal dokuyu karşılaştırdıkları çalışmalarında CST4 ekspresyonunun mide kanseri metastazı ile güçlü bir ilişkisini ortaya çıkarmışlardır (107). Shi ve ark. 40 KRK'lı doku ve 40 benign dokununun immünohistokimyasal olarak analiz edildiği çalışmalarında KRK'lı dokularda CST4 ekspresyonunun, normal parakanseröz dokulardakinden önemli ölçüde daha yüksek çıktığını bulmuşlardır. Ayrıca aynı çalışmada CST4 yıkımının KRK hücre hatlarının göç ve invazyon yeteneklerini önemli ölçüde engellediği görmüşelerdir. Bu sonuçlar, CST4 ekspresyonunun KRK metastazı ile yakından ilişkili olduğunu ve KRK 'nın invazyonu ve metastazına müdahale etmek için moleküler bir hedef olabileceğini belirtmişlerdir (108). Guo ve ark. yaptıkları çalışmalarında CST4'ün özofagus kanserinde epitelyal-mezenkimal geçiş sürecinin düzenlenmesinde rol oynadığı ve böylece özofagus kanseri hücrelerinin istilasını ve metastazisini teşvik ettiğini belirtmişlerdir (12). Johnstone ve ark. yaptıkları çalışmada CST4'ü meme kanseri metastazı ile ilişkili önemli bir gen olarak tanımlamışlardır (109).

Elimizdeki bilgilere göre, PKa hastalarında serum CST4 biyobelirtecinin prognostik rolünü araştıran bir çalışma uluslararası literatürde mevcut değildir. Ancak bu kapsamda, sistatin ailesinin diğer üyeleri ile ilgili yapılmış birkaç çalışma mevcuttur. Lalmanach ve ark. bir çalışmalarında CST6 downregülasyonunun promoter histon modifikasyonları ile ilişkili

olduğunu ve invazif ve metastatik aşamalarda PKa ilerlemesine katılmış olabileceğini öne sürmüşlerdir (13). Murali ve ark. bir çalışmada, CST6'nın PKa hücrelerinin proliferasyonunu ve invaziv davranışını spesifik olarak düzenlediği gösterilmiştir (14). Jiborn ve arkadaşları homojenize edilmiş radikal prostatektomi örneklerinde sistatin C düzeyini Western blot ve enzim bağlantılı immünosorbent testi ile analiz etmiştir. Sonuçlar, sistatin C düzeylerinin tümör dokularında normal dokulara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu, ancak nöroendokrin olmayan PKa hücrelerinde sistatin C'nin immünohistokimyasal ekspresyonunun artan Gleason derecesi ile kademeli olarak azaldığını göstermiştir (15).

Biz de bu çalışmada riskli PKa'yı belirleme açısından PKa hastalığındaki prognostik parametrelerin (Gleason skoru, TNM evresi (seminal vezikül invazyonu, lenf nodu metastazı vb.), cerrahi sınır pozitifliği, biyokimyasal rekürrens gelişimi) serum CST4 düzeyi ile olan ilişkisini değerlendirdik.

PKa'da Gleason ve ISUP derecelendirmeleri, tümörün daha ileri patolojik evresini gösterir ve yükselen değerler PKa'nın kötü prognozuna işaret eder (110). Bu çalışmamızda ilk öncelikle hasta grupta ameliyat öncesi alınan TRUS-bx ve ameliyat sonrası RRP materayalının Gleason skorlarını (p-GS) ayrı olarak analiz ettik. Daha sonrasında GS'lerini toplam skor halinde (6,7,8,9) ve  $<7$ ,  $\geq 7$  şeklinde 2 kategoride inceledik. Yaptığımız analizler neticesinde TRUS-bx GS'lerini her iki kategoride de değerlendirdiğimizde gruplar arasında anlamlı bir fark saptamadık ( $p>0,005$ ). p-Gleason skorlarını 2 kategoride incelediğimizde kesme değere göre gruplar arasında CST4 düzeyleri bakımından anlamlı bir fark saptadık. ( $p=0,035$ ). p-GS  $\geq 7$  olan hastalarda p-GS  $\leq 7$  olan hastalara göre serum CST4 düzeyini daha yüksek saptadık ( $2,01\pm 2,77$ ) (bkz. Tablo 4.9). Bu bulgu, CST4'ün prostat kanserini benign durumlardan ayırmasının yanında riskli kanserle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda daha kapsamlı, çok merkezli ve heterojen çalışmalara ihtiyaç vardır.

PKa hastalarımızı ISUP derecelerine göre; derece 1, 2, 3, 4 ve 5 olarak gruplara ayırdık. ISUP derecesi arttıkça CST4 düzeylerinde bir eğilim görülmekle birlikte, gruplar arasında yaptığımız karşılaştırmada anlamlı bir farklılık gözlemedik ( $p=0,524$ ). Bu anlamsız farklılığın nedeni, bu derece gruplarındaki hastaların CST4 düzeyini etkileyebilecek ek bir patolojinin araştırılmamış olması olabilir.

PKa hastalarında seminal vezikül invazyonu (T3b) ve lenf nodu metastazlarının varlığı olumsuz prognostik özelliklerdir (111). Bu çalışmamızda, PKa hastalarını hastaları patolojik ve klinik bulgularına göre lokalize (T1a-T2b), lokal ileri (T3a-T4) ve metastatik (Tx, N+, M+) evre PKa olarak gruplara ayırdık ve CST4 düzeyleri açısından analiz ettik.

pT2 a, b, c ve T3a, T3b grupları arasında CST4 düzeyleri bakımından anlamlı bir fark saptamadık ( $p=0,681$ ). Hastaların 4'ünde LN metastazı, 3'ünde kemik metastazı ve 1'inde uzak organ metastazı gelişmiş olup bu sayılar istatistiksel analiz için yeterli olmadığı için bu gruplar karşılaştırılamamıştır. Daha uzun takip süreli ve heterojen çalışmalara ihtiyacımız vardır.

Risk sınıflandırması için ameliyat öncesi modeller, PKa yönetiminde önemli bir rol üstlenmiştir. 1998 yılında D'Amico, klinik evre, biyopsi Gleason skoru ve preoperatif PSA'ya dayalı olarak hastaları radikal prostatektomi (RP) sonrası biyokimyasal nüks için düşük, orta veya yüksek risk gruplarına ayıran bir model geliştirmiştir (112). Biz bu çalışmamızda hastaları D' Amico risk sınıflamasına göre düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayırdık. Yaptığımız analizlerin sonucunda gruplar arasında serum CST4 düzeyleri arasında anlamlı bir fark gözlemedik ( $p=0,531$ ).

Cerrahi sınır durumu biyokimyasal rekürrens için bağımsız bir risk faktörüdür (111). Yaptığımız çalışmada PKa grubunda hastaların 19'unda cerrahi sınır pozitifliği izlendi. Yaptığımız analizlerde cerrahi sınır pozitifliği gösteren hastalarla göstermeyenler arasında CST4 düzeyleri bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,894$ ).

Bir sistemik derleme ve meta-analiz, BKN'nin klinik son noktalar üzerindeki etkisini araştırmış ve BKN yaşayan hastaların uzak metastaz, PKa'ya özgü ve genel mortalite gelişme riskinin arttığı sonucuna varmıştır (113). Çalışmamızın PKa grubunda medyan takip süresi 13 ay (12-17) olup bu takip sürecinde hastaların düzenli olarak ameliyat sonrası PSA takipleri yapılmıştır. Yaptığımız analizler neticesinde biyokimyasal nüks olan ve olmayan gruplar arasında CST4 düzeyleri bakımından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,153$ ). Bu durum, serum CST4 düzeyi ile biyokimyasal nüks arasındaki ilişkinin zayıflığını gösterir; ancak çok merkezli, daha büyük ölçekli ve uzun takip süreli çalışmaların değerlendirilmesiyle daha doğru sonuçlara ulaşacağımızı düşünüyoruz.

Çalışmamızda elde ettiğimiz tüm bu sonuçlar bize PKa hastalarının ilerlemiş hastalığını öngörmeye ve prognozunu değerlendirmeye serum CST4 düzeyinin önemini vurgulamak için çok merkezli, geniş kapsamlı, uzun takip süreli ve heterojen yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu gösteriyor.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları mevcuttur; çalışmamız tek bir merkezde yapılmış olup istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde etmek için yeterli sayıda katılımcıya sahip olsa da, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu tür çalışmalar, hasta sayısını ve heterojeniteyi artırarak sonuçların daha genelleştirilebilir ve güvenilir olmasını sağlar. Çalışmamızda serum CST4 düzeylerini doku ekspresyonları ile karşılaştıracak immunohistokimyasal bir

değerlendirme mevcut değildir. Daha sonraki çalışmalarda CST4'ün immünohistokimyasal çalışmalarla birlikte değerlendirilmesi daha güvenilir sonuçlar verecektir. Çalışmamızın ortanca takip süresi 13 ay olup bu sürenin CST4 'ün prognostik rolünü değerlendirmek yeterli olmayacağını düşünüyoruz; prognostik rolünü değerlendirmek için daha uzun takip süresine ihtiyacımız var. PKa hastalarından ameliyat öncesi serum örnekleri alınmıştır. Araştırmamız, PKa potansiyel bir biyobelirteç olarak gösterilen serum CST4'ün PKa tedavisi sonrasında regresyon gösterip göstermediğini ve olası progresyonu belirlemek için ameliyat sonrası serum CST4 seviyelerinin izlendiği çalışmalara ihtiyaç duyar. Tüm bu sınırlamara rağmen bu özgün çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar, literatürdeki araştırmalarla uyumlu olup, bu çalışmanın şimdiye kadar edinilen bilgilerin geliştirilmesine katkı sağlayabileceğini ve gelecekte yapılacak çalışmalara yol gösterebileceğini öngörmekteyiz.

## 6. SONUÇ

Bu özgün çalışmamız, CST4'ün prostat kanserini saptamada potansiyel değeri olduğuna dair yeni kanıtlar sunmaktadır. Bu sonuçlar bize daha önce mide, kolorektal, over ve özofagus kanserlerinde bir biyobelirteç olabileceği gösterilmiş olan serum CST4'ün prostat kanserinde de erken tanı çalışmalarında biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ayrıca, CST4'ün Gleason Skoru  $\geq 7$  olan hasta grubunda anlamlı derecede yüksek saptanması, CST4'ün riskli kanseri göstermede etkili olabileceğini göstermiştir. Serum CST4 düzeylerinin daha geniş hasta grupları, çok merkezli ve uzun takip süreli çalışmalar ve doku ekspresyonları ile desteklenmesi, prostat kanserinin tanı, tarama ve prognoz tayininde yeni umutlar vaat edebilir.

## KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 May [cited 2024 May 25];71(3):209–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>
2. Bennett A, Beck A, Shaver N, Grad R, LeBlanc A, Limburg H, et al. Screening for prostate cancer: protocol for updating multiple systematic reviews to inform a Canadian Task Force on Preventive Health Care guideline update. *Syst Rev* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Dec 24];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35609189/>
3. Farha MW, Salami SS. Biomarkers for prostate cancer detection and risk stratification. *Ther Adv Urol* [Internet]. 2022 [cited 2024 Mar 2];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35609189/>
4. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Lucia MS, Goodman PJ, Crowley JJ, et al. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *JAMA* [Internet]. 2005 [cited 2024 Mar 2];294(1):66–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15998892/>
5. Stockert JA, Weil R, Yadav KK, Kyprianou N, Tewari AK. Pseudouridine as a novel biomarker in prostate cancer. *Urol Oncol*. 2021 Jan;39(1):63-71. doi: 10.1016/j.urolonc.2020.06.026. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32712138; PMCID: PMC7880613.
6. Ding L, Liu Z, Wang J. Role of cystatin C in urogenital malignancy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Dec 14;13:1082871. doi: 10.3389/fendo.2022.1082871. PMID: 36589819; PMCID: PMC9794607.
7. Huang M, Yang Z, Ren J, Wang T, Chen D, Zhan Y, et al. The Diagnosis Significance of Serum Cysteine Protease Inhibitors (CST4) in Colorectal Cancer. *Technol Cancer Res Treat* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Dec 24];22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37122229/>
8. Dou YL, Lv YL, Zhou XJ, He LF, Liu LH, Li PF, et al. Antibody-sandwich ELISA analysis of a novel blood biomarker of CST4 in gastrointestinal cancers. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2018 Mar 28 [cited 2024 Jan 17];11:1743–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29636621/>
9. Akiba S, Hayashi Y, Hakamada Y, Endo K, Ara K, Kawai S, et al. Extracellular production of human cystatin S and cystatin SA by *Bacillus subtilis*. *Protein Expr Purif* [Internet]. 2006 Oct [cited 2024 Mar 2];49(2):203–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16737825/>
10. Cai L, Tu M, Yin X, Zhang S, Zhuang W, Xia Y, et al. Combination of serum CST4 and DR-70 contributes to early diagnosis of colorectal cancer. *Clinica Chimica Acta*. 2022 Jun 1;531:318–24.
11. Hammarström S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 1999 [cited 2024 Mar 2];9(2):67–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10202129/>
12. Guo J, Song Z, Muming A, Zhang H, Awut · Edris. Cysteine protease inhibitor S promotes lymph node metastasis of esophageal cancer cells via VEGF-MAPK/ERK-MMP9/2 pathway. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* [Internet]. 123AD; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00210-024-03014-w>
13. Lalmanach G, Kasabova-Arjomand M, Lecaille F, Saidi A. Cystatin M/E (Cystatin 6): A Janus-Faced Cysteine Protease Inhibitor with Both Tumor-Suppressing and Tumor-Promoting Functions. 2021; Available from: <https://doi.org/10.3390/cancers13081877>
14. Murali S, Pulukuri K, Gorantla B, Knost JA, Rao JS. Frequent Loss of Cystatin E/M Expression Implicated in the Progression of Prostate Cancer. [cited 2023 Dec 28]; Available from: [http://www.nature.com/authors/editorial\\_policies/license.html#terms](http://www.nature.com/authors/editorial_policies/license.html#terms)

15. Jiborn T, Abrahamson M, Gadaleanu V, Lundwall Å, Bjartell A. Aberrant expression of cystatin C in prostate cancer is associated with neuroendocrine differentiation. *BJU Int* [Internet]. 2006 Jul [cited 2023 Dec 24];98(1):189–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16831167/>
16. Barbieri CE, Bangma CH, Bjartell A, Catto JWF, Culig Z, Grönberg H, et al. The mutational landscape of prostate cancer. *Eur Urol* [Internet]. 2013 Oct [cited 2024 Jan 16];64(4):567–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23759327/>
17. Taitt HE. Global Trends and Prostate Cancer: A Review of Incidence, Detection, and Mortality as Influenced by Race, Ethnicity, and Geographic Location. *Am J Mens Health* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2024 Jan 16];12(6):1807–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30203706/>
18. Wasim S, Lee SY, Kim J. Complexities of Prostate Cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Mar 3];23(22):14257. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/409696501/>
19. Moran A, O'Hara C, Khan S, Shack L, Woodward E, Maher ER, et al. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Fam Cancer* [Internet]. 2012 Jun [cited 2024 Jan 16];11(2):235–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22187320/>
20. Wen S, Chang HC, Tian J, Shang Z, Niu Y, Chang C. Stromal androgen receptor roles in the development of normal prostate, benign prostate hyperplasia, and prostate cancer. *Am J Pathol* [Internet]. 2015 [cited 2024 Jan 16];185(2):293–301. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25432062/>
21. Culp MBB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Jan 20];77(1):38–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31493960/>
22. Berenguer C V., Pereira F, Câmara JS, Pereira JAM. Underlying Features of Prostate Cancer—Statistics, Risk Factors, and Emerging Methods for Its Diagnosis. *Current Oncology* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Jan 20];30(2):2300. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/409955741/>
23. Turner B, Drudge-Coates L. Prostate cancer: risk factors, diagnosis and management. *Cancer Nursing Practice* [Internet]. 2010 Dec 2 [cited 2024 Jan 25];9(10):29–36. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/269961814\\_Prostate\\_cancer\\_risk\\_factors\\_diagnosis\\_and\\_management](https://www.researchgate.net/publication/269961814_Prostate_cancer_risk_factors_diagnosis_and_management)
24. Brierley J, Gospodarowicz MD, Wittekind CT. *TNM Classification of Malignant Tumors International Union Against Cancer*. 8th. Oxford, England: Wiley; 2017. Wiley [Internet]. 2017 [cited 2024 Jan 25];pp57-62. Available from: <https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition>
25. Prostate Cancer - CLASSIFICATION AND STAGING SYSTEMS - Uroweb [Internet]. [cited 2024 Jan 25]. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/classification-and-staging-systems>
26. Montironi R, Cheng L, Cimadamore A, Mazzucchelli R, Scarpelli M, Santoni M, et al. Narrative review of prostate cancer grading systems: will the Gleason scores be replaced by the Grade Groups? *Transl Androl Urol* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Jan 20];10(3):1530. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/348039597/>
27. Van Leenders GJLH, Verhoef EI, Hollemans E. Prostate cancer growth patterns beyond the Gleason score: entering a new era of comprehensive tumour grading. *Histopathology* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Jan 20];77(6):850. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/337756302/>
28. Samaratunga H, Delahunt B, Yaxley J, Srigley JR, Egevad L. From Gleason to International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer. *Scand J Urol* [Internet]. 2016 Sep 2 [cited 2024 Jan 21];50(5):325–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/21681805.2016.1201858>
29. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*. 2016 Jul 1;70(1):106–19.
30. Bell KJL, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2023 Oct 1];137(7):1749–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25821151/>
31. Moyer VA. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* [Internet]. 2012 [cited 2023 Oct 1];157(2):120–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22801674/>

32. Sauter G, Clauditz T, Steurer S, Wittmer C, Büscheck F, Krech T, et al. Integrating Tertiary Gleason 5 Patterns into Quantitative Gleason Grading in Prostate Biopsies and Prostatectomy Specimens. *Eur Urol* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2023 Oct 1];73(5):674–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28117112/>
33. Anderson BB, Oberlin DT, Razmaria AA, Choy B, Zagaja GP, Shalhav AL, et al. Extraprostatic Extension Is Extremely Rare for Contemporary Gleason Score 6 Prostate Cancer. *Eur Urol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2023 Oct 1];72(3):455–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27986368/>
34. Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, Simko JP, Wheeler TM, Epstein JI. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS)  $\leq 6$  have the potential to metastasize to lymph nodes? *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2012 Sep [cited 2023 Oct 1];36(9):1346–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22531173/>
35. Alberts AR, Bokhorst LP, Kweldam CF, Schoots IG, van der Kwast TH, van Leenders GJ, et al. Biopsy undergrading in men with Gleason score 6 and fatal prostate cancer in the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer Rotterdam. *Int J Urol* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2023 Oct 1];24(4):281–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28173626/>
36. Hernandez DJ, Nielsen ME, Han M, Partin AW. Contemporary evaluation of the D’amico risk classification of prostate cancer. *Urology* [Internet]. 2007 Nov [cited 2024 Jan 21];70(5):931–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18068450/>
37. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 Jan 31 [cited 2024 Jan 21];2013(1). Available from: </pmc/articles/PMC8406915/>
38. Catalona WJ. Prostate Cancer Screening. *Med Clin North Am* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2024 Jan 24];102(2):199. Available from: </pmc/articles/PMC5935113/>
39. Prostate Cancer - DIAGNOSTIC EVALUATION - Uroweb [Internet]. [cited 2024 Jan 25]. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/diagnostic-evaluation>
40. Grubb RL, Pinsky PF, Greenlee RT, Izmirlian G, Miller AB, Hickey TP, et al. Prostate cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening trial: update on findings from the initial four rounds of screening in a randomized trial. *BJU Int* [Internet]. 2008 Dec [cited 2024 Jan 24];102(11):1524–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19035857/>
41. Humphrey PA, Andriole GL. Prostate Cancer Diagnosis. *Mo Med* [Internet]. 2010 [cited 2024 Jan 24];107(2):107. Available from: </pmc/articles/PMC6188279/>
42. Catalona WJ, Richie JP, DeKernion JB, Ahmann FR, Ratliff TL, Dalkin BL, et al. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* [Internet]. 1994 [cited 2024 Jan 24];152(6 Pt 1):2031–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7525994/>
43. Smith DS, Catalona WJ. The nature of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol* [Internet]. 1994 [cited 2024 Jan 24];152(5 Pt 2):1732–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7523720/>
44. D’Amico A V., Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 Jul 8 [cited 2024 Jan 24];351(2):125–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15247353/>
45. Kanter-Smoler G, Fritzell K, Rohlin A, Engwall Y, Hallberg B, Bergman A, et al. Prostate-specific antigen at or before age 50 as a predictor of advanced prostate cancer diagnosed up to 25 years later: a case-control study. *BMC Med* [Internet]. 2008 Apr 24 [cited 2024 Jan 24];6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18279502/>
46. Fang J, Metter EJ, Landis P, Chan DW, Morrell CH, Carter HB. Low levels of prostate-specific antigen predict long-term risk of prostate cancer: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Urology* [Internet]. 2001 [cited 2024 Jan 24];58(3):411–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11549490/>
47. Partin AW, Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *J Urol* [Internet]. 1994 [cited 2024 May 20];152(5 Pt 1):1358–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7523702/>

48. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* [Internet]. 1998 May 20 [cited 2024 Jan 24];279(19):1542–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9605898/>
49. Boehm BE, York ME, Petrovics G, Kohaar I, Chesnut GT. Biomarkers of Aggressive Prostate Cancer at Diagnosis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Jan 21];24(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4116581/>
50. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, Bahnson RR, Barocas DA, Castle EP, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2024 Jan 21];13(12):1534–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26656522/>
51. Murray NP, Reyes E, Badínez L, Orellana N, Fuentealba C, Olivares R, et al. Circulating Prostate Cells Found in Men with Benign Prostate Disease Are P504S Negative: Clinical Implications. *J Oncol* [Internet]. 2013 [cited 2024 Jan 21];2013. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23690774/>
52. Leyten GHJM, Hessels D, Smit FP, Jannink SA, De Jong H, Melchers WJG, et al. Identification of a Candidate Gene Panel for the Early Diagnosis of Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2024 Jan 21];21(13):3061–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25788493/>
53. McKiernan J, Donovan MJ, O'Neill V, Bentink S, Noerholm M, Belzer S, et al. A Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer at Initial Biopsy. *JAMA Oncol* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2024 Jan 21];2(7):882–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27032035/>
54. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* [Internet]. 2017 Feb 25 [cited 2024 Jan 25];389(10071):815–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28110982/>
55. Thomson A, Li M, Grummet J, Sengupta S. Transperineal prostate biopsy: a review of technique. *Transl Androl Urol* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Jan 25];9(6):3009. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/337331/>
56. Chrouser KL, Lieber MM. Extended and saturation needle biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *Curr Urol Rep* [Internet]. 2004 May 1 [cited 2024 Jan 25];5(3):226–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15161572/>
57. AIUM practice guideline for the performance of an ultrasound evaluation of the prostate (and surrounding structures). *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2015 Aug 1;34(8):1–6.
58. Smeenge M, De La Rosette JJMCH, Wijkstra H. Current status of transrectal ultrasound techniques in prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2012 Jul;22(4):297–302.
59. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*. 2012;22(4):746–57.
60. Murphy G, Haider M, Ghai S, Sreeharsha B. The expanding role of MRI in prostate cancer. *American Journal of Roentgenology*. 2013 Dec;201(6):1229–38.
61. Turkbey B, Albert PS, Kurdziel K, Choyke PL. Imaging localized prostate cancer: Current approaches and new developments. *American Journal of Roentgenology*. 2009 Jun;192(6):1471–80.
62. Franiel AT, Asbach P, Teichgräber U, Hamm B, Foller S, med Tobias Franiel -Doz. Prostate Imaging- An Update Bildgebung der Prostata-Ein Update. *Fortschr Röntgenstr*. 2015;
63. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2024 Jan 16];43(11):1503–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24841276/>
64. Briganti A, Passoni N, Ferrari M, Capitanio U, Suardi N, Gallina A, et al. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. *Eur Urol* [Internet]. 2010 Apr [cited 2024 Jan 16];57(4):551–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20034730/>
65. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: A summary of the literature. *Journal of Urology* [Internet]. 2004 [cited 2024 Jan 16];171(6 I):2122–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15126770/>

66. Combes AD, Palma CA, Calopedos R, Wen L, Woo H, Fulham M, et al. PSMA PET-CT in the Diagnosis and Staging of Prostate Cancer. *Diagnostics* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Jan 24];12(11). Available from: [/pmc/articles/PMC9689635/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22408567/)
67. Vernooij RWM, Lancee M, Cleves A, Dahm P, Bangma CH, Aben KKH. Radical prostatectomy versus deferred treatment for localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 Jun 4 [cited 2024 Jan 17];2020(6). Available from: [/pmc/articles/PMC7270852/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25958817/)
68. Sekhoacha M, Riet K, Motloun P, Gumenku L, Adegoke A, Mashele S. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. *Molecules* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2024 Jan 16];27(17). Available from: [/pmc/articles/PMC9457814/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26196735/)
69. Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *Int J Med Sci* [Internet]. 2012 Feb 27 [cited 2024 Jan 17];9(3):193–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22408567/>
70. Filson CP, Marks LS, Litwin MS. Expectant management for men with early stage prostate cancer. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2015 Jul [cited 2024 Jan 17];65(4):264–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25958817/>
71. Crawford ED, Higano CS, Shore ND, Hussain M, Petrylak DP. Treating Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: A Comprehensive Review of Available Therapies. *J Urol* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2024 Jan 17];194(6):1537–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26196735/>
72. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* [Internet]. 2000 Apr 4 [cited 2024 Jan 17];132(7):566–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10744594/>
73. Ochieng J, Chaudhuri G. Cystatin Superfamily. *J Health Care Poor Underserved* [Internet]. 2010 Feb [cited 2024 Mar 4];21(1 Suppl):51. Available from: [/pmc/articles/PMC2888135/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1472/)
74. CST4 cystatin S [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cited 2024 May 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1472/>
75. Ochieng J, Chaudhuri G. Cystatin Superfamily. *J Health Care Poor Underserved* [Internet]. 2010 Feb [cited 2024 Mar 9];21(1 Suppl):51. Available from: [/pmc/articles/PMC2888135/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1472/)
76. Dai D nian, Li Y, Chen B, Du Y, Li S bing, Lu S xun, et al. Elevated expression of CST1 promotes breast cancer progression and predicts a poor prognosis. *J Mol Med (Berl)* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2024 Mar 4];95(8):873–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28523467/>
77. Dou YL, Lv YL, Zhou XJ, He LF, Liu LH, Li PF, et al. Antibody-sandwich ELISA analysis of a novel blood biomarker of CST4 in gastrointestinal cancers. *Oncotargets Ther* [Internet]. 2018 Mar 28 [cited 2024 Mar 2];11:1743. Available from: [/pmc/articles/PMC5880518/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33811900/)
78. Wang S, Wang C, Liu O, Hu Y, Li X, Lin B. Prognostic value of immune-related cells and genes in the tumor microenvironment of ovarian cancer, especially CST4. *Life Sci* [Internet]. 2021 Jul 15 [cited 2024 Mar 4];277. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33811900/>
79. Turk V, Stoka V, Turk D. Cystatins: Biochemical and structural properties, and medical relevance. *Frontiers in Bioscience* [Internet]. 2008 May 1 [cited 2024 Mar 4];13(14):5406–20. Available from: <https://www.imrpublish.com/journal/FBL/13/14/10.2741/3089>
80. Cystatin 4, Human Recombinant, sf9 | RayBiotech [Internet]. [cited 2024 Mar 4]. Available from: <https://www.raybiotech.com/cystatin-4-human-recombinant-sf9-228-22357>
81. Protein structure - CST4 - The Human Protein Atlas [Internet]. [cited 2024 Mar 4]. Available from: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000101441-CST4/structure>
82. CST4 cystatin S [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cited 2024 Mar 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1472/>
83. Declaration of Helsinki – WMA – The World Medical Association [Internet]. [cited 2024 May 22]. Available from: <https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>
84. Simon NI, Parker C, Hope TA, Paller CJ. Best Approaches and Updates for Prostate Cancer Biochemical Recurrence. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* [Internet]. 2022 Jul [cited 2023 Dec 27];42(42):1. Available from: [/pmc/articles/PMC9844546/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33811900/)

85. Hopkins KD, Weeks DL. Tests for Normality and Measures of Skewness and Kurtosis: Their Place in Research Reporting. *Educ Psychol Meas*. 1990 Dec;50(4):717–29.
86. Garrido MM, Bernardino RM, Marta JC, Holdenrieder S, Guimarães JT. Tumour markers in prostate cancer: The post-prostate-specific antigen era. *Ann Clin Biochem*. 2022 Jan 1;59(1):46–58.
87. Huang M, Yang Z, Ren J, Wang T, Chen D, Zhan Y, et al. The Diagnosis Significance of Serum Cysteine Protease Inhibitors (CST4) in Colorectal Cancer. *Technol Cancer Res Treat* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Jan 17];22. Available from: /pmc/articles/PMC10134183/
88. Zhou D, Fan X, Xie S, Lu M, Gao L, Zhang R, et al. Clinical application of serum CST4 combined with tumor markers in patients with digestive system malignancies. 2023 [cited 2024 May 19]; Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2937266/v1>
89. Stikbakke E, Richardsen E, Knutsen T, Wilsgaard T, Giovannucci EL, McTiernan A, et al. Inflammatory serum markers and risk and severity of prostate cancer: The PROCA-life study. *Int J Cancer* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2024 May 19];147(1):84–92. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.32718>
90. St. Hill CA, Lutfiyya MN. An epidemiological analysis of potential associations between C-reactive protein, inflammation, and prostate cancer in the male US population using the 2009–2010 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) data. *Front Chem* [Internet]. 2015 [cited 2024 May 19];3(AUG):55. Available from: /pmc/articles/PMC4552005/
91. Wu YS, Na R, Xu JF, Bai P De, Jiang HW, Ding Q. The influence of prostate volume on cancer detection in the Chinese population. *Asian J Androl* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2024 May 19];16(3):482. Available from: /pmc/articles/PMC4023383/
92. Chen ME, Troncoso P, Johnston D, Tang K, Joseph Babaian R. Prostate cancer detection: Relationship to prostate size. *Urology* [Internet]. 1999 Apr [cited 2024 May 19];53(4):764–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10197853/>
93. Tsivian M, Moreira DM, Sun L, Mouraviev V, Kimura M, Moul JW, et al. Biopsy accuracy in identifying unilateral prostate cancer depends on prostate weight. *Urol Oncol* [Internet]. 2012 Jan [cited 2024 May 19];30(1):21–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20056457/>
94. Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, Partin AW, Brawer MK, Flanigan RC, et al. Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology* [Internet]. 2000 Aug [cited 2024 Mar 14];56(2):255–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10925089/>
95. Stephan C, Stroebel G, Heinau M, Lenz A, Roemer A, Lein M, et al. The Ratio of Prostate-Specific Antigen (PSA) to Prostate Volume (PSA Density) as a Parameter to Improve the Detection of Prostate Carcinoma in PSA Values in the Range of < 4 ng/mL. 2005; Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.21267>
96. Westphalen AC, Fazel F, Nguyen H, Cabarrus M, Hanley-Knutson K, Shinohara K, et al. Detection of clinically significant prostate cancer with PI-RADS v2 scores, PSA density, and ADC values in regions with and without mpMRI visible lesions. *International Brazilian Journal of Urology : official journal of the Brazilian Society of Urology* [Internet]. 2019 [cited 2024 Mar 14];45(4):713. Available from: /pmc/articles/PMC6837611/
97. Angel Rodríguez Cabello M, Méndez Rubio S, Platas Sancho A, Carballido Rodríguez J. Diagnostic evaluation and incorporation of PSA density and the prostate imaging and data reporting system (PIRADS) version 2 classification in risk-nomograms for prostate cancer. 2022;40:2439–50. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00345-022-04118-9>
98. Wang NN, Zhou SR, Chen L, Tibshirani R, Fan RE, Ghanouni P, et al. The stanford prostate cancer calculator: Development and external validation of online nomograms incorporating PIRADS scores to predict clinically significant prostate cancer. *Urol Oncol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Mar 14];39(12):831.e19-831.e27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34247909/>
99. Esfahani M, Ataei N, Panjehpour M. Biomarkers for evaluation of prostate cancer prognosis. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2015 [cited 2024 Apr 22];16(7):2601–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25854335/>
100. Olleik G, Kassouf W, Aprikian A, Hu J, Vanhuyse M, Cury F, Peacock S, Bonnevier E, Palenius E, Dragomir A. Evaluation of New Tests and Interventions for Prostate Cancer Management: A Systematic Review. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Nov;16(11):1340-1351. doi: 10.6004/jnccn.2018.7055. PMID: 30442734.

101. Jin W, Fei X, Wang X, Song Y, Chen F, Jin X. Review Article Detection and Prognosis of Prostate Cancer Using Blood-Based Biomarkers. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1155/2020/8730608>
102. Shariat SF, Andrews B, Kattan MW, Kim JH, Wheeler TM, Slawin KM. Plasma levels of interleukin-6 and its soluble receptor are associated with prostate cancer progression and metastasis. *Urology* [Internet]. 2001 [cited 2024 Apr 22];58(6):1008–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11744478/>
103. Shariat SF, Shalev M, Menesses-Diaz A, Kim IY, Kattan MW, Wheeler TM, et al. Preoperative plasma levels of transforming growth factor beta(1) (TGF-beta(1)) strongly predict progression in patients undergoing radical prostatectomy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2001 Jun 1 [cited 2024 Apr 22];19(11):2856–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11387358/>
104. ISSHIKI S, AKAKURA K, KOMIYA A, SUZUKI H, KAMIYA N, ITO H. Chromogranin a concentration as a serum marker to predict prognosis after endocrine therapy for prostate cancer. *J Urol* [Internet]. 2002 Feb [cited 2024 Apr 22];167(2 Pt 1):512–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11792908/>
105. Mehta HH, Gao Q, Galet C, Paharkova V, Wan J, Said J, et al. Molecular and Cellular Pathobiology IGFBP-3 Is a Metastasis Suppression Gene in Prostate Cancer. Available from: <http://cancerres.aacrjournals.org/>
106. Shariat SF, Lamb DJ, Kattan MW, Nguyen C, Kim J, Beck J, et al. Association of preoperative plasma levels of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding proteins-2 and -3 with prostate cancer invasion, progression, and metastasis. *J Clin Oncol* [Internet]. 2002 Feb 1 [cited 2024 Apr 22];20(3):833–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11821468/>
107. Zhang YQ, Zhang JJ, Song HJ, Li DW. Overexpression of CST4 promotes gastric cancer aggressiveness by activating the ELFN2 signaling pathway. *Am J Cancer Res* [Internet]. 2017 [cited 2024 May 26];7(11):2290. Available from: </pmc/articles/PMC5714756/>
108. Shi D, Zhou Z, Zhang S. miRNA-6715-5p Inhibits Cellular Proliferation and Invasion in Colorectal Cancer by Directly Targeting CST4. *J Oncol* [Internet]. 2021 [cited 2024 May 26];2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34194498/>
109. Johnstone CN, Pattison AD, Gorringer KL, Harrison PF, Powell DR, Lock P, et al. Functional and genomic characterisation of a xenograft model system for the study of metastasis in triple-negative breast cancer. *DMM Disease Models and Mechanisms* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2024 May 26];11(5). Available from: <https://dx.doi.org/10.1242/dmm.032250>
110. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2016 [cited 2024 May 19];40(2):244–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26492179/>
111. Epstein JI, Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Humphrey PA, Mikuz G, et al. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl* [Internet]. 2005 May [cited 2024 May 19];39(216):34–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16019758/>
112. Hernandez DJ, Nielsen ME, Han M, Partin AW. Contemporary evaluation of the D'amico risk classification of prostate cancer. *Urology* [Internet]. 2007 Nov [cited 2024 May 19];70(5):931–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18068450/>
113. Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Arfi N, Gross T, Moris L, Briers E, et al. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2024 May 19];75(6):967–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30342843/>

# EKLER

## EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU

| S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ<br>KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)<br>KARAR FORMU   |  |  |                                       |   |
|--|--|--|---------------------------------------|---|
| SAYI:  |  | Tarih: 07.06.2023  |                                       |   |
| KONU: Etik Kurulu Kararı   |  |  |                                       |   |
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI  |  | Radikal prostatektomi uygulanan prostat kanserli hastalarda Serum Cysteine Protease Inhibitors (CST4) düzeyi ile kanser progresyonu ilişkisinin değerlendirilmesi  |                                       |   |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU   |  |  |                                       |   |
| ETİK KURULU BİLGİLERİ  | ETİK KURULUN ADI   | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu   |                                       |   |
|  | AÇIK ADRESİ:   | Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi  |                                       |   |
|  | TELEFON  | 216 570 91 90  |                                       |   |
|  | FAKS   | 216 565 55 26  |                                       |   |
|  | E-POSTA  | etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr   |                                       |   |
| BASVURU BİLGİLERİ  | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI                                      | Prof Dr Asif Yıldırım- Uzm Dr Ahmet Keleş- Dr Bekir Demirtaş- Dr İlkin Hamitzade   |                                       |   |
|  | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI                                      | Üroloji  |                                       |   |
|  | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ                                    | İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi  |                                       |   |
|  | VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI  |  |                                       |   |
|  | DESTEKLEYİCİ   |  |                                       |   |
|  | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) |  |                                       |   |
|  | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ   |  |                                       |   |
|  | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ  | FAZ 1 <input type="checkbox"/><br>FAZ 2 <input type="checkbox"/><br>FAZ 3 <input type="checkbox"/><br>FAZ 4 <input type="checkbox"/><br>Gözlemsel ilaç çalışması <input type="checkbox"/><br>Tıbbi cihaz klinik araştırması <input type="checkbox"/><br>In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları <input type="checkbox"/><br>İlaç dışı klinik araştırma <input checked="" type="checkbox"/><br>Retrospektif <input type="checkbox"/> |                                       |   |
|  | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER  | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>   | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> | ULUSAL <input type="checkbox"/> ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> |
|  | DEĞERLENDİRİLEN BELGELER   | Belge Adı  | Tarhi                                 | Version Numarası  |
| ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ  |  |  |                                       |   |
| BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU  |  |  |                                       |   |
| OLGU RAPOR FORMU   |  |  |                                       |   |
| ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ  |  |  |                                       |   |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER   | Belge Adı  |  | Açıklama                              |   |
|  | SİGORTA  | <input type="checkbox"/>   |                                       |   |
|  | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ  | <input type="checkbox"/>   |                                       |   |
|  | BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU   | <input type="checkbox"/>   |                                       |   |
|  | İLAN   | <input type="checkbox"/>   |                                       |   |
|  | YILLIK BİLDİRİM  | <input type="checkbox"/>   |                                       |   |
|  | SONUÇ RAPORU   | <input type="checkbox"/>   |                                       |   |
|  | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ  | <input type="checkbox"/>   |                                       |   |
|  | DİĞER:   | <input type="checkbox"/>   |                                       |   |
|  | KARAR BİLGİLERİ  | Karar No: 2023/0370  | Tarhi: 07.06.2023                     |   |
| Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerçekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıda katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. |  |  |                                       |   |

T.C.S.B.  
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİV.  
GÖZTEPE E.A.H.  
Etik Kurulu Başkanı  
Unvanı Adı Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER  
İmza:

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)  
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 07.06.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | Radikal prostatektomi uygulanan prostat kanserli hastalarda Serum Cysteine Protease Inhibitors (CST4) düzeyi ile kanser progresyonu ilişkisinin değerlendirilmesi |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU |   |

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI      | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: |  |

| Unvanı/Adı/Soyadı                | Uzmanlık Alanı                              | Kurumu   | Cinsiyet                              |                                       | Araştırma ile ilişki       |                            | Katılım *                  |                            | İmza |
|----------------------------------|---|--|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|------|
|                                  |   |  | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER        | Tıbbi Farmakoloji                           | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Aytekin OĞUZ           | İç Hastalıklar Anabilim Dalı                | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Işıl MARAL             | Halk Sağlığı Anabilim Dalı                  | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Asif Yıldırım          | Üroloji                                     | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Süleyman Daşdağ        | Biyofizik                                   | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Derya Büyükkayhan      | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı | T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Asiye KANBAY            | Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı            | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI    | Tıbbi Patoloji                              | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu      | Aile Hekimliği                              | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Dr Öğretim Üyesi Ergül Demirçivi | Kadın Hastalıkları ve Doğum                 | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Avukat Mahmut ÇELİK              | Avukat                                      | Çelik Hukuk Bürosu   | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Saliha Şahin                     | İşçi  |  | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |

\*:Toplantıda Bulunma

Karar:  Onaylandı  Reddedildi

T.C.S.B. MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ  
Etik Kurulu Başkanı Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER  
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER  
İmza:

## EK 2: İNTİHAL RAPORU

### RADİKAL PROSTATEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA SERUM CYSTATİN 4'ÜN PROSTAT KANSERİNDEKİ TANISAL VE PROGNOSTİK ROLÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ

#### ORJİNALLİK RAPORU

|                   |                     |            |                  |
|-------------------|---------------------|------------|------------------|
| % <b>10</b>       | % <b>8</b>          | % <b>5</b> | %                |
| BENZERLİK ENDEKSİ | İNTERNET KAYNAKLARI | YAYINLAR   | ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ |

#### BİRİNCİL KAYNAKLAR

|          |   |             |
|----------|---|-------------|
| <b>1</b> | <b>openaccess.hacettepe.edu.tr</b><br>İnternet Kaynağı  | % <b>1</b>  |
| <b>2</b> | <b>acikbilim.yok.gov.tr</b><br>İnternet Kaynağı   | % <b>1</b>  |
| <b>3</b> | <b>hsgmdestek.saglik.gov.tr</b><br>İnternet Kaynağı   | % <b>1</b>  |
| <b>4</b> | <b>www.uroturk.org.tr</b><br>İnternet Kaynağı   | % <b>1</b>  |
| <b>5</b> | <b>toad.halileksi.net</b><br>İnternet Kaynağı   | <% <b>1</b> |
| <b>6</b> | <b>acikarsiv.aydin.edu.tr</b><br>İnternet Kaynağı   | <% <b>1</b> |
| <b>7</b> | <b>"SIU 2015 Abstracts", World Journal of<br/>Urology, 2015</b><br>Yayın                        | <% <b>1</b> |
| <b>8</b> | <b>"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish<br/>Journal of Biochemistry, 2015</b><br>Yayın | <% <b>1</b> |