

T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İSTANBUL GÖZTEPE PROF.DR.SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**RADİKAL PROSTATEKTOMİ UYGULANAN PROSTAT KANSERLİ
HASTALARDA SERUM SORCİN DÜZEYİ VE DOKU SORCİN
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL EKSPRESYONUNUN HİSTOPATOLOJİ
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kenan Toprak

İSTANBUL

EYLÜL 2021

T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İSTANBUL GÖZTEPE PROF.DR.SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**RADİKAL PROSTATEKTOMİ UYGULANAN PROSTAT KANSERLİ
HASTALARDA SERUM SORCİN DÜZEYİ VE DOKU SORCİN
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL EKSPRESYONUNUN HİSTOPATOLOJİ
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kenan Toprak

DANIŞMAN

PROF.DR. Asif YILDIRIM

İSTANBUL

EYLÜL 2021

BİLDİRİM

Hazırladığım tezin tamamen kendi çalışmam olduğunu, akademik ve etik kuralları gözeterek çalıştığımı ve her alıntıya kaynak gösterdiğimi taahhüt ederim.

Dr. Kenan Toprak

Danışmanlığını yaptığım işbu tezin tamamen öğrencinin çalışması olduğunu, akademik ve etik kuralları gözeterek çalıştığını taahhüt ederim.

PROF.DR. Asif YILDIRIM

Yazar Bildirimi

“RADİKAL PROSTATEKTOMİ UYGULANAN PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA
SERUM SORCİN DÜZEYİ VE DOKU SORCİN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL
EKSPRESYONUNUN HİSTOPATOLOJİ SONUÇLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI” isimli uzmanlık tezinde Dr. Kenan Toprak

- 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.

Eylül,2021

İmza:

Bilgilendirme

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkisi yoktur.
- Bu projenin hazırlanmasında, datanın elde edilmesi ve değerlendirilmesinde Dr. Asıf Yıldırım, Dr.Hüseyin Özgür Kazan, Dr. Gözde Kır, Dr. Gözde Ecem Gökmen,Dr.Hayriye Erman,Dr.Ahmet Kado; histopatoloji değerlendirmesinde Dr. Gözde Kır ve Dr. Gözde Ecem Gökmen, biyokimyasal değerlendirmede Dr.Hayriye Erman ve Dr.Ahmet Kado; verilerin analizinde Dr. Asıf Yıldırım; çalışma sonuçlarının değerlendirilmesi ve son halinin yazılması konusunda Dr. Asıf Yıldırım ek katkı sağlamıştır. Her birine teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Kenan Toprak

İMZA SAYFASI

Dr. Kenan Toprak tarafından hazırlanan “Radikal prostatektomi uygulanan prostat kanserli hastalarda serum sorcin düzeyi ve doku sorcin immünohistokimyasal ekspresyonunun histopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması” başlıklı bu yüksek lisans/doktora tezi, Üroloji Anabilim Dalında hazırlanmış ve jürimiz tarafından kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Asif YILDIRIM

.....

Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi

İstanbul Göztepe Prof.Dr.Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

Üyeler:

Prof. Dr. Ramazan Gökhan ATIŞ

.....

Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi

İstanbul Göztepe Prof.Dr.Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

Prof. Dr. Metin İshak ÖZTÜRK

.....

Kurumu: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune

Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı

Tez Savunma Tarihi: 09/09/2021

TEŞEKKÜR

Bu cennet vatani kurtarmakla kalmayıp çağdaş Türkiye'nin temellerini atan ve yurt dışından değerli bilim insanlarını ülkemize davet ederek tıp eğitimini de muasır medeniyetler seviyesine çıkararak ve "Beni Türk hekimlerine emanet ediniz." sözleriyle hala tüm meslektaşlarımı gurulandıran Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK ve silah arkadaşları ile tüm şehitlerimizi, COVID-19 pandemisinde kaybettiğimiz sağlık çalışanlarını rahmet ve minnetle anarak teşekkürlerime başlamak istiyorum.

Bu tez çalışmasının ortaya çıkmasında maddi manevi hiçbir desteğini esirgemeyen, asistanlık hayatım boyunca yanında kendimi huzur ve güven içinde hissettiğim, en zor anlarımda en zor vakalarda hoca varsa hallolmayacak hiçbir şey yoktur duygusunu hissettirerek hocalığının yanında bir abi, bir baba güveni duyduğum, cerrahi yetilerinin yanı sıra sevecen, yardımsever, paylaşımcı kişiliğini hep örnek aldığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Asif YILDIRIM'a ve beni bir evlat gibi severek manevi desteklerini üzerimden hiç eksik etmeyen eşi sayın Prof. Dr. Kadriye AĞAN YILDIRIM'a, camiada çok az hocanın sahip olduğu çok yönlü cerrahi yeteneklerinin haricinde bir hoca, bir baba olarak sadece duruşu ile bile hepimize örnek olmuş, "Hasta olmasa hekimliğimizin ne kıymeti kalır?!" sözüyle bile hasta merkezli yaklaşımın önemini düşündüren sayın Prof. Dr. Turhan ÇAŞKURLU'ya, kendisini yetiştiren hocaların bile "Özellikle senin bu vakaya dahil olmanı istiyorum." şeklinde kendisini onurlandırdığını gördüğüm günden beri idolüm olan, sert ve disiplinli görünümünün altında esprili ve hümanist yaklaşımlarıyla beni her daim şaşırtmış ama en önemlisi "Hayırlı evlat nasıl olur?" sorusunun cevabını yaşayarak defalarca bizzat kendisinden gördüğüm ve her seferinde hayranlığım artan Prof. Dr. Ramazan Gökhan ATİŞ'a, cerrahi başarılarının yanında duruşu ve beyefendi kişiliği ile de hep örnek aldığım Prof. Dr. Bülent EROL'a, sadece asistanlığını yapmış olmanın gururunu bile bir ömür taşıyacağım çocuk ürolojisinin duayen ismi Prof. Dr. Mesrur Selçuk SILAY'a, ameliyathanede bir çok ilki yanında gerçekleştirme fırsatını bana vermesinin yanında sosyal hayatta da hep abim gibi görerek sevdiğim, güvendiğim Doç. Dr. Turgay TURAN'a, beraber asistanlık yaptığımız yıllarda da adaletiyle hep bana örnek olmuş ve akademik kadroya dönerek tekrar beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Öğretim Üyesi Meftun ÇULPAN'a, cesaret isteyen vakalarda dahi gözü kara ve sakin kişiliği ile her zorluğun üstesinden gelmesi, zor vakalar nasıl yönetilir bizzat göstererek örnek olması yanı sıra beyefendi kişiliği ile de asistanlık eğitimimin son döneminde karşılaşp daha fazla tecrübelerinden faydalanamadığıma üzüldüğüm Dr. Öğretim Üyesi Ahmet TAHRA'ya, gözü

kapalı prostat ameliyatlarını yapabilecek kadar cerrahiye hakim olmasının yanı sıra musiki yetenekleri ve sorgulayan düşünce tarzı, derin bilgi birikimi ile hayatıma ayrı bir renk katan Op.Dr. Ömer Faruk MEMİŞ'e, engin cerrahi tecrübesinin yanında sakın halleri,güler yüzü ile hep örnek aldığım Op.Dr. Osman Fatih URAL'a, yine asistanlığının son dönemine yetiştiğim tanıdığım en beyefendi insanlardan biri olan Op. Dr. Özgür EFİLOĞLU'na, hekimlik ve cerrahlik alanında tecrübelerinden çokça faydalanmamızın yanı sıra her birinin kendine has insani değerleri ile ayrı ayrı örnek aldığım ve çalışma ortamımızı sadece varlıklarıyla bile daha huzurlu,daha koşa koşa gidilen bir yer haline getiren Op.Dr. Ziya ÜNLÜSOY'a, Op.Dr. Erol PELTEKOĞLU'na, Op.Dr. Utku SARI'ya, Op.Dr. Mehmet Çağlar ÇAKICI'ya, Op.Dr. Bilal GÜNAYDIN'a, kliniğe ilk adım attığım günden beri gelişimime katkı sağlayan her birinin ayrı ayrı özelliklerini benimseyerek örnek aldığım Op.Dr. İsmail ULUS'a, Op.Dr. Yavuz Onur DANACIOĞLU'na, Op.Dr. Furkan ŞENDOĞAN'a, Op.Dr. Taha UÇAR'a, Op.Dr.Hüseyin Özgür KAZAN'a, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim , işle ilgili ilgisiz ne olursa abi hemen halledelim diyerek yükümü azaltan, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, sevincimi, hüznümü, bazen de öfkemi paylaştığım arkadaşlarım, Dr. Ferhat KESER'e, Dr. Muhammet ÇİÇEK'e, Dr. Mustafa Kaan AKALIN'a, Dr. Ayberk İPLİKÇİ'ye, Dr. Bekir DEMİRTAŞ'a, Dr. Burak TÜFEKÇİ'ye, Dr. Arif Kaan SANCAK'a , Dr.İlkin Hamid-zada'ya, Dr. Muhammed Enes Bulut'a, tezimin hayata geçmesinde büyük emeği olan Prof. Dr. Gözde KIR'a ve Dr. Gözde Ecem GÖKMEN'e, Dr.Öğretim Üyesi Hayriye Erman'a ve Dr. Ahmet Kado'ya, tüm asistanlığım süresince tecrübelerinden çokça faydalandığım abilerim Mehmet BİLİCİ'ye ve Ruşen ÇELİKOĞLU'na, Sevgi SEYKAN BOTAN, Elmas SÜRMEİ, Mehmet ALPEREN, Ferdi KALYONCU, Fatih CELEP, Aslı KESER, Gülşah AYDOĞMUŞ, Hüseyin KILISARI, Alper UÇAR ve Merve YEĞİN başta olmak üzere tüm servis, ameliyathane, poliklinik hemşire ve personeline, sadece öğretim vermekle kalmayıp, güzel ahlak ve eğitim sahibi olmamıza vesile olan ilkokul öğretmenim Zübeyde ÖZBAY ve acı kaybını hala ilk günkü gibi taze hissettiğim Türkçe öğretmenim rahmetli Fatma ADALI başta olmak üzere ilkokuldan üniversite yıllarımın sonuna kadar bana emeği geçen tüm öğretmen ve hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Her asistanın yapabileceği istifa hatasına düşmeme engel olan, varlığı ve sevgisi ile bana güç katan,yanında tüm yorgunluğumu unutup huzur bulduğum sevgili eşim Fatma Tuğçe TOPRAK'a, varlığına ne kadar şükretsem yetmeyecek evimizin neşe kaynağı evladımız Hamza Ege TOPRAK'a, ellerindeki imkanların en iyisini sunarak kendilerinden önce benim iyiliğimi ve mutluluğumu düşünen anneme,babama,kardeşlerime, anne ve babamdan farklı

görmediğim, haklarını bir ömür sırtımda taşısam ödeyemeyeceğim halalarım,amcama ve biricik babaanneme ve beni evlatlarından farklı görmeyen eşimin sevgili ailesine minnetlerimi sunarım.

Lise yıllarımdan beri en yakın arkadaşlarımdan biri olarak kalmayıp ürolojiyi seçmemde bana örnek olan arkadaşım Dr. Öğretim Üyesi Emre KANDEMİR'e ve tüm üniversite hayatım boyunca yanımda olmasının yanında bu tezin istatistiksel veri analizlerinde de benden hiçbir desteğini ve tecrübesini esirgemeyen dostum Op.Dr. Mehmet Gökhan ÇULHA'ya teşekkürü bir borç bilirim.



Dr. Kenan Toprak

ÖZET

RADİKAL PROSTATEKTOMİ UYGULANAN PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA SERUM SORCİN DÜZEYİ VE DOKU SORCİN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL EKSPRESYONUNUN HİSTOPATOLOJİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi, Üroloji Anabilim Dalı

Tez danışmanı: Prof. Dr. Asif YILDIRIM

Eylül, 2021

AMAÇ: Yarım yüzyıldan fazla bir süredir devam eden araştırmalarla, kanserle ilişkilendirilecek çok sayıda sinyal molekülü tanımlamıştır ve bunların regülasyon bozuklukları, hastalığın başlangıcında ve ilerlemesinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Bu çalışmanın primer amacı; radikal prostatektomi uygulanan prostat kanserli hastalarda serum sorcin düzeyi ve doku sorcin immünohistokimyasal ekspresyonunun histopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması, sekonder amaçları ise patolojik evre ve Gleason skorları ile sorcin düzeyleri arasındaki ilişkinin ortaya konması ve tedavi/aktif izlem kararı için öngörüleblecek bir kestirim değeri oluşturulmasıdır.

METOD: Aralık 2017 ile Haziran 2019 tarihleri arasında prostat kanseri nedeniyle radikal prostatektomi yapılan hastalar arasından daha önce prostat kanserine yönelik herhangi bir tedavi almayan, patoloji arşivinde uygun parafin blokları bulunan 100 hasta ve 67 sağlıklı gönüllü erkek çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri (yaş, VKİ, PSA, parmakla rektal muayene (DRE) bulguları) kayıt edildi. PSA seviyesi yüksek olan veya DRE’de şüpheli bulgusu olan hastalara transrektal ultrason (TRUS) biyopsi yapıldı. TRUS biyopsi gleason patterni kayıt edildi. Radikal prostatektomi yapılan hastaların final patoloji raporu (gleason skoru, ISUP derecesi, TNM evresi, EPE, SVI ve LNI varlığı) belirlendi. Serum sorcin düzeyi ve boyanması ile elde edilen immünohistokimyasal veriler

doğrultusunda hasta ve 60 yaş üzeri bilinen kanser öyküsü olmayan sağlıklı erkekler arasında karşılaştırma yapıldı. Ardından gleason skoru, ISUP derecesi, TNM evresi, EPE, SVI ve LNI varlığı ile sorcin düzeyleri arasındaki ilişki incelendi.

BULGULAR: Toplamda 81 hasta (Patoloji preparatlarında tümör boyutları 1 cm altında anlamlı boyanmaya izin vermeyecek 19 hasta hasta grubundan çıkarılmıştır.) ve 67 kontrol, toplamda 148 erkek çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan erkeklerin yaş ortalaması $66,07 \pm 6,68$ (49-86), VKİ ortalaması $26,96 \pm 3,30$ kg/m^2 (19,62-34,32) ve başvuru PSA ortalaması $8,36 \pm 15,93$ ng/ml (13-158) idi. PCa hastalarının yaş ortalaması kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır ($p > 0,001$). PCa hastalarının PSA düzeyleri ve sorcin düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır (PSA için $p < 0,001$ ve sorcin için $p = 0,02$). PCa hastalarının sorcin düzeyleri ve sorcin boyanma yüzdelерinin histopatolojik ve klinik bulgular ile karşılaştırılmasında; Lenf nodu pozitif olan hastalarda ve biyokimyasal nüks gelişen hastalarda sorcin düzeyinin daha yüksek olduğu saptanırken, sorcin boyanma yüzdeleri açısından herhangi bir histopatolojik bulguda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (lenf nodu pozitifliği için $p = 0,018$, biyokimyasal nüks için $p = 0,049$). PCa hastalarında sorcin düzeyleri için ROC curve analizi hesaplamasında $\text{AUC} = 0,563$ (GA: 0,471-0,656) olarak bulunmuş ve kestirim değeri 0,415 olarak alındığında %59,3 duyarlılık %60,1 özgüllük %58,7 pozitif prediktif değer ve %56,7 negatif prediktif değer saptanmıştır.

SONUÇ: Birçok kanser türünde overekspresyonu gösterilen sorcin PCa hastalarında da sağlıklı erkek popülasyona göre yüksek düzeyde saptanmıştır. Ayrıca yüksek gleason skoru ve ISUP derecelerinde de sorcin düzeyleri yüksek izlenmektedir. Sorcinin PCa tanısı tedavisi ve izlemindeki yerini daha net belirleyebilmek için çok merkezli, uzun takip süreli çalışmalar ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar sözcükler: Prostat kanseri, sorcin, tanı, evrelendirme, prognoz

ABSTRACT

COMPARISON OF SERUM SORCIN LEVEL AND TISSUE SORCIN IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION OF HISTOPATHOLOGY RESULTS IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER WHOM WAS PERFORMED RADICAL PROSTATECTOMY

PhD Thesis, Department Of Urology

September, 2021

OBJECTIVE: More than half a century of research has identified a large number of signaling molecules to be associated with cancer, and their deregulation plays a crucial role in the onset and progression of the disease. The primary aim of this study is; to compare the histopathology results of serum sorcin level and tissue sorcin immunohistochemical expression in prostate cancer patients who underwent radical prostatectomy. The secondary aims are to reveal the relationship between pathological stage-Gleason scores and sorcin levels, and to establish a cut-off value for the treatment/active surveillance decision.

METHODS: Among the patients who underwent radical prostatectomy for prostate cancer between December 2017 and June 2019, 100 patients who had not received any treatment for prostate cancer before, and who had appropriate paraffin blocks in their pathology archive, and 67 healthy male volunteers were included in the study. Demographic data of the patients (age, BMI, PSA, digital rectal examination (DRE) findings) were recorded. Transrectal ultrasound (TRUS) biopsy was performed in patients with high PSA levels or suspicious findings in DRE. TRUS biopsy gleason pattern was recorded. The final pathology report (gleason score, ISUP grade group, TNM stage, presence of EPE, SVI and LNI) of the patients who underwent radical prostatectomy was determined. A comparison was made between PCa patients and healthy men in line with the data obtained by sorcin level and immunohistochemical staining. Then, the relationship between gleason score, ISUP grade group, TNM stage, presence of EPE, SVI and LNI and sorcin levels was examined.

RESULTS: A total of 81 patients (19 patients who had a tumor diameter smaller than 1 cm and not appropriate for sorcin staining were excluded from study.) and 67 controls, a total of 148 men were included in the study. The mean age of the men participating in the study was 66.07 ± 6.68 (49-86), the mean BMI was 26.96 ± 3.30 kg/m² (19.62-34.32), and the mean PSA at admission was 8.36 ± 15.93 ng/ml (13-158). The mean age of PCa patients was found to be lower than the control group ($p > 0.001$). The PSA levels and sorcin levels of PCa patients were found to be higher than the control group ($p < 0.001$ for PSA and $p = 0.02$ for sorcin). In the comparison of sorcin levels and sorcin immunohistochemical staining percentages of PCa patients with histopathological and clinical findings; While sorcin level was found to be higher in patients with positive lymph node and patients with biochemical recurrence, no significant difference was found in any histopathological finding in terms of sorcin immunohistochemical staining percentages ($p = 0.018$ for lymph node positivity, $p = 0.049$ for biochemical recurrence). In a ROC curve analysis calculation for sorcin levels in PCa patients, AUC=0.563 (CI: 0.471-0.656) and when the cut-off value was taken as 0.415, 59.3% sensitivity, 60.1% specificity, 58.7% positive predictive value and 56.7 % A negative predictive value was determined.

CONCLUSION: Sorcin, which has been shown to be overexpressed in many cancer types was found to be higher in PCa patients compared to the healthy male population. In addition, high sorcin levels are observed in high Gelason score and high ISUP grade group. Multicenter, long-term studies are needed to more clearly determine the place of sorcin in the diagnosis, treatment and follow-up of PCa.

Key words: Prostate cancer, sorcin, diagnosis, staging, prognosis

İÇİNDEKİLER

Şekil Listesi.....	xv
Tablo Listesi	xvi
Kısaltmalar	xvi
GİRİŞ ve AMAÇ.....	20
GENEL BİLGİLER.....	22
EPİDEMİYOLOJİ.....	22
ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ	22
Aile Öyküsü/ Genetik.....	22
Risk Faktörleri	23
Metabolik Sendrom	23
Diyabet/Metformin	23
Kolesterol ve Statinler	24
Obezite	24
SINIFLANDIRMA VE EVRELEME	24
TANI VE GÖRÜNTÜLEME	27
Tarama ve Erken Teşhis	27
Klinik Tanı	28
Prostat spesifik antijen (PSA).....	28
PSA türevleri	29
Diğer serum testleri	29
Biyobelirteçler	30
Transrektal Ultrasonografi.....	32
Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRI).....	32
KLİNİK EVRELEME	32
T Evresi	32
mpMRI	32
N Evresi	33
M Evrelemesi	33
TEDAVİ.....	34
Aktif izlem.....	35
Watchful waiting	35

Radikal prostatektomi	35
Radyoterapi	37
Hormonoterapi.....	38
Kastrasyon	38
Östrojenler	39
LHRH agonistleri	39
LHRH antagonistleri.....	39
Anti-androjenler	40
Kriyoterapi.....	41
HIFU.....	41
Fokal Tedavi.....	41
SORCİN.....	42
YÖNTEM	44
HASTA KARAKTERİSTİKLERİ VE KLİNİKOPATOLOJİK VERİLER.....	44
İMMUNHİSTOKİMYA	44
İMMUNHİSTOKİMYASAL SKORLAMA	45
İSTATİSTİK	45
BULGULAR	46
KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK BULGULAR	46
TARTIŞMA ve SONUÇ.....	54
TARTIŞMA.....	54
SONUÇ	56
KAYNAKLAR	57

Şekil Listesi

Şekil-1: Yaş ve PSA düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil-2: Sorcin düzeylerinin PCa ve kontrol hastalarında karşılaştırılması

Şekil-3: PCa hastalarında sorcin boyanma kuvveti

Şekil-4: PCa tanısında kullanılacak sorcin düzeyi için ROC curve analizi



Tablo Listesi

Tablo-1: Prostat kanserinin evrelemesinde Tümör, Nod, Metastaz (TNM) sınıflaması

Tablo-2: Lokalize ve lokal ileri evre prostat kanseri için EAU biyokimyasal nüks risk grupları

Tablo 3: Hastaların demografik verileri

Tablo-4: PCa hastalarının klinik ve histopatolojik bulguları

Tablo-5: PCa grubu ve kontrol hastalarının yaş, PSA ve Sorcin düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo-6: PCa hastalarında sorcin boyanma kuvvetinin analizi

Tablo 7: PCa hastalarının histopatolojik bulgularına göre sorcin düzeyleri ve boyanma yüzdelerinin karşılaştırılması

Tablo 8: Gleason skorları ve ISUP derecelendirmesine göre sorcin düzeyleri ve boyanma yüzdelerinin karşılaştırılması

Kısaltmalar

¹⁸F : Florine 18

⁶⁸Ga: Galyum 68

^{99m}Tc: Teknesyum 99

ADT: Androjen deprivasyon tedavisi

ART: Adjuvan radyoterapi

ASR: Yaşa uyumlu oranlar (Age standardized rates)

BPH: Benign prostat hiperplazisi

CPA: Siproteron Asetat

CRPC: Kastrasyona dirençli prostat kanseri

CSS: Kanser spesifik sağ kalım

CTLA-4: Cytotoxic T lymphocyte-associated protein

DES: Dietilstilbestrol

DRE: Digital rectal examination

DSS: Hastalığa özgü sağ kalım

eGFR: estimated glomerular filtration rate

ePLND: Genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu

EMA: European Medicines Agency

EPE: Ekstraprostatik yayılım

FDA: The U.S. Food and Drug Administration

FSH: Folikül stimulan hormon

GA: Güven aralığı

GS: Gleason skoru

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HIFU: High-intensity focused US

HPV-16: Human papillomavirus-16

HRP: Horseradish peroxidase

IDO1: Indoleamine 2,3-dioxygenase 1

IGRT: Image-Guided Radiotherapy

IMRT: Intensity Modulated Radiotherapy

ISUP: The International Society of Urological Pathology

İH: İmmün hücreleri

JAK/STAT: Janus kinaz/ signal transducers and activators of transcription

KS: Kombine skor

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

LH: Luteinizan hormon

LHRH: Luteinising-hormone-releasing hormone

LN: Lenf nodu

LND: Lenf nodu diseksiyonu

LVI: Lenfovasküler invazyon

MHC: Major histocompatibility complex

mpMRI: Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme

NPV: Negatif prediktif değer

OR: Odds Ratio

OS: Toplam sağkalım

PARP: Poly-ADP ribose polymerase

PCa: Prostat kanseri

PD-1: Programmed cell death protein 1

PD-L1: Programmed cell death-ligand 1

PI3K/Akt/mTOR: Phosphoinositide 3-kinase/ protein kinaz B/mammalian target of rapamycin

PPV: Pozitif prediktif değer

PSA: Prostat Spesifik Antijen

PTEN: Phosphatase and tensin homolog

RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours

REDUCE: Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events

RP: Radikal prostatektomi

RR: Rölatisf Risk

RRP: Retropubik Radikal Prostatektomi

SRT: Salvage radiotherapy

SVI: Seminal vezikül invazyonu

TH: Tümör hücreleri,

TRUS: Transrektal ultrason

USPSTF: US Preventive Services Task Force

GİRİŞ ve AMAÇ

Prostat kanseri (PCa) dünya genelinde, erkeklerde deri kanserinden sonra ikinci en sık görülen kanser ve genel popülasyonda dördüncü en sık görülen kanserdir¹. Yılda 1 250 000 üzerinde vaka ve 350 000 üzerinde ölüm bildirilmiştir. Bu mortalite oranları ile prostat kanseri en yüksek mortaliteye sahip sekizinci kanser olarak saptanmıştır². Otopsi çalışmalarının sistematik bir incelemesi, <30 yaşında PCa prevalansının %5 olduğunu bildirmiştir. Her on yılda olasılık 1,7 kat artmakta ve 79 yaş üzeri popülasyonda prevalans %59'a (%48-71) çıkmaktadır³.

Aile öyküsü ve etnik köken, genetik yatkınlığı düşündüren artan PCa insidansı ile ilişkilidir. Herediter PCa (HPCa), altı ila yedi yıl daha erken hastalık başlangıcı ile ilişkilidir, ancak hastalığın agresifliği ve klinik seyri başka şekillerde farklılık göstermemektedir⁴. Genetik ve epigenetik değişiklikler dahil olmak üzere birçok faktör PCa'nın ortaya çıkmasına neden olur.

Yarım yüzyıldan fazla bir süredir devam eden araştırmalarla, kanserle ilişkilendirilecek çok sayıda sinyal molekülü tanımlamıştır ve bunların regülasyon bozuklukları, hastalığın başlangıcında ve ilerlemesinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Bu sinyal molekülleri arasında Akt, ACLY, Erk, IκB kinaz (IKK), NF-κB, lipokalinler, STAT3, Wnt, TNFα ve TNFα ile indüklenen proteinler vb. bulunur⁵⁻⁸. Bu anahtar molekülleri hedef alan çok sayıda ilacın farklı kanserlere karşı yüksek terapötik potansiyele sahip olduğu tespit edildiğinden, bu tür birkaç molekülün de tanınması ve terapötik değerlere sahip olduğu bulunmuştur⁹⁻¹¹.

Sorcin (Dirençle ilişkili çözünür kalsiyum bağlayıcı protein), kanserlerde çoklu ilaç direncini (MDR) indüklediği bulunduğundan, son zamanlarda kanser araştırmalarında daha fazla dikkat çeken böyle bir sinyal molekülüdür^{12, 13}. Kalsiyum (Ca²⁺) homeostazı, MDR ve kanser gelişimi ile ilişkisi olan kalsiyum (Ca²⁺) bağlayıcı proteinin 22 kDa'lık çözünür, küçük, penta EF ailesi (PEF)'dir^{14, 15}. Sorcin ilk olarak Meyers ve Biedler tarafından vinkristin dirençli Çin hamsteri akciğer hücre hattı DC-3F/VCRd-5 L'de tanımlandı ve Ca²⁺ bağımlı bir şekilde MDR hücrelerinde ilaç atılımını arttırdığı gösterildi¹².

Sorcin birçok insan dokusunda, kemiklerde, kalpte, beyinde, böbreklerde, memede ve deride yüksek seviyelerde eksprese edildiği gösterilmiştir. Sorcin'in lösemi ile mide, over ve meme kanserleri gibi birçok kanserde aşırı eksprese edildiği bulunmuştur¹⁶⁻¹⁸. Sorcin düzeyindeki artış ile proapoptotik mekanizmaların ve mitokondrial apoptozisin azaldığı gösterilmiştir.

Birçok epitelyal tümörde sorcin düzeylerinin arttığı ortaya konmuşken literatür taramalarında henüz prostat kanseri ile sorcin ilişkisi sorgulanmamıştır. Daha önce kolorektal karsinom, meme, over ve birçok epitelyal tümörde overekspresyonu gösterilen sorcinin PCa'da varlığının sorgulanması, sorcin düzeyleri ile hastalık arasındaki ilişkinin takip ya da tedavi kararı alınması hususunda öngörü ortaya koyması açısından yeni bir ışık tutacaktır.

Bu çalışmanın primer amacı; radikal prostatektomi uygulanan prostat kanserli hastalarda serum sorcin düzeyi ve doku sorcin immünohistokimyasal ekspresyonunun histopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması, sekonder amaçları ise patolojik evre ve Gleason skorları ile sorcin düzeyleri arasındaki ilişkinin ortaya konması ve tedavi/aktif izlem kararı için öngörülebilecek bir kestirim değeri oluşturulmasıdır.



GENEL BİLGİLER

EPİDEMİYOLOJİ

Prostat kanseri, 2012 yılında dünya çapında tahmini 1,1 milyon tanı ile erkeklerde en sık teşhis edilen ikinci kanserdir ve teşhis edilen tüm kanserlerin %15'ini oluşturmaktadır. Otopsi tespit edilen PCa sıklığı dünya çapında kabaca aynıdır. Otopsi çalışmalarının sistematik bir incelemesi, <30 yaşında PCa prevalansının %5 olduğunu bildirmiştir (%95 güven aralığı [GA]: %3-8).

PCa tanısının insidansı, farklı coğrafi bölgeler arasında büyük farklılıklar gösterir; en yüksek Avustralya/Yeni Zelanda ve Kuzey Amerika'da (sırasıyla 100.000'de yaşa standardize edilmiş oranlar [ASR] 111,6 ve 97,2) ve Batı ve Kuzey Avrupa'da (ASR'ler 94.9 ve 85), büyük ölçüde prostata özgü antijen (PSA) testinin kullanımı ve yaşlanan popülasyon nedeniyle Doğu ve Güney-Orta Asya'da insidans düşüktür (sırasıyla 10.5 ve 4.5 ASR).

Dünya çapında ölüm oranlarında nispeten daha az varyasyon vardır, ancak oranlar genellikle Afrika kökenli popülasyonlarda yüksektir (Karayip: ASR 29 ve Sahra Altı Afrika: ASR 19 ile 14 arasında değişir), ABD'de orta ve Asya'da çok düşüktür (Güney-Orta Asya: 2,9 ASR)¹⁹.

ETİYOLOJİ

Aile Öyküsü

Aile öyküsü ve etnik köken, genetik yatkınlığı düşündüren artmış PCa insidansı ile ilişkilidir ²⁰, ²¹. PCa'lı erkeklerin yalnızca küçük bir alt popülasyonu gerçek kalıtsal hastalığa sahiptir. Kalıtsal PCa (HPCa), 6 ile 7 yıl daha erken hastalık başlangıcı ile ilişkilidir, ancak hastalığın agresifliği ve klinik seyri başka açılardan farklı görünmemektedir ²².

Büyük bir ABD popülasyon veri tabanında, HPCa (katılımcıların %2,18'inde) herhangi bir PCa tanısı için 2,30, erken başlangıçlı PCa için 3,93, letal PCa için 2,21 ve klinik olarak anlamlı PCa (csPCa) için 2,32 rölatif risk (RR) göstermiştir ²³. HPCa'nın bu artan riskleri, ailesel PCa'dan (soy ağacının aynı tarafında PCa'lı > 2 birinci veya ikinci derece akraba) veya kalıtsal meme ve yumurtalık kanseri ve Lynch sendromu gibi ailesel sendromlardan daha yüksektir. İsveç toplum

temelli bir çalışmada 65 yaşında yüksek riskli PCa olasılığı %11,4 (nüfus riski %1,4'e karşı) idi²⁴.

Germline mutasyonları ve prostat kanseri

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, PCa riskine katkıda bulunan 100'den fazla yaygın duyarlılık lokusu tanımlamıştır^{25, 26}. Klinik kohort çalışmaları, evreden bağımsız olarak germ hattı mutasyonlarının %15 ila %17'si oranlarını bildirmiştir²⁷. Giri et al. ABD genelinde multigen testi yapılan metastatik hastalığı olmayan PCa'lı erkeklerden alınan klinik genetik verileri inceledi²⁷. Yazarlar, PCa'lı erkeklerin %15,6'sının test edilen genlerde (BRCA1, BRCA2, HOXB13, MLH1, MSH2, PMS2, MSH6, EPCAM, ATM, CHEK2, NBN ve TP53) patojenik varyantlara sahip olduğunu ve erkeklerin %10,9'unun DNA onarım genlerindeki germ line patojenik varyantları olduğu bildirilmiştir. Patojenik varyantlar en yaygın olarak BRCA2 (%4,5), CHEK2 (%2,2), ATM (%1,8) ve BRCA1'de (%1,1) tanımlanmıştır. Sekiz ve üzerinde Gleason skor varlığı, DNA onarım patojenik varyantları ile önemli ölçüde ilişkiliydi (OR 1,85 [%95 GA: 1,22–2,80], p = 0.004).

Risk faktörleri

Çok çeşitli ekzojen/çevresel faktörlerin, PCa geliştirme riski ile ilişkili olduğu veya latent PCa'dan klinik PCa'ya ilerleme için etiyolojik olarak önemli olduğu tartışılmıştır²⁸. Japon erkekleri, Batı dünyasındaki erkeklere kıyasla daha düşük PCa riskine sahiptir. Bununla birlikte, Japonya'dan Kaliforniya'ya taşınan Japon erkeklerinde, PCa riskleri artar, bu risk Amerikalı erkeklerinkine yaklaşır ve çevresel veya diyet faktörlerinin rolünü ima eder²⁹. Bununla birlikte, şu anda bilinen hiçbir etkili önleyici diyet veya farmakolojik müdahale yoktur.

Metabolik sendrom

Metabolik sendrom (MetS) hipertansiyonunun (p = 0,035) ve bel çevresinin > 102 cm (p = 0,007) tek bileşenleri, önemli ölçüde daha yüksek PCa riski ile ilişkilendirilmiştir, ancak bunun aksine, > 3 MetS bileşenine sahip olmak, azaltılmış bir risk ile ilişkilidir (OR: 0,70, %95 GA: 0,60–0,82)³⁰.

Diyabet/metformin

Popülasyon düzeyinde, metformin kullanıcıları (ancak diğer oral hipoglisemik ajanlar değil), hiç kullanmayanlara kıyasla PCa tanısı riskinde azalma olduğu bulundu (düzeltilmiş OR: 0,84, %95 GA: 0,74–0,96)³¹. Dutasterid Reduction by Prostat Cancer Events (REDUCE)

çalışmasının 540 diyabetik katılımcısında, metformin kullanımı PCa ile anlamlı bir şekilde ilişkili değildi ve bu nedenle önleyici bir önlem olarak tavsiye edilmedi (OR: 1,19, p = 0,50) ³².

Kolesterol/statinler

On dört büyük prospektif çalışmanın meta-analizi, kandaki toplam kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyeleri ile genel PCa veya yüksek dereceli PCa riski arasında bir ilişki göstermedi ³⁰. REDUCE çalışmasından elde edilen sonuçlar da statinlerin PCa riski üzerinde önleyici bir etkisi olduğunu göstermedi ³².

Obezite

REDUCE çalışmasında obezite, çok değişkenli analizlerde düşük dereceli PCa riski ile ilişkilendirildi (OR: 0.79, p = 0,01), ancak yüksek dereceli PCa riski arttı (OR: 1,28, p = 0,042) ³³. Bu etki, genetik olarak yüksek boy veya VKİ'den ziyade boy/vücut kitle indeksinin (VKİ) önemli belirleyici olması ile açıklanmaktadır ³⁴.

SINIFLANDIRMA VE EVRELEME SİSTEMLERİ

Sınıflandırma

Bir tümör sınıflandırma sisteminin amacı, benzer klinik sonucu olan hastaları bir araya getirmektir. Bu, nispeten homojen hasta popülasyonları üzerinde klinik araştırmaların tasarlanmasına, dünyadaki farklı hastanelerden elde edilen klinik ve patolojik verilerin karşılaştırılmasına ve bu hasta popülasyonlarının tedavisi için tavsiyelerin geliştirilmesine olanak tanır. PCa evrelemesi için 2017 Tümör, Lenf Nodu, Metastaz (TNM) sınıflandırması ve esasen D'Amico'nun PCa sınıflandırma sistemine dayanan EAU risk grubu sınıflandırması kullanılmıştır ³⁵. İkinci sınıflandırma, radikal prostatektomi (RP) veya eksternal ışın radyoterapisi (EBRT) sonrasında benzer biyokimyasal nüks (BCR) riski taşıyan hastaların gruplandırılmasına dayanmaktadır. Multiparametrik rezonans görüntüleme ve hedefe yönelik biyopsi, risk sınıflandırma sistemlerinde bir aşama kaymasına neden olabilir ³⁵.

Klinik T evresi sadece DRE bulgularına atıfta bulunur; lokal görüntüleme bulguları TNM sınıflandırmasında dikkate alınmaz. Patolojik evreleme (pTNM) histopatolojik doku değerlendirmesine dayanır ve klinik evre T1 ve T2 alt evreleri dışında büyük ölçüde klinik TNM ile paralellik gösterir. Patolojik evreler pT1a/b/c yoktur ve RP sonrası histopatolojik olarak doğrulanmış organa sınırlı PC'ler patolojik evre pT2'dir. Mevcut Uluslararası Kansere Kontrolü Birliği (UICC) artık pT2 alt aşamalarını tanımamaktadır ³⁶.

Tablo-1: Prostat kanserinin evrelemesinde Tümör, Nod, Metastaz (TNM) sınıflaması

T - Primer Tümör (Parmakla rektal muayeneye göre evreleme)	
TX	Primer tümör değerlendirilememiştir
T0	Primer tümör için kanıt yok
T1	Klinik olarak saptanamayan, palpasyon ile tespit edilemeyen tümör T1a: Doku rezeksiyonu ile, rastlantısal histolojik bulgu olarak doku örneklerinin %5'inden azında saptanmış tümör T1b: Doku rezeksiyonu ile, rastlantısal histolojik bulgu olarak doku örneklerinin %5'inden fazlasında saptanmış tümör T1c: Yüksek 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
N – Bölgesel Lenf Düğümleri	
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilememiş
N0	Bölgesel lenf düğümü metastazı yok
N1	Bölgesel lenf düğümü metastazı var
M - Uzak Metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var M1a: Bölgesel olmayan lenf düğüm(ler)i M1b: Kemik metastaz(lar)ı M1c: Diğer alan metastaz(lar)ı

Gleason skoru ve International Society of Urological Pathology 2014

Orijinal Gleason derecelendirme sisteminde, histolojik tümör yapısına dayalı 5 Gleason derecesi (1-5 arasında değişen) ayırt edildi, ancak 2005 ve müteakip 2014 Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) Gleason skoru (GS) modifikasyonları Gleason dereceleri 1 ve 2 tanesi elendi ^{37,38}. Biyopsi ile saptanan PCa'nın 2005 ISUP modifiye GS'si, en kapsamlı (birincil) paternin Gleason derecesini ve eğer ikisi varsa, en yaygın ikinci (ikincil) paterni içerir. Bir model mevcutsa, GS'yi elde etmek için iki katına çıkarılması gerekir. Üç derece için biyopsi GS, kapsamına bakılmaksızın en yaygın derece artı en yüksek dereceyi içerir. İntraduktal karsinomun derecesi de GS'ye dahil edilmelidir ³⁹. Her biyopsi için karsinom özelliklerinin raporlanmasına ek olarak, karsinom pozitif biyopsilere dayalı genel (veya global) bir GS sağlanabilir. Global GS, tüm prostat biyopsilerinden alınan her derecenin kapsamını hesaba katar. 2014 ISUP onaylı derecelendirme sistemi ³⁸, PCa notlarının sayısını 1'den 5'e kadar sınırlar:

1. PCa derecelendirmesini diğer karsinomların derecelendirmesiyle aynı hizaya getirilmeli
2. En yüksek düzeyde farklılaşmış PC'lerin bir GS 6'ya sahip olması anormalliğini ortadan kaldırılmalı
3. GS 7(3+4) ve 7(4+3) PCa arasındaki klinik olarak oldukça anlamlı ayrımı daha fazla tanımlanmalıdır.

Tablo-2: Lokalize ve lokal ileri evre prostat kanseri için EAU biyokimyasal nüks risk grupları

Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	
PSA < 10 ng/ mL ve GS < 7 (ISUP 1) ve cT1-2a	PSA 10-20 ng/ mL veya GS 7 (ISUP 2/3) veya cT2b	PSA > 20 ng/mL veya GS >7 (ISUP4/5) veya cT2c	Herhangi PSA herhangi GS (herhangi ISUP evresi) T3-4 veya cN+
Lokalize			Lokal ileri

Evrelemenin prognostik önemi

Sonuç parametresi olarak hastalık sağkalımını kullanan çeşitli risk sınıflandırma araçlarının karşılaştırılması, EAU ve D'Amico risk sınıflandırması dahil olmak üzere 3 aşamalı sistemlerin MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) nomogramlarından, CAPRA skorundan ve 5 aşamalı CPG (Cambridge Prognostic Groups) sisteminden daha düşük

olduğunu ortaya koydu ⁴⁰. Benzer şekilde, sağkalımın sonuç parametresi olarak yaş, cT, cN, ISUP derecesi, pozitif çekirdek yüzdesi ve PSA'yı temel alan 9 skor bir risk klinik prognostik evre grubu sistemi girdi değişkenleri olarak kullanılması, cerrahi veya radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda risk sınıflandırmasını daha da iyileştirdi ⁴¹.

TANI DEĞERLENDİRME

Tarama ve erken teşhis

Nüfus veya toplu tarama, 'asemptomatik erkeklerin (risk altındaki) sistematik muayenesi' olarak tanımlanır ve genellikle sağlık yetkilileri tarafından başlatılır. Eş-birincil hedefler şunlardır:

- PCa'ya bağlı mortalitede azalma;
- Yaşam yıllarında QoL'ye göre ayarlanmış kazanç (QALY'ler) ile ifade edilen, sürdürülen bir QoL.

Prostat kanseri ölüm eğilimleri, sanayileşmiş dünyada ülkeden ülkeye geniş ölçüde değişmektedir. Çoğu Batı ülkesinde PCa'ya bağlı ölüm azalmıştır, ancak düşüşün büyüklüğü ülkeler arasında değişmektedir. Şu anda, PCa taraması ürolojik literatürdeki en tartışmalı konulardan biri olmaya devam etmektedir ⁴².

Erken teşhis için bireyselleştirilmiş, riske göre uyarlanmış bir strateji, hala önemli bir aşırı teşhis riskiyle ilişkilendirilebilir. Aşırı tedaviyi azaltmanın tek yolunun tanı ve aktif tedavi arasındaki bağı koparmanın, bunu talep eden erkekler için bireysel erken tanının potansiyel faydasını sürdürmeye devam etmek olduğunu hatırlamak önemlidir ⁴³.

PCa'ya sahip olma riski yüksek olan erkekler, > 50 yaş ⁴⁴ veya ailesinde PCa (baba veya kardeş)⁴⁵ veya Afrika kökenli ⁴⁶ olan 45 yaş üstü kişilerdir. Afrika kökenli erkeklerin daha fazla ilerlemiş hastalık teşhisi konması daha olasıdır ⁴⁷ ve prostatektomiden sonra beyaz ırktan erkeklere kıyasla iyileşme daha sık olmuştur (%49'a karşı %26) ⁴⁸.

Germline mutasyonları, agresif PCa, yani BRCA2 ⁴⁹ gelişme riskinin artmasıyla ilişkilidir. Erkek BRCA1 ve 2 taşıyıcılarında prostata özgü antijen taraması, mutasyon olmayan taşıyıcılara kıyasla daha genç yaşta daha önemli kanserler saptadı ^{50, 51}.

Başlangıç PSA'sı 40 yaş altında ≥ 1 ng/mL ve 60 yaş altında ≥ 2 ng/mL olan erkekler, birkaç dekat sonra PCa metastazı veya PCa'dan ölüm riski altındadır ^{52, 53}.

Kalıtsal prostat kanseri için genetik test

Germline mutasyonları, agresif PCa'nın gelişimini tetikleyebilir. Bu nedenle, kişisel veya ailesinde PCa veya DNA onarım gen mutasyonlarından kaynaklanan diğer kanser türleri öyküsü olan aşağıdaki erkekler germ hattı testi için düşünülmelidir:

- Metastatik PCa'lı erkekler;
- Yüksek riskli PCa'lı erkekler ve bir aile üyesi <60 yaşında PCa tanısı almış;
- Birden fazla aile üyesi PCa olan ve <60 yaş klinik anlamlı PCa teşhisi konmuş erkekler veya bir aile üyesi PCa nedeniyle ölmüş olanlar;
- Ailede yüksek riskli germ hattı mutasyonları veya ailede birden fazla kanser öyküsü olan erkekler.

Klinik tanı

Prostat kanserinden genellikle DRE ve/veya PSA düzeyleri temelinde şüphelenilir. Kesin tanı, prostat biyopsi korlarında adenokarsinomun histopatolojik olarak doğrulanmasına bağlıdır.

Dijital rektal muayene

Çoğu PCa periferik bölgede bulunur ve hacim > 0,2 mL olduğunda DRE tarafından tespit edilebilir. Vakaların ~%18'inde PCa, PSA seviyesinden bağımsız olarak yalnızca şüpheli DRE ile saptanır⁵⁴. PSA düzeyi < 2 ng/mL olan hastalarda şüpheli bir DRE, %5-30'luk bir pozitif prediktif değere (PPV) sahiptir⁵⁵. Anormal bir DRE, daha yüksek bir ISUP derecesi riski ile ilişkilidir ve biyopsi için bir göstergedir^{56,57}.

Prostat spesifik antijen

PSA'nın serum belirteci olarak kullanılması, PCa tanısında devrim yaratmıştır⁵⁸. Prostata özgü antijen iyi bir belirteç olmasına rağmen organa özgüdür, ancak kansere özgü değildir; bu nedenle, iyi huylu prostat hiperplazisi (BPH), prostatit ve diğer kötü huylu olmayan durumlarda yüksek olabilir. Bağımsız bir değişken olarak PSA, kanserin DRE veya transrektal ultrasondan (TRUS) daha iyi bir öngördürücüsüdür⁵⁹.

PSA'yı ölçmek için tanımlanmış, üzerinde anlaşmaya varılmış standartlar yoktur⁶⁰. Bu, daha yüksek PCa olasılığını gösteren daha yüksek seviyelere sahip sürekli bir parametredir. Pek çok erkek, düşük serum PSA'sına sahip olmasına rağmen PCa'yı barındırabilir⁶¹.

PSA dansitesi

Prostata özgü antijen dansitesi, prostat hacmine bölünen serum PSA seviyesidir. PSA dansitesi ne kadar yüksekse, PCa'nın klinik olarak anlamlı olma olasılığı o kadar yüksektir.

PSA hızı ve ikiye katlama süresi

PSA kinetiğini ölçmenin iki yöntemi vardır:

- PSA hızı (PSAV): serum PSA'sında yıllık mutlak artış (ng/mL/yıl) ⁶²;
- PSA ikiye katlama süresi (PSA-DT): PSA düzeyinin ikiye katlanana kadar geçen süre ⁶³.

Prostata özgü antijen hızı ve PSA-DT, PCa tedavisinde prognostik bir role sahip olabilir, ancak diğer faktörler (toplam prostat hacmi ve BPH), PSA belirlemeleri arasındaki farklı aralıklar ve PSAV ve PSA- hızlanması/yavaşlaması nedeniyle sınırlı tanısal kullanıma sahiptir.

Serbest/total PSA oranı

Serbest/total (f/t) PSA, birkaç preanalitik ve klinik faktörden (örn. 4°C'de ve oda sıcaklığında serbest PSA'nın kararsızlığı, değişken test özellikleri ve eşlik eden BPH) olumsuz etkilenebileceğinden dikkatli kullanılmalıdır^{64,65}. On dört çalışmayı içeren sistematik bir derleme, PSA'sı 4-10 ng/mL olan erkeklerde %70'lik bir havuzlanmış duyarlılık bulmuştur ⁶⁶. Toplam serum PSA > 10 ng/mL ise veya bilinen PCa'nın takibi sırasında serbest/toplam PSA klinik olarak kullanılmaz. f/t PSA'nın klinik değeri, MRG'yi içeren yeni tanı yollarının ışığında sınırlıdır.

Prostat kanserinde biyobelirteçler

Kan bazlı biyobelirteçler: PHI/4K skoru/IsoPSA

ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı Prostat Sağlık İndeksi (PHI) testi (serbest ve toplam PSA ve [-2]pro-PSA izoformunu birleştirir) dahil olmak üzere, serum veya plazmadaki kallikrein panelini ölçen çeşitli testler artık ticari olarak mevcuttur. [p2PSA]) ve dört kallikrein (4K) skor testi (yaş, DRE ve önceki biyopsi durumuna ek olarak serbest, intakt ve toplam PSA ve kallikrein benzeri peptidaz 2 [hK2] ölçümü). Her iki test de PSA testi yapılan erkeklerde gereksiz prostat biyopsilerinin sayısını azaltmayı amaçlamaktadır. Birkaç çok merkezli çalışmada, hem PHI hem de 4K skor testinin, 2-10 ng/mL arasında PSA'ya sahip erkeklerde klinik anlamlı PCa'nın gelişmiş bir tahmini ile f/t PSA PCa saptamasından daha iyi performans

gösterdiğini bildirilmiştir ⁶⁷⁻⁶⁹. Bire bir karşılaştırmada her iki test de eşit olarak test doğruluğu ortaya konmuştur ⁷⁰.

İdrar biyobelirteçleri: PCA3/SelectMDX/Mi Prostat skoru (MiPS)/ExoDX

Prostat kanseri geni 3 (PCA3), DRE sırasında üç kez prostat masajından sonra elde edilen idrar örneğinde saptanabilen, aşırı eksprese edilmiş uzun kodlamayan bir RNA (lncRNA) biyobelirteçtir. PCA3 için ticari olarak temin edilebilen ProgenSA idrar testi, pozitif biyopsiler için eğri altına kalan alan (AUC) altında önemli artışlar gösterdiğinden, yüksek PSA'lı erkeklerde PCa'nın saptanması için total ve serbest PSA'dan üstündür ⁷¹⁻⁷³. PCA3 puanı PCa hacmi ile artar, ancak ISUP derecesini bağımsız olarak tahmin edip etmediği konusunda çelişkili veriler vardır ⁷⁴. Şu anda, ProgenSA testinin ana endikasyonu, başlangıçta negatif bir biyopsiden sonra tekrar biyopsinin gerekli olup olmadığını belirlemektir, ancak bu amaç için klinik etkinliği belirsizdir ⁷⁵. Wei et al. yüksek özgüllük (%91) ve %80'lik bir PPV ile birincil biyopside 60'lık bir kestirim değerinde %42 duyarlılık göstermiş ve bu nedenle, testin birincil test olarak kullanılabileceğini savunmuştur ⁷⁶.

SelectMDX testi benzer şekilde idrardan mRNA biyobelirteç izolasyonuna dayanır. HOXC6 ve DLX1 mRNA düzeylerinin varlığı, hem biyopside PCa varlığı hem de yüksek riskli kanser varlığı riskinin bir tahminini sağlamak için değerlendirilir ⁷⁷.

TMPRSS2-ERG füzyonu, transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) ve ERG geninin bir füzyonu, PCa'ların %50'sinde saptanabilir. PCA3 ekspresyonuna ve serum PSA'sına (Mi(chigan)Prostat Skoru [MiPS]) idrarda TMPRSS2-ERG tespiti eklendiğinde, kanser tahmini artış göstermiştir ⁷⁸. Kanser hücreleri tarafından salgılanan eksozomlar, yüksek dereceli PCa için tanısal mRNA içerebilir ^{79, 80}. ExoDx Prostat IntelliScore idrar eksozom testinin kullanılması, standart bakımla karşılaştırıldığında gereksiz biyopsilerin %27'sinin önlenmesini sağlamıştır. Ancak şu anda hem MiPS puanı hem de ExoDx testi araştırma amaçlı olarak kabul edilmektedir.

Tekrar biyopsi için seçim testleri

Önceden negatif biyopsisi olan yüksek PCa riski olan erkeklerde, ProgenSA-PCA3 ve SelectMDX DRE idrar testleri, serum 4Kscore ve PHI testleri veya doku bazlı epigenetik test (ConfirmMDx) ile ek bilgiler elde edilebilir. PHI, ProgenSA PCA3 ve SelectMDX'in daha önce biyopsisi negatif olan erkeklerde tekrar biyopsi alınmasına karar vermedeki rolü belirsizdir ve muhtemelen maliyet etkin değildir ⁷⁵. ConfirmMDx testi, bir PCa odağının yakınındaki iyi

huylu prostat dokusunun belirgin epigenetik değişiklikler gösterdiği konseptine dayanmaktadır. Biyopsi sırasında PCa'nın gözden kaçırılması durumunda, benign dokuda epigenetik değişikliklerin gösterilmesi karsinom varlığını gösterir. ConfirmMDX testi, benign prostat dokusundaki üç genin (Metillenmiş APC, RASSF1 ve GSTP1) promotör bölgelerinin metilasyon seviyesini ölçer. Çok merkezli bir çalışma, her üç belirteçte metilasyon olmadığında %88'lik bir NPV bulmuştur ve bu, tekrar biyopsiden kaçınılabileceğini desteklemektedir⁸¹. Sınırlı mevcut veriler ve mpMRI'nin tümör tespitindeki rolünün hesaba katılmadığı gerçeği göz önüne alındığında, özellikle biyopsi öncesi mpMRI'nin mevcut kullanımı ışığında, ConfirmMDX'in rutin uygulamasına ilişkin herhangi bir öneri yapılamaz.

Biyopsi

Prostat biyopsisi ihtiyacı, PSA düzeyine, diğer biyobelirteçlere ve/veya şüpheli DRE ve/veya görüntülemeye bağlıdır. Yaş, olası komorbidite ve terapötik sonuçlar da önceden düşünülmeli ve tartışılmalıdır ⁸². Risk sınıflandırması, gereksiz biyopsileri azaltmak için potansiyel bir araçtır.

Sınırlı PSA yükselmesi tek başına hemen biyopsi yapılmasını gerektirmemelidir. Prostata özgü antijen seviyesi birkaç hafta sonra, aynı laboratuvarında standart koşullar altında (yeni ejakülasyon, manipülasyon ve idrar yolu enfeksiyonu [İYE'ler] yok) aynı tahlil kullanılarak doğrulanmalıdır ^{83, 84}. Asemptomatik bir hastada PSA'yı düşürmek için ampirik antibiyotik kullanımı yapılmamalıdır.

Ultrason kılavuzluğunda biyopsi standart yaklaşımdır. Prostat biyopsisi, transrektal veya transperineal yaklaşımla yapılır. MRG ile önceden görüntüleme yapılmadan gerçekleştirildiğinde kanser saptama oranları, iki yaklaşım arasında karşılaştırılabilir ⁸⁵, ancak bazı kanıtlar transperineal yolla enfeksiyon riskinin azaldığını düşündürmektedir ^{86,87}. Prostatın transüretral rezeksiyonu (TURP), kanser tespiti için bir araç olarak kullanılmamalıdır ⁸⁸.

Tekrar Biyopsi

Tekrar biyopsi için endikasyonlar şunlardır:

- Yükselen ve/veya sürekli yüksek PSA
- Şüpheli DRE, %5-30 PCa riski ^{54, 55};
- Soliter bir bulgu olarak intraduktal karsinom, >%90 ilişkili yüksek dereceli PCa riski ⁸⁹;
- Pozitif mpMRI bulguları

Atipik küçük asiner proliferasyon ve yaygın yüksek dereceli PIN tanısı konulduktan sonra tekrar biyopsi yapılması önerisi, 6-10 kor biyopsi protokolü kullanan sistematik biyopsiler üzerine daha önceki çalışmalara dayanmaktadır.

Güncel bir biyopsi serisinde, atipik küçük asiner proliferasyon tanısından sonra takip biyopsisinden sonra bir klinik anlamlı PCa bulma olasılığı sadece %6 idi ⁹⁰.

Satürasyon biyopsisi

Satürasyon tekrar biyopsisi (> 20 kor) ile saptanan PCa insidansı %30-43'tür ve daha önceki biyopsiler sırasında örneklenen kor sayısına bağlıdır ⁹¹. Satürasyon biyopsisi, PCa'nın ek %38'ini saptayan transperineal teknikle yapılabilir. İdrar retansiyonu riski %1,2 ile %10 arasında değişmektedir ⁹²⁻⁹⁵.

Klinik Evreleme

T-evreleme

Risk tablosunda kullanılan cT kategorisi yalnızca DRE bulgusuna atıfta bulunur. Lokal evreleme için görüntüleme parametreleri ve biyopsi sonuçları şimdiye kadar risk kategorisi sınıflandırmasının bir parçası değildir ⁹⁶.

TRUS

Transrektal ultrason, organa sınırlı hastalığı öngörmeye DRE'den daha duyarlı değildir⁹⁷. Bazı tek merkezli çalışmalar, 3D TRUS veya renkli Doppler kullanılarak lokal evrelemede iyi sonuçlar bildirmiştir, ancak bu iyi sonuçlar büyük ölçekli çalışmalarla doğrulanmamıştır ^{98,99}.

MR Görüntüleme

MRG'de lokal evreleme için T2 ağırlıklı görüntüleme en kullanışlı yöntem olmaya devam etmektedir. 1,5 Tesla, MRI iyi bir özgüllüğe sahiptir, ancak T3 evrelerini saptamak için düşük duyarlılığa sahiptir. Bir meta-analizden toplanan veriler, 0,57 (%95 GA: 0,49–0,64) ve 0,91 (%95 GA: 0,88–0,93), 0,58 (%95 GA: 0,47–0,68) ve 0,96 duyarlılık ve özgüllük göstermiştir¹⁰⁰. Manyetik rezonans görüntüleme, mikroskopik EPE'yi tespit edemez. Periprostatik yağ içindeki yayılım yarıçapı ile duyarlılığı artar. Bir çalışmada, yayılım yarıçapı < 1 mm'den > 3 mm'ye yükseldiğinde EPE saptama oranı %14'ten %100'e yükselmiştir ¹⁰¹. Başka bir çalışmada, cT3 evresini saptamak için MRI duyarlılığı, özgüllüğü ve doğruluğu fokal (yani mikroskopik) EPE için sırasıyla %40, %95 ve %76 ve yaygın EPE için %62, %95 ve %88 idi ¹⁰².

T2 ağırlıklı görüntülemeye ek olarak yüksek alan gücü (3 Tesla) veya fonksiyonel görüntülemenin kullanılması, EPE veya SVI tespiti için duyarlılığı artırır ¹⁰⁰ ancak okuyucunun deneyimi büyük önem taşır ¹⁰³.

Lenf Nodu-evreleme

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

Abdominal BT ve T1-T2 ağırlıklı MRG, LN çapı ve morfolojisini kullanarak nodal invazyonu dolaylı olarak değerlendirir. Bununla birlikte, metastatik olmayan LN'lerin boyutu geniş ölçüde değişir ve LN metastazlarının boyutuyla örtüşebilir.

Genellikle kısa eksen pelvis içinde > 8 mm ve pelvis dışında > 10 mm olan LN'ler malign olarak kabul edilir. Bu eşikleri azaltmak duyarlılığı artırır ancak özgüllüğü azaltır. Sonuç olarak, ideal boyut eşiği belirsizliğini korumaktadır ¹⁰⁴. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG duyarlılığı %40'tan azdır ¹⁰⁴. Pelvik LN diseksiyonu yapılan 1.091 hastadan oluşan çok merkezli bir veri tabanında, BT duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %8,8 ve %98 idi ¹⁰⁵. ISUP derecesi < 4 kanser, PSA < 20 ng/mL veya lokalize hastalığı olan hastalarda BT ile mikroskopik LN invazyonunun saptanması < %1'dir ^{106, 107}.

Difüzyon ağırlıklı MRG (DW-MRI) normal boyuttaki düğümlerdeki metastazları saptayabilir, ancak negatif DW-MRI LN metastazlarının varlığını ekarte edemez ¹⁰⁸.

M-evreleme

Kemik taraması

^{99m}Tc-Kemik taraması, PCa'nın kemik metastazlarını değerlendirmek için en yaygın kullanılan yöntem olmuştur ¹⁰⁹. Kemik taramasının tanı değeri, PSA düzeyi, klinik evre ve tümör ISUP derecesinden önemli ölçüde etkilenir ve bu üç faktör, 853 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada kemik taraması pozitifliğinin bağımsız öngörücüleri olarak saptanmıştır ¹¹⁰.

Yirmi üç farklı seride ortalama kemik taraması pozitiflik oranı, PSA düzeyi < 10 ng/mL olan hastalarda %2,3, PSA düzeyi 10,1 ile 19,9 ng/mL arasında olan hastalarda %5,3 ve PSA düzeyi 20,0-49,9 ng/mL olan hastalarda %16,2 idi. Organa sınırlı kanserli erkeklerde pozitiflik oranı %6,4 ve lokal ileri kanserli erkeklerde %49,5 idi. Tespit oranları ISUP derece 2 ve > 3 için sırasıyla %5,6 ve %29,9 idi ¹⁰⁴. İki çalışmada, majör Gleason paterninin 4 olması, pozitif kemik taramasının önemli bir öngördürücüsü olarak bulunmuştur ^{111, 112}. PSA düzeyi, ISUP derecesi veya klinik evreden bağımsız olarak semptomatik hastalarda kemik taraması yapılmalıdır.

Prostata spesifik membran antijen bazlı PET/CT

On iki çalışmayı içeren sistematik bir derleme (n = 322), ilk evreleme için 68Ga-PSMA PET/BT duyarlılığında yüksek varyasyon bildirmiş (aralık, lezyon başına analizde %33-92 ve hasta başına analizde %33-99 medyan duyarlılık %66 -91), iyi bir özgüllükle (lezyon başına %82-100 ve hasta başına %67-99), çoğu çalışmada geleneksel görüntüleme modalitelerine (kemik taraması ve BT) göre artan saptama oranları gösterilmiştir ¹¹³.

Prospektif çok merkezli bir çalışmada, birincil evreleme için sevk edilen 108 orta ve yüksek riskli hastada PSMA PET/BT öncesi ve sonrası tedavi yaklaşımındaki değişiklikleri değerlendirilmiştir. Konvansiyonel evreleme ile karşılaştırıldığında, hastaların sırasıyla %25 ve %6'sında ek LN'ler ve kemik/viseral metastazlar saptanmıştır ¹¹⁴; tedavi karar değişikliği hastaların %21'inde meydana gelmiştir. Yakın tarihli bir retrospektif inceleme, 1.253 hastada (yüksek riskli hastalık %49,7) ilk evrelemede 68Ga-PSMA tarafından tanımlanan metastaz riski araştırıldı. Metastatik hastalık, PSA düzeyi < 10 ng/mL olan %8,2 ve PSA düzeyi > 20 ng/mL olan %43 dahil olmak üzere erkeklerin %12,1'inde PSMA PET/BT ile tanımlandı. Yüz yedi erkekte lenf nodu metastazlarından şüphelenildi ve %47,7'si ePLND sınırlarının dışındaydı. %4,7'sinde kemik metastazı tespit edildi. Orta riskli erkeklerde PCa metastazları hastaların %5,2'sinde, yüksek riskli hastalıkta ise hastaların %19,9'unda tanımlandı.

Tedavi modaliteleri

Ertelenmiş tedavi (aktif sürveyans/watchful waiting)

Lokalize hastalıkta, lokal tedaviden herhangi bir fayda için en az 10 yıllık bir yaşam beklentisi olması gerektiği kabul edilir. OS ve CSS son noktaları ile 25 yıla kadar takipte lokal tedavi görmemiş hastalara ilişkin veriler mevcuttur. Birkaç seri, 10 yılda %82-87 ¹¹⁵⁻¹¹⁷ ve T1/T2 ve ISUP derecesi < 2 PCa için %80-95 tutarlı bir CSS oranı göstermiştir. On beş yıldan fazla verileri olan üç çalışmada, DSS %80, %79 ve %58 ^{116, 118} ve iki tanesi 20 yıllık CSS oranlarını sırasıyla %57 ve %32 olarak bildirilmiştir. Ek olarak, ISUP derece 1 olarak sınıflandırılan birçok hasta artık 2005 Gleason sınıflandırmasına dayalı olarak ISUP derece 2-3 olarak sınıflandırılacaktır, bu da yukarıda belirtilen sonuçların minimum olarak kabul edilmesi gerektiğini düşündürmektedir. İyi, orta ve kötü diferansiye tümörleri olan hastalarda 10 yıllık CSS oranları sırasıyla %91, %90 ve %74 olup, havuzlanmış analizden elde edilen verilerle koreledir ¹¹⁹.

Aktif sürveyans, klinik olarak lokalize PCa'lı ve acil tedavi gerektirmeyen erkeklerde gereksiz tedaviden kaçınmayı amaçlar, ancak aynı zamanda sonunda tedavi edenlerde iyileştirici tedavi için doğru zamanlamayı sağlar ¹²⁰. Hastalar, PSA testi, klinik muayene, mpMRG görüntüleme ve tekrarlayan prostat biyopsilerinden oluşan düzenli takip ile yapılandırılmış sürveyans programları aracılığıyla yakın gözetim altında kalır ve küratif tedavi, hala potansiyel olarak yaşamı tehdit eden hastalığa işaret eden önceden tanımlanmış eşikler tarafından yönlendirilir. Hasta tedavi edilebilir, ancak bireysel yaşam beklentisi göz önüne alınmalıdır.

Bekle gör (watchful waiting), başlangıçtan itibaren küratif tedavi için uygun olmadığı düşünülen hastalar için konservatif tedavi anlamına gelir ve hastalar, hastalıkla ilgili şikayetlerle lokal veya sistemik progresyon gelişimi için klinik olarak izlenir ve bu aşamada daha sonra duruma göre palyatif olarak tedavi edilirler.

Radikal prostatektomi

Herhangi bir yaklaşımla RP'nin amacı, mümkün olduğunda pelvik organ fonksiyonunu korurken kanserin eradike edilmesidir ¹²¹. Prosedür, tüm prostatın kapsülü sağlam olarak seminal veziküller ile çıkarılmasını ve ardından veziko-üretral anastomozu içerir. Cerrahi yaklaşımlar perineal ve retropubik açık yaklaşımlardan laparoskopik ve robotik yardımcı tekniklere doğru genişlemiştir; anastomozlar, yaklaşturma sütürlerinden, doğrudan görüş ve dorsal venöz kompleksin (DVC) ve kavernoöz sinirlerin anatomisinin haritalanması altında sürekli sütür su geçirmez anastomozlara dönüşmüştür. Bu gelişme görselliğin mükemmelleşmesi ve erektil fonksiyonun korunmasında katkı sağlamıştır ¹²².

Cerrahi teknikler

Prostatektomi açık, laparoskopik veya robot yardımcı (RARP) yaklaşımlarla yapılabilir. Young tarafından 1904'te açıklanan ilk açık RP tekniği perine yoluyla ¹²² ancak pelvik LN'lere erişim eksikliği tekniğin dezavantajıydı. Perineal RP sırasında lenfadenektomi gerekiyorsa, ayrı bir açık retropubik veya laparoskopik yaklaşımla yapılmalıdır. Açık retropubik yaklaşım, 1982'de Walsh tarafından DVC'nin anatomik tanımını takiben popüler hale getirildi. Bu yaklaşım kavernoöz sinirlerin daha kolay vizualizasyonuna ve bilateral sinir koruyucu prosedüre izin verdi ¹²³. Bu, perineal RP'nin popüleritesinin azalmasına ve nihayetinde 1997'de retropubik prensipler kullanılarak bildirilen, ancak transperitoneal olarak gerçekleştirilen ilk laparoskopik RP'ye yol açtı ¹²⁴. İlk 9 vaka, tekniğin önemli teknik ve ergonomik zorluklarının bir göstergesi olarak ortalama 9,4 saattir. En son olarak, RARP 2002'de Binder tarafından da Vinci Surgical System® kullanılarak tanıtıldı ¹²⁵. Bu teknoloji, laparoskopik RP'nin minimal

invaziv avantajlarını, gelişmiş cerrah ergonomisi ve veziko-üretal sütür rekonstrüksiyonunda daha fazla teknik kolaylık ile birleştirdi.

Robotik anterior ve Retzius koruyucu diseksiyon

Robot yardımcı RP tipik olarak anterior yaklaşımla gerçekleştirildi, önce Retzius boşluğunu ortaya çıkarmak için mesane düşürüldü. Bununla birlikte, prostatı çevreleyen yapıları desteklemek için yaralanmayı en aza indirmek için posterior yaklaşım (Retzius koruyucu [RS-RARP]) kullanılmıştır.

Galfano ve arkadaşları, ilk olarak 2010'da RS-RARP'yi tanımladı ¹²⁶. Bu yaklaşımda, önce SV'ler kesilerek prostatın arkasında kaudal olarak ilerlenip, posterior alanda Douglas poşunda diseksiyona başlanır. Tüm ön destek yapılarından kaçınılır, bu da erken postoperatif kontinans için varsayımsal mekanizmaya yol açar. Retzius-koruyucu-RARP böylece açık perineal yaklaşımla aynı potansiyel avantajı sunar, ancak perineal kas sisteminde hasar yaratmaz.

Pelvik lenf nodu diseksiyonu

Yakın tarihli bir sistematik derleme, RP sırasında PLND gerçekleştirmenin sağkalım dahil onkolojik sonuçları iyileştirmede başarısız olduğunu göstermiştir ¹²⁷. Ayrıca, bir randomize kontrollü çalışmada, erken onkolojik sonuçlar üzerinde sınırlı bir PLND'ye karşı genişletilmiş PLND yaklaşımının bir faydasını gösteremedi ¹²⁸. Ancak, genişletilmiş LND'nin evreleme ve prognoz için şu anda mevcut başka herhangi bir prosedürle eşleştirilemeyen önemli bilgiler sağladığı genel olarak kabul edilmektedir ¹²⁷.

Genişletilmiş LND, eksternal iliyak arter ve veni örten düğümlerin, obturator sinire kraniyal ve kaudal olarak yerleştirilmiş obturator fossa içindeki düğümlerin ve internal iliak arterin mediali ve lateralindeki düğümlerin çıkarılmasını içerir. Bu şablonla hastaların %94'ü doğru şekilde evrelendirilir ¹²⁹.

Pozitif LN'leri barındıran hastaların bireysel riski, onaylanmış nomogramlara dayalı olarak tahmin edilebilir. Briganti nomogramı ¹³⁰, Roach formülü ¹³¹ veya Partin ve MSKCC nomogramları ¹³², LN invazyonunu tahmin etmede benzer tanısal doğruluk göstermiştir. Bu nomogramların tümü, sistematik biyopsiye dayalı MRG öncesi ortamda geliştirilmiştir. RP sırasında genişletilmiş LND ile nodal örnekleme adaylarını belirlemek için %5'in üzerinde bir nodal metastaz riski kullanılabilir ^{133, 134}.

Sentinel lenf nodu biyopsisi analizi

Bir sentinel lenf nodu biyopsisinin (SNB) mantığı, bir sentinel lenf nodunun, göç eden tümör hücrelerinin ilk dahil olduğu lenf nodu olması kavramına dayanır. Bu nedenle, bu lenf nodu negatif olduğunda genişletilmiş PLND'den kaçınmak mümkündür. SNB ile ilgili tekniklerde heterojenlik ve çeşitlilik vardır (örneğin optimal izleyici) ancak çok disiplinli bir işbirliği çabası, konsensüs yöntemlerini kullanarak SNB teknikleriyle ilgili tanımları, eşikleri ve stratejileri standartlaştırmaya çalışmıştır ¹³⁵.

Lenfadenektomi sırasında prostatla ilişkili LN'leri görselleştirmek için intraprostatik indosiyanın yeşili (ICG) enjeksiyonları kullanılmıştır. Randomize bir karşılaştırmada, Harke ve ark., ICG kılavuzluğunda LN diseksiyonu uygulanan erkeklerde LN'ler içeren daha fazla kanser buldular, ancak 22,9 aylık takipte BCR'de fark yoktu ¹³⁶. Sistematik bir gözden geçirme, genişletilmiş LND'de metastazlı erkekleri saptamada SNB için %95,2 duyarlılık ve %98,0 NPV gösterdi ¹³⁷. Bununla birlikte, nodal evreleme için SNB'nin onkolojik etkinliğini destekleyen yüksek kaliteli kanıtlar hala yetersizdir. Sentinel lenf nodu biyopsisi bu nedenle hala deneysel bir lenf nodu evreleme prosedürü olarak kabul edilmektedir.

Sinir koruyucu cerrahi

Prostatektomi sırasında, pelvik pleksusun parasempatik sinir dalları ile nörovasküler demetlerin korunması erektil fonksiyonu koruyabilir ^{138, 139}.

Yaş ve ameliyat öncesi işlev, ameliyat sonrası erektil işlevin en önemli belirleyicileri olmaya devam etse de, sinir koruyucu aynı zamanda iyileştirilmiş kontinans sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir ve bu nedenle, erektil işlevi zayıf olan erkekler için hala geçerli olabilir ^{140, 141}. Kontinans ile ilişki, esas olarak sinir koruyucu cerrahi sırasında kullanılan diseksiyon tekniğine bağlı olabilir ve sinir demetlerinin kendilerinin korunmasına bağlı olmayabilir.

Radyoterapi

Görüntü kılavuzluğunda radyoterapi (IGRT) ile yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) şu anda EBRT için mevcut en iyi yaklaşım olarak kabul edilmektedir.

External Beam radyasyon tedavisi

Teknik hususlar: yoğunluk ayarlı dış ışın radyoterapisi ve hacimsel ark external beam radyoterapi

Yoğunluk ayarlı dış ışın radyoterapisi ve hacimsel ark dış ışın radyoterapisi (VMAT), her ışın tarafından görülen hedef hacmin dış hatlarına otomatik ve sürekli olarak uyum sağlayan dinamik çok yapraklı kolimatörler kullanır. Viani ve arkadaşları, IMRT lehine anlamlı derecede azalmış akut ve geç dereceli > 2 genitoüriner ve gastrointestinal toksisitesini gösterirken, BCR içermeyen oranlar, IMRT ile üç boyutlu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde farklılık göstermedi.

Hormon tedavisi

Farklı hormon tedavisi türleri

Androjen yoksunluğu, testiküler androjenlerin salgılanmasını baskılayarak veya dolaşımdaki androjenlerin etkisini reseptör düzeyinde inhibe ederek sağlanabilir. Bu iki yöntem, konvansiyonel anti-androjenler¹⁴² kullanılarak tam (veya maksimum veya toplam) androjen blokajı (CAB) olarak bilinen etkiyi elde etmek için birleştirilebilir.

Kastrasyon seviyesi

Kastrasyon seviyesi < 50 ng/dL (1,7 nmol/L) olup, bu, 40 yıldan daha uzun bir süre önce testosteron testinin daha az duyarlı olduğu zamanlarda tanımlanmıştır. Güncel yöntemler, cerrahi kastrasyon sonrası ortalama değerin 15 ng/dL olduğunu göstermiştir ¹⁴³. Bu nedenle daha uygun bir seviye < 20 ng/dL (1 nmol/L) olarak tanımlanmalıdır. 50 ng/dL ^{144, 145} ile karşılaştırıldığında daha düşük testosteron seviyeleri ile daha iyi sonuçlar tekrar tekrar gözlemlendiğinden bu tanım önemlidir. Bununla birlikte, tıbbi kuruluş ve dernekler tarafından ve PCa'da kastrasyonu ele alan klinik araştırmalarda dikkate alınan kastrasyon seviyesi hala < 50 ng/dL'dir (1,7 mmol/L).

Bilateral orşiektomi

Bilateral orşiektomi veya subkapsüler orşiektomi hala ADT için birincil tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Basit, ucuz ve neredeyse komplikasyonsuz bir cerrahi işlemdir. Lokal

anestezi altında kolayca gerçekleştirilir ve genellikle on iki saatten daha kısa sürede ulaşılan bir kastrasyon seviyesine ulaşmanın en hızlı yoludur. Geri döndürülemez ve bu nedenle aralıklı tedaviye izin vermez ¹⁴⁶.

Östrojenler

Östrojenlerle tedavi, testosteron supresyonu ile sonuçlanır ve kemik kaybı ile ilişkili değildir ^{147, 148}. İlk çalışmalar, oral dietilstilboestrol'ü (DES) birkaç dozda test etmiştir. Şiddetli yan etkiler, özellikle tromboembolik komplikasyonlar nedeniyle, düşük dozlarda bile bu ilaçlar standart birinci basamak tedavi olarak kabul edilmez .

Luteinize edici hormon salgılatıcı hormon agonistleri

Uzun etkili LHRH agonistleri şu anda ADT'nin ana formlarıdır. LHRH'nin bu sentetik analogları, 1, 2, 3, 6 aylık veya yıllık bazda depo enjeksiyonları olarak verilir. İlk enjeksiyon, luteinize edici hormonda (LH) ve folikül uyarıcı hormonda (FSH) geçici bir artışa neden olur ve uygulamadan iki ile üç gün sonra başlayan ve yaklaşık bir hafta süren “testosteron dalgalanması” veya “alevlenme” fenomenine yol açar. Bu, artan kemik ağrısı, akut mesane çıkışı obstrüksiyonu, obstrüktif böbrek yetmezliği, omurilik kompresyonu ve hiper pıhtılaşma durumuna bağlı kardiyovasküler ölüm gibi zararlı klinik etkilere (klinik alevlenme) yol açabilir ¹⁴⁸. Risk altındaki hastalar genellikle yüksek hacimli semptomatik kemik hastalığı olanlardır. Bir anti-androjen ile eşzamanlı tedavi, klinik alevlenme insidansını azaltır, ancak riski tamamen ortadan kaldırmaz. Anti-androjen tedavisine genellikle 4 hafta devam edilir, ancak anti-androjen tedavisinin ne zamanlaması ne de süresi güçlü kanıtlara dayanmaz. Ayrıca, "alevlenmeyi" önlemenin uzun vadeli etkisi bilinmemektedir ^{149, 150}.

Luteinize edici hormon salgılatıcı hormon antagonistleri

Lüteinize edici hormon salgılatıcı hormon antagonistleri, hemen LHRH reseptörlerine bağlanır ve LH, FSH ve testosteron seviyelerinde herhangi bir alevlenme olmaksızın hızlı bir düşüşe yol açar. Bu bileşiklerin pratikteki eksikliği, şimdiye kadar sadece aylık formülasyonların mevcut olduğu uzun etkili bir depo formülasyonunun olmamasıdır. Degarelix bir LHRH antagonistidir. Standart doz, ilk ayda 240 mg'dır, ardından aylık 80 mg'lık enjeksiyonlar yapılır. Çoğu hasta üçüncü günde kastrasyon düzeyine ulaşır ¹⁵¹. Bir faz III RCT, hastaları 12 ay boyunca takip eden degarelix ile aylık leuprorelini karşılaştırmış ve aylık leuprorelin ile karşılaştırıldığında degarelix 240/80 mg için daha iyi bir PSA PFS olduğunu ortaya koymuştur ¹⁵². Sistematik bir derleme, agonistler ve degarelix arasında büyük bir fark göstermemiştir ve 12 aydan sonra

tedavi verilerinin yetersizliğinin yanı sıra sağkalım verilerinin eksikliğini vurgulamıştır ¹⁵³. LHRH analoglarına göre kesin üstünlüğü kanıtlanmayı beklemektedir.

Anti-androjenler

Bu oral bileşikler kimyasal yapılarına göre şu şekilde sınıflandırılır:

- steroid, örneğin siproteron asetat (CPA), megestrol asetat ve medroksiprogesteron asetat;
- steroid olmayan veya saf, örneğin nilutamid, flutamid ve bikalutamid.

Her iki sınıf da androjenlerle reseptör düzeyinde rekabet eder. Bu, değişmemiş veya hafifçe yükselmiş bir testosteron seviyesine yol açar. Tersine, steroid anti-androjenler, kan-beyin bariyerini geçerek merkezi inhibisyona yol açan progestasyonel özelliklere sahiptir.

Steroid anti-androjenler

Bu bileşikler, hidrokspirogesteronun sentetik türevleridir. Başlıca farmakolojik yan etkileri, kastrasyona ikincildir (jinekomasti oldukça nadirdir), farmakolojik olmayan yan etkileri ise kardiyovasküler toksisite (CPA için %4-40) ve hepatotoksisitedir.

Cyproterone asetat (CPA) ilk lisanslı anti-androjendi ancak en az çalışılanıydı. Monoterapi olarak en etkili dozu hala bilinmemektedir. CPA nispeten uzun bir yarı ömre (31-41 saat) sahip olsa da, genellikle her biri 100 mg'lık iki veya üç fraksiyonlu dozda uygulanır. Bir RCT'de CPA, LHRH analogları ile karşılaştırıldığında ¹⁵⁴ daha kötü bir OS gösterdi. M1b PCa'da CPA monoterapisini flutamid ile karşılaştıran yetersiz güçlü bir RCT, medyan 8,6 yıllık takipte CSS ve OS'de herhangi bir fark göstermemiştir ¹⁵⁵. Diğer CPA monoterapi çalışmalarında, kesin sonuçlara varılmasını engelleyen metodolojik sınırlamalar nedeniyle anlamlı sonuç alınamamaktadır.

Steroid olmayan antiandrojenler

Örneğin, nilutamid, flutamid veya bikalutamid ile steroid olmayan anti-androjen monoterapisi, testosteron salgılanmasını baskılamaz ve libido, genel fiziksel performans ve kemik mineral yoğunluğunun (BMD) sıklıkla korunduğu iddia edilir ⁹⁷. Androjene bağlı olmayan farmakolojik yan etkiler ajanlar arasında farklılık gösterir. Bikalutamid, flutamid ve nilutamide göre daha uygun bir güvenlik ve tolere edilebilirlik profili göstermektedir ¹⁵⁶. CAB'de kullanım için lisanslanan doz 50 mg/gün ve monoterapi için 150 mg'dır. Antiandrojenik farmakolojik yan etkiler başlıca jinekomasti (%70) ve meme ağrısıdır (%68). Bununla birlikte, steroid olmayan anti-androjen monoterapisi, LHRH analogları ve muhtemelen

LHRH antagonistleri ile karşılaştırıldığında net kemik koruması sağlar. Her üç ajan da, hastaların karaciğer enzimlerinin düzenli olarak izlenmesini gerektiren karaciğer toksisitesi (bazen ölümcül) potansiyelini taşır.

Kriyoterapi

Kriyoterapi, protein denatürasyonu, hücresel membranların buz kristalleri ve vasküler staz ve mikrotrombiyle doğrudan yırtılması ile sonuçlanan dehidrasyon yoluyla hücre ölümünü indüklemek için dondurma tekniklerini kullanır, bu da mikrosirkülasyonun ardışık iskemik apoptoz ile durgunlaşmasına neden olur^{157, 158}. Prostatın dondurulması, TRUS rehberliğinde 17 gauge kriyo-iğnelerin yerleştirilmesi, termosensörlerin eksternal sfinkter ve rektal duvar seviyesine yerleştirilmesi ve bir üretral ısıtıcının yerleştirilmesi ile sağlanır.

Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU)

Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU), kavitasyonun yanı sıra mekanik ve termal etkilerle doku hasarına neden olan bir dönüştürücüden yayılan odaklanmış US dalgalarından oluşur¹⁵⁹. HIFU'nun amacı, kötü huylu dokuyu koagülatif nekroz tarafından yok edilecek şekilde 65 °C'nin üzerinde ısıtmaktır. Yüksek yoğunluklu odaklı US, genel veya spinal anestezi altında, hasta lateral veya supin pozisyonda yatarak yapılır. Yüksek yoğunluklu odaklı US, daha önce tüm bez tedavisi için yaygın olarak kullanılmıştır. HIFU'nun başlıca yan etkileri arasında akut idrar retansiyonu (%10), ED (%23), üretra darlığı (%8), rektal ağrı veya kanama (%11), rekto-üretral fistül (%0-5) ve idrar kaçırma yer alır. (%10). HIFU'nun dezavantajları özellikle 40 mL'den büyük bezlerde prostatın tam ablasyonunu sağlamak ve prostatın anterior bölgesindeki kanserleri hedeflemenin zor olmasıdır. Kriyocerrahiye benzer şekilde, onkolojik sonuçlarla ilgili herhangi bir uzun vadeli ileriye dönük karşılaştırmalı verinin olmaması, tüm bez HIFU'nun yerleşik iyileştirici tedavi seçeneklerine makul bir alternatif olarak değerlendirilmesini engellemektedir¹⁶⁰.

Fokal terapi

Son yirmi yılda, tarama stratejilerinin yol alması ve daha fazla farkındalığın bir sonucu olarak PCa'nın daha erken teşhisine yönelik bir eğilim olmuştur. Bunun etkisi, erkeklerin daha erken bir aşamada sadece yer kaplayan daha küçük tümörlerle tanımlanması olmuştur^{35, 161}. Bugüne kadar fokal tedavilerin çoğu ablatif teknolojilerle elde edilmiştir: kriyoterapi, HIFU, fotodinamik terapi, elektroporasyon ve brakiterapi veya CyberKnife® Robotik Radyocerrahi

Sistemi teknolojisi ile fokal RT (Accuray Inc., Sunnyvale, CA, ABD). Fokal tedavinin temel amacı, nörovasküler demetleri, sfinkteri ve üretrayı koruyarak toksisiteyi sınırlarken tümörleri seçici olarak ablate etmektir.

SORCİN

Dirençle ilişkili çözünür bir kalsiyum bağlayıcı protein olan sorcin'in başlangıçta Meyers ve Biedler tarafından vinkristin dirençli DC-3F/VCR-5 Çin hamsteri hücre dizisinde aşırı üretildiği gözlemlendi¹⁶². Bunu takiben, ilaca dirençli farelerde ve insan hücre dizilerinde de tanımlanmıştır^{163, 164}. Sorcin, memelilerde karaciğer, akciğerler ve en bol olarak kardiyak miyositler gibi çok sayıda dokuda eksprese edilir. Normal memeli dokularındaki ekspresyonu yüksek oranda korunmuştur.

Sorcin, serbest ribozomlar, kaba endoplazmik retikulum sisternaları, mitokondri, nükleer membran ve mikrotübüllerle sıkı bir şekilde ilişkili sitoplazmik bir proteindir¹⁶⁵. Sorcin'in biyolojik karakteristik çalışmaları 22 kDa'lık bir moleküler kütleyi doğruladı ve ilk EF-el çiftinde bulunan tipik kalsiyum bağlama bölgelerine sahip penta- EF- el (PEF) protein ailesinin bir parçası olduğunu belirledi^{164, 166}.

Sorcin'in aşırı ekspresyonu, bir dizi tümöre dirençli hücre hattında rapor edilmiştir. Giderek daha inandırıcı kanıtlar, sorcin'in çoklu ilaç direncinden sorumlu hayatta kalma mekanizmalarında rol oynadığını ve kanser hastalarının terapötik tedavisi sırasında kötü bir prognozla ilişkili olduğunu ileri sürmektedir¹⁶⁷. Bugüne kadar, sorcin'in aşırı ekspresyonu, bir dizi çoklu ilaca dirençli (MDR) hücre dizisinde ve insan kolorektal kanser hücreleri, insan mide kanseri hücreleri^{168, 169}, lösemi¹⁷⁰, yumurtalık ve meme kanseri hücreleri^{171, 172} ve akciğer kanserinde¹⁷³ dahil olmak üzere çeşitli tümör hücre tiplerinde gözlemlenmiştir.

Meme kanseri hastalarında sorcin ekspresyon seviyeleri ile neoadjuvan kemoterapinin (NAC) sonucu arasındaki korelasyonla ilgili olarak, meme kanseri hastalarında remisyon oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gösterdi.

Sorcin ekspresyon seviyeleri yüksek olan hastalarda, daha düşük sorcin ekspresyon seviyelerine sahip hastalara kıyasla tedaviden sonra sorcin ekspresyonu azalmıştır. Meme kanserinde sorcin ekspresyon seviyesinin, NAC'de paklitaksel/epirubisin rejiminin etkinliğini öngörebileceği varsayılmıştır.

Bugüne kadar, sorcin ekspresyonunun laboratuvar tespitleri, siRNA transfeksiyonunun ardından ters transkripsiyon- polimeraz zincir reaksiyonu, western blot analizi ve immünohistokimya (IHC) dahil olmak üzere proteomik yöntemleri kullanılarak ağırlıklı olarak mRNA ve protein düzeyinde gerçekleştirilmiştir. DNA düzeyinde, sorcin ekspresyonu mikrodizi ve northern blot analizi kullanılarak da test edilmiştir ¹⁷¹. İki boyutlu jel elektroforezi (2-DE), proteomikte en yaygın kullanılan tekniklerden biridir. Çeşitli hücre dizilerinde protein ekspresyon modellerini incelemek için yaygın olarak kullanılır ¹⁷⁰. Son yirmi yılda, bu yaklaşım kanserde ve spesifik ilaçlar için çoklu ilaç direnci olan kanser hücrelerinde ekspresyon paternlerinin profilini çıkarmak için kullanılmıştır.



YÖNTEM

HASTA KARAKTERİSTİKLERİ VE KLİNİKOPATOLOJİK VERİLER

Aralık 2017 ile Haziran 2019 yılları arasında prostat kanseri nedeniyle radikal prostatektomi yapılan hastalar arasından daha önce prostat kanserine yönelik herhangi bir tedavi almayan, definif tedavi amacıyla cerrahi uygulanan, düzenli takipleri bulunan ve son 6 ay içerisinde takibe gelmiş, patoloji arşivinde uygun parafin blokları bulunan 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Tanı anında ve özgeçmişinde başka kanser nedeniyle tedavi alan hastalar, PSA yüksekliği operasyon sonrası yükselen hastalar, parafin blokları yeterli olmayan hastalar ve takip dışı kalan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Patoloji preparatlarının yeniden değerlendirilmesi esnasında maksimum tümör çapı 1cm'nin altında olup sorcin boyanma uygulamasının teknik olarak uygun olmayacağı düşünülen 19 hasta da çalışmadan dışlanmıştır.

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 06.02.2019 tarihinde etik kurul onayı alınmıştır (Karar No: 2019/0035).

Hastaların demografik verileri (yaş, VKİ, PSA, parmakla rektal muayene bulguları) kayıt edildi. PSA seviyesi yüksek olan veya DRE'de şüpheli bulgusu olan hastalara TRUS Biyopsi yapıldı. TRUS biyopsi gleason patterni kayıt edildi. Radikal prostatektomi yapılan hastaların final patoloji raporu (gleason skoru, ISUP derecesi, TNM evresi, EPE, SVI ve LNI varlığı) belirlendi. Sorcin düzeyi ve immünohistokimyasal boyanması aşağıdaki basamaklar ile gerçekleştirildi.

Sorcin Düzeylerinin Ölçümü

Sandiviç ELISA prensibine dayanan yöntemde; örnekte bulunan miktarı bilinmeyen Sorcin ,sorcin antikoru kaplı kuyucuklara bağlandı. Sorcin'lerin, ortama eklenen biyotinillenmiş ikincil bir antikora oluşturdukları immün kompleksler, streptavidin peroksidazın ve TMB (Tetrametilbenzidin) substratın eklenmesiyle oluşan reaksiyon sonucu direkt örnekteki sorcin miktarıyla orantılı renk oluşturdu. Oluşan rengin absorbansı 450 nm'de ölçüldü. Serum sorcin düzeylerinin belirlenmesinde ELISA ticari kiti (Human SORCIN ELISA Kit, BT LAB, Shanghai, China) kullanıldı.

İMMUNHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Çalışmaya dahil edilen 81 vakaya Anti-SRI antikorı uygulanmış olup uygulanan protokol şu şekildedir. 4'er adet 3 µm kalınlıkta kesit hazırlandıktan sonra doku kesitleri elektrostatik yüklü lamlara alınmış ve 60° C'de en az iki saat kurutulmuştur. Deparafinizasyon ve antijen açığa çıkarma işlemleri de dahil olmak üzere tüm immünohistokimyasal boyama süreci Bond-Max Leica tam otomatik boyama cihazında gerçekleştirilmiştir. Primer antikor otomatik olarak damlatılarak 37°C'de 30 dakika inkübe edilmiştir. Primer antikor olarak Anti-SRI (Klon:Poliklonal, Ürün numarası: HPA073666, Atlas antibodies, Dilüsyon: 1/100) kullanılmıştır. İmmünohistokimyasal boyama biyotinsiz, HRP multimer bazlı, hidrojen peroksit substrat 3'-diaminobenzidin tetrahidroklorit (DAB) kromojeni içeren (Bond™ 30 Leica Bond Refine Detection Kit, Leica/novocastra, Buffalo Grove, IL United States) kit ile tam otomatik immünohistokimya boyama cihazı (Bond-Max, Leica) kullanılarak yapılmıştır. Cihazda zıt boyaması hematoksilen ve mavileştirici solüsyon ile tamamlanan kesitlerin dehidratasyonu, ksilen ile şeffaflandırılması ve lamel kapatılması aşamaları otomatik olarak (Leica, CV 5030) yapılarak işlem sonlandırılmıştır.

Hastalar Sorcin ekspresyonu için immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiştir. Değerlendirmeler semi-kantitatif olarak yapılmıştır. İmmünohistokimyasal boyanmalar değerlendirilirken dış kontrol grubu için non-tümöral kolon kullanılmıştır. Sorcin ekspresyonu için sitoplazmik ve membranöz boyanma yoğunluğu manuel olarak 0-3 arasında; 0= boyanmayan, 1= zayıf boyanma 2= orta düzeyde boyanma 3= kuvvetli boyanma; boyanma yaygınlığı %0-100 şeklinde skorlanmıştır .

İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel analiz için SPSS 25.0 (IBM, NY, USA) programı kullanıldı. Olguların dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. İkili grupların karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t-test, mann whitney U test ve ki kare testi kullanıldı. Çoklu grup değerlendirmesinde ANOVA testi kullanıldı. Korelasyon için pearson korelasyon testi kullanıldı. Cut-off değerler ROC curve analizi ile belirlendi. İstatistiksel anlamlı p değeri <0,05 olarak belirlendi.

BULGULAR

KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Çalışmaya 100 PCa hastası ve 67 kontrol hastası dahil edilmiştir. PCA hastalarından 19'u maksimum tümör çapı 1cm'nin altında olup sorcin boyanma uygulamasının teknik olarak uygun olmayacağı düşünüldüğünden çalışma dışı bırakılmıştır. Toplamda 81 hasta ve 67 kontrol, toplamda 148 erkek çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya katılan erkeklerin yaş ortalaması $66,07 \pm 6,68$ (49-86), boy ortalaması $171,98 \pm 6,12$ cm (151-187), kilo ortalaması $79,72 \pm 10,54$ kg (60-120), VKİ ortalaması $26,96 \pm 3,30$ kg/m² (19,62-34,32) ve başvuru PSA ortalaması $8,36 \pm 15,93$ ng/dl (13-158) idi. (Tablo-3)

Tablo-3: Hastaların demografik verileri

		n	%
Yaş (yıl)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	49-86 (66)	
	<i>Ort±Ss</i>	$66,07 \pm 6,68$	
Boy (cm)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	151-187 (172)	
	<i>Ort±Ss</i>	$171,98 \pm 6,12$	
Kilo (kg)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	60-120 (80)	
	<i>Ort±Ss</i>	$79,72 \pm 10,54$	
VKİ (kg/m²)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	19,62-34,32 (26,78)	
	<i>Ort±Ss</i>	$26,96 \pm 3,30$	
Başvuru PSA (ng/ml)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	13-158 (4,3)	
	<i>Ort±Ss</i>	$8,36 \pm 15,93$	

PCa tanısı konan 81 hastanın verileri incelendiğinde hastaların %58'inde (47/81) DRE'de patolojik bulgu saptanmıştır. Hastaların PSA ortalaması $14,16 \pm 19,85$ (1,4-158), TRUS biyopsi Gleason ortalaması $6,93 \pm 1,01$ (6-10), TRUS ISUP ortalaması $2,25 \pm 1,33$ (1-5), Radikal prostatektomi (RRP) Gleason ortalaması $7,36 \pm 1,02$ (6-10), RRP ISUP ortalaması $2,90 \pm 1,38$ (1-5) idi. Toplam 25

hastada (%30,9) cerrahi sınır pozitifliği saptandı. RRP yapılan hastalardan 27'sine lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Bu hastalardan 4'ünde (%14,81) LN pozitifliği saptandı. Toplam 42 hastada EPE, 61 hastada PNI, 7 hastada LVI bulunmaktaydı. Elli hastanın patolojisinde kribriiform pattern ve 8 hastada intraduktal karsinom saptandı. Hasta grubundaki 81 hastadan 1 tanesi takiplerinde metastatik PCa nedeniyle kaybedildi. Medyan takip süresi 34,00 aydır (24-42 ay). PCa hastalarının klinik ve histopatolojik bulguları tablo-4 de verilmiştir.

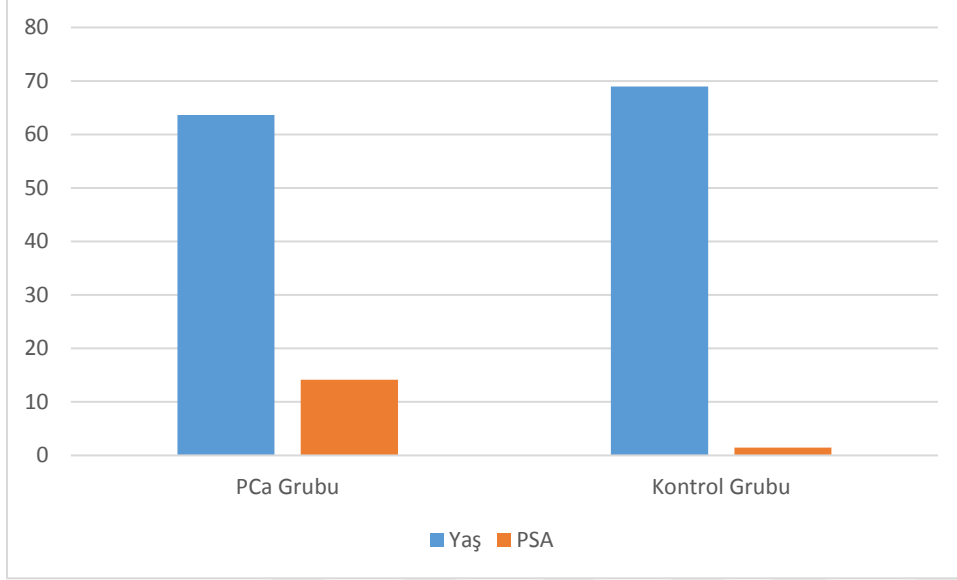
Tablo-4: PCa hastalarının klinik ve histopatolojik bulguları

		n	%
Preoperatif PSA (ng/mL)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1,4-158 (9,4)	
	<i>Ort±Ss</i>	14,16±19,85	
Trus Biyopsi GS	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	6-10 (7)	
	<i>Ort±Ss</i>	6,93±1,01	
Trus Biyopsi ISUP Grade Grup	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-5 (2)	
	<i>Ort±Ss</i>	2,25±1,33	
RRP GS	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	6-10 (7)	
	<i>Ort±Ss</i>	7,36±1,02	
RRP ISUP Grade Grup	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-5 (3)	
	<i>Ort±Ss</i>	2,90±1,38	
Cerrahi sınır (%)	Negatif	56	69,1
	Pozitif	25	30,9
pN (n=27)	Negatif	23	85,19
	Pozitif	4	14,81

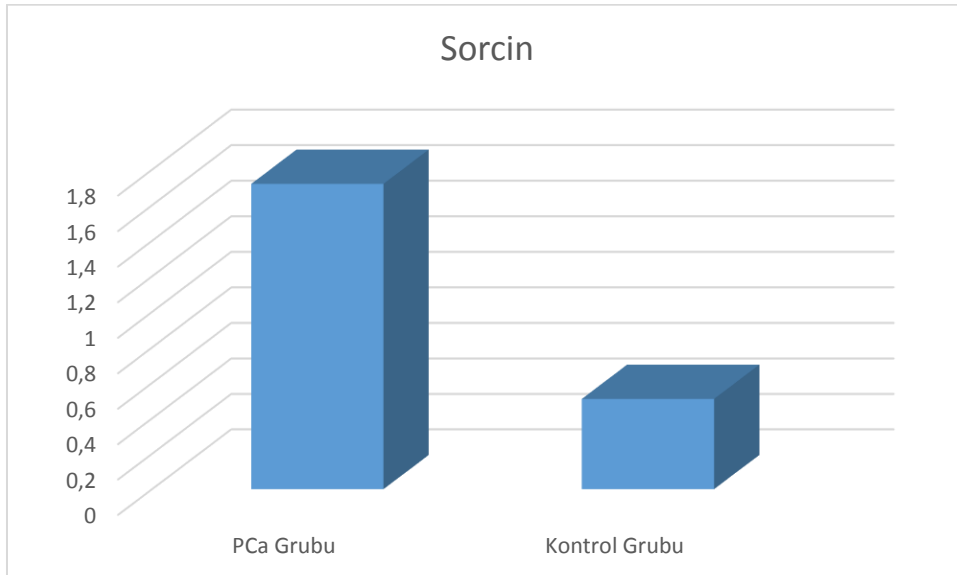
pT	T2a	34	41,98
	T2b	3	3,70
	T2c	1	1,23
	T3a	26	32,09
	T3b	17	22,0
	T4	1	20,99
EPE	Yok	39	48,1
	Var	42	51,9
Kribriform Pattern	Yok	31	38,3
	Var	50	61,7
PNI	Yok	20	24,7
	Var	61	75,3
LVI	Yok	74	91,4
	Var	7	8,6
İntraduktal Karsinom	Yok	73	90,1
	Var	8	9,9
HGPIN	Yok	42	51,9
	Var	39	48,1

Tablo-5: PCa grubu ve kontrol hastalarının yaş, PSA ve Sorcin düzeylerinin karşılaştırılması

	PCa Grubu	Kontrol Grubu	p
Yaş	63,65±6,08	68,96±6,25	<0,001
PSA	14,16±19,85	1,47±0,99	<0,001
Sorcin	1,72±4,61	0,51±0,26	0,02



Şekil-1: Yaş ve PSA düzeylerinin karşılaştırılması

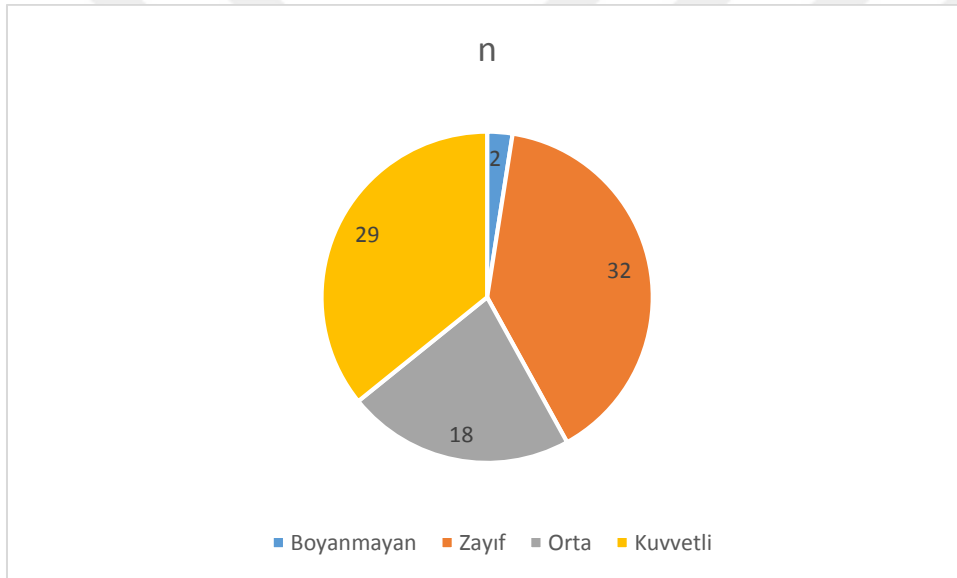


Şekil-2: Sorcin düzeylerinin PCa ve kontrol hastalarında karşılaştırılması

PCa hastalarının yaş ortalaması kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır ($p>0,001$). PCa hastalarının PSA düzeyleri ve sorcin düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır (PSA için $p<0,001$ ve sorcin için $p=0,02$).

Tablo-6: PCa hastalarında sorcin boyanma kuvvetinin analizi

Sorcin Boyanma Kuvveti	n	%
Boyanmayan	2	2,5
Zayıf	32	39,5
Orta	18	22,2
Kuvvetli	29	35,8



Şekil-3: PCa hastalarında sorcin boyanma kuvveti

PCa hastalarının patoloji piyeslerinden sorcin boyanma kuvveti ile ilgili değerlendirmede %35,8 kuvvetli derecede boyanma, %22,2 orta derecede boyanma ve %39,5 zayıf derecede sorcin ile boyanma bulunmuştur. İki vakada (%2,5)sorcin boyanması saptanmamıştır.

Tablo-7: PCa hastalarının histopatolojik bulgularına göre sorcin düzeyleri ve boyanma yüzdelerinin karşılaştırılması

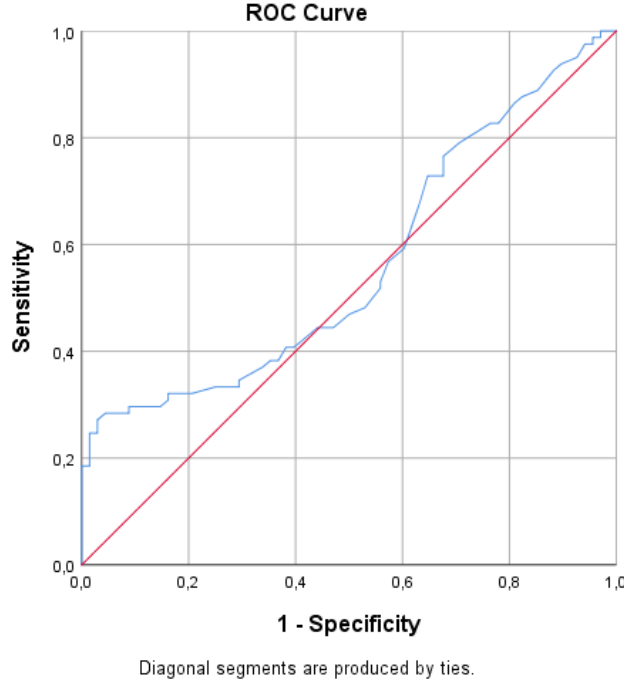
		Sorcin Düzeyi	p	Sorcin Boyanma Yüzdesi	p
Tuşe Bulgusu	Yok	1,09±1,84	0,295	87,94±28,27	0,739
	Var	2,18±5,83		90,00±25,79	
EPE	Yok	1,45±2,12	0,603	84,62±31,53	0,15
	Var	1,98±6,09		93,33±20,91	
Cerrahi Sınır	Yok	1,45±2,11	0,43	88,93±27,01	0,917
	Var	2,33±7,74		89,60±26,69	
Lenf Nodu	Yok	0,49±0,16	0,018	88,89±26,94	0,689
	Var	1,88±4,87		80,00±40,00	
LVI	Yok	1,76±4,80	0,633	89,32±26,24	0,874
	Var	1,35±1,63		87,14±34,02	
PNI	Yok	1,04±1,57	0,229	83,50±34,83	0,379
	Var	1,95±5,23		90,98±23,57	
Kribriform Pattern	Yok	1,13±1,63	0,02	84,52±32,85	0,268
	Var	2,09±5,72		92,00±22,04	
İntraduktal Karsinom	Yok	1,75±4,84	0,683	90,68±24,22	0,346
	Var	1,48±0,91		75,00±43,43	
HGPIN	Yok	1,19±1,99	0,298	91,67±24,19	0,384
	Var	2,30±6,31		86,41±29,33	
Biyokimyasal Nüks	Yok	0,65±0,66	0,049	91,00±24,68	0,363
	Var	2,09±5,31		83,00±30,93	

PCa hastalarının sorcin düzeyleri ve sorcin boyanma yüzdelerinin histopatolojik ve klinik bulgular ile karşılaştırılmasında; Lenf nodu pozitif olan hastalarda ve biyokimyasal nüks gelişen hastalarda serum sorcin düzeyinin daha yüksek olduğu saptanırken, sorcin boyanma yüzdeleri açısından herhangi bir histopatolojik bulguda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (lenf nodu pozitifliği için $p=0,018$, biyokimyasal nüks için $p=0,049$).

Tablo-8: Gleason skorları ve ISUP derecelendirmesine göre sorcin düzeyleri ve boyanma yüzdelерinin karşılaştırılması

	n	Sorcin Düzeyi		Sorcin Boyanma Yüzdesi	
TRUS ISUP Grade Grup		Mean±SD	p	Mean±SD	p
1	32	1,45±1,79		84,69±33,02	
2	21	1,31±2,27		90,00±22,58	
3	12	1,24±2,63		93,33±20,15	
4	8	0,62±0,70		98,75±3,54	0,702
5	8	5,77±13,46	0,013	88,75±31,82	
		5>4=3=2=1			
TRUS Gleason Skor					
6	32	1,45±1,79		84,69±33,02	
7	33	1,28±2,37		91,21±21,47	
8	8	0,62±0,70		98,75±3,54	0,638
9	6	1,06±1,07		85,00±36,74	
10	2	19,92±26,99	<0,001	100,00±0,05	
		10>9=8=7=6			
RRP ISUP Grade Grup					
1	13	1,42±1,98		80,00±39,16	
2	24	1,64±2,68		86,67±28,39	0,557
3	19	0,94±1,23		91,05±23,78	
4	8	0,91±0,32		97,50±4,63	
5	17	3,34±9,32	0,575	93,53±22,06	
RRP Gleason Skor					
6	14	1,93±0,51		81,43±37,99	
7	41	2,21±0,35		88,05±26,76	
8	10	0,84±0,26		98,00±4,22	0,61
9	15	9,91±2,56		92,67±23,44	
10	1	0,83±0,01	0,482	100,00±0,01	

Serum sorcin düzeyi ve sorcin boyanma yüzdelerinin TRUS ve RRP sonrası belirlenen ISUP grade ve Gleason skorları ile karşılaştırılmasında TRUS ISUP grade ve TRUS Gleason toplam skorlarında serum sorcin düzeyleri arasında anlamlı farklılık olduğu ve bu farklılığın post-hoc analizde ISUP grade 5 için ve Gleason skoru 10 için anlamlılık gösterdiği bulunmuştur.



Şekil-4: PCa tanısında kullanılacak serum sorcin düzeyi için ROC curve analizi

PCa hastalarında serum sorcin düzeyleri için bir ROC curve analizi hesaplamasında $AUC=0,563$ (CI: 0,471-0,656) olarak bulunmuş ve cut-off değer 0,415 olarak alındığında %59,3 sensitivite %60,1 spesifite %58,7 pozitif prediktif değer ve %56,7 negatif prediktif değer saptanmıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ

TARTIŞMA

Çalışma sonucunda PCa hastalarının serum sorcin düzeylerinin normal sağlıklı erkeklere göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek olduğu ve bu yüksekliğin TRUS gleason skoru ve ISUP derecesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Serum sorcin düzeyinin 0,415'ten yüksek olması ile PCa riski açısından anlamlılık taşımaktadır.

PCa risk belirleme ile ilgili birçok biyomolekül değerlendirilmiş ve tanı tedavi ve prognoz belirleme açısından anlamlı bulgular ortaya koyan çalışmalar yapılmıştır⁹. Bizim çalışmamızda serum sorcin düzeyinin PCa hastalarında normal erkeklere göre daha yüksek saptanması serum sorcinin PCa tanısı için kullanılabilir olduğunu göstermektedir.

Sorcin'in aşırı ekspresyonu, bir dizi tümöre dirençli hücre hattında rapor edilmiştir. Giderek daha inandırıcı kanıtlar, sorcinin çoklu ilaç direncinden sorumlu hayatta kalma mekanizmalarına dahil olduğunu ve kanser hastalarının terapötik tedavisi sırasında kötü bir prognoz ile ilişkili olduğunu ileri sürülmüştür¹⁶⁷. Birçok dokuda gösterilen sorcinin ayrıca kemoterapiye yanıtı değerlendirmek için öngörülebilir bir faktör olarak değerlendirilebildiği çalışmalar da mevcuttur¹⁷.

Sorcin ekspresyonunu araştıran çalışmaların çoğu, ticari olarak temin edilebilen ve cDNA klonlaması veya siRNA kullanılarak tasarlanmış hücre dizilerini kullanmıştır¹⁷². Ek olarak, belirli kanser hücrelerinin apoptozdaki direnci incelenerek, kanserin prognozunda sorcin mekanizması açıklanabilir¹⁷⁰. Bizim çalışmamızda TRUS gleason skoru 10 olan ve TRUS'ta ISUP evre 5 olan hastaların serum sorcin düzeylerinin diğer evre ve skorlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Kanser ileri prognozunda aşırı ekspresyon gösteren sorcin PCa'da kötü prognozun bir belirtisi olabilmektedir.

Meme kanseri gibi dünya çapında kadınlarda kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir; yüksek morbidite, kötü prognoz ve yüksek metastatik oranlarla ilişkilidir¹⁷⁴. Ağırlıklı olarak, meme kanseri hücrelerinin antiblastik hücrelere direnci, büyük olasılıkla terapötik başarısızlığa neden olan bir faktördür. Sorcin, meme kanseri direnciyle ilgili önemli bir protein olarak kabul edildiğinden, sorcin mekanizmalarını moleküler düzeyde anlamak meme kanseri ile birçok yönden benzer özellik gösteren PCa hastalarının klinik yönetimi üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir.

Sorcin'in gerçek rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak, sorcin'in hücrelerde homeostaz, apoptoz, vezikül transferinin düzenlenmesinde yardımcı olduğu gözlemlenmiştir. Sorcin, insan vücudunda kalsiyum (Ca^{2+}) homeostazının düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Kalsiyum (Ca^{2+}), sinaptik plastisite ve apoptoz dahil olmak üzere nöronlarda önemli roller oynar ve bu nöronal kalsiyum sinyalleme serbest bırakılmasının, Alzheimer hastalığı (AH) gibi farklı nörodejeneratif hastalıkların merkezi mekanizmalarından biri olduğu bilinmektedir¹⁷⁵.

İnvazyon ve migrasyon, tümör ilerlemesinin iki ana belirtisidir. Çok sayıda çalışma, kanserde iki invazyon modeli göstermiştir: tümör hücrelerinin hücre dışı matrisin (ECM) engelini aşabildiği ve komşu dokulara yayıldığı bireysel hücre göçü ve toplu hücre göçüdür. Bunun dışında kanser, apoptozun inhibisyonu, MDR, epitelyal mezenkimal geçiş vb. dahil olmak üzere diğer önemli süreçlerle de ilişkilidir ve sorcin, p-ERK, p- gibi bu süreçlerin düzenlenmesinde yer alan farklı onkogenik genleri düzenleme yeteneğine sahiptir¹⁷⁶. Çalışmamızda PCa hastalarında lenf nodu pozitifliğinin ve kribriform patternde hastaların sorcin düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlardan ilki çalışmadaki hastaların az olmasıdır. Hastaların kemoterapiye yanıtları değerlendirilmemiştir. Tanı, prognoz ve evreyi gösterebilen diğer moleküllerle karşılaştırma yapılmamış olması bir diğer limitasyondur.

SONUÇ

Birçok kanser türünde overekspresyonu gösterilen sorcin'in serum düzeyi PCa hastalarında da sağlıklı erkek poölasyona göre yüksek düzeyde saptanmıştır. Ayrıca yüksek gleason skoru ve ISUP derecelendirmesinde de serum sorcin düzeyleri yüksek izlenmektedir. Sorcinin PCa tanısı tedavisi ve izlemindeki yerini daha net belirleyebilmek için çok merkezli, uzun takip süreli çalışmalar ihtiyaç duyulmaktadır.



KAYNAKLAR

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;**136**: E359-86.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;**68**: 394-424.
- [3] Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 2015;**137**: 1749-57.
- [4] Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*. 2012;**30**: 143-8.
- [5] Roy NK, Bordoloi D, Monisha J, et al. Specific Targeting of Akt Kinase Isoforms: Taking the Precise Path for Prevention and Treatment of Cancer. *Curr Drug Targets*. 2017;**18**: 421-35.
- [6] Khwairakpam AD, Shyamananda MS, Sailo BL, et al. ATP citrate lyase (ACLY): a promising target for cancer prevention and treatment. *Curr Drug Targets*. 2015;**16**: 156-63.
- [7] Huang JQ, Li HF, Zhu J, et al. SRPK1/AKT axis promotes oxaliplatin-induced anti-apoptosis via NF- κ B activation in colon cancer. *J Transl Med*. 2021;**19**: 280.
- [8] Monisha J, Roy NK, Bordoloi D, et al. Nuclear Factor Kappa B: A Potential Target to Persecute Head and Neck Cancer. *Curr Drug Targets*. 2017;**18**: 232-53.
- [9] Bordoloi D, Roy NK, Monisha J, Padmavathi G, Kunnumakkara AB. Multi-Targeted Agents in Cancer Cell Chemosensitization: What We Learnt from Curcumin Thus Far. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*. 2016;**11**: 67-97.
- [10] Sailo BL, Banik K, Padmavathi G, Javadi M, Bordoloi D, Kunnumakkara AB. Tocotrienols: The promising analogues of vitamin E for cancer therapeutics. *Pharmacol Res*. 2018;**130**: 259-72.
- [11] Banik K, Harsha C, Bordoloi D, et al. Therapeutic potential of gambogic acid, a caged xanthone, to target cancer. *Cancer Lett*. 2018;**416**: 75-86.
- [12] Koch G, Smith M, Twentyman P, Wright K. Identification of a novel calcium-binding protein (CP22) in multidrug-resistant murine and hamster cells. *FEBS Lett*. 1986;**195**: 275-9.
- [13] Genovese I, Fiorillo A, Ilari A, Masciarelli S, Fazi F, Colotti G. Binding of doxorubicin to Sorcin impairs cell death and increases drug resistance in cancer cells. *Cell Death Dis*. 2017;**8**: e2950.
- [14] Kim SI, Lee HJ, Kim SS, Kwon YS, Chun W. Sequestration of sorcin by aberrant forms of tau results in the defective calcium homeostasis. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2016;**20**: 387-97.
- [15] Tuo H, Shu F, She S, et al. Sorcin induces gastric cancer cell migration and invasion contributing to STAT3 activation. *Oncotarget*. 2017;**8**: 104258-71.
- [16] Colotti G, Poser E, Fiorillo A, Genovese I, Chiarini V, Ilari A. Sorcin, a calcium binding protein involved in the multidrug resistance mechanisms in cancer cells. *Molecules*. 2014;**19**: 13976-89.
- [17] Gong Z, Sun P, Chu H, Zhu H, Sun D, Chen J. Overexpression of sorcin in multidrug-resistant human breast cancer. *Oncol Lett*. 2014;**8**: 2393-98.
- [18] Ilari A, Fiorillo A, Poser E, et al. Structural basis of Sorcin-mediated calcium-dependent signal transduction. *Sci Rep*. 2015;**5**: 16828.
- [19] Zarotsky V, Huang MY, Carman W, et al. Systematic literature review of the risk factors, comorbidities, and consequences of hypogonadism in men. *Andrology*. 2014;**2**: 819-34.
- [20] Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, Balercia G, Jannini EA, Ferlin A. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest*. 2017;**40**: 123-34.
- [21] Kanakis GA, Nieschlag E. Klinefelter syndrome: more than hypogonadism. *Metabolism*. 2018;**86**: 135-44.
- [22] Randazzo M, Müller A, Carlsson S, et al. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU Int*. 2016;**117**: 576-83.

- [23] Beebe-Dimmer JL, Kapron AL, Fraser AM, Smith KR, Cooney KA. Risk of Prostate Cancer Associated With Familial and Hereditary Cancer Syndromes. *J Clin Oncol*. 2020;**38**: 1807-13.
- [24] Bratt O, Drevin L, Akre O, Garmo H, Stattin P. Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study. *J Natl Cancer Inst*. 2016;**108**.
- [25] Amin AI, Olama A, Dadaev T, Hazelett DJ, et al. Multiple novel prostate cancer susceptibility signals identified by fine-mapping of known risk loci among Europeans. *Hum Mol Genet*. 2015;**24**: 5589-602.
- [26] Eeles RA, Olama AA, Benlloch S, et al. Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. *Nat Genet*. 2013;**45**: 385-91, 91e1-2.
- [27] Giri VN, Hegarty SE, Hyatt C, et al. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. *Prostate*. 2019;**79**: 333-39.
- [28] Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol*. 2012;**4**: 1-11.
- [29] Breslow N, Chan CW, Dhom G, et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer*. 1977;**20**: 680-8.
- [30] Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2013;**36**: 132-9.
- [31] Preston MA, Riis AH, Ehrenstein V, et al. Metformin use and prostate cancer risk. *Eur Urol*. 2014;**66**: 1012-20.
- [32] Freedland SJ, Hamilton RJ, Gerber L, et al. Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2013;**16**: 254-9.
- [33] Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Andriole GL, Jr., Freedland SJ. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;**23**: 2936-42.
- [34] Davies NM, Gaunt TR, Lewis SJ, et al. The effects of height and BMI on prostate cancer incidence and mortality: a Mendelian randomization study in 20,848 cases and 20,214 controls from the PRACTICAL consortium. *Cancer Causes Control*. 2015;**26**: 1603-16.
- [35] Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol*. 2005;**173**: 1938-42.
- [36] Ploussard G, Manceau C, Beauval JB, et al. Decreased accuracy of the prostate cancer EAU risk group classification in the era of imaging-guided diagnostic pathway: proposal for a new classification based on MRI-targeted biopsies and early oncologic outcomes after surgery. *World J Urol*. 2020;**38**: 2493-500.
- [37] Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005;**29**: 1228-42.
- [38] Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016;**40**: 244-52.
- [39] van Leenders G, van der Kwast TH, Grignon DJ, et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2020;**44**: e87-e99.
- [40] Zelic R, Garmo H, Zugna D, et al. Predicting Prostate Cancer Death with Different Pretreatment Risk Stratification Tools: A Head-to-head Comparison in a Nationwide Cohort Study. *Eur Urol*. 2020;**77**: 180-88.
- [41] Dess RT, Suresh K, Zelefsky MJ, et al. Development and Validation of a Clinical Prognostic Stage Group System for Nonmetastatic Prostate Cancer Using Disease-Specific Mortality Results From the International Staging Collaboration for Cancer of the Prostate. *JAMA Oncol*. 2020;**6**: 1912-20.

- [42] Etzioni R, Gulati R, Cooperberg MR, Penson DM, Weiss NS, Thompson IM. Limitations of basing screening policies on screening trials: The US Preventive Services Task Force and Prostate Cancer Screening. *Med Care*. 2013;**51**: 295-300.
- [43] Brandt A, Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K. Age-specific risk of incident prostate cancer and risk of death from prostate cancer defined by the number of affected family members. *Eur Urol*. 2010;**58**: 275-80.
- [44] Carlsson S, Assel M, Ulmert D, et al. Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50-54 Years. A Population-based Cohort Study. *Eur Urol*. 2017;**71**: 46-52.
- [45] Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate*. 2015;**75**: 390-8.
- [46] Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*. 2006;**24**: 2137-50.
- [47] Karami S, Young HA, Henson DE. Earlier age at diagnosis: another dimension in cancer disparity? *Cancer Detect Prev*. 2007;**31**: 29-34.
- [48] Sanchez-Ortiz RF, Troncoso P, Babaian RJ, Lloreta J, Johnston DA, Pettaway CA. African-American men with nonpalpable prostate cancer exhibit greater tumor volume than matched white men. *Cancer*. 2006;**107**: 75-82.
- [49] Bancroft EK, Page EC, Castro E, et al. Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. *Eur Urol*. 2014;**66**: 489-99.
- [50] Page EC, Bancroft EK, Brook MN, et al. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *Eur Urol*. 2019;**76**: 831-42.
- [51] Mano R, Tamir S, Kedar I, et al. Malignant Abnormalities in Male BRCA Mutation Carriers: Results From a Prospectively Screened Cohort. *JAMA Oncol*. 2018;**4**: 872-74.
- [52] Vickers AJ, Ulmert D, Sjöberg DD, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. *Bmj*. 2013;**346**: f2023.
- [53] Carlsson S, Assel M, Sjöberg D, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *Bmj*. 2014;**348**: g2296.
- [54] Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993;**42**: 365-74.
- [55] Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol*. 1999;**161**: 835-9.
- [56] Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*. 2007;**70**: 1117-20.
- [57] Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*. 2008;**54**: 581-8.
- [58] Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*. 1987;**317**: 909-16.
- [59] Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*. 1994;**151**: 1283-90.
- [60] Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl*. 1996;**7**: 3-16.
- [61] Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $\leq$ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004;**350**: 2239-46.
- [62] Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *Jama*. 1992;**267**: 2215-20.

- [63] Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer*. 1993;**71**: 2031-40.
- [64] Stephan C, Lein M, Jung K, Schnorr D, Loening SA. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer*. 1997;**79**: 104-9.
- [65] Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *Jama*. 1998;**279**: 1542-7.
- [66] Huang Y, Li ZZ, Huang YL, Song HJ, Wang YJ. Value of free/total prostate-specific antigen (f/t PSA) ratios for prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen between 4 and 10 ng/mL: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;**97**: e0249.
- [67] Bryant RJ, Sjoberg DD, Vickers AJ, et al. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *J Natl Cancer Inst*. 2015;**107**.
- [68] Loeb S, Catalona WJ. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Ther Adv Urol*. 2014;**6**: 74-7.
- [69] de la Calle C, Patil D, Wei JT, et al. Multicenter Evaluation of the Prostate Health Index to Detect Aggressive Prostate Cancer in Biopsy Naïve Men. *J Urol*. 2015;**194**: 65-72.
- [70] Nordström T, Vickers A, Assel M, Lilja H, Grönberg H, Eklund M. Comparison Between the Four-kallikrein Panel and Prostate Health Index for Predicting Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015;**68**: 139-46.
- [71] Deras IL, Aubin SM, Blase A, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol*. 2008;**179**: 1587-92.
- [72] Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I, et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol*. 2003;**44**: 8-15; discussion 15-6.
- [73] Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA, et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol*. 2008;**179**: 1804-9; discussion 09-10.
- [74] Auprich M, Bjartell A, Chun FK, et al. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *Eur Urol*. 2011;**60**: 1045-54.
- [75] Nicholson A, Mahon J, Boland A, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA® prostate cancer antigen 3 assay and the Prostate Health Index in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2015;**19**: i-xxxii, 1-191.
- [76] Wei JT, Feng Z, Partin AW, et al. Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer? *J Clin Oncol*. 2014;**32**: 4066-72.
- [77] Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, et al. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. *Eur Urol*. 2016;**70**: 740-48.
- [78] Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, et al. Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment. *Eur Urol*. 2016;**70**: 45-53.
- [79] Donovan MJ, Noerholm M, Bentink S, et al. A molecular signature of PCA3 and ERG exosomal RNA from non-DRE urine is predictive of initial prostate biopsy result. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2015;**18**: 370-5.
- [80] McKiernan J, Donovan MJ, O'Neill V, et al. A Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer at Initial Biopsy. *JAMA Oncol*. 2016;**2**: 882-9.
- [81] Partin AW, Van Neste L, Klein EA, et al. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. *J Urol*. 2014;**192**: 1081-7.
- [82] Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol*. 2010;**57**: 79-85.
- [83] Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *Jama*. 2003;**289**: 2695-700.

- [84] Stephan C, Klaas M, Müller C, Schnorr D, Loening SA, Jung K. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem*. 2006;**52**: 59-64.
- [85] Xue J, Qin Z, Cai H, et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget*. 2017;**8**: 23322-36.
- [86] Roberts MJ, Bennett HY, Harris PN, et al. Prostate Biopsy-related Infection: A Systematic Review of Risk Factors, Prevention Strategies, and Management Approaches. *Urology*. 2017;**104**: 11-21.
- [87] Pilatz A, Veeratterapillay R, Köves B, et al. Update on Strategies to Reduce Infectious Complications After Prostate Biopsy. *Eur Urol Focus*. 2019;**5**: 20-28.
- [88] Zigeuner R, Schips L, Lipsky K, et al. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. *Urology*. 2003;**62**: 883-7.
- [89] Guo CC, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: Histologic features and clinical significance. *Mod Pathol*. 2006;**19**: 1528-35.
- [90] Ericson KJ, Wenger HC, Rosen AM, et al. Prostate cancer detection following diagnosis of atypical small acinar proliferation. *Can J Urol*. 2017;**24**: 8714-20.
- [91] Walz J, Graefen M, Chun FK, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol*. 2006;**50**: 498-505.
- [92] Moran BJ, Braccioforte MH, Conterato DJ. Re-biopsy of the prostate using a stereotactic transperineal technique. *J Urol*. 2006;**176**: 1376-81; discussion 81.
- [93] Nakai Y, Tanaka N, Anai S, et al. Transperineal template-guided saturation biopsy aimed at sampling one core for each milliliter of prostate volume: 103 cases requiring repeat prostate biopsy. *BMC Urol*. 2017;**17**: 28.
- [94] Ekwueme K, Simpson H, Zakhour H, Parr NJ. Transperineal template-guided saturation biopsy using a modified technique: outcome of 270 cases requiring repeat prostate biopsy. *BJU Int*. 2013;**111**: E365-73.
- [95] Pepdjonovic L, Tan GH, Huang S, et al. Zero hospital admissions for infection after 577 transperineal prostate biopsies using single-dose cephazolin prophylaxis. *World J Urol*. 2017;**35**: 1199-203.
- [96] Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, Montironi R, Lin DW, Amin MB. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. *Eur Urol*. 2018;**73**: 560-69.
- [97] Smith JA, Jr., Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol*. 1997;**157**: 902-6.
- [98] Mitterberger M, Pinggera GM, Pallwein L, et al. The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. *BJU Int*. 2007;**100**: 47-50.
- [99] Sauvain JL, Palascak P, Bourscheid D, et al. Value of power doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer. *Eur Urol*. 2003;**44**: 21-30; discussion 30-1.
- [100] de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016;**70**: 233-45.
- [101] Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;**166**: 845-52.
- [102] Cornud F, Flam T, Chauveinc L, et al. Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT3 tumor and of positive endorectal MR imaging examination results. *Radiology*. 2002;**224**: 203-10.
- [103] Heijmink SW, Fütterer JJ, Hambrock T, et al. Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3 T--comparison of image quality, localization, and staging performance. *Radiology*. 2007;**244**: 184-95.

- [104] Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol*. 2004;**171**: 2122-7.
- [105] Gabriele D, Collura D, Oderda M, et al. Is there still a role for computed tomography and bone scintigraphy in prostate cancer staging? An analysis from the EUREKA-1 database. *World J Urol*. 2016;**34**: 517-23.
- [106] Flanigan RC, McKay TC, Olson M, Shankey TV, Pyle J, Waters WB. Limited efficacy of preoperative computed tomographic scanning for the evaluation of lymph node metastasis in patients before radical prostatectomy. *Urology*. 1996;**48**: 428-32.
- [107] Spevack L, Killion LT, West JC, Jr., Rooker GM, Brewer EA, Cuddy PG. Predicting the patient at low risk for lymph node metastasis with localized prostate cancer: an analysis of four statistical models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;**34**: 543-7.
- [108] Thoeny HC, Froehlich JM, Triantafyllou M, et al. Metastases in normal-sized pelvic lymph nodes: detection with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*. 2014;**273**: 125-35.
- [109] 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*. 2014;**43**: 1503-13.
- [110] Briganti A, Passoni N, Ferrari M, 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*. 2010;**57**: 551-8.
- [111] O'Sullivan JM, Norman AR, Cook GJ, Fisher C, Dearnaley DP. Broadening the criteria for avoiding staging bone scans in prostate cancer: a retrospective study of patients at the Royal Marsden Hospital. *BJU Int*. 2003;**92**: 685-9.
- [112] Ayyathurai R, Mahapatra R, Rajasundaram R, Srinivasan V, Archard NP, Toussi H. A study on staging bone scans in newly diagnosed prostate cancer. *Urol Int*. 2006;**76**: 209-12.
- [113] Corfield J, Perera M, Bolton D, Lawrentschuk N. (68)Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. *World J Urol*. 2018;**36**: 519-27.
- [114] Roach PJ, Francis R, Emmett L, et al. The Impact of (68)Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. *J Nucl Med*. 2018;**59**: 82-88.
- [115] Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 1994;**330**: 242-8.
- [116] Sandblom G, Dufmats M, Varenhorst E. Long-term survival in a Swedish population-based cohort of men with prostate cancer. *Urology*. 2000;**56**: 442-7.
- [117] Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergström R, Krusemo UB, Kraaz W. Natural history of localised prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. *Lancet*. 1989;**1**: 799-803.
- [118] Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2005;**352**: 1977-84.
- [119] Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *Jama*. 2009;**302**: 1202-9.
- [120] Bruinsma SM, Roobol MJ, Carroll PR, et al. Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer - results of a modified Delphi consensus procedure. *Nat Rev Urol*. 2017;**14**: 312-22.
- [121] Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int*. 2008;**102**: 10-4.
- [122] Hatzinger M, Hubmann R, Moll F, Sohn M. [The history of prostate cancer from the beginning to DaVinci]. *Aktuelle Urol*. 2012;**43**: 228-30.
- [123] Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol*. 1982;**128**: 492-7.
- [124] Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology*. 1997;**50**: 854-7.

- [125] Binder J, Jones J, Bentas W, et al. [Robot-assisted laparoscopy in urology. Radical prostatectomy and reconstructive retroperitoneal interventions]. *Urologe A*. 2002;**41**: 144-9.
- [126] Galfano A, Ascione A, Grimaldi S, Petralia G, Strada E, Bocciardi AM. A new anatomic approach for robot-assisted laparoscopic prostatectomy: a feasibility study for completely intrafascial surgery. *Eur Urol*. 2010;**58**: 457-61.
- [127] Fossati N, Willemse PM, Van den Broeck T, et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2017;**72**: 84-109.
- [128] Lestingi JFP, Guglielmetti GB, Trinh QD, et al. Extended Versus Limited Pelvic Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Intermediate- and High-risk Prostate Cancer: Early Oncological Outcomes from a Randomized Phase 3 Trial. *Eur Urol*. 2021;**79**: 595-604.
- [129] Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol*. 2008;**53**: 118-25.
- [130] Briganti A, Larcher A, Abdollah F, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol*. 2012;**61**: 480-7.
- [131] Roach M, 3rd, Marquez C, Yuo HS, et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;**28**: 33-7.
- [132] Cimino S, Reale G, Castelli T, et al. Comparison between Briganti, Partin and MSKCC tools in predicting positive lymph nodes in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Urol*. 2017;**51**: 345-50.
- [133] Abdollah F, Cozzarini C, Suardi N, et al. Indications for pelvic nodal treatment in prostate cancer should change. Validation of the Roach formula in a large extended nodal dissection series. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;**83**: 624-9.
- [134] Dell'Oglio P, Abdollah F, Suardi N, et al. External validation of the European association of urology recommendations for pelvic lymph node dissection in patients treated with robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol*. 2014;**28**: 416-23.
- [135] van der Poel HG, Wit EM, Acar C, et al. Sentinel node biopsy for prostate cancer: report from a consensus panel meeting. *BJU Int*. 2017;**120**: 204-11.
- [136] Harke NN, Godes M, Wagner C, et al. Fluorescence-supported lymphography and extended pelvic lymph node dissection in robot-assisted radical prostatectomy: a prospective, randomized trial. *World J Urol*. 2018;**36**: 1817-23.
- [137] Wit EMK, Acar C, Grivas N, et al. Sentinel Node Procedure in Prostate Cancer: A Systematic Review to Assess Diagnostic Accuracy. *Eur Urol*. 2017;**71**: 596-605.
- [138] Walsh PC, Mostwin JL. Radical prostatectomy and cystoprostatectomy with preservation of potency. Results using a new nerve-sparing technique. *Br J Urol*. 1984;**56**: 694-7.
- [139] Walz J, Epstein JI, Ganzer R, et al. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy of the Prostate Related to Optimisation of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy: An Update. *Eur Urol*. 2016;**70**: 301-11.
- [140] Michl U, Tennstedt P, Feldmeier L, et al. Nerve-sparing Surgery Technique, Not the Preservation of the Neurovascular Bundles, Leads to Improved Long-term Continence Rates After Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. 2016;**69**: 584-89.
- [141] Avulova S, Zhao Z, Lee D, et al. The Effect of Nerve Sparing Status on Sexual and Urinary Function: 3-Year Results from the CEASAR Study. *J Urol*. 2018;**199**: 1202-09.
- [142] Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol*. 2012;**61**: 11-25.
- [143] Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology*. 2000;**56**: 1021-4.

- [144] Morote J, Planas J, Salvador C, Raventós CX, Catalán R, Reventós J. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int*. 2009;**103**: 332-5; discussion 35.
- [145] Pickles T, Hamm J, Morris WJ, Schreiber WE, Tyldesley S. Incomplete testosterone suppression with luteinizing hormone-releasing hormone agonists: does it happen and does it matter? *BJU Int*. 2012;**110**: E500-7.
- [146] Desmond AD, Arnold AJ, Hastie KJ. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *Br J Urol*. 1988;**61**: 143-5.
- [147] Scherr DS, Pitts WR, Jr. The nonsteroidal effects of diethylstilbestrol: the rationale for androgen deprivation therapy without estrogen deprivation in the treatment of prostate cancer. *J Urol*. 2003;**170**: 1703-8.
- [148] Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology*. 2001;**58**: 5-9.
- [149] Collette L, Studer UE, Schröder FH, Denis LJ, Sylvester RJ. Why phase III trials of maximal androgen blockade versus castration in M1 prostate cancer rarely show statistically significant differences. *Prostate*. 2001;**48**: 29-39.
- [150] Krakowsky Y, Morgentaler A. Risk of Testosterone Flare in the Era of the Saturation Model: One More Historical Myth. *Eur Urol Focus*. 2019;**5**: 81-89.
- [151] Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int*. 2008;**102**: 1531-8.
- [152] Shore ND. Experience with degarelix in the treatment of prostate cancer. *Ther Adv Urol*. 2013;**5**: 11-24.
- [153] Sciarra A, Fasulo A, Ciardi A, et al. A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials with degarelix versus gonadotropin-releasing hormone agonists for advanced prostate cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2016;**95**: e3845.
- [154] Moffat LE. Comparison of Zoladex, diethylstilbestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. *Eur Urol*. 1990;**18 Suppl 3**: 26-7.
- [155] Schröder FH, Whelan P, de Reijke TM, et al. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) Protocol 30892. *Eur Urol*. 2004;**45**: 457-64.
- [156] Iversen P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology*. 2002;**60**: 64-71.
- [157] Fahmy WE, Bissada NK. Cryosurgery for prostate cancer. *Arch Androl*. 2003;**49**: 397-407.
- [158] Rees J, Patel B, MacDonagh R, Persad R. Cryosurgery for prostate cancer. *BJU Int*. 2004;**93**: 710-4.
- [159] Madersbacher S, Marberger M. High-energy shockwaves and extracorporeal high-intensity focused ultrasound. *J Endourol*. 2003;**17**: 667-72.
- [160] Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2015;**19**: 1-490.
- [161] Mouraviev V, Mayes JM, Polascik TJ. Pathologic basis of focal therapy for early-stage prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2009;**6**: 205-15.
- [162] Meyers MB, Biedler JL. Increased synthesis of a low molecular weight protein in vincristine-resistant cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1981;**99**: 228-35.
- [163] Beyer-Sehlmeyer G, Hiddemann W, Wörmann B, Bertram J. Suppressive subtractive hybridisation reveals differential expression of serglycin, sorcin, bone marrow proteoglycan and prostate-tumour-inducing gene 1 (PTI-1) in drug-resistant and sensitive tumour cell lines of haematopoietic origin. *Eur J Cancer*. 1999;**35**: 1735-42.
- [164] Wang SL, Tam MF, Ho YS, Pai SH, Kao MC. Isolation and molecular cloning of human sorcin a calcium-binding protein in vincristine-resistant HOB1 lymphoma cells. *Biochim Biophys Acta*. 1995;**1260**: 285-93.
- [165] Lalioti VS, Ilari A, O'Connell DJ, Poser E, Sandoval IV, Colotti G. Sorcin links calcium signaling to vesicle trafficking, regulates Polo-like kinase 1 and is necessary for mitosis. *PLoS One*. 2014;**9**: e85438.

- [166] Xie X, Dwyer MD, Swenson L, Parker MH, Botfield MC. Crystal structure of calcium-free human sorcin: a member of the penta-EF-hand protein family. *Protein Sci.* 2001;**10**: 2419-25.
- [167] Maddalena F, Laudiero G, Piscazzi A, et al. Sorcin induces a drug-resistant phenotype in human colorectal cancer by modulating Ca(2+) homeostasis. *Cancer Res.* 2011;**71**: 7659-69.
- [168] Deng L, Su T, Leng A, et al. Upregulation of soluble resistance-related calcium-binding protein (sorcin) in gastric cancer. *Med Oncol.* 2010;**27**: 1102-8.
- [169] He Q, Zhang G, Hou D, et al. Overexpression of sorcin results in multidrug resistance in gastric cancer cells with up-regulation of P-gp. *Oncol Rep.* 2011;**25**: 237-43.
- [170] Qi J, Liu N, Zhou Y, et al. Overexpression of sorcin in multidrug resistant human leukemia cells and its role in regulating cell apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;**349**: 303-9.
- [171] Hu Y, Cheng X, Li S, et al. Inhibition of sorcin reverses multidrug resistance of K562/A02 cells and MCF-7/A02 cells via regulating apoptosis-related proteins. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;**72**: 789-98.
- [172] Parekh HK, Deng HB, Choudhary K, Houser SR, Simpkins H. Overexpression of sorcin, a calcium-binding protein, induces a low level of paclitaxel resistance in human ovarian and breast cancer cells. *Biochem Pharmacol.* 2002;**63**: 1149-58.
- [173] Qu Y, Yang Y, Liu B, Xiao W. Comparative proteomic profiling identified sorcin being associated with gemcitabine resistance in non-small cell lung cancer. *Med Oncol.* 2010;**27**: 1303-8.
- [174] Banerji S, Cibulskis K, Rangel-Escareno C, et al. Sequence analysis of mutations and translocations across breast cancer subtypes. *Nature.* 2012;**486**: 405-9.
- [175] Shabnam B, Padmavathi G, Banik K, et al. Sorcin a Potential Molecular Target for Cancer Therapy. *Transl Oncol.* 2018;**11**: 1379-89.
- [176] Krakhmal NV, Zavyalova MV, Denisov EV, Vtorushin SV, Perelmuter VM. Cancer Invasion: Patterns and Mechanisms. *Acta Naturae.* 2015;**7**: 17-28.

EK A. Etik Kurul Onay Formu

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

SAYI:

Tarih: 06.02.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Radikal Prostatektomi Uygulanan Prostat Kanserli Hastalarda Serum Sorcin Düzeyi ve Doku Sorcin İmmünohistokimyasal Ekspresyonunun Histopatoloji Sonuçlarının Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		
ETİK KURUL 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

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Asif Yıldırım			
	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	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	FAZ dışı klinik araştırma	☒		
		Retrospektif	☐		
		TEK MERKEZ	☒	ÇOK MERKEZLİ	☐
		ULUSAL	☐	ULUSLARARASI	☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
KARAR BİLGİLERİ	DİĞER:	☐			
	Karar No: 2019/0035	Tarih: 06.02.2019			
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya 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.					

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

SAYI:

Tarih: 06.02.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Radikal Prostatektomi Uygulanan Prostat Kanseri Hastalarda Serum Sorcin Düzeyi ve Doku Sorcin İmmünohistokimyasal Ekspresyonunun Histopatoloji Sonuçlarının Karşılaştırılması
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
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 ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☒	H ☐	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi