



Prostat Kanserinde PDL-1 Ekspresyonunun Regulasyonunda, PI3K Ve JAK/STAT Yolaklarının Etkisi Ve Prognostik Rolü

Program Kodu: 1002

Proje No: 120S758

Proje Yürütücüsü:

Prof. Dr. Asıf YILDIRIM

Araştırmacı(lar):

Dr. Öğretim Üyesi Meftun ÇULPAN

Prof. Dr. Gözde KIR

Dr. Hüseyin Özgür KAZAN

MAYIS 2021

İSTANBUL



ÖNSÖZ

Prostat kanserinin tedavisinde özellikle son 20 yılda büyük gelişmeler yaşanmaktadır. Lokalize hastalıkta radikal prostatektomi veya Radyoterapi gibi definitif tedaviler uygulanırken, bu hastalarda %27- %53 oranında biyokimyasal rekürrens görülmektedir (Mottet vd., 2020). PSA rekürrensi kimi hastada metastatik süreçlerle devam ederken, kimisinde metastaz gelişmemektedir. PSA rekürrensi gelişen hastalarda, sağkalımdaki düşme ise literatürde açıkça ortaya koyulmuştur (Moreira vd., 2009). Rekürrensi ve sağkalımı etkileyen primer faktörler ise hastalığın evresi ve preoperatif PSA'sıdır. Rekürrens ve sağkalım açısından rutin pratikte kullanılan herhangi bir prediktör ise bulunmamaktadır.

Metastatik ve özellikle kastrasyon dirençli prostat kanserinin tedavisindeki son yıllardaki gelişmelere bakıldığında kemoterapi ve enzalutamid ve abirateron gibi androjen blokajı sayesinde hastalığı duraklatmaya çalışan ilaçların çıkmasından sonra PARP inhibitörleri ve kombinasyon terapileri de kullanıma girmektedir. Büyük umut veren immunoterapi ise mesane kanserindeki başarıyı prostat kanserinde gösterememiştir. Immunoterapide PD-1 ve ligandı PDL-1 inhibitörleri ve CTLA-4 inhibitörleri kullanılmaktadır. PDL-1 inhibisyonu ile prostat kanserinde şuana kadar yapılan çalışmalarda sağkalım avantajı sağlanamamıştır. Bununla birlikte devam eden onlarca faz-3 klinik çalışma mevcuttur. Ni ve ark. PDL-1 regülasyonunun PI3K/Akt/mTOR yolağı ve JAK/STAT yolağı üzerinden transkripsiyonel ve bunun dışında da epigenetik olarak kontrol edildiğini belirtmiştir (Ni ve Ni, 2018).

Çalışmamızda birincil amaca yönelik primer tümör dokusu üzerinde PD-L1'in regülasyonunda, PI3K ve JAK/STAT yolaklarının etkisi araştırılacak ve ikincil olarak da düzenli ve uzun dönem takip edilmiş hastaların rekürrens, progresyon, kastrasyona direnç gelişimi, sağkalım durumları ile PD-L1, PI3K ve JAK/STAT gibi kanser yolakları arasındaki ilişki incelenecektir.

Bu çalışma, TÜBİTAK tarafından desteklenerek (Proje Numarası: 120S758), proje amacı doğrultusunda gerekli malzemeler proje bütçesinden alınarak tamamlanmıştır.

İÇİNDEKİLER

Şekil Listesi.....	v
Tablo Listesi.....	vi
Kısaltmalar.....	viii
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xii
1.GİRİŞ.....	1
1.1. Prostat Kanseri Yönetiminde İmmünoterapi.....	1
1.2. PD-L1 Regülasyonu.....	2
1.3. PI3K Yolağı Ve PD-L1 Regülasyonu.....	3
1.4. JAK/STAT Yolağı Ve PD-L1 Regülasyonu.....	4
2.LİTERATÜR ÖZETİ.....	5
2.1. Epidemiyoloji.....	5
2.2. Etyoloji Ve Risk Faktörleri.....	5
2.2.1. Aile öyküsü/ genetik.....	5
2.2.2. Enflamasyon ve enfeksiyon.....	6
2.2.3. Risk faktörleri.....	6
2.2.3.1. Metabolik sendrom.....	6
2.2.3.1.1. Diyabet/metformin.....	7
2.2.3.1.2. Kolesterol ve statinler.....	7
2.2.3.1.3. Obezite.....	7
2.2.3.2. Diyet alışkanlıkları.....	7
2.2.3.3. Hormon aktif ilaçlar.....	7
2.2.3.3.1. 5-alfa redüktaz inhibitörleri.....	7

2.2.3.3.2.	Testosteron.....	8
2.2.3.4.	Diğer risk faktörleri.....	8
2.3.	Histopatoloji.....	8
2.4.	Evreleme.....	9
2.5.	Tanı Ve Görüntüleme.....	11
2.5.1.	Tarama.....	11
2.5.2.	Klinik tanı.....	11
2.5.2.1.	Prostat spesifik antijen (PSA).....	11
2.5.2.1.1.	PSA türevleri.....	12
2.5.2.2.	Diğer serum testleri.....	12
2.5.2.3.	İdrar testleri.....	13
2.5.2.4.	Görüntüleme.....	13
2.5.2.4.1.	Transrektal ultrasonografi.....	13
2.5.2.4.2.	Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRI).....	13
2.6.	Klinik Evreleme.....	14
2.6.1.	T evresi.....	14
2.6.1.1.	mpMRI	14
2.6.2.	N evresi.....	15
2.6.3.	M evrelemesi.....	15
2.6.3.1.	Kemik taraması.....	15
2.6.3.2.	Sodyum florid PET/BT, Kolin PET/BT, MR.....	16
2.6.3.3.	PSMA PET/BT.....	16
2.7.	Tedavi.....	16
2.7.1.	Aktif izlem.....	16

2.7.2. Bekle-gör.....	17
2.7.3. Radikal prostatektomi.....	17
2.7.4. Radyoterapi.....	18
2.7.5. Hormonoterapi.....	19
2.7.5.1. Kastrasyon.....	19
2.7.5.2. Östrojenler.....	19
2.7.5.3. LHRH agonistleri.....	19
2.7.5.4. LHRH antagonistleri.....	20
2.7.5.5. Anti-androjenler.....	20
2.7.6. Diğer tedaviler.....	20
2.7.7. Evrelere göre tedavi.....	21
2.7.7.1. Düşük risk grubu prostat kanseri.....	21
2.7.7.2. Orta risk grubu prostat kanseri.....	22
2.7.7.3. Yüksek risk grubu prostat kanseri.....	23
2.7.7.4. Lokal ileri prostat kanseri.....	23
2.7.8. Radikal prostatektomi sonrası adjuvan tedavi.....	24
2.7.9. Persistan PSA'da tedavi.....	24
2.7.10. Biyokimyasal rekürrenste tedavi.....	24
2.7.11. Metastatik prostat kanserinde tedavi.....	25
2.7.11.1. Hormon duyarlı metastatik prostat kanseri.....	25
2.7.11.2. Kastrasyona dirençli prostat kanseri.....	26
2.8. İzlem.....	27
2.8.1. Lokal tedavi sonrası izlem.....	27
2.8.2. Metastatik hastalıkta izlem.....	28

3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Hasta Karakteristikleri Ve Klinikopatolojik Veriler.....	29
3.2. İmmunhistokimya.....	29
3.3. İmmunhistokimyasal Skorlama.....	30
3.4. İstatistik.....	31
4.BULGULAR.....	31
4.1. Klinik Ve Histopatolojik Bulgular.....	31
4.2. PDL-1 Regülasyonu.....	40
4.3. Sağkalım.....	47
5.TARTIŞMA.....	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	61
KAYNAKLAR.....	62

Şekil Listesi

Şekil-1. PD-1/PD-L1 regülasyonu.....	3
Şekil-2. pSTAT-1 ve pSTAT-3'ün zayıf ve kuvvetli boyanma örnekleri.....	38
Şekil 3. PDL-1 ekspresyonu ve PTEN kaybı örnekleri.....	39
Şekil-4. 9 numaralı vakanın pSTAT-1, pSTAT-3 ekspresyonları, PTEN kaybı ve immün hücrelerde PDL-1 ekspresyonu.....	39
Şekil-5. Kombine PDL-1 overekspresyonuna göre STAT-1 ekspresyon yoğunluğu oranları dağılımı.....	42
Şekil-6. Kombine PDL-1 overekspresyonuna göre STAT-1 H-Skoru ölçümleri dağılımı	42
Şekil-7. Kombine PDL-1 overekspresyonuna göre STAT-3 ekspresyon yoğunluğu oranları dağılımı.....	43
Şekil-8. Kombine PDL-1 overekspresyonuna göre STAT 3 H-Skoru ölçümleri dağılımı.....	43
Şekil-9. Kombine PDL-1 overekspresyonuna göre PTEN kaybı oranları dağılımı.....	44
Şekil-10. STAT-1 ekspresyonu yoğunluğuna göre biyokimyasal rekürrensiz sağkalım analizi grafiği.....	48
Şekil-11. STAT-1 ekspresyonu olan tümör yüzdelerine göre nüksüz sağ kalım analizi grafiği.....	49
Şekil-12. Kombine PDL-1 overekspresyonuna göre biyokimyasal rekürrensiz sağkalım analizi grafiği.....	51
Şekil -13. STAT-1 ekspresyonu yoğunluğuna göre klinik progresyonsuz sağkalım analizi grafiği.....	53
Şekil-14. Kombine PDL-1 overekspresyonuna göre klinik progresyonsuz sağkalım analizi grafiği.....	55

Tablo Listesi

Tablo-1: ISUP 2014 gradeleri (Jonathan I. Epstein vd., 2015).....	8
Tablo-2: Prostat kanserinin evrelemesinde Tümör, Nod, Metastaz (TNM) sınıflaması.....	10
Tablo 3: Lokalize ve lokal ileri evre prostat kanseri için EAU biyokimyasal nüks risk grupları.....	11
Tablo-4: PSA düzeyleri ile prostat kanseri riski ilişkisi.....	12
Tablo-5: Primer antikorlar ve dilüsyonları.....	30
Tablo-6: Demografik özelliklerin dağılımı.....	32
Tablo 7: Klinik ve histopatolojik bulguların dağılımı.....	33
Tablo 8: Tedavi sonrası sürece ilişkin dağılımlar.....	35
Tablo-9: STAT-1, STAT-3, PTEN kaybı ve PDL-1 boyanma düzeylerinin dağılımı.....	36
Tablo-10 : PDL-1 ekspresyonuna göre STAT-1, STAT3 ekspresyonlar ve PTEN kaybının değerlendirilmesi.....	40
Tablo-11: STAT-1 boyanma yoğunluğuna göre pT evre ve RRP ISUP skorlarının değerlendirilmesi.....	44
Tablo-12: STAT3 boyanma yoğunluğuna göre pT evre ve RRP ISUP skorlarının değerlendirilmesi.....	45
Tablo-13: PTEN kaybına göre pT evre ve RRP ISUP skorlarının değerlendirilmesi.....	46
Tablo-14: STAT-1 boyanma yoğunluğu ve boyanan tümör yüzdelere göre nüksüz sağkalım analizi.....	47
Tablo 15: STAT-3 boyanma yoğunluğu ve boyanan tümör yüzdelere göre nüksüz sağkalım analizi.....	49
Tablo-16: PTEN kaybı varlığına göre nüksüz sağkalım analizi.....	50
Tablo-17: Kombine PDL-1 overekspresyonuna göre nüksüz sağkalım analizi.....	51
Tablo-18: STAT-1 boyanma yoğunluğu ve boyanan tümör yüzdelere göre progresyonsuz sağkalım analizi.....	52

Tablo-19: STAT3 boyanma yoğunluğu ve boyanan tümör yüzdelere göre progresyonsuz sağkalım analizi.....	53
Tablo-20: PTEN kaybına göre progresyonsuz sağkalım analizi.....	54
Tablo-21: Kombine PDL-1 overekspresyonuna göre progresyonsuz sağkalım analizi.....	54
Tablo-22: Biyokimyasal rekürrensiz sağkalım üzerine etkili risk faktörlerinin multivariate analizi (Cox-regresyon analizi).....	56
Tablo -23: Klinik progresyonsuz sağkalım üzerine etkili risk faktörlerinin multivariate analizi (Cox-regresyon analizi).....	57

Kısaltmalar:

18F : Florine 18

68Ga: Galyum 68

99mTc: Teknesyum 99

ART: Adjuvan radyoterapi

BPH: Benign prostat hiperplazisi

CRPC: Kastrasyona dirençli prostat kanseri

CTLA-4: Cytotoxic T lymphocyte-associated protein

DES: Dietilstilbestrol

DRE: Digital rectal examination

eGFR: estimated glomerular filtration rate

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

LVI: Lenfovasküler invazyon

MHC: Major histocompatibility complex

mpMRI: Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme

OR: Odds Ratio

PARP: Poly-ADP ribose polymerase

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

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: Rölatif Risk

RRP: Retropubik Radikal Prostatektomi

SRT: Salvage radiotherapy

SVI: Seminal vezikül invazyonu

TH: Tümör hücreleri,

TRUS: Transrektal ultrason



USPSTF: US Preventive Services Task Force



ÖZET

PROSTAT KANSERİNDE PDL-1 EKSPRESYONUNUN REGULASYONUNDA, PI3K VE JAK/STAT YOLAKLARININ ETKİSİ VE PROGNOSTİK ROLÜ

AMAÇ: Prostat kanseri gelişiminde en iyi bilinen yolaklar arasında JAK/STAT, PTEN üzerinden fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) ve PD-1/PDL-1 yolakları gelmektedir. Bu çalışmada STAT-1, STAT-3 ekspresyonları ve PTEN kaybı ile PDL-1 ilişkisi ve bu yolakların prostat kanseri prognozu üzerine etkisi incelendi.

METOD: Çalışmamıza 2011-2017 yılları arasında küratif amaçlı radikal prostatektomi yapılan ve düzenli takip edilen hastalar dahil edildi ve retroseptif olarak tarandı. Radikal prostatektomi materyalleri elde edildikten sonra deparafinizasyon işlemi uygulandı ve 3 mikronluk kesitler alındı. STAT-1, STAT-3, PTEN ve PDL-1 immünohistokimyasal boyamaları yapıldıktan sonra uzman genitoüriner patolog tarafından doku kesitleri klinik ve histopatolojik dataya kör olacak şekilde incelendi.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 100 hastanın immünohistokimyasal değerlendirmesinde PDL-1 overekspresyonu olan 11 hastanın 9'unda aynı zamanda STAT-1 boyanma yoğunluğu da orta ve yüksek düzeydeydi ve istatistiksel anlamlı bir ilişki mevcuttu (%81,9 vs %56,2, $p=0,014$). Aynı zamanda STAT-1 H-Skoru, PDL-1 overekspresyonu olanlarda olmayanlara göre daha yüksek düzeydeydi (4,09 vs 2,57 , $p=0,021$) (Tablo-10). Biyokimyasal rekürrensiz ve klinik progresyonsuz sağkalımların univariate analizinde STAT-1, STAT-3 ve kombine PDL-1'in sağkalım üzerine etkileri saptanırken, multivariate analizde biyokimyasal rekürrensiz sağkalım açısından STAT-1 boyanma yoğunluğu ve radikal prostatektomi ISUP grade'i; klinik progresyonsuz sağkalım açısından ise STAT-1 H-skoru ile radikal prostatektomi ISUP grade'i bağımsız risk faktörleriydi.

SONUÇ: PDL-1 regulasyonunda STAT-1 orta ve yüksek düzeyde ekspresyonu rol oynamaktadır. STAT-1 ekspresyonu ve radikal prostatektomi ISUP grade'i radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal rekürrens ve klinik progresyonu öngörmemizi sağlayabilir.

Anahtar sözcükler: PDL-1, Prostat kanseri, PTEN kaybı, STAT-1, STAT-3

ABSTRACT

THE EFFECT OF PI3K AND JAK/STAT PATHWAYS ON THE REGULATION OF PDL-1 EXPRESSION AND PROGNOSTIC INFLUENCE IN PROSTATE CANCER

Objective: Among the well-known pathways in prostate cancer development are JAK/STAT, phosphoinositide 3-kinase (PI3K) via PTEN loss, and PD-1/PDL-1 pathways. In this study, the relationship between STAT-1, STAT-3 expressions and PTEN loss with PDL-1 and the effects of these pathways on prostate cancer prognosis were examined.

Method: Patients who underwent curative radical prostatectomy between 2011 and 2017 and who were followed up regularly were included in our study and were reviewed retrospectively. After radical prostatectomy materials were obtained, deparaffinization procedure was applied and 3 micron tissue sections were cut. After STAT-1, STAT-3, PTEN and PDL-1 immunohistochemical staining was performed, tissue sections were examined by a specialist genitourinary pathologist in a blinded manner to clinical and histopathological data.

Results: In the immunohistochemical evaluation of 100 patients included in the study, 9 of 11 patients with PDL-1 overexpression also had a moderate and high STAT-1 staining intensity, and there was a statistically significant relationship (81.9% vs 56.2%, $p = 0.014$). At the same time, STAT-1 H-Score was higher in those with PDL-1 overexpression than those without (4.09 vs 2.57, $p = 0.021$) (Table-10). While in univariate analysis effects of STAT-1, STAT-3 and combined PDL-1 on biochemical recurrence-free and clinical progression-free survival were determined, in multivariate analysis STAT-1 staining density and radical prostatectomy ISUP grade in terms of biochemical recurrence-free survival; STAT-1 H-score and radical prostatectomy ISUP grade in terms of clinical progression-free survival were independent risk factors.

Conclusion: Moderate and high expression of STAT-1 plays an important role in PDL-1 regulation. STAT-1 expression and radical prostatectomy ISUP grade may be used as predictors of biochemical recurrence and clinical progression after radical prostatectomy.

Keywords: PDL-1, Prostate cancer, PTEN loss, STAT-1, STAT-3

1. GİRİŞ

Prostat kanseri, dünya çapında erkek popülasyonda en sık görülen ikinci, genel popülasyon ele alındığında en sık görülen dördüncü kanserdir. Dünya sağlık örgütünün 2018'deki son güncellemesinde prostat kanseri insidansı 1.276.106 olarak belirlenmiş ve 2018 yılında 358.989 ölüm ile kanserler içerisinde en yüksek mortaliteye sahip sekizinci kanser olarak saptanmıştır (Bray vd., 2018).

Prostat kanserinin tedavisinde özellikle son 20 yılda büyük gelişmeler yaşanmaktadır. Lokalize hastalıkta radikal prostatektomi veya radyoterapi gibi definitif tedaviler uygulanırken, bu hastaların takibinde %27- %53 oranında biyokimyasal rekürrens görülmektedir (Mottet vd., 2020). PSA rekürrensi kimi hastada metastatik süreçlerle devam ederken, kimisinde metastaz gelişmemektedir. PSA rekürrensi gelişen hastalarda, sağkalımdaki kötüleşme ise literatürde açıkça ortaya koyulmuştur (Moreira vd., 2009). Rekürrensi ve sağkalımı etkileyen primer faktörler ise hastalığın evresi ve preoperatif PSA değeridir. Rekürrens ve sağkalım açısından rutin pratikte kullanılan herhangi bir öngörüşel parametre ise bulunmamaktadır.

1.1 Prostat Kanseri Yönetiminde İmmünoterapi

Metastatik ve özellikle kastrasyon dirençli prostat kanserinin tedavisindeki son yıllardaki gelişmelere bakıldığında; kemoterapi yanında, enzalutamid ve abirateron gibi androjen blokajını hedefleyen tedaviler sayesinde hastalığı duraklatmaya çalışan ilaçların çıkmasından sonra poly-ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitörleri ve kombinasyon terapileri de kullanıma girmektedir.

Kanser tedavisinde en heyecan verici gelişmelerden birisi de immün check-point inhibitörlerinin kullanıma girmesidir. İmmünoterapide Programmed cell death protein 1 (PD-1) ve ligandı, Programmed death-ligand 1 (PD-L1) inhibitörleri ve cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) inhibitörleri kullanılmaktadır. İlk olarak metastatik melanom tedavisinde anti-CTLA-4, ipilimumab FDA onayı almıştır (Lipson ve Drake, 2011). Kanser gelişiminde önemli ve iyi tanımlanmış yolaklardan birisi olan PD-L1 üzerinden geliştirilen bu tedaviler, diğer birçok kanserin de yönetiminde uygulanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Metastatik kastrasyon dirençli prostat kanserinde de ipilimumab tedavisi monoterapi veya radyoterapiye ek olarak denenmiş ve umut verici sonuçlar elde edilmiştir (Slovin vd., 2013). Ardından ipilimumab ile yapılan iki faz 3 çalışmadan ilkinde genel sağkalım avantajı görülmüşken, diğer çalışma primer sonlanım noktasına ulaşamamıştır (Beer vd., 2017; Kwon, Drake, Scher, Fizazi, Bossi, van den Eertwegh, vd., 2014).

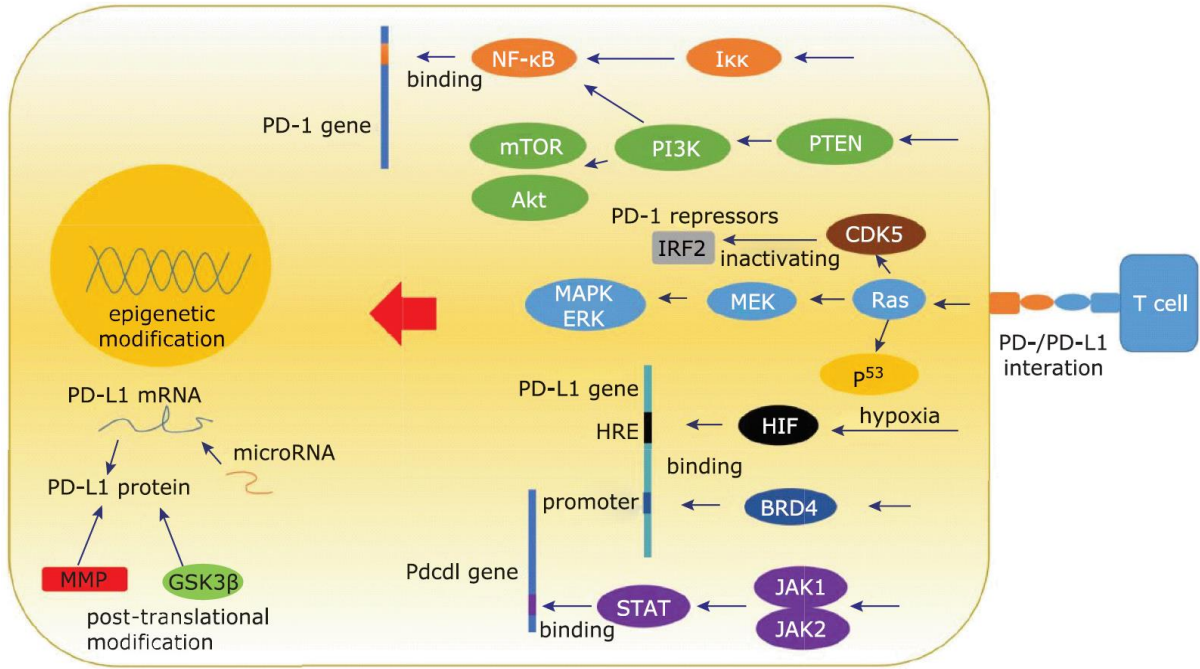
PD-1 inhibisyonu yapan ajanlardan pembrolizumab ile yapılan faz 1 ve faz 2 çalışmalarda metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri hastalarında stabil hastalık elde edildiği güncel çalışmalarda gösterilmiştir (Graff vd., 2020; Hansen vd., 2018).

İmmünoterapi birçok solid tümörde fayda göstermiş olsa da prostat kanserinde immünoterapi ile ilgili gelişmeler yavaş ilerlemektedir. Prostat kanserinde immünoterapi ajanlarının kullanımı, tedavide en güncel ve en merakla beklenen çalışmaların başında gelmektedir. Patofizyolojik ve genetik çalışmalar göstermiştir ki, prostat kanserinde hastalığın gelişimi, direnç ve immünosupresyon aşamalarında prostatik enflamasyon ve bunun yol açtığı tümörögenез büyük rol oynamaktadır (Gurel vd., 2014; Sfanos ve De Marzo, 2012; Sfanos vd., 2013; Tewari vd., 2018). Bu nedenle de yavaş ilerleyen, enflamatuvar temelli bir hastalık olan prostat kanserinde immünoterapi ideal bir tedavi metodu olabilir. Yapılan çalışmalarda temel alınan nokta PD-1 ve ligandı PD-L1'in etkileşimini engellemek ve T hücre inhibisyonunu ortadan kaldırmaktır. Fakat PD-1/PD-L1 üzerinde etkili olan birçok yolak mevcuttur ve regulasyonu sağlamak için görevlidirler. Şu an da devam etmekte olan onlarca faz 2-3 prostat kanseri ve immünoterapi çalışmaları ve gelecekte de yapılacak çalışmalar açısından PD-L1 regulasyonunu açıkça ortaya koymak bu çalışmalara oldukça büyük fayda sağlayacaktır. Günümüzde artık PD-1/PD-L1 inhibitörleri ve CTLA-4 kombinasyonları, diğer hedefe yönelik tedaviler ve kemoterapiler kullanılarak daha etkin tedavi metodları araştırılmaktadır. Bu şekilde farklı yolları aynı anda inhibe ederek, immün yanıtı kaçı en üst düzeyde engellemek amaçlanmaktadır. PD-L1 regulasyon yolları daha detaylı incelendiği zaman da PD-L1 ekspresyonu üzerinde etkili diğer yollar da kullanılarak tümör hücrelerinin immüniteden kaçış yolları engellenebilir.

1.2 PD-L1 Regulasyonu

İmmün sistemin temelini, doğuştan ve kazanılmış immünite oluşturmaktadır. Genel olarak tüm kanserlerde antijen, yani tümör dokusu, major histocompatibility complex (MHC) ile T hücresi tarafından ilk olarak tanınır ve T hücreleri CD28 gibi sitokinler ile sinyallerini artırır. Bu şekilde aktive olan T hücreleri üzerindeki PD-1, tümör dokusu üzerindeki ligandına PD-L1'e bağlanır. Tümörün PD-L1 üretimindeki primer amacı sitotoksik T hücresinden (CD8+) korunmaktır (Nishimura vd., 1999).

Kanserlerde görülen kazanılmış immüniteden kaçış yolları başlıca PD-1/PD-L1 yolağı üzerinden gerçekleşmektedir. Ni ve ark.'nın çalışmasında PD-L1 regulasyonunun transkripsiyonel faktörler ve epigenetik faktörler vasıtasıyla kontrol edildiği belirtilmiştir. Transkripsiyonel faktörler, PI3K/Akt/mTOR yolağı ve JAK/STAT yolağı üzerinden ve bunun dışında da epigenetik olarak kontrol edildiğini belirtmiştir (Ni ve Ni, 2018).



Şekil-1. PD-1/PD-L1 regulasyonu: PI3K yolağı PD-L1 ekspresyonunu uyarmakta. PTEN, STAT gibi transkripsiyonel faktörler de PD-L1 ekspresyonunda görev almaktadır. PD-L1 regulasyonunda ayrı bir yolak da epigenetik, posttranslasyonel yolaktır (Ni ve Ni, 2018).

1.3 PI3K Yolağı Ve PD-L1 Regulasyonu

PD-L1 ekspresyonunda transkripsiyonel faktörlerden birisi de PI3K yolağıdır. PTEN, PI3K yolağının negatif regülatörü olan bir tümör supressor gendir. PTEN kaybı ile PI3K yolağı aktive olmakta ve PD-L1 ekspresyonu da artmaktadır. Bu konuyla ilgili kısıtlı sayıda da olsa çalışma yapılmıştır. Crane ve ark. çalışmasında meme kanseri ve prostat kanseri birlikte ele alınmış. Hem hücre kültürü de hem de immünohistokimya ile inceleme yapılmış ve PI3K yolağının aktive olmasıyla PD-L1 ekspresyonunun arttığı ve bunun T hücre fonksiyonlarına etki ederek, kazanılmış bağışıklığın engellenmesine yol açtığı belirtilmiş (Crane vd., 2009). Martin ve ark.'nın çalışmasında ise PTEN kaybı ve PD-L1 ilişkisi 20 hastalık örneklemede ve hücre kültüründe gösterilememiş (Martin vd., 2015). Vidotto ve ark.'nın hem hücre hem de 94 prostat kanseri dokusu üzerinde yaptığı çalışmasında PTEN kaybının IDO1 kaybı ile ilişkili olduğu, bunun da PD-L1 ekspresyonuyla korele olduğu saptanmıştır. Yani indirekt de olsa PTEN kaybı ile PD-L1 ekspresyonundaki artış ilişkisi gösteriştir (Vidotto vd., 2019).

Yapılan çalışmalar, görüldüğü üzere kısıtlı sayıda hastayla veya çoğunlukla da hücre kültürü üzerinde yapılmıştır. Ayrıca bu hastaların prognozu üzerinde, daha da önemlisi sağkalımları

üzerine yapılmış hiçbir çalışma yoktur. Çalışmamızda prostat kanseri dokusu kullanılacak ve tüm hastaların rekürrens, progresyon ve sağkalım takibi olacaktır.

1.4 JAK/STAT Yolağı Ve PD-L1 Regulasyonu

Janus kinaz ve signal transducers and activators of transcription (STATs) yolağının, sitokinler üzerinden proliferasyon, invazyon, enflamasyon ve immüniteye önemli etkileri olduğu saptanmıştır. Kanser açısından hastalığın progresyon ve metastatik süreci ile ilişkili bulunmuştur. Bu kanserler içerisinde de prostat kanseri, hematolojik maligniteler ve sarkomlar başta gelmektedir.

PD-L1 ekspresyonu IL-6 ve IL-12 düzeyleri doğrudan ilişkilidir ve bu da JAK/STAT yolağı ile uyarılmaktadır (Ni ve Ni, 2018). STAT'lar içerisinde özellikle INF- gama uyarısıyla devamlı STAT1 ve STAT3 sinyal artımı enflamatuvar yolak üzerinden kanser gelişimine yol açmaktadır (Hanada vd., 2006; Wörmann vd., 2014). Mimura ve ark.'nın gastrik kanserler ile ilgili çalışmasında, tümör mikro-çevresinde PD-L1 ekspresyonunun temel olarak INF-gama ile ilişkili JAK/STAT yolağı üzerinden arttırıldığı belirlenmiştir (Mimura vd., 2018).

Prostat kanserinde PD-L1 regulasyonu ve JAK/STAT yolağı arasındaki ilişkiyi inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Daha önce diğer solid kanserler ile yapılan çalışmalara bakıldığında PD-L1 regulasyonunda STAT-1 ve STAT-3'ün oldukça etkin rol aldığı görülmektedir. Ruxolitinib 'in de bu yolağı inhibe ettiği ve PD-L1 ekspresyonunun engellendiği çalışmalara da bakıldığında bu yolağın prostat kanserinde de prognozu öngörmede etkili olabileceği ve hatta tedaviye de büyük katkı sağlaması mümkündür.

Prostat kanserinde definitif tedavi sonrasında hastaların %25'inin herhangi bir dönemde rekürrensle karşı karşıya kaldığı bilinmektedir. Aynı kanser risk grubundaki hastaların bir kısmında rekürrens ve progresyon, hatta kastrasyona direnç gelişirken, bir kısmında gelişmemektedir. Bu duruma mevcut şartlarda yanıt bulunamamakta ve bu eksikliği giderecek çalışmalara büyük ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda birincil amaca yönelik primer tümör dokusu üzerinde PD-L1'in regulasyonunda, PI3K ve JAK/STAT yolaklarının etkisi araştırılacak ve ikincil olarak da düzenli ve uzun dönem takip edilmiş hastaların rekürrens, progresyon, kastrasyona direnç gelişimi, sağkalım durumları ile PD-L1, PI3K ve JAK/STAT gibi kanser yolakları arasındaki ilişki incelenecektir.

2. LİTERATÜR ÖZETİ

2.1 Epidemiyoloji

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen ikinci kanserdir. Dünya sağlık örgütünün 2018'deki son güncellemesinde prostat kanseri insidansı 1,276,106 olarak belirlenmiş ve 2018 yılında 358,989 ölüm ile kanserler içerisinde en yüksek mortaliteye sahip sekizinci kanser olarak saptanmıştır (Bray vd., 2018). Prostat kanseri yaşla birlikte tanı alma sıklığı da artmaktadır ve bu nedenle 50 yaş üstü erkeklerde rutin tarama programına alınmıştır. Elli yaşın altındaki erkeklerde yapılan çalışmalarda %2'lik bir prostat kanseri prevalansı saptanmıştır (Jani vd., 2008). Daha önceleri daha ileri yaşlarda prostat kanseri tanısı konulurken, gün geçtikçe PSA taraması sayesinde daha genç yaşlarda tanı almaktadır. Otopsi serilerinin sistematik derlemesinde <30 yaş hastalarda prostat kanseri prevalansı %5 iken, her on yılda bir tanı alma olasılığı (OR) 1,7 kat artmaktadır. Bu seride 80 yaş ve üzeri hastalara bakıldığında ise %59 oranında prostat kanseri olduğu saptanmıştır (Bell vd., 2015).

Prostat kanseri insidansı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. Yapılan çalışmalarda bu farklılığı açıklayacak belirli nedenler saptanamamış ve genetik, çevresel multifaktöryel bir temele dayandırılmaktadır. Avusturalya/ Yeni Zelanda ve Kuzey Amerika'da, sırasıyla 100,000'de 111,6 ve 97,2'lik insidansla, prostat kanserine daha sık rastlanmaktadır ve bu bölgeleri Batı Avrupa ile Kuzey Avrupa seyretmektedir. Bu durum temelde PSA taramasının bu bölgelerde daha sık yapılmasına ve yaşlı nüfusun daha yoğun olmasına bağlanabilir. En düşük oranda insidansa sahip bölgeler ise Doğu Asya, Güney/Santral Asya iken, yine düşük insidansa sahip Doğu ve Güney Avrupa'da insidansın son yıllarda artmakta olduğu görülmüştür (Ferlay vd., 2015; Haas vd., 2008).

Mortalite oranlarına bakıldığında ise dünya genelinde benzer görülmekle birlikte, özellikle Afrika kökenli nüfusta daha yüksek olarak görülmektedir. Amerika'da orta düzeyde iken, mortalite Asya'da en düşük oranda görülmüştür (Ferlay vd., 2015).

2.2 Etiyoloji Ve Risk Faktörleri

2.2.1 Aile öyküsü/ genetik

Aile öyküsü prostat kanserinde artmış insidans ile ilişkilidir ve genetik bir eğilim olduğunu düşündürür. Yapılan çalışmalara bakıldığında aslında prostat kanseri hastalarının %9'unun herediter olduğu saptanmıştır. Herediter hastalık, bu çalışmalarda 3 veya daha fazla akrabada ya da 2 veya daha fazla akrabada 55 yaşından önce prostat kanseri görülmesi olarak tanımlanmıştır (Hemminki, 2012). Herediter prostat kanserinde hastalık başlangıcı 6-7 yıl daha

erken olarak görülmektedir, fakat hastalık prognozu herediter olmayan grupla benzer olarak saptanmıştır (Hemminki, 2012; Randazzo vd., 2016).

Birinci derece akrabasında prostat kanseri olan bir erkeğin prostat kanseri tanısı alma olasılığı artmıştır (RR: 1,8) ve baba ile erkek kardeşte prostat kanseri olması riski 5,51 kat, iki erkek kardeşte olması ise 7,71 kat artırmaktadır (Stewart vd., 2017). Prostat kanserinde ailesel risk ile ilişkili tanımlanan yüzden fazla gen bölgesi tespit edilmiştir (Schumacher vd., 2018).

Herediter olmayan prostat kanserinde birçok germline mutasyonu tespit edilmiş. Bu mutasyonlar en sık BRCA2 (%5,35), ATM (%1,6), CHEK2 (%1,9), BRCA1 (%0,9), ve PALB2'de (%0,4) görülmüştür (Nicolosi vd., 2019). BRCA1 ve BRCA2 taşıyıcısı erkeklerde yapılan bir prospektif kohort çalışmasında, BRCA2 ile prostat kanserinin agresif gidişi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Nyberg vd., 2020).

2.2.2 Enflamasyon ve enfeksiyon

Kronik enflamasyon ve enfeksiyon prostat kanseri gelişiminde sıklıkla suçlanan nedenlerden birisidir. Kronik enflamasyon, hasarlanan dokuyu yerine koymak adına hücrel bir hiperproliferasiyona yol açmaktadır. Prostat kanserinde eskiden beri tanımlanmış olan, enflamatuar süreçlerle ilişkili görülen histolojik lezyonlara proliferatif enflamatuar atrofi (PIA) denilmektedir ve alınan biopsilerde görülebilmektedir (De Marzo vd., 1999). PIA'nın histolojik incelemesinde karşımıza oksidatif hasar, hipoksi ve sonucunda artmış proliferasyon ile kanser gelişimi karşımıza çıkmaktadır. Genellikle yapılan çalışmalarda erken evre prostat kanserinde ve HGPIN'de görülmektedir (Putzi ve De Marzo, 2000). Enflamasyonu tetikleyenler arasında ise diyet, viral veya bakteriyel enfeksiyonlar, östrojen ve bazı çevresel faktörler sayılmaktadır.

2.2.3 Risk faktörleri

Prostat kanseri gelişmesinde günümüze dek birçok risk faktörü öne sürülmüştür. Bu durum sıklıkla coğrafi bölgelerdeki farklı yaşam tarzlarıyla ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda Japon erkeklerde Batı ülkelerine göre daha nadir prostat kanseri görülmektedir. Buna rağmen, Japonya'dan Kaliforniya'ya göç eden erkeklerde bu oranın arttığı görülmüştür, bu durum çevresel ve diyet faktörlerine bağlanmıştır (Breslow vd., 1977). Yapılan birçok çalışmaya rağmen günümüzde tanımlanmış prostat kanseri riskini azaltacak bir diyet veya farmakolojik müdahale bulunmamaktadır.

2.2.3.1 Metabolik sendrom

Metabolik sendrom kriterleri tek tek ele alındığında hipertansiyon ve bel çevresinin 102 cm'den fazla olması anlamlı olarak artış prostat kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir, bunun yanında 3 ve

üzeri metabolik sendrom kriterinin bulunması ise azalmış prostat kanseri (OR: 0,70) ile ilişkili bulunmuştur (Blanc-Lapierre vd., 2015; Esposito vd., 2013).

2.2.3.1.1 Diyabet/metformin

Metformin kullanan erkeklerde yapılan bir çalışmada prostat kanseri riskinde azalma görülmüş, fakat daha sonra REDUCE çalışmasında, 540 diyabetik hastanın analizinde, bu ilişki gösterilememiştir (Freedland vd., 2013; Preston vd., 2014).

2.2.3.1.2 Kolesterol ve statinler

Lipid parametrelerinin prostat kanseri ile ilişkisinin incelendiği çalışmalarda, total kolesterol, HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol ile prostat kanseri arasında ilişki saptanmamıştır (YuPeng vd., 2015). REDUCE çalışmasında da statin kullanımının prostat kanseri gelişimi üzerine etkisi saptanmamıştır (Freedland vd., 2013).

2.2.3.1.3 Obezite

REDUCE çalışmasında obezitenin, düşük grade'li prostat kanseri riskini azalttığı (OR: 0.79), fakat yüksek grade'li prostat kanseri riskini arttırdığı saptanmıştır (OR: 1,28) (Freedland vd., 2013).

2.2.3.2 Diyet alışkanlıkları

Avrupa üroloji prostat kanseri kılavuzunda alkol, protein miktarı, yağ, domates, likopen ve karoten, et ürünleri, fitoöstrojenler, soya, vitamin D, vitamin E ve selenyum gibi birçok beslenme faktörü derlenmiştir. Yapılan çalışmalarda, bu beslenme alışkanlıklarının bazılarıyla prostat kanseri arasında ilişki saptanmış olsa da öneri olarak kılavuzda spesifik herhangi bir diyet müdahalesi önerilemeyeceği belirtilmiştir (Mottet vd., 2020).

2.2.3.3 Hormon aktif ilaçlar

2.2.3.3.1 5-Alfa redüktaz inhibitörleri

Yapılan çalışmalarda 5-ARI'nin prostat kanseri gelişimini engellediği ve geciktirdiği (ISUP 1 hastalarda yaklaşık olarak %25 oranında) belirtilmiştir. Bunun yanında tedavi ilişkili yan etkileri ve daha az oranda, yüksek gradeli prostat kanseri riskini arttırdığı da bilinmektedir. 5-ARI'ler, Avrupa İlaç Kurumu (EMA) tarafından prostat kanserini önlemek amaçlı onaylanmamıştır (Andriole vd., 2010; Kramer vd., 2009).

2.2.3.3.2 Testosteron

Testosteron tedavisi alan hipogonadal erkeklerde prostat kanseri riskinde artış gözlenmemektedir (Haider vd., 2015). Yirmi prospektif çalışmanın derlemesinde, düşük serbest testosteronu olan erkeklerde azalmış prostat kanseri riski saptanmıştır (Watts vd., 2018).

2.2.3.4 Diğer risk faktörleri

Yapılan çalışmalarda prostat kanseri ile ilişkisi olan başka faktörler de öne sürülmüştür. Bunların arasında kellik, gonore enfeksiyonu, gece vardiyası çalışma, sigara ve HPV-16'nın prostat kanseri riskinde artışa yol açtığı belirtilmiştir (İslami vd., 2014; Lian vd., 2015; Russo vd., 2020; Xie vd., 2015; Zhou vd., 2016).

2.3 Histopatoloji

International Society of Urological Pathology (ISUP) 2005 Gleason skorlamasını (GS) modifiye etmiştir. Buna göre GS, en yaygın olarak görülen patern (primer), artı varsa ikinci en yaygın görülen patern olarak verilmektedir. Tek patern mevcutsa, toplam GS elde etmek için ikiyle çarpılır. Üç farklı patern mevcutsa GS en yaygın görülen patern, artı yaygınlığına bakılmaksızın en yüksek gradeli patern olarak verilmektedir. Kanseri yaygın olarak GS 4/5 paternlerinden meydana geliyorsa, %5'in altındaki GS 2 ve 3 glandlar dikkate alınmaz. Prostat biyopsilerinde GS 5 ve altındakiler verilmemektedir (Jonathan I. Epstein vd., 2015; Jonathan I. Epstein vd., 2005). 2014 ISUP gradeleme sistemi yenilenmiş ve prostat kanseri gradeleri 1 ve 5 arasında sınıflandırılmıştır. 2014 sınıflaması ile birlikte; prostat kanseri ile diğer kanserlerin gradelemelerindeki farklılığın ortadan kaldırılması, en iyi diferansiye prostat kanserinin GS 6 gibi anormal bir şekilde gradelenmesinin engellenmesi, GS 7 (GS 3+4 ve GS 4+3) arasındaki oldukça anlamlı farklılıkların daha iyi tanımlanması amaçlanmıştır. (Jonathan I. Epstein vd., 2015, 2016)

Tablo-1. ISUP 2014 gradeleri (Jonathan I. Epstein vd., 2015)

Gleason skoru	ISUP grade
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 veya 3+5 veya 5+3)	4
9-10	5

2.4 Evreleme

Prostat kanserinin evrelemesinde Tümör, Nod, Metastaz (TNM) sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo-2) (Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K., & Wittekind, 2017). Ayrıca hastaların prognozunu öngörmemizi ve hastalık yönetimini sağlayacak D'Amico's sınıflandırması da Avrupa üroloji kılavuzları tarafından önerilmektedir (COOPERBERG vd., 2005; Mottet vd., 2020). TNM evrelemesi parmakla rektal muayeneye göre değerlendirilmektedir ve görüntüleme yöntemleri evrelemede dahil edilmemiştir. Patolojik evreleme histopatolojik doku değerlendirmesine dayanmakta olup, T1c ve T2 evreleri dışında, klinik TNM'e paralel olarak değerlendirilmektedir. Radikal prostatektomi dokularında tüm organa sınırlı kanserler T2 olarak değerlendirilmektedir ve pT2 alt kategorileri artık kullanılmamaktadır (Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K., & Wittekind, 2017).

Tablo-2. Prostat kanserinin evrelemesinde Tümör, Nod, Metastaz (TNM) sınıflaması (Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K., & Wittekind, 2017)

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

Tablo-3. Lokalize ve lokal ileri evre prostat kanseri için EAU biyokimyasal nüks risk grupları (COOPERBERG vd., 2005)

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 bir PSA herhangi bir GS (herhangi bir ISUP evresi) T3-4 veya cN+
Lokalize			Lokal ileri

2.5 Tanı Ve Görüntüleme

2.5.1 Tarama

Toplum temelli tarama risk altındaki bireylerin sistematik olarak değerlendirilmesine dayanır. Taramanın amacı prostat kanserine bağlı mortaliteyi azaltmak ve bununla birlikte yaşam kalitesini korumaktır. Üroloji en sık tartışılan konulardan birisi de prostat kanserinde taramadır. 2017 yılında US Preventive Services Task Force (USPSTF) prostat kanseri taraması ile ilgili önerisini güncelledi. Daha önce “D” grubunda olan öneri derecesini, “C” grubuna yükseltti ve 55-69 yaş arasındaki hastalarla PSA bazlı taramanın faydaları ve muhtemel zararları konusunda konuşulması gerektiği ve sağlanacak sınırlı da olsa sağkalım avantajı açısından bilgilendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (JARRETT, 1989).

2.5.2 Klinik tanı

Prostat kanseri tanısı temelde PSA ve rektal muayene (DRE) sayesinde yapılan tru-cut prostat biyopsisi ile konulmaktadır. Prostat kanserinin büyük kısmı periferik zondan köken almaktadır ve tümör volümü 0,2 mL veya daha büyükse, parmakla rektal muayenede palpe edilebilir. PSA düzeyi 2 ng/mL veya daha düşük olan hastalarda yapılan çalışmada DRE'nin pozitif kestirim değeri %5-30 arasında bulunmuştur (Carvalhal vd., 1999).

2.5.2.1 Prostat spesifik antijen (PSA)

Prostat spesifik antijen, organ spesifik olsa da kansere spesifik değildir, bu nedenle benign prostat hiperplazisi (BPH), prostatit ve diğer bazı malignite ilişkili olmayan durumlarda da yükseldiği görülebilir. Buna rağmen PSA rutin pratikte kullanabileceğimiz en önemli belirteçtir. PSA yüksekliği bize prostat kanserini düşündürse de, bilinen bir kestirim değeri

bulunmamaktadır. Düşük PSA değerlerinde de prostat kanseri olabildiği de akılda tutulmalıdır (Thompson vd., 2004).

Tablo-4. PSA düzeyleri ile prostat kanseri riski ilişkisi (Thompson vd., 2004)

PSA düzeyi (ng/mL)	Prostat kanseri riski (%)	ISUP 2 ve üzeri prostat kanseri riski (%)
0,0-0,5	6,6	0,8
0,6-1,0	10,1	1,0
1,1-2,0	17,0	2,0
2,1-3,0	23,9	4,6
3,1-4,0	26,9	6,7

2.5.2.1.1 PSA türevleri

PSA dansitesi, serum PSA düzeyinin prostat volümüne bölünmesinden oluşmaktadır. PSA dansitesinin daha yüksek düzeyde olması klinik anlamlı prostat kanseri riskini arttırmaktadır.

PSA velositesi yıllık PSA artış düzeyi, ikilenme zamanı ise PSA'nın iki katı düzeye çıktığı zaman aralığını belirtmektedir. Bu iki değer tanıdan çok takipte faydalıdır.

Serbest, total PSA oranı özellikle total PSA düzeyi 4-10 ng/ml olan hastalarda anlamlı sonuç vermektedir. Catalona ve ark. çalışmasında PSA <0,10 olan hastalarda prostat kanseri tanısı %56 oranında iken, bu oranın >0,25 olan hastalarda prostat kanseri tanısı %8 düzeyinde konulmuştur (Catalona vd., 1998).

2.5.2.2 Diğer serum testleri

Klinik pratiğe sınırlı da olsa girmeye başlayan diğer serum testleri arasında, FDA onaylı, serbest PSA, total PSA ve proPSA izoformunun kombinasyonundan meydana gelen, Prostate Health Index (PHI) testi ve serbest PSA, intakt PSA, total PSA ve kallikrein benzeri peptidaz 2 (hK2)'den oluşan, dört kallikrein (4K) skoru bulunmaktadır. Bu testlerin amacı yalnızca PSA düzeyiyle alınan gereksiz prostat biyopsisi oranlarını düşürmektir. Yapılan çalışmalarda PSA düzeyi 2-10 ng/ml arasındaki hastalarda, her iki testin de serbest/ total PSA oranından üstün olduğu saptanmış ve bu testlerle klinik anlamlı prostat kanseri daha iyi öngörülmüştür (Bryant vd., 2015; Loeb ve Catalona, 2014).

2.5.2.3 İdrar testleri

Prostat kanser geni 3 (PCA3) prostata spesifik bir mikroRNA (mRNA) biyobelirteçtir ve rektal muayene ile yapılan prostat masajından sonraki idrarda tahlil edilmektedir. Yapılan çalışmalarda prostat kanseri tanısında, hem PSA, hem de serbest/total PSA oranına karşı üstün olduğu görülmüştür (Deras vd., 2008; Hessels vd., 2010).

SelectMDx idrardan tahlil edilen bir mRNA biyobelirteçtir. HOXC6 ve DLX1 mRNA düzeyleri bakılarak hem prostat kanseri tanısı hem de yüksek riskli prostat kanseri tanısı öngörülmeye çalışılır (Van Neste vd., 2016).

TMPRSS2-ERG füzyonu prostat kanserinde %50 oranda bulunmaktadır. TMPRSS2-ERG, PCA3 ve PSA kombinasyonundan oluşan Mi(chigan)Prostat skoru (MiPS) prostat kanseri tanısall doğruluğunu artırmaktadır (Tomlins vd., 2016).

PSA prostat kanserine spesifik bir test olmasa da rutin pratikte günümüzde kullanılan tanı ve takipte en iyi biyobelirteçtir. Diğer testlerin pratiğimize girmesi için yaygın kullanılması ve erişilebilir olması zaman alacaktır.

2.5.2.4 Görüntüleme

2.5.2.4.1 Transrektal ultrasonografi

Prostat kanseri tanısında gri-skala ultrason güvenilir değildir, fakat güncel çalışmalarda sonoelastografi, kontrastlı ultrason veya yüksek çözünürlüklü mikro-ultrason ve kombinasyonları gibi yöntemler umut verici sonuçlar elde etmiştir (Mannaerts vd., 2019). Fakat bu çalışmalar henüz ön çalışma niteliğindedir ve standardize edilmiş herhangi bir tanısall ultrason metodu bulunmamaktadır.

2.5.2.4.2 Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRI)

Günümüzde prostat kanseri tanısını koyarken asıl amaç, klinik anlamlı prostat kanserini saptarken, klinik anlamsız kanserleri sınırlayarak prostat kanserinde fazla tanı ve fazla tedaviyi önlemektir. Bu amaca yönelik olarak prostat biyopsisi öncesinde mpMRI kullanılması sıklıkla tartışılmakta ve rutin pratikte birçok klinisyen tarafından uygulanmaktadır.

Epstein ve ark. 1994 yılında definitif tedaviye ihtiyaç duymayacak, düşük riskli prostat kanserini, Gleason skoru 6, PSA dansitesi <0,10-0,15 ng/ml/gr ve <3 mm tümör, klinik anlamsız olarak tanımlamıştır (J I Epstein vd., 1994). Bu klinik anlamsız kanserlerin saptanması prostat kanserinde fazladan tedaviye yol açacaktır, bu nedenle yapılan çalışmalar mpMRI'ın klinik anlamlı prostat kanserini tanıma gücü üzerine odaklanmıştır. Yapılan meta-

analizde mpMRI'nin ISUP 2 ve üzeri kanserlerin tanısındaki sensitivitesi 0,91 (95% GA: 0,83-0,95) , spesifitesi 0,37 (95% GA: 0,29-0,46); ISUP 1 ve üzeri kanserleri tanısındaki sensitivitesi 0,70 95% GA: 0,59-0,80), spesifitesi 0,27 (95% GA: 0,19-0,37) olarak görülmüştür (Drost vd., 2019).

MpMRI ile hedefe yönelik prostat biyopsisi'nin sistematik biyopsiye tanısal katkısını araştıran 3 prospektif, çok merkezli çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar bakıldığında PRECISION çalışmasında ISUP 2 ve üzeri kanserlerin tanısında hedefe yönelik biyopsinin üstün olduğu (%38 vs %26, $p=0,005$), MRI-FIRST çalışmasında ISUP-3 ve üzeri kanserlerin tanısında hedefe yönelik biyopsi daha üstün görülmüş, fakat ISUP 2 ve üzerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (%32,3 vs %29,9, $p=0,38$), 4M çalışmasında ise in-bore biyopsi ile standart biyopside ISUP 2 oranları karşılaştırılmış ve MRI-FIRST çalışmasıyla benzer sonuçlar elde edilmiştir (%25 vs %23, yakalam oranı : 1,09).

Prostat mpMRI değerlendirilmesinde PI-RADS skorlaması kullanılmakta olup, PI-RADS 3 ve üzeri prostat kanseri açısından anlamlı olarak değerlendirilmektedir. Yapılan çalışmalarda PI-RADS 3 ve üzeri olarak değerlendirilen prostatlarda %30 oranında gereksiz biyopsi önlenmekte ve bunun yanında %11 oranında ISUP-2 ve üzeri kanser atlanmaktadır. PI-RADS 4 ve üzeri sınır olarak alındığında, %59 gereksiz biyopsi önlenirken, %28 oranında ISUP-2 ve üzeri kanser atlanmaktadır (Kasivisvanathan vd., 2018; Rouvière vd., 2019; van der Leest vd., 2019).

Günlük pratikte mpMRI'nin triaj testi olarak ilk planda uygulanması önerilmemektedir, fakat biyopsi yapılmasına karar verilen hasta grubunda, biyopsiden önce mpMRI'nin yapılması önerilmektedir.

2.6 Klinik Evreleme

Prostat kanserinin yaygınlığı parmakla rektal muayene, PSA ile ve mpMRI, kemik sintigrafisi (KS) ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile belirlenebilir.

2.6.1 T Evresi

Prostat kanseri lokal yaygınlığını görmek, çevre dokularla ilişkisini anlamak amacıyla tercih edilen görüntüleme metodu mpMRI'dir.

2.6.1.1 mpMRI

T2 ağırlıklı MR görüntüleme lokal evreleme için en uygun metoddur. Yapılan çalışmalarda ekstraprostatik yayılım (EPE), seminal vezikül invazyonu (SVI), T3 evreyi saptamak için sensitivite ve spesifiteleri sırasıyla 0,57-0,91, 0,58-0,96 ve 0,61-0,88 olarak belirtilmiştir (de

Rooij vd., 2016). Lokal evrelemede mpMRI'nin mikroskopik EPE'yi saptamada düşük sensitivite ve spesifiteye sahip olmasından dolayı düşük risk hastalarda önerilmemektedir. Büyük orta ve yüksek risk hastalara lokal evrelemede mpMRI yapılmalıdır.

2.6.2 N evresi

Prostat kanserinde tümörün ilk yayılım merkezi pelvik lenf nodlarıdır. Bu lenf nodlarına yayılım ise hastalığın prognozunda negatif etkiye yol açmaktadır. Pelvik lenf nodlarının kısa aksı 8mm, pelvis dışındaki lenf nodlarının ise kısa aksı 10 mm'den uzun olması anlamlı olarak değerlendirilmektedir. BT veya MR ile lenf nodunun uzunluğu ve morfolojisi değerlendirilebilirken, bu lenf nodlarının aktivitesi hakkında bilgi vermemektedir. Bu nedenle sensitivite %40'ın altında kalmıştır (Harisinghani vd., 2003; Hövels vd., 2008). Lenf nodlarının değerlendirilmesi için bu iki metod da önerilmemektedir.

Kolin PET/BT ile pelvik MR lenf nodlarını saptamadaki sensitivite karşılaştırılmış, yapılan çalışmalarda kolin PET/BT'nin MR'dan düşük, benzer ve daha yüksek sensitiviteye sahip olduğu yayınlar elde edilmiştir (Heck vd., 2014; Pinaquy vd., 2015; Van den Bergh vd., 2015). Bu nedenle kolin PET/BT de lokal evrelemede önerilmemektedir.

68Ga veya 18F PSMA PET/BT üroloji pratiğinde giderek yaygınlaşmıştır ve hem lokal hem de sistemik evrelemede sıklıkla kullanılmaktadır. Lenf nodunu saptamadaki sensitivite ve spesifitesi yapılan bir meta-analizde değerlendirilmiştir. Lenf nodu bazında PSMA PET/BT'nin %75 sensitiviteye ve %99 spesifiteye; hasta bazlı değerlendirmede ise %77 sensitivite ve %97 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir (Perera vd., 2016). Yapılan çalışmalar genelinde de nodal evrelemede PSMA PET/BT, MR, BT ve kolin PET/BT'ye göre üstündür.

2.6.3 M evrelemesi

2.6.3.1 Kemik taraması

99mTc Tüm vücut kemik sintigrafisi uzun yıllardır prostat kanserinde metastaz taraması amaçlı kullanılmaktadır. Tanısal gücü genel olarak PSA, klinik evre ve ISUP evresinden etkilenmektedir. Yapılan çalışmalarda PSA <10 ng/ml olan hastalarda %2,3 oranında, 10-20 ng/ml olan hastalarda %5,3 oranında tutulum gerçekleşmiştir. Organa sınırlı prostat kanserinde %6,4 oranında, lokal ileri prostat kanserinde ise %49,5 oranında tutulum saptanmıştır. ISUP 2 hastalarda %5,6 tutulum, ISUP 3'den daha yüksek skoru olan hastalarda ise %29,9 tutulum görülmüştür (ABUZALLOUF vd., 2004). Bu nedenle düşük risk grubundaki hastalara kemik taraması önerilmemektedir. Hasta eğer semptomatik ise bu durumda PSA, ISUP grade ve klinik evreye bakılmaksızın kemik taraması istenmelidir.

2.6.3.2 Sodyum florid PET/BT, Kolin PET/BT, MR

18F-sodyum florid (18F-NaF) PET/BT, kemik sintigrafisine göre daha yüksek sensitiviteye sahiptir. Dezavantajı ise kolin PET/BT veya PSMA PET/BT'deki gibi lenf nodu tutulumunu ve viseral metastazı göstermemesidir (Tateishi vd., 2010).

Yapılan çalışmalarda kolin PET/BT'nin kemik sintigrafisine göre sensitivitesinin daha yüksek olduğu belirlenemese de, daha yüksek spesifiteye sahip olduğu gösterilmiş ve lenf nodu, viseral metastazları göstermesi açısından da avantajlı olduğu belirtilmektedir (Picchio vd., 2012).

2.6.3.3 PSMA PET/BT

68Ga-PSMA PET/BT'in metastaz açısından evrelemesiyle ilgili yapılan meta-analizde sensitivitesi lezyon bazında %33-99 iken, hasta bazında %33-92; spesifitesi ise lezyon bazında %82-100, hasta bazında %67-99 olarak saptanmıştır (Corfield vd., 2018). Prospektif bir çalışmada geleneksel olarak yapılan taramaya ek olarak PSMA PET/BT yapılmış ve bu hastaların %21'inde yönetiminde değişikliğe yol açmıştır. Ek olarak %25 lenf nodu ve %6 kemik/viseral metastaz saptanmıştır (P. J. Roach vd., 2018).

Sonuç olarak klinik evrelemede, düşük risk grubunda lokal evrelemeye ve metastaz taramasına gerek yoktur. Orta risk ve yüksek risk grubunda ise lokal evrelemede mpMRI tercih edilmelidir. Metastaz taramasında ise eskiden beri yapılan kemik sintigrafisi ve viseral metastazların taranmasında BT görüntüleme günümüzde yerini PSMA PET/BT'ye bırakmaktadır.

2.7 Tedavi

2.7.1 Aktif izlem

Lokalize prostat kanserinde lokal tedaviler hastalara ciddi bir komorbidite yükü getirmekte ve tedavilerin yaşam kalitesini bozan belirgin yan etkileri görülmektedir. Aktif izlem ile hastalara ertelenmiş bir tedavi önerilmekte ve definitif tedavilerin yan etkilerinden hasta korunmaktadır. Aktif izlem metodunda standart bir protokol bulunmasa da hastalar sıkı bir şekilde takip edilmekte ve gereğinde definitif tedaviye yönlendirilmektedir. Bu gruptaki hastalar 10 yıl ve üzerinde yaşam beklentisi olan hastalardan oluşmaktadır.

Yapılan aktif izlem çalışmalarında dahil edilen hastaların 10 yıllık genel sağkalım ve kanser spesifik sağkalımları genel olarak %93 ve %100 olarak görülmüştür. Bu hastaların üçte biri tekrar sınıflandırılmış ve bunların büyük kısmı da aktif izlemiden çıkarılıp definitif tedavi uygulanmıştır (Thomsen vd., 2014).

Aktif izlem ile definitif tedavinin (radikal prostatektomi veya radyoterapi) karşılaştırıldığı en bilinen çalışma ProtecT çalışmasıdır. Bu çalışmada 1643 hasta randomize edilmiş ve bu iki gruba ayrılmıştır. İki grup arasında genel sağkalım ve kanser spesifik sağkalım açısından anlamlı fark görülmemiştir. İki grup arasında tek fark metastatik progresyondur, definitif tedavi grubunda %2,6 iken, aktif izlem grubunda %6 olarak görüldü (Hamdy vd., 2016). ProtecT çalışmasına dahil edilme kriterlerine bakıldığında ise tam olarak bir aktif izlem çalışması değildi, hastaların %40 kadarı orta risk grubundan seçilmişti. İkinci değinilmesi gereken nokta ise hastaların tanı ve takibinde mpMRI'nin kullanılmamış olmasıydı.

2.7.2 Bekle-gör

Bekle-gör takibi ise yaşam beklentisi 10 yıldan uzun olmayan, her risk grubundan hastaya uygulanabilecek palyatif bir metoddur. PIVOT çalışmasında radikal prostatektomi ve bekle-gör olarak hastalar iki gruba randomize edilmiş ve genel sağkalım ve kanser spesifik sağkalımları benzer olarak görülmüştür. PSA değeri 10 ng/ml'nin üzerinde veya yüksek risk prostat kanseri olan hastalar genel sağkalım açısından radikal prostatektomi üstündür (Wilt vd., 2017).

2.7.3 Radikal prostatektomi

Prostatın, kapsülü ve seminal veziküller ile beraber eksizyonu ve ardından mesanenin üretraya anastomozu operasyondur. Bu operasyon ile kanserin tamamen ortadan kaldırılması ve bununla birlikte hastanın ereksiyon ve kontinans gibi fonksiyonel işlevlerinin de korunması amaçlanmaktadır. Radikal prostatektomi (RP) ile hastalığın doğru evrelemesinin de yapılmasına olanak sağlamaktadır. Lenf nodu tutulum riski öngörülen hastalarda, eş zamanlı lenf nodu diseksiyonunun da yapılması evrelemeye katkı sağlamaktadır. Lenf nodu tutulumunu öngörmemizi sağlayacak, günlük pratiğimizde de sıklıkla kullanılan temelde iki nomogram mevcuttur, Partin-Kattan nomogramı ve Briganti nomogramı (Cimino vd., 2017). On yıllık yaşam beklentisi olan ve operasyon açısından yüksek anestezi riski taşımayan hastalarda radikal prostatektomi operasyonu altın standart tedavi metodudur.

Bu cerrahi yöntemin uygulanmasında günümüze dek açık, laparoskopik, robot yardımcı teknikler tanımlanmıştır. Açık prostatektomi, sıklıkla retropubik olarak uygulansa da perineal olarak yaklaşım da kimi cerrahlar tarafından uygulanmaktadır. Açık yöntem uzun yıllardır uygulanmakta olup, laparoskopik ve robot yardımcı tekniklerin gelişmesinde amaç fonksiyonel açıdan üstünlük elde etmektir. Yapılan faz 3 randomize çalışmada robot yardımcı RP'nin hastanede kalma süresi, kanama miktarı, perioperatif kan transfüzyonu açısından açık RP'ye üstün olduğu, fakat kontinans ve erektil fonksiyon açısından anlamlı bir üstünlük sağlayamadığı ve onkolojik sonuçların benzer olduğu gösterilmiştir (Coughlin vd., 2018). Her

3 tekniğin de karşılaştırıldığı Cochrane derlemesinde, bu tekniklerin onkolojik, fonksiyonel açıdan birbirine üstün olmadığı belirtilmiştir (Ilic vd., 2017). Bu nedenle radikal prostatektomi tekniklerinden herhangi birisi, diğerine üstün olarak önerilmemektedir. Yapılan çalışmalarda operasyon sonuçlarını etkileyen başlıca faktörlerin cerrah tecrübesi ve hastane volümü olduğu gösterilmiştir (Gershman vd., 2017).

Radikal prostatektomi operasyonunun fonksiyonel açıdan, üriner inkontinans ve erektil disfonksiyon gibi iki önemli komorbiditeye yol açma ihtimali vardır. Robot yardımcı ve açık RP'nin karşılaştırıldığı prospektif, çok merkezli bir çalışmada, operasyonun 12. ayında robot yardımcı grupta inkontinans oranı %21,3, açık grupta ise %20,2; erektil disfonksiyon ise robot yardımcı grupta %70,4 iken, açık RP grubunda %74,7 olarak görüldü (Haglund vd., 2015). Radikal prostatektominin perioperatif komplikasyonları arasında, mesane boynu darlığı, anastomoz kaçağı, enfeksiyon, organ yaralanması, ileus, derin ven trombozu sayılabilir. Lenf nodu diseksiyona bağlı olarak gelişebilecek bir komplikasyon olan lenfosel, lenf nodu diseksiyonun genişliğine ve tekniğe bağlıdır.

2.7.4 Radyoterapi

Günümüzde yaşanan gelişmelere bağlı olarak radyoterapi lokalize prostat kanserinde sıklıkla ve güvenle uygulanan definitif tedavilerden birisi olmuştur. Onkolojik sonuçları ve sağkalım oranları yapılan çalışmalarda radikal prostatektomi ile benzer olarak gösterilmektedir. Yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT), "Image-Guided Radiotherapy" (IGRT) gibi modern teknikler kullanılarak, daha iyi onkolojik sonuçlar ve düşük yan etki profili elde edilmiştir.

Günlük pratikte kullanılan doz 74 Gy ve üstüdür, bunun yanında hastalar 1-3 yıl arasında hormonoterapi kullanmaktadır. Orta risk prostat kanseri grubunda 6 ay, yüksek risk grubunda ise 3 yıllık hormonoterapinin devam edilmesi önerilmektedir (Mottet vd., 2020). Radyoterapinin akut komplikasyonları; yorgunluk, pollaküri, dizüri, diare, acil defekasyon hissi ve rektal kanamalardır. Geç komplikasyonları ise üretra darlığı, inkontinans da verilen doza bağımlı olarak ortaya çıkabilir.

Hipofraksiyone radyoterapi ile günümüzde hastaların daha kısa dönemde, daha az maliyetle tedavi alması sağlanmıştır. Bu yöntemle 60 Gy/20 fraksiyon veya 70 Gy/28 fraksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Hipofraksiyone RT ile yapılan çalışmalarda konvansiyonel metoddan daha etkili ve benzer toksisiteye sahip olduğu gösterilmiştir (Dasu ve Toma-Dasu, 2012). Fraksiyon başına 2,5-4 Gy uygulanan orta hipofraksiyone yöntem tercih edilen yöntemdir, daha yüksek dozların uygulandığı ultra-hipofraksiyone RT için toksisite açısından çekinceler devam etmektedir (Aluwini vd., 2013; Dasu ve Toma-Dasu, 2012).

Radyoterapi sonrası nüks ve progresyon takibi yine PSA takibiyle yapılmaktadır. Phoenix konsesusuna göre radyoterapi sonrası görülen en düşük “nadir” PSA düzeyinden 2 ng/ml’lik bir artış olması rekürrens olarak kabul edilmektedir (M. Roach vd., 2006).

2.7.5 Hormonoterapi

Androjen baskılanması testiküler androjenlerin sekresyonunu veya reseptöre bağlanmasını engelleyerek sağlanabilir. Bu iki yöntemin kombinasyonu ile de komplet androjen blokajı sağlanmaktadır. Androjen bağımlı bir kanser olan prostat kanserinin bu şekilde baskılanması amaçlanmaktadır.

2.7.5.1 Kastrasyon

Testosteron ölçümünün günümüzdeki kadar duyarlı olmadığı eski dönemlerde kastrasyon düzeyi < 50 ng/dL (1,7 nmol/L) olarak tanımlanmıştır. Mevcut durumdaki ölçümlerle cerrahi kastrasyon ile 15 ng/dL düzeyleri elde edilmiş, bu nedenle artık kastrasyon düzeyi <20 ng/dL olarak tanımlanmaktadır (Morote vd., 2009).

Androjen deprivasyonu amacıyla uzun yıllardan beri uygulanan primer metod bilateral orşiektomi olmuştur. Basit ve ucuz bir yöntem olması en büyük avantajıdır. Oniki saat gibi oldukça kısa bir dönemde kastrasyon düzeyi elde edilmektedir (DESMOND vd., 1988).

2.7.5.2 Östrojenler

Oral dietilstilbestrol (DES) ile yapılan çalışmalarda ciddi yan etkilere yol açması ve tromboembolik komplikasyonlarından dolayı ilk basamak tedavi olarak artık önerilmemektedir (Olov Hedlund vd., 2008).

2.7.5.3 LHRH agonistleri

Güncel pratikte en sık kullanılan androjen baskılama tedavi yöntemi LHRH agonistleridir. Leuprolide, goserelin, triptorelin ve histrelin gibi farklı LHRH agonistleri kullanılmaktadır. Subkutan depo enjeksiyon şeklinde uygulanır ve ilk enjeksiyon sonrasında geçici luteinizan hormon (LH) ve folikül stimulan hormon (FSH) artışına yol açarlar. Agonistik etkiyle önce LH ve FSH ve testosteron’da artışa yol açıp, ardından down regulasyon ile düzeylerini düşürmektedir. Kastrasyon düzeyi genellikle 2-4 hafta arasında elde edilmektedir. Enjeksiyondan 2-3 gün sonra başlayıp yaklaşık 1 hafta süren özellikle kemik metastazı olan hastalarda kemik ağrısı, glob vezikale, spinal kord basısı ve hiperkoagulasyona bağlı kardiyak olaylar görülebilir. Bu klinik duruma “alevlenme” veya “flare-up” denilmektedir (Bubley, 2001). Riski tamamen azaltmasa da, en azından 1 ay süreyle, reseptör düzeyine inhibisyonu amaçlayan antiandrojen kombinasyonu klinik alevlenme semptomlarını azaltabilir.

2.7.5.4 LHRH antagonistleri

LHRH antagonistler herhangi bir alevlenmeye yol açmadan, reseptöre bağlanarak hızlı bir düşüş sağlamaktadır. En büyük dezavantajı uzun süreli depo formlarının bulunmamasıdır.

Degarelix 240 mg doz ilk ay, ardından aylık 80 mg'lık dozlar şeklinde tedaviye devam edilmektedir. Üçüncü günde genellikle kastrasyon düzeyi elde edilmektedir. Yapılan bir sistematik derlemede LHRH agonsitleri ile degarelix arasından anlamlı fark bulunmamıştır (Sciarra vd., 2016).

2.7.5.5 Anti-androjenler

Steroid ve non-steroid anti-androjenler olarak iki gruba ayrılmaktadır.

Steroid anti-androjenler; siproteron asetat, megestrol asetat ve medroksiprogesteron asetatıdır. Bu grup anti-androjenler kan-beyin bariyerini de geçerek santral inhibisyona da yol açmaktadır. Yan etkileri, jinekomasti, kardiovasküler olaylar gibi kastrasyona bağlı olarak görülebilmektedir.

Non-steroid anti-androjenler; bikalutamid, nilutamid ve flutamiddir. Bu gruptaki anti-androjenler santral sisteme geçmez ve testosteron salgılanmasını engellemeyip, yalnızca reseptör düzeyinde etki göstermektedir. Bu nedenle de libido, fiziksel performans ve kemik dansitesinin korunduğu belirtilmektedir (Smith vd., 2004).

Metastatik prostat kanseri tedavisinde onaylanan abirateron asetat, testosteron sentezini CYP17'yi inhibe ederek sürrenal düzeyde engellemektedir; enzalutamid, apalutamid ve darolutamid gibi yeni nesil non-steroid anti-androjenler, androjen reseptörü üzerinden inhibisyona ek olarak, androjen reseptörlerinin nükleusa transferini de önler.

2.7.6 Diğer tedaviler

Lokalize prostat kanserinde radikal prostatektomi ve radyoterapinin dışında fokal ve tüm glandı hedef yeni tedavi metodları gelişmektedir. Bunların arasında sıklıkla çalışılan tedaviler kriyoterapi ve HIFU yöntemleridir.

Kriyoablasyon dokuları dondurarak protein denatürasyonunu hedefleyen tedavi yöntemidir. Transrektal ultrason yardımıyla 17 gauge iğneler ile -40 dereceye kadar dondurma işlemi uygulanır. Yapılan çalışmaların büyük kısmı retrospektif ve biaslı olduğundan dolayı onkolojik sonuçları hakkında yorum yapılamamıştır.

“High-intensity focused ultrasound” yani HIFU yöntemi ile yoğunlaştırılmış ve odaklanmış ultrason dalgalarının bir iletici yardımıyla doku üzerine mekanik ve en az 65 derece ile termal

hasarı amaçlanmaktadır. Tüm gland veya yarım glanda odaklı tedavi yapılabilir (Ramsay vd., 2015). Her iki yöntem için de prospektif çalışmaların yetersiz ve uygun kalitede olmamasından dolayı, klinik araştırmalar dışında kullanılması önerilmemektedir.

2.7.7 Evrelere göre tedavi

2.7.7.1 Düşük risk grubu prostat kanseri

10 yıl ve üzerinde yaşam beklentisi olan hastalarda ilk olarak aktif tedavi yapıp yapılmayacağına karar verilmelidir. Bu hasta grubunda yapılacak bir definitif tedavinin oluşturacağı komorbiditeler ve onkolojik kontrolün dengeli bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir.

Aktif izleme uygun hastalar için belirlenmiş, tam olarak standardize edilmemiş olsa da, kriterler mevcuttur. Bu kriterlerin içerisinde en sık kullanılanlar PSA'nın 10 ng/mL ve altında olması, ISUP grade 1 ve klinik eve T1c veya T2a olması, bunun yanında PSA dansitesinin 0,15 ng/mL/cc'den düşük olması sayılabilir. Bazı çalışmalarda biyopside pozitif gelen kor oranı veya her korun yüzde kaçının tümör ile tutulduğu gibi kriterler de sayılmaktadır (Loeb vd., 2015).

DETECTIVE çalışmasında, PSA 10ng/mL'den düşük, klinik evresi T2a veya daha düşük, pozitif kor sayısının 2-3 olduğu ISUP 2 kanserlerin de aktif izleme dahil edilebileceği belirtilmiştir. Duktal karsinom, sarkomatoid karsinom, küçük hücreli karsinom, klinik olarak T3 evre veya lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon bulunması halinde bu hastalar aktif izlemden dışlanmalıdır (Lam vd., 2019).

ASIST çalışmasında, aktif izlem hastalarında yapılacak doğrulama biyopsisi sistematik biyopsi ve mpMRI ile hedefe yönelik biyopsi olarak randomize edilerek karşılaştırılmıştır. Uzun dönem takipte, hedefe yönelik biyopsi yapılan grupta daha az oranda aktif izlemden çıkarılan hasta mevcuttu (%19 vs %35, p= 0,048) (Klotz vd., 2020).

Aktif izlem takibinde belirlenmiş bir standart bulunmamaktadır. 6 ayda bir PSA takibi ve parmakla rektal muayene mutlaka yapılmalıdır. Bunun yanında tekrar biyopsinin ne zaman ve hangi durumda yapılması gerektiği tartışılmaktadır. MpMR aktif izlemde sıklıkla kullanılmakta ve genellikle biyopsi kararı da mpMR değişikliklerine göre yapılmaktadır. Thurtle ve ark.'nın çalışmasında mpMR ve PSA'ya göre karar verilen biyopsi ve belirli bir protokol dahilinde karar verilen biyopsilerde patolojik progresyon oranları değerlendirilmiş. PSA ve mpMR'ın biyopside progresyonu saptamdaki sensitivitesi %70 ve spesifitesi %81,1 olarak görülürken protokole bağlı takip edilen %6,9 hastada patolojik progresyon saptanmış (Thurtle vd., 2018).

Aktif izlemi kabul etmeyen ve aktif izlem kriterlerine uygun olmayan, 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olan hastalara radikal prostatektomi operasyonu veya radyoterapi definitif tedavi seçenekleri olarak sunulmalıdır.

Radikal prostatektomi ile lenf nodu diseksiyonu Partin-Kattan nomogramı veya Briganti nomogramlarına göre lenf nodu tutulum riski %5'den fazla olan hastalara yapılmalıdır.

Boşaltım semptomları olmayan , 50 mL'den küçük prostatı olan ve transüretal prostat rezeksiyonu yapılmamış hasta grubuna brakiterapi önerilebilir. Radyoterapi yapılırken de 74 Gy'den yüksek doz uygulanmalı ve beraberinde androjen baskılama tedavisi önerilmemektedir (Mottet vd., 2020).

2.7.7.2 Orta risk grubu prostat kanseri

DETECTIVE konsensusuna göre ISUP grade 2 olan ve PSA 10 ng/mL'den düşük, düşük sayıda kor tutulumu olan hastalarda aktif izlem önerilebilir (Lam vd., 2019). Kanada grubuna göre ise ISUP 2 kanserlerin aktif izleme dahil edilmesindeki birinci şart Gleason 4 patern oranının %10'dan az olmasıdır (Chen vd., 2016).

SPCG-4 çalışmasında genel sağkalım, kanser spesifik sağkalım ve uzak metastaz açısından 18 yıllık takipte radikal prostatektomi uygulanan hastaların, tedavi yapılmayan hastalara göre üstün olduğu gösterilmiştir (Bill-Axelsson vd., 2014). Bu hasta grubunda yaşam beklentisi 10 yıldan yüksekse ve hastanın performans durumu operasyon için uygun bulunursa radikal prostatektomi operasyon önerilmelidir. Orta risk grubunda lenf nodu pozitifliği oranı %3,7 ile %20,1 arasında değişmektedir (Studer vd., 2008). Eş zamanlı lenf nodu diseksiyonu Partin-Kattan veya Briganti nomogramlarına göre karar verilmelidir.

Radyoterapi, 76-78 Gy veya orta fraksiyone olacak şekilde, bu hasta grubunda önerilebilecek bir başka tedavi yöntemidir. Eş zamanlı verilecek ADT'nin bu hasta grubunda ek fayda getirmediğini belirten çalışmalar olsa da, kılavuzlar tarafından IMRT ve birlikte 6 aylık ADT önerilmektedir. ADT'yi istemeyen hastalarda 80Gy'e kadar doz artırımı veya brakiterapi kombinasyonu önerilebilir (Krauss vd., 2011; Mottet vd., 2020).

Kriyoterapi veya HIFU gibi tedaviler ancak klinik çalışma dahilinde uygulabilmektedir (Guillaumier vd., 2018).

2.7.7.3 Yüksek risk grubu prostat kanseri

Bu hasta grubunda belirgin oranda rekürrens gelişebileceği bilindiğinden hastalara tedavi önerirken multimodal bir protokol uygulanabileceği mutlaka belirtilmelidir. Bu kapsamda radikal prostatektomi ve genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu bu hastalara önerilebilir. Bu hasta grubunda lenf nodu pozitifliği oranı yüksek olduğundan tüm hastalara genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu önerilmelidir (Briganti vd., 2012).

76-78 Gy radyoterapi ve eş zamanlı uzun dönem ADT (2-3 yıl) önerilebilecek ikinci tedavi yöntemidir. Yüksek risk hasta grubunda lenf nodu tutulum riskindeki artıştan dolayı profilaktik tüm pelvisin ışınlanması konusunda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda ek fayda sağlamadığı gösterilse de birçok çalışmada pelvisin ışınlanması standart olarak uygulanmaktadır (Pommier vd., 2007).

2.7.7.4 Lokal ileri prostat kanseri

Lokal ileri prostat kanseri belirtili bir standart tedavi olmadığı, lokal tedavi ve sistemik tedavinin birlikte uygulanması birçok hastada gerekmektedir.

Radikal prostatektomi ve genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu multimodal bir tedavinin parçası olarak uygun hastalarda yapılabilir. Klinik lenf nodu pozitif vakalarda radikal prostatektomi veya radyoterapinin genel ve kansere spesifik sağkalıma olumlu etkisi gösterilmiştir (Ventimiglia vd., 2019). Fakat randomize kontrollü çalışmalar henüz bulunmamaktadır.

Radyoterapi yapılacak vakalar 2-3 yıl ADT önerilmektedir. Özellikle klinik lenf nodu pozitif vakalarda uzun dönem ADT kullanılmasının sağkalıma olumlu etkisi gösterilmiştir (Pilepich vd., 2005).

Metastatik olmayan prostat kanserinde yapılan EORTC çalışmasında, ADT monoterapisinin PSA'sı 50 ng/mL'nin üzerindeki ve PSA ikilenme zamanı 1 yıldan kısa hastaların sağkalım faydası gördüğü belirtilmiştir, diğer hasta grubunda ADT monoterapisinin ek faydası gösterilememiştir (Studer vd., 2008). Bu durumda definitif bir tedavi alamayacak veya buna istekli olmayan hastalarda ADT monoterapisi düşünülebilir.

Radikal prostatektomi ve lenf nodu diseksiyonunda lenf nodu pN1 olarak sonuçlanan hastalarda adjuvan ADT veya adjuvan radyoterapi ile ADT birlikte verilmesi ile ilgili yapılan çalışmalarda 3 lenf nodundan daha azında tutulum olanlarda, ISUP grade 2-5 ve pT3-4 ya da cerrahi sınır pozitif olan hastalarda radyoterapi eklenmesinin sağkalım avantajı sağladığı bildirilmiştir (Abdollah vd., 2014).

2.7.8 Radikal prostatektomi sonrası adjuvan tedavi

Radikal prostatektomi sonrası hangi hastalarda rekürrens gelişebileceğini öngörmemizi sağlayacak birçok çalışma yapılmıştır. Lenf nodu negatif vakalarda özellikle ISUP grade 2 ve üzerinde olması, pT3 ve daha üzerinde bir evrede olması, pozitif cerrahi sınır olması 5 yılda rekürrense gelişimini %50'ye kadar çıkarmaktadır. Lenf nodu pozitif vakalarda ise rekürrens, lenf nodlarındaki tutulumun yaygınlığı, lenf nodu dansitesinin özellikle %20'den fazla olması ile ilişkili bulunmuştur (Briganti vd., 2009; Pound, 1999).

Rekürrens riski göz önüne alınarak hastalara derhal adjuvan radyoterapi (ART) veya kurtarma radyoterapisi (SRT) önerilebilir. Derhal radyoterapide, postoperatif 6 ay içerisinde rekürrens gelişmesini beklemeden radyoterapi uygulanmasıdır. Kurtarma radyoterapisi ise PSA rekürrensi görüldükten sonra ve PSA 0,5 ng/mL'yi geçmeden uygulanan radyoterapidir. Hangi tedavinin tercih edileceği ile ilgili yapılan çalışmalarda pT3 evre, cerrahi sınır pozitif ve ISUP 4-5 olan hastalarda derhal adjuvan radyoterapinin biyokimyasal rekürrenssiz ve genel sağkalım açısından üstün olduğu görülmüştür (Bolla vd., 2012; Hackman vd., 2019; Thompson vd., 2009; Wiegel vd., 2014).

2.7.9 Persistan PSA'da tedavi

Radikal prostatektomi sonrası 4-8 haftada bakılan PSA düzeyinin 0,1 ng/mL'den yüksek olmasına persistan PSA denilmektedir. Operasyon sonrasında %5 ile %20 arasında görülebilmektedir. Bu durumun temel olarak 3 nedeni vardır: Daha önce saptanamayan metastatik hastalık, rezidü tümör dokusu veya rezidü benign prostat dokusudur. Bu hasta grubunda metastaz gelişme riski 4 kata kadar artmıştır (Preisser vd., 2019). Persistan PSA ve biyokimyasal rekürrenste benzer tanı ve tedavi algoritması izlendiğinde bir sonraki kısımda tedavisinden bahsedilecektir.

2.7.10 Biyokimyasal rekürrenste tedavi

Radikal prostatektomi sonrasında PSA düzeyleri yaklaşık 4 hafta içerisinde saptanamayan düzeylere düşmektedir, bu değere düştükten sonra PSA'nın tekrar 0,2 ng/mL'yi aşması ve radyoterapi yapılan hastalarda ise PSA'nın nadir düzeyinden 2ng/mL ve daha fazla yükselmesi biyokimyasal rekürrense olarak tanımlanmaktadır. Yaklaşık olarak %27 ile %53 arasında bu tedaviler sonrası biyokimyasal rekürrens görülebilmektedir.

Yapılan bir sistematik derlemede biyokimyasal rekürrens ile uzak metastaz ve kanser spesifik mortalite arasındaki ilişkiyi açıkça ortaya koyulmuştur (Van den Broeck vd., 2019). Radikal prostatektomi sonrasında gelişen biyokimyasal rekürrenste lokal ve uzak yayılım açısından görüntüleme yapılmalıdır. Yapılan çalışmalarda PSMA PET/BT'nin biyokimyasal rekürrenste

lezyonların belirlenmesinde en yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu belirtilmiştir (De Visschere vd., 2019). PSMA PET/BT'nin kullanımı benzer şekilde persistan PSA'da da önerilmektedir. Radyoterapi sonrası gelişen biyokimyasal rekürrenste ise lokal bir rekürrensi görmek ve hedefe yönelik biyopsi açısından mpMRI çekilmesi de önerilmektedir (De Visschere vd., 2019).

Radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal rekürrenste (persistan PSA'da benzer olarak) temel tedavi prostatik fossaya uygulanacak en az 66 Gy radyoterapidir. PSA 0,5 ng/mL'den düşük ve ISUP grade 1-2-3 ise ek ADT önerilmezken, PSA 0,7 ng/mL'den düşük ISUP grade 4 ise 6 aylık ADT ve PSA 0,7 ng/mL ve daha yüksekse, ISUP grade 4 ve daha yukarıysa 2 yıllık ADT önerilmektedir. Yine başka randomize çalışmalarda PSA'nın <0,5 , 0,5-1 ve 1 ng/mL'den yüksek gibi 3 gruba ayrıldığı farklı öneriler de mevcuttur (Gandaglia vd., 2018; Spratt vd., 2018).

Radyoterapi sonrasında biyokimyasal rekürrenste ise ADT, kurtarma radikal prostatektomi, kriyoterapi, brakiterapi ve HIFU gibi tedaviler önerilebilir. Hangi tedavinin önerileceği ile ilgili prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.7.11 Metastatik prostat kanserinde tedavi

2.7.11.1 Hormon duyarlı metastatik prostat kanseri

Metastatik prostat kanserinde prognoz tahmin edilmesi amacıyla CHAARTED ve LATITUDE gibi çalışmalarda hastalar düşük ve yüksek volümlü olarak ikiye ayrılmıştır. Yüksek volüm tanımı CHAARTED çalışmasında; en az bir tanesi vertebral kolon veya spine dışında olacak şekilde 4'den fazla kemikte metastaz veya viseral metastaz olarak tanımlanırken, LATITUDE çalışmasında; 3 ve daha fazla kemikte metastaz, viseral metastaz veya ISUP grade 4 ve üzerine bir kanser durumlarından ikisinin olması şeklinde yapılmaktadır (Fizazi vd., 2017; Kyriakopoulos vd., 2018).

İlk basamak tedavide ADT yöntemlerinden herhangi birisidir. ADT ve kemoterapi kombinasyonu uzun yıllardır kullanılan bir tedavi metodudur. ADT ve docetaksel kombinasyonu STAMPEDE, GETUG ve CHAARTED çalışmaları değerlendirilmiş ve genel sağkalımda iyileşme sağlanmıştır. Bu 3 çalışmanın derlemesinde 4 yıllık genel sağkalımda %9'luk bir iyileşme görülmüştür (Sathianathan vd., 2018).

Yeni hormonal ajanlardan abirateron+prednizon ve ADT kombinasyonu yine STAMPEDE ve LATITUDE çalışmaları değerlendirilmiş ve her iki çalışmada da genel sağkalımda belirgin iyileşme sağlanmıştır (Fizazi vd., 2017; James vd., 2017)

Enzalutamid ve ADT kombinasyonunu değerlendiren ENZAMET çalışmasında genel sağkalımda anlamlı fayda sağlanmıştır (HR: 0,67) ve ARCHES çalışmasında progresyonsuz sağkalım değerlendirilmiş ve anlamlı fayda sağlanmıştır (HR: 0,39). TITAN çalışmasında ise apalutamid ve ADT kombinasyonu değerlendirilmiş genel sağkalım (HR: 0,67) ve progresyonsuz sağkalımda (HR: 0,48) anlamlı düzelme görülmüştür (Armstrong vd., 2019; Chi vd., 2019; Davis vd., 2019).

Sonuç olarak metastatik prostat kanseri olarak karşımıza gelen bir hastada, hasta eğer kemoterapi alabilecek fit durumdaysa, ilk tedavi seçeneği olarak ADT ve docetaksel kombinasyonu karşımıza çıkmaktadır. ADT ve yeni hormonal ajanların kombinasyonu hem docetaksel için uygun olmayan hastalarda hem de ilk başvuruda başlanabilir. Düşük volüm hastalarda bir diğer seçenek ise ADT ve lokal tümöre yönelik radyoterapidir.

HORRAD çalışmasında ADT ve EBRT kombinasyonu ile metastatik prostat kanseri hastalarında genel sağkalım avantajı sağlanamamış, PSA progresyonuna geçen zamanda anlamlı iyileşme saptanmıştır (Boevé vd., 2019). STAMPEDE çalışmasında tüm hasta popülasyonunda genel sağkalım faydası görülmezken, düşük volümlü hasta grubunda genel sağkalım avantajı sağlanmıştır (Parker vd., 2018).

2.7.11.2 Kastrasyona dirençli prostat kanseri

ADT altındaki hastalarda, testosteron kastre düzeyde iken, PSA'nın nadir değerinden 3 ardışık ölçümde %50 ve üzerindeki yükselmeye ve aynı zamanda PSA'nın 2 ng/mL'den yüksek olmasına kastrasyona direnç denilmektedir. RECIST kriterlerine göre radyolojik progresyon ise, takipte iki veya daha fazla yeni kemik lezyonu veya yumuşak doku lezyonu görülmesi olarak tanımlanmaktadır (Eisenhauer vd., 2009). Bu durumların varlığında ek tedavi yöntemlerine ihtiyaç doğmaktadır.

Docetaksel, Abirateron+prednizon, enzalutamid, kabazitaksel ve radyum-223 tedavileri metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinde onaylanmış tedavi yöntemleridir.

PARP inhibitörü olaparib, enzalutamid veya abirateron altında progrese olan metastatik kastrasyon dirençli prostat kanserinde, progresyonsuz sağkalım faydası göstermiştir (de Bono vd., 2020). Mikrosatellit instabilitesi (MSI) olan hastalarda son olarak anti-PD-1 ajanı Pembrolizumab, bu grup hastalarda FDA onayı almıştır (Le vd., 2015).

Metastatik olmayan kastrasyona dirençli prostat kanserinde yapılan PROSPER çalışmasında enzalutamid, SPARTAN çalışmasında apalutamid ve ARAMIS çalışmasında daralutamid plaseboyla karşılatılmış ve metastazsız sağkalım avantajı görülürken, genel sağkalım avantajı sağlanamamıştır (Fizazi vd., 2019; Hussain vd., 2018; Smith vd., 2018).

2.8 İzlem

Prostat kanserinde tedavi sonrasında izlem hastalığın nüksü ve progresyonunun takibi için mutlaka düzenli bir şekilde yapılmalıdır. İzlemede ikinci amaç ise tedavi komplikasyonları, oluşan komorbiditelerin takibi ve hastaların yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir.

2.8.1 Lokal tedavi sonrası izlem

Radikal prostatektomi ve radyoterapi gibi sıklıkla uygulanan lokal tedaviler veya HIFU, kriyoterapi, brakiterapi gibi daha nadir yapılan tedaviler sonrasında hastaların rutin takibi gerekmektedir.

Rutin takipte tüm hastalar belirli aralıklarla PSA testi yapılmalı ve rektal muayene uygulanmalıdır. Tedavi ilişkili gelişen yan etkiler, komorbiditeler sorgulanmalıdır. İzlemede kesin sınırlarla belirlenmiş bir protokol bulunmamakta olup, bireysel hasta bazında takip önerilmektedir.

Radikal prostatektomi sonrasında PSA düzeylerinin 6 hafta içerisinde saptanamayacak düzeye inmesi beklenmektedir (Stamey vd., 1989). Rutin pratikte 1. ay kontrolünde hastaların PSA sonucu görülmektedir. PSA düzeyinin bu düzeylere düşmemesi durumunda geride kalan bir kanser dokusu, benign prostatik doku veya metastatik hastalıktan şüphelenilmelidir.

Radyoterapi sonrası PSA düzeylerinin kesin bir beklenen değeri belirlenmemiştir. Yine de yapılan çalışmada PSA nadirinin 0,5 ng/mL'den düşük olması iyi prognostik bir belirteç olarak kabul edilmektedir (Ray vd., 2006). Phoenix kriterlerine göre ise radyoterapi sonrası PSA nadiri görüldükten sonra PSA'nın 2 ng/mL artması biyokimyasal rekürrens olarak adlandırılmaktadır (M. Roach vd., 2006).

Undiferansiye tümörlerde PSA yükselmesi görülmeden, rekürrens, progresyon gelişmesi mümkündür. Bu gibi durumları gözden kaçırmamak için hastaların rutin rektal muayene ile de takibi gereklidir. Bu durum özellikle radyoterapi sonrası takiplerde önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda radikal prostatektomi sonrası rektal muayene ile histolojik tanı anlamında ek katkı sağlanamamıştır (Chaplin vd., 2005).

Takipte görüntüleme rutin olarak yapılmamaktadır, ancak PSA artışı durumunda önerilmektedir. Radyoterapi sonrası gelişen bir biyokimyasal rekürrenste tedavi planını değiştirecekse görüntüleme ve biyopsi önerilmektedir.

Takibin bu hasta grubunda ne kadar devam edeceği ile ilgili varılmış bir konsensus bulunmamaktadır. Bu hastaların 3. aydan başlayarak ardından da 3 yıl 6 ayda bir olacak

şekilde, sonrasında ise yıllık şekilde takibi önerilmektedir. Bu protokol hastanın prognostik durumuna göre farklılık gösterebilir (Mottet vd., 2020).

2.8.2 Metastatik hastalıkta izlem

Metastatik hastalarda özellikle kemik lezyonlarının basısı, kırıklar, spinal kompresyon, üriner sistemdeki obstrüksiyonlar dikkatle değerlendirilmelidir. Hormon duyarlı prostat kanserinde PSA düzeyi ölçümü takibin temelini oluşturmaktadır. ADT alan hastaların dörtte birinde PSA düzeylerinde artış olmadan da progresyon olabileceği bilinmektedir (Bryce vd., 2017).

İlerlemiş prostat kanserinin lokal yayılımından dolayı üretral ve/veya üreteral obstrüksiyonlar gelişebilir. Bu nedenle üre, kreatinin, eGFR takibi yapılmalıdır. Kemik metastazları ve osteoporoza bağlı alkalen fosfatazdaki artış takip edilmelidir.

ADT alan hastaların kastrasyon düzeylerine ulaşip ulaşmadığı takiplede testosteron düzeyleri ile kontrol edilmelidir. Uzun dönem ADT kullanan hastalarda zaman zaman testosteron artışları görülebilir, buna “breakthrough response” denilmektedir. Yapılan bir çalışmada %24 oranında hastada bu yanıtın görülebildiği saptanmıştır (Stamey vd., 1989). Kastre düzeylere ulaşamayan hastalarda agonist ve antagonist ajanlar arası geçiş veya orşiektomi önerilebilir.

Metastatik hastalarda PSA düzeyleri stabil takip ediliyorsa ek görüntülemeye ihtiyaç duyulmaz. PSA artışı olanlarda ve kastrasyon dirençli hastalık gelişenlerde progresyon açısından başlangıç olarak kemik taraması ve BT ya da PSMA-PET/BT tercih edilebilir.

ADT alan hastalarda sık görülen ve yaşam kalitesine etki eden bazı metabolik komplikasyonlar görülebilir. Metabolik sendrom, kardiyovasküler olayla, mental problemler ve kemik resorpsiyonu görülebilir. Tüm hastalarda şeker takibi, gerekirse HbA1c, lipid parametreleri takip edilmelidir. Gereklik halinde endokrin uzmanından destek alınmalıdır. Kardiyovasküler hastalığı olan ve 65 yaş üstü hastalardan ADT başlanmadan önce kardiyoloji konsultasyonu istenmelidir. Özellikle enzalutamid ve abirateron asetat reçete edilen hastalarda hipertansiyon ve kardiyovasküler komorbiditeler görülebilmektedir. D vitamini takibi ve 2 yılda bir kemik taraması ADT alanlarda oldukça önemlidir. Hatta osteoporoz açısından diğer risk faktörleri de mevcutsa yıllık takip de önerilebilir (Higano, 2003). Bu hasta grubunda karaciğer toksisitesi açısından yılda iki defa karaciğer fonksiyon testleri de yapılmalıdır.

ADT alan hastaların ciddi metabolik komplikasyonlarla karşı karşıya olduğu bilindiğinden egzersiz, diyet gibi yaşam tarzı önerileri vurgulanmalıdır. Ayrıca bu hastalarda depresyon görülme sıklığı, diğer populasyon göre 3 kat artmıştır, bu nedenle gerekli hastaların yardım alması açısından yönlendirilmesi sağlanmalıdır (Thomas vd., 2018).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Karakteristikleri Ve Klinikopatolojik Veriler

Haziran 2011 ile Ağustos 2017 yılları arasında radikal prostatektomi yapılan 484 hasta arasından primer olup daha önce prostat kanserine yönelik herhangi bir tedavi almayan, definif tedavi amacıyla radikal prostatektomi uygulanan, düzenli takipleri bulunan ve son 6 ay içerisinde takibe gelmiş, patoloji arşivinde uygun radikal prostatektomi parafin blokları bulunan 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Takibinde eksikleri olan, oligometastatik prostat kanseri olan, radikal prostatektomi sonrasında persistan PSA'sı olan hastalar çalışmadan dışlandı. Hasta takipleri retrospektif olarak hastanemiz ve üroonkoloji polikliniğinin veritabanından elde edildi.

Patoloji verilerinin değerlendirilmesinde patolojik evrede TNM klasifikasyonunun 7. ve 8. baskıları (Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K., & Wittekind, 2017; Sobin LH, Gospodariwicz M, 2009), 2005 ve 2014 ISUP klasifikasyonları (Jonathan I. Epstein vd., 2015; Jonathan I Epstein vd., 2005) baz alındı. Hastaların yaş, komorbidite, ailede prostat kanseri öyküsü, boy, kilo, vücut kitle indeksi gibi demografik verileri; biyopsi öncesi PSA değeri, prostat volümü, PSA dansitesi, transrektal ultrason eşliğinde biyopsi patolojileri ve radikal prostatektomi patoloji verileri; biyokimyasal rekürrens, klinik progresyon, metastaz gelişmesi, kastrasyona dirençli hastalık gelişimi, sağkalım verileri ve aldığı adjuvan tedaviler gibi takip verileri tarandı. Hastaların klinik takibi standart olarak postoperatif PSA düzeyi ölçümü ve rektal muayene ile yapıldı. PSA düzeylerinde yükselme veya rektal muayenede bulgu olması halinde ileri görüntüleme yöntemlerine başvuruldu. Biyokimyasal rekürrens operasyon sonrasında saptanamayacak düzeye inen PSA düzeyinin 0,2 ng/mL ve üzerine çıkması olarak tanımlandı. Klinik progresyona, PSA yükselmesi veya semptomlara yönelik olarak çekilen tüm vücut kemik sintigrafisi ve tüm batın BT'de RECIST kriterlerine göre (Eisenhauer vd., 2009); ayrıca daha yakın dönemde ise PSMA-PET/BT'de yeni tanı alan lezyonlara göre karar verildi.

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 29.04.2020 tarihinde etik kurul onayı alınmıştır (Karar No: 2020/0221).

3.2 İmmunhistokimya

Çalışmaya dahil edilen 100 vakaya pSTAT-1, pSTAT-3, PTEN, PDL-1 antikorları uygulanmış olup uygulanan protokol şu şekildedir. 4'er adet 3 µm kalınlıkta kesit hazırlandıktan sonra doku kesitleri elektrostatik yüklü lamlara alındı ve 60° C'de en az iki saat kurutuldu. Deparafinizasyon ve antijen açığa çıkarma işlemleri de dahil olmak üzere tüm immünohistokimyasal boyama süreci Bond-Max Leica tam otomatik boyama cihazında gerçekleştirildi. Primer antikorlar otomatik olarak damlatılarak 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.

Kullanılan primer antikorlara ve dilüsyonlara ilişkin bilgiler Tablo 5’de verilmiştir. İmmünohistokimyasal boyama biyotinsiz, HRP multimer bazlı, hidrojen peroksit substrat ve 3, 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 yapıldı. 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 sonlandırıldı.

Tablo-5. Primer antikorlar ve dilüsyonları

	STAT1	STAT3	PTEN	PDL-1
Lokalizasyon	Sitoplazmik	Sitoplazmik ve nükleer	Nükleer ve sitoplazmik	Membranöz ve sitoplazmik
Klon	D1K9Y	D1B2J	138G6	E1L3N
Dilüsyon	1:3200	1:150	1:80	1:150
Firma	CellSignaling	CellSignaling	CellSignaling	CellSignaling

3.3 İmmunhistokimyasal Skorlama

Hastalar STAT-1, STAT-3, PTEN kaybı, PDL-1 ekspresyonları için immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiştir.

STAT-1 ve STAT-3 için pozitif kontrol olarak meme tümörü dokusu kullanıldı. STAT-1’in tümör hücrelerinde sitoplazmik boyanma yoğunluğu manuel olarak 0-3 arasında; 0= boyanmayan, 1= zayıf boyanma 2= orta düzeyde boyanma 3= kuvvetli boyanma olarak skorlandı. STAT-3’ün tümör hücrelerinde sitoplazmik ve nükleer boyanma yoğunluğu manuel olarak 0-3 arasında; 0= boyanmayan, 1= zayıf boyanma 2= orta düzeyde boyanma 3= kuvvetli boyanma olarak skorlandı.

STAT-1 ve STAT-3’te boyanan tümörlerin yüzdesi 0-3 arasında; boyanmayan = 0, < %10 boyanan = 1 , %11-75 boyanan = 2 , >%75 boyanan= 3 olacak şekilde skorlandı. Boyanma yoğunluğu ile boyanan tümörlerin yüzde skorunun çarpımı sonucunda 0-9 arasında bir yoğunluk skoru oluşturuldu. Bu yoğunluk skoru, H skoru olarak tanımlanmıştır (“quickscore” semiquantitation) (Detre vd., 1995).

PTEN için dış kontrol olarak PTEN kaybı olmayan endometrioid adenokarsinom, iç kontrol olarak da benign prostatik glandlar ve stromal hücreler kullanıldı. Değerlendirmede tümör hücrelerinde nükleer ve sitoplazmik > %10 negatiflik olması kayıp olarak değerlendirildi.

PDL-1 için pozitif kontrol olarak plasenta ve tonsil dokusu kullanıldı. PDL-1 ekspresyonu hem tümör hücrelerinde (TH), hem de immün hücrelerinde (İH) değerlendirilip, membranöz ve sitoplazmik boyanma pozitif olarak kabul edildi. TH' de PDL1 skoru, numunede bulunan pozitif ekspresyon gösteren canlı TH'lerin, tüm canlı TH'lerine yüzdesel oranıdır. İH'de PD-L1 skoru, numunede bulunan pozitif ekspresyon gösteren canlı İH'lerin, tüm canlı İH'lere yüzdesel oranıdır. Kulangara ve arkadaşlarının önerdiği gibi, boyama yüzdesini hesaplamak için kombine skor (KS) kullanılmıştır (Kulangara vd., 2019). KS, PD-L1 boyanmış hücrelerin (TH'ler ve İH'lerin) sayısının toplanması ve sonucun toplam canlı TH'leri sayısına bölünmesi ve bunun 100 ile çarpılmasıyla elde edilmiştir. Pozitif ekspresyon için >%1 eşik değer olarak kabul edildi.

3.4 İstatistik

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınılandı. Normal dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Fisher's Exact test ve Fisher-Freeman-Halton Exact testi kullanıldı. Sağ kalımların değerlendirmesinde ise Kaplan Meier sağkalım analizi ve Log Rank testi kullanıldı. Multivariate analiz olarak mortalite üzerine diğer risk faktörlerinin etkileri COX Regresyon analizi ile değerlendirildi. Anlamlılık en az $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1 Klinik Ve Histopatolojik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 100 hastanın yaşları 52 ile 75 arasında değişmekte olup, ortalama 64,49 yıl olarak görüldü. Komorbiditelerine bakıldığında 22 hastada diyabetes mellitus, 35'inde hipertansiyon, 11'inde koroner arter hastalığı görülürken 6 hastada ikincil bir malignite mevcuttu. Hastaların BMI ölçümleri 18 ile 36,3 kg/m² arasında değişmekte olup, ortalama 27,71 kg/m²'di. Sigara kullanımı hastaların %66,0'sında görülmekteydi ve sigara kullanma süreleri ise ortalama 25,0 yıldır. Ailesinde prostat kanseri görülen %14,0 hasta bulunmaktaydı (Tablo-6).

Tablo-6. Demografik özelliklerin dağılımı

		n	%
Yaş (yıl)	<i>Min-Mak</i>	52-75 (64)	
	<i>(Medyan)</i>		
	<i>Ort±Ss</i>	64,49±5,80	
Boy (cm)	<i>Min-Mak</i>	151-187 (170)	
	<i>(Medyan)</i>		
	<i>Ort±Ss</i>	170,12±6,15	
Kilo (kg)	<i>Min-Mak</i>	50-110 (80)	
	<i>(Medyan)</i>		
	<i>Ort±Ss</i>	80,4±12,65	
BMI (kg/m²)	<i>Min-Mak</i>	18-36,3 (27,7)	
	<i>(Medyan)</i>		
	<i>Ort±Ss</i>	27,71±3,61	
Sigara kullanımı	Yok	34	34,0
	Var	66	66,0
Sigara kullanım süresi (n=66)	<i>Min-Mak</i>	4-49 (22,5)	
	<i>(Medyan)</i>		
	<i>Ort±Ss</i>	25,00±12,90	
Ailede prostat kanseri öyküsü	Yok	86	86,0
	Var	14	14,0

Preoperatif PSA düzeyleri 2,9 ng/mL ile 100 ng/mL arasında değişmekte olup, ortalama 13,80 ng/mL ve medyan 8,3 ng/mL'di. PSA dansitesi ise ortalama 0,36 ng/mL²ydi.

Transrektal biopsi ISUP grade'leri ortalama 2,25 ve medyan 2 iken, radikal prostatektomide final ISUP grade'leri ortalama 2,91 ve medyan 3 olarak görüldü. Radikal prostatektomi materyallerinde tümör yüzdesi ortalama % 28,29 olarak görüldü. Radikal prostatektomi ile

eşzamanlı pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılan 34 hastanın 5'inde (%14,7) lenf nodu pozitifliği saptandı. Radikal prostatektomi sonucunda pT evreleri incelendiğinde ise hastaların %58,0'i pT2 ve %42,0'si pT 3-4'tü.

Hastaların %42,0'sinde EPE, %23,0'ünde SVI, %74,0'ünde PNI, %9,0'unda LVI görülmekteydi. Hastaların %15,0'inde cerrahi sınır pozitifliği saptandı. D'Amico risk sınıfları incelendiğinde ise %27,0'sinin düşük, %44,0'ünün orta ve %29,0'unun yüksek düzeyde olduğu görüldü (Tablo-7).

Tablo-7. Klinik ve histopatolojik bulguların dağılımı

		n	%
Preoperatif PSA (ng/mL)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	2,9-100 (8,3)	
	<i>Ort±Ss</i>	13,80±18,10	
Prostat volümü (mL)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	17-169 (40)	
	<i>Ort±Ss</i>	48,68±27,11	
PSA dansitesi (ng/mL²)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-4 (0,2)	
	<i>Ort±Ss</i>	0,36±0,57	
Trus Biyopsi GS	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	6-9 (7)	
	<i>Ort±Ss</i>	6,90±0,94	
Trus Biopsi ISUP Grade	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-5 (2)	
	<i>Ort±Ss</i>	2,25±1,34	
RRP GS	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	6-10 (7)	
	<i>Ort±Ss</i>	7,41±0,95	
RRP ISUP	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-5 (3)	
	<i>Ort±Ss</i>	2,91±1,34	
RRP tümör yüzdesi (%)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-95 (16)	
	<i>Ort±Ss</i>	28,29±26,54	
pN (n=34)	Negatif	29	85,3

		Pozitif	5	14,7
cT		T1b	1	1,0
		T1c	47	47,0
		T2	48	48,0
		T3	4	4,0
pT		T2a	15	15,0
		T2b	6	6,0
		T2c	37	37,0
		T3a	19	19,0
		T3b	22	22,0
		T4	1	1,0
EPE		Yok	58	58,0
		Var	42	42,0
SVI		Yok	77	77,0
		Var	23	23,0
PNI		Yok	26	26,0
		Var	74	74,0
LVI		Yok	91	91,0
		Var	9	9,0
Cerrahi sınır		Negatif	85	85,0
		Pozitif	15	15,0
D'Amico sınıflaması	risk	Düşük	27	27,0
		Orta	44	44,0
		Yüksek	29	29,0

Ortalama 62,72 aylık takipte %37,0'sinde biyokimyasal nüks saptandı ve nüks süresi ortalama 47,80 aydı. Klinik progresyon hastaların %15,0'inde görüldü ve progresyon süresi ortalama 58,78 aydı. Hastaların %12, 0'sinde kemik metastazı, %1,0'inde visceral metastaz ve %6,0'sında kastrasyona dirençli hastalık saptandı (Tablo-8). Takiplerde 34 hasta herhangi bir adjuvan tedavi almazken, 11 hasta erken radyoterapi, 2 hasta erken ADT aldı, ayrıca 22 hasta kurtarma radyoterapisi, 4 hasta kurtarma ADT, 2 hasta docetaxel kemoterapisi alırken, 1 hasta abirateron, 1 hasta da niraparib tedavisi aldı.

Tablo-8. Tedavi sonrası sürece ilişkin dağılımlar

		n	%
Biyokimyasal nüks	Yok	63	63,0
	Var	37	37,0
Nüks süresi (ay)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	2-108 (48)	
	<i>Ort±Ss</i>	47,80±26,69	
Klinik progresyon	Yok	85	85,0
	Var	15	15,0
Progresyon süresi (ay)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	3-115 (57)	
	<i>Ort±Ss</i>	58,78±21,88	
Kemik metastazı	Yok	88	88,0
	Var	12	12,0
Visceral metastaz	Yok	99	99,0
	Var	1	1,0
Kastrasyona dirençli hastalık (CRPC)	Yok	94	94,0
	Var	6	6,0
CRPC süresi (n=6)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	23-52 (31)	
	<i>Ort±Ss</i>	34,83±10,40	

Takip süresi (ay)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	3-115 (58,5)	
	<i>Ort±Ss</i>	62,72±18,90	
Son durum	Yaşıyor	93	93,0
	Prostat kanseri spesifik exitus	1	1,0
	Genel exitus	6	6,0
Mortalite	Mortalite (-)	93	93,0
	Mortalite (+)	7	7,0

STAT-1 boyanma yoğunlukları incelendiğinde hastaların %14,0'ünde ekspresyon saptanmazken, %27,0'sinde düşük ekspresyon, %47,0'sinde orta düzeyde ekspresyon ve %12,0'sinde yüksek düzeyde ekspresyon saptandı. STAT-1 boyanan tümör yüzdeleri incelendiğinde hastaların %40,0'ında %10 ve daha az oranda ekspresyon, %32,0'sinde %11-75 arasında ekspresyon, %14,0'ünde %76 ve üzerinde ekspresyon yüzdesi görüldü. H-skoru ise ortalama 2,74 olarak saptandı.

STAT-3 boyanma yoğunlukları incelendiğinde hastaların %10,0'unda ekspresyon saptanmazken, %19,0'unda düşük ekspresyon, %37,0'sinde orta düzeyde ekspresyon ve %34,0'ünde yüksek düzeyde ekspresyon saptandı. STAT-3 boyanan tümör yüzdeleri incelendiğinde hastaların %10,0'unda %10 ve daha az oranda ekspresyon, %34,0'ünde %11-75 arasında ekspresyon, %46,0'sında %76 ve üzerinde ekspresyon yüzdesi görüldü. H-skoru ise ortalama 4,87 olarak saptandı (Figür-1).

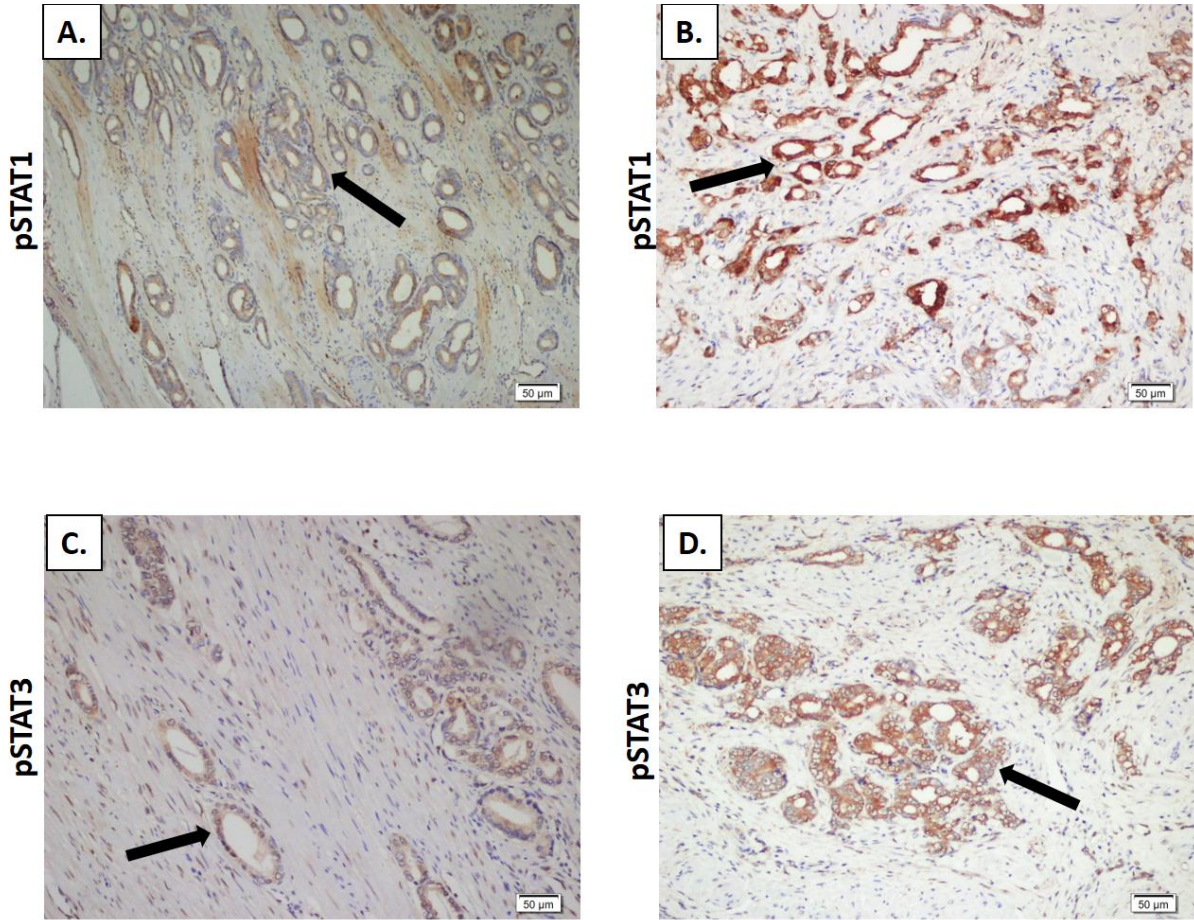
Tümör hücrelerinde PDL-1 ekspresyon oranı %7,0 iken (n=7), immün hücrelerde %4,0'ünde (n=4) ekspresyon görüldü. Kombine PDL-1 ekspresyonu hastaların %11,0'inde (n=11) görüldü. PTEN kaybı ise hastaların %18,0'inde (n=18) görüldü (Figür-2) (Figür-3) (Tablo-9).

Tablo-9. STAT-1, STAT-3, PTEN kaybı ve PDL-1 boyanma düzeylerinin dağılımı

			n	%
STAT-1	Boyanma	Yok	14	14,0
	yoğunluğu	Düşük	27	27,0

		Orta	47	47,0
		Yüksek	12	12,0
	Boyanan tümör yüzdesi	Boyama yok	14	14,0
		≤ %10	40	40,0
		%11-75	32	32,0
		≥ %76	14	14,0
	H-Skoru	Min-Mak (Medyan)	0-9 (2)	
		Ort±Ss	2,74±2,38	
STAT-3	Boyama yoğunluğu	Yok	10	10,0
		Düşük	19	19,0
		Orta	37	37,0
		Yüksek	34	34,0
	Boyanan tümör yüzdesi	Boyama yok	10	10,0
		≤ %10	10	10,0
		%11-75	34	34,0
		≥ %76	46	46,0
	H-Skoru	Min-Mak (Medyan)	0-9 (6)	
		Ort±Ss	4,87±3,06	
	PDL-1 tümör hücresi	Yok	93	93,0
Var		7	7,0	
PDL-1 boyanan tümör hücresi %	Min-Mak (Medyan)	0-10 (0)		
	Ort±Ss	0,29±1,32		
PDL-1 immün hücre	Yok	96	96,0	
	Var	4	4,0	

PDL-1 boyanan immün hücre %	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-5 (0)	
	<i>Ort±Ss</i>	0,13±0,68	
Kombine PDL-1	Yok	89	89,0
	Var	11	11,0
PTEN kaybı	Yok	82	82,0
	Var	18	18,0



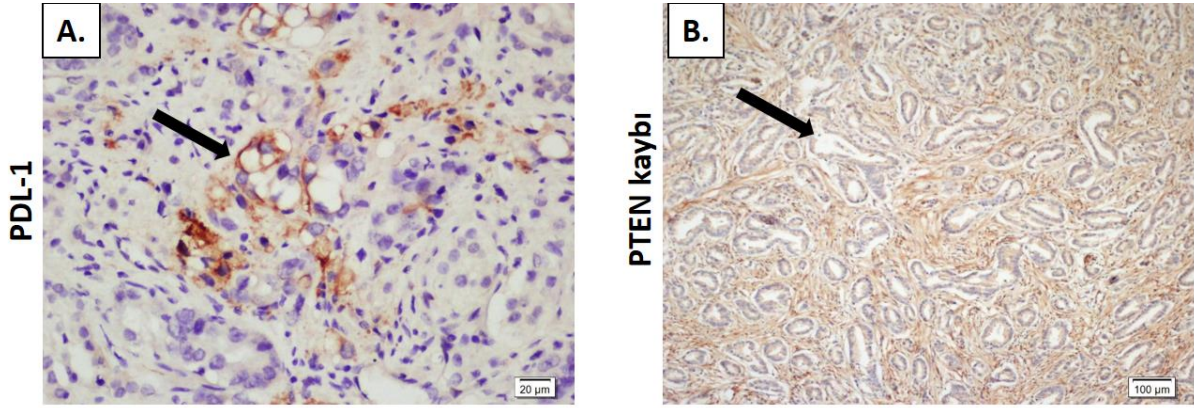
Şekil-2. pSTAT1 ve pSTAT3'ün zayıf ve kuvvetli boyanma örnekleri

A. 1+ pSTAT1 boyanma yoğunluğu (x20)

C. 1+ pSTAT3 boyanma yoğunluğu (x20)

B. 3+ pSTAT1 boyanma yoğunluğu (x20)

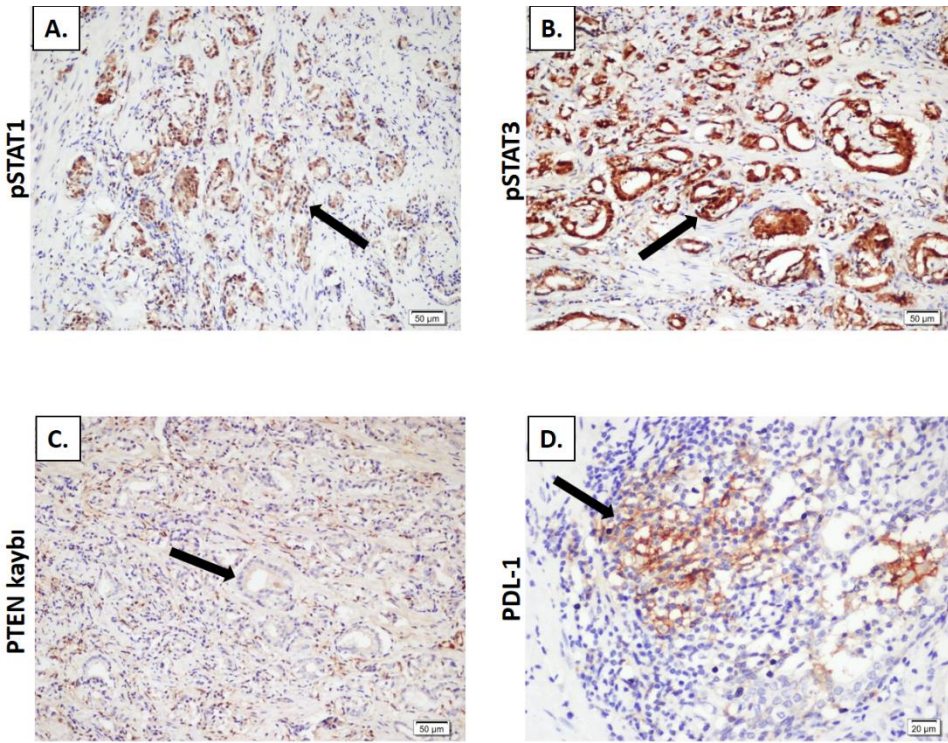
D. 3+ pSTAT3 boyanma yoğunluğu (x20)



Şekil-3. PDL-1 ekspresyonu ve PTEN kaybı örnekleri

A. Tümör hücrelerinde PDL-1 boyanma

B. Tümör hücrelerinde PTEN kaybı



Şekil-4. 9 numaralı vakanın pSTAT1, pSTAT3 ekspresyonları, PTEN kaybı ve immün hücrelerde PDL-1 ekspresyonu

A. 2+ pSTAT1 boyanma yoğunluğu, boyanan tümör yüzdesi 3+ ve H skoru 6 olarak skorlandı (x20)

B. 3+ pSTAT3 boyanma yoğunluğu, boyanan tümör yüzdesi 3+ ve H skoru 9 olarak skorlandı (x20)

C. Tümör hücrelerinde PTEN kaybı (x20)

D. İmmün hücrelerde %3 oranında PDL-1 ekspresyonu görülürken, tümör hücrelerinde PDL-1 ekspresyonu görülmedi (x40)

Radikal prostatektomi final patolojisi Gleason 3+4 Adenoca pT2b, cerrahi sınır negatif olarak sonuçlanan 59 yaşındaki hastanın takibinde 25. ayda biyokimyasal rekürrens saptandı ve kurtarma ADT ve radyoterapi tedavisi aldı.

4.2 PDL-1 Regulasyonu

Kombine PDL-1 overekspresyonu ile STAT-1 ekspresyonu (Şekil-5) ve STAT-1 H-skoru (Şekil-6) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,014$). PDL-1 overekspresyonu olan 11 hastanın tümünde STAT-1 ekspresyonu da mevcuttu ve PDL-1 overekspresyonu olan hastaların %36,4'ünde STAT-1 ekspresyonu yüksekken, PDL-1 ekspresyonu olmayan hastaların %9'unda STAT-1 yüksek ekspresyonu görüldü.

Kombine PDL-1 overekspresyonu ile STAT-3 ekspresyonları (Şekil-7 ve -8) ve PTEN kaybı (Şekil-9) arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-10).

Tablo-10. Kombine PDL-1 overekspresyonuna göre STAT-1, STAT-3 ekspresyonları ve PTEN kaybının değerlendirilmesi

			Kombine PDL-1 Overekspresyonu		p
			Yok (n=89)	Var (n=11)	
			n (%)	n (%)	
STAT-1	Ekspresyon yoğunluğu	Yok	14 (15,7)	0 (0)	^a 0,014*
		Düşük	25 (28,1)	2 (18,2)	
		Orta	42 (47,2)	5 (45,5)	
		Yüksek	8 (9,0)	4 (36,4)	
	Eksprese olan tümör yüzdesi	Boyanma yok	14 (15,7)	0 (0)	^a 0,124
		≤ %10	37 (41,6)	3 (27,3)	
		%11-75	25 (28,1)	7 (63,6)	
		≥ %76	13 (14,6)	1 (9,1)	

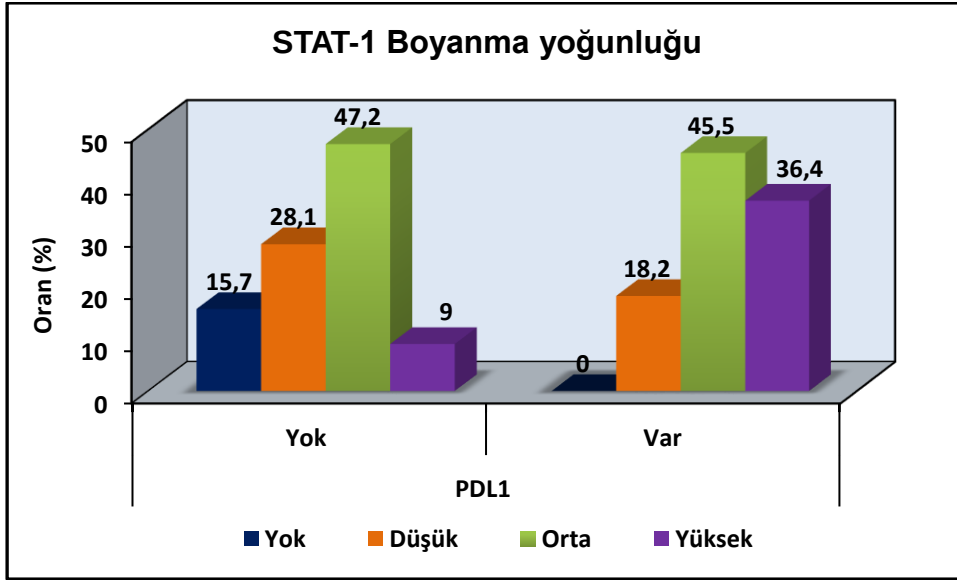
	H-Skoru	Min-Mak (Medyan)	0-9 (2)	1-6 (4)	^b 0,021*
		Ort±Ss	2,57±2,39	4,09±1,87	
STAT-3	Ekspresyon yoğunluğu	Yok	10 (11,2)	0 (0)	^a 0,541
		Düşük	18 (20,2)	1 (9,1)	
		Orta	31 (34,8)	6 (54,5)	
		Yüksek	30 (33,7)	4 (36,4)	
	Eksprese olan tümör yüzdesi	Boyanma yok	10 (11,2)	0 (0)	^a 0,333
		≤ %10	10 (11,2)	0 (0)	
		%11-75	28 (31,5)	6 (54,5)	
		≥ %76	41 (46,1)	5 (45,5)	
	H-Skoru	Min-Mak (Medyan)	0-9 (6)	2-9 (6)	^b 0,388
		Ort±Ss	4,78±3,15	5,64±2,11	
PTEN kaybı	Yok	72 (80,9)	10 (90,9)	^a 0,683	
	Var	17 (19,1)	1 (9,1)		

^aFisher Freeman Halton Exact Test

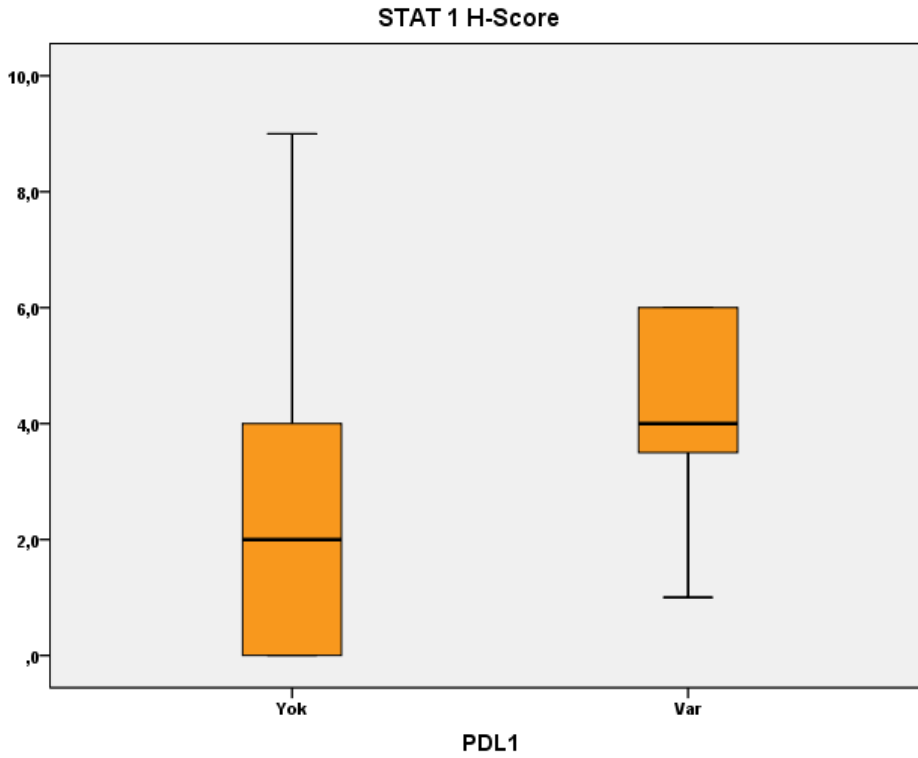
^bMann Whitney U Test

^dFisher's Exact Test

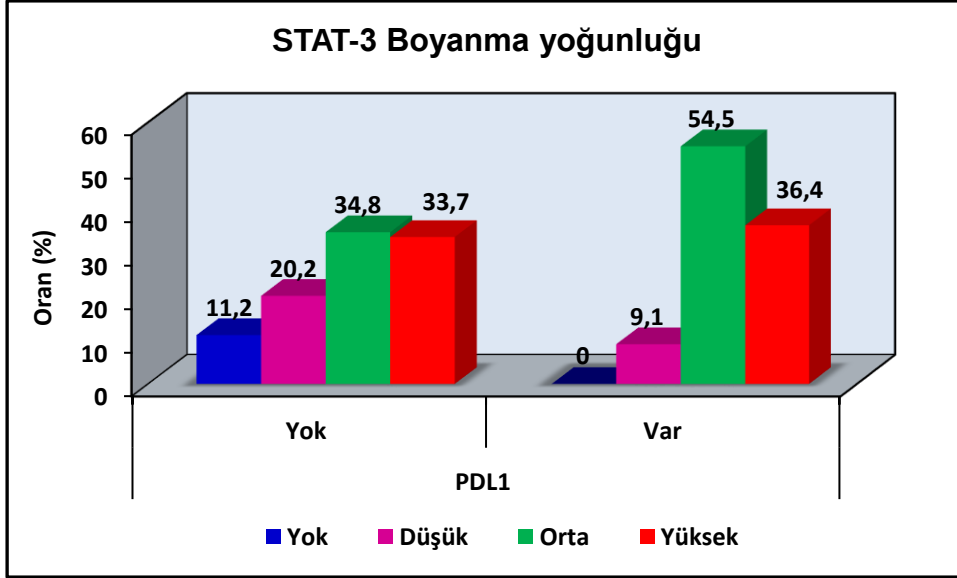
*p<0,05



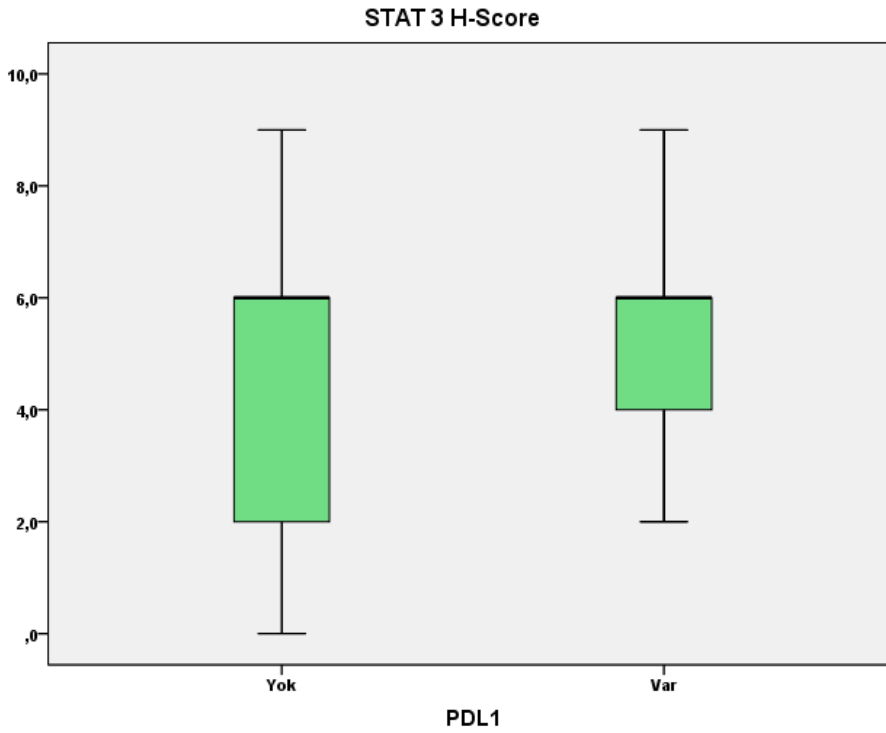
Şekil-5. Kombine PDL-1 overekspresyonuna göre STAT-1 ekspresyon yoğunluğu oranları dağılımı



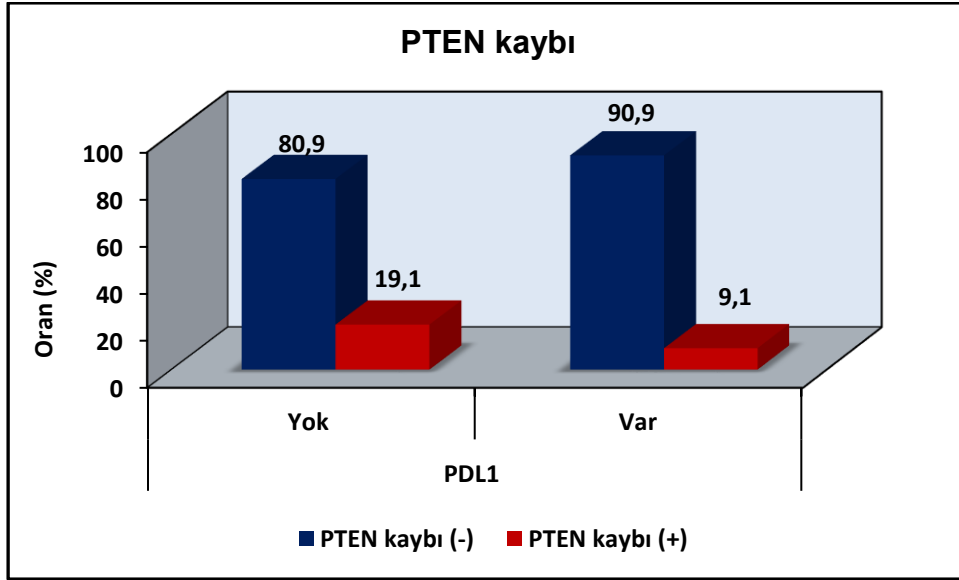
Şekil-6. Kombine PDL-1 overekspresyonuna göre STAT-1 H-Skoru ölçümleri dağılımı



Şekil-7. Kombine PDL-1 overekspresyonuna göre STAT-3 ekspresyon yoğunluğu oranları dağılımı



Şekil-8. Kombine PDL-1 overekspresyonuna göre STAT 3 H-Skoru ölçümleri dağılımı



Şekil-9. Kombine PDL-1 overekspresyonuna göre PTEN kaybı oranları dağılımı

STAT-1, STAT-3 ekspresyon yoğunluğuna ve PTEN kaybına göre radikal prostatektomi pT evresi ve final ISUP skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$) (Tablo-11, -12, -13)

Tablo-11. STAT-1 ekspresyon yoğunluğuna göre pT evre ve RRP ISUP skorlarının değerlendirilmesi

		STAT1 Ekspresyon Yoğunluğu				p
		Yok	Düşük	Orta	Yüksek	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
pT evre	T 2	8 (57,1)	20 (74,1)	26 (55,3)	4 (33,3)	0,111
	T 3-4	6 (42,9)	7 (25,9)	21 (44,7)	8 (66,7)	
	T2a	2 (14,3)	8 (29,6)	5 (10,6)	0 (0)	
	T2b	0 (0)	1 (3,7)	5 (10,6)	0 (0)	
	T2c	6 (42,9)	11 (40,7)	16 (34,0)	4 (33,3)	
	T3a	1 (7,1)	5 (18,5)	11 (23,4)	2 (16,7)	
	T3b	5 (35,7)	1 (3,7)	10 (21,3)	6 (50,0)	

	T4	0 (0)	1 (3,7)	0 (0)	0 (0)	
RRP	Skor 1	2 (14,3)	5 (18,5)	5 (10,6)	2 (16,7)	^a 0,278
ISUP	Skor 2	8 (57,1)	12 (44,4)	13 (27,7)	2 (16,7)	
Grade	Skor 3	0 (0)	1 (3,7)	10 (21,3)	3 (25,0)	
	Skor 4	3 (21,4)	5 (18,5)	10 (21,3)	2 (16,7)	
	Skor 5	1 (7,1)	4 (14,8)	9 (19,1)	3 (25,0)	

^aFisher Freeman Halton Exact Test

^cPearson Ki-kare Test

Tablo-12. STAT-3 ekspresyon yoğunluğuna göre pT evre ve RRP ISUP skorlarının değerlendirilmesi

STAT-3 Ekspresyon Yoğunluğu						
		Yok	Düşük	Orta	Yüksek	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p
pT evre	T 2	7 (70,0)	13 (68,4)	17 (45,9)	21 (61,8)	^c 0,279
	T 3-4	3 (30,0)	6 (31,6)	20 (54,1)	13 (38,2)	
	T2a	2 (20,0)	6 (31,6)	3 (8,1)	4 (11,8)	
	T2b	0 (0)	0 (0)	3 (8,1)	3 (8,8)	
	T2c	5 (50,0)	7 (36,8)	11 (29,7)	14 (41,2)	
	T3a	1 (10,0)	3 (15,8)	11 (29,7)	4 (11,8)	
	T3b	2 (20,0)	3 (15,8)	8 (21,6)	9 (26,5)	
	T4	0 (0)	0 (0)	1 (2,7)	0 (0)	
RRP	Skor 1	2 (20,0)	3 (15,8)	5 (13,5)	4 (11,8)	^a 0,509
ISUP	Skor 2	6 (60,0)	8 (42,1)	10 (27)	11 (32,4)	
Grade	Skor 3	0 (0)	2 (10,5)	5 (13,5)	7 (20,6)	

Skor 4	2 (20,0)	4 (21,1)	9 (24,3)	5 (14,7)
Skor 5	0 (0)	2 (10,5)	8 (21,6)	7 (20,6)

^aFisher Freeman Halton Exact Test

^cPearson Ki-kare Test

Tablo-13. PTEN kaybına göre pT evre ve RRP ISUP skorlarının değerlendirilmesi

			PTEN kaybı		p
			Yok (n=89)	Var (n=11)	
			n (%)	n (%)	
pT evre	T 2		48 (58,5)	10 (55,6)	^c 0,817
	T 3-4		34 (41,5)	8 (44,4)	
	T2a		12 (14,6)	3 (16,7)	
	T2b		5 (6,1)	1 (5,6)	
	T2c		31 (37,8)	6 (33,3)	
	T3a		17 (20,7)	2 (11,1)	
	T3b		17 (20,7)	5 (27,8)	
	T4		0 (0)	1 (5,6)	
RRP	ISUP	Skor 1	13 (15,9)	1 (5,6)	^a 0,454
Grade		Skor 2	30 (36,6)	5 (27,8)	
		Skor 3	12 (14,6)	2 (11,1)	
		Skor 4	14 (17,1)	6 (33,3)	
		Skor 5	13 (15,9)	4 (22,2)	

^aFisher Freeman Halton Exact Test

^cPearson Ki-kare Test

4.3 Sağkalım

STAT-1 ekspresyonu saptanmayan 14 hastadan 12'sinde biyokimyasal rekürrens gözlenmezken (%85,7), 2 hastada biyokimyasal rekürrens gözlendiği ve ortalama biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım süresinin 81,57 ay olduğu görüldü. En son rekürrens 26.ayda görülmüş olup; 3 yıllık ve 5 yıllık biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım oranı %85,0'di.

STAT-1 ekspresyon yoğunluğu yüksek düzeyde olan 12 hastadan 5'inde nüks gözlenmezken (%41,7), 7 hastada nüks gözlendiği ve ortalama nüksüz sağ kalım süresinin 45,93 ay olduğu görüldü. En son nüks 46.ayda görülmüş olup; 3 yıllık ve 5 yıllık nüksüz sağ kalım oranı %40,0 olarak saptandı (Tablo-14).

STAT-1 ekspresyon yoğunluğu düzeylerine göre biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım eğrileri değerlendirildiğinde nüksüz sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,004$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda STAT-1 ekspresyonu orta ve yüksek düzeyde olanların nüksüz sağ kalım oranları, STAT-1 boyanması olmayanlardan daha düşüktü (sırasıyla $p=0,023$; $p=0,020$). STAT-1 boyanması orta ve yüksek düzeyde olanların biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım oranları, STAT-1 boyanması düşük düzeyde olanlardan da daha düşüktü (sırasıyla $p=0,005$; $p=0,006$) (Şekil-10).

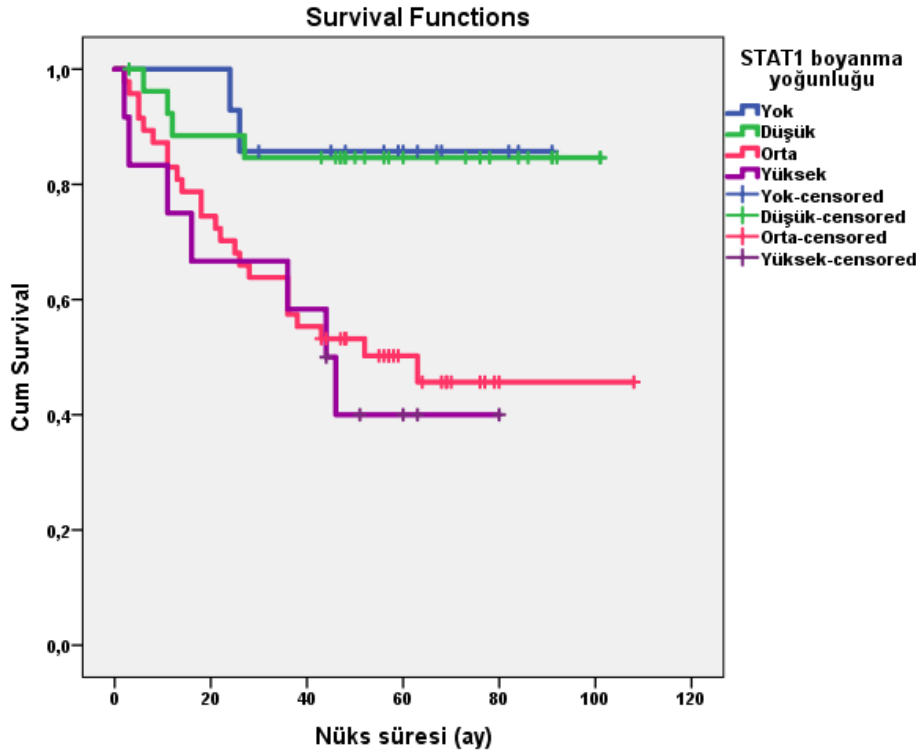
Tablo-14. STAT-1 ekspresyon yoğunluğu ve boyanan tümör yüzdelere göre biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım analizi

		N	Nüks (+)	Nüks (-)	Nüksüz sağkalım Oranı	Ortalama Nüksüz sağkalım Süresi	95% Confidence Interval		Log Rank Test; p
							Lower	Upper	
STAT-1 ekspresyon yoğunluğu	Yok	14	2	12	85,7%	81,57±6,17	69,472	93,671	0,004**
	Düşük	27	4	23	85,2%	87,62±6,19	75,492	99,739	
	Orta	47	24	23	48,9%	62,78±6,55	49,932	75,627	
	Yüksek	12	7	5	41,7%	45,93±9,05	28,202	63,664	
STAT-1 ekspresyonu olan tümör yüzdesi	Yok	14	2	12	85,7%	81,57±6,17	69,472	93,671	0,036*
	≤ %10	40	12	28	70,0%	78,51±7,10	64,594	92,431	
	%11-75	32	18	14	43,8%	51,82±6,35	39,372	64,271	
	≥ %76	14	5	9	64,3%	62,43±6,54	49,613	75,244	

Kaplan-Meier Analizi

* $p<0,05$

** $p<0,01$

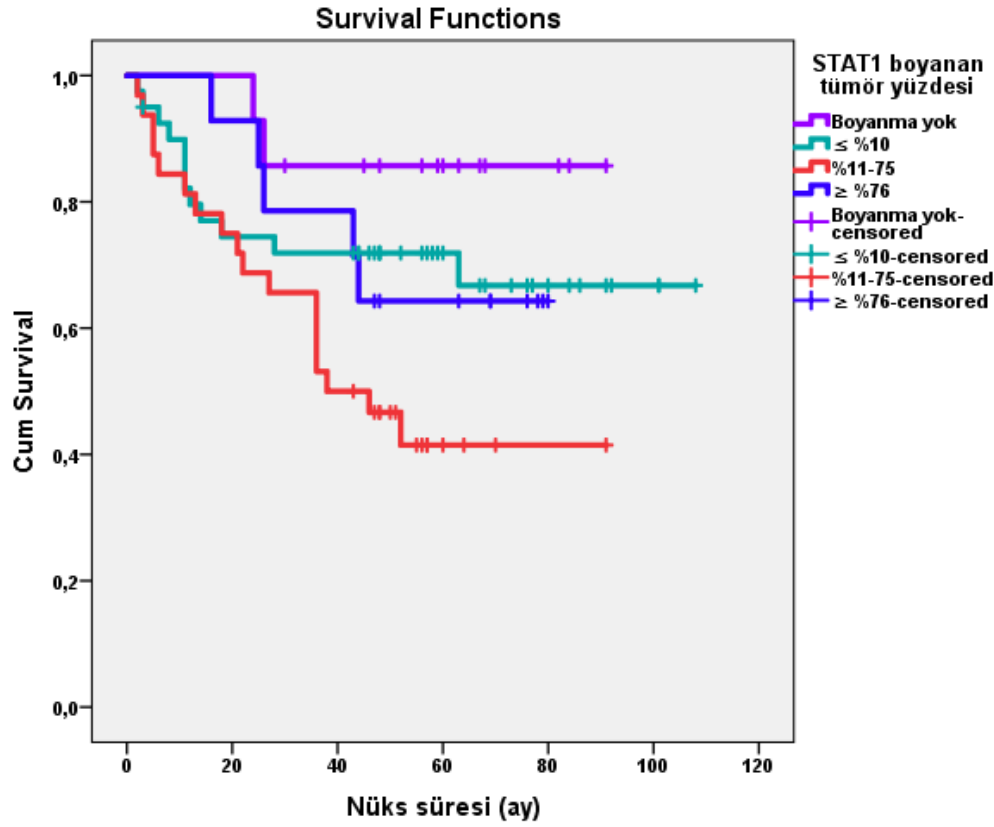


Şekil-10. STAT-1 ekspresyonu yoğunluğuna göre biyokimyasal rekürrensiz sağkalım analizi grafiği

STAT-1 ekspresyonu saptanmayan 14 hastadan 12'sinde biyokimyasal rekürrens gözlenmezken (%85,7), 2 hastada nüks gözleendiği ve ortalama biyokimyasal rekürrensiz sağkalım süresinin 81,57 ay olduğu görüldü. En son nüks 26.ayda görülmüş olup; 3 yıllık ve 5 yıllık nükssüz sağ kalım oranı %85,0'di.

STAT-1 boyanması %10 ve altında olan 40 hastadan 28'inde biyokimyasal rekürrens gözlenmezken (%70,0), 12 hastada nüks gözleendiği ve ortalama biyokimyasal rekürrensiz sağkalım süresinin 78,51 ay olduğu görüldü. En son nüks 63.ayda görülmüş olup 3 yıllık nükssüz sağ kalım oranı %79,0 ve 5 yıllık nükssüz sağ kalım oranı %69,0'du. STAT-1 boyanması %76 ve üzerinde olan 14 hastadan 9'unda nüks gözlenmezken (%64,3), 5 hastada nüks gözleendiği ve ortalama nükssüz sağ kalım süresinin 62,43 ay olduğu görüldü. En son nüks 44.ayda görülmüş olup 3 yıllık ve 5 yıllık nükssüz sağ kalım oranı %58,0'di (Tablo-14).

STAT-1 boyanan tümör yüzdelerine göre biyokimyasal rekürrensiz sağ kalım eğrileri değerlendirildiğinde nükssüz sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,036$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda STAT-1 boyanma yüzdesi %11-75 düzeyinde olanların nükssüz sağ kalım oranları, STAT1 boyanması olmayanlar ile boyanma yüzdesi %10 ve altında olanlardan daha düşüktü (sırasıyla $p=0,015$; $p=0,045$) (Şekil-11).



Şekil-11. STAT-1 ekspresyonu olan tümör yüzdelere göre nüksüz sağ kalım analizi grafiği

STAT-3 ekspresyon yoğunluğu saptanmayan 10 hastadan 9'unda biyokimyasal rekürrens gözlenmezken (%90,0), 1 hastada nüks gözleendiği ve ortalama biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım süresinin 62,44 ay olduğu görüldü. STAT-3 ekspresyon yoğunluğu düzeylerine ve ekspresyon olan tümör yüzdelere göre biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım eğrileri değerlendirildiğinde biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,196$) (Tablo-15).

Tablo-15. STAT-3 ekspresyon yoğunluğu ve tümör yüzdelere göre biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım analizi

		N	Nüks (+)	Nüks (-)	Nüksüz sağkalım Oranı	Ortalama Nüksüz sağkalım Süresi	95% Confidence Interval		Log Rank Test; p
							Lower	Upper	
STAT-3 boyanma yoğunluğu	Yok	10	1	9	90,0%	62,44±4,30	54,026	70,863	0,196
	Düşük	19	5	14	73,7%	73,72±7,20	59,611	87,827	
	Orta	37	17	20	54,1%	68,58±7,18	54,500	82,662	
	Yüksek	34	14	20	58,8%	54,23±5,45	43,539	64,915	

STAT-3 ekspresyonu olan tümör yüzdesi	Yok	10	1	9	90,0%	62,44±4,30	54,026	70,863	0,096
	≤ %10	10	1	9	90,0%	92,30±8,25	76,123	108,477	
	%11-75	34	15	19	55,9%	64,42±7,20	50,317	78,531	
	≥ %76	46	20	26	56,5%	70,00±6,49	57,285	82,709	

Kaplan-Meier Analizi

PTEN kaybı saptanmayan 82 hastadan 52'sinde biyokimyasal rekürrens gözlenmezken (%63,4) 30 hastada nüks gözleendiği ve ortalama biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım süresinin 75,46 ay olduğu görüldü. PTEN kaybı saptanan 18 hastadan 1'inde nüks gözlenmezken (%61,1), 7 hastada nüks gözleendiği ve ortalama biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım süresinin 63,08 ay olduğu görüldü. PTEN kaybına göre biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım eğrileri değerlendirildiğinde biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,839) (Tablo-16).

Tablo-16. PTEN kaybı varlığına göre nüksüz sağkalım analizi

		N	Nüks (+)	Nüks (-)	Nüksüz sağkalım Oranı	Ortalama Nüksüz sağkalım Süresi	95% Confidence Interval		Log Rank Test; p
							Lower	Upper	
PTEN kaybı	Yok	82	30	52	63,4%	75,46±4,78	66,089	84,828	0,839
	Var	18	7	11	61,1%	63,08±8,86	45,720	80,432	

Kaplan-Meier Analizi

Kombine PDL-1 overekspresyonu saptanmayan 89 hastadan 60'ında biyokimyasal rekürrens gözlenmezken (%67,4) 29 hastada nüks gözleendiği ve ortalama biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım süresinin 78,25 ay olduğu görüldü. En son nüks 63.ayda görülmüş olup 3 yıllık biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım oranı %69,0, 5 yıllık biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım oranı %65,0'di. Kombine PDL-1 overekspresyonu saptanan 11 hastadan 3'ünde nüks gözlenmezken (%27,3), 8 hastada nüks gözleendiği ve ortalama biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım süresinin 35,94 ay olduğu görüldü. En son nüks 46.ayda görülmüş olup; 3 yıllık ve 5 yıllık biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım oranı %24,0 olarak saptandı (Tablo-17).

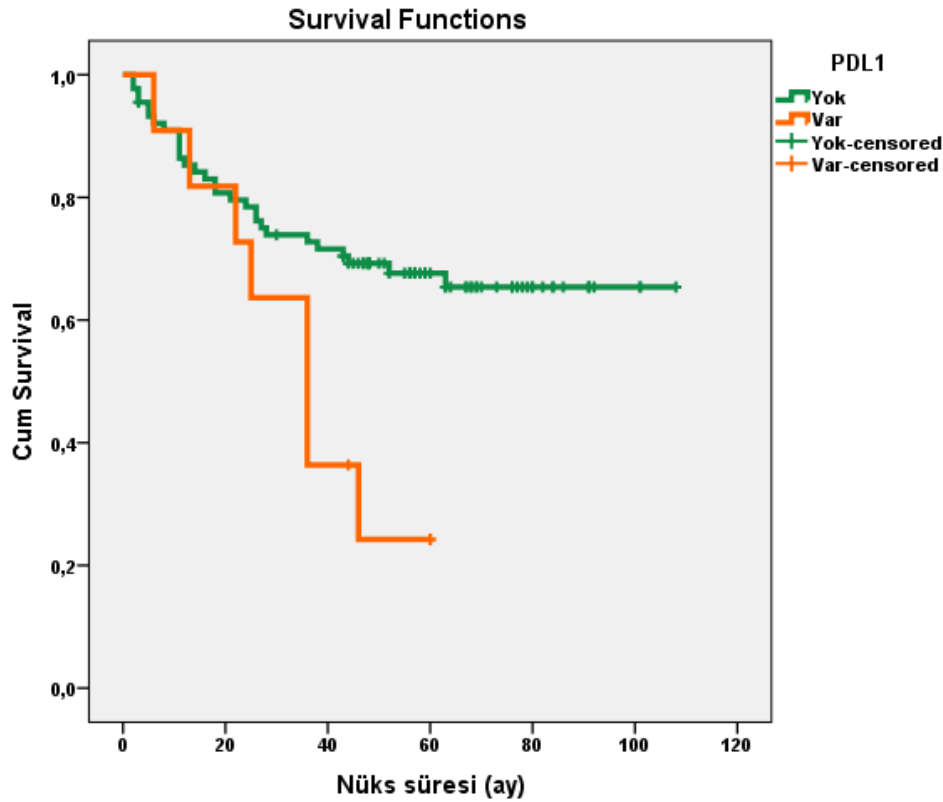
PDL1 varlığına göre nüksüz sağ kalım eğrileri değerlendirildiğinde biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,014) (Şekil-12).

Tablo-17. Kombine PDL-1 overekspresyonuna göre biyokimyasal rekürrensiz sağkalım analizi

		N	Nüks (+)	Nüks (-)	Nüksüz sağkalım Oranı	Ortalama Nüksüz sağkalım Süresi	95% Confidence Interval		Log Rank Test; p
							Lower	Upper	
Kombine PDL-1 Overekspresyonu	Yok	89	29	60	67,4%	78,25±4,58	69,274	87,216	0,014*
	Var	11	8	3	27,3%	35,94±5,36	25,438	46,441	

Kaplan-Meier Analizi

*p<0,05



Şekil-12. Kombine PDL-1 overekspresyonuna göre biyokimyasal rekürrensiz sağkalım analizi grafiği

STAT-1 ekspresyonu saptanmayan 14 hastadan 13'ünde klinik progresyon gözlenmezken (%92,9) 1 hastada progresyon gözleendiği ve ortalama klinik progresyonsuz sağkalım süresinin 92,71 ay olduğu görüldü. En son progresyon 24. ayda görülmüş olup 3 yıllık ve 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %93,0'dü. STAT-1 boyanma yoğunluğu yüksek düzeyde olan 12 hastadan 8'inde progresyon gözlenmezken (%66,7), 4 hastada progresyon gözleendiği ve ortalama progresyonsuz sağkalım süresinin 60,92 ay olduğu görüldü. En son progresyon 36.ayda görülmüş olup 3 yıllık ve 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %66,0'ydı.

STAT-1 ekspresyonu olan tümör yüzdelere göre progresyonsuz sağkalım eğrileri değerlendirildiğinde ise progresyonsuz sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,160$). (Tablo-18).

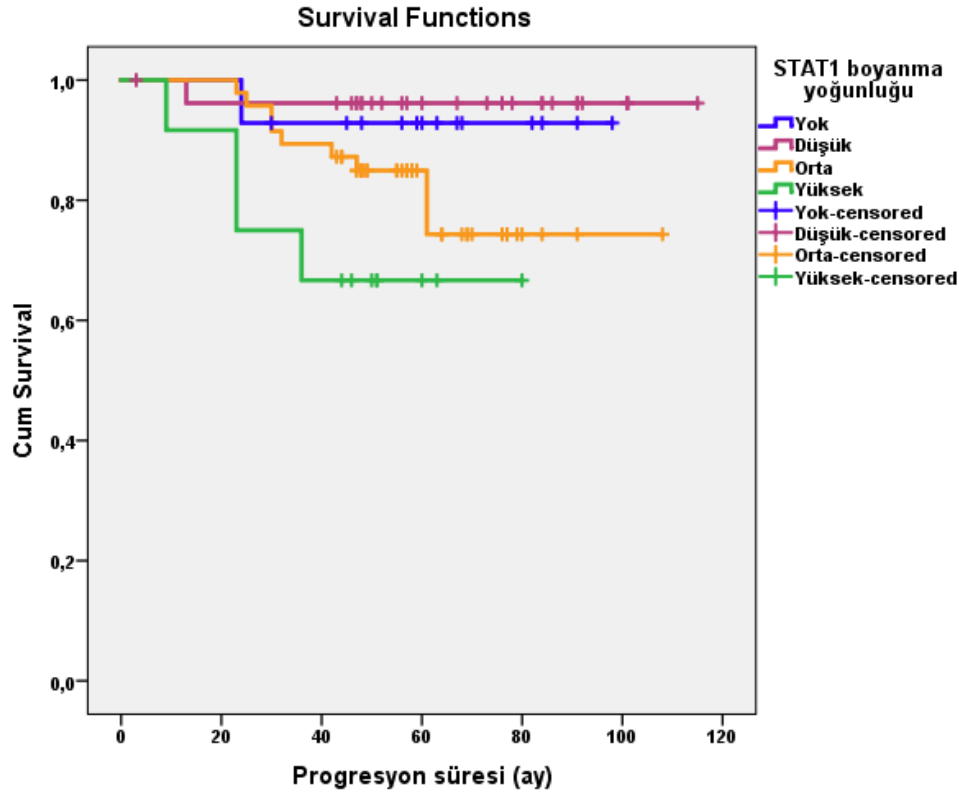
STAT-1 boyanma yoğunluğu düzeylerine göre progresyonsuz sağkalım eğrileri değerlendirildiğinde progresyonsuz sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,039$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda STAT-1 ekspresyonu yüksek düzeyde olanların progresyonsuz sağkalım oranları, STAT-1 boyanması düşük düzeyde olanlardan daha düşüktü ($p=0,013$). Diğer grupların progresyonsuz sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil-13).

Tablo-18. STAT-1 ekspresyon yoğunluğu ve tümör yüzdelere göre progresyonsuz sağkalım analizi

		N	Progresyon		Progresyonsuz sağkalım		95% Confidence Interval		Log Rank Test; p
			(+)	(-)	Oranı	Süresi	Lower	Upper	
STAT1 ekspresyon yoğunluğu	Yok	14	1	13	92,9%	92,71±5,09	82,731	102,697	0,039*
	Düşük	27	1	26	96,3%	111,08±3,85	103,537	118,617	
	Orta	47	9	38	80,9%	91,70±4,93	82,037	101,352	
	Yüksek	12	4	8	66,7%	60,92±7,95	45,331	76,502	
STAT1 ekspresyonu olan tümör yüzdesi	Yok	14	1	13	92,9%	92,71±5,09	82,731	102,697	0,160
	≤ %10	40	3	37	92,5%	101,62±3,56	94,634	108,596	
	%11-75	32	7	25	78,1%	92,72±7,95	77,140	108,304	
	≥ %76	14	4	10	71,4%	66,56±5,94	54,929	78,196	

Kaplan-Meier Analizi

* $p<0,05$



Şekil-13. STAT-1 ekspresyonu yoğunluğuna göre klinik progresyonsuz sağkalım analizi grafiği

STAT-3 ekspresyonu yoğunluğu ve tümör yüzdelerine göre klinik progresyonsuz sağkalım eğrileri değerlendirildiğinde sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,208$) (Tablo-19).

Tablo-19. STAT-3 ekspresyon yoğunluğu ve tümör yüzdelerine göre klinik progresyonsuz sağkalım analizi

		N	Progresyon		Progresyonsuz sağkalım		95% Confidence Interval		Log Rank Test; p
			(+)	(-)	Oranı	Süresi	Lower	Upper	
STAT3 ekspresyon yoğunluğu	Yok	10	0	10	100,0%	-	-	-	0,208
	Düşük	19	1	18	94,7%	110,53±4,35	101,992	119,061	
	Orta	37	7	30	81,1%	91,84±5,46	81,134	102,545	
	Yüksek	34	7	27	79,4%	69,44±3,65	62,289	76,583	
STAT3 ekspresyonu olan tümör yüzdesi	Yok	10	0	10	100,0%	-	-	-	0,187
	≤ %10	10	0	10	100,0%	-	-	-	
	%11-75	34	5	29	85,3%	8,21±5,27	77,869	98,543	
	≥ %76	46	10	36	78,3%	95,75±5,47	85,030	106,460	

Kaplan-Meier Analizi

PTEN kaybına göre klinik progresyonsuz sağkalım eğrileri değerlendirildiğinde sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,136$) (Tablo-20).

Tablo-20. PTEN kaybına göre klinik progresyonsuz sağkalım analizi

		N	Progresyon		Progresyonsuz sağkalım		95% Confidence Interval		Log Rank Test; p
			(+)	(-)	Oranı	Süresi	Lower	Upper	
PTEN kaybı	Yok	82	10	72	87,8%	103,42±3,47	96,626	110,217	0,136
	Var	18	5	13	72,2%	75,54±6,32	63,151	87,936	

Kaplan-Meier Analizi

Kombine PDL-1 overekspresyonu saptanmayan 89 hastadan 78'inde klinik progresyon gözlenmezken (%87,6), 11 hastada progresyon gözlendiği ve ortalama progresyonsuz sağkalım süresinin 103,58 ay olduğu görüldü. En son progresyon 61. ayda görülmüş olup 3 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %90,0 iken, 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %84,0'dü. PDL-1 overekspresyonu saptanan 11 hastadan 7'sinde progresyon gözlenmezken (%63,6), 4 hastada progresyon gözlendiği ve ortalama progresyonsuz sağkalım süresinin 72,73 ay olduğu görüldü. En son progresyon 36. ayda görülmüş olup 3 yıllık ve 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %63,0'dü (Tablo-21).

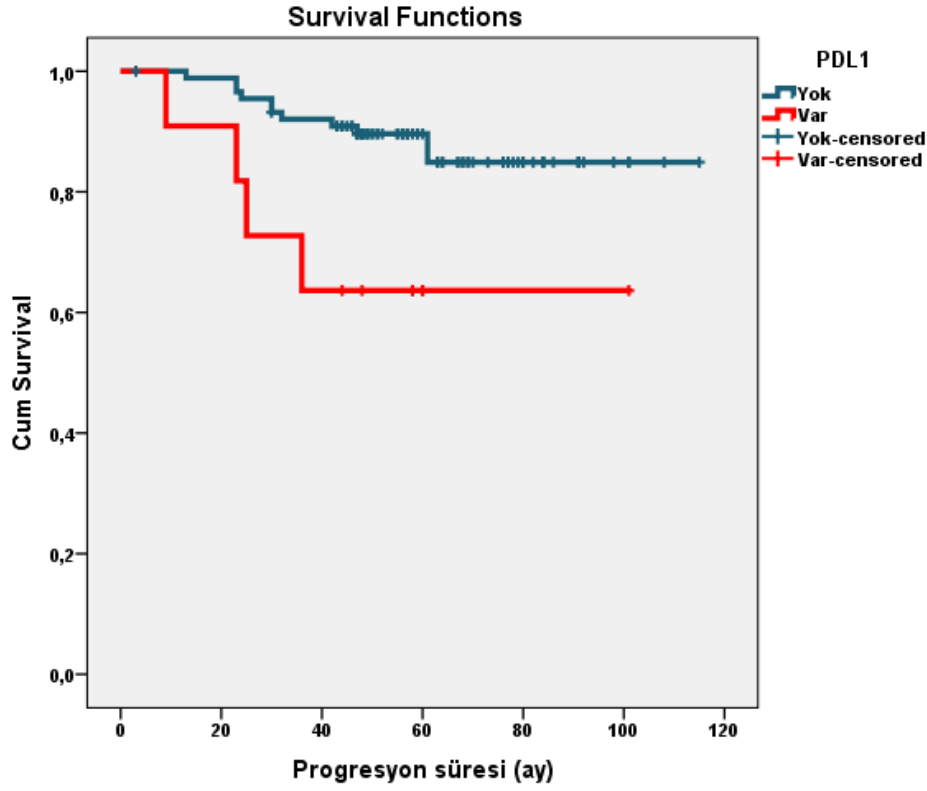
Kombine PDL-1 overekspresyonu varlığına göre klinik progresyonsuz sağkalım eğrileri değerlendirildiğinde, progresyonsuz sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,011$) (Şekil-14).

Tablo-21. Kombine PDL-1 overekspresyonuna göre progresyonsuz sağkalım analizi

		N	Progresyon		Progresyonsuz sağkalım		95% Confidence Interval		Log Rank Test; p
			(+)	(-)	Oranı	Süresi	Lower	Upper	
PDL1	Yok	89	11	78	87,6%	103,58±3,24	97,238	109,930	0,011*
	Var	11	4	7	63,6%	72,73±11,41	50,361	95,093	

Kaplan-Meier Analizi

**p<0,05*



Şekil -14. Kombine PDL-1 overekspresyonuna göre klinik progresyonsuz sağkalım analizi grafiği

Biyokimyasal rekürrensiz sağkalım üzerine etki eden risk faktörlerinin univariate analizlerinde STAT-1 boyanma yoğunluğu, STAT-1 H- Skoru, kombine PDL-1 overekspresyonu, PSA dansitesi, RRP ISUP grade'i ve pT evre değişkenlerinin etkileri anlamlı bulundu.

Biyokimyasal rekürrensiz sağkalım üzerine etki eden risk faktörlerinin multivariate analizlerinde STAT-1 boyanma yoğunluğu ve RRP ISUP grade'inin etkileri anlamlı bulundu. STAT-1 boyanma yoğunluğundaki bir birimlik artış nüks görülme riskini 2,957 katına çıkartmaktadır ve RRP ISUP grade'inde bir birimlik artış nüks görülme riskini 1,827 katına çıkartmaktadır (Tablo-22).

Tablo-22. Biyokimyasal rekürrensiz sağkalım üzerine etkili risk faktörlerinin univariate-multivariate analizi (Cox-regresyon analizi)

	Univariate lojistik regresyon analizi	HR (%95 CI)	Multivariate lojistik regresyon analizi	HR (%95 CI)
	<i>p</i>		<i>p</i>	
Yaş	0,139	1,045 (0,986-1,107)	0,477	1,022 (0,962-1,087)
BMI	0,778	1,012 (0,929-1,103)	0,803	1,013 (0,915-1,121)
STAT-1 ekspresyon yoğunluğu	0,001**	1,990 (1,322-2,994)	0,009**	2,957 (1,305-6,703)
STAT-1 H- Skoru	0,016*	1,155 (1,027-1,3)	0,099	0,800 (0,613-1,043)
STAT-3 ekspresyon yoğunluğu	0,064	1,417 (0,98-2,05)	0,836	1,107 (0,423-2,895)
STAT-3 H- Skoru	0,055	1,113 (0,998-1,241)	0,935	0,988 (0,743-1,314)
PTEN kaybı	0,840	1,089 (0,478-2,48)	0,197	0,511 (0,184-1,417)
Kombine PDL-1	0,019*	2,573 (1,169-5,666)	0,074	0,325 (0,095-1,116)
PSA dansitesi	0,001**	2,046 (1,405-2,981)	0,076	1,552 (0,954-2,523)
Sigara kullanımı	0,477	0,786 (0,404-1,527)	0,668	0,847 (0,395-1,814)
RRP ISUP Grade	0,001**	1,966 (1,51-2,56)	0,001**	1,827 (1,292-2,584)
pT evre	0,001**	3,667 (1,839-7,313)	0,094	2,075 (0,882-4,881)

**** $p < 0,01$**

*** $p < 0,05$**

Klinik progresyonsuz sağkalım üzerine etki eden risk faktörlerinin univariate analizlerinde STAT-1 boyanma yoğunluğu, STAT1 H-Skoru, STAT-3 boyanma yoğunluğu, STAT-3 H-Skoru, Kombine PDL-1 overekspresyonu, PSA dansitesi, RRP ISUP grade'i ve pT evresi değişkenlerinin etkileri anlamlı bulundu.

Klinik progresyonsuz sağkalım üzerine etki eden risk faktörlerinin multivariate analizlerinde STAT-1 H-Skoru ve RRP ISUP grade'inin etkisi anlamlı bulundu. STAT-1 H-Skorunda bir birimlik artış progresyon görülme riskini 1,301 katına, RRP ISUP grade'inde bir birimlik artış progresyon görülme riskini 2,100 katına çıkartmaktadır (Tablo-23).

Tablo -23. Klinik progresyonsuz sağkalım üzerine etkili risk faktörlerinin univariate-multivariate analizi (Cox-regresyon analizi)

	Univariate lojistik regresyon analizi	HR (%95 CI)	Multivariate lojistik regresyon analizi	HR (%95 CI)
	<i>p</i>		<i>p</i>	
Yaş	0,313	1,048 (0,957-1,149)	0,868	0,991 (0,89-1,103)
BMI	0,801	1,018 (0,886-1,17)	0,578	1,052 (0,879-1,259)
STAT-1 ekspresyon yoğunluğu	0,015*	2,400 (1,189-4,844)	0,470	0,594 (0,145-2,439)
STAT-1 H- Skoru	0,005**	1,301 (1,083-1,562)	0,012*	1,301 (1,059-1,598)
STAT-3 ekspresyon yoğunluğu	0,048*	1,986 (1,007-3,917)	0,528	1,87 (0,267-13,088)
STAT-3 H- Skoru	0,030*	1,231 (1,02-1,484)	0,964	0,987 (0,572-1,705)
PTEN kaybı	0,148	2,209 (0,754-6,476)	0,375	1,801 (0,491-6,604)
Kombine PDL-1	0,019*	3,988 (1,251-12,713)	0,225	2,608 (0,554-12,268)
PSA dansitesi	0,014*	1,965 (1,149-3,361)	0,682	1,159 (0,572-2,345)
Sigara kullanımı	0,285	0,575 (0,208-1,586)	0,129	0,36 (0,096-1,346)
RRP ISUP	0,001**	2,214 (1,397-3,509)	0,001**	2,100 (1,329-3,320)
pT evre	0,043*	3,034 (1,036-8,884)	0,897	1,093 (0,283-4,225)

***p*<0,01

**p*<0,05

5. TARTIŞMA

Lokalize prostat kanserinde, radikal prostatektomi sonrası takiplerde %27 ile %53 arasında biyokimyasal rekürrens görülmekte ve bu rekürrensin genel mortalite oranlarını arttırdığı yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır (Mottet vd., 2020; Van den Broeck vd., 2019). Hangi hastalarda biyokimyasal rekürrens, klinik progresyon veya kastrasyona direnç gelişeceğini öngörmemizi sağlayacak faktörler ise açıkça tanımlanmamıştır. Tedavi aşamasında ise birçok solid tümörde kullanılan immünoterapi ajanları anti PD-1 ve PDL-1 inhibitörleri ile CTLA-4 inhibitörleri, prostat kanseri güncel pratiğimize henüz girememiştir (Beer vd., 2017; Kwon, Drake, Scher, Fizazi, Bossi, Van den Eertwegh, vd., 2014; Lipson ve Drake, 2011; Slovin vd., 2013). Birçok kanserde olduğu gibi prostat kanseri gelişiminde de PD-1/PDL-1 yolağı önemli rol oynamaktadır. PDL-1'in ilişkili olduğu yolların başında ise PI3K/Akt/mTOR ve JAK/STAT yolları gelmektedir (Alsaab vd., 2017; Ni ve Ni, 2018). Prostat kanserinde PDL-1 ve ilişkili PI3K ve JAK/STAT yollarının ilişkisinin anlaşılmasıyla, tümör mikroçevresi daha açık bir şekilde ortaya koyulacaktır.

Bu çalışmada, radikal prostatektomi materyallerinin immünhistokimyasal incelemesiyle tümör mikroçevresi ve hastaların klinik prognozu ile ilgili önemli bulgular elde ettik. İlk olarak PDL-1 ekspresyonu yüksek olan tümörlerde STAT-1, STAT-3 ekspresyonları ve PTEN kaybının ilişkisini ortaya koyduk ve ardından PDL-1, STAT-1, STAT-3 yüksek ekspresyonları ve PTEN

kaybının radikal prostatektomi patoloji materyallerindeki histopatolojik etkileri ve hastalık prognozu üzerine etkilerini açıkladık.

Çalışmamızda STAT-1, STAT-3 ekspresyon yoğunlukları ve PTEN kaybı dağılımlarının, radikal prostatektomi pT evreleri ve ISUP gradelerine göre homojen dağıldığı görüldü. Horinaga ve ark. 'nın çalışmasında 92 radikal prostatektomi materyalinin immünohistokimyasal değerlendirilmesinde pSTAT-3 ekspresyonlarının, radikal prostatektomi Gleason skorları ile korele olduğu, Gleason skoru arttıkça pSTAT-3 ekspresyonu yoğunluğunun da arttığı belirtilmiştir. Ayrıca pSTAT-3 ekspresyonu ile daha yüksek pT evresi, ekstrakapsüler yayılım ilişkili bulunmuştur (Horinaga vd., 2005). Mora ve ark. da benzer şekilde Gleason skoru arttıkça STAT-3 ekspresyonunun da arttığını göstermiştir (Mora vd., 2002). Dhira ve ark.'nın çalışmasında 42 radikal prostatektomi materyalinin IHC değerlendirilmesinde istatistiksel anlamlı olmasa da artan Gleason skoru ile STAT-3 ekspresyonunda da artış olduğu belirtilmiştir (Dhira vd., 2002). Krzyzanowska ve ark.'nın çalışmasında ise hem total STAT-3 hem de fosforile formlarının ekspresyonları benign prostat dokularında daha yüksek düzeyde bulunmuş ve ISUP grade'leri arttıkça ekspresyonun düştüğü saptanmıştır. Daha önceki çalışmalarında da kastrasyona dirençli prostat kanseri daha yüksek oranlarda STAT-3 ekspresyonu saptayan yazarlar da bu bulguyu şaşırtıcı olarak nitelendirmiş ve bu durumu diğer çalışmalardan farklı olarak odak noktası olarak glandular epitelin değerlendirilmesiyle açıklamışlardır (Krzyzanowska vd., 2019). STAT-1 ve pT evresi ve Gleason skoru korelasyonunu inceleyen çalışma bulunmamasına karşı PTEN kaybının daha agresif prostat kanserinde daha sıklıkla görüldüğünü bildiren birçok çalışma mevcuttur. Wang ve ark.'nın 7 çalışmanın metaanalizi ve sistematik derlemesinde PTEN kaybının daha yüksek Gleason skoru ve ekstraprostatik yayılımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Wang ve Dai, 2015). Çalışmamızda STAT-1, STAT-3 ekspresyonları ve PTEN kaybının, artmış Gleason skoru ve pT evresi ile ilişkili bulunmaması PDL-1 overekspresyonunun değerlendirilmesi ve sağkalım analizlerinde oluşabilecek dolaylı bir etkiyi de ortadan kaldırmış, homojen Gleason skoru ve pT evreleri ile daha optimal bir prognoz değerlendirmesi yapılmasının önünü açmıştır.

PD-L1 regulasyonunun PI3K/Akt/mTOR ve JAK/STAT yolağı gibi transkripsiyonel faktörler ve bunun dışında da epigenetik olarak kontrol edildiği belirtilmektedir (Ni ve Ni, 2018). Crane ve ark.'nın meme ve prostat kanseri üzerine çalışmasında hücre kültürü ve 8 prostat kanseri dokusunun IHC ile incelemesi yapılmış ve PI3K yolağının PTEN kaybı üzerinden aktive olmasıyla PDL-1 ekspresyonunun arttığı ve bunun T hücre fonksiyonlarına etki ederek, kazanılmış bağışıklığın engellenmesine yol açtığı belirtilmiştir (Crane vd., 2009). Martin ve ark.'nın çalışmasında ise PTEN kaybı ve PDL-1 ilişkisi 20 hastalık örneklemede ve hücre kültüründe gösterilememiş (Martin vd., 2015). Vidotto ve ark.'nın hem hücre kültürü hem de 94

prostat kanseri dokusu üzerinde yaptığı çalışmasında PTEN kaybının IDO1 kaybı ile ilişkili olduğu, bunun da PDL-1 ekspresyonu ile korele olduğu saptanmıştır. Yani indirekt de olsa PTEN kaybı ile PDL-1 ekspresyonundaki artış ilişkisi gösterilmiştir (Vidotto vd., 2019). Yapılan çalışmalar genellikle hücre kültürü üzerinden yapılmış ve dahil edilen prostatektomi materyali sayıları oldukça kısıtlıdır. Yapılan, biri ağırlıklı olarak hücre kültürü çalışmasında ve bir başka çalışmada dolaylı olarak PTEN kaybı, PDL-1 ilişkisi gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise PTEN kaybı olan tümör dokularında, kombine PDL-1 overekspresyonu ilişkisi bulunamamıştır.

PDL-1 regülasyonunda görev aldığı savunulan bir diğer yolak ise JAK/STAT yolağıdır. JAK/STAT yolağı içerisinde özellikle INF- γ uyarısıyla devamlı STAT-1 ve STAT-3 sinyal artımı enflamatuvar yolak üzerinden kanser gelişimine yol açmaktadır (Hanada vd., 2006; Wörmann vd., 2014).

PDL-1 ve JAK/STAT ilişkisini inceleyen ve gastrik kanserlerde STAT'ların, meme kanserinde özellikle STAT-1'in PDL-1 regülasyonundaki rolünü ortaya koyan çalışmalar yapılmıştır (Mimura vd., 2018; Nakayama vd., 2019). Xu ve ark. ise kastrasyona dirençli prostat kanseri hücre kültürü ve in-vitro hayvan çalışmasında PDL-1 regülasyonunda STAT-3'ün önemli rol oynadığını ortaya koymuşlardır. Ayrıca tedavi aşamasında en güçlü düzeyde sitotoksitenin STAT-3 inhibitörü ve PDL-1 inhibitörünün kombine kullanımında elde edildiği belirtilmiştir (Xu vd., 2018). Tedavi aşamasında pankreas kanseri, küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde STAT-1 ve STAT-3 inhibitörü Ruxolitinib ile ve meme kanserinde inhibitör olarak Fludarabin ile PDL-1'in ekspresyonunun da önlendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Lu vd., 2017; Patel vd., 2019; Sasidharan Nair vd., 2018). Liang ve ark.'nın birçok farklı kanser hücre kültürünün değerlendirildiği çalışmasında Verteporfin ile STAT-1 üzerinden PDL-1'in transkripsiyon aşamasında inhibe edildiği gösterilmiştir (Liang vd., 2020). Bizim çalışmamızda da kombine PDL-1 ekspresyonu ile pSTAT-1 ekspresyon yoğunluğu ve H-Skoru arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. pSTAT-1'in orta ve yüksek düzeyde ekspresyon yoğunluğuna sahip olması PDL-1'in de overekspresyonu ile ilişkili bulundu ve ayrıca STAT-1 H-Skorunun 3 ve daha üzerinde olması da benzer ilişkiyi sağlamaktaydı. Bunun yanında STAT-3 ekspresyonları ve PTEN kaybı ile PDL-1 overekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Bu çalışma PDL-1 ve STAT-1 kombine inhibisyonları ile yapılacak prostat kanseri tedavilerinin temelini oluşturacaktır.

Çalışmamızda biyokimyasal rekürrensiz ve klinik progresyonsuz sağkalıma etki eden faktörlerin değerlendirilmesinde STAT-1 ekspresyon yoğunluğu ve STAT-1 H-skorunun etkisi anlamlı olarak bulundu. STAT-1 ekspresyonu aynı zamanda multivariate analizlerde biyokimyasal rekürrensiz sağkalıma, STAT-1 H-Skoru ise klinik progresyonsuz sağkalıma etki

eden bağımsız bir risk faktörü olarak karşımıza çıktı. Yapılan moleküler çalışmalar sayesinde JAK/STAT yolağı ve özellikle STAT-1 fosforilasyonu ile kanser gelişimi ve progresyonu arasında direkt bir ilişki olduğu bilinmektedir (Frank, 1999). Hatzieremia ve ark.'nın IHC çalışmasında STAT-1 kaybı ile rekürrenssiz ve hastalıksız sağkalım arasında ilişki olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada STAT-1 ekspresyonu tümör ve stromada; sitoplazmik, nükleer ve membranöz boyanma olarak ayrı ayrı incelenmiş ve yalnızca membranöz ekspresyonlarda hastalık prognozu açısından anlamlı ilişki saptanmıştır (Hatzieremia vd., 2016). Bizim çalışmamızda ise literatürdeki çalışmalarla da uyumlu olarak özellikle tümör sitoplazmasındaki STAT-1 ekspresyonu değerlendirildi ve STAT-1 orta ve yüksek ekspresyonunu olan hastaların ekspresyon olmayan ve düşük olanlara göre daha düşük biyokimyasal rekürrenssiz ve klinik progresyonsuz sağkalıma sahip olduğu saptandı (5- Yıllık RFS: %85,0 vs %40,0, 5- Yıllık PFS: %96,0 vs %66,0).

Kombine PDL-1 overekspresyonu ile biyokimyasal rekürrenssiz ve klinik progresyonsuz sağkalım arasında univariate analizlerde anlamlı ilişki olsa da, multivariate analizde bu etki görülebilmiştir. Ness ve ark.'nın 535 radikal prostatektomi materyali ile yaptığı IHC çalışmasında immün PDL-1 overekspresyonunun klinik progresyonsuz sağkalım açısından bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada immün PDL-1 overekspresyonu 396 (%71,0) radikal prostatektomi materyalinde görülmüştür (Ness vd., 2017). Bizim çalışmamızda ise immün PDL-1 overekspresyonu %4 oranında saptandı. Çalışmamızda düşük düzeydeki bu boyanma oranları nedeniyle immün PDL-1 ayrıca değerlendirilemese de, kombine PDL-1 skorunun prognoz üzerine negatif etkisi univariate analizde gösterilmiştir.

Yapılan multivariate Cox-regresyon analizinde biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım analizinde STAT-1 boyanma yoğunluğu ve RRP'deki ISUP grade'i bağımsız risk faktörü olarak saptandı, klinik progresyonsuz sağkalım açısından ise STAT-1 H-Skoru ve RRP ISUP grade'i bağımsız risk faktörü olarak belirlendi. PTEN kaybı ve prostat kanseri prognozu ilişkisini gösteren birçok çalışma olsa da hem univariate hem de multivariate analizlerde sağkalım ile ilişkisi bulunamadı (Jamaspishvili vd., 2018).

Çalışmamız sonucunda prostat kanseri mikroçevresinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacak ve aynı zamanda klinik olarak da önemli çıktılar elde edilmiştir. Daha önce yapılan kısıtlı sayıda çalışmanın çoğu hücre kültürleri ile yapılmış ve immünhistokimyasal incelemeler oldukça kısıtlı tümör materyali ile gerçekleştirilmiştir. Bizim çalışmamızda homojen klinik ve patolojik dağılımı olan hastaların materyalleri üzerinden PDL-1 ile STAT-1,-3 ekspresyonu ve PTEN kaybı ilişkisi ortaya konulmuştur. Çalışmamız PDL-1 üzerinden etkili bu yolların bir arada değerlendirildiği

ilk çalışma özelliği taşımaktadır. Aynı zamanda STAT-1'in prostat kanseri prognozu üzerindeki negatif etkisini gösteren ilk çalışma olmuştur. Çalışmanın limitasyonları arasında retrospektif olması, PDL-1 ekspresyon oranının tümöral ve immün PDL-1 ekspresyonlarını istatistiksel olarak ayrıca inceleyebilecek düzeyde olmaması sayılabilir. Daha yüksek hasta sayılarıyla devam edilecek çalışmalarla bu durum mümkün olabilir. Ortalama 62,7 aylık bir takip süresi olmasına karşın kanser spesifik ve genel sağkalımların değerlendirilmesi amacıyla daha uzun takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

STAT-1 overekspresyonu ve STAT-1 yüksek H-skoru, kombine PDL-1 overekspresyonu ile doğrudan ilişkilidir. STAT-1 ekspresyonu ve radikal prostatektomi ISUP Grade'i hem biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım hem de klinik progresyonsuz sağkalım açısından bağımsız risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. STAT-1'in prognostik etkisini destekleyecek çalışmalarla biyokimyasal rekürrensi ve klinik progresyonu öngörmemizi sağlayacak yeni bir yaklaşım elde edilebilir.

KAYNAKLAR

- Abdollah, F., Karnes, R. J., Suardi, N., Cozzarini, C., Gandaglia, G., Fossati, N., Briganti, A. 2014. "Impact of Adjuvant Radiotherapy on Survival of Patients With Node-Positive Prostate Cancer". *Journal of Clinical Oncology*, 32(35), 3939–3947.
- Abuzallouf, S., Dayes, I., Lukka, H. 2004. "Baseline Staging Of Newly Diagnosed Prostate Cancer: A Summary Of The Literature". *Journal Of Urology*, 171(6 Part 1), 2122–2127.
- Alsaab, H. O., Sau, S., Alzhrani, R., Tatiparti, K., Bhise, K., Kashaw, S. K., Iyer, A. K. 2017. "PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: mechanism, combinations, and clinical outcome". *Frontiers in Pharmacology*, 8(AUG), 1–15.
- Aluwini, S., van Rooij, P., Hoogeman, M., Kirkels, W., Kolkman-Deurloo, I.-K., Bangma, C. 2013. "Stereotactic body radiotherapy with a focal boost to the MRI-visible tumor as monotherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer: early results". *Radiation Oncology*, 8(1), 84.
- Andriole, G. L., Bostwick, D. G., Brawley, O. W., Gomella, L. G., Marberger, M., Montorsi, F., Rittmaster, R. S. 2010. "Effect of Dutasteride on the Risk of Prostate Cancer". *New England Journal of Medicine*, 362(13), 1192–1202.
- Armstrong, A. J., Szmulewitz, R. Z., Petrylak, D. P., Holzbeierlein, J., Villers, A., Azad, A., Stenzl, A. 2019. "ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer". *Journal of Clinical Oncology*, 37(32), 2974–2986.
- Beer, T. M., Kwon, E. D., Drake, C. G., Fizazi, K., Logothetis, C., Gravis, G., Gerritsen, W. 2017. "Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Ipilimumab Versus Placebo in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Patients With Metastatic Chemotherapy-Naive Castration-Resistant Prostate Cancer". *Journal of Clinical Oncology*, 35(1), 40–47.
- Bell, K. J. L., Del Mar, C., Wright, G., Dickinson, J., Glasziou, P. 2015. "Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies". *International Journal of Cancer*, 137(7), 1749–1757.
- Bill-Axelson, A., Holmberg, L., Garmo, H., Rider, J. R., Taari, K., Busch, C., Johansson, J.-E. 2014. "Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Early Prostate Cancer". *New England Journal of Medicine*, 370(10), 932–942.
- Blanc-Lapierre, A., Spence, A., Karakiewicz, P. I., Aprikian, A., Saad, F., Parent, M.-É. 2015. "Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada". *BMC Public Health*, 15(1), 913.
- Boevé, L. M. S., Hulshof, M. C. C. M., Vis, A. N., Zwinderman, A. H., Twisk, J. W. R., Witjes, W. P. J., van Andel, G. 2019. "Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial". *European Urology*, 75(3), 410–418.
- Bolla, M., van Poppel, H., Tombal, B., Vekemans, K., Da Pozzo, L., de Reijke, T. M., Collette, L. 2012. "Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911)". *The Lancet*, 380(9858), 2018–2027.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., Jemal, A. 2018. "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for

- 36 cancers in 185 countries". CA: A Cancer Journal for Clinicians.
- Breslow, N., Chan, C. W., Dhom, G., Drury, R. A. B., Franks, L. M., Gellei, B., Tulinius, H. 1977. "Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. Collaborative study organized by the International Agency for Research on Cancer, Lyons, France". International Journal of Cancer, 20(5), 680–688.
- Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K., & Wittekind, C. (Eds.). 2017. "*TNM classification of malignant tumours*." (8th edition). John Wiley & Sons.
- Briganti, A., Karnes, J. R., Da Pozzo, L. F., Cozzarini, C., Gallina, A., Suardi, N., Blute, M. L. 2009. "Two Positive Nodes Represent a Significant Cut-off Value for Cancer Specific Survival in Patients with Node Positive Prostate Cancer. A New Proposal Based on a Two-Institution Experience on 703 Consecutive N+ Patients Treated with Radical Prostatectomy, E". European Urology, 55(2), 261–270.
- Briganti, A., Larcher, A., Abdollah, F., Capitanio, U., Gallina, A., Suardi, N., Montorsi, F. 2012. "Updated Nomogram Predicting Lymph Node Invasion in Patients with Prostate Cancer Undergoing Extended Pelvic Lymph Node Dissection: The Essential Importance of Percentage of Positive Cores". European Urology, 61(3), 480–487.
- Bryant, R. J., Sjöberg, D. D., Vickers, A. J., Robinson, M. C., Kumar, R., Marsden, L., Hamdy, F. C. 2015. "Predicting High-Grade Cancer at Ten-Core Prostate Biopsy Using Four Kallikrein Markers Measured in Blood in the ProtecT Study". JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 107(7).
- Bryce, A. H., Alumkal, J. J., Armstrong, A., Higano, C. S., Iversen, P., Sternberg, C. N., Beer, T. M. 2017. "Radiographic progression with nonrising PSA in metastatic castration-resistant prostate cancer: post hoc analysis of PREVAIL". Prostate Cancer and Prostatic Diseases, 20(2), 221–227.
- Bubley, G. J. 2001. "Is the flare phenomenon clinically significant?". Urology, 58(2), 5–9.
- Carvalho, G. F., Smith, D. S., Mager, D. E., Ramos, C., Catalona, W. J. 1999. "Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less.". The Journal of Urology, 161(3), 835–839.
- Catalona, W. J., Partin, A. W., Slawin, K. M., Brawer, M. K., Flanigan, R. C., Patel, A., Southwick, P. C. 1998. "Use of the Percentage of Free Prostate-Specific Antigen to Enhance Differentiation of Prostate Cancer From Benign Prostatic Disease". JAMA, 279(19), 1542.
- Chaplin, B. J., Wildhagen, M. F., Schroder, F. H., Kirkels, W. J., Bangma, C. H. 2005. "Digital Rectal Examination is no Longer Necessary in the Routine Follow-up of Men with Undetectable Prostate Specific Antigen after Radical Prostatectomy: The Implications for Follow-up". European Urology, 48(6), 906–910.
- Chen, R. C., Rumble, R. B., Loblaw, D. A., Finelli, A., Ehdaie, B., Cooperberg, M. R., Jain, S. 2016. "Active Surveillance for the Management of Localized Prostate Cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement". Journal of Clinical Oncology, 34(18), 2182–2190.
- Chi, K. N., Agarwal, N., Bjartell, A., Chung, B. H., Pereira de Santana Gomes, A. J., Given, R., Chowdhury, S. 2019. "Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer". New England Journal of Medicine, 381(1), 13–24.
- Cimino, S., Reale, G., Castelli, T., Favilla, V., Giardina, R., Russo, G. I., Morgia, G. 2017. "Comparison between Briganti, Partin and MSKCC tools in predicting positive lymph

- nodes in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis". *Scandinavian Journal of Urology*, 51(5), 345–350.
- Cooperberg, M. R., Pasta, D. J., Elkin, E. P., Litwin, M. S., Latini, D. M., Du Chane, J., Carroll, P. R. 2005. "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". *Journal Of Urology*, 173(6), 1938–1942.
- Corfield, J., Perera, M., Bolton, D., Lawrentschuk, N. 2018. "68Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review". *World Journal of Urology*, 36(4), 519–527.
- Coughlin, G. D., Yaxley, J. W., Chambers, S. K., Occhipinti, S., Samaratunga, H., Zajdlewicz, L., Gardiner, R. A. 2018. "Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study". *The Lancet Oncology*, 19(8), 1051–1060.
- Crane, C. A., Panner, A., Murray, J. C., Wilson, S. P., Xu, H., Chen, L., Waldman, F. M. 2009. "SHORT COMMUNICATION PI (3) kinase is associated with a mechanism of immunoresistance in breast and prostate cancer", 306–312.
- Dasu, A., Toma-Dasu, I. 2012. "Prostate alpha/beta revisited – an analysis of clinical results from 14 168 patients". *Acta Oncologica*, 51(8), 963–974.
- Davis, I. D., Martin, A. J., Stockler, M. R., Begbie, S., Chi, K. N., Chowdhury, S., Sweeney, C. J. 2019. "Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer". *New England Journal of Medicine*, 381(2), 121–131.
- de Bono, J., Mateo, J., Fizazi, K., Saad, F., Shore, N., Sandhu, S., Hussain, M. 2020. "Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer". *New England Journal of Medicine*, 382(22), 2091–2102.
- De Marzo, A. M., Marchi, V. L., Epstein, J. I., Nelson, W. G. 1999. "Proliferative Inflammatory Atrophy of the Prostate". *The American Journal of Pathology*, 155(6), 1985–1992.
- de Rooij, M., Hamoen, E. H. J., Witjes, J. A., Barentsz, J. O., Rovers, M. M. 2016. "Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis". *European Urology*, 70(2), 233–245.
- De Visschere, P. J. L., Standaert, C., Fütterer, J. J., Villeirs, G. M., Panebianco, V., Walz, J., Fanti, S. 2019. "A Systematic Review on the Role of Imaging in Early Recurrent Prostate Cancer". *European Urology Oncology*, 2(1), 47–76.
- Deras, I. L., Aubin, S. M. J., Blase, A., Day, J. R., Koo, S., Partin, A. W., Groskopf, J. 2008. "PCA3: A Molecular Urine Assay for Predicting Prostate Biopsy Outcome". *Journal of Urology*, 179(4), 1587–1592.
- DESMOND, A. D., ARNOLD, A. J., HASTIE, K. J. 1988. "Subcapsular Orchiectomy under Local Anaesthesia Technique, Results and Implications". *British Journal of Urology*, 61(2), 143–145.
- Detre, S., Saclani Jotti, G., Dowsett, M. 1995. "A "quickscore" method for immunohistochemical semiquantitation: validation for oestrogen receptor in breast carcinomas". *Journal of Clinical Pathology*, 48(9), 876–878.
- Dhir, R., Ni, Z., Lou, W., DeMiguel, F., Grandis, J. R., Gao, A. C. 2002. "Stat3 activation in prostatic carcinomas". *Prostate*, 51(4), 241–246.
- Drost, F.-J. H., Osses, D. F., Nieboer, D., Steyerberg, E. W., Bangma, C. H., Roobol, M. J.,

- Schoots, I. G. 2019. "Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer". Cochrane Database of Systematic Reviews.
- Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., Verweij, J. 2009. "New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)". *European Journal of Cancer*, 45(2), 228–247.
- Epstein, J. I., Walsh, P. C., Carmichael, M., Brendler, C. B. 1994. "Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer.". *JAMA*, 271(5), 368–374.
- Epstein, Jonathan I., Egevad, L., Amin, M. B., Delahunt, B., Srigley, J. R., Humphrey, P. A. 2015. "The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma". *The American Journal of Surgical Pathology*, 1.
- Epstein, Jonathan I., Zelefsky, M. J., Sjöberg, D. D., Nelson, J. B., Egevad, L., Magi-Galluzzi, C., Klein, E. A. 2016. "A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score". *European Urology*, 69(3), 428–435.
- Epstein, Jonathan I., Allsbrook, W. C., Amin, M. B., Egevad, L. L. 2005. "The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma". *The American Journal of Surgical Pathology*, 29(9), 1228–1242.
- Esposito, K., Chiodini, P., Capuano, A., Bellastella, G., Maiorino, M. I., Parretta, E., Giugliano, D. 2013. "Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: Meta-analysis". *Journal of Endocrinological Investigation*, 36(2), 132–139.
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Bray, F. 2015. "Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012". *International Journal of Cancer*, 136(5), E359–E386.
- Fizazi, K., Shore, N., Tammela, T. L., Ulys, A., Vjaters, E., Polyakov, S., Smith, M. R. 2019. "Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer". *New England Journal of Medicine*, 380(13), 1235–1246.
- Fizazi, K., Tran, N., Fein, L., Matsubara, N., Rodriguez-Antolin, A., Alekseev, B. Y., Chi, K. N. 2017. "Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer". *New England Journal of Medicine*, 377(4), 352–360.
- Frank, D. A. 1999. "STAT signaling in the pathogenesis and treatment of cancer.". *Molecular Medicine (Cambridge, Mass.)*, 5(7), 432–456.
- Freedland, S. J., Hamilton, R. J., Gerber, L., Banez, L. L., Moreira, D. M., Andriole, G. L., Rittmaster, R. S. 2013. "Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study". *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 16(3), 254–259.
- Gandaglia, G., Fossati, N., Karnes, R. J., Boorjian, S. A., Colicchia, M., Bossi, A., Briganti, A. 2018. "Use of Concomitant Androgen Deprivation Therapy in Patients Treated with Early Salvage Radiotherapy for Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy: Long-term Results from a Large, Multi-institutional Series". *European Urology*, 73(4), 512–518.
- Gershman, B., Meier, S. K., Jeffery, M. M., Moreira, D. M., Tollefson, M. K., Kim, S. P., Shah, N. D. 2017. "Redefining and Contextualizing the Hospital Volume-Outcome Relationship for Robot-Assisted Radical Prostatectomy: Implications for Centralization of Care". *Journal of Urology*, 198(1), 92–99.

- Graff, J. N., Beer, T. M., Alumkal, J. J., Slottke, R. E., Redmond, W. L., Thomas, G. V, Moran, A. E. 2020. "A phase II single-arm study of pembrolizumab with enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing on enzalutamide alone.". *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 8(2).
- Guillaumier, S., Peters, M., Arya, M., Afzal, N., Charman, S., Dudderidge, T., Ahmed, H. U. 2018. "A Multicentre Study of 5-year Outcomes Following Focal Therapy in Treating Clinically Significant Nonmetastatic Prostate Cancer". *European Urology*, 74(4), 422–429.
- Gurel, B., Lucia, M. S., Thompson, I. M. J., Goodman, P. J., Tangen, C. M., Kristal, A. R., Platz, E. A. 2014. "Chronic inflammation in benign prostate tissue is associated with high-grade prostate cancer in the placebo arm of the prostate cancer prevention trial.". *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 23(5), 847–856.
- Haas, G. P., Delongchamps, N., Brawley, O. W., Wang, C. Y., de la Roza, G. 2008. "The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies.". *The Canadian Journal of Urology*, 15(1), 3866–3871.
- Hackman, G., Taari, K., Tammela, T. L., Matikainen, M., Kouri, M., Joensuu, T., Hemminki, A. 2019. "Randomised Trial of Adjuvant Radiotherapy Following Radical Prostatectomy Versus Radical Prostatectomy Alone in Prostate Cancer Patients with Positive Margins or Extracapsular Extension". *European Urology*, 76(5), 586–595.
- Haglund, E., Carlsson, S., Stranne, J., Wallerstedt, A., Wilderäng, U., Thorsteinsdottir, T., Steineck, G. 2015. "Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial". *European Urology*, 68(2), 216–225.
- Haider, A., Zitzmann, M., Doros, G., Isbarn, H., Hammerer, P., Yassin, A. 2015. "Incidence of Prostate Cancer in Hypogonadal Men Receiving Testosterone Therapy: Observations from 5-Year Median Followup of 3 Registries". *Journal of Urology*, 193(1), 80–86.
- Hamdy, F. C., Donovan, J. L., Lane, J. A., Mason, M., Metcalfe, C., Holding, P., Neal, D. E. 2016. "10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer". *New England Journal of Medicine*, 375(15), 1415–1424.
- Hanada, T., Kobayashi, T., Chinen, T., Saeki, K., Takaki, H., Koga, K., Yoshimura, A. 2006. "IFN γ -dependent, spontaneous development of colorectal carcinomas in SOCS1-deficient mice.". *The Journal of Experimental Medicine*, 203(6), 1391–1397.
- Hansen, A. R., Massard, C., Ott, P. A., Haas, N. B., Lopez, J. S., Ejadi, S., Piha-Paul, S. A. 2018. "Pembrolizumab for advanced prostate adenocarcinoma: Findings of the KEYNOTE-028 study". *Annals of Oncology*.
- Harisinghani, M. G., Barentsz, J., Hahn, P. F., Deserno, W. M., Tabatabaei, S., van de Kaa, C. H., Weissleder, R. 2003. "Noninvasive Detection of Clinically Occult Lymph-Node Metastases in Prostate Cancer". *New England Journal of Medicine*, 348(25), 2491–2499.
- Hatzieremia, S., Mohammed, Z., McCall, P., Willder, J. M., Roseweir, A. K., Underwood, M. A., Edwards, J. 2016. "Loss of signal transducer and activator of transcription 1 is associated with prostate cancer recurrence". *Molecular Carcinogenesis*, 55(11), 1667–1677.
- Heck, M. M., Souvatzoglou, M., Retz, M., Nawroth, R., Kübler, H., Maurer, T., Eiber, M. 2014. "Prospective comparison of computed tomography, diffusion-weighted magnetic resonance imaging and [11C]choline positron emission tomography/computed

- tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer patients". *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 41(4), 694–701.
- Hemminki, K. 2012. "Familial risk and familial survival in prostate cancer". *World Journal of Urology*, 30(2), 143–148.
- Hessels, D., van Gils, M. P. M. Q., van Hooij, O., Jannink, S. A., Witjes, J. A., Verhaegh, G. W., Schalken, J. A. 2010. "Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer". *The Prostate*, 70(1), 10–16.
- Higano, C. S. 2003. "Bone loss and the evolving role of bisphosphonate therapy in prostate cancer". *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 21(5), 392–398.
- Horinaga, M., Okita, H., Nakashima, J., Kanao, K., Sakamoto, M., Murai, M. 2005. "Clinical and pathologic significance of activation of signal transducer and activator of transcription 3 in prostate cancer". *Urology*, 66(3), 671–675.
- Hövels, A. M., Heesakkers, R. A. M., Adang, E. M., Jager, G. J., Strum, S., Hoogeveen, Y. L., Barentsz, J. O. 2008. "The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis". *Clinical Radiology*, 63(4), 387–395.
- Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P., Shore, N., Ferreira, U., Sternberg, C. N. 2018. "Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer". *New England Journal of Medicine*, 378(26), 2465–2474.
- Ilic, D., Evans, S. M., Allan, C. A., Jung, J. H., Murphy, D., Frydenberg, M. 2017. "Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer". *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Islami, F., Moreira, D. M., Boffetta, P., Freedland, S. J. 2014. "A Systematic Review and Meta-analysis of Tobacco Use and Prostate Cancer Mortality and Incidence in Prospective Cohort Studies". *European Urology*, 66(6), 1054–1064.
- Jamaspishvili, T., Berman, D. M., Ross, A. E., Scher, H. I., De Marzo, A. M., Squire, J. A., Lotan, T. L. 2018. "Clinical implications of PTEN loss in prostate cancer.". *Nature Reviews. Urology*, 15(4), 222–234.
- James, N. D., de Bono, J. S., Spears, M. R., Clarke, N. W., Mason, M. D., Dearnaley, D. P., Sydes, M. R. 2017. "Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy". *New England Journal of Medicine*, 377(4), 338–351.
- Jani, A. B., Johnstone, P. A. S., Liauw, S. L., Master, V. A., Brawley, O. W. 2008. "Age and Grade Trends in Prostate Cancer (1974–2003)". *American Journal of Clinical Oncology*, 31(4), 375–378.
- JARRETT, R. J. 1989. "Epidemiology And Public Health Aspects Of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus". *Epidemiologic Reviews*, 11(1), 151–171.
- Kasivisvanathan, V., Rannikko, A. S., Borghi, M., Panebianco, V., Mynderse, L. A., Vaarala, M. H., Moore, C. M. 2018. "MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis". *New England Journal of Medicine*, 378(19), 1767–1777.
- Klotz, L., Pond, G., Loblaw, A., Sugar, L., Moussa, M., Berman, D., Haider, M. 2020. "Randomized Study of Systematic Biopsy Versus Magnetic Resonance Imaging and Targeted and Systematic Biopsy in Men on Active Surveillance (ASIST): 2-year Postbiopsy Follow-up". *European Urology*, 77(3), 311–317.
- Kramer, B. S., Hagerty, K. L., Justman, S., Somerfield, M. R., Albertsen, P. C., Blot, W. J.,

- Schellhammer, P. 2009. "Use of 5- α -Reductase Inhibitors for Prostate Cancer Chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline". *Journal of Clinical Oncology*, 27(9), 1502–1516.
- Krauss, D., Kestin, L., Ye, H., Brabbins, D., Ghilezan, M., Gustafson, G., Martinez, A. 2011. "Lack of Benefit for the Addition of Androgen Deprivation Therapy to Dose-Escalated Radiotherapy in the Treatment of Intermediate- and High-Risk Prostate Cancer". *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 80(4), 1064–1071.
- Krzyzanowska, A., Don-Doncow, N., Marginean, F. E., Gaber, A., Watson, R. W., Hellsten, R., Bjartell, A. 2019. "Expression of tSTAT3, pSTAT3727, and pSTAT3 705 in the epithelial cells of hormone-naïve prostate cancer". *Prostate*, 79(7), 784–797.
- Kulangara, K., Zhang, N., Corigliano, E., Guerrero, L., Waldroup, S., Jaiswal, D., Emancipator, K. 2019. "Clinical Utility of the Combined Positive Score for Programmed Death Ligand-1 Expression and the Approval of Pembrolizumab for Treatment of Gastric Cancer". *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 143(3), 330–337.
- Kwon, E. D., Drake, C. G., Scher, H. I., Fizazi, K., Bossi, A., van den Eertwegh, A. J. M., Gerritsen, W. R. 2014. "Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial". *The Lancet Oncology*, 15(7), 700–712.
- Kwon, E. D., Drake, C. G., Scher, H. I., Fizazi, K., Bossi, A., Van den Eertwegh, A. J. M., Gerritsen, W. R. 2014. "Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): A multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial". *The Lancet Oncology*.
- Kyriakopoulos, C. E., Chen, Y.-H., Carducci, M. A., Liu, G., Jarrard, D. F., Hahn, N. M., Sweeney, C. J. 2018. "Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial". *Journal of Clinical Oncology*, 36(11), 1080–1087.
- Lam, T. B. L., MacLennan, S., Willemse, P.-P. M., Mason, M. D., Plass, K., Shepherd, R., Mottet, N. 2019. "EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study)". *European Urology*, 76(6), 790–813.
- Le, D. T., Uram, J. N., Wang, H., Bartlett, B. R., Kemberling, H., Eyring, A. D., Diaz, L. A. 2015. "PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency". *New England Journal of Medicine*, 372(26), 2509–2520.
- Lian, W.-Q., Luo, F., Song, X.-L., Lu, Y.-J., Zhao, S.-C. 2015. "Gonorrhea and Prostate Cancer Incidence: An Updated Meta-Analysis of 21 Epidemiologic Studies". *Medical Science Monitor*, 21, 1895–1903.
- Liang, J., Wang, L., Wang, C., Shen, J., Su, B., Marisetty, A. L., Heimberger, A. B. 2020. "Verteporfin Inhibits PD-L1 through Autophagy and the STAT1-IRF1-TRIM28 Signaling Axis, Exerting Antitumor Efficacy". *Cancer immunology research*, 8(7), 952–965.
- Lipson, E. J., Drake, C. G. 2011. "Ipilimumab: an anti-CTLA-4 antibody for metastatic melanoma.". *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 17(22), 6958–6962.

- Loeb, S., Bruinsma, S. M., Nicholson, J., Briganti, A., Pickles, T., Kakehi, Y., Roobol, M. J. 2015. "Active Surveillance for Prostate Cancer: A Systematic Review of Clinicopathologic Variables and Biomarkers for Risk Stratification". *European Urology*, 67(4), 619–626.
- Loeb, S., Catalona, W. J. 2014. "The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer". *Therapeutic Advances in Urology*, 6(2), 74–77.
- Lu, C., Talukder, A., Savage, N. M., Singh, N., Liu, K. 2017. "JAK-STAT-mediated chronic inflammation impairs cytotoxic T lymphocyte activation to decrease anti-PD-1 immunotherapy efficacy in pancreatic cancer". *Oncotarget*, 6(3), 1–15.
- Mannaerts, C. K., Wildeboer, R. R., Remmers, S., van Kollenburg, R. A. A., Kajtazovic, A., Hagemann, J., Salomon, G. 2019. "Multiparametric Ultrasound for Prostate Cancer Detection and Localization: Correlation of B-mode, Shear Wave Elastography and Contrast Enhanced Ultrasound with Radical Prostatectomy Specimens". *Journal of Urology*, 202(6), 1166–1173.
- Martin, A. M., Nirschl, T. R., Nirschl, C. J., Francica, B. J., Kochel, C. M., Bokhoven, A. Van, Drake, C. G. 2015. "Paucity of PD-L1 expression in prostate cancer: innate and adaptive immune resistance". *Prostate Cancer and Prostatic Disease*, (June), 1–8.
- Mimura, K., Teh, J. L., Okayama, H., Shiraishi, K., Kua, L.-F., Koh, V., Kono, K. 2018. "PD-L1 expression is mainly regulated by interferon gamma associated with JAK-STAT pathway in gastric cancer". *Cancer Science*, 109(1), 43–53.
- Mora, L. B., Buettner, R., Seigne, J., Diaz, J., Ahmad, N., Garcia, R., Jove, R. 2002. "Constitutive activation of Stat3 in human prostate tumors and cell lines: direct inhibition of Stat3 signaling induces apoptosis of prostate cancer cells". *Cancer Research*, 62(22), 6659–6666.
- Moreira, D. M., Presti, J. C. J., Aronson, W. J., Terris, M. K., Kane, C. J., Amling, C. L., Freedland, S. J. 2009. "Natural history of persistently elevated prostate specific antigen after radical prostatectomy: results from the SEARCH database". *The Journal of Urology*, 182(5), 2250–2255.
- Morote, J., Planas, J., Salvador, C., Raventós, C. X., Catalán, R., Reventós, J. 2009. "Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy". *BJU International*, 103(3), 332–335.
- Mottet, N., van den Bergh, R. C. N., Briers, E., Van den Broeck, T., Cumberbatch, M. G., De Santis, M., Cornford, P. 2020. "EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent". *European Urology*.
- Nakayama, Y., Mimura, K., Tamaki, T., Shiraishi, K. 2019. "Phospho - STAT1 expression as a potential biomarker for anti - PD - 1 / anti - PD - L1 immunotherapy for breast cancer", 2030–2038.
- Ness, N., Andersen, S., Khanehkenari, M. R., Nordbakken, C. V., Valkov, A., Paulsen, E. E., Richardsen, E. 2017. "The prognostic role of immune checkpoint markers programmed cell death protein 1 (PD-1) and programmed death ligand 1 (PD-L1) in a large, multicenter prostate cancer cohort". *Oncotarget*, 8(16), 26789–26801.
- Ni, J.-M., Ni, A.-P. 2018. "Landscape of PD-1/PD-L1 Regulation and Targeted Immunotherapy". *Chinese Medical Sciences Journal = Chung-Kuo i Hsueh k'o Hsueh Tsa Chih*, 33(3), 174–182.
- Nicolosi, P., Ledet, E., Yang, S., Michalski, S., Freschi, B., O'Leary, E., Sartor, O. 2019.

- "Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines". *JAMA Oncology*, 5(4), 523–528.
- Nishimura, H., Nose, M., Hiai, H., Minato, N., Honjo, T. 1999. "Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor". *Immunity*, 11(2), 141–151.
- Nyberg, T., Frost, D., Barrowdale, D., Evans, D. G., Bancroft, E., Adlard, J., Antoniou, A. C. 2020. "Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study". *European Urology*, 77(1), 24–35.
- Olov Hedlund, P., Damber, J.-E., Hagerman, I., Haukaas, S., Henriksson, P., Iversen, P., Viitanen, J. 2008. "Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: Part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5". *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 42(3), 220–229.
- Parker, C. C., James, N. D., Brawley, C. D., Clarke, N. W., Hoyle, A. P., Ali, A., Sydes, M. R. 2018. "Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial". *The Lancet*, 392(10162), 2353–2366.
- Patel, M. R., Dash, A., Kratzke, R. A. 2019. "JAK / STAT inhibition with ruxolitinib enhances oncolytic virotherapy in non-small cell lung cancer models". *Cancer Gene Therapy*.
- Perera, M., Papa, N., Christidis, D., Wetherell, D., Hofman, M. S., Murphy, D. G., Lawrentschuk, N. 2016. "Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68 Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis". *European Urology*, 70(6), 926–937.
- Picchio, M., Spinapolice, E. G., Fallanca, F., Crivellaro, C., Giovacchini, G., Gianolli, L., Messa, C. 2012. "[11C]Choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer: comparison with bone scintigraphy". *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 39(1), 13–26.
- Pilepich, M. V., Winter, K., Lawton, C. A., Krisch, R. E., Wolkov, H. B., Movsas, B., Grignon, D. 2005. "Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of phase III RTOG 85–31". *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 61(5), 1285–1290.
- Pinaquy, J.-B., De Clermont-Galleran, H., Pasticier, G., Rigou, G., Alberti, N., Hindie, E., Fernandez, P. 2015. "Comparative effectiveness of [18 F]-fluorocholine PET-CT and pelvic MRI with diffusion-weighted imaging for staging in patients with high-risk prostate cancer". *The Prostate*, 75(3), 323–331.
- Pommier, P., Chabaud, S., Lagrange, J. L., Richaud, P., Lesaunier, F., Le Prise, E., Carrie, C. 2007. "Is There a Role for Pelvic Irradiation in Localized Prostate Adenocarcinoma? Preliminary Results of GETUG-01". *Journal of Clinical Oncology*, 25(34), 5366–5373.
- Pound, C. R. 1999. "Natural History of Progression After PSA Elevation Following Radical Prostatectomy". *JAMA*, 281(17), 1591.
- Preisser, F., Chun, F. K. H., Pompe, R. S., Heinze, A., Salomon, G., Graefen, M., Tilki, D. 2019. "Persistent Prostate-Specific Antigen After Radical Prostatectomy and Its Impact on Oncologic Outcomes". *European Urology*, 76(1), 106–114.

- Preston, M. A., Riis, A. H., Ehrenstein, V., Breau, R. H., Batista, J. L., Olumi, A. F., Sørensen, H. T. 2014. "Metformin Use and Prostate Cancer Risk". *European Urology*, 66(6), 1012–1020.
- Putzi, M. J., De Marzo, A. M. 2000. "Morphologic transitions between proliferative inflammatory atrophy and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia". *Urology*, 56(5), 828–832.
- Ramsay, C. R., Adewuyi, T. E., Gray, J., Hislop, J., Shirley, M. D., Jayakody, S., Lam, T. B. 2015. "Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation". *Health Technology Assessment*, 19(49), 1–490.
- Randazzo, M., Müller, A., Carlsson, S., Eberli, D., Huber, A., Grobholz, R., Kwiatkowski, M. 2016. "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 International*, 117(4), 576–583.
- Ray, M. E., Thames, H. D., Levy, L. B., Horwitz, E. M., Kupelian, P. A., Martinez, A. A., Kuban, D. A. 2006. "PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: A multi-institutional analysis". *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 64(4), 1140–1150.
- Roach, M., Hanks, G., Thames, H., Schellhammer, P., Shipley, W. U., Sokol, G. H., Sandler, H. 2006. "Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference". *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 65(4), 965–974.
- Roach, P. J., Francis, R., Emmett, L., Hsiao, E., Kneebone, A., Hruby, G., Scott, A. M. 2018. "The Impact of 68 Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study". *Journal of Nuclear Medicine*, 59(1), 82–88.
- Rouvière, O., Puech, P., Renard-Penna, R., Claudon, M., Roy, C., Mège-Lechevallier, F., Walz, J. 2019. "Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study". *The Lancet Oncology*, 20(1), 100–109.
- Russo, G. I., Calogero, A. E., Condorelli, R. A., Scalia, G., Morgia, G., La Vignera, S. 2020. "Human papillomavirus and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis". *The Aging Male*, 23(2), 132–138.
- Sasidharan Nair, V., Toor, S. M., Ali, B. R., Elkord, E. 2018. "Dual inhibition of STAT1 and STAT3 activation downregulates expression of PD-L1 in human breast cancer cells". *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 22(6), 547–557.
- Sathianathan, N. J., Philippou, Y. A., Kuntz, G. M., Konety, B. R., Gupta, S., Lamb, A. D., Dahm, P. 2018. "Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer". *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Schumacher, F. R., Al Olama, A. A., Berndt, S. I., Benlloch, S., Ahmed, M., Saunders, E. J., Eeles, R. A. 2018. "Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci". *Nature Genetics*, 50(7), 928–936.
- Sciarra, A., Fasulo, A., Ciardi, A., Petrangeli, E., Gentilucci, A., Maggi, M., Cattarino, S. 2016. "A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials with degarelix versus gonadotropin-releasing hormone agonists for advanced prostate cancer". *Medicine*, 95(27), e3845.

- Sfanos, K. S., De Marzo, A. M. 2012. "Prostate cancer and inflammation: the evidence.". *Histopathology*, 60(1), 199–215.
- Sfanos, K. S., Isaacs, W. B., De Marzo, A. M. 2013. "Infections and inflammation in prostate cancer.". *American Journal of Clinical and Experimental Urology*, 1(1), 3–11.
- Slovin, S. F., Higano, C. S., Hamid, O., Tejwani, S., Harzstark, A., Alumkal, J. J., Beer, T. M. 2013. "Ipilimumab alone or in combination with radiotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: results from an open-label, multicenter phase I/II study.". *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 24(7), 1813–1821.
- Smith, M. R., Goode, M., Zietman, A. L., McGovern, F. J., Lee, H., Finkelstein, J. S. 2004. "Bicalutamide Monotherapy Versus Leuprolide Monotherapy for Prostate Cancer: Effects on Bone Mineral Density and Body Composition". *Journal of Clinical Oncology*, 22(13), 2546–2553.
- Smith, M. R., Saad, F., Chowdhury, S., Oudard, S., Hadaschik, B. A., Graff, J. N., Small, E. J. 2018. "Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer". *New England Journal of Medicine*, 378(15), 1408–1418.
- Sobin LH, Gospodariwicz M, W. C. (eds). 2009. "*TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer*." (7th edn.). Wiley-Blackwell,.
- Spratt, D. E., Dess, R. T., Zumsteg, Z. S., Lin, D. W., Tran, P. T., Morgan, T. M., Feng, F. Y. 2018. "A Systematic Review and Framework for the Use of Hormone Therapy with Salvage Radiation Therapy for Recurrent Prostate Cancer". *European Urology*, 73(2), 156–165.
- Stamey, T. A., Kabalin, J. N., McNeal, J. E., Johnstone, I. M., Freiha, F., Redwine, E. A., Yang, N. 1989. "Prostate Specific Antigen in the Diagnosis and Treatment of Adenocarcinoma of the Prostate. II. Radical Prostatectomy Treated Patients". *Journal of Urology*, 141(5), 1076–1083.
- Stewart, R. W., Lizama, S., Peairs, K., Sateia, H. F., Choi, Y. 2017. "Screening for prostate cancer.". *Seminars in Oncology*, 44(1), 47–56.
- Studer, U. E., Collette, L., Whelan, P., Albrecht, W., Casselman, J., de Reijke, T., Debois, M. 2008. "Using PSA to Guide Timing of Androgen Deprivation in Patients with T0–4 N0–2 M0 Prostate Cancer not Suitable for Local Curative Treatment (EORTC 30891)". *European Urology*, 53(5), 941–949.
- Tateishi, U., Morita, S., Taguri, M., Shizukuishi, K., Minamimoto, R., Kawaguchi, M., Kim, E. E. 2010. "A meta-analysis of 18F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor". *Annals of Nuclear Medicine*, 24(7), 523–531.
- Tewari, A. K., Stockert, J. A., Yadav, S. S., Yadav, K. K., Khan, I. 2018. "Inflammation and Prostate Cancer.". *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1095, 41–65.
- Thomas, H. R., Chen, M.-H., D'Amico, A. V., Bennett, C. L., Kattan, M. W., Sartor, O., Nguyen, P. L. 2018. "Association Between Androgen Deprivation Therapy and Patient-reported Depression in Men With Recurrent Prostate Cancer". *Clinical Genitourinary Cancer*, 16(4), 313–317.
- Thompson, I. M., Pauler, D. K., Goodman, P. J., Tangen, C. M., Lucia, M. S., Parnes, H. L., Coltman, C. A. 2004. "Prevalence of Prostate Cancer among Men with a Prostate-Specific Antigen Level ≤ 4.0 ng per Milliliter". *New England Journal of Medicine*, 350(22), 2239–2246.

- Thompson, I. M., Tangen, C. M., Paradelo, J., Lucia, M. S., Miller, G., Troyer, D., Crawford, E. D. 2009. "Adjuvant Radiotherapy for Pathological T3N0M0 Prostate Cancer Significantly Reduces Risk of Metastases and Improves Survival: Long-Term Followup of a Randomized Clinical Trial". *Journal of Urology*, 181(3), 956–962.
- Thomsen, F. B., Brasso, K., Klotz, L. H., Røder, M. A., Berg, K. D., Iversen, P. 2014. "Active surveillance for clinically localized prostate cancer--A systematic review". *Journal of Surgical Oncology*, 109(8), 830–835.
- Thurtle, D., Barrett, T., Thankappan-Nair, V., Koo, B., Warren, A., Kastner, C., Gnanapragasam, V. J. 2018. "Progression and treatment rates using an active surveillance protocol incorporating image-guided baseline biopsies and multiparametric magnetic resonance imaging monitoring for men with favourable-risk prostate cancer". *BJU International*, 122(1), 59–65.
- Tomlins, S. A., Day, J. R., Lonigro, R. J., Hovelson, D. H., Siddiqui, J., Kunju, L. P., Chinnaiyan, A. M. 2016. "Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment". *European Urology*, 70(1), 45–53.
- Van den Bergh, L., Lerut, E., Haustermans, K., Deroose, C. M., Oyen, R., Isebaert, S., Joniau, S. 2015. "Final analysis of a prospective trial on functional imaging for nodal staging in patients with prostate cancer at high risk for lymph node involvement". *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 33(3), 109.e23-109.e31.
- Van den Broeck, T., van den Bergh, R. C. N., Arfi, N., Gross, T., Moris, L., Briers, E., Mottet, N. 2019. "Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review". *European Urology*, 75(6), 967–987.
- van der Leest, M., Cornel, E., Israël, B., Hendriks, R., Padhani, A. R., Hoogenboom, M., Barentsz, J. O. 2019. "Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Mu". *European Urology*, 75(4), 570–578.
- Van Neste, L., Hendriks, R. J., Dijkstra, S., Trooskens, G., Cornel, E. B., Jannink, S. A., Schalken, J. A. 2016. "Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score". *European Urology*, 70(5), 740–748.
- Ventimiglia, E., Seisen, T., Abdollah, F., Briganti, A., Fonteyne, V., James, N., Cheng, L. 2019. "A Systematic Review of the Role of Definitive Local Treatment in Patients with Clinically Lymph Node-positive Prostate Cancer". *European Urology Oncology*, 2(3), 294–301.
- Vidotto, T., Saggioro, F. P., Jamaspishvili, T., Chesca, D. L., Picanço de Albuquerque, C. G., Reis, R. B., Koti, M. 2019. "PTEN-deficient prostate cancer is associated with an immunosuppressive tumor microenvironment mediated by increased expression of IDO1 and infiltrating FoxP3+ T regulatory cells". *Prostate*, 79(9), 969–979.
- Wang, Y., Dai, B. 2015. "PTEN genomic deletion defines favorable prognostic biomarkers in localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis.". *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(4), 5430–5437.
- Watts, E. L., Appleby, P. N., Perez-Cornago, A., Bueno-de-Mesquita, H. B., Chan, J. M., Chen, C., Travis, R. C. 2018. "Low Free Testosterone and Prostate Cancer Risk: A Collaborative Analysis of 20 Prospective Studies". *European Urology*, 74(5), 585–594.
- Wiegel, T., Bartkowiak, D., Bottke, D., Bronner, C., Steiner, U., Siegmann, A., Miller, K. 2014. "Adjuvant Radiotherapy Versus Wait-and-See After Radical Prostatectomy: 10-year Follow-up of the ARO 96–02/AUO AP 09/95 Trial". *European Urology*, 66(2), 243–250.

- Wilt, T. J., Jones, K. M., Barry, M. J., Andriole, G. L., Culkin, D., Wheeler, T., Brawer, M. K. 2017. "Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer". *New England Journal of Medicine*, 377(2), 132–142.
- Wörmann, S. M., Diakopoulos, K. N., Lesina, M., Algül, H. 2014. "The immune network in pancreatic cancer development and progression.". *Oncogene*, 33(23), 2956–2967.
- Xie, L., Rao, D., Yu, H., Bai, Y., Zheng, X. 2015. "Does night-shift work increase the risk of prostate cancer? a systematic review and meta-analysis". *OncoTargets and Therapy*, 2817.
- Xu, L. J., Chen, X. D., Shen, M. J., Yang, D. R., Fang, L., Weng, G., Lee, S. O. 2018. "Inhibition of IL-6-JAK/Stat3 signaling in castration-resistant prostate cancer cells enhances the NK cell-mediated cytotoxicity via alteration of PD-L1/NKG2D ligand levels". *Molecular Oncology*, 12(3), 269–286.
- YuPeng, L., YuXue, Z., PengFei, L., Cheng, C., YaShuang, Z., DaPeng, L., Chen, D. 2015. "Cholesterol Levels in Blood and the Risk of Prostate Cancer: A Meta-analysis of 14 Prospective Studies". *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 24(7), 1086–1093.
- Zhou, C. K., Levine, P. H., Cleary, S. D., Hoffman, H. J., Graubard, B. I., Cook, M. B. 2016. "Male Pattern Baldness in Relation to Prostate Cancer–Specific Mortality: A Prospective Analysis in the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study". *American Journal of Epidemiology*, 183(3), 210–217.