

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PROSTAT KANSERİ VE BENİGN PROSTAT
HİPERPLAZİSİ AYIRICI TANISINDA SERUM
MİKRORNA'LARIN BİYOMARKER OLARAK ROLÜNÜN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. SEMA TABAN

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. SERKAN DEĞİRMENCİOĞLU

DENİZLİ-2020

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PROSTAT KANSERİ VE BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ
AYIRICI TANISINDA SERUM MİKRORNA'LARIN
BİYOMARKER OLARAK ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. SEMA TABAN

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. SERKAN DEĞİRMENCİOĞLU

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 31.07.2018 tarih ve 2018TIPF031 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ-2020

ONAY SAYFASI

Doç. Dr. Serkan DEĞİRMENCİOĞLU danışmanlığında Dr. Sema TABAN tarafından yapılan '**Prostat Kanseri ve Benign Prostat Hiperplazisi Ayırıcı Tanısında Serum MikroRNA'ların Biyomarker Olarak Rolünün Araştırılması**' başlıklı tez çalışması 01.07.2020 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Prof. Dr. Arzu YAREN

ÜYE: Doç. Dr. Serkan DEĞİRMENCİOĞLU

ÜYE: Dr. Öğr. Üyesi Esin OKTAY

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

01/07/2020

Prof. Dr. Osman ÇİFTÇİ
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ndeki dört yıllık uzmanlık eğitimim süresince, emeklerini esirgemeyen her daim bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Güzin FİDAN YAYLALI, Tıbbi Onkoloji AnaBilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Arzu YAREN, ayrıca zorlu ve uzun bir süreç olan tez yazımı ve çalışmalarını esnasında manevi desteği, anlayışı, klinik bilgi ve deneyimleriyle yardımcı olan tez danışman hocam Doç. Dr. Serkan DEĞİRMENCİOĞLU olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

Bugüne kadar tüm eğitim hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve maddi manevi desteklerini hiç esirgemeyen kıymetli annem Şerife TABAN ve babam Ferhat TABAN'a ve hayatımın her döneminde sevgi ve sabrıyla yanımda olan, beni hep destekleyip yol gösteren ve varlığımdan güç aldığım canım ablam Uzm. Dr. Özgün TABAN'a,

Tez çalışmam boyunca yardımlarını esirgemeyen Üroloji Anabilim Dalı Sayın Dr. Öğr. Üyesi Yusuf ÖZLÜLERDEN ve Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı Sayın Dr. Öğr. Üyesi Aydın DEMİRAY, istatistik aşamasında desteğini esirgemeyen Biyoistatistik Anabilim Dalı Sayın Dr. Öğr. Üyesi Hande ŞENOL'a,

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarım ve yan dal uzmanlarımıza teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sema TABAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
ÖZET	XII
ABSTRACT	XIV
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
1. PROSTAT KANSERİ	3
1.1. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi	3
1.2. Prostat Kanseri Risk Faktörleri	5
1.3. Prostat Kanserinde Tarama	19
1.4. Prostat Kanseri Tanısı	20
1.5. Prostat Kanserinde Evreleme	22
1.6. Prostat Kanseri Tedavisi	25
2. BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ	33
2.1. Benign Prostat Hiperplazisi Epidemiyolojisi	34
2.2. Benign Prostat Hiperplazisi Risk Faktörleri	34
3. MİKRORNA	36
3.1. MikroRNA'ların Yapısı ve Keşfi	36
3.2. MikroRNA'ların Biyogenezi ve Fonksiyonu	36
3.3. Tümör Baskılayıcı ve Onkogen Olarak MikroRNA'lar	38
3.4. MikroRNA ve Kanser	39
3.5. Prostat Kanseri ve MikroRNA	41
MATERYAL VE METOD	48
1. ÇALIŞMAYA ALINAN HASTA ÖZELLİKLERİ	48
2. ÖRNEK TOPLANMASI	48
3. TOTAL MİRNA İZOLASYONU PROTOKOLÜ	48

4. MİRNA CDNA ELDESİ	49
5. REAL-TİME PCR REAKSİYONU	49
6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	50
BULGULAR	51
1. HASTALARIN ÖZELLİKLERİ	51
1.1. BPH Tanılı Hastaların Özellikleri	51
1.2. Prostat Kanseri Tanılı Hastaların Özellikleri	51
1.3. BPH ve Prostat Kanseri grubu hasta özellikleri ve her iki grubun karşılaştırılması	52
1.4. Hastaların miRNA ekspresyon düzeyleri	54
1.5. Prostat Kanseri ve BPH hastalarındaki miRNA ekspresyon seviyelerinin birbirleri ile ilişkisi	56
1.6. Prostat Kanseri hasta grubunda miRNA ekspresyon seviyelerinin Gleason Skoru ile istatistiksel farklılık ölçütleri	57
1.7. BPH hastalarının miRNA ekspresyon seviyelerinin hasta özellikleri ile korelasyon analizi	59
1.8. Prostat Kanserli hastaların miRNA ekspresyon seviyelerinin hasta özellikleri ile korelasyon analizi	61
TARTIŞMA	64
SONUÇ	93
KAYNAKLAR	96

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- ADT:** Androjen Deprivasyon Tedavisi
AGO: Argonaute
AHT: Adjuvan hormonal tedavi
AJCC: American Joint Committee on Cancer
AR: Alfa Redüktaz
ATBC: Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention
BPH: Benign Prostat Hiperplazisi
COX: Siklooksijenaz
CYBH: Cinsel Yolla Bulaşan Hastalık
DGCR8: DiGeorge syndrome critical region 8
DHT: Dihidrotesteron
DRM: Digital Rektal Muayene
ECM: Hücre Dışı Matriks
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
EMT: Epitelyal-Mezenkimal Geçiş
ERSPC: European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
FSH: Follikül Stimulan Hormon
GS: Gleason Skor
GWAS: Genomewide Association Studies
HIFU: High Intensity Focused Ultrasound
HPFS: The Health Professional Follow-Up Study
IGF: İnsülin Büyüme Faktörü
IGRT: Image Guided Radiation Therapy
IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy
ISUP: International Society of Urological Pathology
KDPK: Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri
KLL: Kronik Lenfositik Lösemi
LARP 1: La ile ilişkili protein 1
LH: Luteinizan Hormon
LHRH: Luteinizan Hormon Serbestleştirici Hormon

LND: Lenf Nodu Diseksiyonu
MIF: Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktörü
MiRNA: MikroRNA
NSAID: Non-Steroid Antienflamatuar İlaç
ORF: Open Reading Frame
OS: Genel Sağkalım
PCA3: Prostat Kanseri Antijen-3
PCPT: Prostate Cancer Prevention Trial
PFS: Progresyonsuz Sağkalım
PIA: Proliferatif İnflamatuar Atrofi
PIN: İntraepitelyal Neoplazi
PKa: Prostat Kanseri
PLCO: The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial
Pre-miRNA: Primer miRNA
Pri-miRNA: Prekürsör miRNA
PSA: Prostat Spesifik Antijen
PV: Prostat Volümü
REDUCE: REduction by DUtasteride of Prostate Cancer Events
RESCIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
RISC: RNA-induced silencing complex
ROS: Reaktif Oksijen Türleri
RP: Radikal prostatektomi
RT: Radyoterapi
SCNA: Somatik Kopya Sayısı Değişiklikleri
SEER: National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results
SELECT: Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial
SNP: Tek Nükleotid Polimorfizmi
TRUS: Transrektal Ultrasonografi
UTR: Untranslated Region
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
WHO: Dünya Sağlık Örgütü

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Ailesinde prostat kanseri olan kişinin rölatif riski ve güven aralığı değerleri	7
Tablo 2. Prostat kanserinde sıklıkla görülen genomik değişiklikler	17
Tablo 3. Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu [International Society of Urological Pathology (ISUP)]	21
Tablo 4. Gleason derecelendirme sistemi	22
Tablo 5. TNM Prostat Kanseri Evrelemesinde T faktörü klinik sınıflama	23
Tablo 6. TNM Prostat Kanseri Evrelemesinde T faktörü patolojik sınıflama	23
Tablo 7. TNM Prostat Kanseri Evrelemesinde N faktörü	24
Tablo 8. TNM Prostat Kanseri Evrelemesinde M faktörü	24
Tablo 9. Prostat Kanserinde Evreleme	24
Tablo 10. Prostat Kanserinde onkogenik miRNA'lar	43
Tablo 11. Prostat kanserinde tümör supressör miRNA'lar	47
Tablo 12. BPH hasta grubu özellikleri	51
Tablo 13. Prostat Kanseri hasta grubu özellikleri	52
Tablo 14. Prostat Kanseri ve BPH grubu hasta özellikleri ve her iki grubun karşılaştırılması sonucu ortaya çıkan istatistiksel farklılık ölçütleri	53
Tablo 15. Prostat Kanseri ve BPH hasta gruplarının miRNA ekspresyon seviyeleri ve her iki grubun karşılaştırılması sonucu ortaya çıkan istatistiksel farklılık ölçütleri	54
Tablo 16. MiRNA ekspresyon düzeylerinin cut-off değerleri	55
Tablo 17. Prostat Kanseri ve BPH hasta gruplarında miRNA ekspresyon seviyelerinin birbirleri ile ilişkisi ve her iki grubun karşılaştırılması sonucu ortaya çıkan istatistiksel farklılık ölçütleri	56
Tablo 18. Prostat Kanseri hasta grubunda miRNA ekspresyon seviyelerinin gleason skoru ile istatistiksel farklılık ölçütleri	58

Tablo 19. BPH hasta grubunda miRNA ekspresyon seviyelerinin hasta özellikleri ile korelasyon analizi – 1 59

Tablo 20. BPH hasta grubunda miRNA ekspresyon seviyelerinin hasta özellikleri ile korelasyon analizi – 2 60

Tablo 21. Prostat Kanseri hasta grubunda miRNA ekspresyon seviyelerinin hasta özellikleri ile korelasyon analizi – 1 62

Tablo 22. Prostat Kanseri hasta grubunda miRNA ekspresyon seviyelerinin hasta özellikleri ile korelasyon analizi – 2 63

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 2018 yılında Dünya’da her iki cinsiyette görülen en sık 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş insidans ve mortalite oranlarının dağılım grafiği (GLOBOCAN 2018)	3
Şekil 2. 2018 yılında Dünya’da erkeklerde görülen en sık 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş insidans ve mortalite oranlarının dağılım grafiği (GLOBOCAN 2018)	4
Şekil 3. Türkiye’de erkeklerde en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları (Türkiye veri tabanı,2015).....	5
Şekil 4. 2018 yılında Türkiye’de erkeklerde görülen en sık 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş insidans oran dağılım grafiği (GLOBOCAN 2018).....	5
Şekil 5. MikroRNA biyogenezi.....	38

ÖZET

Prostat kanseri ve benign prostat hiperplazisi ayırıcı tanısında serum mikroRNA'ların biyomarker olarak rolünün araştırılması

Dr. Sema TABAN

Prostat kanseri (PKa), erkeklerde görülen ikinci en yaygın kanser türüdür. PKa tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olan en yaygın yöntem olarak kullanılan prostat spesifik antijen (PSA) testi, PKa ve benign prostat hiperplazisi (BPH) ayırımında yetersiz kalmaktadır. MikroRNA (miRNA)'ların PKa patogenezinde rol oynadığının belirlenmesi, miRNA'ların PKa tanısında yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızın amacı; PKa ve BPH tanısı almış hastalarda serum miRNA ekspresyon düzeylerinin, PKa tanısındaki rollerini belirlemektir. Ayrıca serum PSA, Gleason skoru (GS) gibi bazı klinikopatolojik parametreler ile serum miRNA düzeyleri arasındaki korelasyonu değerlendirmek ve miRNA'ların tanısal biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini araştırmaktır.

Çalışmamıza Mart 2018 - Aralık 2019 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Ana Bilim Dalı ve Üroloji Ana Bilim Dalı'na başvuran transrektal prostat iğne biyopsisi ile histopatolojik olarak PKa olduğu kanıtlanmış yeni tanı alan 30 hasta ve kontrol grubu olarak da patolojisi BPH olduğu kanıtlanmış PKa ekarte edilmiş 30 hasta dahil edildi. Hastaların kan örnekleri alındıktan sonra kantitatif ters-transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (qRT-PCR) yöntemiyle daha önceden belirlenmiş olan miRNA'ların (miR-18b-5p, miR-30c, miR-26b, miR-19b-2-5p, miR-451, let-7i, miR-27b, miR-622, miR-195, miR-100, miR-130b, miR-874, miR-595, miR-4490, miR-3120-5p, let-7c, miR-497, miR-346, miR-223, miR-146a) ekspresyon düzeylerinin ölçümü yapıldı.

Çalışma sonunda miRNA ekspresyon düzeyi değişimlerinin iki grup arasındaki farkları istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Analiz sonucunda tüm miRNA'ların (miR-18b-5p (p=0.001), miR-30c (p=0.001), miR-26b (p=0.001), miR-19b-2-5p (p=0.001), miR-451 (p=0.001), let-7i (p=0.001), miR-27b (p=0.001), miR-622 (p=0.001), miR-195 (p=0.001), miR-100 (p=0,001), miR-130b (p=0.001), miR-874 (p=0.001), miR-595 (p=0.001), miR-4490 (p=0.001) ,miR-3120-5p (p=0.001), let-7c (p=0.001), miR-497 (p=0.001), miR-346 (p=0.024), miR- 223 (p=0.006), miR-146a

($p=0.004$)) ekspresyon düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) derecede farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Ancak, her iki grup arasında serum PSA, PKa grubunda ise GS ve ISUP ile herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

Bulgularımız miRNA'ların biyobelirteç olarak kullanılabilmesi yönünde yapılan çalışmalarda hasta gruplarının yaş ortalaması, ırk, çevre koşulları ve metodolojik yöntem gibi faktörlerin eşit olması gerektiğini göstermiştir.

Sonuç olarak, miRNA'ların çok merkezli ve daha fazla hasta sayısı içeren çalışmalar ile desteklenmesi sonucunda prostat kanser erken tanısında tanısal biyobelirteç olarak kullanılabilmesi öngörülmektedir.

Anahtar kelimeler: prostat kanseri, benign prostat hiperplazisi, mikroRNA, tanısal biyobelirteç

ABSTRACT

Investigation of the role of serum microRNAs as biomarkers in differential diagnosis of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia

Dr. Sema TABAN

Prostate cancer (PCa) is one of the most common types of cancer in men. Prostate specific antigen (PSA) test is the most common method with low sensitivity and specificity in the diagnosis of PCa but is insufficient in the distinction between PCa and benign prostatic hyperplasia (BPH). Determining that microRNAs (miRNAs) act as a role in the pathogenesis of PCa suggests that miRNAs may be useful in the diagnosis of PCa. The aim of our study is determining the role of serum miRNA expression levels in the diagnosis of PCa in patients diagnosed with PCa and BPH. In addition, we also evaluate the correlation between some clinicopathological parameters such as serum PSA, Gleason score and serum miRNA levels and also investigate the efficiency of miRNAs as diagnostic biomarkers.

In our study, we enrolled 30 patients who have been diagnosed as PCa with transrectal prostate needle biopsy between March 2018 - December 2019 at Pamukkale University Medical Faculty Medical Oncology Department and Urology Department and also we enrolled 30 patients who are proved to be BPH and ruled out PCa as a control group. After taking blood samples of the patients, expression levels of the miRNAs (miR-18b-5p, miR-30c, miR-26b, miR-19b-2-5p, miR-451, let-7i, miR-27b, miR-622, miR-195, miR-100, miR-130b, miR-874, miR-595, miR-4490, miR-3120-5p, let-7c, miR-497, miR-346, miR-223, miR-146a) were measured by using the quantitative reverse transcription polymerase chain reaction method.

At the end of the study, the differences of miRNA expression level changes between the two groups were statistically analyzed. As a result of the analysis, It was found that there was a statistically significant difference ($p < 0.05$) in all miRNA expression levels. (miR-18b-5p ($p=0.001$), miR-30c ($p=0.001$), miR-26b ($p=0.001$), miR-19b-2-5p ($p=0.001$), miR-451 ($p=0.001$), let-7i ($p=0.001$), miR-27b ($p=0.001$), miR-622 ($p=0.001$), miR-195 ($p=0.001$), miR-100 ($p=0.001$), miR-130b ($p=0.001$), miR-874 ($p=0.001$), miR-595 ($p=0.001$), miR-4490 ($p=0.001$), miR-3120-5p ($p=0.001$), let-7c ($p=0.001$), miR-497 ($p=0.001$), miR-346 ($p=0.024$), miR- 223

($p=0.006$), miR-146a ($p=0.004$)). However, there was no correlation between serum PSA between both groups. There was no correlation between GS and ISUP in PCa.

Our findings suggest that factors such as average age of the patient groups, race, environmental conditions and methodological method should be equal in studies which are investigating the efficacy of miRNAs as biomarkers.

As a result, it is anticipated that miRNAs can be used as a diagnostic biomarker in the early diagnosis of prostate cancer but further multicentre studies with larger number of patients are needed.

Keywords: prostate cancer, benign prostatic hyperplasia, microRNA, diagnostic biomarker

GİRİŞ VE AMAÇ

PKa, her iki cinsiyette tüm kanserler arasında dördüncü en sık görülen kanser iken, erkek cinsiyette akciğer kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanser türüdür. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı tarafından 2018 yılında dünya genelinde 1.276.106 kişi PKa tanısı almıştır. Bu rakam aynı yıl kanser tanısı alan olguların %7,1' ini oluşturmaktadır. PKa, 2018 yılında meydana gelen 359.000 ölüm sayısı ile da erkeklerde kansere bağlı ölümlerde beşinci sırada yer almaktadır (1,2).

BPH ise erkeklerde sık görülen prostat hastalıklardan biridir. BPH prevelansı artan yaşla birlikte belirgin şekilde yükselir. Otopsi çalışmalarında yaşamın 4.,6. ve 9. dekadında sırasıyla %8, %50, %80 oranında histolojik prevelans gözlenmiştir (3).

PKa ve BPH tanısının ayırımında yapılan testler net sonuçlar vermemektedir. PSA testi PKa taramalarında yaygın olarak kullanılsa da önemli kısıtlılıklara sahiptir. PSA'nın organa özgüllüğü yüksek olmasına rağmen, kansere özgüllüğü düşüktür. PKa tanısında yardımcı olabilecek prostata spesifik yeni belirteçlere ihtiyaç duyulmuştur. Bu nedenle PKa tanısı için yeni biyobelirteç arayışları uzun yıllardır devam etmektedir. Bu kapsamda serbest PSA, serbest PSA/total PSA, pro-PSA, PSA dansitesi, PSA velositesi, prostat kanser antijen-3 (PCA3), alfa-metilaçil-KoA-rasemaz, gen füzyonları, dolaşımdaki tümör hücrelerinin tespiti gibi biyobelirteçlerin geliştirilmesi yönünde de çalışmalar bulunmaktadır (4). Bu perspektifte üzerinde en çok çalışılan konulardan biri de miRNA'lardır. Doku özgüllükleri, kanser varlığında ifade seviyelerinin değişmesi ve kanda yüksek derecede stabil kalmaları sebebiyle miRNA'lar girişimsel olmayan güncel biyobelirteç adayları olarak ön plana çıkmaktadır.

MiRNA'lar, gen ekspresyonunu post-transkripsiyonel olarak düzenleyen protein kodlamayan küçük RNA molekülleridir. miRNA'lar gelişme, farklılaşma, sağkalım, apoptozis ve metabolizma gibi çeşitli biyolojik olayların kontrolünde de görev alır. miRNA'lar, ökaryotik hücrelerin normal birçok işlevinde yer aldığı için, miRNA'lardaki değişiklikler başta kanser olmak üzere çeşitli hastalıklara neden olabilmektedir (5). Çoğu miRNA'ların lokalizasyon ve ifadenme profilleri göz önüne alındığında karsinogenezde anahtar rollere sahip olabileceği öngörülmüştür. miRNA'lar tümör baskılayıcı ya da onkojenik davranışlarıyla birçok kanser

gelişiminde rol oynayabilmektedir. miRNA'ların onkogen (aşırı ifadelenmiş ve/veya amplifiye olmuş), bazılarının ise tümör baskılayıcı gen (az ifadelenmiş ve/veya delesyona uğramış) gibi işlev görmesi, tümör progresyonu, metastazı ve invazyonunda miRNA'ların modülatör olduğunu göstermektedir (6). Birçok geni etkileyebilmeleri onları PKa için tanı, tedavi ve progresyonu öngörmeye potansiyel bir biyobelirteç olarak öne sürmektedir (7). PKa, doku idrar ve serum örneklerinde tanımlanmış potansiyel terapötik, tanısal veya prognostik birçok miRNA literatürde gösterilmiştir. Ancak miRNA'ların ekspresyonları, düzenlenmeleri, hedef genler ve etki mekanizmaları halen daha araştırılması gereken konular arasındadır (8).

Bizim çalışmamızda da miRNA'ların PKa'daki ekspresyon profillerinin belirlenmesine katkıda bulunabileceği amaçlanmıştır. Çalışmamızda değerlendireceğimiz başlıca miRNA'lar; miR-18b-5p, miR-30c, miR-26b, miR-19b-2-5p, miR-451, let-7i, miR-27b, miR-622, miR-195, miR-100, miR-130b, miR-874, miR-595, miR-4490, miR-3120-5p, let-7c, miR-497, miR-346, miR-223, miR-146a'dan oluşmaktadır.

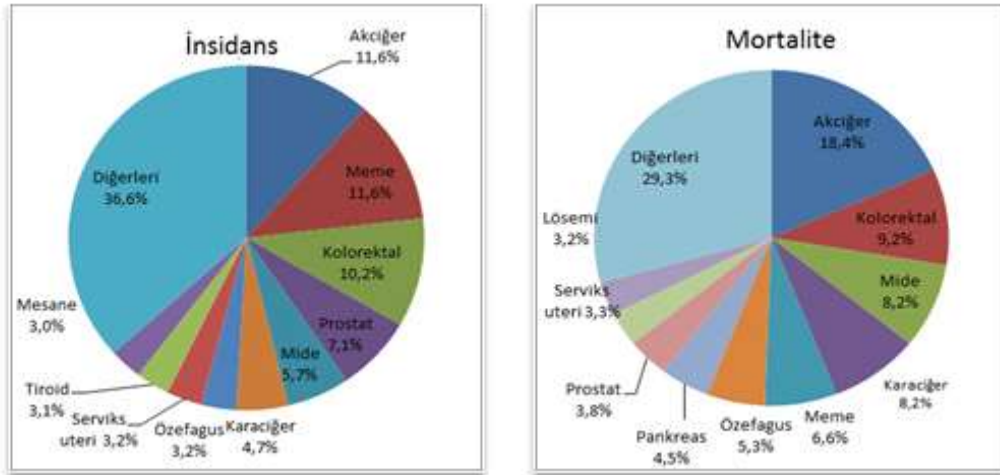
Artmış PSA düzeyine sahip hasta popülasyonunda, benign prostat hiperplazisinden prostat kanseri ayırımında miRNA'ların tanısal yeterliliğinin araştırıldığı özgün bir çalışma mahiyetindedir.

GENEL BİLGİLER

1. PROSTAT KANSERİ

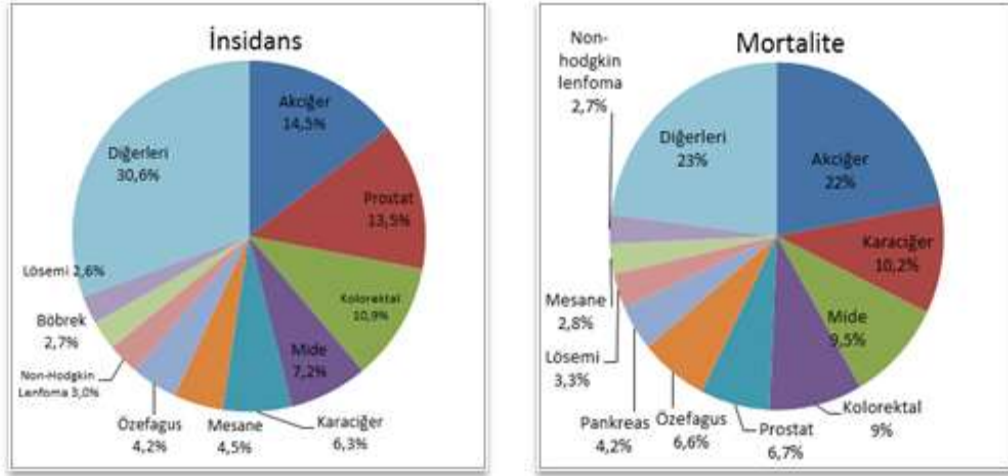
1.1. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi

PKa, her iki cinsiyette tüm kanserler arasında dördüncü en sık görülen kanser iken, erkek cinsiyette akciğer kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanser türüdür. GLOBOCAN 2018 istatistiklerine göre, 2018 yılında dünya genelinde 1.276.106 kişinin PKa tanısı aldığı tahmin edilmektedir. Bu rakam aynı yıl kanser tanısı alanların %7,1' ini teşkil etmektedir (Şekil-1)(1,2). PKa insidansı coğrafik bölgelere ve popülasyonlara göre farklılıklar göstermektedir (2). PKa insidans oranları gelişmiş ülkelerde çok daha yüksektir. PKa'nın yaşa göre standardize edilmiş insidansına göre Okyanusya yüzbinde 79,1 ve Kuzey Amerika yüzbinde 73,7 ile en yüksek insidansa sahipken, Avrupa yüzbinde 62,1 ile takip etmektedir. Buna karşılık, Afrika yüzbinde 26,6 ve Asya yüzbinde 11,5 ile gelişmiş ülkelere göre daha düşük insidans oranına sahiptir (2). Bu değişkenlik büyük oranda PSA testinin kullanımındaki farklılıklara bağlıdır.



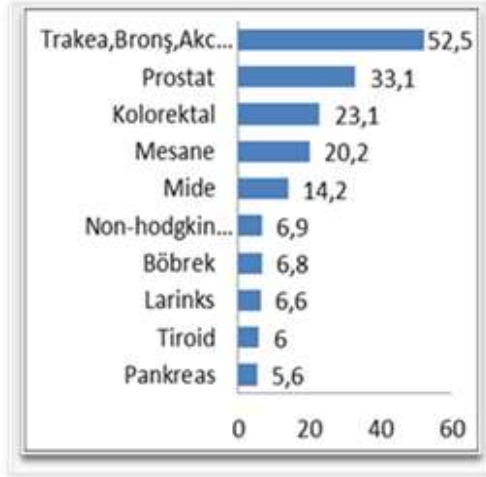
Şekil 1. 2018 yılında Dünya' da her iki cinsiyette görülen en sık 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş insidans ve mortalite oranlarının dağılım grafiği (GLOBOCAN 2018)

PKa, 2018 yılında meydana gelen 359.000 ölüm sayısı ile erkeklerde kansere bağlı ölümlerde beşinci sırada yer almaktadır (Şekil-2). PKa insidansından farklı olarak mortalite hızları daha gelişmiş bölgelere kıyasla az gelişmiş bölgelerde daha fazladır. Yaşa göre standardize edilmiş en yüksek mortalite oranları Orta Amerika'da yüzde 10,7, ardından Avustralya ve Yeni Zelanda yüzde 10,2 ve Batı Avrupa'da yüzde 10,1 olarak hesaplanmıştır. En düşük oran Asya (Orta Asya yüzde 3,3, Doğu Asya yüzde 4,7 ve Güneydoğu Asya yüzde 5,4) ve Kuzey Afrika (yüzde 5,8) ülkelerinde bildirilmiştir. PKa ölümlerinin üçte biri Asya'da (% 33,0, 118.427 ölüm), ardından Avrupa'da (% 29,9, 107.315 ölüm) gerçekleşmiştir (2).

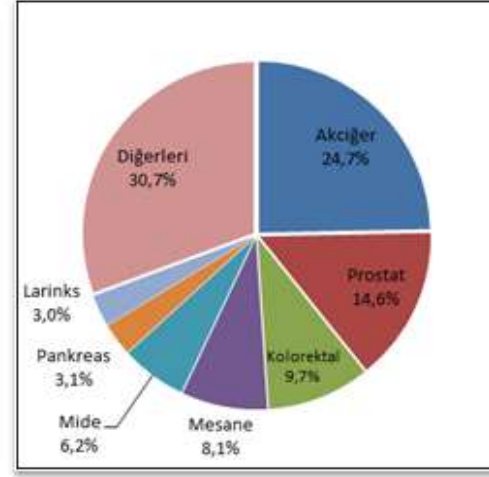


Şekil 2. 2018 yılında Dünya' da erkeklerde görülen en sık 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş insidans ve mortalite oranlarının dağılım grafiği (GLOBOCAN 2018)

T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı tarafından yayımlanan 2015 yılı kanser verilerine göre T.C.' nde PKa görülme insidansı erkeklerde 33.1/100.000' dir ve akciğer kanserinden sonra ikinci sırada görülmektedir. (yaşa göre standardize edilmiş hıza bağlı değerlerdir) (Şekil-3)(9). GLOBOCAN 2018 verilerine göre, Türkiye' de erkeklerde 118.882 yeni kanser vakasının %14,6' sını PKa oluşturmaktadır (Şekil-4).



Şekil 3. Türkiye’ de erkeklerde en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları (Türkiye veri tabanı, 2015)



Şekil 4. 2018 yılında Türkiye’ de erkeklerde görülen en sık 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş insidans oran dağılım grafiği (GLOBOCAN,2018)

1.2. Prostat Kanseri Risk Faktörleri

PKa için iyi bilinen risk faktörleri ileri yaş, etnik köken, genetik faktörler ve aile öyküsüdür. PKa’ yla pozitif ilişkili diğer faktörler arasında diyet (artmış doymuş hayvansal yağ ve kırmızı et tüketimi, azalmış meyve, sebze, vitamin ve kahve tüketimi), obezite ve fiziksel inaktivite, enflamasyon, hiperglisemi, enfeksiyonlar, kimyasallara ve iyonize radyasyona çevresel maruziyet sayılabilir (10).

1.2.1. Yaş

PKa insidansı ile yaş arasında güçlü bir ilişki olduğu ortaya konmuştur. PKa insidansı yaşla artar. PKa 40 yaşın altındaki erkeklerde nadir görülür, ancak PKa’ ya yakalanma riski 50 yaşından sonra hızla artar, 65 ve 74 yaşları arasında pik yapar (11). Her ne kadar 50 yaşın altında 350 erkekten sadece 1 tanesine PKa teşhisi konda da, görülme oranı 50 ila 59 yaşları arasındaki her 52 erkekte 1' e yükselmektedir. İnsidans oranı, 65 yaş üstü erkeklerde yaklaşık % 60' tır (10). PKa için ortalama tanı alma yaşı 66 yaş civarındadır. 2011 ve 2015 arasında SEER (National Cancer

Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results) verilerine göre, PKa vakalarının yaklaşık % 0,5' i 35-44 yaş aralığında; % 9,0' u 45-54 yaş aralığında; % 32,7' si 55-64 yaş aralığında; % 38,8' i 65-74 yaş aralığında; % 15,1' i 75-84 yaş aralığında; %3,9' u 85 yaş ve üzeri erkeklerden oluşmaktadır (11).

1.2.2. Etnik Köken

PKa prevalansı farklı ırk grupları arasında büyük farklılıklar göstermektedir. PKa insidansı ABD' de en düşük oranda Amerikalı Kızılderililer/Alaska Yerlilerinde (yüzbinde 46,9) ve Asya/Pasifik Adalarında (yüzbinde 52,4), ardından beyaz (yüzbinde 93,9) erkeklerde görülmektedir. En yüksek insidans oranı, Afrikalı kökenli Amerikalı erkeklerde görülmektedir (yüzbinde 157,6) (12). Bu büyük farklılık, hem sosyoekonomik koşullar hem de biyolojik faktörlerle ilişkilendirilmiştir. Bazı çalışmalar, genetik yatkınlığın da rol oynayabileceğini öne sürmüştür. Afrika kökenli Amerikalı erkeklerin, artmış PKa riski ile ilişkili olduğu gösterilen kromozom 8q24 varyantlarına daha fazla sahip oldukları belirlenmiştir (13). Yine bazı çalışmalar, Afrika kökenli Amerikalılarda EphB2 gibi tümör süpresör genlerde veya BCL2 gibi hücre apoptozisini düzenleyen genlerde yüksek oranda çeşitlilik olduğunu göstermiştir (14,15). Ancak etnik kökenler arasındaki bu farklılığın tek nedeni genetik duyarlılık olmayıp; beslenme, yaşam stili ve çevresel faktörlerin de etkili olduğu ifade edilmektedir.

1.2.3. Aile Öyküsü

PKa insidansını arttıran bir diğer önemli risk faktörü de aile öyküsüdür. Birinci derece yakınlarından biri (baba, oğul, erkek kardeş) PKa tanısı almış olan erkeklerde, bu hastalığa yakalanma riski 2 ya da 3 kat artmaktadır (16). Ayrıca, iki ya da daha fazla birinci derece yakınında PKa olan erkeklerde, hastalığın gelişme riski 5 kat daha yüksektir. Erken evre PKa vakalarının % 64' ünde aile öyküsü ve % 40' indan fazlasında birinci derece yakınlarında PKa olduğu tespit edilmiştir (17). Konuyla ilgili birçok çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde erkek kardeşinde PKa görülen bir erkeğin PKa' ya yakalanma riski babasında PKa görülen bir erkekten daha fazladır. Bu farklılığın nedeni tam olarak açıklanamamıştır. PKa görülen birinci

derece yakın sayısı arttıkça, PKa riski de artmaktadır. Tablo 1’de ailesinde PKa öyküsü bulunan bir erkek için rölatif risk ve güven aralığı değerleri verilmiştir.

Tablo 1. Ailesinde prostat kanseri olan kişinin rölatif riski ve güven aralığı değerleri (18)

Prostat kanseri tanısı alan kişi	Rölatif Risk	(%95 GüvenAralığı)
Baba	2.35	2.02-2.72
Erkek kardeş	3.14	2.37-4.15
Birinci derece akraba	2.48	2.25-2.74
65 yaş altında birinci derece akraba	2.87	2.21-3.74
65 yaş ve üzerinde birinci derece akraba	1.92	1.49-2.47
İki ya da daha fazla sayıda birinci derece akraba	4.39	2.61-7.39
İkinci derece akraba	2.52	0.99-6.46

1.2.4. Diyet

Diyet, PKa’ nın gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır ve batılı yaşam tarzındaki değişimin, PKa insidansında artış yarattığı gösterilmiştir. Chu ve ark., Afrika' da yaşayanlarla karşılaştırıldığında, Afrika kökenli Amerikalılar arasında PKa insidansının 40 kat daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (19). Hsing ve ark. tarafından ABD'de yaşayan Çinli erkekler için PKa insidansının 16 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir ve bu da çevresel faktörlerin önemli bir rol oynadığını göstermektedir (20).

Çoklu ekolojik çalışmalar, PKa mortalitesi ile et, yağ ve süt ürünlerinin kişi başı alımı arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Doymuş hayvansal yağ alımı ve PKa riski arasında yer aldığı düşünülen biyolojik mekanizmalar vardır: 1) androjen yoluyla prostat karsinogenezinin başlatılması, 2) lipid metabolizmasından artan reaktif oksijen türleri (ROS) ve lökotrien ve prostaglandin seviyelerinin artması, 3) artan bazal metabolizma, insülin büyüme faktörü (IGF) ve tümör proliferasyonu. Yüksek kalorili doymuş hayvansal yağ alımının, dolaşımdaki androjen seviyelerini artırarak PKa hücrelerinin büyümesini arttırdığı gösterilmiştir (21). Aşırı yağ, oksidatif stres ve peroksidasyon sonunda DNA hasarına neden olan hücrelere saldıran ROS seviyelerini artırır.

Kırmızı et tüketimi ile PKa mortalitesi arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır. Izgara veya mangalda et, serbest radikallerin üretilmesiyle lipid peroksidasyonu ve DNA hasarı ile sonuçlanabilecek N-nitrozo bileşiklerinin oluşmasına neden olur (22).

Süt ürünleri beslenmede önemli bir kalsiyum kaynağıdır ve hem takviyeler hem de diyet yoluyla kalsiyum alımının yüksek olması PKa riski ile pozitif ilişkilidir (23). Süt ve süt ürünleri serum 1,25-dihidroksivitamin-D3 düzeyini azaltarak ve IGF-1 düzeyini arttırarak dolaylı yoldan yaptığı etkilerle PKa riskinde artışa neden olmaktadır (24). Günde 2.000 mg'dan fazla kalsiyum PKa riski ile ilişkilendirilmiştir. HPFS (The Health Professional Follow-Up Study) çalışmasında 47.885 erkeğin diyetinde hayvansal gıda, protein ve kalsiyum tüketimi incelenmiş, 24 yıllık takipten sonra yüksek kalsiyum alımına bağlı 5.861 erkekte PKa teşhisi konulmuştur (25).

Bazı araştırmalar, sebze ve meyve tüketiminin PKa gelişme riskinin daha düşük olduğunu göstermektedir. Askari ve ark., sebze ve meyve alımı için PKa riskini anlamlı derecede düşürdüğünü bildirmiştir (26). Asya diyetinin bir parçası olan soya ve yeşil çay tüketiminin PKa riskini azalttığı görülmüştür. Yeşil çayda bulunan kateşinler ile soya fasulyesinde bulunan izoflavonlar antikarsinojenik özelliklere sahiptir ve karsinogenezis ve metastazı farklı evrelerde inhibe ederler (27,28).

Likopen, güçlü antioksidan özelliklere sahip bir karotenoiddir ve prostat dokusunda yüksek konsantrasyonlarda birikir. Likopen gibi antioksidanlar, oksidasyonun dokulardaki zararlı etkilerini sınırlar. Ayrıca androjen reseptörleri üzerine etki eder ve dihidrotestosteronun (DHT) etkilerini tersine çevirir, AKT, GSK3 β ve GSK3'ün tirozin fosforilasyonu yoluyla IGF-1 stimülasyonunu inhibe eder (29). Domates ürün tüketimi ve likopen alımı, PKa riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur (30).

Güneş ışığı veya ultraviyole maruziyeti ile PKa insidansı arasında ters bir ilişki gözlenmiştir, bu da D vitamini eksikliğinin PKa risk gelişimini artırabileceğini düşündürmektedir (31). Daha az güneş ışığına maruz kalan kuzey enlemlerinde yaşayan erkeklerde PKa'dan daha yüksek bir ölüm oranı mevcuttur. Radyasyonu bloke eden ve D vitamini aktivasyonunu inhibe eden melanin varlığı Afrikalı Amerikalılar'da dünya çapında en yüksek insidans ve ölüm oranlarına sahiptir.

Biyokimyasal kanıtlar, prostat büyümesinde D vitamini rolünü desteklemektedir (32). Hücre proliferasyonu ve invazyonu D vitamini ve analogları tarafından inhibe edilebilir. PKa hücrelerinde ve hayvan modellerinde tümör progresyonunda hücrel farklılaşmayı ve apoptozu uyarır (33). HPFS çalışmasında ise yüksek vitamin D seviyelerinin kanser riskini azalttığı gösterilmiştir (34).

E vitamini içerisinde bulunan tokoferoller, antikanser özelliklere sahip güçlü hücrel antioksidanlara sahiptir. Ayrıca, E vitamininin in vitro koşullarda PKa hücrelerinde apoptozisi tetiklediği ve PKa hücrelerinin büyümesini hücrel testosteron ve DHT konsantrasyonlarını azaltarak engellediği de bilinmektedir. E vitamini ve PKa riski arasındaki ilişkiyi araştıran ATBC (Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention) çalışmasında günlük E vitamini takviyesi içeren erkeklerde PKa insidansını azaltmadığını göstermiştir, SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) çalışmasında ise PKa olan 31.000 erkekte E vitamini takviyesinin herhangi bir faydası gösterilememiştir (35,36). Selenyum ise PKa da dahil olmak üzere birçok kanserle ters orantılı bulunmuştur. Birçok çalışma, yüksek selenyum tüketimi ile PKa gelişme riskinde % 50-60 oranında azalma göstermiştir.

Japon ve Alaskalı Eskimolar gibi balık bakımından zengin diyetlere sahip olan popülasyonlarda, PKa insidansı daha düşük olma eğilimindedir. PKa mortalitesi ile balık alımının rolünü destekleyen bazı epidemiyolojik kanıtlar vardır. Dört kohort çalışmasının meta-analizi, daha fazla balık tüketimine bağlı PKa mortalitesinde % 63 azalma olduğunu göstermiştir (37).

1.2.5. Alkol tüketimi

Alkol kullanımı ile PKa da dahil olmak üzere çeşitli kanser türleri arasındaki ilişki, uzun zamandan beri gözlemlenmiştir. Ağır alkol kullanımı (>15 g etanol/gün veya günde üçten fazla şarap, likör veya bira) PKa ve diğer kanserler için olası bir risk faktörü olabilir (38). Bununla birlikte, birçok kohort çalışması, alkol alımı ile PKa mortalitesi arasında zayıf bir ilişki olduğunu göstermiştir, diğer çalışmalar ise artmış risk ile hiçbir ilişki bulamamıştır (11).

1.2.6. Kahve tüketimi

Kahve tüketimi, PKa riskindeki artış ile ters olarak ilişkilendirilmiştir. Büyük bir prospektif çalışma, kahve alımının genel PKa riski ile ters orantılı olduğunu ve ağır kahve içenlerin daha az kahve içenlerle karşılaştırıldığında ölümcül ve ileri PKa riskini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (39). Ek olarak, Discacciati ve ark., üç fincan/günlük kahve tüketimi ile toplam PKa ve yüksek dereceli (GS 8-10) hastalık ile ters ilişki bildirmiştir (40).

1.2.7. Sigara

Sigara dumanına aktif ve pasif maruziyet, birçok insan kanseri için kanserojen olarak kabul edilmektedir. Sigara ve PKa riski birlikteliğinin hormonal veya genetik temeli vardır. Erkek sigara içenler genellikle PKa riskini artıran veya kanser ilerlemesine katkıda bulunan yüksek dolaşım seviyeli seks hormonlarına sahiptirler. Öte yandan, sigara dumanının kanserojen kimyasallarından biri olan polisiklik aromatik hidrokarbon metabolizmasında yer alan genlerdeki fonksiyonel polimorfizmler ile kanserin başlamasını ve ilerlemesini etkileyebilir (41,42). Epidemiyolojik çalışmaların çoğu, sigara kullanımı ile PKa insidansı arasında bir ilişki bulamamışken, bazı kohort çalışmaları sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında günde bir paketten daha fazla sigara içenlerde 2-3 kat daha yüksek risk bulunduğunu göstermiştir. Sigara içme ile PKa mortalitesi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların çoğu sigara içen hastaların sigara içmeyenlere göre mortalite riskini iki katına çıkardığını göstermiştir (43).

1.2.8. Obezite, fiziksel aktivite ve metabolik sendrom

Obezite ile PKa riski arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) de daha agresif hastalık ve kötü sonuçlarla ilişkilidir (44). Obezite, prostat gelişiminin yanı sıra onkogeneizde rol oynadığı bilinen dolaşımdaki metabolik ve seks steroid hormon seviyelerinin değişimine neden olur. Obezite, özellikle fiziksel inaktivite ile birleştiğinde, azalmış glukoz uptake ile insülin direncinin

gelişmesine yol açar. Bu da, kronik olarak yüksek insülin seviyelerine neden olur. İnsülin, büyümeyi ve çoğalmayı destekleyen bir hormondur, bu yüzden PKa'nın başlamasına ve ilerlemesine neden olan risk faktörleri arasındadır (45).

Egzersiz, PKa'nın önlenmesinde en kolay değiştirilebilir risk faktörlerinden biridir. Keogh ve McLeod, egzersizin PKa riskini önemli ölçüde azalttığını bulmuşlardır. Egzersiz yapan PKa hastaları, daha az aktif yaşlılarına kıyasla daha düşük PSA seviyeleri ve androjen deprivasyon tedavisine (ADT) başlanmada gecikme gösterirler ve daha yüksek yaşam kalitesi, daha düşük yüksek dereceli hastalık riski taşırlar (46).

Metabolik sendrom ve PKa arasında pozitif bir korelasyonun varlığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Finlandiya'da 1880 erkeğin 13.2 yıl süre ile izlendiği bir çalışmada, metabolik sendromu olan erkeklerin PKa' ya yakalanma risklerinin yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, metabolik sendromun ileri derece (GS=7-10) ve ileri klinik evre ($\geq T3$) PKa ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (47).

1.2.9. Hormonal faktörler

Androjenler prostat gelişimini, maturasyonunu ve lümen epitelinin çoğalmasını ve farklılaşmasını etkiler. 1941'de Huggins ve Hodges, PKa hastalarında kastrasyonun faydalarını gözlemedikten sonra PKa büyümesinin androjenler tarafından yönlendirildiğini öne sürmüştür (48). İyi diferansiye PKa hücre dizileri ile elde edilen birçok in vitro veri, androjen stimülasyonuna yanıt verdiklerini ve androjen yoksunluğunda apoptoza maruz kaldıklarını göstermiştir. Benzer şekilde, in vivo çalışmalar, androjenlerin hayvan modellerinde tümör oluşumunu ve ksenograft büyümesini desteklediğini ve androjen yoksunluğunda tümör gerilemesinin görüldüğünü göstermiştir. Klinik olarak ADT, PKa tedavisinde, özellikle ileri hastalıkta temel dayanak noktası olmaya devam etmektedir (49). Preklinik çalışmalar PKa patogenezinde androjenlerin rolünü desteklese de, klinik veriler halen tartışmalıdır. Androjenlerin prostat hücresi büyümesi üzerindeki olumlu rolü tespit edilmiş olsa da, bazı çalışmalar PKa hastalarında testosteron ve DHT seviyelerinin düşük olduğunu göstermiştir ve prostat karsinogenezinde östrojen, insülin ve D vitamini gibi androjenik olmayan hormonların dahil olabileceğini düşündürmektedir. Birçok çalışma, doğal estradiol hormonu da dahil olmak üzere östrojenin,

kromozomal değişiklikler, DNA hasarı, gen mutasyonları ve mikrosatellit instabilitesi gibi genetik lezyonların çoklu formlarını indüklediğini ve bu da östrojenin PKa gelişiminde bir kanserojen olarak işlev görebildiğini göstermiştir. Östrojenler PKa başlangıcında ve progresyonunda rol oynar (11).

Hiperglisemi prostat karsinogeneziyle bağlantısı çelişkilidir. Bazı çalışmalarda, anormal glukoz seviyesine sahip erkekler arasında daha agresif veya ileri evre PKa riskinin yüksek olduğunu gösteren kanıtlar bulunmuştur, bununla birlikte çalışmanın ikisinde anlamlı bulunmamıştır. Bunun tersine, başka birkaç çalışmada hiperglisemi veya tip II diyabetin yüksek dereceli veya daha ileri PKa' ya karşı koruyucu bir etkisi olduğu bildirilmiştir. Klinik ve genetik çalışmalardan elde edilen kanıtlar ayrıca hiperglisemik ortamı, apoptoz, oksidatif stres, DNA hasarı ve kanserin saldırganlığını ve ilerlemesini artırabilen kronik enflamasyon gibi kanserojen süreçlerle ilişkilendirmiştir. Lehrer ve ark., yüksek riskli PKa' lı hastaların daha yüksek insülin seviyelerine sahip olduğunu göstermiştir. Ek olarak, diyete bağlı hiperinsülinemi, bir ksenograft modelinde artan tümör büyümesi ile ilişkilendirilmiştir (11).

Dolaşımdaki yüksek insülin seviyesi IGF-1 bağlayıcı proteinlerin üretimini azaltır, IGF-1 seviyesini artırır ve karsinogenezi sağlayan ileri glikasyon son ürünlerinin üretimini artırır. Son yıllarda, çeşitli çalışmalar IGF sisteminin PKa biyolojisindeki bileşenleri ve bunun PKa hücre dizilerindeki hem mitojenik hem de anti-apoptotik olaylardaki önemi için önemli bir rol üstlenmiştir (50). Artmış serum IGF-1 konsantrasyonu, daha yüksek PKa riski ile korelasyon göstermiştir (51).

1.2.10. Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar (CYBH)

Çok sayıda vaka kontrol çalışması, PKa riski ile CYBH öyküsü arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmiştir (52). Öte yandan, birçok prospektif çalışma gonore veya sifiliz öyküsü ile PKa arasında anlamlı bir ilişki göstermemiştir (53). Gonore ve diğer bakteriyel enfeksiyonlar için, prostat enflamasyonu ve prostat atrofisi, PKa' ya yol açan süreçlerdir (54). Afrika kökenli Amerikalı ve beyaz erkekler arasında yapılan vaka kontrol çalışması, gonore veya sifiliz öyküsü olan erkekler arasında PKa riskinin yüksek olduğunu ortaya koymuştur. İnsan prostat kanseri ve iyi huylu

prostat dokusunda meydana gelen HPV'nin, insan prostat hücrelerini in vitro dönüştürdüğü gösterilmiştir. Ayrıca, HPV-18 ve HPV-16' ya yönelik seropozitiflik, bir Finlandiya kohort çalışmasında PKa ile ilişkilendirilmiştir, ancak HPV-16 ve HPV-11' in küçük bir vaka kontrol çalışması ve populasyon temelli geniş vaka kontrol çalışmasında çok az risk kanıtı göstermiştir (55). Bildiğimiz kadarıyla, kadınlarda yaygın bir vajinit nedeni olan *Trichomonas vaginalis* enfeksiyonu ile PKa riski arasındaki ilişkiyi araştıran şu ana kadar sadece üç çalışma yayınlanmıştır.

1.2.11. Kronik inflamasyon ve prostatit

PKa ile inflamasyon arasında güçlü bir bağlantı vardır ve ilk 1863 yılında neoplastik örneklerde yüksek lökosit yoğunluğunu tanımlanmış, inflamasyon ve kanser arasında pozitif bir ilişki olduğu bulunmuştur (56). Bundan sonra, hem epidemiyolojik hem de biyolojik çalışmalar, inflamasyonun yüksek dereceli veya agresif prostat tümörlerinin ve sonuçta metastatik yayılmanın arkasında olduğuna dair kanıt sağlamıştır (57). Hücre dışı matrisin (ECM) yeniden yapılandırılması ve epitelyal-mezenkimal geçişin (EMT) başlatılması yoluyla tümör mikroçevresinin düzenlenmesindeki enflamatuar yanıtların rolünü desteklemektedir. Enflamatuar hücreler, ECM' nin anjiyogenezini ve yeniden yapılanmasını teşvik etmek için tümör mikroortamı içindeki büyüme faktörlerini ve sitokinleri salgılamakta, reaktif stroma içinde salınan diğer enflamatuar sitokinler, EMT aracılı yanıtları indüklemektedir (58). Son zamanlarda, enflamatuar bir belirteç olan pentraksin 3, PKa hastalarında prostat enflamasyonuna bağlı tümör ilerlemesini öngörmek için bir biyobelirteç olarak tanımlanmıştır (59). Kronik inflamasyon, PKa' nın iyi bilinen bir öncüsü olan prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) geliştirebilen proliferatif enflamatuar atrofiye (PIA) neden olur (60). Lu ve ark. çalışmasında prostatit ve PKa arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bulmuşlardır (61). *E. coli* ve *Propionibacterium acnes* gibi cinsel yolla bulaşmayan patojenler akut ve kronik prostatite neden olabilir. Ayrıca, *Neisseria gonore* ve *Chlamydia trachomatis* dahil olmak üzere cinsel yolla bulaşan birçok organizma, potansiyel olarak PKa gelişme riskini artıran kronik enflamasyona neden olabilir (11).

1.2.12. İlaçlar

En umut verici ve iyi çalışılmış kemo-önleyici ajanlar, prostatın embriyolojik gelişimi ve büyümesinin yanı sıra PKa' nın gelişmesinde de sorumlu olan testosteronu prostat dokusunda en yaygın ve güçlü androjen olan DHT'ye dönüştüren 5-AR (alfa redüktaz) enziminin inhibitörleri olan finasterid ve dutasteriddir. Finasterid ve dutasterid, BPH tedavisi için etkili bir şekilde kullanılır ve klinik çalışmalarda potansiyel kemopreventif ajanlar olarak çalışılmıştır. PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial) çalışmasında 7 yıl finasterid kullanımı sonrası PKa insidansında % 25' lik bir azalma bulunmuştur (62). REDUCE (REduction by DUTasteride of Prostate Cancer Events) çalışmasında, dutasterid ile tedavi edilen erkeklerin, 4 yıl sonra PKa insidansında % 23 azalma olduğu gösterilmiştir (63).

Non steroid antienflamatuar ilaçların (NSAID) kanser üzerindeki etkisine dair hızla artan kanıtlar bulunmaktadır. Hüresel düzeyde, NSAID'ler, özellikle COX-2' yi, prostatın enflamatuar hücrelerinde ve PKa'nın bir öncüsü olan PIA' da hedeflemektedir (57). Toplam 25.768 kişiyle 20 gözlem çalışmasını içeren bir meta-analiz, NSAID' lerin PKa riskini azaltmadaki etkinliğini değerlendirmiştir. Aspirin için % 5 ve diğer NSAID' ler için % 8 oranında risk azalması ile ortaya çıkan istatistiksel olarak anlamlı bir koruyucu etki olduğunu göstermiştir (64).

Lipit düşürücü ilaç sınıfı statinler ile ileri evre hastalık için ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir. HPFS çalışmasında statin kullananların kullanmayanlara göre göreceli riski, ileri evre PKa için 0,39 olarak bulunmuştur (65). Daha sonra yapılan altı epidemiyolojik çalışma statin kullanımı ile ölümcül PKa arasında ters bir ilişkiyi desteklemektedir. İngiltere' deki 11.000 PKa hastası arasında, diyagnostik statin kullanan erkeklerde PKa ölümü riski % 34 daha düşük saptanmıştır (66). Bir in vitro çalışmadan elde edilen bulgular, statinlerin, tümörde bulunan androjeni azaltan yollarla yoluyla etki edebildiğini göstermektedir (67).

1.2.13. Genetik

Birçok kanser türünde olduğu gibi PKa gelişiminde de genetik ve epigenetik değişikliklerin rolü olduğu belirtilmiştir. PKa'daki genetik değişiklikler; somatik kopya sayısı değişiklikleri, yapısal yeniden düzenlemeler, nokta mutasyonları, tek nükleotid polimorfizmleri şeklinde meydana gelebilmektedir.

Somatik kopya sayısı değişiklikleri (SCNA), diğer herhangi bir somatik genetik değişikliğe kıyasla kanser genomunun daha büyük bir kısmını etkileyen genetik materyal kazançları veya kayıplarıdır (68). SCNA'lar prostat tümörlerinin yaklaşık %90'ında bulunur. Primer lezyonda fokal değişiklikler küçük olma eğilimindedir, metastatik tümörlerde ise genomun büyük bir kısmını etkileyen yüzlerce sapma bulunabilir. Bu, hastalığın ilerlemesi ile artan genomik kararsızlığı yansıtabilir. Primer tümörler sıklıkla 6q, 8p, 10q, 13q kromozomunda delesyonlar gösterir ve NKX3-1, PTEN, BRCA2 ve RB1' i içeren genleri içerir. Tersine, kastrat dirençli metastatik tümörler sıklıkla X, 7, 8q ve 9q kromozomlarının amplifikasyonunu gösterir ve androjen reseptör yolundan ve MYC onkojeninden gelen genleri içerir.

PKa'da görülen genetik değişikliklerden biri de kromozomal yeniden düzenlemelerdir. DNA replikasyon ve transkripsiyonlar sırasında gevşerken, çift sarmallı kopmalar meydana gelebilir. Bunların yanlış onarımı, hem kromozom içi hem de kromozomlar arası yeniden düzenlemelerine neden olabilir. Bu duruma en iyi örnek kromozom 21q22 bölgesinde bulunan TMPRSS2 ile aynı kromozom bölgesinde yer alan ERG gen füzyonudur. Bu yeniden düzenleme, tüm primer prostat tümörlerinin yaklaşık % 50' sinde görülür. TMPRSS2:ERG gen füzyonunun PKa için spesifik bir belirteç ve aynı zamanda tedavi için bir hedef olabileceği belirtilmektedir (69). Nam ve ark. bu gen füzyonunun ekspresyonunun, klinik olarak lokalize PKa için tedaviden sonra artan hastalık nüks riskine yol açtığını göstermiştir (70). ESRP1: CRAF, ETS ailesi ve RAF kinaz gen füzyonları dahil olmak üzere PKa'da bir takım başka düzenlemeler tanımlanmıştır.

PKa'da meydana gelen bir diğer genetik değişiklik ise nokta mutasyonlarıdır. Nokta mutasyonuna uğrayarak PKa'ya risk teşkil ettiği belirtilen genlere; RNASEL, ELAC2, MSR1, HOXB13 ve SPOP örnek olarak verilebilir (71).

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, PKa'da çok çeşitli duyarlılık bölgeleri (tek - nükleotid polimorfizmleri) tespit etmiştir. Bu çalışmalar tipik olarak Avrupa popülasyonlarında ve sporadik PKa vakalarında yapılmıştır. PKa'da ilk GWAS (genomewide association studies) 2007'de yayınlanmıştır ve o zamandan beri 20'den fazla GWAS PKa ile ilişkili elliden fazla genetik varyant tanımlamıştır. Bunların çoğu 8q24, 3, 17, 22 ve X kromozomlarında yatmaktadır (72). Çoğunlukla, dahil edilen SNP' ler intergenik bölgelerde bulunur ve sonuç olarak, pek çoğu varsayılan fonksiyona sahip değildir.

PKa'da risk faktörü olarak epigenetik bazı düzenlemelerin de olduğu gösterilmiştir. DNA metilasyonu epigenetik düzenlemelerin başında gelmektedir. PKa'da hipo veya hipermetilasyon hastalığın ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir. Sitozin hipometilasyonu; metastatik PKa, kromozom instabilitesi ve hastalığın progresyonu ile ilişkilidir. Diğer taraftan androjen reseptör geni, hücre siklusunun kontrolünde, sinyal iletiminde, DNA hasarının tamirinde, detoksifikasyonda ve apoptoziste görevli 50' den fazla genin PKa'da hipermetile olduğu tespit edilmiştir. Metilasyonun dışında histon modifikasyonları, asetilasyon, fosforilasyon, ubikitinasyon gibi epigenetik düzenlemeler, birçok kanser türünde olduğu gibi PKa'da da risk faktörleri arasındadır (73). Epigenetik biyobelirteçlerin arasında PKa için tanısız olarak GSTP1 hipermetilasyonunun yanında; NKX2-5, CLSTN1, SPOCK2, SLC16A12, DPYS ve NSE1 genleri de bildirilmiştir (74).

PKa epidemiyolojik olarak herediter ve sporadik olarak sınıflandırılabilmesine rağmen, duyarlılık genlerini belirlemek amacıyla yapılan çok sayıda moleküler düzeydeki çalışmada da görüldüğü gibi, bu iki grubu net olarak ayırt etmek kolay değildir. Çünkü, PKa' ya sebep olan yüksek penetranslı yatkınlık geni tespit edilememekte, hatta birçok genin az veya orta düzeyde etkisinin bir arada rol oynadığı bilinmektedir. Herediter tip PKa' ya sebep olduğu bilinen birçok mutasyona uğramış gen, sporadik olgularda da mevcuttur. PKa'nın yüksek frekansından dolayı aile içindeki sporadik tümörleri gerçek herediter formlardan ayırt etmek oldukça zor görünmektedir. Dahası, herediter PKa genlerinin düşük penetranslı olması, prostat karsinogenezinde birden fazla genin aktif rol oynaması bu ayırımı güçleştirmektedir (75).

Hereditör PKa, tüm olguların %10' nundan daha azını oluşturmaktadır. Birinci derece akrabalarında PKa görülen bireylerdeki yaşam boyu risk 2-3 kat, yine birinci derece akrabalarında iki ve daha fazla birey etkilenmiş ise bu risk 5-11 kat artış göstermektedir. Hereditör formda olan PKa sporadik forma göre yaklaşık 6-7 yıl daha erken ortaya çıkmaktadır. Otozomal dominant, otozomal resesif ve X' e bağlı olmak üzere üç tip kalıtım paterni gözlemlenmiş, bu da bize birden fazla genin PKa kalıtımında katkısı olduğunu göstermiştir. Aile temelli linkaj analizine ve GWAS çalışmalarına dayanarak; RNASEL (HPC1), PCAP, HPCX, CAPB, HPC20, MSR1, ELAC2, HSD3B, NBS1, CHEK2 gibi birçok PKa yatkınlık genleri tespit edilmiştir (75-77). PKa risk genlerinin arasında en kritik olan 8q24 bölgesidir. Bu bölgede proto-onkogen MYC geninin de olması, germline riskli varyantlar ile çoklu genlerin transkripsiyon seviyeleriyle ilişkili çalışmalar yapılmasına yol açmış, ancak, germline risk taşıyan PKa' larda MYC ifadenme seviyelerinde bir fark saptanmamıştır (78). Yine de, SNP' lerin en sık görüldüğü bu bölge, etkin risk faktörlerinin başında gelmektedir (77).

PKa'nın başlaması, gelişmesi ve invazyonunda rol oynayan moleküler yolların çoğunluğu sporadiktir. Bu bağlamda, tümör supresör genler ve onkogenler, PKa gelişimi, ilerlemesi ve androjenden bağımsız fenotiplerin ortaya çıkmasında rol oynamaktadır. Sporadik PKa' dan sorumlu tümör supresör genlerinin başında; p53, PTEN, CDKN1B (p27), MX11, NKX3.1, RB, GSTP1, KLF6, CDKN2A, ATRF1 gelirken; onkogen olanlarda ise c-MYC, c-ErB2 (Her-2 neu), BCL-2, PSCA, ERG, ETV1, AMACR, PIM1, Hepsin, AR, CYP17, SRD5A2, CYP3A4, VDR, STAT5 genleri başı çekmektedir (79-81). Tablo 2' de PKa gelişiminde risk faktörü olması muhtemel genlerden bazıları gösterilmiştir.

Tablo 2. Prostat kanserinde sıklıkla görülen genomik değişiklikler (83,84)

Genler	Prostat Kanserindeki genomik değişiklik	Lokalizasyon
APC	Delesyon	5q22.2
AR	Amplifikasyon /Mutasyon	Xq12
ATM	Delesyon / Mutasyon	11q22.3
Aurora-Kinaz-A (AURKA)	Amplifikasyon	20q13
BRCA1 BRCA2	Delesyon / Mutasyon	17q21.31 13q13.1
CHD1	Delesyon	5q21.1

ERF	Delesyon / Mutasyon	19q13.2
ETS2	Delesyon	21q22.2
EZH2	Mutasyon	7q36.1
FOXA1	Delesyon / Mutasyon	14q21.1 6q21
IDH1	Mutasyon	2q34
EGFR	Amplifikasyon	7p
CAV1	Amplifikasyon	7q
MSR	Delesyon	8p
NKX3.1	Delesyon	8p21
C-MYC	Amplifikasyon	8q
PTEN	Delesyon / Mutasyon	10q 10q23.31
RB1	Delesyon / Mutasyon	13q 13q14.2
E-CAD	Delesyon	16q
TMPRSS2:ERG	Gen füzyonu	21q
RNASEL (HPC1)	Mutasyon	1q
ELAC2 (HPC2)	Mutasyon	17p
HOXB13	Mutasyon	17q
SPOP	Mutasyon	17q 17q21.33
KMT2A (MLL1) KMT2C (MLL3) KMT2D (MLL2)	Delesyon / Mutasyon	11q23.3 7q36.1 12q13.12
KDM1A (LSD1) KDM3A (JMJD1A) KDM6A (UTX)	Delesyon / Mutasyon	1p36.12 2p11.2 Xp11.3
N-MYC	Amplifikasyon	2p24.3
NCOA1,2,3	Amplifikasyon Mutasyon	8q13
NCOR1 NCOR2 NKX3-1	Delesyon / Mutasyon Delesyon	17p11.2 12q24.31 8p21.2
NBS1	Delesyon	5p
CHEK2	Delesyon	22q
SETD2	Delesyon	3p21.31
SETDB1	Amplifikasyon	1q21.3
SMAD4	Delesyon / Mutasyon	18q21.2
SMARCA1 SMARCB1	Delesyon / Mutasyon	Xq26.1 22q11.23
TP53	Delesyon / Mutasyon	17p13.1
CYP17	Mutasyon	10q

1.3. Prostat Kanserinde Tarama

Serum PSA testi, PKa taraması için devrim niteliğinde olmuştur fakat günümüzde PKa taraması en çok tartışılan konulardan biridir. PSA'nın PKa ile ilişkisi ilk olarak 1980 yılında Papsidero ve ark. çalışması ile ortaya konulmuş ve daha sonraları özellikle PKa tedavisinin takibi ve nükslerin belirlenmesinde PSA'nın kullanılabilmesine yönelik çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır. 1986 yılında ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından PKa'nın monitörizasyonunda PSA'nın kullanılabilceği onaylanmıştır. 1990'lı yılların başından itibaren ise PSA'nın, digital rektal muayene (DRM) ile birlikte PKa taramalarında kullanımı hız kazanmıştır (85,86).

İki büyük randomize çalışma PKa taramasının etkinliğini değerlendirmiştir. ABD'de gerçekleştirilen PLCO (The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial) çalışmasında, 13 yıllık takip süresinde mortalitede anlamlı bir fark izlenmemiştir (87). Bu konudaki diğer önemli çalışma ise, ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) çalışması olup, 11 yıllık takip süresi sonunda PKa'ya bağlı mortalitede %21' lik bir azalma gösterilmiştir. PSA tabanlı taramanın PKa'ya bağlı mortaliteyi önemli ölçüde azalttığını, ancak tüm nedenlere bağlı mortaliteyi etkilemediğini bulmuşlardır (88).

PKa'da tarama programına katılma kararı hem hasta hem de hekim açısından karmaşıktır. Hastayla tarama yapılıp yapılmayacağını tartışmak ve hasta bazında karar vermek daha uygundur. NCCN kılavuzu, randomize klinik çalışmalar ışığında, 45 ile 75 yaşları arasındaki erkeklerde başlangıç PSA testinin yapılmasını önermektedir (89). DRM, PKa'nın erken tespiti için serum PSA kullanımını desteklemektedir. PKa riski yüksek kişilerle (siyah ırk, ailede özellikle 65 yaş altı PKa öyküsü olanlar, BRCA1-2 mutasyonu olanlar), 40-54 yaşları arası tarama programına alınıp alınmayacağı tartışılabilir.

Eğer tarama yapılmasına karar verilir ise PSA değeri 1 ng/mL altında olan erkekler 2-4 yılda bir PSA ölçümü yapılması önerilir. PSA değeri 1-3 ng/mL arasında olan erkeklerde test 1-2 yılda bir yapılmalıdır. Tekrarlayan PSA test sonucu > 3.0 ng/mL olan 45-75 yaşları arasında TRUS (transrektal ultrasonografi) eşliğinde biyopsi düşünülmesini önermektedir. PSA <1.0 ng/mL olan ≥ 60 yaş ve PSA < 3.0

ng/mL olan > 75 yaş erkeklerin PKa metastazı veya ölümü riski çok düşüktür ve PSA testinin kesilmesi önerilmektedir (89).

1.4. Prostat Kanseri Tanısı

PKa'nın erken tanısında DRM, serum total PSA düzeyinin ölçümü ve gerekli durumlarda transrektal ultrasondur. PKa tanısında en yaygın kullanılan belirteç PSA'dır. PSA testinin doğruluğunu artırmak için PSA dansitesi, serbest PSA/total PSA, PCA3, PSA velocity testleri kullanılabilir. DRM'de nodüller, asimetrik sertlikler PKa'yı düşündürür. BPH'da ise simetrik bir büyüme vardır. Özellikle 45 yaş üstünde olan ve PKa için risk taşıyan erkeklerde DRM'de PKa'yı düşündürecek bulgular varsa PSA değerine bakılmaksızın, ek tanısal işlemler ve biyopsi endikasyonu vardır. DRM, prostat bezinin posterior ve lateralindeki tümörleri tespit edebilir. DRM ile prostat bezinin ulaşılamayan tarafında kalan ve palpabl olmayan T1 tümörlerden dolayı, % 25-35 PKa saptanamaz. TRUS genelde DRM ile saptanan anormallikleri değerlendirmek ve prostat biyopsisine kılavuz olmak için yapılır. Nodül, sertlik, asimetri gibi anormal prostat muayenesi bulguları olanlar, biyopsi için üroloğa yönlendirilmelidir. Prostat biyopsisi ayrıca PSA yüksekliğinde de endikedir. TRUS kılavuzluğunda biyopsi yapılır. PKa'nın kesin tanısı, prostat dokusundan alınan biyopsi örneğinin histopatolojik incelenmesi ile konulmaktadır. Biyopsi örneklerinde histopatolojik olarak kanser derecelendirilmesi Gleason skorlaması ile yapılmaktadır. Evrelemede ise TNM evrelemesi kullanılmaktadır (89).

1.4.1. Gleason Skoru ve International Society of Urological Pathology (ISUP) 2014 Evrelemesi

Patolog Dr. Donald Gleason tarafından 1960'lı yıllarda geliştirilen Gleason skorum sistemi şu anda dünyada prostatik adenokarsinom için en yaygın kullanılan histolojik derecelendirme şemasıdır (90). Bu sistem, diğer tümör patolojik evreleme sistemlerinden farklı olarak tümörün sitolojik özellikleri yerine prostat dokusu içinde tümöre ait yapıların mikroskopik incelemesinde, düşük ve orta büyütmadaki yapısal düzenini temel almıştır. Tümör farklılaşması en iyiden en kötüye doğru ve 1' den 5'

e kadar derecelenmiştir. 1 en iyi diferansiyasyonu, 5 en kötü diferansiyasyonu gösterir. Değerlendirilen dokudaki tümörü oluşturan en sık (birincil) grade ve ikinci en yaygın (ikincil) grade matematiksel olarak toplanır ve 2 ila 10 arasında değişen bir rakam bulunur, bu değer GS olarak isimlendirilir (primer grade + sekonder grade = skor). Eğer kanser dokusunda tek paterne ait görünüm mevcut ise, mevcut patern hem primer hem de sekonder patern olarak yazılır. Değerlendirilen örnekte eğer üç patern birlikte mevcutsa en sık görülen patern primer patern olarak yazılır ve ikinci patern sıklığına bakılmaksızın yüksek dereceli olan patern olarak not edilir, ancak %5'in altında görülen paternler sekonder olarak yazılmamalı, tersiyer (üçüncü) patern olarak ayrıca not edilmelidir (91,92).

Total Gleason Skorları 7 olan Gleason 3+4 ve Gleason 4+3 kanserler gibi aynı toplam Gleason skoruna sahip prostat kanserleri, prognoz açısından belirgin farklılık göstermektedir (93). Bu nedenle benzer risk gruplarını bir arada toplamak, karışıklığı azaltmak ve doğru risk gruplarının doğru tedaviye ulaşmaları konusunda klinisyenlere yardımcı olmak amacıyla 2014 yılında “International Society of Urological Pathology” ISUP evresi tanımlanmıştır (94). Tablo 3'te ISUP evrelemesi özetlenmiştir. 2014 yılında tanıtılan yeni derecelendirme sistemi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2016 yılında kabul görmüştür (95). Yeni sisteme göre gleason skoru değerlendirmesi Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 3. “International Society of Urological Pathology” ISUP evreleri (94)

Gleason Skorlar	ISUP Evresi
Gleason Skor 6 (3+3)	ISUP 1
Gleason Skor 7 (3+4)	ISUP 2
Gleason Skor 7 (4+3)	ISUP 3
Gleason Skor 8 (4+4,3+5,5+3)	ISUP 4
Gleason Skor 9-10	ISUP 5

Tablo 4. Gleason derecelendirme sistemi (94)

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

1.5. Prostat kanserinde evreleme

PKa'nın doğru ve etkin tedavisinin planlanabilmesi için hastalığın evresinin belirlenmesi önemlidir. Bu amaç için tümörün büyüklüğü (T), lenf nodu tutulumu (N) ve metastazın (M) değerlendirildiği TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. American Joint Committee on Cancer (AJCC) göre TNM sınıflaması Tablo 5-6-7-8'de, TNM sınıflamasına göre evreleme ise Tablo-9'da belirtilmiştir (96).

Tablo 5. TNM Prostat Kanseri Evrelemesinde T faktörü klinik sınıflama (96)

T-Primer tümör		
Klinik T (cT)		
Tx		Primer tümör değerlendirilemiyor
T0		Primer tümör varlığına dair kanıt yok
T1		Klinik olarak saptanamayan tümör, non-palpabl
	1a	Rezeke edilen dokunun %5 veya daha azında rastgele saptanan tümör
	1b	Rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında rastgele saptanan tümör
	1c	Bir veya her iki lobda bulunan iğne biyopsisi ile tanımlanan tümör, non-palpabl
T2		Prostat içinde sınırlı ve palpe edilebilen tümör
	2a	Bir lobun yarısını veya daha azını tutan tümör
	2b	Bir lobun yarısından fazlasını tutan, ancak her iki lobu tutmayan tümör
	2c	Her iki lobu tutan tümör
T3		Ekstraprostatik tümör (fikse olmayan, komşu organlara uzanım göstermeyen)
	3a	Tek veya çift taraflı olarak ekstraprostatik uzanım gösteren tümör
	3b	Seminal vezikül tutulumu gösteren tümör
T4		Eksternal sfinkter, rektum, mesane, levatör kasları ve/ veya pelvik duvar gibi seminal vezikül dışındaki komşu organlara fikse olan veya uzanım gösteren tümör

Tablo 6. TNM Prostat Kanseri Evrelemesinde T faktörü patolojik sınıflama (96)

T-Primer tümör		
Patolojik T (pT)		
T2		Organ sınırlı tümör
T3		Ekstraprostatik uzanım gösteren tümör
	3a	Tek veya çift taraflı olarak ekstrakapsüler uzanım gösteren tümör veya mesane boynunda mikroskobik invazyon
	3b	Seminal vezikül tutulumu gösteren tümör
T4		Eksternal sfinkter, rektum, mesane, levatör kasları ve/ veya pelvik duvar gibi seminal vezikül dışındaki komşu organlara fikse olan veya uzanım gösteren tümör

Not: Patolojik T1 sınıflaması mevcut değildir.

Not: Pozitif cerrahi sınır, rezidüel mikroskopik hastalığı gösteren bir R1 tanımlayıcı ile belirtilmelidir.

Tablo 7. TNM Prostat Kanseri Evrelemesinde N faktörü (96)

N-Bölgesel lenf bezleri	
Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf bezlerinde metastaz yok
N1	Bölgesel lenf bezinde / bezlerinde metastaz var

Tablo 8. TNM Prostat Kanseri Evrelemesinde M faktörü (96)

M-Uzak metastaz		
M0		Uzak metastaz yok
M1		Uzak metastaz var
	1a	Bölgesel olmayan lenf nodu tutulumu
	1b	Kemik tutulumu
	1c	Diğer tutulumlar

Not: Birden fazla metastaz bölgesi varlığında, en ileri kategori kullanılır. M1c en ileri kategoridir.

Tablo 9. Prostat Kanseri Evreleme (96)

	T	N	M	PSA(ng/mL)	Grade grup
Evre I	cT1a-c	N0	M0	<10	1
	cT2a	N0	M0	<10	1
	pT2	N0	M0	<10	1
Evre IIA	cT1a-c	N0	M0	≥10 <20	1
	cT2a	N0	M0	≥10 <20	1
	pT2	N0	M0	≥10 <20	1
	cT2b	N0	M0	<20	1
	cT2c	N0	M0	<20	1
Evre IIB	T1-2	N0	M0	<20	2
Evre IIC	T1-2	N0	M0	<20	3
	T1-2	N0	M0	<20	4
Evre IIIA	T1-2	N0	M0	≥20	1-4
Evre IIIB	T3-4	N0	M0	Any	1-4
Evre IIIC	Any T	N0	M0	Any	5
Evre IVA	Any T	N1	M0	Any	Any
Evre IVB	Any T	Any N	M1	Any	Any

1.6. Prostat Kanseri Tedavisi

Prostat kanserinde tedavi planlaması yapılırken; hastanın yaşı, ortalama yaşam beklentisi, tümörün evresi ve risk grubu göz önünde bulundurulması gereken ana kriterlerdir. Bu kriterlere ek olarak, özellikle geriyatrik yaş grubunda hastanın performans durumu ve eşlik eden sağlık sorunları mutlak suretle değerlendirilmelidir.

1.6.1. Lokalize Prostat Kanserinde Tedavi

1.6.1.1. Aktif İzlem

Aktif izlem, hastanın küratif tedavi şansını kaybetmeden tedavisinin ertelenerek hastanın yakından izlenmesidir. Aktif izlemde amaç klinik önemsiz kanserlerin gereksiz tedavisinin engellenmesi ve buna bağlı morbiditenin önlenmesidir. Aktif izlem uygulanabilecek hastaların düşük risk grubunda, intraprostatik yerleşim gösteren, düşük volümlü tümöre sahip olmaları gerekmektedir. Aktif izlem grubuna alınma kriterleri; GS \leq 6, biyopside iki ve daha az odakta ve her biyopsi spesmeninde \leq %50 tümöral oluşumu olması, klinik evre T1c veya T2a olması, PSA $<$ 10ng/ml ve 10 yıldan fazla yaşam beklentisi bulunmasıdır (97,98).

Aktif izlemde hastalar 6 ayda bir PSA, yılda bir DRM, 1. yılda ve sonrasında yılda bir olmak üzere prostat biyopsisi ve gerektiğinde multiparametrik MR ile takip edilir. Takipte; biyopsi sonucunda değişiklikler (gleason derecesinde, tutulan kor sayısında ve oranında artış), tümör evresinde artış, PSA değişikliği (özellikle ikilenme zamanı $<$ 3 yıl) ve hasta isteği durumlarında küratif tedaviye geçilir.

1.6.1.2. Bekle-Gör Yaklaşımı

Bekle-gör tedavisinde amaç; mümkün olan en uzun süre tedaviden uzak durarak, palyatif tedavi gerektiren lokal veya sistemik metastazlar oluşana kadar hastaların izlenmesi prensibine dayanır. Küratif bir amaç taşımayan, semptomlara yönelik bir tedavi biçimidir. Bekle-gör tedavisi; sınırlı yaşam beklentisi olan, agresif

yapıda olmayan, lokalize PKa'da ve özellikle de 10 yıldan az yaşam beklentisi olan yaşlı hasta grubunda bir seçenektir (99).

1.6.1.3. Radikal Prostatektomi (RP)

RP lokalize PKa cerrahi tedavisinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Prostat dokusunun eksternal sfinkter ile mesane boynu arasındaki prostatik üretra ve seminal veziküller ile birlikte negatif cerrahi sınır elde edilecek şekilde eksize edilmesidir. İleri yaş ile birlikte PKa'dan bağımsız nedenlere bağlı mortalite arttığı için yaşam beklentisi 10 yılın üzerinde olan hastalara uygulanmalıdır ve tedavi için bir yaş sınırlaması yoktur. Düşük riskli hastalarda RP bütün nedenlere bağlı ölüm oranlarını ve kansere bağlı ölüm oranlarını düşürmektedir. Orta riskli hastalarda ise, RP'nin bütün nedenlere bağlı ölüm oranını azalttığı, kansere bağlı ölüm oranına ise etki etmediği görülmüştür. Yüksek riskli hastalarda, tümör pelvik duvara fikse değilse veya üretral sfinkter invazyonu yoksa, seçilmiş düşük tümör yüküne sahip hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak tercih edilebilir. Bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu (LND) özellikle orta ve yüksek risk grubundaki hastalarda prosedüre eşlik eder. Son yıllarda genel kabul gören uygulama; LND'nin düşük riskli hastalarda önerilmemesi, orta riskli hastalarda lenf nodu pozitif olma ihtimali %5'ten fazla olanlarda önerilmesi, yüksek riskli hastaların ise hepsine genişletilmiş lenf nodu diseksiyonunun önerilmesidir (100). Son yayınlarda ise, D'Amico risk sınıflamasına bakılmaksızın, lenf nodu tutulumunu öngören preoperatif nomogramlar (Briganti, Cagiannos, Partin nomogramları) kullanılarak, tutulum oranı >%5 olan hastalara genişletilmiş LND önerilmektedir (101).

1.6.1.4. Eksternal Radyoterapi (RT)

Lokalize ve lokal ileri evre PKa tedavisinde kullanılan external RT; özellikle ek hastalıkları nedeniyle cerrahi morbidite riski taşıyan hastalarda, yüksek oranda uzun dönem onkolojik kontrol sağlayan, üriner inkontinans gibi yan etkilerin cerrahiye göre daha az olduğu bir tedavi yöntemidir. RT, lokalize PKa'lı olgular için RP sonuçlarına benzer biyokimyasal kontrol ve sağ kalım oranları sunan önemli bir

küratif tedavi seçeneğidir. Eksternal RT’de günümüzde önerilen yöntemler “Yoğunluk ayarlı radyoterapi (Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT)” ve “Görüntü Kılavuzluğunda Radyoterapi (Image Guided Radiation Therapy, IGRT)”dir. Düşük riskli hastalarda 74-78 Gy IMRT veya brakiterapi, orta riskli hastalarda IMRT (76-78 Gy) ile kombine kısa dönem AHT (adjuvan hormonal tedavi) (6 ay) veya IMRT ve brakiterapi kombinasyonu, yüksek riskli hastalarda pelvik lenf nodlarında içeren IMRT (76-78 Gy) ile kombine uzun dönem AHT (3 yıl) veya IMRT+brakiterapi+AHT önerilen tedavi alternatifleri ve dozlarıdır (99).

1.6.1.5. Brakiterapi

Brakiterapi direkt prostat içine, bazen de çevre dokuya radyoaktif kaynaklar yerleştirilerek tümöre yüksek doz radyasyon verildiği tedavi seçeneğidir. Brakiterapi düşük riskli, daha önce transüretal prostat rezeksiyonu olmamış, Uluslar arası prostat semptom skoru iyi olan, prostat volümü (PV) < 50 ml olan hastalara uygulanabilir (99). Gerek monoterapi olarak, gerekse eksternal RT ile kombine kullanılarak yüksek lokal kontrol, düşük yan etki ve yüksek hayat kalitesi sağlayan bir yöntemdir.

1.6.2. Lokal İleri Evre Prostat Kanserinde Tedavi

Klinik olarak uzak organ veya lenf nodu tutulumu olmayan, ancak kapsül dışı invazyon gösteren T3-4N0M0 evre PKa lokal ileri hastalık olarak tanımlanmaktadır. Lokal ileri evre PKa oranı genellikle yaklaşık %20 olarak bildirilmektedir. Hastalığın en uygun tedavi şekli konusunda günümüzde görüş birliği bulunmamaktadır. Bekle-gör, RP, RT, kombine adjuvan ya da neoadjuvan hormonoterapi ya da tek başına hormonoterapi tedavi seçenekleri arasındadır (99).

1.6.3. Definitif Tedavi (RP ve RT) Sonrası Biyokimyasal Nüks Varlığında Tedavi

RP sonrasında takipte iki defa ölçülen PSA değerinin > 0.2 ng/mL üzerinde ve radyoterapi sonrasında ise nadir PSA seviyesinin ≥ 2 ng/mL üzerindeki artışı biyokimyasal nüks olarak tanımlanmaktadır (99).

RP sonrası biyokimyasal nüks durumunda uygulanacak tedavi şekli ve tedaviye başlama zamanı halen standart değildir. RP sonrası tedavi seçenekleri; RT, maksimal androjen blokajı, aralıklı androjen blokajı ve izlemdir.

RT sonrası biyokimyasal nüks durumunda uygulanacak tedaviler; salvaj radikal prostatektomisi, salvaj kriyoterapi, salvaj brakiterapi, salvaj HIFU (High Intensity Focused Ultrasound), ADT veya izlemdir.

1.6.4. Metastatik Prostat Kanserinde Tedavi

a. Hormonoterapi: Metastatik hastalıkta standart tedavisi ADT ile testiküler androjenlerin sekresyonunu baskılamak veya dolaşımdaki androjenleri reseptör seviyesinde inhibe etmektir. Bu iki yöntemin birlikte kullanılması komplet/total ya da maksimal androjen blokajı olarak tanımlanabilir. Hormonal tedavi sürekli veya aralıklı olarak uygulanabilmektedir. Aralıklı tedavide hastanın PSA değeri < 4 ng/ml olduğunda tedavi kesilir. Hormonal tedavinin verildiği süre, testosteron üretiminin sağlanabilmesi için tedavi 9 ayı geçmemelidir ve PSA > 20 ng/ml olduğunda tedavi tekrar başlanmalıdır. Hormonal tedavi; primer androjen üreten organların cerrahi olarak çıkarılması (Bilateral orşiektomi) veya hipotalamus-hipofiz-testis aksına müdahale ile androjen üretiminin durdurulması (LHRH (Luteinizan hormon serbestleştirici hormon) agonistleri/antagonistleri) ile yapılır. Antiandrojenlerin tek başına kullanımları artık önerilmemektedir. Maksimal androjen blokajıda (Bilateral orşiektomi+antiandrojen, LHRH+ antiandrojen) yan etki profilinin arttırılması ve sağ kalıma ciddi etkisinin olmaması nedeniyle ilk basamakta kullanımı önerilmemektedir. Hormonoterapi amaçlı; cerrahi kastrasyon, östrojenler (Dietilstibestrol), LHRH agonisti (buserelin, goserelin, löprolin ve triptorelin), LHRH antagonisti (abereleks, degareleks), anti-androjenler (siproteron asetat,

megestrol asetat, medroksiprogesteron asetat, nilutamid, flutamid, bikalutamid) ve yeni ajanlardan abirateron asetat ve enzalutamid kullanılmaktadır.

Bilateral orşiektomi ya da subkapsüler pulpektomi; basit, ucuz daha az komplikasyona sebep olan cerrahi bir prosedürdür. Kastrasyon seviyelerinde postoperatif 12. saatte ulaşılabilen kolaylıkla lokal anesteziyle yapılabilen bir yöntemdir. Geri dönüşlü bir yöntem değildir, aralıklı tedavi için uygun değildir.

Östrojenlerle testosteron supresyonu yapılabilmekte ve kemik kaybına sebep olmamaktadır. Eski çalışmalarda dietilstilbesterolün değişik dozlarıyla çalışmalara yapılmış olmakla birlikte düşük dozlarda bile tromboembolik olaylar ve başka yan etkilere sebep olduğu için standart ilk sıra tedavi olarak kullanılmamaktadır.

LHRH agonistleri, kronik kullanımı ile LHRH down regülasyonu meydana gelir. Sonuçta LH (luteinizan hormon), FSH (follikül stimulan hormon) sekresyonu ve buna bağlı olarak serum testosteron düzeyi azalır. Uzun etkili LHRH agonistleri ADT'lerin temel formlarıdır. Leuprolide, Goserelin ve Triptorelinin aylık, 3 ve 6 aylık depo formları mevcuttur. Serum testosteron düzeyi genellikle 2-4 haftada kastre düzeye iner. İlk enjeksiyondan sonra ilk iki-üç gün içerisinde başlayıp bir hafta içinde sonlanan geçici bir LH ve FSH yükselmesi ile 'testosteron flare' fenomenine sebep olmaktadır. Flare-up fenomeni nedeniyle tedaviye antiandrojen ile başlanmalı ve 1 ay kullanılmalıdır.

LHRH antagonistleri LHRH reseptörlerine doğrudan bağlanan; LH, FSH ve testosteron seviyelerinde hızlı düşüşe sebep olan ve alevlenmeye sebep olmayan ilaçlardır. Uzun etkili formlarının olmaması dezavantajlarıdır. Abarelix ve degarelix bu formda onaylı iki ilaçtır. Aberelix ve Degarelix aylık olarak kullanılırlar.

Antiandrojenler, prostat hücre çekirdeğinde reseptör düzeyinde testosteron ve DHT ile yarışarak apoptozisi başlatırlar. Steroidal (siproteron asetat, megesterol asetat, medroksiprogesteron asetat) ve non-steroidal (Nilutamid, Flutamid, Bikalutamid) olarak 2 gruba ayrılır. Hormonal tedavinin yan etkileri; libido kaybı, erektil disfonksiyon, sıcak basması, metastatik olmayan kemik kırıkları, vücut yağ oranında artış, kas kitlesinde azalma, metabolik sendrom, kardiyovasküler yan etkiler halsizlik ve anemiden oluşmaktadır.

b. Kemo-hormonoterapi: Son dönemde yayınlanmış olan 3 randomize kontrollü çalışmaya göre; yeni tanı almış, hormon duyarlı metastatik PKa hastalarında ADT ile birlikte erken dönemde verilen dosetaksel kemoterapisinin PFS (progresyonsuz sağkalım) ve OS (genel sağkalım) sürelerini arttırdığı saptanmıştır. STAMPEDE çalışmasında, OS süreleri ADT+dosetaksel alan grupta, yalnızca ADT alan gruba oranla anlamlı olarak daha iyi bulunurken (ortanca 81 aya karşın 71 ay); bu etki PFS’de de (ortanca 37 aya karşın 20 ay) gözlenmiştir (102). CHARTED çalışmasında da, OS’ de (ortanca 57.6 aya karşın 44 ay) ve PFS’de (20.2 aya karşın 11.7 ay) ADT+dosetaksel grubunda anlamlı bir fark gözlenmiştir (103). Bu alanda yapılan diğer çalışma olan GETUGAFU 15 ise; kombine tedavi grubunda PFS avantajı gözlenirken (22.9 aya karşın 12.9 ay); OS’de (ortanca 62.1 aya karşın 48.6 ay) anlamlı etki görülmemiştir (104). Bu çalışmalarda dosetaksele bağlı görülen en ciddi yan etkiler, grade 3-4 nötropeni (%12-15) ve febril nötropeni (%6-12) olup toksisiteyi azaltmak için granülosit koloni stimülan faktör kullanımı önerilmektedir.

1.6.5. Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri Tedavi

Kastrasyon dirençli prostat kanseri (KDPK); sekonder hormonal manipülasyonlara ve serum testosteronun kastre düzeyde (<20 ng/ml) olmasına rağmen, biyokimyasal progresyon (bir hafta arayla bakılan 3 ardışık PSA değerinde nadir seviyenin > % 50’ si kadar artış veya PSA > 2 ng/mL olması) veya radyolojik progresyon (Kemik lezyonlarında ≥ 2 lezyon ortaya çıkması veya varsa yumuşak doku metastazlarında RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) kriterlerine göre artış olması) olarak tanımlanmaktadır.

Sekonder hormonal manipülasyon olarak ilk basamakta yapılan uygulamalar; antiandrojen eklenmesi, kesilmesi veya mevcut dozun artırılması şeklindedir. Çünkü bu hastalarda gözlenen progresyonun en önemli nedeni olan androjen reseptör mutasyonunu, antiandrojenler reseptör hipersensitivitesine yol açarak, kullanım amacının tam tersine hastalığı alevlendirmektedir. Adrenal inhibisyon amacıyla kullanılan non-selektif ajanlar ketokonazol, aminoglutetimid, megastrol asetat, medroksiprogesteron asetat’ tır.

KDPK'de ikincil hormonal manipölasyonlar uygun değilse ya da yanıt alınamıyorsa, standart tedavi dosetakseldir (3 haftada bir 75 mg/m² dozunda 6 kür uygulama). En sık görölen yan etkiler; kardiyovasküler toksisite (%10-47), hematolojik toksisite (%32-53) ve nöropati (%23-30)'dir. Kemoterapinin ne zaman başlayacağı ve kaç kür olacağı net olmamakla beraber, semptomatik mKDPK'de hemen başlanması önerilir. Asemptomatik hastalarda ise PSA>114 ng/ml, PSA doubling time <55 gün ve viseral metastaz varsa, erken başlanması önerilmektedir (105). Doza bağlı yan etkileri önlemek için 6 kürden fazla uygulanması önerilmemektedir.

KDPK'de kullanılan diğer taksan grubu kemoterapötik ajan ise, kabazitaksel'dir. PFS ve OS' de anlamlı uzama sağlasa da nötropeni (%82), febril nötropeni (%8) ve grade 3 diyare (%6) gelişebildiğinden, granülosit monosit-koloni stimölan faktör desteği altında verilmelidir (106).

1.6.6. Prostat Kanseriinde Yeni Hormonal Tedaviler

Yeni nesil androjen biyosentez inhibitörü olan abireteron, sitokrom p450 c17 üzerinden iki kritik enzimi (17 α hidroksilaz ve 17-20 liyaz) bloke ederek etki göstermektedir. Bu etkisiyle testosteron üretimini adrenal ve testis dışında prostat kanser hücrelerinde de bloke etmektedir. Post-kemo dönemde (dosetaksel uygulaması sonrası) kullanımına ait COU-AA-301 çalışmasında abirateron, PFS'yi (5.6 aya karşın 3.6 ay) ve OS'yi (14.8 aya karşın 10.9 ay) anlamlı oranda uzattığı gösterilmiştir. Pre-kemo dönemde (dosetaksel uygulaması öncesi) kullanımına ait COU-AA-302 çalışmasında, PSA progresyonuna kadar geçen süreyi (11.1 aya karşın 5.6 ay), sitotoksik kemoterapiye geçiş süresini (25.2 aya karşın 16.8 ay) anlamlı oranda uzattığı, ölüm riskini %25 azalttığı gösterilmiştir (107).

Yeni nesil androjen reseptör blokeri olan enzalutamid, reseptör affinitesi oldukça yüksek olan yeni bir non-steroidal antiandrojendir. Androjen reseptörlerine bağlanmayı, nükleer translokasyonu ve transkripsiyonu bloke eder. Post-kemo hastalarda etkinliğinin değerlendirildiği AFFIRM çalışmasında, PSA progresyonuna kadar geçen sürede (8.3 aya karşın 3 ay) ve OS' de (18.4 aya karşın 13.6 ay) anlamlı düzelme gözlenmiştir (108). Pre-kemo dönemde kullanımına ait PREVAIL

çalışmasında ise, radyolojik progresyonsuz sağkalım, PSA progresyonsuz sağkalım ve sitotoksik kemoterapiye geçiş süresinde anlamlı uzama, ölüm riskinde ise %29 azalma sağlanmıştır (109).

1.6.7. Prostat Kanserinde Radyonüklid Tedaviler

Kemik metastazlarında palyasyon için kemiğe afinite gösteren radyonüklidlerin kullanımı uzun süredir var olan bir tedavi yaklaşımıdır. Sistemik etkisi nedeniyle özellikle çok odaklı kemik metastazlarında tercih edilebilen bir uygulamadır. Palyatif tedavi amacıyla sodyum fosfat (P-32), strontium klorid (Sr-89), ve samarium (Sm-153) leksidronam sık kullanılan radyofarmasötiklerdir (110). Radyum-223' de osteoblastik kemik metastazlarını hedefleyen bir radyoizotop olup sağkalım üzerine etkisi ALSYMPCA çalışmasıyla araştırılmıştır. İki veya daha fazla semptomatik kemik metastazı olan, viseral metastazı bulunmayan, dosetaksel sonrası progrese veya dosetaksel tedavisine uygun olmayan mKDPK hastalarında radyum-223 ile plaseboya göre primer sonlanım noktası olan OS'de anlamlı artış saptanmıştır. Sekonder sonlanım noktası olan ilk iskelet ilişkili olaya kadar geçen süre ve ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumunda kötüleşme de radyum-223 alan grupta anlamlı olarak gecikmiştir (111). Radyum-223 kemik metastazlı mKDPK'de OS'yi uzatan standart tedavilerden biri olmuştur.

Lu-177, prostat spesifik membran antijenine yüksek afinite ile bağlanan işaretli küçük moleküldür. Faz 2 çalışma ile mKDPK tanılı standart tedaviler sonrası progrese hastalarda, PSA'da %50 düşme ve toksisite açısından araştırılmış. 30 hastalık grupta yüksek yanıt oranları ve düşük toksisitesi olduğu yayınlanmıştır (112). 2018 ASCO toplantısında faz 2 çalışmaya 20 hasta daha dahil edilerek 50 hastalık ara değerlendirme sonuçlarına göre Lu-177 tedavisi standart tedavi seçeneklerini tüketmiş progrese hastalarda düşük toksisite ile yanıt ve ağrı palyasyonu sağlayabilecek tedavi seçeneği olarak gözükmektedir.

1.6.8. Prostat Kanserinde İmmünoterapi

PKa' da kullanılan immünoterapi ajanları aktif veya pasif immünizasyon ile elde edilenler ve immün kontrol noktası inhibitörleri olarak ayrılabilir. Tümör ilişkili antijenlerin hedeflenmesi ile aktif immünite oluşturulurken tümör reseptör veya antijenlerine spesifik antikorların kullanılmasıyla pasif immünite oluşturulmaktadır.

Sipuleucel-T, lökoferez ile elde edilen otolog mononükleer hücrelerin PSA hedeflenmesiyle ile yapılan terapötik kanser aşısıdır. Faz 3 randomize plasebo kontrollü IMPACT çalışmasında asemptomatik, GS 7 veya daha az olan mKDPK hastalarında PFS her iki kolda farksız iken OS'de anlamlı artış gösterilmiştir (113).

İmmün kontrol noktası inhibitörlerinden CTLA-4 inhibitörü ipilimumab, anti-PD1 antikorları pembrolizumab, nivolumab, anti-PDL1 antikorları atezolizumab, durvalumab, avelumab mKDPK'de çalışmaları devam etmektedir. CTLA-4 inhibitörü ipilimumab dozetaksel sonrası en az bir kemik metastazı olan mKDPK hastalarında kemiğe radyoterapi sonrası plasebo ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın primer sonlanım noktası olan OS'de anlamlı fark gösterilemezken sekonder sonlanım noktaları olan PSA düşüşü, PFS'de artış ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlanmıştır (114). Anti-PD1 antikorları olan pembrolizumabın faz 1b çalışmasında daha önce dozetaksel almış 23 hasta dahil edilmiştir. Hastaların %13'ünde (3 hasta) kısmi yanıt görülürken %39'unda yanıt stabil hastalık olarak değerlendirilmiştir (115). Tedavi ilişkili yan etkiler iyi tolere edilmiştir. Diğer immünoterapi ajanlarından anti-PD1 ve anti-PDL1 antikorları ile faz 2 çalışmalar devam etmektedir. Çalışmalar umut kırıcı olmakla beraber PKa'da hangi hasta grubunun immünoterapiye yanıt verdiği belirsizdir.

2. BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ

BPH, prostat dokusundaki epitelyal ve stromal hücrelerin anormal proliferasyonu ile karakterize, prostatın malign olmayan büyümesidir (116). BPH yaşlanan erkeklerde en sık görülen hastalıklarından biridir ve alt üriner sistem semptomlarının en yaygın nedenidir.

2.1. Benign Prostat Hiperplazisi Epidemiyolojisi

BPH prevalansı yaşla birlikte artar. ABD'deki erkeklerin 60-69 yaşları arasında yaklaşık yüzde 70'inin ve ≥ 70 yaşındaki erkeklerin yaklaşık yüzde 80'inin BPH olduğu tahmin edilmektedir. Histolojik olarak teşhis edilen BPH prevalansı 31-40 yaş arası erkeklerde yüzde 8'den, 51-60 yaş arası erkeklerde yüzde 40-50'ye, 80 yaşından büyük erkeklerde yüzde 80'in üzerine çıkmaktadır (117).

2.2. Benign Prostat Hiperplazisi Risk Faktörleri

BPH, ileri yaş erkekleri etkileyen bir patolojidir ve insidansı yaş artışı ile korele bir şekilde artış gösterir. BPH ve semptomları 40 yaşından önce çok nadirdir. 50 yaşın üzerinde erkeklerin yaklaşık %50'sinde BPH tanısı konur iken 80 yaşında bu oran %90'a ulaşır (118). Avrupa, ABD, Asya'dan yapılan gözlemsel çalışmalar, ileri yaşın BPH başlangıcı ve ilerlemesi için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.

BPH riski ve etnik köken ilişkisi konusunda Siyah, Asyalı ve beyaz erkekleri karşılaştıran gözlemsel çalışmalar değişken sonuçlar vermiştir. ABD'de yapılan çalışmada siyah erkeklerde beyaz erkeklere kıyasla artmış transizyonel zon ve toplam prostat hacmi gözlemlenmiştir. PLCO ve HPFS çalışmalarında, siyah ve beyaz erkekler arasında klinik BPH riskinde herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Bazı veriler beyaz erkeklerle karşılaştırıldığında Asya'da klinik BPH riskinde azalma olduğunu düşündürmektedir. Kalıtım ise BPH açısından güçlü bir risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada 64 yaş altında BPH nedenli cerrahi uygulanan bir hastanın erkek akrabalarında BPH görülme riski 4 kat, erkek kardeşlerinde ise 6 kat artmıştır. Bu araştırmacılar ayrıca BPH için ameliyat edilen 60 yaşın altındaki erkeklerin % 50'sinin kalıtsal olduğunu tahmin etmişlerdir. Başka bir çalışmada, kalıtsal hastalığın sporadik BPH ile karşılaştırıldığında daha büyük prostat hacmi ve daha genç başlangıç yaşı ile ilişkili olduğunu gözlemlenmiştir (3). Bu ve diğer bulgular ile otozomal dominant kalıtım paterni göstermektedir.

Değiştirilebilir yaşam tarzı faktörleri de BPH için risk teşkil eder. Makrobesinler için, artan toplam enerji alımı, protein alımı, kırmızı et, yağ, süt ve süt ürünleri, tahıllar, ekmek, kümes hayvanları ve nişasta, klinik BPH ve BPH cerrahisi risklerini potansiyel olarak artırırken, sebzeler, meyveler, çoklu doymamış yağ asitleri, linoleik asit ve D vitamini potansiyel olarak BPH riskini azaltır.

Mikrobesinler ile ilgili olarak, daha yüksek dolaşımdaki E vitamini, likopen, selenyum ve karoten konsantrasyonları BPH ile ters orantılıdır. Çinko hem artmış hem de azalmış riskle ilişkilendirilmiştir (119).

Artan fiziksel aktivite ve egzersiz, sürekli olarak BPH cerrahisi, klinik BPH, histolojik BPH ve AÜSS risklerinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Yayınlanmış 11 çalışmanın (n = 43.083) bir metaanalizi, orta ila kuvvetli fiziksel aktivitenin, BPH riskini % 25 oranında azalttığını göstermiştir.

Egzersiz gibi, orta derecede alkol alımı da BPH ile ilgili çoklu sonuçlara karşı koruyucu gibi görünmektedir. Yayımlanan 19 çalışmanın (n = 120.091) meta-analizi, günlük alkol alan erkekler arasında BPH olasılığının % 35 oranında azaldığı gözlenmiştir (120).

Çalışmalar, artan adipozitenin prostat hacmi ile pozitif bir şekilde ilişkili olduğunu gözlemlemiştir. VKİ ve bel çevresi, birden fazla farklı çalışma popülasyonunda prostat hacmi ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Baltimore Boylamsal Yaşlanma Çalışmasında, VKİ'deki her 1 kg/m²'lik artış prostat hacminde 0.41 mL'lik bir artışa karşılık gelmiş ve obez katılımcıların obez olmayan katılımcılara kıyasla 3.5 kat artmış prostat büyümesi riski saptanmıştır (121).

Diyabet, artmış serum insülini ve yüksek açlık plazma glukozu, prostat boyutu artışı ve prostat büyümesi, klinik BPH ve BPH cerrahisi riski ile ilişkilidir. Lipidler ve BPH arasındaki potansiyel ilişkiler hakkında nispeten az veri vardır. Bazı çalışmalar pozitif ilişkiler olduğunu gösterirken, diğerleri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (119).

Enflamasyonun ile BPH gelişimi ve ilerlemesinde güçlü bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca, enflamatuvar sitokinler BPH dokularında aşırı eksprese edilir (122). Enflamasyon prostat karsinogenezi için birincil bir uyarıcı olarak gösterilmiştir. Olmsted kohortunda, günlük NSAID veya statin kullanımı bildiren erkekler hem düşük idrar akış hızı hem de prostat hacminin genişlemesi riskini önemli ölçüde azaltmıştır (123). Bununla birlikte, diğer büyük kohortlarda NSAID'lerin kullanımı klinik BPH riskinde azalma ile ilişkili değildir.

3. MİKRORNA

MiRNA'lar; yaklaşık 20-23 nükleotit uzunluğunda, genom üzerinde protein kodlayan intron veya ekzon bölgeleri ve protein kodlamayan bölgelerdeki RNA genlerinden transkripsiyonu sağlanan, fakat proteine translasyonu gerçekleştirilmeyen, fonksiyonel RNA molekülleridir (124). MiRNA'lar embriyogenez, hücre farklılaşması, organogenez, metabolizma, apoptozis gibi biyolojik süreçlerde ve kanserin de yer aldığı birçok hastalıkta önemli rol oynamaktadır (125).

3.1. MikroRNA'ların Yapısı ve Keşfi

İlk miRNA, Lee ve ark. tarafından 1993 yılında Victor Ambros laboratuvarında yuvarlak solucan olan *Caenorhabditis elegans*'da lin-4 olarak adlandırdıkları genin hiçbir protein kodlamasında görev almamasına rağmen 22 nükleotit uzunluğunda küçük bir RNA transkripte etmesiyle tanımlanmıştır (124,126). Ancak bulunan bu genetik materyal için miRNA terimi ilk defa 2001 yılından itibaren kullanılmaya başlanmıştır. 2000 yılında Reinhart ve ark. yine *C.elegans*'da 22 nükleotit uzunluğunda, let-7 olarak adlandırılan, canlılığın gelişim aşamalarını düzenleyen farklı bir miRNA daha keşfetmişlerdir (127). Daha sonraki yıllarda let-4 ve let-7'ye benzeyen birçok küçük RNA molekülü, hemen hemen bütün çok hücreli organizmalarda keşfedilip miRNA olarak isimlendirilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarla miRNA'ların virüslerden memelilere kadar birçok organizmada bulunduğu gösterilmiştir.

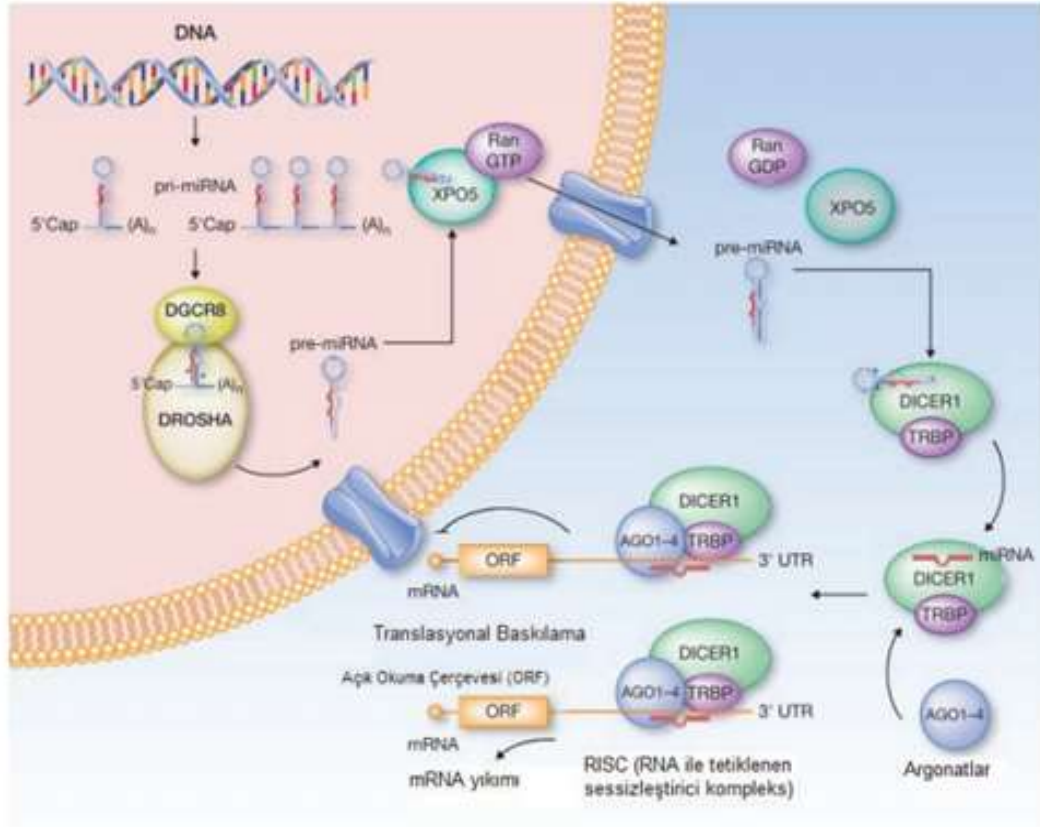
3.2. MikroRNA'ların Biyogenezi ve Fonksiyonu

MiRNA'lar birbirini izleyen üç basamaklı işlem süreci sonucunda meydana gelir. İlk basamakta miRNA genlerinden primer miRNA (pri-miRNA)'ların transkripsiyonu gerçekleşir. İkinci basamakta pri-miRNA'lar prekürsör miRNA (pre-miRNA)'lara nükleus içinde dönüştürülür. Üçüncü ve son basamakta olgun miRNA'ların sitoplazma içinde oluşumu gerçekleşir (124).

MiRNA'lar, pri-miRNA olarak RNA polimeraz II enzimi tarafından genomik DNA'dan sentezlenir. Pri-miRNA (500-3000 baz), "cap" ve "poli A" kuyruğuna sahip sap-ilmik yapısındadır. Çekirdekte pri-miRNA, RNAaz III enzim ailesinin bir endonükleazı olan Drosha ve kofaktörü Pasha veya "DiGeorge syndrome critical region 8" (DGCR8), tarafından yaklaşık olarak 70 nükleotid uzunluğunda olan pre-miRNA'ya dönüştürülür (128). Bir nükleaz olan Drosha ile çift iplikli RNA bağlayıcı bir protein olan Pasha'nın oluşturduğu komplekse mikroişlemci kompleks (Microprocessor complex) adı verilir (129).

Pre-miRNA molekülü bir nükleer taşıma reseptörü olan Exportin 5 ve nükleer bir protein olan RAN-GTP'ye bağımlı şekilde sitoplazmaya taşınır. Sonrasında, premiRNA'lar sitoplazmada RNAaz III enzim ailesinden Dicer adlı endonükleaz ile kesilerek 18-24 nükleotid uzunluğunda çift zincirli miRNA (miRNA dubleksine) çevrilir (130,131). Dicer, aynı zamanda RNA ile tetiklenmiş susturma kompleksi (RNA-induced silencing complex; RISC) oluşumunu başlatır (132)(Şekil 5). Dicer, pre-miRNA'nin sap-ilmliğini kestikten sonra miRNA dubleksinden, RISC kompleksinin içinde yer alan bir RNAz olan argonaute'un etkisiyle 5'ucu daha kararlı olanı seçilip sadece biri miRNA RISC kompleksine katılır. Bu iplik, kılavuz iplik (guide strand) olarak adlandırılırken diğer iplik anti-kılavuz veya yolcu iplik olarak adlandırılır. Yolcu iplik RISC kompleksinin substratı olarak sindirilir. MiRNA'lar, RISC kompleksine entegre olduktan sonra, ya argonaute proteinleri yardımıyla mRNA'nin yıkımına ya da protein translasyonunun baskılanmasına neden olarak fonksiyon görürler (133).

MiRNA, hedef mRNA'nin 3'ucundaki translasyona uğramayan bölgesi (untranslated region-UTR) ya da hedef mRNA'nin ORF (open reading frame) bölgesine bağlanır. Bu bağlanma pozisyonu miRNA kompleksinin mRNA'ya nasıl komplementer olduğuna bağlıdır. 3'UTR bölgesine bağlanma kusurlu, tam olmayan, eksik komplementerliği ihtiva eder ve translasyonun baskılanması ile sonuçlanır. ORF bölgesi içine bağlanma ise kusursuz, tam komplementerliği gösterir ve Argonaute2 (Ago2) tarafından mRNA'nın yıkımı ile sonuçlanır. Ayrıca, miRNA'ların her birinin birden fazla mRNA'nın ekspresyonunu düzenleyebildiği ve mRNA'ların her birinin de birden fazla miRNA tarafından hedeflenebildiği bilinmektedir (134,135).



Şekil 5. MikroRNA biyogenezi (136)

3.3. Tümör Baskılayıcı ve Onkogen Olarak MikroRNA'lar

miRNA, kanser progresyonunun EMT, invazyon ve proliferasyon gibi çeşitli mekanizmalarını kontrol ederek birçok kritik yollardaki kilit moleküllerin ekspresyonlarını post-transkripsiyonel olarak düzenler. EMT; akciğer, meme, kolon ve prostat kanseri gibi birçok epitel kökenli kanserin metastatik kaskatlarında başlatıcı bir mekanizmadır. Bu süreçte kanser hücrelerinin, mezenşimal hücre fenotipine dönüşümü sonucu invazyon ve metastaz yapabilme yetenekleri artmaktadır. Dolayısıyla, EMT ve invazyonu indükleyen veya baskılayan yolları hedef alan miRNA ekspresyonundaki normalden sapmalar, bu yolların aşırı aktivasyonlarına veya inhibisyonlarına yol açabilmektedir. Bu özelliklerinden dolayı miRNA'lar; tümör baskılayıcı veya onkogenik miRNA'lar olarak isimlendirilebilir. Onkogenleri hedef alan miRNA'lar, tümör oluşumunu onkogenleri baskılayarak engeller ve bu nedenle tümör baskılayıcı olarak adlandırılırken; onkogenik

miRNA'lar da tümör baskılayıcı genlerin inhibitörleri olarak tanımlanır. Çeşitli kanser türlerinde ekspresyonları artan onkogenik miRNA'lar oncomiR olarak isimlendirilirler ve tümör baskılayıcı ya da hücre farklılaşmasını kontrol eden genleri etkileyerek tümör gelişimine neden olurlar.

3.4. MikroRNA ve Kanser

Son yıllarda tümör oluşumunda miRNA'ların da etkili olduğunun gösterilmesi ile kanserin genetik nedenlerinin daha karmaşık olduğu bildirilmiştir. Kanserle ilişkilendirilmiş genomik alanlar ya da frajil bölgelerin %50'sinden fazlasının miRNA'yı kodlayan genlerden oluşması miRNA'ların kanser patojenezinde önemli olduğunu ortaya koymuştur (137). miRNA'ların karsinogenezde etkili olabileceğinin anlaşılmasıyla birlikte, farklı kanser türlerinde spesifik hücre tiplerinde miRNA'ların ekspresyon seviyelerindeki değişimler incelenmiş, miRNA'ların normal ve patolojik dokular arasında farklılık gösterdiği belirlenmiştir.

Kanser gelişim sürecine mikroRNA'ların katkıda bulunduğunun ilk kanıtı, Calin ve ark. 2001 yılında Kronik Lenfositik Lösemili (KLL) hastalarda yaptıkları moleküler çalışmayla ortaya konulmuştur. Yapılan detaylı delesyon analizleri sonucunda 13q14 bölgede yalnızca miR-15-a ve miR-16-1 genlerinin bulunduğu saptanmış ve Calin ve ark. tarafından da 245 insan ve fare miRNA probu içeren miRNA mikroarray çalışmasıyla miR-15a ve mirR-16-1'in ekspresyon düzeylerinin B hücreli KLL hastalarının % 68'inde bu miRNA'ların ekspresyonlarının azaldığı ya da hiç yapılmadığı bulunmuştur. Ayrıca miRNA ekspresyon profilinin, KLL hastalarının klinik ve biyolojik davranışıyla yakın ilişkili olduğu raporlanmıştır. Kanserli ve normal dokular arasındaki bu ekspresyon farklılıklarının belirlenmesi, miRNA'ların kanser patogenezindeki rollerini daha da güçlendirmiştir (138).

Calin ve ark., 2004 yılında yaptıkları diğer bir çalışmada, insan miRNA genlerinin kanser ile ilişkisini araştırmak için, 186 adet miRNA geninin DNA üzerindeki pozisyonunu haritalandırarak ilgili genlerin daha önceden bilinen belirli kanser türlerinin ilişkili olduğu genetik değişiklikler ile karşılaştırılmıştır. Bu miRNA genlerinin çoğunlukla, heterozigozitenin kaybolduğu bölgeler olan kırılğan kısımlara yerleşik olduğu saptanmıştır. Bu kırılğan kısımlar amplifikasyonun

minimal olduğu bölgeler veya genel kromozomal kırılmanın olduğu bölgeleridir. Bu bölgelerde moleküler lezyon sonucu oluşan genetik hasar spesifik kanserlere neden olmaktadır (137).

2003 yılında Michael ve ark., insanlardaki solid organ tümörlerini (kolonik ve rektal adenokarsinomlar) normal dokular ile karşılaştırdıklarında ekspresyon seviyeleri değişmiş olan miRNA'ları rapor etmişlerdir (139). Daha sonraki yıllarda solid organ tümörlerine bağlı değişikliğe uğramış miRNA seviyeleri farklı kanser türlerinde (meme, lenfoma, beyin, tiroid, akciğer, prostat ve hepatosellüler karsinoma) bulunmuştur.

Lamy ve ark., 283 miRNA'nın mesane, prostat ve kolon kanserlerinde genomik DNA'daki kopya sayısı değişimini araştırmışlardır (140). Prostat ve kolon kanserlerinde kopya sayısının arttığı bölgelerde miRNA'ların yüksek oranda bulunduğunu, kopya sayısının azaldığı bölgelerde ise az olduğunu gözlemlemişlerdir. Mesane kanserinde ise kopya sayısı ile miRNA seviyesi arasında ters ilişkinin olduğunu belirlemişlerdir.

Takamizawa ve ark. akciğer kanseri üzerine yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarında, azalmış let-7 ifadesi gözlemlemişlerdir. Azalmış let-7 seviyesi ameliyat sonrası kısalmış sağ kalım süresi ile ilişkilendirilirken, hastalığın evresi ile bağlantılı bulunmamıştır (141).

Meme kanseri ile ilişkili olarak ise İorio ve ark. miRNA ifade modellerinin normal ve neoplastik meme dokusu arasında büyük farklılık gösterdiğini, özellikle miR-125b, miR-145, miR-21 ve miR-155 miRNA'larının ifadelerinin meme kanseri dokusunda oldukça azalmış olduğunu gözlemlemişlerdir (142). Ayrıca normal ve kanserli meme dokusu arasında görülen miRNA ifade düzeyi farklılıklarının tümör seviyesi, çoğalma indeksi, östrojen ve projesteron reseptörü ifadesi ve vasküler invazyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Michael ve ark. kolon adenokarsinomu ve normal mukozada miRNA ifade profillerini karşılaştırarak gen ifadesi seviyelerinde farklılık olan 28 miRNA belirlemiş ve miR-143 ve miR-145 ifadelerinin kolorektal neoplazinin adenomatöz ve kanser aşamalarında azalmış olduğunu belirlemişlerdir (143). Chen ve ark. miR-143'ün KRAS onkogeninin translasyonunu kolorektal kanser hücrelerinde inhibe ettiğini saptamıştır (144). Akao ve ark., 63 kolorektal kanser, 65 adenoma dokusu ve

tümör içermeyen komşu dokularda miRNA profilini incelemiş, miR-143 ve miR-145'in ifadelerinin kanser ve adenoma dokularında azaldığını tespit etmişlerdir. Bu azalmanın tümörögenезin erken safhalarında olduğunu ve miR-143 kullanılarak yapılan RNA bazlı tedavinin kanser hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği belirtmişlerdir (145).

Lars ve ark. 106 mesane tümörü ve 11 normal ürotelyumda 290 miRNA'nın ekspresyonunu karşılaştırmışlar, miR-145, miR-143, miR-125b'nin ekspresyonu azalırken; miR-21 ekspresyonunun arttığını bulmuşlardır. Kanser dokusunda miR-145'in en çok ekspresyonu azalan ve miR-21'in kanser dokusunda en çok ekspresyonu artan miRNA'lar olduğunu belirtmişlerdir (146). James ve ark. 52 ürotelyal karsinom, 6 ürotelyal karsinom hücre serisi ve 20 normal ürotelyumla 322 miRNA'nın ekspresyonunu RT-PCR yöntemiyle analiz etmişlerdir. miR-133b, miR-125b, miR-143, miR-100, miR-99a ve miR-204'ün düşük dereceli ürotelyal karsinoma göre normal ürotelyumda fazla eksprese olduğunu saptamışlardır (147).

3.5. Prostat Kanseri ve MikroRNA

İnvaziv olmayan yöntemlerle kolayca saptanabilen biyomarkerların belirlenmesinde serum miRNA'larının güçlü ve duyarlı olabileceği görüşü umut verici bir çalışma sahası yaratmaktadır. Dolaşımda yer alan miRNA'ların 2008 yılında ilk olarak tespit edilmesinden sonra miRNA'ların PKa'nın tanısı, prognozu ve progresyonunun belirlenmesinde biyobelirteç olarak performanslarının değerlendirildiği çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda 74 adet miRNA PKa'da biyobelirteç olarak aday gösterilmiş, bunlardan 25'i için ise birden fazla çalışmada uyumlu sonuçlar elde edilmiştir (148).

miRNA'ların PKa'lı doku örneklerindeki seviyelerini belirlemeye yönelik ilk çalışma, 2006 yılında Volinia ve ark. tarafından yapılmıştır. Mikroarray temelinde yapılan bu çalışmada, 56 adet PKa'lı dokuyu da içeren 363 primer tümör dokusu ve 177 normal doku örneği üzerinde 228 miRNA'nın düzeyleri araştırılmıştır. PKa'lı dokularda 39 miRNA (let-7d, let-7i, miR-101-1 prec, -106a, -124a-1, -135-2, -146, -148, -16-1, -17-5p, -181b-1, -181b-1 prec, -184 prec, -187, -191, -195, -196-1, -196-1, -197, -198, -199a-1, -199a-2, -203, -206, -20a, -21, -214, -223, -25, -26a-1, -27a, -29a, -29b-2, -30c, -32, -34a, -92-2, -93-1, -95) upregüle olarak tespit edilirken, 6

miRNA (let-7a-2 prec, miR-128a prec, -218-2, -29a prec, -149, -24-1) downregüle olarak tespit edilmiştir (149). Bu çalışma, Ambs ve ark. 60 PKa'lı ve tümör dokusu olmadığı doğrulanmış 16 çevre dokudan yaptığı çalışma ile kısmen örtüşmektedir (150). Her iki çalışmada miR-32, -26a, -196a, -181a, -25, -93 ve let-7i genlerinde artmış ifadenme, miR-218 ve -128 genlerinde ise azalmış ifadenme bulunmuştur (149,150). Ambs ve ark. miRNA'lar ile GS arasında anlamlı bir ilişki bulamamalarına rağmen, Lin ve ark. GS >7 olduğu durumlara miR184'ün artan ifadesi ve miR-146a'nın azalan ifadesi eşlik etmekte olduğunu belirlemişlerdir. Androjen-bağımsız PKa hücre dizileri (LNCaP-C81, LNCaP-C4-2B ve PC3) androjen duyarlı hücre dizileri (LNCaP ve PC3-AR9) ile karşılaştırıldığında, androjen bağımsız PKa hücre dizilerinde miR-146 geni ifadenme düzeyinde azalma görülmüştür. Üstelik, miR-146 kaybının çoklu pro-metastatik protein (ROCK1 ve CXCR4) artışıyla birlikte PKa'nın agresif seyrine neden olduğu da saptanmıştır (151).

3.5.1. Prostat Kanseri Onkojenik Fonksiyona Sahip MikroRNA'lar (oncomiRler)

PKa'da en sık ifade edilen oncomiR'den biri miR-21'dir. PKa dokularında yapılan Liu ve ark. çalışmasında, miR-21'in hedef geninin, aktin hücre iskelet proteinlerini düzenleyerek hücre adezyonu ve hareketinden sorumlu MARCKS olduğu belirlenmiştir (152). MiR-21 ekspresyonu kastrasyon direnci ve metastatik hastalık ile ilişkilidir ve klinik parametrelerle (GS, lenf nodu metastazı) eş zamanlı olarak artar. Bu nedenle miR-21, kanser progresyonunu tahmin etmek için biyobelirteç olarak da yararlıdır (153). Başka bir çalışma, RECK'in miR-21'in yeni bir hedefi olduğunu göstermektedir (154).

MiR-125b'de AR ile indüklenen bir miRNA'dır. p53, Puma ve BAK1 dahil olmak üzere majör pro-apoptotik genleri hedefleyerek PKa ksenogref tümör büyümesini destekler (154). MiR-125b'nin, Mdm2 sekestrasyonuna aracılık eden p14ARF'yi hedefleyerek Mdm2 degradasyonunu keserek p53 ağını aktive ettiği gösterilmiştir (153).

Galardi ve ark. miR21'e benzer şekilde, PKa'da miR-221/-222'nin ifadenme düzeyinde artış bulmuşlardır. PKa hücre dizileri ve primer tümör hücrelerinde, mir-

221/-222 ifadelenme düzeyi ile hücre döngü baskılayıcısı olan p27Kip1 ifadelenme düzeyi arasında ters orantı saptanmıştır (155). miR-221/-222'nin ifadelenme düzeyindeki artışının, hormon-bağımsız büyüme ve kastrasyona dirençli fenotipin prognozunda rol aldığı tahmin edilmektedir . Bir tümör baskılayıcı olan ARHI, miR-221/-222' nin hedef geni olarak da tanımlanır (154).

MiR-32, BPH örneklerine kıyasla KDPK örneklerinde yüksek oranda eksprese edilir. Bir çalışma, miR-32'nin, hücre çoğalması, göçü ve hayatta kalmasının iyi bilinen bir düzenleyicisi olan PI3K'nin inhibisyonunu kontrol eden hem BTG-2 hem de PIK3IP1 hedefleyerek onkojenik özellikler gösterdiğini ortaya koymuştur (156).

Androjen duyarlı LNCaP hücre kültürlerinde, androjen yokluğunda miR-148a'nın hücre büyümesini arttırdığı gösterilmiştir. Yine hormon dirençli PKa hücrelerinde miR-148a ekspresyonunun azaldığı, miR-148a ekspresyonu ile hücre migrasyonunun azaltıldığı saptanmıştır (157).

MiR-106b/miR-25 kümesi, hem primer PKa hem de metastatik lezyonlarda düşük eksprese edilen CASP7 mRNA'yı hedefleyerek PKa progresyonu ile ilişkili bulunan bir oncomir kümesidir (158). PKa'da bulunan birkaç onkojenik miRNA'nın özeti Tablo 10' da yer almaktadır.

Tablo 10. Prostat kanserinde onkojenik miRNA'lar (154)

miRNA	Hedef Genler	Fonksiyon
miR-21	RECK MARCKS, PDCD4, TPM1	Tümör invazivliğini artırır, ksenograft tümör büyümesini destekler ve kastrasyon direnci fenotipini indükler. Hücre apoptoz direncini, motilitesini ve invazyonunu artırır.
miR-125b	p53, Puma, BAK1 p14ARF	Ksenograft tümör büyümesini artırır. Hücre çoğalmasını artırır.
miR-221/ miR-222	ARHI p27	Hücre proliferasyonunu, koloni oluşumunu, invazyonunu artırır. Hücre döngüsü ilerlemesini, klonojenisiteyi ve in vivo tümör oluşumu artırır.
miR-32	BTG2, PIK3IP1	Apoptozu inhibe ederek ve proliferasyonu artırarak hücre büyümesini kolaylaştırır.
miR-148a	CAND1	Hücre çoğalmasını artırarak tümör büyümesini kolaylaştırır.
miR-106a/ miR-25	CASP7	Tümör ilerlemesini kolaylaştırır.

3.5.2. Prostat Kanserinde Tümör Supressör Fonksiyona Sahip MikroRNA'lar

Let-7 ailesi (let-7a-1, let-7a-2, let-7a-3, let-7b, let-7c, let-7d, let-7e, let-7f, let-7g, let-7i, miR-98, ve mir-202) üyesi miRNA'ların çeşitli kanserlerde kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Let-7'nin hücre döngüsü ilerlemesi, hücre proliferasyonu, migrasyonu, farklılaşması ve EMT ilerlemesinde yer alan onkogenleri hedeflediği gösterilmiştir. Let-7 ailesi, RAS, HMGA2, Ezh2, Lin28 ve c-Myc dahil olmak üzere çoklu onkogenleri hedefleyerek tümör baskılayıcı özelliklerini gösterirler (159).

MiR-143 ve miR-145'in her ikisi de tümör supresyonunda benzer fonksiyonlara sahiptir. MiR-143'ün, ERK5 ve KRAS'ı hedefleyerek ve EGFR-RAS-MAPK sinyal yolunu etkisiz hale getirerek PKa hücresi proliferasyonu ve migrasyonu üzerinde olumsuz bir etki gösterdiği bulunmuştur. Öte yandan miR-145'in, tümör oluşumu ve metastaz sırasında hücre motilitesi, adezyon ve hücre etkileşimlerinde rol oynayan bir aktin demetleme proteini olan FSCN1'i hedefleyerek PKa hücre proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Hem miR-143 hem de miR-145'in, CD133, CD44, Oct4, c-Myc ve Klf4 gibi faktörleri inhibe ederek PC3 hücre çizgilerindeki kök hücre özelliklerini baskılayabildiğini gösterilmiştir (154).

MiR-200 ailesi, PKa ilerlemesi sırasında önemli ölçüde downregüle edilen ve özellikle EMT'nin inhibe edilmesi yoluyla PKa tümör metastazını baskılamak için tanımlanan miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-141 ve miR-449'dan oluşur. PC3 hücre çizgisini kullanan bir çalışma, miR-200'ün hem ZEB1 hem de ZEB2'nin hedeflenmesi yoluyla PDGF-D kaynaklı EMT'yi inhibe edebileceğini göstermektedir (160).

MiR-203'ün PC3 ve DU145 hücre hatlarında MET'i hücre çoğalması, yer değiştirmesi, invazyonu ve EMT ile ilgili kritik efektörler olan CKAP2, LASP1, BIRC5, WASF1, ASAP1 ve RUNX2 'yi hedefleyerek indüklediği gösterilmiştir (161). Başka bir çalışma, miR-203'ün, ZEB2, Bmi, survivin ve Runx2 dahil olmak üzere pro-metastatik molekülleri hedefleyerek PKa metastatik kaskadının çoklu aşamaları üzerindeki olumsuz etkisini sergilediğini göstermektedir. Bu kanıt, miR-

203'ün PKa'nın metastatik ilerlemesinde önemli bir rol oynadığını ve miR-203 kaybının ileri PKa'nın invaziv özelliklerini daha da artırabileceğini göstermektedir (162).

MiR-203'e benzer şekilde miR-205, EMT sinyal mekanizmalarını hedefleyerek PKa ilerlemesini düzenler. Daha ayrıntılı bir çalışmada, miR-205'in ErbB3, E2F1, E2F5 ve PKCε'yi hedefleyerek hücre invazyonu ve migrasyonunu azalttığı öne sürülmektedir. EMT düzenlemesine ek olarak, miR-205 ayrıca anti-apoptotik gen BCL2'yi hedefleyerek PKa hücre apoptozunu ve hücre döngüsü durmasını teşvik edebilir. Ayrıca miR-205, AR ko-regülatörlerini (DJ-1, PSAP, ARA24) ve MAPK sinyal bileşenlerini hedefleyerek apoptoz ve hücre döngüsü durmasını indükleyerek tümör hücresi büyümesini inhibe edebilir. Bu biriken bulgular, hem miR-203 hem de miR-205'in, PKa'nın metastatik ilerlemesini baskılayabildiğini göstermektedir (154).

PKa'da miR-34a bir tümör baskılayıcı olarak tanımlanır. Bir çalışma, miR-34a'nın ksenograft tümörlerinden saflaştırılan CD44+ PKa hücrelerinde downregüle edildiğini göstermektedir; miR-34a'nın aşırı ekspresyonu, CD44+ PKa hücrelerinde klonojenik genişleme, tümör rejenerasyonu ve metastazını azaltabilir. AR, miR-34a'nın doğrudan hedef geni olarak tanımlanmıştır; AR aktivitesi, PKa hücrelerinde epigenetik olarak susturulmuş miR-34a promoterinin demetilasyonu ile bastırılabilir. MiR-34a'nın bir başka hedef geni c-Myc'dir. C-Myc ekspresyonunu hedefleyerek, miR-34a'nın, RhoA gen ekspresyonuna yol açan ve daha sonra hücre göçünü ve invazyonunu azaltan c-Myc-Skp2-Mizl'in sinyalleme kademesini baskıladığı gösterilmiştir. MiR-34a, CDK6 ve Bcl-2 gibi genleri hedefleyerek hücre döngüsü durmasını, hücre yaşlanmasını ve apoptozu indükleyerek PKa tümör büyümesini etkiler. Genel olarak, miR-34a, PKa'nın farklı aşamalarında çeşitli sinyal moleküllerini hedefleyerek tümör baskılayıcı rolünü uygulayabilir (154).

PKa'da miR-101 ve Ezh2 ifadesi arasında ters bir korelasyon saptanmıştır. Bu arada miR-101'in PKa hücre çizgilerinde Ezh2'nin ekspresyonunu ve fonksiyonunu baskıladığı ve PC3, DU145 ve LNCaP hücrelerinde miR-101'in aşırı ekspresyonunun da Ezh2'nin baskılanmasına neden olduğu bulunmuştur (163).

miR-133 ve miR-146a'nın EGFR'yi hedefleyerek PKa tümör ilerlemesini baskıladığı gösterilmiştir. PC3 ve DU-145 hücre hatlarında miR-133'ün

downregülasyonu gözlenmiştir. MiR-133' ün ekspresyonu, EGFR'yi hedefleyerek hücre proliferasyonunu, göçünü ve invazivliğini azaltabilir. MiR-133 e benzer şekilde miR-146a'nın ekspresyon seviyesi de PKa'da önemli ölçüde downregüle edilir. MiR-146a' nın aşırı ekspresyonunun, PKa hücre büyümesini, koloni oluşumunu ve EGFR'yi hedefleyerek in vivo migrasyonu baskıladığı gösterilmiştir. Ayrıca miR-146a' nın, hem MMP2 hem de ROCK1 ekspresyonunu baskılayarak in vivo olarak anjiyogenezi ve kemik metastazını inhibe edebileceğini ortaya koymaktadır. Bu bulgular, PKa'da hem miR-133 hem de miR-146a kaybının EGFR sinyalizasyonunun artmasına bağlı olabileceğini ve agresif PKa ilerlemesine yol açabileceğini göstermektedir (154).

miR-15a/miR-16-1'in ekspresyonu, 13a14'teki kromozomal delesyona bağlı olarak PKa'da sıklıkla downregüle edilir; bu, PKa'nın ilerlemesi ile yüksek derecede ilişkilidir. Bir çalışmada, miR-15a/miR-16-1 seviyesinin ileri PKa'da BCL2, CCND1 ve WNT3A ile ters korelasyon göstermiştir (164). Ayrıca hem CCND1 hem de WNT3A'nın miR-15a/miR-16-1' in varsayılan hedef genleri olduğunu bulunmuştur. Sonuç olarak, miR-15a ve miR-16' nın hücre büyümesini durdurduğu ve apoptozu indüklediği ve mir-15a/miR-16-1' in parçalanmasının in vivo PKa ksenograft tümörünün hayatta kalmasını, çoğalmasını ve invazivliğini artırabileceği gösterilmiştir.

miR-449a, epigenetik düzenleme için kritik olan HDAC1 enziminin ekspresyonu ile ters orantılıdır. PKa hücre dizilerinde artan miR-449a ekspresyonunun HDAC1'i hedefleyerek hem hücre döngüsü durmasına hem de klonojenite kaybına yol açtığı gösterilmiştir (165). Ek olarak, miR-449, siklinD1' i hedefleyerek hücre döngüsü durmasını başlatabilir ve hücre yaşlanmasını indükleyebilir (166). PKa'da bazı tümör baskılayıcı miRNA'ların bir özeti Tablo 11' de verilmiştir.

Tablo 11. Prostat kanserinde tümör supressör miRNA'lar (154)

miRNA	Hedef Genler	Fonksiyon
let-7	AR, c-MYC HMGA2 E2F2, CCND2 RAS EZH2	Hücre çoğalmasını, klonojenisitesini ve ankrjadan bağımsız büyümeyi baskılar. İleri tümör progresyonunu baskılar. İn vitro hücre döngüsü durmasını indükler ve in vivo tümör gelişimini baskılar. Tümör büyümesini engeller. Klonojenisiteyi engeller.
miR-143	KRAS ERK5 CD133, CD44, OCT4, KLF4, c-MYC	Hücre proliferasyonunu, in vitro göçü azaltır. Kemik metastatik invazyonunu in vivo azaltır. Hücre çoğalmasını durdurur ve tümör büyümesini azaltır.
miR-145	FSCN1 OCT4, SOX2, KLF4	Hücre çoğalmasını, istilasını, göçünü ve hücre döngüsünü durdurmasını engeller.
miR-200	ZEB1 ZEB2 SLUG	PDGF-D kaynaklı EMT'yi önler. TGF- β kaynaklı EMT'yi inhibe eder ve mezenkimal farklılaşmayı azaltır.
miR-203	CKAP2, LASP1, WASF1, BIRC5, ASAP1 Runx2 PARK7, BRCA1 ZEB2, Bmi, Survivin	Hücre proliferasyonunu baskılar, hücre apoptozunu teşvik eder ve metastaz yayılmasını önler. Kemik metastazı için tümör invazyonunu inhibe eder. Apoptoz ve hücre döngüsü durmasını teşvik ederek hücre büyümesini bozar. Hücre motilitesi, invazyon ve EMT inhibisyonu ile kemik metastazını baskılar.
miR-205	ErbB3, E2F1, E2F5, PKC ϵ BCL-2 PSAP, ARA24, HRAS, PARK7 AR, NR4A2, EPCAM	Hücre göçünü ve invazyonunu zayıflatarak EMT'yi önler. DNA hasarına yanıt olarak hücre apoptozunu ve hücre döngüsü durmasını teşvik eder. Apoptoz ve hücre döngüsü durmasını indükler. Apoptoz ve hücre döngüsü durmasını teşvik ederek hücre büyümesini bozar.
miR-34a	CD44 AR CDK6 c-MYC BCL-2, SIRT1	Tümör progenitör hücrelerini inhibe eder ve metastazı baskılar. Tümör metastazını baskılar. Hücre döngüsünü durmasını, hücre yaşlanmasını ve apoptozu indükler. Hücre çoğalmasını ve hücre istilasını engeller. Hücre yaşlanmasını ve apoptozu indükler.
miR-101	EHZ	Tümör hücresi invazivliğini azaltır.
miR-133/ miR-146a	EGFR ROCK1 EGFR, MMP2	Hücre çoğalmasını, göçünü ve invazivliğini azaltır. Kemik iliği endoteline hücre metastazını baskılar. Hücre büyümesini, koloni oluşumunu ve göçü in vitro inhibe eder. İn vivo tümör oluşumunu ve anjiogenezini azaltır.
miR-15/ miR-16	FGF-2, FGFR1 WNT3A BCL-2, CCND1	Stromal hücrelerin tümör destekleme yeteneğini bozar. Tümör büyümesini ve invazivliğini azaltır. Büyümeyi durdurur, apoptozu indükler.
miR-449	HDAC1, CCND1	Hücre döngüsü durmasına ve klonojenisite kaybına neden olur.

MATERYAL VE METOD

1. ÇALIŞMAYA ALINAN HASTA ÖZELLİKLERİ

Çalışmamız Mart 2018 - Aralık 2019 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı ve Üroloji Ana Bilim Dalı'nda yapıldı. Projede gerçekleştirilen bütün aşamalar Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirildi ve çalışma için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan etik kurulundan 06.03.2018 tarihinde 05 sayılı kurul kararı ile izin alınmış olup katılan hastalara açıklama yapılarak aydınlatılmış yazılı onamları alındı. Hastaların dosya bilgilerine hastane medulla sisteminden ve Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'ndaki hasta kayıtlarından ulaşıldı. Çalışmaya transrektal prostat iğne biyopsisi ile histopatolojik olarak PKa olduğu kanıtlanmış 30 hasta ve kontrol grubu olarak da aynı tarihler arasında üroloji polikliğine başvuran patolojik olarak BPH olduğu kanıtlanmış PKa ekarte edilmiş 30 hasta kabul edildi. PKa grubunda daha önce başka bir kanser tanısı almış olanlar, kemoterapi almış olan hastalar ve BPH tanısı olan hastalar dışlandı. Hastaların yaş, sigara içme durumları, alkol alışkanlıkları gibi demografik verilerinin yanısıra laboratuvar verileri, prostat hacimleri, prostat biyopsi örneklerinin histopatolojik sonuçları kaydedildi.

2. ÖRNEK TOPLANMASI

PKa hasta grubundan tedavi öncesi ve BPH hasta grubundan kontrolleri sırasında 1 kez kan alınmıştır. Elde edilen tam kan örnekleri santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. Serum örnekleri çalışılincaya kadar ependorf tüplerine konularak -80°C'de saklandı. İzolasyon için, seruma uygun hacimde trizol eklenerek standart total miRNA izolasyonu protokolü gerçekleştirildi.

3. TOTAL MİRNA İZOLASYONU PROTOKOLÜ

1- Serum örnekleri, 1 ml trizol reaktif kullanılarak toplandı. 2 mL'lik steril tüplerde parçalanarak homojenize edildi. Kısaca vortex edildi.

- 2- Homojenize edilen örnekler 5 dk oda ısısında bekletilerek nükleoprotein komplekslerinin tamamen ayrışması sağlandı.
- 3- 1 ml trizol reaktifi için 0.2 ml kloroform eklendi. Tüplerin kapakları iyice kapatılıp 15 sn boyunca elle kuvvetlice çalkalayarak karıştırıldı. 2-3 dk oda ısısında bekletildi.
- 4- 15 dk 4 °C' de 12000 x g de santrifuj edildi.
- 5- Üstteki sıvı faz yeni bir tüpe aktarılıp isopropil (0,5 ml) alkolle karıştırılarak RNA'nın çökmesi sağlandı. (homojenizasyon esnasında kullanılan trizol reaktifinin yarısı kadar isopropil alkol eklendi). Örnekler oda ısısında 10 dk bekletildi.
- 6- 12000 x g'de 4°C de 10 dk santrifuj edildi. Sıvı kısım atıldı.
- 7- RNA çökeltisi %75'lik etanol (kullanılan her 1 ml trizol reaktifi için 1 ml etanol eklendi) eklenerek örnekler vorteks ile karıştırıldı.
- 8- 5 dk 7500 x g'de 4°C de santrifuj edildi. Etanol uzaklaştırıldı.
- 9- İşlemler sonunda RNA çökeltisi 5-10 dk kurumaya bırakıldı.
- 10- RNA 30-50 uL steril su ile çözüldü ve 10 dk 55-60°C de bekletildi. Uzun süreli kullanım için - 80°C'de saklandı.

4. MİRNA cDNA ELDESİ

cDNA sentezi abm miRNA cDNA Synthesis with Poly(A) Polymerase Tailing kiti (Kat. No: 903) ile gerçekleştirildi. Deney bu kitin protokolüne uygun olarak yapıldı. Elde edilecek toplam miRNA'dan yaklaşık 75 ng alındı. 2 µL 5X Poly(A) Polimeraz Reaksiyon Tamponu, 1,5 µL ATP, 1 µL MnCl₂, 0,5 µL Poly(A) Polimeraz eklenerek, RNase-free su ile 10 µL'ye tamamlandı. 37°C'de 30 dakika inkübe edildi. Bir süre buzdaki bekletildikten sonra 2 µL miRNA Oligo (dT) adaptör eklendi ve 5 dakika 65°C'de inkübe edildi. Kısaca buzdaki bekletilerek, üzerine 1 µL dNTP, 4 µL 5X RT Tamponu, 1 µL EasyScript RTase ve 2 µL RNase-free su eklenerek sırayla 42°C'de 15 dakika ve 70°C'de 10 dakika inkübe edildi.

5. REAL-TİME PCR (qRT-PCR) REAKSİYONU

miRNAların ekspresyon seviyeleri Rotor-Gene 6000 (Corbett Life Science, Avustralya) cihazı kullanılarak tespit edildi. miRNA primerlerinin tamamı abm'den (Kanada) temin edildi. qRT-PCR, EvaGreen miRNA qPCR MasterMix (abm,

Kanada) kullanılarak gerçekleştirildi. Reaksiyon koşulları; 1 µL cDNA, 10 µL EvaGreen miRNA Mastermix, 0,7 µL Forward primer, 0,7 µL Reverse Primer, 7,6 dH₂O şeklinde gerçekleştirilecektir. PCR şartları; 95°C’de 10 dakika 1 döngü, [95°C’de 10 saniye / 63°C’de 15 saniye / 72°C’de 5 saniye] 40 döngü, en son 55°C-90°C arası 0,1°C hassasiyette melting curve analizi yapıldı. Normalizasyon için, normal prostat hücre hattı ve Snord miRNA kullanıldı. Real-Time PCR analizleri standart eğri ile kopya sayıları hesaplanarak gerçekleştirildi.

5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS 25.0 paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, ortanca (en küçük - en büyük değerler) ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Ayrıca sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analize ve kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelenmiştir. Yöntem performanslarının incelenmesinde ROC analizi yöntemi kullanılmıştır. ROC analizi sonucunda en uygun kesim noktasının belirlenmesinde Youden Index değeri kullanılmıştır. Youden Index, duyarlılık ve seçicilik değerlerinin toplamından 1 değerinin çıkarılmasıyla elde edilir. En yüksek Youden Index değeri, kestirim gücü en yüksek olan kesim noktasını göstermektedir. Youden Index değerlerinden elde edilen en uygun kesim noktaları ile yapılan incelemeler sonucunda ise duyarlılık, seçicilik, pozitif beklenen değer ve negatif beklenen değerler elde edilerek performans sonuçları incelenmiştir.

BULGULAR

1.HASTALARIN ÖZELLİKLERİ

1.1. BPH Tanılı Hastaların Özellikleri

Çalışmamıza 30 BPH tanılı hasta dahil edildi. Tüm hastalar Üroloji Ana Bilim dalı tarafından takipli olan hastalar idi. BPH hastalarının yaş ortalaması 65.43 ± 8.2 , medyan yaş 65.5 olup yaş aralığı 53-85 arasındadır. 23 (%76.7) hastada sigara öyküsü mevcut iken 7 (%23.3) hastada sigara kullanım öyküsü yoktu. 28 (%93.3) hastada alkol kullanım öyküsü yokken sadece 2 (%6.7) hastada alkol kullanım öyküsü vardı.

Özgeçmişlerine göre değerlendirildiğinde; BPH grubundaki hastaların 19 (%63.3)'unda ek hastalık eşlik etmekte, 11 (%36.7) hastada herhangi bir ek hastalık bulunmuyordu. Hastalara eşlik eden malignite bulunmamakta idi. BPH hasta grubu özellikleri Tablo 12'de belirtilmiştir.

Tablo 12. BPH hasta grubu özellikleri

		N	%
Yaş	≤ 65	15	50
	> 65	15	50
Sigara öyküsü	Nonsmoker	7	23.3
	Smoker	9	30
	Exsmoker	14	46.7
Alkol kullanımı	Var	2	6.7
	Yok	28	93.3
Ek hastalık	Var	19	63.3
	Yok	11	36.7

1.2. Prostat Kanseri Tanılı Hastaların Özellikleri

Çalışmamıza 30 PKa hastası dahil edildi. Tüm hastalar yeni tanı olup tedavi almamış hastalardan oluşmaktaydı. PKa'lı hastalarının yaş ortalaması 65.2 ± 9.56 , medyan yaş 63.5 olup yaş aralığı 50-86 arasındadır. Gleason skorlamasına göre

yapılan gruplandırmada medyan yaş; gleason ≤ 6 grubunda 62, gleason =7 grubunda 71 ve gleason ≥ 8 grubunda 73 olarak tespit edilmiştir. 25 (%83.3) hastada sigara öyküsü mevcut iken sadece 5 (%16.7) hastada sigara kullanım öyküsü yoktur. ECOG performans skoru tüm hastalarda 1 ve 2 arasında değişmekte idi.

Özgeçmişlerine göre değerlendirildiğinde; hastaların 18 (%60)'inde ek hastalık eşlik etmekte idi. 12 (%40) hastada ise herhangi bir ek hastalık bulunmuyordu. İkinci primer kanseri hiçbir hasta bulunmamakta idi. Gleason skorlarına göre değerlendirildiğinde; 20 (%67.7) hasta Gleason ≤ 6 , 5 (%16.7) hasta Gleason=7 ve 5 (%16.7) hasta Gleason ≥ 8 idi. ISUP 2014'e göre değerlendirildiğinde; 20 (%66.7) hasta Grade 1, 2 (%6.7) hasta Grade 2 ve 3 (%10) hasta Grade 3, 3 (%10) hasta Grade 4, 2 (%6.7) hasta Grade 5 idi. PKa hasta grubu özellikleri Tablo 13'te belirtilmiştir.

Tablo 13. Prostat Kanseri hasta grubu özellikleri

		N	%
Yaş	≤ 65	16	53.3
	> 65	14	46.6
Sigara öyküsü	Nonsmoker	5	16.7
	Smoker	6	20
	Exsmoker	19	63.3
Alkol kullanımı	Var	3	10
	Yok	27	90
Ek hastalık	Var	18	60
	Yok	12	40
Gleason	≤ 6	20	66.7
	=7	5	16.7
	≥ 8	5	16.7
ISUP 2014	Grade 1	20	66.7
	Grade 2	2	6.7
	Grade 3	3	10
	Grade 4	3	10
	Grade 5	2	6.7

1.3. Prostat Kanseri ve BPH hasta gruplarının hasta özellikleri ve her iki grubun karşılaştırılması

Çalışmamıza katılan BPH hastalarının yaş ortalaması 65.43 ± 8.2 , PKa'lı hastaların yaş ortalaması 65.2 ± 9.56 bulunmuş, yaş açısından gruplar arasında

istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). PKa'lı hastaların Gleason skorları 6 ile 10 arasında değişmekte olup ortalama 6.6 ± 1.04 idi. ISUP grade 1 ile 5 arasında olup ortalama 2.15 ± 1.35 idi.

PKa'lı hastalarda serum PSA değerleri ortalama 72.77 ± 187.1 iken, BPH' lılarda bu değer 9.21 ± 11.92 idi. PV ise PKa'lılarda 52.83 ± 34.82 , BPH' lılarda 75.02 ± 45.4 idi. PKa'lı hastaların PSA değerleri ve PV BPH'lılara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 14).

PKa'lı hastaların ve BPH'lı hastaların medyan biyokimyasal ve hematolojik değerleri Tablo 14'te karşılaştırılmıştır. İki grup arasında sadece PKa'lı hastaların serum P değeri BPH'lılara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$)

Tablo 14. Prostat Kanseri ve BPH grubu hasta özellikleri ve her iki grubun karşılaştırılması sonucu ortaya çıkan istatistiksel farklılık ölçütleri

	Prostat Kanseri		BPH		p değeri
	Mean \pm St sapma	Median (Min-Max)	Mean \pm St sapma	Median (Min-Max)	
Yaş	$65,2 \pm 9,56$	63,5 (50-86)	$65,43 \pm 8,2$	65,5 (53 - 85)	0,920
Gleason	$6,6 \pm 1,04$	6 (6-10)	-	-	-
ISUP	$1,83 \pm 1,34$	1 (1-5)	-	-	-
PSA	$72,77 \pm 187,1$	9,86 (2,81-787,6)	$9,21 \pm 11,92$	6,02 (1,16 – 66,69)	0,005*
PV	$52,83 \pm 34,82$	44 (18 - 192)	$75,02 \pm 45,4$	67,5 (19 – 220)	0,010*
Wbc	7949 ± 2034	7795 (5060-12260)	$7862 \pm 2049,03$	7810 (4660– 13930)	0,869
Neu	$4733,33 \pm 1593,68$	4215 (2490 - 8490)	$5072 \pm 1882,65$	5110 (2320– 11040)	0,469
Lym	$2314,67 \pm 753,06$	2420 (1030- 4070)	$2002,67 \pm 518,58$	97 (860- 3450)	0,067
Hgb	$13,92 \pm 1,93$	14,65 (9,5 - 16,8)	$14,28 \pm 1,85$	14,6 (8,5 - 18)	0,610
Plt	$245933,33 \pm 81536,51$	218000 (101000- 472000)	$244166,67 \pm 65352,14$	225500 (128000- 425000)	0,802
Kreatinin	$1,09 \pm 0,46$	0,95 (0,73 - 3)	$0,92 \pm 0,15$	0,9 (0,65 - 1,2)	0,220
LDH	$205,78 \pm 68,16$	179 (130 - 370)	$204,58 \pm 70,03$	178,5(135- 390)	0,968
Albümin	$4,42 \pm 0,53$	4,56 (2,35 - 5,27)	$4,28 \pm 0,49$	4,34(3,02- 5,03)	0,149
Ca	$9,39 \pm 0,56$	9,36 (8,27 - 11)	$9,18 \pm 0,54$	9,15(8,26- 10,2)	0,143

Mg	2,08 ± 0,28	2,08 (1,62 - 2,92)	1,98 ± 0,27	2,03(1,14- 2,34)	0,431
P	3,44 ± 0,61	3,32 (2,57 - 4,94)	2,96 ± 0,47	2,83(2,24- 3,88)	0,006*
AST	18,6 ± 8,78	17 (8 - 59)	18,07 ± 5,31	18 (6 - 33)	0,672
ALT	18,93± 12,98	16 (5 - 76)	18,6 ± 9,34	18 (5 - 46)	0,584
Glukoz	123,03± 39,26	110 (93 - 290)	111,33± 27,99	102,5 (58 - 177)	0,086

1.4. Hastaların miRNA ekspresyon düzeyleri

30 PKa ve 30 BPH hastasında toplam 20 adet miRNA (has-miR-18b-5p, has-miR-30c, has-miR-26b, has-miR-19b-2-5p, has-miR-451, has-let-7i, has-miR-27b, has-miR-622, has-miR-195, has-miR-100, has-miR-130b, has-miR-874, has-miR-595, has-miR-4490, has-miR-3120-5p, has-let-7c, has-miR-497, has-miR-346, has-miR-223, has-miR-146a) ekspresyon seviyesi incelenmiştir. Tablo 15’te PKa ve BPH hastalarındaki miRNA ekspresyon seviyeleri ve her iki grubun karşılaştırılması sonucu ortaya çıkan istatistiksel farklılık ölçütleri, Tablo 16’da PKa ve BPH hastalarının miRNA ekspresyon düzeylerinin cut-off değerleri gösterilmiştir.

Tablo 15. Prostat Kanseri ve BPH hasta gruplarında miRNA ekspresyon seviyeleri ve her iki grubun karşılaştırılması sonucu ortaya çıkan istatistiksel farklılık ölçütleri

miRNA	Prostat Kanseri		BPH		İstatistiksel sonuç <i>p</i>
	Mean±St sapma	Median (Min-Max)	Mean±St sapma	Median (Min-Max)	
miR-let-7c	3,97 ± 2,65	3,41(0,63-11,74)	0,38 ± 0,61	0,11 (0 - 2)	0,0001*
miR-let-7i	3,04 ± 2,75	1,76 (0,06 - 9,36)	0,23 ± 0,7	0,01(0- 2,82)	0,0001*
miR-18b-5p	1,89 ± 1,75	1,42 (0,02 - 6,62)	0,08 ± 0,19	0,01 (0 - 0,96)	0,0001*
miR-30c	1,48 ± 1,87	0,97 (0 - 7,48)	0,04 ± 0,08	0,01 (0 - 0,4)	0,0001*
miR-26b	2,92 ± 2,3	2,25 (0,07 - 7,05)	0,09 ± 0,34	0 (0 - 1,78)	0,0001*
miR-19b-2-5p	2,83 ± 1,04	2,5 (1,79 - 5,82)	0,87 ± 1,56	0,38 (0 - 6,2)	0,0001*
miR-451	2,48 ± 1,43	2,2 (0,36 - 5,08)	0,15 ± 0,29	0,02 (0 - 1,45)	0,0001*
miR-27b	3,61 ± 1,79	3,25 (0,33 - 7,11)	0,48 ± 1,57	0,01 (0 - 7,46)	0,0001*
miR-622	2,09 ± 1,27	1,6 (0 - 6,02)	0,08 ± 0,21	0,01 (0 - 1,12)	0,0001*

miR-195	2,71 ± 1,96	2,29 (0,21 - 9,1)	0,38 ± 0,67	0,07 (0 - 2,7)	0,0001*
miR-100	1,93 ± 0,9	1,95 (0,1 - 4,59)	0,62 ± 1,37	0,06 (0 - 5,74)	0,0001*
miR-130b	3,28 ± 1,86	2,68 (0,54 - 7,77)	0,52 ± 1,13	0,05 (0 - 4,18)	0,0001*
miR-874	4 ± 1,81	3,51 (1,2 - 8,54)	0,25 ± 0,75	0,01 (0 - 3)	0,0001*
miR-595	2,68 ± 1,11	2,46 (1,02 - 5,18)	0,11 ± 0,38	0,01 (0 - 2,08)	0,0001*
miR-4490	3,69 ± 2	3,31 (0,64 - 8,01)	0,63 ± 1,11	0,09 (0 - 3,94)	0,0001*
miR-3120-5p	3,24 ± 1,62	3,37 (0,65 - 8,38)	0,22 ± 0,73	0,01 (0 - 3,92)	0,0001*
miR-497	2,45 ± 1,55	2,21 (0,27 - 8,39)	0,29 ± 0,62	0,06 (0 - 2,99)	0,0001*
miR-346	1,76 ± 3,15	0,13 (0 - 10,83)	0,29 ± 0,46	0,09 (0 - 1,78)	0,024*
miR-223	2,84 ± 3,67	1,25(0,09 - 14,23)	1,64 ± 1,24	1,75(0,04-4,71)	0,006*
miR-146a	0,7 ± 0,95	0,31 (0 - 3,75)	0,23 ± 0,43	0,06 (0 - 1,73)	0,004*

Tablo 16. miRNA ekspresyon düzeylerinin cut-off değerleri

miRNA	cut-off değeri	Sensitivite(%)	Spesifite(%)	Negatif Prediktif Değer (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)
miR-let-7c	1,3917	93,33	90	93,1	90,32
miR-let-7i	0,5616	93,33	93,33	93,33	93,33
miR-18b-5p	0,2225	90	90	90	90
miR-30c	0,0943	73,33	90	77,14	88
miR-26b	0,464	83,33	93,33	84,85	92,59
miR-19b-2-5p	1,5147	100	90	100	90,91
miR-451	0,4481	96,67	93,33	96,55	93,55
miR-27b	0,8494	96,67	90	96,43	90,63
miR-622	0,4147	96,67	96,67	96,67	96,67
miR-195	0,9446	86,67	90	87,1	89,66
miR-100	0,7386	93,33	80	92,31	82,35
miR-130b	1,0888	96,67	86,67	96,3	87,88
miR-874	0,9587	100	93,33	100	93,75
miR-595	0,6867	100	96,67	100	96,77
miR-4490	1,4640	90	86,67	89,66	87,1
miR-3120-5p	1,0797	96,67	96,67	96,67	96,67
miR-497	0,9311	93,33	90	93,1	90,32
miR-346	0,5093	43,33	83,33	59,52	72,22
miR-223	4,0828	30	96,67	58	90
miR-146a	0,1135	66,67	70	67,74	68,97

1.5. Prostat Kanseri ve BPH Hastalarındaki miRNA ekspresyon seviyelerinin birbirleri ile ilişkisi

PKa ve BPH hasta grupları arasındaki miRNA ekspresyon seviyelerinin benzerlik ve farklılık açısından istatistiksel analizi yapıldı. Analiz sonucunda; miR-18b-5p, miR-30c, miR-26b, miR-19b-2-5p, miR-451, let-7i, miR-27b, miR-622, miR-195, miR-100, miR-130b, miR-874, miR-595, miR-4490, miR-3120-5p, let-7c, miR-497, miR-146a, miR-346, miR-223 ekspresyon seviyeleri PKa ve BPH hastaları arasında istatistiksel derece anlamlı olacak şekilde farklılık gösterdi (Tablo 17).

Tablo 17. Prostat Kanseri ve BPH hasta gruplarında miRNA ekspresyon seviyelerinin birbiri ile ilişkisi ve her iki grubun karşılaştırılması sonucu ortaya çıkan istatistiksel farklılık ölçütleri

	cut-off değeri	Prostat Kanseri	BPH	Total	<i>p değeri</i>
miR-18b-5p	0.2225 ve altı	3 (%10)	27 (%90)	30 (%50)	0.0001*
	0.2226 ve üzeri	27 (%90)	3 (%10)	30 (%50)	
miR-30c	0.0943 ve altı	8 (%26.67)	27 (%90)	35 (%58.33)	0.0001*
	0.0944 ve üzeri	22 (%73.33)	3 (%10)	25 (%41.67)	
miR-26b	0.464 ve altı	5 (%16.67)	28 (%93.33)	33 (%55)	0.0001*
	0.465 ve üzeri	25 (%83.33)	2 (%6.67)	27 (%45)	
miR-19b-2-5p	1.5147 ve altı	0 (%0)	27 (%90)	27 (%45)	0.0001*
	1.5148 ve üzeri	30 (%100)	3 (%10)	33 (%55)	
miR-451	0.4481 ve altı	1 (%3.33)	28 (%93.33)	29 (%48.33)	0.0001*
	0.4482 ve üzeri	29 (%96.67)	2 (%6.67)	31 (%51.67)	
miR-let -7i	0.5616 ve altı	2 (%6.67)	28 (%93.33)	30 (%50)	0.0001*
	0.5617 ve üzeri	28 (%93.33)	2 (%6.67)	30 (%50)	
miR-27b	0.8494 ve altı	1 (%3.33)	27 (%90)	28 (%46.67)	0.0001*
	0.8495 ve üzeri	29 (%96.67)	3 (%10)	32 (%53.33)	
miR-622	0.4147 ve altı	1 (%3.33)	29 (%96.67)	30 (%50)	0.0001*
	0.4148 ve üzeri	29 (%96.67)	1 (%3.33)	30 (%50)	
miR-195	0.9446 ve altı	4 (%13.33)	27 (%90)	31 (%51.67)	0.0001*
	0.9447 ve üzeri	26 (%86.67)	3 (%10)	29 (%48.33)	
miR-100	0.7386 ve altı	2 (%6.67)	24 (%80)	26 (%43.33)	0.0001*
	0.7387 ve üzeri	28 (%93.33)	6 (%20)	34 (%56.67)	

miR-130b	1.0888 ve altı	1 (%3.33)	26 (%86.67)	27 (%45)	0.0001*
	1.0889 ve üzeri	29 (%96.67)	4 (%13.33)	33 (%55)	
miR-874	0.9587 ve altı	0 (%0)	28 (%93.33)	28 (%46.67)	0.0001*
	0.9588 ve üzeri	30 (%100)	2 (%6.67)	32 (%53.33)	
miR-595	0.6867 ve altı	0 (%0)	29 (%96.67)	29 (%48.33)	0.0001*
	0.6868 ve üzeri	30 (%100)	1 (%3.33)	31 (%51.67)	
miR-4490	1.4640 ve altı	3 (%10)	26 (%86.67)	29 (%48.33)	0.0001*
	1.4641 ve üzeri	27 (%90)	4 (%13.33)	31 (%51.67)	
miR-3120-5p	1.0797 ve altı	1 (%3.33)	29 (%96.67)	30 (%50)	0.0001*
	1.0798 ve üzeri	29 (%96.67)	1 (%3.33)	30 (%50)	
miR-let -7c	1.3917 ve altı	2 (%6.67)	27 (%90)	29 (%48.33)	0.0001*
	1.3918 ve üzeri	28 (%93.33)	3 (%10)	31 (%51.67)	
miR-497	0.9311 ve altı	2 (%6.67)	27 (%90)	29 (%48.33)	0.0001*
	0.9312 ve üzeri	28 (%93.33)	3 (%10)	31 (%51.67)	
miR-346	0.5093 ve altı	17 (%56.67)	25 (%83.33)	42 (%70)	0.024*
	0.5094 ve üzeri	13 (%43.33)	5 (%16.67)	18 (%30)	
miR-223	4.0828 ve altı	21 (%70)	29 (%96.67)	50 (%83.33)	0.006*
	4.0829 ve üzeri	9 (%30)	1 (%3.33)	10 (%16.67)	
miR-146a	0.1135 ve altı	10 (%33.33)	21 (%70)	31 (%51.67)	0.004*
	0.1136 ve üzeri	20 (%66.67)	9 (%30)	29 (%48.33)	

1.6. Prostat Kanseri hasta grubunda miRNA ekspresyon seviyelerinin Gleason skoru ile istatistiksel farklılık ölçütleri

PKa hasta grubunda miRNA ekspresyon seviyeleri ile GS arasında istatistiksel analiz yapıldığında, miRNA-497 ekspresyon seviyesi ile GS 6 ve 7 olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.037).

Tablo 18. Prostat Kanseri hasta grubunda miRNA ekspresyon seviyelerinin Gleason skoru ile istatistiksel farklılık ölçütleri

Gleason skoru	6		7		8 ve üzeri		P
	Mean±St sapma	Median (Min-Max)	Mean±St sapma	Median (Min-Max)	Mean±St sapma	Median (Min-Max)	
miR-18b-5p	2,01±1,95	1,58 (0,02-6,62)	1,03 ± 0,58	1,22 (0,18-1,73)	2,29± 1,62	1,74 (0,55-4,36)	0.463
miR-30c	1,53±1,67	1,11 (0- 6,16)	2,38 ± 2,97	1,73 (0,01-7,48)	0,39± 0,84	0,01 (0 - 1,9)	0.176
miR-26b	2,99±2,44	2,51 (0,1 - 7,05)	2,67 ± 1,11	2,14 (1,81-4,41)	2,9 ± 2,98	1,17 (0,07-6,72)	0.921
miR-19b-2-5p	2,79±1,08	2,44 (1,79-5,82)	3,02 ± 1,45	2,52 (1,88-5,55)	2,8 ± 0,31	2,95 (2,46-3,14)	0.675
miR-451	2,49±1,65	2,16 (0,36-5,08)	2,78 ± 1,02	2,61 (1,64-4,22)	2,18± 0,83	2,11 (1,12-3,38)	0.755
miR-let7i	3,04±2,85	1,71 (0,11-9,36)	4,28 ± 3,22	2,49 (0,99-7,98)	1,76 ± 1,5	1,74 (0,06-4,14)	0.452
miR-27b	3,9 ± 1,88	3,77 (0,33-7,11)	2,9 ± 0,98	2,93 (1,3 - 3,7)	3,17± 2,02	2,28 (2,06-6,77)	0.365
miR-622	2,16±1,42	1,68 (0 - 6,02)	2,3 ± 0,9	2,06 (1,38-3,54)	1,65 ± 1	1,29 (1,05-3,42)	0.340
miR-195	2,8 ± 2,22	2,29 (0,21 - 9,1)	2,62 ± 1,56	2,93 (0,41-4,14)	2,46± 1,38	1,94 (1,12-4,38)	0.954
miR-100	1,8 ± 0,61	1,89 (0,42-2,79)	2,24 ± 1,8	2,33 (0,1 - 4,59)	2,12 ± 0,8	2,23 (1,01-3,24)	0.651
miR-130b	3,1 ± 1,94	2,37 (0,54-7,77)	4,37 ± 1,6	3,48 (2,85-6,52)	2,89± 1,68	1,95 (1,23-5,15)	0.235
miR-874	3,86±1,73	3,45 (1,68-8,54)	4,92 ± 1,55	5,01 (2,89-6,57)	3,63± 2,39	3,15 (1,2 - 6,77)	0.375
miR-595	2,66±1,21	2,35 (1,02-5,18)	2,85 ± 0,84	2,51 (2,31-4,34)	2,61± 1,11	2,52 (1,66 - 4,4)	0.742
miR-4490	3,73 ± 2,2	3,19 (0,64-8,01)	4,49 ± 1,59	3,46 (3,19-6,65)	2,74± 1,27	2,12 (1,64-4,83)	0.240
miR-3120-5p	3,15 ± 1,2	3,42 (0,65-5,98)	4,36 ± 2,72	4,6 (1,7 - 8,38)	2,5 ± 1,58	1,78 (1,12-4,76)	0.302
miR-let7c	4,21 ± 2,8	3,47 (1,14-11,74)	4,48 ± 2,38	4 (1,75-8,17)	2,51± 2,18	1,96 (0,63-6,28)	0.258
miR-497	1,98±0,93	1,83 (0,27-4,28)	3,5 ± 1,18	3,11 (2,43-5,46)	3,28± 2,95	2,28 (0,97-8,39)	0.037*
miR-346	1,38±2,82	0,13 (0 - 10,83)	3,92 ± 4,62	1,4 (0 - 10,83)	1,12± 2,42	0,04 (0 - 5,45)	0.395
miR-223	3,25±4,21	1,01 (0,26-14,23)	2,75 ± 2,4	1,43 (0,4 - 5,69)	1,29± 1,95	0,34 (0,09-4,67)	0.228
miR-146a	0,64±0,87	0,32 (0 - 3,75)	1,4 ± 1,35	1,4 (0,01-3,09)	0,19 ± 0,28	0,07 (0,01 - 0,7)	0.209

1.7. BPH hastalarının miRNA ekspresyon seviyelerinin hasta özellikleri ile korelasyon analizi

BPH'lılarda PSA, PV, WBC, LYM, NEU, PLT, HGB, LDH, kreatinin, albumin, Ca, P, Mg, AST, ALT, glukoz değerlerinin miRNA ekspresyonları ile karşılaştırıldığı korelasyon analizinde; PSA ile miRNA-27b, miRNA-4490 ve miRNA-497 arasında negatif yönlü, WBC ile miRNA-195, miRNA-100 ve miRNA-346 arasında pozitif yönlü, NEU ile miRNA-195 ve miRNA-100 arasında pozitif yönlü, LYM ile miRNA-346 ve miRNA-223 arasında pozitif yönlü, HGB ile miRNA-346 ve miRNA-223 arasında pozitif yönlü, kreatinin ile miRNA-3120-5p arasında pozitif yönlü, albümin ile miRNA-4490 arasında pozitif yönlü, P ile miRNA-497 arasında negatif yönlü, AST ile miRNA-26b, miRNA-195, miRNA-100 ve miRNA-497 negatif yönlü, ALT ile miRNA-26b, miRNA-100 ve let-7c arasında negatif yönlü, glukoz ile miRNA-19b-2-5p arasında pozitif yönlü korelasyon bulunmuştur. Değerler Tablo 19 ve Tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 19. BPH hasta grubunda miRNA ekspresyon seviyelerinin hasta özellikleri ile korelasyon analizi - 1

BPH		miR 18b-5p	miR 30c	miR 26b	miR 19b-2- 5p	miR 451	miR let-7i	miR 27b	miR 622	miR 195	miR 100
PSA	r	-0,087	-0,088	-0,027	0,237	0,066	0,096	-,444*	-0,246	0,006	-0,261
	p	0,648	0,644	0,886	0,207	0,730	0,614	0,014	0,190	0,977	0,164
PV	r	0,057	0,262	-0,146	0,237	0,149	0,297	-0,097	0,010	0,029	0,301
	p	0,765	0,162	0,441	0,208	0,432	0,111	0,608	0,958	0,878	0,106
Wbc	r	0,181	0,025	0,176	0,147	-0,290	0,036	-0,093	0,122	,454*	,389*
	p	0,338	0,897	0,354	0,439	0,120	0,851	0,626	0,522	0,012	0,034
Neu	r	0,091	-0,037	0,011	0,222	-0,323	0,128	-0,175	0,158	,427*	,472**
	p	0,633	0,845	0,953	0,238	0,082	0,499	0,355	0,406	0,019	0,008
Lym	r	0,341	0,272	0,266	-0,226	0,102	-0,021	0,270	0,132	-0,066	-0,010
	p	0,065	0,145	0,155	0,230	0,591	0,914	0,149	0,488	0,729	0,957
Hgb	r	0,179	0,184	0,084	0,118	-0,050	0,238	-0,146	0,225	-0,128	0,246
	p	0,344	0,331	0,658	0,536	0,792	0,205	0,441	0,231	0,500	0,191
Plt	r	-0,037	-0,345	0,077	0,124	-0,111	0,193	-0,250	0,168	-0,087	0,271
	p	0,845	0,062	0,687	0,513	0,558	0,306	0,183	0,376	0,649	0,148

Kre	r	-0,182	-0,179	0,132	0,200	0,112	-0,061	0,136	0,153	0,006	0,217
	p	0,335	0,343	0,487	0,289	0,554	0,750	0,474	0,418	0,977	0,249
LDH	r	0,104	0,125	0,209	-0,084	0,274	-0,277	0,157	-0,133	0,021	-0,182
	p	0,612	0,542	0,305	0,684	0,176	0,170	0,445	0,517	0,918	0,375
Alb	r	0,229	0,211	0,227	-0,055	-0,178	-0,054	0,119	0,024	0,009	0,031
	p	0,223	0,264	0,228	0,773	0,346	0,777	0,532	0,901	0,962	0,872
Ca	r	-0,042	-0,166	0,073	-0,119	-0,227	0,152	0,043	0,303	-0,131	0,243
	p	0,824	0,381	0,700	0,530	0,228	0,423	0,823	0,103	0,491	0,196
P	r	0,035	-0,105	-0,103	0,025	-0,023	-0,057	-0,122	-0,227	0,058	-0,256
	p	0,869	0,616	0,624	0,906	0,911	0,788	0,561	0,276	0,783	0,217
Mg	r	-0,352	0,028	0,061	0,158	-0,185	0,138	0,082	0,110	0,197	-0,058
	p	0,078	0,893	0,766	0,440	0,366	0,503	0,690	0,593	0,334	0,779
AST	r	-0,020	-0,192	-,470**	-0,177	0,044	0,345	0,054	0,335	-,503**	-,406*
	p	0,915	0,309	0,009	0,350	0,818	0,062	0,779	0,070	0,005	0,026
ALT	r	0,023	-0,317	-,449*	0,112	0,123	0,196	-0,082	0,235	-0,317	-,458*
	p	0,902	0,088	0,013	0,555	0,519	0,299	0,666	0,211	0,087	0,011
Glukoz	r	0,059	-0,051	0,009	,423*	0,009	-0,098	0,031	-0,009	0,354	0,118
	p	0,759	0,787	0,962	0,020	0,962	0,608	0,869	0,961	0,055	0,535

Tablo 20. BPH hasta grubunda miRNA ekspresyon seviyelerinin hasta özellikleri ile korelasyon analizi – 2

BPH		miR 130b	miR 874	miR 595	miR 4490	miR 3120-5p	miR let-7c	miR 497	miR 346	miR 223	miR 146a
PSA	r	-0,172	0,105	-0,264	-,392*	0,064	-0,297	-,426*	-0,184	-0,010	0,020
	p	0,364	0,582	0,159	0,032	0,737	0,110	0,019	0,332	0,960	0,916
PV	r	0,270	-0,034	0,020	-0,027	-0,142	0,097	0,165	-0,171	-0,247	0,278
	p	0,150	0,857	0,916	0,886	0,455	0,611	0,385	0,366	0,188	0,137
Wbc	r	-0,045	-0,267	0,045	-0,211	0,238	0,293	0,242	,430*	0,192	0,255
	p	0,813	0,154	0,813	0,264	0,205	0,116	0,197	0,018	0,308	0,173
Neu	r	-0,010	-0,247	0,010	-0,245	0,210	0,254	0,181	0,355	0,123	0,322
	p	0,959	0,189	0,959	0,193	0,266	0,176	0,338	0,054	0,519	0,083
Lym	r	-0,146	0,070	-0,188	0,321	0,173	0,107	0,100	,369*	,517**	0,046
	p	0,442	0,714	0,320	0,084	0,361	0,575	0,600	0,045	0,003	0,809
Hgb	r	-0,185	0,137	-0,120	0,286	0,058	-0,039	-0,006	,374*	,520**	0,220
	p	0,327	0,471	0,526	0,125	0,763	0,838	0,977	0,042	0,003	0,242
Plt	r	-0,107	0,048	-0,052	-0,152	0,093	0,015	-0,091	-0,109	-0,126	0,130
	p	0,575	0,800	0,786	0,423	0,626	0,936	0,634	0,567	0,507	0,492
Kre	r	-0,141	0,129	-0,055	0,040	,428*	0,066	0,073	-0,081	-0,103	-0,062
	p	0,457	0,498	0,775	0,832	0,018	0,727	0,702	0,670	0,587	0,745

LDH	r	0,130	-0,177	0,237	0,003	0,262	0,121	-0,045	-0,345	-0,113	-0,048
	p	0,527	0,388	0,244	0,987	0,196	0,556	0,825	0,084	0,582	0,815
Alb	r	-0,009	-0,151	-0,037	,423*	-0,096	0,277	-0,082	0,025	0,233	-0,101
	p	0,961	0,427	0,848	0,020	0,615	0,138	0,667	0,897	0,215	0,597
Ca	r	0,110	0,021	-0,193	0,309	-0,092	0,311	-0,105	0,033	-0,124	0,013
	p	0,563	0,913	0,308	0,097	0,627	0,094	0,580	0,861	0,514	0,945
P	r	-0,045	-0,320	0,039	-0,213	-0,114	-0,346	-,398*	-0,197	-0,090	-0,163
	p	0,829	0,119	0,854	0,307	0,587	0,090	0,049	0,344	0,667	0,436
Mg	r	-0,116	-0,326	-0,128	0,124	-0,226	0,022	-0,297	0,046	0,316	0,177
	p	0,574	0,104	0,533	0,548	0,267	0,917	0,140	0,823	0,116	0,388
AST	r	0,131	0,133	0,002	0,138	0,198	-0,153	-,386*	0,095	0,108	-0,022
	p	0,489	0,482	0,993	0,468	0,294	0,419	0,035	0,618	0,569	0,907
ALT	r	-0,038	0,110	0,126	-0,216	0,145	-,389*	-0,260	0,093	0,000	-0,143
	p	0,841	0,562	0,508	0,252	0,444	0,034	0,165	0,623	0,999	0,452
Glukoz	r	0,224	0,014	0,351	-0,191	0,289	0,199	0,354	-0,054	-0,142	0,329
	p	0,233	0,943	0,057	0,311	0,121	0,293	0,055	0,776	0,455	0,076

1.8. Prostat Kanseri hastalarının miRNA ekspresyon seviyelerinin hasta özellikleri ile korelasyon analizi

PKa'lı hastalarda GS, ISUP, PSA, PV, WBC, LYM, NEU, PLT, HGB, LDH, kreatinin, albumin, Ca, P, Mg, AST, ALT, glukoz değerlerinin miRNA ekspresyonları ile karşılaştırıldığı korelasyon analizinde; PV ile miRNA-223 arasında negatif yönlü, HGB ile miRNA-223 ve miRNA-100 arasında pozitif yönlü, PLT ile miRNA-146a arasında pozitif yönlü, albümin ile miRNA-223 pozitif yönlü, Ca ile miRNA-30c ve miRNA-874 arasında pozitif yönlü, P ile miRNA-27b ve miRNA-874 arasında negatif yönlü, miRNA-622 arasında pozitif yönlü, Mg ile miRNA-497 ve miRNA-3120-5p arasında negatif yönlü, AST ile miRNA-497 arasında pozitif yönlü, ALT ile miRNA-622 arasında negatif yönlü, glukoz ile miRNA-130b, miRNA-3120-5p ve miRNA-497 arasında pozitif yönlü korelasyon tespit edilmiştir. Değerler Tablo 21 ve Tablo 22'de gösterilmiştir.

Tablo 21. Prostat kanseri hasta grubunda miRNA ekspresyon seviyelerinin hasta özellikleri ile korelasyon analizi – 1

Prostat Kanseri		miR 18b-5p	miR 30c	miR 26b	miR 19b-2-5p	miR 451	miR let-7i	miR 27b	miR 622	miR 195	miR 100
Gleason	r	0,009	-0,183	-0,030	0,155	0,028	-0,033	-0,271	-0,126	0,015	0,152
	p	0,964	0,332	0,875	0,413	0,885	0,864	0,147	0,508	0,937	0,422
ISUP	r	-0,002	-0,190	-0,029	0,143	0,035	-0,045	-0,276	-0,137	0,016	0,162
	p	0,991	0,314	0,880	0,450	0,853	0,813	0,140	0,471	0,935	0,392
PSA	r	-0,323	0,059	-0,093	0,324	-0,049	-0,082	-0,304	-0,126	0,005	0,229
	p	0,081	0,755	0,624	0,081	0,795	0,668	0,103	0,508	0,979	0,224
PV	r	-0,141	-0,168	0,054	0,228	0,011	-0,186	0,162	-0,118	0,227	-0,186
	p	0,456	0,376	0,779	0,226	0,952	0,326	0,393	0,533	0,228	0,326
Wbc	r	-0,078	0,020	0,069	0,043	0,149	0,250	-0,046	0,052	0,244	0,041
	p	0,683	0,915	0,716	0,821	0,432	0,182	0,811	0,784	0,193	0,831
Neu	r	0,030	-0,060	0,053	-0,098	0,115	0,262	-0,071	0,098	0,211	-0,044
	p	0,873	0,753	0,781	0,607	0,546	0,161	0,709	0,605	0,263	0,815
Lym	r	-0,319	0,230	0,170	0,332	0,212	0,043	0,140	-0,091	0,139	0,272
	p	0,086	0,221	0,370	0,073	0,260	0,820	0,459	0,633	0,462	0,146
Hgb	r	-0,131	0,123	0,004	0,125	-0,208	-0,322	-0,019	-0,089	-0,248	,393*
	p	0,491	0,516	0,985	0,510	0,271	0,082	0,921	0,641	0,187	0,032
Plt	r	0,127	0,164	0,011	-0,040	0,130	-0,004	-0,061	-0,173	-0,073	0,082
	p	0,505	0,386	0,955	0,835	0,494	0,985	0,747	0,360	0,701	0,666
Kre	r	0,099	-0,041	-0,181	0,044	0,044	-0,161	-0,218	-0,012	0,007	-0,141
	p	0,602	0,828	0,338	0,818	0,816	0,394	0,246	0,952	0,969	0,458
LDH	r	0,032	-0,179	-0,228	-0,023	-0,335	-0,078	-0,366	-0,046	-0,143	-0,342
	p	0,886	0,413	0,296	0,916	0,119	0,725	0,086	0,835	0,514	0,110
Alb	r	0,062	0,095	-0,176	0,027	0,131	-0,258	-0,119	0,122	-0,194	0,165
	p	0,746	0,618	0,353	0,889	0,490	0,169	0,530	0,522	0,304	0,385
Ca	r	-0,247	,441*	0,050	0,070	0,209	-0,260	0,071	0,079	-0,009	0,219
	p	0,188	0,015	0,793	0,714	0,268	0,165	0,709	0,680	0,962	0,246
P	r	0,296	-0,166	0,156	-0,198	0,323	0,201	-,562*	,564*	0,399	0,009
	p	0,233	0,510	0,537	0,430	0,191	0,423	0,015	0,015	0,101	0,971
Mg	r	0,293	-0,132	-0,203	-0,073	-0,009	0,047	-0,301	0,077	0,218	-0,135
	p	0,185	0,558	0,365	0,747	0,969	0,834	0,174	0,732	0,330	0,549
AST	r	-0,188	-0,251	-0,044	0,124	-0,051	0,001	-0,298	-0,287	0,070	0,004
	p	0,321	0,180	0,818	0,515	0,789	0,995	0,109	0,125	0,712	0,984
ALT	r	-0,111	-0,240	-0,294	0,151	-0,226	-0,157	-0,200	-,382*	-0,146	0,219
	p	0,559	0,202	0,115	0,427	0,229	0,406	0,289	0,037	0,442	0,245
Glukoz	r	-0,239	-0,030	-0,022	-0,155	-0,012	-0,157	0,241	0,050	-0,079	0,085
	p	0,202	0,876	0,906	0,413	0,952	0,407	0,200	0,793	0,677	0,656

Tablo 22. Prostat Kanseri hasta grubunda miRNA ekspresyon seviyelerinin hasta özellikleri ile korelasyon analizi – 2

Prostat Kaneri		miR 130b	miR 874	miR 595	miR 4490	miR 3120-5p	miR let-7c	miR 497	miR 346	miR 223	miR 146a
Gleason	r	0,112	0,044	0,067	-0,077	-0,092	-0,185	0,336	0,061	-0,207	-0,106
	p	0,556	0,818	0,724	0,684	0,629	0,329	0,070	0,749	0,273	0,578
ISUP	r	0,111	0,042	0,068	-0,080	-0,113	-0,201	0,321	0,060	-0,202	-0,108
	p	0,559	0,824	0,721	0,675	0,554	0,287	0,084	0,754	0,285	0,570
PSA	r	0,103	-0,011	0,204	-0,045	0,008	0,044	0,288	-0,170	-0,278	-0,029
	p	0,588	0,955	0,278	0,814	0,967	0,818	0,123	0,369	0,137	0,880
PV	r	0,231	0,028	0,070	0,103	0,079	-0,122	0,186	0,002	-,496**	-0,111
	p	0,220	0,885	0,714	0,588	0,678	0,522	0,326	0,992	0,005	0,559
Wbc	r	-0,040	0,102	-0,170	0,062	-0,015	0,082	0,136	0,041	-0,280	0,141
	p	0,835	0,590	0,369	0,746	0,936	0,668	0,472	0,829	0,134	0,456
Neu	r	-0,053	-0,035	-0,187	0,033	-0,059	0,077	0,054	-0,003	-0,324	0,080
	p	0,780	0,855	0,323	0,862	0,756	0,688	0,777	0,986	0,081	0,676
Lenf	r	0,026	0,303	0,079	0,264	0,076	0,250	0,185	-0,037	0,054	0,085
	p	0,893	0,104	0,677	0,159	0,689	0,183	0,327	0,847	0,777	0,656
Hb	r	0,008	0,021	-0,129	-0,048	-0,048	0,044	-0,035	-0,003	,397*	0,052
	p	0,965	0,913	0,497	0,802	0,802	0,818	0,855	0,989	0,030	0,786
Plt	r	-0,042	0,310	-0,323	0,083	-0,166	-0,002	-0,093	0,067	-0,231	,371*
	p	0,824	0,096	0,082	0,664	0,382	0,990	0,627	0,724	0,219	0,043
Kre	r	-0,294	0,044	-0,221	-0,237	-0,128	-0,049	-0,122	0,106	-0,184	0,156
	p	0,114	0,816	0,240	0,208	0,502	0,798	0,522	0,577	0,330	0,410
Ldh	r	-0,166	-0,192	-0,151	-0,331	-0,407	-0,180	-0,340	0,095	0,193	-0,223
	p	0,450	0,379	0,492	0,123	0,054	0,410	0,112	0,667	0,378	0,307
Alb	r	-0,005	0,290	-0,060	0,161	0,157	-0,086	-0,047	0,034	,376*	0,275
	p	0,979	0,120	0,751	0,396	0,409	0,652	0,804	0,859	0,041	0,142
Ca	r	0,108	,366*	0,109	0,359	0,321	0,303	0,352	0,119	0,109	0,342
	p	0,569	0,047	0,566	0,051	0,084	0,103	0,056	0,533	0,566	0,064
P	r	-0,226	-,475*	-0,257	-0,077	-0,249	-0,032	-0,377	0,108	0,120	0,253
	p	0,367	0,046	0,303	0,760	0,320	0,900	0,123	0,669	0,636	0,311
Mg	r	-0,229	-0,137	-0,337	-0,007	-,460*	-0,225	-,565**	0,085	-0,066	0,086
	p	0,306	0,542	0,125	0,974	0,031	0,313	0,006	0,708	0,772	0,704
AST	r	-0,122	0,116	0,020	-0,060	-0,075	-0,208	,397*	0,333	-0,230	-0,284
	p	0,521	0,541	0,917	0,752	0,696	0,269	0,030	0,073	0,222	0,128
ALT	r	-0,054	0,038	-0,175	-0,029	-0,210	-0,293	0,241	0,231	0,045	-0,187
	p	0,778	0,843	0,354	0,880	0,266	0,116	0,199	0,220	0,814	0,322
Glukoz	r	,619**	0,182	0,107	0,208	,375*	0,059	,412*	-0,151	-0,128	0,131
	p	0,000	0,336	0,575	0,270	0,041	0,758	0,024	0,424	0,501	0,490

TARTIŞMA

PKa, tüm dünyada erkeklerde en sık görülen ikinci kanser türüdür ve kansere bağlı ölümlerde beşinci sırada yer almaktadır (1,2). BPH ise erkeklerde sık görülen diğer prostat hastalıklarından biridir. PSA'nın ilk kez 1979'da insan serumunda gösterilmesinden bu yana hızlı gelişmeler olmuştur. 1992'den beri tarama programlarında PSA kullanılmaktadır, böylece daha erken evrelerde PKa tanısı konulmaktadır. PSA testi PKa taramalarında yaygın olarak kullanılsa da önemli kısıtlılıklara sahiptir. PSA hastalığa özgü olmayıp organa özgü prostata spesifik olduğundan, BPH, akut veya kronik prostatit, prostat infarktı, üretral girişimler, travma, ejakülasyon gibi pek çok durumda serum PSA değerleri artış göstermektedir. PKa tanısında serum PSA düzeyleri ölçümünün tanısal yeterliliğinin sınırlı olması, PKa tanısı için yeni biyobelirteç arayışlarına hız kazandırmıştır. 2000'li yılların başından itibaren kanserle ilişkileri kurulan miRNA'lar PKa tanısında biyobelirteç adayları arasında yer almaktadır.

MiRNA'lar yaklaşık 20-22 nükleotid uzunluğunda, post-transkripsiyonel seviyede gen ekspresyonunu kontrol eden ve kodlanmayan RNA molekülleridir. MiRNA'lar nükleusta sentezlendikten sonra sitoplazmaya aktarılarak, mRNA'ya bağlanıp, eşleşmenin düzeyine göre translasyonun baskılanması ya da mRNA'nın parçalanması yoluyla protein sentezini ve dolayısıyla gen ifadesini düzenleyen RNA molekülleridir (167). Tümör hücrelerinin farklılaşması, proliferasyonu, anjiyogenez, apoptozis ve tümörün migrasyon ve progresyonunda rol almaktadır (168,169). MiRNA'ların çeşitli araştırmalarla meme, lenfoma, beyin, akciğer, prostat ve hepatoselüler karsinom gibi solid organ tümörlerinde farklı ekspresyonlar gösterdikleri saptanmıştır (170). Tümör dokusunda az eksprese olan miRNA'ların, tümör baskılayıcı olarak işlev gördükleri ve hücre farklılaşmasını düzenleyerek kanser gelişimini engelledikleri saptanırken, aşırı eksprese olan miRNA'ların ise onkogen olarak işlev gördükleri ve kanser gelişiminde rol oynadıkları gösterilmiştir (171). Spesifik miRNA'ların tümörlerde farklı şekilde eksprese edilmesi miRNA ekspresyon paternlerinin malign ve normal dokular arasında ayırım yapabildiğini düşündürmektedir (172,173).

MiRNA'ların kanserle ilişkisi ilk olarak Calin ve ark. tarafından 2002 yılında KLL hastalarında miR-15a ve miR-16-1'in downregülasyonunun gösterilmesiyle ortaya konulmuştur (174). Bu tarihten itibaren dokular, hücre hatları ve dolaşımda yer alan miRNA'lar üzerinde yapılan çalışmalarda, çeşitli kanser türlerindeki rolleri ortaya konulmaya çalışılmıştır (175). 2008 yılında Lawrie ve ark. kanser tanısı, tedavi, takibi ve prognoz tahmininde serumdaki miRNA'ların invaziv olmayan diagnostik belirteçler olabileceği gerçeğini ilk kez tanımladılar ve miRNA-155, miRNA-210 ve miRNA-21' in ekspresyon seviyelerinin diffüz büyük B hücreli lenfoma hastalarının serumunda normal kontrollerden önemli derecede daha yüksek olduğunu buldular (176). Mitchell ve ark. ise PKa'da miR-141'in serumdaki seviyelerinin arttığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, miRNA'ların oda ısısında 24 saat inkübasyon sonrası serumdaki seviyelerinin değişmediği, çoklu dondurma ve çözündürme reaksiyonlarına karşı dirençli oldukları ve bu özellikleri nedeniyle stabil bir biyobelirteç olabilecekleri belirtilmiştir (176,177). PKa, dolaşımdaki miRNA'ların kan bazlı biyobelirteçler olarak potansiyelinin oluşturulması için bir hastalık modeli olarak kullanılan ilk kanser türüdür (177). Mitchell ve ark. çalışmasından bu yana, birçok çalışma dolaşımdaki miRNA'ları incelemiştir ve bunların PKa gelişimi ve ilerlemesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Dolaşımdaki miRNA'ların kandaki kayda değer stabiliteleri ve kanserlerde karakteristik ekspresyonları nedeniyle tanısız veya prognostik potansiyele sahip olduklarını gösteren kanıtlar artmaktadır (178-180).

Çalışmamızda BPH ve PKa'lı hasta serumlarında literatürde PKa ile ilişkisine yönelik çalışmalar bulunan miRNA'lardan miR-18b-5p, miR-30c, miR-26b, miR-19b-2-5p, miR-451, miR-let-7i, miR-27b, miR-622, miR-195, miR-100, miR-130b, miR-874, miR-595, miR-4490, miR-3120-5p, miR-let-7c, miR-497, miR-346, miR-223, miR-146a'nın serumdaki düzeylerinin tanısız yeterliliklerinin araştırılması amaçlanmıştır. PKa ve BPH grubundaki ekspresyon kantitasyonları hesaplanmış ve aralarındaki fark istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda BPH ve PKa grupları arasında yirmi miRNA'nın da serum seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Ayrıca ekspresyon kantitasyon oranları serum PSA, ISUP ve GS verileri ile karşılaştırılmıştır. miRNA ekspresyon düzeyleri ile serum PSA seviyeleri, ISUP ve GS arasında bir korelasyon olmadığı görülmüştür.

Literatürde yer alan konu ile ilgili çalışmalarda bizim bulgularımızla benzer çalışmalar olduğu gibi, bizim bulgularımıza zıt olan çalışmalarda yer almaktadır. miR-100, PKa dokusunda yaygın olarak downregüle edildiği bildirilen miRNA'lar arasındadır (181). miR-99 ailesinin bir üyesi olan miR-100, PKa'da hücre döngüsü kontrolünü bozarak, SMARCA5, BAZ2A ve THAP2'yi downregüle ederek pRb yolu boyunca hücre proliferasyonunu artırarak ve genomik dengesizliği teşvik ederek bir oncomiR görevi görmektedir. Ayrıca mTOR yolunu downregüle etmek için diğer faktörlerle işbirliği yaparak bir tsmiR görevi görmektedir. Aynı kanser tipinde miR-100'ün ekspresyon seviyeleri farklı olabilir. Bu durum, kanser hücre hatlarında, dokularında ve plazmada elde edilen tümör örnekleriyle ilgilidir. Tümör oluşumunda miR-100'ün farklı rolleri, tümör tiplerine ve farklı hücrelerdeki hedef genlerine bağlı olabilir. Son birkaç yıl içinde, kanser teşhisinde miR-100'ün rolleri giderek daha fazla rapor edilmektedir (182). Bizim çalışmamızda ise BPH grubunda 6 hastada (%20) hastada miR-100'ün ekspresyon artışı olurken 24 hastada (%80) ekspresyon seviyeleri azalmıştır. PKa grubunda ise 28 hastada (%93,3) ekspresyon artışı olurken 2 hastada (%6,67) ekspresyon seviyesi azalmıştır. İki grup arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,0001$).

miR-100'ün PKa'da dolaşımdaki seviyelerinin değerlendirildiği bazı çalışmalar ise bizim çalışmamızla aynı yönde bulgular içermektedir. Al-Qatati ve ark. 79 tedavi naif PKa hastası ve 33 sağlıklı grup arasında yaptığı çalışmada 27 upregüle ve 2 downregüle plazma miRNA'sı tespit edilmiştir. Bu çalışmada miR-100 bizim çalışmamızla uyumlu bir şekilde upregüle bulunmuştur (183). Leite ve ark. çalışmasında, yüksek dereceli lokalize PKa'lı hastalarda (ort. GS=8.6, pT3) androjen bağımsız ve ileri derecede metastatik olan hastalara göre miR-let7c, miR-100 ve miR-218 ekspresyon düzeylerinde anlamlı artış bulunmuştur (184). Ayrıca, 25 metastatik PKa hastası ve 25 sağlıklı grubun serum örnekleri ile yapılan Mitchell ve ark. çalışmasında, metastatik hasta grubunda miR-100, miR-125b, miR-141, miR-143 ve miR-296 ekspresyon düzeylerinde artış belirlenmiştir (177). Leite ve ark. yaptıkları diğer çalışmada miR-100'ün lokalize PKa'da oncomiR rolünü doğrulamıştır, THAP2'yi downregüle ederek ve böylece pRb yolu boyunca hücre proliferasyonunu arttırdığını göstermiştir. Yüksek dereceli lokalize PKa'dan metastaza geçiş sırasında miR-100 ekspresyonunun azaldığını göstermiştir. Bununla

birlikte, tam tersine, daha yüksek miR-100 ekspresyonu olan hastaların radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nüks geçirmeye daha yatkın olduğu saptanmıştır (185).

McDonald ve ark. tarafından 46-86 yaşları arasında düşük dereceli 40 PKa hastası (GS 6 veya 7 (3 + 4) ve serum PSA <20 ng / mL) ve yüksek dereceli (GS \geq 7 (4 + 3) ve serum PSA \geq 20 ng / mL) 26 PKa hastasından oluşan toplam 66 hastada yapılan çalışmada yüksek dereceli PKa grubu düşük dereceli PKa grubu ile kıyaslandığında daha düşük miR-28, miR-100, miR-942 ve miR-28-3p ifadeleri ve daha yüksek miR-708, miR-1298, miR-886-3p, miR-374, miR-376c, miR-202, miR-128a ve miR-185 ekspresyon düzeyleri saptanmıştır (186).

miR-100'ün PKa hastalarının kanında (plazma ya da serum) ve dokularında kontrol grubuna kıyasla düşük tespit edildiği bazı çalışmalar da vardır. Porkka ve ark. yaptığı çalışmada, 5 tedavi naif PKa, 4 hormon dirençli PKa, 4 BPH grupları arasında 14 upregüle ve 37 downregüle plazma miRNA'sı tespit edilmiştir. 37 miRNA'nın yirmi ikisi, tüm karsinom örneklerinde (tedavi edilmemiş ve hormon refrakter) azalmış ekspresyon gösterirken, 15 tanesi (miR-19b, miR-26b, miR-27b, miR-30c, miR-100, miR-let-7f, miR-22, miR-27a, miR-29a, miR-30a-5p, miR-141, miR-148a, miR-205, miR-30b, miR-29b) BPH örneklerine kıyasla sadece hormona dirençli karsinomlarda downregüle olarak saptanmıştır (187). Tong ve ark. çalışmasında T2a/b, erken nüksü olan ve nüks olmayan evrelerdeki kanser hastalarından alınan 40 prostatektomi numunesinin miRNA ekspresyon profili incelenmiştir. Beş miRNA (miR-23b, miR-100, miR-145, miR-221 ve miR-222) seviyesinin malign dokularda önemli ölçüde downregüle olduğunu belirtmişlerdir (188).

Yukarıda bahsedilen çalışmalara bakıldığında miR-100'ün dolaşımında downregüle olarak tespit edildiği hasta gruplarının, genellikle yüksek dereceli/metastatik/kastrasyon dirençli PKa hastalarından oluştuğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda yüksek riskli hasta grubu sayısı azdır ve PKa grubunda metastaz değerlendirilmemiştir. Hastaların kanlarını alma zamanı itibariyle tedavi görmemiş, medikal kastrasyona tabi tutulmamış ve dolayısıyla kastrasyona direnç geliştirdiği söylenemeyecek hastalardan oluşmaktadır. Çalışmamızda miR-100'ü PKa grubunda upregüle saptamamızın nedeni, miR-100'ün PKa'da ileri evre ya da metastaz

aşamasında ekspresyonunun azaldığı ihtimaline bağlanabilir. Nitekim, bu görüşümüzü destekleyen bazı bulgular Wang ve ark. yaptığı çalışmada sunulmuştur. miR-100 kaybının, RISC çekirdek efektör proteini olan AGO2 ekspresyonunu upregüle ederek göç, invazyon, EMT ile PKa hücrelerinin metastatik yeteneğini arttırdığını göstermiştir. EMT, çoğalan hücreleri hareketli bir duruma geçirerek kanser hücrelerinin metastaz yapmasına izin vermektedir. Shimamura ve ark. EMT ile ilişkili sistem değişikliklerini inceleyerek daha yüksek miR-100 ekspresyonunun E-kaderin ekspresyonunu önemli ölçüde azaltabildiğini ve EMT'nin morfolojik değişikliklerini indükleyebildiğini bulmuşlardır (182).

Literatürde, kandaki seviyelerinin değerlendirildiği çalışmalarda miR-18b-5p'nin ekspresyon seviyesinde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda, miR-18b-5p'nin serumdaki seviyeleri açısından PKa ve BPH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p = 0,0001$). BPH grubunda 3 hastada (%10) hastada miR-18b-5p'nin ekspresyon artışı olurken 27 hastada (%90) ekspresyon seviyeleri azalmıştır. PKa grubunda ise 27 hastada (%90) ekspresyon artışı olur iken 3 hastada (%10) ekspresyon seviyesi azalmıştır.

MiR-18b, altı farklı miRNA tarafından oluşturulan miR-17-92 kümesinin paralogu olan miR-106a-363 kümesi içinde X kromozomunda bulunur. Önceki raporlar, bu iki küme tarafından kodlanan miRNA'ların onkogenler olarak işlev görebileceğini göstermiştir. MiR-18b'nin hepatoselüler karsinom, mide kanseri, nazofaringeal karsinom, meme kanseri, over kanseri ve akciğer adenokarsinomları gibi birçok kanser türünde farklı şekilde eksprese edildiği gösterilmiştir (189). MiR-18b'nin kanserdeki rolü hakkında verilerin artmasına rağmen, fizyolojik fonksiyonu hala belirsizliğini korumaktadır ve kanserde tespit edilen miR-18b hedeflerinin sayısı azdır (190).

MiRNA'ların PKa ilerlemesindeki rolünü daha iyi anlamak için, ilk olarak PKa'da önemli ölçüde farklı şekilde ifade edilen miRNA'ları üç veritabanı (TCGA, GSE21036 ve GSE76260) incelendiğinde 16 miRNA (hsa-miR-32, hsa-miR-19a, hsa-miR-18b, hsa-miR-96, hsa-miR-183, hsa-miR-130b, hsa-miR-182, hsa-miR-18a, hsa-miR-375, hsa-miR-106a, hsa-miR-106b, hsa-miR-425, hsa-miR-17, hsa-miR-25, hsa-miR-93, ve hsa-miR-200c) upregüle ve 13 miRNA (hsa-miR-100, hsa-miR-23a, hsa-miR-29a, hsa-miR-23b, hsa-miR-27b, hsa-miR-378, hsa-miR-221, hsa-

miR-222, hsa-miR-152, hsa-miR-205, hsa-miR-379, hsa-miR-136 ve hsa-miR-452) downregüle bulunmuştur (191).

Cochetti ve ark. tarafından PKa'lı 64 hasta ile BPH'lı 60 hastanın karşılaştırıldığı çalışmada bazı miRNA (let-7c, let-7e, let-7i, miR-26a-5p, miR-26b-5p, miR-24-3p, miR-23b-3p, miR-27-b-3p, miR-106a-5p, miR-20b-5p, miR-18b-5p, miR-19b-2-5p, miR-363-3p, miR-497, miR-195, miR-25-3p, miR-30c-5p, miR-622, miR-874-3p, miR-346 ve miR-940) ekspresyon düzeylerine bakılmış, let-7c, let-7e, let-7i, miR-26a-5p, miR-26b-5p, miR-18b-5p ve miR-25-3p'nin PKa hastalarını, BPH'dan ayırt edebildiğini tespit etmişlerdir. miR-18b-5p ekspresyon seviyesi downregüle saptanmıştır ve PKa'yı tahmin etmek için en yüksek özgüllüğü göstermiştir. GS ile miRNA ekspresyon seviyeleri arasında bir korelasyon olduğu bildirilmiştir; miR-363-3p, miR-26a-5p, miR-26b-5p, miR-106a-5p, miR-18b-5p, miR-25-3p ve let-7i, malignitede artışla birlikte ekspresyonda azalmıştır. MiR-18b-5p ve miR-25-3p GS7 hastalarında GS6 hastalarına göre anlamlı olarak azalmış olarak saptanmıştır ve düşük riskli hastaları orta riskli hastalardan ayırt edebilmiştir (192). Bizim çalışmamızda da miR-18b-5p ekspresyon seviyesi ile serum PSA, ISUP, GS arasında korelasyon ilişkisi görülmemiştir. Çalışmamızın Cochetti ve ark. çalışması ile farklılıklar taşıması, PKa'nın farklı ırk gruplarında heterojenliğine ve çalışmamızdaki nispeten küçük örneklem büyüklüğüne bağlı olabileceğini düşündürmektedir. MiR-18b'nin PKa'da kullanıma yönelik daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

MiR-30c, çeşitli kanser türlerinde araştırılmıştır. MiR-30c ekspresyon seviyeleri, over kanseri, mezotelyoma, primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma dahil olmak üzere farklı tümörlerde sıklıkla artmaktadır, ancak meme kanseri, renal hücreli karsinom, prostat kanseri ve mesane kanserinde azalmaktadır. (193). Literatürde yer alan çalışmalara baktığımızda birçok çalışma PKa'da miRNA-30c'nin serum seviyelerinin downregüle olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalara baktığımızda, Chen ve ark. Çin popülasyonunda sağlıklı bireyler ile BPH'lı bireylerden prostat kanserlileri ayırmak için içlerinden bir tanesi miRNA-30c olan 5 miRNA'lık bir panel oluşturmuşlardır. PKa hastalarında miR-30c'nin plazma düzeylerinin sağlıklı kontrolleri ve BPH hastalarına kıyasla azaldığını göstermişlerdir. Bu panelin çalışma duyarlılığı %61-90 arasında, özgüllüğü %57-75

arasında bulunmuştur. Ayrıca miR-30c'nin 0.818 AUC'si ile dolaşımdaki miRNA (let-7c, let-7e, miR-30c, miR-662 ve miR-1285) paneli arasında PKa için en iyi biyobelirteç olduğunu ortaya çıkarmışlardır (194).

Mihelich ve ark. tarafından yapılan, 50 BPH'lı, GS'ye göre 50 düşük riskli ve 50 yüksek riskli hastada miRNA'ların serumdaki seviyelerinin araştırıldığı çalışmada, miR-30c ve miR-223'ün serum seviyeleri, yüksek riskli PKa grubunda BPH'a ya da düşük riskli PKa grubuna kıyasla önemli oranda downregüle olarak tespit edilmiştir (195). Kachakova ve ark. tarafından 59 PKa'lı hasta, 16 BPH'lı hasta ve 11 asemptomatik genç erkekten (ortalama yaş 27) oluşan kontrol grubundan alınan plazma örneklerinde gerçekleştirilen çalışmada let-7c ve miR-30c ekspresyon seviyeleri PKa'da BPH'a kıyasla downregüle olarak tespit edilmiştir (193). Moltzahn ve ark. tarafından PKa'da bir skorlama sistemi olan CAPRA skoruna göre 12 düşük riskli, 12 orta riskli, 12 yüksek riskli ve 12 sağlıklı kontrolün serumları kullanılarak yapılan çalışma sonucunda, miR-30c'nin serum seviyeleri, tüm risk grubundaki kanserli hastalardan oluşan grupta sağlıklı kontrollere kıyasla downregüle olarak tespit edilmiştir. Ekspresyon düzeyi, hem sağlıklı kontrollere hem de metastatik hastalığa göre düşük ve orta riskli gruplarda azalmıştır (196).

Zhu ve ark. tarafından 187 PKa olgusunun kanser dokuları ve tümöre komşu sağlıklı dokularından yapılan çalışmada, miR-30c ve miR-29b ekspresyon düzeylerinin, PKa hastalarında (2.84 ± 0.57) parakanser dokulardakinden (5.24 ± 0.42) ($p < 0.05$) anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir (197). Porkka ve ark., let-7c ve miR-30c'nin PKa hastalarının dokularında BPH hastalarının dokularına kıyasla azalmış ekspresyonu olduğunu göstermiştir (187). PKa dokularında miR-30c'nin downregülasyonu diğer bazı çalışmalarda da gözlenmiştir (198-200). Ek olarak, PKa doku ve hücrelerinde let-7c ve miR-30c'nin downregülasyonunun metastatik hastalık ve androjene bağımlı PKa ile ilişkili olduğu bulunmuştur (200). Ling ve ark. tarafından yapılan çalışmada 103 hastanın tümör dokuları ve bitişik dokularından yapılan çalışmada, miR-30c, bitişik prostat dokularındakine kıyasla PKa dokularında downregüle edilen miRNA'lardan biri olarak bulunmuştur (2.09 kat, $p = 0.016$). Ayrıca, bu sonuçlarını doğrulamak için yapılan diğer çalışmada, 103 PKa dokusunda ve 28 benign prostat dokusuna kıyasla miR-30c ekspresyonunda önemli bir azalma tespit edilmiştir. MiR-30c ekspresyon

seviyelerinin downregülasyonu, GS yüksek ($p = 0.009$), ileri patolojik evre ($p = 0.016$) ve biyokimyasal rekürrens ($p = 0.034$) ile ilişkili bulunmuştur. Ancak, miR-30c ekspresyonu ile preoperatif PSA düzeyleri ve cerrahi sınır dahil diğer özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (201,202). Bizim çalışmamızda da miR-30c ekspresyon seviyesi ile serum PSA, ISUP, GS arasında korelasyon ilişkisi saptanmamıştır. Doku hsa-miRNA-203 ve hsa-miR-30c profillerinin PKa tespiti ve ilerlemesi için potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmak için retrospektif bir vaka kontrol çalışmasında PKa dokusu ile normal doku arasındaki ortalama hsa-miR-30c ekspresyonundaki farkın anlamlı olduğunu göstermektedir. Hsa-miR-30c'nin tümör dokularındaki ekspresyon seviyesi normal dokulardakinden önemli ölçüde düşük bulunmuştur ($p < 0.001$) (203).

Çalışmamızda miRNA-30c PKa'lı hastalarında BPH hastalarına kıyasla upregüle saptanmıştır. BPH grubunda 3 hastada (%10) hastada miR-30c'de ekspresyon artışı olurken 27 hastada (%90) ekspresyon seviyeleri azalmıştır. PKa grubunda ise 22 hastada (%73,33) ekspresyon artışı olur iken 8 hastada (%26,67) ekspresyon seviyesi azalmıştır. İki grup arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p = 0,0001$). Literatürde yer alan konu ile ilgili bizim bulgularımızla farklı çalışmalar olduğu gibi bizim bulgularımızla örtüşen çalışmalar da bulunmaktadır. Volinia ve ark. ve Al-Qatati ve ark. yaptığı çalışmada bizim çalışma sonuçlarımızla benzer şekilde miR-30c ekspresyonu upregüle sonuçlanmıştır. 2006 yılında Volinia ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 56 adet PKa'lı dokuyu da içeren 363 primer tümör dokusu ve 177 normal doku örneği üzerinde 228 miRNA'nın düzeyleri araştırılmıştır. PKa'lı dokularda 39 miRNA (let-7d, let-7i, miR-101-1, -106a, -124a-1, -135-2, -146, -148, -16-1, -17-5p, -181b-1, -181b-1, -184, -187, -191, -195, -196-1, -196-1, -197, -198, -199a-1, -199a-2, -203, -206, -20a, -21, -214, -223, -25, -26a-1, -27a, -29a, -29b-2, -30c, -32, -34a, -92-2, -93-1, -95) upregüle olarak tespit edilirken, 6 miRNA (let-7a-2, miR-128a, -218-2, -29a, -149, -24-1) downregüle olarak tespit edilmiştir (149). Al-Qatati ve ark. yaptığı 79 tedavi naif-PKa hastası ve 33 sağlıklı grup arasında yapılan çalışmada 27 upregüle ve 2 downregüle plazma miRNA'sı tespit edilmiştir. Bu çalışmada miRNA'lerden miR-let-7c, miR-26b, miR-30c, miR-100 ve miR-195'te upregülasyon saptanmıştır (183).

Başka bir çalışmada da prostat kanser dokusunda artan ekspresyon düzeyi gösteren 34 önemli miRNA bulunmuş olup bunlardan birisi de miRNA-30c'dir (204). MiRNA'ların tümör dokusunda ve kanda ekspresyon düzeyleri birbirinden farklı olabileceği gibi bu değerlendirmelerin hem prostat dokusunda hem de serumda ayrı ayrı yapılması bu çalışmaları daha değerli kılacaktır.

MiR-26b'nin mesane kanseri, meme kanseri, hepatosellüler karsinom ve oral kavite gibi çeşitli kanser türlerinde downregülasyonu ve tümör baskılayıcı rolleri bildirilmiştir. PKa'da miRNA'ların rolü ile ilgili geçmiş çalışmalar, miRNA-26a ve miRNA-26b'nin kanser dokularında önemli ölçüde downregüle edildiğini ortaya koymuştur. Kato ve ark. yaptığı çalışmada miR-26a veya miR-26b'nin PKa hücre invazyonunu önemli ölçüde inhibe ettiği bulunmuştur. Gen ekspresyon verileri analizinde, La ile ilişkili protein 1'i (LARP1) kodlayan genin miR-26a ve miR-26b regülasyonunun varsayılan bir aday olduğu gösterilmiştir. Ayrıca LARP1'in hem miR-26a hem de miR-26b'nin doğrudan bir hedefi olduğunu ortaya çıkarmıştır. PKa klinik örneklerinde aşırı LARP1 ekspresyonu ve LARP1'in kanser hücresi göçünü inhibe ettiği gözlenmiştir. Bu nedenle LARP1, PKa hücrelerinde bir onkogen olarak işlev görmektedir. Tümör baskılayıcı miR-26a ve miR-26b kaybının, onkojenik LARP1'in doğrudan regülasyonu ile PKa'da kanser hücresi invazyonunu arttırdığını düşündürmektedir (205). He ve ark. tarafından Çinli hasta grubunda 4 PKa'lı doku ve bu dokuların komşu normal dokularının kullanıldığı çalışmada, miR-30c ve miR-26b PKa'da downregüle olarak tespit edilmiştir (206).

Cochetti ve ark. tarafından PKa'lı 64 hasta ile BPH'lı 60 hastanın karşılaştırıldığı çalışmada ekspresyon düzeylerine bakılan 23 miRNA'dan let-7c, let-7e, let-7i, miR-26a-5p, miR-26b-5p, miR-18b-5p ve miR-25-3p, PKa hastalarını, BPH'dan ayırt edebildiğini tespit etmişlerdir. miR-26b-5p ekspresyon düzeyi downregüle saptanmış olup, malignitede artışla birlikte ekspresyonda azalmıştır. Hastalar GS'ye göre tabakalandırıldığında, miR-26b-5p, hem pGS6 hem de GS7'yi GS8'den ayırt edebilmiştir, ancak GS7'den GS6 ayırt edememiştir. MiR-26a-5p ve miR-26b-5p, düşük riskli hastaları hem orta hem de yüksek riskli hastalardan ayırt edebilmiştir (192). Bizim çalışmamızda ise miR-26b ekspresyon seviyesi ile serum PSA, ISUP, GS arasında korelasyon ilişkisi saptanmamıştır. Moltzahn ve ark. tarafından yapılan çalışmada, PKa'da bir skorlama sistemi olan CAPRA skoruna göre

12 düşük riskli, 12 orta riskli, 12 yüksek riskli ve 12 sağlıklı kontrolün serumları kullanılarak yapılan çalışma sonucunda 10 miRNA (miR-20b, -24, -26b, -30c, -93, -106a, -223, -874, -1207-5p ve -1274a) sağlıklı ve tüm malign numuneler arasında önemli ölçüde farklı saptanmıştır. Dört tanesi kanser grubunda (miR-223, miR-26b, miR-30c ve miR-24) downregüle ve altı tanesi (miR-20b, miR-874, miR-1274a, miR-1207-5p, miR-93 ve miR-106a) upregüle tespit edilmiştir. İki miRNA (miR-26b, -30c), hem sağlıklı kontrollere hem de metastatik hastalığa göre düşük ve orta riskli gruplarda azalmıştır (196).

Al-Qatati ve ark. yaptığı 79 tedavi naif-PKa hastası (25 yüksek riskli, 54 orta riskli) ve 33 sağlıklı grup arasında yapılan çalışmada miR-26b upregüle saptanmış olup çalışmamızı destekler niteliktedir (183).

Bizim çalışmamızda ise BPH grubunda 2 hastada (%6,67) hastada miR-26b'de ekspresyon artışı olurken 28 hastada (%93,33) ekspresyon seviyeleri azalmıştır. PKa grubunda ise 25 hastada (%83,33) ekspresyon artışı olur iken 5 hastada (%16,67) ekspresyon seviyesi azalmıştır. İki grup arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,0001). Sonuçlarımız daha önceki çalışma sonuçları ile farklılıklar taşımakta olup PKa'da miR-26b ekspresyon seviyesinde artış gözlemledik. Bu durum hasta sayısının az ve heterojen olmasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

MiR-19 ailesi (miR-19a ve miR-19b), miR-17-92 kümesinin anahtar onkojenik bileşenleridir. Aynı zamanda, miR-17-92 kümesi çeşitli solid tümörlerde aşırı eksprese edilir, bu nedenle 'Onkogen' olarak kabul edilir (207).

Literatürdeki çalışmalarını incelediğimizde, Kumar ve ark. yaptığı çalışmada, miR-23b, miR-19b, miR-26a ve miR-92a'nın PKa hücrelerinde PTEN'i doğrudan düzenlediği gösterilmiştir. PTENP1 kaybı, PTEN'in miR-19b/20a aracılı baskılanmasını arttırmakta böylece tümör gelişimini desteklemektedir (181). Bir çalışmada ise miR-19b'nin aşırı ekspresyonunun, PI3K/AKT yolunu düzenleyerek PKa hücrelerinin hücre proliferasyonunu aktive ettiği bildirilmiştir (208). Benzer şekilde Martens-Uzunova ve ark. tarafından TURP-normal ve TURP-PKa grubu arasında yapılan çalışmada, miR-19b ekspresyon düzeylerinde artış saptanmıştır (209).

Zhang ve ark. yaptığı çalışmada, 30 BPH ve 5 sağlıklı kontrol grubu arasında 8 miRNA (miR-96-5p, miR-1271-5p, miR-21-3p, miR-96-5p, miR-181a-5p, miR-143-3p, miR-4428 ve miR-106a-5p) upregüle, 8 miRNA (miR-16-5p, miR-19b-5p, miR-940, miR-25, miR-486-3p, miR-30a-3p, miR-7c ve miR-191) downregüle tespit edilmiştir. BPH'lı hastalarda miR-16-5p, miR-19b-5p, miR-940 ve miR-25 dahil 15 miRNA'nın ekspresyon seviyeleri, sağlıklı kontrollere kıyasla BPH'lı hastalarda azalmıştır (210). Porkka ve ark. yaptığı çalışmada, 5 tedavi naif PKa, 4 hormon dirençli PKa, 4 BPH grubu arasında 37 miRNA'nın yirmi ikisi, tüm karsinom örneklerinde (tedavi edilmemiş ve hormon refrakter) azalmış ekspresyon gösterirken, 15 tanesi (miR-19b, miR-26b, miR-27b, miR-30c, miR-100, miR-let-7f, miR-22, miR-27a, miR-29a, miR-30a-5p, miR-141, miR-148a, miR-205, miR-30b, miR-29b) BPH örneklerine kıyasla sadece hormona dirençli karsinomlarda downregüle tespit edilmiştir. Yazarlar, let-7f, miR-19b, -184 ve -198'in ekspresyonunun ileri hastalık ile ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir (187).

MiR-19b'nin PKa'da ekspresyon düzeylerinin arttığını veya azaldığını gösteren pek çok çalışma olduğu gibi Cochetti ve ark. çalışmasında ekspresyon seviyesi kayda değer değişiklik göstermezken, Mitchell ve ark. yaptığı çalışmada ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. Cochetti ve ark. tarafından PKa'lı 64 hasta ile BPH'lı 60 hastanın karşılaştırıldığı çalışmada miR-19b-5p ekspresyon seviyesi kayda değer değişiklik göstermemiştir (192). Aynı şekilde Mitchell ve ark. 25 metastatik PKa hastası ve 25 sağlıklı erkeklerin serum örnekleri ile yaptığı çalışmada, miR-19b'nin serum seviyesinde vakalar ve kontroller arasında önemli ölçüde farklılık saptanmamıştır (177).

Bizim çalışmadaki bulgularımızla benzer bulgular gösteren Wang ve ark. çalışmasında miRNA'ların cerrahi öncesi serumda ve doku örneklerinde PKa hastalarını tanımlayıp tanımlayamayacağını araştırmışlardır. miR-19a ve miR-19b, vaka grubunda kontrollere kıyasla serum seviyeleri daha yüksek ekspresyon göstermiştir. miR-345 ve -519c-5p ile miR-19a veya -19b kombinasyonundan oluşan modeller, yüksek öneme ulaşan 0.94'lük bir AUC göstermiştir (sırasıyla $p = 0.02$ ve $p = 0.017$) (211,212). Bizim çalışmamızda da bu çalışmadaki gibi PKa grubunda ekspresyon seviyeleri artmıştır. BPH grubunda 3 hastada (%10) hastada miR-19b-2-5p'de ekspresyon artışı olurken 27 hastada (%90) ekspresyon seviyeleri azalmıştır.

PKa grubunda ise 30 hastada (%100) ekspresyon seviyesi artmıştır. İki grup arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p = 0,0001$). Ayrıca, Wang ve ark. çalışmasında doku örneklerinde miR-19b ekspresyonu yüksek dereceli PIN, Gleason patern 3 ve Gleason patern 4 alanlarında güçlü bir şekilde saptanırken normal epitel hücrelerinde saptanmamıştır. Bu nedenle miR-19b'nin hücredeki seviyesi transformasyon ile birlikte açıkça arttığı düşünülmektedir, patolojik olarak ileri evre olan hücrelerde ise daha fazla artış olup olmadığı belirsizdir. Bizim çalışmamızda miR-19b-5p ekspresyon düzeyi ile serum PSA, ISUP, GS arasında korelasyon ilişkisi saptanmamıştır.

miR-451, ERBB2'ye (17q12) yakın olan 17q11.2 kromozomu üzerinde bulunur. Değişken miR-451 ekspresyonu çeşitli tümör tiplerinde bildirilmiştir. miRNA-451'in çeşitli kanser türlerinde onkogen veya tümör baskılayıcı miRNA olarak işlev gördüğü gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, PKa'daki rolü net değildir. Örneğin, miR-451'in kanser hücresi proliferasyonunu ve invazyonunu inhibe edebildiği ve downregülasyonunun mide, akciğer, böbrek, karaciğer ve mesane kanserlerinde kötü hasta sonucu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir; tersine, pankreas ve tiroid kanserinde, miR-451 ekspresyonunun hücre proliferasyonunu ve metastazını arttırdığı bildirilmiştir.

Wang ve ark. 31 BPH, 29 lokalize primer kanser dokusu ve 12 lenf nodu metastazı bulunan kanser dokusunda yaptığı çalışmada, miR-451'in lenf nodu metastatik PKa dokularındaki ekspresyonu, lokalize PKa ve BPH dokularındakine ($p < 0,01$) kıyasla anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır. Tutarlı bir şekilde, düşük metastatik muadillerine (LNCaP ve PC3) kıyasla, yüksek metastatik PKa hücre hatlarında (C4-2 ve PC3M) miR-451 ekspresyonunun azaldığını gözlemlenmiştir. Çalışmada artmış miR-451 ekspresyonunun PKa hücre proliferasyonunu, migrasyonunu ve invazyonunu önemli ölçüde baskılayabildiği gösterilmiştir, bu da miR-451'in PKa'da metastaz baskılayıcı bir rol oynadığını düşündürmektedir. Ayrıca makrofaj migrasyon inhibitör faktörünün (MIF) PKa'da miR-451'in doğrudan bir hedefi olduğu ve klinik PKa örneklerinde miR-451 ve MIF ekspresyonu arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Fonksiyonel çalışmalar, artan miR-451 ekspresyonunun, hedef MIF yoluyla hücre büyümesini, göçünü ve invazyonunu önemli ölçüde baskıladığını göstermiştir. Artmış miR-451 ekspresyonunun etkisi,

PKa hücrelerinde MIF'nin aşırı eksprese edilmesi ile tersine çevrilebilir. Son zamanlarda, miR-451'in düşük ekspresyonunun kısa PFS ve OS ile anlamlı derecede korele olduğu ve miR-451'in mKDPK' da PFS ve OS için bağımsız bir zayıf prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (213).

Moltzahn ve ark. tarafından 12 düşük riskli (CAPRA skoru 1), 12 orta riskli (CAPRA skoru 4), 12 yüksek riskli [CAPRA skoru > 5, N + (bölgesel lenf nodları)] hasta grubu ve 12 sağlıklı kontrolün arasında yapılan çalışmada, miR-451 ekspresyon düzeyinde sağlıklı ve yüksek risk grubu arasında anlamlı derecede farklı saptanmıştır (196).

Mihelich ve ark PKa'lı 50 erkek ve 50 BPH'lı hastada yaptığı çalışmada, serumda tespit edilen 16 miRNA'dan 14'ü (miR-let-7a, miR-103, miR-107, miR-130b, miR-106a, miR-26b, miR-451, miR-223, miR-93, miR-24, miR-30c, miR-874, miR-100, miR-146a) GS'ye göre yüksek dereceli PKa grubunda eşit derecede düşük seviyelerde saptanmıştır, ancak düşük dereceli PKa veya BPH'li hastalarda anlamlı derecede daha yüksek ve daha heterojen seviyelerde saptanmıştır (195).

Çalışmamızda ise BPH grubunda 2 hastada (%6,67) hastada miR-451'de ekspresyon artışı olurken 28 hastada (%93,33) ekspresyon seviyeleri azalmıştır. PKa grubunda ise 29 hastada (%96,67) ekspresyon artışı olur iken 1 hastada (%3,33) ekspresyon seviyesi azalmıştır. İki grup arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,0001). Serum PSA, ISUP, GS arasında korelasyon ilişkisi saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda PKa'da miR-451'in ekspresyonunun yüksek olmasının nedeni, PKa hasta grubumuzun düşük GS' sahip hasta grubundan oluşması ve örneklem büyüklüğünün küçük olması şeklinde yorumlanabilir.

Literatürde miR-27'nin PKa'da serum örneklerinde yapılan çalışmaları kısıtlı olup doku örnekleri üzerindeki çalışmaları incelenmiştir. MiR-27b, 9q22.32 kromozomu üzerinde bulunur. MiR-27b, glioma, servikal kanser, meme kanserinde upregüle edilirken, akciğer adenokarsinomu, prostat kanseri, kolorektal kanser, akut miyeloid lösemi, gastrik kanser ve mesane kanserinde downregüle edilir. Birden fazla hedefin baskılanmasıyla miR-27b kanserlerde tümör baskılayıcı veya onkogen olarak ortaya çıkmıştır (214).

Goto ve ark. tarafından prostat kanserli dokular (n = 49) ve kanser olmayan dokular (n = 41) arasında yapılan çalışmada miR-23b, miR-27b ve miR-24-1'in

ekspresyon seviyeleri, tümör dokularında kanserli olmayan dokulara kıyasla önemli ölçüde downregüle edildiği tespit edilmiştir. (P <0.0001) (215).

Li ve ark. tarafından yapılan 28 BPH ve 63 PKa dokusunda yapılan çalışmada miR-27b seviyesinin PKa dokularında önemli ölçüde upregüle edildiği saptanmıştır (p <0.01). Ayrıca, miRNA-27b ekspresyonu GS ve PKa'da klinik evreler ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. GS ve klinik derecelendirme artışı ile ekspresyon düzeyinde azalma PKa hücre farklılaşması üzerinde mir-27b'nin önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bunların hepsi, miR-27b'nin PKa tanısı için önemli bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, PKa olan hastaların malignite ve prognoz derecesini değerlendirmede yardımcı olabileceğini öne sürmektedir (216). Bizim çalışmamızda da BPH grubunda 3 hastada (%10) hastada miR-27b'de ekspresyon artışı olurken 27 hastada (%90) ekspresyon seviyeleri azalmıştır. PKa grubunda ise 29 hastada (%96,67) ekspresyon artışı olurken 1 hastada (%3,33) ekspresyon seviyesi azalmıştır. İki grup arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,0001). miR-27b ile serum PSA, ISUP, GS arasında korelasyon saptanmamıştır.

miR-622 ile ilgili yapılan çalışmalarda, Chen ve ark. 25 PKa (15 nonmetastatik hasta, 10 metastatik hasta) ve 17 BPH hastasında aday olarak seçilen 8 miRNA ekspresyonunu taramışlardır. Bunlar arasında 6 miRNA'nın (let-7c, let-7e, miR-346, miR-622, miR-940 ve miR-1285) PKa olan hastaları BPH ve sağlıklı kontrollerden ayırt edebileceğini göstermiştir. miR-622 seviyesi, PKa'da BPH hastalarına göre daha yüksek saptanmıştır. Bu miRNA'ların klinik sonuçlarını daha da açıklığa kavuşturmak için 44 BPH, 54 kontrol ve 80 PKa'dan oluşan hasta grubunda incelenmiştir. let-7e, let-7c ve miR-30c önemli ölçüde downregüle iken, miR-622 ve miR1285 PKa'da sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde upregüle saptanmıştır. Bununla birlikte, miR-25 (p = 0.2739) ve miR-346 (p = 0.3432) PKa ve BPH arasında ekspresyon seviyelerinde anlamlı farklılık göstermemiştir, miR-940 (p = 0.1020) ekspresyon seviyesi PKa ile sağlıklı kontrollerle arasında anlamlı bir fark göstermemiş (194). Cochetti ve ark. tarafından PKa'lı 64 hasta ile BPH'lı 60 hastanın karşılaştırıldığı çalışmada miR-195-5p, miR-20b-5p, miR-940, miR-19b-5p, miR-622 ve miR-874-3p'nin ekspresyonu kayda değer değişiklikler göstermemiştir (192). Bizim çalışmamızda ise Chen ve ark. çalışmasına benzer şekilde PKa grubunda

ekspresyon seviyesi artmıştır. BPH grubunda 1 hastada (%3,33) hastada miR-622'de ekspresyon artışı olurken 29 hastada (%96,67) ekspresyon seviyeleri azalmıştır. PKa grubunda ise 29 hastada (%96,67) ekspresyon artışı olurken 1 hastada (%3,33) ekspresyon seviyesi azalmıştır. İki grup arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,0001$). miR-622 ile serum PSA, ISUP, GS arasında korelasyon saptanmamıştır.

miR-195, bir grup miRNA'dan (miR-195, miR-15a, miR-15b, miR-16-1 ve miR-16-2) oluşan miR-15/16 ailesinin bir üyesidir. miR-195'in kronik ve akut lenfositik lösemi ve metastatik melanom dahil olmak üzere belirli kanser türlerinde upregüle olduğu bildirilmiştir, ancak adrenokortikal, hepatoselüler karsinom ve skuamöz hücreli karsinomda downregüle edilmektedir. Bununla birlikte, miR-195'in PKa'daki rolü tam olarak anlaşılammıştır (217).

Zhang ve ark. yaptığı çalışmada, insan PKa örneklerinde yüksek dereceli PKa dokularında düşük dereceli dokularla karşılaştırıldığında downregüle edildiğini ve yüksek bir miR-195 seviyesinin daha uzun hastaliksız sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir. miR-195 ekspresyon düzeylerinin düştüğünü, prognoz arasında pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Daha ileri çalışmalar, miR-195'in aşırı ekspresyonunun, hücre proliferasyonunu, hücre döngüsü ilerlemesini ve tümörenezini in vitro ve in vivo inhibe ettiğini göstermektedir (217).

Cai ve ark. yaptığı çalışmada, üç insan PKa hücre dizisinde (LNCaP, DU145 ve PC-3) miR-195 ve PKa dokularındaki ekspresyon seviyeleri, benign prostat epitel hücre çizgisinde ve bitişik kanserli olmayan prostat dokularındakinden daha düşük saptanmıştır. PKa dokularındaki miR-195 downregülasyonu, yüksek GS ($p= 0.001$), metastaz ($p< 0.001$) ve biyokimyasal rekürrens ($p< 0.001$) ile anlamlı derecede ilişkili saptanmıştır. Sağkalım analizi miR-195'i PKa hastalarının biyokimyasal rekürrenssiz sağkalımı için bağımsız bir prognostik faktör olarak tanımlamıştır ($p = 0.022$) (218).

Cochetti ve ark. tarafından PKa'lı 64 hasta ile BPH olan 60 hastanın karşılaştırıldığı çalışmada miR-195-5p, miR-20b-5p, miR-940, miR-19b-5p, miR-622 ve miR-874-3p, ekspresyonda kayda değer değişiklikler göstermemiştir (192).

Mahn ve ark. 37 lokalize PKa hasta, 18 BPH'lı hasta, 8 metastatik PKa, 20 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yaptığı çalışmada sağlıklı genç erkeklerde

dolaşımdaki miR-26a (p= 0.050), miR-32 (p= 0.447), miR-195 (p= 0.397) ve miR-let7i (p= 0.077) düzeyleri BPH grubuna göre artmıştır; ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Onkojenik miRNA seviyeleri lokalize PKa ve sağlıklı bireylerde benzerdir (miR-26a, p= 0.581; miR-32, p= 0.789; miR-195, p= 0.081; miR-let7i, p= 0.385). PKa'da dolaşımdaki miR-26a (p= 0.015), miR-195 (p= 0.048) ve miR-let7i (p= 0.020) seviyeleri BPH ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak artarken, miR-32 seviyeleri her iki grupta da benzer saptanmıştır. Aslında miR-26a, miR-195 ve miR let-7i'nin, lokalize PKa olgularda BPH'lı olgulara kıyasla arttığı; bununla birlikte, sağlıklı genç bireylerle karşılaştırıldığında, hiçbir miRNA adayı önemli ölçüde değişmemiştir. Bu çalışma, metastatik PKa'lı hastaları, küçük örneklem büyüklüğü ve bu hastaların klinik heterojenliği nedeniyle diğer hasta gruplarıyla karşılaştıramamıştır. miR-16, miR-195 ve miR-26a cerrahi sınır pozitifliği ile anlamlı korelasyon göstermiştir; miR-195 ve miR-let7i, GS ile anlamlı korelasyon göstermiştir (178).

Al-Qatati ve ark. yaptığı 79 tedavi naif-PKa hasta ve 33 sağlıklı grup arasında yapılan çalışmada 27 upregüle ve 2 downregüle plazma miRNA'sı tespit edilmiştir. Bu çalışmada miRNA'lardan miR-let-7c, miR-26b, miR-30c, miR-100 ve miR-195'te upregülasyon saptanmıştır. Upregüle olan miRNA seviyelerinin çoğu, artan PSA seviyeleri ve GS ile de ilişkilidir. Özellikle miR-16 (p = 0,002), miR-148a (p = 0,006) ve miR-195 (p = 0,006) düzeyleri, yüksek riskli GS ile anlamlı bir korelasyon göstermiştir (183).

Literatürde yer alan konuyla ilgili çalışmalarda bizim bulgularımızla örtüşen çalışmalar olduğu gibi bizim bulgularımıza zıt olan çalışmalar da yer almaktadır. Çalışmamızda BPH grubunda 3 hastada (%10) hastada miR-195'de ekspresyon artışı olurken 27 hastada (%90) ekspresyon seviyeleri azalmıştır. PKa grubunda ise 26 hastada (%86,67) ekspresyon artışı olurken 4 hastada (%13,33) ekspresyon seviyesi azalmıştır. İki grup arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,0001). miR-195 ile serum PSA, ISUP, GS arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

miR-130b 'nin ekspresyonu papiller tiroid karsinomu, endometriyal kanser, over kanseri ve kolorektal kanserde önemli ölçüde azalırken, mide kanseri, pankreas kanseri ve hepatosellüler karsinomda artmaktadır. Bu çalışmalar miR-130b'nin

rolünün kanser türlerine ve hücresele bağlama bağı olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, miR-130b'nin PKa'da ekspresyonu net değildir (219). Biriken kanıtlar miR-130b'nin bir takım malignitelere aşırı eksprese edildiğini ve bu nedenle bu tümörlerde bir oncomiR olarak hareket ettiğini göstermektedir (220,221). Son çalışmalar, dolaşımdaki miR-130b düzeylerinin saptanmasının, tümörlerin erken tanı ve prognoz değerlendirmesi için yararlı bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir (179,222,223).

Chen ve ark. yaptığı çalışmada, miR-130b'nin PKa hücre dizilerinde ve klinik PKa örneklerinde downregüle edildiğini bildirmişlerdir. Mihelich ve ark. tarafından yapılan, 50 BPH'lı, 50 düşük riskli (GS=3) ve 50 yüksek riskli (GS=4 ve 5) hastada miRNA'ların serumdaki seviyelerinin araştırıldığı let-7a ve miRNA-24, -93, -106b, -130b, -146a seviyelerinin tümü PKa örneklerinde BPH kıyasla daha düşük bulunmuştur (195).

MiRNA'ların PKa ilerlemesindeki rolünü daha iyi anlamak için, ilk olarak PKa'da önemli ölçüde farklı şekilde ifade edilen miRNA'ları üç veritabanı (TCGA, GSE21036 ve GSE76260) incelendiğinde 16 miRNA (hsa-miR-32, hsa-miR-19a, hsa-miR-18b, hsa-miR-96, hsa-miR-183, hsa-miR-130b, hsa-miR-182, hsa-miR-18a, hsa-miR-375, hsa-miR-106a, hsa-miR-106b, hsa-miR-425, hsa-miR-17, hsa-miR-25, hsa-miR-93, ve hsa-miR-200c) upregüle ve 13 miRNA (hsa-miR-100, hsa-miR-23a, hsa-miR-29a, hsa-miR-23b, hsa-miR-27b, hsa-miR-378, hsa-miR-221, hsa-miR-222, hsa-miR-152, hsa-miR-205, hsa-miR-379, hsa-miR-136 ve hsa-miR-452) downregüle bulunmuştur (191).

PKa literatürü gözden geçirildiğinde, miR-130b veya miR-301b'nin farklı ifadesinin tanındığı 25 bağımsız makale bulunmaktadır. Karşılaştırmaların çoğu (31 üzerinden 27), PKa'daki miRNA'lardan birinin veya her ikisinin ekspresyonunun upregülasyonunu ortaya koymaktadır. Malign numunelerde miRNA artış seviyesi miR130b için 1.2-8.6 kat ($p = 0.05$ ila < 0.0001) ve miR-301b için 1.5-2.2 kattır ($p = 0.025$ ila < 0.0066). Primer tümörde normal hastalara kıyasla, metastatik hastalarda primer tümürlü hastalara kıyasla, yanı sıra rekürren hastalarda rekürren olmayan hastalara kıyasla upregüle edilmektedir. Aksine, 5 çalışma, miR-301b, miR-130b veya her ikisinin, malign doku, yüksek GS tümörleri, yüksek ameliyat öncesi PSA seviyeleri ve rekürren hastalar da dahil olmak üzere PKa'da downregüle edildiğini

bulmuştur. Bu durumlarda downregülasyonun büyüklüğü -1,2 ila 1,3 kattır. (p, 0.05 ile <0.0001 arasında). Fort ve ark. yaptığı çalışmada, tümör dokusunda miR-130b'de ortalama 2.02 kat değişiklik ile anlamlı bir artış bulunmuştur. (p <0.0001) (224). Rao ve ark. yaptığı çalışmada, normal kontrollere kıyasla, 17 miRNA (miR-106b, miR-93, miR-148a, miR-25, miR-375, miR-130b, miR-512-3p, miR-18a, miR-518c, miR-7, miR-95, miR-96, miR-32, miR-663, miR-182, miR-183 ve miR-153) PKa numunelerinde aşırı eksprese edilmiştir. Bu miRNA'ların çoğunun PKa karsinogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir (225).

Benzer şekilde, Sharova ve ark. bir çalışması yüksek PSA'lı hastalardan alınan plazma örneklerini kullanarak miR-106a / miR-130b ve miR-106a / miR-223 oranları lokalize PKa ve BPH hastalarını ayırt edebilmiştir bu da miR-106a ve miR-223'ü PKa'da umut verici biyobelirteçler olarak tanımlamıştır (222).

Çalışmamızda ise BPH grubunda 4 hastada (%13,33) hastada miR-130b'de ekspresyon artışı olurken 26 hastada (%86,67) ekspresyon seviyeleri azalmıştır. PKa grubunda ise 29 hastada (%96,67) ekspresyon artışı olur iken 1 hastada (%3,33) ekspresyon seviyesi azalmıştır. İki grup arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,0001). MiR-130b ekspresyon seviyesi ile serum PSA, ISUP, GS arasında korelasyon saptanmamıştır.

MiR-874 PKa'da dolaşımdaki seviyelerinin değerlendirildiği çalışmaların çoğu bizim çalışmamızla aynı yönde bulgular içermektedir. Çalışmamızda BPH grubunda 2 hastada (%6,67) hastada miR-874'de ekspresyon artışı olurken 28 hastada (%93,33) ekspresyon seviyeleri azalmıştır. PKa grubunda ise 30 hastada (%100) ekspresyon seviyesi artmıştır. İki grup arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,0001).

miR-874, Pashaei ve ark. yaptığı çalışmada miRNA veri kümelerinin (GSE55323, GSE26245, GSE26247, GSE65061, GSE62610) meta-analizinde; biyokimyasal nüks olan PKa numunelerinde, nüks olmayan PKa numunelerine kıyasla miR-874 yaygın olarak upregüle olarak saptanmıştır (180). Moltzahn ve ark. tarafından yapılan çalışmada, PKa'da bir skorlama sistemi olan CAPRA skoruna göre 12 düşük riskli, 12 orta riskli, 12 yüksek riskli ve 12 sağlıklı kontrolün serumları kullanılarak yapılan çalışma sonucunda, tüm risk grubundaki kanserli hastalardan oluşan grupta kontrollere kıyasla miR-20b, -874, -1274a, -1207-5p, -93 ve -106a

upregüle olarak tespit edilmiştir (196). Kumar ve ark. tarafından yapılan çalışmada; miR-874, ERG pozitif PKa dokularında ERG negatif PKa dokularına kıyasla en upregüle edilen miRNA olarak saptanmıştır (227).

Cochetti ve ark. tarafından 64 PKa hastası ile 60 BPH hastasının karşılaştırıldığı çalışmada miR-874-3p ekspresyonunda kayda değer değişiklik saptanmamıştır. (192).

Mihelich ve ark. %100 Gleason grade 3 (düşük dereceli) PKa olan 50 erkek, % 30-90 Gleason grade 4 ve/veya 5 (yüksek dereceli) PKa'lı 50 erkek ve 50 BPH'lı hastada yaptığı çalışmada, serumda tespit edilen 16 miRNA'dan 14'ü (miR-let-7a, miR-103, miR-107, miR-130b, miR-106a, miR-26b, miR-451, miR-223, miR-93, miR-24, miR-30c, miR-874, miR-100, miR-146a, miR-125b, miR-1207-5p) yüksek dereceli PKa grubunda eşit derecede düşük seviyelerde saptanmıştır, ancak düşük dereceli PKa veya BPH'lı hastalarda anlamlı derecede daha yüksek ve daha heterojen seviyelerde saptanmıştır (195). Literatürde yapılmış olan mevcut çalışmalar ile bizim çalışmamızın uyumlu olduğu gözükmeyle birlikte bu çalışmada bazı farklılıklar olup bunun nedeninin bizim çalışmamızda yüksek gleason skoruna sahip hasta sayısının az olması şeklinde yorumlanabilir.

miR-595, miR-4490 ve miR-3120-5p ile kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Moustafa ve ark. yaptığı çalışmada komşu normal prostat epitelyumuna kıyasla tümörlü dokuda 118 upregüle ve 73 downregüle miRNA tanımlamıştır. MiRs-Plus-A1083, -92b-5p, -18a-3p, -19a-3p, -639, -3622b-3p, -3189-3p, -155-3p, -410, -1179, 548b-5p, -4469 upregüle ifade edilirken (7-11 kat), buna karşılık miRNA-595, -4490, -3120-5p, -1299, -21-5p, -3677-3, -let-7b-5p, -5189, 3-121-5p, -4518, -200a-5p, -3682-5p, -3689d, -3149 eşleştirilmiş komşu normal prostat epiteline kıyasla prostat tümörlerinde en düşük regüle edilmiş (12-113 kat) miRNA'ları temsil ettiği saptanmıştır (228). Son zamanlarda, çeşitli raporlar miR-595'in çeşitli tümörlerin ilerlemesinde önemli rol oynadığını göstermiştir. Örneğin, Hao ve ark.. miR-595 ekspresyonunun glioblastom hücreleri ve dokularında upregüle edildiğini göstermiştir. MiR-595'in aşırı ekspresyonu, SOX7'yi inhibe ederek glioblastom hücre proliferasyonunu ve koloni oluşumunu arttırmaktadır. Chen ve ark.. miR-595'in, ULK1 ekspresyonunu bastırarak nöroblastom hücreleri SH-SY5Y otofajisini düzenlediğini göstermiştir. Tian ve ark. yaptığı çalışmada, miR-595 ekspresyonunun

over kanseri dokularında ve hücre dizilerinde downregüle edildiğini göstermiştir (229).

Bizim çalışmamızda ise miR-4490 BPH grubunda 4 hastada (%13,33) hastada miR-4490'de ekspresyon artışı olurken 26 hastada (%86,67) ekspresyon seviyeleri azalmıştır. PKa grubunda ise 27 hastada (%90) ekspresyon artışı olur iken 3 hastada (%10) ekspresyon seviyesi azalmıştır. İki grup arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,0001$). miR-3120-5p, BPH grubunda 1 hastada (%3,33) hastada miR-3120-5p'de ekspresyon artışı olurken 29 hastada (%96,67) ekspresyon seviyeleri azalmıştır. PKa grubunda ise 29 hastada (%96,67) ekspresyon artışı olur iken 1 hastada (%3,33) ekspresyon seviyesi azalmıştır. İki grup arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,0001$). miR-595, BPH grubunda 1 hastada (%3,33) hastada miR-595'de ekspresyon artışı olurken 29 hastada (%96,67) ekspresyon seviyeleri azalmıştır. PKa grubunda ise 30 hastada (%100) ekspresyon seviyesi artmıştır. İki grup arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,0001$). miR-595, miR-4490 ve miR-3120-5p dolaşımdaki seviyelerinin değerlendirilmesi ile ilgili literatürde yeterli sayıda çalışma bulunmayıp bu miRNA'ların PKa tanısında kullanımına yönelik daha ileri çalışmaların yapılması gerektirdiğini düşündürmektedir.

miR-497, insan kromozomu 17p13.1 üzerinde MIR497HG geninin ilk intronu tarafından kodlanan miR-15 ailesine aittir. miR-497'deki ekspresyonunda azalmalar PKa hücrelerinde göç ve invazyon kapasitelerinin artmasına yol açmıştır (230). Son zamanlarda, miRNA profillemeye çalışmaları, tüm prostat karsinom örneklerinde, BPH örneklerine kıyasla miR-497 seviyesinin azaldığını göstermektedir. Birkaç çalışma, miR-497'nin insan meme kanserinde, nöroblastom, serviks kanserinde, mide kanseri ve kolorektal kanser potansiyel fonksiyonlarını göstermiştir. Bununla birlikte, miRNA-497'nin PKa'daki rolü hakkında hiçbir çalışma bildirilmemiştir. Wang ve ark. miR-497'nin PKa hücrelerinin proliferasyonu, hücre döngüsü ve apoptozu üzerindeki etkisini belirlemek için yaptığı çalışmada miR-497'nin hücrel büyüme baskıladığı ve LNCaP ve PC-3 hücrelerinin G0/G1 fazı durdurmasını başlattığı gösterilmiştir. Ayrıca miR-497'nin kaspaz-3/7 aktivitesini artırarak apoptotik hücre yüzdesini arttırdığı gözlemlenmiştir. Birlikte ele alındığında, miR-497'nin PKa hücrelerinde kaspaz-3 aktivasyonu ile büyüme inhibe edebileceğini ve apoptozu

indükleyebildiği gösterilmiş, bu da gelecekte potansiyel bir terapötik hedef olarak kullanılmasını önermektedir (231).

miR-497, hücre çoğalması ile sonuçlanan prostat karsinomunda downregüle edilir. Bu nedenle miR-497'nin downregülasyonu, PKa hücrelerinde hücre proliferasyonunu ve apoptozda azalmayı kolaylaştırır (232).

Önceki çalışmalarda, miR-497 ekspresyonunun, BPH kıyasla PKa örneklerinde downregüle olduğu bulunmuştur. Kong ve ark. yaptığı çalışmada, PKa'da miR-497 ekspresyon paternini daha da doğrulamak için PKa ve sağlıklı kontrol deneklerinden 20 çift serum örneği toplanmıştır. qRT-PCR analizi, miR-497'nin ekspresyon seviyesinin, PKa serum örneklerinde, sağlıklı kontrol deneklerinden alınan örneklerle karşılaştırıldığında downregüle edildiğini göstermiştir ve miR-497'nin anormal ekspresyonunun PKa'nın başlatılmasında ve geliştirilmesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (233).

Cochetti ve ark. tarafından PKa'lı 64 hasta ile BPH olan 60 hasta ile karşılaştırıldığı çalışmada miR-497-5p ekspresyonda kayda değer değişiklik göstermemiştir (192).

Çalışmamızda ise BPH grubunda 3 hastada (%10) hastada miR-497'de ekspresyon artışı olurken 27 hastada (%90) ekspresyon seviyeleri azalmıştır. PKa grubunda ise 28 hastada (%93,33) ekspresyon artışı olur iken 2 hastada (%6,67) ekspresyon seviyesi azalmıştır. İki grup arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,0001$). miR-497 ile serum PSA, ISUP, GS arasında korelasyon ilişkisi saptanmamıştır. PKa hasta grubunda miRNA-497 ekspresyon seviyesi ile GS 6 ve 7 olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.037$). Literatürde görüldüğü üzere downregüle saptanan ekspresyon düzeyleri çalışmamızda upregüle olarak sonuçlanmıştır. Bu farklı sonuçların olası sebeplerinden bazıları çevre koşulları, vaka sayısı, ırk, deneyin aynı şartlarda yapılmamış olması, yaş aralığı vb. durumların olabileceği düşünülmüştür. Kesin bir karşılaştırma için deneyin aynı çevre şartlarında, aynı yaş aralığında, aynı ırktan, aynı PSA seviyesine ve aynı gleason derecesine sahip hastalar üzerinde yapılması gerekmektedir.

miR-346, kutanöz skuamöz hücreli karsinom, servikal kanser, prostat kanseri, nazofaringeal karsinom, akciğer kanseri ve meme kanseri dahil olmak üzere çeşitli insan kanserlerinde bir oncomir olarak rapor edilmiştir (234).

Cochetti ve ark. tarafından PKa'lı 64 hasta ile BPH'lı 60 hastanın karşılaştırıldığı çalışmada miR-346 ekspresyonda kayda değer değişiklik göstermemiştir (192). Chen ve ark. 25 PKa (15 nonmetastatik hasta, 10 metastatik hasta) ve 17 BPH hastasında yaptığı çalışmada let-7e, let-7c, miR-25 ve miR-30c'nin transkripsiyon seviyeleri PKa plazmasında BPH hastalarına göre anlamlı olarak daha düşük iken, miR-346, miR-622, miR-940 ve miR-1285 seviyeleri, PKa'da BPH hastalarına göre daha yüksek tespit edilmiştir. Bu miRNA'ların klinik sonuçlarını daha da açıklığa kavuşturmak için 44 BPH, 54 kontrol ve 80 PKa'dan oluşan hasta grubunda tamamının ekspresyon seviyeleri incelenmiştir. miR-346 ($p = 0.3432$) PKa ve BPH arasında ekspresyon seviyelerinde anlamlı farklılık göstermemiştir (194).

Mihelich ve ark. 50 PKa dokusu ile 11 normal komşu prostat dokusunda yaptığı çalışmada miR-30c, miR-346, miR-223 ve miR-100 PKa dokusunda daha düşük seviyelerde saptanmıştır (235).

Selth ve ark. 25 metastatik kastrasyon dirençli PKa ve 25 sağlıklı kontrol grubu arasında yaptığı çalışmada, miR-141, miR-298, miR-346 ve miR-375'in, kontrollere kıyasla prostat hastalarından alınan serumda upregüle edildiğini bulmuşlardır (236). DNA mikrodizi veri kümelerinin bir kombinasyonunu kullanan son raporlar, KRPK gelişimine katkıda bulunabilecek miRNA'ları tanımlamıştır. Bunlar arasında Zhu ve ark. yaptığı çalışmada, miR-149, miR-197, miR-210, miR-218 ve miR-346'nın aşırı eksprese edildiği bulunurken, miR-122, miR-145 ve let-7 androjene duyarlı PKa hücrelerine kıyasla KRPK hücre dizilerinde downregüle sentezlendiği bulunmuştur (237).

Çalışmamızda ise BPH grubunda 5 hastada (%16,67) hastada miR-346'de ekspresyon artışı olurken 25 hastada (%83,33) ekspresyon seviyeleri azalmıştır. PKa grubunda ise 13 hastada (%43,33) ekspresyon artışı olur iken 17 hastada (%56,67) ekspresyon seviyesi azalmıştır. İki grup arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,024$). MiR-346 ile serum PSA, ISUP, GS arasında korelasyon saptanmamıştır.

MiR-223 ekspresyonu ve rolü farklı kanser türlerinde önemli ölçüde değişir. miR-223'ün plazma, serum ve kanser dokularında pankreas kanseri, mide kanseri, özofagus skuamöz hücreli karsinom, hepatosellüler karsinoma, akciğer kanserinde normal dokularla karşılaştırıldığında upregüle edildiği kanıtlanmıştır. Bununla

birlikte, KLL, nazofaringeal karsinom, osteosarkom, intrahepatik kolanjiyokarsinomda da downregüle bulunmuştur. Son çalışmalarda ise, miR-223 ekspresyonunun kanser dokularında normal prostat dokularındakine kıyasla sıklıkla azaldığını göstermiştir, bu da miR-223'ün PKa'da bir tümör baskılayıcı olarak davrandığını düşündürmektedir (238). miR-223, PKa dokularında önemli ölçüde downregüle edilir ve miR-223, hücre proliferasyonunu / invazyonu inhibe eder. miR-223'ün integrin alfa 3'ü (ITGA3) ve integrin β 1'i (ITG β 1) doğrudan hedeflediği gösterilmiştir. Bu integrinler, PKa hücrelerinde EMT indüksiyonunda rol oynayan fokal adezyon ve hücre dışı matris reseptör etkileşimlerinde rol oynar (239).

Sharova ve ark. yaptığı çalışmada, biyopsi ile doğrulanan lokalize PKa'lı 36 hastayı ve BPH tanısı almış 31 kişiyi incelemiştir. On iki miRNA seçilmiş, miR-106a, miR-20a, miR-223 ve miR-21'in gruplar arasında anlamlı derecede farklı olduğunu gösterilmiştir. miR106a, PKa numunelerinde upregüle, miR-130b ve miR-223 downregüle tespit edilmiştir. Bu çalışmada miR-106a ve miR-223'ü PKa'da umut verici biyobelirteçler olarak tanımlanmıştır. Yüksek PSA olan hastalardan alınan plazma örneklerini kullanarak miR-106a/miR-130b ve miR-106a/miR-223 oranları lokalize PKa ve BPH hastaları arasında ayırım yapabilmıştır. ROC eğrileri altındaki sonuç alanları miR-106a/miR-130b ve miR-106a/miR-223 için sırasıyla 0.81 ve 0.77 olarak saptanmıştır. Tüm bu değerler, PSA için elde edilen 0.56'nın AUC'sinden önemli ölçüde daha yüksek saptanmış olup diğer çalışmalarla tutarlı bulunmuştur. MiR-106a/miR-130b ve miR-106a/miR-223 oranları PKa ve BPH grupları (p= 0.0001) arasında önemli ölçüde farklı saptanarak her iki miRNA oranı, BPH'den lokalize PKa'yı ayırmada PSA'dan oldukça hassas ve daha spesifik bulunmuştur (222).

Moltzahn ve ark. CAPRA skorlarına (PKa için prognostik bir indeks) PKa hastasından oluşan bir grubu 12 kişilik 3 gruba ayırmış ve 12 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. PKa hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla düşük miR-24 ve miR-223 ekspresyon bulunmuştur. Ayrıca miR-223 düşük ve yüksek riskli hastaları ayırt edebilmiştir (196).

Hao ve ark. yaptığı çalışmada 80 sağlıklı birey ve 90 PKa serumu, tümör doku örnekleri ve normal bitişik doku örnekleri toplanmıştır. PKa hastalarının dokularında miR-223'ün ekspresyonunun, bitişik dokulardakinden önemli ölçüde daha yüksek

($p= 0.006$) olduğunu bulunmuştur. PKa hastası serum örneklerinde serum miR223'ün ekspresyonunun sağlıklı hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek ($p= 0.004$) olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada, miR223'ün PKa hastalarının dokusunda ve serumunda yüksek eksprese edildiği tespit edilmiştir. Daha sonra serum miR-223 düzeyleri iki grup arasındaki klinik veriler ve patolojik veriler ile karşılaştırılmış miR-223 GS, PSA ekspresyonu ve TNM evrelemesinin PKa için prognostik faktörler olduğu ve bağımsız prognostik faktörler olduğu tespit edilmiştir. Bu verilere dayanarak miR-223 PKa'nın potansiyel prognostik göstergesidir (240).

2006 yılında Volinia ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 56 adet PKa'lı dokuyu da içeren 363 primer tümör dokusu ve 177 normal doku örneği üzerinde 228 miRNA'nın düzeyleri araştırılmıştır. PKa'lı dokularda miR-223 upregüle olarak tespit edilmiştir (149).

Bizim çalışmamızda ise BPH grubunda 1 hastada (%3,33) hastada miR-223'de ekspresyon artışı olurken 29 hastada (%96,67) ekspresyon seviyeleri azalmıştır. PKa grubunda ise 9 hastada (%30) ekspresyon artışı olur iken 21 hastada (%70) ekspresyon seviyesi azalmıştır. MiR-223 ile serum PSA, ISUP, GS arasında korelasyon saptanmamıştır. İki grup arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,006$). İki grup arasındaki ekspresyon düzeyi farklılığı istatistiksel açıdan anlamlı olması, sonuçlarımız ile literatürdeki yapılmış olan çalışmalar ile uyumlu saptanması miR-223'ün PKa ve BPH ayırımında kullanılabileceğini düşündürmektedir.

miR-146a'nın (miR-146a-5p) düzeyleri ile ilgili farklı kanser türlerinde farklı sonuçlar bildirilmiştir, miR-146a'nın PKa'daki rolü hakkındaki mevcut bilgi hala sınırlıdır. MiR-146a'nın aşırı ekspresyonu papiller tiroid karsinomunda ve serviks kanserinde bulunmuştur. Bununla birlikte, mide kanserinde, küçük hücreli dışı akciğer kanserinde ve pankreas kanserinde miR-146a'nın daha düşük ekspresyonu malignite ile ilişkili bulunmuştur (241).

miR-146a PKa'da bir tümör baskılayıcı olarak hareket ettiğini kabul etmektedir. Kanserdeki miR-146a hakkındaki ilk yayınlardan birinde, Lin ve ark., bu miRNA'nın hormona dirençli prostat karsinomlarında downregüle edildiğini tespit ettiler. PKa hücrelerinde miR-146a ekspresyonunun proliferasyon ve invazyon oranlarını ve ayrıca in vitro olarak kemik iliğine metastazlarını azalttığını göstermiştir. Önemli bir

bulgu ise miR-146a'nın prostat tümör oluşumunda önemli bir rol oynayan bir kinaz olan ROCK1'i hedefleyebildiğinin bulunmasıdır. miR-146a'nın aracılık ettiği prostat kanseri hücreleri göçü ve invazyonu 2014 yılında desteklenmiş ve RAC1 yeni bir hedef gen olarak tanımlanmıştır. Klinik veri analizi düşük miR-146a ekspresyonu olan hastaların prostatektomi sonrası yüksek nüks oranına sahip olma eğiliminde olduğunu göstermiştir. Bu araştırmacılar ayrıca miR-146a'nın in vitro apoptozu indükleyebileceğini bulmuşlardır. EGFR ayrıca PKA hücrelerinde miR-146a tarafından düzenlenir. Bu sonuçlar miR-146a'nın prostat epitelyal hücre fenotiplerini birden fazla yoldan etkileyebileceğini düşündürmektedir. Promoter metilasyon ve diğer epigenetik olaylar, PKa'da miR-146a downregülasyonuna katkıda bulunur. FOXP3, miR-146a ekspresyonunu indükleyerek PKa'da bir tümör baskılayıcı olarak işlev görür (242).

Sun ve ark. yaptığı çalışmada, hormona dirençli prostat karsinomlarında miR-146a'nın downregülasyonu hakkında önceki raporla tutarlı olarak, miR-146a ekspresyonunun PKa dokularında normale göre downregüle edildiğini bulunmuştur. Ayrıca miR-146, PKa hücrelerinde büyümeyi, göçü ve invazyonu baskılayarak, miR-146'yı PKa'da bir tümör baskılayıcı olarak göstermiştir (243).

Mihelich ve ark. miRNA'ların serumdaki seviyelerini araştırıldığı çalışmada, 50 BPH'lı, 50 düşük riskli (GS=3) ve 50 yüksek riskli (GS=4 ve 5) hastada miR-146a seviyesinin tümü PKa örneklerinde BPH kontrollerine kıyasla daha düşük saptanmıştır. Yüksek riskli PKa dokularında da BPH ve düşük dereceli PKa'ya kıyasla daha düşük seviyelerde tespit edilmiştir (195).

Xu ve ark. yaptığı miR-146a'nın metastatik PKa dokularında düşük eksprese edildiği ve GS> 8 olanların daha düşük seviyelerde miR-146a'nın radikal prostatektomi sonrası yüksek biyokimyasal nüks oranı tespit etmişlerdir. Fonksiyonel analizlerde miR-146a taklitlerini KDPK hücre hatlarına transfekte edip ve miR-146a ile indüklenen hücrelerin apoptozunu bulmuşlardır. Mekanik analizlerde, miR -146a'nın 3'UTR'sini hedefleyerek ROCK1 ekspresyonunun bazal seviyesini inhibe ettiğini ve miR-146a ile ROCK1 arasında ters bir ekspresyon korelasyonu gözlenmiştir. Ayrıca kaspaz 3 aktivitesi, miR-146a aşırı ekspresyonu ile uyarıldığı gözlenmiştir (243).

Çalışmamızda ise BPH grubunda 9 hastada (%30) hastada miR-146a'de ekspresyon artışı olurken 21 hastada (%70) ekspresyon seviyeleri azalmıştır. PKa grubunda ise 20 hastada (%66,67) ekspresyon artışı olur iken 10 hastada (%33,33) ekspresyon seviyesi azalmıştır. İki grup arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,004). Literatürde yer alan konuyla ilgili çalışmalara baktığımızda miRNA'ların dolaşımında downregüle tespit edildiği görülmektedir. Bu farklılığın seçilen hasta grubu özelliklerinden farklı olmasından kaynaklanabilir.

Let-7 ailesi sekiz farklı kromozom üzerinde bulunan 12 üyeden oluşur. Tipik olarak, çeşitli kanser türlerinde kötü prognoz ile ilişkilidir. miR-let-7c, insan PKa hücrelerinde AR ekspresyonunu, c-Myc'yi hedefleyerek azaltır, bu da hücre proliferasyonunu, klonojenisitesini ve insan PKa hücrelerinin büyümesini azaltır. KDPK hücrelerinde, PKa ksenograft modellerinde ve PKa klinik örneklerinde Let-7c'nin downregülasyonu, AR ekspresyonu ile ters korelasyon gösterirken, bir Let-7 baskısı olan LIN28 ekspresyonu, AR ekspresyonu ile pozitif korelasyon gösterir. Ayrıca, Let-7c aşırı ekspresyonu, insan PKa ksenograftlarında tümör yükünü önemli ölçüde azaltmıştır. Schubert ve ark. let-7 ailesinin üyelerinin büyük, iyi karakterize edilmiş yüksek riskli bir PKa kohortunun çoğunda downregüle edildiğini ve let-7a/b/ ve -c ekspresyonunun bunun klinik sonuç parametreleriyle korele olduğunu göstermişlerdir. Let-7b ve let-7c, PKa hastalarında kısmen bağımsız prognostik belirteç olarak işlev görmüştür. Gao ve ark., AR'nin c-Myc transkripsiyonunun pozitif bir regülatörü olarak hizmet ettiğini ve her ikisinin de insan KDPK tümör ilerlemesinde arttığını göstermiştir. Ayrıca, c-Myc'nin bir let-7c hedef geni olduğu gösterilmiştir, ancak let-7c'nin PKa'daki c-Myc ekspresyonunu nasıl negatif olarak düzenlediği belirsizliğini korumaktadır. Sun ve ark. AR'nin miR -99a / let-7c / -125b-2 kümesinin konak genine doğrudan bağlandığını ve transkripsiyonunu bastırdığını bildirdiler. On iki mRNA'dan, androjenler tarafından indüklenen miR-99a / let-7c / -125b-2 kümesinin potansiyel hedefleri, dokuz mRNA, miRNA kümesi tarafından aşağı doğru regüle edilir, bu da kümenin androjen tarafından aşağı regülasyonunun, bozulma ve dolaylı olarak korunduğunu gösterir. gen indüksiyonuna yardımcı olur (244).

Cochetti ve ark. tarafından PKa'lı 64 hasta ile BPH olan 60 hasta ile karşılaştırıldığı çalışmada Let-7c PKa hastalarını, BPH'dan ayırt edebildiğini tespit etmişlerdir (192).

Özen ve ark. 10 benign prostat dokusu ve 30 PKa dokusu üzerinde yaptıkları çalışmada, miR-125b ve let-7c seviyelerinin, PKa'da önemli oranda downregüle olduğunu bildirmişlerdir (245). Kachakova ve ark. tarafından 59 PKa'lı hasta, 16 BPH'lı hasta ve 11 asemptomatik genç erkekten (ortalama yaş 27) oluşan kontrol grubundan alınan plazma örneklerinde gerçekleştirilen çalışmada let-7c ve miR-30c ekspresyon seviyeleri PKa'da BPH'a kıyasla downregüle olarak tespit edilmiştir (193).

Porkka ve ark., let-7c ve miR-30c'nin PKa hastalarının dokularında BPH hastalarının dokularına kıyasla azalmış ekspresyonu olduğunu göstermiştir. Bağımsız olarak plazmada let-7c ve miR-30c'nin PKa hastalarını BPH kontrollerinden yüksek hassasiyet ve özgüllük ile ayırt edebildikleri gösterilmiştir. Ek olarak, PKa doku ve hücrelerinde let-7c ve miR-30c'nin downregülasyonunun metastatik hastalık ve androjene bağımlı PKa ile ilişkili olduğu bulunmuştur (193). Chen ve ark. 25 PKa (15 nonmetastatik, 10 metastatik) ve 17 BPH hastasında yaptığı çalışmada let-7c transkripsiyon seviyeleri PKa plazmasında BPH hastalarına göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (194).

Al-Qatati ve ark. 79 tedavi naif-PKa hastası ve 33 sağlıklı grup arasında yaptığı çalışmada miR-let-7c'de upregülasyon saptanmıştır (183).

Bizim çalışmamızda ise BPH grubunda 3 hastada (%10) hastada miR-let7c'de ekspresyon artışı olurken 27 hastada (%90) ekspresyon seviyeleri azalmıştır. PKa grubunda ise 28 hastada (%93,33) ekspresyon artışı olurken 2 hastada (%6,67) ekspresyon seviyesi azalmıştır. İki grup arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,0001).

Let-7i için yapılan çalışmalara baktığımızda, Ambs ve ark. PKa'lı hastaların serumunda bazı miRNA'ların (miRNA-32, miRNA-26a, miRNA-196a, miRNA-181a, miRNA-25, miRNA-93, miRNA-92, ve let-7i) upregüle olduğunu gösterdiler ve bazı miRNA'ların ekstraprostatik hastalık yayılımı, androjen regülasyonu, protein kodlayan hedef genlerin transkripsiyonu ile ilişkili olabileceğini ifade etmişlerdir (150). Cochetti ve ark. tarafından PKa'lı 64 hasta ile BPH'lı 60 hastanın

karşılaştırıldığı çalışmada let-7i PKa hastalarını, BPH'dan ayırt edebildiğini tespit etmişlerdir. let-7i, malignitede artışla birlikte ekspresyonda azalmıştır. Hastalar GS'ye göre tabakalandırıldığında, hem GS6 hem de GS7'yi GS8'den ayırt edebilmiştir, ancak GS7'den pGS6 ayırt edememiştir. Hastalar rekürrens ve progresyon riskine göre sınıflandırıldığında, düşük riskli hastalara kıyasla sadece yüksek riskli hastalarda önemli ölçüde azalmıştır (192).

Volinia ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 56 adet PKa'lı dokuyu da içeren 363 primer tümör dokusu ve 177 normal doku örneği üzerinde 228 miRNA'nın düzeyleri araştırılmıştır. PKa'lı dokularda let-7i upregüle olarak tespit edilmiştir (149). Mahn ve ark. yaptığı çalışmada, radikal prostatektomi uygulanan 37 klinik olarak lokalize PKa hastası, transüretal prostat rezeksiyonu veya retropubik adenomektomi uygulanan 18 BPH hastası, 8 metastatik PKa hastası ve 20 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan çalışmada, sağlıklı genç erkeklerde dolaşımdaki miR-let7i (p= 0.077) düzeyleri BPH hasta grubuna göre artmıştır; ancak farklılıklar önem kazanmamıştır. Onkojenik miRNA seviyeleri lokalize PKa ve sağlıklı bireylerde benzer saptanmıştır (miR-let7i, p= 0.385). PKa'da dolaşımdaki miR-let7i (p= 0.020) seviyeleri BPH ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde artmıştır (178).

Bizim çalışmamızda da PKa'lı hastalarda let-7i ekspresyon seviyesinde artış saptanmış olup literatürdeki çoğu çalışmayla uyumlu bulunmuştur. BPH grubunda 2 hastada (%6,67) hastada miR-let7i'de ekspresyon artışı olurken 28 hastada (%93,33) ekspresyon seviyeleri azalmıştır. PKa grubunda ise 28 hastada (%93,33) ekspresyon artışı olur iken 2 hastada (%6,67) ekspresyon seviyesi azalmıştır. İki grup arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,0001). MiR-let-7i ile serum PSA, ISUP, GS arasında korelasyon ilişkisi saptanmamıştır.

Literatürde bulunan miRNA ifade değişimindeki farklı sonuçlar, öncelikle miRNA'ların dokuya özgün ifade edilme düzeyinden, çalışma protokolü, prob dizaynı, çalışma grubuna dahil edilen hastaların dikkate alınmayan ikincil tedavileri, örnek toplama yöntemleri, kontamine hücrelerin varlığı, kullanılan yöntemin özgünlüğü ve duyarlılığı gibi çok sayıda sebeplerden kaynaklanabilmektedir. Bu tarz çoklu biyolojik sistemleri içine alan araştırma-geliştirme çalışmaları multidisipliner cerrahi bilim dalları ile moleküler biyolog, moleküler genetik ve biyoinformatik uzmanlarının dahil olduğu, araştırmalar arasındaki farklılıklar en aza indirilecek ve

ilgili kanser için miRNA profili çıkarılabilecektir. Böylece yapılan araştırmaların kliniğe yansımaya olanak sağlanacaktır.

Sonuç olarak, invaziv olmayan yontemlerle kolayca saptanabilen biyobelirteçlerin belirlenmesinde serum miRNA'ların güçlü ve duyarlı olabileği görüşü umut verici bir çalışma sahası oluştırmaktadır. Ancak miRNA biyobelirteçlerin duyarlılığını ve özgüllüğünü artırmak için doku ve serum örneklerinin birlikte çalışılmasının önemine dikkat çekmektedir.

SONUÇ

PKa ve BPH hasta grupları arasında miRNA ekspresyon seviyelerinin ayrıntılı tanısındaki rolünü araştırdığımız bu çalışmamızda 20 adet miRNA'nın PKa ve BPH hasta serumlarındaki seviyeleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre,

- 1- PKa ve BPH grubu arasında serum PSA (p=0.005), PV (p=0.010), P (p=0.006) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.
- 2- PKa ve BPH grubu arasında yaş (p=0.920), WBC (p=0.869), NEU (p=0.469), LYM (p=0.067), HGB (p=0.610), PLT (p=0.802), kreatinin (p=0.220), LDH (p=0.968), albümin (p=0.149), Ca (p=0.143), Mg (p=0.431), AST (p=0.672), ALT (p=0.584), glukoz (p=0.086) ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilememiştir.
- 3- Çalışılan tüm miRNA'ların ekspresyon seviyeleri PKa ve BPH grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. (miR-18b-5p (p=0.001), miR-30c (p=0.001), miR-26b (p=0.001), miR-19b-2-5p (p=0.001), miR-451 (p=0.001), let-7i (p=0.001), miR-27b (p=0.001), miR-622 (p=0.001), miR-195 (p=0.001), miR-100 (p=0,001), miR-130b (p=0.001), miR-874 (p=0.001), miR-595 (p=0.001), miR-4490 (p=0.001) ,miR-3120-5p (p=0.001), let-7c (p=0.001), miR-497 (p=0.001), miR-346 (p=0.024), miR-223 (p=0.006), miR-146a (p=0.004)) Bu miRNA'ların gelecekte yapılacak olan çalışmalar ile PKa ve BPH ayırımında potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.
- 4- PKa ve BPH grupları arasında ekspresyon seviyeleri açısından karşılaştırdığımız 20 miRNA'nın PKa grubunda 18 tanesinde upregülasyon, 2 tanesinde downregülasyon saptanmıştır.
- 5- PKa hasta grubununun tümünde miR-19b-2-5p, miR-874 ve miR-595 ekspresyon seviyesi upregüle olarak tespit edildi. İki grup arasındaki bu fark

istatistiksel olarak anlamlı saptandı. PKa'lı hastaların tümünde bu miRNA'ların artmış olması gelecekte tanısal bir biyomarker olarak kullanılabilceğini göstermektedir. Fakat daha fazla hasta sayısı içeren kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

- 6- Aynı şekilde miR-451, miR-27b, miR-622, miR-130b ve miR-3120-5p ekspresyon düzeyleri PKa hasta grubunda %96,67 oranında upregüle saptanmıştır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. PKa hasta grubunda bir hasta dışında tüm hastalarda yüksek ekspresyon saptanması bu miRNA'ların daha kapsamlı çalışmalar ile PKa tanısı için tanısal biyomarker olarak kullanılabilceğini göstermektedir.
- 7- PKa grubunda tüm miRNA'lar ile GS, ISUP arasında anlamlı korelasyon görülmemiştir.
- 8- PKa hasta grubunda miRNA-497 ekspresyon seviyesi ile gleason skoru 6 ve 7 olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.037).
- 9- BPH grubunda PSA ile miRNA-27b, miRNA-4490 ve miRNA-497 arasında negatif yönlü, wbc ile miRNA-195, miRNA-100 ve miRNA-346 arasında pozitif yönlü, nötrofil ile miRNA-195 ve miRNA-100 arasında pozitif yönlü, lenfosit ile miRNA-346 ve miRNA-223 arasında pozitif yönlü, HGB ile miRNA-346 ve miRNA-223 arasında pozitif yönlü, kreatinin ile miRNA-3120-5p arasında pozitif yönlü, albümin ile miRNA-4490 arasında pozitif yönlü, fosfor ile miRNA-497 arasında negatif yönlü, AST ile miRNA-26b, miRNA-195, miRNA-100 ve miRNA-497 negatif yönlü, ALT ile miRNA-26b, miRNA-100 ve let-7c arasında negatif yönlü, glukoz ile miRNA-19b-2-5p arasında pozitif yönlü korelasyon bulunmuştur.
- 10- PKa hasta grubunda, prostat volumu ile miRNA-223 arasında negatif yönlü, hemoglobin ile miRNA-223 ve miRNA-100 arasında pozitif yönlü, trombosit ile miRNA-146a arasında pozitif yönlü, albümin ile miRNA-223 pozitif

yönlü, kalsiyum ile miRNA-30c ve miRNA-874 arasında pozitif yönlü, fosfor ile miRNA-27b ve miRNA-874 arasında negatif yönlü, fosfor ile miRNA-622 arasında pozitif yönlü, magnezyum ile miRNA-497 ve miRNA-3120-5p arasında negatif yönlü, AST ile miRNA-497 arasında pozitif yönlü, ALT ile miRNA-622 arasında negatif yönlü, glukoz ile miRNA-130b, miRNA-3120-5p ve miRNA-497 arasında pozitif yönlü korelasyon tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424.
2. Ferlay J EM, Lam F, Colombet M, Mery L, Pineros M, Znaor A, Soerjomataram I, et al. Global cancer observatory: cancer today. 2018: <https://gco.iarc.fr/today>. 2 Şubat 2020 tarihinde ulaşılmıştır.
3. Lim KB. Epidemiology of clinical benign prostatic hyperplasia. *Asian Journal of Urology* 2017;4(3):148-51.
4. Prensner JR., Rubin MA, Wei JT ve Chinnaiyan AM. Beyond PSA: The next generation of prostate cancer biomarkers. *Science Translational Medicine* 2012;4(127):127rv3.
5. He L, Hannon GJ. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet* 2004;5(7):522-31.
6. Nicoloso MS, Spizzo R, Shimizu M, Rossi S, Calin GA. MicroRNAs--the micro steering wheel of tumour metastases. *Nat Rev Cancer* 2009;9(4):293-302.
7. Luu HN, Lin HY, Sørensen KD, Ogunwobi OO, Kumar N, Chornokur G et al. miRNAs associated with prostate cancer risk and progression. *BMC Urology* 2017; 17:18.
8. Arif Kol A, Ülker V, Çelik O. Prostat Kanseri Prognoz Öngörüsünde Biyobelirteç Olarak Mikro-RNA'lar. *Ürolojik Onkoloji Bülteni* 2019;3(1):24-32.
9. Türkiye Kanseri İstatistikleri, T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ankara, 2015.
10. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol* 2019;10(2): 63–89.
11. Sartor AO. Risk factors for prostate cancer. [Internet]. <https://www.updodate.com>. 13 Şubat 2020 tarihinde ulaşılmıştır.
12. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013. [Internet]. National Cancer Institute, Bethesda, MD. 2016. <https://seer.cancer.gov/csr/1975-2015/>. SEER, 2018. <https://seer.cancer.gov/explorer/application.php>. 4 Şubat 2020 tarihinde ulaşılmıştır.

13. Freedman ML, Haiman CA, Patterson N, McDonald GJ, Tandon A, Waliszewska A, Penney K, et al. Admixture mapping identifies 8q24 as a prostate cancer risk locus in African-American men. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(38):14068-73.
14. Robbins CM, Hooker S, Kittles RA, Carpten JD. EphB2 SNPs and sporadic prostate cancer risk in African American men. *PLoS One* 2011;6(5):e19494.
15. Hatcher D, Daniels G, Osman I, Lee P. Molecular mechanisms involving prostate cancer racial disparity. *Am J Transl Res* 2009;1(3):235-48.
16. Bashir MN. Epidemiology of Prostate Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2015;16(13):5137-41.
17. Lange EM, Salinas CA, Zuhlke KA, et al. Early onset prostate cancer has a significant genetic component. *Prostate* 2012;72,147-56.
18. Kicinski M, Vangronsveld J ve Nawrot TS. An Epidemiological Reappraisal of the Familial Aggregation of Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2011;6(10):e27130.
19. Chu LW, Ritchey J, Devesa SS, Quraishi SM, Zhang H, Hsing AW. Prostate cancer incidence rates in Africa. *Prostate Cancer* 2011;2011:947870.
20. Hsing AW, Tsao L, Devesa SS. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer* 2000;85(1):60-7.
21. Venkateswaran V, Klotz LH. Diet and prostate cancer: mechanisms of action and implications for chemoprevention. *Nat Rev Urol* 2010;7(8):442-53.
22. Sinha R, Park Y, Graubard BI, Leitzmann MF, Hollenbeck A, Schatzkin A, Cross AJ. Meat and meat-related compounds and risk of prostate cancer in a large prospective cohort study in the United States. *Am J Epidemiol* 2009;170(9):1165-77.
23. Gao X, LaValley MP, Tucker KL. Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(23):1768- 77.
24. Qin L, Xu J, Wang P, et al. Milk consumption is a risk factor for prostate cancer: meta-analysis of case-control studies. *Nutr Cancer* 2004;48:22-7.
25. Wilson KM, Shui IM, Mucci LA, Giovannucci E. Calcium and phosphorus intake and prostate cancer risk: a 24-y follow-up study. *Am J Clin Nutr* 2015;101(1):173-83.

26. Askari F, Parizi M K, Jessri M, Rashidkhani B. Fruit and vegetables intake in relation to prostate cancer in Iranian men: A case control study. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014;15:5223-7.
27. Beltz LA, Bayer DK, Moss AL, Simet IM. Mechanisms of cancer prevention by green and black tea polyphenols. *Anticancer Agents Med Chem* 2006;6(5):389-406.
28. Handayani R, Rice L, Cui Y, Medrano TA, Samedi VG, Baker HV, Szabo NJ, et al. Soy isoflavones alter expression of genes associated with cancer progression, including interleukin-8, in androgen-independent PC-3 human prostate cancer cells. *J Nutr* 2006;136(1):75-82.
29. Liu X, Allen JD, Arnold JT, Blackman MR. Lycopene inhibits IGF-I signal transduction and growth in normal prostate epithelial cells by decreasing DHT-modulated IGF-I production in co-cultured reactive stromal cells. *Carcinogenesis* 2008;29(4):816-23.
30. Giovannucci E, Liu Y, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC. Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study. *Int J Cancer* 2007;121(7):1571–8.
31. Mullins JK, Loeb S. Environmental exposures and prostate cancer. *Urol Oncol* 2012;30(2):216–9.
32. Chen TC, Holick MF. Vitamin D and prostate cancer prevention and treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14(9):423–30.
33. Blutt SE, Polek TC, Stewart LV, Kattan MW, Weigel NL. A calcitriol analogue, EB1089, inhibits the growth of LNCaP tumors in nude mice. *Cancer Res* 2000;60(4):779–82.
34. Shui IM, Mucci LA, Kraft P, et al: Vitamin D-related genetic variation, plasma vitamin D, and risk of lethal prostate cancer: a prospective nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:690-9.
35. Alpha-Tocopherol BCCPSG. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994;330(15):1029–35.
36. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, Parnes HL, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and

- other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) *JAMA* 2009;301(1):39–51.
37. Szymanski KM, Wheeler DC, Mucci LA. 2010. Fish consumption and prostate cancer risk: A review and metaanalysis *Am J Clin Nutr* 92:1223–33.
38. Rizos C, Papassava M, Golias C, Charalabopoulos K. Alcohol consumption and prostate cancer: a mini review. *Exp Oncol* 2010;32(2):66-70.
39. Wilson KM, Kasperzyk JL, Rider JR, Kenfield S, van Dam RM, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al. Coffee consumption and prostate cancer risk and progression in the Health Professionals Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(11):876-84.
40. Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Coffee consumption and risk of nonaggressive, aggressive and fatal prostate cancer—A dose-response meta-analysis. *Ann Oncol* 2014;25:584–91.
41. Huncharek M, Haddock KS, Reid R, Kupelnick B. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *Am J Public Health* 2010;100(4):693-701.
42. Nock NL, Liu X, Cicek MS, Li L, Macarie F, Rybicki BA, Plummer SJ, et al. Polymorphisms in polycyclic aromatic hydrocarbon metabolism and conjugation genes, interactions with smoking and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(4):756-61.
43. Platz EA, Giovannucci E. Prostate Cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, Jr., editors. *Cancer epidemiology and prevention*. Oxford: Oxford University Press; 2006;1128-50.
44. Freedland SJ, Aronson WJ. Obesity and prostate cancer. *Urology* 2005;65(3):433–9.
45. Kaaks R, Stattin P. Obesity, endogenous hormone metabolism, and prostate cancer risk: a conundrum of "highs" and "lows". *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3(3):259-62.
46. Keogh JW, MacLeod RD. Body composition, physical fitness, functional performance, quality of life, and fatigue benefits of exercise for prostate cancer patients: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2012;43(1):96–110.

47. Laukkanen JA, Laaksonen DE, Niskanen L, et al. Metabolic Syndrome and the Risk of Prostate Cancer in Finnish Men: A Population-Based Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2004;13(10):1646-50.
48. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol* 2002;167(2 Pt 2):948–51.
49. Rove KO, Crawford ED. Traditional androgen ablation approaches to advanced prostate cancer: new insights. *Can J Urol* 2014;21(2 Supp 1):14–21.
50. Gennigens C, Menetrier-Caux C, Droz JP. Insulin-Like Growth Factor (IGF) family and prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;58(2):124–45.
51. Price AJ, Allen NE, Appleby PN, Crowe FL, Travis RC, Tipper SJ, et al. Insulin-like growth factor-I concentration and risk of prostate cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21(9):1531–41.
52. Dennis LK, Dawson DV Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology* 2002;13:72-9.
53. Sutcliffe S, Giovannucci E, De Marzo AM, et al. Gonorrhoea, syphilis, clinical prostatitis, and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:2160-6.
54. Sutcliffe S. Sexually transmitted infections and risk of prostate cancer: review of historical and emerging hypotheses. *Future Oncol* 2010;6(8):1289-311.
55. Hayes RB, Pottern LM, Strickler H, Rabkin C, Pope V, Swanson GM, Greenberg RS, et al. Sexual behaviour, STDs and risks for prostate cancer. *Br J Cancer* 2000;82(3):718-25.
56. Sutcliffe S, Pontari MA. Inflammation and infection in the etiology of prostate cancer. *Prostate Cancer*. 2 ed: Academic Press 2016;13-20.
57. Gurel B, Lucia MS, Thompson IM, Jr., Goodman PJ, Tangen CM, Kristal AR, Parnes HL, et al. Chronic inflammation in benign prostate tissue is associated with highgrade prostate cancer in the placebo arm of the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(5):847-56.

58. Galdiero MR, Bonavita E, Barajon I, Garlanda C, Mantovani A, Jaillon S. Tumor associated macrophages and neutrophils in cancer. *Immunobiology* 2013;218(11):1402-10.
59. Stallone G, Cormio L, Netti GS, Infante B, Selvaggio O, Fino GD, Ranieri E, et al. Pentraxin 3: a novel biomarker for predicting progression from prostatic inflammation to prostate cancer. *Cancer Res* 2014;74(16):4230-8.
60. De Marzo AM, Meeker AK, Zha S, Luo J, Nakayama M, Platz EA, Isaacs WB, et al. Human prostate cancer precursors and pathobiology. *Urology* 2003;62:55-62.
61. Lu H, Ouyang W, Huang C. Inflammation, a key event in cancer development. *Mol Cancer Res* 2006;4(4):221-33.
62. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, Lieber MM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349(3):215-24.
63. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, Pettaway CA, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;362(13):1192-202.
64. Jafari S, Etminan M, Afshar K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Can Urol Assoc J* 2009;3(4):323-30.
65. Platz EA, Leitzmann MF, Visvanathan K, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E. Statin drugs and risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1819–25.
66. Yu O, Eberg M, Benayoun S, Aprikian A, Batist G, Suissa S, Azoulay L. Use of statins and the risk of death in patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:5-11.
67. Harshman LC, Wang X, Nakabayashi M, Xie W, Valenca L, Werner L, Yu Y, Kantoff AM, Sweeney CJ, Mucci LA, et al. Statin use at the time of initiation of androgen deprivation therapy and time to progression in patients with hormone-sensitive prostate cancer. *JAMA Oncol* 2015;1:495–504.
68. Zack TI, Schumacher SE, Carter SL, et al. Pan-cancer patterns of somatic copy number alteration. *Nat Gen* 2013;45(10):1134-39.

69. Wang Z, Wang Y, Zhang J, et al. Significance of the TMPRSS2:ERG gene fusion in prostate cancer. *Molecular Medicine Reports* 2017;16(4):5450-8.
70. Nam RK, Sugar L, Wang Z, et al. Expression of TMPRSS2 ERG gene fusion in prostate cancer cells is an important prognostic factor for cancer progression. *Canc BioTher* 2007;6(1):40-5.
71. Wallis CJD and Nam RK. Prostate Cancer Genetics: A Review *Electronic Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2015;26(2):79–91.
72. Kim ST, Cheng Y, Hsu FC, et al. Prostate cancer risk-associated variants reported from genome-wide association studies: meta-analysis and their contribution to genetic variation. *Prostate* 2010;70:1729–38.
73. Ho E, Beaver LM, Williams DE ve Dashwood RH. Dietary Factors and Epigenetic Regulation for Prostate Cancer Prevention. *Advances in Nutrition* 2011;2:497–510.
74. Verma M, Patel P, Verma M. Biomarkers in prostate cancer epidemiology. *Cancers* 2011;3:3773-98.
75. Mazaris E, Tsiotras A. Molecular pathways in prostate cancer. *Nephrourol Mon* 2013;5:792-800.
76. Alvarez-Cubero MJ, Saiz M, Martinez-Gonzalez LJ, et al. Genetic analysis of the principal genes related to prostate cancer: a review. *Urol Oncol* 2013;31:1419-29.
77. Ishak MB, Giri VN. A systematic review of replication studies of prostate cancer susceptibility genetic variants in high-risk men originally identified from genome-wide association studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:1599-1610.
78. Pomerantz MM, Beckwith CA, Regan MM, et al. Evaluation of the 8q24 prostate cancer risk locus and MYC expression. *Cancer Res* 2009;69:5568-74.
79. Nakagawa H. Prostate cancer genomics by high-throughput technologies: genome-wide association study and sequencing analysis. *Endocr Relat Cancer* 2013;20:171-81.
80. Vecchione A, Gottardo F, Gomella LG, et al. Molecular genetics of prostate cancer: clinical translational opportunities. *J Exp Clin Cancer Res* 2007;26:25-37.
81. Shand RL, Gelmann EP. Molecular biology of prostate-cancer pathogenesis. *Curr Opin Urol* 2006;16:123-31.

82. Karan D, Lin MF, Johansson SL, et al. Current status of the molecular genetics of human prostatic adenocarcinomas. *Int J Cancer* 2003;103:285-93.
83. Wang G, Zhao D, Spring DJ, DePinho RA. Genetics and biology of prostate cancer *Genes Dev* 2018;32(17-18):1105–40.
84. Konaç E, Sözen S. Prostat Kanserinin Tanı ve Tedavisinde Moleküler Biyolojinin Kullanım Alanları. *Bulletin of Urooncology* 2014;13:228-35.
85. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, et al. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Research* 1980;40(7): 2428-32.
86. Önem K, Erol B ve Akduman B. 2012’de PSA Bazlı Tarama: Tartışma Sürüyor (PLCO ve Avrupa Mortalite Çalışmaları, Meslek Örgütü Önerileri). *Turkish Urology Seminars* 2012;3:70-4.
87. Stephenson AJ, Klein EA. Epidemiology, Etiology, and Prevention of Prostate Cancer. In: Wein AJ, Kavoussi LR, editors. *Campbell- Walsh Urology*. 11th edition, Philadelphia: Elsevier; 2016. p.2543- 2564.
88. Andriole GL, Grubb 3rd RL, Buys SS, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancerscreening trial. *N Engl J Med* 2009;360(13):1310-9.
89. NCCN Guidelines for Prostate Cancer 2019.
90. Gleason DF. Classification of prostate carcinoma. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50:125-8.
91. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1228-42.
92. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *J Urol* 2010;183:433-40.
93. Epstein JI, Z.M., Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *European urology* 2016;69(3):428-35.
94. Epstein JI, E.L., Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):244-52.

95. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter V. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2016.
96. Prostate Cancer Staging 8th edition American Joint Committee on Cancer 2017.
97. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-Term Follow-Up of a Large Active Surveillance Cohort of Patients with Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:272-7.
98. Thomsen FB, Røder MA, Hvarness H, et al. Active surveillance can reduce overtreatment in patients with low-risk prostate cancer. *Dan Med J* 2013;60:A4575.
99. N.Mottet, J. Bellmunt, E. Briers, R.C.N. van den Bergh et al. European Association of Urology Guidelines on Prostate Cancer 2017.
100. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, et al. Updated Nomogram Predicting Lymph Node Invasion in Patients with Prostate Cancer Undergoing Extended Pelvic Lymph Node Dissection: The Essential Importance of Percentage of Positive Cores. *Eur Urol* 2012;61(3):480-7.
101. Walz J, Bladou F, Rousseau B, et al. Head to head comparison of nomograms predicting probability of lymph node invasion of prostate cancer in patients undergoing extended pelvic lymph node dissection. *Urology*. 2012;79(3):546-51.
102. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10024):1163-77.
103. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(8):737-46.
104. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(2):149-58.
105. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1513-20.
106. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al, for the TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant

prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147–54.

107. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al, COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(2):138-48.

108. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al, AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187-97.

109. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al, PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(5):424-33.

110. Serafini AN. Therapy of metastatic bone pain. *J Nucl Med* 2001;42:895-906.

111. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Updated analysis of the phase III, double-blind, randomized, multinational study of radium-223 chloride in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases (ALSYMPCA) *Journal of Clinical Oncology* 2015.

112. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. [(177)Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19:825-33.

113. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411-22.

114. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. 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. *Lancet Oncol* 2014;15:700-12.

115. Hansen A, Massard C, Ott PA, et al. Pembrolizumab for patients with advanced prostate adenocarcinoma: Preliminary results from the KEYNOTE-028 study. *Annals of Oncology* 2016;27(Suppl 6):243-65.

116. Coffey DS. and Walsh PC. Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1990; 17:461.

117. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984;132:474-9.

118. Skinder D, Zacharia I, Studin J, Covino J. Benign Prostatic Hyperplasia: A Clinical Review. *JAAPA* 2016;29(8):19-23.
119. Parsons JK. Modifiable risk factors for benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: new approaches to old problems. *J Urol* 2007;178:395-401.
120. Parsons JK, Im R. Alcohol consumption is associated with a decreased risk of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2009;182:1463-8.
121. Parsons JK, Carter HB, Partin AW, Windham BG, Metter EJ, Ferrucci L. Metabolic factors associated with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2562-8.
122. Schenk JM, Kristal AR, Neuhauser ML, Tangen CM, White E, Lin DW. Biomarkers of systemic inflammation and risk of incident, symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. *Am J Epidemiol* 2010;171:571-82.
123. St Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME, Lieber MM, Jacobsen SJ. Protective association between nonsteroidal anti inflammatory drug use and measures of benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol* 2006;164:760-8.
124. Saydam F, Değirmenci İ, Güneş HV. Mikro RNA'lar ve kanser. *Dicle Medical Journal* 2011; 38(1):113-20.
125. Shah MY, Calin GA. MicroRNAs as therapeutic targets in human cancers. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2014;5(4):537-48.
126. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993;75(5):843-50.
127. Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, Pasquinelli AE, Bettinger JC, Rougvie AE, et al. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 2000;403(6772):901-6.
128. Lee Y, Ahn C, Han J, et al. The nuclear RNase III Droscha initiates microRNA processing. *Nature* 2003;425:415-9.
129. Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs - microRNAs with a role in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006;6(4):259-69.
130. Lund E, Guttinger S, Calado A, Dahlberg JE, Kutay U. Nuclear export of microRNA precursors. *Science* 2004;303(5654): 95-8.

131. Zhang H, Kolb FA, Brondani V, Billy E, Filipowicz W. Human Dicer preferentially cleaves dsRNAs at their termini without a requirement for ATP. *Embo J* 2002;21: 5875-85.
132. Bernstein E, Caudy AA, Hammond SM, Hannon GJ. Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference. *Nature* 2001;409(6818):363-6.
133. Gregory RI, Chendrimada TP, Cooch N, Shiekhattar R. Human RISC couples microRNA biogenesis and posttranscriptional gene silencing. *Cell* 2005;123(4):631-40.
134. Sun W, Li YSJ, Huang HD, Shyy JYJ, Chien S. MicroRNA: A Master Regulator of Cellular Processes for Bioengineering Systems. *Annu Rev Biomed Eng* 2010;12:1-27.
135. Pillai RS. MicroRNA function: multiple mechanisms for a tiny RNA. *RNA* 2005;11(12):1753-61.
136. Melo SA, Kalluri R. Molecular pathways: microRNAs as cancer therapeutics. *Clinical Cancer Research* 2012;18(16):4234-9.
137. Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, Hyslop T, Noch E, Yendamuri S, et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(9):2999-3004.
138. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;15524-29.
139. Michael MZ, O'Connor SM, van Holst Pellekaan NG, Young GP, James RJ. Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia. *Mol Cancer Res* 2003;1(12):882-91.
140. Lamy P, Andersen CL, Dyrskjot L, Tørring N, Ørntoft T, Wiuf C. Are microRNAs located in genomic regions associated with cancer? *Br J Cancer* 2006; 95(10):1415-8.
141. Takamizawa J, Konishi H, Yanagisawa K, Tomida S, Osada H, Endoh H, et al. Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival. *Cancer Res* 2004;64(11):3753-6.

142. Iorio MV, Ferracin M, Liu CG, Veronese A, Spizzo R, Sabbioni S, et al. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. *Cancer Res* 2005;65(16):7065-70.
143. Michael MZ, O' Connor SM, van Holst Pellekaan NG, Young GP, James RJ. Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia. *Mol Cancer Res* 2003;1(12):882-91.
144. Chen X, Guo X, Zhang H, Xiang Y, Chen J, Yin Y, et al. Role of miR-143 targeting KRAS in colorectal tumorigenesis. *Oncogene*. 2009;28(10):1385-92.
145. Akao Y, Nakagawa Y, Hirata I, Iio A, Itoh T, Kojima K, et al. Role of anti-oncomirs miR-143 and -145 in human colorectal tumors. *Cancer Gene Ther* 2010;17(6):398-408.
146. Lars D, Marie S and Jesper B. Genomic profiling of microRNAs in bladder cancer: miR-129 is associated with poor outcome and promotes cell death in vitro. *Cancer Res* 2009;69 4851-60.
147. James WF, Saiful M, Helen CO, Freddie CH. Distinct microRNA alterations characterize high and low grade cancer. *Cancer res* 2009;69:8472-81.
148. Filella X ve Foj L. miRNAs as novel biomarkers in the management of prostate cancer. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2017;55(5):715–36.
149. Volinia S, Calin GA, Liu CG, Ambs S, Cimmino A, Petrocca F, et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(7):2257-61.
150. Ambs S, Prueitt RL, Yi M, Hudson RS, Howe TM, Petrocca F, et al. Genomic profiling of microRNA and messenger RNA reveals deregulated microRNA expression in prostate cancer. *Cancer Res* 2008;68(15):6162-70.
151. Lin SL, Chiang A, Chang D, Ying SY. Loss of mir-146a function in hormone-refractory prostate cancer. *RNA* 2008;14(3):417-24.
152. Li T, Li D, Sha J, Sun P, Huang Y. MicroRNA21 directly targets MARCKS and promotes apoptosis resistance and invasion in prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;383(3):280-5.
153. Vanacore D1, Boccellino M, Rossetti1 S, Cavaliere C, D'Aniello C, Rossella Di Franco, et al. Micrnas in prostate cancer: an overview. *Oncotarget* 2017;8(30):50240-51.

154. Lo U, Yang D, Hsieh J. The role of microRNAs in prostate cancer progression. *Transl Androl Urol*. 2013;(3): 228–41.
155. Galardi S, Mercatelli N, Giorda E, Massalini S, Frajese GV, Ciafrè SA, et al. miR221 and miR-222 expression affects the proliferation potential of human prostate carcinoma cell lines by targeting p27Kip1. *J Biol Chem* 2007 282(32):23716-24.
156. Jalava SE, Urbanucci A, Latonen L, Waltering KK, Sahu B, Jänne OA, et al. Androgenregulated miR-32 targets BTG2 and is overexpressed in castration-resistant prostate cancer. *Oncogene* 2012;31:4460–71.
157. Kasperzyk JL, Finn SP, Flavin R, Fiorentino M, Lis R, Hendrickson WK, et al. Prostate-specific membrane antigen protein expression in tumor tissue and risk of lethal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:2354-63.
158. Walter BA, Valera VA, Pinto PA, Merino MJ. Comprehensive microRNA profiling of prostate cancer. *J Cancer* 2013;4:350–7.
159. Esposito F, Libertini S, Franco R, Abagnale A, Marra L, Portella G, et al. Aurora B expression in post-puberal testicular germ cell tumours. *J Cell Physiol* 2009;221:435–9.
160. Kong D, Li Y, Wang Z, et al. miR-200 regulates PDGFD-mediated epithelial-mesenchymal transition, adhesion, and invasion of prostate cancer cells. *Stem Cells* 2009;27:1712-21.
161. Viticchiè G, Lena AM, Latina A, et al. MiR-203 controls proliferation, migration and invasive potential of prostate cancer cell lines. *Cell Cycle* 2011;10:1121-31.
162. Saini S, Majid S, Yamamura S, et al. Regulatory role of mir-203 in prostate cancer progression and metastasis. *Clin Cancer Res* 2011;17:5287-98.
163. Varambally S, Cao Q, Mani RS, et al. Genomic loss of microRNA-101 leads to overexpression of histone methyltransferase EZH2 in cancer. *Science* 2008;322:1695-9.
164. Bonci D, Coppola V, Musumeci M, et al. The miR-15amiR-16-1 cluster controls prostate cancer by targeting multiple oncogenic activities. *Nat Med* 2008;14:1271-7.
165. Noonan EJ, Place RF, Pookot D, et al. miR-449a targets HDAC-1 and induces growth arrest in prostate cancer. *Oncogene* 2009;28:1714-24.

166. Noonan EJ, Place RF, Basak S, et al. miR-449a causes Rb-dependent cell cycle arrest and senescence in prostate cancer cells. *Oncotarget* 2010;1:349-58.
167. Peng Y ve Croce CM. The role of MicroRNAs in human cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2016;1:15004.
168. Zhang B, Pan X, Cobb GP, Anderson TA. MicroRNAs as oncogenes and tumor suppressors. *Dev Biol* 2006;289:3–16.
169. Bahrami A, Aledavood A, Anvari K, Hassanian SM, Maftouh M, Yaghobzade A, et al. The prognostic and therapeutic application of microRNAs in breast cancer: Tissue and circulating microRNAs. *J Cell Physiol* 2018;233:774-86.
170. Liu J, Mao Q, Liu Y, Hao X, Zhang S, Zhang J. Analysis of miR-205 and miR155 expression in the blood of breast cancer patients. *Chin J Cancer Res* 2013;25:46–54.
171. Gonzalez-Alegre P. Therapeutic RNA interference for neurodegenerative diseases: from promise to progress. *Pharmacol Ther* 2007;114:34–55.
172. Wan L, Zhu L, Xu J, Lu B, Yang Y, Liu F, Wang Z: MicroRNA-409-3p functions as a tumor suppressor in human lung adenocarcinoma by targeting c-Met. *Cell Physiol Biochem* 2014;34:1273-90.
173. Yuan Q, Gao W, Liu B, Ye W: Upregulation of miR-184 enhances the malignant biological behavior of human glioma cell line A172 by targeting FIH-1. *Cell Physiol Biochem* 2014;34:1125-36.
174. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 2002;99(24):15524-9.
175. Jansson MD ve Lund AH. MicroRNA and cancer. *Molecular Oncology* 2012;6:590-610.
176. Lawrie CH, Gal S, Dunlop HM, Pushkaran B, Liggins AP, Pulford K. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2008;141:672–5.
177. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable bloodbased markers for cancer detection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 2008;105: 10513–8.

178. Mahn R, Heukamp LC, Rogenhofer S, von Ruecker A, Muller SC, Ellinger J. Circulating microRNAs (miRNA) in serum of patients with prostate cancer. *Urology* 2011;77:1265.e1269-1216.
179. Ludwig N, Nourkami-Tutdibi N, Backes C, Lenhof HP, Graf N, Keller A, et al. Circulating serum miRNAs as potential biomarkers for nephroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:1360-7.
180. He Y, Meng C, Shao Z, Wang H, Yang S: MiR-23a functions as a tumor suppressor in osteosarcoma. *Cell Physiol Biochem* 2014;34:1485-96.
181. Kumar B, Lupold SE. MicroRNA expression and function in prostate cancer: a review of current knowledge and opportunities for discovery. *Asian J Androl* 2016;18(4):559-67.
182. Li C, Gao Y, Zhang K, Chen J, Han S, Feng B, et al. Multiple Roles of MicroRNA-100 in Human Cancer and its Therapeutic Potential *Cell Physiol Biochem* 2015;37(6):2143-59.
183. Al-Qatati A, Akrong C, Stevic I, Pantel K, Awe J, Saranchuk J, et al. Plasma microRNA Signature Is Associated With Risk Stratification in Prostate Cancer Patients. *Int J Cancer* 2017;141(6):1231-9.
184. Leite KR, Sousa-Canavez JM, Reis ST, Tomiyama AH, Camara-Lopes LH, Sañudo A, et al. Change in expression of miR-let7c, miR-100, and miR-218 from high grade localized prostate cancer to metastasis. *Urol Oncol* 2011;29(3):265-9.
185. Leite KRM, Morais DR, Reis ST, Viana N, Moura C, Florez MG, et al. MicroRNA 100: A Context Dependent miRNA in Prostate Cancer. *Clinics (Sao Paulo)* 2013;68(6):797-802.
186. McDonald AC, Vira M, Walter V, Shen J, Raman JD, Sanda MG, et al. Circulating microRNAs in Plasma Among Men With Low-Grade and High-Grade Prostate Cancer at Prostate Biopsy. *Prostate* 2019;79(9):961-8.
187. Porkka KP, Pfeiffer MJ, Waltering KK, Vessella RL, Tammela TL, Visakorpi T. MicroRNA expression profiling in prostate cancer. *Cancer Res* 2007;67:6130-35.
188. Tong AW, Fulgham P, Jay C, Chen P, Khalil I, Liu S, et al. MicroRNA profile analysis of human prostate cancers. *Cancer Gene Ther* 2009;16:206-16.

189. Li Y, Chen M, Liu J, Li L, Yang X, Zhao J, et al. Upregulation of MicroRNA 18b Contributes to the Development of Colorectal Cancer by Inhibiting CDKN2B. *Mol Cell Biol* 2017;37(22):e00391-17.
190. Fonseca-Sánchez MA, Pérez-Plasencia C, Fernández-Retana J, Arechaga-Ocampo E, Marchat LA, Rodríguez-Cuevas S, et al. MicroRNA-18b Is Upregulated in Breast Cancer and Modulates Genes Involved in Cell Migration. *Oncol Rep* 2013;30(5):2399-410.
191. Fu F, Wan X, Wang D, Kong Z, Zhang Y, Huang W, et al. MicroRNA-19a acts as a prognostic marker and promotes prostate cancer progression via inhibiting VPS37A expression. *Oncotarget* 2018;9(2):1931–43.
192. Cochetti G, Poli G, Guelfi G, Boni A, Egidi MG, Mearini E. Different Levels of Serum microRNAs in Prostate Cancer and Benign Prostatic Hyperplasia: Evaluation of Potential Diagnostic and Prognostic Role. *Onco Targets Ther* 2016;9:7545-53.
193. Kachakova D, Mitkova A, Popov E, et al. Combinations of Serum Prostate-Specific Antigen and Plasma Expression Levels of let-7c, miR-30c, miR-141, and miR-375 as Potential Better Diagnostic Biomarkers for Prostate Cancer. *DNA and Cell Biology* 2015;34(3):189–200.
194. Chen ZH, Zhang GL, Li HR, Luo JD, Li ZX, Chen GM, et al. A panel of five circulating microRNAs as potential biomarkers for prostate cancer. *Prostate* 2012;72(13):1443–52.
195. Mihelich BL, Maranville JC, Nolley R, Peehl DM, Nonn L. Elevated serum microRNA levels associate with absence of highgrade prostate cancer in a retrospective cohort. *PLoS ONE* 2015;10:e0124245.
196. Moltzahn F, Olshen AB, Baehner L, Peek A, Fong L, Stoppler H, et al. Microfluidic-based multiplex qRT-PCR identifies diagnostic and prognostic microRNA signatures in the sera of prostate cancer patients. *Cancer Res* 2010;71(2):550–60.
197. Zhu C, Hou X, Zhu J, Jiang C, Wei W. Expression of miR-30c and miR-29b in Prostate Cancer and Its Diagnostic Significance. *Oncol Lett* 2018;16(3):3140-44.
198. Song H, Liu Y, Pan J and Zhao ST. Expression profile analysis reveals putative prostate cancer-related microRNAs. *Genet Mol Res* 2013;12:4934–43.

199. Ling XH, Han ZD, Xia D, He HC, Jiang FN, Lin ZY, et al. MicroRNA-30c serves as an independent biochemical recurrence predictor and potential tumor suppressor for prostate cancer. *Mol Biol Rep* 2014;41:2779–88.
200. Ren Q, Liang J, Wei J, Basturk O, Wang J, Daniels G, et al. Epithelial and stromal expression of miRNAs during prostate cancer progression. *Am J Transl Res* 2014;6:329–39.
201. Ling XH, Han ZD, Xia D, et al. MicroRNA-30c serves as an independent biochemical recurrence predictor and potential tumor suppressor for prostate cancer. *Molecular Biology Reports* 2014;41(5):2779-88.
202. Kao CJ, Martiniez A, Shi XB, Yang J, Evans CP, Dobi A, Devere White RW, Kung HJ miR-30 as a tumor suppressor connects EGF/Src signal to ERG and EMT. *Oncogene* 2014;33,2495–2503.
203. Huang Z, Zhang L, Yi X, Yu X. Diagnostic and prognostic values of tissue hsa-miR-30c and hsa-miR-203 in prostate carcinoma. *Tumor Biology* 2015;37(4):4359-65.
204. Hessvik NP, Sandvig K, Llorente A. Exosomal miRNAs as biomarkers for prostate cancer. *Front. Genet* 2013;4:36.
205. Kato M, Goto Y, Matsushita R, Kurozumi A, Fukumoto I, Nishikawa R, et al. MicroRNA-26a/b Directly Regulate La-related Protein 1 and Inhibit Cancer Cell Invasion in Prostate Cancer. *Int J Oncol* 2015;47(2):710-8.
206. He H, Han Z, Dai Q, Ling X, Fu X, Lin Z, et al. Global Analysis of the Differentially Expressed miRNAs of Prostate Cancer in Chinese Patients. *BMC Genomics* 2013;14:757.
207. Zhang X, Li Y, Qi P, Ma Z. Biology of MiR-17-92 Cluster and Its Progress in Lung Cancer. *Int J Med Sci* 2018;15(13):1443-8.
208. Li C, Zhang J, Ma Z, Zhang F, Yu W. miR-19b Serves as a Prognostic Biomarker of Breast Cancer and Promotes Tumor Progression Through PI3K/AKT Signaling Pathway. *Onco Targets Ther* 2018;11:4087-95.
209. MartensUzunova ES, Jalava SE, Dits NF, van Leenders GJ, Moller S, Trapman J, et al. Diagnostic and prognostic signatures from the small noncoding RNA transcriptome in prostate cancer. *Oncogene* 2012;31(8):978-91.

210. Zhang N, Li Z, Bai F, Ji N, Zheng Y, Li Y, Chen J, Mao X. MicroRNA Expression Profiles in Benign Prostatic Hyperplasia. *Mol Med Rep* 2018;17(3):3853-58.
211. Luu HN, Lin H, Sørensen KD, Ogunwobi OO, Kumar N, Chornokur G , et al. miRNAs associated with prostate cancer risk and progression. *BMC Urol* 2017;17(1):18.
212. Wang SY, Shiboski S, Belair CD, Cooperberg MR, Simko JP, Stoppler H, et al. miR-19, miR-345, miR-519c-5p Serum Levels Predict Adverse Pathology in Prostate Cancer Patients Eligible for Active Surveillance. *PLoS ONE* 2014;9(6):e98597.
213. Wang G, Yao L, Yang T, Guo L ,Gu S ,Liu J, et al. MiR-451 suppresses the growth, migration, and invasion of prostate cancer cells by targeting macrophage migration inhibitory factor. *Transl Cancer Res* 2019;8(2):647-54.
214. Zhang G, Tian X, Li Y, Wang Z , Li X , Zhu C. miR-27b and miR- 34a enhance docetaxel sensitivity of prostate cancer cells through inhibiting epithelial-to-mesenchymal transition by targeting ZEB1. *Biomed Pharmacother* 2018;97:736-44.
215. Goto Y, Kojima S, Nishikawa R, Enokida H, Chiyomaru T, Kinoshita T, et al. The microRNA-23b/27b/24-1 Cluster Is a Disease Progression Marker and Tumor Suppressor in Prostate Cancer. *Oncotarget* 2014;15;5(17):7748-59.
216. Li T, Sun X, Liu Y. miR-27b Expression in Diagnosis and Evaluation Prognosis of Prostate Cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2017;10(12):11415-24.
217. Zhang X, Tao T, Liu C, Guan H, Huang Y, Xu B, et al. Downregulation of miR-195 Promotes Prostate Cancer Progression by Targeting HMGA1. *Oncol Rep* 2016;36(1):376-82.
218. Cai C, Chen QB, Han ZD, Zhang YQ, He HC, Chen JH, et al. miR-195 Inhibits Tumor Progression by Targeting RPS6KB1 in Human Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* 2015;(21):4922-34.
219. Chen Q, Zhao X, Zhang H, Yuan H, Zhu M, Sun Q, et al. miR-130b suppresses prostate cancer metastasis through downregulation of MMP2. *Mol Carcinog* 2015;54:1292-300.
220. Chang RM, Xu JF, Fang F, Yang H, Yang LY. MicroRNA-130b promotes proliferation and EMT-induced metastasis via PTEN/p-AKT/HIF-1 α signaling. *Tumor Biology* 2016;37:10609-19.

221. Ma S, Tang KH, Chan YP, Lee TK, Kwan PS, Castilho A, et al. miR-130b promotes CD133 liver tumor-initiating cell growth and self-renewal via tumor protein 53-induced nuclear protein 1. *Cell Stem Cell* 2010;7:694-707.
222. Sharova E, Grassi A, Marcer A, Ruggero K, Pinto F, Bassi P, et al. A circulating miRNA assay as a first-line test for prostate cancer screening. *British Journal of Cancer* 2016;114:1362-6.
223. Zhang N, Hu Z, Qiang Y, Zhu X. Circulating miR-130b- And miR-21-based Diagnostic Markers and Therapeutic Targets for Hepatocellular Carcinoma. *Mol Genet Genomic Med* 2019;7(12):e1012.
224. Fort RS, Mathó C, Oliveira-Rizzo C, Garat B, Sotelo-Silveira JR, Duhagon MA. An Integrated View of the Role of miR-130b/301b miRNA Cluster in Prostate Cancer. *Exp Hematol Oncol* 2018;7:10.
225. Rao Z, He Z, He Y, Guo Z, Kong D, Jufang Liu. MicroRNA-512-3p Is Upregulated, and Promotes Proliferation and Cell Cycle Progression, in Prostate Cancer Cells. *Mol Med Rep* 2018;17(1):586-93.
226. Pashaei E, Pashaei E, Ahmady M, Ozen M, Aydin N. Meta-analysis of miRNA Expression Profiles for Prostate Cancer Recurrence Following Radical Prostatectomy. *PLoS One* 2017;26:12(6):e0179543.
227. Kumar P, Sharad S, Petrovics G, Mohamed A, Dobi A, Sreenath TL, et al. Loss of miR-449a in ERG-associated Prostate Cancer Promotes the Invasive Phenotype by Inducing SIRT1. *Oncotarget* 2016 19;7(16):22791-806.
228. Moustafa AA, Ziada M, Elshaikh A, Datta A, Kim H, Moroz K, et al. Identification of microRNA signature and potential pathway targets in prostate cancer. *Exp Biol Med (Maywood)* 2017;242:536-46.
229. Tian S, Zhang M, Chen X, Liu Y, Lou G. MicroRNA-595 Sensitizes Ovarian Cancer Cells to Cisplatin by Targeting ABCB1. *Oncotarget* 2016;27;7(52):87091-9.
230. Yang G, Xiong G, Cao Z, Zheng S, You L, Zhang T, et al. miR-497 Expression, Function and Clinical Application in Cancer. *Oncotarget* 2016;23;7(34):55900-11.
231. Wang L, Li B, Lei L, Wang T. MicroRNA-497 suppresses proliferation and induces apoptosis in prostate cancer cells. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(6):3499-502.

232. Kanwal R, Plaga AR, Liu X, Shukla GC, Gupta S. MicroRNAs in Prostate Cancer: Functional Role as Biomarkers. *Cancer Lett* 2017;407:9-20.
233. Kong XJ, Duan LJ, Qian XQ, Xu D, Liu HL, Zhu YJ, et al. Tumor-suppressive microRNA-497 Targets IKK β to Regulate NF- κ B Signaling Pathway in Human Prostate Cancer Cells. *Am J Cancer Res* 2015;5(5):1795-804.
234. Yu Q, Yang X, Duan W, Li C, Luo Y and Lu S. miRNA-346 promotes proliferation, migration and invasion in liver cancer. *Oncol Lett* 2017;14(3):3255–60.
235. Mihelich BL, Khramtsova EA, Arva N, Vaishnav A, Johnson DN, Giangreco AA, et al. MiR-183-96-182 Cluster Is Overexpressed in Prostate Tissue and Regulates Zinc Homeostasis in Prostate Cells. *J Biol Chem* 2011;286(52):44503–11.
236. Selth LA, Townley S, Gillis JL, Ochnik AM, Murti K, Macfarlane RJ, et al. Discovery of circulating microRNAs associated with human prostate cancer using a mouse model of disease. *Int J Cancer* 2012;131(3):652–61.
237. Zhu J, Wang S, Zhang W, Qiu J, Shan Y, Yang D, Shen B. Screening key microRNAs for castration-resistant prostate cancer based on miRNA/mRNA functional synergistic network. *Oncotarget* 2015;6:43819–30.
238. Kurozumi A, Goto Y, Matsushita R, Fukumoto I, Kato M, Nishikawa R, et al. Tumor-suppressive microRNA-223 Inhibits Cancer Cell Migration and Invasion by Targeting ITGA3/ITGB1 Signaling in Prostate Cancer *Cancer Sci* 2016;107(1):84-94.
239. Sekhon K, Bucay N, Majid S, Dahiya R and Saini S. MicroRNAs and epithelial-mesenchymal transition in prostate cancer. *Oncotarget* 2016;7(41):67597–611.
240. Hao Q, Zhou X, Zong H, Zhou Y, Zhang Y. Relationship between miR-223 and miR-152 expression and prostate cancer prognosis. *Int J Clin Exp Med* 2018;11(9):9678-85.
241. Sun Q, Zhao X, Liu X, Wang Y, Huang J, Jiang B, Chen Q, Yu J. miR-146a functions as a tumor suppressor in prostate cancer by targeting Rac1. *Prostate* 2014;74:1613–21.
242. Iacona JR, Lutz CS. miR-146a-5p: Expression, Regulation, and Functions in Cancer. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2019;10(4):e1533.

243. Xu B, Huang Y, Niu X, Tao T, Jiang L, Tong N, et al. Hsa-miR-146a-5p modulates androgenindependent prostate cancer cells apoptosis by targeting ROCK1. *Prostate* 2015;75:1896-903.
244. Massillo C, Dalton GN, Farré PL, De Luca P, De Siervi A. Implications of microRNA dysregulation in the development of prostate cancer. *Reproduction* 2017;154(4):R81-R97.
245. Ozen M, Creighton CJ, Ozdemir M, Ittmann M. Widespread deregulation of microRNA expression in human prostate cancer. *Oncogene* 2008;27:1788-93.