



**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PROSTAT KANSERİ OLGULARINDA KANSER  
DOKUSU PARABEN DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Arş. Gör. Dr. Yunus YAZ**

**DENİZLİ – 2024**

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PROSTAT KANSERİ OLGULARINDA KANSER DOKUSU  
PARABEN DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Arş. Gör. Dr. Yunus YAZ**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Sinan ÇELEN**

**DENİZLİ – 2024**

## TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının yürütülmesi sürecinde bilgi ve tecrübeleriyle bana her türlü desteği sağlayan ve bu çalışmanın ve uzmanlık eğitim hayatımın her aşamasında büyük emekleri olan Sayın Danışman Hocam Doç. Dr. Sinan Çelen'e,

Üroloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle her daim yanımda olan Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji A.B.D.' daki hocalarım Prof. Dr. Tahir TURAN, Prof. Dr. Ömer Levent TUNCAY, Prof. Dr. Zafer AYBEK, Prof. Dr. Ali Ersin ZÜMRÜTBAŞ, Doç. Dr Yusuf ÖZLÜLERDEN, Doç. Dr. Mesut Berkan DURAN ve Dr. Öğretim Üyesi Kürşat KÜÇÜKER hocalarıma

Bu süreçte beraber çalıştığım değerli ekip arkadaşlarım Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji A.B.D.' da görevli meslektaşlarıma ve çalışmanın tümünde büyük yardımları olan Prof. Dr. Ayşegül Cört Dönmez, Doç. Dr. Canan Onaç, hocalarıma

Hayatım boyunca beni destekleyen sevgili aileme,

TEŞEKKÜR EDERİM...

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

<b>ONAY SAYFASI</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	iv
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	v
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	vii
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	ix
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	x
<b>ÖZET</b> .....	xi
<b>SUMMARY</b> .....	xiii
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	4
2.1. PROSTAT BEZİ ANATOMİSİ, EMBRİYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ .....	4
2.1.1. Prostat Bezi Anatomisi .....	4
2.1.2. Prostat Bezi Embriyolojisi .....	6
2.1.3. Prostat Bezi Fizyolojisi .....	7
2.2. PROSTAT KANSERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ VE ETİYOLOJİSİ .....	8
2.2.1. Prostat Kanserinin Epidemiyoloji .....	8
2.2.2. Prostat Kanserinin Etiyolojisi .....	8
2.3. PROSTAT KANSERİ TANISI.....	12
2.4. PROSTAT KANSERİ GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ .....	14
2.4.1. Multiparametrik MR .....	14
2.4.2. Difüzyon Ağırlıklı MR Görüntüleme.....	16
2.4.3. Dinamik Kontrastlı (DCE) MR Görüntüleme .....	16
2.4.4. Transrektal Ultrason.....	17
2.5. PROSTAT KANSERİ EVRELEME VE RİSK SINIFLAMASI.....	17
2.6. PROSTAT KANSERİNİN TEDAVİSİ VE YÖNETİMİ.....	20
2.6.1. Ertelenmiş Tedavi-Aktif İzlem .....	20
2.6.2. Radikal Prostatektomi .....	21
2.6.3. Radyoterapi.....	23

2.6.4. Hormonal Terapi .....	24
2.6.5. Androjen Sinyalini Hedefleyen Bileşikler .....	25
2.6.6. Sinyal Yolu İnhibitörleri .....	26
2.6.7. DNA Hasar Onarım Yolu .....	27
2.6.8. Epigenetik Mekanizmalar .....	27
2.6.9. Prostat Spesifik Membran Antijeni Hedefleme Yaklaşımları .....	28
2.6.10. Kemoterapi .....	29
2.6.11. İmmünoterapi .....	29
<b>2.7. PARABENLER .....</b>	<b>30</b>
2.7.1. Parabenlerin Yapıları ve Sınıflandırılması .....	30
2.7.2. Parabenlerin Ürünlerde Bulunma Oranları .....	31
2.7.3. Parabenlerin Bilinen Zararlı Etkileri .....	32
<b>3. MATERYAL METOT .....</b>	<b>33</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>36</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>42</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>50</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>51</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ADC	: Görünür Difüzyon Katsayısı
ADT	: Androjen Yoksunluk Tedavisi
ADT	: Androjen Yoksunluğu Tedavisi (Androgen Deprivation Therapy)
AJCC	: Amerikan Ortak Kanser Komitesi
BPH	: Benign prostat hiperplazisi
BPH	: İyi Huylu Prostat Hiperplazisi (Benign Prostatic Hyperplasia)
BRCA	: Meme Kanserine Duyarlılık (Susceptibility to Breast Cancer)
CRPC	: Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri
DCE	: Dinamik Kontrastlı
DM	: Diyabet
DRE	: Dijital Rektal Muayene (Digital Rectal Exam)
EBRT	: Harici Işın Radyasyon Tedavisi (External Beam Radiation Therapy)
ED	: Ejakülatör Kanal
EPE	: Ekstraprostatik uzanım
EUS	: Dış Üretral Sfinkter
FDA	: Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration)
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1 (İnsulin-Like Growth Factor 1)
IUTS	: İç Üretral Sfinkter
MFS	: Metastazsız Sağkalımı
mpMRI	: Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PSA	: Prostat Spesifik Antijeni
PSMA	: Prostat Spesifik Membran Antijeni (
PSMA-PET	: Prostata Özgü Membran Antijen Pozitron Emisyon Tomografisi
RP	: Radikal prostatektomi
RT	: Radyasyon Tedavisi
SCCP	: Tüketici Ürünleri Bilimsel Komitesi (Scientific Committee on Consumer Products)

SNP	: Tek Nükleotid Polimorfizmi (Single Nucleotide Polymorphism)
SV	: Seminal Veziküller
T1WI	: T1 ağırlıklı görüntüler
T2WI	: T2 ağırlıklı görüntüler
TNM	: Tümör, Düğüm, Metastaz
TRUS	: Transrektal Ultrason
VD	: Vas Deferens
VKI	: Vücut Kitle İndeksi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No:

Şekil 1.	Prostatın genel anatomik yapısı (9).....	4
Şekil 2.	Prostatın mikroskopik yapısı (9).....	5
Şekil 3.	Seminal Veziküllerin ve Vas Deferensın Normal Gelişimi .....	6
Şekil 4.	Parabenlerin kimyasal yapısı (1) .....	31
Şekil 5.	Radikal prostatektomi cerrahisi .....	33



## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa No:</b>
Tablo 1. Klinik TNM Evrelemesi (AJCC 8th).....	18
Tablo 2. TNM Prognostik Gruplar .....	19
Tablo 3. D'Amico risk sınıflaması .....	19
Tablo 4. Katılımcıların demografik verilerinin değerlendirilmesi .....	36
Tablo 5. Katılımcıların demografik verilerinin gruplara göre değerlendirilmesi	37
Tablo 6. VKİ sınıfı ve çocuk varlığı durumunun gruplara göre değerlendirilmesi .....	37
Tablo 7. Grup I için Gleason Sınıflaması, Mesleki risk ve Sigara öyküsü.....	38
Tablo 8. Grupların paraben içeren maddelere maruziyeti .....	38
Tablo 9. Hastaların kronik hastalık öyküleri.....	39
Tablo 10. Hasta gruplarının prostat numunlerinde paraben türleri ile karşılaştırması.....	40
Tablo 11. Hasta gruplarının prostat numunlerindeki paraben düzeyi .....	41

## ÖZET

Parabenler gıda, kozmetik, temizlik ürünlerinde daha yoğun olacak şekilde çevremizde sıklıkla bulunmaktadır. Ve parabenler çevrede kalıcıdır ve maruziyetin ardından vücut içinde birikebilir Çalışmamızda prostat kanserli olguların prostat dokularındaki paraben miktarları ölçülerek; parabenin prostat kanseri ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği'nde prostat kanseri ve benign prostat obstrüksiyonu nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan erkek hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcıların demografik verileri ve kişisel öyküleri kaydedilmiştir. Hasta grubundan prostattaki tümörü dokusu radikal prostatektomi ameliyatı sırasında hastanın doku örneklerinden alınmıştır. Tüm numuneler yüksek performanslı sıvı kromatografisi yöntemiyle analiz edilmiştir. Elde edilen demografik veriler ve analiz sonuçları istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların yaş, boy, ağırlık ve VKİ'leri gruplara göre benzerdi. Grup I'deki hastaların VKİ'leri (28,29) Grup II'deki (25,73) hastalardan daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi. VKİ sınıflaması ve çocuk sahibi olma durumu açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Hastaların %80'inin Gleason skoru 7, %20'sinin ise 9'dur. Bu bulgular kanserin agresif olduğunu ve ilerlemesinin hızlı olduğunu göstermektedir. Grup I'deki hastaların %60'ı yüksek riskli, %35'i orta riskli bir mesleğe sahipti. Paraben içeren ürünlerden sabun, şampuan ve parfüme maruz kalma durumu ile gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diğer kanser türleri açısından da gruplar arasında anlamlı fark yoktur. Grup I hastalarının metilparaben ve etilparaben seviyelerinin Grup II'ye göre daha yüksek olduğu görüldü. Her iki grupta da 1-fenoksi-2-propanol, izobutilparaben ve benzilparaben tespit edilmedi.

Sonuç olarak, prostat kanseri olan hastalar ile benign prostat hiperplazisi olan hastalar arasında demografik özellikler ve paraben maruziyeti açısından belirgin bir fark olmadığını göstermekle birlikte prostat kanseri olan hastaların metilparaben ve etilparaben seviyelerinin benign prostat hiperplazisi olan hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Parabenlerin prostat kanseri riskini nasıl etkileyebileceğini daha

iyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu araştırmalar, daha geniş hasta gruplarını içermeli ve paraben maruziyetinin farklı ölçütlerini ve prostat kanseri riskini etkileyebilecek diğer faktörleri hesaba katmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat Kanseri, Paraben, Prostat Adenokarsinomu, 1-Fenoksi-2-Propanol, 2-Fenoksietanol, Metilparaben, Etilparaben

## SUMMARY

Parabens are often found in our environment to be more concentrated in food, cosmetics, cleaning products. Parabens are persistent in the environment and can accumulate in the body after exposure. In our study, by measuring the amounts of parabens in the prostate tissues of cases with prostate cancer; it was aimed to investigate the relationship of parabens with prostate cancer.

Male patients who underwent surgical treatment for prostate cancer and benign prostatic obstruction at the Urology Clinic of Pamukkale University Faculty of Medicine were included in the study. Demographic data and personal histories of the participants were recorded. From the patient group, the tumor tissue in the prostate was taken from the patient's tissue samples during radical prostatectomy surgery. All samples were analyzed by high performance liquid chromatography method. The demographic data obtained and the results of the analysis were evaluated statistically.

The age, height, weight and BMI of the patients were similar according to the groups. Although the BMI of patients in Group I was higher (28.29) than patients in Group II (25.73), it was not statistically significant. There was no significant difference between the groups in terms of BMI classification and childbearing status. The Gleason score of 80% of patients is 7, and 20% of patients have a 9. These findings show that the cancer is aggressive and its progression is rapid. 60% of the patients in group I had a high-risk occupation and 35% had a medium-risk occupation. There was no significant difference between the exposure to soap, shampoo and perfume from Decongestant-containing products and the groups. There is also no significant difference between the groups in terms of diabetes, hypertension, hyperlipidemia and other types of cancer. It was found that the methylparaben and ethylparaben levels of Group I patients were higher than those of Group II. 1-phenoxy-2-propanol, isobutylparaben and benzylparaben were not detected in both groups. 1-phenoxy-2-propanol, isobutylparaben and benzylparaben were not detected in both groups.

As a result, although there is no significant difference between patients with prostate cancer and patients with benign prostatic hyperplasia in terms of demographic characteristics and paraben exposure, it has been observed that patients with prostate

cancer have higher methylparaben and ethylparaben levels than patients with benign prostatic hyperplasia. More research is needed to better understand how parabens may affect the risk of prostate cancer. These studies should include larger groups of patients and take into account different measures of paraben exposure and other factors that may affect the risk of prostate cancer.

**Keywords:** Prostate Cancer, Paraben, Prostate Adenocarcinoma, 1-Phenoxy-2-Propanol, 2-Phenoxyethanol, Methylparaben, Ethylparaben

# 1. GİRİŞ

Parabenler kozmetik, farmasötik ve endüstriyel ürünlerde en yaygın kullanılan koruyuculardır. Kremlerde, macunlarda, güzellik ürünlerinde, yapıştırıcılarda, katı ve sıvı yağlarda koruyucu madde olarak kullanılırlar. Ucuz, renksiz, kokusuz ve zehirsiz olma avantajları yaygın olarak kullanılmalılarının nedenidir. Ayrıca antimikrobiyal etkileri de vardır (1). Koruma olmadan kozmetik ürünler ve ilaçlar hızla küf, mantar ve bakterilerle kirlenir, bu da bozulmaya ve enfeksiyon riskinin artmasına neden olur (2).

Parabenler asıl olarak para-hidroksibenzoik asit esterleridir (3). Otuz beş farklı paraben tanımlanmıştır; metilparaben, etilparaben, propilparaben, butilparaben ve benzilparaben en sık kullanılan parabenlerdir (1, 2). Kimyasal olarak benzen halkasına bağlı bir karboksil grubu içeren aromatik karboksilik asitlerdir; yan zincir olarak değişen alkil radikalleri ile 4. pozisyonda bir hidroksi grubu mevcuttur (2). Yan zincirlerdeki farklılıklar, her bir paraben estere farklı bir çözünürlük ve antimikrobiyal aktivite spektrumu sağlar (1).

Parabenler losyonlar, deodorantlar, saç bakım ürünleri, tıraş ürünleri, ilaçlar, tekstil ürünleri, giysiler ve yiyecekler gibi paraben içeren kişisel bakım ürünlerinden günlük olarak emilir veya alınır. Parabenler her yerde bulunurlar. Ev tozunda, gölet suyunda ve hatta mineral ve arıtılmış su örneklerinde eser miktarda belgelenmiştir. Parabenlerin üç ana kaynağı kozmetikler, ilaçlar ve gıda maddeleridir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tahminler, kişi başına ortalama toplam paraben maruziyetinin yaklaşık 76 mg/gün olduğunu göstermektedir (70 kg ağırlığındaki bir kişi için günde 1,3 mg/kg'a kadar). Kozmetik ve kişisel bakım ürünleri bunun kabaca üçte ikisini 50 mg/gün oranında sağlarken, farmasötik ürünler 25 mg/gün sağlar ve gıda yalnızca 1 mg/gün katkıda bulunur. Gıdalardaki paraben konsantrasyonu genellikle %1'den azdır. Bununla birlikte zayıf perkütan absorpsiyonları göz önüne alındığında, cilde uygulanan parabenler gıdalardan veya sistemik ilaçlardan maruz kalmaya göre önemli ölçüde daha düşük bir sistemik yük oluşturabilir. Dermal veya gastrointestinal absorpsiyon yoluyla vücuda girdikten sonra sistemik olarak dağılırlar; son olarak idrar dışkı ve safra ile atılırlar. Parabenler insan dokularında, kanda, anne sütünde,

plasentada ve idrarda tespit edilmiştir (2, 4-6). Fakat buna rağmen vücut dokuları veya organlarında birikim olduğuna dair somut bir kanıt yoktur. Bir çalışma, parabenlerin insan serum albümini ile zayıf bir şekilde etkileşime girdiğini göstermiştir. Bu nedenle bunların plazmada bir dereceye kadar serbest formda bulduklarını ve iç organlarda ve dokularda ulaşabileceklerini ve hatta teorik olarak birikebileceklerini düşündürmektedir (2).

20. yüzyılın sonlarında, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), kullanımları çok sayıda kurum tarafından kısıtlanmış olmasına rağmen, parabenleri genel olarak güvenli olarak sınıflandırdı. FDA ve Avrupa Tüketici Ürünleri Bilimsel Komitesi (SCCP) parabenlerin herhangi bir paraben için %0,4 ve toplam paraben konsantrasyonları için %0,8'lik konsantrasyonlarda kozmetik ürünlerde güvenle kullanılabilceği sonucuna vardılar (5, 6).

İnsan ve hayvan çalışmaları, parabenlerin çeşitli uygulama yollarıyla herhangi bir akut toksisiteye sahip olduğunu göstermede başarısız olmuştur. Bu nedenle paraben toksisitesini inceleyen çalışmaların çoğu kronik maruziyetin uzun vadeli etkilerine odaklanmıştır (5). Yapılan in vitro ve hayvan çalışmaları parabenlerin meme karsinogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Parabenlerin östrojenik aktivitesi çalışmalarda belgelenmiş ve in vitro östrojen aracılı gen ekspresyonunu düzenlediği gösterilmiştir. Östrojenik etkileri nedeniyle meme kanserli hücrelerin proliferasyonu üzerinde uyarıcı etkileri olduğu belirlenmiştir (4). Yapılan bir çalışmada meme tümörlü 20 hastada ortalama paraben konsantrasyonu gram doku başına  $20.6 \pm 4.2$  ng ve en yüksek seviyede metilparaben olarak tespit edilmiştir (1).

Parabenlere maruz kalmanın kemirgen modellerinde prostat kanserine yatkınlığı artırdığı sonucuna varılmıştır. Yapılan bir çalışmada prostat kanseri vakaları olan ABD'li erkeklerin idrar örneklerinde daha yüksek seviyelerde parabenler tespit edilmiştir (7).

Bir başka çalışmada propilparaben maruz kalan erkek sıçanların ve farelerin serumunda düşük testosteron seviyeleri görülmüş, üretilen spermatozoanın miktarı ve kalitesinde doza bağımlı azalma saptanmıştır. Erkek sıçanların propilparaben, butilparaben maruz kalması epididimdeki sperm rezervini azalttığı saptanmıştır.

Butilparabene (10 mg/kg canlı ağırlık/24 saat) maruz kalan erkek sıçanların yavrularından elde edilen spermlerin kalitesinin de düştüğü bulunmuştur (6). Parabenlerin bazı insanlarda alerjik olduğu ve egzamatöz döküntüye yol açtığı gözlenmiştir (5).

Çalışmamızda prostat kanserli ve sağlıklı kontrol grubundaki olguların prostat dokularındaki paraben miktarları ölçülerek; parabenin prostat kanseri ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Daha önce buna benzer bir çalışma yapılmamış olup; çalışmamız ile farklı paraben türlerinin insan prostat dokusundaki birikimi ve prostat kanseri ile ilişkisi gösterilmiş olacaktır.



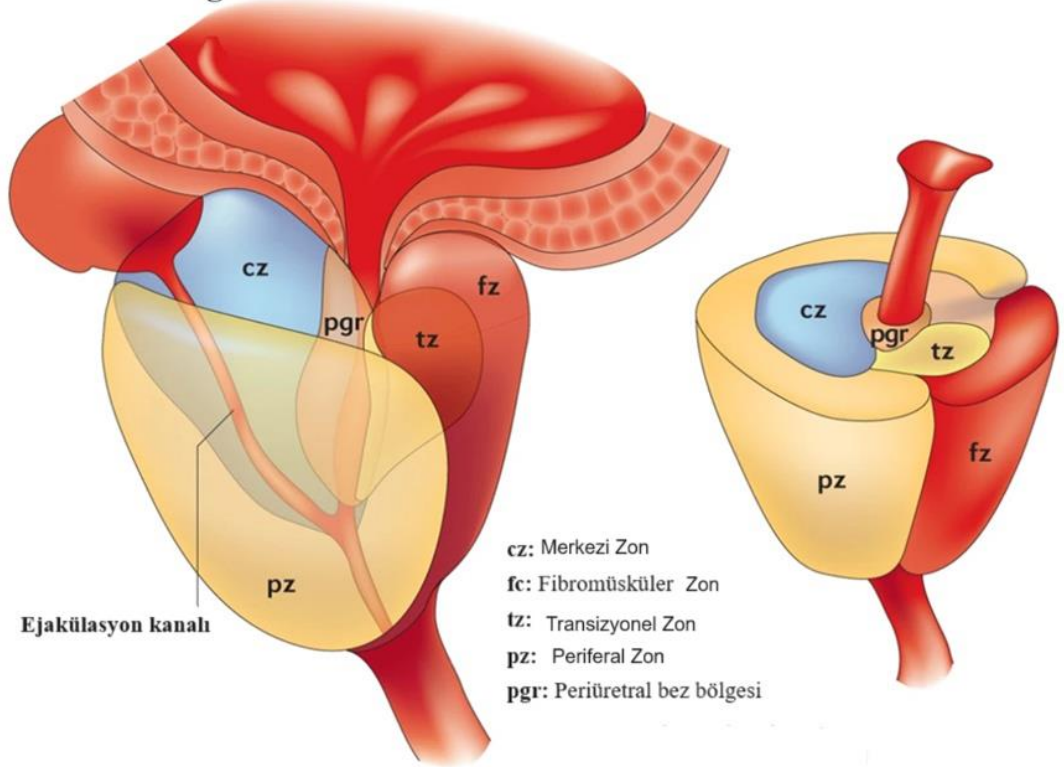
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. PROSTAT BEZİ ANATOMİSİ, EMBRİYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ

#### 2.1.1. Prostat Bezi Anatomisi

Prostat, erkek üreme sisteminin ana erkek üreme bezidir. Normal prostatik gelişimi ve homeostazı sağlamak için farklı sinyal yolları aracılığıyla birbirini karşılıklı olarak etkileyen iki ana bölmeden, stroma ve epitelden oluşur (8) (Şekil 2).

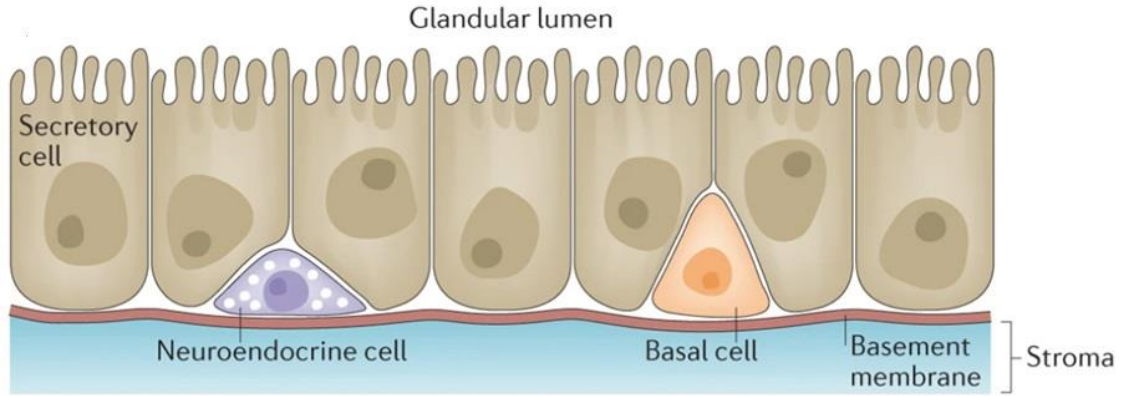
#### Prostat bölgeleri



Şekil 1. Prostatın genel anatomik yapısı (9).

Yapısal olarak, tamamen farklılaşmış insan prostat bezi, stroma ile çevrelenmiş bir iç epitel tabakasına sahip kanallardan oluşur. Anatomik olarak insan prostat bezi; Santral Zon, Transizyonel zon ve periferal zon olmak üzere üç bölgeye ayrılmıştır (Şekil 1). Transizyonel Zon üretrayı ejakülasyon kanallarının proksimalinde çevreler. Merkezi bölge boşalma kanallarını çevreler ve mesane tabanının altına uzanır.

Periferik bölge prostatın apikal, posterior ve lateral yönlerinin büyük kısmını oluşturur. Klinik olarak prostatın genellikle, rektal muayenede ele gelen merkezi bir sulkus ile ayrılmış iki yan lob ve yaşlı erkeklerde mesaneye doğru çıkıntı yapabilen bir orta lob olduğu tanımlanır. Bu loblar normal prostattaki histolojik olarak tanımlanmış yapılara karşılık gelmez ancak genellikle transizyonel zonun yanal ve periüretral bezlerin merkezi olarak patolojik genişlemesiyle ilişkilidir (10).



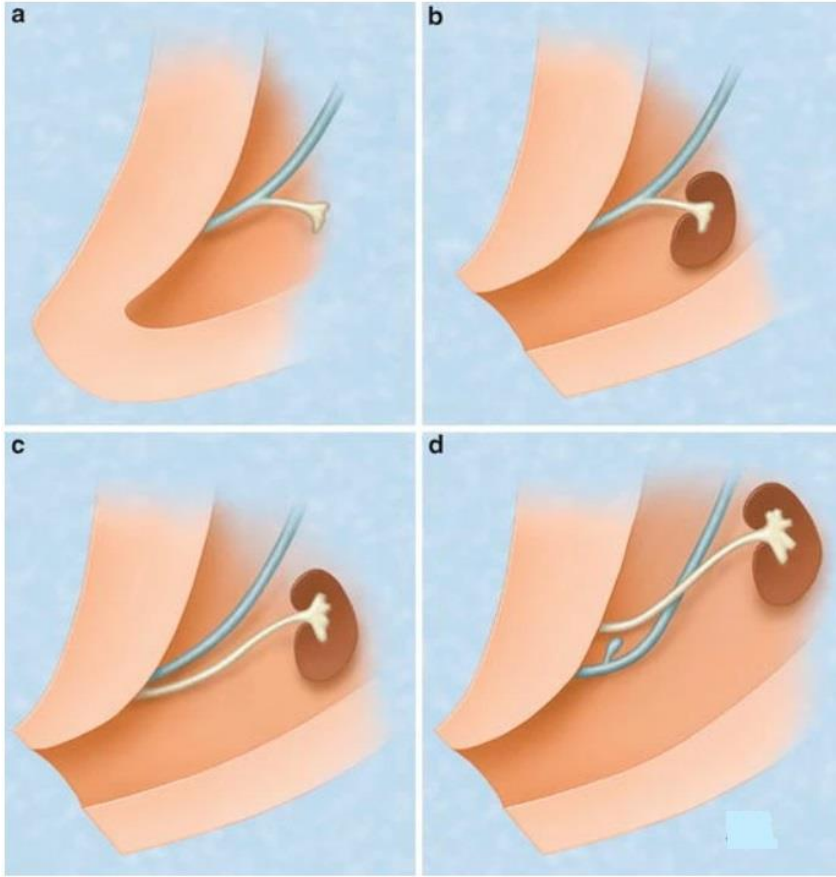
**Şekil 2.** Prostatın mikroskobik yapısı (9).

Prostat bezinin stromal bölümünün ana işlevi, epitelyal bölüm için uygun mikro ortamı sağlamaktır. Stromal bölme, sağlıklı koşullarda veya rejenerasyon süreçleri sırasında bez homeostazisini korumak veya eski haline getirmek için birçok destekleyici sinyal sağlar. Çeşitli kanıtlar, aktifleştirilmiş stromanın prostat inflamatuvar süreçlerinde önemli bir role sahip olabileceğini de göstermektedir (9).

Prostat epitelyal bölmesi, tüm ejakülatın hacminin yaklaşık beşte biri ile üçte birini oluşturan prostat sıvısını salgıladığı için ana glandüler fonksiyona sahiptir (8, 11-14). Prostat sıvısı, erkek aksesuar bezlerinin diğer salguları gibi, erkek doğurganlığına önemli bir katkıda bulunur. Prostat sıvısı, boşalma sürecini kontrol eden ve sperm olgunlaşmasını etkinleştiren proteinleri (diğer aksesuar bez salgularından) düzenleyen bir dizi faktör içerir; bu faktörler meni sıvılaşması, pıhtılaşma döngüsü ve sperm hareketliliği için gereklidir (11).

### 2.1.2. Prostat Bezi Embriyolojisi

Prostat, seminal veziküller (SV'ler) ve bulboüretal (Cowper's) bezleri, mezonefrik kanallar ile pelvik üretra arasındaki bağlantının yakınında gelişir. Prostat bezi ve Cowper bezi ürogenital sinüsten gelişirken, SV, vas deferens (VD), ejakülatör kanal (ED) ve epididimis mezonefrik (wolffian) kanallardan kaynaklanır. SV, prostatik gelişimin başlangıcından kısa bir süre önce, 10-12. gebelik haftasında distal mezonefrik kanalın şişmesi olarak gelişir. Mezonefrik kanal daha sonra VD'lere dönüşür. Üreter tomurcuğu aynı zamanda erken fetal yaşamda (beşinci gebelik haftası) mezonefrik kanaldan da ortaya çıktığı için, SV ve VD'nin gelişimi böbrek ve üreterin gelişimi ile yakından ilişkilidir (15).



**Şekil 3. Seminal Veziküllerin ve Vas Deferensin Normal Gelişimi**

(a) Üreter tomurcuğu 5. gebelik haftasında mezonefrik kanaldan kaynaklanır.

(b) Üreter tomurcuğu metanefrik blastem ile birleşerek 6. haftada primitif böbreği oluşturur.

(c) Üreter mesaneye ayrı bir açıklık kazanır ve böbrek 6. ila 7. haftalarda yükselir.

(d) Üreteral açıklık kraniale doğru yer değiştirir. SV 12. haftada mezonefrik kanaldan kaynaklanır. Mezonefrik kanal daha sonra VD'ye dönüşür (15).

### **2.1.3. Prostat Bezi Fizyolojisi**

Prostat bezi çocukluk döneminde nispeten küçüktür, testosteron ergenlikten itibaren uyarısıyla büyümeye başlar. Yaklaşık 20 yaşında bezin büyüklüğü kalıcı hale gelir ve genellikle 50 yaşına kadar aynı kalır. Ancak bu yaştan sonra bazı erkeklerde sekresyondaki azalmaya bağlı olarak testislerde testosteron bulunur, bez küçülmeye başlayabilir. Prostat bezi süt benzeri ince bir salgı sıvısıdır ve kalsiyum, sitrat iyonu, fosfat iyonu, pıhtılaşma enzimi ve fibrinolizin gibi bileşenler içeren bir organdır. Emisyon sırasında prostat kapsülü kasılırken vas deferens ile senkronize edilir ve bu nedenle sperm kütesine ince süt benzeri prostat sıvısı eklenir (16).

Prostat sıvısındaki bu işlevleri sağlayan faktörler şunlardır: KLK3 tarafından kodlanan, Prostat Spesifik Antijeni (PSA) de içeren, 15 serin proteazdan oluşan spesifik bir alt aile olan KLK'ler (17); sitrat, Krebs döngüsünün bir ara metaboliti (18); ve prostatik epitel hücrelerinin sitoplazmasında aktif olarak depolanan bir eser element olan  $Zn^{2+}$  (19, 20). Bu ana faktörler, mekanik ve işlevsel olarak, prostat epitel hücrelerinin metabolik özellikleri yoluyla birbirleriyle bağlantılıdır. Prostatik epitel hücreleri, Krebs döngüsü yerine glikoliz (çoğalan kanser hücrelerinin ayırt edici özelliği) yoluyla enerji üreten tek sağlıklı insan hücreleridir. Normal insan prostatı, insan vücudundaki herhangi bir yumuşak doku arasında en yüksek  $Zn^{2+}$  düzeylerini biriktirir (17, 19, 20). Bu benzersiz özellik, prostatik epitel hücrelerinin  $Zn^{2+}$ 'yi, belirli çinko taşıyıcılarının aracılık ettiği androjene bağımlı  $Zn^{2+}$  hücre alım (ZIP1-4 proteinleri) ve salınım (ZnT1-10 proteinleri) döngüsüyle biriktirdiği gerçeğine dayanır (19, 20).

## **2.2. PROSTAT KANSERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ VE ETİYOLOJİSİ**

### **2.2.1. Prostat Kanserinin Epidemiyoloji**

Prostat kanseri, birçok batı toplumunda erkeklerde cilt kanseri dışında en sık görülen kanserdir. Özellikle 1980'li yıllardan sonra test yöntemlerinin, cerrahi ve tanı yöntemlerinin gelişmesiyle görülme sıklığında önemli bir artış olmuştur (21). Hastalığın görülme sıklığı dünya çapında değişiklik göstermekte olup batı ülkelerinde daha sık görülürken, Doğu Asya ve gelişmekte olan ülkelerde daha az görülmektedir (22). Her yıl 1.600.000 erkeğe prostat kanseri tanısı konmakta, yılda 366.000 kişi prostat kanseri nedeniyle ölmektedir (23). Prostat kanseri görülme sıklığının zaman içinde artması, PSA taramasının özellikle prostat kanseri epidemiyolojisi üzerindeki etkisini de göstermektedir. PSA taramasının artması, lokalize hastalığın tanı aşamasında konulma oranını da artırmış ve erkeklerde daha erken yaşta tanı konulma oranı da artmıştır (23).

Prostat kanseri dünya çapında kansere bağlı ölümler arasında beşinci sırada yer almaktadır. Gelişmemiş ülkelere prostat kanserinden kaynaklanan ölüm oranları, görülme sıklığının aksine, gelişmiş ülkelere göre daha yüksektir. En yüksek oranlar Karayipler ile Orta ve Güney Afrika bölgelerindedir. Prostat kanserine bağlı ölümlerin en düşük olduğu bölgeler Doğu ve Güney Orta Asya'da görülmektedir (23).

### **2.2.2. Prostat Kanserinin Etiyolojisi**

Prostat kanserinin etiyojisi çok sayıda çalışmaya konu olup diğer yaygın kanserlerle karşılaştırıldığında büyük ölçüde bilinmemektedir. İyi bilinen prostat kanseri risk faktörleri ileri yaş, etnik köken, genetik faktörler ve aile öyküsüdür (24-26). Prostat kanseriyle pozitif olarak ilişkili diğer faktörler arasında diyet (doymuş hayvansal yağ ve kırmızı et tüketiminin artması, meyve, sebze, vitamin ve kahvenin daha az tüketilmesi), obezite ve fiziksel hareketsizlik, iltihaplanma, hiperglisemi, enfeksiyonlar ve kimyasallara veya çevresel maddelere maruz kalma yer alır (25, 27-30).

### **2.2.2.1. Yaş**

Prostat kanseri yaşlı erkekler arasında en sık teşhis edilen malignitedir (31). Prostat kanseri görülme sıklığı yaşla birlikte artar. Prostat kanseri 40 yaş altında nadir görülür. Yaşa bağlı bu eğilim hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde küresel olarak görülmektedir (32). Aslında, yaşam beklentisinin artması ve PSA taramasının kullanımının artması nedeniyle giderek artan sayıda yaşlı erkeğe prostat kanseri tanısı konuyor. Ailesinde prostat kanseri öyküsü olmayan beyaz erkeklerde özellikle 50 yaşından sonra, siyahi erkeklerde veya ailesinde prostat kanseri öyküsü olan erkeklerde ise 40 yaşından sonra riskin arttığı gözlenmiştir (33).

### **2.2.2.2. Aile Geçmişi ve Genetik Yaklaşım**

Prostat kanserinin kalıtsallığı yüksektir. Erkek kardeşi veya babasında prostat kanseri tanısı olan erkeklerin prostat kanserine yakalanma riski iki ila dört kat daha fazladır; erkek kardeşe teşhis konulursa risk daha yüksektir (34). Genetik faktörlere atfedilen risk, daha fazla akrabanın etkilenmesi ve tanı yaşının erken olmasıyla daha da artar (35). Ek olarak, Kuzey İkiz Kanser Çalışması, ikizler arasındaki prostat kanseri riskinin genetik faktörlere atfedilen varyasyonunun %57 olduğunu ve dolayısıyla prostat kanserinin en kalıtsal kanserlerden biri olduğunu tahmin etmiştir (36). ABD'de 16 yıl boyunca 37.002 erkek üzerinde yapılan geniş çaplı prospektif bir çalışma, ailesel meme kanseri olanların genel olarak prostat kanserine yakalanma riskinin %21 daha fazla olduğunu tespit etti; ailede prostat kanseri öyküsü tek başına toplam hastalık riskinin %68 artmasıyla ilişkiliydi ve ailesinde iki kanser öyküsü olanlar da yüksek risk altındaydı (37). Ailesel meme kanseri ile artan prostat kanseri riski arasındaki bağlantının olası bir açıklaması Meme Kanserine Duyarlılık (BRCA) gen mutasyonunda yatmaktadır. BRCA ile meme kanseri arasındaki bağlantı ve erkek BRCA taşıyıcıları arasında artan prostat kanseri riskine ilişkin kanıtlar göz önüne alındığında, kalıtsal BRCA mutasyonları, prostat ve meme kanserinin ailesel kümelenmesi için bir biyolojik mekanizma sağlayabilir (35). Prostat kanseri riskiyle ilişkili 180'den fazla bağımsız tek nükleotid polimorfizmi (SNP) vardır ve bunlar ailesel prostat kanseri kalıtım riskinin üçte birini oluşturur (38, 39). Benafif ve arkadaşlarının bir incelemesi (40), prostat kanseri genetik duyarlılık varyantlarının, prostat kanserinin ailesel göreceli riskinin %37,5'ini açıklayabildiğini, yaklaşık

%6'sının nadir varyantlardan (8q24 ve HOXB13'teki 2 nadir SNP dahil) ve %31,5'inin yaygın olarak ortaya çıkan SNP'lerden sorumlu olduğunu göstermiştir.

### **2.2.2.3. Etnik Köken**

Prostat kanserinin görülme sıklığı farklı ırk grupları arasında oldukça farklılık göstermektedir. ABD'de en düşük insidans Amerikan Kızılderili/Alaska (46,9) Yerli ve Asya/Pasifik Adalılarda (52,4) görülürken onu Beyazlar (93,9) takip ediyor. En yüksek insidans oranı Afrikalı-Amerikalı erkeklerde görülmektedir (157,6) (33).

Bu büyük eşitsizlik hem sosyoekonomik koşullar hem de biyolojik faktörlerle ilişkilendirilmiştir (41). Örneğin, Afrikalı Amerikalıların daha düşük kalitede sağlık hizmeti aldıklarına ve dolayısıyla PSA taramasına girme olasılıklarının da daha düşük olduğuna inanılmaktadır (42). Özellikle, beyaz erkeklerle karşılaştırıldığında prostat kanseri olan veya olmayan Siyah erkeklerde anlamlı derecede daha yüksek PSA düzeyleri görüldü (43).

Birçok çalışma genetik yatkınlığın rol oynayabileceğini öne sürdü. Afrikalı-Amerikalı erkeklerde daha yaygın olan 8q24 kromozom varyantları bulunur ve bunların prostat kanseri riskinin artmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (44-46). Bazı çalışmaları, Afrikalı Amerikalıların, EphB2 (47) gibi tümörleri baskılayan veya BCL2 (48) gibi hücre apoptozunu düzenleyen genlerde yüksek oranda varyasyona sahip olduğunu da göstermiştir . Ayrıca, Afrikalı-Amerikalı erkeklerde hastalığın daha agresif bir formu görülmektedir ve bu aynı zamanda genetik ve biyolojik farklılıklarla da ilişkilidir, ancak yeterli tarama eksikliği ve gecikmiş başvuru da göz ardı edilmemelidir (41).

### **2.2.2.4. Sigara ve Alkol**

Prostat kanseri için değiştirilebilir risk faktörleri arasında sigara içmenin prostat kanseri insidansı ve mortalitesi ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Huncharek ve arkadaşlarının 24 kohort çalışmasının meta-analizini yaptıkları çalışmada, halen sigara içenlerde prostat kanseri riskinde veya görülme sıklığında artış olmadığını, ancak sigara içilen miktar arttıkça riskin arttığını belirtmişlerdir. Ayrıca, ağır sigara içenlerde prostat kanserine bağlı ölüm riski %24-30 oranında arttırdığı bulunmuştur (49). 340

çalışmanın sistematik bir incelemesi ve meta-analizi, alkol tüketimi ile prostat kanseri riski arasında önemli bir doz-yanıt ilişkisi olduğunu kaydetmiştir. İçmeyenlere kıyasla, alkol alımının hacmi arttıkça riskin de arttığı ortaya konmuştur (50).

#### **2.2.2.5. Obezite ve Metabolik Sendrom**

Obezite ve artan vücut kitle indeksi, prostat kanseri de dahil olmak üzere çok sayıda kanserle ilişkilendirilmiştir; artan yağlanma, prostat kanserinin ölüm riskinin artmasına neden olur (51). Cao ve Ma'nın meta-analizine göre, vücut kitle indeksindeki 5 kg/ m<sup>2</sup>'lik artış, prostat kanserinden ölüm riskinin %20 artmasına neden oldu (52). Buna rağmen, durumun neden böyle olduğuna dair altta yatan mekanizmalar hala belirsizliğini koruyor. Prostat kanseri ve obezite riskini ilişkilendiren üç olası neden, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), seks hormonları ve adipokinlerdir (53). Obezitenin artmasıyla birlikte özellikle erkeklerde plazma adiponektin konsantrasyonları düşmektedir (54). Liao ve arkadaşlarının çalışmalarında, anti-inflamatuar, anti-proliferatif, AMPK ve Wnt sinyal yollarını içeren çeşitli olası açıklayıcı mekanizmalarla birlikte, daha düşük adiponektin konsantrasyonlarının daha yüksek prostat kanseri riski ile önemli ölçüde ilişkili olduğu saptanmıştır (55). Bu nedenle gelecekte adiponektin prostat kanseri tanısında potansiyel bir biyobelirteç olabilir. Metabolik sendrom, hipertansiyon, hiperglisemi, hiperkolesterolemi/yüksek trigliseritler ve artan bel çevresi ile birlikte aşırı vücut yağını içeren bir grup durumdur. Metabolik sendrom, kolorektal ve meme kanseri gibi sık görülen kanserlerin riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Prostat kanserinde, metabolik sendromun prostat kanseri insidansı ile hafif bir ilişkisi olduğu (OR 1.17) ve daha agresif hastalık ve biyokimyasal nüks ile daha büyük bir ilişkiye sahip olduğu gösterilmiştir (56). Benzer şekilde 8122 erkek üzerinde yapılan bir çalışmada da metabolik sendromun üç veya daha fazla bileşenine sahip olmanın, yüksek dereceli prostat kanseri riskinin artmasıyla önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur (57).

#### **2.2.2.6. Fiziksel Aktivite ve Beslenme**

Egzersiz, prostat kanserinin önlenmesi söz konusu olduğunda pek çok fayda sağlayacak ve nispeten az yan etki sağlayacak şekilde yönetilmesi en kolay değiştirilebilir risk faktörlerinden biri olduğu iddia edilmektedir. Keogh ve McLeod,



egzersiz yapan gazilerin prostat kanseri riskinin önemli ölçüde daha düşük olduğunu bulmuşlardır (58). Egzersiz yapmaya kararlı olan prostat kanseri hastaları, daha az aktif akranlarıyla karşılaştırıldığında daha düşük PSA seviyeleri göstermiş ve androjen yoksunluğu tedavisine (ADT) başlamada 2 yıl gecikme yaşamışlardır. Daha iyi bir yaşam kalitesine sahip olmanın yanı sıra yüksek dereceli hastalık riskinin daha düşük olduğu görülmüştür (58).

Prostat kanseri olan 2705 erkek üzerinde yapılan büyük bir çalışma, haftada en az üç saat yoğun egzersiz yapan erkeklerde, haftada 1 saatten az egzersiz yapan erkeklere göre prostat kanserine özgü ölüm riskinde %61'lik bir azalma olduğunu ortaya çıkardı (59). Ancak artan fiziksel aktivitenin veya düzenli fiziksel egzersizlerin prostat kanserine yakalanma riskini azaltıp azaltmadığını gösteren somut bir kanıt yoktur.

Diyet ve beslenmenin prostat kanseri de dahil olmak üzere birçok kanserde rol oynadığı gösterilmiştir. Yüksek oranda işlenmiş gıdaların tüketimi prostat kanseri riskini artırabilir. Bunun tersine, işlenmemiş/sınırlı işlenmiş gıdaların tüketimi, daha düşük prostat kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (60). Bu, yüksek oranda işlenmiş fast foodlardan oluşan Batılı beslenmenin neden prostat kanseri görülme sıklığıyla daha az işlenmiş gıdalara göre daha yüksek bir ilişkiye sahip olduğunu açıklıyor. Vejetaryen diyetle ilgili olarak, prostat kanseri teşhisi konmuş yaklaşık 200 erkeği içeren yeni bir meta-analiz, vejetaryen olmayan diyetle karşılaştırıldığında vejetaryen diyet ile prostat kanseri riski arasında anlamlı bir ilişki göstermedi (61). Soya tüketiminin fazla olduğu Asya ülkelerinde prostat kanseri görülme sıklığı çok daha düşüktür. Applegate ve arkadaşlarının çalışmasında, artan soya gıdası tüketiminin prostat kanseri riskini önemli ölçüde azalttığı belirtilmiştir (62). Bol miktarda kalsiyum içeren süt ürünleri prostat kanserinde kapsamlı olarak araştırılmıştır. Çoğu çalışma, süt ürünlerinin diyetle alınması ve yüksek kalsiyum alımı ile prostat kanseri arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermektedir (63, 64).

### **2.3. PROSTAT KANSERİ TANISI**

Prostat kanserinin hastalığın olgun evrelerinde teşhis edilmesi ve tedavinin başarısızlığı, ölüm oranının artmasına neden olan ana faktörlerdir. Prostat kanseri için

tek ve spesifik bir test yoktur; ancak geleneksel olarak, prostat bezinin büyüklüğünü ve herhangi bir anormalliği değerlendirmek için eldivenli bir parmağın hastanın rektumuna yerleştirildiği dijital rektal muayene (DRE) ile teşhis edilmektedir. Bununla birlikte, PSA testi, prostat kanseri taramasının temel taşı olmaya devam etmektedir (65). PSA, prostat bezinin epitel hücreleri tarafından salgılanan bir glikoproteindir. Genellikle menide bulunur ancak kan dolaşımında da bulunabilir (66). PSA testi sırasında PSA seviyesini test etmek için kan örnekleri alınır. Daha sonra kan örnekleri, 4 ng/mL'lik PSA kesme noktasında analiz edilir. 4 ng/mL'nin üzerindeki PSA seviyeleri, hastanın daha ileri testlere ihtiyacı olduğunu göstermektedir (67). PSA düzeyleri 4 ng/mL ile 10 ng/mL arasında olan hastaların prostat kanserine yakalanma olasılığı yaklaşık dörtte birdir. PSA 10 ng/mL'nin üzerindeyse prostat kanserine yakalanma olasılığı %50'nin üzerindedir (68). PSA prostat bezine özgüdür ve prostat kanserine özgü değildir; bu nedenle prostata özgü antijen düzeyleri, prostat kanserini değil, iyi huylu prostat hiperplazisi (BPH) ve prostatit gibi iyi huylu patolojileri gösterebilir ve prostat kanseri olmayan erkeklerde de PSA düzeylerinin yüksek olduğu rapor edilmiştir. Kanserin varlığını doğrulamak için genellikle prostat dokusu biyopsisi yapılır (69).

Biyopsi, mikroskop altında incelenmek üzere prostat bezinden küçük doku örnekleri toplamak için ince içi boş bir iğnenin kullanıldığı tıbbi bir prosedürdür. Biyopsi, anüs ile skrotum arasındaki deriden veya rektal duvardan (transrektal biyopsi olarak bilinir) yapılabilir (70). Biyopsi sırasında prostat bezinin yeri genellikle manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve transrektal ultrason (TRUS) gibi cihazlarla bulunur. Bir MRI tarayıcısı, güçlü bir manyetik alan ve radyo dalgaları kullanarak vücut dokusunun ayrıntılı görüntülerini oluşturur (71). MRI pozitif sonuçları, biyopsi sırasında prostat bezinin anormal alanlarını spesifik olarak hedeflemek için kullanılabilir (72). Multiparametrik MR, DRE, PSA testi ve MR sonuçlarının negatif olması durumunda biyopsi yapılmadan yapılan bir triyaj testi de olabilir. TRUS, hastanın rektumuna yerleştirilen küçük bir probtur. Prob, prostat bezinden geçen ve yankılar üreten ses dalgaları yayar. Prob daha sonra yankıları tanır, okur ve bir bilgisayar sistemi bunları organın siyah beyaz görüntüsüne dönüştürür (73).

Biyopsi analizi prostat kanseri tanısında en güvenilir yöntemlerden biridir. Biyopsiden alınan doku örnekleri laboratuvarında mikroskop kullanılarak incelenir ve analiz edilir. Hücreler ayrıca kanserin ne kadar hızlı yayılacağını belirlemek için de analiz edilebilir. Biyopsi sonuçları genellikle şu şekilde raporlanır:

Prostat kanseri negatif, biyopsi örneklerinde kanser hücresine rastlanmadı.

Prostat kanseri pozitif çıkan biyopsi örneklerinde kanser hücreleri tespit edildi.

Şüpheli, anormal hücreler mevcut ancak kanser hücreleri olmayabilir (74).

Ancak son zamanlarda yapay zeka ve makine öğrenimi algoritmaları geliştirdi ve bu da prostat kanseri için yeni sınıflandırmaların ortaya çıkmasına neden oldu. Son yıllarda, yeni moleküler belirteçlerin mevcudiyetinin yanı sıra multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRI) ve prostata özgü membran antijen pozitron emisyon tomografisi (PSMA-PET) taramaları gibi ileri görüntüleme tekniklerinin kullanıma sunulması prostat paradigmasını değiştirmiştir. Kanser taraması, tanı ve tedavisini daha kişiselleştirilmiş bir yaklaşıma dönüştürüyor (75). En yeni kılavuzlara göre, prostat kanseri riski taşıyan her erkeğin, prostat biyopsisi almadan önce prostat MR'ı çektirmesi gerekmektedir (76).

Günümüzde TRUS prostat biyopsisi tüm bu klinik durumlarda tanıyı doğrulamak için altın standart inceleme olmaya devam etmektedir. Yüksek PSA'lı PCa'yı teşhis etmek için altın standart, TRUS kılavuzluğunda prostat iğne biyopsisi olan 12 çekirdekli genişletilmiş sekstant TRUS'tur.

## **2.4. PROSTAT KANSERİ GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ**

### **2.4.1. Multiparametrik MR**

Multiparametrik MRI taraması şu anda şüpheli prostat kanserinin saptanması, T evrelemesi ve aktif gözetimde izleme amaçları için) en hassas görüntüleme yöntemidir. Mp-MRI, prostat kanseri hastalarının tedavisinde giderek daha fazla kullanılan doğru ve noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. T2 ağırlıklı görüntüler (T2WI) prostat MR'ın temelini oluşturur. Yüksek çözünürlüklü T2WI,

prostata odaklanmış küçük bir görüş alanıyla üç farklı görüntüleme düzleminde (aksiyel, koronal ve sagittal) elde edilir. Bu görüntüler prostatın zonal anatomisinin değerlendirilmesi ve ekstraprostatik yayılımın varlığının belirlenmesi için en iyi fırsatı sağlar. Ekstraprostatik uzanım (EPE) bulguları arasında nörovasküler demetlerin asimetrisi, rektoprostatik açının silinmesi, prostatik konturun şişkinliği ve rektoprostatik yağ dokusunda tümörle birlikte kapsüller düzensizlik yer alır.

De Rooij ve arkadaşlarının yakın tarihli bir meta-analizi. EPE'nin tespiti için %53 duyarlılık, %91 özgüllük göstermiştir (77). Mütevazı hassasiyet, bazılarının MRI kullanımına karşı çıkmasına neden oldu, ancak doğruluk ve hassasiyetin, hastalar 3T sistemlerde tarandığında ve görüntüler deneyimli okuyucular tarafından incelendiğinde arttığı gösterilmiştir (77, 78).

Periferik bölgede, tipik prostat kanserleri, glandüler dokunun parlak (yüksek T2 sinyali) arka planında yuvarlak veya kötü tanımlanmış koyu (düşük T2 sinyali) lezyonlar olarak görünür. Ne yazık ki periferik bölgedeki düşük T2 sinyali spesifik değildir; prostatit, biyopsi sonrası kanama, glandüler atrofi ve tedavi sonrası değişiklikler benzer görünüme sahip olabilir. Buna göre T2A prostat kanserinin tanısı ve lokalizasyonu için tek başına yeterli değildir; bir çalışmada Rosenkrantz ve arkadaşları %60'luk bir teşhis doğruluğu göstermiştir (79). Bu, geri kalan sekanslarda görüntüleme özelliklerinin yanı sıra klinik öykü ile korelasyonun önemini altını çizmektedir (80).

Bölgesel anatomi ve tümörler çok zayıf bir şekilde görüntülediğinden, prostat kanserinin doğrudan değerlendirilmesi için T1 ağırlıklı görüntüler (T1WI) kullanılmaz. Bununla birlikte, bu görüntüler genellikle pelvisin geniş bir görüş alanı kullanılarak elde edilir ve bölgesel lenf düğümleri ve kemik yapılarının değerlendirilmesine olanak tanır. Yüksek riskli vakalarda sıklıkla karın ve pelvis BT taraması ve kemik sintigrafisi elde edilirken, bu sekans, şüphelenmeyen metastazları tespit etme fırsatı sağlar (81).

T1WI ayrıca biyopsi sonrası kanamanın tespiti için de değerlidir. Kanama T2A'da düşük T2 sinyali olduğundan tümörü taklit edebilir, ancak T1A'da kolayca

tanınır. Ayrıca kanama diğer sekansların doğruluğunu da sınırlayabilir. Prostat biyopsisi ile mpMRI arasındaki zaman aralığı konusunda fikir birliği yoktur (82).

#### **2.4.2. Difüzyon Ağırlıklı MR Görüntüleme**

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, serbest çözeltiliye göre yumuşak dokulardaki su moleküllerinin difüzyon hızındaki farklılıklara dayalı olarak görüntü kontrastı üretir. Prostat kanserinin derecesindeki artışla birlikte hücresel yapıda bir artış, duktal mimaride ilerleyici bir kayıp olur ve sitoplazma-çekirdek oranında azalma olur; bunların tümü suyun yayılma yeteneğini azaltır. Başka bir deyişle, prostat kanseri sınırlı difüzyon (su molekülleri) gösterir ve kanser derecesi ne kadar yüksekse kısıtlama da o kadar belirgin olur. DWI, analiz için iki görüntü kümesinden oluşur: yüksek b değeri görüntüleri ve görünür difüzyon katsayısı (ADC) haritası. B değeri, difüzyon ağırlığının gücünü ölçen bir DWI parametresidir. Çeşitli çalışmalar, 1.400-2.000 aralığında yüksek b değerleri kullanılarak tümör tespitinin daha iyi olduğunu göstermiştir (83-86). DWI'nin yorumlanması subjektif olsa da su moleküllerinin kısıtlanması ölçülebilir. Bu, ADC haritalarının oluşturulması ve ADC değerlerinin ( $\text{mm}^2/\text{s}$ ) ölçülmesiyle yapılır. Difüzyonun azaldığını gösteren yapılar DWI'de parlak, ADC haritasında ise karanlık görünecektir (düşük ADC değerleri). Çeşitli çalışmalar ADC değerleri ile Gleason skoru arasında ters bir korelasyon olduğunu göstermiştir (87-89). Ek olarak, DWI ve ADC haritaları, %65 ila %84 arasında değişen duyarlılık ve %77 ila %87 arasında değişen özgüllüklerle, özellikle periferik bölgede prostat kanserinin saptanması için çok faydalıdır (90, 91).

#### **2.4.3. Dinamik Kontrastlı (DCE) MR Görüntüleme**

DCE MR, intravenöz gadolyum bazlı kontrast maddelerin uygulanmasından önce ve sonra yağ sinyalinin baskılanmasıyla T1 ağırlıklı görüntülerin elde edilmesiyle gerçekleştirilir. Tüm bezin kontrast sonrası görüntüleri birkaç dakika içinde hızlı bir şekilde art arda elde edilir ve bu, prostat dokusundaki kontrast artışının kinetiğinin incelenmesine olanak tanır. Bir görüntü kümesinin tamamı genellikle en az 2 dakika boyunca her 5-10 saniyede bir alınır (79).

Malign hücreler, neovaskülarizasyonu ve artan kılcal geçirgenliği teşvik eden faktörleri serbest bırakır. Bu faktörlerin, prostat kanserinin normal dokuya göre hızlı bir artış göstermesine ve kontrastın daha hızlı silinmesine neden olduğuna inanılmaktadır. Birçok tümör bu klasik özellikleri gösterse de kinetikler değişkendir ve DCE tek başına maligniteyi kesin olarak teşhis edemez veya dışlayamaz. Bu belirleme, eşlik eden dizilerde görülen morfolojik ve fonksiyonel özelliklerle birlikte yapılmalıdır. Anormal kontrastlanma görülürse şüpheli bir lezyonun varlığını veya yokluğunu doğrulamak için diğer sekanslar yakından incelenmelidir (92).

PI-RADS sürüm 2 hala DCE'nin satın alınmasını tavsiye etse de kullanımı tartışma konusu olmaya devam ediyor. Birçok çalışma T2 ağırlıklı ve difüzyon ağırlıklı olmanın ötesinde sınırlı ek fayda gösterirken (93), diğerleri DCE'nin küçük lezyonların saptanması ve tedaviye yanıtın tahmin edilmesinde yararlı olduğunu öne sürdü. DCE görüntülerinin yorumlanması için üç farklı yöntem vardır: subjektif olarak görsel incelemenin kullanılması, yarı objektif olarak çeşitli kinetik parametrelerin hesaplanmasının kullanılması, geliştirme eğrileri ve anatomik görüntüler üzerine bindirilmiş renklendirilmiş parametrik haritalar veya objektif olarak dokulardaki gadolinyum konsantrasyonunu ölçen farmakokinetik modellerin kullanılması (94).

#### **2.4.4. Transrektal Ultrason**

Transrektal ultrason (TRUS), prostat bezini görüntülemek için en yaygın kullanılan yöntemdir. Ancak prostat kanserinin görüntülemesinde başarısının düşük olmasından dolayı, esas olarak prostat biyopsilerini yönlendirmek için kullanılır. Bu görüntüleme yöntemi, geçmişte yapılan bazı çalışmalarda prostat kanserinin lokal evrelemesi için kullanılmıştır, ancak genellikle yetersiz kabul edilmektedir (95). [13] ; kanser odaklarını tanımlama yeteneği sınırlıdır, duyarlılık ve özgüllük yaklaşık % 40-50 arasında değişmektedir (96). Ayrıca lokal evrelemede nadiren yararlıdır çünkü EPE ve seminal vezikül istilasının (SVI) görselleştirilmesi zordur (96, 97).

### **2.5. PROSTAT KANSERİ EVRELEME VE RİSK SINIFLAMASI**

Amerikan Ortak Kanser Komitesi'nin (AJCC) 2017 yılında yayınlanan sekizinci yönetmeliğinde yer alan TNM (tümör, düğüm, metastaz) sistemi, prostat

kanserinin klinik/patolojik evrelemede kullanılmaktadır (98). Klinik TNM evrelemede DRM ve radyolojik görüntüleme kullanılır. Patolojik TNM evrelemede ameliyat materyalinin histopatolojik özellikleri dikkate alınır. AJCC prognostik grupları TNM evresi, PSA ve Gleason skoruna göre belirlenir (Tablo 1-2).

**Tablo 1. Klinik TNM Evrelemesi (AJCC 8th)**

<b>kT- Klinik Primer Tümör</b>	
<b>Tx</b>	Primer tümör değerlendirilemedi
<b>T0</b>	Primer tümör kanıtı yok
<b>T1</b>	Klinik olarak belirlenemeyen, palpe edilemeyen tümör T1a Rezeke edilen dokunun %5 veya daha azında rastlantısal tümör T1b Rezeke edilen dokunun %5 den fazlasında rastlantısal tümör T1c Palpe edilemeyen fakat iğne biyopsisinde bir veya iki lobda saptanan tümör
<b>T2</b>	Palpe edilebilen ve prostat içinde sınırlı tümör T2a Bir lobun yarısını veya daha azını tutan tümör T2b Bir lobun yarısından fazlasını tutan ama iki tarafı tutmayan tümör T2c İki lobda tutan tümör
<b>T3</b>	Fikse olmayan ve komşu yapıları invaze etmeyen ekstraprostatik tümör T3a Tek taraflı veya iki taraflı ekstraprostatik uzanım T3b Seminal vezikül invazyonu olan tümör
<b>T4</b>	Fikse veya seminal vezikül dışındaki komşu yapılara (örn: eksternal sfinkter, rektum, mesane, levator kaslar, pelvik duvar) invaze tümör
<b>pT- Patolojik Primer Tümör</b>	
<b>T2</b>	Prostata sınırlı tümör
<b>T3</b>	Ekstraprostatik uzanım T3a Ekstraprostatik uzanım (tek taraflı veya iki taraflı) veya mesane boynunun mikroskopik invazyonu T3b Seminal vezikül invazyonu olan tümör
<b>T4</b>	Fikse veya seminal vezikül dışındaki komşu yapılara (örn: eksternal sfinkter, rektum, mesane, levator kaslar, pelvik duvar) invaze tümör
<b>N- Bölgesel Lenf Nodları</b>	
<b>Nx</b>	Bölgesel lenf nodaları değerlendirilemedi
<b>N0</b>	Bölgesel lenf nodu yok
<b>N1</b>	Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut
	<b>M-Uzak Metastaz</b>
<b>M0</b>	Uzak metastaz yok
<b>M1</b>	Uzak metastaz var M1a Bölgesel olmayan lenf nodu metastazı M1b Kemik metastazı M1c Diğer bölgelerde metastaz (birlikte kemik metastazı olabilir)

**Tablo 2. TNM Prognostik Gruplar**

Grup	T	N	M	PSA	Grade Grup
Evre I	kT1a-c	N0	M0	PSA<10	1
	kT2a	N0	M0	PSA<10	1
	pT2	N0	M0	PSA<10	1
Evre IIA	kT1a-c	N0	M0	PSA $\geq$ 10 <20	1
	kT2a	N0	M0	PSA $\geq$ 10 <20	1
	pT2	N0	M0	PSA $\geq$ 10 <20	1
	kT2b	N0	M0	PSA <20	1
	kT2c	N0	M0	PSA <20	1
Evre IIB	T1-2	N0	M0	PSA <20	2
Evre IIC	T1-2	N0	M0	PSA <20	3
	T1-2	N0	M0	PSA <20	4
Evre IIIA	T1-2	N0	M0	PSA $\geq$ 20	1-4
Evre IIIB	T3-4	N0	M0	Herhangi PSA	1-4
Evre IIIC	Herhangi T	N0	M0	Herhangi PSA	5
Evre IVA	Herhangi T	N1	M0	Herhangi PSA	Herhangi
Evre IVB	Herhangi T	Herhangi T	M1	Herhangi PSA	Herhangi

\* PSA veya Grade grubu mevcut olmadığında, T kategorisine ve/veya varsa PSA veya grade Grubuna göre belirlenmelidir.

TNM evrelemesinin dışında D'Amico ve ark. tedavi öncesi PSA, Gleason skoru ve klinik evreye göre bir risk gruplaması tanımlanmıştır (99). Bu risk sınıflandırması, lokal tedavi sonrasında benzer biyokimyasal nüks riskine sahip hastaların gruplandırılmasına dayanmaktadır.

**Tablo 3. D'Amico risk sınıflaması**

Risk	PSA (kan değeri)	Gleason (biyopsi)	Klinik evre	
Düşük	<10 ng/mL	$\leq$ 6	T1-2a	Lokalize hastalık
Orta	10-20 ng/mL	7	T2b-2c	Lokalize hastalık
Yüksek	>20 ng/mL	8-10	T3-4	Lokalize/lokal ileri hastalık



## 2.6. PROSTAT KANSERİNİN TEDAVİSİ VE YÖNETİMİ

Prostat spesifik antijen testinin yaygın kullanımı, prostat kanserinin tanı ve insidansında bir artışa yol açmıştır. Prostat kanseri tedavi kararları, her tedavi seçeneğinin potansiyel faydalarını ve yan etkilerini dikkatlice göz önünde bulundurarak risk tabakalaşmasına dayanır.

Johansson ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 15 yıl boyunca tedavi edilmemiş erken evre prostat kanserinin doğal seyri incelenmiştir. Düşük riskli prostat kanserlerinin çoğunun ilk 10-15 yıllık takipte yavaş ilerlediğini bulmuşlardır (100). Bununla birlikte, 15 yıl sonra, kümülatif progresyonsuz sağkalım, metastazsız sağkalım ve prostat kanserine özgü sağkalımda önemli bir düşüş olduğu görülmüştür (100, 101).

Prostat kanseri tedavisinde konservatif tedavi seçenekleri ve tedavide girişimsel tedavi seçenekleri kullanılabilir. Hastanın ileri yaşı, komorbiditesinin yüksek olması, yaşam beklentisinin 10 yıldan az olması, prostat kanserinin düşük volümlü ve düşük riskli olması konservatif tedavileri daha ön planda düşünmemizi sağlıyor. Düşük riskli prostat kanseri vakalarında hastanın agresif tedaviye bağlı olarak ortaya çıkabilecek yan etkiler (erektil disfonksiyon, idrar kaçırma gibi) konusunda çekinceleri varsa konservatif tedavi yöntemleri uygulanabilir.

### 2.6.1. Ertelenmiş Tedavi-Aktif İzlem

Düşük riskli prostat kanseri hastalarında, cerrahi veya radyoterapi gibi invaziv tedaviler yerine aktif izlem adı verilen bir yöntem kullanılabilir. Aktif izlem, PSA testi, DRE ve prostat biyopsileri gibi yöntemlerle prostat kanserin izlenmesini içerir. Bu yöntemin amacı, hastalığın ilerlemesi halinde küratif tedaviye geçme imkanı sunarak cerrahi ve radyoterapinin yan etkilerinden korunmaktır. Aktif izlem; lokalize hastalık (prostat bezine sınırlı), düşük gleason skoru ( $\leq 6$ ) (102), düşük PSA seviyesi ( $\leq 10$  ng/mL), küçük tümör hacmi, lenf nodülleri tutulumu yokluğu kriterleri karşılayan düşük riskli prostat kanseri hastaları için uygun bir tedavi seçeneği olabilir. Aktif izlemin faydaları arasında; cerrahi ve radyoterapinin yan etkilerinden korunma, idrar fonksiyonu ve cinsel fonksiyonun korunması ve yaşam kalitesinde artış yer almaktadır.

Aktif izlemin düzenli takip ve biyopsi ihtiyacı, devam eden takip nedeniyle anksiyete ve belirsizlik riski ve daha agresif hastalığın gecikmiş teşhis riski gibi sınırlılıkları olabilmektedir (103).

Yakın zamanda aktif izleme protokolünde mpMRI'da kullanılmaya başlanmıştır (104). Aktif izleme protokolü ile prostat kanseri değişiklikler açısından yakından takip edilir ve buna göre yapılan ayarlamalar tedavinin geciktirilmesine veya terk edilmesine yardımcı olabilir. Sonuç olarak hastalar gereksiz yüksek doz tedavisinden kaçınabilirler (102, 105). Prostat kanserinin küratif tedavileri olan radikal prostatektomi ve radyoterapinin yan etkileri bulunmaktadır. Bu işlemler sonucunda idrar kaçırma, cinsel fonksiyon bozuklukları, bağırsak fonksiyon bozuklukları gibi yaşam kalitesini ciddi oranda düşürebilecek yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Aktif izlemenin potansiyel faydaları arasında bu yan etkilerin önlenmesi de yer almaktadır (105).

### **2.6.2. Radikal Prostatektomi**

Radikal prostatektomi (RP), lokalize ve lokal ilerlemiş prostat kanserinin küratif tedavisine yönelik cerrahi bir işlemdir. Prostat bezinin cerrahi olarak çıkarılması olan RP, lokalize prostat kanseri için yaygın bir tedavidir. İlk RP 1904 yılında Hugh Young tarafından perineal yaklaşımla yapılmıştır. 1947'de Charles Millin, RP için baskın yöntem haline gelen retropubik yaklaşımı tanımlamıştır (106). Erken RP yüksek oranlarda iktidarsızlık ve idrar kaçırma ile ilişkilendirilmiştir. İktidarsızlık, pelvik otonomik innervasyonun eksik bilgisine ve bunun korpus kavernoözlerle ilişkisine atfedilmiştir. İnkontinans, sfinkterik kompleksin anatomisinin sınırlı anlaşılmasıyla bağlanmıştır. Aşırı kanama, dorsal venöz kompleksin ve Santorini venöz pleksusunun eksik haritalanması nedeniyle önemli bir morbidite faktörüdür. Pelvik anatomisinin ve sinir koruma tekniklerinin daha iyi anlaşılması, RP'yi takiben iktidarsızlık ve idrar kaçırma vakalarını azaltmıştır (107).

Radikal prostatektomi farklı cerrahi teknik ve yaklaşımlarla yapılabilmektedir. Uygulama tekniği açısından açık, laparoskopik veya robot yardımlı laparoskopik radikal prostatektomi olarak yapılabilir. Perineal radikal prostatektomi, retropubik radikal prostatektomi, transperitoneal veya ekstraperitoneal radikal prostatektomi

günümüzde uygulanan ameliyat türleridir. Radikal prostatektomide kontinansın sağlanabilmesi ve morbiditeden korunulabilmesi için prostatın ve periprostatik anatominin detaylı olarak bilinmesi gerekmektedir (107).

Radikal prostatektomi, prostat kanseri için etkili bir tedavi olsa da idrar kontinans mekanizmaları üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. İdrar kontinansı, mesane boşalması üzerindeki kontrolü sürdürmek için anatomik yapıların (detrusor kası, iç üretral sfinkter (IUTS), dış üretral sfinkter (EUS)) ve fizyolojik süreçlerin karmaşık bir etkileşimine dayanır. Radikal prostatektomi, idrar kontinansını çeşitli şekillerde etkileyebilir: IUTS tipik olarak RP sırasında prostatla birlikte çıkartılabilir ve idrar sızıntısını önlemedeki rolünü bozabilir. EUS, RP sırasında hasar görebilir ve idrara çıkma üzerinde gönüllü kontrolün bozulmasına neden olabilir. RP sırasında pelvik taban kasları yaralanabilir ve kontinanstaki destekleyici rollerinden ödün verebilir. RP'yi takiben en sık görülen idrar kaçırma türü, öksürme, gülme veya ağır nesnelere kaldırma gibi karın basıncını artıran aktiviteler sırasında idrar kaçağı ile karakterize stres inkontinansıdır. Acil idrara çıkma ihtiyacı ve sık idrara çıkma ile karakterize dürtü inkontinansı da ortaya çıkabilir (108).

Radikal prostatektomi sonrası idrar kaçırma genellikle detrusor kaynaklı ve üretral kaynaklı olmak üzere iki şekilde değerlendirilebilir. Üretral sfinkter yetersizliği, ameliyat sonrası üretral uzunluk ve üretral darlıklar üretral anatomiye bağlı idrar kaçırma nedenleri arasındadır. Birçok çalışmada radikal prostatektomi sonrası sfinkter yetmezliğinin oluşabileceği gösterilmiştir. Postoperatif dönemde stres üriner inkontinans tarifleyen hastaların büyük çoğunluğunda bu durum sfinkter hasarının bir sonucudur (109, 110). Hastaların %88'inde intrinsik sfinkter yetmezliği vardır ve bu durum postoperatif birinci yıla kadar ürodinamik olarak gösterilebilir (111).

Üretral sfinkter innervasyonu prostatik apeks ile yakından ilişkilidir ve prostatik fasyanın korunması postoperatif kontinansı iyileştirmektedir. Daha önce yapılmış olan bir çalışmada, prostatik fasyası korunan hastalarda postoperatif inkontinans riskinin %60 azaltıldığı saptanmıştır (82). Ayrıca lateral prostatik fasyanın korunması da postoperatif inkontinans riskini azaltmıştır. Ko ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada sinir koruyucu yöntem uygulanmayan radikal prostatektomide sinir koruyucu radikal prostatektomiye göre kontinans iyileşmesinin üç ay daha uzadığı saptanmıştır (112). Ayrıca sinir koruyucu cerrahide rabdosfinkterin innervasyonunun korunması nedeniyle postoperatif altıncı ayda kontinans oranlarının artmasına katkıda bulunmuştur (108).

Radikal prostatektomi sonrasında erken dönem ve uzun dönemde üriner inkontinansı azaltmak için apikal kas yapısının aşırı diseksiyonu ve üretranın aşırı diseksiyonundan kaçınılması, kanser kontrolünden ödün vermeden maksimal üretral uzunluğun korunması, onkolojik olarak güvenliyse sinir koruyucu cerrahi kullanımı ve mesane boynunun mümkün olduğunca korunması veya mesane boynunun rekonstrüksiyonu önerilmektedir (113).

### **2.6.3. Radyoterapi**

Radyasyon tedavisi (RT), lokalize prostat kanseri için iyileştirici bir tedavi seçeneğidir. Kanser hücrelerini yok etmek için yüksek enerjili radyasyon ışınları veya parçacıkları kullanır. RT'nin spesifik tipi ve süresi, prostat kanserinin evresine ve diğer hasta faktörlerine bağlıdır. RT, lokalize prostat kanseri için birincil tedavi olarak kullanılabilir ve iyileştirici bir yaklaşım sunar. Lokal ileri prostat kanserinde hormon tedavisiyle birlikte RT kullanılabilir. Ameliyatı takiben, ameliyat yatağında kalan kanser hücrelerini hedeflemek için RT uygulanabilir. İlerlemiş prostat kanseri için RT, hastalığın ilerlemesini kontrol etmek ve semptomları hafifletmek için kullanılabilir (114).

Radyasyon tedavisi; harici ışın radyasyon tedavisi (EBRT / external beam radiation therapy), brakiterapi ve radyofarmasötik ilaç tedavileri ile uygulanabilir. EBRT, harici radyasyon ışınlarının prostat bezine ve çevre dokulara yönlendirilmesini içerir. EBRT'nin önemli yan etkileri bağırsak disfonksiyonu, miksiyon problemleri, üriner inkontinans ve erektil disfonksiyondur (115).

Brakiterapi, radyoaktif kaynakların doğrudan prostat bezine veya yakındaki dokulara implantasyonunu içerir ve daha lokalize bir tedavi yaklaşımı sağlar. Genellikle erken evre ve nispeten yavaş ilerleyen prostat kanserlerinde kullanılır (116).

Bazı durumlarda prostatın dışına da yayılabilen prostat kanseri için EBRT ile kombinasyon halinde kombine kullanım alanları da bulunmaktadır. 30 yaşın üzerindeki prostatlarda ve geçmişte TUR-P öyküsü olan hastalarda brakiterapinin uygulanmasında zorluklar yaşanmaktadır (116, 117).

Radyofarmasötik tedavi, vücutta dolaşan ve özellikle metastaz yapmış kanser hücrelerini hedef alan radyoaktif ilaçları kullanır. Yorgunluk, ağız kuruluğu, halsizlik, kabızlık bu tedavinin yan etkileridir (118). Kemiklere erişim sağlayan radyofarmasötik maddelerden bazıları stronsiyum-89, samaryum-153, radyum-223'tur (119).

#### **2.6.4. Hormonal Terapi**

Androjen yoksunluğunun ilerlemiş prostat kanseri tedavisinde kullanılması, 1941'de Huggins ve Hodges'in prostat kanserli erkekleri ilk kez orşiektomi veya östrojenle tedavi etmesiyle başladı. Prostat büyüklüğündeki değişiklikleri izlediler ve asit ve alkalın fosfatazlardaki iyileşmelerin kanserle ilişkili semptomların azalmasıyla ilişkili olduğunu gözlemlədiler. Büyük ölçüde diğer tedavilerin bulunmamasından dolayı hormonal manipülasyon, semptomatik metastatik hastalığın tedavisinin temel dayanağı haline geldi (120).

Testisler testosteronun birincil kaynağı olmasına rağmen adrenal bezler de androjen üretir. Sonuç olarak, testosteron düzeyleri hadım edilmiş olan birçok hasta, prostatta ölçülebilir düzeylerde dihidrotestosteron bulundurmaya devam eder, böylece prostat kanseri hücrelerinin sürekli uyarılmasına olanak tanır (121). Adrenal androjenlerin prostat kanserindeki önemi, Huggins ve Hodges tarafından öncü çalışmalarında gözlemlendi; birçok hasta, tıbbi veya cerrahi kısırlaştırmayı takiben, hastalığın bir belirteci olan ölçülebilir serum asit fosfataz seviyelerine sahip olmaya devam etti. Yazarlar bunu adrenal bezlerin androjen üretiminin devam ettiğinin açık bir göstergesi olarak değerlendirdiler (120, 122).

İleri prostat kanseri için mevcut hormonal tedavi araçları iki geniş yaklaşımdan ilham almaktadır. Bunlardan biri LHRH agonistleri, löprelid, asetat, goserelid ve androjen reseptör blokajı yapan bikulutamid flutamiddir. Diğer tedavi seçenekleri ise abirateron ile ekstragonadal öncül steroidlerin testosteron ve dihidrotestosterona

dönüşümünün inhibisyonu ve apalutamid, darolutamid veya enzalutamid gibi yeni nesil androjen reseptörü (AR) antagonistleridir (123).

### **2.6.5. Androjen Sinyalini Hedefleyen Bileşikler**

Androjen yoksunluk tedavisine (ADT) dirençli hale gelen prostat kanseri hastalarında ölçülen yükselen PSA düzeyleri, AR sinyallemesinin bu aşamada farmakolojik müdahale için temel bir hedef olmaya devam ettiğini göstermektedir. Abirateron asetat, sitokrom P450 ailesinin 17-20 liyaz ve 17- $\alpha$  hidroksilazı olan CYP17A1'in geri döndürülemez bir inhibitörüdür (124). Bu nedenle, testis ve adrenal bezlerinde ve ayrıca prostat tümörlerinde androjen üretimini engelleyebilir ve böylece prostat kanseri büyümesini önleyebilir. Başlıca yan etkiler, CYP17A1 inhibisyonu sonucu yükselen mineralokortikoid seviyelerinden kaynaklanır ve eş zamanlı prednizon veya prednizolon tedavisiyle ele alınır. Abirateron asetat ilk olarak 2011 yılında docetaxel almış olan geç evre kastrasyona dirençli prostat kanseri (CRPC) hastaları için ve ardından 2012 yılında docetaxel tedavisinden önce kullanım için Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır (124). Lokal olarak ilerlemiş prostat kanseri veya mHSPC'li hastalarda ADT'ye eklenmesinin üstünlüğü iki bağımsız klinik çalışmada kanıtlandı (125-127).

Enzalutamid, sırasıyla 2012 ve 2014 yıllarında dosetaksel tedavisi sonrası ve öncesi mCRPC tedavisi için FDA tarafından onaylanan ikinci nesil, rekabetçi bir oral AR antagonistidir (128). Ek olarak, yüksek riskli metastatik olmayan CRPC (nmCRPC) hastalarında metastazsız sağkalımı (MFS) güçlü bir şekilde artırır. Bileşiğin beyne nüfuz etmesiyle bağlantılı ve yorgunluk dahil yan etkiler rapor edilmiştir (129, 130).

Apalutamid, yapısal olarak enzalutamide (131) benzeyen bir oral AR antagonistidir ve 24 ay daha uzun bir MFS dayalı olarak nmCRPC için çok yakın zamanda onay almıştır (53). Plasebo grubuna göre daha yüksek oranda döküntü, yorgunluk, artralji, kilo kaybı, başarısızlık ve kırık gözlemlendi. Apalutamidin GnRH ligandları, abirateron asetat veya mTOR inhibitörü everolimus ile birleştirildiği prostat kanseri hastalarında ek klinik çalışmalar devam etmektedir.

Darolutamid, yeni bir kimyasal yapıya sahip ikinci nesil rekabetçi bir oral AR antagonistidir (132, 133). Klinik öncesi modellerde güçlü anti-tümör etkinliğine dönüşen AR ligand bağlama alanına güçlü bir bağlanma ve tedaviye dirençli prostat kanseri hastalarında tanımlanan AR mutantlarına karşı benzersiz antagonistik aktivite rapor edilmiştir (134, 135). Diğer AR antagonistlerinden farklı olarak darolutamidin kan-beyin bariyeri penetrasyonu düşüktür, bu da daha iyi bir yan etki profili ile sonuçlanabilir (134).

### 2.6.6. Sinyal Yolu İnhibitörleri

PI3K'nın p110 $\beta$  alt birimi ana oyuncu gibi görünmektedir ancak bunun blokajı, p110 $\alpha$  alt ünitesinin yukarı regülasyonu ile sonuçlanır, böylece her iki izoformun kombine blokajı, PTEN'i olmayan farelerde prostat kanseri büyümesini önlemede daha etkilidir (136). Ayrıca PI3K/AKT/mTOR yolu ile AR sinyalleme arasında bir çapraz karışma ve karşılıklı geri bildirim mekanizması da rapor edilmiştir (137). PI3K yolunun inhibisyonu, AR protein seviyelerini artırır ve AR sinyalini kısmen geri yükler (137). Tersine, AR inhibisyonu, AKT defosforile edici enzim PH alanı ve lösinden zengin tekrar protein fosfataz seviyelerini azaltır, böylece AKT sinyalini artırır (137, 138). PI3K/AKT/mTOR yolunun inhibitörleriyle tedavi, farklı prelinik modellerde in vivo anti-tümör etkinliğini göstermektedir (139, 140) ve eş zamanlı AR antagonisti uygulaması üstün fayda sağlar (137, 141). Hayal kırıklığı yaratan bir şekilde, PI3K/AKT/mTOR yoluna müdahale eden ajanlarla yapılan ilk klinik çalışmalar yalnızca sınırlı etkinlik göstermiştir (142, 143). En gelişmiş bileşik, şu anda mCRPC hastaları için klinik faz 3'te olan AKT inhibitörü ipatasertib'dir (144).

PI3K/AKT/mTOR inhibitörlerine verilen sınırlı yanıt, mitojenle aktifleşen protein kinaz (MAPK) kaskadının telafi edici aktivasyonuna bağlı olabilir ve klinik öncesi prostat kanseri modelleri ile yapılan deneyler, her iki yolun kombine blokajının ardından artan faydayı göstermektedir (145). Fibroblast büyüme faktörü (FGF) sinyalleme prostat kanserinde, özellikle de ileri evre hastalıkta, ayrıca rol oynar (146, 147). Prostat kanseri ksenogreflerinin FGF reseptör inhibitörü AZD4547 ile tedavisi tümör büyümesini azaltır ve etkiler, bir AKT inhibitörü olan AZD5363 ile ek olarak tedavi edildiğinde daha belirgindir (148).

Prostat kanserinde önemli bir role sahip diğer bir yol, hem otokrin hem de parakrin mekanizmaların rol oynadığı kanatsız/entegre (WNT) sinyallemedir (149). Klinik öncesi veriler, prostat kanserinde hem kanonik hem de kanonik olmayan WNT sinyallemesinin rol oynadığını göstermektedir. WNT yolunun bazı üyeleri için tümör baskılayıcı bir rol de tanımlanmıştır ve ortotopik prostat kanseri fare modelinde umut verici sonuçlar veren WNT-5A'nın bir peptid taklidini değerlendirmek için metastatik prostat kanseri dahil farklı endikasyonlarda erken klinik çalışmalar halen devam etmektedir (150). Hem PI3K hem de WNT yollarının serbestleştirilmesi, anormal aşağı akış mTOR sinyallemesi nedeniyle prostat tümörü büyümesini daha da artırır (151).

### **2.6.7. DNA Hasar Onarım Yolu**

DNA hasar tepkisi (DDR) kusurları ilerlemiş prostat kanseri hastalarında nispeten yüksek bir insidansa sahiptir ve temel olarak homolog rekombinasyon ve DNA uyumsuzluk onarım yollarındaki mutasyonları içerir (152). Klinikte bu sorumluluğu gidermeye yönelik ilk çabalar, hasarlı DNA'nın saptanmasında ve onarıma yardımcı olmada anahtar rol oynayan poli ADP riboz polimeraz (PARP) ailesinin bloke edilmesine odaklandı (152, 153). Olaparib, mCRPC hastalarında değerlendirilen bir oral PARP inhibitörüdür ve pozitif faz 2 verileri rapor edilmiştir; en çok gözlenen yan etkiler anemi ve yorgunluktur (154). Diğer yeni bulgular, ilerlemiş prostat kanserinde sıklıkla gözlenen kromatin yeniden modelleyici kromodomain-helikaz-DNA bağlayıcı protein 1'in (CHD1) kaybının PARP inhibitörlerine yanıtı arttırdığını ileri sürmektedir (155, 156). Diğer bir yaklaşım ise ataksi telenjiyektazi ve tek iplikçikli DNA kırılmalarını algılayan Rad3 ile ilişkili kinazın (ATR) inhibisyonudur (157). CRPC'nin kemik metastazı ksenograft modelinde ATR inhibitörü BAY 1895344'ün radyum-223 diklorür ile kombinasyonunun güçlü anti-tümör etkinliği gözlemlendi (158).

### **2.6.8. Epigenetik Mekanizmalar**

PRC2'nin fonksiyonunun diseksiyonu, prostat kanserinin başlatılması ve ilerlemesi için gerekli olan tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonunu epigenetik olarak baskıladığını göstermektedir (159). Bir PRC2 bileşeni, transkripsiyonu



baskılamak için histon H3'ün lizin 27'sini trimetile eden zeste 2'nin (EZH2) güçlendiricisidir ve geni, metastatik prostat kanserinde en tutarlı şekilde aşırı eksprese edilenlerden biridir (160). EZH2'nin prostat kanseri ilerlemesindeki rolü farklı çalışmalarda rapor edilmiştir (161). Seçici, güçlü EZH2 inhibitörleri yakın zamanda tanımlanmış ve GSK126 ve türevleri için prostat kanseri hücre hatlarında anti-proliferatif aktivite rapor edilmiştir (162, 163). Ancak bu, EZH2 inhibitörlerini başka bir kimyasal yapı iskelesi ile kullanırken görülmedi (164).

Prostat kanserinde rol oynayan bir diğer histon metiltransferaz kompleksi, histon H3 lizin 4 metilasyonundan sorumlu olan karma soy lösemi (MLL) kompleksidir. Önemli olarak, MLL gen ailesi üyelerindeki potansiyel sürücü mutasyonları, ekzom dizileme analizi ile prostat kanseri örneklerinde tanımlanmıştır (165, 166). MLL kompleksi ile AR arasında doğrudan bir etkileşim rapor edilmiştir (166, 167) ve MLL kompleksinin bir parçası olan menin inhibitörü, prostat kanseri ksenogreftlerinin büyümesini önler (167).

BET ailesi üyeleri, histon asetilasyon işaretlerini tanıyan ve transkripsiyonel uzatma ve süper güçlendirici komplekslerin oluşumu ve aktivitesi için gerekli olan ikili bromodomainlere sahiptir (168, 169). Seçici, güçlü inhibitörlerin tanımlanmasının ardından bunların prostat kanserindeki rolü kanıtlanmıştır (169, 170).

### **2.6.9. Prostat Spesifik Membran Antijeni Hedefleme Yaklaşımları**

Prostat spesifik membran antijeni (PSMA), prostat kanseri hücre membranlarında yüksek düzeyde eksprese edilir ve abirateron asetat veya enzalutamid tedavisini takiben seviyeleri artar (171). PSMA'yı hedef alan ve auristatin veya maytansinoid gibi sitostatik ajanlarla yüklenen spesifik antikor-ilaç konjugatları (ADC'ler) tarif edilmiştir (172). Hastadan türetilmiş prostat kanseri ksenograftları ile yapılan çalışmalar, bu tür türevlerin güçlü etkinliğini fakat aynı zamanda yüksek yanıt değişkenliğini de göstermiştir (173). PSMA'yı hedef alan bir ADC ile yapılan ilk klinik çalışmalar olumlu sonuçlar vermiştir (172). Önemli olarak, abirateron asetat veya enzalutamid ile PSMA'yı hedef alan ADC'lerin kombinasyonu klinik öncesi prostat kanseri modellerinde sinerjistik etkiler göstermektedir (174).

### 2.6.10. Kemoterapi

Prostat kanseri tedavisi için farklı kemoterapi ilaçları onaylanmıştır. Docetaxel ve kabazitaxel, tübülün depolimerizasyonunu ve dolayısıyla mitotik hücre bölünmesini önlemek ve sonunda hücre ölümüne yol açmak için her üç haftada bir intravenöz olarak verilir (175). Ek olarak, mikrotübüle bağlı nükleer taşımanın önlenmesiyle bağlantılı AR inhibitör özellikleri önerilmiştir (176). Docetaxel ve kabazitaxel, sırasıyla 2004 ve 2010 yıllarında FDA tarafından mCRPC için onaylanmıştır (177, 178). Docetaxel ayrıca ADT ile birlikte mHSPC'de değerlendirilmiş ve iki farklı klinik çalışmada pozitif sonuçlar bildirilmiştir (179). Nötropeni gibi hematolojik toksisite sıklıkla gözlenen bir yan etkidir. Mitoksantron, prostat kanseri hastalarında dosetaksel ile karşılaştırıldığında sınırlı sağkalım faydası olan ancak bir miktar semptomatik rahatlama sağlayan bir topoizomeras inhibitörüdür (180). Kabazitaksel ile kombinasyon, kemoterapi gören mCRPC hastalarında kalıcı yanıtla yol açar (181). Ancak mitoksantronun kullanımını önemli yan etkiler nedeniyle sınırlıdır (182).

### 2.6.11. İmmünoterapi

Sipuleucel-T, 2010 yılında mCRPC için onaylandı. Bu otolog hücreli immünoterapi için, hastanın periferik kan mononükleer hücreleri lökaferez ile hazırlanır ve daha sonra antijen sunan hücrelerin olgunlaşması için granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktöre bağlı rekombinant prostat asit fosfataz (PAP) varlığında kültürlenir. Daha sonra aktive edilmiş ürün, yüksek PAP seviyeleri ifade eden kanserli prostat hücreleriyle savaşmak amacıyla üç kür intravenöz infüzyonla hastaya geri verilir. Sadece hafif, yönetilebilir yan etkilerle uzun vadeli klinik faydalar bildirilmiştir (183). Ancak, yüksek maliyetler ve karmaşık prosedür şimdiye kadar sipuleucel-T kullanımını sınırlamıştır (184, 185). Prostat kanseri, tümör spesifik neoantijenlerin nispeten düşük bir oranına sahiptir ve bu, bağışıklık kontrol noktası inhibitörlerini ele alan tedavilere yanıt verme olasılığının daha düşük olabileceğini düşündürmektedir (186, 187). Öte yandan, DNA onarım yollarındaki kusurlar hem erken hem de geç evre hastalarda bildirilmiştir ve neoantijen yükünü artırabilir (152).

Anti-CTLA4 antikoru ipilimumab ile yapılan ilk çalışmalar, prostat kanseri hastalarına yönelik erken klinik değerlendirmelerde bazı ümit verici sonuçlar gösterdi,

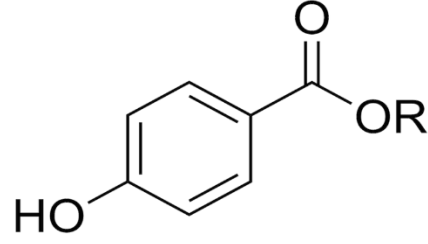
ancak daha geniş çalışmalarda birkaç vakada tam remisyon gözlemlenmiş olsa bile daha sonra genel sağ kalımda iyileşme belirlenemedi (188, 189). Anti-PD-1 antikoru pembrolizumab iki klinik çalışmada araştırılıyor ve metastaz yapmış prostat kanseri olan hastalarda kalıcı yanıtlar zaten bildirildi (190). Daha da önemlisi, pembrolizumab yakın zamanda uyumsuzluk onarımı eksik solid tümörler için doku-agnostik bir onay aldı, böylece bu gruba ait ileri prostat kanseri hastaları da bu ilaçla tedavi edilebilir (191). Anti-PD-L1 antikoları ile ilgili olarak, metastatik prostat kanserinin tedavisi için atezolizumab, durvalumab ve avelumab ile erken klinik çalışmalar devam etmektedir (190).

## **2.7. PARABENLER**

Parabenler, parabenlerin adını aldığı p-hidroksibenzoik asit esterleridir. Parabenler gıda, kozmetik ve ilaç endüstrilerinde koruyucu madde olarak yaygın olarak kullanılan kimyasallardır. Raf ömrünü uzatıcı olarak kullanılan bu bileşiklerin tercih edilmesinin temel nedeni bakteri ve mantarları yok eden özelliklere sahip olmasıdır. Ayrıca parabenler diğer ajanlara göre daha az tahrişe neden olması ve daha az hassasiyete neden olması, kozmetik ürünlerde geniş bir pH aralığında stabil kalabilmesi gibi nedenlerle de ideal bir koruyucu olarak nitelendiriliyor. Aldıkları gruplara göre metil, etil, propil ve bütül parabenler olarak sınıflandırılırlar. Ayrıca parabenlerin izobütül paraben, izopropil paraben, benzil paraben gibi tuz formları da bulunmaktadır. Parabenler tek başına veya diğer parabenlerle ortak olarak kullanılabilir. Birlikte kullanılması daha yaygındır (192).

### **2.7.1. Parabenlerin Yapıları ve Sınıflandırılması**

Parabenler, p-hidroksibenzoik asitin metil, etil, propil ve bütül ile yaptığı esterler sonucunda oluşur. Genellikle ticari olarak toz halinde bulunan parabenler kokusuzdur ve hidroliz reaksiyonlarına dayanıklıdır. Parabenlerin çözünürlüğü zincirdeki karbon sayısı ile ters orantılı olup, antifungal ve antimikrobiyal etkisi R zincirinin uzunluğuyla doğru orantılıdır. Ancak zincir uzunluğu sudaki çözünürlüğü azalttığı için ticari alanlarda genellikle kısa zincirli esterler tercih edilmektedir (193).



#### Şekil 4. Parabenlerin kimyasal yapısı (1)

Yapılan çalışmalarda parabenlerin serumdaki albumine bağlandığı rapor edilmiştir. Bağlanma süreci doğası gereği endotermik ve hidrofiliktir (194). Parabenler sindirim yoluyla alınabileceği gibi havadaki toz parçacıklarına bağlanarak solunabileceği gibi krem gibi ürünlerin kullanımına bağlı olarak da cilt yoluyla emilebilmektedir. Ağız yoluyla alındıklarında bağırsak ve karaciğerdeki esterazlar tarafından metabolize edilirler, ana metabolit olan parahidroksibenzoik asite (PHBA) parçalanırlar ve idrar ve dışkı yoluyla vücuttan uzaklaştırılırlar. Ancak parabenin zincir uzunluğu arttıkça idrarla vücuttan atılma hızı yavaşlar. Atıldığında, üredeki konsantrasyonları azalan p-hidroksibenzoik asit formunda oluşur (195).

#### 2.7.2. Parabenlerin Ürünlerde Bulunma Oranları

Parabenler doğal olarak kullanılabildiği gibi sentetik olarak da üretilmektedir. *Stocksia brahuica* bitkisinde propil paraben bulunurken, yaban mersinin yapısında metil paraben bulunmuştur.

Parabenler;

- Kişisel bakım ürünlerinde; fondöten, pudra, göz farı, maskara, makyaj çıkarıcı, ruj, çabuk kuruyan oje, nemlendiriciler, losyonlar, el, yüz veya vücut kremleri, diş macunları, güneş yağları, tonikler, deodorantlar, sabunlar ve şampuanlar
- İlaçlarda; rektal ve vajinal ilaçlar, lokal anestezi ilaçlar
- Hazır gıdalarda; kek, ekmek kabuğu, dolgu malzemeleri vb. aroma ekstraktları, jelatin, reçel, jel, malt ekstraktları, zeytin, turşu, salata sosları, şuruplar, kremalar, gazlı içecekler, şarap, ketçap, mayonez, hardal ve dondurulmuş ürünlerde bulunmaktadır (196).

### 2.7.3. Parabenlerin Bilinen Zararlı Etkileri

Raf ömrünü uzatıcı olarak kullanılan parabenlerin olası zararlı etkileri son yıllarda tüm dünyada tartışma konusu oluyor. Paraben içeren ürünlerin sağlığa zararlı olabileceği tartışmaları ilk kez 1956 yılında farelere intraperitoneal olarak enjekte edilen 400 mg/kg/gün propil parabenlerin farelerde geri dönüşümlü felç gözlemlenmesiyle gündeme geldi (197). Bunu takiben 1987 yılında propil parabenin hamsterlar üzerindeki proliferatif etkileri incelenmiş ve maddenin idrar bölgesinde çoğalması sonucu idrar kesesi kanserine neden olabileceği düşünülmüştür (198). Parabenlerin memeli mitotik hücrelerinin miktarında azalmaya ve DNA zincirinde kırılmalara neden olduğu bilinmekle birlikte (175), oral, subkutan ve dermal yollardan her şekilde emildiği ve tüm uygulamaların yol açtığı belirtilmektedir. plazma miktarının artmasına neden olur (199).

Parabenler vücutta östrojeni taklit eden maddeler olarak da bilinir. Parabenler rahim ağırlığında artışa neden olurken, metil paraben dışındaki tüm parabenler [3H]E2 östrojen bağlayıcı reseptör ile etkileşime girer (200).

### 3. MATERYAL METOT

Çalışmaya etik kurul onayını takiben, 01.11.2022- 01.11.2023 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji kliniğine başvurarak prostat kanseri tanısı alan hasta grubu (Grup I) ve yaş-cinsiyet uyumlu sağlıklı olgu (kontrol grubu/ Grup II) dahil edilmiştir. Tüm olguların demografik özellikleri, öykü ve muayene bulguları kaydedildi. Hastalara transrektal prostat iğne biyopsisi ile tanı konulmakta; erken evrelerde (lokalize) radikal prostatektomi cerrahisi yapılmaktadır. Sağlıklı olgu (kontrol grubu) olarak seçilen benign prostat hiperplazisi olan olgularada ilaç tedavisinin yanısıra prostata yönelik transüretral rezeksiyon yapılmaktadır.

Tüm olgulardan sözlü ve yazılı onamları sonrasında, rutin kan ve idrar tahlilleri alındı. Alınan kan ve idrar numuneleri uygun test tüplerinde, uygun taşıma koşulları sağlanarak uygun sürede Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarlarına ulaştırıldı.



Şekil 5. Radikal prostatektomi cerrahisi

**Doku örneklerinin alınması:** Hastalara prostat kanseri tanısı, transrektal prostat iğne biyopsisi ile konulmaktadır. Bu işlemle, prostat bezinden doku örnekleri

alınarak mikroskop altında incelendi. Benign prostat hiperplazisi (BPH) olan hastalar, sağlıklı olgu (kontrol grubu) olarak seçilmiştir. Bu hastalarda prostat bezi büyümesi söz konusu olmakla birlikte, kanser bulunmamaktadır. Prostat adenokarsinomu saptanan hastalar ise hasta grubunda değerlendirildi.

Tümör dokusundan patolojik tanıyı etkilemeyecek şekilde 1 gram (1 bayt) doku alınıp analize kadar -80 °C'de saklandı. Benign prostat hiperplazisi olan hastalar kontrol grubunda değerlendirildi. Prostat transüretal rezeksiyon yapılırken ameliyat başarısını etkilemeyecek şekilde 1 gram (1 bayt) doku alınıp analize kadar -80 °C'de saklandı. Dokular HPLC analizi için ekstrakte edilmeden önce proteinlerinin uzaklaştırılması adına protein ekstraksiyon kiti kullanıldı.

### **Biyokimyasal Analiz:**

HPLC (Paraben) (Thermo Ultimate 3000)

Kolon: HPLC Column Inertsil ODS-4 100Å, 5µm, 4.6 x 250mm, C 18

### **Kromatografik Özellikler:**

Mobil Faz: %60 su, %40 Asetonitril

Akış Hızı: 1,2 mL/min

Enjeksiyon hacmi: 20 µL

Temperature 25 °C

DAD dedektör dalga boyu: 214 nm

**Ön İşlem:** Tartılan doku örnekleri (100–700 mg) 6.25 ml hacimce 1:1 etanol-aseton karışımında homojenize edildi. Karışım bir gece boyunca oda sıcaklığında cam tüpte çalkalayıcıda karıştırıldı. Ertesi gün, karışım oda sıcaklığında 2500 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüjlendi. Üst faz temiz bir cam tüpe alındı. Kalan faz, pellet, bir kez daha 1.5 ml hacimce 1:1 etanol-aseton karışımında, oda sıcaklığında 2500 rpm'de 10 dakika boyunca bir kez daha santrifüjlenerek tekrar ekstrakte edildi. Elde edilen üst faz, ilk elde edilen fazla birleştirildi.

Birleştirilen fazlar (süpernatanlar), eker ocakta 2-3 saat süreyle oda sıcaklığında temiz hava akımı altında kuruyana kadar buharlaştırıldı. Kuruyan ekstraktlar, 3 ml hacimce %70'lik metanol çözeltisine alınıp, iyice vortekslenip bir gece boyunca -20 °C'de bekletildi. Ertesi gün karışım, önceden soğutulmuş bir rotor/santrifüjde 4°C'de 20 dakika 3200 rpm'de santrifüjlendi. Üst faz toplanıp temiz bir cam tüpe aktarıldı. Kalan pellet, tekrar 0.5 ml hacimce %70 (h/h) metanol çözeltisi ile yıkanıp aynı koşullar altında santrifüjlenir ve süpernatanlar birleştirildi. Son olarak, birleştirilen fazlar analiz için HPLC viallerine aktarıldı.

### **İstatistik Analiz:**

Referans çalışmada elde edilen etki büyüklüğünün oldukça kuvvetli düzeyde olduğu (d=1.77) görülmüştür. Daha düşük düzeyde bir etki büyüklüğü de elde edilebileceği (d=1) varsayılarak yaptığımız güç analizi sonucunda, çalışmaya en az 40 kişi (her grup için en az 20 kişi) alındığında %95 güven düzeyinde %80 güç elde edilebileceği hesaplanmıştır.

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. İkili bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelenmiştir.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



## 4. BULGULAR

Katılımcılardan toplanan demografik veriler ve analiz sonucu elde edilen veriler birlikte değerlendirildi. Paraben ve aromatik alkoller hem kategorik hem de sayısal olarak karşılaştırıldı.

Hastaların yaş, boy, ağırlık ve VKİ değerlerine ilişkin bulgular Tablo 4’de değerlendirilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 66,93’tü ve 49 ile 84 aralığındadır. Boy ortalamaları 169,70 cm iken, ağırlık ortalamaları 77,70 kg’dır. VKİ’leri 18,94-38,04 aralığında ve VKİ ortalamaları 27,01’dir.

**Tablo 4.** Katılımcıların demografik verilerinin değerlendirilmesi

	AO $\pm$ SS	Med (IQR)	Min–Maks
Yaş	66,93 $\pm$ 6,90	67 (63-71,50)	49-84
Boy (cm)	169,70 $\pm$ 5,69	171 (165-175)	160-175
Ağırlık (kg)	77,70 $\pm$ 11,63	77 (69,25-82)	58-110
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27,01 $\pm$ 3,98	26,61 (23,81-29,39)	18,94-38,04

Med: ortanca

Katılımcıların demografik verilerinin gruplara göre dağılımı Tablo 5’te verilmiştir. Hastaların yaş, boy, ağırlık ve VKİ’leri gruplar arasında anlamlı düzeyde fark değildi ( $p>0,05$ ). Grup I’in yaş ortalaması 65,55, Grup II’nin yaş ortalaması 68,30dur. Grup I’deki hastaların VKİ’leri (28,29) Grup II’deki (25,73) hastalardan anlamlı düzeyde olmasa da daha yüksekti.

**Tablo 5.** Katılımcıların demografik verilerinin gruplara göre değerlendirilmesi

	Grup I		Grup II		p
	AO ± SS	Med (IQR)	AO ± SS	Med (IQR)	
Yaş	65,55±4,92	66,50 (62,50-69)	68,30±8,35	68,50 (64,25-74,75)	0,127
Boy (cm)	169,34±5,28	170 (165-173,75)	170,05±6,19	172,50 (162,75-175)	0,102
Ağırlık (kg)	81,15±13,55	80,50 (72,25-89,50)	74,25±8,31	73,50 (68,25-80,75)	0,547
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	28,29±4,45	28,70 (24,77-31,20)	25,73±3,04	26,21 (23,55-27,63)	0,068

Mann Whitney U testi

VKİ sınıfı ve çocuk varlığı durumunun gruplara göre dağılımı Tablo 6’da verilmiştir. VKİ sınıflamasının ve çocuk varlığı durumunun gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

**Tablo 6.** VKİ sınıfı ve çocuk varlığı durumunun gruplara göre değerlendirilmesi

Değişkenler	Kategori	Grup I	Grup II	p	Tüm hastalar
VKİ sınıfı	Normal	6 (%30)	8 (%40)	0,166	14 (%35)
	Fazla kilolu	7 (%35)	10 (%50)		17 (%42,5)
	Obez	7 (%35)	2 (%10)		9 (%22,5)
Çocuk varlığı	Yok	1 (%5)	3 (%15)	0,928	4 (%10)
	Var	19 (%95)	17 (%85)		36 (%90)

δ: Fisher kesin ki-kare testi

Grup I için Gleason sınıflaması, mesleki risk ve sigara öyküsüne ilişkin bulgular Tablo 7’de verilmiştir. Gleason sınıflaması prostat kanseri hücrelerinin üreme ve yayılma hızları ile ilgili fikir veren ve normal hücrelerden farklılaşma derecesini değerlendirmek için 2-10 aralığında skorlama kullanılan bir sınıflama türüdür. Skor artıkça kanserin daha agresif olduğu ve ilerlemesinin hızlı olduğu anlaşılır. Hastaların %80’inin gleason skoru 7, %20’sinin ise 9’dur. Grup I’deki hastaların %60’ı yüksek riskli, %35’i orta riskli bir mesleğe sahiptir. Hastaların sigara öykülerine bakıldığında; %35’inin sigara içmediği, %35’inin bıraktığı ve %30’unun ise aktif içici olduğu görüldü.

**Tablo 7.** Grup I için Gleason Sınıflaması, Mesleki risk ve Sigara öyküsü

Değişkenler	Kategori	Grup I
Gleason Sınıflaması	7	16 (%80)
	9	4 (%20)
Mesleki risk	Düşük	1 (%5)
	Orta	7 (%35)
	Yüksek	12 (%60)
Sigara öyküsü	İçmiyor	7 (%35)
	Aktif içici	6 (%30)
	Bırakmış	7 (%35)

Grupların paraben içeren maddelere maruziyet durumları Tablo 8’de verilmiştir. Paraben içeren ürünlerden sabun, şampuan ve parfüme maruz kalma durumunda gruplar arasında anlamlı düzeyde fark yoktu ( $p>0,05$ ). Grup I’deki hastaların %75’i, Grup II’deki hastaların %45’i paraben içeren sabunlara maruz kaldığı belirlenmiştir. Grup I’deki hastaların %35’i, Grup II’deki hastaların %50’sinin paraben içeren şampuanlara maruz kaldığı bulundu. Grup I’deki hastaların %10’u, Grup II’deki hastaların %5’inin paraben içeren parfümlere maruz kaldığı belirlendi.

**Tablo 8.** Grupların paraben içeren maddelere maruziyeti

Değişkenler	Kategori	Grup I	Grup II	p	Tüm hastalar
Sabun	Yok	5 (%25)	11 (%55)	0,053	16 (%40)
	Var	15 (%75)	9 (%45)		24 (%60)
Şampuan	Yok	13 (%65)	10 (%50)	0,262	23 (%57,5)
	Var	7 (%35)	10 (%50)		17 (%42,5)
Parfüm	Yok	18 (%90)	19 (%95)	0,500	37 (%92,5)
	Var	2 (%10)	1 (%5)		3 (%7,5)

δ: Fisher kesin ki-kare testi

Hastaların kronik hastalık öykülerine ilişkin bulgular Tablo 9’da verilmiştir. Buna göre DM, HT, HL, diğer ve diğer CA’a sahip olma durumunda gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Her iki grupta %10’unda DM vardı. Grup I’in %25’inde, Grup II’nin %15’inde HT, HL sadece Grup I’in %15’inde vardı ve Grup

II’de HL’si olan yoktu. Grup I’deki 6 hastada (SVO, KOAH, Parkinson Göz hastalığı, SVH, KAH), Grup II’de 1 hastada (KAH) diğer rahatsızlıklar bulunmaktaydı. Sadece Grup I’deki bir hastada prostat kanserine eşlik eden diğer bir CA mevcuttu.

**Tablo 9.** Hastaların kronik hastalık öyküleri

Değişkenler	Kategori	Grup I	Grup II	p	Tüm hastalar
DM	Yok	18 (%90)	18 (%90)	0,698	36 (%90)
	Var	2 (%10)	2 (%10)		4 (%10)
HT	Yok	15 (%75)	17 (%85)	0,347	32 (%80)
	Var	5 (%25)	3 (%15)		8 (%20)
HL	Yok	17 (%85)	20 (%100)	0,115	37 (%92,5)
	Var	3 (%15)	0		3 (%7,5)
Diğer	Var	6 (%30)	1 (%5)		7
Diğer CA	Var	SVO, KOAH, Parkinson Göz hastalığı, SVH, KAH 1 (%5)	KAH 0		1 (%2,5)

Diyabet (DM), Hipertansiyon (HT) ve Hiperlipidemi (HL) δ: Fisher kesin ki-kare testi

Katılımcıların prostat numunelerindeki paraben varlığı Tablo 10’da verilmiştir. Her iki grupta da 1-phenoxy-2-propanol, Isobutylparaben ve Benzylparaben ( $\mu\text{gL}^{-1}$ ) yoktu. Isoproponil ve 2-Phenoxy bulunma durmunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Grup I’deki hastaların %85’inde, Grup II’deki hastaların ise %25’inde metilparabene rastlandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,000$ ). Grup I’deki hastaların %65’inde, Grup II’deki hastaların %15’inde Etilparaben görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,002$ ). Grup birdeki hastaların %25’inde propilparabene rastlanılırken, Grup II’deki hiçbir hastada propilparaben bulunmadı ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,024$ ). Butylparaben Grup I’deki hastaların tümünde bulunurken, Grup II’de ise sadece 1 hastada bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,000$ ).

Tablo 10. Hasta gruplarının prostat numunlerinde paraben türleri ile karşılaştırması

Değişkenler	Kategori	Grup I	Grup II	p	Tüm hastalar
Metilparaben ( $\mu\text{gL}^{-1}$ )	Yok	3 (%15)	15 (%75)	0,000	18 (%45)
	Var	17 (%85)	5 (%25)		22 (%55)
Etilparaben ( $\mu\text{gL}^{-1}$ )	Yok	7 (%35)	17 (%85)	0,002	24 (%60)
	Var	13 (%65)	3 (%15)		16 (%40)
Propilparaben ( $\mu\text{gL}^{-1}$ )	Yok	15 (%75)	20 (%100)	0,024	36 (%87,5)
	Var	5 (%25)	0		5 (%12,5)
Butylparaben ( $\mu\text{gL}^{-1}$ )	Yok	0	19 (%95)	0,000	19 (%47,5)
	Var	20 (%100)	1 (%5)		
Isoproponil	Yok	17 (%85)	19 (%95)	0,302	36 (%90)
	Var	3 (%15)	1 (%5)		4 (%10)
2-Phenoxy	Yok	16 (%80)	16 (%80)	0,653	32 (%80)
	Var	4 (%20)	4 (%20)		8 (%20)
1-phenoxy-2-propanol ( $\mu\text{gL}^{-1}$ )	Yok	20 (%100)	20 (%100)	-	40 (%100)
	Var	0	0		0
Isobutylparaben ( $\mu\text{gL}^{-1}$ )	Yok	20 (%100)	20 (%100)	-	40 (%100)
	Var	0	0		0
Benzylparaben ( $\mu\text{gL}^{-1}$ )	Yok	20 (%100)	20 (%100)	-	40 (%100)
	Var	0	0		0

δ: Fisher kesin ki-kare testi

Hasta gruplarının prostat numunelerindeki paraben düzeyine ilişkin bulgular Tablo 11’de verilmiştir. 2-Phenoxy ve Butylparaben ( $\mu\text{g/L}$ ) parabenlerinin gruplarda bulunma düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Metilparaben ( $\mu\text{g/L}$ ) düzeyi Grup I’de ( $1,93\pm 1,30$  (n=17)) Grup II’ye ( $0,37\pm 0,50$  (n=5)) oranla daha yüksekti ( $p=0,000$ ). Etilparaben ( $\mu\text{g/L}$ ) düzeyi Grup I’de ( $0,79\pm 0,33$  (n=13)) Grup II’ye ( $0,16\pm 0,41$  (n=3)) oranla daha yüksekti ( $p=0,007$ ). Isoproponil düzeyi Grup I’de ( $0,42\pm 0,08$  (n=3)) Grup II’ye ( $0,95\pm 0$  (n=1)) oranla daha düşüktü ( $p=0,026$ ). Propilparaben ( $\mu\text{g/L}$ ) Grup I ( $0,47\pm 0,11$  (n=5))’de varken, Grup II’de ise yoktu. Her iki grupta 1-phenoxy-2-propanol, Isobutylparaben ve Benzylparaben ( $\mu\text{g/L}$ ) yoktu.

Tablo 11. Hasta gruplarının prostat numunelerindeki paraben düzeyi

Değişkenler	Grup I	Grup II	p	Tüm hastalar
Metilparaben ( $\mu\text{g/L}$ )	$1,93\pm 1,30$ (n=17)	$0,37\pm 0,50$ (n=5)	0,000	$1,93\pm 1,30$
Etilparaben ( $\mu\text{g/L}$ )	$0,79\pm 0,33$ (n=13)	$0,16\pm 0,41$ (n=3)	0,007	$0,79\pm 0,33$
Propilparaben ( $\mu\text{g/L}$ )	$0,47\pm 0,11$ (n=5)	-	-	$0,047\pm 0,11$
Butylparaben ( $\mu\text{g/L}$ )	$1,04\pm 0,36$ (n=20)	$1,49\pm 0$ (n=1)	0,238	$1,04\pm 0,36$
Isoproponil	$0,42\pm 0,08$ (n=3)	$0,95\pm 0$ (n=1)	0,026	$0,42\pm 0,08$
2-Phenoxy	$3,83\pm 5,98$ (n=4)	$1,22\pm 0,35$ (n=4)	0,416	$3,83\pm 5,98$
1-phenoxy-2-propanol ( $\mu\text{g/L}$ )	-	-	-	-
Isobutylparaben ( $\mu\text{g/L}$ )	-	-	-	-
Benzylparaben ( $\mu\text{g/L}$ )	-	-	-	-

Mann Whitney U testi

## 5. TARTIŞMA

Fenoller, parabenler ve perfloroalkil ve polifloroalkil maddeler dahil olmak üzere birçok çevresel toksik madde endokrin bozucu olarak tanımlanmıştır. PFAS kimyasalları çevrede kalıcıdır ve maruziyetin ardından vücut içinde birikebilir (201). Literatürdeki çalışmalar bu kimyasalların insan çalışmalarında dolaşımdaki östrojen, tiroid hormonları ve testosteron konsantrasyonları üzerinde etkileri olduğunu göstermiştir (84, 202-204). Hafezi ve ark. bir vaka kontrol çalışmasında, meme kanseri ile bisfenol-A (BPA) arasında pozitif veya ilişki olduğunu göstermiştir (202).

Cathey ve ark. polifloroalkil maddeler ile fenoller ve parabenleri karşılaştırdıkları 76454 hastalık bir çalışmada prostat kanseri her iki grupta da (%3,1-2,9) testis, meme, tiroid ve melanoma göre daha yüksek oranda olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada metil paraben, etil paraben, propil paraben ve butil paraben prostat kanseri için önemli belirteçler olarak bildirilmiştir (201). Meme kanseri ve prostat kanseri sırasıyla kadınlarda ve erkeklerde en sık görülen iki invaziv kanserdir. Bu kanserler anatomi ve fizyolojik işlev açısından farklı organlarda ortaya çıksa da her iki organ da gelişimleri için gonadal steroidlere ihtiyaç duyar ve bunlardan kaynaklanan tümörler genellikle hormona bağımlıdır ve dikkate değer altta yatan biyolojik benzerliklere sahiptir (205).

Prostat dışındaki kanser bölgeleri üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalar, belki de vaka-kontrol çalışmalarında sıklıkla bulunan önyargılar nedeniyle çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Yukarıda belirtilen aynı üç parabenin (metilparaben, etilparaben ve propilparaben) hem ayrı ayrı hem de birlikte yüksek konsantrasyonları, Çinli yetişkinlerde daha yüksek tiroid kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (206). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kadınlarda, tanı sonrası metil paraben, propilparaben ve toplam paraben seviyeleri meme kanseri geliştirme riski ile pozitif olarak ilişkilendirilmiştir (207). Jakopin ve ark. yaptıkları bir toksikolojik çalışma, parabenlerin tiroid ve aril hidrokarbon reseptörlerini birbirine bağlayarak tiroid bozucu etkilere sahip olma olasılığının yüksek olduğunu göstermiştir (208). Özellikle, idrar EtP konsantrasyonu serum T3 ve tiroid peroksidaz antikor konsantrasyonlarıyla pozitif ilişkili olduğunu ve tümör büyümesini ve metastazı uyardığını bildirmiştir (209, 210).

Bir İspanya kohort çalışması, parabenlere ve benzofenonlara maruz kalma ile prostat kanseri riski arasındaki ilişkiyi incelemiştir. İspanya kohortu, 1992 ile 1996 yılları arasında İspanya'nın beş eyaletinde kayıtlı 29 ila 69 yaş aralığındaki 41.437 katılımcıyı içeriyordu. Katılımcıların çoğunluğu (%65,5) en fazla ilköğretim mezunu ve yine çoğunluğu (%57,7) fazla kiloludur (VKİ: 25-30). Çalışmada eğitim düzeyi, VKİ, sigara kullanımı ve diyabet gibi değişkenler ile prostat kanseri riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (211). Çalışmada, farklı paraben türlerinin serum seviyeleri incelenmiştir. En düşük seviye en-bütül paraben için (%11,3), en yüksek seviye ise metil paraben için (%80,7) ölçülmüştür. Metil paraben aynı zamanda en yüksek medyan değerine (0,95 ng/ml) sahiptir (211).

Alwadi ve arkadaşları, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 4.000'den fazla erkekten alınan kesitsel verileri (NHANES 2005-2015) kullanarak, idrar, metilparaben, etilparaben, propilparaben, butylparaben, benzofenon-3 konsantrasyonları ile prostat kanseri riski arasındaki ilişkiyi inceledi. Aynı çalışmada, prostat kanseri vakaları (N = 152) daha yaşlıydı (çoğu en az 70 yaşındaydı), daha yüksek bir VKİ'ye sahipti ve %49'u obez olarak kategorize edilmiştir. Prostat kanserli ve sağlıklı kontrol grubundaki olguların prostat dokularındaki paraben miktarları ölçülmüş ve metilparaben, etilparaben, propilparaben ve benzofenon-3 görülme sıklığı ile prostat kanseri arasında anlamlı derecede yüksek bir ilişki bildirilmiştir (7). Benzer bir çalışmada da yaş, kilo, kolesterol ve trigliseritleri ayarladıktan sonra metilparaben, etilparaben, konsantrasyonları ile prostat kanseri riski arasında pozitif bir ilişki buldular (211). Çalışmamızdaki paraben çeşitlerinden Metilparaben, etilparaben ve benzofenon-3 ile baktığımız verilerle benzer sonuçlar bildirilmiştir.

Prostat kanseri, erkeklerde en sık görülen kanser türlerinden biridir (212, 213) ve yaşla birlikte insidansı artmaktadır (213, 214). Çalışmamızda, prostat kanseri hastalarının ve sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikleri kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. Hastaların yaş, boy, ağırlık ve VKİ değerleri gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Prostat adenokarsenomu görülen hastaların yaş ortalaması 66,50 yıl olup, 55 ile 75 yaş aralığındadır. Bu yaş dağılımı, prostat kanserinin daha çok ileri yaşlarda görülen bir hastalık olduğunu doğrulamaktadır. Nitekim, prostat kanseri insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Hastaların ortalama boy uzunluğu 169,34 cm ve



ortalama ağırlığı 81,15 kg olarak saptanmıştır. VKİ değerleri ise 21,26 ile 38,06 arasında değişmekte olup, ortalama VKİ 28,29 idi. Bu sonuçlar, hastaların genel olarak normal kilolu veya hafif kilolu kategorisinde olduğunu göstermektedir.

Dünya çapında prostat kanserinin görülme sıklığı ve ölüm oranı artan yaşla ilişkili ve teşhis anındaki ortalama yaş 66 olarak bildirilmiştir (215). Engeland ve ark. 20-74 yaş aralığında 950.000 erkeği kapsayan 21 yıllık bir süreyi kapsayan geniş bir Norveç çalışmasına göre, VKİ >30 olan erkeklerde prostat kanseri genel riski 'normal' aralıkta (VKİ 20-25) kiloya sahip erkeklere kıyasla % 9 artmıştır (216). Aynı çalışma 50-59 yaş aralığındaki obezitesi olan erkeklerde prostat kanseri riskinin obezitesi olmayanlara kıyasla %58 arttığını göstermiştir (216). Ancak, ABD'de yapılan bir çalışmanın sonuçları, <60 yaş veya hastalığın aile öyküsü olan erkeklerde prostat kanseri riskinin VKİ ile doğru orantılı olduğunu göstermiştir (217).

Watkins ve ark. endokrin bozucular ile sıklıkla diyabetle birlikte görülen kardiyovasküler sağlık belirteçleri arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Triklosan ve çeşitli parabenler oksidatif stres ve inflamasyonla ilişkilendirilmiştir ve triklosan ve BP-3'ün adipogenezini etkilediği gösterilmiştir (218). Triklosan ve parabenler ayrıca vücut kitle indeksi (VKİ), obezite ve bel çevresi ile ilişkilendirilmiştir, ancak bu ilişkilerin yönü tutarsızdır (219, 220). Gruplar arasında yaş, boy, ağırlık ve VKİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Bu, grupların demografik özellikler bakımından benzer olduğunu ve karşılaştırılabilir olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, Grup I'deki hastaların VKİ ortalaması (28,29), Grup II'deki hastalardan (25,73) daha yüksek olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu bulgu, prostat kanseri gelişiminde obezitenin rolü olabileceğini düşündürmektedir, ancak daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak, çalışma gruplarının demografik özellikleri benzerdir ve bu durum, paraben düzeylerinin karşılaştırılmasına olanak sağlamaktadır.

Gleason sınıflaması, prostat kanseri hücrelerinin farklılaşma derecesini ve üreme/yayılma hızını değerlendiren önemli bir histolojik skorlama sistemidir. Gleason skoru 2-10 aralığında değişmekte olup, skor arttıkça kanserin daha agresif ve ilerleyici olduğu anlaşılmaktadır (221, 222). Çalışmamızda, hastaların büyük çoğunluğunun

(%80) Gleason skoru 7 olarak saptanmıştır. Gleason 7 skoru, orta derecede diferansiye, orta derecede agresif bir prostat kanseri grubunu temsil etmektedir. Ayrıca, hastaların %20'sinin Gleason skoru 9 olarak belirlenmiştir. Gleason 9 skoru, yüksek dereceli, oldukça agresif bir prostat kanseri grubunu göstermektedir. Bu bulgular, çalışma grubundaki hastaların genel olarak orta ve yüksek dereceli, agresif prostat kanseri tipine sahip olduklarını ortaya koymaktadır. Yüksek Gleason skorları, kötü prognoz ve hızlı hastalık ilerlemesi ile ilişkilidir.

Çalışmada, Grup I'deki hastaların %60'ının yüksek riskli, %35'inin ise orta riskli bir mesleğe sahip olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar, mesleki faktörlerin prostat kanseri riskini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Yüksek riskli meslekler, prostat kanserine yol açabilecek çeşitli kimyasal, fiziksel ve biyolojik etmenlere maruz kalma potansiyeli olan işler olarak tanımlanmaktadır. Örneğin, tarım, metal işleme, boyacılık gibi meslekler bu kapsamda değerlendirilebilir. Orta riskli meslekler ise, daha az ancak yine de belirli düzeyde karsinogen etmenlere maruz kalınan işler olarak sınıflandırılmaktadır. Mesleki risk faktörlerinin prostat kanseri gelişimindeki rolü, daha ileri araştırmalara ihtiyaç duymaktadır.

Kenfield ve arkadaşları prostat kanseri teşhisi sırasında sigara içmenin, prostat kanseri olan 5366 erkekte oluşan prospektif bir kohortta biyokimyasal tekrarlama riskinin yanı sıra genel, kansere özgü ve kardiyovasküler hastalık ölüm oranıyla ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca tanıdan en az on yıl önce sigarayı bırakmanın prostat kanserine özgü ölüm ve tekrarlama riskini azaltabileceğini bulmuşlardır (223). Meeker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, infertilite kliniğine başvuran erkeklerin idrarında metil paraben (MtP) %100, propil paraben (PrP) %92 ve butil paraben (BuP) %32 oranında tespit edilmiştir. Ayrıca, idrar BuP seviyeleri ile sperm DNA hasarı arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (224).

Oishi ve arkadaşlarının fare çalışmasında ise, fareler %0,00, %0,01, %0,10 ve %1,00 dozlarında PrP ile 4 hafta boyunca beslenmişler. Sonuçta, PrP dozu arttıkça PrP verilmeyen gruba kıyasla sperm konsantrasyonunda ve serum testosteron seviyesinde azalma gözlenmiştir (225). Bergengren ve ark. 2023 yılında prostat kanseri ve

epidemiolojisini inceledikleri sistematik bir çalışmada sigara ile prostat kanserleri arasındaki ilişkinin komorbiditeye göre daha az ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (226).

Hastaların sigara içme durumları incelendiğinde, %35'inin hiç sigara içmediği, %35'inin ise sigarayı bırakmış olduğu görülmüştür. Kalan %30'luk kısım ise aktif sigara içicisidir. Sigara içimi, prostat kanseri riskini artıran önemli bir faktördür. Sigara içen erkeklerde, içmeyenlere göre prostat kanseri riski daha yüksektir. Ayrıca, sigara içimi hastalığın ilerlemesini de hızlandırabilmektedir. Çalışma grubundaki hastaların sigara içme alışkanlıklarının çeşitlilik göstermesi, bu faktörün prostat kanseri gelişimindeki rolünün karmaşık olduğunu düşündürmektedir. Sigara bırakma, prostat kanseri riskini azaltabilir, ancak daha uzun süreli takip ve daha geniş örneklemlerli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bernauer ve ark. prostat kanserli ve sağlıklı kontrol grubundaki olguların prostat dokularındaki paraben miktarları ölçülmüş ve paraben ile prostat kanseri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Başka bir çalışmada da meme tümörlerinde paraben tespit edilmiş olsa da prostat kanseri için böyle bir ilişki saptanamamıştır (227). Ancak yüksek düzeylerde BPA, propilparaben ve etilparabenin prostat kanseri riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, 4-tert-oktil fenol ve propilparabenin de prostat kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir (227).

Virant-Kun ve ark., prostat dokularında en sık tespit edilen endokrin bozucuların propilparaben (%100), metilparaben (%45-100) ve etilparaben (%25-100) olduğu belirlenmiştir (228). Bu bulgular, parabenler ve prostat kanseri arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir. Literatürde, parabenlerin yanı sıra BPA, benzofenon ve fitöstrojenlerin de prostat kanseri riskini artırabileceği düşünülmektedir. Prostat dokularında en sık tespit edilen endokrin bozucuların yanı sıra, estriol konjugatının da en bol östrojen olduğu bildirilmiştir. Endokrin bozucuların prostat fizyolojisini çeşitli mekanizmalarla etkileyebileceği ve prostat kanserine yol açabileceği öne sürülmektedir. Prostat bezi, yaşam boyu boyunca hormonlara bağımlı olduğundan, bu kimyasalların prostat fizyolojisini değiştirebileceği düşünülmektedir.

Haron ve ark. endokrin bozucu kimyasal içeren besinler incelenmiştir. Konservelerde en yüksek ortalama toplam paraben düzeyi (7,15 ng/g) bulunmuştur.

Meyvelerde ortalama paraben düzeyi 1,04 ng/g olarak belirlenmiştir. Sebzelerde ise ortalama paraben düzeyi 0,85 ng/g olarak ölçülmüştür. En sık tespit edilen paraben türü, en yüksek konsantrasyonlarda bulunan metil paraben (MtP) olmuştur. MtP seviyesinin etil paraben (EtP) ve butil paraben (BuP) ile korele olması, bu koruyucuların aynı işlenmiş gıdalarda kullanıldığını göstermektedir (229).

Chandra ve ark. endüstriyel endokrin bozucu ürünler arasında şampuan, deterjan, sabun, gibi temizlik maddelerini gıdalardan daha fazla paraben içerdiğini ve bu maddelerin üriner sistemde birikiminin daha yoğun olduğunu bildirmiştir (230). Grup I hastaların %75'i paraben içeren sabunlara maruz kalırken, Grup II hastalarda bu oran %45'tir. Grup I hastaların %35'i paraben içeren şampuanlara maruz kalırken, Grup II hastalarda bu oran %50'dir. Grup I hastaların %10'u paraben içeren parfümlere maruz kalırken, Grup II hastalarda bu oran %5'tir. Grup I hastaların, Grup II hastalara göre paraben içeren kişisel bakım ürünlerine daha fazla maruz kaldığı görülmektedir. Bu bulgu, parabenlerin prostat kanseri riskini artırabileceğini düşündüren önceki çalışmalarla paralellik göstermektedir. Ancak, bu gözlemsel bir çalışma olduğundan prostat kanseri ile paraben içeren maddelere maruziyet arasında nedensellik ilişkisinin kurulamayacaktır.

Grup I ve Grup II'deki hastaların kronik hastalık sıklıkları karşılaştırıldığında; gruplar arasında DM, HT ve HL prevalansı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Her iki grupta da diyabet prevalansı %10'dur. Grup I'deki hastaların %25'inde, Grup II'deki hastaların %15'inde HT görülmüştür. HL sadece Grup I hastalarda (%15) saptanmıştır ve Grup II'de bu duruma rastlanmamıştır. Grup I'de 6 hastada (SVO, KOAH, parkinson göz hastalığı, SVH, KAH) diğer kronik hastalıklar gözlemlenmiştir. Grup II'de ise sadece 1 hastada (KAH) başka bir kronik hastalık saptanmıştır. Sadece Grup I'de prostat kanserine eşlik eden başka bir kanser vakası (CA) görülmüştür.

Çalışmamızda, Grup I'deki hastalarda, Grup II'deki hastalara kıyasla metilparaben, etilparaben ve propilparaben parabenlerin prostat numunelerinde anlamlı derecede daha yüksek oranda bulunduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgular, bu parabenlerin prostat kanseri gelişmesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Butylparaben ve 2-Phenoxy, her iki grupta da benzer oranlarda bulunmuştur ve bu durum prostat kanseri ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

Bu çalışmanın küçük bir hasta örneklemini içerdiği ve bulguların tüm prostat kanseri ve benign prostat hiperplazisi hastalarına genellenemez. Paraben seviyeleri, diğer bağımsız değişkenlerle birlikte, yalnızca katılımcı alımında değerlendirilmiştir. Parabenler kalıcı olmayan kimyasallar olduğundan, tek bir belirleme yalnızca yakın zamanda maruz kalındığını gösterebilir. Yine de günlük yaşamda yaygın olarak kullanılmaları nedeniyle (örneğin, deodorantlar) bu maddelere sürekli olarak maruz kalınmaktadır. Bu nedenle, tek bir ölçüm düşük bir güvenilirlik sunmaktadır. Ayrıca çalışmamızın düşük örneklem büyüklüğü bulunmaktadır. Bazı parabenler ve benzofenonların sergilediği düşük tespit yüzdeleri çalışmamızın sınırlıklarındandı. Verilen bulgulara göre, paraben içeren ürünlere maruz kalma durumunda Metilparaben, Etilparaben, Propilparaben, Butylparaben grupları arasında anlamlı bir fark vardı.

Grup I hastalarının tamamında butilparaben tespit edilirken, Grup II'de yalnızca bir hastada bulunmuştur. Bu durum, butilparabenin Grup I'de daha yaygın olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde; Grup I hastalarında metilparaben görülme oranı %85 iken, Grup II'de bu oran yalnızca %25'tir. Bu bulgular, metilparabenin Grup I'de daha yüksek bir prevalansa sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Alınan doku örneklerinde metilparaben birikiminin daha yüksek seviyelerde olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, butilparaben ve metilparabenin prostat adenokarsinomunun oluşumuna katkıda bulunduğu yönünde bir düşüncüyü desteklemektedir.

Prostat numunelerindeki paraben düzeyleri incelendiğinde, Grup I hastalarının metilparaben ve etilparaben seviyelerinin Grup II'ye göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak isopropanol düzeyinin Grup I'de daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Her iki grupta da 1-fenoksi-2-propanol, izobutilparaben ve benzilparaben tespit edilmemiştir. Ancak propilparaben yalnızca Grup I'de bulunmuştur. Bu durum, daha geniş bir çalışma grubunda, mevcut çalışmada tespit edilmeyen diğer parabenlerin de ortaya çıkabileceği ihtimalini düşündürmektedir.

Elde edilen bulgular, prostat adenokarsinomu ile parabenler arasında anlamlı bir ilişki olabileceğini göstermektedir. Gelecekte yapılacak çalışmalarda, kontrol grubu ile daha geniş kapsamlı araştırmalar gerçekleştirilmesi gerektiğini düşünöyoruz. Bu tür çalışmalarda, parabenlerin prostat kanseri üzerindeki etkilerini daha net bir şekilde ortaya koyabilir ve sağlık üzerindeki potansiyel riskleri değerlendirmeye yardımcı olabilir.

## 6. SONUÇ

Prostat kanseri olan hastalar (Grup I) ile benign prostat hiperplazisi olan hastalar (Grup II) arasında demografik özellikler ve paraben maruziyeti açısından karşılaştırma yapılması amaçlanan çalışmamızda sonuç olarak:

Hastaların yaş, boy, ağırlık ve VKİ'leri gruplara göre benzerdi. Grup I'deki hastaların VKİ'leri (28,29) Grup II'deki (25,73) hastalardan daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi. VKİ sınıflaması ve çocuk sahibi olma durumu açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Grup I'deki hastaların %80'inin Gleason skoru 7, %20'sinin ise 9'dur. Bu bulgular kanserin agresif olduğunu ve ilerlemesinin hızlı olduğunu göstermektedir. Grup I'deki hastaların %60'ı yüksek riskli, %35'i orta riskli bir mesleğe sahipti. Paraben içeren ürünlerden sabun, şampuan ve parfüme maruz kalma durumu ile gruplar arasında ilişki bulunmadı. Diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diğer kanser türleri açısından da gruplar arasında anlamlı fark yoktur.

Grup I hastalarının metilparaben, etilparaben ve propilparaben seviyelerinin Grup II'ye göre daha yüksek olduğu görüldü. Ancak isopropanol düzeyinin Grup I'de daha düşük olduğu belirlendi. Her iki grupta da 1-fenoksi-2-propanol, izobutilparaben ve benzilparaben tespit edilmedi. Propilparaben yalnızca Grup I'de bulundu. Bu çalışma, prostat kanseri olan hastalarda butilparaben ve metilparaben maruziyetinin daha yaygın olduğunu ve doku örneklerinde daha yüksek birikim seviyelerine sahip olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, prostat kanseri olan hastalar ile benign prostat hiperplazisi olan hastalar arasında demografik özellikler ve paraben maruziyeti açısından belirgin bir fark olmadığını göstermekle birlikte prostat adenokarsenomu olan hastaların metilparaben, etilparaben ve propilparaben seviyelerinin benign prostat hiperplazisi olan hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Parabenlerin prostat kanseri riskini nasıl etkileyebileceğini daha iyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Cashman AL, Warshaw EM. Parabens: a review of epidemiology, structure, allergenicity, and hormonal properties. *DERM* 2005;16(2):57-66.
2. Fransway AF, Fransway PJ, Belsito DV, Warshaw EM, Sasseville D, Fowler JF, et al. Parabens. *Dermatitis* 2019;30(1):3-31.
3. Honda M, Robinson M, Kannan K. Parabens in human urine from several Asian countries, Greece, and the United States. *Chemosphere* 2018;201:13-9.
4. Hager E, Chen J, Zhao L. Minireview: parabens exposure and breast cancer. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(3):1873.
5. Kirchhof MG, de Gannes GC. The health controversies of parabens. *Skin Therapy Lett* 2013;18(2):5-7.
6. Nowak K, Ratajczak–Wrona W, Górka M, Jabłońska E. Parabens and their effects on the endocrine system. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2018;474:238-51.
7. Alwadi D, Felty Q, Roy D, Yoo C, Deoraj A. Environmental phenol and paraben exposure risks and their potential influence on the gene expression involved in the prognosis of prostate cancer. *International Journal of Molecular Sciences* 2022;23(7):3679.
8. Nieto CM, Rider LC, Cramer SD. Influence of stromal–epithelial interactions on androgen action. *Endocrine-Related Cancer* 2014;21(4):T147-T60.
9. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer* 2007;7(4):256-69.
10. Verze P, Cai T, Lorenzetti S. The role of the prostate in male fertility, health and disease. *Nature Reviews Urology* 2016;13(7):379-86.
11. Gilany K, Minai-Tehrani A, Savadi-Shiraz E, Rezadoost H, Lakpour N. Exploring the human seminal plasma proteome: an unexplored gold mine of biomarker for male infertility and male reproduction disorder. *J Reprod Infertil* 2015;16(2):61-71.



12. Tena-Sempere M. Ghrelin, the gonadal axis and the onset of puberty. *The Ghrelin System* 2013;25:69-82.
13. Nargund VH. Effects of psychological stress on male fertility. *Nature Reviews Urology* 2015;12(7):373-82.
14. Rey RA, Grinspon R, Gottlieb S, Pasqualini T, Knoblovits P, Aszpis S, et al. Male hypogonadism: an extended classification based on a developmental, endocrine physiology-based approach. *Andrology*. 2013;1(1):3-16.
15. CK K. Embryology, anatomy, and congenital anomalies of the prostate and seminal vesicles. *Abdominal Imaging* 2013:1797-812.
16. Hall JE, Hall ME. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book: Elsevier Health Sciences*; 2020.
17. Kalinska M, Meyer-Hoffert U, Kantyka T, Potempa J. Kallikreins—the melting pot of activity and function. *Biochimie* 2016;122:270-82.
18. Medrano A, Fernández-Novell JM, Ramió L, Alvarez J, Goldberg E, Montserrat Rivera M, et al. Utilization of citrate and lactate through a lactate dehydrogenase and ATP-regulated pathway in boar spermatozoa. *Molecular Reproduction and Development: Incorporating Gamete Research* 2006;73(3):369-78.
19. Franz M-C, Anderle P, Bürzle M, Suzuki Y, Freeman M, Hediger M, et al. Zinc transporters in prostate cancer. *Molecular Aspects Of Medicine* 2013;34(2-3):735-41.
20. Franklin RB, Milon B, Feng P, Costello LC. Zinc and zinc transporters in normal prostate function and the pathogenesis of prostate cancer. *Frontiers in Bioscience: A Journal and Virtual Library* 2005;10:2230.
21. Hsing AW, Chokkalingam AP. Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci* 2006;11(5):1388-413.
22. Eeles R, Goh C, Castro E, Bancroft E, Guy M, Olama AAA, et al. The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications. *Nature reviews Urology*. 2014;11(1):18-31.
23. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The epidemiology of prostate cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine* 2018;8(12):a030361.

24. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho SM, Landolph J, et al. Human prostate cancer risk factors. *Cancer* 2004;101(10 Suppl):2371-490.
25. Dagnelie PC, Schuurman AG, Goldbohm RA, Van den Brandt PA. Diet, anthropometric measures and prostate cancer risk: a review of prospective cohort and intervention studies. *BJU Int* 2004;93(8):1139-50.
26. Pienta KJ, Esper PS. Risk factors for prostate cancer. *Ann Intern Med* 1993; 118(10):793-803.
27. Markozannes G, Tzoulaki I, Karli D, Evangelou E, Ntzani E, Gunter MJ, et al. Diet, body size, physical activity and risk of prostate cancer: An umbrella review of the evidence. *Eur J Cancer* 2016;69:61-9.
28. Wilson KM, Giovannucci EL, Mucci LA. Lifestyle and dietary factors in the prevention of lethal prostate cancer. *Asian J Androl* 2012;14(3):365-74.
29. Wolk A. Diet, lifestyle and risk of prostate cancer. *Acta Oncol* 2005;44(3):277-81.
30. Kolonel LN, Altshuler D, Henderson BE. The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(7):519-27.
31. 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.
32. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359-86.
33. Cancer Stat Facts: Prostate Cancer [Internet]. SEER. 2018. [
34. Kalish LA, McDougal WS, McKinlay JB. Family history and the risk of prostate cancer. *Urology* 2000;56(5):803-6.
35. Chen YC, Page JH, Chen R, Giovannucci E. Family history of prostate and breast cancer and the risk of prostate cancer in the PSA era. *Prostate* 2008; 68(14):1582-91.
36. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, Czene K, Havelick DJ, Scheike T, et al. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. *Jama* 2016;315(1):68-76.

37. Barber L, Gerke T, Markt SC, Peisch SF, Wilson KM, Ahearn T, et al. Family History of Breast or Prostate Cancer and Prostate Cancer Risk. *Clin Cancer Res* 2018;24(23):5910-7.
38. Amin AI, Olama A, Dadaev T, Hazelett DJ, Li Q, Leongamornlert D, Saunders EJ, et al. Multiple novel prostate cancer susceptibility signals identified by fine-mapping of known risk loci among Europeans. *Hum Mol Genet* 2015; 24(19):5589-602.
39. Hooker S, Hernandez W, Chen H, Robbins C, Torres JB, Ahaghotu C, et al. Replication of prostate cancer risk loci on 8q24, 11q13, 17q12, 19q33, and Xp11 in African Americans. *Prostate*. 2010;70(3):270-5.
40. Benafif S, Kote-Jarai Z, Eeles RA. A Review of Prostate Cancer Genome-Wide Association Studies (GWAS). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018;27(8): 845-57.
41. Wu I, Modlin CS. Disparities in prostate cancer in African American men: what primary care physicians can do. *Cleve Clin J Med* 2012;79(5):313-20.
42. Hosain GM, Sanderson M, Du XL, Chan W, Strom SS. Racial/ethnic differences in predictors of PSA screening in a tri-ethnic population. *Cent Eur J Public Health* 2011;19(1):30-4.
43. Kyle C, Ewing T, Wu XC, Mercante D, Lifsey D, Meunier C, et al. Statewide analysis of serum prostate specific antigen levels in Louisiana men without prostate cancer. *J La State Med Soc* 2004;156(6):319-23.
44. Okobia MN, Zmuda JM, Ferrell RE, Patrick AL, Bunker CH. Chromosome 8q24 variants are associated with prostate cancer risk in a high risk population of African ancestry. *Prostate* 2011;71(10):1054-63.
45. Haiman CA, Chen GK, Blot WJ, Strom SS, Berndt SI, Kittles RA, et al. Characterizing genetic risk at known prostate cancer susceptibility loci in African Americans. *PLoS Genet* 2011;7(5):e1001387.
46. Freedman ML, Haiman CA, Patterson N, McDonald GJ, Tandon A, Waliszewska A, 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.

47. 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.
48. Hatcher D, Daniels G, Osman I, Lee P. Molecular mechanisms involving prostate cancer racial disparity. *Am J Transl Res* 2009;1(3):235-48.
49. 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.
50. Zhao J, Stockwell T, Roemer A, Chikritzhs T. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2016;16(1):845.
51. Ma J, Li H, Giovannucci E, Mucci L, Qiu W, Nguyen PL, et al. Prediagnostic body-mass index, plasma C-peptide concentration, and prostate cancer-specific mortality in men with prostate cancer: a long-term survival analysis. *Lancet Oncol*. 2008;9(11):1039-47.
52. Cao Y, Ma J. Body mass index, prostate cancer-specific mortality, and biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(4):486-501.
53. Smith LA, O'Flanagan CH, Bowers LW, Allott EH, Hursting SD. Translating Mechanism-Based Strategies to Break the Obesity-Cancer Link: A Narrative Review. *J Acad Nutr Diet*. 2018;118(4):652-67.
54. Saunders TJ, Palombella A, McGuire KA, Janiszewski PM, Després JP, Ross R. Acute exercise increases adiponectin levels in abdominally obese men. *J Nutr Metab*. 2012;2012:148729.
55. Liao Q, Long C, Deng Z, Bi X, Hu J. The role of circulating adiponectin in prostate cancer: a meta-analysis. *Int J Biol Markers*. 2015;30(1):e22-31.
56. Gacci M, Russo GI, De Nunzio C, Sebastianelli A, Salvi M, Vignozzi L, et al. Meta-analysis of metabolic syndrome and prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017;20(2):146-55.
57. Sourbeer KN, Howard LE, Andriole GL, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Freedland SJ, et al. Metabolic syndrome-like components and prostate cancer risk: results from the Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) study. *BJU Int* 2015;115(5):736-43.

58. 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.
59. Kenfield SA, Stampfer MJ, Giovannucci E, Chan JM. Physical activity and survival after prostate cancer diagnosis in the health professionals follow-up study. *J Clin Oncol* 2011;29(6):726-32.
60. Trudeau K, Rousseau MC, Parent M. Extent of Food Processing and Risk of Prostate Cancer: The PROtEuS Study in Montreal, Canada. *Nutrients* 2020; 12(3).
61. Godos J, Bella F, Sciacca S, Galvano F, Grosso G. Vegetarianism and breast, colorectal and prostate cancer risk: an overview and meta-analysis of cohort studies. *J Hum Nutr Diet* 2017;30(3):349-59.
62. Applegate CC, Rowles JL, Ranard KM, Jeon S, Erdman JW. Soy Consumption and the Risk of Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2018;10(1).
63. Park Y, Leitzmann MF, Subar AF, Hollenbeck A, Schatzkin A. Dairy food, calcium, and risk of cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med.* 2009;169(4):391-401.
64. Allen NE, Key TJ, Appleby PN, Travis RC, Roddam AW, Tjønneland A, et al. Animal foods, protein, calcium and prostate cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer* 2008;98(9): 1574-81.
65. Ferlay J, Parkin D, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *European Journal Of Cancer* 2010;46(4):765-81.
66. Matshela RF, Maree JE, van Belkum C. Prevention and detection of prostate cancer: A pilot intervention in a resource-poor South African community. *Cancer Nursing* 2014;37(3):189-97.
67. Babb C, Urban M, Kielkowski D, Kellett P. Prostate cancer in South Africa: pathology based national cancer registry data (1986–2006) and mortality rates (1997–2009). *Prostate Cancer* 2014;2014.
68. Altwajry N, Somani S, Parkinson JA, Tate RJ, Keating P, Warzecha M, et al. Regression of prostate tumors after intravenous administration of lactoferrin-

- bearing polypropylenimine dendriplexes encoding TNF- $\alpha$ , TRAIL, and interleukin-12. *Drug Delivery* 2018;25(1):679-89.
69. Adhyam M, Gupta AK. A Review on the Clinical Utility of PSA in Cancer Prostate. *Indian J Surg Oncol.* 2012;3(2):120-9.
  70. Suzuki K, Kise H, Nishioka J, Hayashi T. The interaction among protein C inhibitor, prostate-specific antigen, and the semenogelin system. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33(1):46-52.
  71. Lamy P-J, Allory Y, Gauchez A-S, Asselain B, Beuzeboc P, De Cremoux P, et al. Prognostic biomarkers used for localised prostate cancer management: a systematic review. *European Urology Focus.* 2018;4(6):790-803.
  72. Meyer AR, Joice GA, Schwen ZR, Partin AW, Allaf ME, Gorin MA. Initial Experience Performing In-office Ultrasound-guided Transperineal Prostate Biopsy Under Local Anesthesia Using the PrecisionPoint Transperineal Access System. *Urology* 2018;115:8-13.
  73. Niraj LK, Patthi B, Singla A, Gupta R, Ali I, Dhama K, et al. MRI in Dentistry- A Future Towards Radiation Free Imaging - Systematic Review. *J Clin Diagn Res* 2016;10(10):Ze14-ze9.
  74. Chopra S, Foltz WD, Milosevic MF, Toi A, Bristow RG, Ménard C, et al. Comparing oxygen-sensitive MRI (BOLD R2\*) with oxygen electrode measurements: A pilot study in men with prostate cancer. *International Journal of Radiation Biology.* 2009;85(9):805-13.
  75. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *New England Journal of Medicine.* 2018;378(19):1767-77.
  76. Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, Teerlink CC, Lowrance WT, Farnham JM, et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *The Prostate.* 2015;75(4):390-8.
  77. de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;70(2):233-45.
  78. Garcia-Reyes K, Passoni NM, Palmeri ML, Kauffman CR, Choudhury KR, Polascik TJ, et al. Detection of prostate cancer with multiparametric MRI

- (mpMRI): effect of dedicated reader education on accuracy and confidence of index and anterior cancer diagnosis. *Abdom Imaging* 2015;40(1):134-42.
79. Rosenkrantz AB, Kim S, Campbell N, Gaing B, Deng FM, Taneja SS. Transition zone prostate cancer: revisiting the role of multiparametric MRI at 3 T. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204(3):W266-72.
  80. Langer DL, van der Kwast TH, Evans AJ, Trachtenberg J, Wilson BC, Haider MA. Prostate cancer detection with multi-parametric MRI: logistic regression analysis of quantitative T2, diffusion-weighted imaging, and dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2009;30(2):327-34.
  81. Pasoglou V, Michoux N, Peeters F, Larbi A, Tombal B, Selleslagh T, et al. Whole-body 3D T1-weighted MR imaging in patients with prostate cancer: feasibility and evaluation in screening for metastatic disease. *Radiology*. 2015;275(1):155-66.
  82. van der Poel HG, de Blok W, Joshi N, van Muilekom E. Preservation of lateral prostatic fascia is associated with urine continence after robotic-assisted prostatectomy. *Eur Urol*. 2009;55(4):892-900.
  83. Katahira K, Takahara T, Kwee TC, Oda S, Suzuki Y, Morishita S, et al. Ultra-high-b-value diffusion-weighted MR imaging for the detection of prostate cancer: evaluation in 201 cases with histopathological correlation. *Eur Radiol*. 2011;21(1):188-96.
  84. Wang X, Qian Y, Liu B, Cao L, Fan Y, Zhang JJ, et al. High-b-value diffusion-weighted MRI for the detection of prostate cancer at 3 T. *Clin Radiol* 2014;69(11):1165-70.
  85. Rosenkrantz AB, Chandarana H, Hindman N, Deng FM, Babb JS, Taneja SS, et al. Computed diffusion-weighted imaging of the prostate at 3 T: impact on image quality and tumour detection. *Eur Radiol*. 2013;23(11):3170-7.
  86. Ueno Y, Takahashi S, Ohno Y, Kitajima K, Yui M, Kassai Y, et al. Computed diffusion-weighted MRI for prostate cancer detection: the influence of the combinations of b-values. *Br J Radiol* 2015;88(1048):20140738.
  87. Hambrock T, Vos PC, Hulsbergen-van de Kaa CA, Barentsz JO, Huisman HJ. Prostate cancer: computer-aided diagnosis with multiparametric 3-T MR imaging--effect on observer performance. *Radiology* 2013;266(2):521-30.

88. Park SY, Oh YT, Jung DC, Cho NH, Choi YD, Rha KH, et al. Diffusion-weighted imaging predicts upgrading of Gleason score in biopsy-proven low grade prostate cancers. *BJU Int* 2017;119(1):57-66.
89. Nagarajan R, Margolis D, Raman S, Sheng K, King C, Reiter R, et al. Correlation of Gleason scores with diffusion-weighted imaging findings of prostate cancer. *Adv Urol*. 2012;2012:374805.
90. Wu LM, Xu JR, Ye YQ, Lu Q, Hu JN. The clinical value of diffusion-weighted imaging in combination with T2-weighted imaging in diagnosing prostate carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199(1):103-10.
91. Delongchamps NB, Rouanne M, Flam T, Beuvon F, Liberatore M, Zerbib M, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for the detection and localization of prostate cancer: combination of T2-weighted, dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted imaging. *BJU Int*. 2011;107(9):1411-8.
92. Hoeks CM, Hambrock T, Yakar D, Hulsbergen-van de Kaa CA, Feuth T, Witjes JA, et al. Transition zone prostate cancer: detection and localization with 3-T multiparametric MR imaging. *Radiology*. 2013;266(1):207-17.
93. Rais-Bahrami S, Siddiqui MM, Vourganti S, Turkbey B, Rastinehad AR, Stamatakis L, et al. Diagnostic value of biparametric magnetic resonance imaging (MRI) as an adjunct to prostate-specific antigen (PSA)-based detection of prostate cancer in men without prior biopsies. *BJU Int*. 2015;115(3):381-8.
94. Gupta RT, Kauffman CR, Polascik TJ, Taneja SS, Rosenkrantz AB. The state of prostate MRI in 2013. *Oncology (Williston Park)*. 2013;27(4):262-70.
95. Ukimura O, Troncoso P, Ramirez EI, Babaian RJ. Prostate cancer staging: correlation between ultrasound determined tumor contact length and pathologically confirmed extraprostatic extension. *The Journal of Urology* 1998;159(4):1251-9.
96. Turkbey B, Albert PS, Kurdziel K, Choyke PL. Imaging localized prostate cancer: current approaches and new developments. *American Journal of Roentgenology*. 2009;192(6):1471-80.
97. Ravizzini G, Turkbey B, Kurdziel K, Choyke PL. New horizons in prostate cancer imaging. *European journal of radiology*. 2009;70(2):212-26.



98. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67(2):93-9.
99. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama* 1998;280(11):969-74.
100. Johansson J-E, Andrén O, Andersson S-O, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *Jama* 2004;291(22):2713-9.
101. Jang TL, Yossepowitch O, Bianco Jr FJ, Scardino PT, editors. Low risk prostate cancer in men under age 65: the case for definitive treatment. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2007: Elsevier.
102. Shill DK, Roobol MJ, Ehdaie B, Vickers AJ, Carlsson SV. Active surveillance for prostate cancer. *Transl Androl Urol* 2021;10(6):2809-19.
103. Kinsella N, Helleman J, Bruinsma S, Carlsson S, Cahill D, Brown C, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of contemporary worldwide practices. *Transl Androl Urol* 2018;7(1):83-97.
104. Chesnut GT, Vertosick EA, Benfante N, Sjoberg DD, Fainberg J, Lee T, et al. Role of Changes in Magnetic Resonance Imaging or Clinical Stage in Evaluation of Disease Progression for Men with Prostate Cancer on Active Surveillance. *Eur Urol* 2020;77(4):501-7.
105. Hoffman KE, Penson DF, Zhao Z, Huang LC, Conwill R, Laviana AA, et al. Patient-Reported Outcomes Through 5 Years for Active Surveillance, Surgery, Brachytherapy, or External Beam Radiation With or Without Androgen Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer. *Jama*. 2020;323(2):149-63.
106. Denmeade SR, Isaacs JT. A history of prostate cancer treatment. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(5):389-96.
107. Walz J, Epstein JI, Ganzer R, Graefen M, Guazzoni G, Kaouk J, et al. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy of the Prostate Related to Optimisation of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection

- in Candidates for Radical Prostatectomy: An Update. *Eur Urol* 2016;70(2):301-11.
108. Song C, Doo CK, Hong JH, Choo MS, Kim CS, Ahn H. Relationship between the integrity of the pelvic floor muscles and early recovery of continence after radical prostatectomy. *J Urol* 2007;178(1):208-11.
109. Atiemo HO, Moy L, Vasavada S, Rackley R. Evaluating and managing urinary incontinence after prostatectomy: beyond pads and diapers. *Cleve Clin J Med* 2007;74(1):57-63.
110. Catarin MV, Manzano GM, Nóbrega JA, Almeida FG, Srougi M, Bruschini H. The role of membranous urethral afferent autonomic innervation in the continence mechanism after nerve sparing radical prostatectomy: a clinical and prospective study. *J Urol*. 2008;180(6):2527-31.
111. Groutz A, Blaivas JG, Chaikin DC, Weiss JP, Verhaaren M. The pathophysiology of post-radical prostatectomy incontinence: a clinical and video urodynamic study. *J Urol*. 2000;163(6):1767-70.
112. Ko YH, Coelho RF, Chauhan S, Sivaraman A, Schatloff O, Cheon J, et al. Factors affecting return of continence 3 months after robot-assisted radical prostatectomy: analysis from a large, prospective data by a single surgeon. *J Urol*. 2012;187(1):190-4.
113. Hoyland K, Vasdev N, Abrof A, Boustead G. Post-radical prostatectomy incontinence: etiology and prevention. *Rev Urol*. 2014;16(4):181-8.
114. Mangar SA, Huddart RA, Parker CC, Dearnaley DP, Khoo VS, Horwich A. Technological advances in radiotherapy for the treatment of localised prostate cancer. *European journal of cancer*. 2005;41(6):908-21.
115. Kishan AU, Cook RR, Ciezki JP, Ross AE, Pomerantz MM, Nguyen PL, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or external beam radiotherapy with brachytherapy boost and disease progression and mortality in patients with Gleason score 9-10 prostate cancer. *Jama*. 2018;319(9):896-905.
116. Zaorsky NG, Davis BJ, Nguyen PL, Showalter TN, Hoskin PJ, Yoshioka Y, et al. The evolution of brachytherapy for prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2017;14(7):415-39.

117. Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, Chan H, Fuks Z, Yamada Y, et al. Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71(2):330-7.
118. Iori M, Capponi PC, Rubagotti S, Esposizione LR, Seemann J, Pitzschler R, et al. Labelling of (90)Y- and (177)Lu-DOTA-Bioconjugates for Targeted Radionuclide Therapy: A Comparison among Manual, Semiautomated, and Fully Automated Synthesis. *Contrast Media Mol Imaging.* 2017;2017:8160134.
119. Wendt RE, 3rd, Ketring AR, Frank RK, Simón J. Dosimetric implications of the potential radionuclidic impurities in (153)Sm-DOTMP. *Appl Radiat Isot.* 2022;185:110246.
120. 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. *Cancer research.* 1941;1(4):293-7.
121. Byar DP, Corle DK. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. *NCI Monogr.* 1988(7):165-70.
122. Crawford ED. Hormonal therapy in prostate cancer: historical approaches. *Reviews in urology.* 2004;6(Suppl 7):S3.
123. Desai K, McManus JM, Sharifi N. Hormonal therapy for prostate cancer. *Endocrine reviews.* 2021;42(3):354-73.
124. Scott LJ. Abiraterone Acetate: A Review in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Drugs.* 2017;77(14):1565-76.
125. James ND, Spears MR, Sydes MR. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(17):1696-7.
126. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(4):352-60.
127. Ryzewska LHM, Burdett S, Vale CL, Clarke NW, Fizazi K, Kheoh T, et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2017;84:88-101.

128. Ciccarese C, Nobili E, Grilli D, Casolari L, Rihawi K, Gelsomino F, et al. The safety and efficacy of enzalutamide in the treatment of advanced prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016;16(7):681-96.
129. Moreira RB, Debiasi M, Francini E, Nuzzo PV, Velasco G, Maluf FC, et al. Differential side effects profile in patients with mCRPC treated with abiraterone or enzalutamide: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget.* 2017;8(48):84572-8.
130. Zhu J, Liao R, Su C, Liang D, Wu J, Qiu K, et al. Toxicity profile characteristics of novel androgen-deprivation therapy agents in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018;18(2):193-8.
131. Rathkopf DE, Antonarakis ES, Shore ND, Tutrone RF, Alumkal JJ, Ryan CJ, et al. Safety and Antitumor Activity of Apalutamide (ARN-509) in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with and without Prior Abiraterone Acetate and Prednisone. *Clin Cancer Res* 2017;23(14):3544-51.
132. Fizazi K, Albiges L, Lortol Y, Massard C. ODM-201: a new-generation androgen receptor inhibitor in castration-resistant prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015;15(9):1007-17.
133. Shore ND. Darolutamide (ODM-201) for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18(9):945-52.
134. Moilanen AM, Riikonen R, Oksala R, Ravanti L, Aho E, Wohlfahrt G, et al. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. *Sci Rep* 2015;5:12007.
135. Borgmann H, Lallous N, Ozistanbullu D, Beraldi E, Paul N, Dalal K, et al. Moving Towards Precision Urologic Oncology: Targeting Enzalutamide-resistant Prostate Cancer and Mutated Forms of the Androgen Receptor Using the Novel Inhibitor Darolutamide (ODM-201). *Eur Urol* 2018;73(1):4-8.
136. Schwartz S, Wongvipat J, Trigwell CB, Hancox U, Carver BS, Rodrik-Outmezguine V, et al. Feedback suppression of PI3K $\alpha$  signaling in PTEN-mutated tumors is relieved by selective inhibition of PI3K $\beta$ . *Cancer Cell* 2015;27(1):109-22.

137. Carver BS, Chapinski C, Wongvipat J, Hieronymus H, Chen Y, Chandarlapaty S, et al. Reciprocal feedback regulation of PI3K and androgen receptor signaling in PTEN-deficient prostate cancer. *Cancer Cell*. 2011;19(5):575-86.
138. Mulholland DJ, Tran LM, Li Y, Cai H, Morim A, Wang S, et al. Cell autonomous role of PTEN in regulating castration-resistant prostate cancer growth. *Cancer Cell*. 2011;19(6):792-804.
139. De Velasco MA, Kura Y, Yoshikawa K, Nishio K, Davies BR, Uemura H. Efficacy of targeted AKT inhibition in genetically engineered mouse models of PTEN-deficient prostate cancer. *Oncotarget*. 2016;7(13):15959-76.
140. Hancox U, Cosulich S, Hanson L, Trigwell C, Lenaghan C, Ellston R, et al. Inhibition of PI3K $\beta$  signaling with AZD8186 inhibits growth of PTEN-deficient breast and prostate tumors alone and in combination with docetaxel. *Mol Cancer Ther*. 2015;14(1):48-58.
141. Marques RB, Aghai A, de Ridder CMA, Stuurman D, Hoeben S, Boer A, et al. High Efficacy of Combination Therapy Using PI3K/AKT Inhibitors with Androgen Deprivation in Prostate Cancer Preclinical Models. *Eur Urol*. 2015;67(6):1177-85.
142. Massard C, Chi KN, Castellano D, de Bono J, Gravis G, Dirix L, et al. Phase Ib dose-finding study of abiraterone acetate plus buparlisib (BKM120) or dactolisib (BEZ235) in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2017;76:36-44.
143. Statz CM, Patterson SE, Mockus SM. mTOR Inhibitors in Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review. *Target Oncol*. 2017;12(1):47-59.
144. Saura C, Roda D, Roselló S, Oliveira M, Macarulla T, Pérez-Fidalgo JA, et al. A First-in-Human Phase I Study of the ATP-Competitive AKT Inhibitor Ipatasertib Demonstrates Robust and Safe Targeting of AKT in Patients with Solid Tumors. *Cancer Discov*. 2017;7(1):102-13.
145. Butler DE, Marlein C, Walker HF, Frame FM, Mann VM, Simms MS, et al. Inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway activates autophagy and compensatory Ras/Raf/MEK/ERK signalling in prostate cancer. *Oncotarget*. 2017;8(34):56698-713.

146. Corn PG, Wang F, McKeehan WL, Navone N. Targeting fibroblast growth factor pathways in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19(21):5856-66.
147. Gallick GE, Corn PG, Zurita AJ, Lin SH. Small-molecule protein tyrosine kinase inhibitors for the treatment of metastatic prostate cancer. *Future Med Chem* 2012;4(1):107-19.
148. Feng S, Shao L, Castro P, Coleman I, Nelson PS, Smith PD, et al. Combination treatment of prostate cancer with FGF receptor and AKT kinase inhibitors. *Oncotarget* 2017;8(4):6179-92.
149. Schneider JA, Logan SK. Revisiting the role of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in prostate cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2018;462(Pt A):3-8.
150. Canesin G, Evans-Axelsson S, Hellsten R, Krzyzanowska A, Prasad CP, Bjartell A, et al. Treatment with the WNT5A-mimicking peptide Foxy-5 effectively reduces the metastatic spread of WNT5A-low prostate cancer cells in an orthotopic mouse model. *PLoS One* 2017;12(9):e0184418.
151. Jefferies MT, Cox AC, Shorning BY, Meniel V, Griffiths D, Kynaston HG, et al. PTEN loss and activation of K-RAS and  $\beta$ -catenin cooperate to accelerate prostate tumorigenesis. *J Pathol* 2017;243(4):442-56.
152. Schweizer MT, Antonarakis ES. Prognostic and therapeutic implications of DNA repair gene mutations in advanced prostate cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2017;15(10):785-95.
153. Ramakrishnan Geethakumari P, Schiewer MJ, Knudsen KE, Kelly WK. PARP Inhibitors in Prostate Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2017;18(6):37.
154. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(18):1697-708.
155. Kari V, Mansour WY, Raul SK, Baumgart SJ, Mund A, Grade M, et al. Loss of CHD1 causes DNA repair defects and enhances prostate cancer therapeutic responsiveness. *EMBO Rep* 2016;17(11):1609-23.
156. Shenoy TR, Boysen G, Wang MY, Xu QZ, Guo W, Koh FM, et al. CHD1 loss sensitizes prostate cancer to DNA damaging therapy by promoting error-prone double-strand break repair. *Ann Oncol* 2017;28(7):1495-507.

157. Thompson TC, Li L. Connecting androgen receptor signaling and the DNA damage response: Development of new therapies for advanced prostate cancer. *Mol Cell Oncol* 2017;4(4):e1321167.
158. Wengner AM, Siemeister G, Luecking U, Lefranc J, Lienau P, Deeg G, et al. ATR inhibitor BAY 1895344 shows potent anti-tumor efficacy in monotherapy and strong combination potential with the targeted alpha therapy radium-223 dichloride in preclinical tumor models. *Cancer Research* 2017;77(13):836-.
159. Liu X, Wu Q, Li L. Functional and therapeutic significance of EZH2 in urological cancers. *Oncotarget* 2017;8(23):38044-55.
160. Yang YA, Yu J. EZH2, an epigenetic driver of prostate cancer. *Protein Cell* 2013;4(5):331-41.
161. Xu K, Wu ZJ, Groner AC, He HH, Cai C, Lis RT, et al. EZH2 oncogenic activity in castration-resistant prostate cancer cells is Polycomb-independent. *Science* 2012;338(6113):1465-9.
162. Kirk JS, Schaarschuch K, Dalimov Z, Lasorsa E, Ku S, Ramakrishnan S, et al. Top2a identifies and provides epigenetic rationale for novel combination therapeutic strategies for aggressive prostate cancer. *Oncotarget* 2015;6(5): 3136-46.
163. Wu C, Jin X, Yang J, Yang Y, He Y, Ding L, et al. Inhibition of EZH2 by chemo- and radiotherapy agents and small molecule inhibitors induces cell death in castration-resistant prostate cancer. *Oncotarget* 2016;7(3):3440-52.
164. Garapaty-Rao S, Nasveschuk C, Gagnon A, Chan EY, Sandy P, Busby J, et al. Identification of EZH2 and EZH1 small molecule inhibitors with selective impact on diffuse large B cell lymphoma cell growth. *Chem Biol* 2013;20(11): 1329-39.
165. Armenia J, Wankowicz SAM, Liu D, Gao J, Kundra R, Reznik E, et al. The long tail of oncogenic drivers in prostate cancer. *Nat Genet* 2018;50(5):645-51.
166. Grasso CS, Wu YM, Robinson DR, Cao X, Dhanasekaran SM, Khan AP, et al. The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer. *Nature* 2012;487(7406):239-43.

167. Malik R, Khan AP, Asangani IA, Cieşlik M, Prensner JR, Wang X, et al. Targeting the MLL complex in castration-resistant prostate cancer. *Nat Med* 2015;21(4):344-52.
168. Di Micco R, Fontanals-Cirera B, Low V, Ntziachristos P, Yuen SK, Lovell CD, et al. Control of embryonic stem cell identity by BRD4-dependent transcriptional elongation of super-enhancer-associated pluripotency genes. *Cell Rep* 2014;9(1):234-47.
169. Jung M, Gelato KA, Fernández-Montalván A, Siegel S, Haendler B. Targeting BET bromodomains for cancer treatment. *Epigenomics* 2015;7(3):487-501.
170. Gelato KA, Adler D, Ocker M, Haendler B. Targeting epigenetic regulators for cancer therapy: modulation of bromodomain proteins, methyltransferases, demethylases, and microRNAs. *Expert Opin Ther Targets* 2016;20(7):783-99.
171. Bakht MK, Oh SW, Youn H, Cheon GJ, Kwak C, Kang KW. Influence of Androgen Deprivation Therapy on the Uptake of PSMA-Targeted Agents: Emerging Opportunities and Challenges. *Nucl Med Mol Imaging*. 2017;51(3):202-11.
172. Olson WC, Israel RJ. Antibody-drug conjugates targeting prostate-specific membrane antigen. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2014;19(1):12-33.
173. DiPippo VA, Nguyen HM, Brown LG, Olson WC, Vessella RL, Corey E. Addition of PSMA ADC to enzalutamide therapy significantly improves survival in in vivo model of castration resistant prostate cancer. *Prostate* 2016;76(3):325-34.
174. Murga JD, Moorji SM, Han AQ, Magargal WW, DiPippo VA, Olson WC. Synergistic co-targeting of prostate-specific membrane antigen and androgen receptor in prostate cancer. *Prostate* 2015;75(3):242-54.
175. Martín JMP, Peropadre A, Herrero Ó, Freire PF, Labrador V, Hazen MJ. Oxidative DNA damage contributes to the toxic activity of propylparaben in mammalian cells. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 2010;702(1):86-91.
176. Thadani-Mulero M, Nanus DM, Giannakakou P. Androgen receptor on the move: boarding the microtubule expressway to the nucleus. *Cancer Res* 2012; 72(18):4611-5.



177. Fernández O, Afonso J, Vázquez S, Campos B, Lázaro M, León L, et al. Metastatic castration-resistant prostate cancer: changing landscape with cabazitaxel. *Anticancer Drugs*. 2014;25(3):237-43.
178. Francini E, Sweeney CJ. Docetaxel Activity in the Era of Life-prolonging Hormonal Therapies for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2016;70(3):410-2.
179. van Soest RJ, de Wit R. Irrefutable evidence for the use of docetaxel in newly diagnosed metastatic prostate cancer: results from the STAMPEDE and CHAARTED trials. *BMC Med*. 2015;13:304.
180. Summers N, Vanderpuye-Orgle J, Reinhart M, Gallagher M, Sartor O. Efficacy and safety of post-docetaxel therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review of the literature. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(11):1995-2008.
181. Aggarwal R, Bryce A, Ryan CJ, Harzstark A, Derleth C, Kim W, et al. A multicenter phase I study of cabazitaxel, mitoxantrone, and prednisone for chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A department of defense prostate cancer clinical trials consortium study. *Urol Oncol*. 2017;35(4):149.e7-.e13.
182. Green AK, Corty RW, Wood WA, Meeneghan M, Reeder-Hayes KE, Basch E, et al. Comparative effectiveness of mitoxantrone plus prednisone versus prednisone alone in metastatic castrate-resistant prostate cancer after docetaxel failure. *Oncologist*. 2015;20(5):516-22.
183. Mulders PF, De Santis M, Powles T, Fizazi K. Targeted treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer with sipuleucel-T immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother*. 2015;64(6):655-63.
184. Ledford H. Therapeutic cancer vaccine survives biotech bust. *Nature*. 2015;519(7541):17-8.
185. Pollard ME, Moskowitz AJ, Diefenbach MA, Hall SJ. Cost-effectiveness analysis of treatments for metastatic castration resistant prostate cancer. *Asian J Urol*. 2017;4(1):37-43.
186. Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science*. 2015;348(6230):69-74.

187. Turajlic S, Litchfield K, Xu H, Rosenthal R, McGranahan N, Reading JL, et al. Insertion-and-deletion-derived tumour-specific neoantigens and the immunogenic phenotype: a pan-cancer analysis. *The Lancet Oncology* 2017; 18(8):1009-21.
188. Alaia C, Boccellino M, Zappavigna S, Amler E, Quagliuolo L, Rossetti S, et al. Ipilimumab for the treatment of metastatic prostate cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2018;18(2):205-13.
189. Cabel L, Loir E, Gravis G, Lavaud P, Massard C, Albiges L, et al. Long-term complete remission with Ipilimumab in metastatic castrate-resistant prostate cancer: case report of two patients. *J Immunother Cancer* 2017;5:31.
190. Schepisi G, Farolfi A, Conteduca V, Martignano F, De Lisi D, Ravaglia G, et al. Immunotherapy for Prostate Cancer: Where We Are Headed. *Int J Mol Sci* 2017;18(12).
191. Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA Approval Agnostic of Cancer Site - When a Biomarker Defines the Indication. *N Engl J Med* 2017;377(15):1409-12.
192. Boberg J, Taxvig C, Christiansen S, Hass U. Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites. *Reproductive Toxicology* 2010;30(2): 301-12.
193. Elder DP, Crowley P. Antimicrobial preservatives part two: choosing a preservative. *American Pharmaceutical Review-2012-Electronic resource*: <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/38885-Antimicrobial-Preservatives-Part-Two-Choosing-a-Preservative/>(accessed October 5, 2019). 2012.
194. Greige-Gerges H, Kaissi R, Magdalou J, Jrajaj A. Reviewing the binding of a series of parabens to human serum albumin. *Biopharmaceutics & Drug Disposition* 2013;34(3):186-94.
195. Ozaki H, Sugihara K, Watanabe Y, Fujino C, Uramaru N, Sone T, et al. Comparative study of the hydrolytic metabolism of methyl-, ethyl-, propyl-, butyl-, heptyl- and dodecylparaben by microsomes of various rat and human tissues. *Xenobiotica* 2013;43(12):1064-72.

196. Eriksson E, Andersen HR, Ledin A. Substance flow analysis of parabens in Denmark complemented with a survey of presence and frequency in various commodities. *Journal of Hazardous Materials* 2008;156(1-3):240-59.
197. Matthews C, Davidson J, Bauer E, Morrison JL, Richardson AP. p-hydroxybenzoic acid esters as preservatives II.: acute and chronic toxicity in dogs, rats, and mice. *Journal of the American Pharmaceutical Association (Scientific ed)*. 1956;45(4):260-7.
198. Ito N, Hirose M. The role of antioxidants in chemical carcinogenesis. *Japanese Journal of Cancer Research GANN* 1987;78(10):1011-26.
199. Aubert N, Ameller T, Legrand J. Systemic exposure to parabens: pharmacokinetics, tissue distribution, excretion balance and plasma metabolites of [14C]-methyl-, propyl- and butylparaben in rats after oral, topical or subcutaneous administration. *Food and Chemical Toxicology* 2012;50(3-4):445-54.
200. Lemini C, Jaimez R, Ávila ME, Franco Y, Larrea F, Lemus AE. In vivo and in vitro estrogen bioactivities of alkyl parabens. *Toxicology and Industrial Health* 2003;19(2-6):69-79.
201. Cathey AL, Nguyen VK, Colacino JA, Woodruff TJ, Reynolds P, Aung MT. Exploratory profiles of phenols, parabens, and per- and poly-fluoroalkyl substances among NHANES study participants in association with previous cancer diagnoses. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology* 2023;33(5):687-98.
202. Hafezi SA, Abdel-Rahman WM. The endocrine disruptor bisphenol A (BPA) exerts a wide range of effects in carcinogenesis and response to therapy. *Current Molecular Pharmacology* 2019;12(3):230-8.
203. Aker AM, Ferguson KK, Rosario ZY, Mukherjee B, Alshawabkeh AN, Calafat AM, et al. A repeated measures study of phenol, paraben and Triclocarban urinary biomarkers and circulating maternal hormones during gestation in the Puerto Rico PROTECT cohort. *Environmental Health* 2019;18:1-13.
204. Ballesteros V, Costa O, Iniguez C, Fletcher T, Ballester F, Lopez-Espinosa M. Exposure to perfluoroalkyl substances and thyroid function in pregnant women

- and children: a systematic review of epidemiologic studies. *Environment International* 2017;99:15-28.
205. Risbridger GP, Davis ID, Birrell SN, Tilley WD. Breast and prostate cancer: more similar than different. *Nature Reviews Cancer* 2010;10(3):205-12.
  206. Wu NX, Deng LJ, Xiong F, Xie JY, Li XJ, Zeng Q, et al. Risk of thyroid cancer and benign nodules associated with exposure to parabens among Chinese adults in Wuhan, China. *Environmental Science and Pollution Research* 2022;29(46):70125-34.
  207. Parada H, Gammon MD, Ettore HL, Chen J, Calafat AM, Neugut AI, et al. Urinary concentrations of environmental phenols and their associations with breast cancer incidence and mortality following breast cancer. *Environment International* 2019;130:104890.
  208. Jakopin Ž. Assessment of the endocrine-disrupting potential of halogenated parabens: An in silico approach. *Chemosphere* 2021;264:128447.
  209. Vo TT, Yoo YM, Choi KC, Jeung EB. Potential estrogenic effect (s) of parabens at the prepubertal stage of a postnatal female rat model. *Reproductive Toxicology* 2010;29(3):306-16.
  210. Lin HY, Chin YT, Yang YCS, Lai HY, Whang-Peng J, Liu LF, et al. Thyroid hormone, cancer, and apoptosis. *Comprehensive Physiology* 2011;6(3):1221-37.
  211. Fernández-Martínez NF, Rodríguez-Barranco M, Zamora-Ros R, Guevara M, Colorado-Yohar SM, Jiménez-Zabala A, et al. Relationship between exposure to parabens and benzophenones and prostate cancer risk in the EPIC-Spain cohort. *Environmental Science and Pollution Research* 2024;31(4):6186-99.
  212. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal For Clinicians* 2021;71(3):209-49.
  213. Udager AM, Tomlins SA. Molecular Biomarkers in the Clinical Management of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018;8(11): a030601.
  214. Thorek DL, Evans MJ, Carlsson SV, Ulmert D, Lilja H. Prostate-specific kallikrein-related peptidases and their relation to prostate cancer biology and

- detection. Established relevance and emerging roles. *Thrombosis and Haemostasis* 2013;110(3):484-92.
215. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World Journal of Oncology*. 2019;10(2):63-89.
  216. Engeland A, Tretli S, Bjørge T. Height, body mass index, and prostate cancer: A follow-up of 950 000 Norwegian men. *British Journal of Cancer* 2003;89(7): 1237-42.
  217. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Leitzmann M, Wu K, Stampfer MJ, et al. Body mass index and risk of prostate cancer in US health professionals. *Journal of the National Cancer Institute* 2003;95(16):1240-4.
  218. Watkins DJ, Ferguson KK, Anzalota Del Toro LV, Alshwabkeh AN, Cordero JF, Meeker JD. Associations between urinary phenol and paraben concentrations and markers of oxidative stress and inflammation among pregnant women in Puerto Rico. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2015; 218(2):212-9.
  219. Quirós-Alcalá L, Buckley JP, Boyle M Parabens and measures of adiposity among adults and children from the US general population: NHANES 2007–2014. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2018;221(4): 652-60.
  220. Li S, Zhao J, Wang G, Zhu Y, Rabito F, Krousel-Wood M, et al. Urinary triclosan concentrations are inversely associated with body mass index and waist circumference in the US general population: Experience in NHANES 2003-2010. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2015;218(4): 401-6.
  221. Montironi R, Cheng L, Cimadamore A, Mazzucchelli R, Scarpelli M, Santoni M, et al. Narrative review of prostate cancer grading systems: will the Gleason scores be replaced by the Grade Groups? *Translational Andrology and Urology* 2021;10(3):1530.
  222. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading

- Patterns and Proposal for a New Grading System. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2016;40(2):244-52.
223. Kenfield SA, Stampfer MJ, Chan JM, Giovannucci E. Smoking and prostate cancer survival and recurrence. *Jama* 2011;305(24):2548-55.
224. Meeker JD, Yang T, Ye X, Calafat AM, Hauser R. Urinary concentrations of parabens and serum hormone levels, semen quality parameters, and sperm DNA damage. *Environmental Health Perspectives* 2011;119(2):252-7.
225. Oishi S, Toxicology C. Effects of propyl paraben on the male reproductive system. *Food and Chemical Toxicology*, 2002;40(12):1807-13.
226. Bergengren O, Pekala KR, Matsoukas K, Fainberg J, Mungovan SF, Bratt O, et al. 2022 update on prostate cancer epidemiology and risk factors—a systematic review. *European Urology* 2023;84(2):191-206.
227. Bernauer U, Bodin L, Chaudhry Q, Coenraads PJ, Dusinska M, Ezendam J, et al. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety) Opinion on the safety of the presence of Bisphenol A in clothing articles-2, 2-bis (4-hydroxyphenyl) propane (CAS Number 80-05-7), preliminary version of 16 October 2020, final version of 30-31 March 2021, SCCS/1620/20. 2021.
228. Virant-Klun I, Imamovic-Kumalic S, Pinter B. From oxidative stress to male infertility: review of the associations of endocrine-disrupting chemicals (bisphenols, phthalates, and parabens) with human semen quality. *Antioxidants* 2022;11(8):1617.
229. Mohamad Haron DE, Yoneda M, Ahmad ED, Aziz MY. PFAS, bisphenol, and paraben in Malaysian food and estimated dietary intake. *Food Additives & Contaminants* 2023;16(2):161-75.
230. Chandra S, Pavithra K, Ronnie Rex K, Mukhopadhyay M, Afeez Ahamed A, Chakraborty P. Chapter 11 - Environmental occurrence of industrial endocrine disrupting chemicals. In: Chakraborty P, Bharat GK, Sharma BM, Singh P, editors. *Endocrine-Disrupting Chemicals*: Elsevier; 2024: 169-221.