

Bölüm 15

PROSTAT KANSERİ EPİDEMİYOLOJİ VE ETYOPATOGENEZİ

Onur Yazdan BALÇIK¹

GİRİŞ

Dünya çapında, yıllık 1.300.000 yeni prostat kanseri vakası görülmekte ve erkeklerde en sık ikinci tanı alan kanserdir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde, yılda yaklaşık 175.000 yeni tanı ile üçüncü sırada kanser nedenidir(2). - Tarama yapılmadan birçok prostat kanseri vakası klinik olarak belirginleşmez. Prostat kanseri sıklıkla o kadar yavaş büyüyor ki, çoğu erkek hastalık klinik olarak ilerlemeden önce başka nedenlerden dolayı ölüyor . Diğer nedenlerden ölen erkeklerin otopsisinde, prostat kanseri tespit oranları, ellili yaşlarda erkekler için yaklaşık % 30 ve yetmişli yaşlarda erkekler için % 70'tir ve gerçek insidanstan daha yüksektir(3-6). Dünya çapında, yılda ortalama 359.000 prostat kanseri ölümü yaşanıyor ve bu da erkek kanser ölümünün beşinci önde gelen nedenidir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde, prostat kanseri erkeklerde kanser ölümünün ikinci önde gelen nedenidir ve yılda yaklaşık 31.000 ölümle sonuçlanmaktadır (2). Amerikalı bir erkek için, ömür boyu prostat kanserinden ölme riski % 2,4 (3). 1992 ve 2016 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde prostat kanserinden ölüm oranları 100.000 kişi başına 39'dan 19'a düşüş gösterdi (7). Prostat spesifik antijen (PSA) taramasının, esas olarak uzak evre hastalık insidansını azaltarak, düşüşün %45 ila 70'ini oluşturabileceğini göstermektedir(8-9). Bununla birlikte, diğer çalışmalar Amerika Birleşik Devletleri'nden daha az taranan ülkelerde bile taramayla ölüm oranlarının azaldığını göstermiştir. Mortalite oranlarındaki düşüşü açıklayabilen diğer faktörler arasında lokalize prostat kanserli erkeklerin yanı sıra ileri evre hastalığı olanların tedavilerindeki ilerlemeler bulunmaktadır. Örneğin, androjen yoksunluk tedavisi veya diğer kemoterapilerin kullanılması, ileri evre hastalığı olan erkeklerin, prostat kanserinden ziyade eşlik eden bir durumdan ölecek kadar uzun yaşamalarını sağlayabilir. (10).

¹ Adnan Menderes Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Yandal Asistanı, yazdanbalcik@hotmail.com

reyleri tespit etmek zordur. Sonuç olarak, halihazırda zararlı bir mutasyona sahip olduğu bilinen ailelerden gelenler gibi yüksek risk altında olduğu düşünülen bireyler, genellikle değerlendirme için yönlendirilenlerdir. Bununla birlikte, panel testi ve yüksek verimli sıralama teknolojilerini kullanan çalışmalar, diğer yüksek riskli popülasyonları belirlemiştir.

Yapılan bir çalışmada Metastatik prostat kanserli 692 erkekte yapılan bir yerde, kanser yatkınlığı sendromlarıyla olduğu yerde 20 DNA onarım genindeki mutasyonların olduğu için germline DNA analizi yapıldı. Mutasyonlar 82 erkekte (% 11,8) tespit edildi. Bu, lokalize prostat kanseri olan 499 erkekte oluşan bir kohortta (düşük ila orta risk kanserli erkeklerin % 2'sinde ve yüksek risk tümürlü erkeklerin % 6'sında) ya da bilinmeyen 53.105 erkek kohortunda anlamlı olarak daha sıkı. Mutasyonlar, çalışılan 20 genin 16'sında tanımlandı. En sık tutulan gen BRCA2 idi (37 erkek, % 5,3). İlgili diğer genler arasında ATM (11 erkek, % 1,6), CHEK2 (10 erkek, % 1,9), BRCA1 (6 erkek, % 0,9), RAD51D (3 erkek, % 0,4) ve PALB2 (3 erkek, % 0,4) (49). Bazı DNA onarım genlerindeki mutasyonlarının daha agresif prostat kanseri davranışı ile ilişkili olduğu görülmektedir. Bu, 313 ölen ve 486 düşük riskli, lokalize prostat kanseri olan 799 hastanın retrospektif bir çalışmasıyla gösterilmiştir. Germline mutasyonlar 799 vakanın hepsinde BRCA1, BRCA2 ve ATM'deki mutasyonlar için dizildi. Bu genlerin herhangi biri için kombine mutasyon insidansı, lokal hastalıklara kıyasla ölümcül prostat kanseri olanlarda anlamlı olarak daha yüksekti (6.1'e karşı % 1.4) (51).

Anahtar Kelimeler: Prostat, mutasyon, risk

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:394.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69:7.
3. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer* 2015; 137:1749.
4. Breslow N, Chan CW, Dhom G, et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer* 1977; 20:680.
5. Sakr WA, Grignon DJ, Haas GP, et al. Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol* 1996; 30:138.
6. Haas GP, Sakr WA. Epidemiology of prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 1997; 47:273.
7. Ries, LAG, Melbert, D, Krapcho, M, et al (Eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004, National Cancer Institute, Bethesda, MD 2007. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/ (Accessed on October 16, 2009).
8. LAG, Eisner, MP, Kosary, CL, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1999. National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2002.
9. Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, et al. Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline. *Cancer Causes Control* 2008; 19:175.
10. Oliver SE, Gunnell D, Donovan JL. Comparison of trends in prostate-cancer mortality in England and Wales and the USA. *Lancet* 2000; 355:1788.

11. Delongchamps NB, Singh A, Haas GP. The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer Control* 2006; 13:158.
12. Platz EA, Rimm EB, Willett WC, et al. Racial variation in prostate cancer incidence and in hormonal system markers among male health professionals. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:2009.
13. Parker PM, Rice KR, Sterbis JR, et al. Prostate cancer in men less than the age of 50: a comparison of race and outcomes. *Urology* 2011; 78:110.
14. Bennett CL, Ferreira MR, Davis TC, et al. Relation between literacy, race, and stage of presentation among low-income patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:3101.
15. Sinha R, Park Y, Graubard BI, et al. Meat and meat-related compounds and risk of prostate cancer in a large prospective cohort study in the United States. *Am J Epidemiol* 2009; 170:1165
16. Allen NE, Key TJ, Appleby PN, et al. Animal foods, protein, calcium and prostate cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer* 2008; 98:1574
17. Cohen JH, Kristal AR, Stanford JL. Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:61
18. Zu K, Mucci L, Rosner BA, et al. Dietary lycopene, angiogenesis, and prostate cancer: a prospective study in the prostate-specific antigen era. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106:djt430
19. Yan L, Spitznagel EL. Meta-analysis of soy food and risk of prostate cancer in men. *Int J Cancer* 2005; 117:667.
20. Brasky TM, Till C, White E, et al. Serum phospholipid fatty acids and prostate cancer risk: results from the prostate cancer prevention trial. *Am J Epidemiol* 2011; 173:1429.
21. Brasky TM, Darke AK, Song X, et al. Plasma phospholipid fatty acids and prostate cancer risk in the SELECT trial. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:1132.
22. Downer MK, Kenfield SA, Stampfer MJ, et al. Alcohol Intake and Risk of Lethal Prostate Cancer in the Health Professionals Follow-Up Study. *J Clin Oncol* 2019; 37:1499.
23. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer* 2001; 85:1700
24. Wilson KM, Kasperzyk JL, Rider JR, et al. Coffee consumption and prostate cancer risk and progression in the Health Professionals Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:876
25. Price AJ, Travis RC, Appleby PN, et al. Circulating Folate and Vitamin B12 and Risk of Prostate Cancer: A Collaborative Analysis of Individual Participant Data from Six Cohorts Including 6875 Cases and 8104 Controls. *Eur Urol* 2016; 70:941
26. Allen NE, Travis RC, Appleby PN, et al. Selenium and Prostate Cancer: Analysis of Individual Participant Data From Fifteen Prospective Studies. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108.
27. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Wu K, et al. Zinc supplement use and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1004.
28. Zhang Y, Coogan P, Palmer JR, et al. Vitamin and mineral use and risk of prostate cancer: the case-control surveillance study. *Cancer Causes Control* 2009; 20:691.
29. Gao X, LaValley MP, Tucker KL. Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1768.
30. Mucci LA, Spiegelman D. Vitamin D and prostate cancer risk--a less sunny outlook? *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:759.
31. Ahn J, Peters U, Albanes D, et al. Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:796
32. Brookman-May SD, Campi R, Henríquez JDS, et al. Latest Evidence on the Impact of Smoking, Sports, and Sexual Activity as Modifiable Lifestyle Risk Factors for Prostate Cancer Incidence, Recurrence, and Progression: A Systematic Review of the Literature by the European Association of Urology Section of Oncological Urology (ESOU). *Eur Urol Focus* 2018.
33. Giovannucci E, Liu Y, Platz EA, et al. Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study. *Int J Cancer* 2007; 121:1571.
34. Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, Roddam AW, Allen NE, et al. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:170.

35. Roddam AW, Allen NE, Appleby P, et al. Insulin-like growth factors, their binding proteins, and prostate cancer risk: analysis of individual patient data from 12 prospective studies. *Ann Intern Med* 2008; 149:461
36. 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; 4:486.
37. Parker AS, Thiel DD, Bergstralh E, et al. Obese men have more advanced and more aggressive prostate cancer at time of surgery than non-obese men after adjusting for screening PSA level and age: results from two independent nested case-control studies. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013; 16:352.
38. Giovannucci EL, Liu Y, Leitzmann MF, et al. A prospective study of physical activity and incident and fatal prostate cancer. *Arch Intern Med* 2005; 165:1005.
39. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, et al. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer--part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1017,.
40. Delongchamps NB, Singh A, Haas GP. The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer Control* 2006; 13:158.
41. Agalliu I, Gern R, Leanza S, Burk RD. Associations of high-grade prostate cancer with BRCA1 and BRCA2 founder mutations. *Clin Cancer Res* 2009; 15:1112.
42. Mitra A, Fisher C, Foster CS, et al. Prostate cancer in male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers has a more aggressive phenotype. *Br J Cancer* 2008; 98:502.
43. Narod SA, Neuhausen S, Vichodez G, et al. Rapid progression of prostate cancer in men with a BRCA2 mutation. *Br J Cancer* 2008; 99:371
44. **Leongamornlert D, Mahmud N, Tymrakiewicz M, et al. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. *Br J Cancer* 2012; 106:1697.**
45. **Helgason H, Rafnar T, Olafsdottir HS, et al. Loss-of-function variants in ATM confer risk of gastric cancer. *Nat Genet* 2015; 47:906**
46. Hale V, Weischer M, Park JY. CHEK2 (*) 1100delC Mutation and Risk of Prostate Cancer. *Prostate Cancer* 2014; 2014:294575.
47. Näslund-Koch C, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Increased Risk for Other Cancers in Addition to Breast Cancer for CHEK2*1100delC Heterozygotes Estimated From the Copenhagen General Population Study. *J Clin Oncol* 2016; 34:1208.
48. Cybulski C, Górski B, Debniak T, et al. NBS1 is a prostate cancer susceptibility gene. *Cancer Res* 2004; 64:1215.
49. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:443.
50. Haraldsdottir S, Hampel H, Wei L, et al. Prostate cancer incidence in males with Lynch syndrome. *Genet Med* 2014; 16:553.
51. Na R, Zheng SL, Han M, et al. Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 Distinguish Risk for Lethal and Indolent Prostate Cancer and are Associated with Early Age at Death. *Eur Urol* 2017; 71:740.