

Bölüm 17

PROSTAT KANSERLERİNE GENETİK YAKLAŞIM

Neslihan DÜZKALE TEKER¹

GİRİŞ

Erkek cinsiyette kanserden ölümlerin ikinci en sık nedeni olan prostat kanseri⁽¹⁾; genetik, çevresel ve diyet faktörlerinin karşılıklı etkileşiminin sonucunda gelişebilen multifaktöryel bir hastalıktır^(2,3). Çeşitli popülasyonlarda gerçekleştirilen otopsi çalışmalarında, 50 yaş ve üzeri erkeklerin %30'unda prostat kanserinin mikroskopik düzeyde kanıtlarına rastlanılmıştır^(4,5).

Hastalığın gelişiminde “genetik yatkınlığın” baskın bir rol oynadığı bilirse de, çevresel maruziyetlerin etkileri halen tartışılmaktadır. Çevresel faktörler içinde en iyi bilinenleri; hayvansal gıda ve alkol tüketimi, sigara içmek, vazektomi hikâyesi, obezite, statin ve nonsteroid anti-inflamatuar ilaç kullanımı, vitamin D ve E ile mineral takviyesi (kalsiyum, selenyum, çinko) ve seksüel aktivitedir. Ayrıca, hormonlar ve inflamasyonun da rolü araştırılmış fakat bu hastalığa yatkınlığa olan katkısı kesin olarak aydınlatılmamıştır⁽⁶⁾.

Bu hastalıkta risk faktörleri içinde en iyi bilinenleri; ileri yaş, etnik köken ve pozitif aile hikâyesi varlığıdır⁽⁷⁾. Literatürde yayımlanmış birçok epidemiyolojik çalışma, prostat kanseri yatkınlığında genetik faktörlerin önemini vurgulamıştır^(8,9,10,11). Son veriler; ilerlemiş prostat kanserli hastaların yaklaşık olarak %8-12'sinin, germline bir tümör baskılayıcı gen mutasyon taşıyıcısı olduğunu ispatlamıştır^(12,13). Kuzey Avrupa'da yapılan geniş bir prospektif çalışmada; monozigot ve dizigot ikiz eşlerinde kümülatif prostat kanseri riskinin arttığı gözlemlenmiş ve genetik faktörlerin bu hastalıktaki önemi vurgulanmıştır. Aynı çalışmada hastaların taşıdıkları hastalık ilişkili genomik değişimleri yaklaşık olarak %58 oranında sonraki kuşaklara aktardığı da rapor edilmiştir⁽¹⁴⁾. Genel popülasyon toplum riski

¹ Uzm. Dr.,Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, neslihanduzkale@gmail.com

sunar. Sonuç olarak prostat kanserli bireyde olası bir germline mutasyon taşıyıcılığının saptanması; bireyin ve mutasyon taşıyan aile üyelerinin spesifik bir izleme programına kaydedilmesinin sağlayacak önemli bir basamaktır.

KAYNAKÇA

1. Lynch HT, Kosoko-Lasaki O, Leslie SW. Screening for familial and hereditary prostate cancer. *Int J Cancer*. 2016;138(11):2579-91. doi: 10.1002/ijc.29949
2. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, et al. Human prostate cancer risk factors. *Cancer* 2004;101:2371-2490.
3. Tao ZQ, Shi AM, Wang KX, et al. Epidemiology of prostate cancer: current status. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015 ;19:805-812.
4. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, et al. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 1993;150(2 Pt 1):379-85.
5. Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D, et al. Prevalence of prostate cancer on autopsy: cross-sectional study on unscreened Caucasian and Asian men. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1050-8.
6. Kral M, Rosinska V, Student V, et al. Genetic determinants of prostate cancer: a review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2011;155(1):3-9.
7. Crawford ED. Epidemiology of prostate cancer. *Urology* 2003;62:3-12.
8. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990;17:337-347.
9. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:3367-3371.
10. Hemminki K, Czene K. Age specific and attributable risks of familial prostate carcinoma from the family-cancer database. *Cancer* 2002;95:1346-1353.
11. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2003;97:1894-1903.
12. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:443-453.
13. Leongamornlert D, Saunders E, Dadaev T, et al. Frequent germline deleterious mutations in DNA repair genes in familial prostate cancer cases are associated with advanced disease. *Br J Cancer*. 2014;110:1663-1672.
14. Hjelmborg JB, Scheike T, Holst K, et al. The heritability of prostate cancer in the Nordic Twin Study of Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23:2303-2310-10.
15. Hemminki K, Czene K. Age specific and attributable risks of familial prostate carcinoma from the family-cancer database. *Cancer* 2002;95:1346-1353.
16. Kicinski M, Vangronsveld J, Nawrot TS. An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: a meta-analysis. *PLoS ONE* 2011;6:e27130.
17. Isaacs W, Kainu T. Oncogenes and tumor suppressor genes in prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001;23:36-41.
18. Wallis C.J.D., Nam R. Prostate cancer genetics: a review. *JIFCC* 2015; Vol26:79-91.
19. Schoenborn JR, Nelson P, Fang M. Genomic profiling defines subtypes of prostate cancer with the potential for therapeutic stratification. *Clin Cancer Res* 2013;19(15):4058-4066.
20. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 2005;310:644-8.
21. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med*; 2012; 366:141-149. 47.
22. Akbari MR, Trachtenberg J, Lee J, et al. Association between germline HOXB1 G84E mutation and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1260-1262. 48.
23. Karlsson R, Al M, Clements M, et al. A populationbased assessment of germline HOXB13 G84E mutation and prostate cancer risk. *Eur Urol* 2014; 65(1):169-176. 49.
24. Xu J, Lange EM, Lu L, et al. HOXB13 is a susceptibility gene for prostate cancer: results from the

- International Consortium for Prostate Cancer Genetics (ICPCG). *Hum Genet* 2013; 132:5-14.
25. FitzGerald LM, Zhang X, Kolb S, et al. Investigation of the relationship between prostate cancer and MSMB and NCOA4 genetic variants and protein expression. *Hum Mutat* 2013;34:149–156.
 26. Papagiannakopoulos T, Shapiro A, Kosik KS. MicroRNA-21 targets a network of key tumor-suppressive pathways in glioblastoma cells. *Cancer Res* 2008;68:8164–8172.
 27. Witte JS. Prostate cancer genomics: towards a new understanding. *Nat Rev Genet* 2009; 10:77-82.
 28. Barbieri CE, Bangma CH, Bjartell A, et al. (. The mutational landscape of prostate cancer. *Eur Urol* 2013 Oct;64(4):567-76. doi: 10.1016/j.eururo.2013.05.029.)
 29. GeneDx (2019). Herediter Prostat Kanseri Paneli. (22/06/2019 tarihinde https://www.genedx.com/wp-content/uploads/2017/08/40263_PFS_Prostate-Cancer-Panel.pdf adresinden ulaşılmıştır).
 30. Giri VN1, Gross L, Gomella LG, et al. How I Do It: Genetic counseling and genetic testing for inherited prostate cancer. *Can J Urol*. 2016 Apr;23(2):8247-53.
 31. Hampel H, Bennett RL, Buchanan A, et al. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genet Med*. 2015;17:70-87.
 32. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian (Version 1.2018). Fort Washington, PA: NCCN; 2018.
 33. Bova GS, Partin AW, Isaacs SD, et al. Biological aggressiveness of hereditary prostate cancer: long-term evaluation following radical prostatectomy. *J Urol*. 1998;160:660-663.