

BPH ile Prostat Kanseri arasındaki ilişkiye ait kanıt var mı? Bir literatür derlemesinin bulguları

Dr. Oğuz Acar

Memorial Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Is There Evidence of a Relationship between Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer? Findings of a Literature Review

Antonio Alcaraz¹, Peter Hammerer², Andrea Tubaro³, Fritz H. Schröder⁴, Ramiro Castro⁵

¹Department of Urology, Hospital Clinic, IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain,

²Department of Urology, Academic Hospital, Braunschweig, Germany

³Department of Urology, Sant'Andrea Hospital, 2nd School of Medicine, "La Sapienza" University, Rome, Italy

⁴Department of Urology, Erasmus MC, University Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands

⁵Clinical Development and Medical Affairs, GlaxoSmithKline, Madrid, Spain

European Urology 55 (2009) 864–875

ABSTRACT

Context: More than half the male population aged >50 yr have histologic evidence of benign prostatic hyperplasia (BPH), while prostate cancer (PCa) is among the most common male cancers according to recent registry data. Understanding the aetiologies of both conditions is crucial to reduce the resulting burden of mortality and morbidity.

Objective: This review aims to examine the available data on the epidemiology, pathology, risk factors, and genetic markers involved in BPH and PCa; to discuss their clinical implications for management of both conditions; and to discuss their implications for PCa prevention. Our primary objective was to clarify the relationship between BPH and PCa by bringing together evidence from diverse areas of research.

Evidence acquisition: The primary source of data was PubMed, which was searched using Boolean strategies and by scanning lists of related articles. We also examined secondary sources from reference lists of retrieved articles and data presented at recent congresses.

Evidence synthesis: Accumulating evidence suggests that BPH and PCa share important anatomic, pathologic, and genetic links in addition to the well-established epidemiologic association between these conditions. We also found data that suggest interactions between apparently diverse factors, such as dihydrotestosterone levels and inflammation. Recent publications support the hypothesis that both BPH and PCa are part of the metabolic syndrome, while inflammation is emerging as a major contributor to the development of both BPH and PCa. Although many of the findings are preliminary and require further research, they offer new insight into the mechanisms of disease underlying the development of BPH and PCa.

Conclusions: Available data suggest that epidemiologic and pathologic links exist between BPH and PCa. Evidence of links between the conditions and contributory factors may offer common preventative strategies for BPH and PCa and common therapeutic approaches to their management.

ÖZET

Durum: Son kayıt verilerine göre prostat kanseri (PCa) erkekler arasında en sık görülen kanserler arasında iken, 50 yaş üzerindeki erkek popülasyonunun yarısından fazlasında benign prostat hiperplazisinin (BPH) histolojik bulgularına rastlanmaktadır. Her iki durumun etiyojilerini anlamak, mortalite ve morbiditeye ait sonuçları azaltmak açısından çok önemlidir.

Amaç: Bu derleme, BPH ve PCa'da epidemiyoloji, patoloji, risk faktörleri ve genetik belirteçler hakkında elde edilebilecek verileri değerlendirmek, her iki durumun tedavisinin klinik yansımalarını tartışmak ve bu tedavilerin PCa'dan korunmadaki yerini belirlemek amacıyla yapılmıştır. Birincil amacımız, farklı araştırma alanlarındaki bulguları bir araya getirerek BPH ve PCa arasındaki ilişkiyi netleştirmektir.

Bulgular edinimi: Ana veri kaynağı, Boolean stratejileri kullanılarak ve ilişkili makalelerin listelenerek taranması şeklinde araştırılan PubMed'dir. Ayrıca ikincil kaynak olarak makalelerin referans listelerinden ve son kongrelerde sunulan verilerden yararlanılmıştır.

Bulgular sentezi: Toplanan bulgular BPH ve PCa'nın önemli anatomik, patolojik ve genetik bağlantılarının ve buna ek olarak yeterli derecede ortaya konabilmiş etiyojistik birlikteliklerinin bulunduğunu göstermektedir. Bunun yanında bulgularımız, dihidrotestosteron düzeyleri ve inflamasyon gibi çeşitli faktörlerin karşılıklı etkileşim içinde olduğunu düşündürmektedir. Son yayınlar BPH ve PCa'nın metabolik sendromun bir parçası olduğunu hipotezini destekler niteliktedir, bununla beraber inflamasyonun hem BPH hem de PCa gelişimine katkıda bulunan ana etkenlerden biri olduğu da ortaya konmuştur. Her ne kadar bu bulguların çoğu ön bulgu niteliğinde olsa ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulursa da, bu bulgular BPH ve PCa oluşumunun altında yatan mekanizmaların gün ışığına çıkarılmasında yeni ufuklar açmaktadır.

Sonuç: Elde edilen veriler BPH ile PCa arasında epidemiyolojik ve patolojik bağlantıların bulunduğunu desteklemektedir. Bu durumların ve etki eden faktörlerin arasında bağlantı ve ilişki olduğunun belirlenmesi, BPH ve PCa'dan korunma stratejilerinde ve tedavi yaklaşımlarında temel rol oynayabilir.

1. Giriş

BPH ve PCa popülasyonda yaş artışıyla beraber etkisini artarak gösteren ana sağlık problemlerindedir. Avrupa ulusal kayıt verileri prostatın erkekte en sık kanser görülen yer olduğunu (nonmelanom deri kanserleri hariç) ve BPH'nın 50 yaş üzeri erkeklerin %62'sini etkilediğini göstermektedir (1-3). BPH ile birlikte görülen alt üriner sistem semptomları (lower urinary tract symptoms-LUTS) hayat kalitesini ciddi olarak düşürmektedir, ancak alfa bloker ve 5 alfa redüktaz inhibitörleri (5-ARI) gibi tedaviler anlamlı derecede fayda sağlamaktadır (4-7). PCa sürvisinde de son yıllarda belirgin artış sağlanmıştır: 1990-1994 yılları arasında ortalama 5 yıllık sürvi %67 iken, 2000-2002 yılları arasında bu oran %78 olarak belirlenmiştir. Ancak bu iyileşmenin, PCa tedavisindeki gelişmelere mi, yoksa PSA ve yaygın taramalar sonucunda hastalığın erken yakalanma olasılığının artmasına mı bağlı olduğu açık değildir.

Her iki durumun da etkin tedavisi öncelikle doğru tanı gerektirir ve birçok araştırma PCa'yı BPH'dan ayırt edebilme konusunda klinisyene yardımcı olabilmeyi amaçlar. Aynı zamanda her iki durum arasındaki benzerlikler ve sıkça bir arada bulunmaları, bağlantılı olup olmadıkları sorusunu gündeme getirir. Epidemiyolojik çalışmalar PCa ve BPH'nin insidans ve prevalansının yaş ilerledikçe arttığını göstermektedir. Her iki durum da hormon-bağımlıdır ve giderek artan bulgular inflamasyonun önemli bir rol üstlendiğini desteklemektedir. Ancak PCa ile BPH arasında henüz ispatlanmış nedensel bir ilişki gösterilememiştir. Transizyon zonundan gelişmiş PCa'nın BPH ile ilişkisi olabilir (belki bazı hiperplazi formları ile ilişkili olarak), ancak BPH bir premalign lezyon ya da prostat karsinomu prekürsörü olarak değerlendirilmemektedir (10).

Bu hastalıkları anlamamız konusundaki son gelişmelerin ışığında BPH ile PCa arasında potansiyel bağlantılar olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu bağlantıların açığa çıkarılması, klinik pratikte her iki durumun tedavisi açısından anlam ifade edecektir. Bu yazının amacı BPH ve PCa'nın ortak karakteristiği hakkındaki güncel verileri toparlayarak bu prosese katkıda bulunmak ve bu bulguların potansiyel klinik etkilerini ortaya koymaya çalışmaktır.

2. Bulgu edinimi

PubMed'de Boolean aramasında şu terimleri kullanarak araştırma yaptık: prostat kanseri, BPH, benign prostat hiperplazisi, inflamasyon, epidemiyoloji, insidans, preva-

lans, metabolik sendrom, sürvi, belirteç, gen, Asyalı, östrojen ve fitoöstrojen. Tüm aramalar 1980 yılından sonra ve İngilizce yayınlarla sınırlandırıldı. Ayrıca PubMed'de konuyla ilişkili yayınlar araştırıldı, referans listelerindeki anlamlı yayınlar manüel olarak bulundu ve son kongrelerde sunulan veriler de elde edilerek incelendi.

3. Bulgu sentezi

Literatür araştırmamız BPH ve PCa arasında çeşitli bağlantıların olduğunu destekleyen bulgular olduğunu ortaya koydu. Güncel veriler her iki durumun oluşmasında androjenlerin merkezi bir rol üstlendiğini, bunun yanında inflamasyonun da giderek artan oranda ana nedensel faktörlerden biri olarak ortaya çıktığını gösterdi. Metabolik sendrom BPH ve PCa gelişiminde rol oynayabilir, burada birçok genetik faktör de olaya katkıda bulunabilir.

3.1. BPH ile PCa'nın epidemiyolojik birlikteliği

Hem BPH hem de PCa yaş ilerledikçe ortaya çıkar, ancak BPH'nın PCa'ya göre daha erken geliştiğine dair bulgular vardır. 31-40 yaş arasındaki erkeklerin %8'inde BPH'nın histolojik bulguları görülür, bu oran 51-60 yaş arasındaki erkeklerde %50'ye, 61-70 yaş arasında %70'e ve 81-90 yaş arasında %90'a çıkar (11). Orta-ağır derecede LUTS ile karakterize klinik BPH 50-59 yaş arasındaki erkeklerin %25'inde, 60-69 yaş arasındakilerin %33'ünde ve 80 yaş üzerindekiilerin %50'sinde görülür (11). PCa da yaşla beraber artış gösterir, ancak bu artış BPH'ya göre 15 sene gecikmeli olmaktadır: bir İsviçre kayıt çalışmasına göre PCa insidansı 45-54 yaş arası popülasyonda 8/100.000 iken, 55-64 yaş arasında 110/100.000 bulunmuştur. 65-74 yaş arasında bu oran 424/100.000 ve 75 yaş üzerinde 883/100.000 olarak tespit edilmiştir (12). PCa'nın günümüzdeki insidansı hakkındaki bu verilerin trendi göstermede yetersiz kaldığı düşünülebilir, ancak gelişen tanı yöntemleri ve dikkatlerin bu konuya çekilmesi ile özellikle erken yaş gruplarında tanı koyma giderek artmaktadır. Ek olarak çok erken yakalanmış olan kanserlerin ne kadarının klinik anlam taşıyan kanser haline geleceği de bilinmemektedir. İsviçre kayıt çalışması her 100.000 kişide olmak üzere genel, yaşa standardize oranın 1974-1979 arasına göre 1990-1994 yılları arasında %47 arttığını, ancak aynı zaman dilimi içerisinde 45-54 yaş aralığında ise %77 arttığını göstermiştir (12). Bir Kanada çalışması yaşa standardize PCa insidans oranının 1959'dan 1989'a kadar %72 arttığını, ancak mortalitede bu duruma uygun bir artış kaydedilmediğini belirtmiştir (13).

Otopsi verileri birçok PCa'lı erkeğin prostatında BPH'nın da bulunduğunu (%83) ve bunun tüm yaş grupları için geçerli olduğunu belirtmektedir (14). PSA öncesi devirde semptomatik BPH nedeniyle TURP geçiren hastaların önemli bir kısmında (%15) insidental PCa'ya rastlanmaktaydı (15). Ancak TURP sırasında tespit edilen PCa oranı PSA devrinde çok azalmıştır. Bunun nedeni muhtemelen hastalığın daha erken dönemlerde, henüz TURP ihtiyacı olmadan yakalanmasıdır (16). Her iki durumun eş zamanlı ortaya çıkışı REDUCE (Reduction by Dutasteride in Prostate Cancer Events) çalışmasının temel verileri ile desteklenmiştir. Bu çalışmada, PSA düzeyi açısından artmış PCa riski göstergesi olarak belirlenen giriş kriterlerine sahip erkeklerde BPH prevalansının % 67 olduğu görülmüştür (17).

Bir diğer çalışmada hızlı büyüyen BPH'nın PCa için bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır (18). Yeni tespit edilmiş PCa'lı 220 erkeği kapsayan bu analiz (PSA<50 ng/ml) BPH büyüme hızı ile (prostat volümü ölçülerek elde edilen) hem PCa derecesinin hem de PSA düzeyinin anlamlı ilişkisini ortaya koymuştur (p=0.018 ve p=0.002) (18). Aynı yazarların daha sonraki bildirimlerine göre hızlı büyüyen BPH ile ileri evre hastalık (T3 vs T2) ve PCa'dan ölüm arasında da bağlantı vardır (her ikisi de p<0.001) (19, 20). Diğer bazı çalışmalarda ise büyük prostat volümünün agresif PCa'dan koruyucu etkisi olduğu belirtilmektedir. Örneğin tek merkezli radikal prostatektomi serisi üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada prostat volümü ile PCa derecesi ve evresi arasında bağlantı kurulmuştur (n=3412) (21). 45 cm³e kadar olan prostat volümünün daha yüksek oranda yüksek dereceli kanser, ekstrakapsüler yayılım, seminal vezikül invazyonu ve büyük tümör hacmi ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir. 45 cm³'ün üzerindeki prostatlarda ise bu özelliklerin tam tersi geçerlidir.

3.2. Anatomik benzerlikler

Genelde PCa periferik zondan gelişir, ancak dört vakadan biri transizyon zonundan köken alır: radikal prostatektominin histolojik incelemesinde spesimendeki adenokarsinomların %68'inin periferik zondan, %24'ünün ise transizyon zonundan kaynaklandığını görülmüştür (22). Transizyon zonu aynı zamanda BPH'nın da köken aldığı yerdir, ancak BPH periferik zona kadar uzanabilir ve hatta zaman zaman periferik zondan da kaynaklanabilir (23). İlginç olarak bir histolojik çalışmada transizyon zonu PCa'larının 1/3'ünün BPH nodülü içerisinde kaynaklandığı bildirilmiştir (14).

3.3. Hormonlar, inflamasyon, metabolik sendrom ve genetik faktörlerin BPH ve PCa'daki rolü

3.3.1. Dihidrotestosteronun rolü

Normal prostatın büyümesinde olduğu gibi, BPH ve PCa oluşumunda da androjenler esas rolü oynarlar (24, 25). 5 alfa redüktazın 2 izoenzimi (tip 1 ve tip 2) testosteronu dihidrotestosteron'a (DHT) dönüştürür, DHT da androjen reseptörlerine bağlanarak prostatta hücrel farklılaşmayı ve proliferasyonu tetikler (24). Prostatın anormal büyümesinin, hücre proliferasyonu ve hücre ölümü arasındaki DHT destekli homeostasisin bozulması, proliferatif prosesin baskın hale gelmesi ve apoptotik prosesin baskılanması sonucu olduğu düşünülmektedir (24, 25). PCa için elde edilen yeni veriler hastalığın erken evrelerinde androjen aktivitesinde bir artış olduğunu gösteren bir modeli desteklemektedir (26); iyi diferansiyeli tümörlerde androjen reseptörü büyümeyi tetikleyen genleri, büyümeyi baskılayan genleri ve hücre farklılaşma genlerini aktive etmekte, sonuçta büyüme hızının düşük olmasına yol açmaktadır. Yüksek dereceli tümöre doğru progresyonda ve metastazlarda ise proliferasyonu inhibe eden, farklılaşmayı gerçekleştiren ve apoptosisi düzenleyen androjen reseptörü hedef genlerinin selektif olarak yetersiz düzenlenmesi (down-regulation) söz konusudur (26).

DHT'nin hem PCa hem de BPH'nin oluşumundaki ana rolü, BPH tedavisinde ve potansiyel PCa korunma tedavisinde 5-ARİ'nin gelişmesine yol açmıştır. Geniş ölçekli, randomize, kontrollü çalışmalar dutasterid ve finasteridin LUTS'taki başarısını ve BPH'li erkeklerde hastalığın progresyon riskini azaltmadaki değerini göstermiştir (6, 7). PCPT (The Prostate Cancer Prevention Trial) çalışması benzer bir şekilde finasteridin BPH semptomlarını iyileştirdiğini ve aynı zamanda 7 yıl sonra PCa tespit edilme riskini %25 azalttığını belirtmektedir ($p < 0.001$ vs plasebo) (27).

3.3.2. Östrojenin rolü

Prostat büyümesi östrojen ve androjenlerin sinerjistik etkileşimlerine bağlıdır. İn vivo olarak BPH ve PCa'nın oluşması androjen ve östrojen kombinasyonuna ihtiyaç duyar, bu da prostat hastalığı patogeneğinde östrojenin önemli bir rol oynadığını gösterir. Yaşlanan erkekte prostatta östrojenin androjene oranı % 40'a yükselir ve bu durum hem BPH hem de PCa'nın doğal seyirini etkileyebilir (28).

Patolojik prostat büyümesinde östrojenin rolünü kısmen açıklayan iki durumdan söz edebiliriz; geleneksel (bol miktarda fitoöstrojen içeren) diyetle beslenen Asyalı erkek-

lerde BPH ve PCa'nın prevalansının batı tipi diyetle beslenen erkeklere göre daha düşük olması (29) ve Asya'dan Amerika'ya göç eden erkeklerde kendi ülkelerinde yaşayan soydaşlarına göre PCa'nın daha fazla görüldüğünün bilinmesi (30). Vaka kontrollü çalışmalar yüksek soya bazlı yiyecek tüketimi ile azalmış PCa riskinin ilintili olduğunu göstermiştir: 398 Çinli erkek üzerinde yapılan bir çalışmada yüksek ve düşük tofu tüketimi için Odds oranı 0.58 (% 95 CI: 0.35-0.96) bulunmuştur (31). PCa'ya diyetin etkisi karmaşıktır, ancak bazı çalışmalar yağ alımı ile balık veya iyi pişmiş et tüketiminin birer risk faktörü olduğunu bildirmektedir (32-34).

Fitoöstrojenlerin koruyucu rolleri olduğu bulgusu hem diyetle modifikasyon hem de terapötik ekstraktların diyetle eklenmesi araştırmalarına yön vermiş ve bu konudaki ön çalışmalarda umut verici sonuçlar bildirilmiştir (35, 36). İlginç olarak 49.509 Japon erkeği popülasyonu üzerinde yapılan prospektif bir çalışma, soya tüketiminin tanı konulan PCa riskinde bir azalma ile ilişkili olduğunu, ancak ilerlemiş kanser yakalama oranının arttığını, yani koruyucu etkinin bazı PCa alt tipleri üzerine spesifik olduğunu düşündürmektedir (37). BPH ve PCa'nın farklı derecelerinin oluşumunda östrojenlerin rolünü belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

3.3.3. İnflamasyonun rolü

Epidemiyolojik veriler inflamasyon (prostatit) ile BPH'nin önemli ölçüde örtüştüğünü göstermektedir. USA Sağlık Çalışanları Çalışması BPH'li erkeklerin BPH'siz erkeklere göre 7.7 kat daha fazla prostatit öyküsü bulunduğunu ve prostatit öyküsü olan erkeklerin prostatit öyküsü olmayan erkeklere göre 3.3 kat daha fazla BPH'ya yakalandıklarını bildirmiştir (38). Benzer şekilde başka bir geniş ölçekli çalışma, BPH'li erkeklerin prostatit öyküsü için Odds oranını 8.0 olarak bulmuştur ve prostatit öyküsü olanların olmayanlara göre BPH gelişme riskinin 2 kat fazla olduğunu belirtmektedir (39). Prostatit, bu çalışmada ürolojik semptomların kötüleşmesi ile de ilişkili bulunmuştur ($p < 0.0001$ vs prostatiti olmayan erkeklere göre).

MTOPS (Medical Therapy of Prostate Symptoms) çalışmasının bir biyopsi alt çalışması inflamasyonla BPH arasındaki ilişkiye işaret eder (40). Bazal biyopsi materyalinin yaklaşık % 40'ında kronik inflamatuvar infiltratlar tespit edilmiştir. Bu örneklerin ait olduğu erkeklerin PSA değerleri inflamasyon bulgusu olmayan örneklerle göre daha yüksek (3.1 vs 2.3 ng/ml) ve prostatları daha büyük (41 vs 37 ml) bulunmuştur (40). Ek olarak plasebo grubunda bulunan ve inflamatuvar infiltratı olan erkeklerde inflamasyonu olma-

yanlara göre BPH'nin daha fazla görüldüğü (% 21 vs %13.3, $p=0.08$), benzer bir şekilde semptom skorlarında ve invazif tedavilerde istatistiksel anlamı olmayan bir artış gözlemlendiği bildirilmiştir (40). Akut üriner retansiyon sadece inflamasyonu olan erkeklerde görülmüştür (% 5.6 vs % 0, $p= 0.003$).

Bu bulgular, inflamasyonun BPH oluşumu sırasında değişen doku yapısına yanıt olarak ortaya çıkmasından ziyade BPH gelişimine doğrudan katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Son nokta olarak iyi belirlenmiş ve güçlü prospektif çalışmalar, bu nedensel ilişkinin yerini belirlemede faydalı olacaktır.

Gelişen bulgular ayrıca inflamasyonun PCa patogeneziindeki rolünü de göstermektedir. Bir çalışmada, malinite açısından klinik bulguları olan erkeklerin iğne biyopsi materyallerindeki inflamasyonla serum PSA değeri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (41). 5 yıl sonra yapılan rebiyopsilerde inflamasyonu olan erkeklerde PCa % 20 oranında tespit edilirken, inflamasyonu olmayanlarda bu oran % 6 bulunmuştur. Genetik polimorfizm çalışmaları inflamasyonla PCa arasındaki ilişkiyi destekleyen sonuçlara ulaşmıştır. Örneğin enfeksiyona karşı yanıtta proteinleri kodlayan MSR1 (macrophage scavenger receptor 1) ve RNASEL (RNase L) genlerinin PCa'ya yatkınlık açısından katkıda bulunabilecekleri düşünülmektedir (42-46).

Bir diğer gen olan GSTPİ'nin (glutasyon S-transferazı kodlar) karsinogenesisine karşı koruyucu etki gösterdiği düşünülmektedir ve PCa'da etkinliği azalır (34, 47). GSTPİ'nin proliferatif inflamatuvar atrofide (PIA); basit atrofili belirgin odaklar veya inflamasyonla ilişkili post atrofik hiperplazi aktivitesi artar, bu durum muhtemelen inflamasyona karşı oluşan oksidatif strese yanıt olarak ortaya çıkmaktadır (48). PIA odaklarının bir bölümü GSTPİ hipermetilasyonu göstermektedir, bu da doğrudan veya prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) üzerinden PCa progresyonu için öngörülen mekanizmayı sağlar (49). Bir başka kanıt da 14 radikal prostatektomi örneğinden elde edilen 629 yüksek dereceli PIN'in (HGPN) histolojik incelemesi ile elde edilmiştir, buna göre HGPN ve PIA arasında sık görülen morfolojik geçişler vardır (50). Bu çalışma aynı zamanda fokal atrofi çevresinde sık olarak küçük karsinom odaklarının olduğunu göstermiştir. İlginç olarak immünohistokimyasal veriler, uzun süreli finasterid tedavisi sonrasında GSTPİ'nin benign prostat kanalları ve sekretuar asiner epitelyumda aktivite artışı gösterdiğine işaret etmektedir (51); yazarlar bu ilacın kemopreventif etkisinin, kısmen GSTPİ'nin ekspresyonunu artırarak ayarlanabileceğini speküle etmektedirler.

İnflamasyonun hem BPH hem de PCa gelişimindeki rolünü belirlemede daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır, ancak toplanan bulgular inflamasyon ve prostatik büyümenin (benign veya malign) progresif hastalık süreciyle yakından ilişkili olabileceğini desteklemektedir. İn vivo çalışmalar, artmış androjen düzeylerinin inflamatuvar karsinogenezis ile bağlantılı olduğunu ve 5-ARI kullanarak androjen blokajı yapmanın yararlı etkisini göstermiştir (52, 53).

3.3.4. Metabolik sendrom

Hem BPH hem de PCa'nın metabolik sendromun bir komponenti olduğuna dair bulgular vardır. Metabolik sendrom; visseral obezite, insülin rezistansı, dislipidemi ve hipertansiyondan oluşan aterosklerotik risk faktörleri topluluğunun varlığını tanımlayan bir terimdir (54). Hiperinsülinemi, dislipidemi, artmış kan basıncı ve obezitenin hepsi BPH ve PCa için belirlenmiş risk faktörleridir (19, 20, 55-58).

Avodart ve Tamsulosin Kombinasyon Çalışması'na (CombAT) alınan 4820 erkeğin tarama ve temel verilerinin analizi, yüksek vücut kitle indeksi kategorileri ile LUTS'un ciddiyeti, prostat volümü ve transizyon zonu volümü arasında anlamlı ilişki göstermiştir ($p<0.02$, $p<0.001$, $p<0.001$) (59). Çeşitli çalışmalar da metabolik sendromun hızlı büyüyen BPH ile ilişkili olduğunu, hızlı büyüyen BPH'nın da yavaş büyüyen BPH'ya göre PCa gelişimi açısından daha kuvvetli bir risk faktörü olduğunu bildirmektedir (18, 55, 60).

Bulgular ayrıca metabolik sendrom ve PCa progresyonu, ciddiyeti ve sonuçları arasında bir bağlantı olduğunu ortaya koymuştur. Yeni tanı konmuş 299 PCa'lı hastayı içeren bir çalışmada hiperinsülinemisi, hipertrigliseridemisi olan veya obez hastalarda yüksek dereceli PCa oluşumunun düşük dereceli PCa oluşumuna göre daha fazla olduğu gösterilmiştir ($p=0.019$, $p=0.019$ ve $p=0.044$) (20). Tip II diabetes, hiperinsülinemi ve tedavi altındaki hipertansiyon ölümcül PCa ile ilişkilidir ($p<0.035$, $p=0.004$, $p<0.023$ vs PCa'dan kurtulanlar) (19).

Kanser Korunma Çalışması II nütrisyon grubunda ($n=69.991$ erkek) BMI agresif PCa riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Obez erkeklerin ($BMI \geq 30$ kg/m^2) BMI'i 25 kg/m^2 olan erkeklere göre metastatik veya ölümcül kanser rölatif riski 1.54 olarak tespit edilmiştir (61). Bu bulgu daha önceki çalışmalarda bildirilen, obezitenin agresif PCa riskini artırdığı bilgisi ile de uyumludur (62, 63). Obezite ile ilişkili testosteron ve insülin düzeylerindeki değişiklikler, BMI'de artış ile agresif PCa riskinde artışı açıklayabilir (61). Kanser Korunma Çalışması II grubunda BMI artışı ile nonmetastatik düşük dereceli PCa riskinin azalması da ilgi çekicidir (61).

3.3.5. Genetik Değişiklikler

Malignite, proliferasyona yol açan genomik değişikliklerle karakterizedir, BPH ise normal epitelyumun aşırı büyümesi olarak görülür, her iki durumda genetik ve/veya protein değişiklikleri farklılık gösterebilir. Günümüzde malin ve benign prostat büyümesini ayırt edebilmeye yardımcı olacak genetik ve/veya protein değişikliklerini tespit etmek için oldukça fazla çalışma yapılmaktadır (64). Her iki durumda da sıkça görülen bir dizi genetik değişiklik tanımlanmıştır. 511 gen seti içeren bir mikroarray çalışması BPH ile PCa'nın genetik örtüşmesini ortaya koymuştur (65). İşlevi bilinmeyen bir dizi gen asemptomatik BPH ile diğer durumlar arasında farklılık gösterir, bunun yanı sıra bir dizi proliferasyon geni semptomatik BPH'da tespit edilmiş, onkogenler de PCa ile beraber bulunan BPH'da gösterilmiştir (65). Semptomatik BPH ve kanserli BPH sitokinlere ve inflamasyona işaret eden iki gen dizisini paylaşır, bu durum semptomatik BPH'nın asemptomatik BPH'ya göre PCa'ya daha yakın olduğunu göstermektedir (65).

Steroid hormon sentezi ve fonksiyonlarında görev alan enzimleri kodlayan genler (CYP17: insan sex steroid hormonlarının oluşumunda rol alan sitokrom P450c17a enzimini kodlar, SRDAR2: steroid alfa redüktaz tip II'yi kodlar) PCa ve BPH için potansiyel belirteç olarak dikkati çekmektedir (66, 67). PCa'lı ($n=252$) ve BPH'lı ($n=202$) Japon erkeklerle kontrol grubunun ($n=131$) kan örnekleri kullanılarak yapılan bir genotip analiz çalışmasında, BPH ve PCa'nın kontrol grubundan CYP17 geninin promotor bölgesindeki polimorfizm açısından farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur (66). Tümör derecesi, evresi veya metastaz varlığına göre genotip frekansı değişiklik göstermemektedir (66). Türk erkekleri arasında yapılan bir diğer çalışmada da aynı polimorfizm ile PCa arasında ilişki bulunamamış, ancak BPH ile ilişkisi tespit edilebilmiştir ($p=0.004$) (68). Bu çalışmada PCa ve BPH ile bağlantılı PSA geninin promotor bölgesinde bir polimorfizm bulunmuştur.

SRDAR2 polimorfizmleri (V89L, A49T) ile BPH veya PCa'nın ilişkisi 606 erkekten oluşan bir multi-etnik popülasyonda incelenmiştir (PCa'lı $n=100$, BPH'lı $n=393$ ve normal prostatlı $n=113$) (67). VV genotipi ile karşılaştırıldığında L89L genotip varlığında PCa için Odds oranı 4.47 (%95 CI: 1.24-16.18) bulunmuştur (67). Bu ilişki Latin ırkından olanlarda daha kuvvetliydi (OR: 7.26; %95 CI: 1.49-35.47). Genel popülasyonda V89L BPH ile anlamlı olmayan bir bağlantı gösterse de, Latin ırkından olanlarda bir dizi L alleli BPH riskini anlamlı ölçüde arttırmıştı (trend için

$p=0.03$). PCa ve BPH A49T polimorfizmi ile ilişkili bulunmamıştır. İsveçli erkekler üzerinde yapılan bir diğer çalışmada, SRD5A2 yüksek aktiviteli allel varyantları A49T AT ve V89L LL'nin genel popülasyona göre PCa'lı hastalarda daha sık görüldüğü saptanmıştır ($p=0.026$ ve $p=0.05$). Ancak PCa progresyonu SRD5A2 varyantlarından bağımsızdır (69)

Genlerin tekrar düzenlenmesi bir dizi kanserde ve son olarak PCa'lı hastalarda da gündeme gelmektedir. Bu gen düzenlemelerinden biri androjen kontrollü TMPRSS2 geni ve transkripsiyon faktörlerini kodlayan ets ilişkili genler (ERG) ile ilgilidir. PCa'lı hastaların %40-80'inde, PIN vakalarının %20'sinde, benign prostatik dokuda ise nadiren bu genlerin füzyonu rapor edilmiştir (70, 71). Ortalama 9 yıl takipli evre T1a/b PCa'lı 252 erkek üzerinde yapılan bir çalışmada, TMPRSS2-ERG gen füzyonu tümörün Gleason skorunun >7 olması ve PCa mortalite ve/veya metastatik hastalıkla anlamlı derecede ilişkilidir (72). TMPRSS2-ERG düzenlemesi ERG ekspresyonunun androjenik indüksiyonuna yol açar. PCa'da ERG'nin aşırı ekspresyonunun biyolojik işlevleri tam olarak anlaşılammıştır. Son çalışmalardan biri prostat tümör hücrelerinde ERG aşırı ekspresyonunun C-MYC onkogenini aktive ettiğini ve prostatik epitelyal farklılaşmayı engellediğini düşündürmektedir (73).

DNA metilasyonu gibi epigenetik prosesler bir başka gen düzenleme mekanizmasını tanımlamaktadır. PCa progresyonu sırasında sıklıkla hipermetile olan ve bu yüzden inaktif hale gelen bir dizi gen tarif edilmiştir (74). Bunlardan bazılarının tümör baskılayıcı genler olduğu (APC, RAASSF1A), diğerlerinin ise hücre siklusu düzenleyici (14-3-3σ) veya ağır metal bağlayıcı (MT1G) ya da ABC transporterleri (MDR1), glutatyon S-transferaz (GSTpi) ve glutatyon peroksidaz (GPX3) gibi proteinleri kodlayıcı özellikte olduğu düşünülmektedir. Bu genlerden bazıları (RASSF1A, 14-3-3σ, MT1G ve MDR1) BPH konusunda hipermetile durumda bulunmuştur ve bu, benign prostat dokusunda epigenetik değişim için rol üstlendiğini gösterir (74-77).

4. Sonuç

BPH ve PCa'nın iyi belirlenmiş epidemiyolojik birlikteliğine ek olarak patolojik bağlantılarını da destekleyen kanıtlar artmaktadır. Anatomik ve genetik veriler bir çok PCa'nın daha önceden var olan BPH ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

BPH büyüme hızının PCa için prognostik bir faktör olması fikri, giderek artan şekilde destek bulmaktadır: Hızlı büyüyen BPH yüksek PCa oluşum riski ile ilişkilidir, ayrıca

yüksek evreli veya dereceli kanser oluşumu olasılığını da artırmaktadır. İlginç bir şekilde 5-ARI'ler prostat volümünü küçülterek ve küçültülmüş halde tutmaya devam ederek BPH'nın altında yatan hastalığı durdururlar ve PCPT çalışmasının gösterdiği gibi 5-ARI tedavisi PCa gelişim riskini de anlamlı ölçüde düşürür.

Enflamasyon benign ve malin prostat büyümesi için iyi ortaya konmuş bir risk faktörüdür ve muhtemelen bu, BPH'dan PCa'ya progresyonda da geçerlidir. Mikroarray çalışmaları enflamasyondaki bir dizi genin BPH ve PCa ile örtüştüğünü göstermiştir. Ek olarak enflamasyonda artan androjen düzeylerinin PCa ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Toplanan veriler BPH ve PCa'yı metabolik sendromun bir parçası olarak görmemizi sağlamakta ve bunun klinik yaklaşıma yansımaları gerektiğini düşündürmektedir. Klinisyenler BPH'lı ve PCa'lı hastalarda olası tip II diyabet, hiperinsülinemi ve dislipidemi

varlığını değerlendirmeye almak zorundadır. Diğer bir açıdan metabolik sendrom karakteristiği olan hastalar yüksek PCa ve BPH riski ile karşı karşıyadır. Artmış insülin düzeyleri kısmen kuvvetli bir şekilde PCa oluşumu ile ilişkilidir ve bundan tümör agresifliği ve prognozu öngörmede potansiyel belirteç olarak yararlanılabilir.

Bu bulguların temelde bizi sınırlaması, günümüzdeki çalışmaların geniş anlamda hipotez-onaylı olmak yerine hipotez-türetmeli olmasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle doğal seyir, klinik anlam ve bu bağlantılar hakkında kesin yargıya varmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bilgilerimiz arttıkça ve BPH ile PCa'nın altta yatan patolojileri karakterize edildikçe, temel koruyucu stratejiler ve terapötik yaklaşımlar ortaya çıkacaktır. Yeni elde edilen veriler, eş zamanlı görülen bu iki hastalığın tedavi ve korunmasında potansiyel optimizasyonu sağlayabilir.

Yorum

BPH ve PCa aynı organda, aynı yaş grubunda, aynı cinste görülen ve olası birlik-teliğinden bahsedilen iki klinik durumdur. Hormonal etkileşimleri ve tedavilerinde bu durumdan yararlanılması gibi klinik pratiğe yansımış ortak özellikleri de bulunmaktadır. Yazarlar anatomik, patolojik ve genetik özelliklerinden yola çıkarak her iki hastalık arasındaki bağlantıları bulmaya çalışmışlardır. Ancak sonuç bölümünde de belirtildiği gibi hipotezler onaylı olmaktan çok kuramsal olma düzeyindedir. Bu durumun aydınlatılması ve özellikle inflamasyonun, metabolik sendromun ve genetiğin konuya katkısının belirlenmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Her ne kadar ortak noktaları bulunsa da bugün için BPH ve PCa arasında nedensel bir ilişki kurabilmenin uzağında olduğumuzu bilmekte yarar vardır.