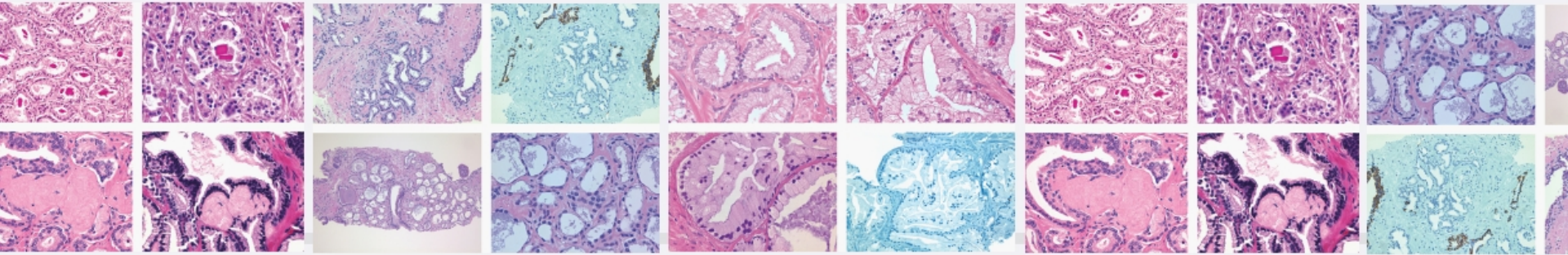


PROSTAT ADENOKARSİNOMLARINDA MAMMALIAN TARGET OF RAPAMYCIN (mTOR) YOLAĞININ PROGNOZA ETKİSİ

Uzm. Dr. Nilhan KAYA*

Prof. Dr. Kutsal YÖRÜKOĞLU*

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

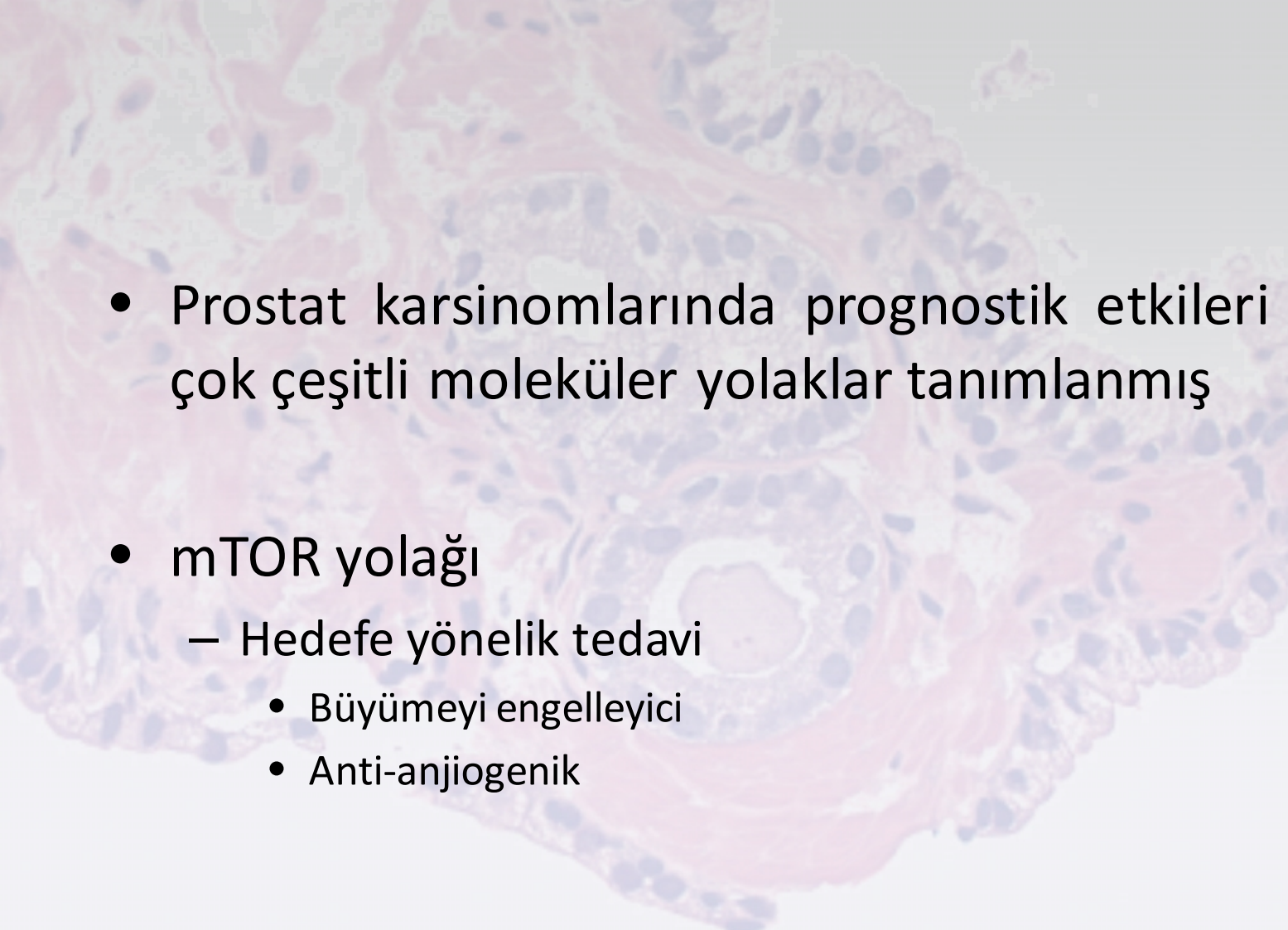


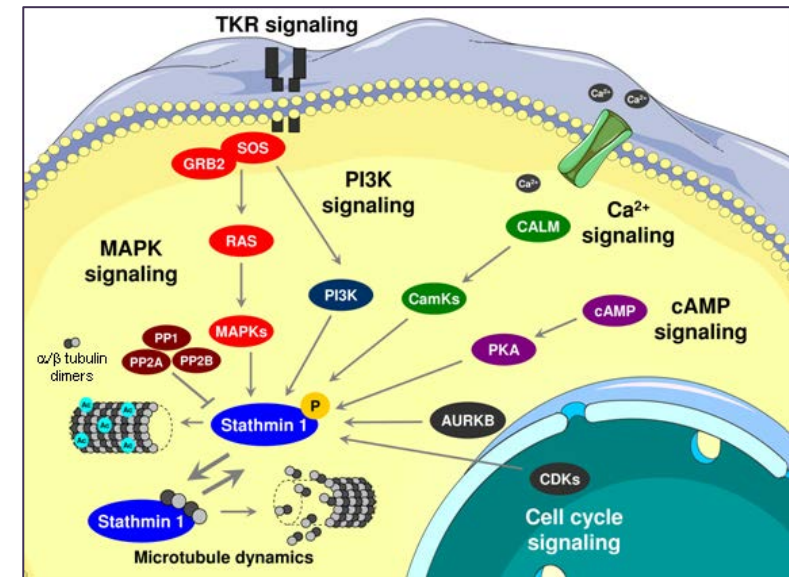
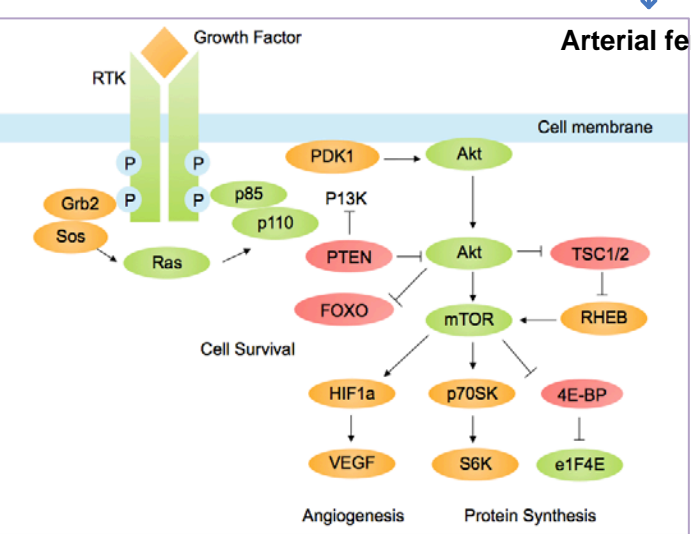
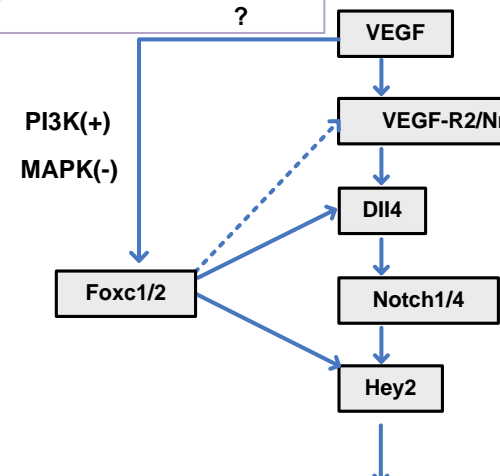
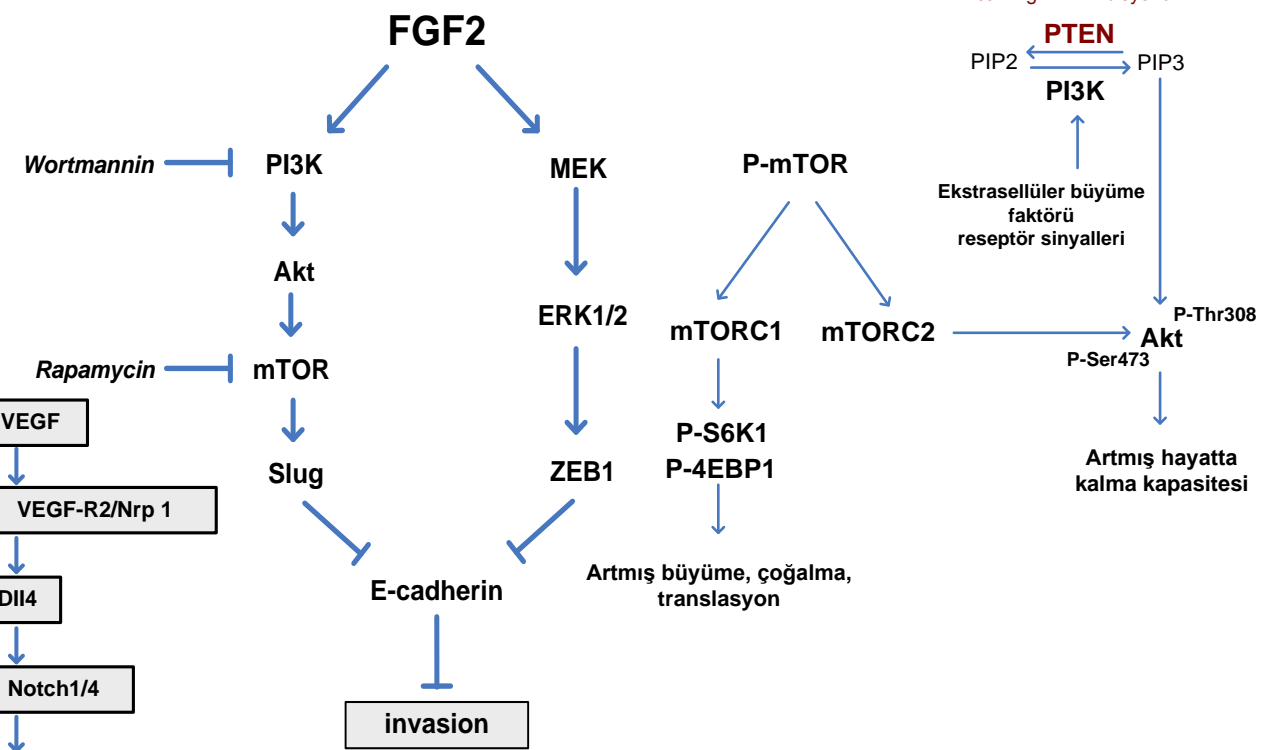
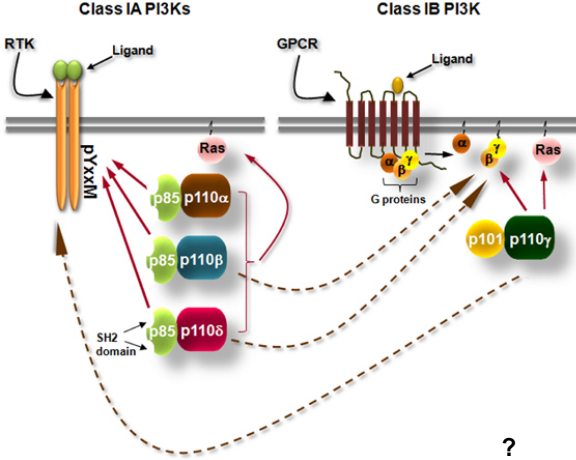
Prognostik faktörler

- Tümör hacmi
 - Gleason skoru
 - Patolojik evre
 - Cerrahi sınır pozitifliği
- } biyopside
- } radikalde

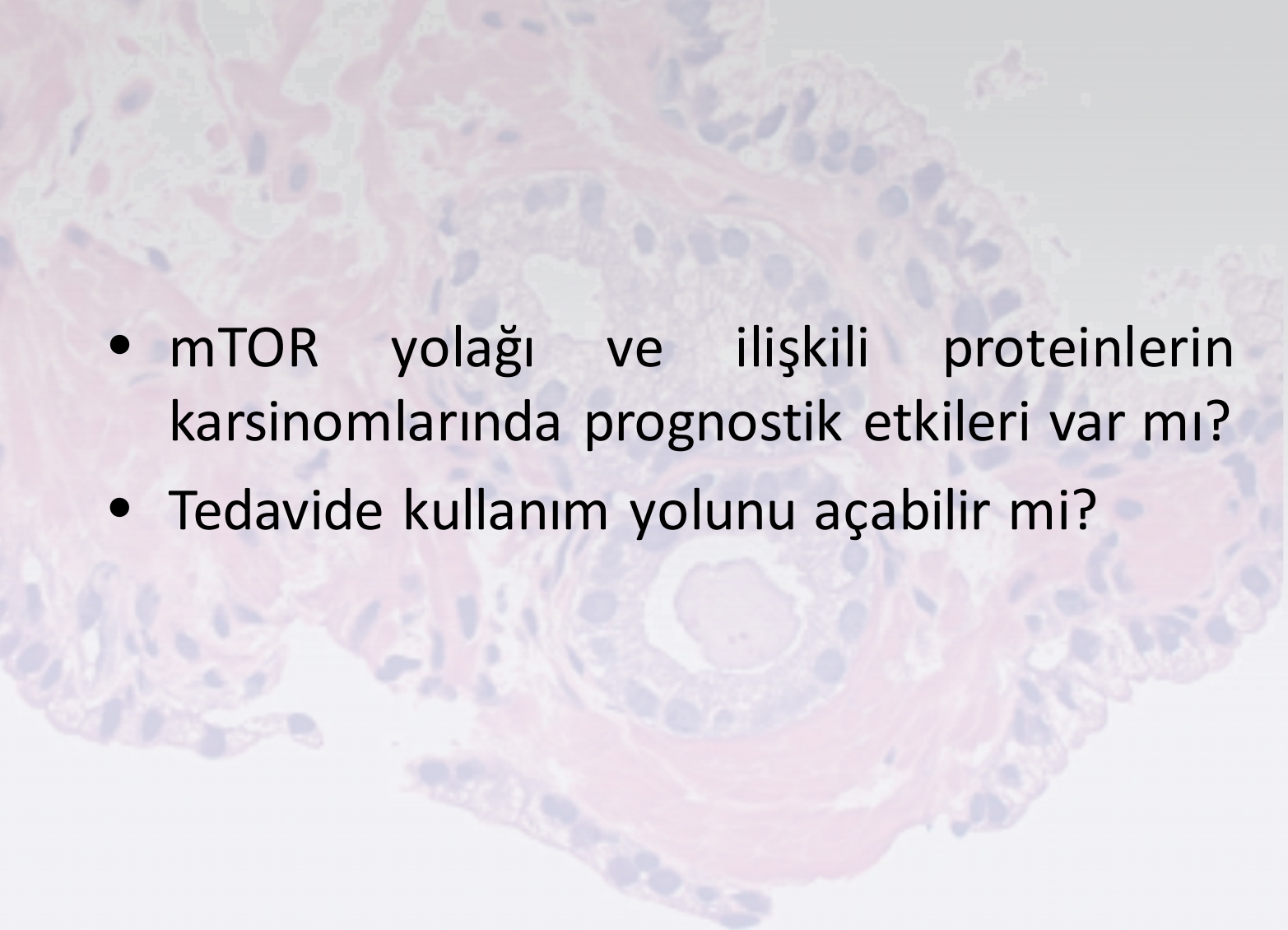
Tedavi

- Radikal prostatektomi
- Radikal radyoterapi
- Aktif izlem
- Androjen blokajı
- Kemoterapi
- Abirateron

- 
- Prostat karsinomlarında prognostik etkileri de olan çok çeşitli moleküler yollar tanımlanmış
 - mTOR yolağı
 - Hedefe yönelik tedavi
 - Büyümeyi engelleyici
 - Anti-anjiogenik

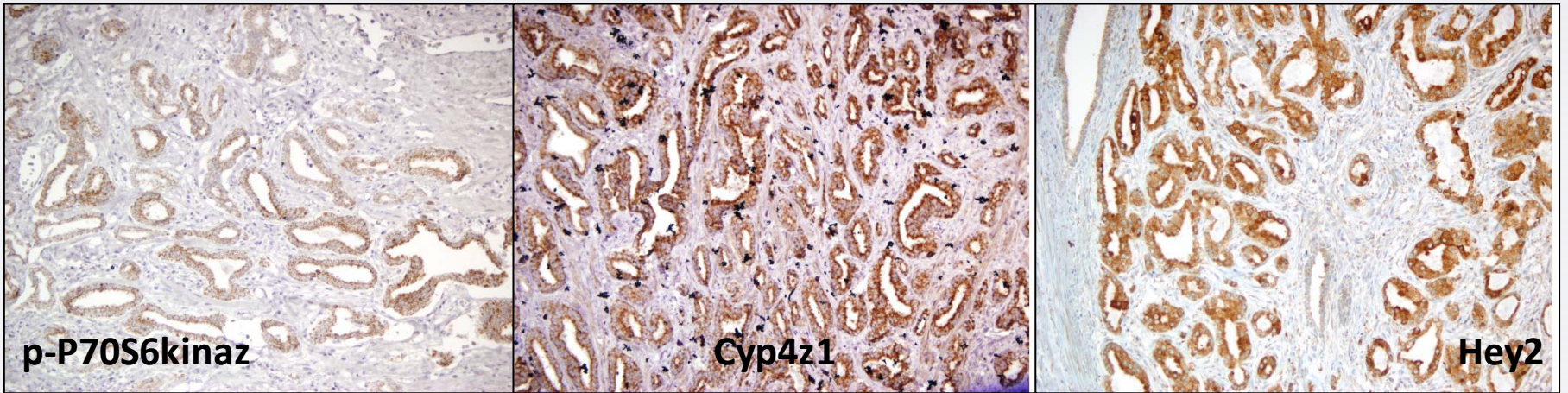
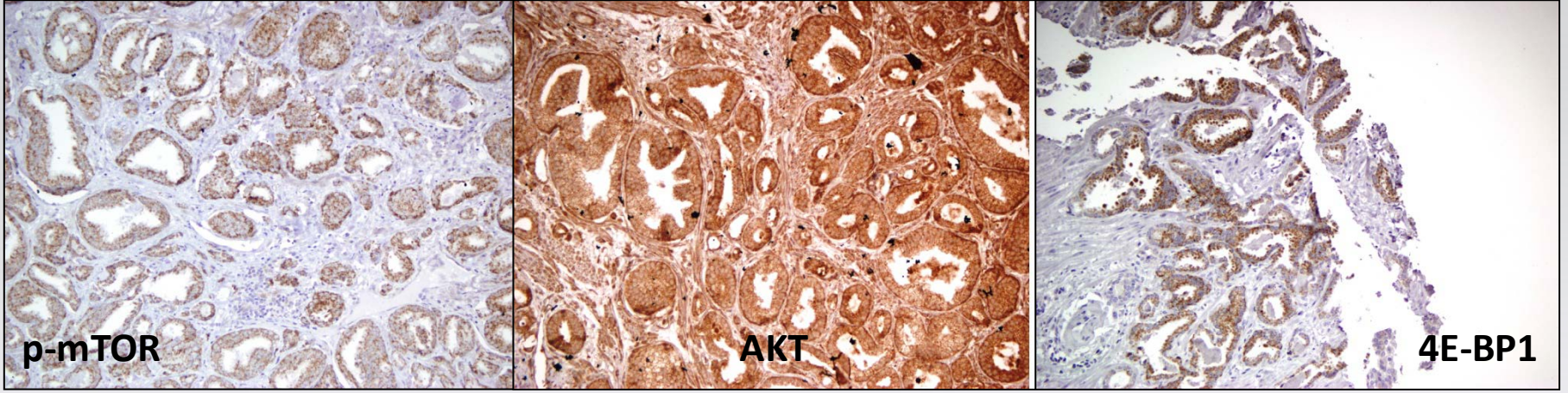


- AKT/mTOR/4E-BP1/P70S6K** yolağının aktivasyonu genel **protein translasyonu**na neden olur.
- PI3K/AKT/mTOR** sinyal kaskadı **hücre büyümesi, proliferasyonu, glukoz uptake'i** ve **hayatta kalmasının** düzenlenme mekanizmalarında doğrudan ya da dolaylı olarak önemli rol oynar .
- PTEN** kaybı **AR sinyalizasyonu** ve maksimal androjen blokajı tedavisine hücresel yanıtı değiştirir. **Kastrasyona dirençli prostat kanseri** oluşumu için önemli bir belirleyicidir.
- Stathmin**, mTOR/p70S6K yolağını düzenler.
- SİTOKROM P450-4Z1 (CYP4Z1)**, **VEGF** ekspresyonunu düzenleyerek tümör anjiogenezi ve büyümesini, PI3K/AKT aktivasyonu aracılığı ile etkiler.
- E-cadherin**, m-TOR yolağı tarafından kontrol edilen hücre-hücre adezyon proteini ve **tümör supresör etkiye** sahiptir.
- VEGF** aracılı PI3K yolağı, **Hey2** aktivasyonu ile arteriel damarlanmayı düzenler.

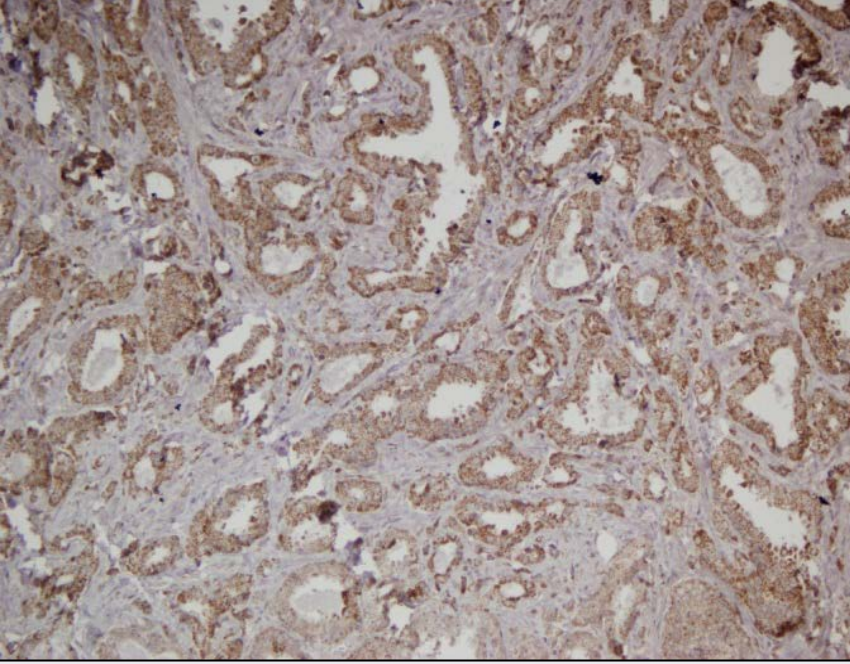
- 
- mTOR yolağı ve ilişkili proteinlerin prostat karsinomlarında prognostik etkileri var mı?
 - Tedavide kullanım yolunu açabilir mi?

- mTOR sinyal yolağı proteinleri: **AKT, p-mTOR, 4E-BP1, p-P70S6K, PIK3CA**; bu yolağı etkileyen **PTEN, Stathmin-1, Cyp4z1, E-cadherin, Hey2** proteinleri
 - 2003-2013: 389 radikal prostatektomi
 - Doku mikroarray
 - İmmunohistokimya

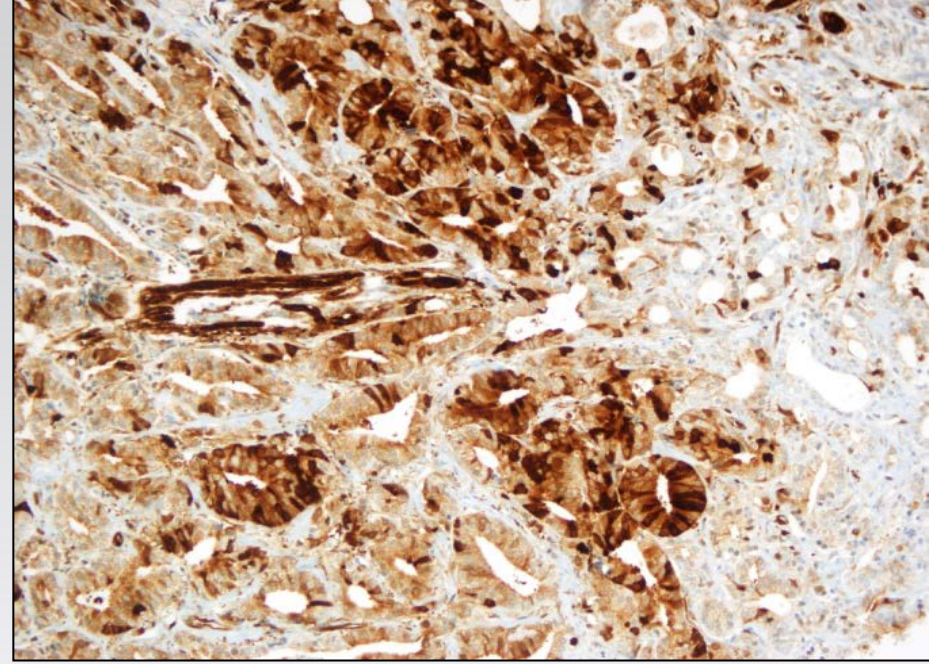




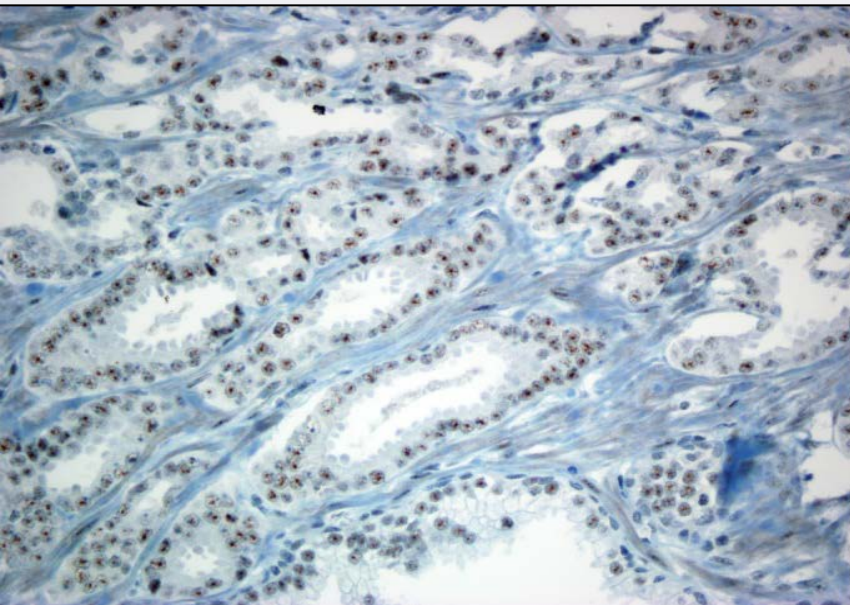
AKT1, p-mTOR, 4E-BP1, p-P70S6kinaz, Cyp4z1 ve Hey2 için sitoplazmik



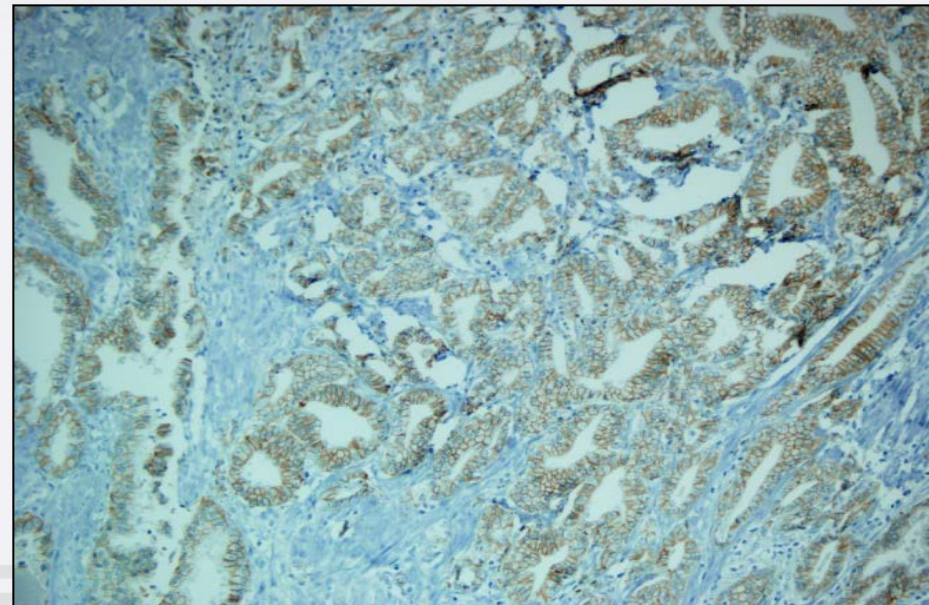
PTEN için nukleer ve sitoplazmik



Stathmin-1 için nukleer ve sitoplazmik



PIK3CA için nukleer



E-cadherin için membranöz

SKORLAMA

Yaygınlık

- 0=Boyanma yok
- 1=%0-10 hücrede
- 2=%10-50 arası hücrede
- 3=%50'den fazla hücrede

Yoğunluk

- 1=Zayıf boyanma
- 2=Orta kuvvette boyanma
- 3=Güçlü boyanma

➤ **Toplam skor = yaygınlık x yoğunluk (0-9) ***

➤ **Negatif = skor 0-3**

➤ **Pozitif = skor 4-9 ****

**Kao CS, Idrees MT, Young RH ve Ulbright TM, Solid pattern yolk sac tumor: a morphologic and immunohistochemical study of 52 cases. Am J Surg Pathol, 2012. 36(3): p. 360-7.*

***Putti TC, To KF, Hsu HC, Chan AT ve ark., Expression of epidermal growth factor receptor in head and neck cancers correlates with clinical progression: a multicentre immunohistochemical study in the Asia-Pacific region. Histopathology, 2002. 41(2): p. 144-51.*

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Analiz

- Sürekli değişkenler: bağımsız grup T testi
- Süreksiz değişkenler: Pearson ki-kare testi
- $p \leq 0.05$ anlamlı
- Biyokimyasal nüks: Cox regresyon modeli (%95 CI)

Faktörler

- Biyokimyasal nüks
- Patolojik prognostik faktörler
 - ✓ Gleason skoru
 - ✓ Evre (T ve N)
 - ✓ Tümör hacmi
 - ✓ Tersiyer patern
 - ✓ Perinöral invazyon

BULGULAR VE SONUÇLAR

- 389 olgu
- Yaş: 43-80 (60,42)
- Gleason skoru
 - 3+3=6: 15 (%29,56)
 - 3+4=7: 225 (%57,84)
 - 4+3=7: 27 (%6,94)
 - 4+4=8: 5 (%1,28)
 - 4+5=9: 5 (%1,28)
 - 5+4=9: 9 (%2,31)
 - 5+5=10: 2 (%0,51)
- Tersiyer patern (107)
 - 76: 5
 - 31: 4
- Evre
 - pT2: 256 (%65,80)
 - pT3a: 95 (%24,43)
 - pT3b, 38 (%9,77)
- Tümör hacmi: 0.01 - 20.90 cc (3.54 cc)

BULGULAR VE SONUÇLAR

- Perinöral invazyon: 310 (%79,7)
- Vasküler invazyon: 6 (%1,55)
- Cerrahi sınır pozitif: 106 (%27,25)
- Lenf nodu: 242
 - 5 met (%2)
- Takip: 350; 1-111 ay (33,52 ay)
 - Biyokimyasal nüks: 33 (%9,42)

BULGULAR VE SONUÇLAR

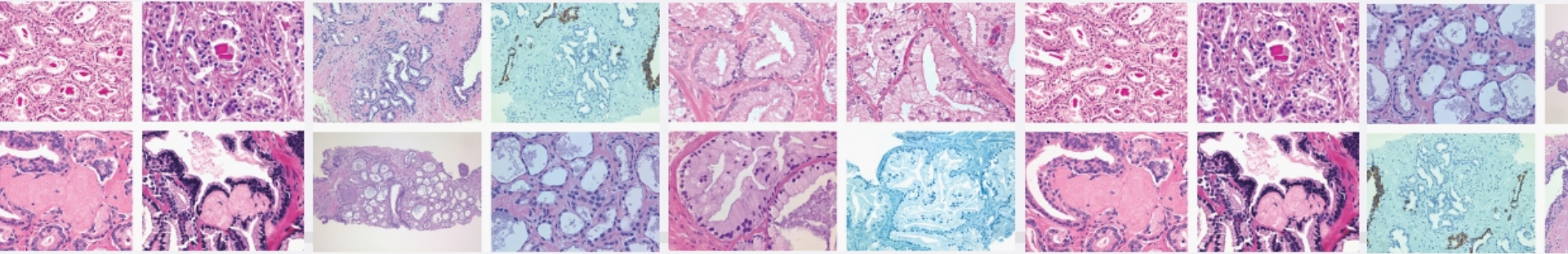
- **Biyokimyasal nüks**
 - **pT evresi (p=0,001)**
 - **Gleason skoru (p=0,000)**
 - **Cerrahi sınır pozitifliği (p=0,000)**
 - **Tümör hacmi (p=0,040)**

BULGULAR VE SONUÇLAR

- **p-P70S6K**
 - pT evresi ve Gleason skoru ($p=0,001$; $p=0,000$)
- **PTEN**
 - pT evresi ve Gleason skoru ($p=0,034$; $p=0,002$)
- **Stathmin-1**
 - pT evresi, Gleason skoru, perinöral invazyon ($p=0,007$; $p=0,002$; $p=0,001$)
- **AKT**
 - Biyokimyasal nüks ($r=-0,357$) (%64,3) ($p=0,032$)
- mTOR, 4E-BP1, PIK3CA, E-cadherin, Cyp4z1, Hey2

p-P70S6K + PTEN + Stathmin-1: Gleason skoru, pT evresi
AKT : Biyokimyasal nüks

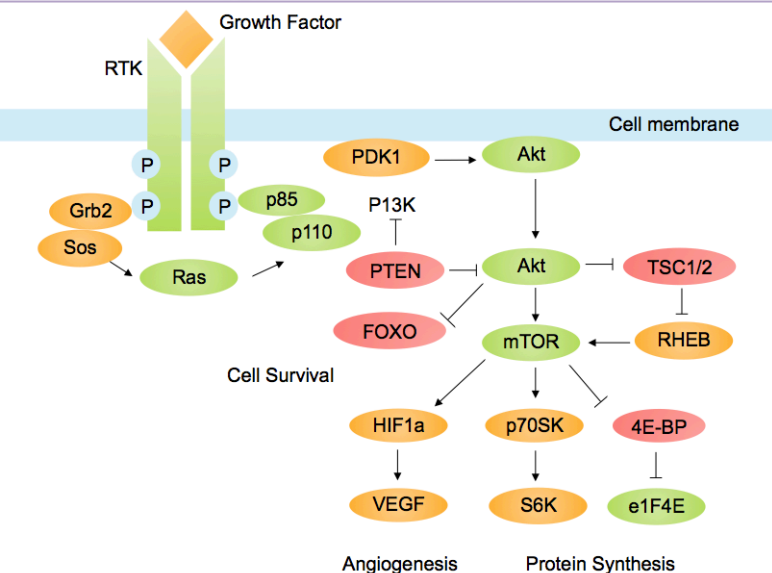
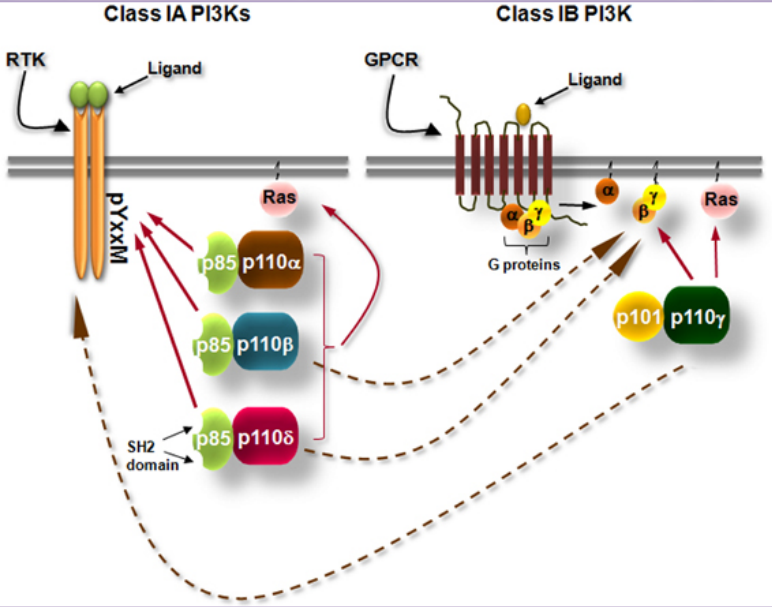
Hedefe yönelik tedaviler prostat kanserinde etkin olabilir mi?



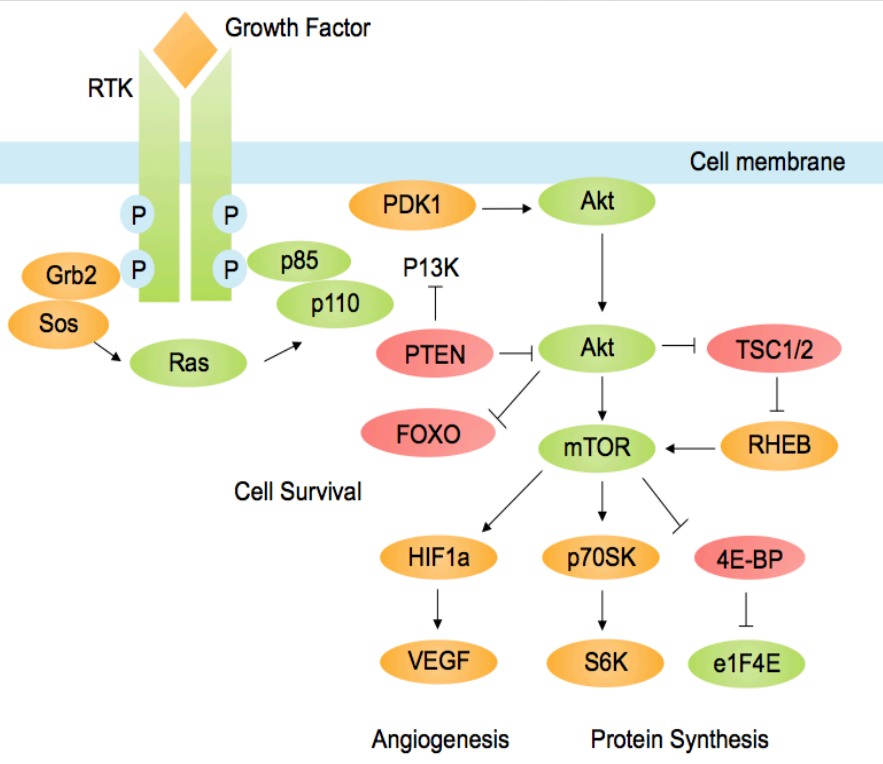


Bariř ve huzur dolu bir gelecek ümidiyle..

PI3K/AKT/mTOR/PTEN YOLAĞI



- Yolaktaki ana elemanlardan biri olan **PI3K**, inositol içeren lipidlerin fosforilasyonunu katalizleyen bir enzimdir. Aktive olmak üzere dinlenme halindeki hücrelerde sitoplazmada mevcuttur.
- p110 subuniti, **PIK3CA** geni ile kodlanırken p85, **PIK3R1** geni ile kodlanır.
- **AKT** bir serin/treonin kinazdır.
- PI3K aktivasyonu sonucu AKT uyarılır ve aktive olur. AKT aktivasyonu sonucunda hücre büyümesi, çoğalması ve canlılığı uyarılır.
- PI3K ve AKT ek olarak HIF-1 α ve VEGF aracılığı ile tümör indüklü anjiogenezi uyarır.
- AKT'nin IGF-1 aracılı ve PTEN aracılı anti-apoptotik yollarda da fonksiyonları vardır.



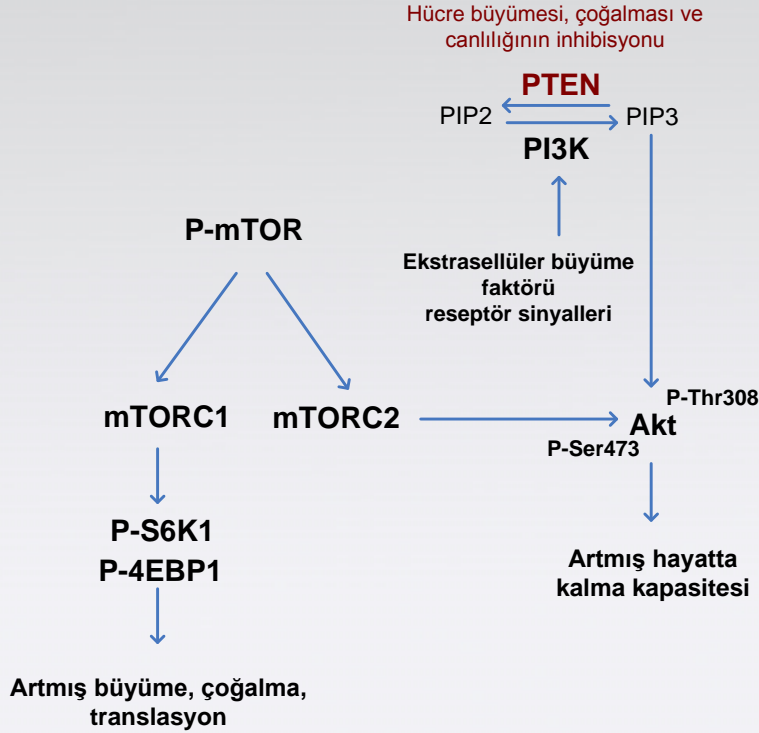
- **mTOR** proteini, anjiyogenez ve hücre döngüsü ilerlemesini kontrol eden bir serin/treonin kinazdır

- Memeli hücrelerinde PI3K ve AKT, mTOR'u aktive eder.

- p-mTOR, P70S6K ve 4E-BP1 aracılığı ile protein sentezini ve mRNA translasyonunu uyarır. Hücre döngüsünün düzenlenmesini sağlar.

SİTOKROM P450-4Z1 (CYP4Z1)

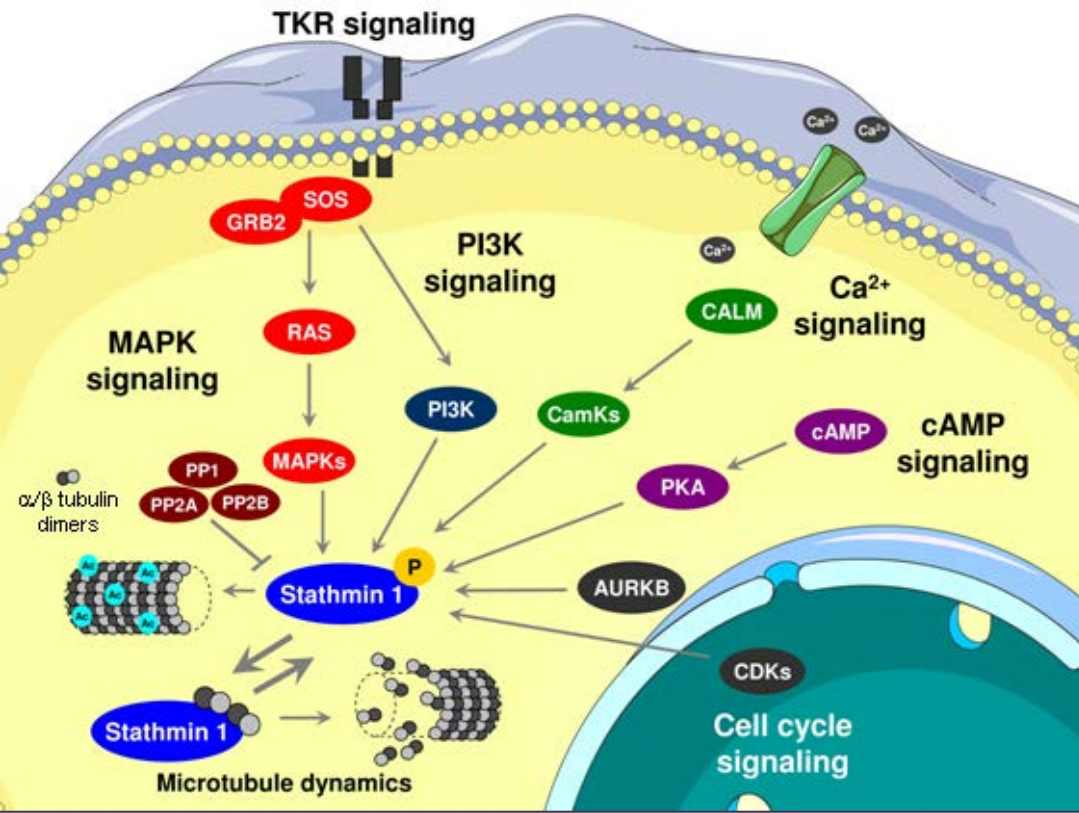
- CYP4Z1 aşırı ekspresyonunun tümör anjiyogenezini, meme ve over kanserinin büyümesini teşvik ettiği gösterilmiştir.
- Kötü prognoz ile ilişkilidir.
- Ancak tümör gelişiminde kesin rolü tam olarak bilinmemektedir.
- Gen ekspresyonu, proliferasyon, diferansiyasyon ve hayatta kalma gibi merkezi hücresel süreçleri düzenleyici rollere sahiptir.
- CYP4Z1'in overekspresyonu PIK3CA mutasyonuna sahip meme kanserlerinde görülmüştür.
- Artmış CYP4Z1 ekspresyonunun VEGF ekspresyonunu düzenleyerek tümör anjiogenezi ve büyümesini, PI3K/AKT aktivasyonu aracılığı ile etkilediği düşünülmektedir



- PTEN**, PI3K aktivitesine zıt etki oluşturur.

- PTEN kaybı AR sinyalizasyonu ve maksimal androjen blokajı tedavisine hücreyel yanıtı değiştirir. Kastrasyona dirençli prostat kanseri oluşumu için önemli bir belirleyicidir.

- PI3K düzenlenmesini düşünürsek AKT, PTEN ve mTOR'un rutin prostat kanserinde de değişmiş olması şaşırtıcı değildir.



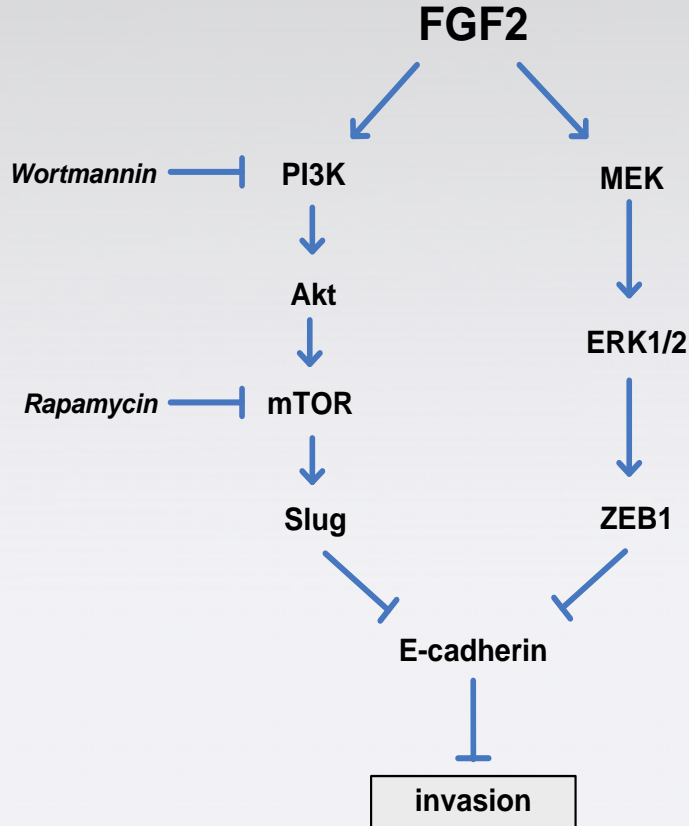
STATHMİN-1

•Stathmin, mikrotübül dinamiklerinde etkili, hücre iskelet komponentleri, hücre şekli, hareketliliği ve bölünmesini düzenleyen, hücre diferansiyasyonunda ve migrasyonunda rol oynayan sitozolik bir fosfoproteindir.

•PTEN kaybını gösterir.

- Over kanserlerinde PI3K aktivitesi ile ilişkili olabileceği ve tümör progresyonuna yol açabileceği hipotezi ileri sürülmüştür
- Stathminin inhibe olması HIF-1 ve VEGF ekspresyonu ile birlikte p70S6K fosforilasyonunu azaltır
- Bu Stathminin mTOR/p70S6K yolağını düzenlediğini gösterir.

E-CADHERİN



•E-cadherin; hücre-hücre adezyon proteini ve tümör supresör etkiye sahiptir.

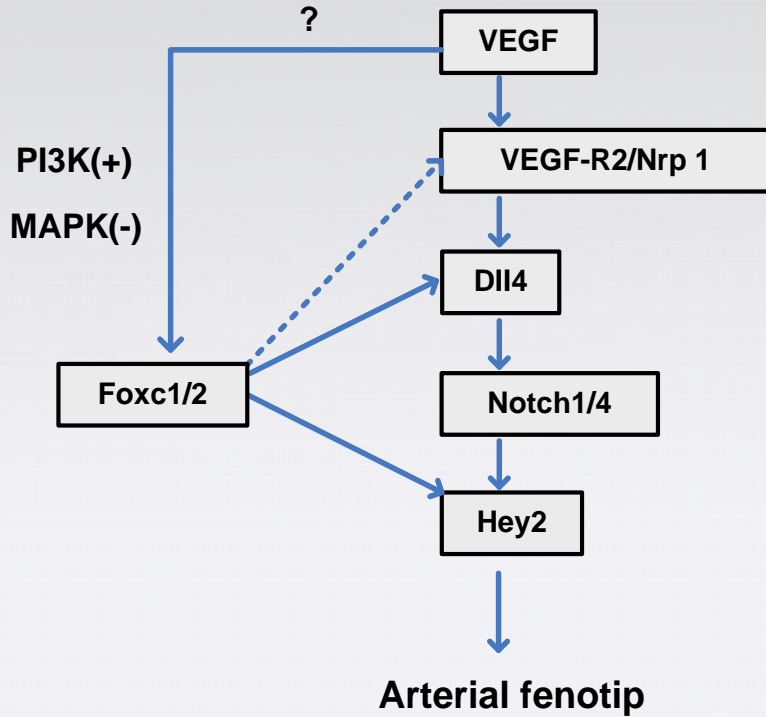
•E-cadherin kaybının prostat kanserlerinde yüksek Gleason skoru ile korele olduğu bilinmektedir.

•Bozulmuş FGF sinyalini, tümör gelişimi ve progresyonunda etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır .

•Over karsinomunda FGF2'nin PI3K/Akt/mTOR ve MAPK/ERK sinyal yolları aracılığı ile E-cadherin baskılanmasında rolü olduğu gösterilmiştir.

•mTOR yolağı inhibe olduğunda, FGF2'nin indüklediği E-cadherin inhibisyonu ve dolayısıyla hücre invazyonu bloke olur.

HEY2



- VEGF aracılı PI3K yolağının, Hey2 aktivasyonu ile arteriel damarlanmayı düzenlediği gösterilmiştir.

- Prostat kanserlerinde yapılan bir çalışmada Hey2 pozitifliğinin biyokimyasal nüks, lokal rekürrens, uzak metastaz ve adjuvan tedaviye yanıtızlıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

- Bu marker hastalık progresyonu ve saldırganlığını tahmin etmede yararlı olabilir.

- Ancak geniş çaplı çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir