

# Prostat Kanserinde İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I Reseptör Ekspresyonunun Prognostik Önemi

Aylin F. KORCUM<sup>1</sup>, Elif TEKELİ<sup>1</sup>, Gamze AKSU<sup>1</sup>, Gulgun ERDOGAN<sup>2</sup>, Akif CIFTCIOGLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

<sup>2</sup> Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Antalya, TURKEY

## ÖZET

Prostat kanserli hastalarda İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I Reseptör (IGF-IR) ekspresyonu ve prognostik önemi araştırıldı. 1999-2007 yılları arasında prostat kanseri tanısı ile radyoterapi uygulanan 59 hastanın patoloji preparatlarında IGF-IR ekspresyonu immunhistokimyasal yöntemle çalışıldı. Medyan yaş 73 (56-83) ve izlem süresi 48.3 aydı. Hastaların 43'ünde (73%) IGF-IR ekspresyonu mevcuttu. Tek değişkenli analiz sonucunda biyokimyasal hastaliksız sağ kalım, IGF-IR ekspresyonu olan, 70 yaşından küçük, Gleason skoru 8'in altında, PSA<sub>0</sub> değeri 20 ng/ml'nin altında olan hastalarda daha uzundu. Çok değişkenli analiz sonucunda PSA<sub>0</sub> değerinin 20 ng/ml'nin ve PSA<sub>2</sub> değerinin de 0.36 ng/ml'nin altında olması biyokimyasal hastaliksız sağ kalım açısından önemli bulundu. 4 yıllık genel sağ kalım %76, biyokimyasal hastaliksız sağ kalım %80, metastazsız sağ kalım ise %93'dür. Bu çalışma sonucunda, IGF-IR ekspresyonu olan hastalarda biyokimyasal hastaliksız sağ kalımın daha uzun olduğu görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat kanseri, Radyoterapi, IGF-IR ekspresyonu

## ABSTRACT

### The Prognostic Significance of the Expression of Insulin-Like Growth Factor Receptor-I in Prostate Cancer

We aimed to investigate the expression of IGF-IR in prostate cancer and to evaluate their prognostic significance. Between 1999 and 2007, the expression of IGF-IR was investigated by using an immunohistochemical approach in fifty-nine prostate cancer patients who were treated with radiotherapy. Median age was 73 (ranged 56-83) years and median follow up was 48.3 months. Forty-three patients (73%) were found be IGF-IR positive. Biochemically freedom from relapse free survival was significantly higher in patients with negative stained IGF-IR, age < 70, Gleason score < 8, PSA<sub>0</sub> value ≤ 20 ng/ml. Multivariate analysis demonstrated that PSA<sub>0</sub> value ≤ 20 ng/ml and PSA<sub>2</sub> value ≤ 0.36 ng/ml were statistically significant predictors of biochemically freedom from relapse free survival. The 4-year overall survival, biochemically freedom from relapse free and distant metastasis free survival were 76%, 80% and 93% respectively. This study demonstrated that presence of IGF-IR expression was significantly associated with better biochemically freedom from relapse free survival rates.

**Key Words:** Prostate Cancer, Radiotherapy, IGF-IR expression

## GİRİŞ

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanserdir ve başlıca morbidite ve mortalite nedenidir.<sup>1</sup> Cerrahi ve radyoterapinin (RT) başarılı sonuçlarına rağmen hastalarda gelişen yerel yineleme ve uzak metastazlar hastaların yaşam kalitelerini bozmakta ve sağ kalımlarını olumsuz etkilemektedir.<sup>1</sup> Bu nedenle son yıllarda yapılan çalışmalar prostat kanserinin gelişiminde rol oynayan moleküler faktörler üzerine yoğunlaşmış ve bu faktörleri hedefleyen özel tedavi yöntemleri geliştirilmeye başlanmıştır.<sup>2-4</sup>

Prostat kanserinde klinik TNM evresi, Gleason skoru ve serum Prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi prognozu belirlemede en önemli faktörler olarak tanımlanmıştır.<sup>5-7</sup> PSA, prostat kanseri taramasında, tanısında ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılan en önemli biyokimyasal belirteçtir. PSA, RT yanıtının takibinde de önemli bir kriterdir. Tedavi sonrası takip için PSA ikilenme zamanı, PSA düzeyinin prostat hacmine oranı, serbest ve total PSA'nın birbirine oranı gibi farklı değerlendirmeler de yapılmaktadır.<sup>8-11</sup> Ayrıca, biyopsi örneğindeki tümör yüzdesi, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı da tedaviler sonrasında oluşabilecek yinelemeler ve biyokimyasal başarısızlık açısından önemlidir.<sup>12-14</sup>

Son yıllarda, Prostat dokusunun fizyolojisi daha iyi anlaşılmış ve prostat kanseri gelişiminde genetik, moleküler, yerel büyüme faktörleri ve reseptörleri de prognostik açıdan değerlendirilmiştir. Bunlar, karyometrik faktörler, nöroendokrin diferansiyasyon gösteren hücrelerden salınan biyofaktörler, fosfoinozitol-3-fosfat, mikrodamar dansitesi, Nükleer faktör-kappa B, MIB-1 ve Ki-67 gibi proliferasyon belirteçleri, p53, EZH2 ve apoptozis ile ilgili Bcl-2 ve Bax olarak sıralanabilir.<sup>5-7,15-21</sup>

Bunlardan biri olan İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) yapı olarak proinsüline benzeyen, mitojenik özellikte bir polipeptiddir. Primer olarak karaciğerden salgılanır.<sup>19-22</sup> Hem otokrin hem de parakrin etki göstermektedir.<sup>22,23</sup> Dokularda IGF-IR ve IGF-IIR reseptörlerine bağlanırken, dolaşımda %99'u IGF bağlayıcı protein 3 (BP-3)'e bağlı olarak bulunur.<sup>22-24</sup> Biyolojik fonksiyonları ise primer olarak bir çeşit tirozin kinaz reseptörü olan ve mitojenik özellikte olan IGF-IR üzerinden olur.<sup>22-26</sup>

IGF-IR'nun beyin, meme, tiroid, böbrek, kolon, mide, karaciğer tümörlerinin ve malign melanomun

gelişiminde ve progresyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir.<sup>22-24,27-39</sup> Ayrıca kanser tedavisinde direnç gelişiminde de etkisi olduğu gösterilmiştir.<sup>40-42</sup>

IGF-IR aktivasyonunun, Prostat dokusunda yoğun proliferatif sinyaller oluşturduğu, benign hiperplazi, displazi ve karsinogenezde etkin rol oynadığı çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>22-24,30-39</sup> Ayrıca androjen bağımsız prostat kanser hücrelerinde migrasyon kapasitesini arttırmakta ve yüksek metastatik özellik kazanmasına yol açmaktadır.<sup>31</sup> IGF-IR ekspresyonu ile androjen reseptör aktivasyonu olduğu ve PSA üretiminin arttığı da gösterilmiştir.<sup>22-24,30-39</sup> Bütün bu bulgular IGF aksının prostat kanser biyolojisinde önemli rol oynadığını göstermiş ve özellikle tedaviye dirençli, metastatik prostat kanserinde IGF-IR'lerini hedefleyen moleküllerin alternatif tedavi yaklaşımı olarak değerlendirilmesini sağlamıştır.<sup>30-43</sup>

Bu çalışmada, definitif RT uygulanan prostat kanserli hastalarda IGF-I reseptör ekspresyonunun ve tedavi sonuçlarına etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

## HASTALAR VE YÖNTEM

### Hasta Grubu

Haziran 2000-Ekim 2007 tarihleri arasında, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda definitif RT uygulanan ve patoloji preparatlarına ulaşılabilen 59 prostat kanserli hasta bu çalışmada değerlendirildi. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden geriye dönük olarak elde edilen prostat kanseri doku örnekleri immunohistokimyasal boyama yöntemi kullanılarak incelendi.

### İmmunohistokimyasal Boyama

Çalışmada, prostat kanserli hastalara ait formalin ile fikse parafine gömülü dokular kullanıldı. Bu parafin bloklardan hazırlanan 4-5 µm kalınlığındaki kesitlere, immunohistokimyasal olarak "Streptoavidin-Biotin Kompleks" yöntemi ile IGF-IR antikor uygulandı. Doku kesitleri 56 derecede etüvde 1 gece bırakılıp, ardından iki kez 5'er dakika ksilolden geçirilerek deparafinize edildi. Daha sonra azalan derecelerde alkolden geçirilip distile suya alınarak rehidrate edildi. Sıcak su tankında (90 derece) EDTA buffer pH 8.0 içinde 30 dakika antijen retrieval işlemini takiben 20 dakika soğutulup PBS

içinde yıkandı. Endojen peroksidaz enzim blokajı için % 3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> solüsyonu ile kesitler 10 dakika inkübe edildi. Sonrasında zemin boyamasını engellemek için PBS içinde 20 dakika bekletildi. Kesitler oda ısısında primer antikör IGF-IR (Genetex, monoklonal 124-31, 1/50) ile kaplanarak bir gece inkübe edildi. İnkübasyon sonrası 'linking reagent' ile 15 dakika, streptoavidin ile konjuge 'horseradish peroksidaz' ile 15 dakika olmak üzere muamele edildi. Boyama diaminobenzidin ile görünür hale getirildi ve hematoksilin eozin ile zıt boyama yapılarak lamel ile kapatıldı. Değerlendirme ışık mikroskopunda ve semikantitatif olarak yapıldı. Sitoplazmik ve membranöz boyanma pozitif kabul edildi. Boyanan hücre miktarı yüzde alan olarak belirtildi, boyanma şiddeti ise hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) olarak derecelendirildi.

### **Radyoterapi**

RT tüm hastalara Lineer hızlandırıcı cihazıyla 25 MV foton enerjisi kullanılarak, 180-200 cGy fraksiyon dozuyla uygulandı. Tüm hastalardan 1 cm aralıklı Bilgisayarlı Tomografi kesitleri alındı ve kesitler üzerinde hedef hacim, rektum ve mesane belirlendi. Normal doku tolerans dozları dikkate alınarak tedavi planlaması yapıldı. Birinci aşamada klinik hedef hacim 1 olarak tanımlanan ve pelvik lenf nodlarını da içeren alana 46-50 Gy, boost aşamasında ise klinik hedef hacim 2 olarak tanımlanan ve prostat +/- seminal vezikülü içeren alana 16-20 Gy doz ile toplam 66 Gy RT uygulandı.

### **Biyokimyasal Yanıt ve IGF-IR Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

Çalışmaya alınan hastaların neoadjuvan hormonoterapi öncesi (PSA<sub>0</sub>), RT öncesi (PSA<sub>1</sub>), RT sonrası 1. ay (PSA<sub>2</sub>) ve RT sonrası 6. ay serum PSA değerleri (PSA<sub>3</sub>) geriye dönük olarak hastaların dosya kayıtlarından elde edildi. Ayrıca çalışmada biyokimyasal başarısızlık Phoenix tanımlamasına göre; hormonoterapi alan veya almayan hastalar için en düşük PSA değerinden  $\geq 2$  ng/ml artışın olması olarak kabul edildi. Hastaların, PSA<sub>0</sub>, PSA<sub>1</sub>, PSA<sub>2</sub> ve PSA<sub>3</sub> ortalamaları sırasıyla 20, 1.02, 0.36, 0.16 ng/ml'dir ve bu değerlerin altı ve üstü olmak üzere hastalar gruplanmıştır.

Çalışmada, Gleason skoru 8'in altında ve eşit-üzerinde olmak üzere iki grupta değerlendirildi. İmmu-

nohistokimyasal IGF-IR ekspresyonu da pozitif ve negatif olarak ayrıca da (-), (1+), (2+) ve (3+) olmak üzere dört gruba ayrılarak değerlendirildi.

### **İstatistiksel Yöntemler**

Hastaların IGF-IR ekspresyonunun klinik ve patolojik özelliklerle korelasyonu ki-kare testi kullanılarak analiz edildi. Klinik, patolojik ve IGF-IR ekspresyon özelliklerinin, genel sağ kalım, biyokimyasal hastaliksız ve metastazsız sağ kalıma etkisi tek değişkenli analizde Kaplan Meier, çok değişkenli analizde ise Cox regresyon yöntemi kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel analizler için SPSS 11.5 (Statistical Package for the Social Sciences Version 11.5) kullanıldı.

### **SONUÇLAR**

Çalışmada değerlendirilen 59 prostat kanserli hastanın medyan yaşı 73 (56-83) idi. Evrelere göre dağılım; 5 hasta T1 (%8), 43 hasta T2 (%73), ve 11 hasta T3 (%19) idi. Ekstrakapsüler tutulum (ECE) 9, perinöral invazyon (PNI) 13, seminal vezikül (SV) tutulumu ise 2 hastada gözlemlendi. Gleason skoru medyan 6 olarak (4-9) bulundu. Hastaların 51'ine RT öncesi neoadjuvan hormonoterapi uygulandı.

IGF-IR ekspresyonu hastaların 43'ünde pozitif, 16'sında ise negatifti. IGF-IR ekspresyonu ile yaş, T evresi, PSA değerleri, Gleason skoru, ECE, PNI ve SV tutulumu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki gösterilemedi. PSA<sub>0</sub> değeri 20 ng/ml'den fazla olan hastalarda, IGF-IR ekspresyonu istatistiksel olarak daha fazla bulundu (p= 0.03). Hastaların klinik ve patolojik özelliklerine göre IGF-IR ekspresyon durumları ve istatistiksel ilişkisi Tablo 1'de gösterildi.

Klinik ve patolojik özellikler tek ve çok değişkenli analizle değerlendirildi. Tek değişkenli analizde; 70 yaşından büyük, PSA<sub>0</sub> değeri 20 ng/ml'den ve Gleason skoru 8'den büyük olan hastalarda biyokimyasal hastaliksız sağ kalım istatistiksel anlamlı olarak kısa bulundu (p < 0.05). Çok değişkenli analizde ise PSA<sub>0</sub> değerinin 20 ng/ml'nin, PSA<sub>2</sub> değerinin de 0.36 ng/ml'nin üzerinde olmasının biyokimyasal hastaliksız sağ kalımı olumsuz etkilediği istatistiksel olarak saptandı (p < 0.05).

IGF-IR ekspresyon varlığının genel, biyokimyasal hastaliksız, metastazsız sağ kalım üzerine etkisi tek değişkenli analizde incelendiğinde; biyokimyasal hastaliksız sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p= 0.02$ ). Biyokimyasal hastaliksız sağ kalım IGF-IR ekspresyonu pozitif olan hastalarda 96 ay ve negatif olanlarda ise 71.8 aydı. Ancak çok değişkenli analizde sağ kalım açısından istatistiksel fark görülmedi (Tablo 2).

IGF-IR ekspresyonuna göre hastaların biyokimyasal hastaliksız sağ kalım eğrisi Şekil 1'de gösterildi. Medyan izlem süresi 48.3 ay ve sağ kalım 96 aydı. Takip süresince, 2 hastada uzak metastaz, 7 hastada biyokimyasal hastalık yinelemesi gelişti ve hormonoterapi başlandı. Medyan biyokimyasal yineleme gelişme süresi 29.7 (7-53) aydı. İki hasta hastalığına bağlı, 7 hasta ise hastalık dışı nedenlerle kaybedildi. Kırk üç hasta ise halen sağ ve sağlıklıdır. Medyan biyokimyasal hastaliksız sağ kalım 42.6 ay, uzak metastazsız sağ kalım ise 48.2 aydı. 4 yıllık genel sağ kalım %76, biyokimyasal hastaliksız sağ kalım %80, metastazsız sağ kalım ise %93'tü.

## TARTIŞMA

Prostat kanserinde tarama amaçlı PSA testinin kullanımının yaygınlaşması ile prostat kanseri erken evrelerde saptanabilmiş, cerrahi ve radyoterapideki teknik ilerlemeler ile hastalığa bağlı mortalite azalmıştır. Ancak buna rağmen hastalık yineleme oranlarının yüksek olması ve yaşam kalitesinin bozulması özellikle tedaviye yanıtız hastalarda moleküler hedeflere yönelik yeni tedavi yaklaşımlarının araştırılmasına neden olmuştur.<sup>2,3,40-43</sup> Bu amaçla prostat kanserinin patogenezinde rol oynayan çeşitli büyüme faktörleri ve bunların reseptörlerini hedefleyen alternatif tedavi yaklaşımları in vitro ve in vivo çalışmalarda değerlendirilmiştir.<sup>2,5-7,15-21,30-43</sup> Bu faktörlerden biri olan IGF-I ve primer reseptörü olan IGF-IR de bu güncel tedavi yaklaşımlarının en önemli hedeflerinden biri olmuştur.<sup>30-43</sup>

IGF-IR ekspresyonun artışı, prostat hücre kültürlerinde mitozu, neoplastik transformasyonu ve tümör progresyonunu indüklemiştir.<sup>20-26,30-39</sup> Anti IGF-IR antikorlarının tümör büyümesini inhibe etmesi de bu reseptörün karsinogenezdeki rolünün diğer bir kanıtıdır.<sup>40-43</sup> Ayrıca IGF-I ve IGF-IR'nün sistemik tedavilere direnç gelişiminde rol oynadığı da gösterilmiştir.<sup>19,43</sup> Hücre kültürlerinde yüksek IGF-IR

ekspresyonunun fibroblast transformasyonuna neden olduğu, apoptozisi azalttığı ve bunun sonucunda radyorezistans geliştiği de saptanmıştır.<sup>27</sup> Meme kanserinde lumpektomi sonrası adjuvan radyoterapi uygulanan hastalarda artmış IGF-IR ekspresyonunun yüksek yineleme ile birlikte olduğu gösterilmiştir.<sup>16,29,44</sup>

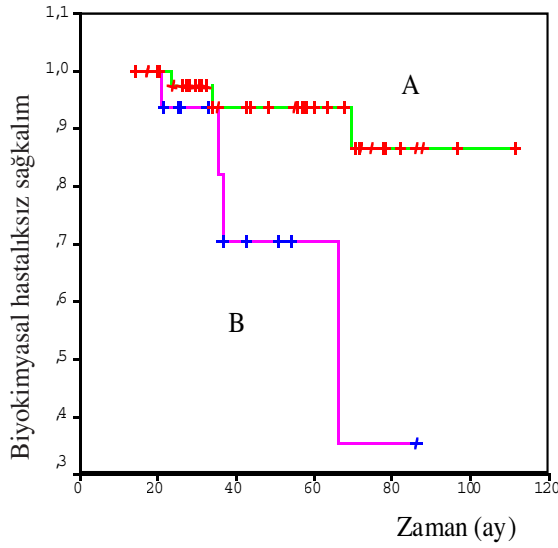
IGF-IR, diğer kanserlerde olduğu gibi prostat kanserinde de mitojenik aktivite göstermektedir.<sup>19-24,27-29,30-39,43-48</sup> Bu mitojenik aktivite androjen bağımsız prostat kanser hücrelerinin migrasyon kapasitesinin artmasıyla sonuçlanmaktadır.<sup>37</sup> Artmış IGF-IR ekspresyonunun, hormonoterapiye dirençli, agresif, metastatik potansiyeli yüksek hücre transformasyonuna neden olduğu ve kötü prognostik bir belirteç olduğu gösterilmiştir.<sup>30-39,43,44,47, 48</sup>

Çalışmamızda definif radyoterapi uygulanmış prostat kanserli hastalarda IGF-IR ekspresyonunun prognostik faktörler ve tedavi yanıtı ile ilişkisi değerlendirildi. Bu amaçla hastaların PSA0, PSA1, PSA2, PSA3 değerleri, klinik ve patolojik prognostik faktörlerin IGF-IR ekspresyonu ile ilişkisi incelendi. Yapılan bir çalışmada prostat kanserinde IGF-IR ekspresyonunun yüksek tümör grade'i ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>46</sup> Diğer bir çalışmada ise prostat dokusunda PCR yöntemi ile IGF ve reseptör ekspresyonları incelenmiştir.<sup>37</sup> IGF-IR ekspresyonunun lokal ileri evre prostat kanserli hastalarda daha düşük olduğu gösterilmiş ancak lenf nodu metastazı, grade ve serum PSA düzeyleri ile ilişki gösterilememiştir.<sup>47</sup> Çalışmamızda, hastaların 43 (%73)'ünde IGF-IR ekspresyonu görüldü. Prognostik faktörler ile ilişkisi incelendiğinde; sadece PSA0 değeri 20 ng/ml'den fazla olan hastalarda IGF-IR ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu saptandı ( $p= 0.03$ ). Bu sonuç IGF-IR ekspresyonunun kötü prognostik faktörler ile ilişkisini desteklemektedir.

Androjene dirençli ve metastatik prostat kanseri hücre kültürlerinde yapılan bir çalışmada IGF-IR ekspresyon düzeyinin arttığı ve tedaviye direncin artmış reseptör aktivasyonu ile ilişkisi gösterilmiştir.<sup>48</sup> IGF-IR ekspresyonu (3+) olan grupta RT öncesi ile sonrası 1. ve 6. ay PSA değerleri karşılaştırıldığında; erken dönemdeki etkinin 6. ayda devam etmediği görüldü. Çalışmamızın hasta sayısının sınırlı olması ve izlem süresinin kısalığı nedeniyle artmış IGF-IR ekspresyon düzeyinin tedavi direncine etkisi hakkında yorum yapabilmek güçtür.

**Tablo 1.** Hastaların prognostik özelliklerine göre IGF-IR ekspresyon varlığı

Hasta Özellikleri	IGF-IR Ekspresyonu				p
	(+)	%	(-)	%	
Yaş					
≤ 70	25	42.3	12	20.3	0.24
>70	18	30.5	4	6.7	
T Evresi					
T1	3	5	2	3.3	0.36
T2	31	52.5	12	20.3	
T3	9	15.2	2	3.3	
Gleason Skoru					
<8	38	64.4	13	22.3	0.48
≥8	5	8.4	3	22.3	
Perinöral İnvazyon					
Var	10	16.9	3	5	0.71
Yok	33	55.9	13	22.3	
Seminal Vezikül Tutulumu					
Var	1	1.6	1	1.6	0.38
Yok	42	71.1	15	25.4	
Ekstrakapsüler Yayılım					
Var	7	11.8	2	3.3	0.87
Yok	36	61	14	23.7	
Hormonoterapi					
Var	38	64.4	14	23.7	0.92
Yok	5	8.4	2	3.3	
PSA <sub>0</sub>					
≤ 20 ng/ml	30	50.8	5	8.4	0.03
>20 ng/ml	10	16.9	14	23.7	
PSA <sub>1</sub>					
≤1.02 ng/ml	22	37.3	7	11.8	0.61
>1.02 ng/ml	21	35.5	9	15.2	
PSA <sub>2</sub>					
≤0.36 ng/ml	10	16.9	3	5	0.71
>0.36 ng/ml	33	55.9	13	22.3	
PSA <sub>3</sub>					
≤0.16 ng/ml	12	20.3	3	5	0.47
>0.16 ng/ml	31	52.5	13	22.3	



**Şekil 1.** IGF-IR ekspresyonu negatif (A) ve pozitif (B) olan hastaların biyokimyasal hastalıksız sağ kalım eğrisi (p= 0.02).

Prostat kanserinde artmış başlangıç PSA değeri ve yüksek Gleason skorunun biyokimyasal hastalıksız sağ kalımı olumsuz etkilediği bilinmektedir.<sup>6-9</sup> Yetmiş yaş üzeri hastalarda sağ kalımın azaldığını gösteren bir klinik çalışmada bu fark istatistiksel anlamlı bulunmamıştır.<sup>49</sup> Çalışmamızda klinik ve patolojik faktörlerin tedavi sonuçları üzerine etkisi tek ve çok değişkenli analizde değerlendirilmiştir. Tek değişkenli analiz sonucunda; 70 yaşından büyük (p= 0.03), başlangıç PSA düzeyinin 20 ng/ml'nin (p= 0.02) ve Gleason skorunun 8'in (p= 0.02) üzerinde olmasının olumsuz etkisi biyokimyasal hastalıksız sağ kalım için istatistiksel olarak gösterildi. Çok değişkenli analiz sonucunda literatürle uyum-

lu olarak başlangıç PSA düzeyinin 20 ng/ml'nin (p= 0.04) ve RT sonrası PSA düzeyinin 0.36 ng/ml'nin (p= 0.02) üzerinde olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

IGF-IR ekspresyonu ile prognostik faktörler ve tedavi sonuçları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir.<sup>20-26,29-39,43-48</sup> Bir çalışmada IGF-IR ekspresyonu lokal yinelemeyi arttırmış ancak diğer bir çalışmada ise sağ kalımı arttırmıştır.<sup>44,46</sup> Kolorektal kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada IGF-IR ekspresyonunun karaciğer metastazına neden olduğu gösterilmiştir.<sup>49</sup> Nöroblastom ve yumuşak doku sarkomlarında ise IGF-IR ekspresyonunun iyi prognostik bir faktör olduğu ve sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir.<sup>50,51</sup> Çalışmamızda tek değişkenli analiz sonucunda; IGF-IR ekspresyonu pozitif olan hastalarda biyokimyasal hastalıksız sağ kalımın daha uzun olduğu görülmüştür. Ancak çok değişkenli analizde sağ kalım açısından istatistiksel anlamlı bir fark gösterilemedi.

Çalışmamızda medyan sağ kalım 96 ay olup medyan 48.3 ay izlem süresince 7 hastada biyokimyasal yineleme ve 2 hastada uzak metastaz gelişti. Hastalardan ikisi hastalığa bağlı, 7'si hastalık dışı nedenlerle kaybedildi. Kırk üç hasta ise halen sağ ve sağlıklıdır. Medyan biyokimyasal hastalıksız sağ kalım 42.6 ay, uzak metastazsız sağ kalım ise 48.2 aydır. Literatürle uyumlu olarak hastalarımızın 4 yıllık genel sağ kalımı %76, biyokimyasal hastalıksız sağ kalımı %80, metastazsız sağ kalımı ise %93'tür.

Sonuç olarak, IGF ve reseptörü prostat kanseri biyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Ancak çeşitli kanserlerde IGF-IR ekspresyonu ile prognostik faktörler ve tedavi sonuçları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda çarpıtıcı sonuçlar bildirilmiştir. Bu çalışma retrospektif özellikle olmakla birlikte elde

**Tablo 2.** IGF-IR ekspresyon varlığı ve ekspresyon düzeyinin genel, biyokimyasal hastalıksız ve metastazsız sağ kalım üzerine etkisinin çok ve tek değişkenli analizde değerlendirilmesi

IGF-IR Ekspresyonu		Tek değişkenli Analiz (p)	Çok değişkenli Analiz (p)
Var	Genel Sağ kalım	0.96	0.43
	Biyokimyasal Hastalıksız Sağ kalım	0.02	0.54
Yok	Hastalıksız Sağ kalım		
	Metastazsız Sağ kalım	0.44	0.91

edilen bulgular yüksek IGF-IR ekspresyonunun hem PSA yanıtını olumsuz etkilediğini hem de kötü prognostik faktörlerle ilişkisi olduğunu göstermiştir. IGF-IR ekspresyonunun prostat kanserindeki rolünün tam olarak anlaşılabilmesi için moleküler ve prospektif klinik çalışmaların yapılması ve sonuçların değerlendirilmesi gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Perez AC, Brady LW, Halperin EC. Principles and Practice of Radiation Oncology. Fifth edition. Lippincott Williams and Wilkins. 2008; 1439-1502.
2. Brodt P, Samani A, Novab R. Inhibition of the type I Insulin Like Growth Factor Receptor Expression and signalling: Novel Strategies for Antimetastatic Therapy. *Biochem Pharmacol* 60: 1101-1107, 2000.
3. Allen GW, Saba C, Armstrong EA, et al. Insulin-like growth factor-I receptor signaling blockade combined with radiation. *Cancer Res* 67: 1155-1162, 2007.
4. Trudel D, Fradet Y, Meyer F, et al. Significance of MMP-2 Expression in prostate cancer: an Immunohistochemical study. *Cancer Res* 63: 8511-8515, 2003.
5. Montironi R, Mazzucchelli R, Scarpelli M, et al. Prostate Carcinoma II: prognostic factors in prostate needle biopsies. *BJU Int* 97: 492-497, 2006.
6. Ross SJ, Jennings TA, Nazeer T, et al. Prognostic Factors in Prostate Cancer. *Am J Clin Pathol* 120 (Suppl 1): 85-100, 2003.
7. Cheng L, Bergstralh EJ, Chevillie JC, et al. Cancer volume of lymph node metastasis predicts progression in prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 22: 1491-1500, 1998.
8. Horwitz EM, Thames HD, Kuban DA, et al. Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis. *J Urol* 173: 797-802, 2005.
9. Svatek R, Schulman M, Coudhary P, Benaim E. Critical Analysis of Prostate-Specific Antigen Doubling Time Calculation Methodology. *Cancer* 106: 1047-1053, 2006.
10. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, et al. Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy. *J Urol* 172: 42-46, 2004.
11. Kupelian PA, Buchsbaum JC, Elshaikh MA, et al. Improvement in relapse-free survival throughout the PSA era in patients with localized prostate cancer treated with definitive radiotherapy: year of treatment an independent predictor of outcome. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 57: 629-634, 2003.
12. Cheng L, Jones TD, Lin H, et al. Lymphovascular invasion is an independent prognostic factor in prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 174: 2181-2185, 2005.
13. Quinn DI, Henshall SM, Brenner PC et al. Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: importance of percentage of biopsies that contain tumor and the presence of biopsy perineural invasion. *Cancer* 97: 1884-1893, 2003.
14. Vargas SO, Jirutek M, Welch WR, et al. Perineural invasion in prostate needle biopsy specimens. Correlation with extraprostatic extension at resection. *Am J Clin Pathol* 111: 223-228, 1999.
15. Domingo-Domenech J, Mellado B, Ferrer B, et al. Activation of nuclear factor-kappaB in human prostate carcinogenesis and association to biochemical relapse. *Br J Cancer* 93: 1285-1294, 2005.
16. Bachmann IM, Halvorsen OJ, Collett K, et al. EZH2 expression is associated with high proliferation rate and aggressive tumor subgroups in cutaneous melanoma and cancers of the endometrium, prostate, and breast. *J Clin Oncol* 24: 268-273, 2006.
17. Van Leenders GJ, Dukers D, Hessels D, et al. Polycomb-group oncogenes EZH2, BMI1, and RING1 are overexpressed in prostate cancer with adverse pathologic and clinical features. *Eur Urol* 52: 455-463, 2007.
18. Bankhoff H, Fixemer T. Neuroendocrine differentiation in prostate carcinoma: an unrecognized and therapy resistant phenotype. *Pathologe* 26: 453-460, 2005.
19. Casa AJ, Dearth RK, Litzenger BC, et al. The type I insulin-like growth factor receptor pathway: a key player in cancer therapeutic resistance. *Front Biosci* 13: 3273-3287, 2008.
20. Reiss K, Wang JY, Romano G, et al. Mechanisms of regulation of cell adhesion and motility by insulin receptor substrate-1 in prostate cancer cells. *Oncogene* 20: 490-500, 2001.
21. Wetterau LA, Francis JM, Liqun MA, Cohen P. Insulin like growth factor I stimulates telomerase activity in prostate cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 3354-3359, 2003.

22. Pollak M. Insulin like growth factor physiology and cancer risk. *Eur J Cancer* 36: 1224-1228, 2000.
23. Frasca F, Pandini G, Sciacca L, et al. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases. *Arch Physiol Biochem* 114: 23-37, 2008.
24. Monti S, Proietti-Pannunzi L, Sciarra A, et al. The IGF axis in prostate cancer. *Curr Pharm Des* 13: 719-727, 2007.
25. Foulstone E, Prince S, Zaccheo O, et al. Insulin Like Growth Factor ligands, receptors and binding proteins in cancer. *J Pathol* 205: 145-153, 2005.
26. Jerome L, Shiry L, Leyland-Jones B. Deregulation of the IGF axis in cancer: epidemiological evidence and potential therapeutic interventions. *Endocr Relat Cancer* 10: 561-578, 2003.
27. Alexia C, Fallot G, Lasfer M, et al. An evaluation of the role of insulin-like growth factors (IGF) and of type-I IGF receptor signalling in hepatocarcinogenesis and in the resistance of hepatocarcinoma cells against drug-induced apoptosis. *Biochem Pharmacol* 68: 1003-1015, 2004.
28. Ouban A, Muraca P, Yeatman T, Coppola D. Expression and distribution of Insulin-Like-Growth Factor-I receptor in Human Carcinomas. *Hum Pathol* 34: 803-808, 2003.
29. Resnik JL, Reichart DB, Huey K, et al. Elevated Insuline-Like growth factor I receptor autophosphorylation and kinase activity in human breast cancer. *Cancer Res* 58: 1159-1164, 1998.
30. O'Brien MF, Watson RW, Fitzpatrick JM. Insulin-like growth factor I and prostate cancer. *Urology* 58: 1-7, 2001.
31. Yu Herbert, Rohan T. Role of the Insulin-Like Growth Factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst* 92: 1472-1489, 2000.
32. Marshman E, Green KA, Flint DJ, et al. Insulin-Like growth factor binding protein 5 and apoptosis in mammary epithelial cells. *J Cell Sci* 116: 675-682, 2003.
33. Cardillo MR, Monti S, Di Silverio F, et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II and IGF type I receptor (IGFR-I) expression in prostatic cancer. *Anticancer Res* 23: 3825-3835, 2003.
34. Nickerson T, Chang F, Lorimer D, et al. In vivo progression of LACP-9 and LNCaP Prostate cancer Models to Androgene Independence is Associated with Increased Expression of Insulin Like Growth Factor I (IGF-I) and IGF-I Receptor (IGF-IR). *Cancer Res* 61: 6276-6280, 2003.
35. Ryan C, Haqq C, Simko J, et al. Expression of insulin-like growth factor-1 receptor in local and metastatic prostate cancer. *Urol Oncol* 25: 134-140, 2007.
36. Wu JD, Haugk K, Woodke L, et al. Interaction of IGF signaling and the androgen receptor in prostate cancer progression. *J Cell Biochem* 99: 392-401, 2006.
37. Montagnani Marelli M, Moretti RM, et al. Insulin-like growth factor-I promotes migration in human androgen-independent prostate cancer cells via the alphavbeta3 integrin and PI3-K/Akt signaling. *Int J Oncol* 28: 723-730, 2006.
38. Guerreiro AS, Boller D, Doepfner KT, Arcaro A. IGF-IR: potential role in antitumor agents. *Drug News Perspect* 19: 261-272, 2006.
39. Giles O, Hellawell, Gareth D.H, et al. Expression of the Type I IGF receptor is up regulated in primary prostate cancer and commonly persist in metastatic disease. *Cancer Res* 62: 2942-2950, 2002.
40. Sachdev D, Yee D. Disrupting insulin-like growth factor signaling as a potential cancer therapy. *Mol Cancer Ther* 6: 1-12, 2007.
41. Le Roith D, Helma LD. The new kid on the blockade of the IGF - IR. *Cancer Cell* 5: 201-202, 2004.
42. Andrews D, Resnicoff M, Flanders EA, et al. Results of a pilot study. Involving the use of an Antisense Oligodeoxynucleotide Directed Against the Insulin-Like Growth Factor Type I Receptor in Malignant Asyctrocyomas. *J Clin Oncol* 19: 2189-2200, 2001.
43. Wu DJ, Haugk K, Coleman I, et al. Combined in vivo effect of A12, a type 1 Insulin - Like growth factor receptor antibody, and docetaxel against prostate cancer tumors. *Clin Cancer Res* 12: 6153-6160, 2006.
44. Turner BC, Haffty BG, Narayanan L, et al. IGF-IR overexpression mediates cellular radioresistance and local breast cancer recurrence after lumpectomy and radiation. *Cancer Res* 57: 3079-3083, 1997.
45. Grimberg A. Mechanisms by which IGF-I may promote cancer. *Cancer Biol Ther* 2: 630-635, 2003.
46. Liao Y, Abel U, Grobholz R, et al. Up-regulation of insulin like growth factor axis components in human primary prostate cancer correlates with tumor grade. *Hum Pathol* 36: 1186-1196, 2005.
47. Krueckl SL, Sikes RA, Edlund NM, et al. Increased insulin-like growth factor I receptor expression and signaling are components of androgen-independent progression in a lineage-



- derived prostate cancer progression model. *Cancer Res* 64: 8620-8629, 2004.
48. Malaeb BS, Rashid HH, Lotan Y, et al. Prostate cancer disease-free survival after radical retropubic prostatectomy in patients older than 70 years compared to younger cohorts. *Urol Oncol* 25: 291-297, 2007.
  49. Nakamura M, Miyamoto S, Maeda H, et al. Low levels of insulin-like growth factor type 1 receptor expression at cancer cell membrane predict liver metastasis in Dukes' C human colorectal cancers. *Clin Cancer Res* 10: 8434-8441, 2004.
  50. Weber A, Huesken C, Bergmann E, et al. Coexpression of insulin receptor-related receptor and insulin-like growth factor 1 receptor correlates with enhanced apoptosis and dedifferentiation in human neuroblastomas. *Clin Cancer Res* 9: 5683-5692, 2003.
  51. Ahlén J, Wejde J, Brosjö O, et al. Insulin-like growth factor type 1 receptor expression correlates to good prognosis in highly malignant soft tissue sarcoma. *Clin Cancer Res* 11: 206-216, 2005.

#### **Yazışma Adresi**

Dr. Aylin Fidan KORCUM  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı  
Dumlupınar Bulvarı  
Kampus Alanı  
07059 Antalya / TÜRKİYE

Tel: (+90.242) 249 64 75

Faks: (+90.242) 227 43 24

E-posta: aylinfk07@yahoo.com  
aylinf@hotmail.com